



HAL
open science

Rôle des noyaux gris centraux dans le contrôle cognitif de l'action : impact de la maladie de Parkinson et de ses traitements

Joan Duprez

► To cite this version:

Joan Duprez. Rôle des noyaux gris centraux dans le contrôle cognitif de l'action : impact de la maladie de Parkinson et de ses traitements. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2016. Français. NNT : 2016REN1B015 . tel-01485408

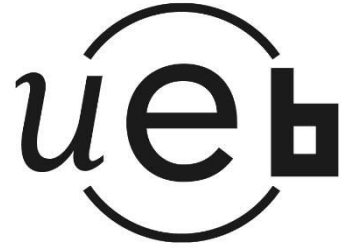
HAL Id: tel-01485408

<https://theses.hal.science/tel-01485408>

Submitted on 8 Mar 2017

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.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Biologie et Sciences de la Santé

Ecole doctorale Vie Agro Santé

présentée par

Joan Duprez

Préparée à l'unité de recherche EA 4712
« Comportement et Noyaux Gris Centraux »

**Rôle des noyaux gris
centraux dans le
contrôle cognitif de
l'action – Impact de
la Maladie de
Parkinson et de ses
traitements**

**Thèse soutenue à Rennes
le 20 octobre 2016**

devant le jury composé de :

Julie DUQUE

Professeur associé
Université Catholique de Louvain / *rapporteur*

Luc DEFEBVRE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université de Lille / *rapporteur*

Boris BURLE

Docteur en Neurosciences
Université de Provence – Aix-Marseille 1 / *examineur*

Pascal BENQUET

Maître de Conférences
Université de Rennes 1 / *examineur*

Marc VERIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université de Rennes 1 / *examineur*

Paul SAULEAU

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier
Université de Rennes 1 / *directeur de thèse*

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à adresser mes sincères remerciements à *Julie Duqué* et *Luc Defebvre*, rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi qu'à *Boris Burle*, *Pascal Benquet* et *Marc Vérin*, examinateurs. Je vous remercie d'avoir pris le temps de faire la lecture critique de ce manuscrit et de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Le travail de thèse est le plus souvent un des premiers projets scientifiques mené à bien et le travail du doctorant repose beaucoup sur le soutien et les conseils de son entourage, qu'il soit professionnel ou non. Je profite de cette occasion pour remercier tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin au cours de ces trois dernières années.

À *Paul Sauleau*, dont l'enthousiasme et le travail de titan ont constamment permis de faire évoluer ce travail. J'ai bien en mémoire notre première discussion sur un éventuel projet de thèse. Du début à la fin tu m'as fait confiance et je t'en remercie. Tu as été disponible aussi bien sur le plan professionnel que personnel et ton soutien m'a permis d'avancer sereinement. Je suis très heureux et fier d'avoir été ton *padawan*. Que la Force soit avec toi.

À *Marc Vérin*, tu m'as accueilli dans ton équipe lors de mon premier stage, et tu m'as permis d'en faire un second et de continuer à travailler au sein de l'EA pendant trois ans après cela. Je t'en serai toujours reconnaissant. Je pense donner l'avis de tous les étudiants passant à l'EA en disant que tu sais toujours éveiller notre curiosité et notre intérêt. Tu nous places dans les meilleures conditions pour réussir et je t'en remercie.

À *Jean-François Houvenaghel*, tu as été mon maître de stage lors de ma première année de Master, puis tu es devenu mon collègue et mon ami. Tu m'as beaucoup inspiré et guidé au cours de ces cinq années passées à travailler avec toi. Tu as toujours été de bon conseil et tu m'as fait aimer la recherche. J'espère que l'avenir nous réserve beaucoup d'autres projets communs. En attendant je te souhaite le meilleur.

À *Soizic Argaud*, la guerrière du rocher et la spécialiste R de l'EA, tu as énormément contribué à ce travail et je t'en suis très reconnaissant. Tu as écrit les scripts R permettant le calcul des distributions qui m'ont servis pour toutes les études de ce manuscrit. Tu as été d'un soutien à toute épreuve et ta motivation et ta faculté de travail ont été une véritable source d'inspiration.

À *Manon Auffret*, pour ton enthousiasme permanent. Toujours pleine de bonnes idées, et de vidéos rigolotes, c'était un plaisir de travailler à tes côtés. Merci pour ton regard critique, tes encouragements, et pour les moments sympathiques à Bangor et Milan. Je te souhaite toute la réussite possible pour tes projets actuels et futurs.

À *Thibaut Dondaine*, ancien doctorant de l'EA dont la faculté de lecture d'article et la culture scientifique nous ont toujours impressionnées. J'ai beaucoup apprécié nos discussions sur le contrôle cognitif, j'espère qu'il y en aura d'autres !

À *Florian Naudet*, pour tes conseils statistiques et le recul que tu sais apporter à nos études constamment avec sympathie et bonne humeur. Tu as toujours eu une piste à me donner et je ne pense pas me tromper en disant que ton aide a eu un impact *significatif*.

À tous les autres membres de l'EA 4712 « *Comportement et Noyaux Gris Centraux* » : *Gabriel, Sophie, Dominique, Florence, Murielle, Jean-Marie, Brigitte*. La multidisciplinarité de l'équipe dont vous êtes la source nous fait tous avancer. Vous avez toujours été amicaux, bienveillants et de bons conseils et je vous en suis très reconnaissant.

Aux membres de mon comité de thèse : *François Tiaho, Isabelle Corouge, Florian Naudet*, pour m'avoir permis à deux reprises de faire le bilan de mon travail et de prendre du recul sur mes résultats.

Au personnel du service de Neurologie, qui m'a énormément aidé dans l'organisation des expériences.

Je tiens également à remercier les stagiaires que j'ai pu encadrer au cours de ces trois années ; *Julie, Sina* et *Pauline*, qui m'ont apporté leur aide, notamment dans le recrutement des participants.

Je remercie chaleureusement tous les patients et les participants sains ayant pris part à nos études. J'ai été très impressionné par votre curiosité, votre motivation et votre volonté de faire avancer la recherche.

Je souhaite aussi adresser mes remerciements à *mes ami(e)s Adryan, Fanny (dite Nyny), Anna (dite Nana), Manu, Juju, Baptiste, Flavien, Laure, Lisa, Minus* et tous les autres. Pour certains familiers avec le doctorat, pour d'autres pas du tout, vous m'avez tous soutenu et écouté avec intérêt lorsque je discutais de ce sur quoi je travaillais. C'est toujours avec joie que je vous retrouve.

Je remercie chaleureusement *ma famille*, mon père, ma grand-mère, mon frère et sa famille, ainsi que la famille Benchikha et les irréductibles Duprez de la Nièvre.

Mais par-dessus tout, je tiens à remercier *Marine*, pour m'avoir supporté dans ce projet, pour avoir cru en moi et pour m'avoir aidé et encouragé tous les jours. Tout ceci n'aurait pas été possible sans toi. Avec tout mon amour.

À la mémoire de mon grand-père

AVANT-PROPOS

Ce travail de thèse d'Université a été encadré par le Dr Paul SAULEAU, Maître de Conférence Universitaire et praticien hospitalier en Neurophysiologie au sein du service des Explorations Fonctionnelles du Centre Hospitalo-Universitaire Pontchaillou de Rennes.

Nos travaux ont été réalisés au sein du service des Explorations Fonctionnelles et du service de Neurologie du Centre Hospitalo-Universitaire Pontchaillou de Rennes.

Finalement, ce travail de thèse d'Université s'appuie sur la collaboration étroite des différents membres de l'Equipe d'Accueil 4712 – « Comportement et Noyaux Gris Centraux » de l'Université de Rennes 1 dirigée par le Professeur Marc Vérin.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
AVANT-PROPOS	8
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	14
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE	22
Chapitre 1 : Le contrôle cognitif de l'action	23
1. Le contrôle cognitif	23
2. Le contrôle cognitif de l'action	24
a. Définition	24
b. Méthode d'évaluation	24
Tâches de conflit	24
La Simon task	25
L'Eriksen flanker task	27
La Stroop task	29
Tâches d'inhibition	30
La Stop task	30
La tâche de Go/No-Go	31
La tâche d'antisaccade	31
c. Résumé	32
3. Les modèles explicatifs du contrôle cognitif de l'action	33
a. Le modèle à double voie.....	33
b. Le modèle d'activation-suppression	34
Capture automatique des réponses – <i>Conditional Accuracy Functions</i>	36
Inhibition sélective – <i>Delta plots</i>	37
c. Arguments en faveur du modèle d'activation-suppression.....	38
Arguments comportementaux	38

Arguments électrophysiologiques.....	41
d. Limites du modèle d'activation-suppression et explications alternatives.....	44
4. Substrats neuronaux du contrôle cognitif de l'action.....	45
a. Description des structures.....	46
Les structures corticales	46
Les noyaux gris centraux	46
Organisation anatomique.....	46
Organisation fonctionnelle.....	47
b. Détection du conflit et adaptation	50
c. Sélection intentionnelle de l'action	51
d. Sélection impulsive – Capture de la réponse non pertinente.....	52
e. Inhibition sélective – suppression des réponses impulsives	54
f. Résumé	57
5. L'évolution des performances de contrôle cognitif de l'action avec l'âge	57
Chapitre 2 : La maladie de Parkinson et son impact sur le contrôle cognitif de l'action	59
1. La maladie de Parkinson.....	59
a. Symptômes moteurs.....	59
b. Symptômes non moteurs	60
c. Physiopathologie	61
d. Traitements.....	62
Traitements médicamenteux.....	62
Traitements chirurgicaux	63
2. L'impact de la maladie de Parkinson sur le contrôle cognitif de l'action.....	65
a. Impact dans les tâches d'inhibition.....	65
b. Impact dans les tâches de conflit.....	66
c. L'impulsivité dans la maladie de Parkinson	70
DEUXIEME PARTIE : QUESTIONS POSEES, HYPOTHESES ET DEMARCHE	72
1. Résumé.....	73
2. Questions posées.....	74
3. Démarche.....	75
4. Méthodologie commune aux différentes études.....	75

a. Tâche expérimentale	75
b. Analyse des données	77
c. Analyses statistiques	78
TROISIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES	80
Etude 1 : Evaluating cognitive action control using eye movement analysis : an oculomotor adaptation of the Simon task	81
Avant-propos	82
Conclusions.....	91
Etude 2 : Enhanced impulsive action selection in middle-aged adults – insights from an oculomotor Simon task	92
Avant-propos	93
Conclusions.....	124
Etude 3 : Impulsive oculomotor action selection in Parkinson’s disease.....	125
Avant-propos	126
Conclusions.....	158
Etude 4 : Impact de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique sur le contrôle cognitif de l’action – résultats préliminaires.....	159
QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE	169
1. Le contrôle cognitif de l’action et le modèle d’activation-suppression – un mécanisme global indépendant de la modalité de réponse ?	171
2. L’évolution des performances du contrôle cognitif de l’action avec l’âge.....	173
3. Perturbation fonctionnelle des NGC et contrôle cognitif de l’action	175
4. Contrôle cognitif de l’action et impulsivité trait	180
5. Limites.....	181
6. Perspectives	184
CONCLUSION	186
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	187

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Liste des articles en lien avec le travail de thèse

Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Naudet, F., Dondaine, T., Auffret, M., Robert, G., Drapier, D., Argaud, S., Vérin, M., Sauleau, P., 2016. Evaluating Cognitive Action Control Using Eye-Movement Analysis: An Oculomotor Adaptation of the Simon Task. *Frontiers in Human Neuroscience*. 84. doi:10.3389/fnhum.2016.00084

Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Argaud, S., Naudet, F., Dondaine, T., Auffret, M., Robert, G., Drapier, D., Vérin, M., Sauleau, P., soumis (*Frontiers in Aging Neuroscience*). Enhanced impulsive action selection in middle-aged adults - insights from an oculomotor Simon task.

Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Argaud, S., Naudet, F., Robert, G., Drapier, D., Vérin, M., Sauleau, P., soumis (*Neuropsychologia*). Impulsive oculomotor action selection in Parkinson's disease.

Liste des autres articles

Houvenaghel, J.-F., Lejeune, F., Dondaine, T., Esquevin, A., Robert, G., Péron, J., Haegelen, C., Drapier, S., Jannin, P., Lozachmeur, C., Argaud, S., **Duprez, J.**, Drapier, D., Vérin, M., Sauleau, P., 2015. Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? *PLoS ONE* 10(10). doi: 10.1371/journal.pone.0140083

Sauleau, P., Drapier, S., **Duprez, J.**, Houvenaghel, J.-F., Dondaine, T., Haegelen, C., Drapier, D., Jannin, P., Robert, G., Lejeune, F., Vérin, M., 2016. Weight Gain following Pallidal Deep Brain Stimulation: A PET Study. *PLoS ONE* 11(4). doi: 10.1371/journal.pone.015343

Houvenaghel, J.-F., **Duprez, J.**, Naudet, F., Argaud, S., Dondaine, T., Drapier, S., Robert, G., Drapier, D., Vérin, M., Sauleau, P., 2016. Influence of promised rewards on conflict resolution in healthy participants and patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 367. 38-45. doi: 10.1016/j.jns.2016.05.045.

Argaud, S., Delplanque, S., Houvenaghel, J.-F., Auffret, M., **Duprez, J.**, Vérin, M., Grandjean, D., Sauleau, P., 2016. Does Facial Amimia Impact the Recognition of Facial Emotions? An EMG Study in Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 11(7). doi:10.1371/journal.pone.0160329.

Rizzato, C., Argaud, S., Delplanque, S., Houvenaghel, J.-F., Auffret, M., **Duprez, J.**, Vérin, M., Grandjean, D., Sauleau, P., 2016. Est-ce que l'amimie faciale a un impact sur la

reconnaissance des émotions du visage ? Une étude EMG dans la maladie de Parkinson. 2016. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 46(3). 229-230.

Houvenaghel, J.-F., **Duprez, J.**, Argaud, S., Naudet, F., Dondaine, T., Robert, G., Drapier, S., Haegelen, C., Jannin, P., Drapier, D., Vérin, M., Sauleau, P., soumis (*Neuropsychologia*). Influence of subthalamic deep-brain stimulation on cognitive action control in incentive context.

Liste des communications orales

Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Argaud, S., Vérin, M., & Sauleau, P. 2016. Effects of Parkinson's disease on cognitive action control: Insights on impulsive response tendencies using an oculomotor Simon task. 2015. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, e8–e9. Milan, Italie.

Duprez, J., & Sauleau, P. Application recherche de l'eye-tracking – Evaluation d'un processus cognitif : le contrôle cognitif de l'action. 2014. 3ème Séminaire des Désordres Oculomoteurs Paris, France. En français.

Sauleau, P., & **Duprez, J.** L'eye tracking et son application dans l'évaluation d'un processus cognitif dans la maladie de Parkinson – Le contrôle cognitif de l'action. Meeting annuel de la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française (SNCLF) – L'oeil, le cerveau et au-delà. Angers, France. En français.

Argaud, S., **Duprez, J.**, Sauleau, P., & Vérin, M. Aspects non moteurs de la maladie de Parkinson _ Quels sont les apports de la recherche? Meeting Association des Parkinsoniens d'Ille et Vilaine. Rennes, France. En français.

Liste des communications affichées

Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Argaud, S., Vérin, M., & Sauleau, P. 2016. Effects of Parkinson's disease on cognitive action control: Insights on impulsive response tendencies using an oculomotor Simon task. 2015. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, e8–e9. Milan, Italie.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différentes versions de la Simon task. Modifié d'après Hommel (2011).	26
Figure 2 : Exemple d'une Simon task dans la version de Hedge & Marsh (1975). D'après van den Wildenberg et al. (2010).	27
Figure 3 : Exemple d'une Eriksen flanker task. D'après Hommel (2011).	28
Figure 4 : Exemple de la version flèche de l'Eriksen flanker task. D'après Wylie et al. (2009).	28
Figure 5 : Exemple de variante spatiale de la Stroop task. D'après Lu & Proctor (1995).	29
Figure 6 : Exemple de Stop task. D'après Ridderinkhof et al. (2010).	61
Figure 7 : Exemple de tâche d'antisaccade. Modifié d'après Watanabe & Munoz (2011). ...	32
Figure 8 : Le modèle à double voie. D'après Proctor & Lee (1995).	33
Figure 9 : Représentation schématique du modèle d'activation-suppression dans le cas d'une Simon task. D'après van den Wildenberg et al. (2010).	35
Figure 10 : Conditional Accuracy Function (CAF). Modifié d'après van den Wildenberg et al. (2010).	37
Figure 11 : Delta plot. Modifié d'après van den Wildenberg et al. (2010).	38
Figure 12 : Exemple de LRP dans une Simon task. D'après Leuthold (2011).	42
Figure 13 : Exemple d'erreur partielle ayant lieu au cours d'une situation non congruente. D'après van den Wildenberg et al. (2010).	43
Figure 14 : Exemple de delta plots issus d'une Eriksen flanker task. D'après Wylie et al. (2009).	45

Figure 15 : Coupe sagittale (A) et surface corticale (B et C). Modifié d'après Ridderinkhof et al. (2010).	46
Figure 16 : Coupes frontales présentant les principaux NGC. D'après Nolte (2008).	47
Figure 17 : Principales voies d'entrée et de sortie des NGC. D'après Nolte (2008).	48
Figure 18 : Les différentes boucles motrices et non motrices des NGC. D'après Purves et al. (2011).	50
Figure 19 : Technique de stimulation cérébrale profonde. D'après Okun (2012).	64
Figure 20 : Tâche expérimentale.	76

LISTE DES ABREVIATIONS

TR	Temps de réaction
SSRT	<i>Stop signal reaction time</i>
LRP	<i>Lateralized readiness potential</i>
CAF	<i>Conditional accuracy function</i>
EEG	Electroencéphalogramme
EMG	Electromyogramme
NGC	Noyaux gris centraux
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
TEP	Tomographie par émission de positons
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
CFI	Cortex frontal inférieur
CPFDL	Cortex préfrontal dorsolatéral
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CMS	Complexe moteur supplémentaire
AMS	Aire motrice supplémentaire
Pré-AMS	Aire motrice pré-supplémentaire
AOS	Aire oculomotrice supplémentaire
NC	Noyau caudé
NA	Noyau accumbens
GPI	Globus pallidus interne
GPe	Globus pallidus externe
NST	Noyau subthalamique
SNe	Substance noire <i>pars compacta</i>

SNr	Substance noire <i>pars reticulata</i>
GABA	Acide γ -aminobutyrique
MP	Maladie de Parkinson
UKBB	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
L-dopa	Lévodopa
I-MAO	Inhibiteurs de la mono-amine-oxydase
I-COMT	Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase
SCP	Stimulation cérébrale profonde

INTRODUCTION

Le contrôle cognitif correspond à un ensemble de mécanismes permettant d'adapter le comportement en fonction d'un but. Parmi ces mécanismes, le contrôle cognitif de l'action est un processus permettant de favoriser l'expression de comportements intentionnels en situation de conflit. En effet, lorsque l'expression d'une réponse habituelle, correspondant à des associations stimulus-réponse sur-apprises, entre en compétition avec celle d'une action intentionnelle, il devient nécessaire de supprimer le programme moteur inapproprié, automatique, au profit de l'action intentionnelle. Certains modèles ont proposé que le contrôle cognitif de l'action soit un processus dynamique au sein duquel se distinguent deux mécanismes particuliers de sélection et de suppression des actions. Les actions les plus rapides seraient les plus susceptibles d'être dirigées par les associations stimulus-réponse et le contrôle cognitif de ces associations automatiques serait le plus efficace lorsque le mécanisme de suppression des comportements inappropriés a le temps de se mettre en place. Il est aujourd'hui admis que ce processus est sous-tendu par des boucles fonctionnelles formées par des structures corticales frontales, parmi lesquelles le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex frontal inférieur, et par des structures sous-corticales, dont les noyaux gris centraux. Des changements structurels, pathologiques ou non, peuvent donc impacter directement ce processus. C'est le cas du vieillissement normal qui diminue la capacité de résoudre les situations de conflit, mais dont l'impact sur la dynamique du contrôle cognitif de l'action reste à préciser.

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative en termes de prévalence. Elle est caractérisée par la présence de symptômes moteurs et non moteurs, notamment cognitifs et limbiques. Les différents symptômes liés à la maladie de Parkinson sont directement ou indirectement liés au dysfonctionnement de boucles fonctionnelles cortico-sous-corticales motrices, associatives et limbiques faisant suite à la déplétion dopaminergique causée par la dégénérescence de la substance noire. De nombreuses thérapies, médicamenteuses ou chirurgicales, sont actuellement proposées dans le but de pallier le manque de dopamine. Ces traitements favorisent le contrôle de l'expression des symptômes moteurs, mais peuvent également moduler les symptômes non moteurs de la maladie, et notamment cognitifs.

La maladie de Parkinson, de par le dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales qu'elle entraîne, altère la capacité de contrôle cognitif de l'action. Ceci a été confirmé par plusieurs études qui ont notamment montré que la résolution des situations de conflit était plus difficile chez les patients parkinsoniens. Cependant, l'effet de la maladie et de ses traitements sur la dynamique de ce processus cognitif n'a été que peu étudié. L'objectif principal de nos

travaux, dans le cadre de cette thèse d'Université, était donc d'évaluer le contrôle cognitif de l'action, et plus particulièrement ses mécanismes dynamiques, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traitée. Un autre objectif était d'étudier l'impact du vieillissement normal sur ces mécanismes. Dans ce but, nous avons choisi de développer et de valider une adaptation d'une tâche expérimentale de conflit classique utilisant les mouvements oculaires.

Ce manuscrit développera nos travaux à travers cinq parties :

La première partie consiste en la présentation du contexte scientifique dans lequel s'inscrivent nos travaux. Cette partie est divisée en deux chapitres. Le premier porte sur le contrôle cognitif de l'action et consiste en un rappel des principales définitions et méthodes d'évaluation de ce processus. Il fait également l'objet d'une description des principaux modèles explicatifs du contrôle cognitif de l'action ainsi que des différentes structures cérébrales impliquées dans son fonctionnement. Le second chapitre porte sur la maladie de Parkinson. Il est question d'en décrire les principaux symptômes, la physiopathologie et les différents traitements proposés. Ce chapitre permet également de faire un point sur l'impact de la maladie de Parkinson et de ses traitements sur le contrôle cognitif de l'action.

La deuxième partie de ce manuscrit résume les questions posées ainsi que nos hypothèses de travail. Elle décrit également notre démarche ainsi que la méthodologie commune à nos différentes études.

La troisième partie consiste en la présentation des quatre travaux expérimentaux menés au cours de ce travail. La première de nos études a pour objectif de valider notre outil de mesure, à savoir une Simon task oculaire, auprès d'une population de participants sains, et ce dans le cadre du modèle théorique d'activation-suppression du contrôle cognitif de l'action. Les trois études suivantes utilisent cette même tâche et le modèle d'activation-suppression. Ainsi, notre seconde étude concerne l'évaluation de l'effet de l'âge sur le contrôle cognitif de l'action auprès d'une population non malade. La troisième étude consiste en l'évaluation de l'impact de la maladie de Parkinson traitée sur le contrôle cognitif de l'action. Elle s'intéresse également au lien entre les aspects dynamiques de ce processus et l'impulsivité en tant que trait de comportement. Finalement, notre quatrième étude propose d'estimer l'effet du traitement de stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique sur le contrôle cognitif de l'action. Cette dernière étude n'étant pas encore terminée, nous n'en présentons que des résultats préliminaires.

La quatrième partie est consacrée à la discussion des différents éléments apportés par nos travaux à la lumière de la littérature scientifique et évoque les limites de nos études et les perspectives de recherche qui s'en dégagent.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

CHAPITRE 1 : LE CONTROLE COGNITIF DE L'ACTION

1. Le contrôle cognitif

Le contrôle cognitif fait référence à la capacité d'organisation et de mise en œuvre des ressources mentales dans le but d'émettre des comportements appropriés aux objectifs de l'individu et au contexte environnemental. Posner & Snyder (1975) ont proposé que le contrôle cognitif permettrait de donner la priorité à certaines informations pour une prise de décision en accord avec l'intention. Cette capacité de contrôle est considérée comme étant de haut niveau et certains auteurs affirment qu'elle est nécessaire dès lors qu'un contexte d'incertitude est présent. Le contrôle cognitif servirait alors à réduire l'incertitude et à faciliter la prise de décision (Mushtaq *et al.*, 2011).

Si le monde scientifique semble s'accorder sur l'importance du contrôle cognitif dans la prise de décision et plus globalement dans la capacité à s'adapter à l'environnement, les mécanismes en jeu font, eux, encore l'objet de débats. Comme l'expliquent Mackie *et al.* (2013), l'hétérogénéité des modèles du contrôle cognitif prend notamment sa source dans les méthodes de mesure. En effet, les modèles du contrôle cognitif sont élaborés sur la base de résultats obtenus via des tâches expérimentales spécifiques qui ne sauraient informer sur la globalité de ce processus mais plutôt sur des éléments de fonctionnement exécutif distincts, tels que la capacité de *switch* (alterner entre deux consignes) ou encore de résolution du conflit. Les modèles de contrôle cognitif élaborés à partir de tels résultats fournissent des éléments de compréhension majeurs, mais qui se trouvent souvent limités à l'explication précise des fonctions mesurées par les tâches expérimentales utilisées. Ainsi, mesurer l'efficacité du contrôle cognitif revient actuellement à mesurer d'autres processus dont le fonctionnement commun et organisé permet l'adaptation du comportement en accord avec les intentions et le contexte environnemental. L'élaboration d'un modèle uniformisé de fonctionnement du contrôle cognitif relèvera certainement d'un enjeu majeur dans le champ des neurosciences cognitives.

Nous nous concentrerons, au cours de ce chapitre, à la description d'un des processus participant au contrôle cognitif, à savoir la capacité de résolution du conflit que nous nommerons par la suite le contrôle cognitif de l'action.

2. Le contrôle cognitif de l'action

a. Définition

Si nous reprenons l'argumentaire de Mackie *et al.* (2013) sur le rôle du contrôle cognitif dans la réduction de l'incertitude, le contrôle cognitif de l'action (également nommé contrôle de l'interférence ou contrôle de l'action) est mis en œuvre lors d'une situation spécifique d'incertitude au cours de laquelle il existe un conflit entre plusieurs actions alternatives. En effet, l'environnement dans lequel nous évoluons est source de nombreuses stimulations qui atteignent nos sens mais ne nécessitent pas toutes des réactions comportementales. Face à une situation particulière, certaines stimulations peuvent ne pas être pertinentes mais vont tout de même déclencher des réponses alternatives fortes qui vont entrer en compétition avec la réponse adaptée à la situation et aux intentions de l'individu. Ces alternatives fortes peuvent se présenter sous la forme d'associations stimulus-réponse sur-appprises au cours des expériences passées de l'individu. Ces réponses conditionnées peuvent se révéler avantageuses ou non en fonction du contexte dans lequel nous nous trouvons. Dans le cas où elles entraînent des réponses inappropriées à la situation ou à l'intention, nous devons être capables de les supprimer et d'émettre un comportement en accord avec nos buts. Par exemple, dans le cas de la conduite automobile, certains comportements deviennent associés à des situations particulières mais vont devoir être contrôlés dans d'autres circonstances. Lorsque nous sommes arrêtés à un feu rouge dans une file tournant à gauche à un carrefour, le passage au vert du feu de la file de droite est un signal de départ mais doit être ignoré car il n'est pas pertinent dans notre situation précise. Des exemples comme celui-ci dénotent bien l'importance de ne pas réagir de façon impulsive à des stimulations qui pourraient ne pas être pertinentes et entraîner une réponse inadaptée. Le rôle du contrôle cognitif de l'action est d'empêcher que les stimulations non pertinentes atteignent le stade de déclenchement de la réponse comportementale et de favoriser ainsi l'activation de la réponse adaptée.

b. Méthode d'évaluation

o Tâches de conflit

Le contrôle cognitif de l'action ayant pour fonction de surpasser les comportements inappropriés afin de favoriser la réponse adaptée, son évaluation expérimentale nécessite la création de situations de conflit. Le principe général des tâches expérimentales de conflit repose sur un phénomène de compatibilité entre stimulus et réponse (Fitts & Deininger, 1954). Certaines associations entre stimulus et réponses facilitent la production d'une réponse car le stimulus et la réponse renvoient au même concept. Il s'agit de l'effet de compatibilité. Pour

reprendre l'exemple donné par Kornblum *et al.* (1990), il est plus facile d'associer un chiffre quelconque (le stimulus, e.g 2) à son propre nom (la réponse, deux), qui renvoie au même concept, plutôt que de l'associer à un nom de ville (2 et Toronto). De la même manière, il est plus facile d'appuyer sur un bouton situé à notre gauche pour répondre à un stimulus présenté à gauche plutôt que d'appuyer sur le bouton de droite. Kornblum *et al.* (1990) ont proposé que l'effet de compatibilité dépende directement du degré de similarité, ou de chevauchement, entre les caractéristiques, ou dimensions, du stimulus et de la réponse (*dimensional overlap*). Les associations compatibles permettent des réponses appropriées rapides alors que les associations stimulus-réponses dont les dimensions ne se chevauchent pas vont entraîner des réponses plus lentes et des erreurs.

De plus, dans le cas d'un stimulus et d'une réponse montrant un chevauchement de dimensions, deux types de situations peuvent apparaître. La situation est non-congruente lorsque le sens associé au stimulus et celui associé à la réponse est différent. C'est le cas dans l'association 2-sept. À l'inverse, la situation est congruente lorsque le sens du stimulus et de la réponse correspondent, par exemple dans l'association 2-deux. La situation non-congruente conduit à des réponses plus lentes et à davantage d'erreurs. Il s'agit de l'effet de congruence.

Au cours des tâches expérimentales dites de conflit, il est possible d'associer un degré de pertinence à une dimension précise du stimulus ou de la réponse. Le participant devra ainsi répondre en fonction de la dimension pertinente et ignorer les potentielles autres dimensions non pertinentes qui peuvent être en chevauchement avec celle de la réponse (ou du stimulus), et donc déclencher des réponses alternatives fortes et inappropriées.

Kornblum & Lee (1995) ont proposé une taxonomie divisant les tâches classiques présentant un effet de compatibilité en différents types selon les différentes combinaisons de chevauchement et de pertinence entre les dimensions du stimulus et de la réponse. Nous allons présenter certaines de ces tâches, qui ont été à la base d'un grand nombre d'études sur la résolution des situations de conflit, dans le but de mettre en avant leurs différences du point de vue des critères de chevauchement de Kornblum & Lee.

- La Simon task

Dans sa forme initiale, la Simon task a été proposée par Simon & Rudell (1967). Au cours de cette première version, les participants devaient répondre en appuyant sur un bouton de gauche ou de droite en fonction du mot « gauche » ou « droite » présenté sous forme de son par un haut-parleur situé à gauche ou à droite de façon aléatoire (Figure 1A). La présentation du mot « gauche » dans le haut-parleur de droite (situation non-congruente) entraînait une

augmentation des temps de réaction (TR). Cependant cette première Simon task relève d'une complexité différente de la version prototypique qui a été utilisée deux ans plus tard. En effet, dans la version de Simon & Rudell, il y avait un chevauchement entre la dimension non pertinente du stimulus (sa position spatiale) et la réponse (la position spatiale du bouton), mais également entre la dimension pertinente du stimulus (sa sémantique) et la réponse. La version la plus utilisée de la Simon task ne présente qu'un chevauchement entre la dimension non pertinente du stimulus et la réponse. Ainsi, dans la version de Simon (1969), le stimulus a été remplacé par un son dont la hauteur du ton (grave ou aigu) était la dimension pertinente (Figure 1B). Les participants devaient par exemple répondre avec le bouton de gauche lors de la présentation d'un son aigu et avec le bouton de droite pour un son grave. Lorsqu'un son aigu était présenté à droite (situation non-congruente) le même effet de ralentissement était observé. Cet effet, souvent nommé *Simon effect* a été reproduit à maintes reprises, avec plusieurs adaptations de la tâche (Proctor *et al.*, 2005 ; Hasbroucq *et al.*, 2001 ; van der Lubbe & Verleger, 2002), et également dans le modèle animal (Courtière *et al.*, 2007). Ainsi, selon la taxonomie de Kornblum & Lee (1995), une tâche correspond à une Simon task tant que le conflit provient du chevauchement entre la dimension non pertinente du stimulus et la réponse. Le stimulus peut-être visuel et les versions les plus utilisées de la Simon task utilisent des formes géométriques (Figure 1C), ou des stimuli de couleur.

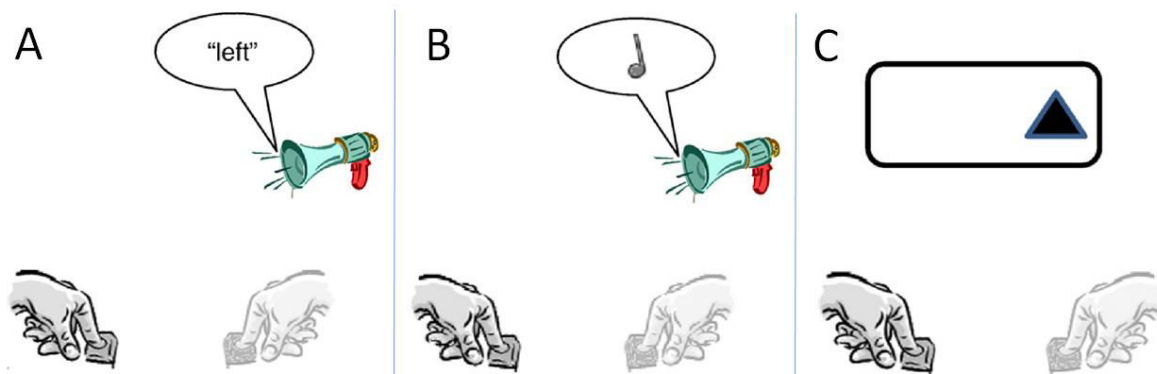


Figure 1 : Différentes versions de la Simon task. Dans chacune des versions, la position spatiale du stimulus constitue la dimension non pertinente et le participant doit répondre sur un bouton de gauche ou de droite. A : version de Simon & Rudell (1967) dont le stimulus auditif était le son « gauche » ou « droite ». B : version de Simon (1969) dont le stimulus était un son dont la hauteur du ton constituait la dimension pertinente. C : version exemple dont le stimulus est une forme géométrique. Modifié d'après Hommel (2011).

Hedge & Marsh (1975) ont utilisé une variante de la Simon task qui possède une différence importante avec la version classique du point de vue du chevauchement entre stimulus et réponse. Dans leur version, le stimulus était une lumière rouge ou verte présentée à gauche ou

à droite d'un écran. Le participant devait presser un bouton rouge ou un bouton vert qui étaient disposés à gauche ou à droite. Ici il y avait donc un chevauchement entre la dimension non pertinente du stimulus (sa position spatiale) et de la réponse (la position du bouton) mais également un chevauchement entre la dimension pertinente du stimulus (sa couleur) et de la réponse (la couleur du bouton). L'effet observé était toutefois le même que celui de la Simon task d'origine avec une augmentation des temps de réaction en situation non-congruente par rapport à la situation congruente. Cette version de la Simon task est l'une des plus utilisées à ce jour (Figure 2), bien qu'elle ne corresponde pas aux critères initiaux fixés par Kornblum & Lee du fait de la présence d'un double chevauchement.

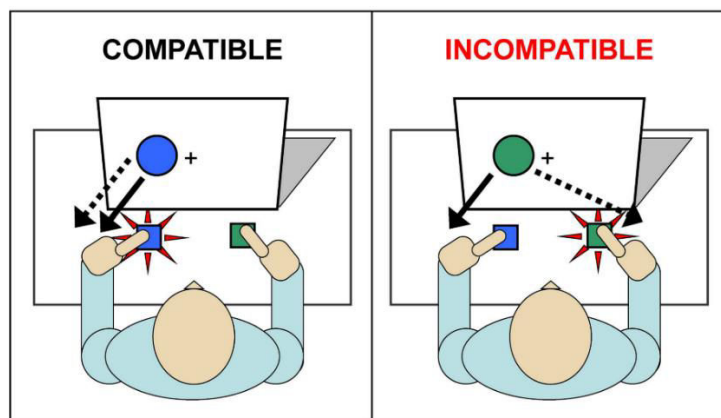


Figure 2 : Exemple d'une Simon task dans la version de Hedge & Marsh (1975). Le participant doit appuyer sur le bouton dont la couleur correspond à la couleur du stimulus présenté à l'écran. Lorsque le stimulus apparaît du côté correspondant à la couleur du bouton réponse, la situation est congruente (compatible). Lorsqu'il apparaît du côté opposé, la situation est non-congruente (incompatible). D'après van den Wildenberg et al. (2010).

- L'Eriksen flanker task

Eriksen & Eriksen (1974) ont proposé une tâche au cours de laquelle le participant devait répondre avec un levier situé à gauche ou à droite en fonction de l'identité d'une lettre présentée centralement. Le stimulus cible (la lettre centrale) était accompagné d'autres stimuli qui le « flanquaient » (les *flankers*) et qui constituaient un stimulus « parasite » que le participant devait ignorer. Ces *flankers* pouvaient être congruents, c'est-à-dire qu'elles étaient la même lettre que la lettre cible, ou être non-congruents et indiquer la réponse alternative (Figure 3). Eriksen & Eriksen ont observé une augmentation des temps de réaction lorsque la situation était non-congruente. Dans le cas de cette tâche, contrairement à la Simon task, le chevauchement n'a pas lieu entre une dimension du stimulus et la réponse, mais entre deux stimuli

conceptuellement identiques (la lettre centrale et les lettres *flankers*) indiquant des réponses différentes.



Figure 3 : Exemple d'une Eriksen flanker task. Le participant doit appuyer sur un bouton en fonction de l'identité de la lettre centrale et ignorer les lettres adjacentes qui peuvent indiquer une autre réponse (situation non-congruente). D'après Hommel (2011).

Une autre version très utilisée de l'Eriksen flanker task utilise des flèches directionnelles comme stimuli à la place de lettres. Cette version montre des résultats similaires à la tâche originale (Salthouse, 2010; Wild-Wall *et al.*, 2008 ; Davelaar & Stevens, 2009). Le participant doit appuyer sur une touche de droite ou de gauche en fonction du sens dans lequel pointe une flèche centrale et doit ignorer des flèches adjacentes qui peuvent pointer dans le même sens que le stimulus cible (situation congruente) ou dans le sens opposé (situation non congruente ; Figure 4). Dans cette version, il existe un chevauchement entre la dimension pertinente du stimulus cible et les *flankers*, de la même façon que pour la tâche d'origine. Cependant, la dimension pertinente du stimulus (le sens de la flèche) ainsi que les *flankers* sont également en chevauchement avec la dimension pertinente de la réponse (la position spatiale du bouton). D'après la taxonomie de Kornblum & Lee (1995), cette tâche serait en fait plus semblable à la Stroop task qu'à la tâche d'origine d'Eriksen & Eriksen.

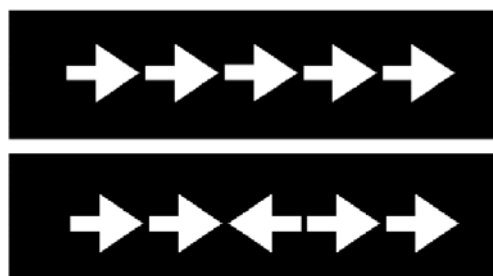


Figure 4 : Exemple de la version flèche de l'Eriksen flanker task. Le participant doit répondre sur un bouton de gauche ou de droite en fonction du sens dans lequel pointe la flèche centrale. Les flèches périphériques peuvent pointer dans le même sens (situation congruente), ou dans le sens opposé (situation non-congruente). D'après Wylie *et al.* (2009).

- La Stroop task

La Stroop task est la tâche la plus complexe dans le sens de la taxonomie de Kornblum & Lee (1995) car elle fait intervenir un chevauchement entre la dimension pertinente du stimulus, la dimension non pertinente du stimulus et la réponse. La tâche d'origine de Stroop (1935) consiste à nommer la couleur de l'encre d'un mot alors que la signification de ce mot est elle-même une couleur. Lorsque la signification correspond à la couleur de l'encre la situation est congruente (le mot bleu écrit en bleu). La situation est non-congruente lorsque la signification de la couleur est différente et indique une autre couleur (le mot rouge écrit en bleu). La dimension non pertinente du stimulus (le sens du mot), chevauche la dimension pertinente (la couleur) ainsi que la réponse (nommer la couleur). La difficulté entraînée par la situation non-congruente se traduit, comme pour les autres tâches de conflit, par une augmentation des temps de réaction ainsi que du nombre d'erreurs. Des variantes spatiales de la Stroop task ont également beaucoup été utilisées et ont donné des résultats semblables (voir Lu & Proctor, 1995 pour une revue). Par exemple, il est possible de demander au participant d'appuyer sur un bouton de gauche ou de droite en fonction du mot « gauche » ou « droite » présenté à gauche ou à droite d'un écran (Figure 5). Dans ce cas, la dimension non pertinente du stimulus (sa position spatiale) est en chevauchement avec la dimension pertinente (le sens du mot) ainsi qu'avec la réponse (la position spatiale du bouton).

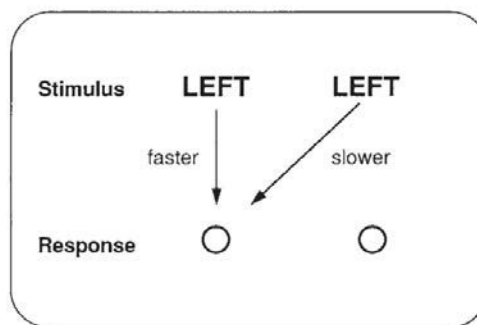


Figure 5 : Exemple de variante spatiale de la Stroop task. Le participant doit appuyer sur un bouton à gauche ou à droite en fonction du mot « gauche » ou « droite » affiché du côté gauche ou droit de l'écran. D'après Lu & Proctor (1995).

Malgré les différences entre les tâches de conflit évoquées dans cette partie, un résultat général robuste en ressort. En effet, peu importe le paradigme expérimental utilisé, lorsqu'il existe un conflit entre la réponse attendue et une alternative forte, l'effet de congruence est retrouvé : la réponse est ralentie et le participant commet davantage d'erreurs, qu'il s'agisse

d'un *Simon, flanker* ou *Stroop effect*. Cet effet de congruence a été retrouvé dans de nombreuses variations des tâches précédemment citées, notamment avec des stimuli visuels, auditifs, dans le cas de présentation horizontale ou verticale (pour revue voir Lu & Proctor, 1995). Certaines adaptations ont fait l'objet de critique, du point de vue de la source du conflit, comme la version de Hedge & Marsh de la Simon task. En effet, Simon *et al.* (1981) ont argumenté que dans le cas de cette version l'effet du conflit pouvait provenir d'une certaine incompatibilité d'affichage (lorsque le stimulus rouge se trouve du côté opposé du bouton rouge par exemple). Cependant, il semble que le Simon effect soit un résultat robuste, peu importe la version, tant que la réponse est codée spatialement (pour revue voir Lu & Proctor, 1995). Bien que cet effet soit fort, les différences entre les tâches expérimentales peuvent tout de même avoir une incidence sur les résultats qui n'est observable qu'avec certaines méthodes d'analyse, ce que nous développerons dans la partie « Modèles explicatifs du contrôle cognitif de l'action ».

- Tâches d'inhibition

Au cours des tâches de conflit, en situation non congruente particulièrement, le participant doit être en mesure d'inhiber l'activation de la réponse inappropriée. Cette capacité d'inhibition, souvent appelée contrôle inhibiteur, est une composante à part entière du contrôle cognitif de l'action. D'autres tâches expérimentales spécifiques, mais qui ne sont pas des tâches de conflit, mettent en jeu cette composante. Nous allons donner l'exemple de trois de ces tâches qui seront également évoquées dans d'autres parties de ce manuscrit étant donné leur importance pour la compréhension du contrôle cognitif de l'action.

- La Stop task

Au cours de la Stop task, le participant doit fournir une réponse rapide à un signal et doit inhiber cette même réponse lors des essais dans lesquels le stimulus est suivi d'un signal stop (Figure 6). Le succès de l'inhibition se mesure par le temps de réaction au signal stop (*stop-signal reaction time*, SSRT). Ce temps n'est pas directement mesurable et est donc estimé par le biais de modèles mathématiques. Le fonctionnement de l'inhibition au cours de cette tâche est souvent expliqué par un modèle de « course » entre le signal Go et le signal stop. L'inhibition est un succès lorsque la course est gagnée par le signal stop (pour une revue et une description des modèles voir Logan *et al.*, 2014).

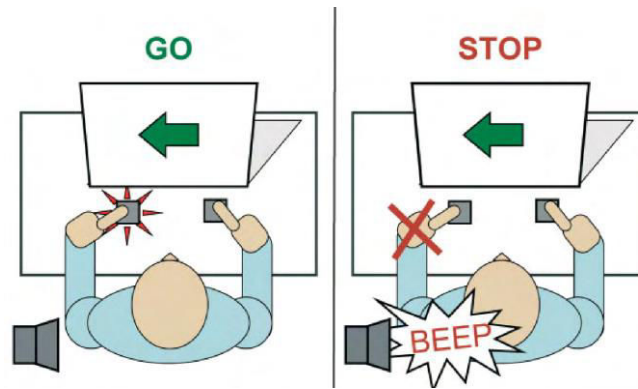


Figure 6 : Exemple de Stop task. La participant doit répondre à un signal impératif (ici appuyer sur la flèche de gauche quand la flèche pointe vers la gauche et à droite quand elle pointe vers la droite) qu'il doit inhiber dans certains essais après un signal stop. D'après Ridderinkhof et al. (2010).

- La tâche de Go/No-Go

La tâche de Go/No-Go est similaire à la Stop task mis à part que le but n'est pas d'inhiber une action déjà engagée mais d'inhiber une tendance à agir. Comme pour la Stop task, le participant doit répondre rapidement à un stimulus lors des essais Go, mais doit s'abstenir de répondre lors des essais No-Go. Les essais No-Go sont beaucoup moins fréquents que les essais Go, ce qui implique que le participant va développer une tendance à la réponse qu'il devra inhiber lors des essais No-Go. Le nombre d'erreurs lors des essais No-Go est l'indicateur de la capacité d'inhibition au cours de cette tâche (Falkenstein *et al.*, 1995).

- La tâche d'antisaccade

La tâche d'antisaccade classique repose sur la capacité d'inhibition d'un mouvement oculaire automatique dans le but d'effectuer un mouvement oculaire contrôlé. Au cours de cette tâche, le participant est face à un écran et fixe un point central. Suite à l'apparition d'un stimulus à droite ou à gauche de l'écran, le participant doit effectuer une saccade dans le sens opposé à la position du stimulus (Figure 7). Il est donc nécessaire d'inhiber la saccade visuellement guidée par l'apparition du stimulus afin de diriger son regard dans le sens opposé. Dans un sens, la tâche d'antisaccade met le participant en situation non-congruente étant donné l'incompatibilité entre la position du stimulus et la réponse. De la même manière que pour les tâches de conflit, le temps de réaction et le nombre d'erreurs sont les variables d'intérêt mesurées en tâche d'antisaccade. Une antisaccade correcte est typiquement plus lente et les participants commettent plus d'erreurs en tâche d'antisaccade qu'en tâche de saccade visuellement guidée (voir Munoz & Everling, 2004, pour revue).

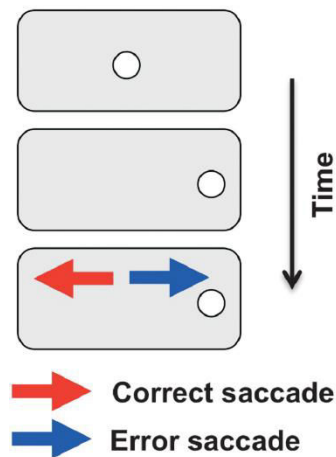


Figure 7 : Exemple de tâche d'antisaccade. Le participant doit effectuer une saccade dans le sens opposé à la position du stimulus. Modifié d'après Watanabe & Munoz (2011).

c. Résumé

Le contrôle cognitif de l'action permet donc de supprimer une action inappropriée dans le but de favoriser le comportement le plus adapté à la situation. Il s'agit d'un processus fortement recruté dans le cas de situations de conflit où la réponse appropriée est en compétition avec une ou plusieurs alternatives fortes. Nous avons évoqué que les tâches de conflits permettaient de placer un individu dans de telles situations, créés par des phénomènes de chevauchement et de correspondance entre les attributs du stimulus et de la réponse. L'inefficacité du contrôle se traduit classiquement par des erreurs et la résolution des situations de conflit s'accompagne d'un coût se traduisant par une augmentation des TR. Ceci correspond à l'effet de congruence que l'on retrouve dans les différentes variantes des tâches de conflit classiques. Surpasser les réponses automatiques implique l'action d'un mécanisme inhibiteur et la sélection de la réponse adaptée. Cependant, une meilleure compréhension du fonctionnement du contrôle cognitif de l'action nécessite une description précise de ses mécanismes sous-jacents et de leurs interactions. Les éléments empiriques provenant des études sur la résolution des situations de conflit ont permis à certains auteurs de proposer des modèles explicatifs du fonctionnement du contrôle cognitif de l'action. Nous allons décrire les modèles les plus utilisés à l'heure actuelle dans ce domaine et qui ont fait l'objet de nos méthodes pour ce travail de thèse. Nous évoquerons également, mais dans une moindre mesure, les explications alternatives au fonctionnement du contrôle cognitif de l'action.

3. Les modèles explicatifs du contrôle cognitif de l'action

a. Le modèle à double voie

Un modèle très utilisé pour expliquer l'impact des situations de conflit et leur contrôle est le modèle à double voie (*dual route*) qui propose l'existence de deux voies parallèles menant à l'activation d'une réponse (Kornblum *et al.*, 1990 ; Kornblum & Lee, 1995 ; De Jong *et al.*, 1994 ; Ridderinkhof, 1995). D'une part, après le codage des attributs d'un stimulus, s'il y a chevauchement entre une dimension du stimulus et de la réponse, il y aura une activation automatique de la réponse associée, que la dimension soit pertinente ou non. Il s'agit de la voie dite automatique (branche de haut de la Figure 8). D'autre part, un processus d'identification de la réponse appropriée est également activé, et cela peu importe qu'un chevauchement existe ou non entre stimulus et réponse. Il s'agit de la voie dite contrôlée (branche du bas de la Figure 8). En situation congruente, la réponse activée par la voie automatique, sollicitée par la dimension non pertinente, correspond à la réponse indiquée par la dimension pertinente. Dans ce cas, la production de l'action est rapide. A l'inverse, en situation non congruente, la réponse activée par la voie automatique ne correspond pas à celle indiquée par la dimension pertinente du stimulus. Dans cette situation, l'activation automatique doit être supprimée et le programme correct doit être identifié et exécuté, ce qui entraîne des réponses plus lentes.

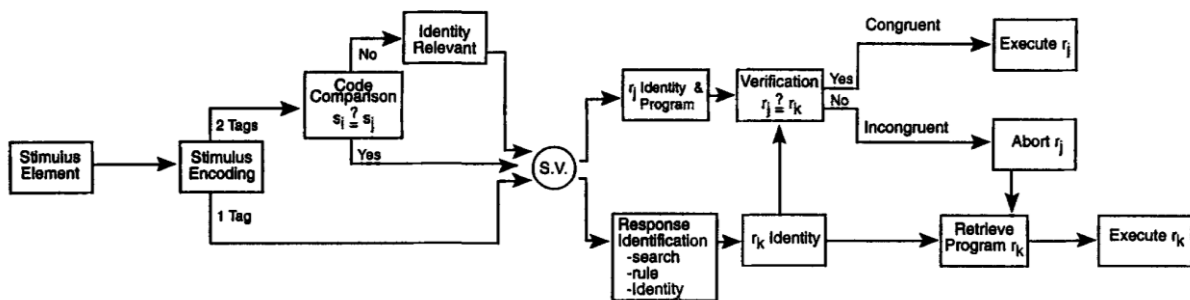


Figure 8: Le modèle à double voie. La partie gauche de la figure montre le processus de codage des différentes informations relatives au stimulus donnant lieu à l'élaboration d'un vecteur de stimulus (S.V.). La partie de droite correspond aux deux voies de traitement du stimulus. La branche haute représente la voie automatique qui associe directement une réponse au stimulus (dans le cas d'un chevauchement entre des dimensions propres au stimulus et à la réponse). La branche basse représente le processus d'identification de la réponse la plus appropriée en lien avec la dimension pertinente du stimulus (indépendamment de la présence ou non d'un chevauchement). D'après Proctor & Lee (1995).

Plusieurs éléments sont venus appuyés les explications fournies par ce modèle. Certaines études se sont notamment intéressées aux potentiels évoqués chez l'homme, ou à l'activation de neurones du cortex moteur en situation de conflit chez le primate non-humain (Eimer, 1995 ; Crammond & Kalasla, 1994). Par exemple, Zhang *et al.* (1997) ont enregistré l'activité de

neurones du cortex moteur primaire auprès d'un macaque. Le singe devait pointer en direction d'un stimulus lumineux (situation congruente) ou dans la direction opposée (situation non congruente) en fonction de sa couleur et non de sa position. Les résultats de cette étude ont montré que l'activité neuronale la plus précoce était liée à la position du stimulus lors de son apparition. Une activité en lien avec l'identification du type de situation apparaissait plus tardivement. Ces éléments sont en faveur d'une activation automatique rapide liée à la position du stimulus dans l'espace alors que l'activation contrôlée associée aux caractéristiques pertinentes du stimulus est plus lente. Ainsi, si nous reprenons l'exemple de la Simon task dans le cadre de ce modèle, la position du stimulus va activer la voie automatique, alors que ses caractéristiques physiques pertinentes (forme, couleur, etc.) vont activer la voie contrôlée. Lorsque la situation est congruente, les deux voies activent la même réponse et la réaction est rapide. A l'inverse, lorsque la situation est non-congruente, la voie automatique qui favorise une réponse rapide doit être inhibée afin que l'activation de la réponse appropriée par la voie contrôlée soit permise, ce qui ralentit la réaction.

b. Le modèle d'activation-suppression

Le modèle d'activation-suppression, proposé par Ridderinkhof (2002a), est une extension du modèle à double voie qui ajoute un caractère dynamique au processus de contrôle cognitif de l'action. Plus précisément, ce modèle propose l'existence d'un mécanisme d'inhibition sélective actif qui permet la suppression de l'activation automatique. L'existence d'un tel mécanisme repose sur certaines observations expérimentales. Eimer & Schlagecken (1998), ont présenté des stimuli sous forme de double flèche (<< ou >>) précédés d'amorces masquées afin d'en réduire la perception consciente. Les participants devaient appuyer sur un bouton situé à droite ou à gauche en fonction du sens dans lequel pointaient les flèches cibles. L'amorce masquée correspondait également à des doubles flèches, congruentes ou non avec les flèches cibles. Au cours de cette expérience, les auteurs ont enregistré des potentiels évoqués, et plus précisément, des potentiels de latéralisation motrice (*lateralized readiness potential*, LRP). Les résultats comportementaux de cette étude étaient plutôt surprenants, dans le sens où les situations non-congruentes donnaient lieu à des réponses plus rapides et moins erronées qu'en situation congruente. Du point de vue électrophysiologique, les LRP montraient une activation correcte suite à l'amorce en situation congruente et une activation incorrecte en situation non-congruente. Ces activations s'inversaient rapidement pour devenir incorrectes en situation congruente et correctes en situation non congruente. Les auteurs ont interprété ces résultats comme reflétant un mécanisme d'inhibition sélective de la réponse induite par l'amorce. Cette

inhibition serait donc bénéfique pour les essais non-congruents, car la mauvaise réponse induite par l'amorce serait inhibée, alors qu'elle serait délétère pour la situation congruente dans laquelle la bonne réponse induite par l'amorce serait également inhibée. De plus, les mêmes auteurs ont montré que cette inversion de l'effet de congruence n'était observable que lorsque le temps entre l'amorce et le stimulus était suffisamment important. Lorsque ce temps était faible, l'effet de congruence classique était observé (Eimer, 1999).

Globalement, ces études donnent des arguments en faveur de l'existence d'un mécanisme d'inhibition sélective qui n'est efficace qu'après un certain temps. Lorsque le délai entre l'amorce et le stimulus est faible, l'activation liée à l'amorce n'est pas inhibée, ce qui entraîne un conflit important et donc un effet de congruence fort. A l'inverse, lorsque l'apparition du stimulus est plus retardée par rapport à l'amorce, l'activation liée à cette dernière est inhibée, ce qui entraîne une annulation voire un inversement de l'effet de congruence. Ce postulat est à la base du modèle d'activation-suppression. En effet, Ridderinkhof (2002a) a proposé que la réponse activée par la voie automatique était inhibée de façon sélective, mais que cette inhibition mettait un certain temps à se mettre en place et à être efficace (Figure 9). Ainsi, les réponses les plus rapides seraient plus impactées par l'activation de la voie automatique, alors que les réponses les plus lentes bénéficieraient le plus du mécanisme d'inhibition sélective. Selon Ridderinkhof, ceci se traduit par un nombre d'erreurs plus important pour les réponses rapides en situation non-congruente, et par un effet d'interférence diminuant de plus en plus avec l'allongement des TR.

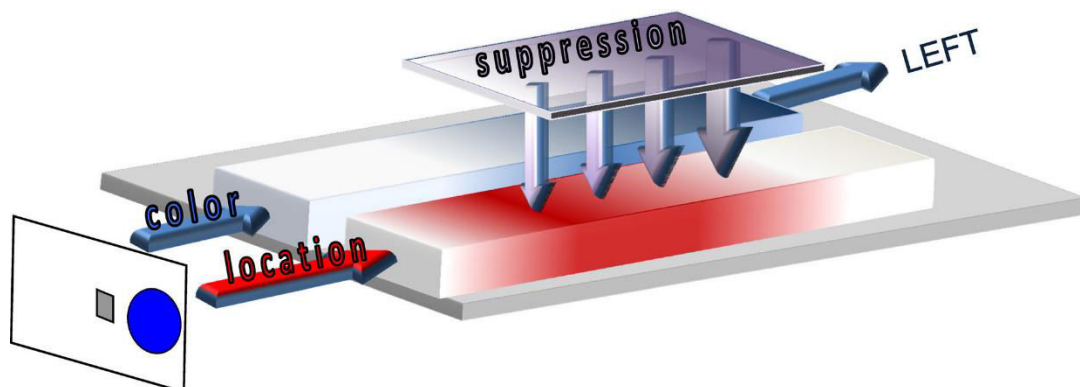


Figure 9 : Représentation schématique du modèle d'activation-suppression dans le cas d'une Simon task. La position du cercle active la voie automatique (en rouge) alors que la couleur active la voie contrôlée (en bleu). La réponse activée par la voie automatique est supprimée de façon progressive par un mécanisme d'inhibition sélective (symbolisé par les flèches de taille croissante). L'inhibition de la voie automatique n'est efficace qu'après un certain temps. D'après van den Wildenberg et al. (2010).

Ainsi, pour prendre l'exemple de la Simon task, l'activation automatique liée à la dimension non pertinente sera inhibée le plus efficacement lorsque les TR sont plus longs. Les réponses les plus rapides dépendront essentiellement de l'activation automatique liée à la dimension non pertinente, ce qui ne pose que peu de problème en situation congruente, mais qui génère un nombre d'erreurs beaucoup plus important en situation non congruente. A l'inverse, l'effet de congruence, qui correspond à l'effort cognitif à fournir pour résoudre correctement les situations de conflit, diminuera avec le temps et sera le plus faible pour les réponses les plus lentes.

Le modèle d'activation-suppression propose donc des prédictions spécifiques quant à l'activation de réponses impulsives qui sont l'objet d'une inhibition sélective. Cependant, ces prédictions, et globalement l'étude de la dynamique du processus, ne sont pas vérifiables sur les mesures moyennes des TR et de taux de bonnes réponses de l'ensemble des essais. Les vérifier nécessite d'analyser les variables selon une dynamique temporelle et donc d'avoir recours aux analyses de distributions des TR. L'analyse en distribution repose sur une méthode dite de « *vincentization* » proposée premièrement par Vincent (1912) et utilisée par la suite par Ratcliff (1979). Cette méthode consiste à ordonner de façon croissante les TR d'un participant selon la condition expérimentale et de diviser cette distribution en plusieurs points (e.g. 5 quantiles, 7 septiles). La moyenne de chaque point peut ensuite être calculée sur les différents participants. Selon Ratcliff (1979), ceci permettrait d'obtenir la distribution du participant moyen.

Ridderinkhof a donc proposé d'étudier les distributions des variables et d'en dissocier deux aspects : la capture automatique des réponses inappropriées ou impulsives, et leur inhibition/suppression. L'étude du taux de bonnes réponses en fonction de la distribution des TR et selon la situation de congruence (*Conditional Accuracy Function*, CAF) permet d'évaluer la capture automatique des réponses, alors que l'étude de l'effet de congruence en fonction des TR (*delta plot*) permet de renseigner sur l'inhibition de cette capture.

- Capture automatique des réponses – *Conditional Accuracy Functions*

Selon le modèle d'activation-suppression, la susceptibilité à réagir selon l'activation de la voie automatique est quantifiable par l'étude du taux de bonnes réponses en fonction de la distribution des TR et selon la congruence de la situation (Figure 10). Le modèle prédit qu'en situation non-congruente les réponses les plus rapides seront les plus erronées. Ceci est

vérifiable au niveau du premier point de la distribution qui correspond aux essais les plus rapides.

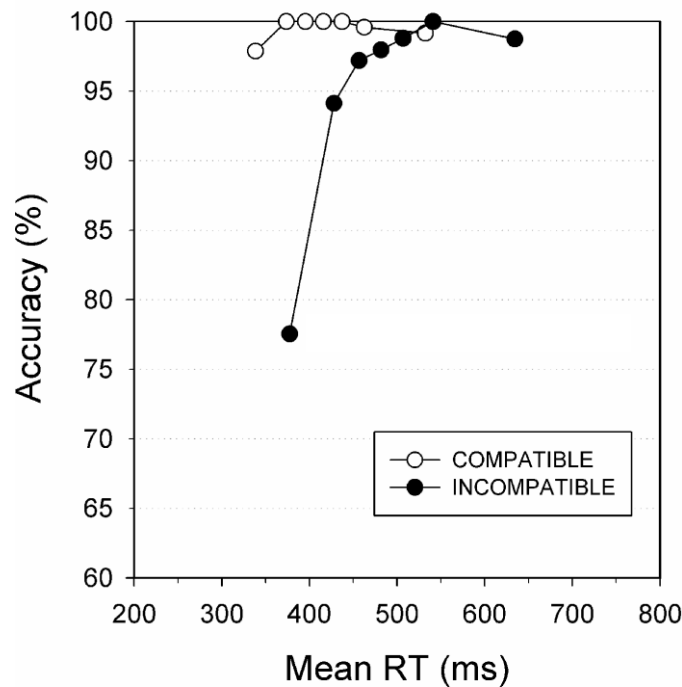


Figure 10 : Conditional Accuracy Function (CAF). Les taux de bonnes réponses en situation congruente (en blanc) et non-congruente (en noir) sont représentés selon la distribution des TR divisée en sept points dans cet exemple. Le premier point correspond aux TR les plus rapides et l'on peut observer que le taux de bonnes réponses est le plus faible en situation non-congruente pour ce premier point. Modifié d'après van den Wildenberg et al. (2010).

Grâce à cette représentation, il est possible de quantifier la susceptibilité à la capture automatique des réponses via l'étude du pourcentage d'erreurs rapides (premier point de la distribution), ou encore via l'importance de la pente reliant les deux premiers points de la distribution. Un pourcentage d'erreurs rapides plus important ou une pente plus forte indiquent une capture plus forte des réponses activées par la voie automatique.

- Inhibition sélective – *Delta plots*

Le deuxième aspect abordé par le modèle d'activation-suppression concerne le mécanisme d'inhibition sélective et l'analyse de son efficacité en fonction du temps. Il est possible de représenter graphiquement l'effet de congruence, qui correspond à la différence entre les TR non-congruents et congruents des réponses correctes, et la vitesse de la réponse. Cette représentation, nommée *delta plot*, permet ainsi d'observer l'évolution de l'effet de congruence (Figure 11).

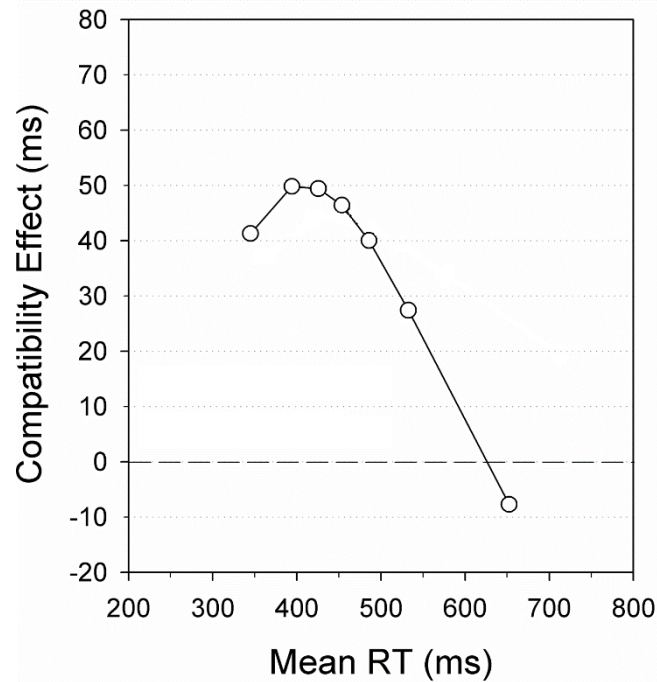


Figure 11 : Delta plot. L'effet de congruence (TR non-congruent -TR congruent des essais corrects) est représenté en fonction de la distribution des TR divisée en sept points dans cet exemple. L'effet de congruence diminue avec l'augmentation des TR et est plus faible pour les TR les plus longs. L'efficacité du mécanisme d'inhibition est estimée par la raideur de la dernière pente. Modifié d'après van den Wildenberg et al. (2010).

Selon le modèle d'activation-suppression, l'inhibition sélective de la réponse inappropriée n'est efficace qu'après un certain temps. Ainsi, Ridderinkhof propose d'utiliser la pente du dernier segment de la distribution afin de quantifier la force du processus. Dans ce cadre, une pente plus raide indiquerait une inhibition plus forte de l'activation automatique.

c. Arguments en faveur du modèle d'activation-suppression

o Arguments comportementaux

Outre les études de Eimer (Eimer, 1999 ; Eimer & Schlageckhen, 1998), qui ont montré que l'effet de congruence diminuait lorsque le temps entre l'amorce et le stimulus augmentait, d'autres éléments comportementaux ont appuyé l'hypothèse d'un mécanisme d'inhibition sélective dynamique. Lors de sa formulation du modèle, Ridderinkhof (2002a) a également proposé des expériences dont le but était de faire varier le besoin en inhibition au cours d'une Simon task afin d'appuyer les prédictions du modèle d'activation-suppression. Son hypothèse était qu'une demande en inhibition plus faible se traduirait par des *delta plots* montrant une fonction plutôt croissante. En revanche, un besoin fort en inhibition se présenterait sous la forme d'une courbe décroissante. Trois expériences différentes ont été proposées afin de vérifier ses hypothèses. Premièrement, les participants devaient effectuer une Simon task dans deux

conditions différentes : une première dans laquelle ils devaient répondre en fonction de la forme ou de la couleur du stimulus, la position devant toujours être ignorée (forte inhibition), et une seconde dans laquelle la position du stimulus était l'élément pertinent (faible inhibition). Les *delta plots* correspondant à ces tâches montraient un effet de congruence croissant dans la situation où la réponse se faisait selon la position, et décroissant dans le cas où la position devait toujours être ignorée. Ainsi, les résultats confortaient l'hypothèse selon laquelle une courbe delta décroissante était représentative d'une inhibition plus forte.

Afin d'argumenter davantage pour l'existence de ce processus d'inhibition sélective et sa dynamique telle que représentée par les *delta plots*, Ridderinkhof a proposé deux autres expériences. La première portait du principe que si l'allure décroissante des courbes de l'effet de congruence dépendait directement de la mise en jeu d'un processus d'inhibition, les participants montrant un effet de congruence global très important seraient ceux pour qui l'inhibition sélective serait la moins efficace. Ceci se traduirait par une pente décroissante moins forte au niveau des *delta plots*. Dans ce sens, Ridderinkhof compara deux sous-groupes de sa population, séparés selon la taille de l'effet de congruence. Un groupe montrait un effet de congruence élevé et l'autre un effet faible. Les résultats montrèrent que le groupe ayant l'effet de congruence le plus fort avait un delta plot dont la dernière pente était moins raide et un nombre d'erreurs rapides plus important. Le groupe dont l'effet de congruence était le plus faible présentait une dernière pente plus raide et un nombre d'erreurs rapides plus faible, ce qui a été interprété comme reflétant une capacité d'inhibition plus importante.

Finalement, dans sa dernière expérience, Ridderinkhof s'est intéressé aux effets séquentiels. De nombreuses études ont montré que le contrôle cognitif de l'action mis en jeu au cours d'un essai est dépendant de l'effort cognitif mis en œuvre lors de l'essai précédent. Ainsi, classiquement, l'effet de congruence est plus faible pour les essais qui suivent un essai non-congruent alors qu'il est plus fort lorsqu'ils suivent un essai congruent (voir Egner, 2007 pour une revue). Cet effet, souvent nommé *Gratton effect*, a été décrit pour la première fois par Gratton *et al.* (1992) dans le cadre d'une Eriksen flanker task et est souvent compris comme reflétant une adaptation au conflit (*conflict-monitoring*, Egner, 2007). Ridderinkhof a utilisé cet effet dans sa dernière expérience pour tester l'hypothèse qu'un essai non-congruent suivant un autre essai non-congruent montrerait une inhibition sélective plus forte qui se traduirait par une courbe de delta plot décroissant plus fortement. Ainsi, la comparaison des *delta plots* suivant la nature de l'essai précédent a montré que la mise en place du processus d'inhibition était plus précoce lorsque l'essai précédent était non congruent. De même, lorsque l'essai précédent était non-congruent, le nombre d'erreurs rapides était moins important que lorsqu'il était congruent.

Dans une autre étude, Ridderinkhof (2002b) s'est intéressé aux effets d'ajustements liés au contexte, et plus précisément aux variations de contrôle lorsque la proportion d'essai non-congruent était faible ou forte, et lorsque l'essai étudié était précédé d'une erreur ou d'une bonne réponse. Dans ce cadre, Ridderinkhof s'est appuyé sur le modèle d'activation-suppression. Il a émis l'hypothèse que le processus d'inhibition sélective serait mis en jeu de façon plus importante lorsque la probabilité qu'un essai soit non-congruent était plus forte, et également lorsqu'un essai suivait un autre essai erroné. Ses hypothèses s'appuyaient sur le fait que l'effet de congruence était typiquement plus faible dans une tâche dont les essais sont majoritairement non-congruents et que les essais suivant une erreur sont plus lents. Ainsi, les variations du besoin en inhibition se traduiraient par une modification au niveau des pentes des *delta plots* (plus forte lorsque l'inhibition est plus importante) ainsi qu'au niveau des CAF (moins d'erreurs rapides lorsque l'inhibition est plus forte). Ces deux hypothèses ont été confortées par les résultats. En effet, ceux-ci ont montré des modulations dans les pentes des distributions en fonction de la fréquence des essais non-congruents et de la qualité de la réponse précédente. Plus précisément, les pentes des *delta plots* étaient plus fortes après une erreur, mais seulement dans la situation où la majorité des essais étaient congruents. De même, Ridderinkhof a observé plus d'erreurs rapides au niveau des CAF dans cette condition et moins d'erreurs rapides lorsque l'essai suivait un essai erroné.

Les manipulations de contexte liées à la consigne peuvent également affecter les capacités de contrôle cognitif de l'action de façon observable par l'analyse en distribution. En effet, demander aux participants de mettre l'accent spécifiquement sur la vitesse ou sur la précision affecte l'activation et la suppression des réponses impulsives. Band *et al.* (2003) ont montré que le taux d'erreurs rapides était beaucoup plus important lorsque les participants devaient se concentrer sur la vitesse de leur réponse plutôt que sur la précision. De la même manière, Wylie *et al.* (2009a) ont proposé une Simon task à des participants sains et à des patients atteints de la maladie de Parkinson au cours de laquelle la consigne était de favoriser soit la vitesse, soit la précision. Par ce moyen, les auteurs ont montré que se concentrer sur la vitesse de la réponse engendrait un nombre plus important d'erreurs rapides en situation non-congruente et une pente dont la décroissance était moins forte, indiquant une inhibition sélective moins importante. Il semble donc que se focaliser sur la vitesse accentue la sélection impulsive des actions et réduit l'efficacité de l'inhibition sélective.

Burle *et al.* (2005) ont montré que la variation d'autres paramètres méthodologiques module l'efficacité de l'inhibition sélective. Notamment, le délai séparant une amorce (congruente ou non avec le stimulus) du stimulus cible avait un impact direct sur les pentes des *delta plots*. Plus

précisément, des pentes négatives étaient associées à une présentation de l'amorce en amont du stimulus cible (ce qui laissait donc un temps plus important pour la mise en place de l'inhibition) alors que les pentes étaient positives lorsque l'amorce était présentée en même temps ou après le stimulus cible. Ces variations de la dynamique de l'effet de congruence et donc de l'inhibition sélective de la voie automatique ont également été observées dans des tâches impliquant l'inhibition de mouvements oculaires automatiques (Wijnen & Ridderinkhof, 2007).

- Arguments électrophysiologiques

Des études ayant utilisé des mesures électrophysiologiques de l'activité cérébrale, ou encore de l'activité musculaire, ont également fourni de nombreux arguments en faveur du modèle d'activation-suppression. Les études s'intéressant à l'activité cérébrale concomitante aux tâches expérimentales ont notamment mesuré les LRP. Cette méthode repose sur l'enregistrement électro-encéphalographique (EEG) des cortex moteurs. Typiquement, au cours d'une tâche demandant un appui avec la main gauche ou la main droite, l'activité négative devient plus forte au niveau du cortex moteur controlatéral à la main répondante quelques centaines de millisecondes avant la réponse (il s'agit de la négativité controlatérale, *controlateral negativity*). Dans le cadre de la mesure des LRP, lorsqu'une réponse doit être fournie à droite, un potentiel est enregistré avec une électrode située au niveau du cortex moteur gauche et une autre à droite. La différence entre le potentiel de l'électrode de gauche et celui de l'électrode de droite est calculée à un instant t (la différence inverse est effectuée lorsqu'une réponse à gauche doit être fournie). Ces différences de potentiel sont moyennées puis additionnées et divisées par deux. Le signe de la mesure obtenue indique si l'activation est correcte ou non. Un LRP négatif indique une activation de la main correcte alors qu'un LRP positif révèle l'activation de la main incorrecte. Classiquement, lors des situations non-congruentes au cours d'une Simon task, le signal LRP augmente légèrement puis diminue fortement (Figure 12). Ceci traduit une première activation erronée, induite par la position spatiale du stimulus, suivie de l'activation correcte (Leuthold, 2011). Ces activations erronées « cachées » ont été retrouvées dans de nombreuses études et constituent un argument fort en faveur d'une activation automatique liée à la position du stimulus (Osman *et al.*, 1992 ; Sommer *et al.*, 1993 ; De Jong *et al.*, 1994 ; Stürmer *et al.*, 2002).

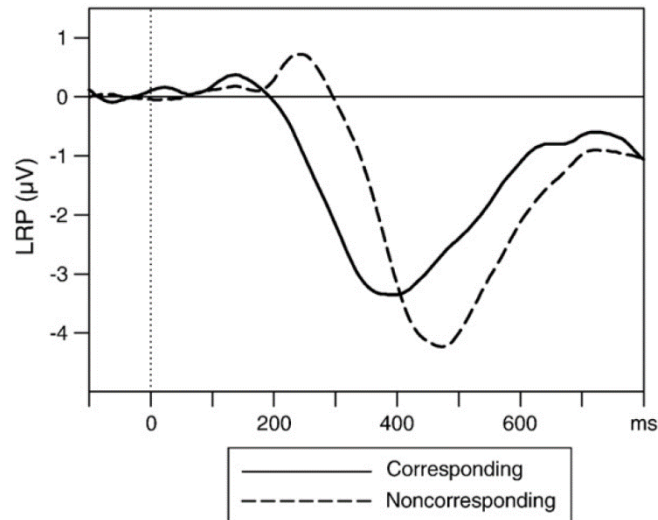


Figure 12 : Exemple de LRP dans une Simon task. Au cours de la situation non-congruente (en pointillés), l'augmentation initiale du signal indique une première activation erronée suivie immédiatement d'une diminution importante traduisant l'activation de la réponse correcte. D'après Leuthold (2011).

Outre l'activité cérébrale mesurée par le biais des LRP, l'activité musculaire peut également fournir des arguments en faveur d'une activation automatique rapide de la réponse par la position du stimulus. En effet, l'enregistrement électromyographique (EMG) de l'activité des muscles responsables de l'appui sur les boutons a montré que l'activité musculaire correcte était souvent précédée, en situation non-congruente, d'une faible activité au niveau des muscles responsables de la mauvaise réponse (Eriksen *et al.*, 1985). Par exemple, Burle *et al.* (2002) ont proposé une Simon task au cours de laquelle était effectué au niveau des deux mains un enregistrement de l'activité du muscle court fléchisseur du pouce (*flexor pollicis brevis*), responsable de l'appui sur le bouton réponse. Leurs résultats ont montré, tout comme dans l'étude d'Eriksen *et al.* (1985), qu'une activité initiale au niveau du muscle responsable de la réponse incorrecte était souvent détectée en situation non-congruente, mais ne suffisait pas au déclenchement d'une réponse appuyée (Figure 13). Cette activation initiale, souvent nommée « erreur partielle », était suivie d'une activation correcte plus forte, responsable d'un appui sur le bouton réponse. Ce résultat a été retrouvé dans de nombreuses études (voir van den Wildenberg *et al.*, 2010 pour une revue).

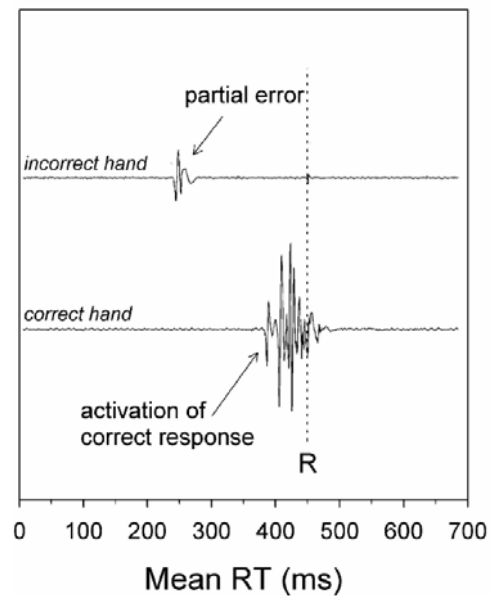


Figure 13 : Exemple d'erreur partielle ayant lieu au cours d'une situation non congruente. Une première activation au niveau de la main fournissant la mauvaise réponse est observable avant l'activation de la main donnant la bonne réponse. D'après van den Wildenberg et al. (2010).

Globalement, les études utilisant des enregistrements électrophysiologiques ont fourni de nombreux résultats en faveur d'une activation automatique précoce de réponse en lien avec la position spatiale d'un stimulus. Certains éléments ont également fourni des arguments en faveur de l'existence d'un processus d'inhibition sélective (voir Burle *et al.*, 2004 pour une revue). Par exemple, la composante EEG N2 a souvent été associée à des processus inhibiteurs. Son amplitude augmente dans le cas où une réponse doit être inhibée au profit d'une autre comme dans l'Eriksen flanker task (Kopp *et al.*, 1996). De plus, l'enregistrement des cortex moteurs droit et gauche au cours de différentes tâches a permis de montrer une inhibition de la réponse incorrecte avant l'expression de la réponse correcte (telle que détectée par des enregistrements EMG). Cette inhibition de la réponse incorrecte se traduit par une positivité du signal ipsilatérale à la main produisant la réponse correcte. Cette positivité a été décrite comme reflétant l'inhibition de la réponse incorrecte avant l'appui sur le bouton, ce qui a été confirmé par différentes études ayant directement mesuré l'excitabilité au niveau cortical ou cortico-spinal (Duqué *et al.*, 2013 ; Hasbroucq *et al.*, 2000). Elle est d'autant plus importante en situation non-congruente, et particulièrement lorsque la majorité des essais sont congruents, et donc lorsqu'il y a un besoin d'inhibition plus fort, que dans le cas où la majorité des essais sont non-congruents (Burle *et al.*, 2016). L'activation de la bonne réponse se traduit quant à elle par une négativité du signal cortical controlatérale à la main responsable de la bonne réponse. Une autre étude, se basant sur les enregistrements EMG, a montré que la dernière pente des *delta*

plots était effectivement sensible à l'inhibition mise en jeu. En effet, l'étude de Burle *et al.* (2002) qui a décrit des erreurs partielles au cours de certains essais non-congruents a attesté qu'au cours de ces essais, qui nécessitent une inhibition sélective plus importante étant donnée les activations partielles à supprimer, la dernière pente des *delta plots* était plus forte que si l'on ne prenait en compte que les essais sans erreur partielle.

d. Limites du modèle d'activation-suppression et explications alternatives

Bien que de nombreux arguments viennent appuyer le modèle d'activation-suppression et la dissociation qu'il propose entre sélection impulsive et suppression des actions, certains éléments nous poussent à considérer ses limites et des explications alternatives ont été proposées, notamment concernant la diminution de l'effet de congruence avec le temps. Il a été énoncé que la diminution de l'effet de congruence n'était pas liée à la mise en jeu d'un mécanisme actif d'inhibition sélective mais à une diminution progressive passive de l'activation automatique de la réponse non pertinente (Hommel, 1993). Cependant, selon van den Wildenberg *et al.* (2010), cette diminution passive serait en mesure d'expliquer la réduction de l'effet de congruence, mais pas son inversion (l'effet de congruence diminue quelques fois en dessous de 0 et les essais congruents deviennent plus lents que les essais non-congruents). Un autre point de discussion concerne l'allure même des courbes delta. Bien que la diminution de l'effet de congruence soit observable de manière récurrente dans le cadre de la Simon task, il semble que l'évolution de l'effet de congruence avec les TR soit sensible au type de tâche de conflit utilisé, ainsi qu'aux paramètres de stimulation. Les *delta plots* observés au cours des tâches de Stroop, ou dans le cas de l'Eriksen flanker task, montrent classiquement une évolution croissante de l'effet d'interférence (Figure 14). De la même manière, une Simon task avec des stimuli auditifs, ou présentés verticalement, entraîne une courbe delta croissante (voir Proctor *et al.*, 2011 pour une revue).

Globalement, il semble que la diminution de l'effet de congruence avec les TR soit retrouvée de manière constante dans le cas de Simon task visuelles présentant des stimuli horizontaux. Bien qu'il semble difficile d'expliquer les exemples d'augmentation de l'effet de congruence à l'aide du modèle d'activation-suppression, de futures études seront nécessaires pour clarifier les bornes d'application de ce modèle. En effet, les courbes delta croissantes ne vont pas nécessairement à l'encontre de l'existence d'un mécanisme d'inhibition sélective. Burle *et al.* (2014) ont par exemple montré que des fonctions décroissantes pouvaient être observées au cours de l'Eriksen flanker task si l'on se concentrait sur les essais contenant des erreurs partielles détectées grâce à des enregistrements EMG.

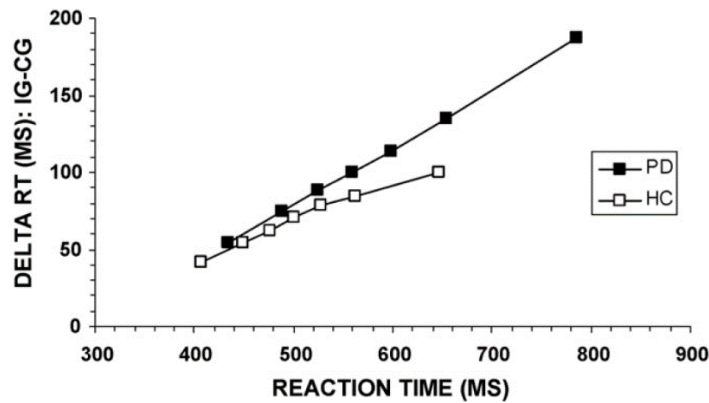


Figure 14 : Exemple de delta plots issus d'une Eriksen flanker task. L'effet de congruence augmente avec le temps de réaction. D'après Wylie et al. (2009).

Au total, il semble que le modèle d'activation-suppression soit supporté par de nombreux arguments, bien que ses conditions d'application et ses limites soient encore peu connues et méritent de futures investigations, notamment vis-à-vis des *delta plots*. Ce modèle a toutefois montré son intérêt dans l'explication du contrôle cognitif de l'action et dans la mise en évidence de différences interindividuelles (van den Wildenberg *et al.*, 2010). Ridderinkhof a notamment argumenté que l'importance des *delta plots* ne tenait pas nécessairement des différences absolues observées, mais plutôt que leur intérêt résidait dans les différences relatives entre les différentes conditions expérimentales (Ridderinkhof, 2002).

Dans ce contexte, nous avons choisi d'utiliser le modèle d'activation-suppression au cours de nos différents travaux de recherche.

4. Substrats neuronaux du contrôle cognitif de l'action

Le contrôle cognitif, qui permet l'adaptation à l'environnement et la production de comportements intentionnels, est soutenu principalement par le cortex préfrontal (Miller & Cohen, 2001), ainsi que par les noyaux gris centraux (NGC). Plus précisément, étant donné que le contrôle cognitif de l'action est composé de plusieurs fonctions particulières, à savoir la sélection intentionnelle de l'action, l'activation automatique ou impulsive de la réponse et l'inhibition sélective (selon le modèle d'activation-suppression) mais également la détection du conflit, nous allons ensuite développer les substrats neuronaux impliqués dans chacune de ces fonctions. Les travaux que nous évoquerons s'appuient sur différentes techniques d'investigation de l'activité cérébrale telles que l'électroencéphalographie, l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) ou par tomographie par émission de position (TEP), la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), ou encore via des études lésionnelles.

a. Description des structures

o Les structures corticales

Au sein du cortex préfrontal, plusieurs structures sont impliquées dans le contrôle cognitif de l'action (Figure 15), comme le cortex frontal inférieur (CFI), le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), le cortex cingulaire antérieur (CCA), ainsi que le complexe moteur supplémentaire (CMS) contenant l'aire motrice supplémentaire (AMS), l'aire motrice pré-supplémentaire (pré-AMS) et l'aire oculomotrice supplémentaire (AOS). Ces différentes structures partagent des connexions entre elles. Par exemple, la pré-AMS et l'AOS projettent des axones vers le CPFDL. De plus, toutes les composantes du CMS projettent des fibres vers les NGC.

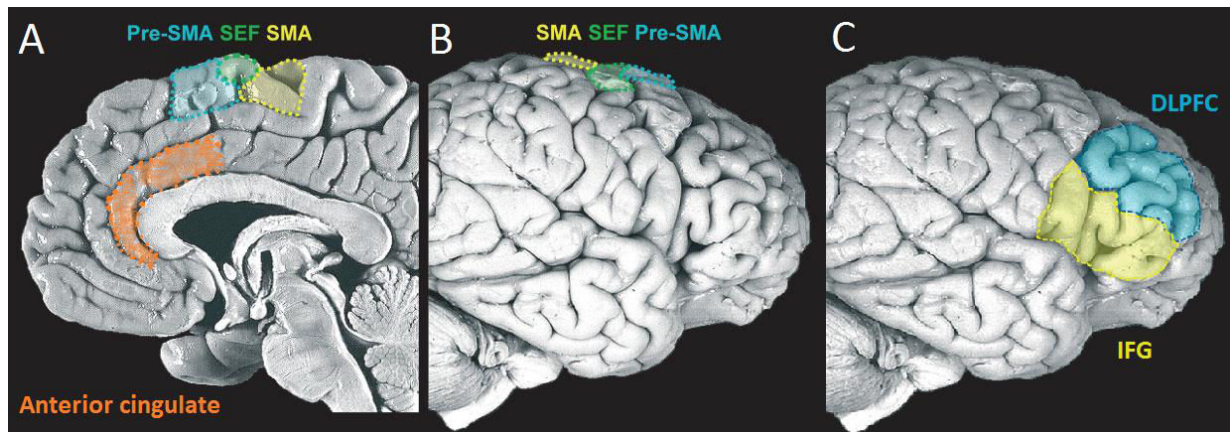


Figure 15 : Coupe sagittale (A) et surface corticale (B et C). Les zones délimitées par des pointillés montrent les différentes structures composant le complexe moteur supplémentaire (CMS, A et B) et le cortex cingulaire antérieur (A, en orange) ainsi que les parties latérales du cortex préfrontal (C). Le CMS (A et B) est composé notamment de l'aire motrice supplémentaire (AMS, en jaune), de l'aire motrice pré-supplémentaire (pré-AMS, en bleu) et de l'aire oculomotrice supplémentaire (AOS, en vert). Les parties latérales du cortex préfrontal (C) sont notamment constituées du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL, en bleu) et du cortex frontal inférieur (CFI, en jaune). Modifié d'après Ridderinkhof et al. (2010).

o Les noyaux gris centraux

Outre les aires corticales, les NGC, ou ganglions de la base, sont également impliqués dans le contrôle cognitif de l'action. Les NGC sont situés dans la profondeur du cerveau et peuvent être décrits à la fois selon leur organisation anatomique, mais également fonctionnelle.

o Organisation anatomique

Les NGC (Figure 16) sont constitués de différentes structures sous-corticales diencephaliques et mésencéphaliques parmi lesquelles nous retrouvons principalement :

- Le noyau caudé (NC)
- Le putamen
- Le noyau accumbens (NA)
- Le globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe)
- Le noyau subthalamique (NST)
- La substance noire *pars compacta* (SNc) et *pars reticulata* (SNr)
- Le thalamus

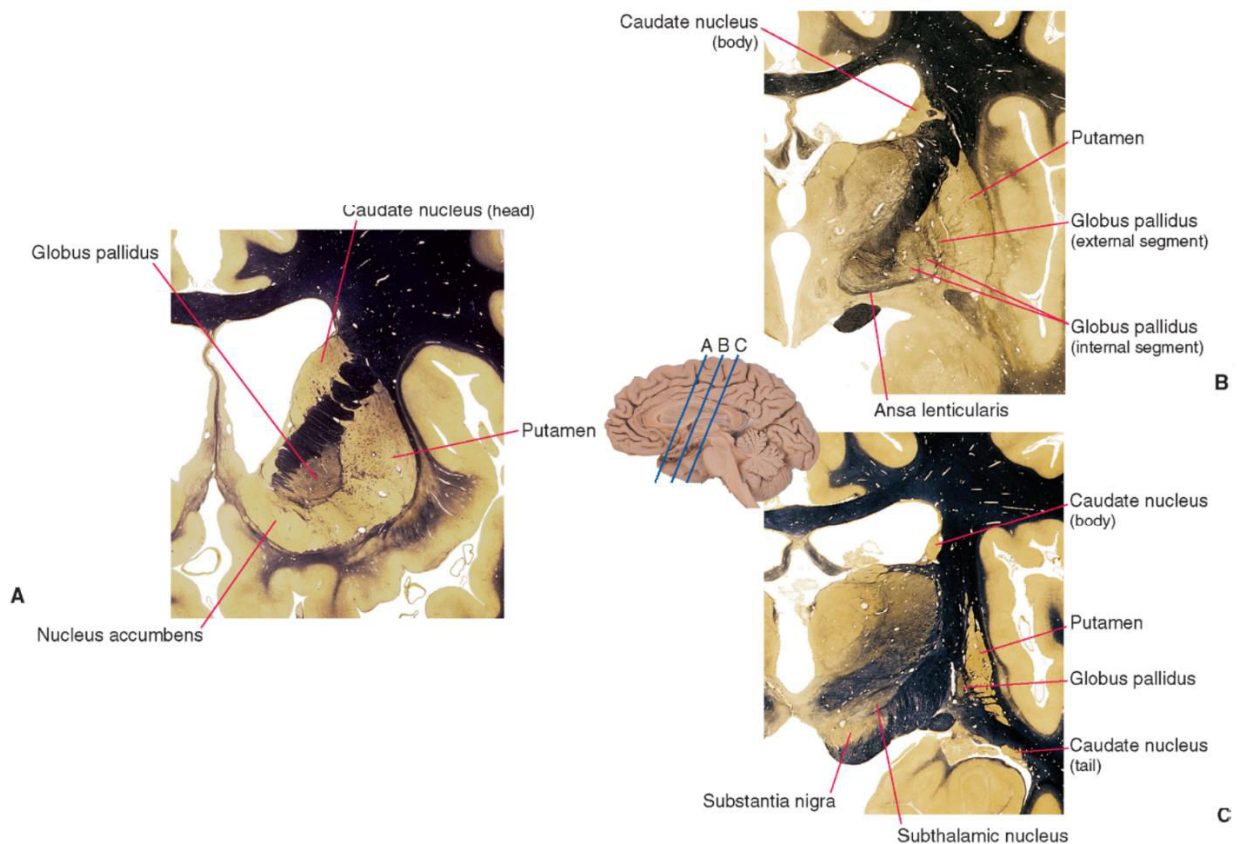


Figure 16 : Coupes frontales présentant les principaux NGC. D'après Vanderah (2008).

Le NC, le putamen et le NA forment le striatum dans lequel nous pouvons dissocier une région ventrale (NA) et une région dorsale (NC et putamen). La proximité entre le putamen et le globus pallidus permet de les associer et de définir le noyau lenticulaire.

○ Organisation fonctionnelle

Certaines structures parmi les NGC servent de voie d'entrée des informations alors que d'autres en permettent la sortie (Figure 17). Le striatum et le NST reçoivent des afférences

corticales et vont constituer les principales voies d'entrée des informations. Les voies de sortie sont majoritairement constituées du GPi et de la SNr, qui ont des projections vers le thalamus informant le cortex en retour. Les afférences corticales sur le striatum et le NST, ainsi que les projections en retour vers le cortex par le thalamus, sont excitatrices (glutamatergiques). A l'inverse, les efférences du GPi et de la SNr sur le thalamus sont inhibitrices (acide γ -aminobutyrique [GABA]).

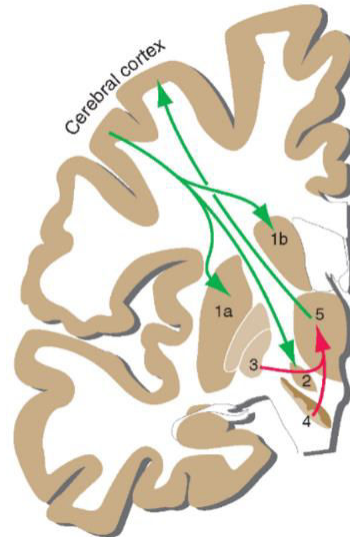


Figure 17 : Principales voies d'entrée et de sortie des NGC. Les voies d'entrées principales des informations corticales sont le putamen (1a) et le NC (1b) ainsi que le NA (non présent sur ce plan de coupe) et le NST (2). Les voies de sortie vers le cortex par le thalamus (5) sont représentées par le GPi (3) et la SNr (4). Les fibres excitatrices sont représentées en vert et les fibres inhibitrices en rouge. D'après Vanderah (2008).

Les connexions existantes entre les différents NGC permettent de différencier trois voies internes qui auront un effet global inhibiteur ou excitateur. La voie dite directe implique les projections inhibitrices (GABAergiques) du NC et du putamen sur le GPi et la SNr, ce qui a pour effet de lever l'inhibition exercée par ces derniers sur les neurones thalamiques et donc de favoriser l'excitation du cortex. La voie directe a donc un effet global excitateur. A l'inverse, la voie indirecte a un effet inhibiteur sur le thalamus. Les projections inhibitrices du NC et du putamen atteignent, en plus de GPi dans la voie directe, le GPe dont l'action inhibitrice sur le NST est conséquemment levée. Le NST a une influence excitatrice (glutamatergique) sur le GPi dont résulte l'inhibition du thalamus. Cet effet inhibiteur du GPi sur le thalamus est également médié par une voie dite hyperdirecte qui résulte de l'excitation directe du NST par

le cortex. Ainsi, par un jeu d'excitations et d'inhibitions, les NGC peuvent faciliter la sélection d'une action et peuvent supprimer des actions concurrentes inappropriées.

Les NGC et leur fonctionnement sont modulés par l'action de la dopamine émanant de la SNc. La dopamine régule l'activité des neurones striataux des voies directe et indirecte mais influence également l'activité des neurones subthalamiques. La saturation des différents récepteurs de la dopamine exprimés par le striatum n'a pas le même effet. Ainsi, le striatum exprime principalement des récepteurs D1 et D2 dont l'action respective est d'activer la voie directe et d'inhiber la voie indirecte. Les récepteurs D1 et D2 sont également retrouvés au niveau du bulbe olfactif, ainsi qu'au niveau cortical (cortex frontal, pariétal et occipital) et de l'hippocampe concernant les récepteurs D2 uniquement (Dunnett *et al.*, 2005). D'autres récepteurs dopaminergiques existent (D3, D4 et D5) et sont retrouvés principalement dans les zones limbiques corticales ou sous-corticales (cortex cingulaire, striatum ventral, amygdale, etc.).

Bien qu'une vision traditionnellement motrice place les NGC au centre de la régulation du mouvement, leurs connexions avec de nombreuses aires corticales et sous corticales en font également des acteurs majeurs de la régulation des aspects non moteurs du comportement. Ainsi nous pouvons distinguer quatre principales boucles cortico-sous-corticales parallèles soutenant des fonctions motrices et non motrices (Figure 18) :

- La boucle motrice prenant pour origine le cortex moteur primaire et le CMS
- La boucle oculomotrice prenant pour origine l'aire oculomotrice et l'AOS
- La boucle préfrontale prenant pour origine le CPFDL
- La boucle limbique prenant pour origine le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal

Il est important de noter que la description initiale par Alexander *et al.* (1986) contenait cinq boucles. Une boucle à part entière partant du cortex orbitofrontal était présente (placé dans la boucle limbique dans la figure 18). L'existence de ces différentes boucles est un argument fort pour la tri-compartmentation fonctionnelle des NGC. Les noyaux possédant ainsi un compartiment sensori-moteur, associatif/cognitif et limbique. L'existence des différentes boucles parallèles ne suffirait cependant pas à expliquer le développement de comportements adaptés. Le modèle de Haber (2003) propose ainsi l'existence d'une communication entre les

différents circuits fonctionnels permettant une évaluation continue et une adaptation aux stimuli environnementaux.

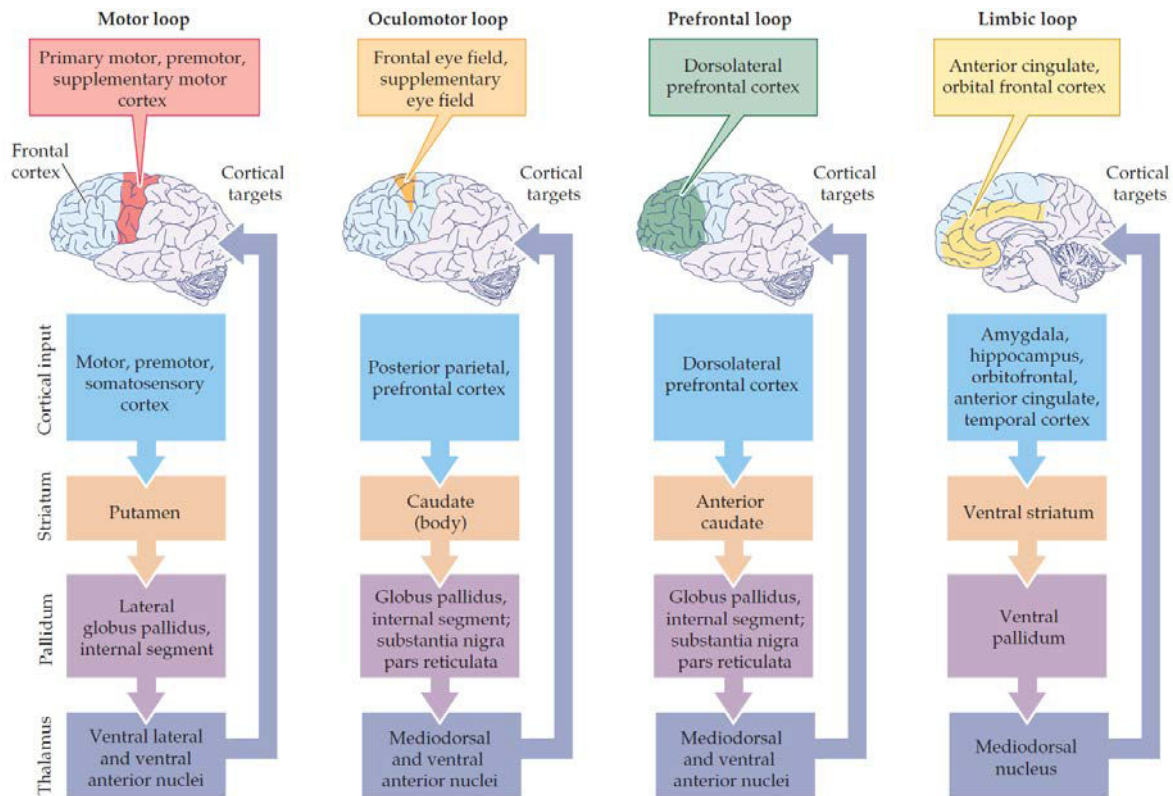


Figure 18 : Les différentes boucles motrices et non motrices des NGC. D'après Purves et al. (2011).

b. Détection du conflit et adaptation

Une capacité très importante dans le contrôle cognitif, lorsqu'un conflit entre plusieurs réponses doit être résolu, est la détection du conflit. La structure qui semble la plus associée à cette capacité de détection est le CCA (voir Botvinick *et al.*, 2004). En effet, l'activation du CCA a été retrouvée à plusieurs reprises dans des tâches nécessitant de surpasser une réponse inappropriée et de sélectionner une réponse parmi plusieurs alternatives comme dans l'Eriksen flanker task ou la Simon task (Botvinick *et al.*, 1999 ; Durston *et al.*, 2003 ; Peterson *et al.*, 2002), ou encore à la suite d'erreurs (Carter *et al.*, 1998 ; Braver *et al.*, 2001 ; Kiehl *et al.*, 2000). Botvinick *et al.* (2004) ont proposé que l'activité du CCA pouvait alors se résumer à la seule fonction de détection du conflit. En plus de la détection, il semble également que le CCA soit impliqué dans l'adaptation au conflit. Une activité spécifique du CCA plus importante a

par exemple été retrouvée au cours de tâches où la fréquence des essais non-congruents était faible, impliquant ainsi un conflit plus fort dû à sa rareté (Carter *et al.*, 2000). Une autre étude a également montré qu'une forte activité du CCA au cours d'un essai n entraînait une diminution de l'effet de congruence à l'essai $n+1$ dans une Stroop task ce qui donne un autre argument sur l'importance du CCA dans l'adaptation au conflit (Kerns *et al.*, 2004). De la même manière, étant donné que des essais non-congruents suivant d'autres essais non-congruents montrent typiquement un effet de congruence plus faible, l'activité du CCA devrait être plus forte pour les essais non-congruents suivant un essai congruent que ceux suivant un essai non-congruent. Ceci a notamment été observé dans le cadre de l'Eriksen flanker task (Botvinick *et al.*, 1999 ; Durston *et al.*, 2003). Finalement, une activité spécifique du CCA a été détectée consécutivement aux essais erronés (N2 et *error related negativity*) par des méthodes de localisation de source en EEG (Yeung *et al.*, 2004 ; Van Veen & Carter, 2002).

c. Sélection intentionnelle de l'action

Bien que les substrats précis de la sélection intentionnelle des actions n'aient pas encore été mis en évidence, ni les mécanismes en jeu élucidés, il semble que le CMS soit impliqué de façon importante. Au sein du CMS, l'AMS joue un rôle essentiellement moteur et est impliquée dans l'exécution de l'action. La pré-AMS est quant à elle recrutée de façon plus précoce et son activité est nécessaire à la sélection intentionnelle de l'action. Par exemple, certaines études ont montré une activité plus forte de la pré-AMS quand les participants peuvent décider de leur action plutôt que lorsque l'action est dictée par des stimuli externes (Deiber *et al.*, 1991). Nachev *et al.* (2005) ont montré que la partie caudale de la pré-AMS était engagée fortement lors de mouvements oculaires choisis librement par les participants. Une forte activité de la pré-AMS a également été retrouvée lorsque des participants portent leur attention sur leur intention de faire un mouvement (Lau *et al.*, 2004). Un autre argument en faveur du rôle important de la pré-AMS dans la sélection intentionnelle de l'action est son rôle dans la capacité de *switch* entre différentes consignes. En effet, au cours d'une tâche dans laquelle la consigne est susceptible de changer, Rushworth *et al.* (2002) ont observé une augmentation d'activité mesurée par IRMf pour les essais où le changement de consigne était appliqué. Une altération de cette capacité a notamment été observée chez une patiente atteinte de lésion de la pré-AMS (Nachev *et al.*, 2007). Au sein du CMS, l'AOS est également impliquée dans la sélection de l'action. En effet, un patient présentant une lésion de l'AOS montre également des difficultés dans la capacité de changer son action en cours lors d'une tâche de mouvement oculaire avec une consigne changeante (Husain *et al.*, 2003).

Etant donné leur place dans les boucles de régulation motrices et non motrices, les NGC semblent également avoir un rôle important dans la sélection intentionnelle de l'action. En effet l'ensemble du CMS envoie des afférences directes vers le striatum et le NST et reçoit les afférences du GPi et du thalamus en retour. L'AMS et la pré-AMS partagent notamment une connexion directe avec le NST (correspondant à la voie hyperdirecte). Le rôle des projections directes du cortex sur le NST est encore débattu. Cependant, une hypothèse intéressante propose que l'activation de la voie hyperdirecte permette de contrôler les informations sortant des NGC le temps que la sélection volontaire de l'action soit accomplie.

d. Sélection impulsive – capture de la réponse non pertinente

Au cours des situations de conflit, la sélection volontaire de l'action s'avère plus difficile du fait de la présence d'une réponse alternative forte dont l'origine tient à des stimuli externes ou à des dimensions non pertinentes de ces stimuli. La force de la réponse en lien avec les stimuli externes non pertinents est directement liée à des associations stimulus-réponse acquises au cours du développement. Les études concernant les structures cérébrales sous-tendant la sélection impulsive de l'action due à la capture par les stimuli externes sont peu nombreuses. Cependant, étant donnée l'importance des associations stimulus-réponse dans la sélection impulsive de l'action, le fonctionnement de la transformation directe d'informations visuelles en réponses est un élément essentiel de la compréhension des substrats neuronaux impliqués. En effet, certaines études ont par exemple montré que la simple vue d'objets préhensibles entraînait une activité de l'AMS (Grèzes & Decety, 2002). Le circuit impliqué dépend de la voie visuelle dorsale qui transmet les informations visuelles partant de l'aire visuelle primaire au cortex pariétal postérieur qui, lui, envoie des projections au CMS et notamment à l'AMS. Certaines études ont confirmé le rôle du cortex pariétal postérieur notamment dans le codage de la position spatiale du stimulus et la relation avec la position spatiale de la réponse. Par exemple, Iacoboni *et al.* (1996) ont montré que le conflit spatial entre un stimulus et la réponse demandée entraînait une augmentation des temps de réaction corrélée à une augmentation du métabolisme cérébral mesuré par TEP au niveau du lobule pariétal supérieur. De plus, l'interruption de l'activité du cortex pariétal postérieur par SMT répétitive diminue l'effet de congruence au cours des tâches de conflit (Jin *et al.*, 2010 ; Stürmer *et al.*, 2007). Par exemple, Schiff *et al.* (2011) ont observé une disparition de l'effet de congruence au cours d'une Simon task lorsqu'ils appliquaient la SMT répétitive au niveau du cortex pariétal postérieur (gyrus angulaire). Le cortex pariétal postérieur serait ainsi impliqué dans la voie automatique et la

perturbation du réseau permettant le lien direct entre information visuelle et réponse motrice serait à l'origine de la disparition de l'effet de congruence.

Outre le réseau formé par le cortex pariétal postérieur et le CMS, une structure précise au sein du CMS, la pré-AMS, semble impliquée fortement lors de situations de conflit. Ullsperger *et al.* (2001) ont étudié l'activité cérébrale de participants sains par IRMf au cours d'une Eriksen flanker task et ont observé que la compétition entre les deux réponses possibles était accompagnée d'une activité cérébrale accrue au niveau de la pré-AMS. D'après le modèle d'activation-suppression, l'expression comportementale de la capture des réponses impulsives est observable par le biais des CAF et précisément via les erreurs rapides effectuées en situation non-congruente. Cependant, jusqu'ici peu d'études ont examiné les substrats neuronaux sous-tendant cette expression comportementale précise. Förstman *et al.* (2008) se sont intéressés aux aspects dynamiques du contrôle cognitif de l'action et ont utilisé une Simon task et l'IRMf afin de préciser les structures impliquées dans l'activation et la suppression des réponses impulsives. Leurs résultats ont montré que la susceptibilité à la capture des réponses en situation non congruente (exprimé par la raideur de la pente du premier segment des CAF) était associée à l'activité de la pré-AMS. Une majoration des réponses impulsives correspondait à une activité plus forte au niveau de la pré-AMS. Une récente étude utilisant la stimulation transcrânienne à courant direct a précisé le rôle de cette structure en s'intéressant aux erreurs partielles. Spieser *et al.* (2015) ont proposé une Simon task à un groupe de participants sains et ont enregistré l'activité EMG au niveau du muscle court fléchisseur du pouce. La stimulation transcrânienne à courant direct a permis l'hyperpolarisation non invasive et réversible du CMS contenant la pré-AMS au cours de la tâche. Les auteurs ont observé que l'hyperpolarisation de cette zone diminuait le nombre d'erreurs manifestes des participants (l'appui sur le bouton était complet) sans affecter le nombre d'erreurs partielles (mouvement partiel d'appui sur la touche qui n'atteint pas le seuil de déclenchement de la réponse). Les auteurs ont donc postulé que la pré-AMS était impliquée de façon à empêcher l'expression comportementale des activations impulsives plutôt que d'empêcher les activations elles-mêmes.

Au sein des NGC, le NST semble avoir un rôle important dans la sélection impulsive de la réponse. En effet, certaines études portant sur la maladie de Parkinson et la technique de stimulation cérébrale profonde du NST (cette technique sera détaillée dans le chapitre suivant) ont montré que la stimulation électrique de ce noyau pouvait entraîner une majoration des erreurs impulsives au cours de tâche de conflit ou d'inhibition (Wylie *et al.*, 2010 ; Ballanger *et al.*, 2009). Par exemple, Wylie *et al.* (2010) ont proposé une Simon task à des patients stimulés et ont comparé leurs performances lorsque la stimulation était éteinte et allumée. Les

auteurs ont observé que la stimulation électrique du NST entraînait un nombre plus important d'erreurs rapides mesurées au niveau du premier point des CAF.

e. Inhibition sélective – suppression des réponses impulsives

Le modèle d'activation-suppression stipule l'existence d'un mécanisme actif d'inhibition sélective permettant de supprimer les activations inappropriées dans le cas de conflit entre réponses alternatives. L'inhibition implique des structures préfrontales et sous-corticales. Les études s'intéressant aux substrats anatomiques de l'inhibition ont utilisé des tâches de conflit, nécessitant un mécanisme inhibiteur, mais également des tâches d'inhibition classiques telles que la Stop task ou la tâche de Go/No-Go. La pré-AMS, une structure évoquée précédemment dans la sélection de l'action et la capture des réponses impulsives, semble fortement impliquée dans l'inhibition. Cette structure partage des connexions avec d'autres aires corticales préfrontales latérales telles que le CPFDL et le CFI. Certaines études ont montré qu'une lésion au niveau de la pré-AMS entraînait une diminution des performances au cours de la tâche de Go/No-Go, plus précisément une augmentation du nombre de réponses en situation No-Go (Picton *et al.*, 2008). Une lésion du même type entraîne également une augmentation du temps nécessaire pour l'inhibition au cours d'une stop-task (Floden & Stuss, 2006). D'autres arguments en faveur du rôle inhibiteur de la pré-AMS viennent d'études utilisant la SMT répétitive ou l'imagerie fonctionnelle. En effet, Duqué *et al.* (2013) ont proposé une tâche au cours de laquelle les participants devaient appuyer sur un bouton de gauche ou de droite en fonction de la couleur d'un stimulus présenté centralement. Les auteurs ont utilisé la SMT répétitive pour perturber provisoirement la pré-AMS pendant la tâche et ont observé une diminution de l'inhibition de la réponse incorrecte. De plus, quelques études utilisant l'IRMf ont montré une activation de la pré-AMS au cours des tâches de Go/No-Go ou de Stop task (Simmonds *et al.*, 2008 ; Li *et al.*, 2006). L'importance de la pré-AMS a également été montrée au cours d'une étude utilisant l'Eriksen flanker task et un protocole de SMT répétitive ciblant le cortex frontal dorsomédian (Taylor *et al.*, 2007). Cette étude a montré que la positivité initiale mesurée sur les LRP en situation non-congruente était majorée par la perturbation du cortex frontal dorsomédian, signe d'une diminution de l'inhibition de la réponse non pertinente. Finalement, l'enregistrement de l'activité de la pré-AMS par le biais de microélectrodes chez le primate non-humain a montré que les neurones de cette zone s'activaient sélectivement lorsqu'une action automatique devait être supprimée, ce qui s'ajoute également aux arguments en faveur du rôle inhibiteur de la pré-AMS (Isoda & Hikosaka, 2007).

Une littérature importante offre également des éléments en faveur d'un support préfrontal latéral de l'inhibition, et plus particulièrement au niveau du CPFDL et du CFI (Aron *et al.*, 2004 ; Ridderinkhof *et al.*, 2004). Notamment, des études d'enregistrements neuronaux unitaires chez le primate non humain ont pu montrer qu'une activité sélective était mesurée au sein du CPFDL lors de l'inhibition de la réponse dans une tâche de Go/No-Go (Sasaki *et al.*, 1989 ; Sakagami *et al.*, 2001). De plus, certaines études ont observé que l'activité au niveau du CPFDL était plus importante au cours des tâches classiques d'inhibition. Par exemple, Blasi *et al.* (2006) ont utilisé une tâche de Go/No-Go chez des participants sains et se sont intéressés aux structures impliquées dans l'inhibition par le biais de l'IRMf. Leurs résultats ont montré que l'activité observée au niveau du CPFDL était plus importante lors de l'inhibition de la réponse. Par ailleurs, une étude a montré que les individus ayant de meilleures performances au cours de l'inhibition dans une Stop task étaient ceux dont l'activité mesurée au niveau du CPFDL était la plus importante (Zheng *et al.*, 2008). Le rôle du CPFDL a également pu être décrit dans le cadre de la tâche d'antisaccade. En effet, Pierrot-Deseilligny *et al.* (1991) ont observé que des patients présentant une lésion du CPFDL avaient plus de difficultés à inhiber un mouvement oculaire automatique vers la cible. Finalement, une activité importante au niveau du CPFDL a également été étudiée dans le cadre de tâches de conflit comme la Stroop task ou l'Eriksen flanker task (voir Nee *et al.*, 2007 pour une revue).

En sus de l'impact important de l'activité du CPFDL sur les mécanismes inhibiteurs, une autre structure préfrontale décrite comme majeure dans l'inhibition des réponses inappropriées est le CFI, et plus particulièrement le CFI de l'hémisphère droit. Une lésion de la convexité préfrontale inférieure, homologue de cette structure chez le primate non-humain, entraîne une altération des performances au cours d'une tâche de Go/No-Go (Iversen & Mishkin, 1970). Chez l'homme, Aron *et al.* (2003) ont observé un allongement du temps de réaction au signal stop chez des patients présentant une lésion du CFI droit, l'étendue de la lésion étant corrélée à l'allongement du temps de réaction. Une telle lésion semble entraîner des difficultés similaires dans l'inhibition d'un mouvement oculaire automatique dans la tâche d'antisaccade (Walker *et al.*, 1998). De plus, la perturbation provisoire de cette zone cérébrale par SMT répétitive, mimant ainsi une lésion, engendre également des difficultés à inhiber une action (Chambers *et al.*, 2006). Plusieurs études en imagerie fonctionnelle ont également confirmé le rôle du CFI dans l'inhibition (Rubia *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2006). Par exemple, Leung & Cai, 2007 se sont intéressés à l'inhibition au cours d'une Stop task couplée à l'IRMf, à la fois dans la modalité de réponse manuelle mais également oculaire. Les auteurs ont observé que l'inhibition de l'action,

tant dans la modalité manuelle qu'oculaire, était associée à une activité des CFI droit et gauche. Les études utilisant des tâches de conflit ont également pu mettre en avant ce rôle inhibiteur du CFI (Milham *et al.*, 2001 ; Derrfuss *et al.*, 2004). L'étude de Hazeltine *et al.* (2003) a par exemple montré que la situation non-congruente dans une Eriksen flanker task était associée à l'activité du CFI droit. Finalement, jusqu'à présent peu d'études se sont intéressées aux substrats anatomiques responsables des variations observées de l'effet de congruence selon la distribution des temps de réaction. Les études de Forstmann *et al.* (2008a ; 2008b) ont montré que la capacité d'inhibition sélective des réponses inappropriées, exprimée par la pente du dernier segment des *delta plots*, était associée à l'activité du CFI droit. Plus précisément, une inhibition plus forte exprimée par une pente plus forte était associée à une activité plus importante du CFI droit.

Les NGC partagent des connexions directes avec les structures frontales précédemment citées et sont également impliqués de manière importante dans l'inhibition des comportements inappropriés. Les patients présentant des lésions au niveau des NGC ont par exemple des difficultés à inhiber une action en cours (Rieger *et al.*, 2003). Le NST semble particulièrement important dans cette fonction, notamment via la voie hyperdirecte qui le lie au CFI. En effet, Aron *et al.* (2007) ont pu montrer, par une étude utilisant l'IRMf et une technique de tractographie déterminant les faisceaux de fibres liant les structures, que le NST, le CFI et la pré-AMS étaient activés au cours d'une Stop task et qu'un faisceau direct de fibres existait entre le NST et le CFI. De plus, une étude chez les patients présentant la maladie de Parkinson et bénéficiant du traitement de stimulation cérébrale profonde du NST montre que la stimulation électrique de ce dernier a un impact direct positif sur la capacité d'inhibition telle que mesurée par les *delta plots* au cours de la Simon task (Wylie *et al.*, 2010). Plus précisément, la stimulation du NST entraînait une dernière pente des *delta plots* plus forte que lorsque la stimulation était éteinte. Les études portant sur la stimulation cérébrale profonde ont également montré que lorsque la stimulation du NST était inactive, le temps de réaction au signal stop était augmenté comparativement aux situations où la stimulation était active (van den Wildenberg *et al.*, 2006). Les électrodes utilisées pour ce traitement peuvent également servir à l'enregistrement de potentiels de champs locaux au niveau du NST. Ceci a notamment permis d'enregistrer l'activité de ce noyau pendant la réalisation d'une tâche d'inhibition. Dans ce cadre, Alegre *et al.* (2013) et Benis *et al.* (2014) ont observé qu'il existe une activité spécifique du NST au cours de l'inhibition pendant une Stop task. L'activité bêta du NST semble directement liée à l'inhibition. Ainsi une augmentation de l'activité bêta a été observé au cours d'essais No-Go ou stop notamment dans le cas d'une inhibition réussie (Kühn *et al.*, 2005 ; Ray

et al., 2009 ; Alegre *et al.*, 2013). L'enregistrement de l'activité du NST a également montré que ce noyau était impliqué lors de l'inhibition de mouvements oculaires automatiques dans la tâche d'antisaccade (Yugeta *et al.*, 2013). Finalement, le rôle du NST dans l'inhibition a également été étudié dans le modèle animal. Une lésion du NST chez le rat entraîne une incapacité d'inhiber une réponse lors de la Stop task (voir Eagle et Baunez, 2010 pour une revue).

f. Résumé

Les différentes capacités déterminantes pour un contrôle cognitif de l'action efficace sont donc sous-tendues majoritairement par des structures préfrontales et sous-corticales. Le CMS, le CCA, les parties latérales du cortex préfrontal ainsi que les NGC ont un rôle majeur dans la résolution du conflit. Le CCA permet de détecter les situations de conflit et d'adapter le comportement en fonction des événements antérieurs. La pré-AMS est impliquée à la fois dans l'expression des réponses impulsives mais également dans la sélection volontaire de l'action et l'inhibition. Les parties latérales du cortex préfrontal, le CPFDL et le CFI ont un rôle majeur dans l'inhibition des réponses inappropriées. Ridderinkhof *et al.* (2011) ont proposé que le CPFDL s'active pour guider les structures impliquées dans la sélection de l'action et que la pré-AMS engagerait l'inhibition comme instrument de sélection de la réponse. Le rôle du CFI serait d'aider à l'inhibition de la réponse dans les situations où la nécessité d'un contrôle inhibiteur est forte. Les NGC, en lien avec toutes ces structures, semblent impliqués dans l'ensemble de ces processus et auraient pour rôle d'empêcher tout comportement tant que la sélection de l'action n'est pas complète.

5. L'évolution des performances de contrôle cognitif de l'action avec l'âge

Etant donné que le contrôle cognitif de l'action dépend du fonctionnement du cortex préfrontal et des NGC, des perturbations au niveau de ces structures vont impacter ce processus. Le vieillissement normal est souvent associé à un déclin des fonctions exécutives (Lustig & Jantz, 2015). Ce déclin est le plus souvent expliqué par des changements structuraux cérébraux, notamment la réduction du volume du cortex préfrontal et des NGC, ainsi qu'une diminution de densité des fibres de substance blanche (pour une revue voir Park & Reuter-Lorenz, 2009).

L'impact du vieillissement sur le contrôle cognitif de l'action a fait l'objet de nombreuses études. Ces recherches ont pour la plupart évalué l'impact de l'âge sur la taille de l'effet de congruence en utilisant des tâches de conflit proposées à des groupes de participants sains jeunes (entre 20 et 30 ans) et plus âgés (entre 60 et 80 ans). Malgré des résultats quelques fois

divergents, la plupart des études rapportent une augmentation de l'effet de congruence avec l'âge. La résolution des situations de conflit est plus difficile pour les participants les plus âgés (Bialystok et al., 2004; Duchek et al., 2009; Germain & Collette, 2008; West & Alain, 2000 ; Schlaghecken et al., 2011; Van der Lubbe & Verleger, 2002 ; Proctor et al., 2005).

L'évaluation des processus dynamiques de sélection et de suppression des réponses impulsives en fonction de l'âge n'a cependant fait l'objet que de peu d'études. L'ensemble de ces études n'a porté que sur l'efficacité de la suppression des réponses impulsives par l'analyse des *delta plots*. Les résultats décrits sont hétérogènes. L'efficacité de la suppression sélective pouvait être soit similaire entre participants jeunes et âgés (Kubo-Kawai & Kawai, 2010; Proctor et al., 2005; Van der Lubbe & Verleger, 2002), soit atténuée pour les participants âgés (Castel et al., 2007; Juncos-Rabadán et al., 2008). A l'heure actuelle aucune étude n'a évalué l'impact de l'âge sur la sélection impulsive de l'action. Une étude de Ridderinkhof & Wijnen (2011) a toutefois évalué l'effet de l'âge sur les réponses impulsives par le biais d'une tâche de capture oculaire. Au cours de cette tâche les participants devaient orienter leur regard vers une cible tout en ignorant la présence d'un distracteur. Les auteurs ont montré, par l'analyse des CAF, que les participants les plus âgés commettaient plus d'erreurs rapides que les jeunes.

Au total, les études récentes indiquent que la capacité de contrôle cognitif de l'action évolue avec l'âge. L'efficacité de ce processus semble diminuer chez les participants âgés. Cependant, l'impact de l'âge sur les deux aspects distincts de sélection et de suppression des réponses impulsives reste à préciser, notamment pour ce qui est de la sélection. De telles précisions permettraient d'avoir une vision plus globale de l'impact du vieillissement sur le contrôle cognitif de l'action.

CHAPITRE 2 : LA MALADIE DE PARKINSON ET SON IMPACT SUR LE CONTROLE COGNITIF DE L'ACTION

1. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP), initialement nommée *paralysis agitans* par James Parkinson en 1817, est la maladie neurodégénérative chronique la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer et touche, à travers le monde, 1% de la population de plus de 60 ans (Tanner & Aston, 2000). La MP a un impact fort, notamment social, étant donné que l'activité professionnelle des patients nouvellement diagnostiqués est réduite voire complètement arrêtée (Martikainen *et al.*, 2006). De plus, on observe un risque de décès toutes causes confondues presque doublé chez les patients souffrant de la MP, et ce indépendamment de la durée de la maladie (Driver *et al.*, 2008).

L'âge est le facteur de risque principal, cependant, 5 à 10% des diagnostics sont posés avant 45 ans. Outre l'âge, les facteurs génétiques semblent jouer un rôle important (Autere *et al.*, 2000), même s'ils ne sont à l'origine que d'une proportion inférieure à 10% de la MP. De plus, les hommes paraissent plus touchés que les femmes (Twelves *et al.*, 2003). Finalement, les facteurs environnementaux ou liés au mode de vie semblent également avoir un rôle dans le déclenchement de la MP. Par exemple, certains liens entre l'exposition à des pesticides ou des insecticides et l'apparition de la MP ont pu être déterminés (Priyadarshi *et al.*, 2000). A l'inverse, il semble que les personnes exposées à la nicotine ou à la caféine soient moins à risque de développer la MP (Allam *et al.*, 2004 ; Ascherio *et al.*, 2004).

a. Symptômes moteurs

Le diagnostic de la MP est effectué principalement selon des critères cliniques précis. Les plus utilisés sont ceux de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKBB ; Hughes *et al.*, 1992). La maladie est notamment caractérisée par quatre symptômes moteurs typiques :

- La bradykinésie qui réfère à un ralentissement des mouvements et à un ralentissement progressif de la vitesse et de l'amplitude des gestes. Il s'agit du symptôme le plus caractéristique de la MP.
- Le tremblement de repos est sans doute le symptôme le plus facile à reconnaître. Il s'agit d'un tremblement concernant les

extrémités (d'une fréquence de 4-6 Hz) qui disparaît lors d'actions ou pendant le sommeil.

- La rigidité correspond à une augmentation du tonus musculaire conduisant à une résistance augmentée lors des mouvements passifs.
- L'instabilité posturale est souvent à l'origine de chutes pouvant entraîner des fractures, ce qui en fait le symptôme le plus dangereux. Elle résulte d'une perte d'équilibre entre rétropropulsion et propulsion

La MP peut également se manifester par d'autres signes comme la micrographie, l'altération de la marche, ou une réduction de la tonalité de la voix.

b. Symptômes non moteurs

En plus de son aspect moteur caractéristique, la MP s'accompagne également de nombreux symptômes non-moteurs qui ont des conséquences majeures sur la qualité de vie des patients (Schrag *et al.*, 2000). Ces symptômes comprennent des modifications de l'humeur, des troubles du sommeil, un dysfonctionnement végétatif, gastro-intestinal, sensoriel, ou encore des troubles de la cognition (Chaudhuri *et al.*, 2006).

Les symptômes cognitifs les plus décrits concernent les fonctions exécutives, visuo-spatiales et mnésiques (pour une revue voir Kehagia *et al.*, 2010). Ces troubles cognitifs et leur progression se présentent de façon assez hétérogène chez les patients (Dujardin *et al.*, 2013, 2015). Parmi eux nous retrouvons notamment :

- Un ralentissement cognitif s'exprimant par une augmentation globale des temps de réaction (Low *et al.*, 2002) ;
- Des troubles mnésiques : il peut s'agir par exemple de problème de rappel d'informations stockées en mémoire épisodique (Zgaljardic *et al.*, 2003) ;
- Des troubles attentionnels, notamment dans la focalisation de l'attention (Vingerhoets *et al.*, 2005) ;
- Une altération des fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives (Pereira *et al.*, 2009) ;

- Des troubles du langage, notamment dans la production orale de mots (évaluée communément par les tâches de fluences verbales ; Henry & Crawford, 2004)
- Des troubles des fonctions exécutives, qui peuvent en partie expliquer d'autres altérations cognitives liées à l'attention ou à la mémoire. Il s'agit du symptôme cognitif le plus fréquemment observé. Les patients peuvent présenter des difficultés liées au changement de consigne, à l'élaboration de stratégie de résolution de problèmes, à l'apprentissage par essai-erreur ou encore à la résolution du conflit (Richard *et al.*, 1993 ; van Spaendonck *et al.*, 1996 ; Doyon *et al.*, 2009 ; Praamstra *et al.*, 1998).

Ces différentes altérations cognitives sont, pour certaines, dues à la dénervation dopaminergique et cholinergique. Etant donné que le traitement des symptômes moteurs consiste principalement en la dopathérapie, les troubles cognitifs peuvent également se trouver améliorés ou aggravés. En effet, la déplétion dopaminergique touche en premier lieu le striatum dorsal, essentiel au contrôle moteur mais qui participe également à certains processus cognitifs. La dopathérapie visant à normaliser la dérégulation permettra une amélioration des symptômes moteurs et cognitifs. Cependant, le striatum ventral, également impliqué dans la cognition, est moins affecté par la déplétion dopaminergique. La dopathérapie pourrait ainsi avoir un effet d'overdose sur cette région, entraînant l'apparition ou l'aggravation des symptômes cognitifs (Aarts *et al.*, 2011 ; Cools & D'Esposito, 2011).

c. Physiopathologie

La MP se caractérise par une perte neuronale touchant la SNc, mais également deux autres noyaux du tronc cérébral (le noyau dorsal du nerf vague et le locus coeruleus). Elle se traduit également par l'accumulation d'agrégats protéiques anormaux (composés notamment d' α -synucléine, de parkine et d'ubiquitine) dans les neurones appelés corps de Lewy (Del Tredici *et al.*, 2002). L'accumulation progressive des corps de Lewy entraîne la dégénérescence des neurones. Ils sont localisés premièrement dans le tronc cérébral et atteignent le cortex avec l'évolution de la maladie (Braak *et al.*, 2003).

La perte de neurones dopaminergiques au niveau des parties caudale et ventrolatérale de la SNc entraîne une déplétion dopaminergique striatale étant données ses connexions avec le

putamen et le NC (qui forment le réseau nigro-strié). Les symptômes liés à ces atteintes ne se manifestent pas immédiatement mais plusieurs années après le début de la perte en neurones. Cette expression symptomatique différée serait liée à des mécanismes compensatoires se traduisant par une hyperactivité des neurones survivants les premières années. La partie plus interne de la SNc, impliquée dans le réseau méso-cortico-limbique, est également atteinte mais de façon plus tardive.

La régulation fine effectuée par les NGC et les boucles qu'ils forment avec les structures corticales se trouvent affectée par la déplétion dopaminergique. En effet, la dopamine a un rôle excitateur sur la voie directe et sa diminution entraîne donc une excitation moindre de cette voie. Le pôle de sortie des NGC, constitué du GPi et de la SNr, se trouve ainsi moins inhibé par le striatum et son influence inhibitrice sur le thalamus est donc augmentée. Ainsi, globalement, la perte dopaminergique entraîne une diminution de la facilitation de l'action par la voie directe. De la même manière, l'impact inhibiteur de la voie indirecte se trouve renforcé. La déplétion dopaminergique striatale entraîne une hyperactivation de la voie indirecte ce qui va conduire à une inhibition du thalamus par les structures de sortie.

Outre le système dopaminergique, la MP touche également les systèmes noradrénergique, sérotoninergique, cholinergique et adrénérergique, ce qui explique la persistance de certains symptômes malgré le traitement dopaminergique (Perry *et al.*, 1991).

d. Traitements

Bien qu'il n'existe aucun traitement curatif, plusieurs stratégies thérapeutiques sont proposées afin de gérer les symptômes provoqués par la MP. Nous évoquerons dans cette partie les stratégies médicamenteuses, avec différentes molécules et modes d'administration, ainsi que les traitements chirurgicaux.

○ Traitements médicamenteux

Etant donné que la déplétion dopaminergique est à l'origine des symptômes de la MP, les stratégies médicamenteuses les plus utilisées, qui peuvent se compléter, consistent à pallier ce déficit. Il s'agit d'apporter la dopamine manquante de manière exogène, de stimuler directement les récepteurs dopaminergiques, ou encore de limiter le catabolisme de la dopamine (Defebvre & Vérin, 2015).

La lévodopa (L-dopa) est un précurseur de la dopamine capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Il s'agit du médicament le plus utilisé. Son efficacité motrice est bonne mais peut s'accompagner d'effets indésirables comme les dyskinésies de début de dose.

Lorsque la perte neuronale est trop importante, la concentration en dopamine dépend uniquement de l'apport exogène et survient alors l'apparition de fluctuations motrices.

Les agonistes dopaminergiques sont des molécules analogues à la dopamine qui stimulent directement les récepteurs dopaminergiques. Ainsi, leur effet est similaire à celui de la L-dopa. Les agonistes dopaminergiques peuvent être spécifiques de certains récepteurs et ont une demi-vie et une durée d'action supérieures à la L-dopa. De plus, le risque de dyskinésie de début de dose semble moindre. Cependant, de fortes doses d'agonistes dopaminergiques peuvent être associées à des troubles comportementaux tels qu'un trouble du contrôle des impulsions, pouvant avoir des conséquences sociales graves.

Afin de prolonger l'efficacité du traitement, il est possible d'ajouter des inhibiteurs enzymatiques à la dopathérapie. Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (I-MAO de type B) et de la catéchol-O-méthyl-transférase (I-COMT) permettent de limiter la dégradation de la dopamine et ainsi d'en prolonger les effets.

Les patients présentant des fluctuations motrices peuvent également avoir recours à un mode d'administration différent. L'utilisation d'une pompe permet une administration sous-cutanée continue de l'apomorphine, agoniste dopaminergique des récepteurs D1, D2, D3 et D4 avec une affinité plus importante pour les récepteurs D4 et D2 (Argiolas & Hedlund, 2001 ; LeWitt, 2004). Ce traitement permet d'amoindrir les fluctuations motrices et constitue actuellement une alternative de choix aux traitements chirurgicaux.

- Traitements chirurgicaux

Pour certains patients, il est possible de proposer un traitement des symptômes de la MP par chirurgie. Deux techniques permettent à l'heure actuelle de corriger les troubles moteurs : le Gammaknife et la stimulation cérébrale profonde (SCP). Le principe de ces techniques est de corriger l'hyperactivité des structures de sortie des NGC (GPi) ou du NST (l'origine de l'hyperactivité sous-thalamique est encore débattue).

Le Gammaknife est une technique de radiochirurgie lésionnelle qui irradie la cible (NST ou GPi). Cette technique est très utile pour les patients chez qui un défaut cérébral structurel empêche la SCP.

La SCP est une technique consistant en l'implantation d'une ou de plusieurs électrodes délivrant une stimulation électrique de haute fréquence au sein des NGC (Figure 19). Les cibles principales de ce traitement sont le NST et le GPi dont la stimulation pourrait en moduler l'hyperactivité. L'imagerie et l'utilisation d'un casque de stéréotaxie permettent de déterminer la position de la cible. Pendant l'opération, l'implantation de microélectrodes préalables permet

également de s'assurer de la position de la cible avant l'implantation de la macroélectrode finale. Cette électrode est ensuite reliée à un stimulateur implanté dans la région sous-claviculaire (ou abdominale). Les paramètres de stimulation peuvent par la suite être modifiés par télémétrie transcutanée. L'implantation peut être unilatérale ou bilatérale selon que les symptômes moteurs des patients se limitent ou non à un hémicorps.

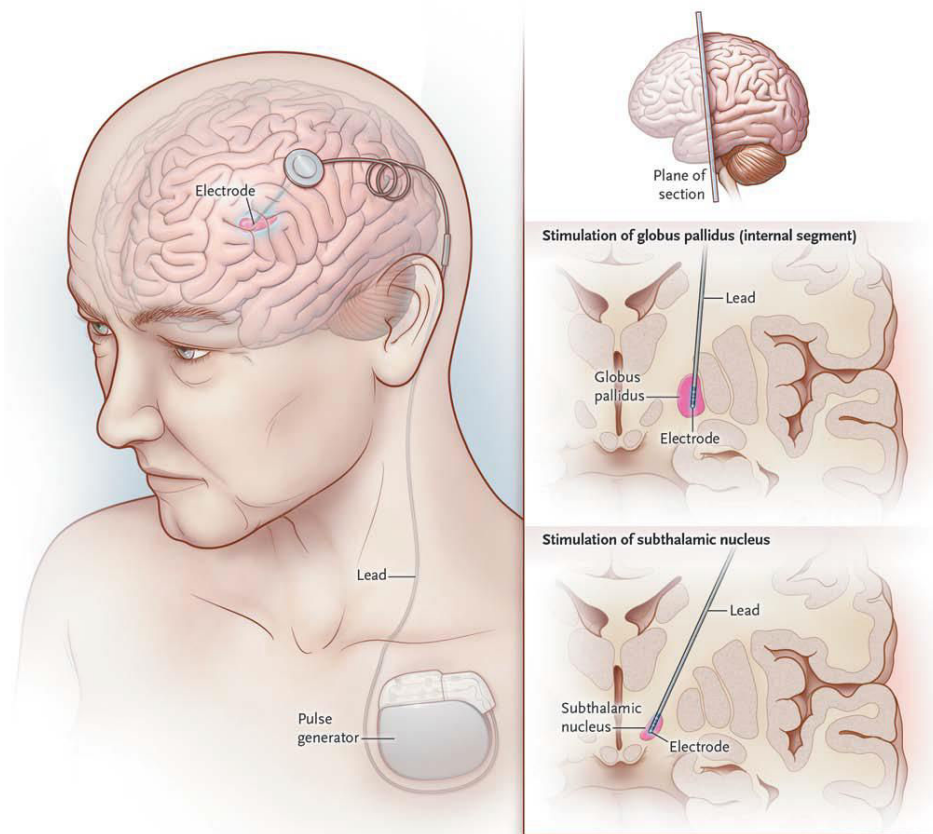


Figure 19 : Technique de stimulation cérébrale profonde. D'après Okun (2012).

Etant donné que le NST et le GPi présentent une tri-compartimentation fonctionnelle (moteur, associatif, limbique) et qu'ils font partie intégrante des boucles fonctionnelles cortico-sous-corticales, la SCP entraîne des modifications motrices mais également non motrices. En effet, certaines études ont montré des déficits cognitifs consécutifs à l'opération, comme une altération des performances au test des fluences verbales (Parsons *et al.*, 2006 ; Houvenaghel *et al.*, 2015). La SCP du NST peut également s'accompagner de l'apparition d'une impulsivité cognitive, d'apathie, d'un syndrome dépressif, ou encore d'une réduction de la reconnaissance des émotions (Jahanshahi, 2013 ; Drapier *et al.*, 2006 ; Temel, 2010 ; Péron *et al.*, 2010). Il est difficile de contrôler les effets précédemment décrits au vu de la difficulté d'en déterminer la

cause exacte. En effet, ils peuvent être dus à la fois à la stimulation à haute fréquence de la cible, mais également au caractère lésionnel du passage des électrodes au cours de l'intervention, ou encore à la diminution du traitement médicamenteux suite à l'opération.

2. L'impact de la maladie de Parkinson sur le contrôle cognitif de l'action

Les performances de contrôle cognitif de l'action chez les patients atteints de la MP ont fait l'objet de beaucoup d'études étant donné le rôle supposé des NGC dans les fonctions cognitives. Ces investigations ont utilisé différentes tâches expérimentales de conflit (Stroop task, Eriksen flanker task, Simon task), mais également des tâches classiques de mesure de l'inhibition (Stop task, Go/No-Go, antisaccades) afin d'évaluer la résolution du conflit et les capacités inhibitrices des patients. Nous allons décrire les résultats trouvés par la plupart de ses études sur l'impact de la MP et de ses traitements.

a. Impact dans les tâches d'inhibition

Comparativement à des participants sains, les patients atteints de la MP ont des difficultés à inhiber une action en cours. Ceci a été démontré par plusieurs études utilisant la Stop task (Cooper *et al.*, 1994 ; Obeso *et al.*, 2011). Par exemple, Gauggel *et al.* (2004) ont analysé le temps d'inhibition de 31 patients atteints de la MP sous dopathérapie et ne présentant pas de démence comparativement à 31 participants sains. Leurs résultats ont permis de déterminer que les patients avaient besoin de plus de temps pour inhiber l'action en cours que les participants sains. Cet effet de la MP n'a cependant pas toujours été retrouvé, notamment chez les patients évalués sans traitement en début de maladie (Vriend *et al.*, 2015). D'autres études ont également montré que la MP entraînait des difficultés à inhiber une action devenue automatique. Les patients parkinsoniens commettent en effet plus d'erreurs au cours de la tâche de Go/No-Go (Cooper *et al.*, 1994 ; Beste *et al.*, 2009). Bokura *et al.* (2005) ont comparé les LRP de patients parkinsoniens et de participants sains au cours de cette tâche et ont observé que la composante P300 au cours des essais No-Go était plus tardive et que son amplitude était moindre chez les patients comparativement aux participants sains. Des difficultés du même type ont été révélées pendant des tâches nécessitant l'inhibition d'un mouvement oculaire automatique chez des patients avec et sans traitement. En effet, les patients atteints de MP commettent plus d'erreurs dans la tâche d'antisaccade, notamment dans les situations où la charge cognitive est importante (Antoniades *et al.*, 2015 ; de Boer *et al.*, 2014). Par exemple, les patients expriment ces difficultés de manière accrue lorsque la tâche expérimentale mélange la consigne de saccade

visuellement guidée (prosaccade) et d'antisaccades (Rivaud-Péchoux *et al.*, 2007 ; Cameron *et al.*, 2010).

L'impact des traitements médicamenteux sur les déficits des patients est encore sujet à discussion. En effet, certaines études ont montré que la dopathérapie n'entraînait ni amélioration ni aggravation au niveau de la capacité des patients à inhiber une action en cours (Obeso *et al.*, 2011). A l'inverse, d'autres ont observé que le traitement permettait une amélioration des performances en tâche d'antisaccade (Hood *et al.*, 2007). Bien que certaines études indiquent que la SCP du NST semble avoir un effet bénéfique sur les capacités inhibitrices des patients (Adam *et al.*, 2011 ; Swann *et al.*, 2011), la plupart décrivent plutôt un profil d'aggravation (Hershey *et al.*, 2004 ; Ray *et al.*, 2009 ; Antoniadis *et al.*, 2014 ; Green *et al.*, 2013). Ballanger *et al.* (2009) ont par exemple observé une augmentation des erreurs au cours de la tâche de Go/No-Go lorsque le stimulateur était allumé comparativement à la situation avec le stimulateur éteint.

b. Impact dans les tâches de conflit

De nombreuses études se sont jusqu'ici intéressées à l'effet de la MP sur la résolution des situations de conflit. Praamstra *et al.* (1998) ont proposé une Eriksen flanker task à 7 patients parkinsoniens dont la dopathérapie était interrompue et 7 participants sains. L'enregistrement de LRP était effectué pendant la tâche. Les résultats ont montré que les patients avaient un effet de congruence au niveau des TR plus important que les participants sains. De plus, l'analyse des LRP a montré que l'activation initiale de la réponse incorrecte en situation non-congruente avait une amplitude plus importante chez les patients atteints de la MP que chez les participants sains. Cette amplitude était par ailleurs corrélée au TR en situation non-congruente. L'impact négatif de la MP sur l'effet de congruence a été répliqué par la même équipe chez des patients dont le traitement avait été interrompu pour l'expérience (Praamstra *et al.*, 1999). Les déficits de contrôle cognitif de l'action observés dans ces études semblent donc directement liés à la MP et non à un effet du traitement dopaminergique. Les résultats de Fera *et al.* (2007) vont également dans ce sens. Dans cette étude, les auteurs ont proposé une Stroop task à des patients atteints de la MP et des participants sains pendant l'acquisition d'images d'IRMf. Les patients étaient testés à deux reprises : une première fois après un arrêt complet de la dopathérapie (situation OFF) et une seconde fois après l'administration de L-dopa (situation ON). Les patients en condition OFF commettaient plus d'erreurs que les participants sains en situation non-congruente. L'administration de L-dopa améliorait ce taux d'erreur pathologique mais ne parvenait pas à normaliser complètement les performances des patients en comparaison aux

participants sains. Les difficultés importantes des patients en situations OFF étaient expliquées par leur association à une augmentation de l'activité du CCA et de la pré-AMS. L'administration de L-dopa diminuait cette activité tout en augmentant l'activité préfrontale notamment au niveau du CFI. Les auteurs ont ainsi postulé que les difficultés observées en situation de conflit chez les patients en situation OFF pourraient être diminuées par l'administration du traitement dopaminergique qui agirait par le biais d'une augmentation de l'activité préfrontale.

L'effet positif du traitement dopaminergique a également été appuyé par de nombreuses études ne retrouvant pas de performances diminuées en tâche de conflit chez des patients parkinsoniens traités (Lee *et al.*, 1999 ; Falkenstein *et al.*, 2006 ; Cagigas *et al.*, 2007). Cependant, des performances diminuées ont également été remarquées chez les patients traités ce qui tend à confirmer que, malgré le traitement dopaminergique, les patients atteints de la MP ont des troubles du contrôle cognitif de l'action. Par exemple, Wylie *et al.* (2005) ont testé l'impact de la MP traitée chez 16 patients par une Eriksen flanker task. Leurs résultats ont révélé un effet de congruence plus fort chez les patients. Il est intéressant de noter, la taille de l'effet de congruence était liée aux symptômes moteurs de la maladie. Les auteurs ont mis en évidence une corrélation entre les scores de bradykinésie et la taille de l'effet de congruence. Ainsi, les patients les plus atteints montraient l'effet de congruence le plus fort. Ce résultat est important car il semble que l'impact de la MP sur le contrôle cognitif de l'action est lié à certains symptômes moteurs spécifiques. Par exemple, Vandebossche *et al.* (2011) se sont intéressés au freezing (akinésie touchant la marche : les pieds restent « collés » au sol avec des difficultés à initier le pas) et à son impact dans les performances des patients dans une Eriksen flanker task. Ils ont observé que seuls les patients montrant un freezing avaient un effet de congruence plus important que les participants sains.

Ainsi, il semble que la MP, traitée ou non, entraîne des difficultés au niveau du contrôle cognitif de l'action en situation de conflit qui se traduisent par un effet de congruence plus important. Certaines études se sont par la suite intéressées aux processus sous-jacents de sélection impulsive et d'inhibition sélective de l'action en se basant sur le modèle d'activation-suppression et l'analyse en distribution des taux de bonnes réponses et de l'effet de congruence. Les résultats de ces études sont hétérogènes et semblent dépendre de plusieurs facteurs tels que la tâche expérimentale utilisée ou les symptômes moteurs des patients.

Wylie *et al.* (2009b) ont évalué le contrôle cognitif de l'action chez un groupe important de 50 patients parkinsoniens comparativement à un groupe de 25 participants sains par une Eriksen flanker task. Les auteurs ont analysé la sélection impulsive et l'inhibition sélective de l'action

en utilisant les CAF et les *delta plots*. Ils ont ainsi comparé le taux d'erreurs rapide en situation non-congruente entre les patients parkinsoniens et les participants sains ainsi que la dernière pente des *delta plots*. Leurs résultats ont montré que les patients exprimaient plus de réponses impulsives que les participants sains et que leur inhibition sélective de ces réponses était altérée. Il est important de noter que ces difficultés n'étaient présentes que chez la moitié des patients : ceux dont l'effet de congruence était le plus important. L'autre sous-groupe de patients n'était pas différent des participants sains et ne montraient aucune différence d'ordre clinique ou socio-démographique avec les patients dont l'effet de congruence était le plus important. Ceci suggère que le trouble de contrôle cognitif de l'action observé, bien qu'apparemment caractéristique de la maladie, n'est pas retrouvé chez tous les patients atteints de la MP. D'autres études auprès de patients similaires, cette fois-ci avec une Simon task, ont révélé des résultats différents (Wylie *et al.*, 2010b ; van Wouwe *et al.*, 2014). Par exemple, Wylie *et al.* (2010b) n'ont pas retrouvé l'effet de congruence classiquement plus important chez les patients. De même, contrairement à leur étude de 2009, les patients ne montraient pas de susceptibilité accrue aux réponses impulsives. Cependant, leur déficit d'inhibition sélective était toujours présent. Les auteurs ont montré que les résultats d'effet de congruence, de sélection impulsive et d'inhibition sélective variaient en fonction de la sévérité des symptômes moteurs des patients. Ainsi, une sélection impulsive des actions plus importante a été observée uniquement chez les patients présentant les symptômes moteurs les plus sévères. Etant donnée l'absence d'une telle relation dans leur précédente étude, les auteurs ont proposé que la Simon task était plus sensible à l'évolution des symptômes de la MP. La sensibilité aux symptômes moteurs a, par ailleurs, été montrée par une autre étude de la même équipe. Wylie *et al.* (2012) ont proposé la Simon task à deux groupes de patients parkinsoniens : un groupe avec une prédominance d'instabilité posturale et un autre dont le tremblement était prédominant. Leurs résultats ont montré que ces deux types de patients exprimaient la même capacité à inhiber les réponses inappropriées mais que les patients montrant une instabilité posturale étaient plus susceptibles de commettre des erreurs impulsives. Cette susceptibilité accrue à commettre des erreurs impulsives a également été montrée par une Stroop task chez les patients présentant un freezing (Vandenbossche *et al.*, 2012).

D'autres aspects du contrôle cognitif de l'action ont également été étudiés chez les patients atteints de MP par le biais du modèle d'activation-suppression, à savoir l'effet de l'équilibre vitesse-précision ainsi que les effets séquentiels. Dans l'étude de Wylie *et al.* (2009a) et dans celle de van Wouwe *et al.* (2014), deux types de conditions de la Simon task étaient proposés à des patients parkinsoniens et à des participants sains. Une première consigne imposait aux

participants de répondre le plus rapidement possible alors qu'une seconde consigne leur demandait de répondre en prenant soin de faire le moins d'erreurs possible. Traditionnellement, favoriser la vitesse de la réponse entraîne plus d'erreurs impulsives et une inhibition sélective moins efficace alors que le schéma inverse s'applique à la consigne favorisant la précision. Les patients parkinsoniens montrent une altération plus importante de l'inhibition sélective lorsque la consigne insiste sur la vitesse de la réponse.

Contrairement à l'équilibre vitesse-précision, il semble que la MP n'affecte que dans une moindre mesure la capacité de réagir et d'adapter le contrôle cognitif de l'action au contexte, notamment en fonction de la nature de l'essai précédent. L'effet de congruence est typiquement plus fort lorsqu'un essai non-congruent suit un essai congruent et il diminue lorsqu'il suit un essai également non-congruent. Ceci reflète une mise en place accrue du mécanisme de contrôle dans un but d'adaptation au conflit. Au niveau de l'expression des réponses impulsives, l'adaptation se traduit par une plus faible proportion d'erreurs rapides lorsque l'essai précédent est non-congruent que lorsqu'il est congruent. Dans l'étude de Wylie *et al.* (2010b), les patients parkinsoniens ont montré une capacité similaire aux participants sains à s'adapter à l'essai précédent. L'effet de congruence observé chez les patients diminuait de la même façon que les participants sains en suivant un essai non-congruent. Cependant, les patients exprimaient tout de même plus d'erreurs rapides que les participants sains lorsque l'essai en cours suivait un essai non-congruent, traduisant une difficulté d'adapter la susceptibilité à l'activation automatique.

Jusqu'ici, seulement peu d'études se sont intéressées à l'impact des traitements antiparkinsoniens sur le contrôle cognitif de l'action dans le cadre du modèle d'activation-suppression. Van Wouwe *et al.* (2016) ont étudié l'effet du traitement dopaminergique chez les patients parkinsoniens. Les auteurs ont proposé une Simon task aux patients à deux reprises : une première fois sans traitement et une seconde avec traitement. Leurs résultats ont indiqué que la médication n'affectait pas le nombre d'erreurs impulsives commises. A l'inverse, la dernière pente des *delta plots* était plus forte avec le traitement indiquant que l'inhibition sélective exercée par les patients était meilleure. Les patients étaient dans ce cas similaires aux participants sains.

L'impact spécifique des agonistes dopaminergiques, souvent associés à des troubles d'impulsivité, a également été étudié. Wylie *et al.* (2012) ont demandé à des patients atteints de la MP d'effectuer une Simon task avec et sans leur traitement par agonistes. Parmi ces patients, la moitié présentait des troubles du contrôle des impulsions. Les auteurs ont observé que le traitement n'affectait pas la sélection impulsive des actions mais altérait la suppression des

réponses inappropriées. Une corrélation entre le dosage d'agoniste et la qualité de la suppression a également été mise en évidence. Plus précisément, cette étude a montré que les performances des patients sous traitement par agoniste dépendaient de leur performance sans traitement. Lorsque la suppression était médiocre sans agoniste elle se trouvait améliorée après l'administration. A l'inverse, de bonnes performances inhibitrices dans la condition OFF étaient associées à un impact délétère du traitement. De plus, les patients présentant des troubles du contrôle des impulsions étaient les moins susceptibles de commettre des erreurs impulsives. Ce résultat est troublant et pose la question du lien entre l'impulsivité comportementale et les réponses impulsives mesurées par les tâches expérimentales.

La SCP du NST a récemment été l'objet de recherches sur son impact sur le contrôle cognitif de l'action. Le modèle d'activation-suppression a notamment permis de mettre en évidence un effet différent de ce traitement sur la sélection impulsive des actions et leur suppression. En effet, Wylie *et al.* (2010a) se sont intéressés aux performances à la Simon task de patients bénéficiant de la SCP du NST dans deux conditions : une dans laquelle leur stimulateur était éteint (OFF), et une avec le stimulateur allumé (ON). Leurs résultats ont indiqué qu'en situation ON, les patients commettaient plus d'erreurs impulsives qu'en situation OFF. Ce résultat était notamment en accord avec le fait que la SCP du NST était associée à des comportements impulsifs (Frank *et al.*, 2007 ; Smeding *et al.*, 2007). Cet impact délétère était cependant tempéré par le fait que la suppression était améliorée par la stimulation. En effet, la dernière pente des *delta plots* était plus forte dans la situation ON que OFF. Ceci indique que le NST est impliqué dans ces deux processus dont l'action est dissociée dans le temps. Certaines études avaient décrit une aggravation des capacités inhibitrices suite à la chirurgie (Jahanshahi *et al.*, 2000 ; Hershey *et al.*, 2004 ; Ray *et al.*, 2009 ; Antoniadou *et al.*, 2014 ; Green *et al.*, 2013) alors que d'autres ont révélé un effet positif (Adam *et al.*, 2011 ; Swann *et al.*, 2011). Wylie *et al.* (2010a) ont émis l'hypothèse que les auteurs montrant un effet délétère aient détecté la vulnérabilité aux réponses impulsives alors que les études montrant une amélioration auraient mesuré l'effet positif sur l'inhibition sélective tardive.

c. L'impulsivité dans la maladie de Parkinson

Le terme d'impulsivité est souvent retrouvé dans les études portant sur des tâches expérimentales d'inhibition ou de conflit. Globalement, l'impulsivité est considérée comme le résultat d'un défaut d'inhibition. Cependant, ce terme renvoie à un concept complexe revêtant de multiples aspects à savoir, outre les difficultés d'inhibition au cours de tâches expérimentales, la prise de risque et l'expression prématurée d'actions peu réfléchies (Robert

et al., 2009). Dans la MP, l'impulsivité peut faire également référence aux troubles de contrôle des impulsions qui vont comprendre des comportements excessifs tels que le jeu pathologique ou l'hypersexualité. Etant donné l'étendue et la complexité de ce concept, de nombreuses méthodes d'évaluation existent, parmi lesquelles les questionnaires cliniques standardisés ou encore les tâches expérimentales de prise de risque, d'inhibition ou de conflit. Cependant, l'identification précise des différents facteurs composant l'impulsivité, notamment dans la MP, est encore sujette à débats, particulièrement au niveau du potentiel lien existant entre les mesures d'impulsivité effectuées via des tâches expérimentales, et celles d'auto-questionnaires évaluant l'impulsivité comme trait de personnalité. En effet, parmi les études s'étant intéressées à ces questions, certaines rapportent une absence de corrélation entre ces mesures (Broos *et al.*, 2012; Caswell *et al.*, 2015; Cyders and Coskunpinar, 2012), alors que d'autres l'ont observée (Aichert *et al.*, 2012; Perales *et al.*, 2009; Reynolds *et al.*, 2006). Toutefois, à l'heure actuelle, aucune étude ne s'est intéressée à évaluer le lien entre les réponses les plus rapides en situation de conflit, donc les plus sujettes à l'impulsivité, et les scores de questionnaires d'impulsivité. Dans ce sens, les variables proposées par le modèle d'activation-suppression permettraient un accès direct aux situations d'impulsivité les plus probables.

**DEUXIEME PARTIE : QUESTIONS POSEES,
HYPOTHESES ET DEMARCHE**

1. Résumé

L'objectif de la revue de littérature présentée dans la partie précédente était de décrire le processus de contrôle cognitif de l'action, d'en préciser les substrats anatomiques corticaux et sous-corticaux, et de faire un état des lieux de l'impact d'une pathologie touchant les NGC : la maladie de Parkinson.

Le contrôle cognitif de l'action permet de supprimer un comportement inapproprié au profit d'une action volontaire. L'évaluation par les tâches de conflit permet de renseigner de l'effet de congruence sur les TR et le taux de bonnes réponses. Des études récentes ont proposé de séparer temporellement deux processus sous-jacents d'activation et de suppression des réponses impulsives. Le modèle d'activation-suppression propose d'analyser les variables de taux de bonnes réponses et d'effet de congruence en fonction de la distribution des temps de réaction. Ainsi, plusieurs études ont pu mettre en avant que les informations non pertinentes au cours de différentes tâches expérimentales pouvaient engendrer des réponses impulsives fortement erronées, et qu'un mécanisme d'inhibition sélective nécessitant du temps avait pour rôle de supprimer ces réponses. Le processus de contrôle cognitif de l'action est supporté par différentes zones cérébrales corticales et sous-corticales. Le cortex préfrontal joue un rôle majeur dans la sélection et l'inhibition de l'action et les NGC, en lien avec ces structures, sont actuellement vus comme un frein à la sélection et comme inhibiteurs des activations inappropriées en compétition avec la réponse adaptée. La MP touche spécifiquement les NGC par le fait de la déplétion dopaminergique qu'elle engendre. Etant donné le rôle de ces structures dans le contrôle cognitif de l'action, l'altération de leur fonctionnement devrait entraîner des difficultés dans la mise en place de ce processus. Les études portant sur la MP et les mécanismes d'inhibition et de résolution du conflit rapportent un profil déficitaire lié à la maladie. Les traitements dopaminergiques semblent améliorer ces difficultés mais les résultats restent sujets à débat, notamment concernant le traitement chirurgical de SCP du NST. A l'heure actuelle, encore peu d'études se sont intéressées à l'impact de la MP et de ses traitements, qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux, sur les deux processus spécifiques d'activation des réponses impulsives et de suppression de ces dernières. Celles qui se sont intéressées à ces aspects rapportent des résultats hétérogènes, notamment vis-à-vis de l'effet de la MP et de ses traitements sur les réponses impulsives.

2. Questions posées

L'objectif de ce projet de thèse part de plusieurs constats et questions. Etant donné les différents éléments de la littérature, l'impact de la MP et de ses traitements sur le contrôle cognitif de l'action, et plus précisément sur l'activation et la suppression des réponses inappropriées, doit être précisé davantage. En effet, une certaine hétérogénéité des résultats existe notamment au niveau des taux d'erreurs impulsives. Ceci pourrait en partie être lié à la sensibilité plus ou moins importante des tâches utilisées (Wylie *et al.*, 2010b ; 2009b). Une tâche engendrant une activation plus forte des réponses impulsives pourrait par exemple être en mesure de détecter plus facilement des variations liées à la maladie ou à ses traitements. Dans ce sens, il semble par exemple que des adaptations de tâches de conflit utilisant les mouvements oculaires comme outil de réponse entraînent des réponses plus rapides et également plus d'erreurs (Fielding *et al.*, 2005; Sullivan and Edelman, 2009). De plus, il semble important de caractériser la nature de l'impulsivité de ces réponses rapides erronées et d'en préciser le lien avec l'impulsivité comportementale. Ceci est d'autant plus important au vu de l'impact connu des agonistes dopaminergiques et de la SCP du NST sur les comportements impulsifs. Jusqu'ici, peu d'études se sont intéressées aux liens entre les résultats de tâches expérimentales et l'impulsivité mesurée par des échelles cliniques. Celles qui l'ont fait rapportent également des résultats hétérogènes et il semble que les caractéristiques du lien entre ces types d'impulsivité soient complexes. Ces études utilisent des méthodes de corrélation entre le taux d'erreurs à la tâche expérimentale et des échelles d'impulsivité en tant que trait de personnalité. Cependant, jusqu'ici aucune n'a testé le lien entre les variables d'erreurs rapides et d'inhibition sélective proposées par le modèle d'activation-suppression et d'autres mesures de l'impulsivité.

L'objectif de ce projet de thèse était donc d'évaluer l'impact de la MP traitée sur le contrôle cognitif de l'action par le biais d'une tâche de conflit utilisant la modalité de réponse oculaire. Nous avons utilisé le modèle d'activation-suppression pour analyser la sélection et la suppression des réponses impulsives erronées. Nos hypothèses principales étaient multiples. Nous supposons que la MP entraînait une majoration des erreurs impulsives et une altération des capacités inhibitrices étant donnée la perturbation des boucles cortico-sous-corticales impliquées dans ces processus, et ce malgré le traitement dopaminergique. L'utilisation d'une tâche de conflit de type Simon task adaptée pour les mouvements oculaires devait permettre d'observer clairement ces effets. Ces altérations seraient en lien avec l'impulsivité sous forme de trait de personnalité, ce qui serait mis en évidence par les analyses des distributions. De plus,

nous supposons que la SCP du NST pourrait majorer cet effet de la MP en dehors du niveau de l'inhibition sélective des réponses inappropriées.

3. Démarche

Ce projet s'est décliné en quatre études distinctes :

- **Une première** s'est focalisée sur l'élaboration et le test d'une adaptation de la Simon task dont la réponse se faisait par des mouvements oculaires. Cette tâche a été proposée à des participants sains jeunes et les résultats ont été analysés dans le but de vérifier qu'ils étaient conformes à ceux classiquement obtenus selon le modèle d'activation-suppression.
- **Une deuxième** s'est intéressée à l'effet de l'âge sur le contrôle cognitif de l'action par l'utilisation de cette tâche. Cette étude avait un objectif double : (i) préciser l'effet de l'âge sur la sélection et la suppression des réponses impulsives, la sélection n'ayant notamment pas encore été étudiée ; (ii) tester la sensibilité de la tâche à détecter des différences interindividuelles, notamment auprès d'une population saine similaire aux patients atteints de la MP sur le plan sociodémographique.
- **Une troisième** avait pour but d'évaluer l'impact de la MP traitée sur les variables du contrôle cognitif de l'action. Un autre objectif de cette étude était de tester la présence d'une corrélation entre la sélection impulsive et l'inhibition avec l'impulsivité en tant que trait de personnalité et évaluée par un auto-questionnaire validé.
- Finalement, **une quatrième** étude avait pour objectif de tester l'impact de la SCP du NST. Le but n'était pas d'évaluer l'impact de la stimulation électrique du NST mais l'effet de l'ensemble du traitement, donc chez des patients sous stimulation et traitement dopaminergique adjacent. Ceci nous a permis d'obtenir des résultats correspondant à l'impact sur « la vie réelle du patient ».

4. Méthodologie commune aux différentes études

a. Tâche expérimentale

L'objectif de cette adaptation était de disposer d'une Simon task dont la réponse s'effectuait par des mouvements oculaires de type saccade. Les saccades sont des mouvements oculaires

rapides ayant pour but d'orienter la fovéa vers un stimulus (Pierrot-Deseilligny *et al.*, 1995). A l'heure actuelle, les saccades sont essentiellement mesurées par la méthode d'*eye-tracking*. La position de l'œil est analysée par une caméra infrarouge ce qui permet d'obtenir la vitesse et la direction des saccades. Nous avons décidé d'adapter, pour nos études, la version Hedge & Marsh (1975) de la Simon task, également utilisée par Wylie *et al.* (2010a).

La tâche expérimentale a été développée à l'aide du logiciel MeyeParadigm® (eye-brain.com). Les stimuli étaient présentés sur un écran noir de 22 pouces. Un carré blanc central (de 0,6 cm de côté) servait de point de fixation et était flanqué de deux rectangles contigus (de 5 cm de haut et 1 cm de large), l'un bleu et l'autre jaune (Figure 20).

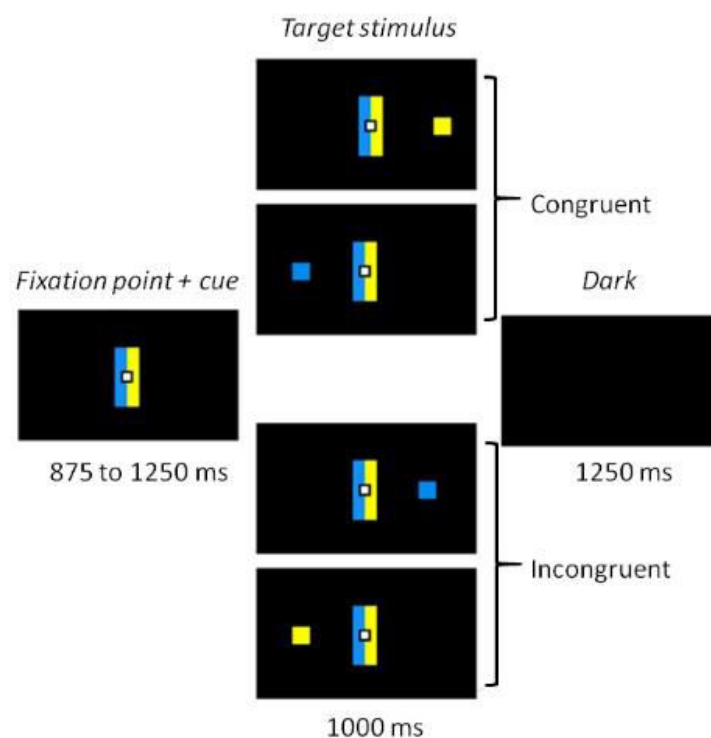


Figure 20 : Tâche expérimentale. Le participant doit effectuer un mouvement oculaire vers la gauche ou la droite en fonction de la couleur du stimulus cible, tout en ignorant sa position. Lorsque le sens indiqué par la couleur du stimulus correspondait à la position de ce dernier, l'essai était congruent. À l'inverse, quand la couleur indiquait le sens opposé à la position du stimulus, l'essai était non-congruent.

La cible à chaque essai était un carré bleu ou jaune (de 0,6 cm de côté) présenté à 12° d'angle visuel à gauche ou à droite. Les cibles étaient présentées de manière pseudo-aléatoire avec un nombre égal de combinaisons couleur-position. La tâche était divisée en 5 blocs de 60 essais pour un total de 300 essais. Une courte pause était réalisée entre chaque bloc afin d'éviter une fatigue trop importante. Chaque essai commençait par la présentation du point de fixation pendant 875 à 1250 ms (selon un pas aléatoire de 125 ms). La cible était ensuite présentée 1000

ms à gauche ou à droite de l'écran. L'essai se terminait par un écran noir de 1250 ms avant le début d'un nouvel essai. Un bloc d'entraînement de 16 essais était réalisé avant la partie expérimentale.

Les participants avaient pour consigne d'effectuer un mouvement oculaire vers la gauche ou la droite de l'écran en fonction de la couleur du stimulus et en ignorant sa position. Dans l'exemple présenté sur la Figure 20, le participant devait faire un mouvement oculaire vers la gauche lorsque le stimulus était bleu, et vers la droite s'il était jaune. Ainsi, lorsque le stimulus était bleu et présenté à droite (ou jaune et présenté à gauche), la situation était non-congruente. Lorsque le stimulus bleu était présenté à gauche (ou le jaune à droite), la situation était congruente. Pour chaque étude, la moitié des participants avaient ces instructions, l'autre moitié avait les instructions inverses (jaune à gauche et bleu à droite). Afin de ne pas privilégier une stratégie de vitesse ou de précision, la consigne demandait de répondre à la fois le plus rapidement possible mais également d'être le plus précis possible. Les rectangles adjacents au point de fixation central restaient présents à l'apparition du stimulus et permettaient de disposer des instructions sur l'écran de façon similaire à la vue de la couleur des boutons lors d'une Simon task manuelle.

b. Analyse des données

Les mouvements oculaires ont été recueillis à l'aide d'un *eye-tracker* EyeBrain T2[®] dont la fréquence d'échantillonnage était de 300 Hz et avec une résolution angulaire de 0,5°. Les saccades ont été analysées à posteriori à l'aide du logiciel MeyeAnalysis[®] utilisant un algorithme de détection des saccades adapté de Nyström & Holmqvist (2010). Ceci nous a permis d'extraire automatiquement les TR et direction de chaque essai.

Le premier mouvement oculaire effectué par le participant après la présentation du stimulus était considéré comme la réponse. Dès que le participant orientait sa saccade dans le sens indiqué par la couleur du stimulus, l'essai était compté comme correct. Toutes les saccades dont l'amplitude était inférieure à 2°, et dont les TR étaient inférieurs à 100 ms ou supérieurs à 1000 ms, étaient écartées de l'analyse afin d'éliminer les micromouvements autour du point de fixation ainsi que les saccades anticipées et trop tardives (pour une revue voir Leigh & Zee, 1999). De plus, les essais dont les TR excédaient trois fois l'écart-type de la moyenne étaient également exclus.

Les données ont été étudiées selon le modèle d'activation-suppression. Nous avons utilisé les représentations de CAF et de *delta plots* et analysé spécifiquement le taux d'erreurs rapides ainsi que la dernière pente représentant l'inhibition sélective. Dans ce but, nous avons divisé

les distributions des TR des essais congruents et non-congruents en sept points (septiles) représentant chacun un nombre équivalent d'essais. Le taux de bonnes réponses moyen (pour les CAF) et l'effet de congruence (pour les *delta plots* ; la différence entre les TR non-congruents et congruents) étaient représentés pour chaque septile. Pour les *delta plots*, les valeurs de chaque pente entre les septiles ont été calculées.

c. Analyses statistiques

Le traitement des données ainsi que les analyses statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R[®]. Nous avons choisi d'utiliser des analyses de variances basées sur des modèles mixtes afin de tester les différences entre groupes et conditions expérimentales. Nous avons préféré cette approche statistique en raison des nombreux avantages qu'elle propose par rapport à l'utilisation classique d'ANOVA à mesures répétées. En effet, les modèles mixtes permettent l'analyse de l'ensemble du jeu de données alors que les méthodes classiques reposent sur les moyennes, ce qui peut entraîner une perte de puissance statistique. Fait plus important encore, les modèles mixtes prennent en compte un effet aléatoire ainsi que le caractère de corrélation existant entre les mesures répétées. De plus, cette technique est très adaptée dans le cas de jeux de données déséquilibrés. Selon certains auteurs, ces modèles sont de plus en plus utilisés et devraient être préférés aux ANOVA classiques (Gueorguieva & Krystal, 2004).

Ainsi, nous avons utilisé des modèles linéaires mixtes prenant en compte un effet aléatoire lié au participant pour l'analyse des effets de conditions et de groupes sur les TR et sur les pentes des *delta plots*. Etant donné le caractère binaire de la variable réponse, des modèles non-linéaires ont été utilisés pour les analyses des effets de conditions et de groupes sur la qualité des réponses et sur les CAF. Les modèles linéaires ont été estimés par la fonction `lme` du package *nlme* (Pinheiro, 2014) et les modèles non-linéaires par la fonction `glmer` du package *lme4* (Bates *et al.*, 2014).

Voici un exemple de la syntaxe de ces modèles prenant pour l'effet de conditions et de groupes sur les TR (modèle linéaire mixte) et sur la qualité de la réponse (modèle linéaire non mixte):

Modèle **linéaire** mixte

```
Model<-lme(TR~condition*groupe,  
random = ~1|n/groupe, data=data)  
anova(Model)
```

```
Modèle non-linéaire mixte      Model<-glmer(Rep~condition*groupe
                                +(1|n/groupe),family=binomial("logit"),
                                data=data)
                                Anova(Model)
```

Les fonctions `anova` et `Anova` (du package *car*) calculent respectivement les p-values via un test F pour les modèles linéaires, et un test de Wald Chi-square pour les modèles non linéaires. En fonction des études et des résultats, les tests post-hocs ont été réalisés à l'aide de tests de Tukey avec ajustement des p-values (fonction `Tukey glht` du package *multcomp* qui effectue des tests-z individuels) ou en isolant une partie des données et en la soumettant à nouveau aux modèles mixtes.

**TROISIEME PARTIE: CONTRIBUTIONS
EXPERIMENTALES**

**ETUDE 1: EVALUATING COGNITIVE ACTION
CONTROL USING EYE MOVEMENT ANALYSIS: AN
OCULOMOTOR ADAPTATION OF THE SIMON TASK**

AVANT-PROPOS

Le contrôle cognitif de l'action est un processus permettant de supprimer un comportement inapproprié au profit d'une action volontaire. Il est classiquement évalué par des tâches de conflit. Ces tâches présentent classiquement un stimulus à deux dimensions : une qui renseigne sur la réponse à donner et une autre, non pertinente, qui doit être ignorée. Dans la Simon task, les participants doivent répondre en fonction de la couleur d'un stimulus présenté à gauche ou à droite d'un écran. En situation non-congruente, la couleur et la position n'activent pas la même action, ce qui entraîne une augmentation des temps de réaction et du taux d'erreur. Ceci est appelé l'effet de congruence. Le modèle d'activation-suppression est une extension des modèles à double-voie. Il propose que l'activation automatique de la réponse erronée, due à la dimension non pertinente du stimulus, soit inhibée de façon sélective. Cependant, cette inhibition n'est efficace qu'après un certain temps. En accord avec ce modèle, l'analyse des taux de bonnes réponses et de l'effet de congruence en fonction de la distribution des temps de réaction montre que les réponses les plus rapides en situation non-congruente sont les plus sujettes aux erreurs. A l'inverse, les réponses les plus lentes montrent l'effet de congruence le plus faible. La plupart des tâches de conflit dépendent de réponses manuelles. Cependant, certaines études ont suggéré que les modèles à double-voie et d'activation-suppression ne seraient pas spécifiques de la modalité de réponse. Toutefois, aucune étude ne s'est à ce jour intéressée à la résolution d'un conflit induit par un stimulus à deux dimensions selon le modèle d'activation-suppression et dans la modalité oculaire.

L'objectif de cette étude était donc de tester une adaptation de la Simon task qui utilise les mouvements oculaires comme outil de réponse et de vérifier si les résultats analysés selon le modèle d'activation-suppression sont similaires à ceux observés avec les tâches manuelles. Nous avons proposé cette tâche à 43 participants sains jeunes et avons évalué l'effet de congruence sur les temps de réaction et la qualité des réponses. Nous avons également évalué les variables proposées par le modèle d'activation-suppression, à savoir le taux de bonnes réponses et l'effet de congruence en fonction de la distribution des temps de réaction. Ceci nous a permis de préciser la sélection et la suppression des réponses impulsives engendrées par la tâche.



Evaluating Cognitive Action Control Using Eye-Movement Analysis: An Oculomotor Adaptation of the Simon Task

Joan Duprez^{1*}, Jean-François Houvenaghel^{1,2}, Florian Naudet^{1,3,4}, Thibaut Dondaine^{1,3}, Manon Auffret¹, Gabriel Robert^{1,3}, Dominique Drapier^{1,3}, Soizic Argaud^{1,5}, Marc Vérin^{1,2} and Paul Sauleau^{1,6}

¹ "Behavior and Basal Ganglia" Research Unit (EA 4712), University of Rennes 1, Rennes, France, ² Neurology Department, Rennes University Hospital, Rennes, France, ³ Adult Psychiatry Department, Rennes University Hospital, Rennes, France, ⁴ Clinical Investigation Center (INSERM 0203), Department of Pharmacology, Rennes University Hospital, Rennes, France, ⁵ Neuroscience of Emotion and Affective Dynamics Lab, Swiss Center for Affective Sciences, Geneva, Switzerland, ⁶ Neurophysiology Department, Rennes University Hospital, Rennes, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Chiang-shan R. Li,
Yale University, USA

Reviewed by:

Ling Wang,
South China Normal University, China
Yuan-Chi Tseng,
National Cheng Kung University,
Taiwan

*Correspondence:

Joan Duprez
duprez.joan@gmail.com

Received: 11 January 2016

Accepted: 18 February 2016

Published: 02 March 2016

Citation:

Duprez J, Houvenaghel J-F, Naudet F, Dondaine T, Auffret M, Robert G, Drapier D, Argaud S, Vérin M and Sauleau P (2016) Evaluating Cognitive Action Control Using Eye-Movement Analysis: An Oculomotor Adaptation of the Simon Task. *Front. Hum. Neurosci.* 10:84. doi: 10.3389/fnhum.2016.00084

Cognitive action control has been extensively studied using conflict tasks such as the Simon task. In most recent studies, this process has been investigated in the light of the dual route hypothesis and more specifically of the activation-suppression model using distributional analyses. Some authors have suggested that cognitive action control assessment is not specific to response modes. In this study we adapted the Simon task, using oculomotor responses instead of manual responses, in order to evaluate whether the resolution of conflict induced by a two-dimensional stimulus yielded similar results to what is usually reported in tasks with manual responses. Results obtained from 43 young healthy participants revealed the typical congruence effect, with longer reaction times (RT) and lesser accuracy in the incongruent condition. Conditional accuracy functions (CAF) also revealed a higher proportion of fast errors in the incongruent condition and delta plots confirmed that conflict resolution was easier, as the time taken to respond increased. These results are very similar to what has been reported in the literature. Furthermore, our observations are in line with the assumptions of the activation-suppression model, in which automatic activation in conflict situations is captured in the fastest responses and selective inhibition of cognitive action control needs time to build up. Altogether, our results suggest that conflict resolution has core mechanisms whatever the response mode, manual or oculomotor. Using oculomotor responses in such tasks could be of interest when investigating cognitive action control in patients with severe motor disorders.

Keywords: cognitive control, conflict task, activation-suppression, distributional analysis, eye-movement

Abbreviations: RT, Reaction times; CAF, Conditional accuracy functions.

INTRODUCTION

In a situation of conflicting response tendencies, we must be able to override activation of the inappropriate response and select the correct one. This process, often named *cognitive action control*, has been extensively studied via conflict tasks (Ridderinkhof et al., 2011). Several different conflict tasks have been used for this purpose, including the Eriksen flanker task, the Stroop task and the Simon task (Stroop, 1935; Simon, 1969; Eriksen and Eriksen, 1974; Wöstmann et al., 2013).

The use of two-dimensional stimuli is a common feature of some of these tasks such as the Stroop task or the Simon task. These stimuli contain both a relevant information, giving instructions on how to achieve the desired action, and an irrelevant information that might induce inappropriate responses in conflicting situations. In the Simon task, for instance, participants are presented with stimuli in the form of two colors that are displayed on a screen either on the left or the right side. Heeding the relevant-color information and ignoring the irrelevant-location information, participants have to choose a response by pressing one of two buttons as fast and as accurately as possible. In the congruent condition, both the relevant-color and the irrelevant-location information activate the same response. Conversely, in the incongruent situation, color and location induce opposite responses. These incongruent situations increase reaction times (RT) and decrease response accuracy, whereas congruent situations facilitate response. In the Stroop task the major difference is that both stimulus dimensions overlap (the color of the word's ink and the meaning of the word are identical or not) whereas in the Simon task the stimulus irrelevant dimension (location) overlaps with the location of the response key. Nevertheless, it seems that both paradigms induce conflict in response selection (for a review, see Lu and Proctor, 1995).

In most studies, the difference between the congruent and the incongruent situations is known as the congruence effect (van den Wildenberg et al., 2010). This congruence effect is commonly explained by the dual-process hypothesis. It states that stimulus processing follows two parallel routes converging towards a given response activation: a direct route that leads to a fast and fairly automatic activation, and an indirect and controlled route that is slower and selects the most appropriate program to engage (Kornblum et al., 1990; De Jong et al., 1994; Eimer, 1995). An important property of the direct route is that it is activated according to overlearned stimulus-response associations, whereas response activation selected by the controlled route depends on intentions. When both direct and controlled routes lead to the same activation (congruent situation), the program first selected by the direct route is carried out rapidly. However, when the response selected by automatic activation mismatches the one selected by the controlled route (incongruent situation), the former has to be suppressed to allow correct response selection.

Ridderinkhof (2002) took this theory further and integrated cognitive action control into a dynamic model: the activation-suppression model. According to this model,

an inappropriate behavioral response is actively suppressed by selective inhibition mechanisms. In case of conflicting response tendencies, an incorrect activation has to be canceled in favor of the correct response. However, suppressing and overcoming this incorrect response activation takes time. The activation-suppression model makes two important assumptions. When the response is too fast in incongruent situations, there is a higher probability of impulsive actions captured by the irrelevant dimension, and thus, a higher probability of error. The other phenomenon predicted by the model is that the cost of the congruence effect in terms of RT decreases when the time taken to respond is greater since effective inhibition builds up gradually.

The assumptions of this model can be tested using a distributional analysis. Recent studies have used conditional accuracy functions (CAF) for both congruent and incongruent trials, and delta plots which enable the representation of the level of accuracy and the congruence effect, respectively, as a function of RT (Ridderinkhof, 2002; Wylie et al., 2009a,b, 2010). More precisely, CAF are used to assess automatic response capture, whereas delta plots give insights into the effectiveness of the selective inhibition process. In the Simon task, these analyses typically show that rapid responses are more error-prone in the incongruent condition and that the congruence effect is less pronounced in slower responses as predicted by the activation-suppression model (van den Wildenberg et al., 2010). An alternative account to explain the decreasing congruence effect in the Simon task is that this decrease might result from a passive decay of the automatic activation (Hommel, 1993). However, strong arguments from electrophysiological studies support the view of an active selective inhibition mechanism (Hasbroucq et al., 2001; Burle et al., 2002). Eventually, the activation-suppression model and distributional analysis of conflict task results have been of great help in investigating cognitive control in both healthy and pathological populations in the recent years (Forstmann et al., 2008b; Wylie et al., 2009a,b, 2010, 2012; Fluchère et al., 2015). For instance, Wylie et al. (2009b) studied the effects of Parkinson's disease on cognitive action control using a Simon task which was analyzed with CAF and delta plots according to the activation-suppression model.

Although most conflict tasks rely on manual responses (button presses; Ridderinkhof, 2002; Egner et al., 2007; Forstmann et al., 2008b), some studies have focused on the saccadic Stroop effect (Hodgson et al., 2009; Hermens and Walker, 2012). For instance, Hermens and Walker (2012) presented colored words at the center of the screen and participants had to make a saccade towards a peripheral colored patch. Incongruent situations arose when the meaning of the word indicated a different location than its color. They found the same congruence effect on RT and errors than in manual tasks. These results are in line with the study of Eimer and Schlaghecken (2001) using a priming paradigm who suggested that the dual route and the activation-suppression model were not specific to response mode and could be investigated using oculomotor responses. Further, a study from Sullivan and Edelman (2009) using a Simon task with both manual and saccadic responses showed the typical congruence effect in both

modes. Moreover, Wijnen and Ridderinkhof (2007) reported similar mechanisms and dynamics for response inhibition in manual and oculomotor conflict tasks. In a variation of the oculomotor capture task, participants were asked to respond to a target in one hemifield while ignoring a salient distracting stimulus that could appear in the other hemifield with either a saccade or a button press. The authors showed that it was possible to study the congruence effect and the selective inhibition mechanism using oculomotor responses. Using the same task, the authors also showed that it was possible to assess automatic activation using the oculomotor mode (Wijnen and Ridderinkhof, 2000). Using CAF analysis of the eye movements, they confirmed that most errors were present in the fastest responses (first bin of the distribution). These data suggests a common top-down inhibition process in conflict resolution, whatever be the response mode. However, the analysis of conflict resolution induced by a two-dimensional stimulus such as in the Simon Task has not yet been performed, using both the oculomotor mode and distributional analyses. With this in mind, we chose to develop an adaptation of the Simon task, as this task has been extensively used and is known to yield sensitive results regarding cognitive action control (van den Wildenberg et al., 2010). We presented young healthy participants with a two-dimensional stimulus, one of which was relevant (color) and the other irrelevant (location). Participants had to effect a saccade toward the target side and to resolve conflict when the two dimensions required opposite responses. We interpreted our results on the basis of the activation-suppression model using distributional analysis.

MATERIALS AND METHODS

Participants

The participants were 43 healthy volunteers (mean age \pm SD = 23.7 ± 3.5 years; 27 women). Most of them were students from the University of Rennes (France), with a mean education level of 15.4 ± 1.4 years. Interviews were carried out prior to the task to ensure that the participants had no history of psychiatric or neurological disorders and no recent history of drug use. All participants reported normal or corrected-to-normal vision and provided informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The experiment was conducted in accordance with the local Ethics Committee of Rennes University Hospital.

Stimuli and Apparatus

Participants were sitting 60 cm away from of a 22-inch screen (screen frequency: 60 Hz). The whole task was conducted in the dark, to ensure the quality of the eye movement recordings, with dim light interruptions during the inter-block intervals. The task was designed using MeyeParadigm[®] Software (Version 1.18, e(eye)BRAIN¹). The stimuli were displayed on a black ground. A central white square (0.6 cm in height and width) was used as a fixation point, flanked by two contiguous rectangles (5 cm in height and 1 cm in width), one blue, one yellow, representing

¹www.eye-brain.com

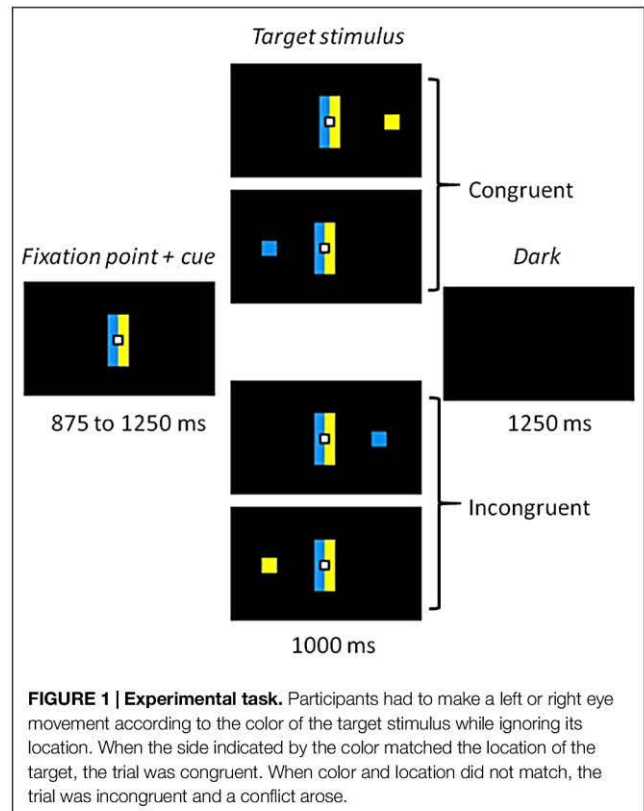


FIGURE 1 | Experimental task. Participants had to make a left or right eye movement according to the color of the target stimulus while ignoring its location. When the side indicated by the color matched the location of the target, the trial was congruent. When color and location did not match, the trial was incongruent and a conflict arose.

the cues (Figure 1). The color side of these cues was pseudo-randomly reversed across participants. The target of each trial was a blue or a yellow square (0.6 cm in height and width) presented at a 12° visual angle either on the left or on the right. The targets were displayed pseudo-randomly, with an equal number of 2 (color) \times 2 (location) combinations. The task was divided into five 3.5 min blocks, each containing 60 trials, making a total of 300 trials. The blocks were separated by short breaks to prevent tiredness. Each trial started with the presentation of the central fixation point and the contiguous rectangles (cues) for 875–1250 ms (pseudorandom 125 ms steps). The target was then displayed for 1000 ms, either on the left or the right side of the screen. The trial ended with a black screen, which was displayed for 1250 ms before the next trial started. A practice run of 16 trials was performed before the experimental phase, in order to familiarize participants with the task.

Task and Procedure

Participants were asked to make a left or right eye movement according to the color of the target (relevant information), ignoring its location (irrelevant information). They were instructed to perform the eye movement as fast and as accurately as possible. When the blue cue was on the left (for half of the participants), they were to effect a saccade to the left when the stimulus was blue and a saccade to the right when it was yellow (Figure 1). The instructions and the sides of the cues were reversed for the other half of the participants.

Color-response mapping was balanced across participants, with half of them performing the task with blue indicating a left response and the other half performing the task with yellow indicating a left response. The cue rectangles on either side of the central fixation point remained on the screen when the stimulus was displayed, in order to keep the instructions available and avoid a heavy working memory load. The presence of this cue is similar to the color coding of the response keys in the Hedge and Marsh version of the Simon task that has been recently used with distributional analyses (Hedge and Marsh, 1975; Wylie et al., 2010, 2012). One could argue, as Simon et al. (1981) did, that in this case, conflict might arise from correspondence of the display (blue stimulus on the opposite side of the blue cue for example). However, such discussion does not seem of major concern since several studies suggested that conflict in the Simon task occurred whenever the response is spatially coded (for a review, see Lu and Proctor, 1995).

In our design, the automatic over-learned response consisted in eye movement toward the *location* of the target, whereas the controlled response was to direct the eyes toward the location indicated by the *color* of the target. Thus, the location and the color of the target induced two conditions: a congruent one, when the stimulus was located on the side corresponding to the saccade direction dictated by its color (a blue square displayed on the left side in our example) and an incongruent one when it appeared on the opposite side (a yellow square on the left).

Eye Movement Recording

Eye movements were recorded using an EyeBrain T2® head-mounted eyetracker (e(ye)BRAIN®²) at a sampling rate of 300 Hz and an angular resolution of 0.5°. Horizontal saccades were analyzed off line with MeyeAnalysis® Software (e(ye)BRAIN®²). This software automatically detected the onset and offset of the saccade using a detection algorithm adapted from Nyström and Holmqvist (2010). We could thus automatically extract RT (i.e., saccade latency) and saccade direction for each trial.

Data Analysis

We considered the very first eye movement after stimulus presentation as the participants' response, whether it was toward or away from the target. We analyzed the results using a distributional analysis based on the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002). When a participant performed a saccade according to the color of the target (blue or yellow), and not its location (left or right side), it was counted as a correct response. Both the direction and the latency of eye movements were studied. We excluded saccades with an amplitude below 2° (to discard any micro-movements around the central fixation point), a latency below 100 ms (to discard any anticipated saccades; for a review, see Leigh and Zee, 1999) or above 1000 ms (corresponding to the target duration), and outlier latencies more than three standard deviations from the mean RT. With

these parameters, 0.9% of the whole dataset was removed from the analyses.

To assess automatic response capture elicited by the irrelevant dimension, we used CAF providing accuracy levels according to RT (Ridderinkhof, 2002). To this end we plotted accuracy against RT distribution for congruent and incongruent trials. For each participant, RT were rank-ordered and split into seven bins (septiles) containing an equal number of trials, and the mean accuracy was plotted for each bin. To visualize the dynamics of selective suppression, we then created delta plots to show the interference effect (difference between congruent RT and incongruent RT in correct trials) as a function of RT. RT were split into seven bins (septiles), as we did for the CAF, and mean delta values were calculated and plotted against the RT distribution for each bin.

Statistical Analysis

Data management and statistical analysis were performed using R® Software (Version 3.1.0) with the nlme (José Pinheiro, 2014; S version) and lme4 (Bates et al., 2014) packages.

RT were compared between congruence conditions using a linear mixed model, considering a fixed effect of congruence and a random participant effect. Since accuracy is a binary parameter, it was compared using a nonlinear mixed model (with the same fixed and random effects). These models allowed us to work on the whole dataset and avoid the loss of power that occurs with averaging data, while taking inter-individual variability into account. The CAF analysis was performed according to the same nonlinear mixed model, to which we added a "bin" fixed effect, corresponding to the RT distribution septiles. This resulted in a 2 (congruence) × 7 (bins) analysis. Delta plots were analyzed using a linear mixed model on delta values with a fixed effect "bin" and a random participant effect. *Post hoc* Tukey tests were used for further analyses when significant effects were found. The adjusted *p*-values were obtained using the Tukey *g*hlt function from the multcomp package which uses individual *z*-test (Hothorn et al., 2008).

RESULTS

RT and Accuracy

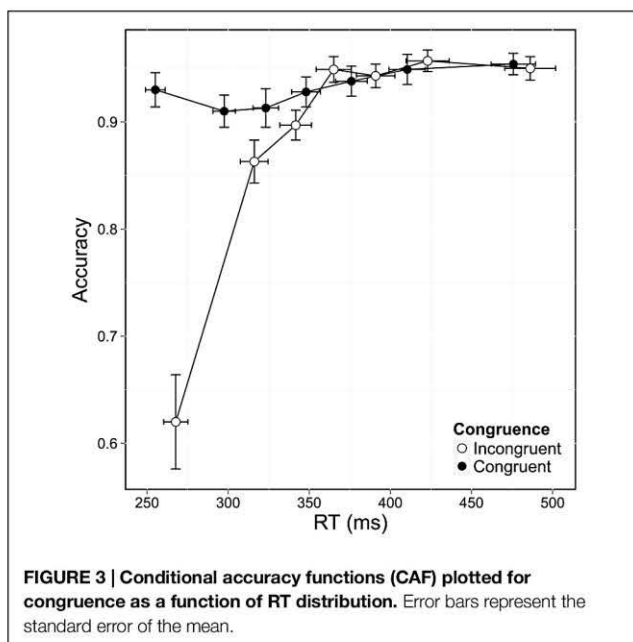
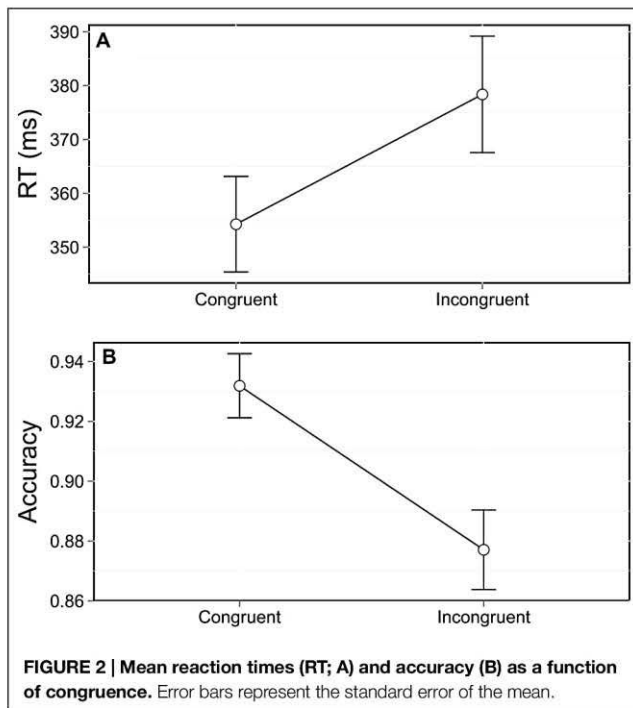
As in the Simon task, and as commonly observed in other interference tasks, RT were strongly influenced by congruence, $F_{(1,11491)} = 308.67$, $p < 0.0001$. Participants were 25 ms slower in the incongruent trials (Figure 2A). Accuracy was also affected by congruence, $F_{(1,12753)} = 114.09$, $p < 0.0001$, with a 5% difference in accuracy between congruent and incongruent trials (Figure 2B).

Distributional Analysis: Conditional Accuracy Functions

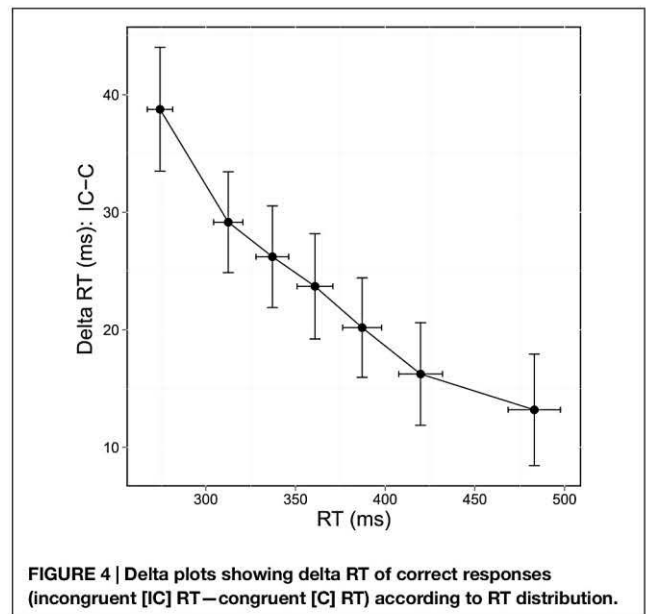
Conditional Accuracy Functions

Accuracy differed according to congruence and according to bin, as shown when accuracy was plotted against RT distribution and congruence in CAF (Figure 3). Accuracy decreased markedly

²www.eye-brain.com



in the incongruent situation, $F_{(1,12741)} = 125.144, p < 0.0001$, and was also significantly lower for the fast responses, as shown by a significant bin effect, $F_{(6,12741)} = 110.160, p < 0.0001$. These two effects interacted significantly, $F_{(6,12741)} = 97.749, p < 0.0001$, and *post hoc* analysis showed that errors were mostly associated with the fastest RT (first two bins) in the incongruent condition. Accuracy was considerably lower in situations of conflict for the first bin ($z = 16.2, p < 0.01$), with an accuracy rate of 62% in the incongruent condition



vs. 93% in the congruent condition. This difference persisted when congruence was compared for the second bin, but to a lesser extent ($z = 3.4, p = 0.03$), with accuracy rates of 86% (incongruent) vs. 91% (congruent). This effect disappeared when we focused on the other five bins (all $ps > 0.05$). This confirmed that most errors were made when participants responded very quickly in conflict situations. Accuracy for congruent trials remained above 90% across the RT distribution, meaning that participants were equally accurate, whether they responded quickly or slowly.

Delta Plots

Delta values between congruent and incongruent RT in correct trials reflect the time needed to resolve conflict and delta plots reveal the evolution of these values across the bins of the RT distribution. The delta value between congruent and incongruent RT decreased as the time taken to respond increased (Figure 4). This was confirmed by the significant bin effect, $F_{(6,252)} = 16.122, p < 0.0001$.

DISCUSSION

The purpose of this study was to analyze the resolution of conflict induced by a two-dimensional stimulus, using an oculomotor adaptation of the Simon task test and distributional analysis. Our aim was to confirm that using the oculomotor mode yielded results consistent with the assumptions of the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002).

In our modified Simon task, participants were presented with a target stimulus featuring two dimensions: color and location. Young healthy participants were required to make a leftward or rightward eye movement based solely on the relevant color information of the target, ignoring its irrelevant location information. When the irrelevant and relevant information did

not indicate the same response the trial was incongruent. These incongruent trials enabled us to assess the ability to suppress the response activated by the irrelevant dimension of the stimulus in favor of the one activated by the relevant dimension. Both the RT and the direction of the first eye movement after the stimulus presentation were used as the response.

Our results showed that when facing incongruent trials, participants needed more time to make a correct response and were more prone to making mistakes than in congruent trials. This congruence effect on RT and accuracy has repeatedly been reported in the literature across a range of conflict tasks using push-buttons (Stroop, 1935; Simon, 1969; Wallace, 1971; Eriksen and Eriksen, 1974; Hedge and Marsh, 1975; Egner et al., 2007; Forstmann et al., 2008b; Wöstmann et al., 2013). Furthermore, the size of the congruence effect on RT in our study was of 25 ms and matched results from previous studies that showed an effect of generally 20–30 ms (for a review, see Lu and Proctor, 1995). The congruence effect on errors seemed slightly higher in our study (5%) than in literature where it is often less marked (Burle et al., 2002; Ridderinkhof, 2002; Forstmann et al., 2008a,b). This could be explained by the use of oculomotor responses since it has been shown that saccadic responses in a Simon task yielded more errors than manual responses (Sullivan and Edelman, 2009). The results of our task are therefore in line with the dual route hypothesis, stating that response activation follows two parallel routes (Kornblum et al., 1990). The position of our stimulus activated the automatic route while its color activated the controlled route. When the two routes led to different responses there was a larger number of errors and correct responses were delayed.

Distributional analyses gave insights into the evolution of both the accuracy and the congruence effect according to the time taken to respond. We used these analyses to assess response capture and selective inhibition, respectively, as is usually done in the activation-suppression model. Our results on CAF showed that accuracy was strongly influenced by both congruence and RT bins. Compared to congruent trials, incongruent trials were more error-prone and most errors were found in the fastest responses as seen for the first bin of the CAF. When participants took more time to respond in the incongruent situation, accuracy was higher and reached the same level as with congruent trials by the end of the RT distribution. These results are consistent with studies on cognitive action control, using manual conflict tasks and distributional analyses (van den Wildenberg et al., 2010). Delta plots showed that the difference between congruent and incongruent RT decreased when the time taken to respond increased. In other words, the additional cost in terms of RT needed to give a correct response was lower when responses were slower. This result has been reported repeatedly in the literature for manual response modes in conflict tasks (De Jong et al., 1994; Burle et al., 2002; Wylie et al., 2009a,b).

All of our distributional analysis results are in line with the predictions of the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002). When conflict arises, an automatic activation of the incorrect response elicited by irrelevant information must be

overruled in order to select the proper response. The model states that selective inhibition of the incorrect activation takes time to build up, with longer time being associated with stronger inhibition. When response is fast, the selective inhibition mechanism has not enough time to be effective and the automatic response is “captured” (van den Wildenberg et al., 2010). This was evidenced by the numbers of fast errors seen on the first bin in incongruent trials of our CAF. Moreover, on the delta plots we observed that the congruence effect decreased as the time taken to respond increased, indicating that the more time the participants took to respond, the less the irrelevant dimension of the target stimulus affected their response. This is in line with the assumption of the model that the strongest selective inhibition is associated with the longest RT.

However, it is important to note that the decreasing pattern of the congruence effect that we found seems restricted to some specific versions of the Simon task and is not observable in all conflict tasks (for a review, see Proctor et al., 2011). For instance, the arrow version of the Flanker task usually gives similar results compared to the Simon task regarding mean RT and accuracy but shows a different pattern of delta plot, with values that rather increase when RT increases (Wylie et al., 2009a). This increasing pattern has also been observed in the Stroop task (Pratte et al., 2010). Regarding the Simon task, the decreasing congruence effect only appeared in versions with right and left visual stimuli. Auditory versions or Simon tasks with vertical stimuli resulted in increasing congruence effects (Wascher et al., 2001; Wiegand and Wascher, 2005). Regarding these information, the activation-suppression model is well appropriate for explaining decreasing congruence effects but seems challenged when accounting for increasing patterns observed in some tasks. Thus, the explanation for the changes in the congruence effect across RT distribution is still a matter of debate and further research is needed.

Our adaption of the Simon task using eye movements reproduced the results of motor conflict tasks such as the Simon task or the Eriksen flanker task, and thus supports the assumptions of the activation-suppression model. The results of this study support the assumption that there is at least a partial common functioning of cognitive action control in both manual and oculomotor response modes (Eimer and Schlaghecken, 2001). This view has also been supported by research using other tasks such as the Stop-signal task which measures the inhibition of the ongoing response. Indeed, some studies proposed both a manual and an oculomotor version of the Stop-signal task (Logan and Irwin, 2000; Boucher et al., 2007). In these studies, the participants had to make hand or eye movements that had to be inhibited on some trials. The authors showed that despite some quantitative differences (stop-signal RT were shorter with eye-movements), the mechanisms involved in stopping the ongoing response were highly similar. This shared process makes sense, since manual and oculomotor control rely on common circuits involving structures such as the basal ganglia and frontal areas of the cortex (Hikosaka et al., 2000; McDowell et al., 2008; Ridderinkhof et al., 2011). However, a direct comparison of our tasks results with those

derived from a classic Simon task within the same group of participants would be of great help in clarifying the similarities and differences between the two types of response and thus in clarifying the mechanisms of cognitive action control.

CONCLUSION

Conflict tasks have often been used to assess cognitive action control in both healthy and pathological populations (Gastaldo et al., 2002; Ridderinkhof, 2002; Forstmann et al., 2008b; Wylie et al., 2009a,b, 2013). In recent studies, the results are now analyzed in the light of the activation-suppression model using distributional analyses. Furthermore, conflict tasks and distributional analyses are also used in studies involving functional neuroimaging, where brain activity is correlated with CAF results and delta plots (Forstmann et al., 2008a,b). Since our adaption of the Simon task yielded similar results to those commonly reported in the literature, we suggest that this task could be useful in the investigation of cognitive action control in both healthy and pathological populations. Indeed, our results are fully consistent with the activation-suppression model, which is increasingly used in studies focusing on cognitive action control and its temporal dynamics. Furthermore, our oculomotor adaptation of the Simon task could be of interest in

assessing patients with severe motor disorders, and difficulties in performing on a classic manual version.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

We state that the authors made the following contributions: JD: study conception, data acquisition, data analysis, data interpretation, drafting, final approval. J-FH: study conception, data interpretation, draft revision, final approval. FN: study conception, data interpretation, draft revision, final approval. TD: study conception, data interpretation, draft revision, final approval. MA: data acquisition, draft revision, final approval. GR: data interpretation, draft revision, final approval. DD: data interpretation, draft revision, final approval. MV: data interpretation, draft revision, final approval. SA: data acquisition, draft revision, final approval. PS: study conception, data interpretation, draft revision, final approval.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all the volunteers who performed the task, as well as Pauline Rouxel and Sina Potel, who helped to recruit them, and Sarah Leyshon Angela Verdier, who revised the English.

REFERENCES

- Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S., Christensen, R. H. B., Singmann, H., et al. (2014). lme4: linear mixed-effects models using Eigen and S4 (Version 1.1-7). Available online at: <http://cran.r-project.org/web/packages/lme4/index.html>
- Boucher, L., Stuphorn, V., Logan, G. D., Schall, J. D., and Palmeri, T. J. (2007). Stopping eye and hand movements: are the process independent? *Percept. Psychophys.* 69, 785–801. doi: 10.3758/bf03193779
- Burle, B., Possamaï, C.-A., Vidal, F., Bonnet, M., and Hasbroucq, T. (2002). Executive control in the Simon effect: an electromyographic and distributional analysis. *Psychol. Res.* 66, 324–336. doi: 10.1007/s00426-002-0105-6
- De Jong, R., Liang, C.-C., and Lauber, E. (1994). Conditional and unconditional automaticity: a dual-process model of effects of spatial stimulus-response correspondence. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 20, 731–750. doi: 10.1037/0096-1523.20.4.731
- Egner, T., Delano, M., and Hirsch, J. (2007). Separate conflict-specific cognitive control mechanisms in the human brain. *Neuroimage* 35, 940–948. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.061
- Eimer, M. (1995). Stimulus-response compatibility and automatic response activation: evidence from psychophysiological studies. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 21, 837–854. doi: 10.1037/0096-1523.21.4.837
- Eimer, M., and Schlaghecken, F. (2001). Response facilitation and inhibition in manual, vocal and oculomotor performance: evidence for a modality-unspecific mechanism. *J. Mot. Behav.* 33, 16–26. doi: 10.1080/00222890109601899
- Eriksen, B. A., and Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept. Psychophys.* 16, 143–149. doi: 10.3758/10.3758/BF03203267
- Fluchère, F., Deveaux, M., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W. P., Witjas, T., et al. (2015). Dopa therapy and action impulsivity: subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease. *Psychopharmacology* 232, 1735–1746. doi: 10.1007/s00213-014-3805-x
- Forstmann, B. U., Jahfari, S., Scholte, H. S., Wolfensteller, U., van den Wildenberg, W. P., and Ridderinkhof, K. R. (2008a). Function and structure of the right inferior frontal cortex predict individual differences in response inhibition: a model-based approach. *J. Neurosci.* 28, 9790–9796. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1465-08.2008
- Forstmann, B., van den Wildenberg, W., and Ridderinkhof, K. (2008b). Neural mechanisms, temporal dynamics and individual differences in interference control. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 1854–1865. doi: 10.1162/jocn.2008.20122
- Gastaldo, S., Umiltà, C., Bianchin, G., and Prior, M. (2002). The Simon effect in schizophrenic patients with negative symptoms. *Cortex* 38, 149–159. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70647-6
- Hasbroucq, T., Burle, B., Akamatsu, M., Vidal, F., and Possamaï, C.-A. (2001). An electromyographic investigation of the effect of stimulus-response mapping on choice reaction time. *Psychophysiology* 38, 157–162. doi: 10.1111/1469-8986.3810157
- Hedge, A., and Marsh, N. W. A. (1975). The effect of irrelevant spatial correspondences on two-choice response-time. *Acta Psychol.* 39, 427–439. doi: 10.1016/0001-6918(75)90041-4
- Hermens, F., and Walker, R. (2012). The site of interference in the saccadic stroop effect. *Vision Res.* 73, 10–22. doi: 10.1016/j.visres.2012.09.017
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., and Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol. Rev.* 80, 953–978.
- Hodgson, T. L., Parris, B. A., Gregory, N. J., and Jarvis, T. (2009). The saccadic stroop effect: evidence for involuntary programming of eye movements by linguistic cues. *Vision Res.* 49, 569–574. doi: 10.1016/j.visres.2009.01.001
- Hommel, B. (1993). The relationship between stimulus processing and response selection in the Simon task: evidence for a temporal overlap. *Psychol. Res.* 55, 280–290. doi: 10.1007/bf00419688
- Hothorn, T., Bretz, F., and Westfall, P. (2008). Simultaneous inference in general parametric models. *Biom. J.* 50, 346–363. doi: 10.1002/bimj.200810425
- José Pinheiro (S version), Douglas Bates (up to 2007), Saikat DebRoy (up to 2002), Deepayan Sarkar (up to 2005), EISPACk authors (src/rs.f), Siem Heisterkamp, Bert Van Willigen, and R-core. (2014). nlme: linear and nonlinear mixed effects models (Version 3.1–124). Available online at: <http://cran.r-project.org/web/packages/nlme/index.html>

- Kornblum, S., Hasbroucq, T., and Osman, A. (1990). Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility—a model and taxonomy. *Psychol. Rev.* 97, 253–270. doi: 10.1037//0033-295x.97.2.253
- Leigh, R. J., and Zee, D. S. (1999). *The Neurology of Eye Movements*. (Vol. 90). New York, NY: Oxford University Press. Available online at: <http://www.oftalmo.com/se/archivos/maquetas/5/34C7D31D-ED18-1669-3B1D-00001D182185/articulo.html>
- Logan, G. D., and Irwin, D. E. (2000). Don't look! don't touch! Inhibitory control of eye and hand movements. *Psychon. Bull. Rev.* 7, 107–112. doi: 10.3758/bf03210728
- Lu, C.-H., and Proctor, R. W. (1995). The influence of irrelevant location information on performance: a review of the Simon and spatial stroop effects. *Psychon. Bull. Rev.* 2, 174–207. doi: 10.3758/BF03210959
- McDowell, J. E., Dyckman, K. A., Austin, B. P., and Clementz, B. A. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn.* 68, 255–270. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.016
- Nyström, M., and Holmqvist, K. (2010). An adaptive algorithm for fixation, saccade and glissade detection in eyetracking data. *Behav. Res. Methods* 42, 188–204. doi: 10.3758/BRM.42.1.188
- Pratte, M. S., Rouder, J. M., Morey, R. D., and Feng, C. (2010). Exploring the differences in distributional properties between stroop and Simon effects using delta plots. *Atten. Percept. Psychophys.* 72, 2013–2025. doi: 10.3758/APP.72.7.2013
- Proctor, R. W., Miles, J. D., and Baroni, G. (2011). Reaction time distribution analysis of spatial correspondence effects. *Psychon. Bull. Rev.* 18, 242–266. doi: 10.3758/s13423-011-0053-5
- Ridderinkhof, K. R., Forstmann, B. U., Wylie, S. A., Burle, B., and van den Wildenberg, W. P. M. (2011). Neurocognitive mechanisms of action control: resisting the call of the Sirens. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 2, 174–192. doi: 10.1002/wcs.99
- Ridderinkhof, K. R. (2002). Micro-and macro-adjustments of task set: activation and suppression in conflict tasks. *Psychol. Res.* 66, 312–323. doi: 10.1007/s00426-002-0104-7
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *J. Exp. Psychol.* 81, 174–176. doi: 10.1037/h0027448
- Simon, J. R., Sly, P. E., and Vilapakkam, S. (1981). Effect of compatibility of SR mapping on reactions toward the stimulus source. *Acta Psychol.* 47, 63–81. doi: 10.1016/0001-6918(81)90039-1
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. doi: 10.1037/h0054651
- Sullivan, K., and Edelman, J. (2009). An oculomotor Simon effect. *J. Vis.* 9:380. doi: 10.1167/9.8.380
- van den Wildenberg, W. P. M., Wylie, S. A., Forstmann, B. U., Burle, B., Hasbroucq, T., and Ridderinkhof, K. R. (2010). To head or to heed? Beyond the surface of selective action inhibition: a review. *Front. Hum. Neurosci.* 4:222. doi: 10.3389/fnhum.2010.00222
- Wallace, R. J. (1971). SR compatibility and the idea of a response code. *J. Exp. Psychol.* 88, 354–360. doi: 10.1037/h0030892
- Wascher, E., Schatz, U., Kuder, T., and Verleger, R. (2001). Validity and boundary conditions of automatic response activation in the Simon task. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 27, 731–751. doi: 10.1037/0096-1523.27.3.731
- Wiegand, K., and Wascher, E. (2005). Dynamic aspects of stimulus-response correspondence: evidence for two mechanisms involved in the Simon effect. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 31, 453–464. doi: 10.1037/0096-1523.31.3.453
- Wijnen, J. G., and Ridderinkhof, K. R. (2000). Age differences in oculomotor capture by highly salient objects revealed in conditional capture functions. *Role Sel. Inhib. Adapt. Oculomot. Control* 77, 87–109.
- Wijnen, J. G., and Ridderinkhof, K. R. (2007). Response inhibition in motor and oculomotor conflict tasks: different mechanisms, different dynamics? *Brain Cogn.* 63, 260–270. doi: 10.1016/j.bandc.2006.09.003
- Wöstmann, N. M., Aichert, D. S., Costa, A., Rubia, K., Möller, H.-J., and Ettinger, U. (2013). Reliability and plasticity of response inhibition and interference control. *Brain Cogn.* 81, 82–94. doi: 10.1016/j.bandc.2012.09.010
- Wylie, S. A., Claassen, D. O., Huizenga, H. M., Schewel, K. D., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., et al. (2012). Dopamine agonists and the suppression of impulsive motor actions in Parkinson disease. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1709–1724. doi: 10.1162/jocn_a_00241
- Wylie, S. A., Claassen, D. O., Kanoff, K. E., Ridderinkhof, K. R., and van den Wildenberg, W. P. (2013). Impaired inhibition of prepotent motor actions in patients with Tourette syndrome. *J. Psychiatry Neurosci.* 38, 349–356. doi: 10.1503/jpn.120138
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Elias, W. J., Frysinger, R. C., Bashore, T. R., Downs, K. E., et al. (2010). Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain* 133, 3611–3624. doi: 10.1093/brain/awq239
- Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., Manning, C. A., et al. (2009a). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia* 47, 145–157. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.001
- Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., Manning, C. A., et al. (2009b). The effect of speed-accuracy strategy on response interference control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47, 1844–1853. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.025

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Duprez, Houvenaghel, Naudet, Dondaine, Auffret, Robert, Drapier, Argaud, Vérin and Sauleau. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

CONCLUSION

Au cours de cette étude, les participants devaient effectuer un mouvement oculaire dirigé vers la gauche ou vers la droite d'un écran en fonction de la couleur d'un stimulus tout en ignorant sa position. Nos résultats ont montré un fort effet de congruence à la fois sur les temps de réaction des participants, mais également sur la qualité de leurs réponses. L'analyse du taux de bonnes réponses en fonction de la distribution des TR a révélé que la majorité des erreurs était effectuée en situation non-congruente selon les TR les plus courts. L'effet de congruence (la différence de TR entre la situation non-congruente et congruente) diminuait fortement avec la latence des réponses et était le plus faible pour les réponses les plus lentes.

Ces résultats sont en accord avec le modèle d'activation-suppression et ce qui a été rapporté par les différentes études utilisant des tâches avec réponse manuelle. La dimension non pertinente du stimulus a entraîné l'activation automatique de la réponse associée. Lorsque les TR étaient les plus courts, la situation de conflit a entraîné de nombreuses erreurs impulsives. Lorsque les TR étaient plus longs, le mécanisme d'inhibition sélective de ces réponses a eu le temps de se mettre en place et son efficacité s'est traduit par la diminution de l'effet de congruence.

En somme, ces résultats supportent l'hypothèse que la résolution du conflit, telle que décrite par le modèle d'activation-suppression, n'est pas modalité-spécifique et que les modalités oculaire et manuelle partagent, au moins en partie, des mécanismes communs. Ceci est en accord avec les résultats d'autres études et notamment avec le fait que les contrôles manuel et oculomoteur reposent sur des structures communes et intégratives telles que les noyaux gris centraux et les zones frontales du cortex.

**ETUDE 2: ENHANCED IMPULSIVE ACTION SELECTION IN
MIDDLE-AGED ADULTS - INSIGHTS FROM AN OCULOMOTOR
SIMON TASK**

Submitted in *Frontiers in Aging Neuroscience*

AVANT-PROPOS

Le vieillissement normal est souvent associé à des changements cognitifs. Parmi les processus affectés, le contrôle cognitif de l'action a fait l'objet de nombreuses études. La plupart rapportent qu'avec l'âge la résolution du conflit est plus difficile, ce qui se traduit par un effet de congruence plus fort observé chez les participants plus âgés. Ceci a été montré grâce à différentes tâches de conflit. Le modèle d'activation-suppression permet de dissocier temporellement la sélection impulsive des actions, guidées par des informations non pertinentes, et leur inhibition sélective. Ces aspects sont respectivement appréhendés par l'analyse de la qualité des réponses et de l'effet de congruence en fonction de la distribution des temps de réaction.

A l'heure actuelle, peu d'études se sont intéressées à l'effet de l'âge sur ces processus dynamiques. Celles qui l'ont fait se sont concentré uniquement sur l'évolution de l'effet de congruence avec le temps de réaction et rapportent des résultats hétérogènes. Certaines ont rapporté que l'âge n'affectait pas la capacité d'inhibition sélective alors que d'autres ont montré que l'effet de congruence augmentait pour les réponses tardives chez les participants plus âgés (>70 ans). De plus, il semble que les changements concernant le contrôle cognitif de l'action pourraient être observables, outre chez les sujets plus âgés, chez des participants moyennement âgés (entre 50 et 60 ans). Cependant, à ce jour aucune étude ne s'est intéressée à l'effet de l'âge, dans cet intervalle, sur la sélection et l'inhibition sélective des réponses impulsives.

L'objectif de cette étude était donc de tester les performances de contrôle cognitif de l'action de participants sains modérément âgés (57 ans en moyenne) en comparaison à des participants sains jeunes (23 ans en moyenne). Plus précisément, notre but était de déterminer si un effet de l'âge précoce existait sur la dynamique de ce processus, autrement dit, sur la sélection et l'inhibition des réponses impulsives. Ainsi nous avons proposé une adaptation de la Simon task enregistrant les mouvements oculaires et avons comparé l'effet de congruence, le taux d'erreurs impulsives et l'inhibition sélective tardive en fonction de l'âge.

Running head: Enhanced impulsive action selection in middle-aged adults

Enhanced impulsive action selection in middle-aged adults - insights from an oculomotor Simon task

Joan Duprez*^a, Jean-François Houvenaghel^{a,b}, Soizic Argaud^{a,d}, Florian Naudet^{a,e,f}, Thibaut Dondaine^{a,e}, Manon Auffret^a, Gabriel Robert^{a,e}, Dominique Drapier^{a,e}, Marc Vérin^{a,b}, Paul Sauleau^{a,c}

^a “Behavior and Basal Ganglia” research unit (EA 4712), University of Rennes 1, Rennes, France

^b Neurology Department, Rennes University Hospital, Rennes, France

^c Neurophysiology Department, Rennes University Hospital, Rennes, France

^d Neuroscience of Emotion and Affective Dynamics lab, Swiss Center for Affective Sciences, Geneva, Switzerland

^e Adult Psychiatry Department, Rennes University Hospital, Rennes, France

^f Clinical Investigation Center (INSERM 0203), Department of Pharmacology, Rennes University Hospital, Rennes, France

Correspondence should be addressed to Joan Duprez, EA 4712 “Comportement et Noyaux Gris Centraux”, Université de Rennes 1, Avenue du Professeur Léon Bernard, F-35043 Rennes Cedex, France. Phone: +(33)2 99 28 98 42, Fax: +(33)2 99 28 41 32, E-mail: duprez.joan@gmail.com

64 ref, word count: 6026

Abstract

Several studies have investigated the age-related impact in cognitive action control, but with mixed results. To our knowledge, no study has focused on the effect of moderate age on the strength of automatic activation according to the activation-suppression model. We therefore investigated the effect of age on cognitive action control using an oculomotor version of the Simon task and distributional analyses. A group of middle-aged ($n = 39$; 57 ± 9 years) healthy adults was compared to a group of young healthy participants ($n = 43$; mean age \pm *SD*: 24 ± 3 years). We first analyzed the overall impact of age on the congruence effect in terms of reaction time and accuracy. We then used conditional accuracy functions to assess the strength of automatic activation and delta plots to assess the strength of selective inhibition. Compared to young participants, middle-aged participants showed a greater congruence effect on both reaction time and accuracy as well as higher rates of fast errors in conflict situations. This indicates that middle-aged adults had an enhanced impulsive action selection. Furthermore, the overall downward slope of the congruence effect's evolution was significantly steeper in older participants and the last slope tended to statistically differ between older and younger participants. This may suggest that the middle-aged participants exerted a stronger selective inhibition. Our results suggest that middle-aged adults are more prone to impulsive action selection than young adults, thus inducing a greater amount of fast errors. Recent theories postulate that older adults might implement compensatory mechanisms to supply cognitive difficulties. This is in line with our results suggesting a potential greater selective inhibition. Overall, this study proposes that moderate aging impacts both processes of impulsive response selection and suppression underlying cognitive action control.

Keywords: Aging; Cognitive action control; Simon task; Activation-suppression; Distributional analyses

1. Introduction

As they get older, adults experience increasing difficulties with cognitive functions such as working memory and attention. This has given rise to several interpretations and theories (Lustig & Jantz, 2015). One of the functions affected by age in healthy adults is the *cognitive action control*, namely, the cognitive process that tailors our behaviors to our goals. For instance, in case of conflict between two or more action activations, it enables us to inhibit unwanted response tendencies and select the most relevant action for our purpose, depending on the context.

Conflict tasks such as the Eriksen flanker task, the Stroop task or the Simon task have been extensively used to investigate this process (Burle et al., 2002; Egner et al., 2007; Eriksen & Eriksen, 1974; Hedge & Marsh, 1975; Simon, 1969; Stroop, 1935; Wallace, 1971). These tasks generate conflict situations in which reaction time (RT) and response accuracy can be measured. The Simon task is particularly useful, as it allows for a very sensitive assessment of cognitive action control (van den Wildenberg et al., 2010). In this task, stimuli have both a relevant (color) and an irrelevant (location) dimension. Participants have to press a button according to the color of the stimulus and ignore its location. When color and location do not match, they create incongruent (conflict) situations that typically yield longer RTs and decreased accuracy (van den Wildenberg et al., 2010). This effect, commonly called the congruence effect, can be explained by the dual-process hypothesis that states that stimulus processing follows two parallel routes: an automatic one that leads to fast response, and a controlled one that selects the most appropriate action (Kornblum et al., 1990). The activation-suppression model further suggests that, in incongruent situations, automatic responses are selectively inhibited, in order to achieve the correct response, but this process takes time (Ridderinkhof, 2002). Studies using distributional analyses generally support this model, by showing that most errors are fast ones made in incongruent situations, and that the

congruence effect (reflected by the difference between RTs for correct responses in incongruent vs. congruent situations) decreases as the time taken to respond increases (Ridderinkhof et al., 2011). In other words, the irrelevant dimension of the stimulus induces more capture when responses are fast, resulting in more impulsive errors in incongruent situations. Conversely, slower reactions make it easier to resolve the conflict and give a correct response, as the selective inhibition process has time to build up. These patterns are shown in Conditional Accuracy Functions (CAF), which plot accuracy as a function of the RT distribution of all the responses, and in delta plots, which show the congruence effect according to the RT distribution of the correct responses. Automatic activation of impulsive responses is usually assessed by the amount of fast errors in CAF, while selective inhibition is evaluated by the steepness of the slope between the two last bins of the delta plots (see van den Wildenberg et al., 2010 for a review). The decreasing pattern of the congruence effect has not been observed in all conflict tasks. The Eriksen flanker task, the Stroop task, and even some versions of the Simon task (e.g. with vertical or auditory stimuli) typically yield an increasing pattern of the congruence effect (see Proctor et al., 2011 for a review). These different patterns could be induced by tasks and/or analyses' specificities. Indeed, Burle et al. (2014) demonstrated that the Eriksen flanker task also presented a decreasing pattern when focusing on trials containing partial errors that could only be detected with electromyography. The authors proposed that there was a common mechanism in both the Simon and the Eriksen flanker tasks but that it might be weaker in the Eriksen flanker task. Considering imaging and behavioral evidences in favor of an active suppression mechanism being more effective with time (Forstmann et al., 2008; Wylie, Ridderinkhof et al., 2010), the activation-suppression model seems to be a good way to provide insights on the temporal dynamics of cognitive action control.

Several studies have investigated the impact of age on cognitive action control using conflict tasks, mostly by comparing older than 60 years old adults to younger adults from 20 to

30 years old. Although some studies did not confirm this effect (Hsieh et al., 2012; Salthouse, 2010; Wild-Wall et al., 2008), the most common finding was that older adults exhibited a stronger congruence effect on RTs than younger adults (Bialystok et al., 2004; Duchek et al., 2009; Germain & Collette, 2008; West & Alain, 2000). This effect was not due to a general slowing (Schlaghecken et al., 2011; Van der Lubbe & Verleger, 2002). Evidence for an age-related effect of congruence on accuracy is scarcer. Some studies have shown that older participants displayed a stronger congruence effect on errors (Proctor et al., 2005), but most studies have failed to find such an effect (Duchek et al., 2009; Germain and Collette, 2008; Schlaghecken et al., 2011; Van der Lubbe & Verleger, 2002). Furthermore, in the context of age-related effects, none of the above studies has distinguished impulsive selection from impulsive suppression according to the activation-suppression model, distinction which would give insights on the dynamics of cognitive action control.

Indeed, both the strength of the capture by the irrelevant stimulus dimension and the ability to selectively inhibit unwanted responses are now considered as key components of cognitive action control, and it is therefore necessary to assess both aspects, in order to achieve a more comprehensive view of this process (van den Wildenberg et al., 2010). The activation-suppression model of cognitive action control has proven to be a powerful tool in this context (Ridderinkhof, 2002; Wylie et al., 2010). However, only few studies have investigated the age-related effect on cognitive action control using this model. These studies did not specifically investigate impulsive response selection but focused on the evolution of the size of the congruence effect using analysis of the delta plots. Results are again controversial. Some authors have reported the same dynamic pattern of impulse suppression in both younger and older adults, suggesting that age did not alter the ability to selectively suppress unwanted responses when sufficient time was taken to respond (Kubo-Kawai & Kawai, 2010; Proctor et al., 2005; Van der Lubbe & Verleger, 2002). Conversely, other authors have reported an

increased congruence effect for late responses, which would indicate that older adults had greater difficulties in suppressing impulsive responses (Castel et al., 2007; Juncos-Rabadán et al., 2008). This increased difficulty in older adults is in line with previous studies reporting on the response suppression. For example, some studies using stop signal tasks or antisaccades paradigms have shown more difficulties in older adults (Bedard et al., 2002; Munoz et al., 1998; Klein et al., 2005; Olk & Jin, 2011). In antisaccades tasks, the difficulty in inhibiting eye-movements toward a stimulus to gaze into the opposite direction is more pronounced in older adults (see Chen & Machado, 2016, for a review). Overall, we lack a comprehensive view regarding the effect of age on the cognitive action control, especially on the impact of age on the impulsive response selection according to the activation-suppression model.

Few studies have investigated the effect of moderate aging on cognitive action control and its dynamics (Juncos-Rabadán et al., 2008; Wild-Wall et al., 2008). Interestingly, some of these studies have reported a cognitive action control change that was already present in middle-aged participants (van der Lubbe & Verleger, 2002; Salthouse et al., 2010). This suggests that cognitive action control changes may occur earlier than expected. For instance, Juncos-Rabadán et al. (2008) assessed the performance of participants according to age in the Simon task. They showed a higher congruence effect in the older groups compared to the younger ones, as in other studies. However, they also reported that middle-aged adults (from 50 to 60 years old) experienced impaired conflict resolution in comparison to young adults. The authors used delta plots to assess the evolution of the congruence effect and showed that, for the slowest RT bin, middle-aged adults had a greater congruence effect than young adults. However, to our knowledge, no study has investigated on both impulsive response selection and suppression in middle-aged adults, both components being essential for a comprehensive view of cognitive action control.

In this context, the aim of the current study was to determine the effects of age on the dynamics of cognitive action control in middle-aged subjects according to the activation-suppression model. We used an oculomotor adaptation of the Simon task in order to study the effect of age on both the strength of automatic activation, as assessed with conditional accuracy functions (CAFs), and the ability to selectively inhibit automatic responses, as assessed with delta plots. We previously reported that this oculomotor version of the Simon task yielded typical results, which supported the activation-suppression model (Duprez et al., 2016).

2. Methods

2.1. Participants

We compared a group of middle-aged patients ($n = 39$, 26 women; mean age $\pm SD = 57.2 \pm 9$ years; mean education level = 13.4 ± 2.6 years) to a group of young participants ($n = 43$, 27 women; mean age $\pm SD = 23.7 \pm 3.5$ years; mean education level = 15.4 ± 1.4 years). All participants, recruited by advertising, underwent an extensive interview beforehand to ensure that they had no history of neurological or psychiatric disorders and no recent drug use. All participants had a standard score higher than 8 at the matrix subset of the Wechsler Adult Intelligence Scale, excluding cognitive alteration (WAIS-IV; Wechsler, 2008). All participants had normal or corrected-to-normal vision, and gave their informed written consent. The experiment was approved by the local ethics committee of Rennes University Hospital.

2.2. Stimuli and apparatus

The whole task was conducted in darkness, to ensure the quality of the eye movement recordings, with dim light interruptions during interblock intervals. Participants sat 60 cm away from a 22-inch screen (screen frequency: 60 Hz). The task was designed using MeyeParadigm® software (Version 1.18, e(ye)BRAIN, www.eye-brain.com). A central white square (0.6 cm in

height and width) was used as a fixation point, flanked by two contiguous rectangular cues (5 cm in height and 1 cm in width), a blue one and a yellow one (Fig. 1). The color side of these cues was pseudorandomly reversed across participants. The target of each trial was a blue or yellow square (0.6 cm in height and width) presented at a 12° visual angle either on the left or on the right. The targets were displayed pseudorandomly, with an equal number of 2 (color) x 2 (location) combinations. The task contained 300 trials, and was divided into five 3.5-minute blocks, each containing 60 trials. The blocks were separated by short breaks to prevent tiredness. Each trial started with the display of the central fixation point and the contiguous rectangle cues for 875–1250 ms (125-ms pseudorandom steps). The target was then displayed on the left or right side of the screen for 1000 ms. The trial ended with a 1250 ms black screen before the next one started. A 16-trial practice block was administered before the experimental phase, to familiarize participants with the task.

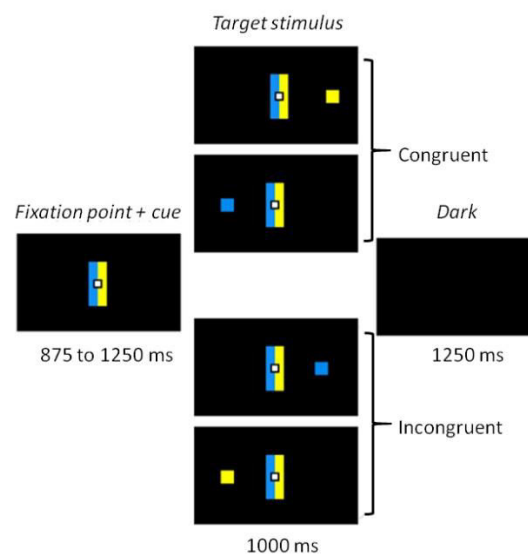


Figure 1: Experimental task. Participants had to make a left or right eye movement according to the color of the target stimulus and ignore its location. Rectangle cues flanking the fixation point held the color-response mapping constant. When the side indicated by the color matched the location of the target, the trial was congruent. When color and location did not match, the trial was incongruent.

2.3. Procedure

Participants were asked to make a left or right eye movement according to the color of the target as fast and as accurately as possible, and to ignore its location. For half the participants in each group, when the blue cue was on the left, a blue stimulus indicated a left response and a yellow stimulus a right response (Fig. 1). The instructions and sides of the cues were reversed for the other half. The cue rectangles remained on the screen when the stimulus appeared, to keep the instructions available. The combination of target location and color induced two conditions: a congruent one, when the stimulus appeared on the side corresponding to the saccade direction dictated by its color; and an incongruent one when it appeared on the opposite side.

2.4. Eye movement recordings

The overall procedure in this study was similar to the one we previously reported (Duprez et al., 2016). Eye movements were recorded using an EyeBrain T2® head-mounted eyetracker (e(ye)BRAIN®, www.eye-brain.com) at a sampling rate of 300 Hz and an angular resolution of 0.5°. Saccade RTs and directions were analyzed off line with MeyeAnalysis® software (e(ye)BRAIN®), which uses a detection algorithm adapted from (Nyström & Holmqvist, 2010). We retrospectively proceeded to a manual inspection of each step of the analysis.

2.5. Data analysis

Despite our task is based on ocular movements, it differs from classical antisaccade and countermanding tasks assessing both saccade inhibition. It in fact relies on conflict induced by a two-dimensional stimulus and allows studying both the dynamics of impulsive selection and suppression (Hanes & Carpenter, 1999). In this context, our analysis was based on the

activation-suppression model rather than models on saccade latency distributions and error responses such as the LATER model (Noorani & Carpenter, 2013).

The first eye movement after the stimulus presentation was taken to be the participant's response. When a participant performed a saccade according to the color of the target and not its location, it was counted as a correct response. We excluded saccades with an amplitude below 2° (to discard any micromovements around the central fixation point), a latency below 100 ms (to discard any anticipated saccades; see (Leigh & Zee, 1999, for a review) or above 1000 ms (corresponding to the target duration), and outlier latencies more than three standard deviations from the mean RT. With these parameters, 1.07% of the whole dataset were removed from the analyses.

RTs and accuracy were represented using both mean values and a distributional analysis based on the activation-suppression model (Ridderinkhoff, 2002). For all the statistical analyses, RTs were log-transformed to avoid the measurement bias due to general slowing, accordingly to previous studies (Kray & Lindenberger, 2000; Schlaghecken et al., 2011; Mayr, 2001; Van der Lubbe & Verleger 2002; Olk & Jin, 2011). Raw RTs were used for the graphical representations. Mean RTs for correct trials and accuracy were calculated for each group and in each congruence condition, to represent the effect of age on the mean congruence effect. CAFs displaying accuracy levels as a function of RT were used to assess automatic response activation elicited by the location of the stimulus. To this end, accuracy was plotted against the RT distribution for congruent and incongruent trials. For each participant, RTs were rank-ordered and split into seven bins (septiles) according to previous studies (Wylie et al. 2010). Each bin contained an equal number of trials (20 trials per bin and per subject, in each condition). The mean accuracy was then plotted for each bin. To visualize the strength of selective inhibition, delta plots were used to show the congruence effect as a function of RT. This effect is reflected by the difference between congruent and incongruent RTs calculated for

correct trials only, as it reveals the additional time needed to give a correct response in conflict situations. RTs of correct responses were split into seven bins, and mean delta values were calculated and plotted against the RT distribution for each bin.

2.6. Statistical analysis

Data management and statistical analyses were performed using R[®] software (Version 3.1.0) with the nlme (Pinheiro (S version) et al., 2014) and lme4 (Bates et al., 2014) packages. We compared the log RTs between congruence conditions and groups using a linear mixed model, considering two fixed effects of congruence (congruent vs. incongruent) and group (young and middle-aged participants) and a random participant effect. As accuracy is a binary parameter, it was compared using a nonlinear mixed model (with the same fixed and random effects). These models allowed us to work on the whole dataset and avoid the loss of power that comes with averaging data, while taking interindividual variability into account. The CAF analysis was performed according to the same nonlinear mixed model, to which we added a *bin* fixed effect, corresponding to the RT septiles. This resulted in a 2 (congruence) x 2 (group) x 7 (bin) analysis. We then focused on the first bin of the distribution, as this reflected the most automatic response activation (van den Wildenberg et al., 2010). Concerning the delta plots, we compared the strength of selective inhibition between groups. In this aim, we computed and analyzed slope values, which usually serve as a measure of the strength of selective inhibition (Ridderinkhof, 2002). Slope values were compared using a linear mixed model with slope (position in the RT distribution) and group as fixed effects, and participants as a random effect. This resulted in a 2 (group) x 5 (slope) analysis. As selective inhibition is considered to be more effective when RTs are long (Ridderinkhof, 2002), our final analysis focused on the last slope of the delta plots. All p-values regarding analyses of variance based on the linear mixed models were computed using the anova function that uses F-tests while p-values for non-linear mixed models were computed using the Anova function that uses Wald Chi-square tests (Anova

{car}). All the models that were fitted yielded an overall $R^2 > 0.25$ which was calculated by correlating fitted and observed values. Partial R^2 were not calculated since there is no standardized calculation method available for mixed models.

3. Results

3.1. RTs and Accuracy

There was a large general congruence effect on log RTs, with incongruent trials yielding longer RTs than congruent trials (Fig. 2A, $F(1, 21059) = 678.41, p < 0.0001$). Overall log RTs were longer for middle-aged adults than for young ones, ($F(1, 38) = 18.05, p < 0.0001$). This corresponded to a difference of 12 ms in the congruence effect measured on raw RTs (35 ms in middle-aged participants vs. 23 ms in young participants). The significant interaction between congruence and group, ($F(1, 21059) = 4.65, p = 0.03$) indicated that the congruence effect on log RTs was stronger for older adults.

The error rate, which was significantly higher in the incongruent situation, also indicated a large effect of congruence on accuracy (Fig. 2B, $\chi^2(1, 23848) = 482.53, p < 0.0001$). Overall, older adults made more errors than younger adults ($\chi^2(1, 38) = 5.22, p = 0.02$). The significant interaction between congruence and group ($\chi^2(1, 23848) = 45.38, p < 0.0001$) confirmed that the effect of congruence on accuracy was stronger in older adults. Further analyses confirmed that this stronger congruence effect was due to a higher rate of errors in the incongruent condition, in comparison with younger participants (Fig. 2B). Older adults had an accuracy rate of 79% in the incongruent condition, compared with 88% in younger adults ($\chi^2(1, 38) = 7.45, p = 0.006$), whereas both groups were equally accurate in the congruent condition ($\chi^2(1, 38) = 0.56, p = 0.45$).

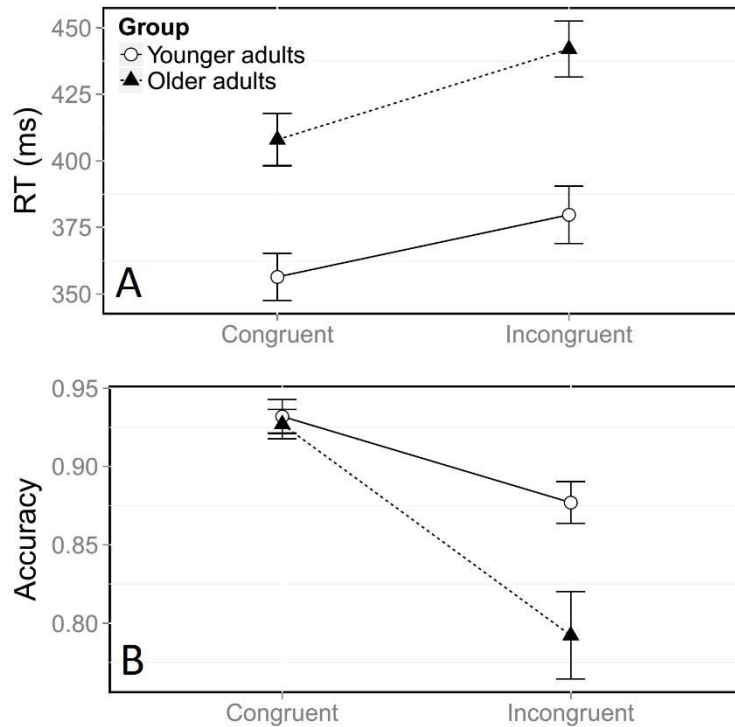


Figure 2: Mean reaction time (RT, A) and accuracy (B) according to congruence and group. Error bars represent the standard error of the mean.

3.2. Automatic activation

Figure 3 shows the usual dynamics of accuracy as a function of RT in both the incongruent and congruent conditions. To assess these dynamics, we used the same model as before, but added the bin factor. We found the same overall effects of age and congruence in this analysis, with lower accuracy in the incongruent condition ($\chi^2(1, 23848) = 375.8, p < 0.0001$) and in older adults ($\chi^2(1, 38) = 5.15, p = 0.02$). The stronger effect of congruence on accuracy in older adults was again confirmed by a significant interaction between group and congruence ($\chi^2(1, 23848) = 61.29, p < 0.0001$). This stronger congruence effect was due to the poorer accuracy of older adults in the incongruent condition, as younger and older adults were equally accurate in the congruent situation. This was confirmed by further analyses that did not reveal any effect of age in the congruent condition (Fig. 3B, $\chi^2(1, 38) = 0.56, p = 0.45$) but a significant effect of age in the incongruent condition ($\chi^2(1, 38) = 7.37, p < 0.0001$).

In addition, analyses revealed that accuracy depended on RT, as shown by a significant bin effect ($\chi^2(6, 23848) = 1109.44, p < 0.0001$). Figure 3A shows that more errors were made in the incongruent condition when responses were fast. This was confirmed by a significant interaction effect between congruence and bin ($\chi^2(1, 6) = 27.46, p < 0.0001$). Response dynamics were also influenced by age, as revealed by a significant interaction between bin and group ($\chi^2(6, 38) = 27.46, p < 0.0001$). Finally, the temporal dynamics of accuracy were also dependent on both group and congruence, as there was a significant Congruence * Group * Bin interaction ($\chi^2(6, 23848) = 29.59, p < 0.0001$).

Finally, specific analyses of the first bin of the distribution, which is considered to be the most informative on the strength of automatic activation, revealed that older adults made more fast errors than younger ones, with an accuracy rate of 46% in older participants versus 62% in younger ones ($\chi^2(1, 38) = 5.56, p = 0.01$). This means that older adults displayed stronger automatic activation than younger participants in incongruent conditions.

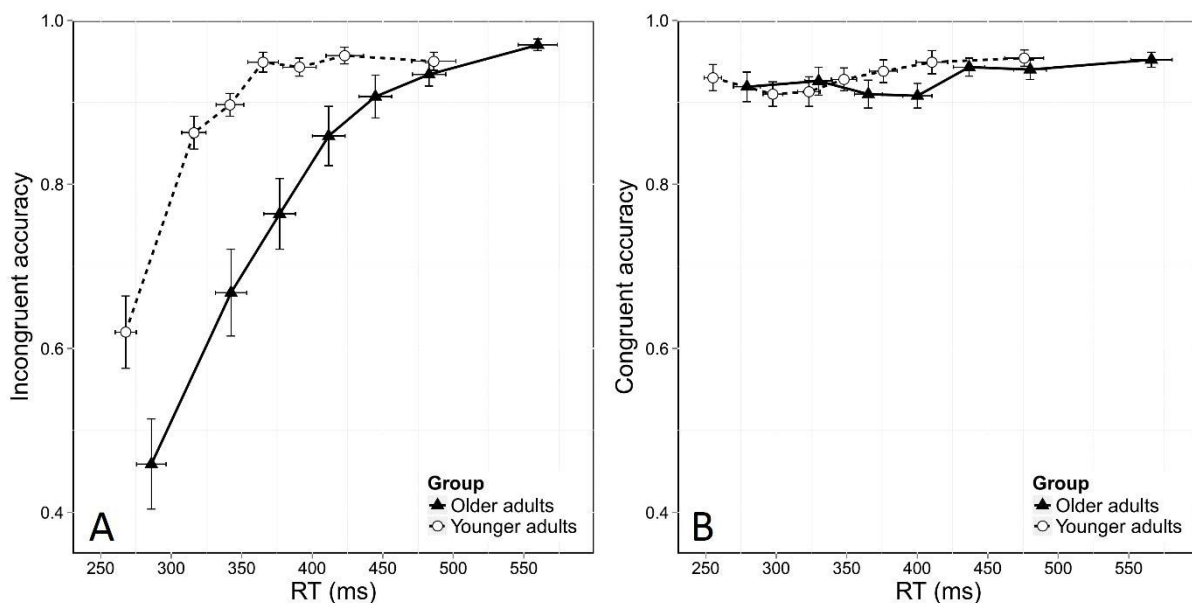


Figure 3: Conditional accuracy functions (CAFs) for the incongruent (A) and congruent (B) conditions, plotted as a function of reaction time (RT) distribution and age group. Error bars represent the standard error of the mean.

3.3. Impulse suppression

Figure 4 shows the delta plots displaying the congruence effect, calculated on correct responses, as a function of RT. In both groups, the congruence effect decreased across RTs. However, older adults exhibited a steeper reduction in this effect than younger adults. Analysis of the overall slope of the congruence effect showed a significant group effect ($F(1, 38) = 3.83$, $p = 0.05$) confirming that the reduction in the congruence effect was stronger in older adults. We then investigated the effect of age on the slope of the final segment of the delta plots, which is considered to be the most informative regarding the efficiency of selective inhibition. As shown in Figure 4, older adults had a steeper downward slope in this final segment, and the analysis revealed a trend toward significance ($F(1, 38) = 2.98$, $p = 0.08$). Despite only approaching significance, this result nonetheless suggests that older adults displayed stronger selective inhibition than younger ones.

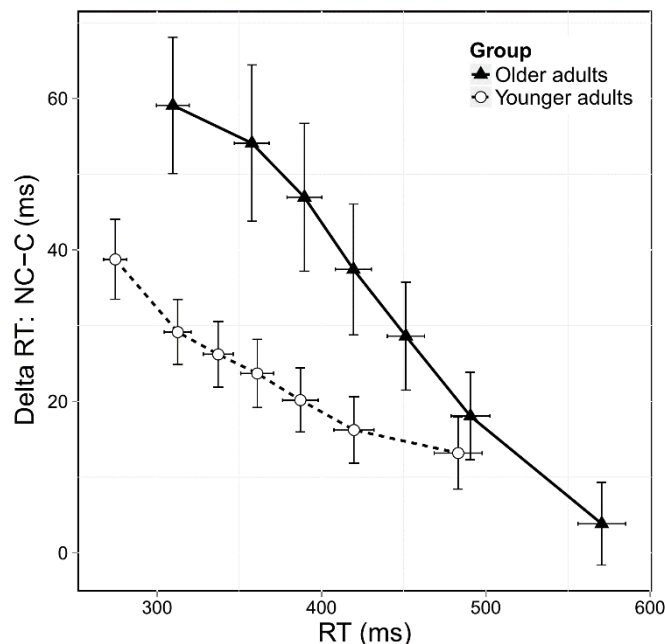


Figure 4: Delta plots showing delta reaction time (RT) (incongruent [NC] RTs - congruent [C] RTs) according to RT distribution and age group. Error bars represent the standard error of the mean.

4. Discussion

The purpose of this study was to assess the effects of age on cognitive action control in middle-aged subjects as some studies have suggested an early impairment in this process. We sought to test whether the dynamics of automatic activation and the selective suppression of unwanted responses evolve from younger to middle-aged adults. To this end, we administered an adaptation of the Simon task to young and middle-aged healthy participants, using eye movement recordings, and interpreted the results within the framework of the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002).

We first showed that resolving conflict required greater effort in middle-aged participants. The effect of congruence on accurate RTs was greater in the older group, in accordance with the literature (Aisenberg et al., 2014; Schlaghecken et al., 2011; Pick & Proctor, 1999). For instance, Van der Lubbe & Verleger (2002) administered a Simon task in which participants had to press buttons according to the letter that was displayed either on the left or the right side of the screen, and ignore its location. They found that the congruence effect was greater in older participants than in younger ones. As in our study, this effect persisted after RTs had been log-transformed to correct for general slowing, indicating that it was specifically due to an age-related change in cognitive action control (Kray & Lindenberger, 2000; Schlaghecken et al., 2011; Mayr, 2001; Van der Lubbe & Verleger 2002; Olk & Jin, 2011). These results confirm that in older adults, independently of any general slowing, greater efforts are needed to resolve conflict triggered by irrelevant information about stimulus location.

Second, we found a stronger congruence effect in middle-aged participants when we analyzed accuracy, as older adults made more errors than younger adults in the incongruent condition. This confirms that, in addition to the greater cost of conflict in terms of RTs, older participants have greater difficulties performing the correct action when there is conflict between automatic and controlled responses. Contrary to the effect of age on RTs, the effect on

accuracy has only rarely been observed, probably owing to methodological limitations to show this effect. Most of the studies that found an impact of age on the congruence effect for RTs but not for accuracy, used a Simon task with arrows or letters to generate conflict situations (Castel et al., 2007; Duchek et al., 2009; Germain & Collette, 2008; Juncos-Rabadán et al., 2008; Schlaghecken et al., 2011; Sebastian et al., 2013; Tse, Balota, Yap, Duchek, & McCabe, 2010; Van der Lubbe & Verleger, 2002). An effect on accuracy was, however, found when using color stimuli (Bialystok et al., 2004; Proctor et al., 2005). This is in line with studies demonstrating that the nature of the stimuli is of critical importance, as it has a significant impact on the strength of the conflict (Mattler, 2003; Wascher et al., 1999). Our results are also in line with the detrimental effect of age on inhibition processes revealed by antisaccade tasks (see Chen & Machado, 2016 for a review).

Thus, this study supports the rare data suggesting that changes in cognitive action control occur between young and middle-aged adults. In order to better assess the effects of age on the strength of automatic activation and the ability to selectively inhibit automatic responses, we further analyzed our results using distributional analyses. This method, which is considered to be highly effective in describing the dynamics of cognitive action control, uses CAFs and delta plots to display accuracy and the congruence effect as a function of RT, based on the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002). According to this model and in the Simon task, the strength of automatic activation is best illustrated by the first bin of the CAF, as the rate of fast errors reveals the strength of automatic activation (van den Wildenberg et al., 2010). Further, the ability to selectively inhibit unwanted responses appears in the decrease in the congruence effect over time. This selective inhibition is most effective with longer RTs in the Simon task. Also, a steeper decrease indicates stronger selective inhibition and the slope of the last segment of the delta plots is considered to be the most informative, regarding the strength of selective inhibition (Ridderinkhof, 2002). Although some authors have studied the effect of

age on inhibition using delta plots, to our knowledge none has concomitantly studied the capture of impulsive responses, which would give a more comprehensive view of the cognitive action control.

According to the activation-suppression model, we observed the typical CAF pattern, with most errors corresponding to short RTs (i.e. fast responses) in the incongruent condition, and a very high accuracy in the congruent condition, whatever the RT. Comparison of groups showed that middle-aged adults exhibited a higher rate of fast errors (revealed in the first CAF bin) in the incongruent condition. This means that the automatic activation of the response induced by the irrelevant location of the stimulus was stronger in older participants. In other words, faster reactions in older adults were more vulnerable to impulsive actions than in younger adults. This result has never been described using a conflict task such as the Simon Task but is in line with the effect of age observed using an oculomotor capture task (Ridderinkhof & Wijnen, 2011). In this study, participants had to look at a target while ignoring the simultaneous appearance of a visual distractor. Analysis of the first CAF bin revealed that older adults (over 60 years old) made more saccades toward the distractor than younger adults. The authors interpreted this finding as an increase in oculomotor capture in older participants.

Imaging studies of the neural substrates of automatic activation can help understanding the above results. Forstmann et al. (2008) used a combination of distributional analyses and functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate the neural substrates of activation and suppression during a Simon task. They found that stronger automatic activation, reflected by fast responses in incongruent conditions, was linked to greater activation in the pre-supplementary motor area (pre-SMA). The involvement of the pre-SMA in automatic response capture is supported by another study, which reported that the rate of fast errors decreased when the supplementary motor cortex, which includes the pre-SMA, was hyperpolarized, using transcranial direct-current stimulation (Spieser et al., 2015). Furthermore, activity in this area

was found to be greater in older participants than in younger adults during a Go-No Go task (Hester et al., 2004; Turner & Spreng, 2012). Nielson et al. (2002) confirmed these results using fMRI in an inhibitory control task that consisted in pressing a button when *X* or *Y* appeared in a stream of other letters, but only when the target letters alternated (e.g. *X, Y, X, Y*). Responses had to be inhibited when target letters were repeated (e.g. *X, X*). They showed that the pre-SMA was more active in older participants who poorly inhibited their actions. Taken together, these results suggest that the pre-SMA is overactivated in older participants when they encounter conflict situations, and that greater activation in this region is associated with stronger automatic activation of the response during conflict or inhibitory tasks. This would explain why the older group in our study was found to be more vulnerable to impulsive responses.

Still according to the activation-suppression model, delta plots analysis revealed the well-known pattern of decreasing congruence effect across RTs, meaning that slower reactions were associated with easier conflict resolution. However, changes in the congruence effect differed between groups, as middle-aged adults displayed a greater decrease than younger adults. The overall downward slope of the congruence effect was significantly steeper in older participants and the last slope tended to differ statistically between older and younger participants. This may be only due to a lack of statistical power. These results suggest that older adults may have displayed greater selective inhibition than younger adults. Results from the literature regarding the effect of age on selective inhibition are inconsistent. Some studies found that older adults were generally more affected by conflict, but displayed the same congruence effect dynamics than younger adults (Kubo-Kawai & Kawai, 2010; Proctor et al., 2005; Van der Lubbe & Verleger, 2002). Other studies showed that younger participants exhibited a decreasing congruence effect, whereas older ones exhibited an increasing one (Castel et al., 2007; Juncos-Rabadán et al., 2008). The reasons for such differences are not clear but, as suggested above, the nature of the stimuli may play a role. It is also important to remind that

the pattern of evolution of the congruence effect is not homogeneous among the different conflict tasks and that some results might be specific to the experimental design. For instance, the Stroop task (Stroop, 1935) typically yields an increasing pattern of the congruence effect (Pratte et al., 2010). Alternatively, the decreasing pattern of the congruence effect is regularly observed in Simon tasks that use horizontal left and right stimuli (Proctor et al., 2011). However, there is now strong evidence that, at least in the Simon task, the strength of this decrease reflects the efficiency of selective inhibition (Burle et al., 2002; Forstmann et al., 2008; Wylie et al., 2010).

The eventuality of a highest selective inhibition in middle-aged participants could be explained by recent neuroimaging data and theories of compensation exerted by older adults. Forstmann et al. (2008) showed that the strength of selective suppression, indicated by the slope of the last delta plots segment, was significantly associated with greater activity in the inferior frontal cortex (IFC). Several studies have also linked suppression of unwanted action to activity in the IFC (for a review, see Aron et al., 2004). Other studies on cognitive aging using fMRI have reported that older participants displayed greater activity in this area in cognitive control tasks such as the Stroop or Simon tasks (Milham et al., 2002; Sebastian et al., 2013; Turner & Spreng, 2012). The explanation seems to lie in theories of additional neural recruitment that compensates for age-related decline (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Accordingly, the increase in prefrontal activation in older adults seems to be an adaptive mechanism that helps to compensate for the decline in cognitive functions. Thus, it is possible that, in older adults, the abnormally high sensitivity to irrelevant information could be compensated for by an increased engagement of top-down control. However, this explanation is not in line with the fact that older adults usually show a decrease in the anterior cingulate cortex activity and a decrease of the electrophysiological error-related-negativity, which are both thought to reflect conflict detection/adaptation (Milham et al., 2002; Pardo et al., 2007; Hoffman & Falskenstein, 2011).

As a whole, we can only speculate on the mechanisms that subtend the age-related changes that we observed in delta plots. In addition, since these variations could be task-specific, a firm conclusion on the underlying mechanisms needs further investigations.

Nonetheless, several points need to be kept in mind when interpreting our results. First, we chose to investigate the cognitive action control using a modified Simon Task and the activation-suppression model (Ridderinkhoff, 2002). This model, coupled with the Simon Task, has proven to be efficient in detecting interindividual changes and in describing the temporal course of response activation and suppression (Burle et al., 2002; Ridderinkhof, 2002; Forstmann et al., 2008; Wylie et al., 2010; Spieser et al., 2015). However, this model does not yet fully account for some results from other conflict tasks. It should also be highlighted that middle-aged adults had a higher congruence effect than younger adults, which was evident at the very beginning of the delta plots distribution. This initially higher congruence effect was also observed in previous studies (Castel et al., 2007; Proctor et al., 2005; Juncos-Rabadan et al., 2008; Kubo-Kawai & Kawai, 2010). We may wonder about the meaning of this initially higher congruence effect. The activation-suppression model postulates that the strength in selective inhibition is portrayed by the steepness of the decrease of the congruence effect, justifying the special focus on the slopes of the delta plots. Accordingly, a sharp decrease would still mean stronger inhibition despite a high initial congruence effect. Furthermore, the older adults' delta plots reached longer RTs than younger ones and the congruence effect for those RTs became lower than for younger adults. Altogether, these observations raise the question of different responding strategies in terms of speed-accuracy trade-offs in the older group (Smith & Brewer, 1995). In this perspective, older adults in our study have responded more slowly than younger adults, which could have allowed selective inhibition to be more efficient, compensating in turn for their difficulties in exerting a fast efficient inhibition.

5. Conclusion

With the present study we show the changes in the dynamics of the cognitive action control that come with moderate aging. Our results showed that middle-aged adults have difficulty with cognitive action control, by revealing a stronger effect of congruence on both RTs and accuracy. Older adults in our study had difficulty providing intention-driven responses in a conflict situation, and when they did, the cost of resolving this conflict was higher than for younger adults. Investigation of automatic activation and response suppression using distributional analyses showed that older adults were more prone to impulsive fast errors in conflict situations. According to the activation-suppression model, this means that middle-aged adults were more captured than young adults by the irrelevant dimension of the stimulus. Despite there was only a trend regarding the last slope of the delta plots, our results suggest that middle-aged participants may exhibit greater selective inhibition than young adults. This possibility is in line with recent theories suggesting that aging is associated with compensatory mechanisms. A broader conclusion on the mechanisms subtending our results remains speculative. Further studies using the activation-suppression model in relation to age could provide insights on the interaction between impulsive response selection and inhibition. Such studies could help both the understanding of cognitive aging and the comprehension of cognitive action control mechanisms. In particular, if compensatory mechanisms are involved in middle-aged adults, one could wonder at what age they set up and to what extent they are effective. We may speculate for an inverted-U-shaped evolution of selective inhibition. The process would be stronger in middle-aged adults, reflecting a compensatory mechanism, and would weaken in older ones as the cognitive decline progresses.

6. Acknowledgements

This research was supported by a Doctoral research scholarship from the University of Rennes 1, Rennes, France granted to Joan Duprez. The authors would like to thank all the volunteers

who performed the task and Elizabeth Wiles Portier and Sara Calmanti, who revised the English style.

7. References

Aisenberg, D., Sapir, A., d'Avossa, G., & Henik, A. (2014). Long trial durations normalise the interference effect and sequential updating during healthy aging. *Acta Psychologica*, 153, 169–178.

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.

Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S., Christensen, R. H. B., Singmann, H., & Dai, B. (2014). lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4 (Version 1.1-7). Retrieved from <http://cran.r-project.org/web/packages/lme4/index.html>

Bedard, A.-C., Nichols, S., Barbosa, J. A., Schachar, R., Logan, G. D., & Tannock, R. (2002). The development of selective inhibitory control across the life span. *Developmental Neuropsychology*, 21(1), 93–111.

Bialystok, E., Craik, F. I., Klein, R., & Viswanathan, M. (2004). Bilingualism, aging, and cognitive control: evidence from the Simon task. *Psychology and Aging*, 19(2), 290.

Burle, B., Possamaï, C.-A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in the Simon effect: an electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, 66(4), 324–336. <http://doi.org/10.1007/s00426-002-0105-6>

Burle, B., Spieser, L., Servant, M., & Hasbroucq, T. (2014). Distributional reaction time properties in the Eriksen task: marked differences or hidden similarities with the Simon task? *Psychonomic Bulletin & Review*, 21(4), 1003–1010.

Castel, A. D., Balota, D. A., Hutchison, K. A., Logan, J. M., & Yap, M. J. (2007). Spatial attention and response control in healthy younger and older adults and individuals with Alzheimer's disease: evidence for disproportionate selection impairments in the Simon task. *Neuropsychology*, 21(2), 170.

Chen, P. L., & Machado, L. (2016). Age-related deficits in voluntary control over saccadic eye movements: Consideration of electrical brain stimulation as a therapeutic strategy.

Neurobiology of Aging. Retrieved from

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458016001536>

Duchek, J. M., Balota, D. A., Tse, C.-S., Holtzman, D. M., Fagan, A. M., & Goate, A. M. (2009). The utility of intraindividual variability in selective attention tasks as an early marker for Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 23(6), 746.

Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Naudet, F., Dondaine, T., Auffret, M., Robert, G., ... Sauleau, P. (2016). Evaluating Cognitive Action Control Using Eye-Movement Analysis: An Oculomotor Adaptation of the Simon Task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 84.

<http://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00084>

Egner, T., Delano, M., & Hirsch, J. (2007). Separate conflict-specific cognitive control mechanisms in the human brain. *NeuroImage*, 35(2), 940–948.

<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.061>

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.

Forstmann, B., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. (2008). Neural mechanisms, temporal dynamics, and individual differences in interference control. *Cognitive Neuroscience, Journal of*, 20(10), 1854–1865.

- Germain, S., & Collette, F. (2008). Dissociation of perceptual and motor inhibitory processes in young and elderly participants using the Simon task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(06), 1014–1021.
- Hanes, D. P., & Carpenter, R. H. (1999). Countermanding saccades in humans. *Vision Research*, 39(16), 2777-2791.
- Hedge, A., & Marsh, N. W. A. (1975). The effect of irrelevant spatial correspondences on two-choice response-time. *Acta Psychologica*, 39(6), 427–439.
- Hester, R., Fassbender, C., & Garavan, H. (2004). Individual differences in error processing: a review and reanalysis of three event-related fMRI studies using the GO/NOGO task. *Cerebral Cortex*, 14(9), 986–994.
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2011). Aging and error processing: age related increase in the variability of the error-negativity is not accompanied by increase in response variability. *PloS One*, 6(2), e17482.
- Hsieh, S., Liang, Y.-C., & Tsai, Y.-C. (2012). Do age-related changes contribute to the flanker effect? *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 960–972.
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., & Facal, D. (2008). Cognitive interference and aging: Insights from a spatial stimulus–response consistency task. *Acta Psychologica*, 127(2), 237–246.
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility—a model and taxonomy. *Psychological Review*, 97(2), 253.
- Kray, J., & Lindenberger, U. (2000). Adult age differences in task switching. *Psychology and Aging*, 15(1), 126.

- Kubo-Kawai, N., & Kawai, N. (2010). Elimination of the enhanced Simon effect for older adults in a three-choice situation: Ageing and the Simon effect in a go/no-go Simon task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(3), 452–464.
- Leigh, R. J., & Zee, D. S. (1999). *The neurology of eye movements* (Vol. 90). Oxford University Press New York. Retrieved from <http://www.oftalmo.com/se/archivos/maquetas/5/34C7D31D-ED18-1669-3B1D-00001D182185/articulo.html>
- Lustig, C., & Jantz, T. (2015). Questions of age differences in interference control: When and how, not if? *Brain Research*, 1612, 59–69. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.024>
- Mattler, U. (2003). Priming of mental operations by masked stimuli. *Perception & Psychophysics*, 65(2), 167–187.
- 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.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., & Cohen, N. J. (2002). Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and Cognition*, 49(3), 277–296.
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17(1), 56.
- Noorani, I. & Carpenter, R. H. (2013). Antisaccades as decisions: LATER model predicts latency distributions and error responses. *European Journal of Neuroscience* 37(2), 330-338.
- Nyström, M., & Holmqvist, K. (2010). An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data. *Behavior Research Methods*, 42(1), 188–204.

- Pardo, J. V., Lee, J. T., Sheikh, S. A., Surerus-Johnson, C., Shah, H., Munch, K. R., ... Dysken, M. W. (2007). Where the brain grows old: decline in anterior cingulate and medial prefrontal function with normal aging. *Neuroimage*, 35(3), 1231–1237.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173.
- Pick, D. F., & Proctor, R. W. (1999). Age differences in the effects of irrelevant location information. *Automation Technology and Human Performance*, 258–261.
- Pinheiro, J. (2007), D. B. (up to, 2002), S. D. (up to, 2005), D. S. (up to, (src/rs.f), E. authors, & R-core. (2014). *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (Version 3.1-118)*. Retrieved from <http://cran.r-project.org/web/packages/nlme/index.html>
- Pratte, M. S., Rouder, J. N., Morey, R. D., & Feng, C. (2010). Exploring the differences in distributional properties between Stroop and Simon effects using delta plots. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 72(7), 2013–2025.
- Proctor, R. W., Miles, J. D., & Baroni, G. (2011). Reaction time distribution analysis of spatial correspondence effects. *Psychonomic Bulletin & Review*, 18(2), 242–266.
- Proctor, R. W., Pick, D. F., Vu, K.-P. L., & Anderson, R. E. (2005). The enhanced Simon effect for older adults is reduced when the irrelevant location information is conveyed by an accessory stimulus. *Acta Psychologica*, 119(1), 21–40.
- Ridderinkhof, K. R., Forstmann, B. U., Wylie, S. A., Burle, B., & van den Wildenberg, W. P. (2011). Neurocognitive mechanisms of action control: resisting the call of the Sirens. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 2(2), 174–192.

Ridderinkhof, K. R., Wijnen, J. G., & others. (2011). More than meets the eye: age differences in the capture and suppression of oculomotor action. *Frontiers in Psychology*, 2. Retrieved from <http://dare.uva.nl/record/1/357217>

Ridderinkhof, R. K. (2002). Micro-and macro-adjustments of task set: Activation and suppression in conflict tasks. *Psychological Research*, 66(4), 312–323.

Salthouse, T. A. (2010). Is flanker-based inhibition related to age? Identifying specific influences of individual differences on neurocognitive variables. *Brain and Cognition*, 73(1), 51–61.

Schlaghecken, F., Birak, K. S., & Maylor, E. A. (2011). Inhibitory motor control in old age: evidence for de-automatization? *Frontiers in Psychology*, 2. Retrieved from <http://wrap.warwick.ac.uk/35886/>

Sebastian, A., Baldermann, C., Feige, B., Katzev, M., Scheller, E., Hellwig, B., ... Klöppel, S. (2013). Differential effects of age on subcomponents of response inhibition. *Neurobiology of Aging*, 34(9), 2183–2193.

Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, 81(1), 174.

Smith, G. A., & Brewer, N. (1995). Slowness and age: speed-accuracy mechanisms. *Psychology and Aging*, 10(2), 238–247.

Spieser, L., van den Wildenberg, W., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K. R., & Burle, B. (2015). Controlling your impulses: electrical stimulation of the human supplementary motor complex prevents impulsive errors. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(7), 3010–3015. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1642-14.2015>

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643.

Sullivan, K., & Edelman, J. (2009). An oculomotor Simon effect. *Journal of Vision*, 9(8), 380–380.

Tse, C.-S., Balota, D. A., Yap, M. J., Duchek, J. M., & McCabe, D. P. (2010). Effects of healthy aging and early stage dementia of the Alzheimer's type on components of response time distributions in three attention tasks. *Neuropsychology*, 24(3), 300.

Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 826–e1.

Ulrich, R., Schröter, H., Leuthold, H., & Birngruber, T. (2015). Automatic and controlled stimulus processing in conflict tasks: superimposed diffusion processes and delta functions. *Cognitive Psychology*, 78, 148–174.

van den Wildenberg, W. P. M., Wylie, S. A., Forstmann, B. U., Burle, B., Hasbroucq, T., & Ridderinkhof, K. R. (2010). To head or to heed? Beyond the surface of selective action inhibition: a review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 222.

<http://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00222>

Van der Lubbe, R. H., & Verleger, R. (2002). Aging and the Simon task. *Psychophysiology*, 39(01), 100–110.

Wallace, R. J. (1971). SR compatibility and the idea of a response code. *Journal of Experimental Psychology*, 88(3), 354.

Wascher, E., Reinhard, M., Wauschkuhn, B., & Verleger, R. (1999). Spatial SR compatibility with centrally presented stimuli: An event-related asymmetry study on dimensional overlap. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11(2), 214–229.

Wascher, E., Schatz, U., Kuder, T., & Verleger, R. (2001). Validity and boundary conditions of automatic response activation in the Simon task. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27(3), 731.

Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition*. San Antonio, TX: Pearson.

West, R., & Alain, C. (2000). Age-related decline in inhibitory control contributes to the increased Stroop effect observed in older adults. *Psychophysiology*, 37(02), 179–189.

Wiecki, T. V., Antoniades, C. A., Stevenson, A., Kennard, C., Borowsky, B., Owen, G., others. (2016). A Computational Cognitive Biomarker for Early-Stage Huntington's Disease. *PloS One*, 11(2), e0148409.

Wijnen, J. G., & Ridderinkhof, K. R. (2007). Response inhibition in motor and oculomotor conflict tasks: different mechanisms, different dynamics? *Brain and Cognition*, 63(3), 260–270.

Wijnen, J. G., & Ridderinkhof, K. R. (2009). Contextual modulation of oculomotor control reflected in N2 and saccade reaction time distributions. *Psychophysiology*, 46(5), 1033–1042.

Wild-Wall, N., Falkenstein, M., & Hohnsbein, J. (2008). Flanker interference in young and older participants as reflected in event-related potentials. *Brain Research*, 1211, 72–84.

Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., & van den Wildenberg, W. P. M. (2010). The effect of Parkinson's disease on the dynamics of on-line and proactive cognitive control during action selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(9), 2058–2073.
<http://doi.org/10.1162/jocn.2009.21326>

CONCLUSION

Les résultats de cette étude ont montré que les participants sains modérément âgés avaient un effet de congruence plus important que le groupe de participants jeunes au cours d'une Simon task. Globalement, la résolution des situations de conflit était plus difficile avec l'âge, que ce soit au niveau des temps de réaction, mais également de la qualité des réponses. Par l'évaluation des variables proposées dans le modèle d'activation-suppression, nous avons observé que le groupe de participants âgés présentait un taux d'erreurs rapides plus important que les sujets jeunes. Ce résultat suggère que les adultes moyennement âgés sont plus sensibles à l'activation automatique en lien avec la dimension non pertinente du stimulus. Cependant, l'inhibition sélective mesurée par les *delta plots* n'était pas négativement affectée par l'âge mais semblait plutôt être exercée de manière accrue. Nos effets non significatifs sur ce point ne font que suggérer cette meilleure inhibition mais sont tous de même intrigant.

Nos résultats peuvent être expliqués par différentes études utilisant l'imagerie fonctionnelle. La susceptibilité aux réponses impulsives a par exemple été associée à l'activité de l'aire motrice pré-supplémentaire, une zone qui a été décrite à plusieurs reprises comme plus active chez des participants sains âgés lors de tâche d'inhibition. De plus, d'autres études ont révélé que, chez les sujets plus âgés, l'activité du cortex frontal inférieur était également plus importante. Une plus forte activité au niveau de cette structure a notamment été associée à une inhibition sélective plus forte. En lien avec de récentes théories, une explication possible de la meilleure inhibition sélective chez les participants modérément âgés serait la mise en place d'un mécanisme de compensation. Ainsi, il serait possible que la susceptibilité accrue aux réponses impulsives soit compensée par la mise en place d'une inhibition sélective plus importante et dont l'action serait effective selon des temps de réaction longs. L'effet de l'âge décrit dans cette étude sur l'augmentation des réponses impulsives était fort. Cependant, nos résultats concernant l'inhibition sélective ne montrant qu'une tendance à la significativité, ils doivent être interprétés avec précaution. Il serait intéressant de mener d'autres études chez des participants plus âgés afin de déterminer l'impact de l'âge sur la sélection automatique des réponses qui n'a pas encore été décrit. En effet, étant donné que notre étude montre une majoration des erreurs impulsives chez des participants modérément âgés, et sachant que la majorité des études portant sur des classes d'âges plus avancées montrent des difficultés concernant l'inhibition, il est probable que la sélection des réponses impulsives soit encore plus marquée dans ces classes d'âge.

**ETUDE 3: IMPULSIVE OCULOMOTOR ACTION
SELECTION IN PARKINSON'S DISEASE**

Submitted in *Neuropsychologia*

AVANT-PROPOS

Le contrôle cognitif de l'action est un processus dépendant de l'activité des NGC en lien avec des structures corticales. La MP perturbe le fonctionnement des NGC donc des boucles cortico-sous-corticales. Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de cette maladie sur le contrôle cognitif de l'action et rapportent que les patients ont plus de difficultés à résoudre les situations de conflit. Cependant peu d'entre elles ont cherché à préciser l'effet de la MP sur le processus dynamique de sélection et de suppression des réponses impulsives selon le modèle d'activation-suppression. Celles qui l'ont fait montrent une inhibition sélective altérée chez les patients mais des résultats plus hétérogènes concernant les réponses impulsives.

L'impulsivité est un concept complexe et pouvant être évalué de nombreuses manières. Les relations entre les différentes mesures d'impulsivité sont également complexes et, à ce jour, peu déterminées. Certaines études se sont intéressées aux liens entre l'impulsivité comme trait de personnalité et celle mesurée par le biais de tâches expérimentales. Si quelques auteurs rapportent une corrélation entre ces deux types de mesures, d'autres ont observé une absence totale de lien. Jusqu'ici aucune étude ne s'est intéressée aux relations entre les variables d'activation et de suppression des réponses impulsives en tâche de conflit et l'impulsivité en tant que trait de personnalité. Or, l'utilisation du modèle d'activation-suppression permet d'étudier spécifiquement les réponses les plus rapides qui entraînent la majorité des erreurs. De plus, certaines études ont montré que les patients atteints de la MP pouvaient exprimer une impulsivité plus importante que les participants sains et que différentes mesures de l'impulsivité étaient corrélées dans la MP.

L'objectif de cette étude était double : (i) préciser l'impact de la MP sur la sélection impulsive des actions et leur suppression via une Simon task oculaire. Il semble que la modalité de réponse oculaire génère des réponses plus rapides et plus d'erreurs. Notre hypothèse principale était donc qu'un effet de la MP sur le taux de réponses impulsives apparaîtrait de façon nette via cette tâche ; (ii) évaluer le lien entre les mesures de sélection (taux d'erreurs rapides) et de suppression (dernière pente des *delta plots*) des réponses impulsives et l'impulsivité en tant que trait de personnalité mesuré par le Barratt Impulsiveness Scale Questionnaire (BIS). Notre hypothèse concernant cet objectif était qu'une corrélation existe entre ces variables et que les patients montrant une impulsivité plus importante au questionnaire seraient ceux dont le taux d'erreurs rapides serait le plus important.

Impulsive oculomotor action selection in Parkinson's disease

Joan Duprez^a, Jean-François Houvenaghel^{a,b}, Soizic Argaud^{a,c}, Florian Naudet^{a,d,e}, Gabriel Robert^{a,d}, Dominique Drapier^{a,d}, Marc Vérin^{a,b}, Paul Sauleau^{a,f}

^a “Behavior and Basal Ganglia” research unit (EA 4712), University of Rennes 1, avenue du Professeur Léon Bernard, 35000 Rennes, France

^b Department of Neurology, Rennes University Hospital, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France

^c “Neuroscience of Emotion and Affective Dynamics” lab, Swiss Center for Affective Sciences, 40 boulevard du pont d'Arve, 1205 Geneva, Switzerland

^d Department of Psychiatry, Rennes University Hospital, 108 avenue du Général Leclerc, 35703 Rennes, France

^e Clinical Investigation Center (INSERM 0203), Department of Pharmacology, Rennes University Hospital, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France

^f Department of Neurophysiology, Rennes University Hospital, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France

Corresponding author: Joan Duprez, EA 4712 “Comportement et Noyaux Gris Centraux”, Université de Rennes 1, Avenue du Professeur Léon Bernard, F-35043 Rennes Cedex, France.
Phone: +(33)2 99 28 98 42, Fax: +(33)2 99 28 41 32, Email: duprez.joan@gmail.com

Wordcount: Abstract: xxx - Main text: xxxx (excluding legends and references)

63 references, 4 figures, 1 table

Running title: Impulsive oculomotor action selection in Parkinson's disease

Relevant conflicts of interest / financial disclosures: Nothing to report.

Abstract

The effects of Parkinson's disease (PD) on the dynamics of impulsive action selection and suppression have been recently studied using distributional analyses but with mixed results, notably concerning impulsive action selection. Furthermore, some authors have proposed that impulsivity, considered here as a personality trait, would share common features with behavioral tasks' measures. The current study aimed at clarifying the impact of PD on impulsive action selection and suppression and to investigate the link between cognitive action control features and self-reported impulsivity. We proposed an oculomotor version of the Simon task to 32 PD patients and 32 matched healthy controls (HC) and used distributional analyses according to the activation-suppression model. PD patients and HC also filled the Barratt Impulsiveness Scale (BIS) questionnaire. We observed that PD patients were overall faster and had a greater congruence effect than HC. They also displayed enhanced impulsive action selection. Conversely, the suppression of impulsive responses was similar between both groups. At last, higher impulsivity scores were correlated with higher impulsive action selection but also with higher suppression in PD patients. First, this study showed that PD resulted in a higher amount of fast errors. According to the activation-suppression model, this suggests a greater susceptibility to impulsive action selection induced by the irrelevant stimulus dimension in PD. Second, our results showed that impulsive action selection and suppression were associated with trait impulsivity as measured by the BIS which argues for common features between both these aspects of impulsivity.

Keywords: Cognitive action control; Parkinson's disease; Impulsivity; Activation-suppression; Simon task

1. Introduction

When a choice between strong response alternatives is to be made, an efficient cognitive control is determinant. Among the underlying functions of cognitive control, the online resolution of conflict situations, also known as cognitive action control, has been extensively studied. Experimental tasks that put the participants in a situation of conflict between two response alternatives typically show that there is a cognitive cost during conflict resolution. One of the most used conflict-inducing paradigm is the Simon task (Simon and Berbaum, 1990). In this task, participants have to press a button according to the color of a circle presented either on the right or on the left side of a screen. In incongruent situations, the color of the stimulus and its presentation side activated opposite responses while in congruent situations both information triggered the same response. Simon tasks' studies repeatedly showed that incongruent situations lead to an increase in reaction time (RT), which reflects the so-called *Simon effect* or congruence effect, and a decrease in accuracy (Hedge and Marsh, 1975; Simon, 1969; Simon and Berbaum, 1990; Van der Lubbe and Verleger, 2002; Wöstmann et al., 2013).

The congruence effect is usually explained by dual-route models that posit that response activation can follow two parallel routes, an automatic and a controlled one (Kornblum et al., 1990). According to this view, the automatic route favors the expression of overlearned actions while the controlled route fosters intention-driven behavior. Thus, during conflict tasks, the irrelevant dimension of the stimulus triggers a fast response through the automatic route while the relevant dimension triggers a slowest goal-directed response through the controlled route. Accordingly, in the congruent situation, the automatic and controlled routes support the same response leading to response facilitation. However, in the incongruent situation, the two routes activate opposite motor programs and one must be able to suppress the automatic response activated by irrelevant information in favor of the goal-directed one.

A recent model of cognitive action control refined the dual-route hypothesis by distinguishing the processes of response selection and suppression. The activation-suppression model proposes that a selective inhibition mechanism is set up to suppress the inappropriate activation elicited by the irrelevant stimulus dimension (Ridderinkhof, 2002). However, this selective inhibition takes time to build up. As a consequence, in the first moments after stimulus presentation, the inappropriate automatic activation is hard to suppress. Thus, the fastest responses in the incongruent situation are more error prone. This has been observed with conditional accuracy functions (CAFs) which display accuracy as a function of the RT distribution divided in bins. Regarding the CAFs, the fastest responses (portrayed by the first bin) are thought to reflect automatic activation by the irrelevant dimension. A higher amount of fast errors in the incongruent situation reveals more impulsive action selection. In addition, the selective inhibition of this impulsive action selection takes time to be effective. Thus, the suppression of the inappropriate activation is more efficient when the responses are slow. This prediction has been observed with the delta plots which describe the congruence effect (incongruent RT minus congruent RT for correct responses) as a function of the RT distribution. The Simon task's delta plots typically show a decrease of the congruence effect as RT increase and the slope between the last two bins is thought to reflect the strength of the selective inhibition process: a steeper negative slope means a stronger inhibition (see van den Wildenberg et al., 2010 for a review). The rate of fast errors in CAF and the strength of the last slope of the delta plots are increasingly used parameters to evaluate impulsive action selection and suppression in both healthy and pathological populations (Castel et al., 2007; Juncos-Rabadán et al., 2008; Proctor et al., 2005; Van der Lubbe and Verleger, 2002; Wylie et al., 2009a).

The cognitive action control is mostly supported by prefrontal-basal ganglia network (Ridderinkhof et al., 2011 for a review). More precisely, the pre-supplementary motor area (pre-SMA), which is part of the supplementary motor complex, the inferior frontal cortex (IFC), and

the subthalamic nucleus (STN) are thought to play a major role in impulsive action selection and suppression. The STN is thought to share direct connections with the pre-SMA and the IFC and this network would support conflict resolution (Aron et al., 2007; Majid et al., 2013; Mink, 1996). For instance, a study focusing on the effect of deep brain stimulation of the STN in patients with Parkinson's disease revealed that electrical stimulation of the STN resulted in more impulsive action selection and in an enhanced late selective inhibition (Wylie et al., 2010b). The role of the STN in inhibitory control has also been confirmed by direct recording in patients with Parkinson's disease that revealed changes in activity relative to stopping performance in a stop signal task (Alegre et al., 2013).

Since cognitive action control relies on fronto-basal ganglia networks, diseases that affect these brain networks, such as Parkinson's disease (PD), would arguably hinder its efficiency. Most of the studies investigating the cognitive action control revealed that PD patients were impaired in conflict resolution as shown by a higher congruence effect (Brown et al., 1993; Praamstra et al., 1999, 1998; Praamstra and Plat, 2001; Schmiedt-Fehr et al., 2007; van Wouwe et al., 2014; Wylie et al., 2005), although some studies did not find such an effect (Cagigas et al., 2007; Falkenstein et al., 2006; Lee et al., 1999). This impairment has been shown to depend on dopaminergic treatment (van Wouwe et al., 2016) and on some disease characteristics such as the severity of motor symptoms (Vandenbossche et al., 2012, 2011; Wylie et al., 2010a). However, only few studies have investigated the effect of PD on the dynamics of cognitive action control as proposed by the activation-suppression model and the results are mixed. Indeed, even if most of them described an impaired selective inhibition in PD patients revealed by a less negatively going final slope of delta plot (van Wouwe et al., 2014; Wylie et al., 2010a, 2009a, 2009b), the effect of PD on impulsive response selection is unclear. For example, the study of Wylie et al., (2009a) evaluated medicated PD patients using a flanker task. They showed that patients had a higher congruence effect than healthy controls

(HC) and that they displayed stronger impulsive response selection, as revealed by a lower accuracy rate for the first bin of CAF. However, in another study, they did not show an increased congruence effect in PD patients nor an increased susceptibility to response capture, except for the patients with the most severe motor symptoms (Wylie et al., 2010a). Thus, whether PD patients display greater impulsive action selection or not is still unclear.

It has been shown that PD patients were faster than HC in the oculomotor modality of response and that oculomotor versions of the Simon task yielded more errors than manual versions (Fielding et al., 2005; Sullivan and Edelman, 2009). We suggest that most errors in the oculomotor tasks are also fast errors as predicted by the activation-suppression model, and that an oculomotor version of the Simon task would be more prone to estimate impulsive action selection. Thus, we hypothesize that if PD patients experience greater impulsive action selection, it would reasonably be seen in an oculomotor version of the Simon task. The first objective of the current study was thus to confirm this effect of PD on cognitive action control using an oculomotor version of the Simon task that gives consistent results with the activation-suppression model in healthy controls (Duprez et al., 2016). We hypothesized that if PD results in greater impulsive action selection, it would show in an obvious manner as an increased amount of fast errors in CAF.

Our second objective was to investigate the relationship between cognitive action control abilities and impulsivity as personality traits. More precisely, we wondered whether there was a link between impulsive action selection and suppression in conflict tasks such as the Simon task and more behavioral expressions of impulsivity. Indeed, some studies reported inconsistent results regarding the potential link between different measures of impulsivity (Caswell et al., 2015; Aichert et al., 2012). The activation-suppression model allows the investigation of impulsive action selection and suppression, it is arguable that such links would appear when focusing on the first bin of CAF or on the last slope of the delta plots. We thus

sought to evaluate the link between self-reported impulsivity, as assessed by the BIS-10 questionnaire (Baylé et al., 2000), and the dynamics of cognitive action control in both PD patients and HC. More precisely we sought to investigate the relationship between the scores of the questionnaire and the both processes of impulsive action selection and suppression. To this end, we used correlational analyses between the BIS-10 scores and the measures on the fastest responses in conflict situations portrayed by the first bin of CAF, and also with the steepness of the last slope of the delta plots. We hypothesized that the use of distributional analyses would show a link between the amount of fast errors, the steepness of the last slope of the delta plot and the scores of the BIS-10. Such a relation would reveal that higher impulsivity scores would be associated with more impulsive action selection and impaired selective inhibition in both HC and PD patients.

2. Methods

2.1. Participants

Thirty-two HC and thirty-two patients with idiopathic PD (Hughes et al., 1992) took part in this study (Table 1). They were not significantly different concerning age, gender and education. PD patients were recruited from the neurology department of Rennes University Hospital (France). All patients had mild to moderate disease severity (stages I-III on the “on” state; Hoehn and Yahr, 1967) and were free from other neurological or psychiatric pathology, including impulsive compulsive disorders. They all had a Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) score > 130 , excluding dementia (Mattis, 1988). The severity of motor symptoms was assessed using the motor part of the Unified Parkinson’s disease rating scale (UPDRS-III). All patients were taking a dopaminergic replacement medication and were assessed on their “on” state for all parts of the experiment. Five patients were taking levodopa alone, 1 was taking dopamine agonists alone, and 26 were taking both levodopa and dopamine agonists. All healthy participants underwent an extensive interview to ensure that they had no history of neurological

or psychiatric pathology or recent drug use. All participants, including patients, had normal or corrected-to-normal vision and gave their written informed consent. They all completed the BIS-10 questionnaire (Baylé et al., 2000). This study was conducted with the approval of the local ethics committee of Rennes University Hospital and in accordance with the Declaration of Helsinki and the current French legislation (Huriet Act).

Table 1
Demographics, clinical scores and Simon task data for the PD and HC groups

	HC (<i>n</i> = 32)	PD (<i>n</i> = 32)	<i>P</i> -value
Age (years)	55.5 (8.9)	58.7 (9.8)	0.1
Education (years)	13.5 (2.7)	13.1 (3.2)	0.47
Gender (M:F)	10:22	18:14	0.08
Disease duration	-	9.5 (4.1)	-
Hoehn and Yahr rating-ON	-	1.1 (0.8)	-
Hoehn and Yahr rating-OFF	-	2.7 (2.3)	-
UPDRS-motor subscore-ON	-	11.2 (8.9)	-
UPDRS-motor subscore-OFF	-	32.3 (12)	-
LEDD* (mg)	-	995.4 (316.4)	-
MDRS	-	139.2 (3.8)	-
BIS	45.4 (11.8)	44.3 (11.7)	0.7
Simon task			
Congruent			
RT (ms)	416.2 (118.6)	367.2 (143.6)	
Accuracy (%)	92.7 (25.9)	90.8 (28.8)	
Incongruent			
RT (ms)	450.2 (101.7)	440.1 (123)	
Accuracy (%)	78.7 (40.9)	60.9 (48.8)	
Simon effect			
RT (ms)	34.6 (45.5)	74.4 (61.4)	
Accuracy (%)	14.3 (17.5)	28.9 (27.3)	

Standard deviations shown in parentheses

* = Levodopa Equivalent Daily Dose

2.2. Task design and procedure

The Simon task was designed using MeyeParadigm® software (Version 1.18, e(ye)BRAIN). Participants sat 60 cm away from a 22-inch screen and performed the whole task

in darkness. The screen was positioned so that the stimuli appeared at eye level. The stimuli consisted in a blue or yellow square (0.6 cm in height and width) presented at a 12° visual angle either on the left or on the right (Figure 1). Responses were saccadic eye-movements made to the left or right side.

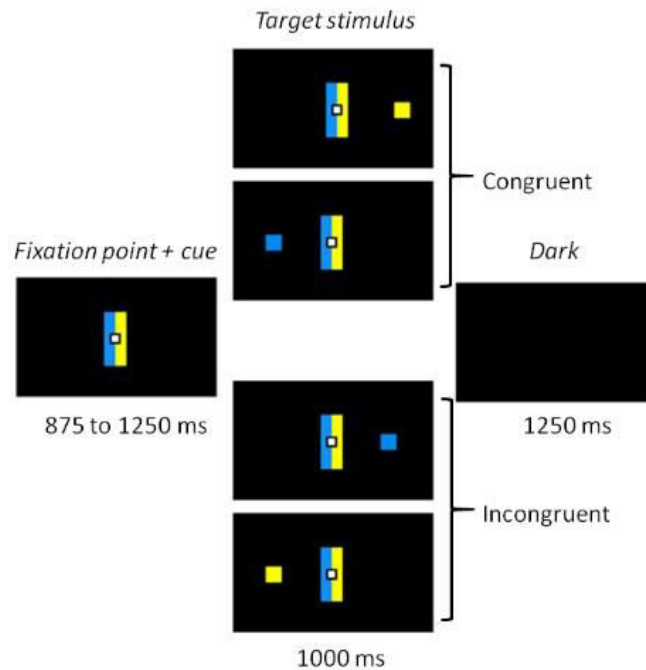


Figure 1: Experimental task. Participants had to make a left or right eye movement according to the color of the target stimulus while ignoring its location. Rectangle cues flanking the fixation point held the color-response mapping constant. When the side indicated by the color matched the location of the target, the trial was congruent. When color and location did not match, the trial was incongruent.

A trial began by the presentation of a central white square (0.6 cm in height and width) that served as a fixation point for 875–1250 ms (125-ms pseudorandom steps). It was flanked by two contiguous rectangular cues (5 cm in height and 1 cm in width), a blue one and a yellow one (Fig. 1). The target stimulus was then displayed on the left or right side of the screen for 1000 ms. A 1250 ms black screen ended the trial before the next one started.

The color side of these cues was randomly reversed across participants. The targets were displayed randomly, with an equal number of 2 (color) x 2 (location) combinations. The task began with a 16-trial practice block and was followed by an experimental phase containing 300

trials divided into five blocks, each containing 60 trials. The blocks were separated by short breaks to avoid tiredness.

2.3. Eye movement recording and data analysis

Eye-movements were recorded with a head-mounted eyetracker (EyeBrain T2®, e(ye)BRAIN®). Horizontal saccades were recorded at a 300 Hz sampling rate and an angular resolution of 0.5°. Saccades RTs and accuracy were analyzed off line with MeyeAnalysis® software (e(ye)BRAIN®). Saccades detection was based on an algorithm adapted from Nyström and Holmqvist (2010). The first saccade after stimulus presentation was taken to be the participant's response and was counted as correct when corresponding to the side indicated by the color of the target stimulus. We excluded all saccades with an amplitude below 2° (to discard micromovements around the fixation point), a latency below 100 ms (corresponding to anticipated responses; see Leigh and Zee, 1999) or above 1000 ms (corresponding to target duration), and outlier latencies exceeding three standard deviations from the mean RT. We removed 1.4 % of the whole dataset from the analyses with these parameters. Mean RTs for correct trials and accuracy were calculated for each group and each congruence condition to assess the effect of group on the congruence effect. We further analyzed the data with distributional analyses according to the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002). First, we used CAFs displaying accuracy as a function of RT to assess automatic response activation. To do this, we plotted accuracy levels against the RT distribution for each congruence condition and by group. For each participant, RTs were rank-ordered and split into seven bins containing an equal number of trials, and mean accuracy was then plotted for each bin. Second, we created delta plots to assess the dynamics of selective suppression. We plotted the mean congruence effect (incongruent RT minus congruent RT for correct trials) against the RT distribution, which we split into seven bins as we did for CAFs.

2.4. Statistical analysis

Data management and statistical analyses were performed using R[®] software (version 3.1.0) implemented with the nlme (José Pinheiro (S version) et al., 2014) and lme packages (Bates et al., 2014). RTs were compared between congruence conditions and groups using a linear mixed model considering congruence and group as fixed effects and a random participant effect. Given that accuracy is a binary parameter, we used a non-linear mixed model with the same fixed and random effects. We used these models since they allow to work on the whole dataset, thus avoiding the loss of power that comes with averaging data. They also allows to take into account inter-individual variability and unbalanced data (see Gueorguieva and Krystal, 2004). CAF analysis was performed using the same non-linear mixed model to which the factor “bin” was added. This resulted in a 2 (congruence) * 2 (group) * 7 (bin) design. We then analyzed the same data but only for the first bin which was our primary focus since it is the most informative regarding the strength of automatic activation (van den Wildenberg et al., 2010). Concerning the delta plots, we compared the dynamics of selective inhibition between groups. To this aim, we computed slope values which are usually used as measure of the strength of selective inhibition. We compared the slope values using a linear mixed model with slope (the position in the RT distribution) and group as fixed effects and participant as a random effect. This resulted in a 2 (group) * 6 (slopes) design. We then focused our analysis on the last slope which is thought to best reflect the strength of selective inhibition (Ridderinkhof, 2002). All p-values regarding the linear mixed models were computed using the anova function that uses F-tests while p-values for non-linear mixed models were computed using the Anova function that calculates Wald Chi-square tests (Anova {car}). *Post hoc* Tukey tests were used for further analyses when significant effects were found. The adjusted *p*-values were obtained using the Tukey glht function from the multcomp package which uses individual *z*-test (Hothorn et al., 2007). Finally, we conducted correlation analyses between the measures of impulsive response

selection (accuracy at the first bin of the incongruent CAF), suppression (the steepness of the last slope of the delta plot) and the BIS-10 scores with Spearman's-rank correlation tests. For all of our analyses, we used a significance threshold of 0.05.

3. Results

3.1. Group effects on the overall congruence effect

PD patients responded faster than HC irrespectively of the congruence of the situation, as revealed by a significant group effect on RTs ($F(1, 31) = 5.07, p = 0.03$). The classical congruence effect was observed with longer RTs in the incongruent situation compared to the congruent one ($F(1, 14382) = 624.9, p < 0.0001$). Thus, all participants were overall slower when the relevant and irrelevant dimensions of the stimulus indicated conflicting responses. However, even if both groups were affected by conflict situations, the congruence effect was greater in PD patients (74.4 ms) than in HC (34.6 ms; Figure 2A). This was confirmed by a significant interaction between the group and congruence factors ($F(1, 14382) = 79.1, p < 0.0001$). This difference originated from the fact that PD patients were faster than HC in the congruent situation ($z = -3.06, p = 0.008$) while they displayed similar RTs in the incongruent situation ($z = -1.1, p = 0.6$). Concerning accuracy, PD patients made overall more errors than HC ($\chi^2 = 12.4, p = 0.0004$). We also observed the congruence effect on accuracy with more errors in the incongruent situation compared to the congruent one ($\chi^2 = 1303.8, p < 0.0001$). The size of the congruence effect on accuracy also differed between groups ($\chi^2 = 53.8, p < 0.0001$). Indeed, patients made more errors than HC in the incongruent situation (39.1 vs 21.3; $z = -4.3, p < 0.0001$) while displaying similar accuracy in congruent situations (9.2 vs 7.3; $z = -1.3, p = 0.5$).

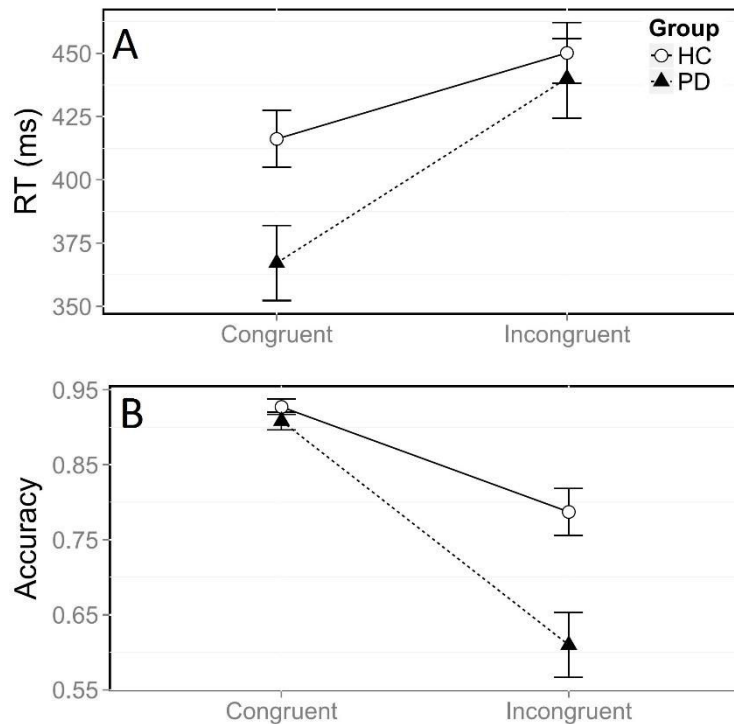


Figure 2: Mean reaction time (RT, A) and accuracy (B) according to congruence and group. Error bars represent the standard error of the mean.

3.2. Group effects on impulsive response selection

To evaluate group differences in the dynamics of impulsive response activation, we analyzed the data with CAFs that show accuracy as a function of the RT distribution divided in seven bins. Figure 3 shows the CAF of HC and PD patients for the incongruent (Figure 3A) and the congruent (Figure 3B) situations. The congruence had a strong impact on accuracy as was reported in our overall analysis ($\chi^2 = 1103.9$, $p < 0.0001$). This congruence effect was different between groups, with a stronger effect in PD patients than HC ($\chi^2 = 11.9$, $p = 0.0005$). Importantly, the congruence effect depended strongly on the time taken to respond. Faster RTs were associated with more fast errors in the incongruent situation, as revealed by a significant interaction between the congruence and bin factors ($\chi^2 = 537.6$, $p < 0.0001$). The overall dynamics of the congruence effect did not change between groups as the interaction between the congruence, bin and group factors failed to reach significance ($\chi^2 = 9.5$, $p = 0.14$). However,

group differences on the dynamics of the congruence effect only seemed to appear for the first bin of CAFs. Since the amount of fast errors portrayed by the first bin is the relevant measure of impulsive action selection according to the activation-suppression model, we focused our next analysis on this first bin. The congruence effect was dramatically stronger in PD patients than in HC, owing to a higher amount of fast errors in the PD group (78.6 % in PD vs. 54.1 % in HC; $\chi^2 = 31.4$, $p < 0.0001$). This was confirmed by post-hoc tests revealing that PD patients and HC were equally accurate in the congruent situation ($z = 0.6$, $p = 0.9$), but differed strongly for the incongruent situation ($z = - 5.1$, $p < 0.0001$). Furthermore, Figure 3 suggests that PD patients' first bin represented shorter RTs than for HC. This was confirmed by the significant difference of the RT of the first bin between the PD and HC group ($F(1, 31) = 15.5$, $p < 0.0001$). These results mean that PD patients responded faster and displayed a greater impulsive action selection yielded by the irrelevant stimulus dimension than HC.

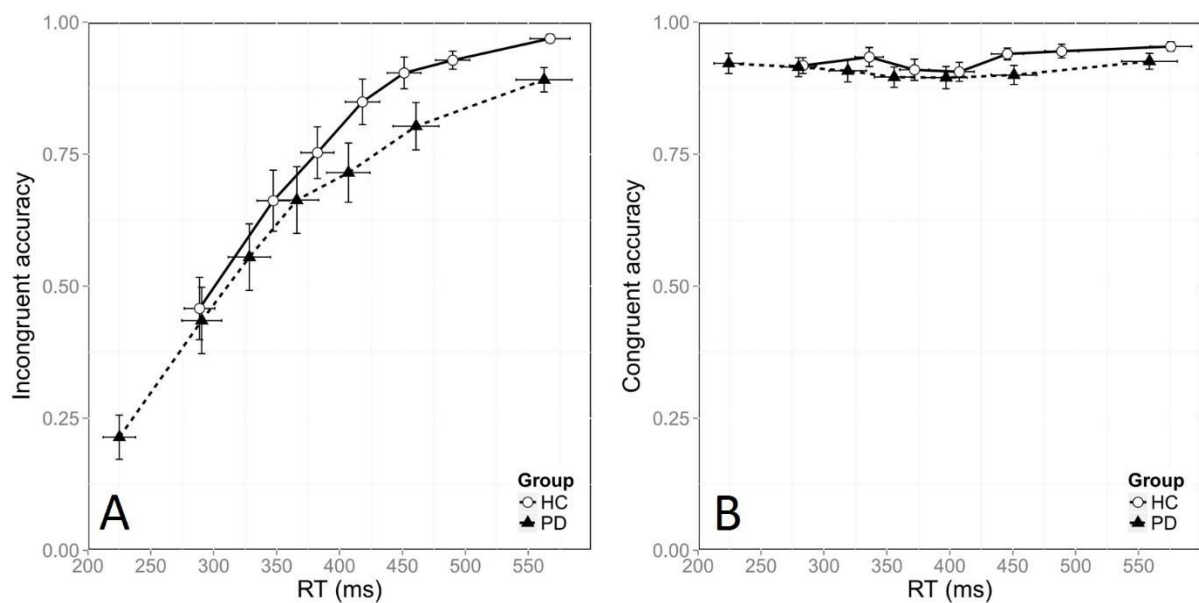


Figure 3: Conditional Accuracy Functions (CAFs) for the incongruent (A) and congruent (B) situations, plotted against reaction time (RT) distribution and as a function of group. Error bars represent the standard error of the mean.

3.3. Group effects on selective inhibition

We used delta plots to assess the strength of selective inhibition. The slopes between the bins of the congruence effect are thought to best reflect the strength of this process according to the activation-suppression model. Figure 4 shows the typical decreasing delta plots in both PD patients and HC. Our analyses first revealed that the slopes were more negative for the slowest segments of the RT distribution ($F(1, 318) = 6.7, p = 0.01$). Faster RTs were associated with less steeper slopes indicating that selective inhibition was not as effective as for slower responses. The overall slope of the congruence effect was the same in both groups indicating that selective inhibition was similar in HC and PD patients ($F(1, 31) = 0.46, p = 0.5$). We finally focused our analysis on the last segment of the delta plots which is the most informative on the strength of selective inhibition. This last analysis confirmed that selective inhibition was similar in both PD patients and HC with no difference on the steepness of the last slope ($F(1, 31) = 0.5, p = 0.48$).

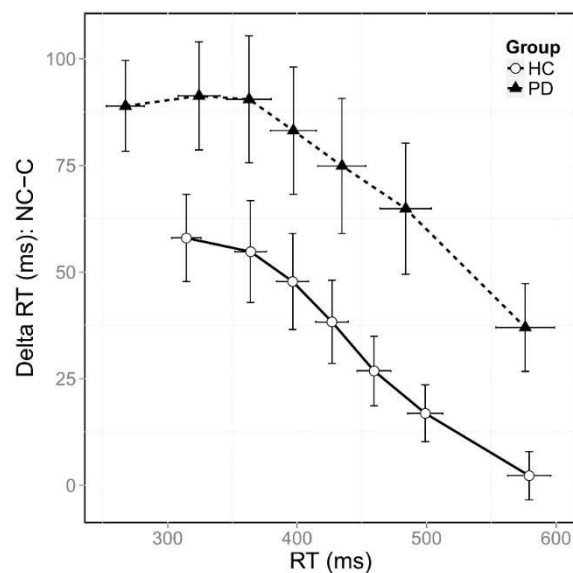


Figure 4: Delta plots showing the evolution of the congruence effect (incongruent [NC] RT – congruent [C] RT) as a function of the RT distribution for HC and PD patients. Error bars represent the standard error of the mean.

3.4. Relationship between both impulsive action selection and suppression and trait impulsivity

Concerning HC, we did not find any correlation between the BIS-10 scores and the accuracy of the first bin of the incongruent situation in CAF, or the steepness of the last slope of the delta plot (all p s > 0.05). However, in PD patients, we found a negative correlation between the accuracy on the first bin of CAF in the incongruent situation and the BIS-10 total score ($r = -0.38$, $p = 0.03$) and with its cognitive ($r = -0.37$, $p = 0.03$) and motor ($r = -0.38$, $p = 0.03$) subscores. In other words, higher impulsivity assessed by the questionnaire was associated with a greater impulsive action selection in the task. Furthermore, the last slope of the delta plots was negatively correlated with the BIS-10 score ($r = -0.36$, $p = 0.04$) and its cognitive subscore ($r = -0.36$, $p = 0.04$) meaning that higher scores at the questionnaire were accompanied by steeper last slopes of the delta plot. As a whole, higher scores of the BIS-10 were associated with stronger impulsive action selection but also with stronger late selective inhibition (Figure 5). To note, PD patients did not differ from HC on the BIS-10 scores ($t = -0.38$, $p = 0.7$).

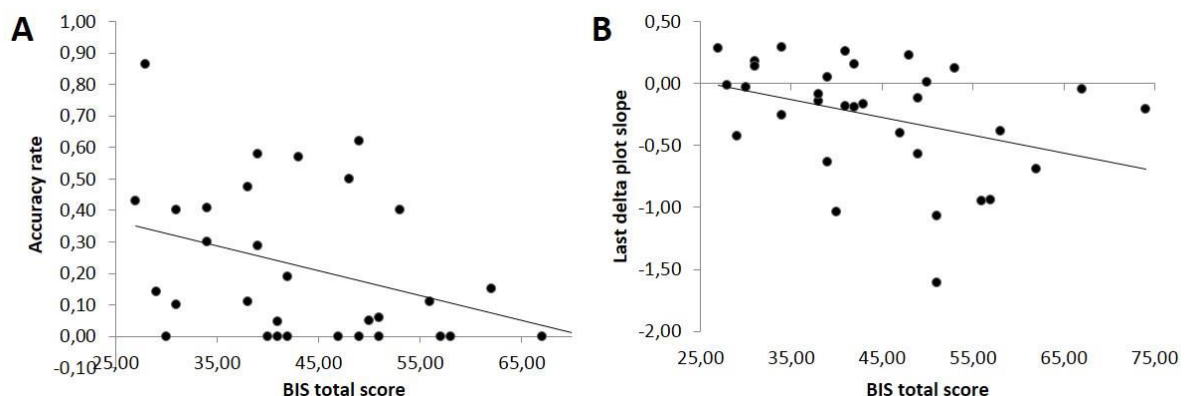


Figure 5: Scatterplots depicting (A) the negative correlation between the BIS total score and the accuracy rate in the first bin of CAF ($r = -0.38$) and (B) the negative correlation between the BIS total score and the last delta plot slope value ($r = -0.36$).

4. Discussion

The purpose of this study was to investigate the impact of PD on cognitive action control and to specify the potential link between behavioral measures of impulsive action selection and suppression and trait impulsivity in both HC and PD patients. To this end we used an oculomotor version of the Simon task (Duprez et al., 2016) and analyzed the results according to the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002). The use of distributional analyses according to this model allowed us to investigate impulsive action selection and suppression, both of which are considered as core mechanisms of cognitive action control. We further used correlational methods to investigate the specific link between the measures of these two mechanisms and self-reported impulsivity as assessed by the BIS-10. Our main hypothesis was that PD patients would display more impulsive action selection than HC and a less proficient engagement of the selective inhibition mechanism. We further hypothesized that measures of impulsive action selection and suppression would be associated with impulsivity scores of the BIS-10 in both HC and PD.

We found the typical congruence effect on RT and accuracy, showing that conflict situations generate longer RTs and more errors. This effect was greater in patients with PD compared to HC meaning that PD patients experienced more difficulty in resolving conflict situations compared to HC. Greater congruence effects in PD patients have already been reported in several studies, whether patients were under medication or not (Praamstra et al., 1999, 1998; van Wouwe et al., 2016, 2014; Wylie et al., 2009a, 2005). Importantly, in our study the greater congruence effect was not due to a slowing in the incongruent situation but rather to the fact that PD patients were faster than HC in the congruent situation as already reported by Praamstra et al., (1999). The reason why we did not observe faster responses for PD patients than HC in the incongruent situation is because the congruence effect is based on correct responses. Indeed, most of the incorrect responses in the incongruent situation in PD patients

were done according to very fast RTs, as we will discuss later. Thus, most of the responses in which patients were faster than HC in the incongruent situation did not appear in the analysis of the congruence effect since most of them were erroneous.

Several studies have investigated the impact of PD on impulsive action selection using distributional analyses according to the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002). Some of them have shown a higher automatic activation in PD (Wylie et al., 2009a), which could be restricted to the patients with the most severe motor symptoms (Vandenbossche et al., 2012; Wylie et al., 2010a), while others did not show an effect of PD on CAFs (van Wouwe et al., 2016, 2014). In the current study, the observation that PD patients made more fast errors in the incongruent situation compared to HC would argue for a stronger impulsive action selection in PD since the rate of fast errors is considered as the main indicator of the susceptibility to impulsive action selection (van den Wildenberg et al., 2010). Importantly, PD and HC performed as accurately in the first bin of the congruent situation which rules out any attentional bias in PD patients. Moreover, PD patients were faster than HC in both the congruent and incongruent situations. Thus, the increase in speed response in PD is highly likely to be the main factor explaining the dramatic decrease in accuracy for the incongruent situation in PD patients. Indeed, according to the activation-suppression model, the selective inhibition of erroneous responses is effective when responses are delayed. Thus, responding faster would increase the risk of errors. In addition, we observed that slower responses in PD were associated with similar accuracy than HC which supports the fact that responding faster yielded more errors.

As a whole, we found that PD patients were impaired in conflict resolution and that this impairment originated from a higher impulsive action selection, while the strength of selective inhibition seemed unaffected. The greater amount of fast errors that we observed in PD fits well with a hyper reflexive orientation of attention that would explain why patients were faster and

less accurate. The fact that we observed faster responses in PD patients (first bin) might be explained by the nature of the task. Indeed, using oculomotor responses in the Simon task has already yielded faster responses in patients with PD compared to HC (Fielding et al., 2005). Briand et al., (2001) also showed that PD patients were faster than HC on a reflexive visual-orienting task. The authors explained this finding by the fact that PD patients would have hyper reflexive orienting of spatial attention. Their explanation was based on the assumption that two separate attentional systems control eye-movements: a voluntary one, responsible for volitional eye-movements and inhibiting a more reflexive one, controlling visually-guided saccades. According to the authors, PD would primarily disrupt the voluntary system that involves the BG, releasing the reflexive system from inhibition and thus facilitating reflexive eye-movements. This view fits well with the general assumption of dual-route models that proposes that stimulus processing in conflict situation follows two parallel routes (a rather automatic and a controlled one) that converge to response activation (Kornblum et al., 1990). Thus, it is possible that the greater congruence effect in our PD patients resulted from a hyper reflexive orientation of attention.

Cognitive action control is thought to rely on fronto-basal ganglia circuits involving more particularly the pre-SMA, the IFC and the STN (Aron et al., 2007; Forstmann et al., 2008a, 2008b; Spieser et al., 2015). Indeed, Forstmann et al., (2008) proposed a Simon task coupled with fMRI to investigate the structures associated with the dynamics of response activation and suppression. They showed that higher impulsive action selection (portrayed by the first slope of CAF) was associated with greater activity in the pre-SMA, while stronger selective inhibition (portrayed by the last slope of the delta plot) was associated with greater activity in the IFC. Recent evidence from a study using transcranial direct current stimulation further confirmed the role of the pre-SMA in the expression of impulsive actions (Spieser et al., 2015) while the IFC has been repeatedly reported as an important structure regarding inhibitory control (Aron

et al., 2004). Thus, higher impulsive action selection, as assessed with the amount of fast errors in CAFs, is usually associated with activation of the pre-SMA in manual versions of the task (Forstmann et al., 2008a). Switching to an oculomotor modality of response would also largely engage areas such as the frontal eye field and the parietal eye field that are thought to be involved in volitional and reflexive eye-movements respectively (Gaymard, 2012). Since these cortical areas are linked to the BG, and since PD disrupts fronto-basal ganglia circuits (Watanabe and Munoz, 2011), an imbalance between the automatic and controlled systems could happen, which in turn would lead to a bias towards automatic activation. This would explain why patients made more fast errors in our study. An alternative explanation is that PD patients have a different speed-accuracy trade-off strategy compared to controls. Indeed, the patients could have focused their performance on speed rather than balancing between speed and accuracy as instructed. However, focusing on speed should also induce more difficulties in selective inhibition which is usually portrayed by a less negative last slope of the delta plots (Wylie et al., 2009a).

Still according to the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002), steeper negative last slopes of the delta plots are usually interpreted as reflecting stronger selective inhibition (van den Wildenberg et al., 2010 for a review). We also observed the classical pattern of the Simon task's delta plot, with a decreasing congruence effect along the RT distribution. This pattern was similar across PD patients and HC and a specific analysis on the last slope did not reveal any group differences. This would mean that PD patients displayed a similar inhibition of impulsive action selection that HC. This contrasts with previous studies but fits with a recent one (van Wouwe et al., 2016). Indeed, most studies have shown a deficit in selective inhibition in PD revealed by less negatively-going last slopes of the delta plots (van Wouwe et al., 2014; Wylie et al., 2009a,; Wylie et al., 2010a). Such difficulties in selective inhibition are consistent

with other studies which found an impaired inhibition in PD patients by evaluating performance in a stop task (Gauggel et al., 2004; Obeso et al., 2011).

One explanation for the discrepancy between the literature and our results could be that the patients in our study were younger and had a less severe disease than in other study (Wylie et al., 2010a, 2009a, 2009b). Since the severity of the disease and age (as assessed in HC) have been reported to modulate cognitive action control and the dynamics of activation and suppression (Castel et al., 2007; Juncos-Rabadán et al., 2008; Wylie et al., 2010a; Duprez et al., submitted), these factors could account for some of the differences between our results and the literature. Another explanation could be that the lack of difference in the delta plots could originate from the fact that we used an oculomotor response mode. Indeed, the last slope of the delta plots in most of the studies investigating PD with the Simon task covers RT from 600 to 700 ms while it is between 500 and 600 ms in ours (van Wouwe et al., 2016, 2014; Wylie et al., 2010a, 2009a, 2009b). Thus, it could be possible that our version of the task yielded responses that are too fast for the selective inhibition mechanism to be as fully engaged as in manual Simon tasks.

The second purpose of the current study was to evaluate the link between impulsive action selection, suppression, and trait impulsivity as assessed by the BIS-10 questionnaire in both HC and PD patients. Recent literature in HC has shown mixed results concerning the overlap between different measures of impulsivity. Cyders and Coskunpinar, (2012) using several tasks, including the Go/No-Go task, did not find a link between experimental measures and the UPPS-P impulsive behavior scale (a self-reported questionnaire). Conversely, other studies reported that higher self-reported scores of impulsivity were linked to higher error rates in Go/No-Go or antisaccades tasks (Aichert et al., 2012; Reynolds et al., 2006). Nombela et al., (2014) showed that, in PD patients, BIS scores and behavioral measures from a No-Go saccade paradigm or a Stroop task were part of the same factor explaining most of the variance in a principal

components analysis. Furthermore, some electrophysiological evidence suggested that impulsivity questionnaires could be related to inhibition abilities. Indeed, Shen et al., (2014) used event-related potentials during a stop task and found that higher scores on an impulsivity questionnaire were associated with lower amplitudes of the P3 component known to be associated with successful inhibition. Our hypothesis was that using distributional analyses would be more powerful to capture this potential link since such an analysis gives access to the fastest responses. In PD patients from the current study, the highest impulsivity scores in the BIS were associated with the lowest accuracy. Indeed, accuracy in the first bin of the incongruent situation was correlated to the BIS-10 total score and to the cognitive and motor subscores (reflecting respectively the tendency to making quick cognitive decisions and to act without thinking; Patton et al., 1995). This means that the PD patients who were more prone to act without thinking or to make quick decisions were the ones who displayed the most impulsive action selection in the Simon task. Furthermore, we found a negative correlation between both the BIS-10 total score and the cognitive subscore and the steepness of the last delta plot slope. Taken together, our results suggest that the patients who rated higher on the BIS-10 questionnaire were those who displayed the highest impulsive action selection, but also the strongest late selective inhibition.

We found no difference in the BIS-10 scores between our PD patients and HC. This is not in line with other studies which found that PD patients rated higher than HC (Isaias et al., 2008; Nombela et al., 2014). However, the patients in those studies were older and had a greater disease severity than in ours which could explain the lack of difference with HC we observed. The correlation between the BIS scores and the experimental task's result support the existence of a link between those two measures of impulsivity proposed in other works (Nombela et al., 2014). The activation-suppression model gave access to the dynamics of cognitive action control and proved useful in exposing this link. However, this study does not provide elements

to explain its nature. We can only speculate that there might be a common cause resulting from the disease that commonly influenced both our measures. Due to the clinical implication of impulsivity in PD (Robert et al., 2009), several studies will be needed to clarify the nature of the relationship between impulsivity as measured by experimental tasks and clinical scales.

5. Conclusion

The effect of PD on cognitive action control has been described in several studies, and in the recent years, the activation-suppression model has been increasingly used to better investigate the processes of impulsive selection and suppression. Two major results emerge from the current study. First, thanks to the combined use of an oculomotor version of the Simon task and the activation-suppression model, we showed that PD patients display greater impulsive action selection and that it is likely the result of faster responding due to a hyper reflexive orientation of spatial attention. This hypothesis could further be confirmed by directly comparing PD patients' performances in both a manual and oculomotor version of the task. Second, we found a correlation between an experimental impulsivity marker and a clinical scale measuring trait impulsivity. The investigation of the dynamics of cognitive action control proposed by the activation-suppression model suggest that those measures share common features. However, this could be very specific to our oculomotor version of the task. Thus, it would be very interesting to check if this link could also be found in manual versions of the task combined with the activation-suppression model. Furthermore, the nature of this relationship still needs clarification and further studies are needed, notably using specific impulsivity scales such as the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease (Weintraub et al., 2012). This would be of great help in better characterizing the patients and the severity of their impulsivity symptoms. These future investigations would be of critical importance since impulsivity due to PD and/or its treatments can have dramatic social impacts.

6. Acknowledgement

The authors would like to thank all the volunteers who participated in this study as well as Elizabeth Wiles-Portier who revised the English style.

7. References

- Aichert, D.S., Wöstmann, N.M., Costa, A., Macare, C., Wenig, J.R., Möller, H.-J., Rubia, K., Ettinger, U., 2012. Associations between trait impulsivity and prepotent response inhibition. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 34, 1016–1032.
doi:10.1080/13803395.2012.706261
- Alegre, M., Lopez-Azcarate, J., Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M.C., Valencia, M., Garcia-Garcia, D., Guridi, J., Artieda, J., Jahanshahi, M., Obeso, J.A., 2013. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 239, 1–12.
doi:10.1016/j.expneurol.2012.08.027
- Aron, A.R., Durston, S., Eagle, D.M., Logan, G.D., Stinear, C.M., Stuphorn, V., 2007. Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 11860–11864.
doi:10.1523/JNEUROSCI.3644-07.2007
- Aron, A.R., Robbins, T.W., Poldrack, R.A., 2004. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 8, 170–177.
- Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S., Christensen, R.H.B., Singmann, H., Dai, B., 2014. lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4.
- Baylé, F.J., Bourdel, M.C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J.-M., Adés, J., Léo, H., 2000. Structure factorielle de la traduction française de l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-10). *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.*

- Briand, K.A., Hening, W., Poizner, H., Sereno, A.B., 2001. Automatic orienting of visuospatial attention in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 39, 1240–1249.
- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kostelijk, L., Lam, T., Stoop, N., Weierink, L., Ham, J., De Geus, E.J., Schoffemeer, A.N., others, 2012. The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PloS One* 7, e36781.
- Brown, R.G., Jahanshahi, M., Marsden, C.D., 1993. Response choice in Parkinson's disease. The effects of uncertainty and stimulus-response compatibility. *Brain J. Neurol.* 116 (Pt 4), 869–885.
- Cagigas, X.E., Filoteo, J.V., Stricker, J.L., Rilling, L.M., Friedrich, F.J., 2007. Flanker compatibility effects in patients with Parkinson's disease: impact of target onset delay and trial-by-trial stimulus variation. *Brain Cogn.* 63, 247–259.
doi:10.1016/j.bandc.2006.09.002
- Castel, A.D., Balota, D.A., Hutchison, K.A., Logan, J.M., Yap, M.J., 2007. Spatial attention and response control in healthy younger and older adults and individuals with Alzheimer's disease: evidence for disproportionate selection impairments in the Simon task. *Neuropsychology* 21, 170.
- Caswell, A.J., Bond, R., Duka, T., Morgan, M.J., 2015. Further evidence of the heterogeneous nature of impulsivity. *Personal. Individ. Differ.* 76, 68–74.
- Cyders, M.A., Coskunpinar, A., 2012. The relationship between self-report and lab task conceptualizations of impulsivity. *J. Res. Personal.* 46, 121–124.
- Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Naudet, F., Dondaine, T., Auffret, M., Robert, G., Drapier, D., Argaud, S., Vérin, M., Sauleau, P., 2016. Evaluating Cognitive Action Control Using Eye-Movement Analysis: An Oculomotor Adaptation of the Simon Task. *Front. Hum. Neurosci.* 84. doi:10.3389/fnhum.2016.00084

- Falkenstein, M., Willemsen, R., Hohnsbein, J., Hielscher, H., 2006. Effects of stimulus-response compatibility in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis. *J. Neural Transm.* 113, 1449–1462.
- Fielding, J., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., Millist, L., White, O., 2005. No sequence dependent modulation of the Simon effect in Parkinson's disease. *Cogn. Brain Res.* 25, 251–260.
- Forstmann, B.U., Jahfari, S., Scholte, H.S., Wolfensteller, U., van den Wildenberg, W.P., Ridderinkhof, K.R., 2008. Function and structure of the right inferior frontal cortex predict individual differences in response inhibition: a model-based approach. *J. Neurosci.* 28, 9790–9796.
- Forstmann, B., van den Wildenberg, W., Ridderinkhof, K., 2008. Neural mechanisms, temporal dynamics, and individual differences in interference control. *Cogn. Neurosci. J. Of* 20, 1854–1865.
- Guggel, S., Rieger, M., Feghoff, T.-A., 2004. Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 539–544.
- Gaymard, B., 2012. Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Rev. Neurol. (Paris)* 168, 734–740. doi:10.1016/j.neurol.2012.07.016
- Gueorguieva, R., Krystal, J.H., 2004. Move over anova: Progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the archives of general psychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 310–317.
- Hedge, A., Marsh, N.W.A., 1975. The effect of irrelevant spatial correspondences on two-choice response-time. *Acta Psychol. (Amst.)* 39, 427–439.
- Hoehn, M.M., Yahr, M.D., 1967. Parkinsonism onset, progression, and mortality. *Neurology* 17, 427–427. doi:10.1212/WNL.17.5.427
- Hothorn, T., Bretz, F., Hothorn, M.T., 2007. The multcomp package.

- 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. *Mov. Disord.* 23, 411–415. doi:10.1002/mds.21872
- José Pinheiro (S version), 2007), D.B. (up to, 2002), S.D. (up to, 2005), D.S. (up to, (src/rs.f), E. authors, R-core, 2014. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models.
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A.X., Facal, D., 2008. Cognitive interference and aging: Insights from a spatial stimulus–response consistency task. *Acta Psychol. (Amst.)* 127, 237–246.
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., Osman, A., 1990. Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility—a model and taxonomy. *Psychol. Rev.* 97, 253.
- Lee, S.S., Wild, K., Hollnagel, C., Grafman, J., 1999. Selective visual attention in patients with frontal lobe lesions or Parkinsons disease. *Neuropsychologia* 37, 595–604.
- Leigh, R.J., Zee, D.S., 1999. *The neurology of eye movements*. Oxford University Press New York.
- Majid, D.S.A., Cai, W., Corey-Bloom, J., Aron, A.R., 2013. Proactive selective response suppression is implemented via the basal ganglia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 13259–13269. doi:10.1523/JNEUROSCI.5651-12.2013
- Mink, J.W., 1996. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 50, 381–425.
- Nombela, C., Rittman, T., Robbins, T.W., Rowe, J.B., 2014. Multiple modes of impulsivity in Parkinson's disease. *PloS One* 9, e85747.
- Nyström, M., Holmqvist, K., 2010. An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data. *Behav. Res. Methods* 42, 188–204.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M.L., Álvarez, M., Álvarez, L., Pavón, N., Rodríguez-Oroz, M.-C., Macías, R., Obeso, J.A., Jahanshahi, M., 2011. Deficits in

- inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Exp. Brain Res.* 212, 371–384. doi:10.1007/s00221-011-2736-6
- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J. Clin. Psychol.* 51, 768–774.
- Perales, J.C., Verdejo-García, A., Moya, M., Lozano, Ó., Pérez-García, M., 2009. Bright and dark sides of impulsivity: Performance of women with high and low trait impulsivity on neuropsychological tasks. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31, 927–944.
- Praamstra, P., Plat, E.M., Meyer, A.S., Horstink, M.W., 1999. Motor cortex activation in Parkinson's disease: dissociation of electrocortical and peripheral measures of response generation. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 14, 790–799.
- Praamstra, P., Plat, F.M., 2001. Failed suppression of direct visuomotor activation in Parkinson's disease. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 31–43.
- Praamstra, P., Stegeman, D.F., Cools, A.R., Horstink, M.W., 1998. Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease. Evidence from movement-related potentials. *Brain J. Neurol.* 121 (Pt 1), 167–177.
- Proctor, R.W., Pick, D.F., Vu, K.-P.L., Anderson, R.E., 2005. The enhanced Simon effect for older adults is reduced when the irrelevant location information is conveyed by an accessory stimulus. *Acta Psychol. (Amst.)* 119, 21–40.
- Reynolds, B., Ortengren, A., Richards, J.B., de Wit, H., 2006. Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Personal. Individ. Differ.* 40, 305–315.
- Ridderinkhof, K., Forstmann, B.U., Wylie, S.A., Burle, B., van den Wildenberg, W.P., 2011. Neurocognitive mechanisms of action control: resisting the call of the Sirens. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 2, 174–192.
- Ridderinkhof, K.R., others, 2002. Activation and suppression in conflict tasks: Empirical clarification through distributional analyses.

- Schmiedt-Fehr, C., Schwendemann, G., Herrmann, M., Basar-Eroglu, C., 2007. Parkinson's disease and age-related alterations in brain oscillations during a Simon task. *Neuroreport* 18, 277–281. doi:10.1097/WNR.0b013e32801421e3
- Shen, I.-H., Lee, D.-S., Chen, C., 2014. The role of trait impulsivity in response inhibition: Event-related potentials in a stop-signal task. *Int. J. Psychophysiol.* 91, 80–87.
- Simon, J.R., 1969. Reactions toward the source of stimulation. *J. Exp. Psychol.* 81, 174.
- Simon, J.R., Berbaum, K., 1990. Effect of conflicting cues on information processing: the “Stroop effect” vs. the “Simon effect.” *Acta Psychol. (Amst.)* 73, 159–170.
- Spieser, L., van den Wildenberg, W., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K.R., Burle, B., 2015. Controlling your impulses: electrical stimulation of the human supplementary motor complex prevents impulsive errors. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 3010–3015. doi:10.1523/JNEUROSCI.1642-14.2015
- Sullivan, K., Edelman, J., 2009. An oculomotor Simon effect. *J. Vis.* 9, 380–380.
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Spildooren, J., Vercruyse, S., Nieuwboer, A., Kerckhofs, E., 2011. Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil. Neural Repair* 25, 765–773.
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Zeischka, P., Spildooren, J., Vercruyse, S., Nieuwboer, A., Kerckhofs, E., 2012. Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit. *Neuroscience* 206, 144–154.
- van den Wildenberg, W.P.M., Wylie, S.A., Forstmann, B.U., Burle, B., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K.R., 2010. To head or to heed? Beyond the surface of selective action inhibition: a review. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 222. doi:10.3389/fnhum.2010.00222
- Van der Lubbe, R.H., Verleger, R., 2002. Aging and the Simon task. *Psychophysiology* 39, 100–110.

- van Wouwe, N.C., Kanoff, K.E., Claassen, D.O., Spears, C.A., Neimat, J., van den Wildenberg, W.P., Wylie, S.A., 2016. Dissociable Effects of Dopamine on the Initial Capture and the Reactive Inhibition of Impulsive Actions in Parkinson's Disease. *J. Cogn. Neurosci.*
- 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. *Biol. Psychol.* 101, 44–60.
doi:10.1016/j.biopsycho.2014.07.002
- Watanabe, M., Munoz, D.P., 2011. Probing basal ganglia functions by saccade eye movements. *Eur. J. Neurosci.* 33, 2070–2090. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07691.x
- Wöstmann, N.M., Aichert, D.S., Costa, A., Rubia, K., Möller, H.-J., Ettinger, U., 2013. Reliability and plasticity of response inhibition and interference control. *Brain Cogn.* 81, 82–94.
- Wylie, S.A., Ridderinkhof, K.R., Bashore, T.R., van den Wildenberg, W.P.M., 2010a. The effect of Parkinson's disease on the dynamics of on-line and proactive cognitive control during action selection. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2058–2073.
doi:10.1162/jocn.2009.21326
- Wylie, S.A., Ridderinkhof, K.R., Elias, W.J., Frysinger, R.C., Bashore, T.R., Downs, K.E., van Wouwe, N.C., van den Wildenberg, W.P.M., 2010b. Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 133, 3611–3624. doi:10.1093/brain/awq239
- 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, 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., 2009a. The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia* 47, 145–157.

Wylie, S.A., Van Den Wildenberg, W.P.M., Ridderinkhof, K.R., Bashore, T.R., Powell, V.D., Manning, C.A., Wooten, G.F., 2009b. The effect of speed-accuracy strategy on response interference control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47, 1844–1853.

CONCLUSION

Nos résultats ont montré, comme d'autres études auparavant, que l'effet de congruence était plus fort chez les patients atteints de la MP que chez les participants sains. Ceci traduit une difficulté plus importante chez les patients à résoudre les situations de conflit. Cet impact de la MP était dû au fait que les patients répondaient plus rapidement en situation congruente. Ce résultat surprenant pourrait être expliqué par le fait que les tâches oculomotrices entraînent des réponses plus rapides et les patients semblent montrer une orientation de l'attention spatiale hyper-réflexive comparativement aux participants sains. Concernant les variables de sélection et d'inhibition des réponses impulsives, nous avons observé, conformément à notre hypothèse, que les patients en situation de conflit exprimaient plus de réponses impulsives que les participants sains. Il est important de noter que les réponses les plus rapides des patients étaient toujours plus rapides que celles des participants sains. Plus précisément, le premier point de la distribution correspondait à des TR significativement plus courts chez les patients que chez les participants sains. Ces réponses plus rapides pourraient expliquer le fait qu'elles étaient fortement erronées étant donné que, selon le modèle d'activation-suppression, le mécanisme d'inhibition sélective avait encore moins de temps pour se mettre en place. Contrairement aux résultats de la littérature, nous n'avons cependant observé aucun effet de la MP sur l'inhibition sélective tardive. Ceci pourrait être expliqué par l'utilisation de la modalité de réponse oculaire qui semble générer des réponses tardives moins lentes que dans les tâches manuelles. Ainsi, le mécanisme d'inhibition sélective n'aurait pas suffisamment de temps pour être engagé au maximum et montrer des différences entre les patients et les participants sains.

Cette étude a également révélé un lien entre les mesures de sélection/inhibition des réponses impulsives et l'impulsivité mesurée par la BIS. Les patients dont les scores étaient les plus forts montraient le taux d'erreurs rapides les plus importants mais également une meilleure inhibition sélective tardive. Ces résultats n'ont été trouvés que chez les patients. De plus, nous n'avons trouvé aucune différence entre les deux groupes sur le score de la BIS. Seuls les résultats de la Simon task ont ainsi permis de discriminer les deux groupes sur le plan de l'impulsivité. Les éléments de cette étude concernant le lien entre les deux types d'impulsivité évalués étant difficilement interprétables, d'autres études seront nécessaires pour en clarifier la nature. Cependant cette étude suggère tout de même l'existence d'éléments communs entre les résultats de tâche de conflit et les traits d'impulsivité, au moins dans la MP.

**ETUDE 4: IMPACT DE LA STIMULATION CEREBRALE
PROFONDE DU NOYAU SUBTHALAMIQUE SUR LE CONTROLE
COGNITIF DE L'ACTION**

RESULTATS PRELIMINAIRES

Introduction

La stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau subthalamique (NST) est devenue une alternative thérapeutique importante pour traiter les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (MP) lorsque ceux-ci deviennent difficilement contrôlables par les traitements médicamenteux. Ce traitement consiste en l'implantation chirurgicale d'électrodes de stimulation au sein du NST et d'y appliquer une stimulation électrique à haute fréquence. Cette technique a été démontrée comme étant largement efficace dans la gestion des symptômes moteurs de la maladie et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients (Okun, 2012 ; Deuschl et al., 2006 ; Williams et al., 2010). Outre son impact moteur, la SCP du NST semble également occasionner des modifications cognitives (Massano & Garrett, 2012).

Le NST est au cœur des voies indirecte et hyperdirecte des circuits cortico-sous-corticaux et permet la suppression des actions non-intentionnelles ou compétitives à la sélection de l'action désirée médiée par l'activation de la voie directe (Nambu, 2002 ; Mink, 1996 ; Redgrave et al., 1999). De récentes études ont fourni des arguments selon lesquels le NST serait impliqué dans les processus inhibiteurs (Aron & Poldrack, 2006). Le NST partage notamment des connexions directes avec les structures frontales en lien avec l'inhibition telle que le cortex frontal inférieur ou le complexe moteur supplémentaire (Nambu et al., 2002 ; Aron et al., 2007). Ainsi, il semble que les circuits formés par ces structures frontales et par le NST participent à la mise en place de mécanismes d'inhibition.

Les mécanismes inhibiteurs sont notamment nécessaires lors de situations nécessitant un contrôle cognitif de l'action efficace, par exemple lors d'un conflit entre deux réponses. Il est possible d'utiliser des paradigmes expérimentaux plaçant le participant dans de telles situations de conflit. Parmi les différentes tâches existantes, la Simon task a fait l'objet de nombreuses études et permet une évaluation robuste du contrôle cognitif de l'action (Simon, 1969 ; van den Wildenberg et al., 2010). Au cours de cette tâche, le participant doit appuyer sur un bouton de gauche ou de droite en fonction de la dimension pertinente d'un stimulus (souvent sa couleur ou sa forme) tout en ignorant sa dimension non pertinente (la position à l'écran). Lorsque les dimensions pertinente et non pertinente n'indiquent pas la même réponse, la situation est non-congruente et entraîne une augmentation des temps de réaction (TR) et des erreurs. Selon les modèles à double-voie et d'activation-suppression, la dimension non-pertinente du stimulus entraîne une activation automatique de l'action correspondante qui doit être inhibée lorsque la situation est non-congruente (Kornblum et al., 1990 ; Ridderinkhof, 2002). Cependant cette inhibition nécessite un certain temps pour se mettre en place et être efficace. Le modèle

d'activation-suppression postule donc l'existence de deux processus séparés dans le temps : la sélection automatique, ou impulsive, des réponses et leur inhibition sélective. Ainsi, les réponses les plus rapides en situation non-congruente sont les plus susceptibles d'être erronées, alors que les réponses les plus lentes montreront un effet de congruence (la différence de TR entre la situation congruente et non-congruente) diminué. Le fonctionnement des processus d'activation et d'inhibition est étudié par le biais de l'analyse des distributions des variables de taux de bonnes réponses et d'effet de congruence en fonction du TR. Les *Conditional Accuracy Functions* (CAF) permettent d'étudier la qualité des réponses en fonction de la distribution des TR. Le taux de bonnes réponses au niveau des essais les plus rapides est ici le paramètre renseignant de la force de la sélection impulsive de l'action. L'inhibition sélective est étudiée par les *delta plots* qui présentent l'évolution de l'effet de congruence en fonction de la distribution des TR. La raideur de la dernière pente d'évolution de cet effet (entre le deux derniers points de la distribution) renseigne ici de la force de l'inhibition mise en jeu. Ces paramètres sont de plus en plus utilisés pour renseigner du contrôle cognitif de l'action (voir van den Wildenberg et al., 2010 pour revue).

A l'heure actuelle, peu d'éléments existent quant à l'impact de la SCP du NST sur l'inhibition et, plus largement, sur le contrôle cognitif de l'action. Les études qui se sont intéressées à l'effet de la stimulation dans la MP ont évalué les performances des patients lorsque la stimulation était éteinte ou allumée (situation OFF ou ON) et rapportent des résultats hétérogènes. Certaines études rapportent une amélioration des performances avec la stimulation alors que d'autres décrivent une détérioration (Jahanshahi et al., 2000; Hershey et al., 2004; Witt et al., 2004; Thobois et al., 2007; Campbell et al., 2008; Ballanger et al., 2009). Jusqu'ici, une seule étude s'est intéressée à l'impact de la SCP du NST sur les processus de sélection et d'inhibition des réponses impulsives par le biais de la Simon task et du modèle d'activation-suppression. Cette étude a été menée par Wylie et al. (2010) auprès de 17 patients atteints de la MP et bénéficiant de SCP du NST. Les patients étaient testés à deux reprises : en situation OFF et ON stimulation sans interruption du traitement dopaminergique concomitant. Les auteurs ont montré que, bien que la stimulation n'affecte pas l'effet de congruence global, elle entraînait une majoration des erreurs impulsives et une inhibition sélective plus forte. Les auteurs ont conclu que la SCP du NST modulait les deux processus séparés dans le temps de sélection et d'inhibition des réponses impulsives, expliquant ainsi les divergences de résultats trouvés dans la littérature.

L'étude de Wylie et al. (2010) est la seule qui se soit intéressée à l'impact de la SCP du NST sur la sélection et la suppression des réponses impulsives. Les auteurs ont utilisé une version manuelle de la Simon task. Or, il est également possible d'avoir recours à des versions oculaires de tâche de conflit. L'utilisation de mouvements oculaire semble engendrer des réponses plus rapides ainsi que plus d'erreurs que les réponses manuelles (Fielding et al., 2005; Sullivan and Edelman, 2009). Des résultats récents de notre équipe ont par exemple montré que des patients atteints de la MP étaient plus rapides et commettaient plus d'erreurs que des participants sains au cours d'une version oculaire de la Simon task (Duprez et al. soumis). Ainsi, l'utilisation d'une version oculaire pourrait permettre de vérifier la présence de l'impulsivité décrite par Wylie et al. (2010) induite par la SCP du NST. De plus, la plupart des études s'étant intéressées à l'impact de la SCP du NST ont utilisé des designs expérimentaux comparant, au sein d'un même groupe de patients, les performances lorsque la stimulation était éteinte ou allumée. L'évaluation de patients dont la stimulation est active et sous traitement dopaminergique ajusté de façon optimale permettrait d'avoir une meilleure idée de l'efficacité du contrôle cognitif de l'action en situation de vie.

Nous proposons dans cette étude de comparer les performances de patients bénéficiant de la SCP du NST à celles de patients sous traitement médicamenteux classiques. L'objectif de cette étude était de vérifier si l'impact de la stimulation électrique rapporté dans la littérature était retrouvé dans un groupe de patients dont la stimulation était active et dont le traitement dopaminergique adjacent n'était pas interrompu. Dans ce but, nous avons proposé une Simon task oculaire dont les résultats ont été analysés selon le modèle d'activation-suppression.

Matériel et méthodes

Participants

34 patients atteints d'une MP idiopathique ont été inclus dans cette étude. 17 de ces patients bénéficiait d'une SCP uni- (n = 6) ou bilatérale (n = 11) du NST et formait le groupe NST. Les 17 autres patients ne bénéficiant pas de la chirurgie étaient sous traitement médicamenteux et formait le groupe PRE. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont résumées dans le Tableau 1. L'ensemble des patients a été soumis à un bilan neuropsychologique et psychiatrique afin d'exclure la présence d'une démence et les troubles psychiatriques. Les patients du groupe NST ont été évalués en moyenne 7.2 (± 2.5) mois après l'intervention.

Neurochirurgie et paramètres de stimulation

La chirurgie a été réalisée sous anesthésie locale. Le positionnement de l'électrode de stimulation au sein de la cible a été déterminé par IRM, micro-enregistrements et évaluation des effets cliniques de la stimulation au cours de l'opération. La position des électrodes a été vérifiée après l'opération par un scanner cérébral. Des électrodes quadripolaires (389, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) ont été implantées uni- ou bilatéralement en fonction des patients. Trois mois après la chirurgie, les coordonnées moyennes des contacts sélectionnés étaient 13.5 ± 2.1 mm latéral, 2.4 ± 2 mm sous, et 2.0 ± 2.0 postérieur au point moyen de la ligne formée par la commissure antérieure et postérieure pour le côté droit et 3.5 ± 1.6 mm latéral, 3.1 ± 1.5 mm sous, et 2.2 ± 1.9 mm postérieur au point moyen de la ligne formée par la commissure antérieure et postérieure pour le côté gauche. Les paramètres de stimulation monopolaire moyens étaient 2.4 ± 0.6 volts, $60 \mu\text{s}$ et 138 ± 19.9 Hz du côté droit et 2.3 ± 0.6 volts, $62 \pm 7.7 \mu\text{s}$ et 139 ± 16.7 Hz du côté gauche.

Tableau 1 : Données sociodémographiques et cliniques des deux groupes de patients

	PRE n= 17 Moyenne \pm ET	NST n= 17 Moyenne \pm ET	p
Sexe (H/F)	12/5	13/4	
Age (années)	58.7 ± 7.5	50.8 ± 9.4	0.01
Durée de maladie (année)	12.1 ± 9	8.7 ± 2.2	0.24
NSE (année d'étude)	12.8 ± 3.1	13.3 ± 2.4	0.3
MDRS	138.9 ± 3.4	140.3 ± 3.6	0.13
UPDRS 3 On Dopa/Off Stim	15 ± 9.9	10 ± 8.4	0.15
UPDRS 3 On Dopa/On Stim	NA	4.4 ± 3.4	
UDRS 3 Off Dopa/Off Stim	34.3 ± 15	28 ± 14.6	0.23
UPDRS 3 Off Dopa/On Stim	NA	13.8 ± 10.1	
HY ON	0.4 ± 0.7	0.7 ± 0.6	0.11
HY OFF	2 ± 0.8	1.5 ± 0.9	0.09
Schwab & England On (%)	93.5 ± 6	94.7 ± 8	0.41
Schwab & England Off (%)	80 ± 13.2	80 ± 20.9	0.54
ED (mg)	932.4 ± 299.7	675.9 ± 408.7	0.04
MADRS	3.2 ± 2.6	2.6 ± 2.7	0.45
AES	24.8 ± 5.3	25.9 ± 5.3	0.61

Abréviations : ET = Ecart-type ; UPDRS 3 = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part 3 ; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; NSE = Niveau Socio-Educatif ; AES = Apathy Evaluation Scale. ED : Equivalent Dopaminergique.

Caractéristiques de la tâche, procédure et analyse

Les différentes informations concernant la création et les caractéristiques de la tâche, ainsi que la procédure expérimentale et les analyses effectuées sont décrites dans le point 4. (Méthodologie commune aux différentes études) de la deuxième partie de ce manuscrit.

Etant donnée la différence entre les deux groupes sur l'âge et l'ED, ces deux variables ont été ajoutées aux modèles statistiques afin d'éviter leur effet confondant. Le caractère uni- ou bilatéral a été soumis à une analyse à part entière et n'a révélé aucun effet sur les TR ($F_{(1,15)} = 0.06$; $p = 0.8$) ou la qualité des réponses ($\chi^2 = 2.8$; $p = 0.1$).

Résultats

Impact de la SCP sur l'effet de congruence

Les patients du groupe NST ont montré des réponses aussi rapides et une précision similaire aux patients du groupe PRE (Figure 1A et B). Aucun effet du groupe n'a en effet été observé sur les TR ($F_{(1, 14)} = 1.05$; $p = 0.3$) ni sur la qualité de la réponse ($\chi^2 = 0.08$; $p = 0.8$). L'effet de congruence classique a été observé avec des réponses plus rapides et plus précises en situation congruente que non congruente (TR : $F_{(1, 7293)} = 563.6$; $p < 0.0001$; Qualité de la réponse : $\chi^2 = 955.4$; $p < 0.0001$). L'effet de congruence n'était pas différent entre les groupes indiquant que la situation de conflit ralentissait le TR et diminuait la précision de la même façon entre ces derniers (TR : $F_{(1, 7293)} = 0.1$; $p = 0.7$; Qualité de la réponse : $\chi^2 = 0.0004$; $p = 0.98$).

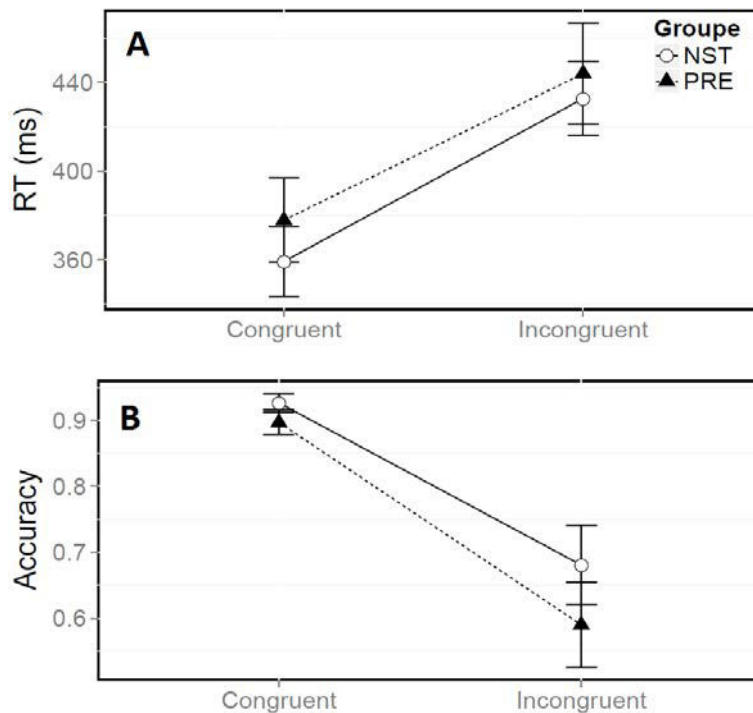


Figure 8 : Temps de réaction (A) et taux de bonnes réponses (B) moyens en fonction de la congruence et du groupe. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne.

Impact de la SCP sur la sélection impulsive des actions

Nous avons retrouvé l'effet de congruence sur la précision des réponses de la même manière que dans l'analyse globale : la précision était moindre en situation non-congruente ($\chi^2 = 787.1$; $p < 0.0001$). La précision était également dépendante du septile ($\chi^2 = 543.2$; $p < 0.0001$) ainsi que de son interaction avec la congruence ($\chi^2 = 275.7$; $p < 0.0001$) confirmant que la majorité des erreurs étaient effectuées selon des TR rapides en situation non-congruente (Figure 2). Aucun effet du groupe sur la qualité des réponses n'a été observé, que ce soit seul ($\chi^2 = 0.1$; $p = 0.76$) ou en interaction avec la congruence ($\chi^2 = 0.6$; $p = 0.41$) ou le septile ($\chi^2 = 0.7$; $p = 0.24$). L'effet de congruence était donc similaire entre les groupes, tout comme la dynamique des réponses. Cependant, la variation de l'effet de congruence en fonction du septile était différente entre les groupes comme en atteste l'interaction significative entre ces trois facteurs ($\chi^2 = 20.9$; $p = 0.002$).

Une analyse centrée sur le premier point de la distribution a également été réalisée étant donné qu'il s'agit du paramètre renseignant de la force de la sélection impulsive des actions. Cette dernière a montré que l'effet de congruence au niveau du premier point de la distribution était différent entre les groupes ($\chi^2 = 9.2$; $p = 0.002$). Cependant, bien qu'il semble graphiquement que cette différence provienne du taux de bonne réponse supérieur dans le groupe NST pour la situation congruente (Figure 2B), les tests post-hocs n'ont révélé aucune différence entre les groupes concernant la situation congruente ($z = 2.1$; $p = 0.13$) ou non-congruente ($z = 0.6$; $p = 0.9$).

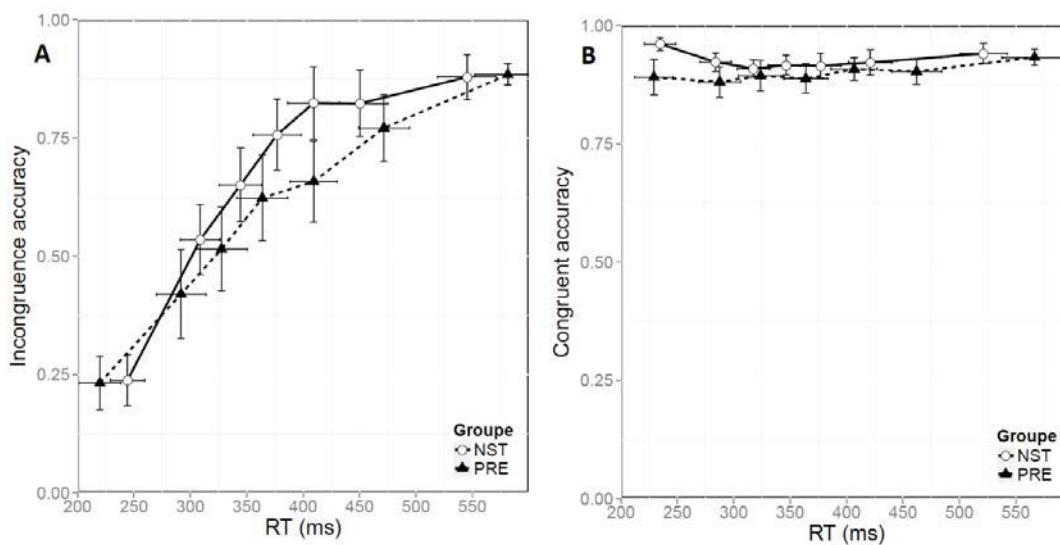


Figure 9 : Conditional accuracy function (CAF) : taux de bonnes réponses en fonction de la distribution des temps de réaction et du groupe pour la situation non-congruente (A) et congruente (B). Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne.

Impact de la SCP sur l'inhibition sélective

La Figure 3 montre les *delta plots* en fonction des groupes. Nous n'avons observé aucune différence entre les groupes sur la valeur de pente globale des *delta plots* ($F_{(1, 14)} = 0.03$; $p = 0.8$). De la même manière, nous n'avons également pas observé de différence de valeur de pente en fonction de la position dans la distribution des TR ($F_{(1, 158)} = 2.2$; $p = 0.1$) et de l'interaction de la position et du groupe ($F_{(1, 158)} = 0.5$; $p = 0.4$). Une analyse spécifique a tout de même été conduite sur la dernière pente des *delta plots* étant donné qu'elle est supposée être la plus informative sur la force de l'inhibition sélective mise en jeu. Cette analyse n'a révélé aucune différence entre les groupes ($F_{(1, 14)} = 1.9$; $p = 0.2$).

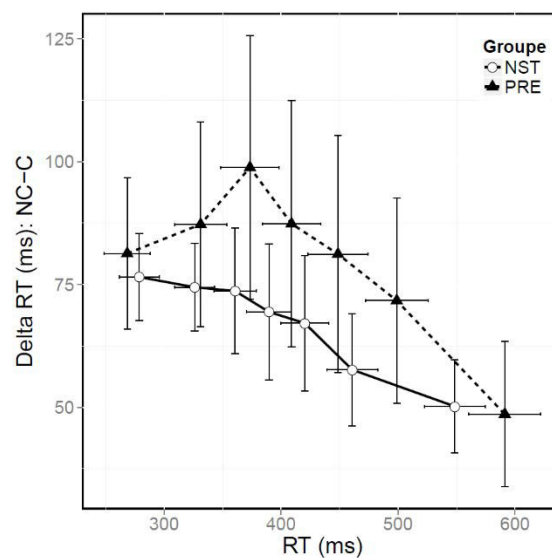


Figure 10 : Delta plots montrant l'évolution de l'effet de congruence en fonction de la distribution des TR et du groupe. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne.

Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact global de la SCP du NST chez des patients atteints de la MP. Nous avons comparé les performances au cours de la Simon task de patients sous traitement médicamenteux classiques et de patients bénéficiant de la SCP du NST. Nous avons analysé nos résultats selon le modèle d'activation-suppression (Ridderinkhof, 2002) afin d'évaluer des différences entre nos groupes sur la sélection et la suppression des réponses impulsives.

Nos résultats n'ont montré aucune différence entre les groupes, que ce soit sur l'effet de congruence global, ou sur les processus de sélection et d'inhibition des réponses impulsives. De manière générale, il semble que le contrôle cognitif de l'action était similaire entre les

patients bénéficiant de la SCP du NST et les patients sous traitement médicamenteux classiques. Cependant, il est important de souligner que l'absence de différence significative entre les groupes sur nos différentes variables ne nous permet pas de conclure de manière absolue sur une absence de différence. Il est également possible qu'un manque de puissance statistique ne nous ai pas permis de mettre en évidence une différence entre les groupes si celle-ci existe. Etant donnée la variabilité observée, cette hypothèse est tout à fait plausible et nous empêchent de conclure sur une absence de différence entre les groupes (Quetermont, 2011). Augmenter l'effectif au sein de chaque groupe et utiliser des tests d'équivalence permettraient de vérifier si l'absence d'effet est probable ou liée à un manque de puissance.

Cependant, malgré l'incapacité technique de conclure sur nos résultats, ceux-ci suggèrent tout de même que le contrôle cognitif de l'action des patients bénéficiant de la SCP du NST n'était pas différent de celui de patients sous thérapie dopaminergique uniquement, et dont la sévérité de la maladie et les symptômes moteurs étaient similaires. Ces résultats vont à l'encontre de ceux de Wylie et al. (2010). Dans cette étude les auteurs ont montré que la sélection impulsive et l'inhibition sélective des actions était plus forte lorsque le stimulateur était allumé que lorsqu'il était éteint. Leurs résultats ont fourni des arguments montrant que la stimulation électrique du NST peut moduler ces deux processus séparés dans le temps. D'après les auteurs, ceci pourrait expliquer les résultats hétérogènes trouvés dans la littérature concernant l'effet de la stimulation du NST.

La différence entre nos résultats et ceux de Wylie et al. (2010) pourrait être expliquée par différents facteurs. Premièrement, même si aucune différence significative n'a été observée entre nos deux groupes concernant la durée et la sévérité de la MP, les patients non stimulés semblaient plus dégradés que ceux bénéficiant de la SCP. Ceci pourrait avoir impacté nos résultats et masquer un éventuel effet de la SCP du NST. De plus, les patients bénéficiant de la SCP du NST dans notre étude n'ont pas tous stimulés bilatéralement. Six d'entre eux avaient une stimulation unilatérale dont 4 dans le noyau gauche. Même si l'ajout du facteur uni- ou bilatéral de la SCP dans nos analyses n'a pas révélé d'impact significatif, il pourrait tout de même être à l'origine d'une certaine variabilité. Finalement, il est possible que les résultats décrits dans la littérature soient liés à un effet aigu de l'absence de stimulation (la mise sous condition OFF). Ainsi, les résultats observés chez les patients OFF ne pourraient être que transitoires.

La majorité des études s'étant intéressée à l'impact de la SCP du NST ont évalué des patients lorsque le stimulateur était allumé ou non, et ce, dans le cadre de l'interruption de leur traitement dopaminergique adjacent (Jahanshahi et al., 2000 ; Hersey et al., 2000 ; Thobois et

al., 2007 ; Campbell et al., 2008 ; Ballanger et al., 2009 ; Witt et al., 2004). Ainsi, ces études renseignent de l'effet de la stimulation électrique du NST, et donc de la résultante de son impact sur le fonctionnement des boucles cortico-sous-corticales. Cependant, son action concomitante au traitement dopaminergique, qui module également le fonctionnement de ces boucles, n'est pas appréhendable par ces études. Il est possible que l'interaction des deux traitements module leur action respective. De plus, une forte variabilité existe entre les patients de ces différentes études, notamment du point de vue de la durée du traitement de SCP du NST qui s'étend de 6 mois à plus de 3 ans pour certaines études. Ainsi, il est difficile d'affirmer si les résultats observés sont dus à la stimulation électrique du NST, à l'absence de traitement dopaminergique, à l'interaction des deux, ou encore à l'interaction de ces deux facteurs avec l'évolution de la maladie pouvant entraîner des détériorations tout comme la mise en place de mécanismes de compensation.

Conclusion

Les résultats de cette étude ne nous permettent pas de conclure sur l'impact de la SCP du NST sur le contrôle cognitif de l'action mais suggèrent que les patients bénéficiant de ce traitement auraient des performances similaires à ceux sous traitement médicamenteux classique. Il est possible que les résultats observés dans d'autres études soient dus à un effet transitoire de l'absence de stimulation tout comme à l'absence de traitement dopaminergique.

Nos résultats doivent être confirmés par l'inclusion d'un nombre plus important de patient et par l'usage de tests d'équivalence afin de vérifier, dans le cadre d'une absence de différence significative, que les groupes sont similaires sur les variables de contrôle cognitif de l'action. De plus, il serait intéressant de conduire d'autres études sur l'impact de la SCP du NST, notamment pour comparer les performances des mêmes patients avant et après stimulation, ainsi qu'avec la stimulation éteinte ou allumée, sans interruption de traitement dopaminergique. L'absence de changement, sauf en situation OFF stimulation, dans une telle étude fournirait des arguments pour la mise en place d'un mécanisme d'adaptation au nouveau traitement.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE

L'objectif de ce travail de Thèse d'Université était de préciser l'impact de la maladie de Parkinson et d'un de ses traitements, la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique, sur le processus de contrôle cognitif de l'action. Plus précisément, le but était d'étudier les deux processus dissociés dans le temps de sélection et d'inhibition sélective des réponses impulsives, tel que proposé par le modèle d'activation-suppression. De plus, nous souhaitions évaluer le lien entre l'impulsivité mesurée de façon expérimentale par une tâche de conflit et l'impulsivité comme trait de personnalité.

Les résultats de la littérature concernant ces différents points sont hétérogènes, notamment vis-à-vis de l'effet de la MP sur la sélection impulsive des actions et sur le lien entre les différentes mesures d'impulsivité (Cf partie 2, Chapitre 2). Nous avons décidé d'adapter une tâche de conflit classique, la Simon task, pour l'utilisation des mouvements oculaires comme outil de réponse. Notre hypothèse était que l'utilisation de la modalité oculaire favoriserait des réponses plus rapides ce qui se traduirait par une sélection plus impulsive des actions. Ainsi, nous avons postulé qu'une mesure plus sensible de la sélection impulsive des actions permettrait de distinguer plus aisément les différences entre les groupes. De plus, nous suspicions que l'utilisation du modèle d'activation-suppression, donnant accès aux réponses les plus rapides, nous permettrait de mettre en lien l'impulsivité comme trait de personnalité et les variables dynamiques du contrôle cognitif de l'action. Finalement, étant donné les récentes descriptions d'augmentation des réponses impulsives suite à la stimulation électrique du NST, nous souhaitions vérifier l'impact de ce traitement chirurgical sur ce processus cognitif. Quatre études ont été réalisées afin d'étudier ces différents points.

Nous avons premièrement souhaité valider le modèle d'activation-suppression pour la modalité oculaire. Pour cela nous avons créé une version oculaire de la Simon task que nous avons proposé à un groupe de participants sains. Nos résultats supportent l'intérêt de ce modèle pour la modalité oculaire : nous avons retrouvé la présence d'une sélection et d'une suppression des actions impulsives.

Dans un deuxième temps nous avons évalué l'effet de l'âge sur le contrôle cognitif de l'action. Cette étude avait deux buts principaux : préciser le fonctionnement de la sélection impulsive et l'inhibition sélective des réponses inappropriées dans la population saine ayant un âge moyen (entre 50 et 60 ans), et vérifier la capacité de la tâche expérimentale à détecter les variations de contrôle cognitif de l'action entre groupes. Cette étude a montré que les participants sains moyennement âgés avaient des difficultés de contrôle cognitif de l'action liées à une majoration des erreurs impulsives. Cependant nos résultats ont également suggéré

que les participants moyennement âgés pourraient mettre en place des mécanismes de compensation se traduisant par une expression plus forte de l'inhibition de ces réponses.

Notre troisième étude cherchait à évaluer l'impact de la MP traitée par dopathérapie sur la dynamique du contrôle cognitif de l'action. Nos résultats ont montré que les patients parkinsonien répondaient plus rapidement que les participants sains et étaient excessivement guidés par la dimension non pertinente du stimulus. Ceci s'est traduit par un taux d'erreurs impulsives beaucoup plus important pour les patients. De plus, nous avons également pu mettre en évidence l'existence d'un lien entre l'impulsivité en tant que trait de personnalité (mesurée par l'échelle BIS) et les variables expérimentales de la dynamique du contrôle cognitif de l'action chez les patients parkinsoniens. Ainsi, les patients présentant les plus forts traits d'impulsivité montraient le plus grand taux d'erreurs impulsives mais également la meilleure inhibition sélective tardive à la Simon task.

Enfin, les résultats préliminaires de notre dernière étude n'ont pas mis en évidence un effet spécifique de la SCP chronique du NST sur le contrôle cognitif de l'action. En effet, le contrôle cognitif de l'action des patients stimulés n'était pas différent de celui des patients ayant le meilleur traitement médicamenteux possible.

1. Le contrôle cognitif de l'action et le modèle d'activation-suppression – un mécanisme global indépendant de la modalité de réponse ?

Selon le modèle d'activation-suppression, le contrôle cognitif de l'action repose sur deux processus distincts dont l'expression est séparée dans le temps (Ridderinkhof, 2002). Dans le cas d'une situation de conflit, l'activation automatique de la réponse par la dimension non pertinente du stimulus entre en compétition avec la réponse volontaire, et l'inhibition sélective de l'action inappropriée n'est efficace qu'après un certain temps. Ainsi, lorsque la réponse est très rapide, sa suppression est difficile, ce qui donne lieu à un taux d'erreurs plus important. A l'inverse, pour les réponses les plus lentes, il est plus facile de supprimer les actions automatiques. Les erreurs sont moindres et le coût cognitif pour fournir une réponse correcte est faible.

Certains auteurs ont proposé que le contrôle cognitif de l'action ne serait pas spécifique de la modalité de réponse utilisée (Eimer & Schlagecken, 2001). Par exemple, quelques études utilisant la stop-task ont montré que les mécanismes d'inhibition d'une action en cours étaient similaires entre les réponses manuelles et oculaires malgré des différences quantitatives au niveau des temps de réaction (Logan & Irwin, 2000 ; Boucher et al., 2007).

Les résultats de notre première étude portant sur le contrôle des actions oculaires évalué à partir d'une Simon task rapportent le même schéma de réponse que celui prédit par le modèle d'activation-suppression. Ainsi, il semble que ce modèle de contrôle cognitif de l'action ne soit pas spécifique d'une modalité de réponse. Cette hypothèse s'accorde bien avec les modèles de contrôle des mouvements oculaires et les réseaux cérébraux impliqués dans ce contrôle. En effet, certains auteurs postulent l'existence de deux voies permettant le contrôle des mouvements oculaires (Serenio & Holzman, 1996 ; Briand et al., 2001). Une première voie contrôlerait l'expression des saccades visuellement guidées et une seconde contrôlerait les mouvements volontaires (comme les saccades mémorisées ou les antisaccades). Cette seconde voie aurait comme rôle d'inhiber de façon tonique la première afin d'éviter la prédominance des mouvements réflexes. Ce modèle fait écho au modèle à double-voie du contrôle cognitif de l'action qui postule également l'existence d'une voie automatique et d'une voie volontaire. Du point de vue des structures cérébrales, le contrôle des mouvements oculaires repose sur des structures corticales et sous-corticales (voir Gaymard, 2012 pour une revue). Après traitement par les aires visuelles, les signaux relatifs à un stimulus atteignent deux aires corticales: l'aire oculomotrice pariétale (AOP) et l'aire oculomotrice frontale (AOF). L'AOP est située dans le sillon intrapariétal et est impliquée dans la transformation directe d'un signal visuel en commande motrice. L'AOF est la principale aire oculomotrice située dans le cortex frontal et elle est directement connectée à l'AOP. L'AOF est aussi impliquée dans la transformation d'un signal visuel en commande motrice mais également dans la sélection d'une cible et dans la prise de décision relative aux mouvements oculaires. Globalement, il semble que l'AOP soit associée aux mouvements oculaires les plus réflexes alors que l'activité de l'AOF serait davantage impliquée dans les mouvements oculaires volontaires (Gaymard, 2012). Lorsqu'un contrôle doit s'effectuer et qu'une saccade doit être annulée, le CPFDL agirait directement sur ce réseau et permettrait la suppression des saccades réflexes inappropriées. Son mécanisme d'action n'a cependant pas encore été précisé (Munoz & Everling, 2004). Le colliculus supérieur (CS) est le dernier relai connecté aux neurones générateurs de saccades situés dans le tronc cérébral. L'AOP projette directement des fibres vers le CS. L'AOF possède également des projections directes vers le CS mais également indirectes par l'intermédiaire des NGC. Les mouvements oculaires plutôt réflexes seraient médiés par l'AOP en lien direct avec le CS alors que les mouvements volontaires seraient assurés par un circuit comprenant l'AOF, les NGC et des structures inhibitrices telles que le CPFDL.

Ce modèle de fonctionnement est compatible avec la description des substrats neuronaux impliqués dans le contrôle cognitif de l'action. Des structures frontales en lien étroit avec les

NGC sont plus impliquées dans la sélection volontaire et dans l'inhibition des actions inappropriées pouvant être générées par des associations stimulus-réponses médiées par une activité plus pariétale. Ces éléments, ainsi que les résultats de notre première étude, supportent l'hypothèse selon laquelle les mécanismes d'activation automatique et d'inhibition sélective des réponses inappropriées ne seraient pas spécifiques de la modalité de réponse manuelle.

2. L'évolution des performances du contrôle cognitif de l'action avec l'âge

Beaucoup de recherches dans le champ des neurosciences cognitives se sont concentrées sur le vieillissement cognitif normal. De nombreux auteurs s'accordent sur l'existence d'altérations cognitives liées à l'âge et sur la nécessité d'accroître les recherches portant sur la dynamique de ces changements et les mécanismes en jeu (Lustig & Jantz, 2015).

Bien que les résultats soient hétérogènes sur certains points, l'effet de l'âge sur le contrôle cognitif de l'action est connu. Typiquement, les adultes âgés éprouvent plus de difficultés à produire des actions dirigées vers un but en situation de conflit que les jeunes adultes. Certains auteurs considèrent que la majoration de cet effet de congruence dépendrait largement des modifications structurelles des substances grise et blanche des régions fronto-pariétales présentes dans le développement adulte normal (Raz et al., 2010 ; Salami et al., 2014). La plupart des études qui se sont intéressées à l'impact de l'âge sur le contrôle cognitif de l'action ont étudiées des groupes dont l'âge était supérieur à 60 ans. Par l'utilisation de différentes tâches de conflit, elles ont mis en évidence que l'effet de congruence mesuré sur les TR, et à moindre mesure sur le taux de bonnes réponses, était plus important chez les participants les plus âgés. Il est intéressant de noter que peu d'études se sont intéressées à l'effet de l'âge « moyen » (entre 50 et 60 ans) sur ce processus cognitif. Celles qui l'ont fait ont montré que des changements de performances étaient également observables dans cette tranche d'âge (Wild-Wall et al., 2008 ; Salthouse et al., 2010). Cependant, très peu de recherches ont été conduites sur les processus dynamiques de sélection et d'inhibition sélective des réponses impulsives inappropriés en fonction de l'âge, et notamment dans une population saine d'âge moyen. Certaines études se sont penchées sur l'évolution de la taille de l'effet de congruence avec l'âge et ont par exemple montré que la décroissance typique avec l'augmentation des temps de réponse, caractéristique d'un contrôle inhibiteur efficace, était dépendante de l'âge. L'effet de congruence tendrait ainsi à augmenter plutôt qu'à diminuer chez les participants les plus âgés (d'un âge supérieur à 60 ans ; Juncos-Rabadan et al., 2010). En d'autres termes, le contrôle inhibiteur serait moins efficace avec l'âge.

Les résultats de notre seconde étude ont confirmé l'impact de l'âge moyen sur la résolution des situations de conflit. Les participants plus âgés ont montré un effet de congruence plus important à la fois sur les TR et sur le taux de bonnes réponses, indiquant un contrôle cognitif de l'action moins efficient. En accord avec le modèle d'activation-suppression, nous avons également observé que les participants sains moyennement âgés commettaient un nombre d'erreurs impulsives plus important que les plus jeunes. Ce résultat montre que les individus jeunes sont moins impulsifs dans la sélection de l'action que les adultes d'âge moyen. De plus, l'analyse des *delta plots* a suggéré que le groupe plus âgé exerçait une inhibition sélective plus forte se traduisant par une diminution plus abrupte de l'effet de congruence en fonction des TR.

Au total, les adultes d'âge moyen présentent une sélection des actions plus impulsives mais également une meilleure suppression de ces impulsions. L'exacerbation de la sélection impulsive pourrait être expliquée par l'évolution de l'activité des zones cérébrales impliquées dans ce processus avec l'âge. Par exemple, de nombreuses études ont rapporté des changements d'activité au niveau de la pré-AMS liés à l'âge. Hester et al. (2012) ont proposé une tâche de Go/No-Go à des participants sains et ont observé que l'activité au niveau de la pré-AMS était plus importante chez les sujets plus âgés (les groupes jeunes et plus âgés étaient en moyenne âgés de respectivement 23 et 36 ans dans cette étude). Ce changement d'activation avec l'âge au niveau de la pré-AMS a été confirmé chez des participants plus âgés (entre 57 et 72 ans) dans la méta-analyse réalisée par Turner & Spreng (2012). Etant donné que l'activité de cette zone a été mise en relation avec la force de la sélection impulsive des actions au cours d'une Simon task (Forstmann *et al.*, 2008), il est cohérent d'observer dans notre étude que les participants les plus âgés présentent un taux d'erreurs impulsives plus important que les plus jeunes.

Comme indiqué ultérieurement, notre étude suggère également que les participants d'âge moyen exercent une inhibition sélective plus forte que les plus jeunes. Bien que nous ne puissions conclure formellement, ces résultats suggèrent que les participants les plus âgés de notre étude ont exercé une inhibition sélective plus efficace. La possibilité que la sélection impulsive des réponses, ainsi que l'inhibition sélective, soient plus fortes, est compatible avec de récentes théories postulant l'apparition de mécanismes de compensation avec l'âge. Ces théories s'appuient sur le postulat que le cerveau cherche à maintenir une certaine performance au niveau de ses processus cognitifs malgré des difficultés liées à l'âge. En effet, l'âge s'accompagne de nombreux changements au niveau cérébral, avec par exemple la perte de neurones dopaminergiques, la réduction du volume cortical (notamment frontal), ou encore la diminution de la densité des fibres de substance blanche (Raz *et al.*, 2005 ; Head *et al.*, 2004).

Les théories de compensation s'appuient sur les résultats de nombreuses études utilisant l'imagerie fonctionnelle cérébrale ayant montré une hausse d'activité liée à l'âge dans certaines zones. Par exemple, Park & Reuter-Lorenz (2009) ont proposé la *scaffolding theory of aging and cognition*. Cette théorie propose que le comportement soit maintenu à un niveau relativement haut avec l'âge malgré les détériorations structurelles du cerveau. Les auteurs proposent que le fonctionnement de certains processus devenant moins efficace soit consolidé par le recrutement de circuits neuronaux additionnels. Ils s'appuient sur des études de neuroimagerie décrivant que les adultes âgés ont une activité frontale plus importante que les jeunes. Le modèle HAROLD (*hemispheric asymmetry reduction in older adults*) propose également que les adultes âgés engagent des mécanismes de compensation afin de maintenir un certain niveau de fonctionnement (Cabeza, 2002). Selon le modèle HAROLD cette compensation serait médiée par une activité plus bilatérale du cerveau des adultes âgés comparativement à l'activité plus latéralisée trouvée chez les adultes plus jeunes.

Nos résultats suggérant une meilleure inhibition sélective chez les participants sains d'âge moyen sont en accord avec ces théories. De plus, ils sont également cohérents avec les données d'imagerie observant une augmentation de l'activité cérébrale des régions impliquées dans l'inhibition. Il est maintenant connu que l'activité du CFI est plus importante chez des participants sains âgés dans le cadre de tâche de conflit telle que la Stroop task ou la Simon task (Milham et al., 2002; Sebastian et al., 2013; Turner & Spreng, 2012). Or, nous savons que l'activité du CFI est corrélée à la force de l'inhibition sélective mesurée par les *delta plots* (Forstmann et al., 2008). Une activité plus importante au niveau du CFI était associée à une pente des *delta plots* plus raide.

Ainsi, la plus forte inhibition sélective observée auprès des individus d'âge moyen par comparaison aux jeunes adultes pourrait être le résultat d'un mécanisme compensateur permettant de contrôler la plus forte sensibilité des adultes d'âge moyen aux informations non pertinentes de l'environnement. Les théories de compensation proposent également que l'efficacité de cette plasticité cérébrale fonctionnelle soit limitée et qu'avec l'avancement de l'âge un maintien des performances deviendrait de plus en plus difficile. Cette hypothèse pourrait expliquer l'augmentation de l'effet de congruence mesurée par les temps de réaction chez les participants les plus âgés (Juncos-Rabadan et al., 2008).

3. Perturbation fonctionnelle des NGC et contrôle cognitif de l'action

Les NGC forment des boucles fonctionnelles motrices, limbiques et cognitives avec les structures corticales. Ils sont notamment supposés avoir une place importante dans le contrôle

cognitif de l'action étant donné leurs liens avec les structures corticales jouant un rôle déterminant pour ce processus, telles que la pré-AMS ou encore le CFI.

Le fonctionnement des NGC, et donc indirectement des fonctions sous-tendues par ces derniers, est modulé par la dopamine. Si les NGC sont impliqués dans le contrôle cognitif de l'action, une pathologie altérant leur fonctionnement doit avoir des conséquences sur la mise en place de ce processus. La MP entraîne, par la dégénérescence des neurones de la SNr, une déplétion dopaminergique responsable d'un dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales. Plusieurs études ont montré que cette modification du fonctionnement des réseaux cérébraux induits par la maladie se traduit par une altération du contrôle cognitif de l'action (Praagstra *et al.*, 1998, 1999 ; Wylie *et al.*, 2005). L'effet de congruence est plus important au sein de cette population qu'elle soit traitée ou non par dopathérapie, bien que certaines études n'ont pas retrouvé l'effet de la maladie chez les patients sous traitement dopaminergique (Lee *et al.*, 1999 ; Falkenstein *et al.*, 2006 ; Cagigas *et al.*, 2007). Seules de récentes études se sont intéressées aux processus distincts de sélection impulsive des actions inappropriées et de leur inhibition sélective dans la MP. Ces dernières ont montré que la MP entraînait des difficultés d'inhibition sélective reflétée par une dernière pente des *delta plots* moins raide chez les patients que chez les participants sains. Cependant, les résultats concernant la sélection impulsive des actions sont plus hétérogènes, avec certaines études rapportant une majoration des réponses impulsive chez les patients et d'autre ne trouvant aucune différences avec les participants sains (Wylie *et al.*, 2009b, 2010b).

Notre troisième étude a cherché à évaluer les performances de contrôle cognitif de l'action chez des patients atteints de la MP sous traitement dopaminergique avec une adaptation de la Simon task mesurant les mouvements oculaires. L'objectif de ce travail était de préciser l'impact de la MP traitée sur la sélection impulsive des actions par une version oculaire de la Simon task. Nous supposons que cette version entraînerait des réponses plus rapides et plus erronées que les versions manuelles. Par cette étude, nous avons retrouvé les difficultés de contrôle cognitif de l'action induit par la maladie de Parkinson. En effet, nous avons observé un effet de congruence plus important chez les patients comparativement aux participants sains. De plus, l'analyse des distributions des réponses selon le temps de réaction a permis d'étudier la sélection et la suppression des impulsions. Par ce moyen, nous avons observé une plus forte sélection impulsive des actions chez les patients atteints de la MP. En effet, les patients répondaient plus rapidement que les contrôles, et leur taux d'erreurs impulsives en situation non-congruente était beaucoup plus important. Selon le modèle d'activation-suppression, ceci indique que les patients étaient très sensibles à l'activation automatique de la réponse

inappropriée par la dimension non pertinente du stimulus. Les études préalables de Wylie *et al.*, (2009b, 2010b) bien que rapportant un taux d'erreurs impulsives plus important chez les patients dans certaines conditions, n'ont pas retrouvé de réponses plus rapides chez les patients. L'utilisation d'outil de mesure oculaire semble particulièrement adaptée à la détection des actions sélectionnées de façon impulsive notamment dans la MP. En effet, notre interprétation de ce résultat est que l'utilisation de la modalité de réponse oculaire favoriserait une réorientation réflexe de l'attention spatiale des patients. En effet, d'autres études ont déjà montré des TR oculaires plus courts chez des patients atteints de la MP comparativement à des participants sains (Briand *et al.*, 2001). Par exemple, Fielding *et al.* (2005) ont proposé une Simon task utilisant les mouvements oculaires comme modalité de réponse à des patients parkinsoniens. La dimension pertinente du stimulus était sa forme, la position devait être ignorée. Au cours de cette étude, les patients ont répondu plus rapidement (plus d'une centaine de milliseconde) que les participants sains. Une autre interprétation de la rapidité plus importante des patients est qu'ils auraient pu favoriser la vitesse à la précision au cours de la tâche. En effet, privilégier la vitesse de la réponse entraîne typiquement une augmentation des erreurs rapides. Cependant, se concentrer sur la vitesse impacte également l'inhibition sélective et se traduit par une dernière pente des *delta plots* moins décroissante (Wylie *et al.*, 2009a). Ceci n'a pas été observé dans notre étude.

La sélection impulsive des actions inappropriées a été mise en lien avec l'activité cérébrale au niveau de la pré-AMS (Forstman *et al.*, 2008). Concernant la modalité de réponse oculaire, la sélection de l'action dépend également fortement de régions telles que l'AOF ou l'AOP. L'hypothèse principale expliquant la rapidité accrue des patients proposée par Briand *et al.* (2001), et qui pourrait également expliquer nos résultats, serait que l'orientation de l'attention spatiale chez les patients serait plus réflexe que chez les participants sains. Cette orientation réflexe pourrait être en lien avec un déséquilibre des voies de contrôle des mouvements oculaires résultant de la MP. En effet, comme précisé plus haut dans le premier point de cette discussion générale, il semble que deux voies permettraient le contrôle des mouvements oculaires. Une première voie, générant des réponses réflexes, aurait pour support une activité plutôt d'origine pariétale en lien direct avec le CS. Une seconde voie permettrait l'inhibition des saccades réflexes inappropriées et la sélection des mouvements pertinents et serait soutenue par un réseau cortico-sous-cortical frontal. Comme la MP est caractérisée notamment par la perturbation des réseaux cortico-sous-corticaux frontaux, nous supposons que cette perturbation altère le fonctionnement de l'inhibition des saccades réflexives inappropriées. L'inhibition devenant moins efficace, l'expression de la voie automatique serait surreprésentée.

Ce déséquilibre entre les deux voies, en faveur de la voie automatique, expliquerait la plus grande rapidité des patients ainsi que leur tendance à sélectionner les actions de manière plus impulsive.

Nos patients ayant été évalués avec leur traitement, il est important de discuter de l'effet de la dopathérapie sur le contrôle cognitif de l'action. D'après de récentes études, la présence ou non du traitement dopaminergique ne module pas la sélection impulsive des actions. En effet, van Wouwe *et al.* (2016) ainsi que Fluchère *et al.* (2015) ont proposé une Simon task à des patients parkinsoniens testé avec ou sans traitement dopaminergique. Les deux situations ont entraîné un taux d'erreurs rapides comparable. Une autre étude de Wylie *et al.* (2012) s'était intéressé spécifiquement aux agonistes dopaminergiques et n'a également montré aucun impact de ce traitement sur le taux d'erreurs impulsives. Cependant, ces études ayant été menée avec une version manuelle de la Simon Task, il serait intéressant d'étudier l'impact de la dopathérapie sur le contrôle cognitif des actions oculaires.

Nos résultats concernant l'inhibition sélective n'ont pas montré d'impact de la MP. Les patients ont exprimé une dynamique de l'inhibition sélective similaire aux participants sains comme observé avec les pentes des *delta plots*. Dans la littérature, l'impact de la MP sur la suppression des impulsions est toujours débattu. Certaines études ont montré que l'inhibition sélective est moins forte chez les patients parkinsoniens traités par dopathérapie (Wylie *et al.*, 2009b, 2010b ; Gauggel *et al.*, 2004 ; Obeso *et al.*, 2011). Cependant, une des hypothèses actuelles postule que le traitement dopaminergique normalise le contrôle inhibiteur déficient dans la maladie de Parkinson. Ainsi, van Wouwe *et al.* (2016) ont évalué les mêmes patients à deux reprises, une fois avec traitement dopaminergique et une fois sans. Les résultats de cette étude ont montré que les difficultés d'inhibition sélective observées sur la dernière pente des *delta plots* étaient corrigées par la dopathérapie. Les patients montraient dans ce cas des performances équivalentes aux participants sains. Dans le cadre de notre étude, nous postulons que l'absence d'impact de la maladie de Parkinson sur les capacités de contrôle inhibiteur résulte d'une normalisation du fonctionnement de ce processus par le traitement dopaminergique instauré.

Une seconde hypothèse explicative de cette absence d'effet de la maladie sur le contrôle inhibiteur provient de l'outil de mesure utilisé, à savoir, la réponse oculaire. Comme indiqué précédemment, les réponses oculaires sont plus rapides que les réponses manuelles. De plus, le modèle d'activation suppression suggère que plus les réponses sont lentes, plus il sera facile d'appliquer un contrôle inhibiteur efficace sur les activations automatiques. Or, nous remarquons que les *delta plots* issus de notre adaptation oculaire de la Simon task ont une

distribution de TR allant jusqu'à 600 ms alors que la majorité des études portant sur des Simon task manuelles rapportent des distributions allant jusqu'à 700 ms (van Wouwe *et al.*, 2016, 2014; Wylie *et al.*, 2010a, 2009a, 2009b). Il est donc possible que notre tâche ait généré des TR trop rapides ce qui empêcherait un engagement complet du processus d'inhibition sélective. Ceci poserait alors la question du fonctionnement des mécanismes du contrôle inhibiteur. L'inhibition sélective est-elle un processus fonctionnant de façon prototypique indépendamment du mode de réponse ou de la situation environnementale, ou bien un mécanisme plastique atteignant son efficacité maximale à des temps différents suivant le besoin ?

Parmi les traitements de la MP, la technique chirurgicale de SCP du NST s'avère très efficace sur les symptômes moteurs. Elle semble également influencer des aspects non-moteurs, ce qui est cohérent avec la place du NST dans les boucles cortico-sous-corticales. Plusieurs études se sont intéressées à l'effet de la SCP du NST sur certains aspects de la cognition, telle que l'inhibition. Bien que certaines études rapportent des résultats hétérogènes, la SCP du NST semble entraîner un déficit de contrôle inhibiteur (voir Jahanshahi *et al.*, 2014 pour une revue). A l'heure actuelle, peu d'études se sont intéressées à l'effet de la SCP sur le contrôle cognitif de l'action, notamment sur les variables proposées par le modèle d'activation-suppression. Wylie *et al.* (2010a) ont rapporté que la stimulation modulait à la fois la sélection impulsive des actions et l'inhibition sélective. Lorsque le stimulateur des patients était allumé, les patients parkinsoniens présentaient une augmentation du taux d'erreurs impulsives ainsi qu'une expression plus forte de l'inhibition sélective comparativement à la situation où leur stimulateur était éteint. Ainsi, les réponses des patients stimulés sont davantage capturées par les informations environnementales non pertinentes, mais leur suppression demandait un effort cognitif de contrôle moins important. Ces résultats indiquent que le NST joue un rôle central dans le contrôle cognitif de l'action. Ce rôle a par ailleurs été fortement appuyé par les études ayant enregistré des potentiels de champs locaux dans ce noyau et ayant détecté des activités spécifiques au cours de tâches d'inhibition (Alegre *et al.*, 2013 ; Benis *et al.*, 2014 ; Kühn *et al.*, 2005 ; Ray *et al.*, 2009).

Notre étude ne s'est pas concentrée sur l'effet seul de la stimulation électrique mais plutôt sur les performances des patients bénéficiant de SCP du NST et de leur traitement pharmacologique concomitant, de façon à évaluer l'impact global du traitement en condition thérapeutique optimale. Nous avons opté pour ce type de protocole afin d'évaluer le contrôle cognitif de l'action dans la « vraie vie » des patients stimulés. Nous n'avons pas retrouvé un taux d'erreurs impulsives plus important chez les patients stimulés comparativement à des

patients sous traitement pharmacologique classique, alors même que notre outil de mesure oculaire semble être plus sensible que l'outil manuel pour mesurer la sélection impulsive des actions. De même, aucune différence au niveau de l'inhibition sélective n'a été observée. Bien que ne pouvant pas conclure fermement sur une absence de différence, nos résultats suggèrent que les patients bénéficiant de la SCP du NST avaient un contrôle cognitif de l'action équivalent à celui des patients uniquement sous dopathérapie. Ainsi, il semble que l'effet de la stimulation observé lors d'études comparant des situations ON-OFF stimulation ne soit pas le même que lorsqu'une comparaison entre des patients avec et sans SCP chronique du NST est effectuée. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces résultats divergents. Premièrement, il est important de souligner que les patients non stimulés de notre étude avaient une MP globalement plus sévère que ceux bénéficiant de la SCP du NST. Ceci a pu générer une forte variabilité diminuant notre capacité à détecter un effet chez les patients stimulés contrairement à l'étude de Wylie *et al.* (2010). De plus, d'autres covariables ont pu impacter nos résultats, telles que le caractère uni- ou bilatéral de la stimulation et sa latéralité. Une autre hypothèse est que la différence ON-OFF observée dans la littérature ne soit que transitoire et proviendrait d'un effet aigu de l'interruption de la stimulation. La situation OFF pourrait par exemple entraîner une difficulté attentionnelle liée aux troubles moteurs. Il est également possible que l'interaction avec le traitement dopaminergique module l'effet ON-OFF observé.

4. Contrôle cognitif de l'action et impulsivité trait

Dans le cadre de l'évaluation du contrôle cognitif de l'action, il est souvent fait référence au terme d'impulsivité. Il est notamment commun de parler d'erreurs impulsives ou de sélection impulsive de l'action si l'on se reporte au modèle d'activation-suppression (van den Wildenberg *et al.*, 2010). L'impulsivité renvoie à un concept complexe comprenant divers aspects tels que la prise de risque, l'expression prématurée des actions ou encore la mauvaise planification des comportements (Robert *et al.*, 2009). Etant donné la variété de ses aspects, l'impulsivité peut être évaluée de différentes façons, que ce soit par des questionnaires mesurant un trait de personnalité, par des échelles cliniques, ou encore par des tâches expérimentales.

L'existence de liens entre ces différentes mesures font actuellement débat. Certaines études ont montré que les résultats de tâches expérimentales étaient liés à des échelles mesurant des traits d'impulsivité (Aichert *et al.*, 2012; Reynolds *et al.*, 2006 ; Shen *et al.*, 2014) alors que d'autres auteurs contestent cette possibilité (Cyder & Coskupinar, 2012). Des précisions concernant les potentiels liens entre les différentes mesures d'impulsivité sont nécessaires,

notamment dans le cadre de pathologies, telles que la MP, souvent associées à des comportements impulsifs (Robert *et al.*, 2009). Nos résultats concernant ce point ont montré qu'il existait un lien entre les variables proposées par le modèle d'activation-suppression et l'impulsivité comme trait de comportement mesurée par l'échelle BIS. Les patients qui avaient une impulsivité trait plus importante, montraient une sélection impulsive des actions plus forte ainsi qu'une inhibition sélective plus grande.

Nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation du modèle d'activation-suppression, donnant accès aux aspects dynamiques du contrôle cognitif de l'action, nous permettrait de mettre en évidence ce lien. En effet, l'analyse des distributions nous a donné accès aux réponses les plus rapides et les plus lentes, correspondant aux deux fenêtres temporelles cruciales pour les processus de sélection et d'inhibition des réponses impulsives. L'essentiel des études s'étant intéressées aux liens entre différentes mesures d'impulsivité ont mesuré un lien avec la moyenne des erreurs aux tâches expérimentales faites selon l'ensemble des temps de réaction. Il est donc possible que ce lien soit confiné aux essais les plus rapides ou les plus lents, ce qui pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats dans la littérature. De plus, étant donné que la version oculaire de la Simon task semble générer des réponses plus rapides que les versions manuelles, il est possible que ce lien soit propre à la mesure des mouvements oculaires.

Nos résultats nous permettent de suggérer l'existence d'un lien entre l'impulsivité trait et les capacités de contrôle cognitif de l'action. Cependant, nous n'avons trouvé ce lien que dans le groupe de patients atteints de la MP. Les patients ne différaient pas des participants sains du point de vue du questionnaire d'impulsivité trait mais seulement de par les résultats de la Simon task. Aucun élément ne nous permet donc pour le moment d'expliquer pourquoi cette relation serait limitée à la population parkinsonienne alors que des corrélations entre des tâches expérimentales et des questionnaires ont déjà été décrites chez des participants sains (Aichert *et al.*, 2012 ; Reynolds *et al.*, 2006). D'autres études seront de ce fait nécessaires afin de confirmer l'existence de lien et d'en préciser la nature.

5. Limites

L'ensemble de nos études a reposé sur l'utilisation d'une version oculaire de la Simon task. Bien que nos premiers résultats supportent l'hypothèse selon laquelle il existe des mécanismes communs concernant le contrôle cognitif de l'action pour les modalités oculaire et manuelle, les résultats de nos études pourraient en partie être spécifiques à notre tâche. Par exemple, l'effet de congruence que nous avons mesuré sur le taux d'erreur semble plus fort que ce qui est

habituellement rapporté dans la littérature (cf. première étude). De plus, l'étude des distributions des TR montrent que la Simon task oculaire entraîne des réponses plus rapides que les versions manuelles, notamment chez les patients atteints de la MP (cf. troisième étude). Une différence majeure avec les tâches manuelles pourrait être que la version oculaire entraînerait une sélection impulsive des actions plus importante. De plus, les réponses étant plus rapides lorsque le mode de réponse est oculaire plutôt que manuel, l'inhibition sélective n'aurait pas le temps de se mettre en place aussi efficacement qu'en situation manuelle. Il est possible que les réponses à cette version de la tâche soient plus dépendantes de l'activité pariétale et que de façon globale nous retrouvions des réponses plus rapides, et une difficulté plus importante à résoudre le conflit due à une sélection plus impulsive des actions. A l'inverse, les réponses les plus lentes au cours de notre tâche le sont moins que pour les versions manuelles. Ceci pourrait expliquer pourquoi nous n'avons pas retrouvé d'impact négatif de la MP sur l'inhibition sélective contrairement à ce qui est rapporté dans certaines études. Dans ce cas l'inhibition sélective ne serait pas totalement engagée, faute de temps pour permettre au processus de s'exprimer pleinement. Ainsi, il serait possible que cette version oculaire de la Simon task soit plus adaptée à l'évaluation de la sensibilité à la sélection impulsive des actions plutôt qu'à leur inhibition sélective. Ceci pose également la question du fonctionnement de l'inhibition sélective et de sa spécificité à un mode de réponse.

Un autre élément important pouvant être spécifique de notre tâche concerne l'allure des *delta plots*. En effet, une courbe décroissante de l'effet de congruence avec l'augmentation des TR semble limitée à certaines versions des tâches de conflit alors que toutes semblent nécessiter une suppression des réponses inappropriées. Par exemple, la flanker task ou la Stroop task génèrent des *delta plots* typiquement croissants. Ceci a amené certains auteurs à contester le fait que cette représentation pouvait refléter l'inhibition sélective des réponses inappropriées. Ces critiques se basent notamment sur le fait que des courbes décroissantes ont des caractéristiques statistiques spécifiques qui rendent difficiles les inférences sur ce qu'elles représentent. En effet, l'évolution négative des *delta plots* n'est pas en accord avec la relation linéaire positive qui existe classiquement entre la moyenne et l'écart-type des TR (Wagenmakers *et al.*, 2007). Dans le cas de *delta plots* décroissants, l'écart-type associé à la moyenne des TR congruents, qui est la moins importante, est plus grand que celui associé à la moyenne des TR non-congruents. Malgré les difficultés d'interprétation représentées par les *delta plots* à évolution croissante, de nombreux arguments, notamment électrophysiologiques, sont venus appuyer le lien entre la raideur de la pente des *delta plots* et la force de l'inhibition sélective. L'enregistrement EMG de l'activité des muscles responsables de l'appui sur les

boutons a notamment montré que la raideur de la dernière pente des *delta plots* était plus importante dans les essais contenant des erreurs partielles (Burle *et al.*, 2002). De plus, une étude récente de Burle *et al.* (2014) a rapporté qu'une évolution décroissante de l'effet de congruence pouvait être observée dans une Eriksen flanker task en se concentrant sur les essais contenant des erreurs partielles. Mais encore, un récent modèle de diffusion, basé également sur l'existence de deux voies automatique et contrôlée, rend compte des variations de forme des *delta plots* (Ulrich *et al.*, 2015). Les auteurs de ce modèle proposent que la forme de la courbe delta dépendrait de la vitesse à laquelle l'activation automatique par la dimension non pertinente du stimulus atteindrait son maximum. Si elle atteint son maximum rapidement, la fonction sera décroissante alors qu'elle sera croissante si le maximum est atteint plus tardivement. Dans le cas où l'activation automatique la plus forte se fait selon un temps intermédiaire, la courbe delta augmenterait premièrement puis diminuerait. Ces prédictions sont en accord avec notre hypothèse selon laquelle une version oculaire de la Simon task entraînerait une sélection impulsive plus importante. Ceci expliquerait le caractère décroissant des *delta plots* observé dans nos études.

Un point important concernant les travaux présentés dans ce manuscrit concerne les populations étudiées. En effet, bien que portant sur l'impact de la MP et de ses traitements sur le contrôle cognitif de l'action, nos conclusions sont limitées par les caractéristiques de nos populations d'intérêt. La comparaison entre participants sains et patients atteints de la MP sous traitement d'une part, et celle réalisée entre des patients sous traitement médicamenteux et des patients bénéficiant de SCP du NST d'autre part, limite nos conclusions. En effet, l'impact spécifique de la MP et du traitement proposé ne peuvent être pleinement dissociés. Les différences observées au cours de nos études proviennent nécessairement de la combinaison de différents facteurs. Cependant, nos résultats peuvent avoir un impact clinique important. En effet, nos mesures ont été obtenues chez des patients en situation de vie habituelle. Ils étaient testés en condition ON traitement et donc dans leur état moteur le plus optimal possible. Nos résultats comparant les patients sous traitement médicamenteux classiques rapportent, dans ces conditions optimales, des difficultés de contrôle cognitif de l'action. Ceci suggère donc un dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales pouvant avoir des conséquences cognitives importantes même chez les patients traités, notamment concernant les réponses impulsives. Les différents éléments présentés dans ce travail de thèse permettent donc de suggérer des points de discussion importants tant d'un point de vue clinique que fondamental.

6. Perspectives

Dans le but d'approfondir les résultats des différentes études présentées dans ce manuscrit, plusieurs perspectives peuvent être proposées. Premièrement, il paraît important de préciser les spécificités de notre adaptation oculaire de la Simon task par rapport aux tâches manuelles classiques. Une comparaison directe des résultats de cette tâche dans les deux modalités de réponses selon le modèle d'activation-suppression nous permettrait de vérifier plusieurs éléments. Nous pourrions notamment comparer l'étendue des distributions des TR, vérifier que les réponses sont plus rapides dans la modalité oculaire et comparer la sélection et l'inhibition sélective des réponses impulsives. Ce type de résultat serait très important afin de définir le champ d'application d'une telle tâche. Par exemple, si effectivement la modalité oculaire entraîne une activation automatique plus forte, elle pourrait être très utile dans le cadre de l'étude des réponses impulsives. A l'inverse, si les réponses à cette tâche sont trop rapides pour permettre au mécanisme d'inhibition d'être engagé complètement, elle serait moins indiquée pour évaluer la suppression et il faudrait lui préférer une tâche manuelle.

En lien avec la première perspective, il serait également intéressant de mesurer l'activité cérébrale de façon concomitante aux tâches manuelle et oculaire. Ceci permettrait de vérifier notre hypothèse selon laquelle la modalité oculaire dépendrait plus de l'activité pariétale qui entrainerait des réponses plus rapides. Dans ce sens il serait très intéressant de disposer à la fois de données d'imagerie métabolique et d'activité électrophysiologique. Ce type d'étude serait d'autant plus intéressante à mener auprès de patients atteints de la MP étant donné les résultats de notre étude montrant des réponses plus rapides et plus erronées chez les patients. Nous pourrions ainsi tester notre hypothèse selon laquelle un déséquilibre entre les voies contrôlée et automatique, dépendant respectivement de l'activité frontale et pariétale, a lieu dans la MP et conduit des réponses plus impulsives.

D'autres aspects pourraient faire l'objet de futures investigations dans le but de préciser l'impact de la MP et de ses traitements. Par exemple, il serait important de mener des protocoles ON/OFF et pré-post traitement notamment en ce qui concerne la SCP du NST afin d'en préciser l'action. De plus, si la plupart des traitements ont fait l'objet d'étude sur le contrôle cognitif de l'action, et plus globalement sur les fonctions non-motrices, l'impact de certains modes de traitement n'a été que peu étudié. C'est par exemple le cas de la stimulation dopaminergique continue par pompe à apomorphine, qui peut être proposée comme une alternative à la SCP du NST. Ce traitement consiste en l'apport continu d'un agoniste dopaminergique, l'apomorphine, par infusion sous cutanée. Ce type de traitement permet notamment de

s'affranchir des effets de début et de fin de dose observés lors de thérapies médicamenteuses classique et donc de rester le plus possible dans la fenêtre thérapeutique idéale. Il serait très intéressant d'étudier l'impact d'un tel traitement sur les aspects cognitifs et notamment sur le contrôle cognitif de l'action.

Une perspective importante soulevée par notre troisième étude est la définition de la nature des liens entre les différents types d'impulsivité et leur importance clinique. En effet, nos résultats ont montré l'existence d'un lien entre traits d'impulsivité mesurés par une échelle et réponses impulsives en tâche de conflit. L'impulsivité accompagne souvent la MP et peut avoir des conséquences sociales importantes, notamment pour les patients atteints de troubles de contrôle des impulsions qui peuvent présenter des symptômes majeurs tels que le jeu pathologique ou l'hypersexualité. D'autres études seront nécessaires afin d'évaluer de façon standardisée les liens entre ces symptômes et d'autres mesures d'impulsivités, qu'elles soient cognitives ou psychopathologiques. Il pourrait être très important de disposer par exemple d'un marqueur précoce d'impulsivité cognitive qui permettrait de prédire la réaction à certains traitements comme les agonistes dopaminergiques et la SCP du NST qui sont associés à l'apparition de comportements impulsifs. Ce type de perspective renvoie également à l'importance de définir ce qu'un trouble de contrôle cognitif de l'action peut signifier pour un patient atteint de la MP. Il serait important de préciser si un tel trouble a un réel impact sur la qualité de vie des patients, ou encore s'il a un impact sur des activités pour laquelle la prise de décision peut être importante et où résister à un conflit peut s'avérer majeur, comme dans la conduite automobile ou une dans le cadre d'une décision financière.

CONCLUSION

Ce travail de thèse d'Université avait pour objectif de préciser l'impact de la maladie de Parkinson et de ses traitements sur le contrôle cognitif de l'action. Nous avons choisi d'étudier ce processus par la modalité de réponse oculaire étant donné que cette dernière semblait entraîner une activation automatique plus forte et plus rapide des réponses inappropriées. Pour cela nous avons créé une Simon task oculaire et avons vérifié que le modèle d'activation-suppression s'applique à cette modalité de réponse. Nous avons également montré que les processus impliqués dans le contrôle cognitif de l'action sont sensibles au développement normal. En effet, par comparaison aux jeunes adultes, les adultes d'âge moyen présentaient une sélection plus impulsive des réponses mais également une possible inhibition sélective plus efficace. D'autre part, l'application de notre outil associé au modèle d'activation-suppression auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson a confirmé la présence d'une altération du contrôle cognitif de l'action associée à cette pathologie. Cet effet de la maladie s'est traduit par une rapidité accrue et un taux d'erreurs impulsives majoré en comparaison à un groupe contrôle de participants sains. Nous proposons que la perturbation des boucles cortico-sous-corticales par la maladie de Parkinson soit à l'origine d'une réorientation réflexe de l'attention responsable d'une sélection plus impulsive des actions. De plus, nous avons observé que la sélection impulsive des actions, ainsi que l'efficacité de l'inhibition sélective était corrélée aux traits de personnalité impulsifs des patients. Les patients montrant un trait de personnalité plus impulsifs étaient ceux dont la sélection des actions était la plus impulsive, mais également dont l'inhibition sélective la plus efficace. Nous suggérons qu'il existe un lien entre différents types d'impulsivité dans la maladie de Parkinson. Cependant, de futures études sont nécessaires afin d'en préciser la nature et ce qu'il implique d'un point de vue clinique. Finalement nous sommes intéressés à l'impact de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique sur le contrôle cognitif de l'action. Nous n'avons pas observé de différences entre des patients bénéficiant de ce traitement chirurgical et des patients sous traitements médicamenteux classiques.

Les résultats de ce travail de thèse d'Université ouvrent de nombreuses perspectives de recherches, à la fois fondamentales et à portée clinique, dans le but d'affiner notre compréhension des mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant le contrôle cognitif de l'action et l'impact de la maladie de Parkinson.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aarts, E., van Holstein, M., & Cools, R. (2011). Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition. *Frontiers in Psychology*, 2, 163. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00163>
- Adam, J. J., van Houdt, H., Scholtissen, B., Visser-Vandewalle, V., Winogrodzka, A., & Duits, A. (2011). Executive control in Parkinson's disease: effects of dopaminergic medication and deep brain stimulation on anti-cue keypress performance. *Neuroscience Letters*, 500(2), 113–117. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.06.016>
- Aichert, D. S., Wöstmann, N. M., Costa, A., Macare, C., Wenig, J. R., Möller, H.-J., ... Ettinger, U. (2012). Associations between trait impulsivity and prepotent response inhibition. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(10), 1016–1032. <http://doi.org/10.1080/13803395.2012.706261>
- Alegre, M., Lopez-Azcarate, J., Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M. C., Valencia, M., ... Obeso, J. A. (2013). The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 239, 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.027>
- 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. <http://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Allam, M. F., Campbell, M. J., Hofman, A., Del Castillo, A. S., & Fernández-Crehuet Navajas, R. (2004). Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Movement Disorders*, 19(6), 614–621.
- Antoniades, C. A., Bogacz, R., Kennard, C., FitzGerald, J. J., Aziz, T., & Green, A. L. (2014). Deep brain stimulation abolishes slowing of reactions to unlikely stimuli. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(33), 10844–10852. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1065-14.2014>
- Argiolas, A., & Hedlund, H. (2001). The pharmacology and clinical pharmacokinetics of apomorphine SL. *BJU International*, 88 Suppl 3, 18–21.
- Aron, A. R., Durston, S., Eagle, D. M., Logan, G. D., Stinear, C. M., & Stuphorn, V. (2007). Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(44), 11860–11864. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3644-07.2007>
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6(2), 115–116.
- 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*, 26(9), 2424–2433.

- 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.
- Ascherio, A., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E. J., McCullough, M. L., Calle, E. E., Rodriguez, C., & Thun, M. J. (2004). Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *American Journal of Epidemiology*, 160(10), 977–984.
- Autere, J. M., Moilanen, J. S., Myllylä, V. V., & Majamaa, K. (2000). Familial aggregation of Parkinson's disease in a Finnish population. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(1), 107–109.
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., ... others. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Annals of Neurology*, 66(6), 817–824.
- Band, G. P., Ridderinkhof, K. R., & van der Molen, M. W. (2003). Speed-accuracy modulation in case of conflict: the roles of activation and inhibition. *Psychological Research*, 67(4), 266–279.
- Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S., Christensen, R. H. B., Singmann, H., & Dai, B. (2014). lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4 (Version 1.1-7). Retrieved from <http://cran.r-project.org/web/packages/lme4/index.html>
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.070>
- Beste, C., Dziobek, I., Hielscher, H., Willemsen, R., & Falkenstein, M. (2009). Effects of stimulus-response compatibility on inhibitory processes in Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 29(4), 855–860. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06621.x>
- Bialystok, E., Craik, F. I., Klein, R., & Viswanathan, M. (2004). Bilingualism, aging, and cognitive control: evidence from the Simon task. *Psychology and Aging*, 19(2), 290.
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B., ... Mattay, V. S. (2006). Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *The European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1658–1664. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04680.x>
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2005). Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 967–975. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.08.010>
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402(6758), 179–181.

- Boucher, L., Stuphorn, V., Logan, G. D., Schall, J. D., & Palmeri, T. J. (2007). Stopping eye and hand movements: are the processes independent? *Perception & Psychophysics*, 69(5), 785–801.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
- Briand, K. A., Hening, W., Poizner, H., & Sereno, A. B. (2001). Automatic orienting of visuospatial attention in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39(11), 1240–1249.
- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kostelijk, L., Lam, T., Stoop, N., ... others. (2012). The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PloS One*, 7(5), e36781.
- Burle, B., Allain, S., Vidal, F., & Hasbroucq, T. (2005). Sequential compatibility effects and cognitive control: does conflict really matter? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 31(4), 831.
- Burle, B., Possamaï, C.-A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in the Simon effect: an electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, 66(4), 324–336. <http://doi.org/10.1007/s00426-002-0105-6>
- Burle, B., Spieser, L., Servant, M., & Hasbroucq, T. (2014). Distributional reaction time properties in the Eriksen task: marked differences or hidden similarities with the Simon task? *Psychonomic Bulletin & Review*, 21(4), 1003–1010.
- Burle, B., Van den Wildenberg, W. P., Spieser, L., & Ridderinkhof, K. R. (2016). Preventing (impulsive) errors: Electrophysiological evidence for online inhibitory control over incorrect responses. *Psychophysiology*. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/psyp.12647/full>
- Burle, B., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dynamics of facilitation and interference in cue-priming and Simon tasks. *European Journal of Cognitive Psychology*, 17(5), 619–641.
- Burle, B., Vidal, F., Tandonnet, C., & Hasbroucq, T. (2004). Physiological evidence for response inhibition in choice reaction time tasks. *Brain and Cognition*, 56(2), 153–164.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85.
- Cagigas, X. E., Filoteo, J. V., Stricker, J. L., Rilling, L. M., & Friedrich, F. J. (2007). Flanker compatibility effects in patients with Parkinson's disease: impact of target onset delay and trial-by-trial stimulus variation. *Brain and Cognition*, 63(3), 247–259. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.09.002>
- Cameron, I. G., Watanabe, M., Pari, G., & Munoz, D. P. (2010). Executive impairment in Parkinson's disease: response automaticity and task switching. *Neuropsychologia*, 48(7), 1948–1957.

- Campbell, M. C., Karimi, M., Weaver, P. M., Wu, J., Perantie, D. C., Golchin, N. A., ... Hershey, T. (2008). Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease. *Neuropsychologia*, 46(13), 3162–3169.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(4), 1944–1948.
- Castel, A. D., Balota, D. A., Hutchison, K. A., Logan, J. M., & Yap, M. J. (2007). Spatial attention and response control in healthy younger and older adults and individuals with Alzheimer’s disease: evidence for disproportionate selection impairments in the Simon task. *Neuropsychology*, 21(2), 170.
- Caswell, A. J., Bond, R., Duka, T., & Morgan, M. J. (2015). Further evidence of the heterogeneous nature of impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 76, 68–74.
- 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. *J. Cognitive Neuroscience*, 18(3), 444–455. <http://doi.org/10.1162/089892906775990606>
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., ... Olanow, C. W. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson’s disease: the NMSQuest study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(7), 916–923. <http://doi.org/10.1002/mds.20844>
- Cools, R., & D’Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113–125. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson’s disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 (Pt 3), 517–529.
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (1994). Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *Journal of Neurophysiology*, 71(3), 1281–1284.
- Cyders, M. A., & Coskunpinar, A. (2012). The relationship between self-report and lab task conceptualizations of impulsivity. *Journal of Research in Personality*, 46(1), 121–124.
- Davelaar, E. J., & Stevens, J. (2009). Sequential dependencies in the Eriksen flanker task: A direct comparison of two competing accounts. *Psychonomic Bulletin & Review*, 16(1), 121–126.
- De Boer, C., Pel, J. J. M., van den Dorpel, J. J. A., Boon, A. J. W., & van der Steen, J. (2014). Behavioral inhibition errors in Parkinson’s disease tested using an antisaccade and antitapping task. *Journal of Parkinson’s Disease*, 4(4), 599–608. <http://doi.org/10.3233/JPD-140401>

- De Jong, R., Liang, C.-C., & Lauber, E. (1994). Conditional and unconditional automaticity: a dual-process model of effects of spatial stimulus-response correspondence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(4), 731.
- Defebvre, L., & Vérin, M. (2015). *La maladie de Parkinson*. Masson.
- Deiber, M. P., Passingham, R. E., Colebatch, J. G., Friston, K. J., Nixon, P. D., & Frackowiak, R. S. (1991). Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, 84(2), 393–402.
- Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Bohl, J. R. E., & Braak, H. (2002). Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61(5), 413–426.
- Derrfuss, J., Brass, M., & Von Cramon, D. Y. (2004). Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *Neuroimage*, 23(2), 604–612.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., ... Voges, J. (2006). A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 896–908. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa060281>
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Drapier, D., Drapier, S., Sauleau, P., Derkinderen, P., Damier, P., Allain, H., ... Millet, B. (2006). Pathological gambling secondary to dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Psychiatry Research*, 144(2), 241–244.
- 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 Part 2), 1423–1430.
- Duchek, J. M., Balota, D. A., Tse, C.-S., Holtzman, D. M., Fagan, A. M., & Goate, A. M. (2009). The utility of intraindividual variability in selective attention tasks as an early marker for Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 23(6), 746.
- 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. <http://doi.org/10.1002/mds.25311>
- Dujardin, K., Moonen, A. J. H., Behal, H., Defebvre, L., Duhamel, A., Duits, A. A., ... Leentjens, A. F. G. (2015). Cognitive disorders in Parkinson's disease: Confirmation of a spectrum of severity. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(11), 1299–1305. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.032>
- Dunnett, S.B. (2005). *Handbook of chemical neuroanatomy, volume 21 : Dopamine*.

- 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. http://doi.org/10.1162/jocn_a_00421
- Durston, S., Davidson, M. C., Thomas, K. M., Worden, M. S., Tottenham, N., Martinez, A., ... Casey, B. J. (2003). Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event-related fMRI. *NeuroImage*, 20(4), 2135–2141.
- Eagle, D. M., & Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(1), 50–72. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.003>
- Egner, T., Delano, M., & Hirsch, J. (2007). Separate conflict-specific cognitive control mechanisms in the human brain. *NeuroImage*, 35(2), 940–948. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.061>
- Eimer, M. (1999). Facilitatory and inhibitory effects of masked prime stimuli on motor activation and behavioural performance. *Acta Psychologica*, 101(2), 293–313.
- Eimer, M., & Schlaghecken, F. (1998). Effects of masked stimuli on motor activation: behavioral and electrophysiological evidence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 24(6), 1737.
- Eimer, M., & Schlaghecken, F. (2001). Response facilitation and inhibition in manual, vocal, and oculomotor performance: Evidence for a modality-unspecific mechanism. *Journal of Motor Behavior*, 33(1), 16–26.
- 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.
- Eriksen, C. W., Coles, M. G., Morris, L. R., & O'hara, W. P. (1985). An electromyographic examination of response competition. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 23(3), 165–168.
- Falkenstein, M., Willemsen, R., Hohnsbein, J., & Hielscher, H. (2006). Effects of stimulus-response compatibility in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis. *Journal of Neural Transmission*, 113(10), 1449–1462.
- Fera, F., Nicoletti, G., Cerasa, A., Romeo, N., Gallo, O., Gioia, M. C., ... Quattrone, A. (2007). Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 74(1-3), 75–83. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.05.009>
- Fielding, J., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., Millist, L., & White, O. (2005). No sequence dependent modulation of the Simon effect in Parkinson's disease. *Cognitive Brain Research*, 25(1), 251–260.
- Fitts, P. M., & Deininger, R. L. (1954). SR compatibility: correspondence among paired elements within stimulus and response codes. *Journal of Experimental Psychology*, 48(6), 483.

- Floden, D., & Stuss, D. T. (2006). Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(11), 1843–1849. <http://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.11.1843>
- Fluchère, F., Deveaux, M., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W. P., Witjas, T., ... Hasbroucq, T. (2015). Dopa therapy and action impulsivity: subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, 232(10), 1735–1746.
- Forstmann, B. U., Jahfari, S., Scholte, H. S., Wolfensteller, U., van den Wildenberg, W. P., & Ridderinkhof, K. R. (2008). Function and structure of the right inferior frontal cortex predict individual differences in response inhibition: a model-based approach. *The Journal of Neuroscience*, 28(39), 9790–9796.
- Forstmann, B., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. (2008). Neural mechanisms, temporal dynamics, and individual differences in interference control. *Cognitive Neuroscience, Journal of*, 20(10), 1854–1865.
- 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. <http://doi.org/10.1126/science.1146157>
- 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.
- Gaymard, B. (2012). Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Revue Neurologique*, 168(10), 734–740. <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.07.016>
- Germain, S., & Collette, F. (2008). Dissociation of perceptual and motor inhibitory processes in young and elderly participants using the Simon task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(06), 1014–1021.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1992). Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *Journal of Experimental Psychology: General*, 121(4), 480.
- Green, N., Bogacz, R., Huebl, J., Beyer, A.-K., Kühn, A. A., & Heekeren, H. R. (2013). Reduction of influence of task difficulty on perceptual decision making by STN deep brain stimulation. *Current Biology: CB*, 23(17), 1681–1684. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.001>
- Grèzes, J., & Decety, J. (2002). Does visual perception of object afford action? Evidence from a neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 40(2), 212–222.
- Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). Move over anova: Progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the archives of general psychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 61(3), 310–317.
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 317–330.

- Hasbroucq, T., Akamatsu, M., Burle, B., Bonnet, M., & Possamaï, C.-A. (2000). Changes in spinal excitability during choice reaction time: the H reflex as a probe of information transmission. *Psychophysiology*, 37(03), 385–393.
- Hasbroucq, T., Burle, B., Akamatsu, M., Vidal, F., & Possamaï, C.-A. (2001). An electromyographic investigation of the effect of stimulus–response mapping on choice reaction time. *Psychophysiology*, 38(01), 157–162.
- Hazeltine, E., Bunge, S. A., Scanlon, M. D., & Gabrieli, J. D. E. (2003). Material-dependent and material-independent selection processes in the frontal and parietal lobes: an event-related fMRI investigation of response competition. *Neuropsychologia*, 41(9), 1208–1217.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., ... Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 14(4), 410–423.
- Hedge, A., & Marsh, N. W. A. (1975). The effect of irrelevant spatial correspondences on two-choice response-time. *Acta Psychologica*, 39(6), 427–439.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10(4), 608–622. <http://doi.org/10.1017/S1355617704104141>
- Hershey, T., Revilla, F. J., Wernle, A., Gibson, P. S., Dowling, J. L., & Perlmuter, J. S. (2004). Stimulation of STN impairs aspects of cognitive control in PD. *Neurology*, 62(7), 1110–1114.
- Hester, R., Fassbender, C., & Garavan, H. (2004). Individual differences in error processing: a review and reanalysis of three event-related fMRI studies using the GO/NOGO task. *Cerebral Cortex*, 14(9), 986–994.
- Hommel, B. (1994). Spontaneous decay of response-code activation. *Psychological Research*, 56(4), 261–268.
- Hommel, B. (2011). The Simon effect as tool and heuristic. *Acta Psychologica*, 136(2), 189–202.
- Hood, A. J., Amador, S. C., Cain, A. E., Briand, K. A., Al-Refai, A. H., Schiess, M. C., & Sereno, A. B. (2007). Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(6), 565–570.
- Houvenaghel, J.-F., Le Jeune, F., Dondaine, T., Esquevin, A., Robert, G. H., Péron, J., ... others. (2015). Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? *PloS One*, 10(10), e0140083.
- Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 42(6), 1142–1146.

- Husain, M., Parton, A., Hodgson, T. L., Mort, D., & Rees, G. (2003). Self-control during response conflict by human supplementary eye field. *Nature Neuroscience*, 6(2), 117–118. <http://doi.org/10.1038/nn1005>
- Iacoboni, M., Woods, R. P., & Mazziotta, J. C. (1996). Brain-behavior relationships: evidence from practice effects in spatial stimulus-response compatibility. *Journal of Neurophysiology*, 76(1), 321–331.
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2007). Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature Neuroscience*, 10(2), 240–248. <http://doi.org/10.1038/nn1830>
- Iversen, S. D., & Mishkin, M. (1970). Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Experimental Brain Research*, 11(4), 376–386.
- 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. Retrieved from https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=2F3XCQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA443&dq=Effects+of+deep+brain+stimulation+of+the+subthalamic+nucleus+on+inhibitory+and+executive+control&ots=5pH11BeBC4&sig=V_rbwYAP9TKPrGPXU-Mp6cshN9U
- Jahanshahi, M., Ardouin, C. M. A., Brown, R. G., Rothwell, J. C., Obeso, J., Albanese, A., ... Limousin-Dowsey, P. (2000). The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*, 123(6), 1142–1154. <http://doi.org/10.1093/brain/123.6.1142>
- Jin, Y., Olk, B., & Hilgetag, C. C. (2010). Contributions of human parietal and frontal cortices to attentional control during conflict resolution: a 1-Hz offline rTMS study. *Experimental Brain Research*, 205(1), 131–138.
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., & Facal, D. (2008). Cognitive interference and aging: Insights from a spatial stimulus–response consistency task. *Acta Psychologica*, 127(2), 237–246.
- 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. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5660), 1023–1026. <http://doi.org/10.1126/science.1089910>
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility—a model and taxonomy. *Psychological Review*, 97(2), 253.
- Kornblum, S., & Lee, J.-W. (1995). Stimulus-response compatibility with relevant and irrelevant stimulus dimensions that do and do not overlap with the response. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21(4), 855.

- Kubo-Kawai, N., & Kawai, N. (2010). Elimination of the enhanced Simon effect for older adults in a three-choice situation: Ageing and the Simon effect in a go/no-go Simon task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(3), 452–464.
- Kühn, A. A., Hariz, M. I., Silberstein, P., Tisch, S., Kupsch, A., Schneider, G.-H., ... Brown, P. (2005). Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. *Neurology*, 65(5), 707–713.
- Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P., & Passingham, R. E. (2004). Attention to intention. *Science*, 303(5661), 1208–1210.
- Lee, S. S., Wild, K., Hollnagel, C., & Grafman, J. (1999). Selective visual attention in patients with frontal lobe lesions or Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 37(5), 595–604.
- Leigh, R. J., & Zee, D. S. (1999). *The neurology of eye movements* (Vol. 90). Oxford University Press New York. Retrieved from <http://www.ofalmo.com/se/archivos/maquetas/5/34C7D31D-ED18-1669-3B1D-00001D182185/articulo.html>
- Leung, H.-C., & Cai, W. (2007). Common and differential ventrolateral prefrontal activity during inhibition of hand and eye movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(37), 9893–9900. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2837-07.2007>
- Leuthold, H. (2011). The Simon effect in cognitive electrophysiology: a short review. *Acta Psychologica*, 136(2), 203–211.
- LeWitt, P. A. (2004). Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism. *Neurology*, 62(6 Suppl 4), S8–11.
- Li, C. R., Huang, C., Constable, R. T., & Sinha, R. (2006). Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(1), 186–192. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3741-05.2006>
- Logan, G. D., & Irwin, D. E. (2000). Don't look! Don't touch! Inhibitory control of eye and hand movements. *Psychonomic Bulletin & Review*, 7(1), 107–112.
- 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.
- Low, K. A., Miller, J., & Vierck, E. (2002). Response slowing in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis of premotor and motor processes. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 9), 1980–1994.
- Lu, C.-H., & Proctor, R. W. (1995). The influence of irrelevant location information on performance: A review of the Simon and spatial Stroop effects. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2(2), 174–207.
- Lustig, C., & Jantz, T. (2015). Questions of age differences in interference control: When and how, not if? *Brain Research*, 1612, 59–69. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.024>

- Mackie, M.-A., Van Dam, N. T., & Fan, J. (2013). Cognitive control and attentional functions. *Brain and Cognition*, 82(3), 301–312.
- Martikainen, K. K., Luukkaala, T. H., & Marttila, R. J. (2006). Parkinson's disease and working capacity. *Movement Disorders*, 21(12), 2187–2191.
- Massano, J., & Garrett, C. (2012). Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: a clinical review. *Cognitive Impairment and Dementia—an Update*, 64.
- Milham, M. P., Banich, M. T., Webb, A., Barad, V., Cohen, N. J., Wszalek, T., & Kramer, A. F. (2001). The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Cognitive Brain Research*, 12(3), 467–473.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202.
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 218–228.
- Mushtaq, F., Bland, A. R., & Schaefer, A. (2011). Uncertainty and cognitive control. *Frontiers in Psychology*, 2, 249. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00249>
- Nachev, P., Rees, G., Parton, A., Kennard, C., & Husain, M. (2005). Volition and conflict in human medial frontal cortex. *Current Biology: CB*, 15(2), 122–128. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.006>
- Nachev, P., Wydell, H., O'Neill, K., Husain, M., & Kennard, C. (2007). The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage*, 36(3-3), T155–T163. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.034>
- 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.
- Nyström, M., & Holmqvist, K. (2010). An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data. *Behavior Research Methods*, 42(1), 188–204.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M. L., Álvarez, M., Álvarez, L., ... Jahanshahi, M. (2011). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 212(3), 371–384. <http://doi.org/10.1007/s00221-011-2736-6>
- Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(16), 1529–1538.
- Osman, A., Bashore, T. R., Coles, M. G., Donchin, E., & Meyer, D. E. (1992). On the transmission of partial information: Inferences from movement-related brain potentials. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18(1), 217.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173.

- 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. *The Lancet. Neurology*, 5(7), 578–588. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70475-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70475-6)
- Perales, J. C., Verdejo-García, A., Moya, M., Lozano, Ó., & Pérez-García, M. (2009). Bright and dark sides of impulsivity: Performance of women with high and low trait impulsivity on neuropsychological tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(8), 927–944. <http://doi.org/10.1080/13803390902758793>
- Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M.-J., Ramirez-Ruiz, B., Bargalló, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(8), 1193–1199. <http://doi.org/10.1002/mds.22560>
- Péron, J., Biseul, I., Leray, E., Vicente, S., Le Jeune, F., Drapier, S., ... Vérin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects fear and sadness recognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24(1), 1.
- Perry, E. K., McKeith, I., Thompson, P., Marshall, E., Kerwin, J., Jabeen, S., ... Irving, D. (1991). Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640, 197–202.
- Peterson, B. S., Kane, M. J., Alexander, G. M., Lacadie, C., Skudlarski, P., Leung, H. C., ... Gore, J. C. (2002). An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 13(3), 427–440.
- 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. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhk031>
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., & Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain: A Journal of Neurology*, 114 (Pt 3), 1473–1485.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Müri, R., & Vermersch, A.-I. (1995). Cortical control of saccades. *Annals of Neurology*, 37(5), 557–567.
- Posner, M. I., & Snyder, C. R. R. (1975). Attention and cognitive control. In R. L. Solso (Ed.), *Information Processing and Cognition: The Loyola Symposium*. Lawrence Erlbaum.
- Praamstra, P., Plat, E. M., Meyer, A. S., & Horstink, M. W. (1999). Motor cortex activation in Parkinson's disease: dissociation of electrocortical and peripheral measures of response generation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 14(5), 790–799.
- Praamstra, P., Stegeman, D. F., Cools, A. R., & Horstink, M. W. (1998). Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease. Evidence from movement-related potentials. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 1), 167–177.

- Priyadarshi, A., Khuder, S., Schaub, E., Shrivastava, S. (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*, 21(4), 435–440.
- Proctor, R. W., Miles, J. D., & Baroni, G. (2011). Reaction time distribution analysis of spatial correspondence effects. *Psychonomic Bulletin & Review*, 18(2), 242–266. <http://doi.org/10.3758/s13423-011-0053-5>
- Proctor, R. W., Pick, D. F., Vu, K.-P. L., & Anderson, R. E. (2005). The enhanced Simon effect for older adults is reduced when the irrelevant location information is conveyed by an accessory stimulus. *Acta Psychologica*, 119(1), 21–40.
- Purves, D. (2011). *Neuroscience* ; 3rd Edition.
- Ratcliff, R. (1979). Group reaction time distributions and an analysis of distribution statistics. *Psychological Bulletin*, 86(3), 446.
- Ray, N. J., Jenkinson, N., Brittain, J., Holland, P., Joint, C., Nandi, D., ... Aziz, T. Z. (2009). The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(13), 2828–2834. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.011>
- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. Retrieved from <http://doi.apa.org/psycinfo/2000-07017-001>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991), 15(11), 1676–1689. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), 1009–1023.
- 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.
- Richards, M., Cote, L. J., & Stern, Y. (1993). Executive function in Parkinson's disease: set-shifting or set-maintenance? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(2), 266–279. <http://doi.org/10.1080/01688639308402562>
- Ridderinkhof, K. R., & others. (2002). Activation and suppression in conflict tasks: Empirical clarification through distributional analyses. Retrieved from <http://dare.uva.nl/record/1/419995>
- Ridderinkhof, K. R., Van Den Wildenberg, W. P., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56(2), 129–140.
- Ridderinkhof, K. R., van der Molen, M. W., & Bashore, T. R. (1995). Limits on the application of additive factors logic: Violations of stage robustness suggest a dual-process

- architecture to explain flanker effects on target processing. *Acta Psychologica*, 90(1), 29–48.
- Ridderinkhof, R. K. (2002). Micro- and macro-adjustments of task set: Activation and suppression in conflict tasks. *Psychological Research*, 66(4), 312–323.
- Rivaud-Péchoux, S., Vidailhet, M., Brandel, J. P., & Gaymard, B. (2007). Mixing pro- and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 1), 256–264. <http://doi.org/10.1093/brain/awl315>
- Robert, G., Drapier, D., Verin, M., Millet, B., Azulay, J.-P., & Blin, O. (2009). Cognitive impulsivity in Parkinson's disease patients: assessment and pathophysiology. *Movement Disorders*, 24(16), 2316–2327.
- 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.
- 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.
- Sakagami, M., Tsutsui Ki, null, Lauwereyns, J., Koizumi, M., Kobayashi, S., & Hikosaka, O. (2001). A code for behavioral inhibition on the basis of color, but not motion, in ventrolateral prefrontal cortex of macaque monkey. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(13), 4801–4808.
- Salami, A., Rieckmann, A., Fischer, H., & Bäckman, L. (2014). A multivariate analysis of age-related differences in functional networks supporting conflict resolution. *NeuroImage*, 86, 150–163. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.002>
- Salthouse, T. A. (2010). Is flanker-based inhibition related to age? Identifying specific influences of individual differences on neurocognitive variables. *Brain and Cognition*, 73(1), 51–61.
- Sasaki, K., Gemba, H., & Tsujimoto, T. (1989). Suppression of visually initiated hand movement by stimulation of the prefrontal cortex in the monkey. *Brain Research*, 495(1), 100–107.
- Schiff, S., Bardi, L., Basso, D., & Mapelli, D. (2011). Timing spatial conflict within the parietal cortex: a TMS study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 3998–4007. http://doi.org/10.1162/jocn_a_00080
- Schlaghecken, F., Birak, K. S., & Maylor, E. A. (2011). Inhibitory motor control in old age: evidence for de-automatization? *Frontiers in Psychology*, 2. Retrieved from <http://wrap.warwick.ac.uk/35886/>
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(3), 308–312.
- Sereno, A. B., & Holzman, P. S. (1996). Spatial selective attention in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *Schizophrenia Research*, 20(1-2), 33–50.

- Shen, I.-H., Lee, D.-S., & Chen, C. (2014). The role of trait impulsivity in response inhibition: Event-related potentials in a stop-signal task. *International Journal of Psychophysiology*, 91(2), 80–87.
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224–232. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, 81(1), 174.
- Simon, J. R., & Rudell, A. P. (1967). Auditory SR compatibility: the effect of an irrelevant cue on information processing. *Journal of Applied Psychology*, 51(3), 300.
- Simon, J. R., Sly, P. E., & Vilapakkam, S. (1981). Effect of compatibility of SR mapping on reactions toward the stimulus source. *Acta Psychologica*, 47(1), 63–81.
- 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. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2006.102061>
- Sommes, W., Leuthold, H., & Heemanutz, M. (1993). Covert effects of alcohol revealed by event-related potentials. *Perception & Psychophysics*, 54(1), 127–135.
- Spieser, L., van den Wildenberg, W., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K. R., & Burle, B. (2015). Controlling your impulses: electrical stimulation of the human supplementary motor complex prevents impulsive errors. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(7), 3010–3015. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1642-14.2015>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643.
- Stürmer, B., Leuthold, H., Soetens, E., Schröter, H., & Sommer, W. (2002). Control over location-based response activation in the Simon task: behavioral and electrophysiological evidence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28(6), 1345.
- Stürmer, B., Redlich, M., Irlbacher, K., & Brandt, S. (2007). Executive control over response priming and conflict: a transcranial magnetic stimulation study. *Experimental Brain Research*, 183(3), 329–339.
- Sullivan, K., & Edelman, J. (2009). An oculomotor Simon effect. *Journal of Vision*, 9(8), 380–380.
- Swann, N., Poizner, H., Houser, M., Gould, S., Greenhouse, I., Cai, W., ... Aron, A. R. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(15), 5721–5729. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6135-10.2011>

- Tanner, C. M., & Aston, D. A. (2000). Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 427–430.
- Taylor, P. C. J., Nobre, A. C., & Rushworth, M. F. S. (2007). Subsecond changes in top down control exerted by human medial frontal cortex during conflict and action selection: a combined transcranial magnetic stimulation electroencephalography study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(42), 11343–11353. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2877-07.2007>
- Temel, Y. (2010). Limbic effects of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Vitamins and Hormones*, 82, 47–63. [http://doi.org/10.1016/S0083-6729\(10\)82003-5](http://doi.org/10.1016/S0083-6729(10)82003-5)
- 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>
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 826–e1.
- Twelves, D., Perkins, K. S., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(1), 19–31.
- Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2001). Subprocesses of Performance Monitoring: A Dissociation of Error Processing and Response Competition Revealed by Event-Related fMRI and ERPs. *NeuroImage*, 14(6), 1387–1401. <http://doi.org/10.1006/nimg.2001.0935>
- Ulrich, R., Schröter, H., Leuthold, H., & Birngruber, T. (2015). Automatic and controlled stimulus processing in conflict tasks: superimposed diffusion processes and delta functions. *Cognitive Psychology*, 78, 148–174.
- Van den Wildenberg, W. P., van Boxtel, G. J., van der Molen, M. W., Bosch, D. A., Speelman, J. D., & Brunia, C. H. (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.
- Vanderah, T. (2008). Nolte's *The Human Brain, an introduction to its functional anatomy* ; 6th Edition.
- Van der Lubbe, R. H., & Verleger, R. (2002). Aging and the Simon task. *Psychophysiology*, 39(01), 100–110.
- Van Spaendonck, K. P., Berger, H. J., Horstink, M. W., Borm, G. F., & Cools, A. R. (1996). Memory performance under varying cueing conditions in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 34(12), 1159–1164.
- Van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(4), 593–602. <http://doi.org/10.1162/08989290260045837>
- Van Wouwe, N. C., Kanoff, K. E., Claassen, D. O., Spears, C. A., Neimat, J., van den Wildenberg, W. P., & Wylie, S. A. (2016). Dissociable Effects of Dopamine on the Initial

- Capture and the Reactive Inhibition of Impulsive Actions in Parkinson's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*. Retrieved from http://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/jocn_a_00930
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.002>
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Spildooren, J., Vercruyse, S., Nieuwboer, A., & Kerckhofs, E. (2011). Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(8), 765–773.
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Zeischka, P., Spildooren, J., Vercruyse, S., ... Kerckhofs, E. (2012). Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit. *Neuroscience*, 206, 144–154.
- Pinheiro, J. (2014). *Nlme : linear and non linear mixed effects models (Version3.1124)*. Available online at: <http://cran.r-project.org/web/packages/nlme/index.html>
- Vincent, S.B. (1912). The function of the vibrossae in the behavior of the white rat. *Behavioral Monographs*, 1, 1–181.
- Vingerhoets, G., Vermeule, E., & Santens, P. (2005). Impaired intentional content learning but spared incidental retention of contextual information in non-demented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(5), 675–681. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.003>
- Vriend, C., Gerrits, N. J., Berendse, H. W., Veltman, D. J., van den Heuvel, O. A., & van der Werf, Y. D. (2015). Failure of stop and go in de novo Parkinson's disease—a functional magnetic resonance imaging study. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 470–475.
- Wagenmakers, E.-J., & Brown, S. (2007). On the linear relation between the mean and the standard deviation of a response time distribution. *Psychological Review*, 114(3), 830.
- Walker, R., Husain, M., Hodgson, T. L., Harrison, J., & Kennard, C. (1998). Saccadic eye movement and working memory deficits following damage to human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 36(11), 1141–1159.
- West, R., & Alain, C. (2000). Age-related decline in inhibitory control contributes to the increased Stroop effect observed in older adults. *Psychophysiology*, 37(02), 179–189.
- Wijnen, J. G., & Ridderinkhof, K. R. (2007). Response inhibition in motor and oculomotor conflict tasks: different mechanisms, different dynamics? *Brain and Cognition*, 63(3), 260–270.
- Wild-Wall, N., Falkenstein, M., & Hohnsbein, J. (2008). Flanker interference in young and older participants as reflected in event-related potentials. *Brain Research*, 1211, 72–84.
- Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., ... PD SURG Collaborative Group. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a

- randomised, open-label trial. *The Lancet. Neurology*, 9(6), 581–591.
[http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4)
- Witt, K., Pulkowski, U., Herzog, J., Lorenz, D., Hamel, W., Deuschl, G., & Krack, P. (2004). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61(5), 697–700.
<http://doi.org/10.1001/archneur.61.5.697>
- Wylie, S. A., Claassen, D. O., Huizenga, H. M., Schewel, K. D., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., & van den Wildenberg, W. P. (2012). Dopamine agonists and the suppression of impulsive motor actions in Parkinson disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(8), 1709–1724.
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., & van den Wildenberg, W. P. M. (2010). The effect of Parkinson's disease on the dynamics of on-line and proactive cognitive control during action selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(9), 2058–2073.
<http://doi.org/10.1162/jocn.2009.21326>
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Elias, W. J., Frysinger, R. C., Bashore, T. R., Downs, K. E., ... van den Wildenberg, W. P. M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 12), 3611–3624. <http://doi.org/10.1093/brain/awq239>
- 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.
<http://doi.org/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.
<http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.001>
- 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 speed-accuracy strategy on response interference control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(8), 1844–1853.
- Yeung, N., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2004). The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychological Review*, 111(4), 931.
- Yugeta, A., Hutchison, W. D., Hamani, C., Saha, U., Lozano, A. M., Hodaie, M., ... Chen, R. (2013). Modulation of beta oscillations in the subthalamic nucleus with prosaccades and antisaccades in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 33(16), 6895–6904.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 16(4), 193–210.

Zheng, D., Oka, T., Bokura, H., & Yamaguchi, S. (2008). The key locus of common response inhibition network for no-go and stop signals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(8), 1434–1442. <http://doi.org/10.1162/jocn.2008.20100>

VU :

Le Directeur de Thèse
(Nom et Prénom)

VU :

Le Responsable de l'École Doctorale

VU pour autorisation de soutenance

Rennes, le

Le Président de l'Université de Rennes 1

Guy CATHELIN

VU après soutenance pour autorisation de publication :

Le Président de Jury,
(Nom et Prénom)

RESUME

Le contrôle cognitif de l'action est un processus permettant de supprimer un comportement inapproprié au profit d'une action dirigée par l'intention. Il est particulièrement important en situation de conflit où l'expression de comportements alternatifs entre en compétition. Ce processus est largement soutenu par des réseaux cortico-sous-corticaux frontaux dont le bon fonctionnement est impacté par la maladie de Parkinson. Nous nous sommes intéressés au rôle de ces différentes structures cérébrales dans le contrôle cognitif de l'action en s'appuyant sur l'impact de la maladie de Parkinson et de ses traitements. Plus précisément, nous avons discuté des aspects dynamiques de sélection et de suppression des réponses impulsives tel que proposé par le modèle d'activation-suppression dans le cas de réponses oculaires. Nous avons donc adapté une tâche expérimentale de conflit classique, la Simon task, utilisant les mouvements oculaires, et validé son utilisation de notre dans le cadre de ce modèle. Les travaux suivants ont porté sur l'impact de divers facteurs sur ce processus. Nous avons montré que le vieillissement normal exacerbe la sélection impulsive des actions qui pourrait être compensée par la mise en place d'une inhibition sélective plus efficace. Ces résultats sont en accord avec de récentes théories proposant le recrutement plus important des structures préfrontales afin de pallier aux déficits cognitifs entraînés par le vieillissement. Nos résultats ont également indiqué que la maladie de Parkinson entraîne une augmentation très importante de la sélection impulsive des actions ce que nous attribuons au dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales causé par la maladie. Finalement, nous nous sommes intéressés à l'impact de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique. Nos résultats préliminaires n'ont pas montré d'effet de ce traitement sur les capacités de contrôle cognitif de l'action. Nous discutons l'ensemble de nos résultats à la lumière des travaux majeurs portant sur les structures cérébrales impliquées dans le contrôle cognitif de l'action et proposons plusieurs perspectives de recherches pouvant avoir un impact fondamental ou clinique.

Mots-clés : Contrôle cognitif de l'action ; noyaux gris centraux ; maladie de Parkinson ; activation-suppression ; Simon task

ABSTRACT

Cognitive action control is a process that allows suppressing an inappropriate behavior to the benefit of an intentionally-guided action. It is particularly important in situations of conflict when alternative behaviors compete for their expression. This process relies mostly on cortical-subcortical networks which functioning is impaired by Parkinson's disease. We were interested in the role of these different brain structures in cognitive action control by focusing on the impact of Parkinson's diseases and its treatments. More precisely, we addressed the dynamic aspects of impulsive action selection and suppression as proposed by the recent activation-suppression model regarding oculomotor responses. We thus adapted a classical experimental conflict task, the Simon task, using eye movements, and validated its use within the context of the activation-suppression model. Our further work focused on the impact of several factors on cognitive action control. We showed that normal aging enhances impulsive action selection that could be compensated for by the set-up of a more efficient selective inhibition. These results are in accordance with recent theories proposing that age-related cognitive deficits are compensated for by an increased recruitment of prefrontal structures. Our results also revealed that Parkinson's disease results in a strong increase in impulsive action selection which we attribute to the impairment of the cortical-basal ganglia loops. Finally, we were interested by the impact of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Our preliminary results revealed no effect of this treatment on cognitive action control. We discuss all of our results according to previous researches on the brain structures involved in cognitive action control and we propose several perspective that can have a fundamental or clinical impact.

Keywords: Cognitive action control; basal ganglia; Parkinson's disease; activation-suppression; Simon task