



HAL
open science

Du doute à la vérification : étude comportementale et électrophysiologique de la prise de décision chez le primate non-humain

Marion Bosc

► **To cite this version:**

Marion Bosc. Du doute à la vérification : étude comportementale et électrophysiologique de la prise de décision chez le primate non-humain. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0282 . tel-01956975v1

HAL Id: tel-01956975

<https://theses.hal.science/tel-01956975v1>

Submitted on 17 Dec 2018 (v1), last revised 20 Dec 2018 (v2)

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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE
SPÉCIALITÉ Neurosciences

Par Marion BOSC

DU DOUTE A LA VERIFICATION :
Etude comportementale et électrophysiologique de la prise
de décision chez le primate non-humain

Sous la direction de M. le Docteur Thomas MICHELET

Soutenue le 16 décembre 2016

Membres du jury :

Dr. BORAUD Thomas	Directeur de recherche	Université de Bordeaux	Président
Dr.JAAFARI Nematollah	Maître de conférences	Université de Poitiers	Rapporteur
Dr.PROCYK Emmanuel	Directeur de recherche	Université de Lyon	Rapporteur
Pr. BIOULAC Bernard	Professeur des Universités	Université de Bordeaux	Membre invité

Du doute à la vérification : étude comportementale et électrophysiologique chez le primate non-humain

La vérification est un comportement volontaire mis en place à la suite d'un doute ou de la détection d'une erreur au cours d'une prise de décision. De très rares études se sont intéressées aux bases physiologiques de ce comportement, la majorité des travaux étant basés sur l'analyse des comportements pathologiques, comme les vérifications associées au trouble obsessionnel compulsif. Ces travaux de thèse ont consisté à déterminer les bases neurobiologiques du comportement de vérification chez le primate non-humain, un modèle de choix dans l'étude de la physiopathologie humaine. Pour cela deux singes macaque rhésus ont été entraînés à la tâche « Check-or-Go » permettant aux sujets de vérifier et éventuellement modifier la disponibilité d'une récompense avant de confirmer la décision afin d'accéder à cette même récompense. A l'aide d'une analyse comportementale, de dosages d'un biomarqueur de l'anxiété, d'enregistrements EEG du cortex préfrontal et d'enregistrements extracellulaires unitaires au niveau de CMAR et pré-SMA, nous avons pu montrer que : (i) les singes ont les capacités métacognitives d'exprimer un comportement volontaire de vérification similaire à celui observé chez l'Homme, (ii) ce comportement est sous tendu par l'émergence du doute, (iii) est corrélé au niveau d'anxiété, et (iv) est associé à des mécanismes cognitifs mettant en jeu le cortex préfrontal, et plus spécifiquement CMAR et pré-SMA.

Mots clés : Vérification, doute, primate non-humain, cortex préfrontal, CMAR, pré-SMA.

Doubt-related behavior in non-human primate : A behavioral and electrophysiological study

Checking behavior is essential to maximizing gain and/or minimizing loss in our daily lives and relies on a normal action monitoring process. Although several studies have explored the neurobiological basis of doubt and uncertainty, both the physiology and physiopathology of checking, its most manifest behavioral consequence, remain poorly understood. This PhD project aims at characterizing physiological doubt and checking behavior in non-human primates. To do so, we trained two rhesus monkeys at a newly designed Check-or-Go task that allows the animal to multiple-check and change the availability of a reward before taking the final decision leading to that reward. During the task, we recorded frontal EEG activity and single neuronal activity in the rostral part of the ACC (CMAR), and the pre-supplementary motor area (pre-SMA), and quantified salivary cortisol in order to correlate this biological marker of anxiety with checking behavior. Our results show that, as humans, monkeys have the metacognitive ability to express voluntary checking behavior that depends on uncertainty monitoring, relates to anxiety and involves brain frontal areas.

Keywords : Checking, doubt, non-human primate, prefrontal cortex, CMAR, pre-SMA.

Unité de recherche

Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR CNRS 5293,
146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex

A mes parents,
A mes frère et sœurs,
A Elie C.,
A mes amies,
et surtout à Mathieu

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Thomas, mon directeur de thèse, de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de réaliser cette thèse. Je le remercie pour son encadrement, son enseignement technique, sa patience et son écoute durant ces quatre années de travail, jusqu'aux dernières relectures rigoureuses de ce manuscrit.

Je tiens ensuite à remercier le Dr Nematollah Jaafari et le Emmanuel Procyk d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. Je remercie aussi le Pr Bernard Bioulac d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse mais aussi de son intérêt, ses conseils et son enthousiasme pour mon projet de thèse durant ces quatre années. Je remercie enfin le Dr Thomas Boraud de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, mais aussi pour sa sympathie et sa bienveillance à mon égard durant cette thèse.

Je voudrais ensuite remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de mes projets au sein de l'institut. Merci à Hugues et Tho-Hai de s'être si bien occupé de mes animaux, d'avoir toujours été disponibles pour m'apprendre à travailler avec les singes, m'aider à bricoler, m'assister pendant mes enregistrements, mais surtout pour m'avoir soutenu au quotidien avec leur bonne humeur et leur gentillesse. Merci à Nico de m'avoir initié et donné goût à Matlab, et de son aide pour l'analyse de mes résultats tout au long de ma thèse. Merci à Michel Goillandeau d'avoir créé le programme TocModel et de m'avoir accompagnée avec patience lors de l'agonie douloureuse de mon premier système d'enregistrement électrophysiologique. Merci à Pierre et Dominique pour leur soutien et leur intérêt malgré leur emploi du temps bien chargé. Merci à Ben et Karine pour leurs conseils avisés lors de mon initiation à la biochimie et la discrimination Offline. Et enfin, merci à mes fauves, Gino et Fangio, pour leur patience à mon égard, pour m'avoir appris le conditionnement et pour m'avoir tant appris sur moi. Ils m'ont parfois rendue folle de rage mais c'est aussi sûrement grâce à eux que j'ai réussi à trouver quotidiennement le courage d'accomplir ce travail.

Je tiens aussi à remercier les cohabitants du couloir jaune et de la cafet Feng-shui pour avoir égayé mon quotidien de labo : Elsa, Greg, Sandrine, Emilie et Bastien.

Je voudrais aussi remercier tous mes collègues, mes proches (et tout particulièrement Céline, Laurie et Maude), et ma famille pour leur soutien essentiel durant ces quatre années.

Résumé

La vérification est un comportement volontaire mis en place à la suite d'un doute ou de la détection d'une erreur au cours d'une prise de décision. De très rares études se sont intéressées aux bases physiologiques de ce comportement, la majorité des travaux étant basés sur l'analyse des comportements pathologiques, comme les vérifications associées au trouble obsessionnel compulsif. Ces travaux de thèse ont consisté à déterminer les bases neurobiologiques du comportement de vérification chez le primate non-humain, un modèle de choix dans l'étude de la physiopathologie humaine. Pour cela deux singes macaque rhésus ont été entraînés à la tâche « Check-or-Go » permettant aux sujets de vérifier et éventuellement modifier la disponibilité d'une récompense avant de confirmer la décision afin d'accéder à cette même récompense. A l'aide d'une analyse comportementale, de dosages d'un biomarqueur de l'anxiété, d'enregistrements EEG du cortex préfrontal et d'enregistrements extracellulaires unitaires au niveau de CMAR et pré-SMA, nous avons pu montrer que : (i) les singes avaient les capacités métacognitives d'exprimer un comportement volontaire de vérification similaire à celui observé chez l'Homme, (ii) ce comportement est sous tendu par l'émergence du doute, (iii) est corrélé au niveau d'anxiété, et (iv) est associé à des mécanismes cognitifs mettant en jeu le cortex préfrontal, et plus spécifiquement CMAR et pré-SMA.

Abstract

Checking behavior is essential to maximizing gain and/or minimizing loss in our daily lives and relies on a normal action monitoring process. Although several studies have explored the neurobiological basis of doubt and uncertainty, both the physiology and physiopathology of checking, its most manifest behavioral consequence, remain poorly understood. This PhD project aims at characterizing physiological doubt and checking behavior in non-human primates. To do so, we trained two rhesus monkeys at a newly designed Check-or-Go task that allows the animal to multiple-check and change the availability of a reward before taking the final decision leading to that reward. During the task, we recorded frontal EEG activity and single neuronal activity in the rostral part of the ACC (CMAr), and the pre-supplementary motor area (pre-SMA), and quantified salivary cortisol in order to correlate this biological marker of anxiety with checking behavior. Our results show that, as humans, monkeys have the metacognitive ability to express voluntary checking behavior that depends on uncertainty monitoring, relates to anxiety and involves brain frontal areas.

Liste des abréviations

ANOVA : Analyse de variance

BA : Aire de Brodman

BOLD : signal « blood-oxygen-level dependent », dépendant du niveau d'oxygène sanguin

CCA : Cortex cingulaire antérieure

CMAd : Berge dorsale du cortex moteur cingulaire

CMAr : Aire motrice cingulaire rostrale

CMAv : Berge ventrale du cortex moteur cingulaire

COF : Cortex orbitofrontal

CPFDL : Cortex préfrontal dorso-latéral

EEG : Electro-encéphalographie

ERN : « Error-related negativity »

ERP : « Event-related potential »

EVC : « Expected value of control »

Gpi : Globus Pallidus interne

IRMf : Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique

MD : Noyau médio-dorsal du Thalamus

NST : Noyau sous-thalamique

PET-scan : Tomographie par émission de positron

PNH : primate non-humain

pré-SMA : Aire motrice pré-supplémentaire

PRO : « Predictive Response-Outcome »

RCZa : Partie antérieure de la zone cingulaire rostrale

REC-cue : REward-Control cue (cible commutable représentant la disponibilité de la récompense)

SMA : Aire motrice supplémentaire

SMA-p : Aire motrice supplémentaire « proper »

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

SMT_r : Stimulation magnétique transcrânienne répétée

TOC : Troubles obsessionnels compulsifs

TR : Temps de réaction

VA : Noyau ventro-antérieur du Thalamus

Vca : Projection de la commissure antérieure sur le cortex cérébral

Table des matières

Remerciements	1
Résumé	2
Abstract	3
Liste des abréviations	4
Introduction	10
I. Le comportement de vérification	10
A L'étude du comportement de vérification	10
a Définition du comportement de vérification	10
b Comportement de vérification chez l'Homme	10
i. De la vérification physiologique à la vérification compulsive	10
ii. L'étude du comportement de vérification chez l'Homme	11
iii. Définition du Trouble Obsessionnel Compulsif	12
c Caractéristiques du comportement de vérification	12
i. Le doute	12
ii. L'anxiété	15
iii. L'erreur et l'altération de l'évaluation cognitive	16
iv. Les déficits de mémoire	17
B Problématique de l'étude des vérifications chez l'animal	18
a La métacognition chez l'animal	18
b Etudes du doute chez l'animal	19
i. La réponse « incertain » ou comportement d'abandon (« escape »)	19
ii. La recherche d'information	21
iii. Le « post-decision wagering » ou pari post-décisionnel	22
c Etudes du comportement de vérification chez l'animal	23
i. Le modèle pharmacologique de vérifications compulsives chez le rat	23
ii. Modélisation du comportement de vérification chez le primate	24

II.	Implication de CMAr et pré-SMA dans le comportement de vérification	25
A	Neurobiologie du comportement de vérification	25
B	L'aire motrice cingulaire rostrale ou CMAr	27
a	Anatomie générale	27
b	Principales théories et fonctions associées	28
i.	L'implication de CMAr dans les mouvements volontaires	28
ii.	L'encodage de différents aspects des mouvements volontaires par CMAr	29
iii.	Le rôle de CMAr dans le contrôle exécutif de l'action et l'adaptation comportementale	32
C	L'aire motrice pré-supplémentaire ou pré-SMA	33
a	Anatomie générale	33
b	Principales théories et fonctions associées	34
i.	L'implication de pré-SMA dans les mouvements volontaires	34
ii.	L'implication de pré-SMA dans le contrôle cognitif de l'action	37
	Etudes expérimentales	40
I.	Caractérisation du comportement de vérification chez le macaque Rhésus	41
II.	Caractérisation électrophysiologique de l'implication de CMAr et pré-SMA dans le comportement de vérification chez le macaque Rhésus	71
A	Introduction	71
B	Procédures expérimentales	71
a	Aspects comportementaux	71
i.	Déclarations éthiques	71
ii.	Animaux	72
iii.	Paradigme expérimental	72
iv.	Conditionnement	74
b	Aspects électrophysiologiques	75
i.	Chirurgie	75
ii.	Enregistrements électrophysiologiques	75

c	Analyses des données	76
i.	Données comportementales	76
ii.	Représentation de l'activité neuronale	76
iii.	Classification des neurones selon leur(s) réponse(s)	76
iv.	Caractérisation de la réponse des neurones aux différentes conditions de la tâche Check-or-Go	77
v.	Analyse de l'activité globale des neurones de CMAR et pré-SMA durant les essais Check et les essais Go	77
vi.	Comparaison de l'activité globale des neurones de CMAR et pré-SMA durant les essais Check <i>vs</i> Go	78
C	Résultats expérimentaux	79
a	Résultats comportementaux	79
b	Activités neuronales	81
i.	Taux de réponses des neurones de CMAR et pré-SMA durant les différentes étapes de la tâche Check-or-Go	81
ii.	Réponses des neurones de CMAR et pré-SMA au cours de la décision Check ou Go	82
iii.	Caractérisation de l'activité des neurones « Checking »	83
iv.	Analyse de l'activité globale des neurones de CMAR et pré-SMA au cours des décisions Check ou Go	84
v.	Comparaison de l'activité globale des neurones de CMAR et pré-SMA au cours des décisions Check ou Go	86
	Discussion	89
I.	La tâche Check-or-Go : un outil comportemental pour étudier les vérifications chez le PNH	89
A	Le concept de disponibilité de la récompense	89
B	La modulation de la confiance	90
C	Une approche écologique du comportement de vérification	92
D	Un comportement de vérification comparable à celui observé chez l'Homme	93

E	La problématique de la métacognition chez l'animal	95
II.	Implication du cortex préfrontal dans le comportement de vérification	97
A	Identification d'activités préfrontales en lien avec le comportement de vérification	97
B	Implication de CMAR et pré-SMA dans le comportement de vérification	98
a	Remarques générales	99
b	Encodage de la vérification	100
c	Traitement de la décision Check et Go par CMAR et pré-SMA	102
	Conclusions et Perspectives	105
	Bibliographie	107

Introduction

Introduction

I. Le comportement de vérification

A L'étude du comportement de vérification

a Définition du comportement de vérification

Comme l'indique son étymologie (*verum facere*, littéralement « faire vrai »), la vérification est définie comme « l'action de vérifier, de s'assurer de l'exactitude de quelque chose en le confrontant avec ce qui peut servir de preuve » (larousse.fr, 2016). C'est un comportement adaptatif qui permet d'optimiser la prise de décision. Ce comportement est déclenché par la survenue du **doute** ou la **détection d'une « erreur »** au cours du processus de prise de décision et se traduit par la **recherche d'information** ou l'**exploration** de l'environnement. D'un point de vue comportemental, la vérification se traduit par un mouvement (ou un ensemble de mouvements) volontaire(s) permettant de revenir sur une action précédemment réalisée (Graybiel and Rauch, 2000), permettant ainsi de réinitialiser le processus de prise de décision à l'aide d'une réévaluation des évidences mises en jeu dans la décision.

b Comportement de vérification chez l'Homme

i. De la vérification physiologique à la vérification compulsive

Le comportement de vérification est un comportement physiologique, expérimenté par tous: « Ai-je bien pensé à fermer à clé ma voiture ? » « Suis-je certain de ne rien avoir oublié avant de partir ? » « N'ai-je pas oublié d'arrêter le feu sous la casserole ? »... « Je devrais revenir sur mes pas et aller vérifier ! ». Néanmoins, la fréquence du comportement de vérification peut être très variable au sein de la population, pouvant atteindre des niveaux dits « pathologiques ». Une étude épidémiologique menée au Canada en 1997 a rapporté le doute pathologique comme étant l'obsession la plus fréquemment ressentie (14,4%) et la vérification comme la compulsion la plus fréquemment réalisée (15,1%) au sein d'une cohorte d'étudiants en psychologie (Stein et al., 1997). Néanmoins, seuls 1,5-3,1% de la population globale présentent des symptômes atteignant un niveau de sévérité suffisant pour être diagnostiqués comme pathologique selon le manuel statistique de diagnostic des troubles mentaux (DSM) en vigueur (Ruscio et al., 2008; Fullana et al., 2009; American Psychiatric Association, 2013). On parle alors de vérification compulsive (qui échappe au contrôle du

sujet qui les réalise), un des symptômes les plus fréquents et les plus caractéristiques du **trouble obsessionnel compulsif** (TOC), une pathologie psychiatrique touchant 2-3% de la population (Fullana et al., 2009; Stasik et al., 2012).

ii. L'étude du comportement de vérification chez l'Homme

La forte prévalence de la vérification répétée mais dont l'importance reste inférieure au seuil pathologique au sein de population dite « saine » a permis l'étude des aspects cognitifs de ce processus sur d'importantes cohortes de **sujets « vérificateurs »** (« checkers ») en comparaison de leurs homologues ne présentant pas ce comportement, les **« non-vérificateurs »** (« non-checkers »). Le processus de vérification a aussi été beaucoup étudié chez les patients atteints de TOC de vérification. Sur la base de ces données nous avons recherché les caractéristiques cognitives principales de ce comportement adaptatif rarement étudié dans son état le plus « physiologique ».

L'identification des sujets « vérificateurs » a été réalisée dans la majorité des études à l'aide du questionnaire Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory (MOCI; Hodgson and Rachman, 1977) qui quantifie les compulsions associées à quatre obsessions caractéristiques du TOC : la vérification, le nettoyage, la lenteur et le doute. Associé au questionnaire du DSM en vigueur, cet outil de diagnostic présente l'avantage, en plus d'être concis, facile à utiliser et largement répandu, de permettre la quantification du comportement de vérification spécifiquement, chez les sujets dits « sains » comme chez les patients souffrant de TOC. Notons tout de même qu'au cours d'un processus de recrutement de sujets « vérificateurs », Gershuny et coll. ont été amenés à faire repasser plusieurs fois le questionnaire pour chaque sujet et ont observé une grande variabilité des réponses faisant passer le groupe « vérificateur » de 162 à 19 individus (Gershuny and Sher, 1995). Ils concluent donc à propos de la méthodologie du recrutement des sujets de leur étude en conseillant de répliquer les interrogatoires pour affiner la discrimination des différents profils de symptômes.

En 1989, Goodman et coll. ont développé le Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (ou **Y-BOCS**), un nouvel outil pour identifier et quantifier les différentes dimensions symptomatiques chez les sujets atteints de TOC (Goodman et al., 1989a; Goodman et al., 1989b). Ce questionnaire est aujourd'hui encore l'outil de référence pour mesurer la sévérité des symptômes du TOC ainsi que l'amélioration des symptômes à la suite d'un traitement (Aouizerate et al., 2004).

iii. Définition du Trouble Obsessionnel Compulsif

Comme nous l'avons vu, le TOC est une pathologie psychiatrique fréquente. Il est caractérisé par **l'association d'obsessions et de compulsions** suffisamment sévères pour entraîner un sentiment de souffrance et/ou une perturbation significative de la vie d'un individu, classiquement traduite par une durée totale des symptômes supérieure à **une heure par jour** (American Psychiatric Association, 2013). Les obsessions sont des idées, des pensées ou des images intrusives et récurrentes qui sont vécues comme inappropriées et entraînent une **anxiété** importante. L'anxiété est un trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité, s'exprimant malgré l'absence d'une menace potentielle (Belzung and Philippot, 2007). Les compulsions sont des comportements ou des actes mentaux répétitifs ou ritualisés visant à lutter contre les obsessions et à réduire l'anxiété générée par les obsessions. Le patient est incapable d'y résister et se sent dans l'obligation de les accomplir (pour revue voir Aouizerate et al., 2004).

Il s'agit d'une **maladie hétérogène** sur le plan de l'expression symptomatique. Les obsessions sont souvent regroupées par thématique, et les compulsions par type de comportement. Quatre groupes de symptômes différents sont habituellement décrits : 1) les obsessions à thématiques **agressive, sexuelle, religieuse** ou **somatique** avec des compulsions de **vérification**, 2) les obsessions de **symétrie ou d'exactitude** avec des rituels d'**ordre**, de **rangement** ou de **comptage**, 3) les obsessions de **contamination** avec des compulsions de **lavage ou de nettoyage**, 4) les obsessions et compulsions d'**accumulation** ou de **collection** (Leckman et al., 1997; Mataix-Cols et al., 2005; Bloch et al., 2008; Fullana et al., 2009). La vérification compulsive est la compulsion la plus commune avec une prévalence de 79,3% chez les patients diagnostiqués pour le TOC (Ruscio et al., 2008) et représente le marqueur le plus fort pour prédire l'apparition de la pathologie (Stasik et al., 2012).

c Caractéristiques du comportement de vérification

i. Le doute

Le doute est à l'origine du déclenchement du comportement de vérification. Il se définit comme un processus cognitif associé à la prise de décision dans une situation d'incertitude. C'est un état interne communément expérimenté, caractérisé par la suspension

du jugement entre au moins deux propositions contradictoires. Il prend généralement la forme de préoccupations autour de la réalisation d'une action passée ou sur le choix d'une action à venir et des conséquences négatives qui pourraient en découler. L'anxiété, généralement observée, accompagne le risque de survenue des conséquences négatives. Le doute est donc un état **introspectif** complexe associant plusieurs processus cognitifs et émotionnels, comme l'évaluation de l'action, l'évaluation des conséquences de l'action, la confiance en la bonne réalisation de l'action, la confiance en son jugement, etc.

Le doute est une atteinte de la **confiance** et de la **certitude**. Ces états psychologiques sont proches et parfois employés comme synonymes dans le langage courant mais sont pourtant des concepts distincts. Dans une revue récente, Pouget a distingué ces termes mathématiquement (Pouget et al., 2016). La confiance serait la probabilité qu'une décision ou proposition soit correcte selon les preuves, tandis que la certitude se rapporterait à l'encodage plus général de l'ensemble des variables sensorielles et cognitives. La certitude n'est donc pas spécifique à une décision donnée. Ainsi, cette variable, indépendante d'une décision, participerait au « calcul » (à la computation) de la confiance au cours d'une décision. Notons que la diminution des informations disponibles au cours d'une prise de décision entraînerait une altération de la confiance mais pourrait entraîner une augmentation de la certitude (Peterson and Pitz, 1988). En effet, dans ces travaux, Peterson et Pitz ont observé qu'une diminution de la quantité d'informations entraînait une diminution des **informations perceptives** et donc une chute de la confiance. A l'inverse, la certitude était renforcée par la diminution du nombre d'alternatives consécutive à la diminution de la quantité d'informations. Dans ce cas, ces deux variables évoluent en sens opposé vis-à-vis de la quantité d'information.

La confiance (« confidence » en anglais) a été expérimentalement étudiée pour la première fois chez l'Homme en 1885 par Jastrow et Peirce au cours d'une étude de la discrimination sensorielle de stimuli proches (Jastrow and Peirce, 1884). Les auteurs ont observé que l'estimation de la confiance évaluée grâce à une échelle de notation, était fortement liée aux capacités de discrimination. Notons que le design expérimental alors employé est aujourd'hui encore d'actualité. En effet, la manipulation expérimentale de la confiance au cours d'une prise de décision chez l'Homme est souvent réalisée à l'aide de paradigme de discrimination perceptive où le degré de similitude entre les stimuli est modulé

jusqu'à atteindre les limites de la perception sensorielle, combiné à une déclaration verbale du niveau de confiance en sa réponse (Smith et al., 1995; Shields et al., 1997).

De nombreuses études se sont intéressées à la relation mathématique entre le jugement de confiance ou **métaperception** et la performance ou exactitude de la décision (Vickers et al., 1985a; Vickers et al., 1985b; Costermans et al., 1992; Kunimoto et al., 2001; Sanders et al., 2016). Une diminution de la discriminabilité s'accompagnerait d'une diminution des performances, ainsi qu'une augmentation de la durée de la décision, définie comme le délai entre l'affichage du stimulus et l'initiation du mouvement de réponse, appelé communément temps décisionnel ou **temps de réaction** (TR) (Vickers et al., 1985a; Vickers et al., 1985b; Costermans et al., 1992; Smith et al., 1995; Shields et al., 1997). Kiani et coll. ont récemment formulé l'hypothèse que la durée du TR pourrait être un des éléments qui participerait à l'estimation de la confiance à la suite d'une décision (Kiani et al., 2014). De manière intéressante, au cours d'une tâche comportementale menée chez des sujets atteints de TOC (de vérification ou autres) et des sujets sains, Rotgé et coll. ont observé un allongement du TR durant les essais comportant une vérification par rapport aux essais n'en contenant pas, dans tous les groupes (Rotgé et al., 2008). On pourrait supposer que l'augmentation du TR, favorisant la survenue du doute au cours de la prise de décision, pourrait être un élément qui participe au déclenchement du comportement de vérification.

Le "**doute obsessionnel**" observé dans certaines pathologies psychiatriques, est généré par la survenue de la pensée égodystonique (le contenu de ces pensées est considéré comme étranger à lui-même et en désaccord avec ses propres croyances et valeurs), et se traduit dans le cadre des TOC, par un comportement de vérification compulsif. Certains auteurs ont fait l'hypothèse que le doute persistant ressenti chez les patients TOC serait lié à une intolérance à l'incertitude (Krohne, 1989) : le besoin irrésistible de diminuer ce sentiment d'incertitude, se traduirait par un comportement de vérification (Tolin et al., 2003; Lind and Boschen, 2009). En effet, une corrélation entre le niveau de tolérance à l'incertitude, mesurée à l'aide de questionnaire, et la fréquence des vérifications a été observée dans une cohorte de sujets « vérificateurs » mêlant patients et sujets sains (Lind and Boschen, 2009).

ii. L'anxiété

Le comportement de vérification semble étroitement lié à l'état anxieux du sujet qui le réalise. Les premières évidences de cette relation proviennent de l'étude de la vérification compulsive chez les sujets présentant des TOC de vérification. En 1973, Roper posait l'hypothèse, encore d'actualité, que le comportement de vérification serait une stratégie mise en place par les patients TOC pour diminuer l'anxiété liée aux obsessions (Roper et al., 1973). Pour tester cette hypothèse il mit des patients souffrant de TOC de vérification dans une situation de provocation de symptômes en leur offrant la possibilité de vérifier immédiatement, après un délai, ou de ne pas vérifier du tout. Les mesures subjectives (recueil d'une évaluation quantifiée du niveau d'anxiété ressenti) et objective indirecte (fréquence cardiaque) de l'anxiété traduisaient bien une augmentation de l'anxiété à la suite de la provocation, qui diminuait à la suite de la réalisation de la compulsion de vérification. En 1993, Brown et coll. observèrent chez les sujets TOC des niveaux d'anxiété comparables à ceux observés chez les patients atteints de troubles anxieux généralisés (Brown et al., 1993). Le TOC a ainsi été classé parmi les troubles anxieux dans les DSM-III puis -IV à partir de 1980 (American Psychiatric Association, 1980, 1994). Certaines dimensions symptomatiques du TOC, dont les vérifications, semblaient plus fortement corrélées avec l'anxiété que d'autres (Mataix-Cols and Wooderson, 2004; Stasik et al., 2012), soulevant la problématique de l'appartenance ou non du TOC aux troubles anxieux (Hollander et al., 2008). Dans l'édition la plus récente du DSM parue en 2013, le TOC a été retiré de la catégorie des troubles anxieux pour être regroupé avec d'autres troubles dans une nouvelle catégorie intitulée « spectre obsessionnel et compulsif » (American Psychiatric Association, 2013).

Cette relation entre anxiété et comportement de vérification a aussi été observée dans une étude menée en 1986, chez des sujets sains (Frost et al., 1986). Dans cette étude, Frost et coll. tentaient de caractériser le profil comportemental (ou la personnalité) de sujets sains « vérificateurs » par rapport aux sujets « non- vérificateurs » à l'aide de divers questionnaires psychopathologiques. Ils ont identifié un profil de détresse générale chez les sujets « vérificateurs », caractérisé notamment par un état général plus anxieux par rapport aux sujets « non- vérificateurs ». Afin de dissocier l'anxiété du comportement de vérification chez les sujets sains « vérificateurs », Gershuny et coll. ont comparé les performances et les caractéristiques cognitives d'un groupe d'étudiants anxieux et « non- vérificateurs » avec un groupe « vérificateurs » (Gershuny and Sher, 1995). Ils ont observé un niveau de **perfectionnisme** et d'**inquiétude** concernant les performances significativement plus élevés

chez les individus du groupe « vérificateurs » que chez les sujets anxieux, ouvrant la voie à des théories d'altération de l'évaluation cognitive chez les sujets « vérificateurs ».

iii. L'erreur et l'altération de l'évaluation cognitive

Le "**doute obsessionnel**" observé dans certaines pathologies psychiatriques est souvent décrit comme une perception permanente ou récurrente d'être en situation d'erreur (« *Something is wrong* ») (Schwartz, 1997). En 1987, Pitman a proposé l'hypothèse de la persistance d'un **signal d'erreur élevé** chez les patients souffrant de TOC, entraînant une hyperactivation du contrôle exécutif (se traduisant par un sentiment omniprésent d'incomplétude et de doute, autrement dit les obsessions) et le déclenchement de séquences comportementales (les compulsions) afin de tenter de réduire, en vain, ce signal d'erreur (Pitman, 1987). Il a alors proposé trois mécanismes hypothétiques pouvant être à l'origine chez les sujets TOC d'un signal d'erreur élevé persistant : un conflit « interne » permanent, une défaillance du système de détection de l'erreur ou un déficit attentionnel qui empêcherait le patient de détourner son attention d'informations perceptives divergentes.

Des données d'explorations fonctionnelles ont permis d'étayer l'hypothèse de la persistance d'un signal d'erreur élevé chez les patients souffrant de TOC proposé par Pitman quelques années plus tôt (Pitman, 1987). L'**error-related negativity** (ERN), une composante frontale du potentiel mesurée en EEG (*Event-Related Potential* ou ERP) qui apparaît en réponse aux réponses incorrectes ou conflictuelles (Gehring, 1990; Falkenstein et al., 1991) présenterait une augmentation d'amplitude chez des sujets atteints de TOC (Gehring et al., 2000; Endrass and Ullsperger, 2014). De manière intéressante, les auteurs ont observé une corrélation positive entre la sévérité des symptômes mesurés par la Y-BOCS et l'amplitude de l'augmentation de l'ERN (Gehring et al., 2000). Cette même corrélation a été retrouvée quelques années plus tard avec l'activité mesurée en IRMf du cortex cingulaire antérieur (CCA), la source hypothétique de l'ERN (Holroyd and Coles, 2002; van Veen and Carter, 2002; Debener, 2005) (voir aussi *Introduction II.B.b.ii*), lors de la détection d'une erreur (Ursu et al., 2003; Fitzgerald et al., 2005; Cavanagh et al., 2010). Ces données ont permis de renforcer l'hypothèse mécanistique selon laquelle les patients souffrants de TOC présenteraient un dysfonctionnement du système de gestion de l'erreur, provenant plutôt d'un déficit attentionnel empêchant les sujets de sortir du comportement adaptatif ou compensatoire à la suite de la **détection d'un conflit ou d'une erreur** (Pitman, 1987).

Certains auteurs ont évoqué un déficit d'inhibition comportementale qui entrainerait les patients dans des pensées (obsessions) et comportements (compulsions) anxiogènes sans fin (Chamberlain et al., 2005; Hinds et al., 2012). D'autres ont fait l'hypothèse que les sujets atteints de TOC présenteraient une altération de la réponse affective liée à la perception de l'exécution erronée d'une action qui entrainerait une **surestimation des conséquences négatives de l'erreur** (Fitzgerald et al., 2005).

iv. Les déficits de mémoire

En 1977, Reed faisait l'hypothèse que les sujets atteints de TOC pourraient présenter un déficit de mémoire à l'origine d'un doute permanent, qu'ils compenseraient par la réalisation de vérifications et rituels compulsifs (Reed, 1977). Il échoua néanmoins à identifier un déficit cognitif dans la cohorte de patients TOC en comparaison des sujets contrôles (voir aussi Abbruzzese et al., 1993). Des déficits mnésiques seront observés plus tard par Sher et coll. chez des patients atteints de TOC de vérification (Sher et al., 1983). Ces déficits étaient accompagnés de difficultés à faire la distinction entre les souvenirs de faits réels et imaginés. Cette faible capacité à faire la part entre le réel et l'imaginaire (« **reality monitoring** »), a été réinterprétée plus tard dans une étude menée par Mc Nally et Kohlbeck comme un déficit de confiance en leur mémoire chez les sujets atteints de TOC vérification (McNally and Kohlbeck, 1993).

En effet, les sujets atteints de TOC ont tendance à exprimer une **confiance diminuée en leur mémoire** (parfois appelé **déficit de métamémoire**) en comparaison avec les sujets contrôles (Tolin et al., 2001; Cuttler and Graf, 2009). Notons que cette observation souligne la difficulté expérimentale d'estimer la vivacité ou l'intégrité de la mémoire chez les sujets souffrants de TOC. Rachman a fait l'hypothèse que le comportement de vérification initie une diminution de confiance en la mémoire qui en conséquence augmente avec le nombre de vérifications réalisées par les sujets atteints de TOC (Rachman, 2002). Les patients atteints de TOC de vérifications seraient particulièrement susceptibles d'initier un cercle vicieux dans lequel une augmentation des vérifications entraineraient une diminution de la confiance en leur mémoire (Tolin et al., 2001; Nedeljkovic and Kyrios, 2007).

L'hypothèse de Rachman selon laquelle la vérification « nourrit » le doute a été vérifiée quelques années plus tard chez des sujets sains en situation virtuelle, puis réelle, de

vérification de l'extinction des feux d'une gazinière (van den Hout and Kindt, 2003; Radomsky et al., 2006). En effet, les auteurs ont observé une dégradation de la confiance ainsi que de la vivacité et du niveau de détail de la mémoire des sujets à la suite d'un comportement de vérifications répétées. Cette altération de la métamémoire affecterait préférentiellement la mémoire de travail chez les sujets sains comme chez les sujets atteints de TOC (Jaafari et al., 2011). De la même manière, une altération de la confiance en la mémoire chez des sujets sains déclencherait un comportement de vérification (Alcolado and Radomsky, 2011; Cuttler et al., 2013). Néanmoins, de manière identique aux observations réalisées chez les sujets atteints de TOC de vérification (Radomsky et al., 2001), seules les vérifications portant sur un objet « menaçant » (objet d'une obsession chez les sujets TOC ou lié à un danger réel chez les sujets sains), induiraient une altération de la métamémoire chez les sujets sains (van den Hout and Kindt, 2003; Radomsky et al., 2006).

En conclusion, la vérification est un comportement volontaire mis en place à la suite d'un doute ou de la détection d'une erreur au cours d'une prise de décision. Ces états psychologiques sont associés à une anxiété, entraînant un besoin « urgent » de vérifier afin de rétablir la confiance en la décision, et de faire disparaître le doute et l'anxiété associée. La complexité de ce comportement nécessitant une « cognition » de sa propre cognition a soulevé la problématique de son étude chez l'animal.

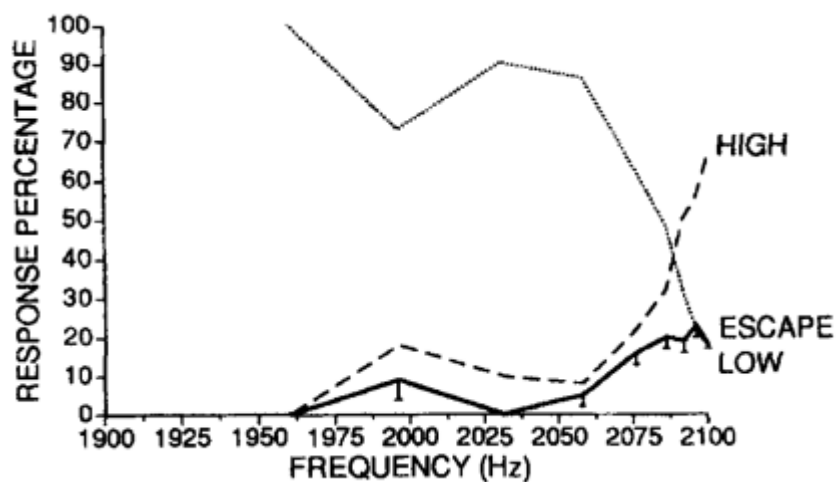
B Problématique de l'étude des vérifications chez l'animal

a La métacognition chez l'animal

Le comportement de vérification est un processus cognitif complexe faisant appel à l'évaluation intro- ou rétrospective de ses connaissances, performances ou compétences, appartenant au domaine de la métacognition (« **cognition de la cognition** » autrement dit savoir ce que l'on sait et ce que l'on ne sait pas). Son étude chez l'animal pose donc la question de l'existence de métacognition chez ceux-ci. Cette question a été testée de nombreuses fois chez l'animal, avec plus ou moins de succès selon les espèces ou le type de protocole, souvent au cours de la recherche de l'expression du doute dans des contextes où l'incertitude est manipulée expérimentalement (pour revue voir Son and Kornell, 2008; Hampton, 2009; Kepecs and Mainen, 2012; Smith et al., 2014).

Figure 1

A



B

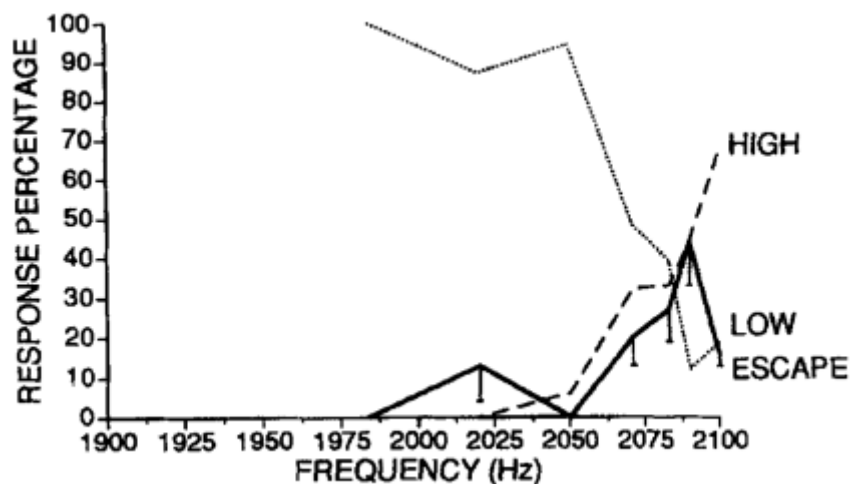


Figure 1. Performances de discrimination avec la réponse alternative « escape ». (A). Performances de discrimination auditive **par l'Humain**. L'abscisse représente la fréquence (en Hertz) de l'essai. La ligne pleine représente la proportion d'essai à une fréquence donnée pour laquelle le sujet choisit la réponse « escape ». La barre d'erreur représente la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95%. Les proportions des essais pour la réponse haute et basse sont représentées respectivement par la ligne tiretée ou en pointillée. (B). Performances de discrimination auditive **du dauphin Natua**. Adaptée de Smith et al., 1995.

b Etudes du doute chez l'animal

Pour mettre en jeu la certitude chez l'animal non-humain, qui ne peut donc pas rapporter oralement son estimation de confiance, l'équipe de recherche de Smith (1995) s'est inspirée des travaux de Thompson et Herman en employant des protocoles de discrimination sensorielle à difficulté graduelle jusqu'à atteindre les limites perceptives (Thompson, 1975). Cette approche a été reprise par de nombreux groupes de recherche. La discrimination sensorielle a porté aussi bien sur des stimuli auditifs (Smith et al., 1995), olfactifs (Kepecs et al., 2008) ou visuels (Shields et al., 1997; Perry and Barron, 2013). D'autres chercheurs, ont opté pour des paradigmes sollicitant plus particulièrement des processus mnésiques (Hampton, 2001; Suda-King, 2007; Washburn et al., 2010; Middlebrooks and Sommer, 2011). Différents types de protocoles expérimentaux ont été créés afin de recueillir une mesure non verbale de la confiance de l'animal en sa réponse à la suite de la présentation d'informations sensorielles (Kepecs and Mainen, 2012). Trois classes principales de paradigmes ont alors émergés : les paradigmes proposant une réponse alternative « incertain », ceux autorisant une recherche d'information supplémentaire et ceux permettant de parier sur sa réponse.

i. La réponse « incertain » ou comportement d'abandon (« escape »)

Cette stratégie expérimentale consiste à offrir la possibilité à l'animal de décliner un essai en cas d'incertitude. La possibilité d'« avorter » un essai a été mise en place par Leyland et Honig au cours d'études comportementales réalisées chez le pigeon. Au cours de leurs protocoles expérimentaux, ils offraient aux animaux la possibilité de sortir d'un essai non récompensé en passant directement à l'essai suivant grâce à l'activation d'un levier opérant (Leyland and Honig, 1975). Cette méthode de la réponse alternative « **escape** » a été reprise avec succès par Smith et coll. dans le cadre de l'étude de l'incertitude chez l'Homme et l'animal (dauphin et macaque rhésus) (Smith et al., 1995). À la suite de la présentation de stimuli auditifs, l'animal doit déterminer si le son est grave ou aigu afin de recevoir une récompense si la réponse est correcte ou une pénalité temporelle, avant de recommencer un nouvel essai, si la réponse est fausse. La réponse alternative « escape » permet à l'animal de passer l'essai sans recevoir ni récompense, ni pénalité temporelle en cas d'incertitude. De même que chez l'humain, Smith observa une augmentation de l'utilisation de la réponse « incertain » avec l'augmentation de la difficulté (voir Figure 1), et des performances améliorées grâce au choix de cette réponse alternative par l'animal. Des résultats comparables

Figure 2

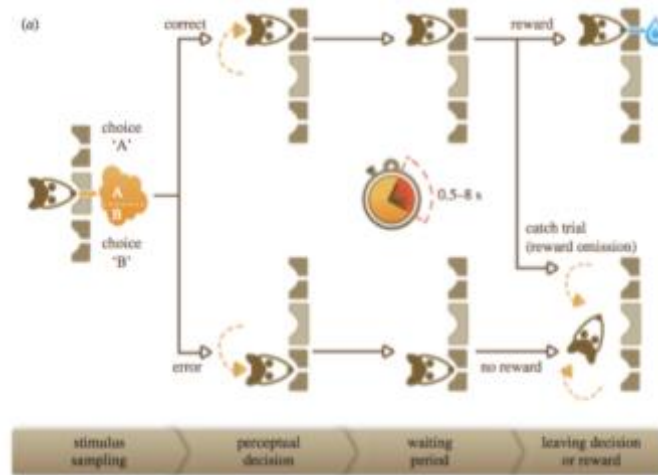


Figure 2. Décision d'abandonner et étude de la confiance chez l'animal. Représentation schématique du paradigme comportemental. Pour commencer un essai, le rat entre dans le port à odeur et, après un délai pseudo-aléatoire entre 200 et 500 msec, un mélange de deux odeurs de proportions différentes est délivré. Le rat répond en se déplaçant dans le port de choix A ou B, où une goutte d'eau est délivrée après un temps d'attente compris entre 0,5 et 8 sec (proportions exponentielles) pour les décisions correctes. Dans environ 10% des choix corrects, le rat n'est pas récompensé et aucun feedback n'est donné. En conséquence, le temps d'attente avant l'abandon est considéré comme une mesure indirecte de la certitude de l'animal dans sa réponse. Adaptée de Kepecs et al., 2008.

Figure 3

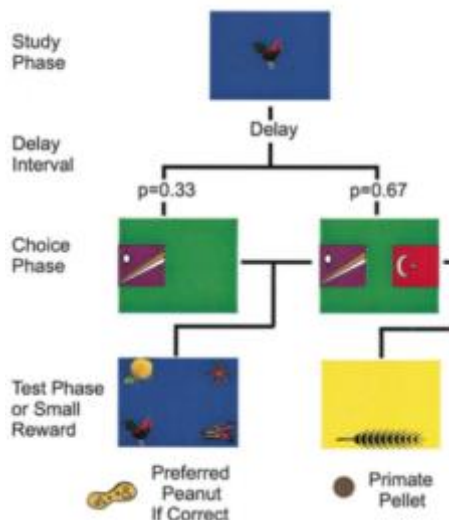


Figure 3. Les singes savent-ils lorsqu'ils se souviennent ? Au début de l'essai, les singes voient une image choisie au hasard (« *Study phase* »). S'en suit un délai variable afin de moduler la difficulté de mémoriser l'image présentée au début (« *Delay interval* »). Les singes ont ensuite la possibilité de faire le test de mémoire ou de refuser le test (« *Choice phase* »). S'il décide de réaliser le test de mémoire, ils obtiendront une récompense préférée (une cacahuète) en cas de succès ou une pénalité temporelle en cas d'échec (« *Test phase* »). Dans le cas où il décide de ne pas réaliser le test, ils n'obtiendront qu'une récompense moins appréciée (un pellet de céréale), mais ne risquerons pas de pénalité temporelle (« *Small reward* ») D'après Hampton 2001.

ont été retrouvés plus récemment à l'aide de ce même protocole, chez le primate (Homme et macaque rhésus) (Shields et al., 1997; Komura et al., 2013), le rat (Kepecs et al., 2008) et même l'abeille (Perry and Barron, 2013). Notons qu'au cours de leur étude, Kepecs et coll. ont quantifié la période de temps qu'un rat était prêt à attendre pour obtenir sa récompense avant de quitter la position de réponse pour commencer un nouvel essai (« escape behavior») (Kepecs et al., 2008; Lak et al., 2014). Ce paradigme astucieux a fait émerger l'idée d'investissement (ici de temps) ou pari que l'animal était prêt à faire pour tester sa réponse, reflétant donc au moins en partie sa confiance d'avoir effectué une réponse correcte (voir Figure 2 ; voir *Introduction I.B.b.iii*).

En 2001, Hampton a proposé une adaptation du protocole de Smith et coll. en introduisant au sein d'un paradigme expérimental de mémoire, la possibilité de **décliner le test** pour obtenir directement une récompense d'appétence inférieure à celle en jeu dans la tâche principale (Hampton, 2001). Ce nouveau protocole très similaire à celui testé chez les pigeons par Inman et Shettleworth deux ans plus tôt (Inman and Shettleworth, 1999), se compose de deux étapes distinctes (voir Figure 3): après la présentation d'une image à mémoriser, une première étape offre à l'animal la possibilité (« Choice phase ») de tenter le test de mémoire ou de décliner le test. Si l'animal a opté pour le test, plusieurs images s'affichent au sein desquelles il doit identifier l'image présentée en début d'essai afin d'obtenir : une récompense si la réponse est correcte ou une pénalité temporelle si la réponse est fausse (« Test Phase »). Si l'animal a décliné le test au cours de la première étape, il recevra une récompense plus petite mais pourra recommencer un nouvel essai sans subir de pénalité temporelle. Hampton observa lui aussi des performances améliorées dans les essais durant lesquels la réponse alternative était offerte à l'animal, expliquées par une augmentation de la proportion d'essais déclinés corrélée à la difficulté de la tâche de mémoire (manipulée expérimentalement grâce à une augmentation du délai entre l'affichage de la première image et la phase de choix). Ce type de protocole a ensuite été adapté et testé chez le rat (Foote and Crystal, 2007), puis l'orang-outan (Suda-King, 2007) produisant des résultats plus contrastés avec moins de la moitié des animaux testés capables d'utiliser la réponse alternative.

Certains **sceptiques** ont soulevé des critiques méthodologiques discréditant la démonstration de l'expression du doute (et donc de capacités métacognitives) chez l'animal (Metcalfé, 2003; Carruthers, 2008; Le Pelley, 2012; Smith et al., 2014). La critique la plus fréquemment invoquée a porté sur le fait que le choix de la réponse alternative « escape » est

Figure 4

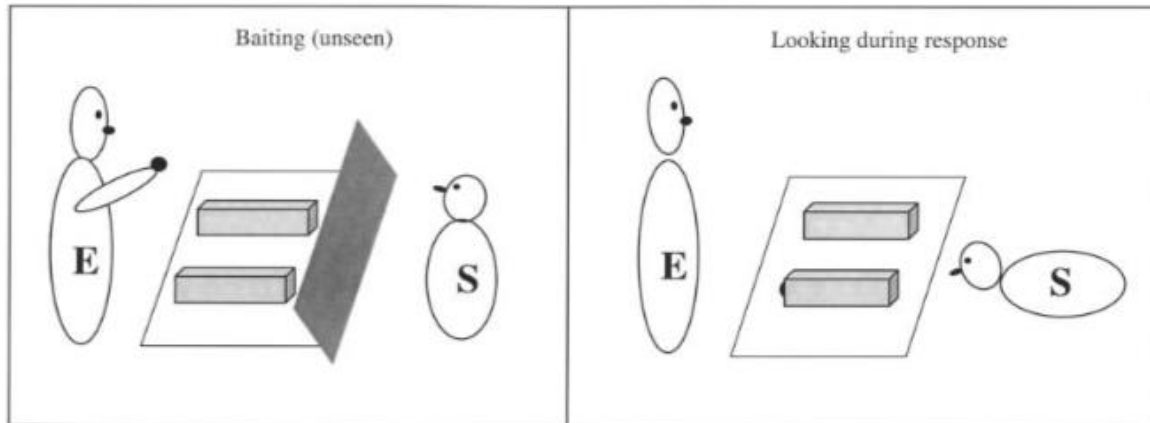


Figure 4. Procédure expérimentale permettant de tester la recherche d'information chez l'enfant et l'orang-outan. Représentation schématique du dispositif expérimentale pour étudier la recherche d'information. Gauche : l'expérimentateur (E) dissimule une récompense à l'intérieure d'une des deux boîtes sans que le sujet (S) ne puisse voir laquelle (condition « dissimulée »). Droite : le sujet se penche pour voir le contenu des boîtes avant d'en sélectionner une afin d'en obtenir le contenu (comportement de recherche d'information). D'après Call et Carpenter, 2001.

renforcé et peut donc s'apparenter à un simple conditionnement. En effet, à la suite de sa réponse « escape », l'animal reçoit une récompense inférieure mais garantie (renforcement positif), ou évite une pénalité (renforcement négatif). Pour répondre à cette critique, plusieurs études ont démontré la possibilité de transférer la réponse d'incertitude d'une tâche à une autre, sans conditionnement intermédiaire afin de défendre la réponse « incertain » comme l'expression d'un processus cognitif émergent de la prise de décision et non comme un conditionnement opérant supplémentaire (Washburn et al., 2006; Kornell et al., 2007; Couchman et al., 2010; Perry and Barron, 2013). Les expérimentateurs ont aussi retrouvé cette capacité des animaux à exploiter la réponse alternative « incertain » au cours d'un protocole à renforcement différé, permettant de mettre à mal l'hypothèse d'un emploi de cette troisième réponse sur la base d'un apprentissage opérant (Couchman et al., 2010). La même année, Washburn et coll. ont démontré qu'une perturbation de la mémoire de travail réalisée à l'aide de stimulation magnétique transcrânienne (SMT) au niveau du cortex préfrontal affectait les performances de l'animal et entraînait une augmentation de l'utilisation de la réponse « incertain » (Washburn et al., 2010).

ii. La recherche d'information

La deuxième stratégie expérimentale permettant d'étudier l'incertitude chez l'animal a consisté à observer le comportement de recherche d'information supplémentaire. Call et Carpenter ont étudié l'incertitude chez le chimpanzé, l'orang-outan et le jeune enfant à l'aide de ce type de protocole expérimental (Call and Carpenter, 2001). Pour cela ils présentaient plusieurs tubes dans lesquels ils inséraient une récompense, soit en étant visibles par le sujet (essais « visibles ») ou en étant cachés du sujet à l'aide d'un panneau occultant (essais « dissimulés » ; voir Figure 4-gauche). Les expérimentateurs surveillaient ensuite le comportement d'approche du sujet pour détecter la mise en place d'un **comportement de recherche d'information** ; autrement dit, ils observaient si le sujet se penchait pour vérifier le contenu des tubes avant d'en sélectionner un (voir Figure 4-droite). Ils observèrent une augmentation du comportement de recherche d'information au cours des essais « dissimulés » et une amélioration des performances à la suite de la recherche d'information. Les animaux (de façon identique aux jeunes enfants) semblaient donc mettre en place une recherche d'information adaptée, principalement dans les situations d'incertitude, leur permettant d'augmenter leurs chances de succès. Quelques années plus tard, ce même protocole a permis d'obtenir des résultats comparables chez le macaque rhésus (Hampton et al., 2004) et l'orang-

Figure 5

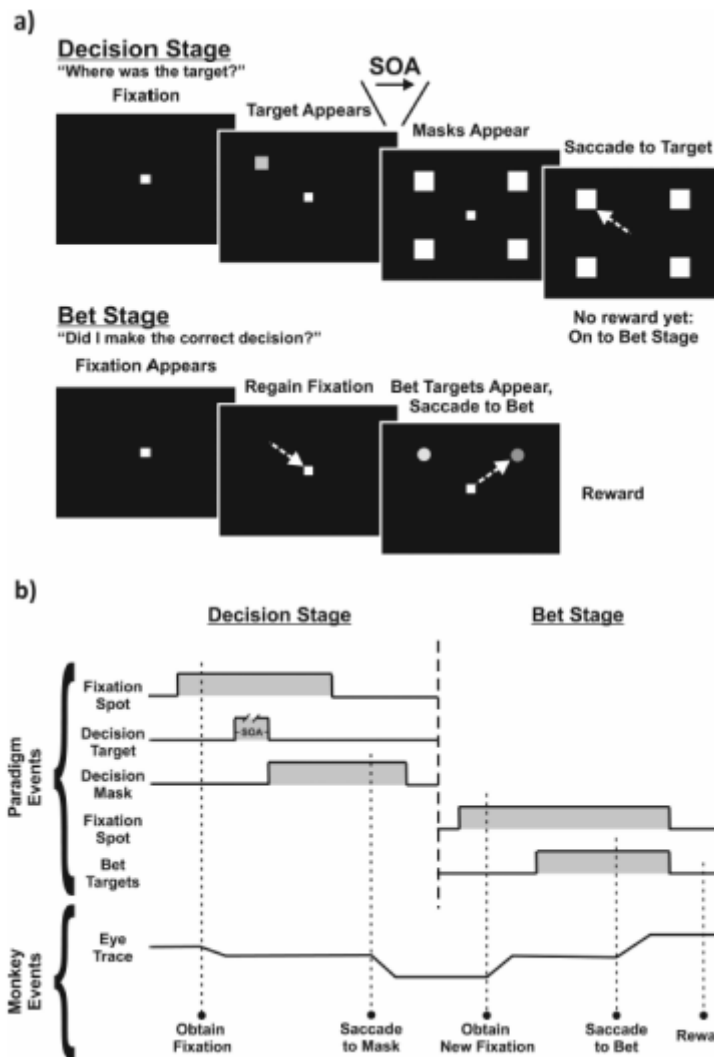


Figure 5. Paradigme expérimental de « post-decision wagering » (pari post-décisionnel). (a) Chaque essai consiste en deux étapes – une étape décisionnelle (haut) et une étape de pari (bas). Dans l'étape décisionnelle, le singe fixe un point. Une cible apparaît dans l'une des quatre localisations en périphérie de l'écran, et après un temps variable (*stimulus onset asynchrony* ; SOA), un masque apparaît sur les quatre localisations. Une saccade oculaire vers toute autre cible que celle présentée est considérée comme une décision fautive. Dans l'étape de « pari », le singe fixe un point puis deux cibles apparaissent en périphérie. Ces deux points représentent les deux paris proposés à l'animal. Le pari « *High* » est récompensé par la récompense maximale (5 gouttes de jus de fruits) en cas de succès ou une pénalité temporelle en cas d'échec. Le pari « *Low* » est quant à lui récompensé par une récompense intermédiaire (3 gouttes de jus de fruits) en cas de succès ou la récompense minimal (2 gouttes de jus de fruits) en cas d'échec. Un pari est fait quand une saccade oculaire se dirige vers l'une des deux cibles, celle-ci permettant de compléter un essai. (b) Temporalité du paradigme. L'accolade supérieure montre les événements de la tâche lorsque les stimuli sont visibles (zone grisée) et invisibles (ligne plate) au cours de chaque essai. L'accolade inférieure présente les mouvements oculaires hypothétiques réalisées par le singe au cours de la séquence d'évènements. D'après Middlebrooks et Sommer, 2011.

outang (Marsh and MacDonald, 2011). Néanmoins, d'autres espèces testées tels que le pigeons (Inman and Shettleworth, 1999; Sole et al., 2003; Roberts et al., 2009), le chien (Bräuer et al., 2004; McMahon et al., 2010) et le singe capucin (Paukner et al., 2005; Basile et al., 2009; Beran and Smith, 2011; Beran et al., 2014; Vining and Marsh, 2015) ont donné des résultats plus mitigés amenant parfois les auteurs à douter des capacités métacognitives de ces espèces animales. L'interprétation des comportements de recherche d'information observés en situation d'incertitude comme preuve des capacités métacognitives a ainsi été discuté par certains auteurs (Crystal and Foote, 2011). En effet, le déclenchement de ce comportement de recherche d'information ne nécessite pas obligatoirement la connaissance (consciente) de sa propre incertitude (autrement dit le sentiment de doute), mais pourrait être un comportement d'exploration de l'environnement par défaut qui se met en place au cours des essais où l'animal n'est pas en train d'exploiter une ressource connue (de récupérer la récompense en jeu).

iii. Le « post-decision wagering » ou pari post-décisionnel

Une troisième alternative expérimentale mise en place pour estimer la confiance d'un animal au cours d'une prise de décision a consisté à faire « parier » l'animal sur la réponse qu'il venait de donner. Cette méthode de pari post-décisionnel (« post-decision wagering ») provient de l'étude du jugement de confiance chez l'humain (Shields et al., 2005; Persaud et al., 2007). La tâche comportementale se compose de deux étapes (voir Figure 5) : dans un premier temps, l'animal répond à un paradigme classique de discrimination ou classification, puis, il se voit offert la possibilité de « miser » sur sa réponse en prétendant à une récompense totale en cas de succès ou une pénalité en cas d'échec. Comme dans le paradigme mis en place par Hampton en 2001, une réponse alternative permet à l'animal d'obtenir une récompense plus petite mais garantie et d'éviter une pénalité en cas d'erreur (Hampton, 2001). L'avantage de ce paradigme est qu'il permet de recueillir à la fois une estimation de la certitude de l'animal en sa réponse, mais aussi, la réponse elle-même et donc, la performance de l'animal pour chaque essai (Kepecs and Mainen, 2012). Ce type de paradigme a été employé avec succès chez le macaque rhésus dans des tâches de discrimination (Shields et al., 2005; Middlebrooks and Sommer, 2011) et de mémoire (Kornell et al., 2007). Notons que certains auteurs ont employé le terme de « post-decision wagering » pour qualifier leurs paradigmes alors qu'ils ne comportent pas l'étape intermédiaire de recueil de la réponse de

Figure 6

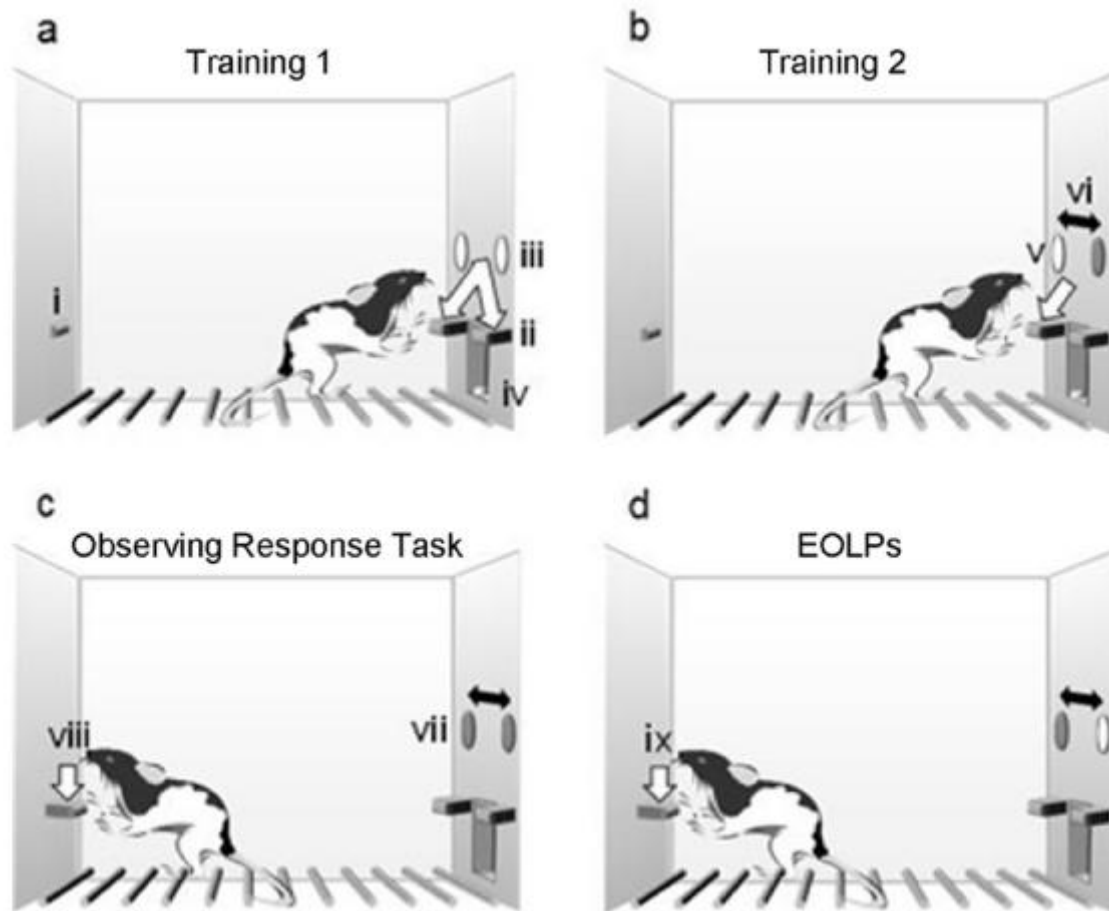


Figure 6. Description de la tâche de l'indicateur de réponse (« *Observing response task* »). (a) Première phase de l'entraînement. Le levier d'observation (i) situé sur le panneau arrière de la cage est caché. Les rats sont entraînés à appuyer sur les deux leviers de réponse constamment actifs (ii) situés sur le panneau frontal de la cage. Une lumière présente au-dessus de chaque levier indique leur statut « actif » (iii). La réalisation des appuis entraîne la délivrance d'un pellet de nourriture dans le puit central (iv). (b) Deuxième phase de l'entraînement : discrimination entre le levier actif et le levier inactif. Un levier de réponse du panneau frontal est actif lorsque la lumière au-dessus est allumée (v) ; l'autre levier est inactif (lumière éteinte). L'alternance de l'activation des leviers se fait selon un plan déterminé de sorte à s'assurer que l'animal a associé l'allumage de la diode à l'activation du levier (vi). (c) Dernière étape : Tâche de l'indicateur de réponse. Les deux leviers de réponse sont présentés mais aucune lumière n'est allumée (vii). Le levier d'observation est présenté et un appui unique sur celui-ci (viii) entraîne l'allumage de la lumière au-dessus du levier de réponse actif pour une période de 15 secondes. (d) Appui sur le levier d'observation (ix), alors que la lumière au-dessus du levier actif est déjà allumée ; cela n'a pas de conséquences mais est comptabilisé comme un appui non fonctionnel. Adaptée de Eagle et al., 2014.

l'animal et s'apparentent donc plus à la tâche « escape » adaptée par Hampton en 2001 (Kiani and Shadlen, 2009; Fetsch et al., 2014).

c Etudes du comportement de vérification chez l'animal

L'étude du comportement de vérification chez l'animal (défini au début de cette introduction comme un mouvement volontaire permettant de revenir sur une action précédemment réalisée) n'a pour l'instant fait l'objet que d'une seule étude en condition physiologique (Stoll et al., 2016), et malgré l'existence de très nombreux et divers modèles animaux du TOC (pour revue voir Albelda and Joel, 2012), peu d'entre eux ont permis l'étude du comportement de vérification *per se*.

i. Le modèle pharmacologique de vérifications compulsives chez le rat

Parmi les nombreuses approches utilisées pour déclencher chez l'animal des comportements compulsifs mimant les symptômes du TOC, une des plus répandues a consisté à moduler le système dopaminergique (Pitman, 1989), notamment à l'aide d'agent pharmacologique tel que le **quinpirole**, un agoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 (Levant et al., 1993). C'est à la suite de ce protocole que Szechtman et coll ont observé expérimentalement pour la première fois en 1998, un comportement s'apparentant aux vérifications compulsives (Szechtman et al., 1998; Alkhatib et al., 2013). A la suite d'injections chroniques de quinpirole à la dose de 0,5 mg/kg pendant plusieurs semaines, ces auteurs ont observé une forte augmentation du comportement d'exploration d'objets disposés aléatoirement au sein d'une plateforme. Ce comportement compulsif est à rapprocher, selon ces mêmes auteurs, des **rituels** et autres **stéréotypies** observés chez des animaux « normaux » placés en captivité (animaux de zoo ou de laboratoire) ou encore chez les patients souffrants de TOC (Eilam and Szechtman, 2005; Eilam et al., 2006; Zadicario et al., 2007). Néanmoins, le dispositif expérimental mis en place dans ces études a plus vraisemblablement permis de générer des comportements exploratoires. Celui-ci ne permet pas d'écarter une origine purement « motrice » à l'augmentation de cette exploration et n'autorise donc pas l'étude des aspects cognitifs du comportement de « vérification » observé.

Une étude récente a offert une caractérisation plus fine du comportement compulsif induit par un traitement chronique au quinpirole chez le rat, à l'aide d'un paradigme

Figure 6 bis

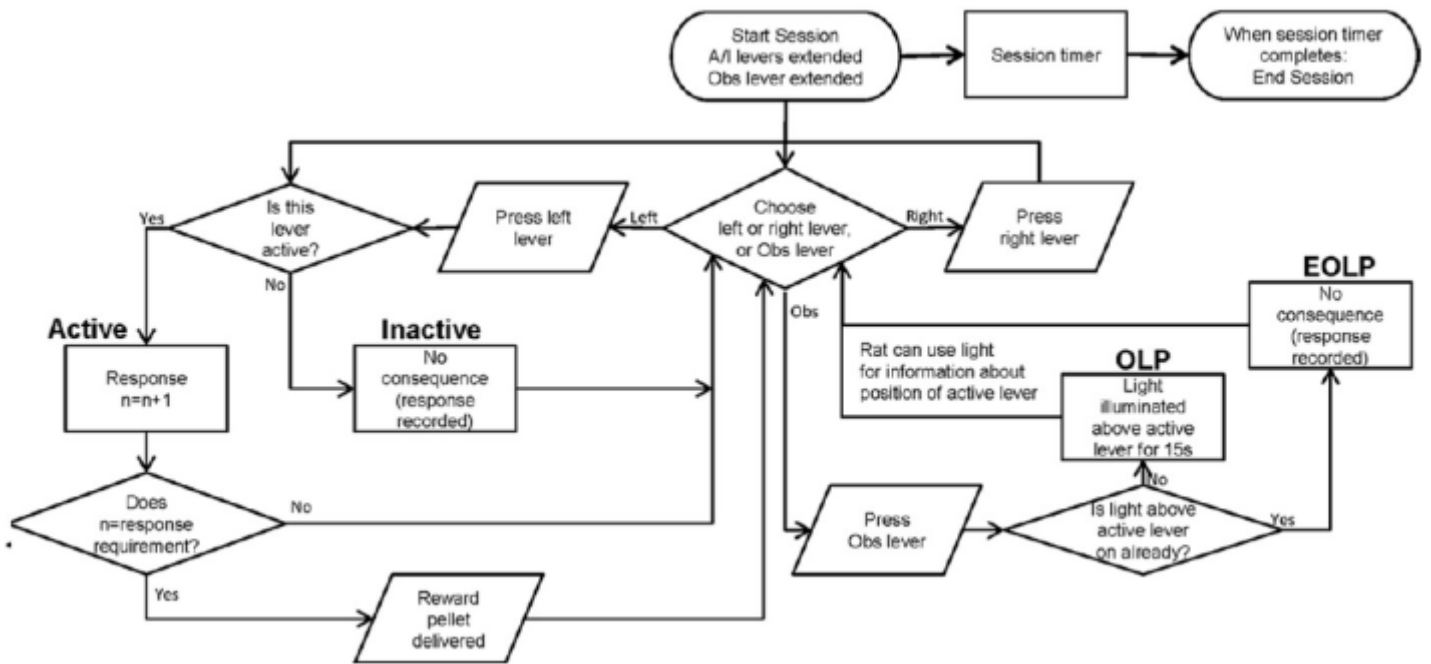


Figure 6 bis. Description de la tâche de l'indicateur de réponse (« Observing response task »). Schéma détaillé de la tâche expérimentale montrant les appuis éventuels sur les différents leviers. Adaptée de Eagle et al., 2014.

comportemental innovant mettant en jeu le comportement de vérification (Eagle et al., 2014). Dans un premier temps, les rats ont été confrontés à deux leviers opérants (**leviers de réponse**) dont l'activation était signalée par l'allumage d'une diode au dessus du levier (voir Figure 6a-b). Une fois ce conditionnement acquis, les expérimentateurs ont introduit un troisième levier (**levier d'observation**) situé à l'opposé des deux autres, nécessaire pour allumer la diode du levier de réponse actif, et ainsi renseigner le rat sur le levier à choisir afin d'obtenir une récompense (voir Figure 6c-d). Au cours de la tâche, les appuis sur les deux types de leviers (levier d'observation et levier de réponse) ont été quantifiés selon s'ils étaient fonctionnels (permettant d'allumer les diodes éteintes pour le levier d'observation ou permettant d'obtenir une récompense pour les leviers de réponse actifs) ou non (appui sur le levier d'observation alors qu'une diode est déjà allumée ou appui sur un levier de réponse inactif ; voir Figure 6bis). Ce protocole a été réalisé chez des rats contrôles et des rats traités chroniquement au quinpirole (0,5 mg/kg pendant 10 jours consécutifs). Une première quantification de l'utilisation du levier d'observation a permis aux auteurs de distinguer des animaux contrôles utilisant beaucoup le levier d'observation (« high-checker »). Leur utilisation du levier d'observation entraînait une amélioration des performances et était sensible à la contingence de la récompense et à la durée d'allumage de la diode (deux facteurs d'incertitudes modulés au cours de la tâche). Le traitement chronique au quinpirole a entraîné une augmentation du nombre d'appuis (fonctionnels et non fonctionnels) sur le levier d'observation mais aussi une diminution du nombre d'appuis sur les leviers de réponse et donc de récompense obtenue. Le comportement de vérification compulsif induit par le quinpirole n'a pas non plus été modifié par les modulations des contingences de récompense ou la durée d'allumage de la diode. Les auteurs ont conclu que l'impact du quinpirole portait probablement plus sur les aspects moteurs que cognitifs du comportement de vérification.

ii. Modélisation du comportement de vérification chez le primate

Un **modèle expérimental de TOC chez le primate non-humain (PNH)** a été réalisé au sein du laboratoire par Rotge et coll. à l'aide de la stimulation pharmacologique de noyaux associatifs et limbiques du thalamus (Rotge et al., 2012). A la suite d'injections d'un antagoniste GABAergique (bicuculline) dans le noyau ventral antérieur (VA) du thalamus, ils ont observé l'apparition de comportements répétitifs de recherche de nourriture, de manipulation d'objets et de grooming, comparables aux **comportements compulsifs** observés chez les patients atteints de TOC. A l'inverse, l'injection de bicuculline dans le noyau médio-

Figure 7

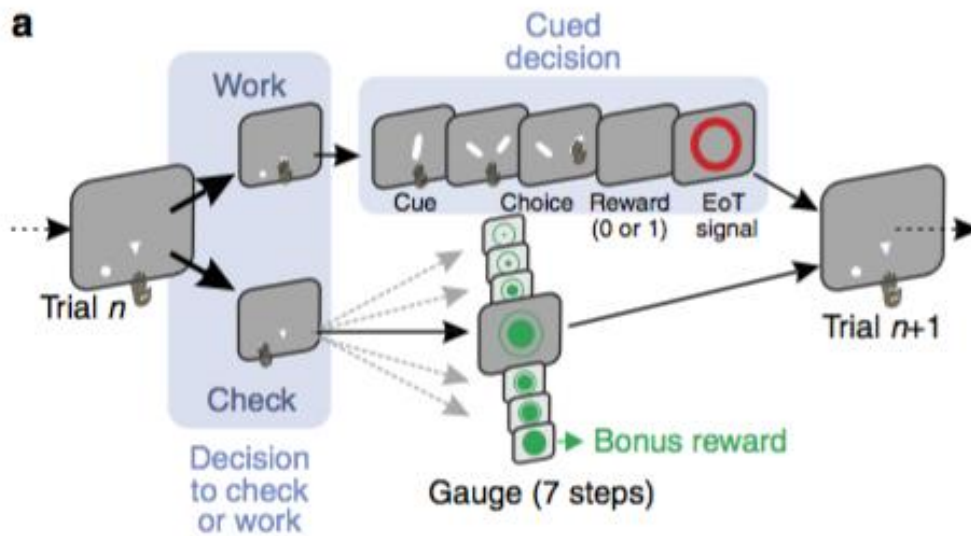


Figure 7. Paradigme expérimental. Au cours de chaque essai, les singes décident librement de travailler sur la tâche principale (une tâche de catégorisation) ou de vérifier le statut de la jauge qui augmente avec le nombre de réponses justes au cours de la tâche de catégorisation. La vitesse de remplissage est basé sur le nombre total d'essais nécessaires (4 vitesses possibles). Une vérification conduit à la présentation de la jauge sous la forme d'un disque vert dans un cercle. Une récompense supplémentaire est obtenue si la vérification est réalisée lorsque la jauge est complète. La jauge est remise à zéro après la délivrance du bonus de récompense. D'après Stoll et al., 2016.

dorsal (MD) du thalamus, a entraîné l'apparition de nombreux symptômes de dérégulation du système neurovégétatif (irrégularité du rythme cardiaque, nausée, salivation, etc), suivie par une hypoactivité motrice, des signes de fatigue et des perturbations attentionnelles, que les expérimentateurs ont associé aux **comportements anxieux** observés chez les patients atteints de TOC.

Une étude récente réalisée chez le primate a proposé à l'aide d'une tâche comportementale d'étudier le **comportement de vérification en situation physiologique** chez le macaque Rhésus (Stoll et al., 2016). Sur un principe de **double tâche**, l'animal se voyait offert à chaque essai la possibilité de réaliser une tâche de catégorisation ou de vérifier la disponibilité d'un **bonus de récompense** accumulé à la suite de succès dans la tâche principale (voir Figure 7). Au cours de la vérification, une jauge représentée par des stimuli circulaires de taille croissante indiquait à l'animal son niveau de remplissage, et ainsi, une approximation de temps (et de nombre d'essais réussis) avant que le bonus complet soit disponible à la consommation. Les auteurs ont montré une bonne compréhension de la tâche et de son principe par les animaux. En effet, les trois animaux ont montré une augmentation de la fréquence des vérifications à l'approche de la livraison du bonus, tout en adaptant ce comportement de vérification aux performances réalisées au cours de la tâche de catégorisation (essais réussis ou non), ainsi qu'aux informations obtenues au cours des vérifications concernant la taille de la jauge. La décision de vérifier semblait donc dépendre de **processus motivationnel** mais aussi de **l'évaluation des performances** et des prévisions concernant la disponibilité du bonus. Notons tout de même que l'association d'une récompense à l'action de vérifier ne permet pas de dissocier clairement l'impact de ce renforcement sur l'utilisation de la vérification. Néanmoins, ce travail pionnier a apporté de précieuses données électrophysiologiques concernant la neurobiologie de la **recherche d'information**, ou **curiosité**, chez le primate (voir *Introduction II.A*).

II. Implication de CMAR et pré-SMA dans le comportement de vérification

A Neurobiologie du comportement de vérification

Le comportement de vérification a été principalement étudié en condition pathologique, dans le cadre de l'étude du TOC (voir *Introduction I.A.b.ii*). La physiopathologie du TOC a fait l'objet de très nombreuses études mais reste aujourd'hui encore mal comprise. L'hétérogénéité de l'expression symptomatique de cette pathologie

Figure 8

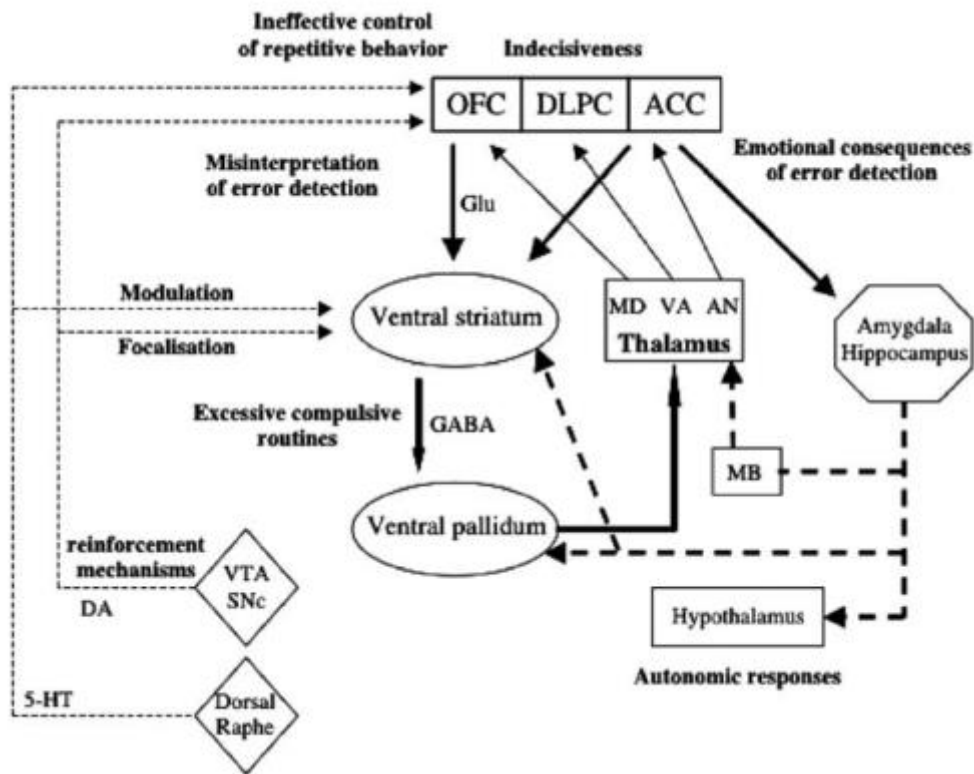


Figure 8. Dysfonctionnement des différents types de traitement de l'information impliqués dans la physiopathologie du TOC en lien avec les différentes boucles cortico-corticales. OFC : cortex orbitofrontal. DLPC : cortex préfrontal dorsolatéral. ACC : cortex cingulaire antérieur. MB : corps mamillaires. VA : noyau ventro-antérieur du thalamus. MD : noyau médio-dorsal du thalamus. AN : noyau antérieur du thalamus. VTA : aire tegmentale ventrale. SNe : substance noire compacte. 5HT : sérotonine. DA : dopamine. Glu : glutamate. GABA : acide γ -aminobutyrique. Adaptée de Aouizerate et al. 2004.

pourrait être sous-tendue par une hétérogénéité physiopathologique (van den Heuvel et al., 2009). La majorité des études chez les patients atteints de TOC indique cependant de façon récurrente des dysfonctionnements des **boucles cortico-sous-corticales** formées par les ganglions de la bases, le thalamus et les cortex préfrontaux associés (voir Figure 8): le cortex orbito-frontal (COF), le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) et le CCA (Graybiel and Rauch, 2000; Aouizerate et al., 2004; Maia et al., 2008; van den Heuvel et al., 2016).

Les données concernant plus spécifiquement le comportement de vérification nous proviennent d'études menées chez les patients atteints de TOC de vérification ou chez des patients atteints de TOC, lors de la provocation de vérifications. Une étude de PET scan réalisée chez des patients atteints de TOC, majoritairement vérificateurs, rapporte une hyperactivité du **cortex cingulaire** chez des patients non traités, et une diminution de son activité significative après la disparition des symptômes suite à un traitement (Perani et al., 1995). Cette altération du CCA a été confirmée quelques années plus tard au cours d'une étude d'IRMf durant la provocation de symptômes permettant d'observer un profil d'activation lié spécifiquement aux vérifications compulsives chez des patients atteints de TOC (Mataix-Cols and Wooderson, 2004). En effet, une activation du **CCA** ainsi que du thalamus, de régions striatales et d'autres aires préfrontales, a été observé au cours de la provocation de vérification. Des analyses corrélatives ont permis de mettre en évidence une activation bilatérale du globus pallidus et du striatum relative au niveau de vérification des patients ainsi qu'une activation notamment de l'aire 6 de Brodmann (**BA6** ou aires prémotrices) relative à l'anxiété ressentie par les patients durant la provocation de symptômes de vérification.

Ces données ont été confirmées par d'autres études centrées autour de tâches comportementales mettant en jeu certains aspects cognitifs altérés chez les patients souffrants de TOC de vérification. Une étude d'IRMf réalisée au cours de la réalisation d'une tâche de Flanker a montré que l'activation de la **partie rostrale du CCA** en réponse à l'erreur était plus importante chez les patients atteints de TOC que chez les sujets contrôles (Fitzgerald et al., 2005). Cette majoration de la réponse à l'erreur était associée à une **adaptation comportementale post-erreur** plus importante (Fitzgerald et al., 2005). Au cours de cette même étude, l'activation des **aires motrices supplémentaire (SMA) et pré-supplémentaire (pré-SMA)** liée à la détection du conflit observée chez les sujets sains n'a pas été retrouvée chez les patients, suggérant une altération de la gestion du conflit par ces aires prémotrices

Figure 9

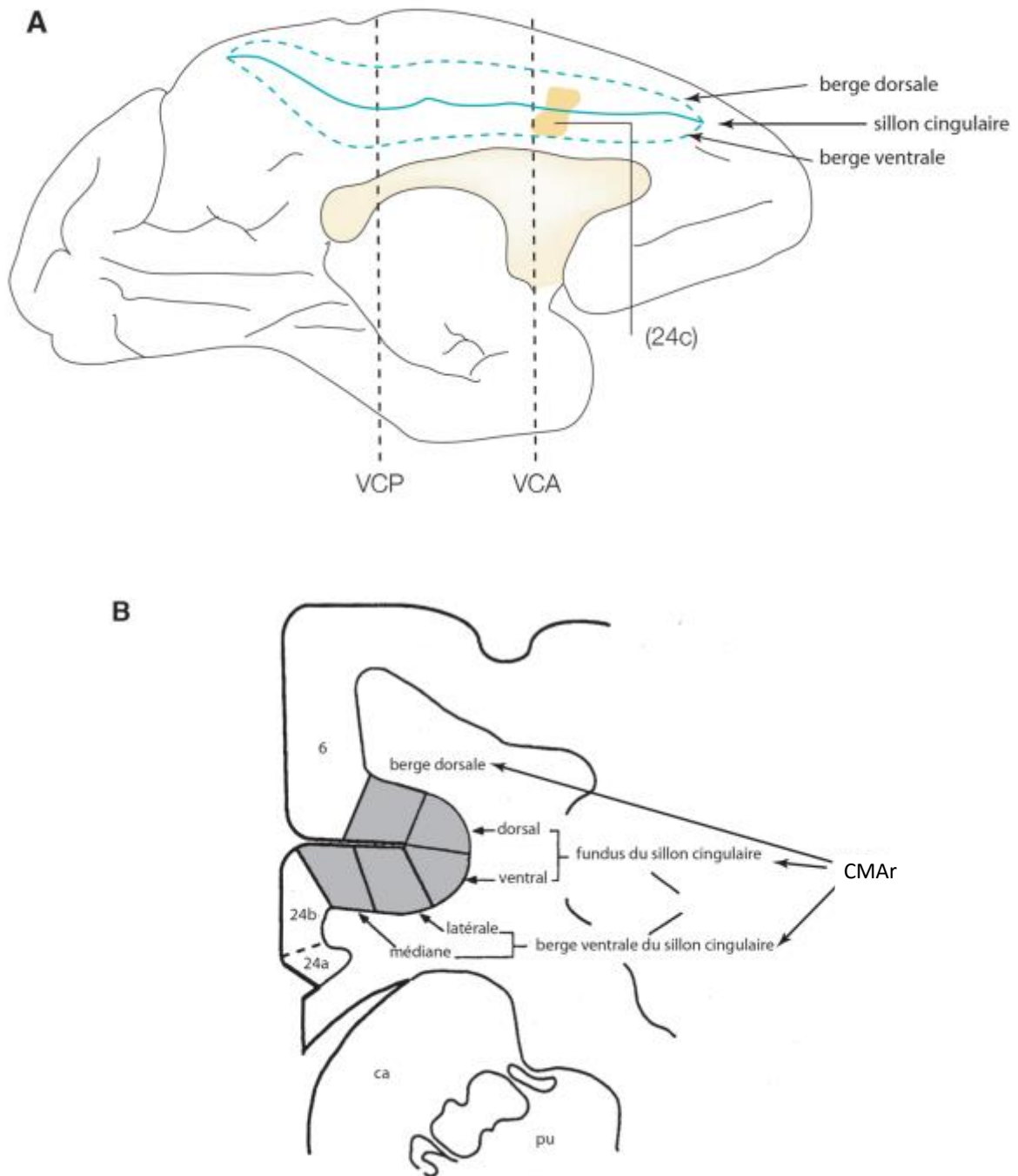


Figure 9. Localisation de l'aire CMAR chez le singe (*Macaca mulata*). (A) Vue médiosagittale de l'hémisphère gauche montrant l'aire 24c ou CMAR (en jaune), située en avant de la ligne verticale passant par la commissure antérieure (VCA). (Adaptée de Paus, 2001). (B) Coupe coronale du mur médian, réalisée en avant de VCA. CMAR (en gris) occupe l'intégralité du sillon cingulaire. (adapté de Kunishio, 1994).(CA : noyau caudé ; PU : putamen)

chez les patients TOC. Ces données ont été corroborées au cours d'une autre étude d'imagerie chez des sujets atteints de TOC réalisant également une tâche de Flanker et durant laquelle les auteurs ont observé une hyperactivité de CCA à la suite d'erreur ainsi qu'une corrélation positive entre l'augmentation d'amplitude de l'ERN et l'activité de pré-SMA (Grützmann et al., 2015). Une étude de notre laboratoire durant laquelle des enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés chez des patients atteints de TOC durant une tâche de vérification a rapporté une corrélation entre l'activité des neurones des territoires associatif et limbique du noyau sous-thalamique (NST ; une des deux structures d'entrée des **ganglions de la base**) et le comportement de vérification (Burbaud et al., 2013). Enfin, l'unique étude expérimentale du comportement de vérification en condition physiologique a révélé à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques réalisés chez le singe, une implication de **l'aire 24** (appartenant au cortex cingulaire médian) et du **CPFDL** dans la décision de vérifier (Stoll et al., 2016).

B L'aire motrice cingulaire rostrale ou CMAR

a Anatomie générale

L'aire motrice cingulaire rostrale ou **CMAR** (rostral Cingulate Motor Area ou **aire 24c**) chez le singe, telle que définie par Picard et Strick (Picard and Strick, 2001), appartient au **cortex frontal mésial**, qui comme son nom l'indique, est situé sur la face interne (mésiale) des deux hémisphères cérébraux dont il occupe l'intégralité du **sillon et du gyrus cingulaire** (voir Figure 9). CMAR est limitée ventralement par l'aire 24b, dorsalement par pré-SMA et caudalement par les aires 23c et 6c. Malgré d'intenses débats dans la littérature concernant les structures homologues chez l'homme (Amiez and Petrides, 2014; Procyk et al., 2016), il semble correct de faire correspondre CMAR à l'aire rostrale antérieure du cortex cingulaire ou RCZa chez l'Homme (*anterior Rostral Cingulate Zone* aussi appelée dACC pour *dorsal Anterior Cingulate Cortex*).

CMAR présente une position anatomique et une connectivité qui traduit bien son statut d'interface entre les cortex moteur, cognitif et limbique (Paus, 2001). En effet, CMAR reçoit des afférences sous-corticales en provenance des noyaux thalamiques, de l'amygdale, du noyau accumbens et des noyaux monoaminergiques, mais aussi des afférences corticales d'origines variées en provenance des aires préfrontales (dorso-latérales et orbitales), prémotrices (supplémentaire et pré-supplémentaire), temporales (cortex entorhinal, périrhinal

Figure 10

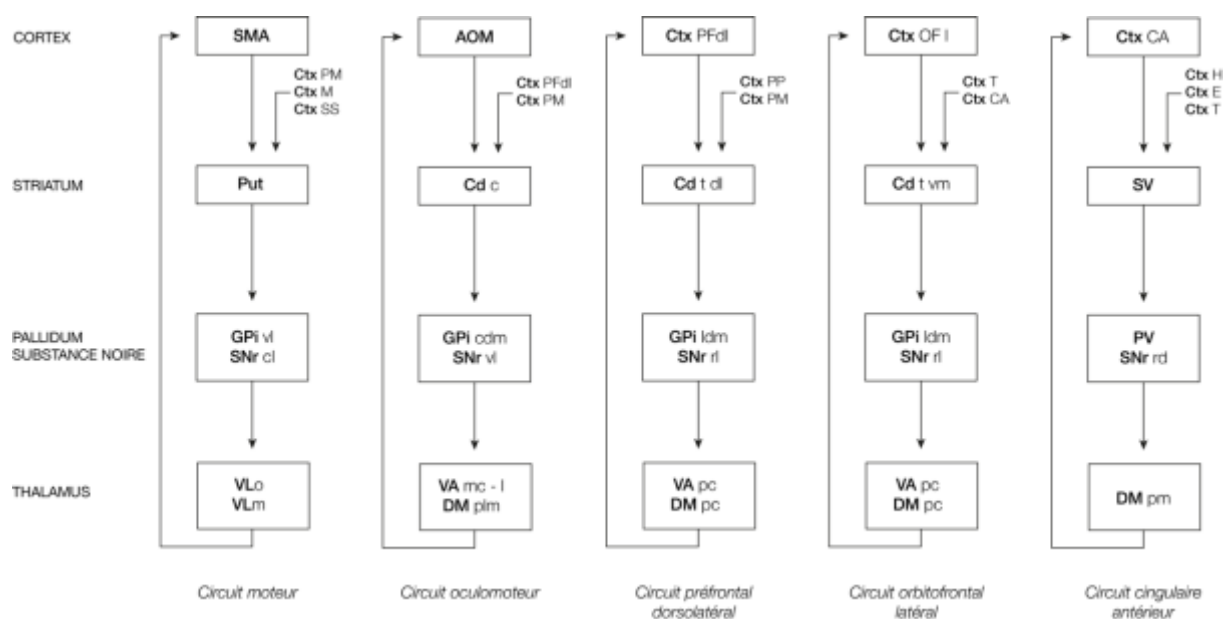


Figure 10. Les boucles parallèles cortico-sous corticales. Les cinq circuits parallèles : ganglions de la base, thalamus, cortex. Adapté de Alexander et Crutcher, 1990.

- | | |
|--|---------------------------|
| SMA : aire motrice supplémentaire | cl : caudolatéral |
| AOM : aire oculomotrice | cdm : caudal dorsomédian |
| Cd c : corps du noyau caudé | dl : dorsolatéral |
| Cd t : tête du noyau caudé | l : latéral |
| Ctx CA : cortex cingulaire antérieur | ldm : latéral dorsomédian |
| Ctx E : cortex entorhinal | m : médian |
| Ctx H : cortex hippocampique | mc : magnocellulaire |
| Ctx M : cortex moteur | mdm : médian dorsomédian |
| Ctx OF : cortex orbitofrontal | o : pars oralis |
| Ctx PM : cortex prémoteur | pc : parvocellulaire |
| Ctx SS : cortex somatosensoriel | pl : postéro-latéral |
| Ctx T : cortex temporal | pm : postéro-médian |
| DM : noyau dorsomédian du thalamus | plm : paralamellaire |
| GPI : globus pallidus interne | rd : rostro-dorsal |
| Put : putamen | rl : rostro-latéral |
| PV : pallidum ventral | rm : rostro-médian |
| SNr : substance noire réticulée | vl : ventro-latéral |
| SV : striatum ventral | vm : ventro-médian |
| VA : noyau ventral antérieur du thalamus | |
| VL : noyau ventral latéral du thalamus | |

et parahippocampique) et pariétales (BA 7b). En retour, CMAR projette sur l'ensemble de ses afférences ainsi que sur le cortex moteur primaire, le segment cervical de la moelle-épinière et le striatum (structure d'entrée du réseau des ganglions de la base). Notons que CMAR constitue un carrefour anatomique au sein des boucles cortico-sous-corticales prenant part à la fois aux circuits moteur, cognitif et limbique formés par les noyaux gris centraux et le cortex (voir Figure 10).

b Principales théories et fonctions associées

Comme souligné dans « l'improbable » revue de Gage et coll., CMAR et plus généralement le CCA auquel il appartient, a été suspecté d'être en charge de tout (et n'importe quoi) durant les 50 dernières années, rendant l'identification de « sa » fonction particulièrement délicate (Gage et al., 2008). Néanmoins des théories récentes ont permis d'affiner la compréhension de cette structure, au « carrefour » des fonctions motrices, limbiques et cognitives (Paus, 2001; Ridderinkhof et al., 2004; Alexander and Brown, 2011; Holroyd and Yeung, 2012; Shenhav et al., 2013; Shenhav et al., 2016).

i. L'implication de CMAR dans les mouvements volontaires

De nombreuses données anatomiques telles que les projections directes de CMAR sur la moelle épinière (Dum and Strick, 2003) associées à des données fonctionnelles ont permis de souligner l'implication de CMAR dans la genèse de comportements volontaires.

Les premières données en faveur de l'implication de CMAR dans les comportements moteurs proviennent des données de lésions chirurgicales ou pharmacologiques réalisées chez l'humain, le primate et le rongeur. En effet, les patients ayant été traités à l'aide de lésions chirurgicales plus ou moins focales de CMAR ont présenté des troubles moteurs divers (déficits oculomoteurs, problèmes de coordination, aphasie, etc.) associés à une akinésie plus ou moins sévère (Buge et al., 1975; Nemeth et al., 1988; pour revue, voir Devinsky et al., 1995). Néanmoins, les patients ne présentent pas de paralysie *stricto sensu*. Chez les patients schizophrènes, une atrophie de CMAR associée à un hypofonctionnement métabolique a été retrouvée chez les sujets présentant des symptômes négatifs tels que l'apathie (Bouras et al., 2001; Salgado-Pineda et al., 2004). Chez l'animal lésé, la mise en place de comportements de persévération inadaptés a été observée chez le rat (Seamans et al., 1995) et le singe

(Kennerley et al., 2006). Ainsi, les lésions de CMAR semblent affecter spécifiquement les **comportements volontaires**.

Des enregistrements électrophysiologiques durant la réalisation de mouvements volontaires chez le singe ont révélé l'existence de neurones activés spécifiquement en anticipation des mouvements spontanés (en opposition aux mouvements réalisés en réponse conditionnée à un stimulus) dans CMAR (Shima et al., 1991). Néanmoins, ces neurones ne semblent pas impliqués directement dans la réalisation du mouvement mais plutôt dans les phases précoces de la **planification de l'action** (Akkal et al., 2002). Une étude d'IRMf réalisée chez l'Homme a mis en évidence l'activation « pré-motrice » de CMAR alors même que les sujets devaient seulement imaginer, sans l'exécuter, une séquence motrice (Tyszka et al., 1994). En comparaison avec les autres régions motrices du cortex cingulaire (CMAV et CMAAd), l'application de microstimulations électriques chez le singe n'a donné lieu qu'à de rares réponses motrices et uniquement pour des intensités relativement élevées (Matelli et al., 1991; Akkal et al., 2002). Chez l'Homme, les stimulations électriques non spécifiques de la région du gyrus cingulaire ont donné lieu à la genèse de mouvement décrits comme simples ou complexes, organisés et stéréotypés, souvent en réaction à une sensation comme par exemple un fourmillement (Talairach et al., 1973). Chez d'autres patients la stimulation plus focale de CMAR a provoqué un sentiment de « volonté de persévérer » (Parvizi et al., 2013). L'implication de CMAR dans la planification motrice semble donc plus liée à des aspects **motivacionnels** que purement moteur.

En conclusion, il semblerait que CMAR soit impliqué dans les aspects motivationnels des mouvements volontaires ainsi que dans la sélection adaptée de réponses comportementales.

ii. L'encodage de différents aspects des mouvements volontaires par CMAR

Des nombreuses données ont démontré, au cours de tâches cognitives diverses, la sensibilité particulière de cette structure aux aspects motivationnels, qu'ils soient positifs, telles que les récompenses, ou négatifs, telles que l'absence de récompense voire les punitions. Des travaux menés chez le singe ont montré la sensibilité des neurones de CMAR à la **récompense et/ou à l'erreur** au cours d'enregistrements extracellulaires unitaires (Niki and Watanabe, 1979; Procyk et al., 2000; Akkal et al., 2002; Schall et al., 2002; Ito et al.,

2003; Michelet et al., 2007; Michelet et al., 2009) ou d'enregistrements de potentiels de champs (Gemba et al., 1986; Emeric et al., 2008). Ces données ont été corroborées par des données d'imageries montrant chez l'Homme une activation de CMAR à la suite de présentation de **feedbacks visuels positifs et/ou négatifs** (Ullsperger and von Cramon, 2001; Garavan et al., 2003; Holroyd et al., 2004). Les neurones de CMAR ont donc été associés à **l'évaluation des performances** à la suite de la réalisation d'une action.

Néanmoins, l'encodage de l'évaluation des performances semble dépendre de données **contextuelles**, voire **attentionnelles**. En effet, des données électrophysiologiques ont mis en évidence le codage des neurones de CMAR pour une association entre une action spécifique et la récompense associée (Shima and Tanji, 1998a; Shidara and Richmond, 2002; Matsumoto et al., 2003; Hyman et al., 2013). Des données produites au sein du laboratoire ont aussi mis en évidence l'impact de l'implication de l'animal dans le codage de l'évaluation des performances (Michelet et al., 2007). En effet, l'amplitude du signal d'erreur était plus important à la suite d'essais durant lequel l'animal avait réalisé l'essai « correctement » d'un point de vue gestuel mais en sélectionnant la mauvaise réponse (erreur de performance) qu'à la suite d'essais où l'animal n'avait pas suivi les consignes pour répondre (initiation précoce du mouvement, essais avortés, immobilité, etc.). De la même manière, l'activité neuronale associée à l'obtention de la récompense était plus importante lorsqu'elle arrivait à la suite d'un essai correctement réalisé plutôt que lorsque l'objet de la récompense (une goutte de jus) était donnée « gratuitement » sans qu'aucune action n'ait été réalisée par l'animal (Michelet et al., 2007). L'évaluation de l'action codée par les neurones de CMAR semble donc être **relative au contexte et à l'implication** du sujet dans l'action réalisée dans le **but** d'obtenir la récompense.

De plus, il semblerait que le codage de l'évaluation des performances soit modulé par la **nouveauté** et le caractère **imprévisible** du feedback, faisant émerger l'hypothèse d'un **apprentissage** de l'association entre une action et ses conséquences. En effet, il a été observé que les modulations d'amplitude de l'activité des neurones CMAR liées aux feedback positifs et/ou négatifs diminuaient une fois l'apprentissage réalisé (*i.e.* quand l'association action/conséquence était acquise (Matsumoto et al., 2007)). De même, des données d'imageries ont montré une activation de CMAR liée non pas directement au feedback ou à la valeur attendu de celui-ci, mais à l'aspect **inattendu** (« unexpected ») de celui-ci (Bush et al., 2002; Budhani et al., 2007). Par exemple, une diminution de la récompense entraînait une

modification du signal BOLD de CMAR (récompense attendue>>récompense obtenue ; Bush et al., 2002), ou encore une modification de la fréquence de décharge des neurones CMAR (Shima and Tanji, 1998a). De manière similaire, l'obtention d'une récompense de manière inattendue, sans signal ou action préalable (récompense attendue<<récompense obtenue) a donné lieu à une réponse plus importante des neurones de CMAR que lors de l'obtention d'une récompense attendue à la suite d'un essai réalisé correctement (récompense attendue=récompense obtenue ; Schall et al., 2002). Plus qu'une simple évaluation des performances, les neurones CMAR semblent donc encoder l'apprentissage des conséquences (positives et négatives) liées à la réalisation d'une action. Les neurones de CMAR signaleraient la **modification/mise à jour de la valeur d'une action**, selon l'historique de récompense associé à celle-ci (Schall et al., 2002; Amiez, 2005; Bryden et al., 2011). Comme imaginé par Brooks en 1986, CMAR constitueraient un système **comparateur entre les valeurs de coût et bénéfice attendues (« expected ») et ceux obtenus** à la suite d'une action (Brooks, 1986). CMAR encoderait donc **l'erreur de prédiction** associée à l'action réalisée, permettant de façonner la valeur de l'action au cours du temps (Holroyd and Coles, 2002), selon le principe de **l'apprentissage par renforcement** décrit par Thorndike 90 ans plus tôt (Thorndike, 1912).

Enfin, les neurones de CMAR anticiperaient aussi les **conséquences de l'action sélectionnée**. Au cours d'enregistrements réalisés chez le primate durant une tâche mettant en jeu des probabilités différentielles de récompenses relatives à différentes actions, Amiez et coll. ont observé une activité des neurones CMAR précédant la délivrance du feedback et de la récompense, corrélée à la **probabilité de récompense** de l'action réalisée (Amiez et al., 2005). Un des marqueurs électrophysiologiques de la prédiction des conséquences de l'action est l'ERN (voir *Introduction I.A.c.iii*), une déflexion négative de l'activité EEG dont l'amplitude maximale est mesurée entre 50 et 100 ms après l'initiation d'une réponse erronée (Gehring, 1990; Falkenstein et al., 1991). En effet, ce signal reflèterait la **détection d'une erreur** précoce à la suite de la réalisation du mouvement (Miltner et al., 1997; Coles et al., 2001; Holroyd and Coles, 2002). En 2002, l'observation de la diminution d'amplitude de l'ERN chez un patient présentant une lésion du CCA a renforcé l'hypothèse de CMAR comme source de cette activité EEG (Swick and Turken, 2002). Cette donnée a été confirmée par la corrélation entre l'activation de CMAR mesurée en IRMf et l'amplitude de l'ERN (Debener, 2005). CMAR coderait donc la prédiction des conséquences de l'action, en terme de bénéfices mais aussi de risques.

iii. Le rôle de CMAR dans le contrôle exécutif de l'action et l'adaptation comportementale

Au cours d'une prise de décision, l'activité de CMAR est modulée avant même la sélection de l'action, par différents paramètres de la décision, faisant émerger l'hypothèse d'un rôle pré moteur et d'une implication dans le **contrôle cognitif de l'action**. Il a été observé que les neurones de CMAR codaient pour le **coût associé à une action** (Shenhav et al., 2014), qu'il soit temporel ou physique (Walton et al., 2002; Walton et al., 2006). L'activation de CMAR lors de choix entre deux réponses incompatible a amené certains auteurs à proposer une implication de CMAR dans la **détection du conflit** (Carter et al., 1998; Botvinick et al., 1999; Botvinick et al., 2001; Botvinick et al., 2004; Ebitz and Platt, 2015). Néanmoins, d'autres auteurs ont observé des modulations de CMAR lorsque la probabilité d'erreur est importante même lorsque le conflit est absent (Brown, 2009). Plutôt qu'une détection du conflit, CMAR présenterait une **activation en situation de probable erreur** (Hyman et al., 2013; Kuwabara et al., 2014). A l'inverse, le désengagement de CMAR a été observé en neuroimagerie au cours d'un apprentissage moteur à la suite de l'acquisition d'une séquence motrice permettant au sujet de réaliser la tâche de manière stéréotypée et automatique, sans nécessiter un important **contrôle exécutif de l'action** (Raichle et al., 1994).

Outre l'apprentissage et l'anticipation des valeurs de l'action ainsi que du contrôle exécutif à mettre en œuvre pour y parvenir, CMAR a été impliqué dans le **contrôle adaptatif de l'action**. En effet, il a été observé que l'inactivation ou la lésion de CMAR résultait en une difficulté voire une incapacité du sujet à adapter son comportement afin d'optimiser ses chances d'être récompensé, aussi bien chez le rat (Narayanan et al., 2013), que chez le singe (Shima and Tanji, 1998a; Rushworth et al., 2003; Amiez, 2005) ou chez l'Homme (Rushworth et al., 2002; Sheth et al., 2012). De la même manière, une activation de CMAR a été observée en réponse à un changement des règles de contingences entraînant la nécessité de changer de stratégie. Ces résultats ont été obtenus chez l'homme, en IRMf (Hyafil et al., 2009; Kolling et al., 2012; Donoso et al., 2014), ainsi qu'à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques réalisés chez le rat (Durstewitz et al., 2010; Karlsson et al., 2012; Kvitsiani et al., 2013), ou chez le singe (Shima and Tanji, 1998a; Procyk et al., 2000). Il est utile d'un point de vue heuristique de décrire le changement de stratégie comportementale

comme le passage d'une phase d'**exploitation** (reproduction du mouvement qui donne lieu à l'obtention d'une récompense attendue) à une phase d'**exploration** (recherche parmi les différentes options disponibles dans l'environnement de l'action permettant d'obtenir une récompense). Par exemple, au cours d'un protocole impliquant deux mouvements différents récompensés de manière variable, Shima et Tanji ont observé une activation des neurones de CMAR à la suite des essais les moins récompensés (réduction de la récompense), en anticipation de la sélection du mouvement alternatif (changement de stratégie; Shima and Tanji, 1998a), en cohérence avec d'autres données plus récentes (Bush et al., 2002; Kawai et al., 2015). Notons que Quilodran et coll. ont observé une modification de l'encodage de la récompense selon la phase (exploration ou exploitation) dans laquelle se trouvait l'animal, indiquant que l'évaluation de l'action par les neurones CMAR est conditionnée par la stratégie mise en place (Quilodran et al., 2008). Rushworth et coll. ont proposé en 2012 l'hypothèse selon laquelle CMAR serait en charge de favoriser l'**exploration** de l'environnement **sur la base de la valeur estimée de cet environnement**, acquise et mise à jour avec le temps (Rushworth et al., 2011).

Pour résumer, CMAR serait en charge du **contrôle cognitif de l'action**, faisant varier son activité selon les besoins attentionnels requis par la prise de décision en cours. A la suite de la sélection de l'action, il anticiperait les conséquences de l'action (en fonction des probabilités de récompense apprises mais aussi des erreurs commises), puis, sur la base de ces informations coderait l'évaluation des performances afin de mettre à jour la valeur « motivationnelle » de l'action. L'ensemble de ces travaux a donné lieu à des modèles théoriques mathématiques du fonctionnement de la structure tel que le modèle EVC (Expected Value of Control ; Shenhav et al., 2016) du contrôle exécutif de l'action par CMAR, et le modèle PRO (Predicted Response-Outcome ; Alexander and Brown, 2011) d'estimation et apprentissage de la valeur motivationnelle de l'action. Leur but est de proposer une hypothèse fonctionnelle cohérente à partir de la multiplicité des résultats expérimentaux obtenus lors de l'étude de ce secteur cortical.

C L'aire motrice pré-supplémentaire ou pré-SMA

a Anatomie générale

L'aire motrice pré-supplémentaire (pré-SMA ou aire 6a β ou champ F6), est située au niveau du gyrus frontal supérieur, rostralement au genou du sillon arqué (Matelli et al., 1991;

Figure 11

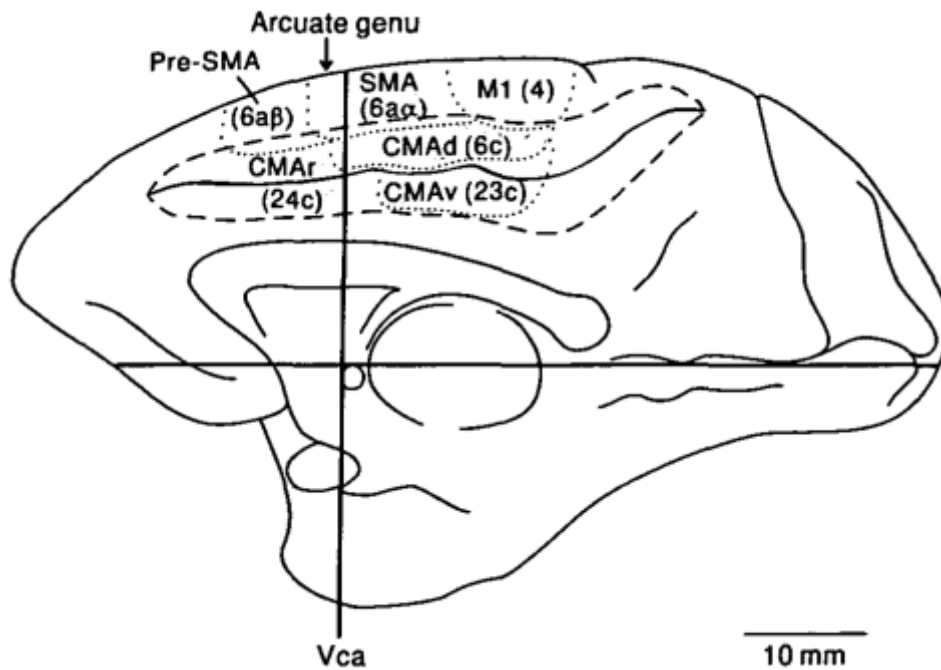


Figure 11. Localisations des aires motrices du mur médian chez le singe. Les lignes tiretées définissent les berges supérieures et inférieures du sillon cingulaire présenté ouvert. Les lignes en pointillés représentent les limites des aires cytoarchitectoniques. M1 : cortex moteur primaire. SMA : aire motrice supplémentaire proper. Pré-SMA : aire motrice pré-supplémentaire. CMAr : aire motrice du cortex cingulaire rostral. CMAAd : berge dorsale du cortex moteur cingulaire. CMAv : berge ventrale du cortex moteur cingulaire. D'après Picard *et al.* 1996

Matsuzaka et al., 1992), et constitue la partie la plus antérieure de l'aire motrice supplémentaire (SMA ; voir Figure 11). Pré-SMA a été distinguée fonctionnellement de la partie caudale de SMA (SMA-proper ou SMAp) à la suite d'expériences de microstimulations chez le singe (Luppino et al., 1991; Matsuzaka et al., 1992). Ces études ont montré que la région antérieure à la projection de la commissure antérieure sur la surface du cortex cérébral (Vca) nécessitait des courants d'intensités plus fortes pour évoquer des mouvements. L'établissement de la limite anatomique entre pré-SMA et SMA chez l'Homme s'est fait selon les mêmes critères anatomiques avec une délimitation postérieure correspondant à la **ligne Vca**, et ventrale à CMAr (Picard and Strick, 1996).

Contrairement à SMAp, pré-SMA ne projette pas directement sur le **cortex moteur primaire et la moelle épinière** (Dum and Strick, 1991; Luppino et al., 1993). Pré-SMA est interconnectée avec plusieurs régions du **cortex préfrontal**, notamment le CPFDL et CMAr (Bates and Goldman-Rakic, 1993; Luppino et al., 1993; Lu et al., 1994). L'afférence **thalamique** principale de pré-SMA provient du noyau VA et de l'aire X. Pré-SMA projette sur le striatum et reçoit de nombreuses afférences du GPi rostral (associatif), après un relai thalamique (Akkal et al., 2007). Pré-SMA envoie des efférences sur les structures d'entrées des ganglions de la base (striatum et NST) et participe ainsi aux boucles cortico-sous-corticales (Inase et al., 1999). Notons que les afférences et efférences de pré-SMA au sein de ce circuit concernent principalement les territoires associatifs des ganglions de la base, bien distincts des afférences et efférences de SMA-p (Inase et al., 1999).

b Principales théories et fonctions associées

L'appartenance de pré-SMA aux aires prémotrices laisse présager son implication dans les comportements moteurs. Néanmoins, l'implication exacte de pré-SMA semble liée à des aspects moins moteurs que cognitifs, et reste encore aujourd'hui assez mal comprise (Picard and Strick, 1996; Nachev et al., 2007).

i. L'implication de pré-SMA dans les mouvements volontaires

Pré-SMA semble plus impliquée dans la **sélection et la préparation du mouvement** que dans sa réalisation (Picard and Strick, 1996). En effet, l'activité des neurones de pré-SMA est modulée principalement durant la **phase préparatoire avant le déclenchement du mouvement** (Romo and Schultz, 1987; Alexander and Crutcher, 1990; Matsuzaka et al.,

1992; Halsband et al., 1994; Hoshi, 2004). Les neurones de pré-SMA répondent peu aux stimulations somesthésiques (Roland et al., 1980) mais leur activité est modifiée par la présentation d'instructions visuelles (Matsuzaka et al., 1992) suggérant un rôle dans la programmation du mouvement. SMA et plus tardivement pré-SMA sont suspectées d'être la source d'un potentiel électrique négatif qui débute de 1 à 2 s avant l'initiation du mouvement, le potentiel de préparation à l'action (*Readiness potential* ou *Bereitschaftspotential*), impliqué dans la préparation motrice (Deecke and Kornhuber, 1978; Jahanshahi et al., 1995; Yazawa et al., 2000). De plus, les lésions de pré-SMA n'entraînent pas de paralysie mais des troubles des processus moteurs volontaires tel que le phénomène du membre étranger (« Alien-limb Syndrome ») (Della Sala et al., 1991). Le sujet « surprend » un de ses membres à réaliser une tâche cohérente mettant en jeu un objet, qu'il ne contrôle pas et ne peut inhiber. Ce syndrome lésionnel illustre une fois de plus le rôle de pré-SMA dans des aspects plus cognitifs que moteur de la préparation du mouvement.

Plus précisément, pré-SMA semble être impliquée dans la préparation des **comportements moteurs complexes**. Les expériences de stimulations intracorticales de pré-SMA réalisées chez le singe n'évoquent que rarement des mouvements (Luppino et al., 1991; Matsuzaka et al., 1992). Les mouvements provoqués à l'aide de stimulations plus intenses ou plus longues sont d'apparence naturels, lents ou toniques et mettent en jeu **plusieurs articulations**. Contrairement à SMAp (Muakkassa and Strick, 1979; Macpherson et al., 1982; Mitz and Wise, 1987; Graziano and Aflalo, 2007), pré-SMA ne semblent pas dotée d'une organisation somatotopique claire et les mouvements évoqués concernent principalement le membre supérieur (Luppino et al., 1991). Des protocoles de stimulations ont aussi été réalisés dans les différentes aires corticales du mur mésial chez l'Homme et ont permis d'observer des réponses motrices complexes telles que des vocalisations, et des mouvements à synergies complexes, mais également des réponses non-motrices telles qu'un **besoin impérieux** de bouger (Talairach et al., 1973; Fried et al., 1991). Plus récemment, une étude présentant les résultats de nombreux patients ayant subi des micro-stimulations de faibles intensités de pré-SMA a retrouvé de subtiles réponses motrices, majoritairement des mouvements complexes affectant le membre supérieur (Chassagnon et al., 2008). Des données de PET-scan ont révélé une augmentation d'activité dans SMA pour des **mouvements séquentiels** complexes mais non pour mouvements simples (Roland et al., 1980). Tanji et Shima ont enregistré des neurones de SMA (plus particulièrement dans pré-SMA) codant spécifiquement l'ordre dans lequel des séquences de mouvements multiples étaient réalisées chez le singe (Tanji and

Shima, 1994; Shima and Tanji, 1998b; Tanji, 2001; Hoshi, 2004). Ces données ont été confirmée plus tard, chez l'homme, par des expériences d'inhibitions temporaire de SMA réalisées à l'aide de la SMT répétée (SMTr) entraînant la perturbation des mouvements uniquement lorsqu'ils étaient complexes (Gerloff et al., 1997).

Contrairement aux autres aires prémotrices, une activation de SMA (au sens large) a été observée au cours de l'imagination d'une séquence motrice (Roland et al., 1980), en accord avec son implication dans la préparation du mouvement, même à son niveau le plus conceptuel. Plus récemment, une activation de pré-SMA a été mesurée en IRMf en relation avec **l'intention de bouger** (Lau, 2004). De plus, des enregistrements électrophysiologiques réalisés chez le singe ont mis en évidence l'implication des neurones de pré-SMA dans les décisions abstraites (présence vs absence de stimulus ; (Merten and Nieder, 2013), comparable aux réponses des neurones de CMAr. Pré-SMA semble être impliquée dans l'intention de mouvement plus que dans la réalisation du mouvement soulignant son rôle primordial dans la **planification des mouvements volontaires**. Des enregistrements électrophysiologiques réalisés chez le singe ont montré un nombre important de neurones de la partie rostrale de SMA dont l'activité était modulée durant les phases de préparation des mouvements initiés librement (ou spontanés), ainsi que des réponses plus précoces pour les mouvements spontanés que pour les mouvements déclenchés par un stimulus externe (Romo and Schultz, 1987; Shima et al., 1996). Des données d'imageries ont montré une activation de pré-SMA plus importante lorsque les sujets sont **libres d'initier leurs mouvements** que lorsqu'ils réalisent des mouvements guidés par des stimulus externes (Deiber et al., 1999; Jenkins et al., 2000; Nachev et al., 2005). Le potentiel EEG de préparation motrice (*Bereitschaftspotential*) est de plus grande amplitude lorsqu'il précède des mouvements volontaires qui ne font pas suite à un stimulus externe (Jahanshahi et al., 1995). Une étude d'IRMf n'a pas trouvé de différence d'amplitude d'activation entre les deux conditions, cependant, la réponse hémodynamique de pré-SMA était plus précoce dans le cas d'un mouvement initié librement par le sujet que dans le cas de la préparation d'un mouvement audio-guidé (Cunnington et al., 2002). Dans leur revue sur le rôle fonctionnel de SMA-p et pré-SMA, Nachev et coll. ont souligné la possibilité que les différences d'activation observées dans pré-SMA entre les actions initiées spontanément et les actions en réponse à des stimuli ne soient pas liées à la différence entre stimulus interne/externe mais plutôt à la différence de complexité entre les mouvements réalisés dans les deux cas (Nachev et al., 2008).

ii. L'implication de pré-SMA dans le contrôle cognitif de l'action

L'activité de pré-SMA semble liée à l'**acquisition** d'une séquence motrice nouvelle. En effet, il a été observé que l'amplitude du signal liée à la préparation motrice diminuait au cours de l'apprentissage (Friston et al., 1992). Au cours d'enregistrements électrophysiologiques des neurones de pré-SMA chez le singe, il a été observé que l'activité des neurones de pré-SMA diminuait progressivement au cours de l'apprentissage moteur, contrairement aux cellules de SMAp qui ont montré une augmentation de leur activité (Nakamura et al., 1998). Cette observation est en accord avec des données d'imagerie montrant une activation de pré-SMA plus importante lorsque le volontaire jouait un morceau de piano nouveau qu'un morceau de piano déjà appris (Sergent et al., 1992). Notons néanmoins qu'une inhibition pharmacologique affectant SMAp ou pré-SMA a altéré la capacité de réaliser des mouvements séquentiels complexes préalablement mémorisés chez le macaque, mais pas la réalisation de séquences motrices en suivant des instructions visuelles (Shima and Tanji, 1998b).

Il a été suggéré une implication de pré-SMA dans des mécanismes plus « cognitifs » telle que la gestion du conflit entre deux réponses comportementales antagonistes. Une activation de pré-SMA a été observée lors de la **modification d'un mouvement prévu** (*i.e.* changement de direction), suggérant l'implication de pré-SMA dans la **planification motrice**, qu'elle fasse suite à un mouvement initié volontairement ou un mouvement guidé par un stimulus externe (Matsuzaka and Tanji, 1996; Nachev et al., 2005). Cette activation a été interprétée par les auteurs comme la réponse à un **conflit entre les deux actions**. De plus, l'activation de pré-SMA mesurée lors de « stop-task » impliquant **l'inhibition** d'un mouvement programmé (Tabu et al., 2011), a été corrélée avec l'index d'inhibition de la réponse de chaque individu (temps nécessaire à l'individu pour réussir à inhiber un mouvement à la suite du signal « Stop » (Ray Li, 2006)). La réalisation d'une tâche comportementale nécessitant l'inhibition d'un comportement moteur controlatéral n'était pas altérée chez un patient présentant une lésion unilatérale de pré-SMA (Nachev et al., 2007). Néanmoins, le patient avait perdu toute capacité d'inhiber un mouvement ipsilatéral prévu pour faire le mouvement controlatéral à la place (Nachev et al., 2007). Une activation de pré-SMA a également été observée dans les situations de sélection de l'action mettant en jeu le conflit comme lors de la tâche de Stroop (Pardo et al., 1990), de Flanker (Ullsperger and von Cramon, 2001) ou encore à l'aide d'une tâche Go/NoGo (Garavan et al., 2003; Ridderinkhof et al., 2004; Aron, 2008; Fedota et al., 2014).

Figure 12

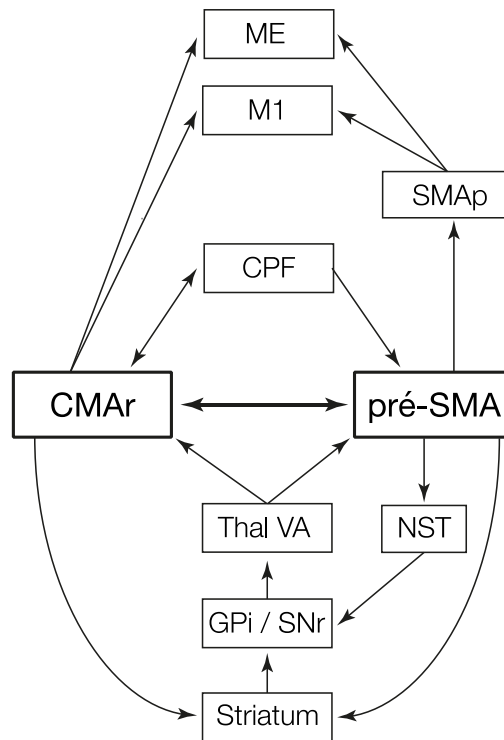


Figure 12. Schéma récapitulatif des connexions anatomiques communes à CMAR et pré-SMA. ME : moelle épinière ; M1 : cortex moteur primaire ; SMap : aire motrice supplémentaire « proper » ; CPF : cortex préfrontaux ; CMAR : aire motrice cingulaire rostrale ; pré-SMA : aire motrice pré-supplémentaire ; Thal VA : noyau ventro-antérieur du thalamus ; GPI/SNr : globus pallidus interne/Substance noire réticulée, structures de sortie des ganglions de la base ; Striatum : première structure d'entrée des ganglions de la base ; NST : noyau sous-thalamique, seconde structure d'entrée des ganglions de la base.

Enfin, des données récentes ont suggéré l'implication de pré-SMA dans **l'évaluation des performances** liée à la **sélection de l'action** et **l'adaptation comportementale**. Des neurones activés en lien avec l'obtention de la **récompense** ou encore son **anticipation** ont été enregistrés au cours de la réalisation de tâches comportementales chez le singe (Akkal et al., 2002; Scangos et al., 2013). Dans cette dernière étude, Scangos et coll. ont identifié un codage des neurones de pré-SMA relatif à l'inadéquation entre la récompense attendue et obtenue et ont interprété ce signal comme une évaluation des performances comparable à celle réalisée par les neurones de CMAr (voir *Introduction II.B.b.ii* ; (Scangos et al., 2013). De plus, l'importance de pré-SMA dans les mécanismes de détection des **changements de règle** de sélection de l'action a été retrouvée chez l'Homme dans une étude combinant l'IRMf et l'inhibition momentanée de pré-SMA à l'aide de la SMTr (Rushworth et al., 2002), ainsi qu'au cours d'une étude chez le singe combinant des enregistrements électrophysiologiques à des micro-stimulations de pré-SMA (Isoda and Hikosaka, 2007).

En conclusion, il semblerait donc que pré-SMA soit impliquée dans des mécanismes cognitifs liés à la sélection de l'action ce qui en fait une structure finalement plus proche fonctionnellement des cortex préfrontaux que des cortex prémoteurs. Il n'est pas négligeable de noter un grand nombre de similitude entre pré-SMA et CMAr sur le plan fonctionnel, mais aussi anatomique (voir Figure 12).

Etudes expérimentales

Etudes expérimentales

Comme nous avons pu le voir en *Introduction*, le comportement de vérification et ses bases neurobiologiques reste peu compris, notamment à cause du faible nombre d'études de ce comportement en condition physiologique. Les données provenant de son étude en condition pathologique ainsi que ses caractéristiques comportementales nous ont amené à faire l'hypothèse de l'implication dans ce comportement adaptatif lié au doute, du cortex préfrontal et plus précisément de CMAR et pré-SMA, deux structures impliquées dans la préparation motrice et l'adaptation comportementale liée à la détection de l'erreur.

Ces travaux de thèse ont consisté à caractériser comportementalement et électrophysiologiquement le comportement de vérification lié au doute chez le PNH. Pour cela nous avons réalisé deux études expérimentales successives. La première étude a principalement porté sur l'étude des caractéristiques comportementales du comportement de vérification. Pour cela nous avons entraîné deux singes macaque rhésus à la tâche Check-or-Go durant laquelle l'animal avait la possibilité, à chaque essai, de vérifier et éventuellement modifier la disponibilité de la récompense avant d'atteindre la phase finale d'évaluation/récompense de l'essai. Nous avons ensuite caractérisé le comportement de vérification observé au cours de la tâche Check-or-Go à l'aide de mesures comportementales et de dosages salivaires d'un biomarqueur de l'anxiété au cours des séances d'entraînement à la tâche. Des enregistrements EEG ont aussi été réalisés sur les deux animaux durant la première étude, afin d'obtenir une image globale de l'implication du cortex préfrontal dans le comportement de vérification. Cette première étude a fait l'objet d'une publication actuellement en cours de révision dans un journal scientifique à comité de lecture. Ainsi la présentation de ces travaux se fera sur la base de la version soumise du papier. La seconde étude a consisté en l'étude spécifique de l'implication de CMAR et pré-SMA dans le comportement de vérification lié au doute. Pour cela nous avons réalisé des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires unitaires dans chaque structure chez les deux singes durant la réalisation de la tâche Check-or-Go et analysé les corrélats électrophysiologiques du comportement de vérification au sein de chaque structure. Cette seconde étude n'ayant pas encore fait l'objet d'une publication, elle sera présentée sous une forme rédigée en français, accompagnée des analyses préliminaires réalisées.

I. Caractérisation du comportement de vérification chez le macaque Rhésus

Revenir en arrière pour contrôler une action réalisée précédemment est coûteux en terme de temps et d'énergie. Néanmoins, le comportement de vérification peut être essentiel afin d'augmenter ses chances de gains, ou diminuer ses risques de pertes dans la vie de tous les jours. Bien que les études concernant les bases neurobiologiques du doute ou encore de la prise de décision dans un contexte incertain soient nombreuses, peu d'études ont porté sur la physiologie du comportement de vérification, notamment dû à l'absence de modèle animal valide.

Au cours de cette étude, nous avons tenté d'établir et de caractériser le comportement de vérification suscité par le doute chez le PNH. Pour cela nous avons entraîné deux singes macaques Rhésus à une tâche innovante intitulée Check-or-Go. Cette tâche comportementale offre aux animaux l'opportunité de vérifier et modifier la disponibilité de la récompense avant d'accéder à la période d'évaluation de l'essai durant lequel ils obtiennent la récompense, si elle est disponible.

En manipulant l'ambiguïté de la cible visuelle représentant la disponibilité de la récompense, nous avons réussi à moduler la confiance de l'animal et à créer un doute qui a conduit les animaux à vérifier. Ce comportement volontaire de vérification était accompagné par des modulations fronto-centrales de l'activité enregistrée en EEG, et était liée à l'état anxieux de l'animal, mesuré à l'aide de dosage salivaire du cortisol. Ainsi nous avons démontré à l'aide de cette étude que les singes avaient les capacités métacognitives d'exprimer un comportement volontaire de vérification similaire à celui observé chez l'Homme et associé à des mécanismes cognitifs mettant en jeu le cortex préfrontal.

Check or Go? Doubt-related Checking Behavior in Rhesus Monkeys

Running title: Self-doubt and checking behavior in monkeys

Authors

Marion Bosc^{1,2}, Bernard Bioulac^{1,2}, Nicolas Langbour⁴, Tho-Hai Nguyen^{1,2}, Michel Goillandeau^{1,2}, Benjamin Dehay^{1,2}, Pierre Burbaud^{1,2,3}, Thomas Michelet^{1,2}

Affiliations

¹Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France. ²CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, F-33000 Bordeaux, France. ³CHU de Bordeaux, Service d'explorations fonctionnelles du système nerveux, F-33000 Bordeaux, France. ⁴Centre Hospitalier Henri-Laborit, 370, avenue Jacques-Cœur, F-86021, Poitiers, France.

Corresponding author:

Thomas Michelet,

Univ. Bordeaux,

Institut des Maladies Neurodégénératives - UMR 5293,

146 rue Léo Saignat,

F-33000 Bordeaux Cedex,

France

Tel: (33) 05.57.57.15.86

Fax: (33) 05.56.98.61.82

e-mail: thomas.michelet@u-bordeaux.fr

Conflict of interests: The authors declare no competing financial interests.

Abstract

Going back over a previous action is costly, but checking behavior can be essential to maximizing gain and/or minimizing loss in our daily lives. Although numerous studies have explored the neurobiological basis of doubt and uncertainty, both the physiology and physiopathology of checking, which is their most overt behavioral consequence, remains poorly understood due mainly to the absence of a valid animal experimental model. The present study aimed to establish and characterize physiological doubt and checking behavior in non-human primates (NHP). We trained two rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) in a newly designed 'Check-or-Go' task that allows the animal to repeatedly check and change the availability of a reward before making the final decision towards obtaining that reward. By manipulating the ambiguity of a visual cue in which the reward status is embedded, we successfully modulated animal certainty and created doubt that led the animals to check. This voluntary checking behavior was accompanied by a modulation of fronto-central EEG activity and was related to the monkey's anxiety state. We therefore show for the first time that monkeys have the metacognitive ability to express voluntary checking behavior similar to that observed in humans, and which relies on similar cognitive and neural mechanisms.

Keywords: Doubt, Check-or-Go task, monkey, prefrontal, anxiety.

Introduction

Did I really lock my door? We have all experienced this subtle feeling of discomfort after leaving home, sometimes resulting in us returning to check! Checking behavior is essential to promoting efficiency in our daily lives and relies on a normal action monitoring process. Its exacerbation is also well known to be a central feature of obsessive-compulsive disorder (OCD), a psychiatric disease that afflicts 2-3% of the population (Fullana MA et al. 2009; Stasik SM et al. 2012). Although the neurobiological basis of uncertainty and doubt has been the subject of considerable study (Kepecs A et al. 2008; Kiani R and MN Shadlen 2009; Komura Y et al. 2013; Rotge JY et al. 2015), the lack of fundamental data derived from relevant animal models has contributed to the physiology and physiopathology of checking behavior remaining poorly understood (Smith JD et al. 2003; Kepecs A and ZF Mainen 2012).

Despite skepticism about the ability of non-human animals to perform high cognitive processes such as checking behavior, there is increasing evidence for metacognitive capacities in several species (Smith JD *et al.* 2003; Hampton RR 2009). Monkeys, and more recently rats, have shown abilities to evaluate their own knowledge or memory (Middlebrooks PG and MA Sommer 2011) and when doubting their recall, to escape from a trial (Smith JD et al. 1995; Kepecs A *et al.* 2008; Kiani R and MN Shadlen 2009; Middlebrooks PG and MA Sommer 2011; Komura Y *et al.* 2013) or attempt to collect more information (Hampton RR et al. 2004; Kornell N et al. 2007), exhibiting behavioral responses resembling those found in humans facing uncertainty (Smith JD *et al.* 1995; Smith JD *et al.* 2003; Kepecs A and ZF Mainen 2012). Moreover, recent studies have emphasized the close homology existing between human and monkey brain structures involved in complex cognitive tasks (Michelet T et al. 2016). We therefore hypothesized that monkeys are likely to express voluntary checking

behavior based on their own doubts when facing uncertainty and then use it as an adaptive function to improve their performance.

To address this question, we developed an experimental paradigm to enable the animal to express doubt-related checking behavior, which we could then characterize at the phenomenological, physiological and neural levels through analysis of associated behavioral responses, hormonal changes and EEG recordings. In this study, we report the first demonstration, that monkeys can also express voluntary checking behavior. As in humans, a monkey's checking behavior depends on uncertainty monitoring, relates to anxiety and involves brain frontal areas.

Materials and Methods

Ethics statement. Veterinarians skilled in the maintenance of NHP supervised animal care in strict accordance with the European Community Council Directive for experimental procedures in animals. Experiments were conducted in accordance with the Council Directive 2010 (2010/63/UE) of the European Community and the National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The protocol used was validated by the Ethical Committee for Animal Research CE50 (Agreement number: 5012054-A).

Subjects. All experiments were performed in two male rhesus macaques (*Macaca mulatta*; monkeys G and F), respectively 5 and 6 years old at the beginning of data collection. They were housed in individual primate cages with free access to food and water, except the day before experimentation during which they were restrained from drinking. Animals were weighed weekly and allowed to gain weight normally.

Experimental paradigm. We designed an experimental paradigm that allows the animal to multiple-check and change the availability of a reward before taking the final decision towards actually obtaining the reward (Fig. 1A). The Check-or-Go task is divided in two main steps (Fig. 1 and see Supplementary Videos 1-2):

- 1) A Selection-step during which the availability of the reward can be changed.
- 2) A Confidence-Report-step during which the monkey can confirm acceptance of the first step or report a no-confidence decision by pressing on a “Go back-arrow”.

Each trial began with a warning stimulus in the form of a black circle (diam. 5 cm), during which the monkey was instructed to remain stationary while holding the control handle. After a 200 - 500 ms delay, a switchable REC-cue (for REward Control cue) that conditioned the reward status at the end of the trial appeared in the upper part of the monitor simultaneously with a “next-step” arrow (>>) at the bottom of the screen (Fig. 1B). A predominantly green REC-cue indicated that the reward was available at the end of the trial (reward status “On”), whereas a predominantly red REC-cue meant that the reward was unavailable at the end of the trial (reward status “Off”). The REC-cue consisted of an ambiguous squared visual cue (200 x 200 pixels) consisting of 200 black task-irrelevant squares and a total of 200 colored (green and/or red) squares randomly positioned and combined in different proportions in order to constitute three distinct levels of visual discrimination, i.e., REC-cues with low, medium and high-ambiguity (see examples in Fig. 1C). During this first step, the animal could either reverse the reward status by pressing the REC-cue itself which resulted in a switch from one color (and thus reward status) to the other, or continue with the same reward status by pressing the “next-step” arrow, or wait for a further 2000 ms. After an additional 500-600 ms delay, the second stage of the task, named

the Confidence-Report-step, began with either a blue or yellow unambiguous colored cue in the upper part of the monitor, as well as two colored squares (yellow and blue) targets. Critically, a "Go back-arrow" (<<) flanked by the two colored targets was presented simultaneously. During this second step, animals could either choose to go on to the final evaluation step of the trial by answering the unambiguous color-matching test, or check the reward status by pressing the "Go back-arrow" which led back to the initial Selection-step. The monkey was able to check (and reverse) the reward status for as many times as it wished. To reach the trial's evaluation period, the animal had to perform a color-matching task by pressing a colored square at the bottom of the screen. After a further 200-500 ms delay, the evaluation period of the trial started with the display of a colored visual feedback accompanied, or not, by the delivery of a drop of juice as a reward. Four different trial results could be obtained (Fig. 1B, far right side) depending on the reward status at the end of the trial and the animal's performance in the color-matching task. In order to effectively gain the reward, the two following conditions required fulfilling: the green REC-cue ("On" reward status) had to be selected during the Selection-step and the color-matching task had to be performed correctly. Hence only trials ending with the reward status "On" and a correct color matching were rewarded by a drop of juice while a green feedback screen was displayed for 500-800 ms. Trials ending with the reward status "Off" (i.e. reward unavailable) but a correct color-matching resulted in no reward delivery and a 5-15 s time-out penalty period during which a red feedback screen was displayed. The few trials during which an error was made at the color matching stage resulted in no reward delivery and a black feedback screen displayed for either 500-800 ms or 5-15 s depending on the reward status, respectively "On" or "Off".

Behavioral training. Behavioral training took approximately 10 months. Animals were trained for at least one hour per session, 5 times a week. During a training session, the

animal was seated in a primate chair within arm's reach of a tangent infrared-screen (IR Touch, China) coupled to a 15" flat screen monitor. The left arm was restrained so that the monkey could touch the screen with its right hand only. Animals were trained to keep their right hand on a hand rest that contained a position sensor (the "handle") that enabled the accurate detection of both beginning and ending of movements. A custom Labview program (National Instrument, USA) controlled the presentation of visual stimuli as well as reward delivery and monitored the touch-screen and the handle. Reward (fruit juice or water) was delivered via a solenoid and a liquid reward pipe attached to the monkey's chair.

At the beginning of experimental data collection, the animal was already trained to perform a color-matching task with several color combinations and ambiguous visual cue discrimination, and was familiar with the REC-cue color-reward association of green corresponding to reward being available and red to reward being unavailable. Data collection started once the animals had obtained and stabilized their success rates for the three levels of difficulty in the visual-cue discrimination: near 100% of correct trials for the lowest ambiguity REC-cue, ~80% for the intermediate ambiguity REC-cue and ~60% for the highest ambiguity REC-cue. During data collection, the proportions of green and red in the REC-cue were monitored in order to adjust visual discrimination difficulty and maintain the success rate at ~100%, 80% and 60% for the lowest, intermediate and highest ambiguity REC-cues, respectively.

Surgical procedures. We implanted 13 electrodes over the frontal dorso-medial and dorso-lateral monkey G and F areas (corresponding approximately to CPz, C1, C2, FC1, FC2, F1, F2, AF3 AF4, FPz, F3, F5, F4, F6 sites in humans; see Fig. 4A for exact electrode locations).

Surgical procedures were conducted under aseptic conditions and under general anesthesia (ketamine hydrochloride (10 mg/kg) following atropine sulfate (0.05 mg/kg) and diazepam (0.5 mg/kg) exposure in preparation for surgery and isoflurane (1.5-2%) during actual surgery). Antibiotic (amoxiciline, 15 mg/kg) and analgesic (ketoprofen, 2 mg/kg) treatments were given for 1 week after surgery. EEG electrode positioning was performed under MRI-guided surgery (Brainsight, Rogue Research, Canada). Neuroimaging was performed on a Siemens 3T MAGNETOM Trio TIM using 0.5 mm voxels. EEG electrode design was based on previously published procedures (Woodman GF et al. 2007); the electrode implants were constructed from 8.5 cm Teflon-coated braided stainless steel wire and solid gold amphenol pins (Cooner Wire, USA; A-M System, USA). One end of the wires was connected to an electrode interface EIB-16 board EIB-16 (Neuralynx, USA), while the crimped gold pin on other end was ground down until 1 mm remained. Holes of 1 mm diameter were drilled into the surface of the skull (~3 mm thick), allowing the gold terminal end of the electrode to be tightly inserted and then covered with a small amount of acrylic cement. When all the EEG electrodes were implanted, connector ends were placed into a plastic chamber for protection and to allow access during recording sessions. The electrode leads that were not embedded in acrylic were covered by skin that was sutured back over the skull. This allowed for the EEG electrodes to be minimally invasive once implanted.

EEG recordings. Electrical potential changes were recorded with a multichannel data acquisition system (Alpha Omega, Israel) with a preamplifier band pass of 1–200 Hz and digitized at 5,000 Hz. EEG data were collected during 46 and 24 recording sessions for monkey G and F, respectively. A baseline epoch was defined as the potential recorded at -500 to -100 ms before the beginning of an event (REC-cue onset for N1, N2 and P300 analyses and movement onset during the Confidence-Report-step for N-40 analysis). Peak magnitudes

for the four ERP were then computed for each session using a peak detection software tool and expected ambiguity and response effects were tested using one-way ANOVA followed by *Bonferroni's post hoc* test when the main effect was significant at $P < 0.05$.

Salivary cortisol dosage. During one month, individual saliva samples were collected using an infant swab (Salimetrics, USA) immediately before each experimental session. Based on literature (Lutz CK et al. 2000; Higham JP et al. 2010), we trained the monkeys to chew the swab for about 80 s and then spit it out into a sterile kidney dish. Immediately after collection, the swab was transferred into a swab storage tube (Salimetrics, USA) and centrifuged for 15 min at 3500 rpm. The extracted saliva was then stored at -80°C until assayed. We analyzed the samples in duplicate using an enzyme immuno-assay for salivary cortisol following manufacturer's instructions (Salimetrics, USA).

Statistical analysis. Data collection and analyses took place over 106 and 136 sessions giving an amount of 50621 and 65995 trials for monkey G and F respectively. For the sake of clarity and space, results are mostly shown for pooled data. For each analysis, we first assess that the effect was statistically significant for each monkey separately. Behavioral analyses were performed using custom-written Matlab scripts and ERP analyses using EEG-lab and custom-written Matlab scripts. The very few trials (0.57%) in which an error was made in color matching (during the Confidence-Report-step) were excluded from the analyses. Data are expressed as mean \pm s.e.m. Behavioral choices (performance and checking rate) are expressed as percent of trials. Mean differences between reaction times (RT) were determined using either a one- or two-way analysis of variance (ANOVA) followed by *Bonferroni's post hoc* test when the main effect was significant at $P < 0.05$. For performance and checking rates, we used two-sided *Chi-square* tests for all comparison between trial type

and before-after checking. Correlation between salivary cortisol and checking rate was assessed using the *Pearson* correlation test. Alpha level was set at 0.05 for every statistical test. No statistical methods were used to predetermine sample sizes, but sample size is similar to sample sizes routinely used in the field for similar experiment (Michelet T *et al.* 2016).

Results

Checking can be simply defined as going back over a goal-directed behavior in response to self-doubt (Graybiel AM and SL Rauch 2000), which is then classified as a metacognitive ability. The main aim of laboratory animals in any goal-directed decision-making is to obtain a reward. Based on this assumption, we developed a behavioral Check-or-Go task in which a monkey could select and check the availability of a reward that is delivered upon the correct accomplishment of a simple visuo-motor task (Fig. 1A-B). Each trial of the Check-or-Go task combined two main sequential steps: a Selection-step and a Confidence-Report-step (Fig. 1B). During the Selection-step, reward availability was indicated on a touch-screen monitor through a switchable REward Control (REC) cue, which could be predominantly green (reward status “On” = available) or red (reward status “Off” = unavailable). The monkey could either press the REC-cue itself to switch the status from “Off” to “On” or *vice versa*, or move directly to the second step by pressing the “next-step” arrow (>>). During the Confidence-Report-step, the monkey had two options: 1) to proceed to the trial's final evaluation step by performing a simple color-matching task (over 99 % correct responses) or 2), to check reward availability by pressing a “Go back-arrow” to return to the Selection-step before performing a mandatory color-matching task in order to reach the evaluation step terminating a trial (see Supplementary Videos 1-2). In order to challenge the animal's degree of certainty and raise doubt about reward availability, we used three levels

(low, medium and high) of perceptual ambiguity by modulating the green/red ratio of the REC-cue (Fig. 1C).

Impact of ambiguity on perceptual decision-making

We first looked at the influence of perceptual ambiguity on the decision-making process during the Selection-step. The monkey's performances were modulated by REC-cue ambiguity level. We defined a trial as accurate when the selected reward-status was "On" (i.e green REC-cue selected) upon entry into the final evaluation step (Fig. 1B). Performance accuracy (calculated as $100 * [\text{number of green REC-cue selected trials} / \text{total number of executed trials}]$ for each ambiguity level) decreased as the level of ambiguity increased (main effect REC-cue ambiguity $\chi^2_{2, n=111782} = 15117.4$; $P < 0.001$; Fig. 2A). Thus, performance accuracy in low ambiguity trials (98.1%) was significantly higher compared with that in medium (85.8%) and high (63.8%) ambiguity trials ($\chi^2_{1, n=71399} = 3462.8$; $P < 0.001$ vs medium; $\chi^2_{1, n=74951} = 13360.2$; $P < 0.001$ vs high ambiguity). The accuracy for medium ambiguity trials was also significantly higher compared to high ambiguity trials ($\chi^2_{1, n=77214} = 4875.2$; $P < 0.001$). REC-cue ambiguity also impacted on the monkey's reaction time (RT) that increased with the level of ambiguity (main effect REC-cue ambiguity $F_{2, 75255} = 770.5$; $P < 0.001$; Fig. 2B). Accordingly, the RT (mean \pm sem) in low ambiguity trials (329.6 ± 0.4) was significantly shorter compared with the RT in medium (346.7 ± 0.4) and high (348.4 ± 0.4) ambiguity trials ($t_{54168} = -32.8$, $P < 0.001$ vs medium ; $t_{49280} = -34.3$, $P < 0.001$ vs high ambiguity) and RT for medium ambiguity trials was significantly shorter compared to that in high ambiguity trials ($t_{47056} = -3.0$, $P < 0.01$).

Long-lasting influence of ambiguity on decision-making processes

Interestingly, the REC-cue ambiguity level also affected the monkeys' RT in the non-ambiguous color-matching task during the Confidence-Report-step (Reward status x ambiguity level: $F_{2,100206} = 842.7$, $P < 0.001$). As shown in Fig. 2C, the effect of the REC-cue ambiguity level on the color-matching RT was opposite depending on the reward status. When the reward status was "On", RT during the color-matching task gradually increased with the ambiguity level of the REC-cue (main effect REC-cue ambiguity: $F_{2,82578} = 1067.5$, $P < 0.001$), with RT being significantly longer for medium (336.7 ± 0.3) and high (343.4 ± 0.4) than for low (321.3 ± 0.3) ambiguity trials ($t_{59319} = -32.6$, $P < 0.001$ vs medium; $t_{53930} = -43.9$, $P < 0.001$ vs high ambiguity), and RT being longer for high than medium ambiguity trials ($t_{51903} = -13.2$, $P < 0.001$). When the reward status was "Off", the RT during color-matching gradually decreased with the ambiguity level of the REC-cue (main effect REC-cue ambiguity: $F_{2,6108.4} = 361.3$, $P < 0.001$), with RT being significantly shorter for medium (375.1 ± 1.3) and high (358.7 ± 0.6) than for low (454.1 ± 6.9) ambiguity trials ($t_{4777} = 16.7$, $P < 0.001$ vs medium; $t_{13283} = 26.2330$, $P < 0.001$ vs high ambiguity), and RT being shorter for high than medium ambiguity trials ($t_{17190} = 12.3$, $P < 0.001$).

Doubt and checking behavior

As expected, monkeys sometimes took the opportunity to check the status of the REC-cue by pressing the "Go back-arrow" during the Confidence-Report-step (see Supplementary Video 2 for examples of checked trials). More importantly, as a consequence of increased uncertainty, raising doubt led the animal to check more often. Thus, checking rate increased with the level of REC-cue ambiguity (Fig. 3A; $X^2_{2,n=117186} = 1814.1$, $P < 0.001$), with the checking rate (calculated as $100 * [\text{number of checked trials} / \text{total number of executed trials}]$ for each ambiguity level) being significantly higher for medium (6.07%) and high (6.47%) than for low (0.59%) ambiguity trials ($X^2_{1,n=74000} = 1640.7$, $P < 0.001$ vs medium; $X^2_{1,n=77964} =$

1799.4, $P < 0.001$ vs high ambiguity), and checking rate being also significantly higher for high than medium ambiguity trials ($X^2_{1,n=82408} = 5.5$, $P = 0.01$). Checking behavior occurred more often during “Off” than “On” trials (see Supplementary Fig. 1; $X^2_{1,n=117186} = 1134.7$, $P < 0.001$) but its occurrence increased with the ambiguity level, independently of the reward status (Fig. 3B). Overall, monkeys benefited significantly from deciding to check (Fig. 3C): a statistical analysis of checked trials revealed an increase in overall task accuracy after (79.8%) compared to before (25.7%) checking initiation ($X^2_{1,n=4834} = 2838.1$, $P < 0.001$).

Anxiety state and checking behavior

During the course of experiments, we observed day-to-day fluctuations in the rate of checking behavior (Fig. 3D). We therefore wondered whether, as previously observed in humans (Frost RO et al. 1986), a monkey’s checking behavior could be related to daily changes in its state of anxiety. In order to test this hypothesis, we sampled saliva at the beginning of each session and measured levels of salivary cortisol (see *Materials and Methods section*), a biological marker of stress and anxiety-state in NHP (Fuchs E et al. 1997; Pearson BL et al. 2008; Fairbanks LA et al. 2011) and humans (Kirschbaum C and DH Hellhammer 1989; Garcia-Leal C et al. 2005; Yildiz A et al. 2014). As revealed by statistical analysis, the monkey’s daily checking rate was positively correlated with levels of cortisol present immediately prior to each session (Fig. 3E; *Pearson correlation*: $r = 0.4$, $P < 0.01$).

Frontal area activity during the Check-or-Go task

Finally, to identify electrophysiological correlates of doubt-related checking behavior and to further comply with human experiment interpretation, we performed EEG recordings in cortical frontal areas (see *Materials and Methods section*; Fig. 4A). We first looked at the impact of REC-cue ambiguity on frontal event-related potential (ERP) associated with

decision-making processes. As reported in humans (Johnson R and E Donchin 1978; Nieuwenhuis S et al. 2003; Szmalec A et al. 2008), the ERP components N2 and P300, respectively associated with conflict and stimulus discrimination, were affected by ambiguity detection. Indeed, statistical analysis revealed an influence of ambiguity level on N2 and P300 for both monkey G (Fig. 4B; main effect REC-cue ambiguity N2: $F_{2,138} = 54.7$, $P < 0.001$; P300: $F_{2,135} = 24.3$, $P < 0.001$) and monkey F (main effect REC-cue ambiguity N2: $F_{2,72} = 43.5$, $P < 0.001$; P300: $F_{2,72} = 17.7$, $P < 0.001$) at the AF_Z electrode. N2 and P300 amplitudes decreased as the ambiguity level increased for both monkeys (see Supplementary Fig. 2A for detailed statistics).

We then assessed for modulation of frontal electrophysiological activity related to the preparation of checking behavior. Time-frequency analysis of activity at the AF_Z electrode during the delay between the Selection- and the Confidence-Report-step revealed a decrease in gamma band power before checking initiation (Fig. 4C). Moreover, the N-40 component, identified as an electrophysiological marker of response selection in humans (Carbonnell L et al. 2013), was significantly increased before checking initiation for both monkey G (Fig. 4D and see Supplementary Fig. 2B left panel; $F_{1,41} = 88.5$, $P < 0.001$) and F (see Supplementary Fig. 2B right panel; $F_{1,21} = 8.9$, $P < 0.001$) at the fronto-central electrode FC₁.

Discussion

This study provides the first characterization of physiological doubt and checking behavior in NHP. Our results support the hypothesis that checking behavior expressed by NHP is comparable to that observed in humans since, (i) it is a doubt-related adaptive behavior that (ii) is influenced by anxiety, and (iii) is associated with activity in brain frontal areas.

Uncertainty during decision-making process

The modulation of certainty has previously been reported in humans (Costermans J *et al.* 1992; Smith JD *et al.* 1995; Shields WE *et al.* 1997) and several animal species (Shields WE *et al.* 1997; Shields WE *et al.* 2005; Kepecs A *et al.* 2008; Kiani R and MN Shadlen 2009; Komura Y *et al.* 2013), identified mostly during perceptual decision-making with visual (Smith JD *et al.* 1995; Shields WE *et al.* 1997; Kiani R and MN Shadlen 2009; Komura Y *et al.* 2013), olfactory (Kepecs A *et al.* 2008) or auditory (Smith JD *et al.* 1995) discrimination paradigms but also using a working memory task (Kornell N *et al.* 2007) or episodic memory questionnaire (Costermans J *et al.* 1992). As in most of these studies, we reduced the difference between two stimulus input classes (in our case the “On” and “Off” REC-cue) to force the experimental animal to make a difficult perceptual discrimination (green *versus* red, see Fig. 1C for example). We observed a decrease in behavioral response accuracy and an increase in RT under the most ambiguous conditions, attesting to the consequences of increased difficulty that was previously reported in humans (Costermans J *et al.* 1992; Smith JD *et al.* 1995; Shields WE *et al.* 1997) and animals (Shields WE *et al.* 1997; Shields WE *et al.* 2005; Kepecs A *et al.* 2008; Kiani R and MN Shadlen 2009; Komura Y *et al.* 2013). These initial results confirmed that in using three levels of perceptual ambiguity, we were able successfully to influence and control the monkey’s certainty during the Selection-step. Interestingly, the REC-cue status ambiguity impacted decision-making processes throughout the entire trial, even during a non-ambiguous decision. Indeed, we observed an effect of both REC-cue ambiguity and status on color-matching RT. Globally, RT during the Confidence-Report-step gradually and significantly increased as the certainty of the animal to obtain a reward decreased. A smaller amount of expected reward has also been shown to be associated with longer reaction times in rats (Brown VJ and EM Bowman 1995), monkeys (Watanabe M

et al. 2001) and humans (Ramnani N and RC Miall 2003). Our results relate and add to the known impact of uncertainty on an animal's confidence as well as highlighting the importance of motivational influence during a relatively long and multiple-step decision-making process.

Metacognitive abilities of NHP

When facing uncertainty, humans can trigger adaptive strategies in order to optimize subsequent performance. The most sophisticated strategy is expressed when subjects who are experiencing self-doubt go back over a previously performed action. The ultimate goal of this behavioral response is by definition to perform “an examination to test or ascertain accuracy, quality, or satisfactory condition” (Oxforddictionaries.com 2016). We hypothesized that in the monkey, perceptual ambiguity leading to an outcome uncertainty could be translated into checking behavior if this NHP possessed self-doubt metacognitive ability.

In our study, we show for the first time that monkeys can indeed perform voluntary checking behavior although it requires metacognitive monitoring capacities that were until now thought to be specific to humans. Indirect behavioral measures have allowed assessment of confidence in animals (Smith JD *et al.* 2003; Hampton RR 2009; Kepecs A and ZF Mainen 2012), but doubt-based checking has never been previously reported in non-humans. Interestingly, the checking rate as a function of the animal's performance accuracy and ambiguity of the REC-cue (Fig. 3B) displayed a distribution similar to that previously reported (i) in humans expressing uncertainty (Rotge JY *et al.* 2015), (ii) in animals when offered the possibility to escape (Shields WE *et al.* 1997; Komura Y *et al.* 2013), (iii) to restart a trial (Kepecs A *et al.* 2008) (iv) or to bet on a previous answer (Shields WE *et al.* 2005; Kiani R and MN Shadlen 2009; Middlebrooks PG and MA Sommer 2011; Fetsch CR *et al.* 2014). This observation thus supports the hypothesis that checking behavior relies on the

assessment of decision confidence. In our study, checking was mostly associated with a modification of a previous choice (i.e: reversing the REC-cue status), which led mainly to an enhancement of the monkey's performance. Accordingly, accuracy was far greater after, than before, a checking action (Fig. 3C). As in humans, therefore, monkeys use checking behavior as an adaptive function when facing doubt, allowing them to reassess their decision in order to improve it.

Checking behavior is sensitive to anxiety state

Checking behavior triggered by uncertainty detection has been related to anxiety state in healthy subjects (Rotge JY *et al.* 2015) and also in sub-clinical (Frost RO *et al.* 1986; Gershuny BS and KJ Sher 1995) and clinical patients (Roper G *et al.* 1973; Rotge JY *et al.* 2015). Indeed, its exacerbation is well known to be a central feature of OCD, an anxiety disorder that affects 2-3% of the population (Fullana MA *et al.* 2009; Stasik SM *et al.* 2012). In order to investigate the impact of a monkey's anxiety state on its checking behavior in our Check-or-Go paradigm, we measured salivary cortisol levels. This steroid hormone has been reported as a biological marker of stress and anxiety-state in both NHP (Fuchs E *et al.* 1997; Pearson BL *et al.* 2008; Fairbanks LA *et al.* 2011) and humans (Kirschbaum C and DH Hellhammer 1989; Garcia-Leal C *et al.* 2005; Yildiz A *et al.* 2014), and its measurement in saliva has the considerable advantage of being reliable and stress-free for the animal (Fuchs E *et al.* 1997; Lutz CK *et al.* 2000; Pearson BL *et al.* 2008; Higham JP *et al.* 2010). Our findings confirmed that, as in humans (Roper G *et al.* 1973; Frost RO *et al.* 1986; Gershuny BS and KJ Sher 1995; Rotge JY *et al.* 2015), a higher anxiety state leads monkeys to check more often, suggesting an impact of anxiety on decision-making under uncertainty. Whether the anxiety component affects the emergence of doubt throughout intolerance to uncertainty, the misrepresentation of the negative consequences of a decision (reward or punishment) or is

more directly related to the checking behavior itself requires further exploration (Rachman S 2002).

Electrophysiological correlates of doubt-related checking behavior

Until now, insights into the neurobiological basis of checking behavior have derived solely from the study of compulsive checking behavior in pathological conditions. Numerous imaging studies in OCD patients have reported abnormal activation of prefrontal areas such as the dorso-lateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex or anterior cingulate cortex (Rauch SL et al. 1994; Nakao T et al. 2005; Rotge JY et al. 2008; van den Heuvel OA et al. 2009; Rotge JY et al. 2015). According to the main hypothesis, a disruption in frontal-subcortical circuitry leads to an impairment in cognitive control of action (e.g. abnormal conflict monitoring or error detection) causing the compulsive checking (Gehring WJ et al. 2000; Graybiel AM and SL Rauch 2000; Johannes S et al. 2001; Ursu S et al. 2003; Maltby N et al. 2005; Welter ML et al. 2011). However, the neurobiological basis of normal checking behavior remains unexplored. Here, we first looked at the impact of ambiguity on frontal ERP and observed a modulation of the ERP components N2 and P300, respectively associated with conflict and stimulus discrimination in humans (Johnson R and E Donchin 1978; Nieuwenhuis S et al. 2003; Szmalec A et al. 2008). Using an auditory discrimination task, Szmalec and colleagues observed the opposite effect of stimulus ambiguity on N2 potential amplitude, with a larger N2 potential associated with difficult than easy discriminatory trials (Szmalec A et al. 2008). However, it is accepted that the fronto-central N2 component has multiple functional correlates and could be sensitive, among others, to cognitive control or attentional processes that make interpretation difficult (Folstein JR and C Van Petten 2008). Nonetheless, our observations on the impact of ambiguity on P300 amplitude were in accordance with those of Johnson and Donchin (Johnson R and E Donchin 1978), since we found that the P300 mean

potential was greater as the stimulus ambiguity decreased and thus as discriminability increased. We also looked for a modulation of frontal electrophysiological activity related to the preparation for checking behavior and found a modulation of gamma activity and the N-40 component before actual checking initiation. In accordance with previous studies conducted in humans (Rauch SL *et al.* 1994; Nakao T *et al.* 2005; Rotge JY *et al.* 2008; van den Heuvel OA *et al.* 2009; Rotge JY *et al.* 2015), therefore, these electrophysiological data confirm the involvement of cortical frontal areas in physiological doubt and its subsequent checking behavior in monkeys.

Our study provides the first animal behavioral model of voluntary checking behavior similar to that observed in humans (Smith JD *et al.* 1995; Smith JD *et al.* 2003). This indicates that NHP possess the metacognitive ability, and therefore the underlying neural substrate, to implement this adaptive process. Within an evolutionary perspective, we propose that human checking compulsion derives and escalates from this fundamental behavior that contributes to relieve anxiety caused by doubt and uncertainty (Roper G *et al.* 1973; Gershuny BS and KJ Sher 1995; Aouizerate B *et al.* 2004). Hence, this new animal model should not only help to decipher general characteristics of decision-making and metacognitive processes (Kepecs A and ZF Mainen 2012) but also contribute to clarify the biological basis of psychiatric diseases such as OCD (Szechtman H *et al.* 2016).

Acknowledgments

We thank G. Woodman for his advices on EEG recording disposal and J. Simmers for improving the English. M. Bosc was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale and (Grant FDT20150532695) and the Conseil Régional d'Aquitaine.

References

- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. 2004. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 72:195-221.
- Brown VJ, Bowman EM. 1995. Discriminative cues indicating reward magnitude continue to determine reaction time of rats following lesions of the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 7:2479-2485.
- Carbonnell L, Ramdani C, Meckler C, Burle B, Hasbroucq T, Vidal F. 2013. The N-40: an electrophysiological marker of response selection. *Biol Psychol* 93:231-236.
- Costermans J, Lories G, Ansay C. 1992. Confidence level and feeling of knowing in question answering: The weight of inferential processes. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* 18(1):142-150.
- Fairbanks LA, Jorgensen MJ, Bailey JN, Breidenthal SE, Grzywa R, Laudenslager ML. 2011. Heritability and genetic correlation of hair cortisol in vervet monkeys in low and higher stress environments. *Psychoneuroendocrinology* 36:1201-1208.
- Fetsch CR, Kiani R, Newsome WT, Shadlen MN. 2014. Effects of cortical microstimulation on confidence in a perceptual decision. *Neuron* 83:797-804.
- Folstein JR, Van Petten C. 2008. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45:152-170.
- Frost RO, Sher KJ, Geen T. 1986. Psychopathology and personality characteristics of nonclinical compulsive checkers. *Behav Res Ther* 24:133-143.
- Fuchs E, Kirschbaum C, Benisch D, Bieser A. 1997. Salivary cortisol: a non-invasive measure of hypothalamo-pituitary-adrenocortical activity in the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *Lab Anim* 31:306-311.
- Fullana MA, Mataix-Cols D, Caspi A, Harrington H, Grisham JR, Moffitt TE, Poulton R. 2009. Obsessions and compulsions in the community: prevalence, interference, help-seeking, developmental stability, and co-occurring psychiatric conditions. *Am J Psychiatry* 166:329-336.
- Garcia-Leal C, Parente AC, Del-Ben CM, Guimaraes FS, Moreira AC, Elias LL, Graeff FG. 2005. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Res* 133:239-252.
- Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG. 2000. Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 11:1-6.
- Gershuny BS, Sher KJ. 1995. Compulsive checking and anxiety in a nonclinical sample: Differences in cognition, behavior, personality, and affect. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 17:19-38.
- Graybiel AM, Rauch SL. 2000. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 28:343-347.
- Hampton RR. 2009. Multiple demonstrations of metacognition in nonhumans: Converging evidence or multiple mechanisms? *Comp Cogn Behav Rev* 4:17-28.
- Hampton RR, Zivin A, Murray EA. 2004. Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) discriminate between knowing and not knowing and collect information as needed before acting. *Anim Cogn* 7:239-246.
- Higham JP, Vitale AB, Rivera AM, Ayala JE, Maestripieri D. 2010. Measuring salivary analytes from free-ranging monkeys. *Physiol Behav* 101:601-607.
- Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Rada D, Dengler R, Emrich HM, Munte TF, Dietrich DE. 2001. Discrepant target detection and action monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 108:101-110.

- Johnson R, Donchin E. 1978. On how P300 amplitude varies with the utility of the eliciting stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44:424-437.
- Kepecs A, Mainen ZF. 2012. A computational framework for the study of confidence in humans and animals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367:1322-1337.
- Kepecs A, Uchida N, Zariwala HA, Mainen ZF. 2008. Neural correlates, computation and behavioural impact of decision confidence. *Nature* 455:227-231.
- Kiani R, Shadlen MN. 2009. Representation of confidence associated with a decision by neurons in the parietal cortex. *Science* 324:759-764.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. 1989. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22:150-169.
- Komura Y, Nikkuni A, Hirashima N, Uetake T, Miyamoto A. 2013. Responses of pulvinar neurons reflect a subject's confidence in visual categorization. *Nat Neurosci* 16:749-755.
- Kornell N, Son LK, Terrace HS. 2007. Transfer of metacognitive skills and hint seeking in monkeys. *Psychol Sci* 18:64-71.
- Lutz CK, Tiefenbacher S, Jorgensen MJ, Meyer JS, Novak MA. 2000. Techniques for collecting saliva from awake, unrestrained, adult monkeys for cortisol assay. *Am J Primatol* 52:93-99.
- Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. 2005. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 24:495-503.
- Michelet T, Bioulac B, Langbour N, Goillandeau M, Guehl D, Burbaud P. 2016. Electrophysiological Correlates of a Versatile Executive Control System in the Monkey Anterior Cingulate Cortex. *Cereb Cortex* 26:1684-1697.
- Middlebrooks PG, Sommer MA. 2011. Metacognition in monkeys during an oculomotor task. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 37:325-337.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O, Kanba S. 2005. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: A functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 57:901-910.
- Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR. 2003. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:17-26.
- Oxforddictionaries.com. 2016. Check - definition of check in English from the Oxford dictionary. Available at: <http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/check> [Accessed June 13, 2016]. In.
- Pearson BL, Judge PG, Reeder DM. 2008. Effectiveness of saliva collection and enzyme-immunoassay for the quantification of cortisol in socially housed baboons. *Am J Primatol* 70:1145-1151.
- Rachman S. 2002. A cognitive theory of compulsive checking. *Behav Res Ther* 40:625-639.
- Ramnani N, Miall RC. 2003. Instructed delay activity in the human prefrontal cortex is modulated by monetary reward expectation. *Cereb Cortex* 13:318-327.
- Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischman AJ. 1994. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 51:62-70.
- Roper G, Rachman S, Hodgson R. 1973. An experiment on obsessional checking. *Behav Res Ther* 11:271-277.

Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. 2008. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 33:405-412.

Rotge JY, Langbour N, Dilharreguy B, Bordessoulles M, Guehl D, Bioulac B, Martin-Guehl C, Jaafari N, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P. 2015. Contextual and behavioral influences on uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Cortex* 62:1-10.

Shields WE, Smith JD, Guttmanova K, Washburn DA. 2005. Confidence judgments by humans and rhesus monkeys. *J Gen Psychol* 132:165-186.

Shields WE, Smith JD, Washburn DA. 1997. Uncertain responses by humans and rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) in a psychophysical same-different task. *J Exp Psychol Gen* 126:147-164.

Smith JD, Schull J, Strote J, McGee K, Egnor R, Erb L. 1995. The uncertain response in the bottlenosed dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Exp Psychol Gen* 124:391-408.

Smith JD, Shields WE, Washburn DA. 2003. The comparative psychology of uncertainty monitoring and metacognition. *Behav Brain Sci* 26:317-339; discussion 340-373.

Stasik SM, Naragon-Gainey K, Chmielewski M, Watson D. 2012. Core OCD symptoms: exploration of specificity and relations with psychopathology. *J Anxiety Disord* 26:859-870.

Szechtman H, Ahmari SE, Beninger RJ, Eilam D, Harvey BH, Edemann-Callesen H, Winter C. 2016. Obsessive-compulsive disorder: Insights from animal models. *Neurosci Biobehav Rev*.

Szmalc A, Verbruggen F, Vandierendonck A, De Baene W, Verguts T, Notebaert W. 2008. Stimulus ambiguity elicits response conflict. *Neurosci Lett* 435:158-162.

Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS. 2003. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci* 14:347-353.

van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. 2009. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132:853-868.

Watanabe M, Cromwell HC, Tremblay L, Hollerman JR, Hikosaka K, Schultz W. 2001. Behavioral reactions reflecting differential reward expectations in monkeys. *Exp Brain Res* 140:511-518.

Welter ML, Burbaud P, Fernandez-Vidal S, Bardinet E, Coste J, Piallat B, Borg M, Besnard S, Sauleau P, Devaux B, Pidoux B, Chaynes P, Tezenas du Montcel S, Bastian A, Langbour N, Teillant A, Haynes W, Yelnik J, Karachi C, Mallet L, French Stimulation dans Trouble Obsessionnel Compulsif Study G. 2011. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry* 1:e5.

Woodman GF, Kang MS, Rossi AF, Schall JD. 2007. Nonhuman primate event-related potentials indexing covert shifts of attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:15111-15116.

Yildiz A, Wolf OT, Beste C. 2014. Stress intensifies demands on response selection during action cascading processes. *Psychoneuroendocrinology* 42:178-187.

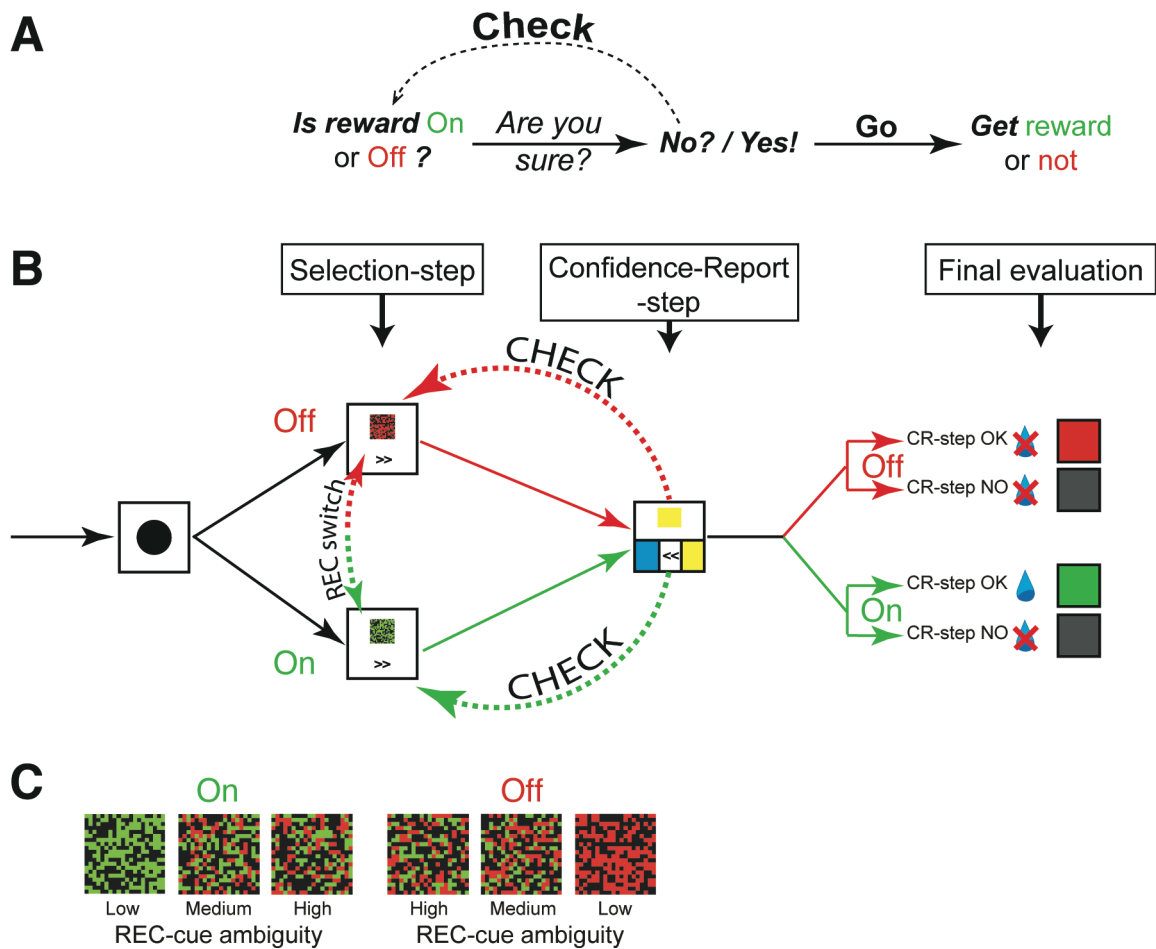


Figure 1. The Check-or-Go Task.

(A) Schematic of Check-or-Go behavior. (B) Check-or-Go task experimental paradigm. After a warning stimulus, reward availability was indicated by a randomly-chosen REC-cue. During this initial **Selection-step**, the monkey could either switch the reward status (from “On” to “Off” or “Off” to “On”) by touching the REC-cue or advance to the next step by pressing the “next-step” arrow (>>). During the following **Confidence-Report-step**, the animal could either decide to move to the final evaluation by answering the color-matching question or to check reward availability at the Selection-step by pressing the “Go back-arrow” (<<). The monkey could check (and reverse) the reward status indefinitely. During the evaluation period, both reward and visual feedback were provided according to the reward status and success in the color-matching step. (C) Examples of REC-cues depicted for Low, Medium and High ambiguity levels for each reward status (“On” = **reward available**, “Off” = **reward unavailable**).

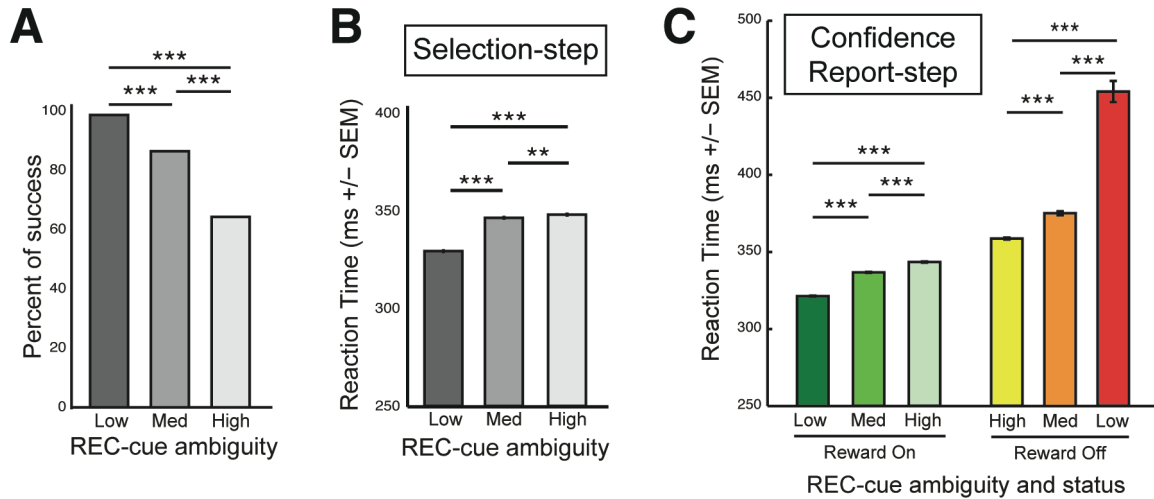


Figure 2. Impact of REC-cue ambiguity on behavioral confidence.

(A) The monkey's performance accuracy significantly decreased as the REC-cue ambiguity level increased (*Chi2*-test, $***P < 0.001$). (B) RT significantly increased with the REC-cue ambiguity level during the Selection-step ($*** P < 0.001$; $**P > 0.01$ for *Bonferroni's post hoc* test). (C) RTs during the Confidence-Report-step were significantly modulated according to REC-cue ambiguity level, and oppositely according to "On" /"Off" reward status ($*** P < 0.001$ for *Bonferroni's post hoc* test). (B),(C) All RT values are means \pm SEM.

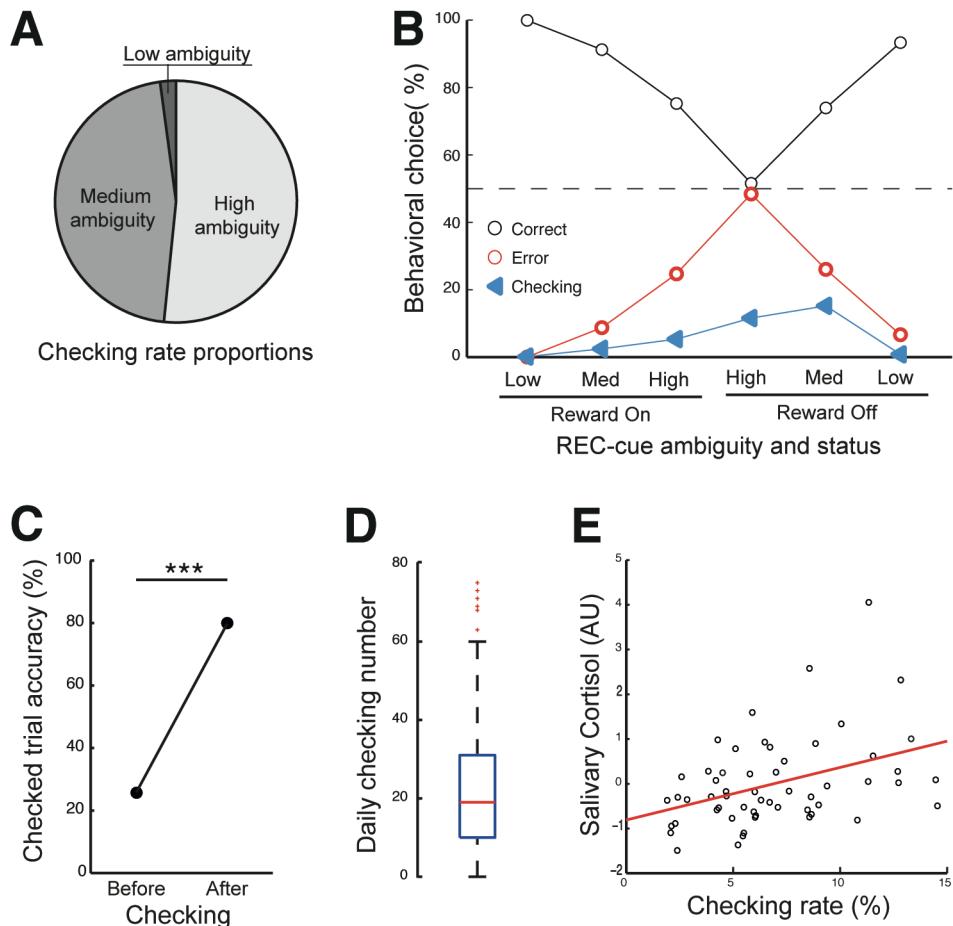


Figure 3. Checking behavior and anxiety during the Check-or-Go task.

(A) Checking rate relative to REC-cue ambiguity level (*Chi2*-test, $P < 0.001$). (B) Rates of accurate, erroneous and checked trials as a function of REC-cue ambiguity and reward status ($n = 242$ sessions). (C) Accuracy of checked trials. Performance accuracy was significantly improved after checking (*Chi2*-test, $P < 0.001$). (D) Boxplot of checking number over 242 sessions. Box limits represent quartiles (25%, 75%), median is in red, whiskers show range up to 1.5 times the interquartile range, and red crosses show outliers. (E) Checking rates as a function of salivary cortisol levels measured at the beginning of each session ($n = 56$ sessions; *Pearson* correlation: $r = 0.4$; $P < 0.01$).

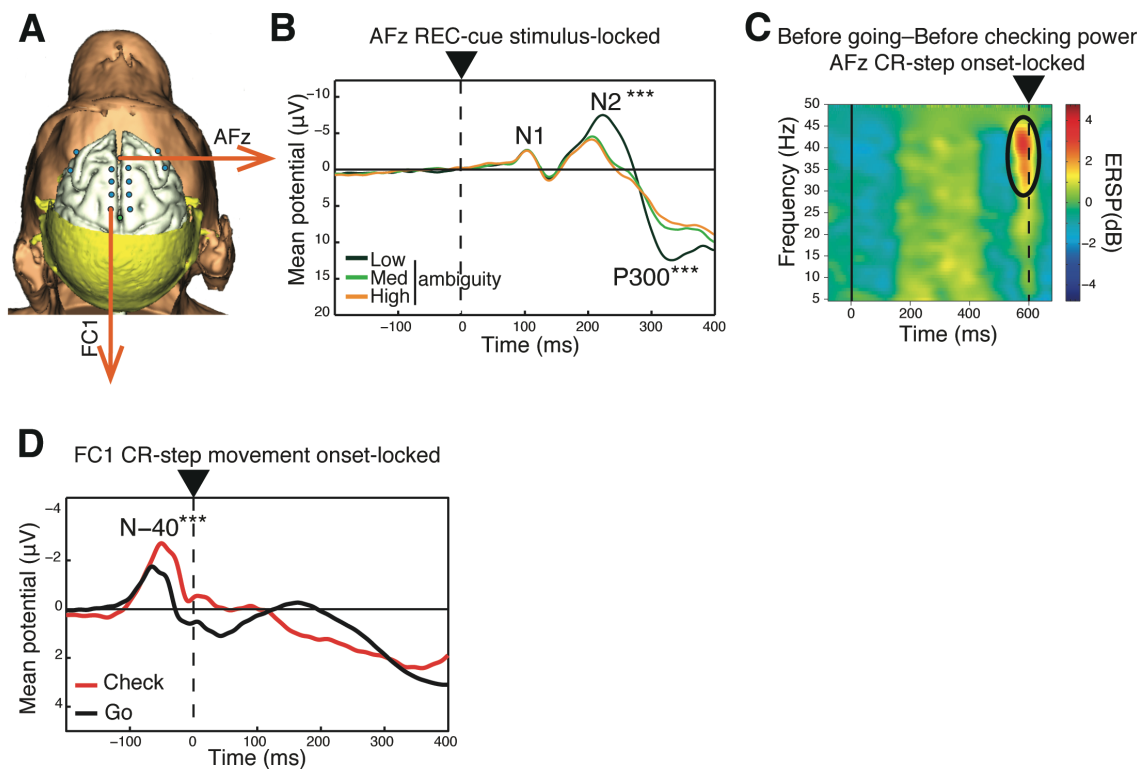
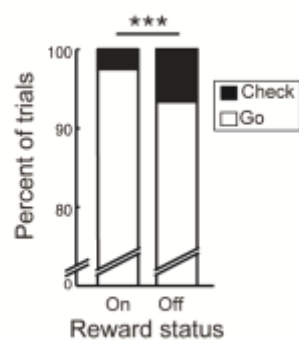


Figure 4. Frontal EEG during the Check-or-Go task.

(A) EEG recording electrode location. (B),(D) Grand average ERP from 46 sessions with monkey G. *** $P < 0.001$ for *Bonferroni's post hoc* test. See also Supplementary Fig. 2 for detailed statistics. (B) N2 and P300 components at the AFz electrode were modulated by REC-cue ambiguity. (C) Time-frequency plot of spectral power difference between Check-or-Go trials before Confidence-Report (CR)-step onset. Black ellipse outlines a modulation in gamma band power when the animal is planning whether to check or not. (D) The fronto-central N-40 component was significantly delayed and increased before checking initiation.

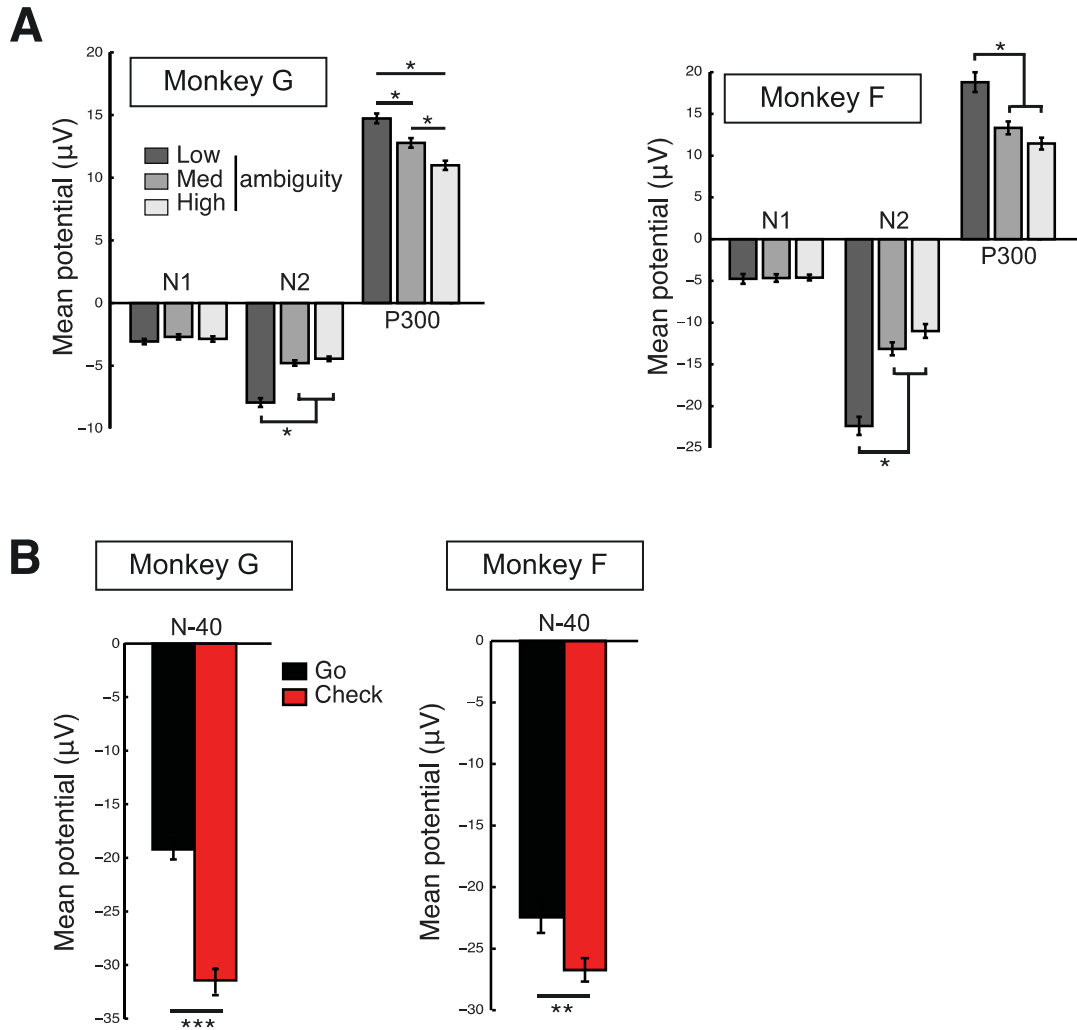
Check or Go? Doubt-related Checking Behavior in Rhesus Monkeys

Supplementary data



Supplementary Figure 1. Checking behavior and reward availability during the Check-or-Go task.

Checking rate depended on reward status ($X^2_{1,n=117186} = 1134.7, P < .001$). Monkeys checked significantly more when the reward was not available (“Off”) compared to when the reward was available (“On”).



Supplementary Figure 2. Frontal EEG during the Check-or-Go task.

(A) While the N1 ERP component was not affected by the REC-cue ambiguity, N2 and P300 magnitudes at the AFz electrode decreased as REC-cue ambiguity increased for both monkey G (N2: $F_{2,138} = 54.7$, $P < .001$; P300: $F_{2,135} = 24.3$, $P < .001$) and F (N2: $F_{2,72} = 43.5$, $P < .001$; P300: $F_{2,72} = 17.7$, $P < .001$). * $P < 0.05$ for *Bonferroni's post hoc* test. (B) The N-40 component at the fronto-central electrode was significantly increased before checking initiation for both monkey G ($F_{1,41} = 88.5$, $P < .001$) and F ($F_{1,21} = 8.9$, $P < .001$). ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ for *Bonferroni's post hoc* test. All values are means \pm SEM.

Supplementary Video 1. Examples of “Go”-trials.

The video shows two filmed trials of the Check-or-Go task, without checking behavior (“Go”-trials). The first example depicted in the video is a trial realized correctly by the monkey as the reward status is “On” at the end of the trial, whereas the second example depicts an erroneous trial as the reward status is “Off” at the end of the trial. Each example is first played at normal speed and then in slow motion (x0.5).

Video S2. Examples of “Checked”-trial.

The video shows two filmed trials of the Check-or-Go task, with checking behavior (“Checked”-trials). During the first example, the monkey performs a checking behavior towards an “On” REC-cue and then decides not to change it, whereas in the second example, the monkey performs a checking behavior towards an “Off” REC-cue and then switch its status from “Off” to “On” during the checking. For both examples the reward status is “On” at the end of the trial and the monkey gets a reward. Each example is first played at normal speed and then in slow motion (x0.5).

II. Caractérisation électrophysiologique de l'implication de CMAr et pré-SMA dans le comportement de vérification chez le macaque Rhesus

A Introduction

Ce second travail porte sur l'étude de l'implication des structures CMAr et pré-SMA dans le comportement de vérification lié au doute, caractérisé précédemment sur le plan comportemental (voir *Etudes Expérimentale I*). Au cours de notre première étude nous avons mis en évidence grâce à des enregistrements EEG la modulation par l'incertitude des ERP N2 et P300 en AF_Z, ainsi que la modulation du potentiel N-40 et des ondes Gamma au cours de la préparation d'une vérification. Ces résultats, appuyés par les nombreuses données de la littérature soulignant la relation étroite entre les structures préfrontales CMAr et pré-SMA, la détection de l'erreur et l'adaptation comportementale (voir *Introduction II*), nous ont mené à l'hypothèse de l'implication de ces deux structures dans le comportement adaptatif qu'est la vérification.

Afin de tester expérimentalement cette hypothèse, nous avons réalisé des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires unitaires au niveau de CMAr et de pré-SMA chez les deux macaque rhesus de notre première étude, durant la réalisation de la tâche Check-or-Go. Les données collectées au cours de ces enregistrements ont donné lieu à des analyses préliminaires présentées à la suite d'une brève partie consacrées aux méthodes employées pour réaliser ces travaux. Notons que pour faciliter les comparaisons des résultats des deux études présentées dans ce manuscrit, certains termes liés à la tâche ont été définis en français dans les *Procédures expérimentales* mais conservés en anglais dans le reste du manuscrit (REC-cue, Low, « On », etc.)

B Procédures expérimentales

a Aspects comportementaux

i. Déclarations éthiques

Les soins et la santé des animaux ont été supervisés par des vétérinaires qualifiés en accord avec les directives du conseil pour les procédures expérimentales animales de la communauté Européenne. Les expériences ont été menées en accord avec les directives 2010 (2010/63/EU) de la communauté européenne et du guide du National Institute of Health pour

Figure 13

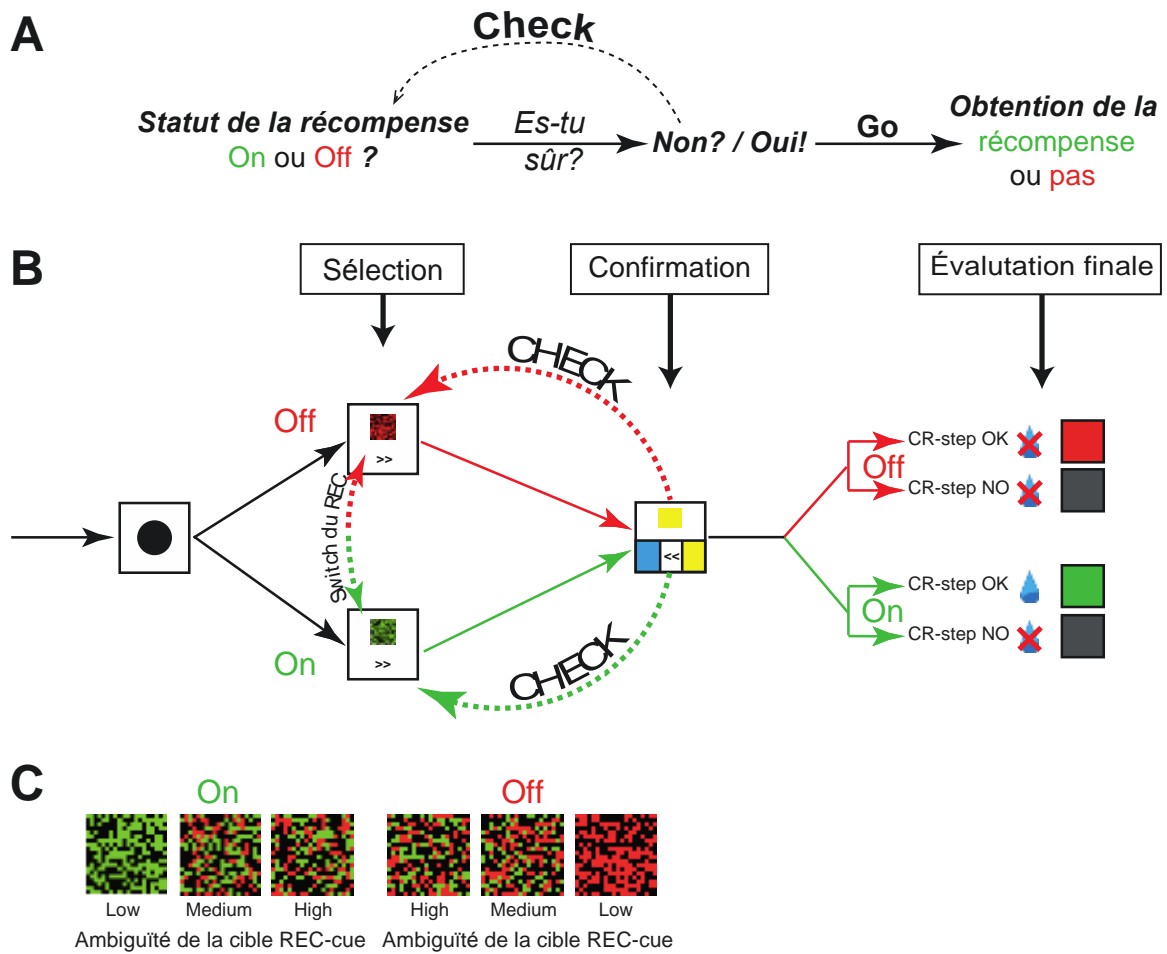


Figure 13. Tâche Check-or-Go. (A) Principales phases décisionnelles de la tâche Check-or-Go. (B) Schéma récapitulatif de la tâche Check-or-Go. (C) Exemple des différents niveaux d'ambiguïtés pour les deux statuts de la cible REC-cue.

les soins et l'utilisation des animaux de laboratoires. Le protocole utilisé a été validé par le comité d'éthique pour la recherche animale CE50 (numéro d'agrément : 5012054-A).

ii. Animaux

Deux singes rhésus (*Macaca mulatta*) mâles, âgés de 6 et 7 ans au début de la collecte des données, ont été utilisés pour ces expériences. Les animaux ont été hébergés dans une animalerie agréées pour primates non-humains, dans des cages individuelles, avec des conditions standard d'hygrométrie ($50\pm 5\%$), de température ($24\pm 1^\circ\text{C}$) et de lumière (cycles de 12h lumière/obscurité). Ils disposaient de nourriture et d'eau à volonté excepté la veille des expériences où ils étaient privés d'eau. Les animaux ont été pesés toutes les semaines afin de s'assurer d'une prise de poids normale.

iii. Paradigme expérimental

Nous avons mis au point un paradigme expérimental appelé **Check-or-Go** durant lequel l'animal a la possibilité, à chaque essai, de vérifier et éventuellement modifier la disponibilité de la récompense avant d'atteindre la phase finale d'évaluation/récompense de l'essai (voir Figure 13A). La tâche comportementale Check-or-Go est constituée de deux étapes principales (voir Figure 13B) :

- 1) une première **étape de sélection** (« **Selection-step** » ou S-step) durant laquelle la disponibilité de la récompense peut être modifiée ;
- 2) une deuxième **étape de confirmation** (« **Confidence-Report-step** » ou CR-step) durant laquelle l'animal peut :
 - soit confirmer sa réponse initiale en répondant à une tâche associative (color-matching) simple afin d'accéder à **la période d'évaluation** de l'essai,
 - soit **vérifier** la disponibilité de la récompense en appuyant sur la flèche de retour en arrière (flèche « go back »).

Chaque essai débutait avec un signal d'attention sous la forme d'un cercle noir (5cm de diamètre), durant lequel le singe devait rester immobile en maintenant sa main sur la poignée (un détecteur de position permettant de détecter le début et la fin de chaque mouvement de pointage de l'animal), en position appelée position de référence.

Après un délai variable de 200 à 500 ms, une cible commutable appelé « **REC-cue** » (REward Control cue) représentant la disponibilité de la récompense à la fin de l'essai apparaissait sur la partie supérieure de l'écran, tandis qu'une flèche (>>) permettant de passer

à l'étape suivante (flèche « next-step ») apparaissait sur la partie inférieure de l'écran (voir Figure 13B). Une cible majoritairement **verte** indiquait que la récompense était **disponible** à la fin de l'essai (**statut de la cible REC-cue « On »**) tandis qu'une cible majoritairement **rouge** indiquait que la récompense n'était **pas disponible** à la fin de l'essai (**statut de la cible REC-cue « Off »**). La cible consistait en un stimulus visuel carré (200 x 200 pixels) constitué de 200 cases noires et de 200 cases colorées (vertes et/ou rouges) positionnées aléatoirement et combinées en différentes proportions de sorte à créer trois niveaux distincts d'ambiguïté visuelle : REC-cue faiblement, moyennement ou très ambigus (**Low**, **Medium** et **High** REC-cue ; voir les exemples présentés sur la Figure 13C). Durant cette première étape de sélection, l'animal pouvait soit inverser le statut de la cible REC-cue en appuyant sur la cible REC-cue elle-même (« **Switch** »), ce qui résultait en une inversion des couleurs vertes et rouges ainsi que du statut (ou disponibilité) de la récompense, ou continuer l'essai sans modifier le statut de la cible REC-cue en pressant la **flèche « next-step »** ou en attendant 2000 ms en position de référence (immobile, la main posée sur la poignée). À la suite de l'étape de sélection, un écran blanc de transition apparaissait durant un délai variable de 500-600 ms, suivi par la deuxième étape de la tâche : l'étape de confirmation (voir Figure 14B).

L'étape de confirmation débutait par la présentation dans la partie supérieure de l'écran d'un stimulus non-ambigu bleu ou jaune, ainsi que de deux cibles colorées (jaune et bleue) disposées aléatoirement à gauche et à droite de la flèche de retour en arrière (<<) ou **flèche « go back »**, dans la partie basse de l'écran. Durant cette seconde étape, l'animal pouvait choisir soit d'atteindre la période d'évaluation de l'essai en répondant au test du **color-matching non-ambigu**, soit d'aller **vérifier le statut de la récompense** en appuyant sur la flèche « go back » permettant de revenir à la première étape, l'étape de sélection. Le singe avait la possibilité de vérifier (et modifier) le statut de la récompense autant de fois qu'il le voulait. Pour atteindre la **période finale d'évaluation de l'essai**, l'animal devait réaliser le color-matching présenté durant l'étape de confirmation en appuyant sur la cible (en bas de l'écran) de couleur identique au stimulus présenté dans la partie supérieure de l'écran. Après un délai variable de 200-500 ms, la période d'évaluation débutait par la présentation d'un feedback visuel accompagné ou non par une récompense (de jus de fruit).

Quatre différents résultats pouvaient être obtenus à chaque essai (voir Figure 13B-droite) dépendants du statut (ou disponibilité) de la récompense et de la performance de l'animal au test du color-matching. Afin d'obtenir une récompense, les deux conditions suivantes étaient requises : la cible REC-cue majoritairement verte (**cible REC-cue « On » = récompense disponible**) devait être sélectionné durant l'étape de sélection et le test du color-

matching devait avoir été réalisé correctement. Ainsi, seuls les essais terminés avec une cible REC-cue « On » et un color-matching correct étaient récompensés et donnaient lieu à l’affichage d’un écran de feedback vert durant 500-800 ms. Les essais terminés avec une cible REC-cue majoritairement rouge (**cible REC-cue « Off » = récompense non disponible**) mais un color-matching correct n’étaient pas récompensés et donnaient lieu à une **pénalité temporelle** de 5 à 15 secondes durant lesquelles un feedback rouge était affiché sur l’écran. Les quelques essais pour lesquels une erreur était commise au cours du test de color-matching n’étaient pas récompensés et entraînaient l’affichage d’un feedback visuel noir durant 500-800 ms ou 5-15 secondes selon le statut de la récompense, respectivement « On » et « Off ».

iv. Conditionnement

Durant les séances d’enregistrement, l’animal était assis sur une chaise de contention pour primate face à un écran de 15 pouces équipé d’une dalle infra-rouge (IR Touch, Chine). Le bras gauche était maintenu en contention afin que l’animal ne puisse appuyer sur l’écran qu’à l’aide de sa main droite. Afin de limiter les artefacts de mouvement durant les enregistrements électrophysiologiques, la tête des animaux était maintenue immobile à l’aide d’un système de contention non invasif réalisé sur mesure selon le protocole décrit en détail par Amemori et coll. (2015). Les animaux étaient conditionnés à maintenir leur main droite au repos, posée sur un détecteur de position (« la poignée ») permettant ainsi la détection de l’initiation ainsi que de la fin de chaque mouvement. Un programme (Labview, National Instrument, USA) conçu au laboratoire contrôlait la présentation des stimuli visuels, la distribution de récompense, la validité des appuis sur l’écran infra-rouge et la poignée. La récompense était distribuée par une électrovanne reliée à un tuyau attaché à la chaise de contention et placé devant la bouche de l’animal.

Cette seconde étude a été menée à la suite de la première étude présentée dans ce manuscrit et a été réalisée avec les mêmes animaux. Au début de la collecte des données électrophysiologiques extracellulaires unitaires, les animaux étaient ainsi déjà conditionnés à réaliser la tâche Check-or-Go. Durant cette étude, les proportions de vert et rouge dans les cible REC-cue ont été contrôlées afin d’ajuster la difficulté de la discrimination visuelle et de maintenir un taux de réussite d’environ 100%, 80% et 60% pour les cibles (REC-cue) d’ambiguïtés Low, Medium et High respectivement.

b Aspects électrophysiologiques

i. Chirurgie

Une fois les animaux entraînés, une chambre ouverte d'enregistrement (Alpha Omega, Israël) a été posée chirurgicalement afin de pouvoir réaliser des enregistrements extracellulaires unitaires aigus au niveau de CMAr et pré-SMA lors de chaque session comportementale. Les procédures chirurgicales ont été réalisées en conditions aseptiques et sous anesthésie générale (diazepam (0,5mg/kg) et kétamine hydrochloride (10 mg/kg) suivi de Kétamine (10 mg/kg) durant la préparation de la chirurgie puis isoflurane (1,5-2%) au cours de la chirurgie. Des traitements antibiotique (amoxicilline, 15mg/kg) et analgésique (ketoprofen, 2 mg/kg) ont été donnés aux animaux pendant une semaine après la chirurgie. Le positionnement de la chambre d'enregistrement a été réalisé au cours d'une chirurgie assistée par neuronavigation (Brainsight, Rogue Research, Canada). Les données de neuro-imagerie ont été produites à l'aide d'un imageur MAGNETOM Trio TIM Siemens 3T en utilisant des voxels de 0,5 mm.

ii. Enregistrements électrophysiologiques

L'emplacement de la chambre a été déterminé de façon à recouvrir la surface corticale à **l'aplomb de l'aire 24c de l'hémisphère gauche** (controlatéral au bras droit utilisé par l'animal pour pointer sur l'écran durant la tâche). Le centre de la chambre d'enregistrement était positionné aux coordonnées: antéropostériorité 28,6 mm (singé G) et 30,4 mm (singé F) par rapport au point interaural, latéralité 4 mm (singé G) et 6 mm (singé F) par rapport au sillon interhémisphérique. Les enregistrements ont été réalisés dans une cage de Faraday à l'aide de microélectrodes de tungstène isolées avec du verre (impédance 0,5-2,0 MOhms mesurée à 1000 Hz ; Alpha Omega, Israël) descendues à l'aide d'un microdescendeur (Alpha Omega, Israël). L'activité neuronale était amplifiée puis enregistrée à une fréquence de 22 kHz et visualisée en ligne à l'aide d'un système AlphaLab SnR (Alpha Omega, Israël) afin de s'assurer de l'isolation (discrimination) de potentiel d'action au cours de l'enregistrement. La discrimination des potentiels d'action et la ségrégation des différentes unités neuronales enregistrées ont ensuite été réalisées hors ligne à l'aide du programme Plexon Offline Sorter (Plexon Inc, USA).

Figure 14

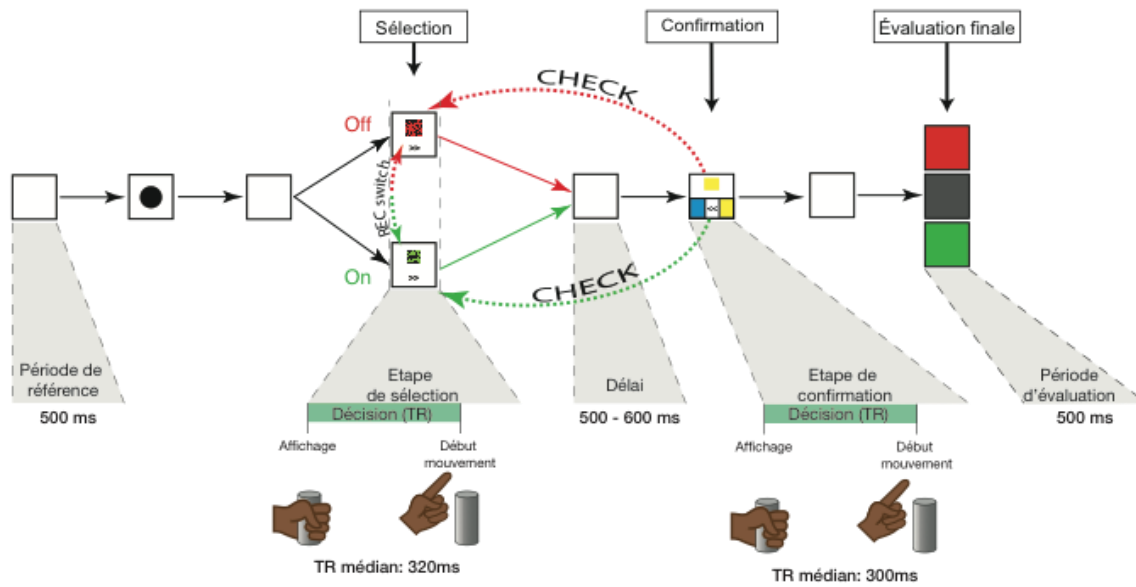


Figure 14. Les différents évènements de la tâche Check or Go et les périodes d'analyse associées. TR : temps de réaction.

c Analyses des données

La collecte des données a duré 3 et 6 mois et donnée lieu à 22 et 53 séances d'enregistrement pour les singes F et G respectivement. Par soucis de clarté les données des deux animaux seront présentées ensemble. Les analyses comportementales et électrophysiologiques ont été réalisées à l'aide de scripts Matlab. Les quelques essais (<0,5%) durant lesquels des erreurs ont été réalisés au cours du test de color-matching ont été exclus des analyses.

i. Données comportementales

Les données comportementales (performances et taux de vérification) seront représentées en pourcentage d'essais réalisés. Les différences statistiques entre les temps de réaction moyens (TR) ont été analysées en utilisant des analyses de variance (ANOVA) à une ou deux voies, suivies par des tests *post hoc* de type *Bonferroni* lorsqu'elles étaient significatives ($p < 0,05$). Pour les performances et les taux de vérifications, des tests Chi^2 ont été utilisés pour comparer les conditions (ambiguïté de la cible REC-cue, statut de la cible REC-cue). Le seuil de significativité α a été fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests statistiques réalisés.

ii. Représentation de l'activité neuronale

L'activité des neurones sera présentée sous la forme classique de « raster display » et/ou de courbes représentant leur fréquence de décharge moyenne. Cette fréquence a été calculée en convoluant les potentiels d'action de chaque essai à l'aide d'une fonction kernel (Ito et al., 2003). Ces représentations de l'activité neuronale ont été alignées par rapport à différents évènements de la tâche Check-or-Go (voir Figure 14).

iii. Classification des neurones selon leur(s) réponse(s)

Un neurone a été considéré comme répondant à un événement ou une étape de la tâche Check-or-Go si sa fréquence de décharge était significativement différente de sa fréquence de décharge pendant la période de référence (voir Figure 14 ; *t*-test ; $p \leq 0,05$ ou 0,15 dans le cas des enregistrements où les essais check étaient peu nombreux). Le pourcentage de neurones présentant des changements d'activités liés à un événement a ensuite été calculé, nous

permettant d'obtenir un index global de l'activité neuronale au sein de chaque structure enregistrée (*i.e.* CMAr et pré-SMA).

iv. Caractérisation de la réponse des neurones aux différentes conditions de la tâche Check-or-Go

Afin de déterminer et analyser le type de réponse des neurones aux différentes conditions auxquelles ils répondaient (voir *Etudes Expérimentales II.B.c.iii.*), nous avons comparé la fréquence de décharge moyenne des neurones pour différentes conditions (Ambiguïté : Low/Medium/High ; Décision durant l'étape de confirmation : Check/Go) et une époque d'analyse donnée (voir Figure 14). Les analyses statistiques entre les fréquences de décharges ont été réalisées en utilisant des ANOVA à une voie (Ambiguïté ou Décision durant l'étape de confirmation), suivies par des tests *post hoc* de type *Bonferroni* lorsque l'ANOVA était significative ($p \leq 0,05$ ou $0,15$ pour la comparaison Check) afin de déterminer le sens de la variation entre les types d'essais pour chacune des conditions.

Pour la caractérisation, un neurone présentant une fréquence de décharge supérieure durant les essais Go par rapport aux essais Check a été défini par convention comme Check- (voir l'exemple présenté Figure 22). A l'inverse, un neurone présentant une fréquence de décharge supérieure durant les essais Check par rapport aux essais Go a été défini comme Check+ (voir l'exemple présenté Figure 21). Concernant l'analyse du niveau d'ambiguïté, un neurone présentant une augmentation de fréquence corrélée positivement au niveau d'ambiguïté a été défini comme Ambig+, et un neurone présentant une augmentation de fréquence corrélée négativement au niveau d'ambiguïté a été défini comme Ambig-. Par exemple, un neurone répondant à l'ambiguïté au cours de l'étape de sélection et dont la fréquence de décharge était significativement plus élevée au cours des essais d'ambiguïté High et Medium par rapport aux essais d'ambiguïté Low a été défini comme Ambig+ (voir l'exemple présenté Figure 24-A). Un exemple de neurone Ambig- est présenté Figure 24-B.

v. Analyse de l'activité globale des neurones de CMAr et pré-SMA durant les essais Check et les essais Go

Afin d'analyser et caractériser l'activité des structures enregistrées (CMAr et pré-SMA) pour une condition donnée (essais Check ou essais Go) au cours de la décision de vérifier ou non, nous avons réalisé, pour chaque neurone enregistré et pour une condition

donnée (par exemple les essais Check), une comparaison statistique entre la fréquence de décharge moyenne de la période d'analyse (époque d'intérêt) et la fréquence de décharge moyenne de la période de référence, par bin de 1 ms. Un bin était considéré comme statistiquement différent de la ligne de base lorsque son activité moyenne était supérieure ou inférieure à l'activité [Moyenne \pm 2 sem] durant la période de référence. Puis l'ensemble des données statistiques de chaque structure a été additionné par bin et rapporté au nombre de neurones analysés ($100 \times [\text{Nombre de neurone dont l'activité au cours des essais de la condition d'intérêt est significativement différente de la ligne de base} / \text{Nombre de neurones analysés}]$) afin d'obtenir un pourcentage de neurones codant pour la condition d'intérêt au cours de la période d'analyse. Afin d'éviter des biais dans les populations d'essais Check et Go, nous avons utilisé pour cette analyse et la suivante, uniquement les essais de conditions « Off » et de niveau d'ambiguïté Medium et High (les vérifications étant quasi-inexistantes pour le niveau d'ambiguïté Low).

vi. Comparaison de l'activité globale des neurones de CMAR et pré-SMA durant les essais Check vs Go

Afin de comparer l'activité des structures enregistrées (CMAR et pré-SMA) au cours de la décision de vérifier ou non, nous avons employé une méthode de comparaison des fréquences de décharges moyennes estimées à l'aide de la fonction BARS par bin de 1 ms (Behseta et al., 2007) pour chaque type d'essais (essais Check vs essais Go). En pratique, pour chaque neurone enregistré, une comparaison statistique des fréquences de décharges moyennes a été réalisée pour chaque bin de la période analysée entre les essais de condition Check et les essais de condition Go. L'ensemble des résultats statistiques de chaque structure a été additionné par bin et rapporté au nombre de neurones analysés ($100 \times [\text{Nombre de neurone dont l'activité est significativement différente dans les conditions Check et Go} / \text{Nombre de neurones analysés}]$) afin d'obtenir un pourcentage de neurones discriminant les conditions Check vs Go au cours de la période d'analyse.

Une comparaison statistique de la variation de l'activité globale de chaque structure sur une période donnée a été réalisée à l'aide d'une ANOVA sur les coefficients de variation calculés à partir de la variance et la moyenne ([Coefficient de Variation = variance/moyenne]) par bin de 100 ms prélevés à l'aide d'une fenêtre glissante de 10 ms.

Figure 15

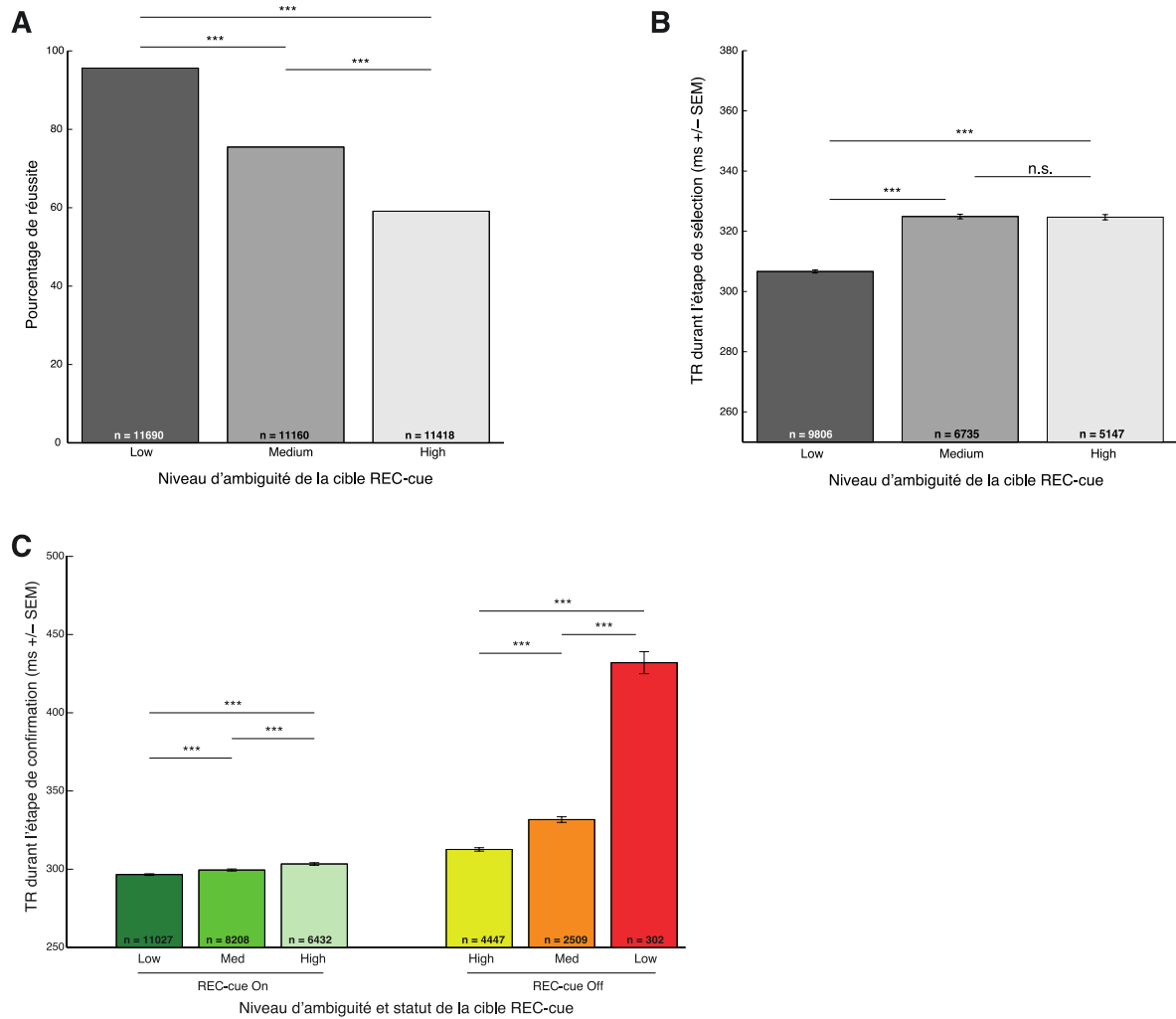


Figure 15. Influence de l'ambiguïté perceptive sur le processus de prise de décision. (A) Effet du niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue sur les performances. **(B)** Effet du niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue sur le temps de réaction (TR) au moment de l'étape de sélection. **(C)** Effet du niveau d'ambiguïté et du statut de la récompense de la cible REC-cue sur le TR au moment de l'étape de confirmation. *** : $p < 0.001$ pour le test *post-hoc*.

C Résultats expérimentaux

a Résultats comportementaux

Nous avons commencé par analyser l'impact des différentes conditions de la tâche Check-or-Go (ambiguïtés et statuts de la cible REC-cue) sur les paramètres comportementaux mesurés (performance, temps de réaction (TR) et taux de vérification) afin de pouvoir confirmer les résultats obtenus dans notre première étude à l'aide du paradigme Check-or-Go (voir *Etudes Expérimentales I*).

Nous avons tout d'abord analysé l'influence de l'ambiguïté perceptive sur le processus de prise de décision au cours de la première étape de la tâche : l'étape de sélection. Comme présenté sur la figure 15 et en accord avec les résultats expérimentaux de notre première étude, nous avons retrouvé l'effet du niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue sur les performances des animaux. Rappelons qu'un essai est considéré comme correct lorsque le statut de la cible REC-cue (et donc de la récompense) est « On » (REC-cue majoritairement vert) lorsque l'animal accède à l'étape d'évaluation de l'essai (voir figure 13B). Les performances (estimées comme $100 \times$ [nombre d'essai terminés avec un REC-cue vert/nombre total d'essais exécutés]) diminuent lorsque le niveau d'ambiguïté augmente (test Chi^2 sur le niveau d'ambiguïté de l'essai $X^2_{2, 34268}=4357,7$; $p<0,001$; Figure 15A). Les performances pour les essais de faible ambiguïté (Low; 95,6%) sont significativement meilleures que les performances des essais d'ambiguïtés moyenne (Medium ; 75,5% ; $X^2_{1, 22850}=1903,9$; $p<0,001$) et forte (High; 59,1% ; $X^2_{1, 23108}=4432,4$; $p<0,001$). De même, les performances pour les essais d'ambiguïté Medium sont significativement meilleures que les performances des essais d'ambiguïté High ($X^2_{1, 22578}=685,8$; $p<0,001$). Nous avons aussi retrouvé l'effet de l'ambiguïté de la cible REC-cue sur les TR durant l'étape de sélection (ANOVA sur le niveau d'ambiguïté de l'essai : $F_{2, 21685}=260,6$; $p<0,001$; Figure 15B). Les TR (moyenne \pm sem) des essais d'ambiguïté Low (306,6 ms \pm 0,5) sont significativement plus courts que les TR des essais d'ambiguïtés Medium (324,9 ms \pm 0,8 ; $t_{16539}=-20,4$; $p<0,001$) et High (324,6 ms \pm 0,9 ; $t_{14951}=-18,6$; $p<0,001$). Notons néanmoins que contrairement à ce que nous avons observé au cours de la première étude, la différence entre les TR des essais d'ambiguïtés Medium et High n'est plus statistiquement significative ($t_{11880}=0,2$; $p=0,9$).

Figure 16

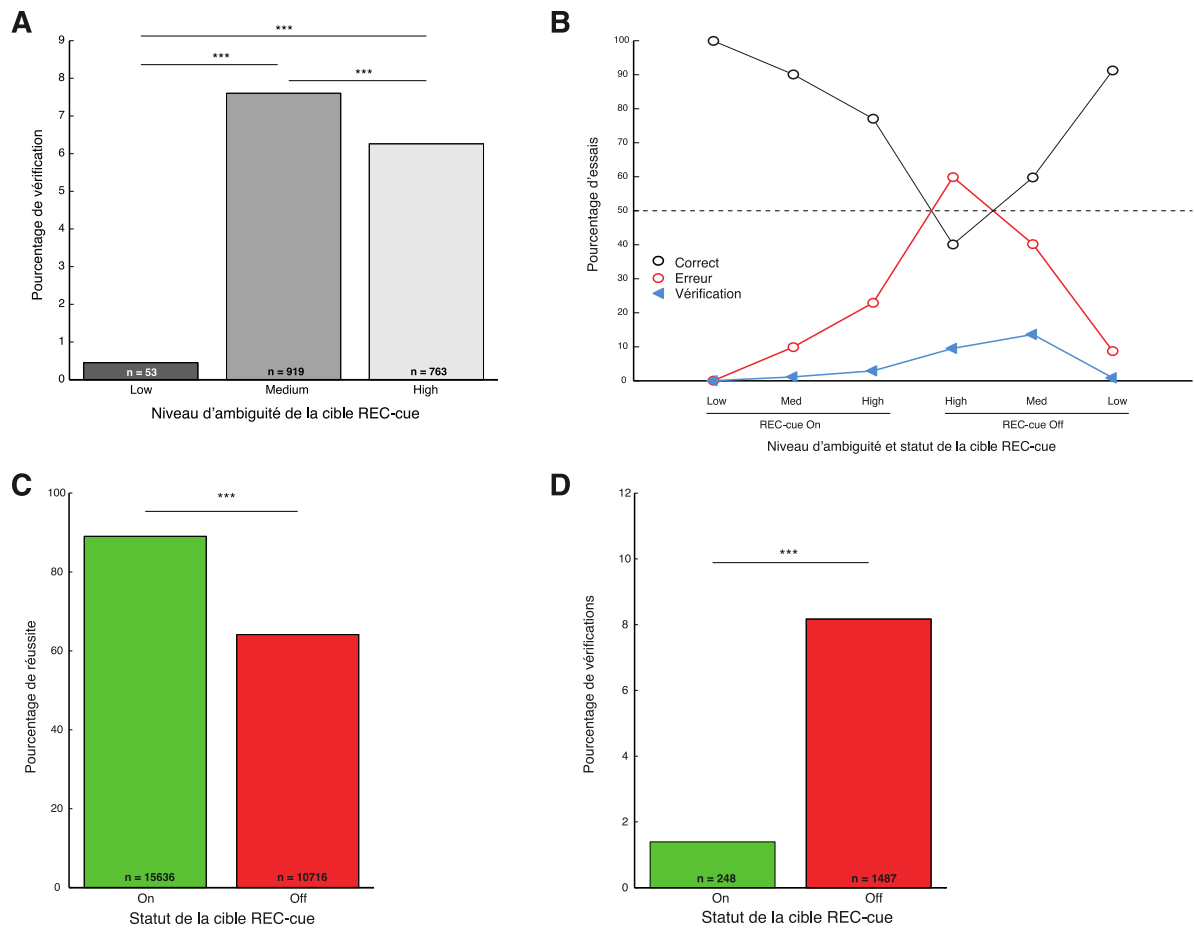


Figure 16. Utilisation des vérifications comme comportement adaptatif. (A) Fréquence de vérification pour les différents niveaux d'ambiguïtés de la cible REC-cue. (B) Fréquences d'essais corrects, incorrects et vérifiés en fonction des différents niveaux d'ambiguïté et du statut de la cible REC-cue. (C) Performance en fonction du statut initial de la cible REC-cue. (D) Fréquence de vérification en fonction du statut de la cible REC-cue au moment de la vérification. *** : $p < 0,001$.

Nous avons ensuite analysé l'influence des paramètres de la cible REC-cue (ambiguïté et statut) sur la décision de répondre au test de color-matching lors de l'étape de confirmation (ANOVA à deux voies sur le niveau d'ambiguïté et le statut de la cible REC-cue de l'essai : $F_{2, 32919}=515,8$; $p<0,001$). Pour cela nous avons analysé les TR des réponses au test de color-matching selon le niveau d'ambiguïté (Low/Medium/High) et le statut (« On »/ « Off ») de la cible REC-cue présenté au cours de l'essai. Comme présenté sur la figure 15C, nous avons retrouvé l'effet combiné de l'ambiguïté et du statut de la cible REC-cue sur le TR de la décision de répondre au color-matching. Lorsque la cible REC-cue est « On », les TR augmentent graduellement avec le niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue (ANOVA sur le niveau d'ambiguïté de l'essai : $F_{2, 25664}=26,9$; $p<0,001$). Inversement, lorsque la cible REC-cue est « Off », les TR augmentent lorsque les niveaux d'ambiguïtés de la cible REC-cue diminuent (ANOVA sur le niveau d'ambiguïté de l'essai : $F_{2, 7255}=315,9$; $p<0,001$).

Concernant le comportement de vérification, l'occurrence de ces actions selon le niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue est représentée sur la figure 16A-B. Nous observons un impact du niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue sur le taux de vérification (test Chi^2 sur le niveau d'ambiguïté de l'essai $X^2_{2,36018}=748,3$; $p<0,001$; Figure 16A). En effet, les pourcentages de vérification pour les niveaux d'ambiguïtés Medium (7,6%) et High (6,3%) sont significativement plus élevés que pour le niveau Low (0,4% ; $X^2_{1, 23833}=778,7$; $p<0,001$ vs Medium et $X^2_{1, 23930}=613,0$; $p<0,001$ vs High). Néanmoins, contrairement aux résultats de la première étude, nous observons un niveau de vérification plus élevé pour les essais d'ambiguïté Medium que High ($X^2_{1, 24273}=17,0$; $P<0,001$).

Nous avons ensuite analysé l'impact du statut de la cible REC-cue en début d'essai sur les performances et les taux de vérification au cours de la tâche Check-or-Go. Pour cela nous avons quantifié le pourcentage d'essais corrects (essais pour lesquels la cible REC-cue est « On » lors de l'étape finale d'évaluation de l'essai). Comme présenté sur la figure 16C, les performances des essais débutant avec une cible REC-cue « Off » (64,1%) sont significativement inférieures aux performances des essais commençant avec la cible REC-cue « On » (89,0% ; $X^2_{1,34268}=29090,0$; $p<0,001$). De manière intéressante, nous avons aussi observé une utilisation de la vérification plus fréquente lorsque la cible REC-cue est « Off » (8,2%) que lorsqu'elle est « On » (1,4% ; $X^2_{1, 36018}=901,8$; $p<0,001$; Figure 16D). Notons que pour réaliser cette analyse, nous avons pris en compte l'état du statut de la cible REC-cue pour les essais vérifiés avant l'initiation de la vérification.

Figure 17

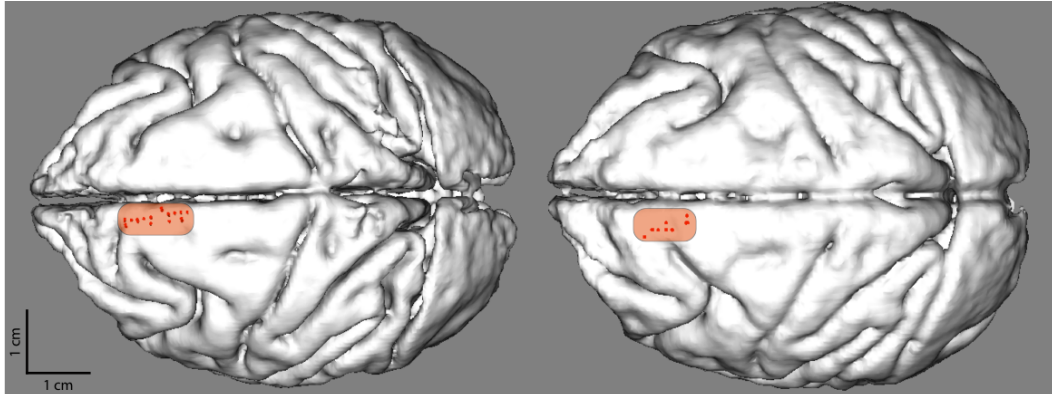


Figure 17. Localisation des différents points d'entrées des sites d'enregistrement extracellulaires unitaires. Singe G à gauche et singe F à droite.

Figure 18

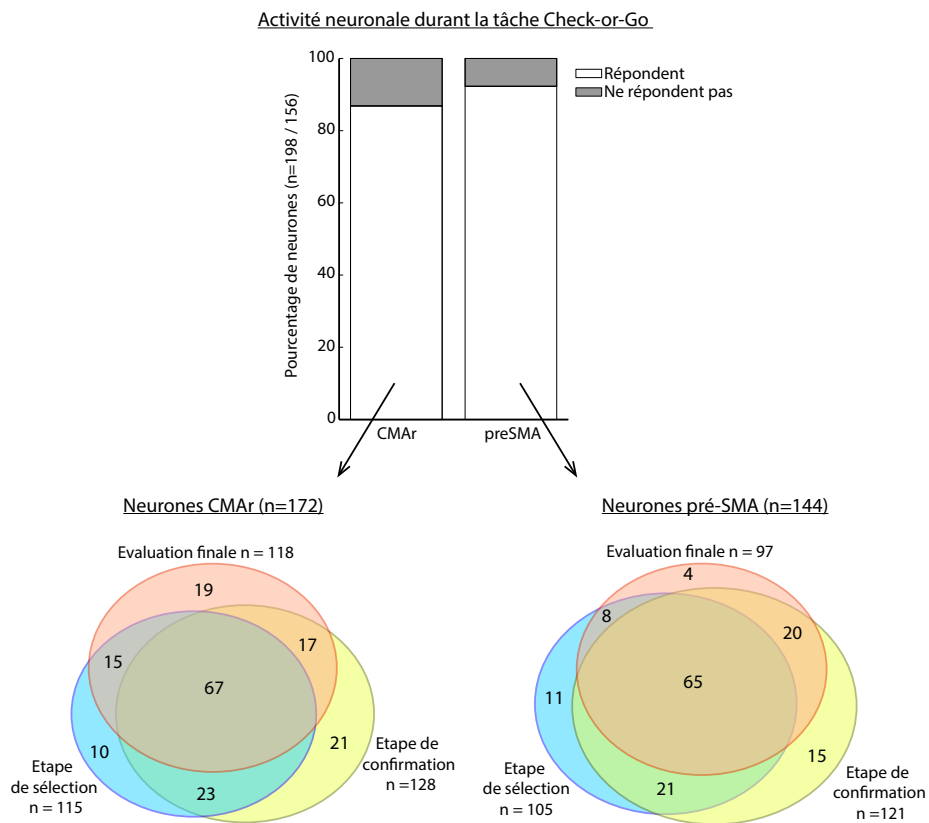


Figure 18. Répartition des cellules enregistrées en fonction de leur réponse à la tâche et au cours des différents événements de la tâche Check or Go.

Pour finir, nous avons représenté les pourcentages de succès (essais se finissant avec une cible REC-cue « On »), d'erreur (essais se finissant avec une cible REC-cue « Off ») et de vérification (essais contenant une vérification) en fonction du statut et de l'ambiguïté de la cible REC-cue (voir Figure 16B) et confirmé que le nombre de vérification augmente pour les types d'essais dont le taux d'erreurs est le plus élevé à l'exception de l'ambiguïté High pour le statut « Off » où le taux de vérification cesse d'augmenter.

b Activités neuronales

La figure 17 présente une cartographie des différents points de pénétration des microélectrodes à la surface du cerveau chez les deux animaux enregistrés. Les neurones ont été enregistrés dans le mur mésial, plus précisément dans les berges ventrales et dorsales du sillon cingulaire (CMAr) et dans pré-SMA. Les résultats portent sur un total de 356 neurones enregistrés, 199 ayant été enregistrés dans **CMAr** et 157 dans **pré-SMA**. L'activité des neurones a été enregistrée, **sans biais de sélection** autres que la qualité du signal et une activité détectable, qu'elle semble ou non modulée par les différents événements de la tâche comportementale. Les pourcentages de neurones impliqués dans la tâche Check-or-Go devraient donc être représentatifs des populations neuronales globales de CMAr et pré-SMA.

i. Taux de réponses des neurones de CMAr et pré-SMA durant les différentes étapes de la tâche Check-or-Go

Comme indiqué à l'aide de notre première **classification** (voir *Etudes Expérimentales II.B.c.iii* pour les détails méthodologiques), la majorité des neurones enregistrés dans CMAr et pré-SMA ont répondu au cours d'au moins une des trois phases de la tâche, de manière comparable (test χ^2 sur les neurones de CMAr et pré-SMA répondant à la tâche: $\chi^2_{1,354}=2,7$; $p=NS$). En effet, 87% (172/198) des neurones de CMAr et 92% (144/156) des neurones de pré-SMA ont présenté des modifications significatives de leur activité par rapport à leur activité basale (activité moyenne mesurée durant la période de référence) au cours de la tâche (Figure 18-haut). Comme présenté dans la partie basse de la figure 18 (diagramme de Venn), la majorité des neurones ont présenté des modifications de leur activité durant au moins deux étapes différentes de la tâche. En effet, seuls 27% (46/172) des neurones de CMAr et 24% (35/144) des neurones de pré-SMA n'ont montré de modification d'activité qu'au cours d'une des trois étapes principales de la tâche (étape de sélection, étape de confirmation et période

Figure 19

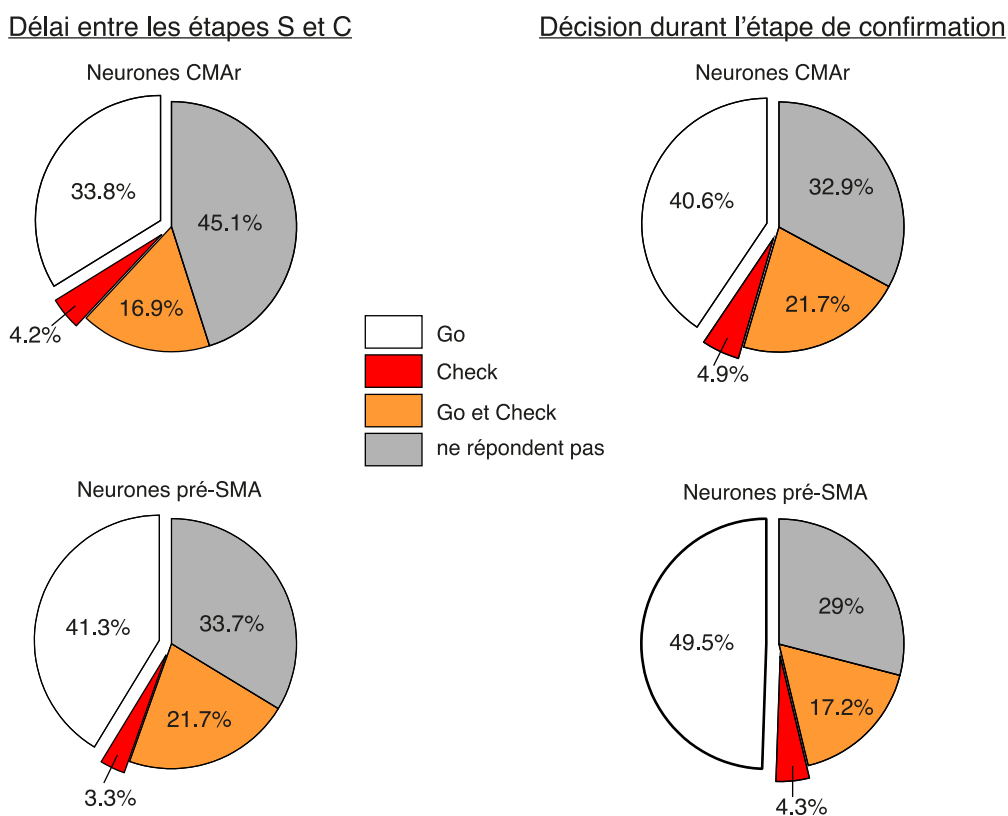


Figure 19. Réponse des différents neurones enregistrés aux différents types d'essai. (à gauche) pendant le délai entre l'étape de sélection (S) et de confirmation (C). (à droite) durant la période décisionnelle de l'étape de confirmation.

Figure 20

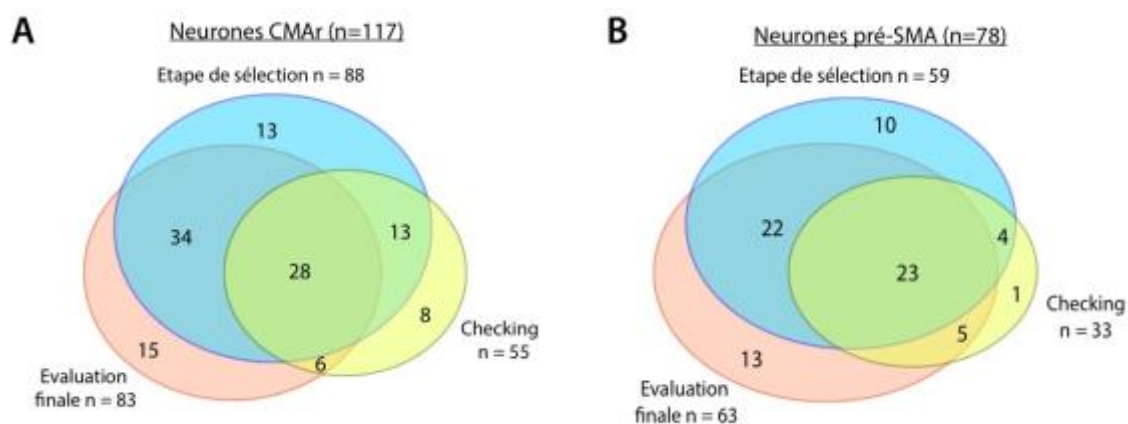


Figure 20. Réponses des différents neurones enregistrés aux différentes étapes de la tâche Check or Go. (A) dans CMAr. (B) dans pré-SMA.

d'évaluation (FB)). Les comparaisons statistiques des effectifs de neurones de chaque structure codant pour les différentes étapes n'ont révélé que deux différences significatives entre CMAR et pré-SMA. Premièrement, pré-SMA présente une proportion de neurones répondant durant l'étape de confirmation supérieure à CMAR (128/198 vs 121/156; $X^2_{1,316}=4,3$; $p=0,03$). Deuxièmement, la population de neurones répondant durant la période d'évaluation finale contient plus de neurones répondant uniquement durant cette étape dans CMAR que pré-SMA (19/118 vs 4/97 ; $X^2_{1,215}=8,0$; $p=0,004$).

ii. Réponses des neurones de CMAR et pré-SMA au cours de la décision Check ou Go

Afin d'identifier les neurones répondant à la décision Check ou Go durant l'étape de confirmation, nous avons réalisé une analyse de classification sur les essais Check et les essais Go durant deux périodes d'analyses : le délai entre les étapes de sélection et de confirmation durant lequel l'animal est immobile face à un écran blanc (délai variable de 500 à 600 ms) et la période de décision (ou TR) de l'étape de confirmation, comprise entre l'affichage des stimuli (color-matching et flèche « go back ») et le début du mouvement de l'animal. Seuls les neurones comportant suffisamment d'essais ($n>4$) pour chaque condition (Check et Go) ont été pris en compte pour cette analyse ($n=142$ neurones pour CMAR; $n=92$ neurones pour pré-SMA). Comme présentés sur la figure 19, plus de la majorité des neurones analysés répondent à au moins un des deux types d'essais analysés (essais Check et essais Go) dans CMAR (54,9% et 67,1%) et pré-SMA (66,3% et 71%) au cours des deux périodes d'analyses. Dans CMAR, **21,1%** (30/136 neurones) et **26,6%** (38/136 neurones) des neurones analysés **répondent durant les essais Check** pendant le délai entre l'étape de sélection et l'étape de confirmation et durant la période décisionnelle de l'étape de confirmation. De manière comparable (test Chi^2 entre CMAR et pré-SMA: $X^2_{1,219}=0,9$; $p=NS$ et $X^2_{1,219}=0,4$; $p=NS$ pour les deux périodes), **25%** (23/89 neurones) et **21,5%** (20/89 neurones) des neurones de **pré-SMA** analysés **répondent durant les essais Check** pendant le délai entre l'étape de sélection et l'étape de confirmation et durant la période décisionnelle de l'étape de confirmation. Néanmoins, moins de 5% des neurones de chaque structure (6 et 7/136 neurones CMAR et 3 et 4/89 neurones pré-SMA) ne répondent que durant les essais Check au cours des deux périodes analysées.

La population de neurones répondant pour les essais Check durant au moins une des deux périodes d'analyse (délai entre l'étape de sélection et l'étape de confirmation et/ou

Figure 21

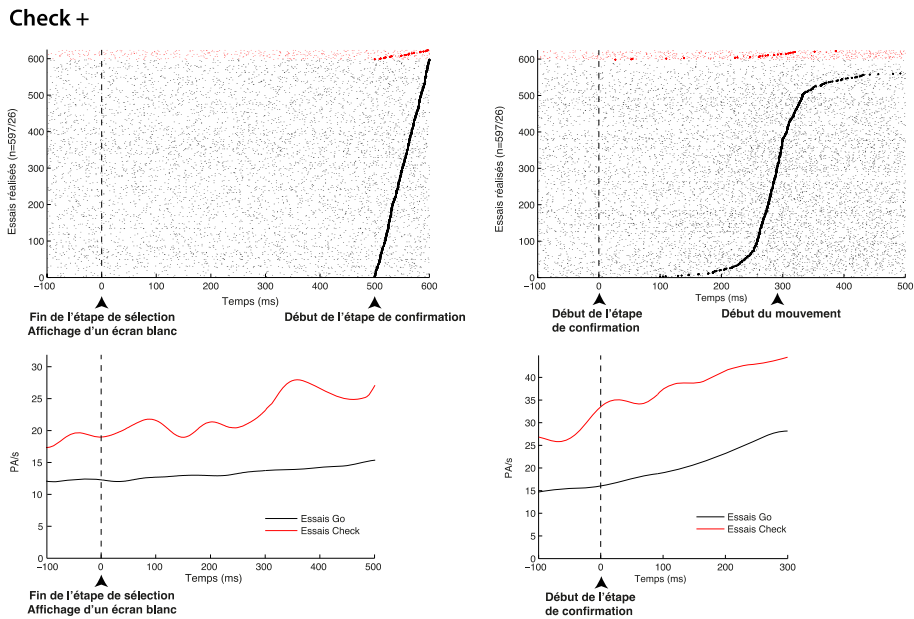


Figure 21. Exemples typiques de profil d'activation de neurones Check+. (à gauche) durant le délai entre les étapes de sélection et de confirmation. (à droite) ; au cours de la période décisionnelle de l'étape de confirmation. Le graphique présente le raster display (partie supérieure) ainsi que la fréquence moyenne de décharge (partie inférieure) pour les essais Go (en noir) et les essais Check (en rouge).

Figure 22

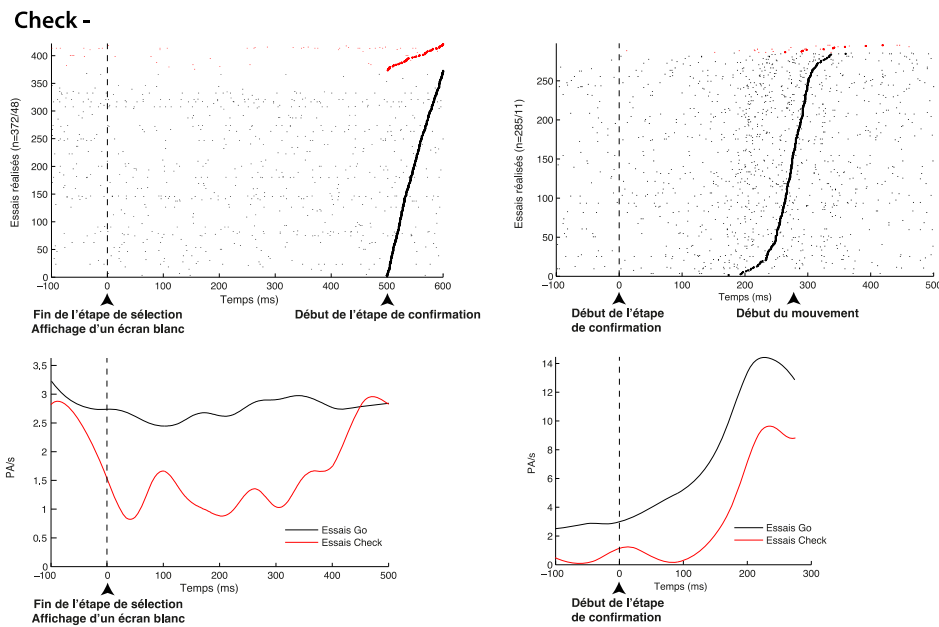


Figure 22. Exemples typiques de profil d'activation de neurones Check-. (à gauche) durant le délai entre les étapes de sélection et de confirmation. (à droite) au cours de l'étape de confirmation. Le graphique présente le raster display (partie supérieure) ainsi que la fréquence moyenne de décharge (partie inférieure) pour les essais Go (en noir) et les essais Check (en rouge).

période décisionnelle de l'étape de confirmation) constituera dans la suite des analyses la population de **neurones « Checking »**. Cette population comprend **55 neurones enregistrés dans CMAR** et **33 neurones enregistrés dans pré-SMA**.

iii. Caractérisation de l'activité des neurones « Checking »

Nous avons réalisé une **classification** des neurones de CMAR et pré-SMA identifiés comme répondant durant les essais Check : les neurones Checking (voir définition dans le paragraphe ci-dessus). Les résultats de cette analyse sont comparables aux résultats de l'analyse de classification de tous les neurones enregistrés (voir Figure 18-bas). En effet, la majorité des neurones Checking (85,4%, n=47/55 neurones CMAR et 97%, n=32/33 neurones pré-SMA ; voir Figure 20) répondent aussi durant l'étape de sélection et/ou la période d'évaluation finale de l'essai.

Nous avons ensuite distingué le type de réponse des neurones Checking en fonction de la décision prise lors de l'étape de confirmation : **vérifier ou confirmer** (répondre au color-matching). Pour cela, nous avons comparé les réponses des neurones Checking durant les essais Check et les essais Go pendant deux périodes successives: le délai entre les étapes de sélection et de confirmation et la période décisionnelle *stricto sensu* (ou TR) de l'étape de confirmation. Les neurones Checking présentant une activité significativement différente entre les essais Check et les essais Go ont ensuite été distingués selon le sens de modification de leur fréquence de décharge. Les neurones présentant une fréquence de décharge plus élevée durant les essais Check ont été nommés **Check+** tandis que ceux qui présentaient une fréquence de décharge plus faible durant les essais Check ont été nommés **Check-** (voir *Etudes Expérimentales II.B.c.iv.* pour les détails méthodologiques). Des exemples d'activité de neurones Check+ et Check- sont présentés sur les figures 21 et 22. Comme illustré sur la figure 23, la majorité des neurones Checking de CMAR (60%, 33/55) et pré-SMA (67%, 22/33) présentent une activité significativement différente au cours des essais Check et des essais Go. Un test statistique Chi^2 a révélé une différence significative entre les proportions de neurones Checking Check+/Check- et non discriminant entre CMAR et pré-SMA (test Chi^2 sur la structure $X^2_{2,n=88}=5,5$; $p=0,06$). Notons notamment un **ratio de neurones Check- et Check+ significativement plus grand dans CMAR que dans pré-SMA** ($X^2_{1,n=55}=5,0$; $p=0,02$).

Figure 23

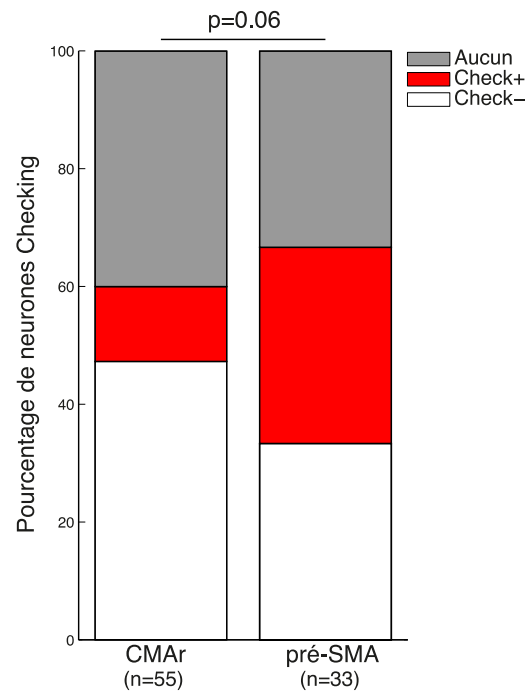


Figure 23. Proportion des deux catégories de neurones Checking dans les structures enregistrées.

Nous avons ensuite étudié le **codage de l'ambiguïté de la cible REC-cue par les neurones Checking**. Pour cela, nous avons comparé les réponses des neurones Checking durant les essais d'ambiguïté Low, Medium ou High pendant les périodes décisionnelles (ou TR) de l'étape de sélection et de l'étape de confirmation. Les neurones Checking présentant une activité significativement différente selon l'ambiguïté de l'essai ($p \leq 0,05$) ont ensuite été distingués selon le sens de modification de leur fréquence de décharge entre les différents niveaux d'ambiguïtés. Les neurones présentant une fréquence de décharge plus élevée durant les essais les plus ambigus ont été nommés **Ambig+** tandis que ceux qui présentaient une fréquence de décharge plus faible durant les essais les plus ambigus ont été nommés **Ambig-** (voir *Etudes Expérimentales II.B.c.iv.* pour les détails méthodologiques). Seuls 17% (15/88) des neurones Checking présentent une activité codant différentiellement le niveau d'ambiguïté de l'essai (ANOVA sur le niveau d'ambiguïté de l'essai : $p \leq 0,05$). Au sein de cette population de neurone Checking/Ambig, **tous les neurones Check+ présentent une activité de type Ambig+, et tous les neurones Check- présentent une activité Ambig-** (voir Table 1). Cette analyse montre que les neurones Checking de CMAR et pré-SMA dont l'activité augmente au cours des essais Check, présentent une augmentation d'activité pour les essais les plus ambigus (voir l'exemple présenté sur la Figure 24A) tandis que les neurones Checking de CMAR et pré-SMA dont l'activité diminue au cours des essais Check, présentent une diminution d'activité pour les essais les plus ambigus (voir l'exemple présenté sur la Figure 24B).

iv. Analyse de l'activité globale des neurones de CMAR et pré-SMA au cours des décision Check ou Go

Nous avons ensuite analysé les pourcentages de neurones dont l'activité était significativement modulée au cours des essais durant lequel l'animal décide de **vérifier la cible REC-cue** en appuyant sur la flèche « go back » (essais Check) et des essais durant lequel l'animal décide de confirmer le choix de la cible en répondant au color-matching, **accédant ainsi à la période d'évaluation finale** de l'essai (essais Go ; pour les détails méthodologiques voir *Etudes Expérimentales II.B.c.v.*). Cette analyse a porté sur l'ensemble des neurones enregistrés dans chaque structure, et les résultats ont été analysés et représentés depuis la fin du mouvement durant l'étape de sélection sur une période de 800 ms durant laquelle l'animal est immobile jusqu'au début de l'étape de confirmation (Figure 25-gauche), ainsi que sur une période égale à la durée médiane des TR des essais analysés (304 ms),

Table 1

Neurones Checking et ambiguïté		Activité liée à l'ambiguïté	
		<i>Ambig-</i>	<i>Ambig+</i>
Activité liée au checking	<i>Check-</i>	4	0
	<i>Check+</i>	0	5
	<i>Aucun</i>	5	1

Table 1. Répartition des neurones Checking codant pour l'ambiguïté selon l'encodage des niveaux d'ambiguïtés et de Check vs Go.

Figure 24

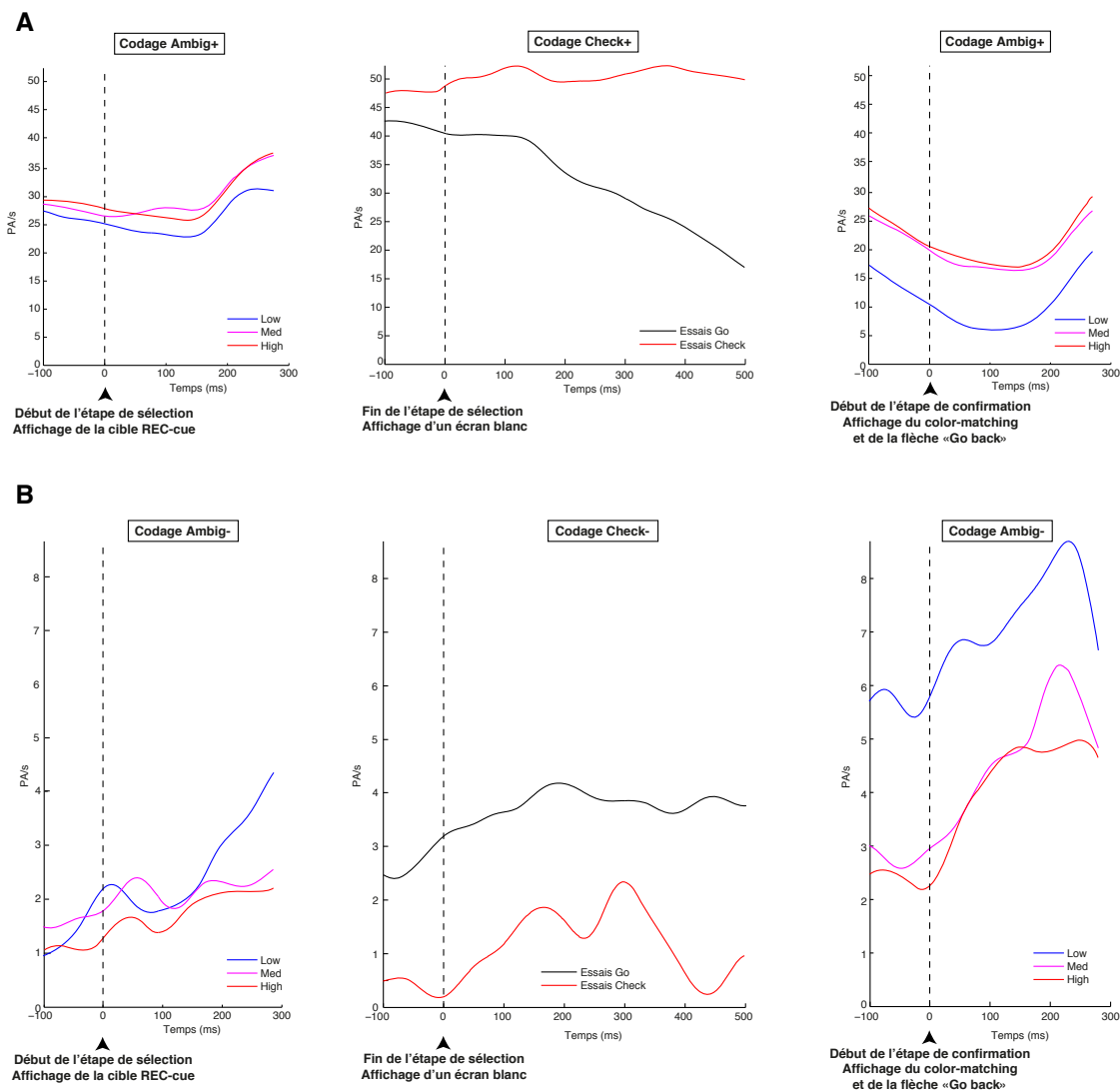


Figure 24. Exemples typiques de profil d'activation des deux types de neurones Checking/Ambig. (A) Illustration d'un neurone Check+/Ambig+ présentant une fréquence de décharge plus importante pour les essais moyennement ou hautement ambiguës (Med et High respectivement en rose et rouge). (B) Illustration d'un neurone Check-/Ambig- présentant une fréquence de décharge plus importante pour les essais de faible ambiguïté (Low représenté par la courbe bleue).

alignés sur le début de l'étape de confirmation correspondant au **début de la période décisionnelle** (Figure 25-milieu), ou sur le début du mouvement correspondant à la **fin de la période décisionnelle** durant l'étape de confirmation (Figure 25-droite).

Nous pouvons tout d'abord observer que pour l'ensemble de la période analysée, pour les deux structures, le **pourcentage de neurones recrutés au cours des essais Go est supérieur de plus de 3 à 10% au pourcentage de neurones recrutés au cours des essais Check**.

Durant la première période analyse, nous pouvons observer des **profils d'activation des neurones assez similaires pour CMAR** (Figure 25A-gauche) et **pré-SMA** (Figure 25B-gauche). En effet, pour les deux structures, nous observons une augmentation du pourcentage des neurones recrutés en préparation des deux décisions (Check et Go) débutant très précocement, entre 50 et 20 ms avant la fin du mouvement de l'étape de sélection (essais Check : +9/+16% de neurones CMAR/pré-SMA; essais Go : +11/9% de neurones CMAR/pré-SMA). Après une diminution rapide du nombre de neurones recrutés dans les deux structures (essais Check : -14% des neurones de CMAR en 90 ms/-15% des neurones de pré-SMA en 70 ms ; essais Go : -15% des neurones de CMAR en 70 ms/ -18% des neurones de pré-SMA en 80 ms), le pourcentage de neurones recrutés par les décisions Check et Go se stabilise jusqu'à la fin du délai d'attente (correspondant à la période d'affichage de l'écran blanc).

Durant la deuxième période d'analyse (*i.e.* début de la période décisionnelle de l'étape de confirmation), nous pouvons observer des **profils de recrutement similaires pour les neurones CMAR durant les essais Check et Go** (Figure 25A-milieu). En effet, nous pouvons observer une légère augmentation du pourcentage de neurones de CMAR recrutés pour les deux décisions au cours du temps (essais Check : +12% en 300 ms ; essais Go: +7% en 400 ms). Les neurones pré-SMA sont eux aussi progressivement recrutés au cours du temps pour les deux types de décisions (Figure 25B-milieu). Notons néanmoins, un **recrutement plus tardif** (à partir de 200 ms après le début de l'étape de confirmation) et **massif des neurones de pré-SMA durant les essais Go** (+20% en 100 ms).

Durant la troisième période d'analyse (*i.e.* fin de la période décisionnelle de l'étape de confirmation), nous pouvons confirmer des **profils d'activations similaires pour les neurones de CMAR durant les essais Check et Go** (Figure 25A-droite) avec une augmentation progressive du pourcentage de neurones CMAR recruté durant les 300 ms qui précède l'initiation du mouvement (+14% en 300 ms pour chaque type d'essai). Les neurones de pré-SMA sont eux aussi recrutés au cours du temps pour les deux types de décisions

Figure 25

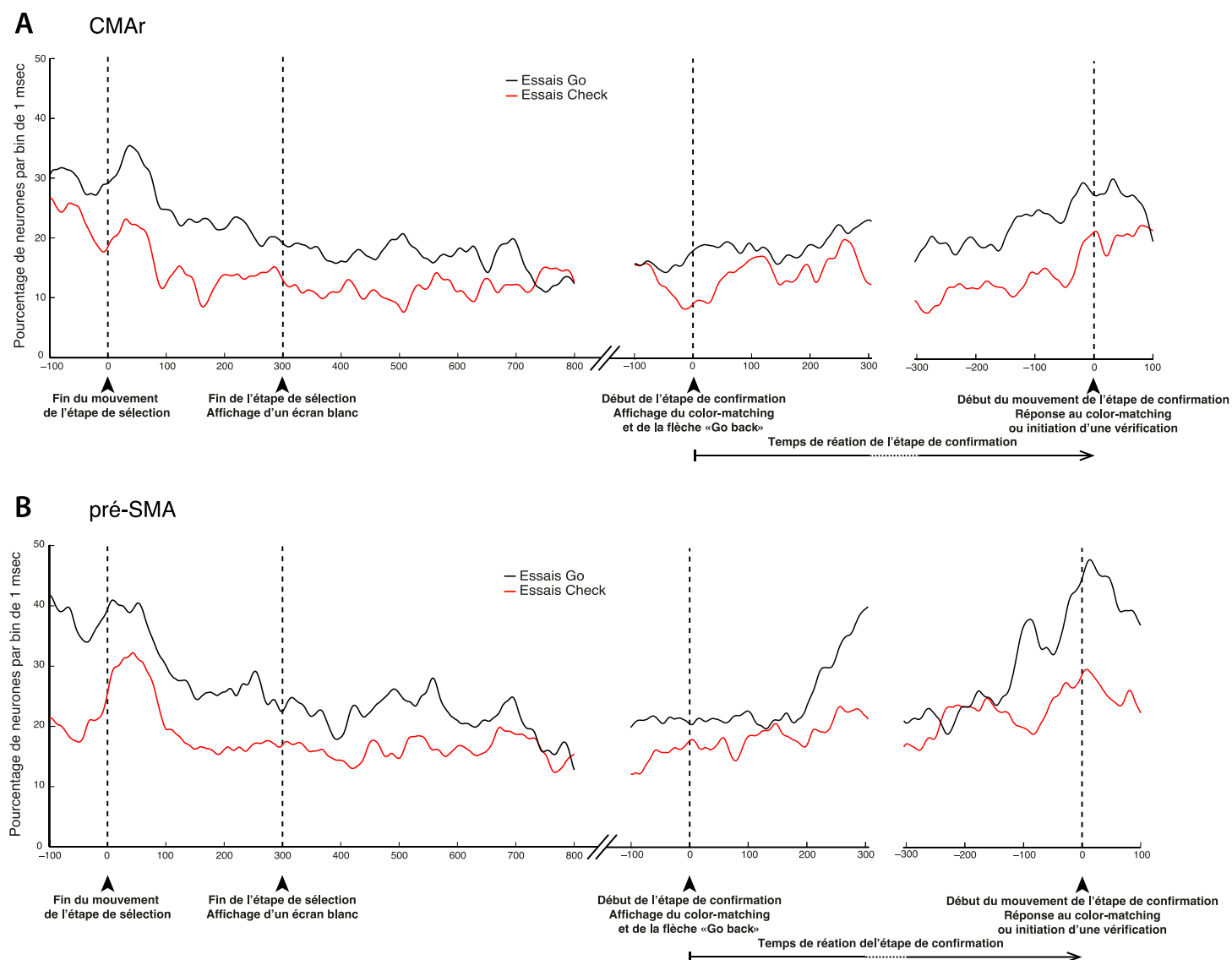


Figure 25. Profils de recrutement des neurones de CMAR et pré-SMA au cours des étapes de sélection et de confirmation pour les essais Check et les essais Go. (A) Recrutement des neurones dans CMAR pour les essais Go (en noir) et Check (en rouge). (B) Recrutement des neurones dans pré-SMA pour les essais Go (en noir) et Check (en rouge). Les profils de recrutement sont représentés sur une période allant de la fin du mouvement de l'étape de sélection au début du mouvement de l'étape de confirmation, alignés sur plusieurs événements (indiqués par des flèches sur l'axe des abscisses).

(Figure 25B-droite), jusqu'à l'initiation de la réponse. De façon similaire au début de la période décisionnelle de l'étape de confirmation, le recrutement des neurones pré-SMA pour les essais Check est faible et lent (+5% en 400 ms), tandis que le **recrutement des neurones pré-SMA pour les essais Go est tardif et important** (débute 120 ms avant le mouvement ; +25% en 140 ms) et cesse après le début du mouvement.

v. Comparaison de l'activité globale des neurones de CMAR et pré-SMA au cours des décision Check ou Go

Nous avons ensuite comparé l'activité de CMAR et pré-SMA au cours de la décision de **vérifier la cible REC-cue** (en appuyant sur la flèche « go back ») ou de répondre au color-matching afin d'**accéder à la période d'évaluation finale** de l'essai (pour les détails méthodologiques voir *Etudes Expérimentales II.B.c.vi.*). Cette analyse a porté sur l'ensemble des neurones enregistrés dans chaque structure, et les résultats ont été analysés et représentés depuis la fin du mouvement de l'étape de sélection jusqu'au début du mouvement de l'étape de confirmation. Cette période d'analyse comporte une première période de 800 ms durant laquelle l'animal est immobile en attendant le début de l'étape de confirmation (Figure 26-gauche), puis une période égale à la durée médiane des TR des essais analysés (304 ms), alignées sur le début de l'étape de confirmation (**début de la période décisionnelle** ; Figure 26-milieu), ou sur le début du mouvement de l'étape de confirmation (**fin de la période décisionnelle** ; Figure 26-droite). Les résultats de cette analyse révèlent des profils distincts pour les structures CMAR et pré-SMA.

Durant la première période analyse (Figure 26-gauche), nous observons des **variations progressives du pourcentage de neurones pré-SMA discriminants** pour la décision Check vs Go, tandis que le **pourcentage de neurones CMAR discriminants pour la décision Check vs Go semble relativement stable**. En effet, le pourcentage de neurones pré-SMA engagés dans la décision Check vs Go commence à diminuer 100 ms avant la fin du mouvement, puis se stabilise 100 ms après la fin du mouvement jusqu'à l'affichage d'un écran blanc marquant la fin de l'étape de sélection. Au cours du délai entre les deux étapes (sélection et confirmation), le recrutement des neurones de pré-SMA augmente, atteint son maximum (31%) 230 ms après l'affichage de l'écran blanc puis recommence à diminuer assez fortement (-16% en 260 ms) jusqu'à la fin de cette première époque d'analyse. Le taux de neurones CMAR engagés dans la décision Check vs Go ne présente que peu de variation sur cette même période (ANOVA sur les coefficients de variation de CMAR et pré-SMA: $F_{1,180}$

Figure 26

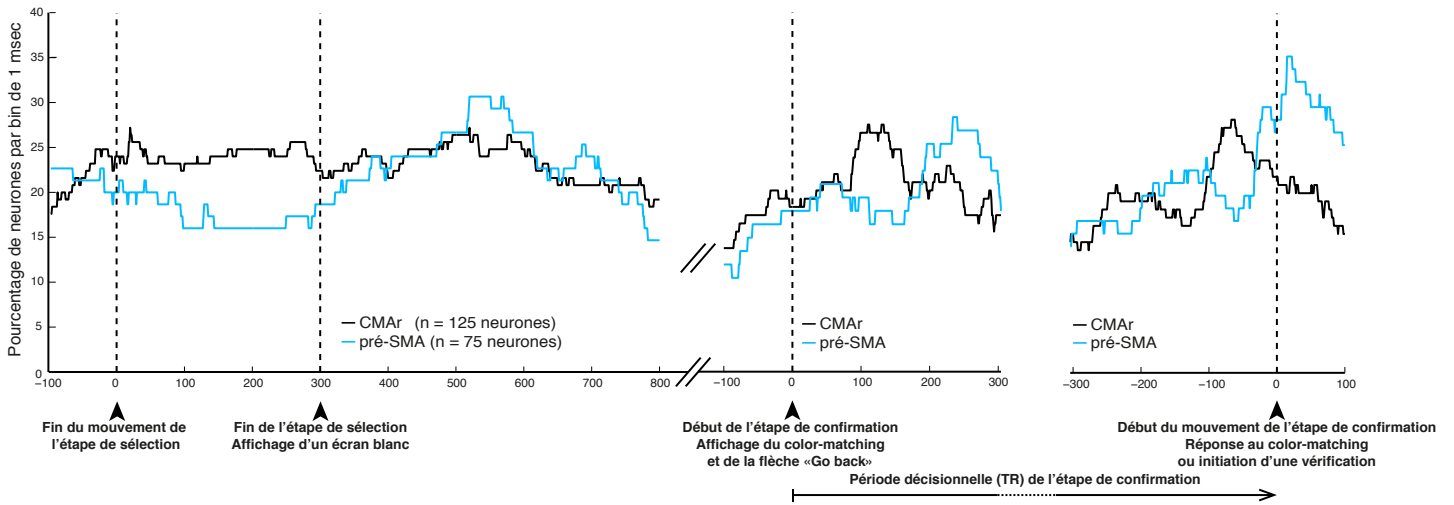


Figure 26. Profil de recrutement des neurones discriminants les essais Check et Go dans CMAr et pré-SMA au cours des étapes de sélection et de confirmation. Les profils de recrutement sont représentés sur une période allant de la fin du mouvement de l'étape de sélection au début du mouvement de l'étape de confirmation, alignés sur plusieurs évènements (indiqués par des flèches sur l'axe des abscisses).

=6,0 ; $p < 0,05$), exceptée une légère diminution (-9% en 260 ms) simultanée à celle observée pour pré-SMA à la fin de cette première époque d'analyse.

Durant la deuxième période d'analyse (*i.e.* début de la période décisionnelle de l'étape de confirmation ; Figure 26-milieu), nous observons des **variations en proportions comparables pour les deux structures** (ANOVA sur les coefficients de variation de CMAr et pré-SMA: $F_{1,80} = 2,4$; $p = \text{NS}$), mais qui se **succèdent dans le temps**. En effet, les pourcentages de neurones discriminants de CMAr et pré-SMA présentent une augmentation comparable et synchrone de 100 ms avant à 50 ms après le début de l'étape de confirmation. Puis s'ensuit un pic de recrutement des neurones de CMAr (maximum de 28% atteint 130 ms après le début de l'étape de confirmation), suivi par un pic de recrutement des neurones de pré-SMA (maximum de 29% atteint 250 ms après le début de l'étape de confirmation).

Nous retrouvons ces mêmes profils avec des variations d'intensité comparables (ANOVA sur les coefficients de variation de CMAr et pré-SMA: $F_{1,80} = 0,1$; $p = \text{NS}$), et des recrutements désynchronisés entre CMAr et pré-SMA sur la fin de la période décisionnelle de l'étape de confirmation (Figure 26-droite). Nous observons globalement une augmentation du pourcentage de neurones discriminants pour CMAr et pré-SMA, à l'aide d'un **recrutement successifs des deux structures**. Les maximums des pics de recrutement de CMAr sont concomitants aux minimums des périodes de décroissance de pré-SMA et inversement. Cette série d'engagement/désengagement des deux structures se termine par un pic de recrutement rapide (+12% en 50 ms) des neurones de CMAr, qui atteint son maximum (39%) 80 ms avant le début du mouvement de l'étape de confirmation, suivi par un pic de recrutement rapide (+18% en 80 ms) des neurones de pré-SMA, qui atteint son maximum (35%) 15 ms après le début du mouvement.

Discussion

Discussion

Le but principal de ces travaux de thèse était de réaliser une caractérisation comportementale et électrophysiologique du comportement de vérification chez le PNH. Pour cela nous avons employé un nouveau paradigme comportemental afin d'induire le comportement de vérification en situation de doute. Cet outil comportemental a permis dans un premier temps d'analyser les caractéristiques comportementales de la vérification lié au doute chez le macaque Rhésus. A l'aide d'enregistrements EEG, nous avons recherché des marqueurs électrophysiologiques de ce comportement en mesurant et analysant l'activité du cortex préfrontal. Enfin, des enregistrements extracellulaires unitaires ont permis d'étudier l'implication spécifique des neurones de CMAr et pré-SMA, deux structures du mur mésial connues pour leur implication dans la planification de l'action, la détection de l'erreur et l'adaptation comportementale.

I. La tâche Check-or-Go : un outil comportemental pour étudier les vérifications chez le PNH

La condition préalable pour mener à bien cette étude, qui implique de conduire des recherches invasives, était la mise en place d'un modèle animal permettant d'accéder aux substrats neurobiologiques du comportement de vérification lié au doute. Pour cela nous avons mis au point une tâche comportementale intitulée « Check-or-Go » offrant la possibilité aux animaux de vérifier l'action préalablement effectuée avant d'accéder à l'étape finale d'évaluation de cette action.

A Le concept de disponibilité de la récompense

Selon les principes de conditionnement décrit par Thorndike (Thorndike, 1912), la motivation (que nous assimilerons ici à l'énergie déployée pour obtenir la récompense) joue un rôle primordial dans les processus décisionnels, et dans la stratégie mise en place par l'animal au cours d'une tâche comportementale. En effet, quel que soit le type de protocole expérimental mettant en jeu la prise de décision, le but ultime des animaux de laboratoire est d'obtenir une récompense. Nous avons donc basé la tâche Check-or-Go sur la sélection et la vérification de la disponibilité de cette récompense. Pour rappel, la cible REC-cue apparaissant en début de chaque essai avait une probabilité équivalente d'être rouge (50%), et donc d'indiquer une récompense indisponible ou verte (50%) indiquant une récompense

disponible (voir Figure 13). Le pourcentage de réussite total de la tâche Check-or-Go était de 81% pendant la première étude et 77% pendant la seconde étude, indiquant que les animaux pouvaient volontairement modifier la disponibilité de la récompense en changeant le statut de la cible REC-cue. Ces performances étant significativement supérieure au hasard ($X^2_{1,115949}=25696,7$; $p<0,001$ et $X^2_{1,35752}=5760,4$; $p<0,001$ pour la 1^{er} et 2^{ème} études respectivement), nous avons pu conclure que le principe de la gestion de la disponibilité de la récompense au cours de la tâche avait été appris par les animaux.

Une comparaison des essais réussis selon le statut de la récompense en début d'essai a révélé un biais de performance pour les essais commençant par une cible REC-cue de statut « On » (Figure 16C). Cette analyse a révélé que les animaux réussissaient mieux un essai lorsque celui-ci commençait avec une cible REC-cue verte, autrement dit, lorsque la récompense était disponible dès le départ. La perception comparable des couleurs rouge et verte chez le macaque rhésus, et les performances observées pour les essais les plus ambigus avec la cible REC-cue « On », indiquent que le seuil de discrimination perceptive n'est pas en cause. Une comparaison de l'utilisation des options « Switch » de la cible REC-cue et Flèche « next-step » au cours de l'étape de sélection a révélé une utilisation significativement plus fréquente de la flèche que du « Switch » ($X^2_{1,28002}=121,3$; $p<0,001$), quelque soit le niveau d'ambiguïté de l'essai (Low : $X^2_{1,10143}=9,8$; $p<0,01$; Med : $X^2_{1,8907}=92,0$; $p<0,001$; High: $X^2_{1,8952}=177,1$; $p<0,001$). Il semblerait donc qu'un biais comportemental en faveur de l'utilisation de la flèche « next-step » soit associé aux différences de performances entre les essais débutant avec une cible REC-cue verte. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'association de l'affichage d'une cible REC-cue verte et du mouvement d'appui sur la flèche « next-step » a donné lieu à un renforcement plus important au cours de l'apprentissage que l'association entre une cible REC-cue rouge et l'appui sur la cible (pour effectuer un « Switch »), bien qu'associés à la même probabilité de récompense. Ainsi, dans des situations plus ambiguës, lors de la compétition entre l'appui sur la flèche et le « Switch » de la cible REC-cue, l'appui sur la flèche sera favorisé.

B La modulation de la confiance

Le comportement de vérification peut être défini comme un comportement adaptatif mis en place en réponse à un doute (Tolin et al., 2003; Lind and Boschen, 2009). Nous avons ainsi entrepris de moduler le niveau de confiance de l'animal au cours de la tâche Check-or-

Go. La modulation de la confiance a été rapportée dans de nombreuses études chez l'Homme (Costermans et al., 1992; Smith et al., 1995; Shields et al., 1997) et dans plusieurs espèces animales (Shields et al., 1997; Shields et al., 2005; Kepecs et al., 2008; Kiani and Shadlen, 2009; Komura et al., 2013). La plupart de ces études ont utilisé des paradigmes de discrimination visuelle (Smith et al., 1995; Shields et al., 1997; Kiani and Shadlen, 2009; Komura et al., 2013), olfactive (Kepecs et al., 2008), auditive (Smith et al., 1995), des tâches mettant en jeu la de mémoire de travail (Kornell et al., 2007) ou des questionnaires testant la mémoire épisodique (Costermans et al., 1992). Les macaques Rhésus ayant une vision des couleurs très développée (Sandell et al., 1979), nous avons opté pour un paradigme de discrimination visuelle. Comme dans la plupart des études, nous avons fait varier la discriminabilité de stimuli visuels (les cibles REC-cue « On » et « Off »), afin de moduler la difficulté de reconnaissance perceptive des animaux (vert vs rouge ; voir les exemples de cibles REC-cue sur la Figure 13C). Comme évoqué plus tôt (voir *Introduction I.B.b*), l'emploi de protocole de discrimination sensorielle présente l'avantage de permettre une modulation perceptive graduelle dont le niveau de difficulté peut être adaptée aux performances des animaux, afin de compenser les améliorations continues liées au surentraînement.

En accord avec les nombreuses études de la confiance chez l'Homme (Costermans et al., 1992; Smith et al., 1995; Shields et al., 1997) et l'animal (Shields et al., 1997; Shields et al., 2005; Kepecs et al., 2008; Kiani and Shadlen, 2009; Komura et al., 2013), nous avons observé une diminution des performances et une augmentation du TR au cours de l'étape de sélection, relatives à l'augmentation du niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue (Figure 2A-B de la 1^{ère} étude expérimentale et Figure 15A-B). Ces premiers résultats nous ont permis de confirmer l'impact des trois niveaux d'ambiguïtés perceptives sur la confiance des animaux au cours de l'étape de sélection. De manière intéressante, l'effet de l'ambiguïté de la cible REC-cue sur les processus décisionnels se prolongeait tout au long de l'essai, même durant la seconde étape de la tâche (étape de confirmation), pourtant non ambiguë. Nous avons ainsi observé un impact de l'ambiguïté et du statut de la cible REC-cue sur les TR de la réponse au color-matching durant l'étape de confirmation (Figure 2C de la 1^{ère} étude expérimentale et Figure 15C). Globalement, les TR de la réponse au color-matching ont augmenté graduellement, et ce de façon significative, tandis que la probabilité pour l'animal d'obtenir la récompense diminuait. Cette augmentation des TR associée à une diminution de la probabilité ou de la taille de la récompense a déjà été observée chez le rat (Brown and Bowman, 1995), le singe (Watanabe et al., 2001) et l'Homme (Ramnani and Miall, 2003). Ces résultats

confirment donc l'impact connu de l'incertitude sur la confiance de l'animal et souligne l'importance de l'influence motivationnelle durant les processus de décision longs et complexes.

C Une approche écologique du comportement de vérification

La vérification a été définie par Graybiel et Rauch comme un (ensemble de) mouvement(s) volontaire(s) permettant de revenir sur une action précédemment réalisée (Graybiel and Rauch, 2000). Cette définition souligne l'importance de l'utilisation d'un paradigme séquentiel pour pouvoir se rapprocher le plus possible des conditions naturelles d'expression de ce comportement. Comme présenté en *Introduction*, la mise en jeu expérimentale du niveau de confiance a été réalisée à l'aide de diverses approches expérimentales ingénieuses. L'une d'entre elle, le « *post-decision wagering* » consiste dans un premier temps à recueillir la réponse du sujet, puis à faire parier le sujet sur l'exactitude de la réponse qu'il venait de donner au cours d'une deuxième étape (Shields et al., 2005; Persaud et al., 2007). Comme souligné par Kepecs et Mainen dans article didactique sur l'étude expérimentale de la confiance, cette approche possède l'avantage de permettre de récupérer les données relatives non seulement aux performances mais aussi à l'estimation de la confiance quant à ces performances, et ce pour chaque essai (Kepecs and Mainen, 2012). C'est basé sur une approche comparable que le paradigme Check-or-Go a été construit, combinant une première étape de sélection durant laquelle l'animal décide ou non de modifier le statut de la récompense, puis une seconde étape de confirmation durant laquelle l'animal peut confirmer sa décision initiale (ou primo-décision), ou opter pour une vérification de sa décision initiale.

Une étude récente a proposé une vision alternative d'une tâche de vérification (voir *Introduction I.B.c.ii*) sur un principe de double tâche : l'animal a la possibilité, à chaque essai, de réaliser une tâche de catégorisation ou de vérifier la disponibilité d'un bonus de récompense accumulé à la suite de succès dans la tâche principale (Stoll et al., 2016). Dans cette étude, l'utilisation du terme anglais « *checking* », ne se rapporte pas *stricto sensu* au comportement de vérification défini par Graybiel et Rauch sur la base de celui mis en place compulsivement par les patients atteints de TOC (Graybiel and Rauch, 2000; Eilam et al., 2006). En effet, ce comportement de vérification ne s'apparente pas à un comportement adaptatif suscité en **ré**-action à un doute ou une erreur concernant une action déjà réalisée. Il

est plutôt de nature **pro**-active et on retrouve dans cette étude une approche des bases naturelles de la curiosité, sous-tendant le comportement d'exploration. De plus, comme mentionnée en *Introduction*, l'association d'une récompense à l'action de vérifier ne permet pas de dissocier clairement l'impact du conditionnement opérant et de la stratégie comportementale sur la décision de vérifier. Les vérifications réalisées dans le paradigme Check-or-Go reposent sur la naissance d'un doute, conçu comme une représentation centrale de l'incertitude, et induit par l'ambiguïté des évidences sensorielles nécessaires à la prise de décision (voir *Discussion I.B*). La possibilité, non renforcée, de réitérer sa prise de décision avant d'accéder à l'évaluation finale, atteste, pour des animaux aussi « économes », que la perte de temps associée au comportement de vérification est basée sur l'existence d'un doute, ou d'une incertitude avérée.

D Un comportement de vérification comparable à celui observé chez l'Homme

Le comportement de vérification observé au cours de la tâche Check-or-Go était comparable au comportement de vérification observé chez l'Homme et tel que rapporté dans la littérature (voir *Introduction I.A.c*).

Tout d'abord, le comportement de vérification était relatif aux performances des animaux avec une occurrence plus importante pour les essais les plus ambigus mais aussi ceux suscitant le plus d'incertitude (Figure 3A-B de la 1^{ère} étude expérimentale et Figure 16A-B). Il est intéressant de souligner que le taux de vérification en fonction du taux de réussite des animaux (exprimé pour les différents niveaux d'ambiguïté de la cible REC-cue), présente une distribution comparable à celles rapportées (i) chez l'Homme exprimant l'incertitude (Rotge et al., 2015), chez l'animal lorsqu'il a (ii) la possibilité d'abandonner l'essai en cours (Shields et al., 1997; Komura et al., 2013), (iii) de recommencer un essai (Kepecs et al., 2008), (iv) ou de parier sur la décision qu'il vient de produire (Shields et al., 2005; Kiani and Shadlen, 2009; Middlebrooks and Sommer, 2011; Fetsch et al., 2014). Cette observation est en accord avec l'hypothèse selon laquelle, comme chez l'Homme (Lind and Bosch, 2009), l'initiation de la vérification dans notre étude dépend d'une évaluation par les animaux de la confiance en leur primo-décision. De plus, une analyse du nombre de vérifications en fonction du statut de la récompense a révélé une fréquence de vérification plus élevée lorsque la cible REC-cue était rouge (et donc la récompense indisponible) que lorsque la cible REC-cue était verte (et donc la récompense disponible ; voir Figure 16D). La vérification étant

principalement accompagnée d'une modification du statut de la récompense (*i.e.* un « Switch » de la cible REC-cue), le comportement de vérification a permis dans la plupart des cas une amélioration des performances (voir Figure 3C de la 1^{ère} étude expérimentale). Le comportement de vérification a donc été utilisé par nos animaux comme une réponse adaptative au doute ou à la détection d'une erreur, leur permettant de réexaminer leur primo-décision de sorte à l'améliorer.

Notons tout de même un résultat surprenant qui concerne le comportement de vérification selon l'ambiguïté de la cible REC-cue: en effet, le pourcentage de vérification est supérieur pour les essais d'ambiguïté Medium que pour les essais d'ambiguïté High lorsque la cible REC-cue est « Off ». Il semblerait plus logique que le nombre de vérifications soit maximum pour les essais les plus ambigus (comme c'est le cas quand le statut de la cible REC-cue est « On ») car ce sont aussi les essais durant lesquels la confiance de l'animal est la plus mise à l'épreuve. Nous pouvons faire l'hypothèse que **la vérification présente l'avantage d'offrir à l'animal la possibilité de réexaminer les évidences sensorielles** mise en jeu dans la décision, puis de modifier ou non sa décision initiale selon cette nouvelle évaluation. Or, le pourcentage de réussite pour les essais présentant une cible REC-cue « Off » d'ambiguïté High est équivalent voire inférieur (dans la 2^{ème} étude) au hasard (voir Figure 3B de la 1^{ère} étude expérimentale et Figure 16B). La réévaluation de la primo-décision n'étant pas associée à une plus grande probabilité de réussir l'essai, le comportement de vérification présenterait une valeur adaptative moins intéressante (coût énergétique et 50% de chance de réussite) et serait donc moins employé.

Comme présenté précédemment (voir *Introduction I.A.c.ii*), le comportement de vérification a été associé à un état anxieux chez des sujets sains (Frost et al., 1986; Gershuny and Sher, 1995; Rotge et al., 2015) et chez des patients atteints de TOC (Roper et al., 1973; Rotge et al., 2015). L'exacerbation de ce comportement donne lieu à un des symptômes caractéristiques du TOC, un trouble anxieux qui affecte 2 à 3% de la population (Fullana et al., 2009; Stasik et al., 2012). Nous avons donc entrepris d'étudier l'influence de l'état anxieux des animaux sur leur comportement de vérification au cours de la tâche Check-or-Go, à l'aide de dosage du niveau salivaire de cortisol au début des séances de comportements. Cette hormone stéroïdienne s'est révélée être un marqueur biologique du stress et d'état anxieux chez le PNH (Fuchs et al., 1997; Pearson et al., 2008; Fairbanks et al., 2011) comme chez l'Homme (Kirschbaum and Hellhammer, 1989; Garcia-Leal et al., 2005; Yildiz et al.,

2014). Le prélèvement salivaire présente l'avantage d'être fiable et non stressant pour les animaux (Fuchs et al., 1997; Lutz et al., 2000; Pearson et al., 2008; Higham et al., 2010). Nos résultats montrent qu'un état plus anxieux, identifié à travers une augmentation du taux de cortisol salivaire, est associé à une fréquence d'utilisation de la vérification plus importante, en accord avec les études menées chez Homme (Roper et al., 1973; Frost et al., 1986; Gershuny and Sher, 1995; Rotge et al., 2015). Ces résultats indiquent un impact de l'anxiété sur la prise de décision en situation d'incertitude ; cependant, notre étude ne permet pas de déterminer sur quel aspect du processus décisionnel l'anxiété intervient : l'intolérance à l'incertitude, la surestimation des conséquences négatives de l'action ou la perturbation des processus mnésiques pourraient chacune expliquer, majorer ou promouvoir le comportement de vérification (Rachman, 2002).

E La problématique de la métacognition chez l'animal

Face au doute, les deux alternatives comportementales mises en place par l'Homme sont l'abandon de la décision ou la recherche d'information. L'observation de ces comportements chez l'animal confronté à une décision ambiguë a été interprétée par de nombreux auteurs comme la démonstration de la possibilité pour les animaux d'identifier leur doute et donc de posséder une métacognition (voir *Introduction I.B.b.i-ii*). De nombreuses études ont démontré que les PNH, de la même manière que l'Homme, abandonnaient ou optaient pour une réponse alternative au cours des essais présentant les évidences perceptives les plus ambiguës (Shields et al., 1997; Kiani and Shadlen, 2009; Komura et al., 2013). Néanmoins, ces approches ont fait l'objet de critiques méthodologiques liées aux renforcements positif ou négatif associés aux réponses alternatives (Metcalfé, 2003; Carruthers, 2008; Le Pelley, 2012), questionnant ainsi la nécessité de capacité métacognitives pour mettre en place ces stratégies comportementales. D'autres études ont démontré que les PNH, de la même manière que l'Homme, avaient les capacités d'utiliser des informations supplémentaires lorsqu'ils ne disposaient pas de suffisamment d'informations pour prendre une décision (Call and Carpenter, 2001; Hampton et al., 2004; Marsh and MacDonald, 2011). Dans le cadre de ces études, les expérimentateurs mettent les animaux dans deux conditions distinctes: une condition dans laquelle les informations sont données à l'animal (condition « visible ») et une condition dans laquelle les informations ne sont pas montrées à l'animal (condition « dissimulée »), le comportement de recherche d'information étant plus souvent observé dans la condition dissimulée. La nécessité d'une capacité « métacognitive »

pour expliquer ces données a néanmoins été modérée par certains auteurs proposant que le comportement d'exploration serait un comportement « par défaut » que l'animal emploierait dès lors qu'il n'est pas en train d'exploiter des ressources (Crystal and Foote, 2011). Dans tous les cas, les critiques concluent que dans les protocoles proposés à ce jour, l'animal n'a pas besoin de douter, autrement dit d'avoir les capacités métacognitives permettant de réaliser une démarche introspective d'évaluation de ses connaissances, pour abandonner la décision, opter pour une solution alternative ou se mettre en quête d'informations supplémentaires.

Si nous passons maintenant notre paradigme expérimental au crible des critiques évoquées précédemment, il semblerait qu'aucunes d'entre elles ne puissent s'appliquer à la tâche Check-or-Go. L'initiation du comportement de vérification consiste à appuyer sur la flèche « go back » plutôt que de répondre au color-matching au cours de l'étape de confirmation. A la suite de l'appui (au cours de la vérification), l'animal se retrouve confronté à la cible REC-cue dans l'état où il l'a laissé au moment où il a quitté l'étape de sélection de l'essai en cours. Les informations fournies à l'animal sont donc identiques, aucune information supplémentaire ne lui est donnée, et ses chances de discriminer correctement le statut de la récompense (« la cible REC-cue est-elle majoritairement verte ou rouge ? »), sont a priori identiques à celles d'avant la vérification. Le comportement de vérification (*i.e.* l'appui sur la flèche « go back ») n'est donc pas induit par une diminution du niveau de difficulté de la discrimination perceptive. De plus, les conséquences des essais durant lesquels l'animal a vérifié sont identiques aux conséquences des essais durant lesquels l'animal n'a pas vérifié : si la récompense est disponible, l'animal en obtiendra la même quantité ; dans le cas contraire il subira la même pénalité temporelle. Comme évoqué précédemment, la vérification présente l'avantage d'offrir une nouvelle opportunité de voir les évidences sensorielles mise en jeu dans la décision, et de réitérer la prise de décision afin de confirmer, ou infirmer la primo-décision. Nous pouvons faire l'hypothèse d'un renforcement à long terme du comportement lié à son avantage adaptatif, mais le comportement de vérification au cours de la tâche Check-or-Go ne peut pas être expliquée par une simple association entre l'utilisation de la flèche « go back » et un renforcement positif. De plus, les informations sensorielles concernant la disponibilité de la récompense sont données dès la première étape de l'essai et ne nécessite pas pour l'animal d'initier une vérification pour être obtenue. Les vérifications observées dans cette étude ne peuvent donc pas être assimilée à un comportement d'exploration par défaut. Enfin, toutes les vérifications ne s'accompagnent pas d'une modification du statut de la cible REC-cue (« Switch » de la cible REC-cue). En effet, une

modification systématique du statut de la récompense au cours des vérifications pourrait être sous-tendu par une simple détection de l'erreur. La recherche d'information mise en place par le biais des vérifications dans le cadre de ce paradigme pourrait donc s'apparenter à l'expression du doute par les animaux. Au vu de ces éléments, nos résultats apportent des arguments supplémentaires en faveur de l'existence de capacités métacognitives chez le PNH.

En conclusion de cette première partie, la tâche Check-or-Go semble être un outil adapté à l'étude du comportement lié au doute chez le PNH. Cependant, le faible nombre de sujets dans notre étude ne nous a pas permis d'étudier la potentielle variabilité inter-individuelle de ce comportement complexe. Il serait donc intéressant de pouvoir mener une étude à plus grande échelle pour voir si comme chez l'humain, les PNH présentent des fréquences d'utilisation variables de ce comportement. D'un point de vue purement expérimental, la tâche Check-or-Go nécessite un conditionnement assez long (environ un an) du fait de sa complexité importante ce qui en fait un test assez difficile à mettre en place. De plus, l'analyse électrophysiologique nécessite la reproduction d'un nombre élevé d'essais identiques afin de mener une étude statistique fiable. Le grand nombre de conditions ainsi que le relativement faible nombre de vérification par sessions se sont avérés être des contraintes importantes au moment d'analyser les corrélats électrophysiologiques de ce comportement.

II. Implication du cortex préfrontal dans le comportement de vérification

Comme évoqué précédemment (voir *Introduction II.A*), les données concernant la physiopathologie du comportement de vérification semblent s'accorder sur une implication de plusieurs aires du cortex préfrontal dans ce comportement. Afin d'étudier les bases neurobiologiques de ce comportement, nous avons opté pour une approche électrophysiologique double: une approche globale à l'aide d'enregistrements EEG du cortex préfrontal puis une approche locale à l'aide d'enregistrements extracellulaires unitaires dans CMAr et pré-SMA.

A Identification d'activités préfrontales en lien avec le comportement de vérification

Nous avons tout d'abord analysé l'impact de l'ambiguïté de la cible REC-cue sur les ERP frontaux et observé une modulation des composantes N2 et P300 (voir Figure 4B et Figure supplémentaire 2A de la 1^{ère} étude expérimentale), respectivement associées au conflit

et la discrimination perceptive chez l'Homme (Johnson and Donchin, 1978; Nieuwenhuis et al., 2003; Szmalec et al., 2008). A l'aide d'une tâche de discrimination auditive, Szmalec et coll. ont observé l'effet inverse de l'ambiguïté du stimulus sur l'amplitude du potentiel N2. En effet, ils ont observé un potentiel N2 de plus grande amplitude au cours des essais les plus ambigus par rapport aux essais de plus faible ambiguïté (Szmalec et al., 2008). Néanmoins, la diversité des corrélats fonctionnels associés à la composante fronto-central N2, dont notamment le contrôle cognitif ou les processus attentionnels, rend son interprétation difficile (Folstein and Van Petten, 2008). Nos observations concernant l'impact de l'ambiguïté de la cible REC-cue sur l'amplitude de la composante P300 sont en accord avec celles de Johnson et Donchin (1978). Nous avons observé une amplitude de potentiel P300 plus grande lorsque l'ambiguïté diminuait et donc que la discriminabilité (entre la couleur présente majoritairement et la couleur présente minoritairement) augmentait. Nous avons ensuite tenté d'identifier des modulations de l'activité électrophysiologique frontale en lien avec la préparation du comportement de vérification. Nous avons observé une modulation de l'activité gamma associée à l'adaptation comportementale à la suite de la détection du conflit (Oehr et al., 2014), ainsi qu'une modulation de la composante ERP N-40 associée à la sélection de la réponse motrice (Carbonnell et al., 2013). En accord avec la littérature (voir *Introduction II.A*), ces premières données électrophysiologiques ont confirmé l'implication du cortex préfrontal dans la gestion du doute et du comportement de vérification associé chez le PNH. Il est difficile de comparer les résultats obtenus à l'aide de ces enregistrements globaux avec les données de la littérature qui concernent des protocoles expérimentaux très différents. L'intérêt de cette analyse réside dans la comparaison avec les résultats obtenus chez l'homme dans des conditions comparables. Une expérience utilisant la tâche de Check-or-Go lors d'enregistrement EEG chez l'homme « normal » et « pathologique » devrait, à l'avenir, permettre de confirmer la continuité de ce comportement de vérification, à la fois sur les plans phylogénétique et physiopathologique.

B Implication de CMAR et pré-SMA dans le comportement de vérification

La dernière partie de ce travail expérimental a consisté en des enregistrements électrophysiologiques en cellule unitaire au niveau de CMAR (199 neurones) et pré-SMA (157 neurones). Nous l'avons en dit en *Introduction*, CMAR serait en charge du contrôle cognitif de l'action en signalant notamment l'émergence d'une erreur ou d'un conflit nécessitant une adaptation de la stratégie comportementale (Michelet et al., 2009). En revanche, pré-SMA

semblerait être impliquée dans des mécanismes cognitifs liés plus directement à la sélection du mouvement volontaire (Scangos et al., 2013), suggérant une probable implication dans l'initiation d'un comportement adaptatif (Isoda and Hikosaka, 2007) tel que la vérification.

a Remarques générales

La première étape de notre analyse fut la réalisation d'une classification des neurones enregistrés au cours des deux périodes décisionnelles et de la période d'évaluation des performances de la tâche Check-or-Go. Ces analyses de classification ont révélé que la majorité des neurones de CMAr et pré-SMA enregistrés présentaient des modifications d'activité en lien avec au moins un des quatre aspects principaux de la tâche (niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue ; statut de la récompense ; décision durant l'étape de sélection (Switch vs Flèche « next-step »); décision durant l'étape de confirmation (Check vs Go)). Pour les deux structures étudiées, nous avons observé que plus de 75% des neurones enregistrés répondaient à au moins deux étapes différentes de la tâche. Ceci est en accord avec les données déjà rapportées dans la littérature quant à l'activité multi-modale des neurones de CMAr (Isomura and Takada, 2004; Michelet et al., 2016) et pré-SMA (Nachev et al., 2008). Plus globalement, nous pouvons conclure de cette première analyse que le traitement général des différentes modalités au cours des différentes étapes semble identique pour les deux structures étudiées (voir Figure 18).

Notons tout de même deux différences significatives dans les classifications des neurones de CMAr et pré-SMA. La première concerne le taux de neurones répondant au cours de l'étape de confirmation, celui-ci étant significativement plus élevé pour pré-SMA (121/144) que CMAr (128/172) ($\chi^2_{1, 316} = 4,3 ; p = 0,03$), suggérant une implication plus importante de pré-SMA dans la décision de vérifier ou non le statut de la récompense. Deuxièmement, l'ensemble de neurones répondant sélectivement aux feedbacks (positifs ou négatifs) était plus important pour CMAr (19/118) que pour pré-SMA (4/97) ($\chi^2_{1, 215} = 8,0 ; p = 0,0004$). Cette différence est en accord avec l'activité des neurones de CMAr dans l'évaluation des performances (Niki and Watanabe, 1979; Procyk et al., 2000; Akkal et al., 2002; Schall et al., 2002; Ito et al., 2003; Michelet et al., 2007; Michelet et al., 2009; Michelet et al., 2016), ainsi qu'avec les observations réalisées lors d'enregistrements électrophysiologiques de CMAr et pré-SMA au cours d'une tâche comportementale au sein de notre laboratoire (Akkal et al., 2002).

b Encodage de la vérification

Nous avons ensuite étudié la proportion de neurones de chaque structure modulée par la décision de vérifier (essais Check) ou de poursuivre l'essai (essais Go). Pour cela nous nous sommes focalisés sur une période d'analyse allant de la fin de l'étape de sélection (matérialisée par un appui sur la flèche « next-step », un changement de statut de la cible REC-cue, ou l'expiration du délai de réponse), à la fin de la période décisionnelle de l'étape de confirmation (*i.e.* le début du mouvement permettant de sélectionner la flèche « go back » ou de répondre au color-matching). Nous n'avons observé qu'une faible proportion de neurones (<5%) encodant spécifiquement la décision de vérifier dans CMAR et pré-SMA, c'est à dire ne modifiant significativement leur activité que lors des essais comportant une vérification (voir Figure 19). Cependant, nous avons identifié un ensemble de neurones modulés à la fois par la décision de vérifier (essais Check) et de poursuivre l'essai (essais Go), mais présentant des fréquences de décharge différentes entre les deux conditions, suggérant un **codage différentiel** de ces décisions au sein des deux structures. Ce type de codage différentiel a déjà été observé pour signaler l'anticipation du feedback par les neurones du CCA selon la stratégie comportementale en cours (exploitation ou exploration) (Quilodran et al., 2008), ainsi que pour coder la décision de vérifier ou travailler par les neurones du MCC (Stoll et al., 2016). De plus, la majorité de ces neurones « Checking » (voir *Etudes Expérimentales II.C.b.ii*) répondait aussi au cours de l'étape de sélection et/ou d'évaluation finale de l'essai pour les deux structures (Figure 20), de manière comparable aux neurones multimodaux liés à la gestion de l'erreur observés dans le CCA (Michelet et al., 2009). Les caractéristiques des neurones Checking sont en accord avec les théories concernant le rôle de CMAR dans l'intégration de nombreuses informations concernant la prise de décision, afin d'adapter au mieux la sélection de l'action ou, à plus long terme, la stratégie comportementale.

En dépit d'une proportion identique de neurones Checking dans les deux structures, nous avons ainsi pu mettre en évidence une différence de l'encodage de la décision Check vs Go entre CMAR et pré-SMA (voir Figure 23). En effet, contrairement à pré-SMA, la population de neurones Checking de CMAR est majoritairement composée de neurones présentant une fréquence de décharge significativement inférieure pour les essais Check par rapport aux essais Go (neurones Check-). De manière surprenante, ces résultats sont en

contradiction avec les modalités d'encodage des décisions Check vs Work observés par Stoll et al. (2016) ainsi que de l'encodage de la stratégie comportementale observé par Quilodran et al. (2008). En effet, dans ces deux cas les auteurs ont observé une majorité de neurones présentant une fréquence de décharge supérieure au cours de la décision d'explorer (ou de vérifier) qu'au cours de la décision d'exploiter (ou de travailler). Néanmoins, l'encodage des décisions Check et Go par les neurones de pré-SMA est en accord avec l'hypothèse formulée par Scangos et coll. concernant les signaux d'évaluation des performances calculés par les neurones de pré-SMA afin de définir les besoins d'adaptation comportementale (Scangos et al., 2013) ou encore la signalisation du changement de stratégie comportementale (exploitation/exploration) observée par Isoda et Hikosaka (2007).

Les deux structures étudiées sont impliquées dans le contrôle cognitif de l'action, participant notamment à l'analyse du contexte dans lequel la décision s'effectue afin de détecter les besoins d'adaptation comportementale (Rushworth et al., 2002; Rushworth et al., 2004; Isoda and Hikosaka, 2007; Hyman et al., 2013; Scangos et al., 2013). Le comportement de vérification étant déclenché par l'émergence d'un doute, nous avons émis l'hypothèse que les neurones Checking moduleraient leur activité en fonction du niveau d'ambiguïté de la cible REC-cue. Seulement 17% des neurones Checking ont effectivement présenté un codage différentiel des niveaux d'ambiguïté. Néanmoins, la totalité des neurones Check+ présentent une fréquence de décharge plus importante au moment de la présentation des évidences les plus ambiguës au cours de l'étape de sélection, puis durant la période décisionnelle de l'étape de confirmation (voir l'exemple présenté en Figure 24A). A l'inverse, les neurones Check-, que l'on pourrait qualifier de neurones de la confiance, présentent une fréquence de décharge plus importante pour les évidences sensorielles les moins ambiguës au cours de l'étape de sélection et au moment de confirmer la primo-décision lors de l'étape de confirmation (voir l'exemple présenté en Figure 24B). Nous pourrions aussi interpréter ces deux profils d'activité comme des marqueurs du doute (pour les neurones Check+) ou de la confiance (pour les neurones Check-), de la même manière que certains neurones semblaient indiquer une détection de l'erreur (Hyman et al., 2013; Kuwabara et al., 2014) ou une prédiction de la récompense (Amiez et al., 2005; Scangos et al., 2013).

c Traitement de la décision Check et Go par CMAr et pré-SMA

L'analyse temporelle du recrutement de l'ensemble des neurones enregistrés dans CMAr et pré-SMA au cours des essais Check et des essais Go montre un profil de recrutement très similaire entre les deux structures et pour les deux types d'essais (voir Figure 25). Notons néanmoins un recrutement globalement plus important des neurones des deux structures pour les essais Go par rapport aux essais Check. La principale différence observée entre le recrutement des neurones de CMAr et pré-SMA apparaît durant les 150 millisecondes précédant le début du mouvement de l'étape de confirmation. En effet, alors que le recrutement des neurones est continu pour les deux décisions (Check ou Go) dans CMAr et pour la décision de vérifier pour pré-SMA, le recrutement des neurones de pré-SMA pour la décision Go s'accroît fortement jusqu'au début du mouvement. Nous pouvons émettre l'hypothèse que cette différence de l'implication de pré-SMA est sous-tendue par une différence de préparation motrice entre les décisions de vérifier ou de réaliser le color-matching pour accéder à la période d'évaluation de l'essai. En effet, la sélection du mouvement pour les essais Go nécessite l'identification de la case à pointer pour résoudre correctement le color-matching ; elle est donc accompagnée d'une compétition entre deux options : pointer la case de gauche ou de droite. A l'inverse, le mouvement pour initier une vérification consiste dans tous les cas à pointer la flèche « go back » et ne donne pas lieu à une compétition entre plusieurs programmes moteurs. Cette hypothèse est en accord avec l'observation d'une activation plus importante de pré-SMA dans les situations de conflit entre plusieurs planifications motrices (Pardo et al., 1990; Ullsperger and von Cramon, 2001). Cette différence de recrutement des neurones de pré-SMA pourrait aussi s'expliquer par les aspects temporels de la prise de décision. En effet, contrairement à la décision concernant la réalisation du color-matching, la décision concernant l'initiation d'une vérification ne dépend pas des évidences sensorielles présentées durant l'étape de confirmation. Ainsi la préparation motrice associée à la préparation d'une vérification peut débuter bien avant le début de l'étape de confirmation et prendre la forme d'un recrutement plus progressif des neurones de pré-SMA, comme présenté sur la figure 25.

Enfin, l'analyse temporelle du recrutement des neurones discriminant significativement les décisions Check et Go pour CMAr et pré-SMA (voir Figure 26) montre un profil de recrutement stable pour CMAr et bi-phasique pour pré-SMA à la suite de la période de sélection. Durant la période décisionnelle de l'étape de confirmation, la dynamique de recrutement des neurones se compose d'une alternance de période d'engagement et de

désengagement des neurones des deux structures, initiée par CMAr et suivie par pré-SMA. Cette observation nous conduit à proposer l'hypothèse selon laquelle les neurones de CMAr seraient à l'origine de l'activation de pré-SMA au cours de la décision de vérifier, de manière comparable aux couplages fonctionnels observés entre le CCA et le CPFDL (Khamassi et al., 2015; Stoll et al., 2016; Zarr and Brown, 2016) ou entre le CCA et le cortex préfrontal ventromédian (Economides et al., 2014). En effet, les deux structures présentent des connexions anatomiques très fortes (Luppino et al., 1993) et une implication commune dans les mécanismes d'adaptation comportementale (Hikosaka and Isoda, 2010) laissant suggérer une potentielle collaboration fonctionnelle dans la mise en place du comportement de vérification. C'est pourquoi il serait intéressant de réaliser des analyses complémentaires afin d'identifier si les modifications du recrutement de pré-SMA peuvent être prédites par le profil d'activation de CMAr au cours de cette décision.

En conclusion de cette deuxième partie, les enregistrements réalisés en EEG ainsi que les premières analyses des enregistrements en cellule unitaire ont révélé une implication du cortex préfrontal et plus spécifiquement de CMAr et pré-SMA dans la préparation du comportement de vérification lié au doute. Il serait intéressant de pouvoir comparer les résultats obtenus en EEG avec des données produites chez l'Homme au cours de la tâche Check-or-Go afin de pouvoir faire une analyse comparative du traitement du comportement de vérification par le cortex préfrontal dans les deux espèces. De plus, des analyses complémentaires des enregistrements électrophysiologiques devraient permettre une meilleure compréhension des implications respectives de CMAr et pré-SMA, ainsi que leur interaction, permettant la mise en place d'une adaptation comportementale tel que le comportement de vérification lié au doute.

Conclusion et Perspectives

Conclusions et Perspectives

En conclusion, ces travaux de thèse ont permis la mise en place et la caractérisation comportementale et électrophysiologique d'un modèle d'étude du comportement de vérification suscité par le doute, chez le PNH. Nous avons pu notamment mettre en évidence des corrélats électrophysiologiques de l'initiation du comportement de vérification dans CMAr et pré-SMA, toutefois des analyses complémentaires seront nécessaires pour préciser l'implication de ces deux structures dans la genèse d'un comportement aussi complexe que la vérification. Il serait aussi intéressant de réaliser des modulations (pharmacologiques ou à l'aide de la SMT) de l'activité de CMAr et pré-SMA au cours de la réalisation de la tâche Check-or-Go, afin de d'évaluer l'implication causale de ces structures dans le comportement de vérification.

Bien que ces travaux aient été réalisés en condition physiologique (*i.e.* chez des animaux « sains »), la modulation du comportement de vérification à la suite de perturbations d'aires préfrontales pourrait permettre d'obtenir le premier modèle pathologique de vérifications compulsives chez le PNH. En se basant sur les données comportementales et électrophysiologiques acquises au cours ces travaux de thèse, un protocole de modulations brèves et réversibles de l'activité neuronale pourrait être mis en place dans le but de voir augmenter la fréquence du comportement de vérifications jusqu'à atteindre un niveau pathologique, durant la tâche « Check-or-Go ». D'autre part, la mesure de l'impact d'une modulation de l'état anxieux de l'animal sur le comportement de vérification au cours de la tâche Check-or-Go permettrait de mieux comprendre le rôle de l'anxiété dans ce comportement adaptatif associé au doute.

Bibliographie

Bibliographie

- Abbruzzese M, Bellodi L, Ferri S, Scarone S (1993) Memory functioning in obsessive-compulsive disorder. *Behavioural neurology* 6:119-122.
- Akkal D, Dum RP, Strick PL (2007) Supplementary Motor Area and Presupplementary Motor Area: Targets of Basal Ganglia and Cerebellar Output. *Journal of Neuroscience* 27:10659-10673.
- Akkal D, Bioulac B, Audin J, Burbaud P (2002) Comparison of neuronal activity in the rostral supplementary and cingulate motor areas during a task with cognitive and motor demands. *Eur J Neurosci* 15:887-904.
- Albelda N, Joel D (2012) Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update. *NSC* 211:83-106.
- Alcolado GM, Radomsky AS (2011) Believe in yourself: Manipulating beliefs about memory causes checking. *Behaviour Research and Therapy* 49:42-49.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990) Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 64:133-150.
- Alexander WH, Brown JW (2011) Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature Neuroscience* 14:1338-1344.
- Alkhatib AH, Dvorkin-Gheva A, Szechtman H (2013) Quinpirole and 8-OH-DPAT induce compulsive checking behavior in male rats by acting on different functional parts of an OCD neurocircuit. *Behav Pharmacol* 24:65-73.
- Amemori S, Amemori K-i, Cantor ML, Graybiel AM (2015) A non-invasive head-holding device for chronic neural recordings in awake behaving monkeys. *Journal of Neuroscience Methods* 240:154-160.
- American Psychiatric Association (1980) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd: American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*: American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Amiez C (2005) Reward Encoding in the Monkey Anterior Cingulate Cortex. *Cerebral Cortex* 16:1040-1055.
- Amiez C, Petrides M (2014) Neuroimaging Evidence of the Anatomic-Functional Organization of the Human Cingulate Motor Areas. *Cerebral Cortex* 24:563-578.
- Amiez C, Joseph J-P, Procyk E (2005) Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward. *European Journal of Neuroscience* 21:3447-3452.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P (2004) Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 72:195-221.
- Aron AR (2008) Progress in executive-function research: From tasks to functions to regions to networks. *Current Directions in Psychological Science*.
- Basile BM, Hampton RR, Suomi SJ, Murray EA (2009) An assessment of memory awareness in tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Anim Cogn* 12:169-180.
- Bates JF, Goldman-Rakic PS (1993) Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology* 336:211-228.
- Behseta S, Kass RE, Moorman DE, Olson CR (2007) Testing equality of several functions: Analysis of single-unit firing-rate curves across multiple experimental conditions. *Statistics in Medicine* 26:3958-3975.
- Belzung C, Philippot P (2007) Anxiety from a Phylogenetic Perspective: Is there a Qualitative Difference between Human and Animal Anxiety? *Neural Plasticity* 2007:1-17.

- Beran MJ, Smith JD (2011) Information seeking by rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) and capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Cognition* 120:90-105.
- Beran MJ, Perdue BM, Smith JD (2014) What are my chances? Closing the gap in uncertainty monitoring between rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) and capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition* 40:303-316.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF (2008) Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 165:1532-1542.
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999) Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402:179-181.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004) Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences* 8:539-546.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review* 108:624.
- Bouras C, Kovari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P (2001) Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathol* 102:373-379.
- Bräuer J, Call J, Tomasello M (2004) Visual perspective taking in dogs (*Canis familiaris*) in the presence of barriers. *Applied Animal Behaviour Science* 88:299-317.
- Brooks VB (1986) How does the limbic system assist motor learning? A limbic comparator hypothesis. *Brain Behav Evol* 29:29-53.
- Brown JW (2009) Conflict effects without conflict in anterior cingulate cortex: Multiple response effects and context specific representations. *NeuroImage* 47:334-341.
- Brown TA, Moras K, Zinbarg RE, Barlow DH (1993) Diagnostic and symptom distinguishability of generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. *Behavior Therapy* 24:227-240.
- Brown VJ, Bowman EM (1995) Discriminative cues indicating reward magnitude continue to determine reaction time of rats following lesions of the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 7:2479-2485.
- Bryden DW, Johnson EE, Tobia SC, Kashtelyan V, Roesch MR (2011) Attention for Learning Signals in Anterior Cingulate Cortex. *Journal of Neuroscience* 31:18266-18274.
- Budhani S, Marsh AA, Pine DS, Blair RJR (2007) Neural correlates of response reversal: Considering acquisition. *NeuroImage* 34:1754-1765.
- Buge A, Escourolle R, Rancurel G, Poisson M (1975) [Akinetic mutism and bicingular softening. 3 anatomo-clinical cases]. *Rev Neurol (Paris)* 131:121-131.
- Burbaud P et al. (2013) Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain* 136:304-317.
- Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR (2002) Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:523-528.
- Call J, Carpenter M (2001) Do apes and children know what they have seen? *Anim Cogn* 3:207-220.
- Carbonnell L, Ramdani C, Meckler C, Burle B, Hasbroucq T, Vidal F (2013) The N-40: an electrophysiological marker of response selection. *Biol Psychol* 93:231-236.
- Carruthers P (2008) Meta-cognition in animals: A skeptical look. *Mind & Language* 23:58-89.

- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747-749.
- Cavanagh JF, Gründler TO, Frank MJ, Allen JJ (2010) Altered cingulate sub-region activation accounts for task-related dissociation in ERN amplitude as a function of obsessive-compulsive symptoms. *Neuropsychologia* 48:2098-2109.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ (2005) The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29:399-419.
- Chassagnon S, Minotti L, Kremer S, Hoffmann D, Kahane P (2008) Somatosensory, motor, and reaching/grasping responses to direct electrical stimulation of the human cingulate motor areas. *Journal of Neurosurgery* 109:593-604.
- Coles MG, Scheffers MK, Holroyd CB (2001) Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biological Psychology* 56:173-189.
- Costermans J, Lories G, Ansay C (1992) Confidence level and feeling of knowing in question answering: The weight of inferential processes. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* 18(1):142-150.
- Couchman JJ, Coutinho MVC, Beran MJ, Smith JD (2010) Beyond stimulus cues and reinforcement signals: A new approach to animal metacognition. *Journal of Comparative Psychology* 124:356-368.
- Crystal JD, Foote AL (2011) Evaluating information-seeking approaches to metacognition. *Current zoology* 57:531-542.
- Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E (2002) The Preparation and Execution of Self-Initiated and Externally-Triggered Movement: A Study of Event-Related fMRI. *NeuroImage* 15:373-385.
- Cuttler C, Graf P (2009) Checking-in on the memory deficit and meta-memory deficit theories of compulsive checking. *Clinical psychology review* 29:393-409.
- Cuttler C, Sirois-Delisle V, Alcolado GM, Radomsky AS, Taylor S (2013) Diminished confidence in prospective memory causes doubts and urges to check. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 44:329-334.
- Debener S (2005) Trial-by-Trial Coupling of Concurrent Electroencephalogram and Functional Magnetic Resonance Imaging Identifies the Dynamics of Performance Monitoring. *Journal of Neuroscience* 25:11730-11737.
- Deecke L, Kornhuber HH (1978) An electrical sign of participation of the mesial 'supplementary' motor cortex in human voluntary finger movement. *2:473-476*.
- Deiber MP, Honda M, Ibañez V, Sadato N, Hallett M (1999) Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *Journal of Neurophysiology* 81:3065-3077.
- Della Sala S, Marchetti C, Spinnler H (1991) Right-sided anarchic (alien) hand: a longitudinal study. *Neuropsychologia* 29:1113-1127.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (Pt 1):279-306.
- Donoso M, Collins AGE, Koechlin E (2014) Foundations of human reasoning in the prefrontal cortex. *Science* 344:1481-1486.
- Dum RP, Strick PL (1991) The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 11:667-689.

- Dum RP, Strick PL (2003) Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 77:677-682.
- Durstewitz D, Vittoz NM, Floresco SB, Seamans JK (2010) Abrupt Transitions between Prefrontal Neural Ensemble States Accompany Behavioral Transitions during Rule Learning. *Neuron* 66:438-448.
- Eagle DM, Noschang C, d'Angelo L-SC, Noble C, Day JO, Dongelmans ML, Theobald DE, Mar AC, Urcelay GP, Morein-Zamir S, Robbins TW (2014) The dopamine D2/D3 receptor agonist quinpirole increases checking-like behaviour in an operant observing response task with uncertain reinforcement: A novel possible model of OCD. *Behavioural Brain Research*:1-23.
- Ebitz RB, Platt ML (2015) Neuronal Activity in Primate Dorsal Anterior Cingulate Cortex Signals Task Conflict and Predicts Adjustments in Pupil-Linked Arousal. *Neuron* 85:628-640.
- Economides M, Guitart-Masip M, Kurth-Nelson Z, Dolan RJ (2014) Anterior Cingulate Cortex Instigates Adaptive Switches in Choice by Integrating Immediate and Delayed Components of Value in Ventromedial Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience* 34:3340-3349.
- Eilam D, Szechtman H (2005) Psychostimulant-Induced Behavior as an Animal Model of Obsessive-Compulsive Disorder: An Ethological Approach to the Form of Compulsive Rituals. *CNS Spectrums* 10:191-202.
- Eilam D, Zor R, Szechtman H, Hermesh H (2006) Rituals, stereotypy and compulsive behavior in animals and humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30:456-471.
- Emeric EE, Brown JW, Leslie M, Pouget P, Stuphorn V, Schall JD (2008) Performance Monitoring Local Field Potentials in the Medial Frontal Cortex of Primates: Anterior Cingulate Cortex. *Journal of Neurophysiology* 99:759-772.
- Endrass T, Ullsperger M (2014) Specificity of performance monitoring changes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 46 Pt 1:124-138.
- Fairbanks LA, Jorgensen MJ, Bailey JN, Breidenthal SE, Grzywa R, Laudenslager ML (2011) Heritability and genetic correlation of hair cortisol in vervet monkeys in low and higher stress environments. *Psychoneuroendocrinology* 36:1201-1208.
- Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L (1991) Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 78:447-455.
- Fedota JR, Hardee JE, Pérez-Edgar K, Thompson JC (2014) Representation of response alternatives in human presupplementary motor area_ Multi-voxel pattern analysis in a go/no-go task. *Neuropsychologia* 56:110-118.
- Fetsch CR, Kiani R, Newsome WT, Shadlen MN (2014) Effects of cortical microstimulation on confidence in a perceptual decision. *Neuron* 83:797-804.
- Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, Taylor SF (2005) Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 57:287-294.
- Folstein JR, Van Petten C (2008) Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45:152-170.
- Foot AL, Crystal JD (2007) Metacognition in the Rat. *Current Biology* 17:551-555.
- Fried I, Katz A, McCarthy G, Sass KJ, Williamson P, Spencer SS, Spencer DD (1991) Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 11:3656-3666.

- Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF, Frackowiak RS (1992) Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc Biol Sci* 248:223-228.
- Frost RO, Sher KJ, Geen T (1986) Psychopathology and personality characteristics of nonclinical compulsive checkers. *Behav Res Ther* 24:133-143.
- Fuchs E, Kirschbaum C, Benisch D, Bieser A (1997) Salivary cortisol: a non-invasive measure of hypothalamo-pituitary-adrenocortical activity in the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *Lab Anim* 31:306-311.
- Fullana MA, Mataix-Cols D, Caspi A, Harrington H, Grisham JR, Moffitt TE, Poulton R (2009) Obsessions and compulsions in the community: prevalence, interference, help-seeking, developmental stability, and co-occurring psychiatric conditions. *Am J Psychiatry* 166:329-336.
- Gage GJ, Parikh H, Marzullo TC (2008) The cingulate cortex does everything. *Annals of Improbable Research* 3:55.
- Garavan H, Ross TJ, Kaufman J, Stein EA (2003) A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. *NeuroImage* 20:1132-1139.
- Garcia-Leal C, Parente AC, Del-Ben CM, Guimaraes FS, Moreira AC, Elias LL, Graeff FG (2005) Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Res* 133:239-252.
- Gehring WJ (1990) The Error-Related Negativity: An Event-Related Brain Potential Accompanying Errors. *Psychophysiol* Vol. 27,:1-77.
- Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG (2000) Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 11:1-6.
- Gemba H, Sasaki K, Brooks VB (1986) 'Error' potentials in limbic cortex (anterior cingulate area 24) of monkeys during motor learning. *Neuroscience Letters* 70:223-227.
- Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG (1997) Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 120 (Pt 9):1587-1602.
- Gershuny BS, Sher KJ (1995) Compulsive checking and anxiety in a nonclinical sample: Differences in cognition, behavior, personality, and affect. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 17:19-38.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS (1989a) The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of general psychiatry* 46:1012-1016.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS (1989b) The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry* 46:1006-1011.
- Graybiel AM, Rauch SL (2000) Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 28:343-347.
- Graziano MSA, Aflalo TN (2007) Mapping Behavioral Repertoire onto the Cortex. *Neuron* 56:239-251.
- Grützmann R, Endrass T, Kaufmann C, Allen E, Eichele T, Kathmann N (2015) Presupplementary Motor Area Contributes to Altered Error Monitoring in Obsessive-Compulsive Disorder. *BPS*:1-10.
- Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J (1994) Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neuroscience research* 20:149-155.
- Hampton RR (2001) Rhesus monkeys know when they remember. *Proc Natl Acad Sci* 98:5359-5362.

- Hampton RR (2009) Multiple demonstrations of metacognition in nonhumans: Converging evidence or multiple mechanisms? *Comp Cogn Behav Rev* 4:17-28.
- Hampton RR, Zivin A, Murray EA (2004) Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) discriminate between knowing and not knowing and collect information as needed before acting. *Anim Cogn* 7:239-246.
- Higham JP, Vitale AB, Rivera AM, Ayala JE, Maestriperi D (2010) Measuring salivary analytes from free-ranging monkeys. *Physiol Behav* 101:601-607.
- Hikosaka O, Isoda M (2010) Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends Cogn Sci* 14:154-161.
- Hinds AL, Woody EZ, Van Ameringen M, Schmidt LA, Szechtman H (2012) When Too Much Is Not Enough: Obsessive-Compulsive Disorder as a Pathology of Stopping, Rather than Starting. *Plos ONE* 7:e30586.
- Hodgson RJ, Rachman S (1977) Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour Research and Therapy* 15:389-395.
- Hollander E, Braun A, Simeon D (2008) Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depression and Anxiety* 25:317-329.
- Holroyd CB, Coles MGH (2002) The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review* 109:679-709.
- Holroyd CB, Yeung N (2012) Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 16:121-127.
- Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, Nystrom L, Mars RB, Coles MGH, Cohen JD (2004) Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nature Neuroscience* 7:497-498.
- Hoshi E (2004) Differential Roles of Neuronal Activity in the Supplementary and Presupplementary Motor Areas: From Information Retrieval to Motor Planning and Execution. *Journal of Neurophysiology* 92:3482-3499.
- Hyafil A, Summerfield C, Koehlin E (2009) Two Mechanisms for Task Switching in the Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience* 29:5135-5142.
- Hyman JM, Whitman J, Emberly E, Woodward TS, Seamans JK (2013) Action and Outcome Activity State Patterns in the Anterior Cingulate Cortex. *Cerebral Cortex* 23:1257-1268.
- Inase M, Tokuno H, Nambu A, Akazawa T, Takada M (1999) Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Research* 833:191-201.
- Inman A, Shettleworth SJ (1999) Detecting metamemory in nonverbal subjects: A test with pigeons. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 25:389-395.
- Isoda M, Hikosaka O (2007) Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat Neurosci* 10:240-248.
- Isomura Y, Takada M (2004) Neural mechanisms of versatile functions in primate anterior cingulate cortex. *Rev Neurosci* 15:279-291.
- Ito S, Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (2003) Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 302:120-122.
- Jaafari N, Aouizerate B, Tignol J, El-Hage W, Wassouf I, Guehl D, Bioulac B, Daniel M-L, Lacoste J, Gil R, Burbaud P, Rotge J-Y (2011) The Relationship between Insight and Uncertainty in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychopathology* 44:272-276.

- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ (1995) Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 118 (Pt 4):913-933.
- Jastrow J, Peirce CS (1884) On small differences of sensation. *PNAS*:1-11.
- Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123 (Pt 6):1216-1228.
- Johnson R, Donchin E (1978) On how P300 amplitude varies with the utility of the eliciting stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44:424-437.
- Karlsson MP, Tervo DGR, Karpova AY (2012) Network Resets in Medial Prefrontal Cortex Mark the Onset of Behavioral Uncertainty. *Science* 338:135-139.
- Kawai T, Yamada H, Sato N, Takada M, Matsumoto M (2015) Roles of the Lateral Habenula and Anterior Cingulate Cortex in Negative Outcome Monitoring and Behavioral Adjustment in Nonhuman Primates. *Neuron*:1-13.
- Kennerley SW, Walton ME, Behrens TEJ, Buckley MJ, Rushworth MFS (2006) Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience* 9:940-947.
- Kepecs A, Mainen ZF (2012) A computational framework for the study of confidence in humans and animals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367:1322-1337.
- Kepecs A, Uchida N, Zariwala HA, Mainen ZF (2008) Neural correlates, computation and behavioural impact of decision confidence. *Nature* 455:227-231.
- Khamassi M, Quilodran R, Enel P, Dominey PF, Procyk E (2015) Behavioral Regulation and the Modulation of Information Coding in the Lateral Prefrontal and Cingulate Cortex. *Cereb Cortex* 25:3197-3218.
- Kiani R, Shadlen MN (2009) Representation of confidence associated with a decision by neurons in the parietal cortex. *Science* 324:759-764.
- Kiani R, Corthell L, Shadlen MN (2014) Choice Certainty Is Informed by Both Evidence and Decision Time. *Neuron* 84:1329-1342.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (1989) Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22:150-169.
- Kolling N, Behrens TEJ, Mars RB, Rushworth MFS (2012) Neural mechanisms of foraging. *Science* 336:95-98.
- Komura Y, Nikkuni A, Hirashima N, Uetake T, Miyamoto A (2013) Responses of pulvinar neurons reflect a subject's confidence in visual categorization. *Nat Neurosci* 16:749-755.
- Kornell N, Son LK, Terrace HS (2007) Transfer of metacognitive skills and hint seeking in monkeys. *Psychol Sci* 18:64-71.
- Krohne HW (1989) The concept of coping modes: Relating cognitive person variables to actual coping behavior. *Advances in Behaviour Research and Therapy* 11:235-248.
- Kunimoto C, Miller J, Pashler H (2001) Confidence and Accuracy of Near-Threshold Discrimination Responses. *Consciousness and Cognition* 10:294-340.
- Kuwabara M, Mansouri FA, Buckley MJ, Tanaka K (2014) Cognitive Control Functions of Anterior Cingulate Cortex in Macaque Monkeys Performing a Wisconsin Card Sorting Test Analog. *Journal of Neuroscience* 34:7531-7547.
- Kvitsiani D, Ranade S, Hangya B, Taniguchi H, Huang JZ, kepecs A (2013) Distinct behavioural and network correlates of two interneuron types in prefrontal cortex. *Nature* 498:363-366.
- Lak A, Costa GM, Romberg E, Koulakov AA, Mainen ZF, Kepecs A (2014) Orbitofrontal Cortex Is Required for Optimal Waiting Based on Decision Confidence. *Neuron* 84:190-201.

- larousse.fr (2016) Vérification - définition de vérification en français du dictionnaire Larousse. Disponible à: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/v%C3%A9rification/81541> [Accédé le 30 octobre 2016]. In.
- Lau HC (2004) Attention to Intention. *Science* 303:1208-1210.
- Le Pelley ME (2012) Metacognitive monkeys or associative animals? Simple reinforcement learning explains uncertainty in nonhuman animals. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 38:686-708.
- Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL (1997) Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 154:911-917.
- Levant B, Grigoriadis DE, DeSouza EB (1993) [3H]quinpirole binding to putative D2 and D3 dopamine receptors in rat brain and pituitary gland: a quantitative autoradiographic study. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 264:991-1001.
- Leyland CM, Honig WK (1975) Maintenance of behavior controlling the duration of discriminative stimuli. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 24:207-214.
- Lind C, Boschen MJ (2009) Intolerance of uncertainty mediates the relationship between responsibility beliefs and compulsive checking. *Journal of Anxiety Disorders* 23:1047-1052.
- Lu MT, Preston JB, Strick PL (1994) Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology* 341:375-392.
- Luppino G, Matelli M, Camarda R (1993) Corticocortical connections of area F3 (SMA - proper) and area F6 (pre - SMA) in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*.
- Luppino G, Matelli M, Camarda RM, Gallese V, Rizzolatti G (1991) Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology* 311:463-482.
- Lutz CK, Tiefenbacher S, Jorgensen MJ, Meyer JS, Novak MA (2000) Techniques for collecting saliva from awake, unrestrained, adult monkeys for cortisol assay. *Am J Primatol* 52:93-99.
- Macpherson JM, Marangoz C, Miles TS, Wiesendanger M (1982) Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey. *Exp Brain Res* 45:410-416.
- Maia TV, Cooney RE, Peterson BS (2008) The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Development and Psychopathology* 20:1251.
- Marsh HL, MacDonald SE (2011) Information seeking by orangutans: a generalized search strategy? *Animal Cognition* 15:293-304.
- Mataix-Cols D, Wooderson S (2004) Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 61:564-576.
- Mataix-Cols D, Rosario-Campos MCd, Leckman JF (2005) A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162:228-238.
- Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G (1991) Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology* 311:445-462.
- Matsumoto K, Suzuki W, Tanaka K (2003) Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex. *Science* 301:229-232.
- Matsumoto M, Matsumoto K, Abe H, Tanaka K (2007) Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nature Neuroscience* 10:647-656.

- Matsuzaka Y, Tanji J (1996) Changing directions of forthcoming arm movements: neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 76:2327-2342.
- Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J (1992) A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J Neurophysiol* 68:653-662.
- McMahon S, MacPherson K, Roberts WA (2010) Dogs choose a human informant: Metacognition in canines. *Behavioural processes* 85:293-298.
- McNally RJ, Kohlbeck PA (1993) Reality monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 31:249-253.
- Merten K, Nieder A (2013) Comparison of abstract decision encoding in the monkey prefrontal cortex, the presupplementary, and cingulate motor areas. *Journal of Neurophysiology* 110:19-32.
- Metcalfe J (2003) Drawing the line on metacognition. *Behav Brain Sci* 26:350-351.
- Michelet T, Bioulac B, Guehl D, Escola L, Burbaud P (2007) Impact of Commitment on Performance Evaluation in the Rostral Cingulate Motor Area. *Journal of Neuroscience* 27:7482-7489.
- Michelet T, Bioulac B, Guehl D, Goillandeau M, Burbaud P (2009) Single medial prefrontal neurons cope with error. *Plos ONE* 4:e6240.
- Michelet T, Bioulac B, Langbour N, Goillandeau M, Guehl D, Burbaud P (2016) Electrophysiological Correlates of a Versatile Executive Control System in the Monkey Anterior Cingulate Cortex. *Cereb Cortex* 26:1684-1697.
- Middlebrooks PG, Sommer MA (2011) Metacognition in monkeys during an oculomotor task. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 37:325-337.
- Miltner WH, Braun CH, Coles MG (1997) Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task: evidence for a 'generic' neural system for error detection. *J Cogn Neurosci* 9:788-798.
- Mitz AR, Wise SP (1987) The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J Neurosci* 7:1010-1021.
- Muakkassa KF, Strick PL (1979) Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Research*:176-182.
- Nachev P, Kennard C, Husain M (2008) Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience* 9:856-869.
- Nachev P, Rees G, Parton A, Kennard C, Husain M (2005) Volition and Conflict in Human Medial Frontal Cortex. *Current Biology* 15:122-128.
- Nachev P, Wydell H, Neill KO, Husain M, Kennard C (2007) The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Human Brain Mapping Journal* 36:T155-T163.
- Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O (1998) Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *Journal of Neurophysiology* 80:2671-2687.
- Narayanan NS, Cavanagh JF, Frank MJ, Laubach M (2013) Common medial frontal mechanisms of adaptive control in humans and rodents. *Nature Publishing Group* 16:1888-1895.
- Nedeljkovic M, Kyrios M (2007) Confidence in memory and other cognitive processes in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy* 45:2899-2914.
- Nemeth G, Hegedus K, Molnar L (1988) Akinetic mutism associated with bicingular lesions: clinicopathological and functional anatomical correlates. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237:218-222.
- Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR (2003) Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task:

- effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:17-26.
- Niki H, Watanabe M (1979) Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Research* 171:213-224.
- Oehrle CR, Hanslmayr S, Fell J, Deuker L, Kremers NA, Do Lam AT, Elger CE, Axmacher N (2014) Neural Communication Patterns Underlying Conflict Detection, Resolution, and Adaptation. *Journal of Neuroscience* 34:10438-10452.
- Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME (1990) The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:256-259.
- Parvizi J, Rangarajan V, Shirer WR, Desai N, Greicius MD (2013) The Will to Persevere Induced by Electrical Stimulation of the Human Cingulate Gyrus. *Neuron* 80:1359-1367.
- Paukner A, Anderson JR, Fujita K (2005) Redundant food searches by capuchin monkeys (*Cebus apella*): a failure of metacognition? *Animal Cognition* 9:110-117.
- Paus T (2001) Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2:417-424.
- Pearson BL, Judge PG, Reeder DM (2008) Effectiveness of saliva collection and enzyme-immunoassay for the quantification of cortisol in socially housed baboons. *Am J Primatol* 70:1145-1151.
- Perani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S, Bellodi L, Smeraldi E, Fazio F (1995) [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *The British Journal of Psychiatry* 166:244-250.
- Perry CJ, Barron AB (2013) Honey bees selectively avoid difficult choices. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110:19155-19159.
- Persaud N, McLeod P, Cowey A (2007) Post-decision wagering objectively measures awareness. *Nat Neurosci* 10:257-261.
- Peterson DK, Pitz GF (1988) Confidence, uncertainty, and the use of information. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 14:85-92.
- Picard N, Strick PL (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 6:342-353.
- Picard N, Strick PL (2001) Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 11:663-672.
- Pitman RK (1987) A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Comprehensive Psychiatry* 28:334-343.
- Pitman RK (1989) Animal models of compulsive behavior. *Biological Psychiatry* 26:189-198.
- Pouget A, Drugowitsch J, Kepecs A (2016) Confidence and certainty: distinct probabilistic quantities for different goals. *Nature Neuroscience* 19:366-374.
- Procyk E, Tanaka YL, Joseph JP (2000) Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat Neurosci* 3:502-508.
- Procyk E, Wilson CR, Stoll FM, Faraut MC, Petrides M, Amiez C (2016) Midcingulate Motor Map and Feedback Detection: Converging Data from Humans and Monkeys. *Cereb Cortex* 26:467-476.
- Quilodran R, Rothé M, Procyk E (2008) Behavioral Shifts and Action Valuation in the Anterior Cingulate Cortex. *Neuron* 57:314-325.
- Rachman S (2002) A cognitive theory of compulsive checking. *Behav Res Ther* 40:625-639.
- Radomsky AS, Rachman S, Hammond D (2001) Memory bias, confidence and responsibility in compulsive checking. *Behaviour Research and Therapy* 39:813-822.
- Radomsky AS, Gilchrist PT, Dussault D (2006) Repeated checking really does cause memory distrust. *Behaviour Research and Therapy* 44:305-316.

- Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE (1994) Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991) 4:8-26.
- Ramnani N, Miall RC (2003) Instructed delay activity in the human prefrontal cortex is modulated by monetary reward expectation. *Cereb Cortex* 13:318-327.
- Ray Li Cs (2006) Imaging Response Inhibition in a Stop-Signal Task: Neural Correlates Independent of Signal Monitoring and Post-Response Processing. *Journal of Neuroscience* 26:186-192.
- Reed GF (1977) Obsessional personality disorder and remembering. *The British Journal of Psychiatry* 130:177-183.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S (2004) The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306:443-447.
- Roberts WA, Feeney MC, McMillan N, MacPherson K, Musolino E, Petter M (2009) Do Pigeons (*Columba livia*) Study for a Test? *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 35:129-142.
- Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E (1980) Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 43:118-136.
- Romo R, Schultz W (1987) Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res* 67:656-662.
- Roper G, Rachman S, Hodgson R (1973) An experiment on obsessional checking. *Behav Res Ther* 11:271-277.
- Rotgé JY, Langbour N, Dilharreguy B, Bordessoulles M, Guehl D, Bioulac B, Martin-Guehl C, Jaafari N, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P (2015) Contextual and behavioral influences on uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Cortex* 62:1-10.
- Rotgé JY, Aouizerate B, Amestoy V, Lambrecq V, Langbour N, Nguyen TH, Dovero S, Carroit L, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D (2012) The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: an experimental study in the monkey. *Transl Psychiatry* 2:e161.
- Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P, Tignol J, Mallet L, Aouizerate B (2008) A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 117:465-473.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC (2008) The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 15:53-63.
- Rushworth MF, Hadland KA, Paus T, Sipila PK (2002) Role of the human medial frontal cortex in task switching: a combined fMRI and TMS study. *J Neurophysiol* 87:2577-2592.
- Rushworth MF, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:410-417.
- Rushworth MFS, Hadland KA, Gaffan D, Passingham RE (2003) The effect of cingulate cortex lesions on task switching and working memory. *Journal of cognitive neuroscience* 15:338-353.
- Rushworth MFS, Noonan MP, Boorman ED, Walton ME, Behrens TE (2011) Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making. *Neuron* 70:1054-1069.
- Salgado-Pineda P, Junqué C, Vendrell P, Baeza I, Bargalló N, Falcón C, Bernardo M (2004) Decreased cerebral activation during CPT performance. *NeuroImage* 21:840-847.
- Sandell JH, Gross CG, Bornstein MH (1979) Color categories in macaques. *J Comp Physiol Psychol* 93:626-635.

- Sanders JI, Hangya B, Kepecs A (2016) Signatures of a Statistical Computation in the Human Sense of Confidence. *Neuron* 90:499-506.
- Scangos KW, Aronberg R, Stuphorn V (2013) Performance monitoring by presupplementary and supplementary motor area during an arm movement countermanding task. *Journal of Neurophysiology* 109:1928-1939.
- Schall JD, Stuphorn V, Brown JW (2002) Monitoring and control of action by the frontal lobes. *Neuron* 36:309-322.
- Schwartz JM (1997) Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *The British journal of psychiatry Supplement*:38-44.
- Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG (1995) Functional differences between the prelimbic and anterior cingulate regions of the rat prefrontal cortex. *Behavioral Neuroscience* 109:1063-1073.
- Sergent J, Zuck E, Terriah S, MacDonald B (1992) Distributed neural network underlying musical sight-reading and keyboard performance. *Science* 257:106-109.
- Shenhav A, Botvinick MM, Cohen JD (2013) The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron* 79:217-240.
- Shenhav A, Cohen JD, Botvinick MM (2016) Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. *Nature Publishing Group* 19:1286-1291.
- Shenhav A, Straccia MA, Cohen JD, Botvinick MM (2014) Anterior cingulate engagement in a foraging context reflects choice difficulty, not foraging value. *Nature Publishing Group* 17:1249-1254.
- Sher KJ, Frost RO, Otto R (1983) Cognitive deficits in compulsive checkers: an exploratory study. *Behav Res Ther* 21:357-363.
- Sheth SA, Mian MK, Patel SR, Asaad WF, Williams ZM, Dougherty DD, Bush G, Eskandar EN (2012) Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing behavioural adaptation. *Nature* 488:218-221.
- Shidara M, Richmond BJ (2002) Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science* 296:1709-1711.
- Shields WE, Smith JD, Washburn DA (1997) Uncertain responses by humans and rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) in a psychophysical same-different task. *J Exp Psychol Gen* 126:147-164.
- Shields WE, Smith JD, Guttmanova K, Washburn DA (2005) Confidence judgments by humans and rhesus monkeys. *J Gen Psychol* 132:165-186.
- Shima K, Tanji J (1998a) Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science* 282:1335-1338.
- Shima K, Tanji J (1998b) Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology* 80:3247-3260.
- Shima K, Mushiake H, Saito N, Tanji J (1996) Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:8694-8698.
- Shima K, Aya K, Mushiake H, Inase M, Aizawa H, Tanji J (1991) Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol* 65:188-202.
- Smith JD, Couchman JJ, Beran MJ (2014) Animal metacognition: A tale of two comparative psychologies. *Journal of Comparative Psychology* 128:115-131.
- Smith JD, Schull J, Strote J, McGee K, Egnor R, Erb L (1995) The uncertain response in the bottlenosed dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Exp Psychol Gen* 124:391-408.

- Sole LM, Shettleworth SJ, Bennett PJ (2003) Uncertainty in pigeons. *Psychon Bull Rev* 10:738-745.
- Son LK, Kornell N (2008) Metaconfidence Judgments in Rhesus Macaques: Explicit Versus Implicit Mechanisms. In: *The missing link in cognition: Origins of self-reflective consciousness*, pp 296-320.
- Stasik SM, Naragon-Gainey K, Chmielewski M, Watson D (2012) Core OCD symptoms: exploration of specificity and relations with psychopathology. *J Anxiety Disord* 26:859-870.
- Stein MB, Forde DR, Anderson G, Walker JR (1997) Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal. *Am J Psychiatry* 154:1120-1126.
- Stoll FM, Fontanier V, Procyk E (2016) Specific frontal neural dynamics contribute to decisions to check. *Nature communications* 7:1-14.
- Suda-King C (2007) Do orangutans (*Pongo pygmaeus*) know when they do not remember? *Anim Cogn* 11:21-42.
- Swick D, Turken AU (2002) Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:16354-16359.
- Szechtman H, Sulis W, Eilam D (1998) Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behavioral Neuroscience* 112:1475-1485.
- Szmales A, Verbruggen F, Vandierendonck A, De Baene W, Verguts T, Notebaert W (2008) Stimulus ambiguity elicits response conflict. *Neurosci Lett* 435:158-162.
- Tabu H, Mima T, Aso T, Takahashi R, Fukuyama H (2011) Functional relevance of pre-supplementary motor areas for the choice to stop during Stop signal task. *Neuroscience research* 70:277-284.
- Talairach J, Bancaud J, Geier S, Bordas-Ferrer M, Bonis A, Szikla G, Rusu M (1973) The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 34:45-52.
- Tanji J (2001) Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annual Review of Neuroscience* 24:631-651.
- Tanji J, Shima K (1994) Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371:413-416.
- Thompson RKR (1975) Underwater frequency discrimination in the bottlenosed dolphin (1–140 kHz) and the human (1–8 kHz). *J Acoust Soc Am* 57:943.
- Thorndike EL (1912) *Animal Intelligence. Experimental Studies. The Journal of Nervous and Mental Disease* 39:357.
- Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Foa EB (2003) Intolerance of uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 17:233-242.
- Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Amir N, Street GP, Foa EB (2001) Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy* 39:913-927.
- Tyszka JM, Grafton ST, Chew W, Woods RP, Colletti PM (1994) Parceling of mesial frontal motor areas during ideation and movement using functional magnetic resonance imaging at 1.5 tesla. *Annals of neurology* 35:746-749.
- Ullsperger M, von Cramon DY (2001) Subprocesses of Performance Monitoring: A Dissociation of Error Processing and Response Competition Revealed by Event-Related fMRI and ERPs. *NeuroImage* 14:1387-1401.

- Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS (2003) Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci* 14:347-353.
- van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ (2009) The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132:853-868.
- van den Heuvel OA, van Wingen G, Soriano-Mas C, Alonso P, Chamberlain SR, Nakamae T, Denys D, Goudriaan AE, Veltman DJ (2016) Brain circuitry of compulsivity. *European Neuropsychopharmacology* 26:810-827.
- van den Hout M, Kindt M (2003) Repeated checking causes memory distrust. *Behaviour Research and Therapy* 41:301-316.
- van Veen V, Carter CS (2002) The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav* 77:477-482.
- Vickers D, Burt J, Smith P, Brown M (1985a) Experimental paradigms emphasising state or process limitations: I Effects on speed-accuracy tradeoffs. *Acta Psychologica* 59:129-161.
- Vickers D, Smith P, Burt J, Brown M (1985b) Experimental paradigms emphasising state or process limitations: II effects on confidence. *Acta Psychologica* 59:163-193.
- Vining AQ, Marsh HL (2015) Information seeking in capuchins (*Cebus apella*): A rudimentary form of metacognition? *Animal Cognition* 18:667-681.
- Walton ME, Bannerman DM, Rushworth MFS (2002) The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making. *Journal of Neuroscience* 22:10996-11003.
- Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM, Phillips PEM, Rushworth MFS (2006) Weighing up the benefits of work: Behavioral and neural analyses of effort-related decision making. *Neural Networks* 19:1302-1314.
- Washburn DA, Smith JD, Shields WE (2006) Rhesus monkeys (*macaca mulatta*) immediately generalize the uncertain response. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 32:185-189.
- Washburn DA, Gullledge JP, Beran MJ, Smith JD (2010) With his memory magnetically erased, a monkey knows he is uncertain. *Biology Letters* 6:160-162.
- Watanabe M, Cromwell HC, Tremblay L, Hollerman JR, Hikosaka K, Schultz W (2001) Behavioral reactions reflecting differential reward expectations in monkeys. *Experimental Brain Research* 140:511-518.
- Yazawa S, Ikeda A, Kunieda T, Ohara S, Mima T, Nagamine T, Taki W, Kimura J, Hori T, Shibasaki H (2000) Human presupplementary motor area is active before voluntary movement: subdural recording of Bereitschaftspotential from medial frontal cortex. *Experimental Brain Research* 131:165-177.
- Yildiz A, Wolf OT, Beste C (2014) Stress intensifies demands on response selection during action cascading processes. *Psychoneuroendocrinology* 42:178-187.
- Zadicario P, Ronen S, Eilam D (2007) Modulation of quinpirole-induced compulsive-like behavior in rats by environmental changes: Implications for OCD rituals and for exploration and navigation. *BMC Neuroscience* 8:1-18.
- Zarr N, Brown JW (2016) Hierarchical error representation in medial prefrontal cortex. *NeuroImage* 124:238-247.