



HAL
open science

Le striatum, substrat dopaminergique de l'impulsivité décisionnelle

Eva Martinez

► **To cite this version:**

Eva Martinez. Le striatum, substrat dopaminergique de l'impulsivité décisionnelle. Neurosciences. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1094 . tel-02312720

HAL Id: tel-02312720

<https://theses.hal.science/tel-02312720>

Submitted on 11 Oct 2019

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.



N° d'ordre NNT : 2019LYSE1094

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences Cognitives

Soutenue publiquement le 12/07/2019, par :
Eva MARTINEZ

**LE STRIATUM, SUBSTRAT DOPAMINERGIQUE DE
L'IMPULSIVITÉ DÉCISIONNELLE**

Devant le jury composé de :

Pr Anne DIDIER	Université Lyon 1	Présidente du jury
Dr Christelle BAUNEZ	CNRS, Marseille	Rapporteuse
Pr Franck DURIF	Université Clermont Auvergne	Rapporteur
Dr Sébastien CARNICELLA	INSERM, Grenoble	Examineur
Dr Yulia WORBE	Sorbonne Université	Examinatrice
Dr Léon TREMBLAY	CNRS, Lyon	Directeur de thèse

RÉSUMÉ

L'impulsivité décisionnelle est une des multiples dimensions de l'impulsivité. Elle est définie comme la préférence d'une petite récompense immédiate à une grande récompense différée, et dérive du fait que la valeur que l'on attribue à une récompense diminue avec le temps. Quand la dévaluation temporelle est excessive, l'impulsivité de choix devient un symptôme présent dans de nombreuses pathologies. Le striatum, structure cérébrale profonde composée de trois sous-territoires, le noyau caudé, le striatum ventral et le putamen, est un élément clé dans le traitement de l'impulsivité décisionnelle. En effet, il constitue la principale cible de la dopamine, connue pour être un modulateur de l'impulsivité. En lien avec le cortex, le striatum antérieur est impliqué dans les processus de prise de décision, de motivation liée à la récompense, et de sélection de l'action. Nous avons étudié le rôle spécifique des territoires du striatum dans l'impulsivité de choix chez le singe réalisant une tâche de dévaluation temporelle. En utilisant une approche comportementale complétée par de l'imagerie, nous avons montré que le noyau caudé était impliqué dans l'impulsivité de choix induite par le Pramipexole, un agoniste dopaminergique des récepteurs $D_{2/3}$. Dans une seconde étude, nous avons montré que le Méthylphénidate, un inhibiteur de recapture de la dopamine utilisé comme traitement du trouble du déficit attentionnel/hyperactivité, diminuait l'impulsivité décisionnelle en passant par une action sur le striatum ventral.

En résumé, ces résultats confirment le rôle de la dopamine dans l'impulsivité de choix et montrent les rôles spécifiques du noyau caudé et du striatum ventral dans les processus décisionnels liés à la dévaluation temporelle.

Mots clés : impulsivité, dévaluation temporelle, prise de décision, striatum, primate non-humain, dopamine, imagerie TEP

**Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod
UMR 5229 CNRS -UCBLyon1
67 boulevard Pinel - 69675 Bron**

ABSTRACT

The anterior striatum: a dopaminergic substrate of choice impulsivity

Temporal discounting is the process by which future rewards are subjectively devalued by the decision maker. Impulsive choices, defined as the tendency to prefer small immediate rewards over larger but delayed ones, derive from a high temporal discounting. This particular dimension of impulsivity is a trait of personality, but also a symptom in many neuropsychiatric disorders. It has been shown many times that impulsive choices can be modulated by dopaminergic agents. The dopamine targets the striatum, a cerebral structure linked to cortex, subdivided into three territories – the Ventral Striatum (VS), the Caudate Nucleus (CdN) and the Putamen - and involved in motivation, goal directed behaviors, decision making and action selection. All these functions are involved in impulsive behaviors, although the specific role of each territory in impulsivity remains unknown. Here, using pharmacologic and imaging approaches, we aimed to study the role of the anterior striatum in impulsive choices using the delay discounting task in non-human primates. First, we showed that the CdN supports impulsive choices triggered by Pramipexole, a $D_{2/3}$ agonist suspected to produce impulsive control disorders. In a second study, we used Methylphenidate, a blocker of dopamine transporter used in attention deficit hyperactivity disorder, and we demonstrated that the VS supports Methylphenidate therapeutic effects on impulsive choices expressed in temporal discounting task.

Together, our results show that dopaminergic modulation plays a specific role on the CdN and the VS in the processes of impulsive choices, and suggest a dual action between ventral and dorsal striatal territories.

Key words: impulsivity, temporal discounting, decision making, striatum, non-human primates, dopamine, PET imaging.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci à Christelle Baunez et Franck Durif pour le temps consacré à lire ce manuscrit. Merci à Yulia Worbe, Anne Didier et Sébastien Carnicella qui seront présents le jour de ma soutenance. Je suis certaine que les discussions seront à la fois passionnantes et enrichissantes. Un merci particulier à toi Sébastien, pour m'avoir permis de réaliser mon tout premier projet de recherche en M1. Je garde un excellent souvenir des trois mois passés au GIN, sur un sujet proche de celui de cette thèse. C'est d'ailleurs un peu là que tout a commencé.

Ce projet aura donc duré 4 ans, ce fut un travail de longue haleine qu'il m'aurait été impossible de réaliser seule. Je voudrais donc remercier toutes les personnes qui ont participé soit directement à ce travail, soit à mon bien-être cognitif (soit aux deux !).

Tout d'abord merci à vous Léon, pour m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse. Cela n'a pas été facile tous les jours, (les aléas de la recherche il paraît) mais votre porte est toujours restée ouverte. Avant de commencer la rédaction du manuscrit, vous m'avez dit « Tu verras, dans quelques mois tu ne seras plus la même personne ». Alors je vous rassure, je n'ai pas changé de caractère, mais vous aviez raison. Je me suis enrichie en connaissances, en réflexion, en autonomie, en rigueur, en patience, et c'est grâce à vous. Au-delà des sciences, l'IBAGS au Mexique restera l'un des moments les plus marquants de ma thèse. Merci pour tout cela.

Merci également à toute l'équipe. Élise, pour ta bienveillance et ton aide précieuse en imagerie et Benjamin, pour tes conseils, la relecture des papiers et la plus-value que tu as apportée à mes données grâce à différentes méthodes d'analyses. Merci également à Sandra Duperrier, Véronique Sgambato, Emmanuel Broussole et Stéphane Thobois pour votre aide lors des réunions d'équipe. Je n'oublie pas Guillaume, Augustin et Yosuke qui étaient là au tout début et qui m'ont beaucoup appris sur le primate. Guillaume, un grand merci pour les données que tu as laissées derrière toi, et parce qu'une présence grenobloise dans l'équipe fut très appréciable. Merci également à toi Maude, pour tes conseils avisés et pour avoir partagé ton expérience. Merci à Jessy

et Amale pour votre bonne humeur et votre dynamisme, et en particulier à toi Jessy pour ton travail sur l'aripiprazole.

Merci à Jean-Luc et Fidji pour avoir pris des soins de mes animaux. Sans vous, ce projet n'aurait tout simplement pas été possible. Merci enfin à l'équipe du CERMEP, Nicolas Costes et Inés Mérida pour votre travail en imagerie ainsi qu'à Manon Dirheimer et Karine Portier pour vous être occupées des animaux pendant les acquisitions.

À votre tour, les ami·e·s !

Merci à toi Stéphane, pour ta gentillesse, ton écoute et ton humour, pour les parties de molky, les conseils statistiques et les récits de tes sorties montagnardes qui m'ont fait voyager les lundis.

Merci à toi Mathilde. Tu as été un binôme lumineux, et une amie sur qui j'ai toujours pu compter. Parce que paradoxalement, tu es la seule personne avec qui je sois arrivée en retard à un cours, parce que je me souviendrai longtemps de nos aventures mexicaines et californiennes, parce que tu as supporté mes sautes d'humeur et parce que tu as toujours le bon GIF sous la main, merci. Je te souhaite la plus grande des réussites, bonne chance pour la suite et rendez-vous en Suisse !

Ensuite à toi Alexia. Merci pour tous ces moments passés ensemble depuis le M2 (et la liste est longue), pour nos débats (parfois animés, souvent passionnants) et nos discussions interminables, pour les cinés, les débriefs de séries, pour le Jam, pour les soirées King Arthur / Sirius, et bien sûr la Ibiza Experience, qui a été le meilleur des remèdes contre le stress. Je suis certaine que notre amitié se poursuivra bien au-delà de cette thèse.

Merci à toi Mélodie, pour les burgers et les discussions écoresponsables, à toi Charlotte et à toi Isaure. Je n'aurais pas survécu sans les mojitos dinatoires, les repas de Noël et les "Les filles, vous savez pas la dernière ?!". Spécialement pour vous, sur un petit air de The Rembrandts, et en hommage à notre (votre !) chef-d'œuvre cinématographique: *"I'll be there for you – Cause you're there for me tooooooo"*

Merci à mes ami·e·s de longue date, Aurélie et Margaux, ainsi qu'à celles et ceux arrivés plus récemment dans ma vie : Noé & Aymeric, Caro & Louis, Steph &

Kévin, Johan & Dori, qui n'ont rien à voir avec cette thèse mais qui ont rendu ma vie absolument géniale. Les vacances, les escapades les weekends, les soirées, le ski, merci.

Passons maintenant à la famille.

Merci tout d'abord à ma (grande) belle-famille pour tous les bons moments partagés. Merci particulièrement à vous, Dominique, pour votre écoute et votre accueil les vendredis soir. Merci de me faire sentir chez moi à Orsay.

Merci à toi Dorothee, ma seconde maman. Merci d'avoir toujours été là, aussi loin que je m'en souviens. Les weekends à Genève sont toujours des moments privilégiés où je me sens comme à la maison.

Maman, Papa, je ne sais par où commencer. Merci de m'avoir encouragée, poussée, consolée, écoutée, conseillée, rassurée ... J'aime l'idée que cette thèse soit à l'image de vous deux. Merci à toi Maman de m'avoir transmis le goût de l'enseignement, véritable bouffée d'oxygène pendant deux années. Merci à toi Papa de m'avoir transmis celui des sciences, d'avoir inlassablement répondu à mes questions depuis toute petite, et de m'avoir dit un jour que la curiosité était une grande qualité.

Merci à toi, mon p'tit frère. Pour avoir toujours été là pour moi, même lorsque nous n'étions pas sur le même continent. Pour avoir gardé ton âme d'enfant, pour toujours avoir une réponse à « Y a quoi à voir au ciné ? » et pour apporter un peu de culture, d'art et de fantaisie dans ma vie. Merci pour tout ce que tu es, qui complète ce que je ne suis pas.

Merci à tous les 4 pour votre soutien et votre amour inconditionnel.

Et enfin, merci à toi, Achille. Pour m'avoir soutenue, de loin d'abord, puis de beaucoup plus prêt (cinq portes, je n'en demandais pas tant !). Pour ton optimisme infailible, pour tes attentions, pour ta patience, pour ta force, et pour apporter tellement de surprises et de bonheur dans ma vie. Du froid canadien à la jungle indonésienne en passant par la savane africaine, ensemble, on a déjà vécu pas mal d'aventures. Et les plus belles restent à venir.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉAMBULE : ET VOUS, RÉSISTERIEZ-VOUS À LA TENTATION ?	16
ÉTAT DE L'ART	20
CHAPITRE 1	22
L'IMPULSIVITÉ, DU TRAIT DE PERSONNALITÉ À LA PATHOLOGIE	22
I. Un peu d'Histoire	22
A. De l'Antiquité au XVIII ^{ème} siècle.....	22
B. De la Psychologie aux Neurosciences	27
II. Les marqueurs comportementaux des différents types d'impulsivité	30
A. La notion de récompense	31
B. Les différents types d'impulsivité	33
C. Variabilités individuelles	46
III. Les troubles de l'impulsivité	48
A. Troubles de l'attention/hyperactivité.....	48
B. Syndrome de Gilles de la Tourette	50
C. Troubles du contrôle des impulsions	51
CHAPITRE 2	54
MODULATION DOPAMINERGIQUE DE L'IMPULSIVITÉ	54
I. Neurobiologie de la dopamine.....	54
A. Synthèse et métabolisme	54
B. Récepteurs dopaminergiques.....	57
C. Voies dopaminergiques	59
II. Traitements médicamenteux des troubles de l'impulsivité	60
A. Le Méthylphénidate - Ritaline®.....	61
B. Le Pramipexole – Sifrol®.....	63
C. L'Aripiprazole - Abilify®	66
III. Les autres neurotransmetteurs de l'impulsivité.....	68
A. La noradrénaline	68
B. La sérotonine	69

CHAPITRE 3.....	74
LE STRIATUM AU CŒUR DES CIRCUITS DE L'IMPULSIVITÉ.....	74
I. Les ganglions de la base : anatomie et fonctions	74
A. Organisation topographique des ganglions de la base.....	75
B. Organisation des ganglions de la base en voies directe, indirecte et hyperdirecte	81
C. Boucles sensorimotrices, associatives et limbiques	82
II. L'implication du striatum dans l'impulsivité	84
A. Du modèle rongeur	84
B. ... à l'être humain	87
OBJECTIFS DE TRAVAIL	92
TRAVAIL EXPÉRIMENTAL	98
CHAPITRE 4.....	106
RÔLE DU STRIATUM VENTRAL DANS LA DIMINUTION DE L'IMPULSIVITÉ DÉCISIONNELLE INDUITE PAR LE MÉTHYLPHÉNIDATE	106
I. Contexte de l'étude.....	106
II. Résultats principaux	107
III. Données supplémentaires	140
A. Effet comportemental après injections locales de Méthylphénidate dans le Putamen	140
B. Effets comportementaux induits par le Méthylphénidate dans la réalisation d'une tâche d'approche et d'évitement.....	141
CHAPITRE 5.....	144
RÔLE DU NOYAU CAUDÉ DANS L'AUGMENTATION DES CHOIX IMPULSIFS INDUITS PAR LE PRAMIPEXOLE	144
I. Contexte de l'étude.....	144
II. Résultats principaux	145
III. Données supplémentaires : l'Aripiprazole	174

DISCUSSION	174
CHAPITRE 6	178
UNE MODULATION DICHOTOMIQUE DE L'IMPULSIVITÉ	178
I. Le Méthylphénidate, un psychostimulant aux effets dose-dépendants	179
II. Le Pramipexole, un agoniste dopaminergique favorisant les comportements impulsifs.....	182
A. Rôle préférentiel du noyau caudé	182
B. Des choix impulsifs aux TCI.....	185
III. L'impulsivité décisionnelle : une balance entre deux systèmes	186
CONCLUSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES	192
RÉFÉRENCES	198
ANNEXE	222

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Quatre humeurs.....	23
Figure 2 : Théorie localisationniste.....	24
Figure 3 : Cas clinique de Phinéas Gage.....	25
Figure 4 : Échelle de Barrat.....	28
Figure 5 : Réactions comportementales à un stimulus sucré chez trois espèces différentes.....	32
Figure 6 : Classification de l'impulsivité et des tâches comportementales permettant d'en mesurer les différents marqueurs.....	34
Figure 7 : Tâche de réactions à un signal stop.....	35
Figure 8 : Tâche de Go/NoGo.....	36
Figure 9 : Tâche de réactions en séries à 4 choix.....	37
Figure 10 : Test du marshmallow.....	39
Figure 11 : Tâche de dévaluation temporelle.....	40
Figure 12 : Courbes de décision.....	41
Figure 13 : Dévaluation temporelle de la récompense de deux sujets.....	42
Figure 14 : Modèle exponentiel ou hyperbolique ?.....	43
Figure 15 : Tâche de dévaluation probabiliste.....	44
Figure 16 : Paradigmes utilisés chez le rongeur et chez l'humain pour étudier l'impulsivité.....	45
Figure 17 : Modèle de développement du cortex préfrontal et des régions limbiques.....	47
Figure 18 : Triade symptomatique des patients souffrant de TDAH.....	49
Figure 19 : Prévalence des TCI liés aux traitements dopaminergiques dans la maladie de Parkinson.....	51
Figure 20 : Synthèse de la dopamine.....	55
Figure 21 : Représentation schématique d'une synapse dopaminergique.....	56
Figure 22 : Répartition des récepteurs $D_{2/3}$ au sein du striatum marqué par le [^{11}C]-(+)-PHNO et le [^{11}C]-Raclopride.....	58
Figure 23 : Représentation schématique des voies de projections dopaminergiques.....	59
Figure 24 : Images TEP avec placebo ou administration de Méthylphénidate.....	62
Figure 25 : Occupation des $D_{2/3}$ par le PPX en Imagerie TEP.....	64
Figure 26 : Représentation schématique d'une synapse dopaminergique en situation physiologique (gauche), sous l'action du Méthylphénidate (milieu) et du Pramipexole (droite).	66
Figure 27: Modèle d'action de l'Aripiprazole dans la Schizophrénie.....	67
Figure 28 : Représentation schématique des ganglions de la base.....	75
Figure 29 : Coupes striatales chez le rat et chez le primate non-humain.....	77

Figure 30 : Connexions cortico–striatales	78
Figure 31: Anatomie comparée du striatum et des fonctions associées	79
Figure 32: Représentation schématique des voies directe, indirecte et hyperdirecte	81
Figure 33: Organisation anatomo-fonctionnelle des boucles associatives cortico-striatales	83
Figure 34 : Organisation topographique des circuits cortico-striataux associés aux multiples facettes de l’impulsivité	89
Figure 35 : Représentation schématique des sous-territoires du striatum et de leurs fonctions respectives	95
Figure 36 : Déroulement d’un essai de la tâche de dévaluation temporelle	101
Figure 37 : Design expérimental	104
Figure 38 : Exemple des performances d’un animal dans la tâche de dévaluation temporelle après injections intramusculaires de MPH à deux doses	107
Figure 39: Résultats TEP après injections intramusculaires de MPH à faibles et fortes doses.	109
Figure 40 : Courbes de décision après micro-injections de MPH dans le SV et dans le NC	110
Figure 41 : Injections locales de MPH dans le Putamen	140
Figure 42 : Tâche d'approche et d'évitement	141
Figure 43 : Performances d'un animal dans une tâche d'approche et d'évitement	142
Figure 44 : Performances d’un animal dans la tâche de dévaluation temporelle après injections intramusculaire de PPX	145
Figure 45 : Performances d'un animal après microinjection de PPX dans chacun des territoires du striatum	146
Figure 46 : Image TEP montrant le marquage de [¹¹ C]-raclopride après injection de PPX dans le noyau caudé	147
Figure 47 : Image TEP montrant le marquage de [¹¹ C]-raclopride après injection d’Aripiprazole	174
Figure 48: Effet induit par l'Aripiprazole sur les choix impulsifs	175
Figure 49 : Résumé des résultats	179
Figure 50 : Rôle du striatum ventral et du noyau caudé dans l'impulsivité décisionnelle à travers une modulation dopaminergique	190
Figure 51 : Schéma représentatif des connexions cortico-striatales	196

ABRÉVIATIONS

ATV : Aire tegmentale ventrale

COMT : Catéchol O-méthyltransférase

CPFl : Cortex préfrontal latéral

CPFm : Cortex préfrontal médian

DAT : Transporteur de la dopamine

GPe : Globus pallidus externe

GPi : Globus pallidus interne

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MAO : Monoamine oxydase

MPH : Méthylphénidate

NC : Noyau caudé

NST : Noyau sous-thalamique

PPX : Pramipexole

SNC : Substance noire compacte

SNr : Substance noire réticulée

SV : Striatum ventral

TCI : Troubles du contrôle des impulsions

TDAH : Trouble de l'attention/hyperactivité

TEP : Tomographie par émission de protons

“Por que no se acabe el cuento”

PRÉAMBULE : ET VOUS, RÉSISTERIEZ-VOUS À LA TENTATION ?

La notion d'impulsivité en tant que difficulté d'inhibition est l'un des plus vieux sujets qui soit. On la retrouve dans l'Odyssée d'Homère, où Ulysse s'attache au mât de son bateau pour résister à la tentation des Sirènes. Elle est également au cœur du mythe d'Orphée et Eurydice. Orphée, un jeune poète tomba éperdument amoureux d'Eurydice. Le jour de leur mariage, Eurydice posa malencontreusement son pied nu sur un serpent dont la morsure était venimeuse. Elle s'écroula instantanément et mourut. Fou de chagrin, Orphée se rendit aux Enfers dans l'espoir de la ramener. Hadès, l'impitoyable Dieu des morts, consentit à laisser partir Eurydice à une condition : tant qu'ils seraient dans le Royaume des morts, Orphée ne devrait pas regarder sa bien-aimée. Le poète accepta et se mit en marche en direction de la lumière du jour, suivi de son épouse. Lorsqu'il arriva enfin près du but, il ne put s'empêcher de se retourner, perdant Eurydice à tout jamais. Ce mythe illustre combien il est parfois difficile d'inhiber un comportement, même si le bénéfice à obtenir est grand. Dès lors, on peut se poser la question des caractéristiques biologiques, comportementales et évolutives de l'impulsivité.

La prise de décision est une composante essentielle de l'impulsivité, puisque prendre des décisions avantageuses représente un facteur important de la mise en place de comportements sociaux adéquats. Cependant, cela peut s'avérer difficile lorsque les options varient selon plusieurs dimensions, et notamment les dimensions temporelle et quantitative par exemple. En effet, la valeur, subjective, que nous attribuons à une récompense diminue avec le temps. Plus le délai pour l'obtenir est long, moins elle aura de valeur pour nous. Prenons un exemple. Si je vous offrais le choix entre obtenir 50 euros tout de suite et 100 euros dans un an, que feriez-vous ? D'un point de vue quantitatif, 100 euros est l'option la plus avantageuse. Pourtant, un certain nombre d'entre vous vont préférer les 50 euros immédiatement. Dans ce cas précis, la valeur subjective que vous accordez aux 50 euros est plus élevée que celle attribuée aux 100.

La dévaluation temporelle, qui caractérise ce phénomène également présent chez les singes, les rats et les pigeons, a un impact social et économique. Même la lutte contre le réchauffement climatique est liée à la dévaluation temporelle. La surproduction et notre mode de consommation actuel apportent tellement de bénéfices à court terme qu'il nous est difficile de changer de mode de vie alors même que notre avenir sur Terre est compromis.

Une dévaluation temporelle excessive va conduire à des choix impulsifs. Ce type d'impulsivité, que l'on qualifie d'impulsivité décisionnelle ou impulsivité de choix, est également un enjeu de santé publique. En effet, si l'impulsivité est un trait de caractère propre à chacun, c'est aussi un symptôme présent dans de nombreuses pathologies, telles que les troubles de l'attention et de l'hyperactivité, ou bien les troubles du contrôle des impulsions incluant des addictions comportementales comme le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs, etc. Connaître les mécanismes biologiques qui sous-tendent l'impulsivité est donc essentiel pour développer des traitements efficaces contre ces troubles du comportement.

Concernant les mécanismes neurobiologiques, nous savons que la dopamine joue un rôle clé, puisque des agents dopaminergiques sont utilisés comme traitement pour atténuer l'impulsivité et peuvent à l'inverse l'induire dans le cadre d'effets secondaires. La cible majeure de la dopamine étant le striatum, nous nous sommes intéressés à l'implication de cette structure cérébrale profonde dans les processus sous-jacents à l'impulsivité décisionnelle.

Dans une première partie, nous ferons l'état de l'art de l'impulsivité et de ses différents types. Après un bref historique, nous présenterons différentes tâches expérimentales qui permettent, aussi bien chez les animaux que chez les humains, d'évaluer les comportements impulsifs. Nous donnerons ensuite l'exemple de trois pathologies liées à l'impulsivité : les troubles de l'hyperactivité et de l'attention, le syndrome de Gilles de la Tourette et les troubles du contrôle des impulsions.

Dans le deuxième et le troisième chapitre, nous chercherons à déterminer les mécanismes neurobiologiques mis en jeu dans les comportements impulsifs. En particulier, nous expliquerons dans le chapitre 2 comment la dopamine module l'impulsivité, et nous présenterons les traitements dopaminergiques utilisés en clinique dans les pathologies précédemment mentionnées. La dopamine agissant principalement sur l'activité des ganglions de la base et du cortex, les circuits neuronaux de l'impulsivité, dont le striatum est une structure clé, constitueront le chapitre 3.

L'objectif étant d'étudier comment, au sein du striatum, les différents territoires que sont le noyau caudé, le striatum ventral et le putamen, sont impliqués dans l'impulsivité décisionnelle, nous présenterons dans les chapitres 4 et 5 le travail expérimental effectué chez le primate non-humain au cours de cette thèse.

Le premier article publié à l'issue de ce travail constituera le chapitre 4, et traite de l'implication du striatum ventral dans les effets thérapeutiques du Méthylphénidate, un traitement de première ligne des troubles de l'hyperactivité et de l'attention.

Dans le second article, présenté dans le chapitre 5, nous montrerons que le noyau caudé est quant à lui impliqué dans l'impulsivité de choix induite par le Pramipexole, un agoniste dopaminergique.

À la suite de ces deux articles, nous discuterons dans le chapitre 6 les résultats obtenus, et notamment du fait que la modulation dopaminergique de l'impulsivité décisionnelle apparaît comme dichotomique, selon le territoire striatal sur lequel les agents dopaminergiques agissent. Enfin, nous conclurons sur les apports de ce travail dans les avancées scientifiques, ainsi que des potentielles perspectives.

ÉTAT DE L'ART

CHAPITRE 1

L'impulsivité, du trait de personnalité à la pathologie

Dans ce chapitre, nous retracerons brièvement l'histoire de la définition de l'impulsivité. Tour à tour, médecins, philosophes, psychologues, théologiens, neuroscientifiques et économistes se sont penchés sur ces pulsions dites « animales », sans pour autant trouver de consensus sur sa définition. Si les études psychologiques ont décrit l'impulsivité en tant que trait de personnalité, nous verrons que l'apport plus récent des neurosciences a permis de mettre en évidence des marqueurs qui permettent de caractériser les différentes facettes de l'impulsivité. Ces marqueurs sont utilisés en recherche mais également en clinique car l'impulsivité, au-delà d'être un trait de caractère, est aussi un symptôme de pathologies neuropsychiatriques, et c'est ce que nous aborderons dans la dernière partie.

I. Un peu d'Histoire

A. De l'Antiquité au XVIII^{ème} siècle

Les humeurs d'Hippocrate

L'étude de l'impulsivité remonte à l'Antiquité avec Hippocrate, considéré comme l'un des pères de la médecine moderne. Il formule l'une des premières théories de la personnalité : la théorie des humeurs. Selon lui, la santé du corps et celle de l'âme résident dans l'équilibre de quatre humeurs – sang, phlegme, bile jaune et bile noire – et de quatre qualités physiques – chaud, froid, sec et humide.

Cette théorie, reprise par Galien, postule que l'excès de l'un de ces fluides induit quatre tempéraments : la bile jaune est associée à un caractère colérique, plutôt enclin à la violence ; la bile noire à un caractère mélancolique et anxieux ; le sang à un caractère chaleureux et jovial ; et le phlegme à un caractère flegmatique, calme et imperturbable (Figure 1).

Les individus à tempérament colérique sont enclins à l'impulsivité ainsi qu'à l'agressivité, et sont opposés aux individus à tempérament flegmatique, qui se contrôlent mieux, sont lents et paresseux. Ces types de personnalités sont intrinsèques mais peuvent être influencés par des facteurs extérieurs tels que le climat ou le régime alimentaire. Ainsi, des remèdes découlent de ce modèle et au « colérique » on déconseillera la chaleur du vin, surtout pendant l'été, saison durant laquelle la bile jaune, sèche et chaude, domine. Cette théorie va perdurer bien au-delà de l'Antiquité pour laisser place, au début du XX^{ème} siècle à la théorie cellulaire, qui postule que la cellule est l'élément à considérer pour étudier les phénomènes « normaux » et pathologiques.



Figure 1 : Quatre humeurs

Illustration tirée du livre de l'Alchimie par Thurn-Heisser, Leipzig, Allemagne (1574), représentant l'opposition des quatre tempéraments de la théorie humorale d'Hippocrate, reprise par Galien.

La Phrénologie, ou l'étude de l'esprit

À la fin du XIX^{ème}, d'autres théories sur les personnalités émergent. Développée par Franz Joseph Gall (1846), la Phrénologie est l'une des plus connues. Elle avance l'hypothèse que le cerveau humain est le siège du caractère, des émotions et de l'intelligence. Selon Gall, les aptitudes intellectuelles et affectives sont localisées dans des régions cérébrales bien précises, et qui, selon leur importance, peuvent engendrer des déformations de la boîte crânienne. La personnalité d'un individu dépendrait donc de la forme de son crâne et en mesurant la taille des différents os de ce dernier, il serait possible d'en déduire l'étendue de ses « capacités internes ».

Bien que cette théorie localisationniste ait vite été discréditée, Gall est l'un des premiers à avoir postulé que certaines régions du cerveau avaient des fonctions spécifiques. Spurzheim, collaborateur de Gall, proposa une série de 35 facultés fondamentales de l'esprit, situées dans des régions bien particulières (Figure 2). Certaines d'entre elles sont associées à l'impulsivité, comme la notion d'autodestruction ou celle de la précaution.

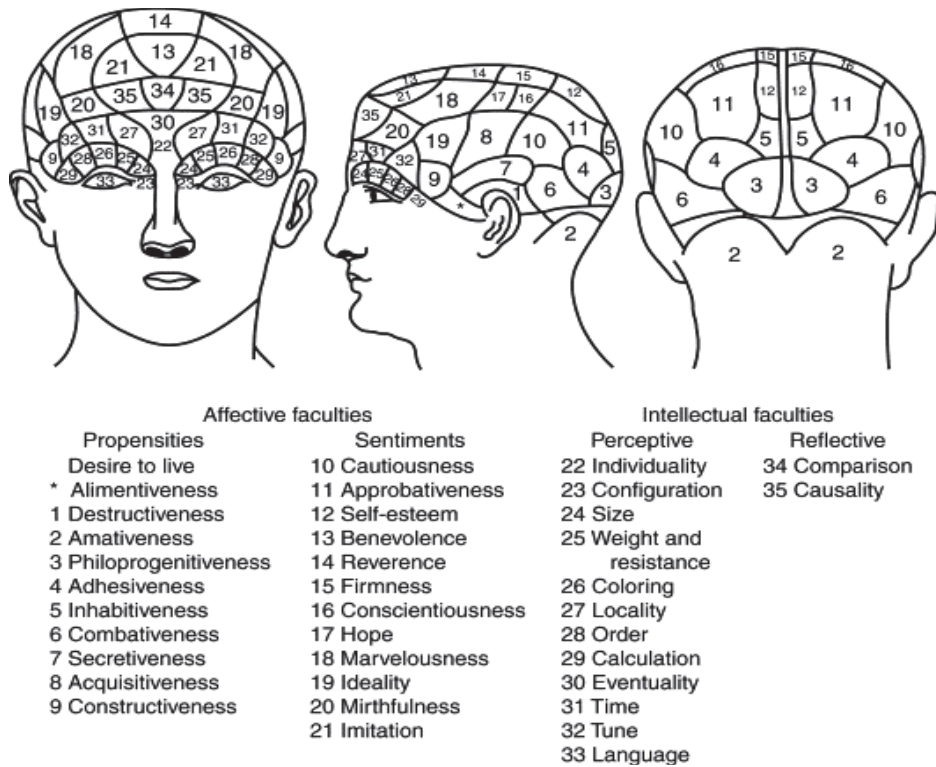


Figure 2 : Théorie localisationniste

Illustration tirée du livre « *History of Experimental Psychology* », de Spurzheim (1834) représentant la localisation des différentes facultés émotionnelles et intellectuelles.

L'idée que « régions et fonctions » sont liées au sein du cerveau va être confirmée par Paul Broca en 1861, puis par Wernicke, et tous deux vont mettre en évidence les aires cérébrales impliquées dans le langage.

Quelques années plus tard, David Ferrier, va présenter le cas du tristement célèbre Phinéas Gage, corroborant cette théorie. Phinéas Gage est un jeune homme de 25 ans connu pour avoir survécu à une explosion ayant propulsé une barre à mine (un mètre de long pour 3 cm d'épaisseur) à travers son crâne. Sonné sur le coup, il fut capable de marcher une heure après l'accident. Gage était décrit comme étant d'une « intelligence moyenne, travailleur et fiable. Il était énergique et persévérant dans l'exécution de ses plans d'opération ». Mais, après l'accident, son comportement se modifia radicalement : « pour ainsi dire, l'équilibre entre ses facultés intellectuelles et ses instincts animaux semblait avoir été détruit. Il est devenu coléreux, irrévérencieux, [...] entrant en conflit avec ses désirs, parfois pernicieusement obstiné quoique capricieux et versatile, projetant de nombreux plans d'opération qui ne sont pas sitôt établis qu'ils sont abandonnés pour d'autres. Enfant dans ses capacités intellectuelles et ses



Figure 3 : Cas clinique de Phinéas Gage

À gauche, daguerréotype représentant Phinéas Gage avec la barre à mine. À droite, reconstruction en 3D du cerveau de Phinéas Gage réalisée à l'Université de l'Iowa, montrant la localisation de la barre à mine dans le cortex préfrontal.

manifestations, il a les passions animales d'un homme brutal » (traduction d'un texte de John Harlow). On retiendra ici la notion de perte d'intelligence, de capacité de planification et de réflexion. Ce cas de lésion du cortex préfrontal orbitaire (Figure 3) permettra plus tard, d'établir le rôle de cette structure dans les comportements impulsifs.

La monomanie incendiaire d'Esquirol

La psychiatrie, qui étudie les maladies mentales, est une discipline faisant son apparition fin XVIII^{ème}, début du XIX^{ème} siècle. L'un de ses fondateurs, Esquirol, va décrire ce qui sera considéré plus tard comme les Troubles du Contrôle des Impulsions (TCI). Il parle de monomanie, comme étant « des affections cérébrales chroniques, sans fièvres, caractérisées par une lésion partielle de l'intelligence, des affections ou de la volonté »

(Traité des maladies mentales, 1838). Il continue plus loin : « Tantôt la volonté est lésée : le malade, hors des voies ordinaires, est entraîné à des actes que la raison ou le sentiment ne déterminent pas, que la conscience réproouve, que la conscience n'a plus la force de réprimer ; les actions sont involontaires, instinctives, irrésistibles ». On retrouve ici la notion d'impossibilité de contrôler un comportement, que l'on constatait dans le cas de Phinéas Gage. Esquirol est par ailleurs le premier à décrire la pyromanie – qu'il appelle monomanie incendiaire – caractérisée par un désir instinctif de mettre le feu, classée aujourd'hui comme TCI dans le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, American Psychiatric Association, 2013).

Les pulsions de Sigmund Freud

L'une des théories les plus influentes sur la personnalité incluant la notion d'impulsivité nous vient de la psychanalyse au début du XX^{ème} siècle. Freud définit les pulsions comme étant un produit du plaisir confronté au principe de réalité. Les pulsions répondent à un besoin impérieux et ont pour unique but la satisfaction immédiate. Le principe de réalité reflète la capacité à retarder ou annuler ces pulsions. Cette dichotomie est toujours présente dans les théories neurobiologiques actuelles, dans lesquelles le principe de plaisir serait régi par le système de récompense, tandis que le principe de réalité nous viendrait des fonctions exécutives et du contrôle inhibiteur, le déséquilibre de ces deux pôles entraînant des comportements impulsifs. Freud, Kraepelin and Bleuler réfèrent en fait tous aux TCI. Pour Kraepelin, il s'agit de comportements, sans motif apparent, allant à l'encontre de la volonté. Ils apparaissent brutalement, sont exécutés rapidement et ne sont pas prémédités. A la notion de volonté déjà mentionnée, s'ajoutent ici celles de non réflexion et de précipitation, qui sont toujours décrites dans la littérature moderne et reprises dans les définitions plus récentes.

B. De la Psychologie aux Neurosciences

Modèles de personnalité

L'impulsivité constitue le critère diagnostique le plus fréquemment mentionné dans le DSM-V. C'est un trait multidimensionnel sous-tendu par une pluralité de mécanismes cognitifs, affectifs et motivationnels.

L'impulsivité a été intégrée dans les modèles dominants de la personnalité. Le psychologue Hans Eysenck propose un modèle comportant trois facettes : (i) le névrosisme, caractérisé par l'instabilité émotionnelle, l'anxiété ou la dépression ; (ii) l'extraversion-introversion qui renvoie à la propension aux émotions positives, à la sociabilité ou la recherche de sensations fortes et (iii) le psychoticisme, correspondant à une forte impulsivité, une faible empathie et une tendance à l'agressivité. Il met au point un questionnaire permettant d'évaluer ces trois dimensions. Pour Eysenck, l'impulsivité renvoie à la tendance à ne pas réfléchir avant de prendre une décision.

Une variante intéressante du modèle d'Eysenck a été proposée par Jeffrey Gray. D'après sa théorie, la personnalité résulte d'interactions entre deux systèmes motivationnels qui déterminent un comportement : un système de comportement d'approche, et un système d'inhibition comportementale. Le système d'approche serait sensible à la récompense et l'extraversion, l'impulsivité et la recherche de sensation seraient associées à ce système. Au contraire, le système inhibiteur serait sensible aux punitions. Il va jusqu'à proposer une explication biologique, en suggérant que la dopamine serait le neurotransmetteur impliqué dans le comportement d'approche et la sérotonine dans celui de l'évitement (Grant and Potenza, 2012).

Les échelles de l'impulsivité

Ces différentes théories vont conduire le psychologue le plus cité sur le sujet, Ernest Barratt, à formuler une théorie générale sur l'impulsivité intégrant les facteurs cognitifs, comportementaux, environnementaux et biologiques. Ses recherches sur plus de quarante années ont considérablement fait progresser la conceptualisation de l'impulsivité ainsi que les instruments permettant son évaluation. Il utilise aussi bien des

questionnaires que des mesures comportementales et biologiques, et pense que l'impulsivité est un déficit du « tempo cognitif ».

Selon lui, un haut niveau d'impulsivité favoriserait la propension à agir sans réflexion préalable (impulsivité non planifiée), susciterait l'incapacité à inhiber un comportement (impulsivité motrice) et induirait des difficultés de concentration (impulsivité attentionnelle). Il met au point une échelle de mesure comprenant 30 items « *The Barratt Impulsiveness Scale* », actualisée depuis lors, mais toujours utilisée (Figure 4) (Stanford *et al.*, 2009).

Directions: People differ in the ways they act and think in different situations. This is a test to measure some of the ways in which you act and think. Read each statement and put an X on the appropriate circle on the right side of this page. Do not spend too much time on any statement. Answer quickly and honestly

	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Rarely/Never	Occasionally	Often	Almost Always/Always
1 I plan tasks carefully.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 I do things without thinking.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 I make-up my mind quickly.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 I am happy-go-lucky.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 I don't "pay attention."	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 I have "racing" thoughts.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 I plan trips well ahead of time.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 I am self controlled.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 I concentrate easily.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 I save regularly.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11 I "squirm" at plays or lectures.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 I am a careful thinker.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 I plan for job security.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 I say things without thinking.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 I like to think about complex problems.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 I change jobs.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 I act "on impulse."	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 I get easily bored when solving thought problems.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 I act on the spur of the moment.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 I am a steady thinker.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21 I change residences.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22 I buy things on impulse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23 I can only think about one thing at a time.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24 I change hobbies.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 I spend or charge more than I earn.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26 I often have extraneous thoughts when thinking.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27 I am more interested in the present than the future.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28 I am restless at the theater or lectures.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29 I like puzzles.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30 I am future oriented.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figure 4 : Échelle de Barrat

Échelle établie en 1959 par Ernest Barrat dans le but d'évaluer le niveau d'impulsivité.

À la fin de sa carrière, il définit l'impulsivité comme « une prédisposition à des réactions rapides et non planifiées à des stimuli internes ou externes, sans égard pour de

potentielles conséquences négatives » (Moeller *et al.*, 2001). Dans cette définition, nous retrouvons tous les aspects de l'impulsivité décrits précédemment.

Aujourd'hui, le modèle de l'impulsivité le plus utilisé en psychologie est celui proposé par Whiteside et Lynam en 2001 qui mettent en avant quatre aspects principaux : l'urgence, la persévérance, la préméditation et la recherche de sensations.

Ils ont mis au point une échelle de mesure basée sur ces traits, comprenant 45 items, nommée UPPS (*Urgency – lack of Premeditation - lack of Perseveration – Sensation seeking*). Tous les aspects de la définition de Barrat sont repris, et d'autres ont été ajoutée, rendant cette échelle plus complète (Billieux and Linden, 2014).

- **L'urgence** fait référence à des réactions rapides, précipitées, elle est évaluée avec des items du type « Quand je suis contrarié·e, j'agis souvent sans réfléchir ». L'urgence serait la conséquence des difficultés à inhiber un comportement, et proviendrait donc de désordres du contrôle exécutif. De plus, ces difficultés d'inhibition pourraient être potentialisées par la présence d'un contexte émotionnel.

- **La persévérance** est définie comme la capacité à rester concentré sur une tâche pouvant être difficile et ennuyeuse. Elle est mesurée avec des items tels que « Je me concentre facilement » ou « Je préfère généralement mener les choses jusqu'au bout ». Les personnes ayant des bas niveaux de persévérance présentent des difficultés attentionnelles. Cette notion est liée aux aspects motivationnels et mettent en jeu la mémoire de travail.

- **La préméditation** se réfère au fait de réfléchir aux conséquences de ses actes avant de prendre une décision. Elle est mesurée grâce aux items de type « Avant de me décider, je considère tous les avantages et les inconvénients ». Cet aspect implique les processus de prise de décision et des processus exécutifs tels que la planification.

- **La recherche de sensations** se caractérise par une tendance à rechercher l'excitation et l'aventure. Elle est évaluée grâce à des items du type « Je recherche généralement des expériences et sensations nouvelles et excitantes ». Les personnes présentant un score élevé auraient d'avantage tendance à prendre des risques. Elle met en jeu des processus motivationnels et découlerait d'une prédominance des conduites d'approches plutôt que d'évitement, ainsi que d'une sensibilité plus importante aux récompenses qu'aux punitions.

L'apport des neurosciences

Ce bref historique nous a permis de mettre en exergue la complexité de l'impulsivité et ses dimensions multiples. Les nombreux travaux sur le sujet ont permis d'établir différentes dimensions des comportements impulsifs. D'un point de vue psychologique, nous avons vu que l'impulsivité était un trait de personnalité bien conceptualisé. Même si certains ont avancé des hypothèses biologiques, les limites de la psychologie font que ces modèles ne disent rien des mécanismes cérébraux sous-jacents. En ce sens, les neurosciences ont eu un apport considérable dans le domaine. D'une part, elles ont permis, grâce à des modèles animaux et aux techniques d'imagerie médicale entre autres, de déterminer les réseaux neurobiologiques impliqués dans les comportements impulsifs. D'autre part, ces connaissances ont été essentielles dans le développement de traitements des troubles de l'impulsivité, car si l'impulsivité est un trait de personnalité, elle peut devenir un symptôme très handicapant lorsqu'elle est excessive. Caractériser les différents types d'impulsivité est donc primordial pour déterminer les mécanismes qui les sous-tendent.

II. Les marqueurs comportementaux des différents types d'impulsivité

Nous avons vu que l'impulsivité incluait un défaut de contrôle de réponse, une sensibilité particulière à la récompense et au délai, peu de planification et une prise de risques excessive. Mais être impatient, est-ce la même chose que prendre des risques ? La réponse est évidemment non : les différentes formes d'impulsivité sont dissociables d'un point de vue comportemental, neurobiologique et clinique.

En clinique, l'impulsivité est souvent mesurée à l'aide de l'échelle de Barratt. Bien que cette échelle soit très utilisée, elle présente le désavantage d'être subjective car le sujet répond pour lui-même. C'est pourquoi des tâches comportementales ont été développées permettant de mettre en évidence de manière plus objective les différentes dimensions de l'impulsivité. Il faut souligner que ces tâches existent également chez les animaux, ces derniers ayant tout comme les êtres humains, des comportements plus ou

moins impulsifs. Par ailleurs, ces paradigmes qui permettent de mesurer les différents marqueurs de l'impulsivité, permettent aussi d'étudier les différences inter-individuelles puisque l'impulsivité de chaque individu va dépendre de sa sensibilité à différents paramètres, du contexte, de la nature de la récompense, de son âge, etc.

A. La notion de récompense

Le principe d'une tâche comportementale est de mesurer les actions d'individus dans différents contextes, avec différents buts. Généralement, pour motiver les individus à réaliser ces tâches, les chercheurs utilisent des récompenses. Faisons un aparté sur cette notion.

La récompense est quelque chose qui nous procure du plaisir. Il peut s'agir de chocolat, d'argent, de sexe, de pouvoir, ou même d'un extrait musical. Il est difficile de trouver une définition exacte, mais la récompense peut être envisagée selon deux points de vue. On peut la considérer comme un objet particulier que l'on reçoit lorsque l'on a fait quelque chose de bien. Dans ce cas, la récompense sert de renforcement positif sur le comportement en question. La deuxième considération est liée au sentiment de plaisir : le comportement en lui-même est récompensant. Vous faites quelque chose parce que le faire vous procure du plaisir, c'est la fonction hédonique de la récompense. Ces deux visions sont en réalité complémentaires (Schultz, 2006).

Il existe trois composantes de la récompense. La première est le **plaisir** subjectif apporté par la récompense (« *liking* » en anglais). Ce plaisir peut être évalué de manière objective, en mesurant les réactions comportementales. Par exemple, le goût sucré induit des expressions faciales particulières comme la protrusion de la langue, tandis qu'un élément amer va provoquer une grimace de dégoût. De manière intéressante, ces expressions faciales instinctives se retrouvent aussi bien chez le nouveau-né humain, le singe et le rongeur (Figure 5) (Berridge and Robinson, 2003).



Figure 5 : Réactions comportementales à un stimulus sucré chez trois espèces différentes

Les expressions faciales observées en réactions à un stimulus sucré sont homologues entre un nouveau-né humain, un orang-outan et un rat. Illustration tirée de l'article « *Parsing rewards* » de Berridge & Robinson (2003).

La deuxième composante est celle de l'**apprentissage** (« *learning* »). Celui-ci est nécessaire pour être capable de prédire l'arrivée d'une récompense. Le sujet va associer le comportement réalisé à l'obtention de cette récompense et va s'en souvenir. Il saura alors que s'il réalise de nouveau ce comportement, il obtiendra de nouveau une récompense. C'est ce qu'on appelle le conditionnement (Skinner, 1950; Berridge and Robinson, 2003).

La troisième et dernière composante est celle de la **motivation** (« *wanting* »). Les récompenses sont rarement obtenues passivement, elles demandent le plus souvent qu'un comportement soit initié pour l'obtenir. On parle de comportement dirigé vers un but. Dans ce contexte, le but de l'action (obtenir du jus pour apaiser ma soif par exemple), servira de renforçateur lorsque la récompense est obtenue pour favoriser les processus motivationnels et comportementaux ayant produit le comportement adapté au besoin. Le conditionnement opérant repose sur ce principe.

Par ailleurs, il existe plusieurs types de récompense. On distingue généralement des récompenses primaires et secondaires. Les récompenses primaires regroupent la nourriture, la boisson et le sexe, c'est-à-dire des éléments indispensables à la survie. Ces récompenses sont partagées par toutes les espèces animales. Les récompenses secondaires quant à elles sont plus abstraites et nécessitent donc un cerveau assez évolué. Il s'agit d'argent, de pouvoir, d'altruisme, d'arts, etc... Ces récompenses sont propres à l'être humain. Cette dissociation est essentielle dès lors que l'on s'intéresse au conditionnement opérant, car les récompenses utilisées comme élément motivant chez l'animal et chez l'humain sont généralement différentes : il s'agira plutôt de nourriture

ou de boisson sucrée chez les animaux, tandis que les récompenses chez l'humain seront le plus souvent monétaires.

Les récompenses décrites jusqu'ici ont des propriétés appétitives et contribuent au renforcement positif, c'est-à-dire que leur utilisation va conduire à la répétition du comportement engendré qui a mené à l'obtention de cette récompense. À l'inverse, certains stimuli sont perçus comme aversifs, et vont être considérés comme des renforçateurs négatifs dans les tâches comportementales. L'utilisation de ce type de stimuli va entraîner une diminution du comportement qui aura conduit à cet événement, ou à la mise en place d'un comportement d'évitement pour ne pas subir l'évènement aversif.

La récompense est donc l'élément motivant qui va conduire au but de l'action au cœur de la réalisation des tâches comportementales. Dans le cadre de cette thèse, nous parlerons principalement de récompenses appétitives car nous avons utilisé du jus de pomme, autrement dit un élément sucré, dans notre paradigme expérimental.

B. Les différents types d'impulsivité

Nous avons vu que l'impulsivité avait plusieurs composantes. Pour reprendre la définition proposée par Durana & Barnes en 1993, reprise par Dalley et Robbins, il s'agit « **d'actions peu réfléchies, exprimées prématurément, potentiellement risquées, inappropriées à la situation et sans prise en compte des conséquences négatives** ». À partir de ces composantes, deux grands types d'impulsivité sont reconnus dans la littérature : l'impulsivité de réponse ou d'action, et l'impulsivité décisionnelle ou de choix. Même si cette classification peut être différente selon les auteurs, nous avons pris le parti de présenter les tâches comportementales qui mettaient en évidence les marqueurs de l'impulsivité suivant cette classification, largement basée sur les recherches de l'équipe de Trevor Robbins (Figure 6).

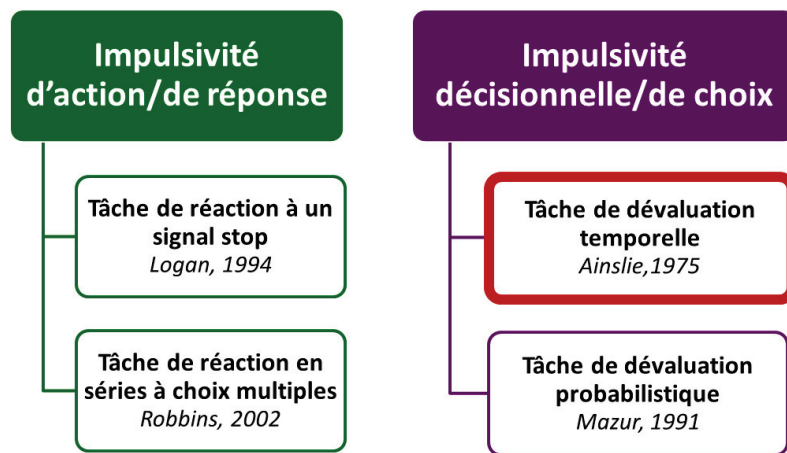


Figure 6 : Classification de l'impulsivité et des tâches comportementales permettant d'en mesurer les différents marqueurs

L'impulsivité de réponse est le reflet d'un défaut de contrôle de l'inhibition motrice, mesurée principalement dans deux tâches. La première est la tâche de réactions à un signal stop, qui met en évidence la capacité d'arrêter un mouvement déjà initié et donc implique une dimension motrice. Nous présenterons également une variante de ce paradigme qui est la tâche de de Go/NoGo. La seconde est la tâche de réactions en séries à choix multiples, qui visent à étudier l'impulsivité d'attente (« *waiting impulsivity* » en anglais), dans laquelle on mesure la capacité d'un sujet à attendre l'apparition d'un signal avant de répondre, et donc à inhiber son action.

L'autre grand type d'impulsivité est cognitif et met en jeu la prise de décision, processus par lequel le sujet 1) développe des préférences, 2) sélectionne et exécute des actions, et 3) évalue les conséquences de son choix. L'impulsivité décisionnelle, ou impulsivité de choix, se base sur la valeur subjective attribuée à une récompense liée à un aspect temporel, mesurée dans les tâches de dévaluation temporelle (tâche utilisée dans le travail expérimental de cette thèse), ou à un aspect de prise de risques, dans des tâches de dévaluation probabiliste.

Impulsivité de réponse motrice

▪ **Tâche de réactions à un signal stop**

Cette tâche (« *Stop-signal reaction time task* » en anglais), a pour objectif d'évaluer la capacité à inhiber un comportement déjà initié et ainsi, d'identifier des défauts du contrôle inhibiteur (Logan *et al.*, 1984; Aron, 2011). La consigne est simple : le sujet doit appuyer le plus rapidement possible sur la flèche du haut lorsqu'un signal « GO » apparaît à l'écran. Dans un certain nombre d'essais, un signal « STOP » s'affiche à la place du signal « GO », indiquant au sujet qu'il doit arrêter son action (Figure 7).



Figure 7 : Tâche de réactions à un signal stop

Décours d'un essai de la tâche de réactions à un signal stop permettant de mesurer l'impulsivité d'action. Dans cette tâche, le sujet doit attendre l'apparition d'un signal GO pour répondre et appuyer sur la flèche du haut, et doit inhiber cette action si un signal STOP intervient.

La présentation de ce signal peut arriver à différents délais du signal « GO », et il a été montré que plus le signal « STOP » intervenait tardivement dans l'essai, plus il était difficile d'inhiber le mouvement en cours (Logan *et al.*, 1984; Aron, 2011). Dans cette tâche, on mesure le temps que met le sujet à répondre après l'apparition du signal « GO », ainsi que le temps qu'il met pour arrêter son action lors de l'apparition du signal « STOP » (temps de latence des processus inhibiteurs).

Ce paradigme, dont il existe plusieurs variantes, est à la fois utilisé chez l'humain, pour les Troubles de l'hyperactivité et de l'attention (TDAH) par exemple (Aron *et al.*, 2003), et chez l'animal (Eagle and Robbins, 2003*b*; Pasquereau and Turner, 2017).

▪ **Tâche de Go/NoGo**

Si la tâche de réactions à un signal stop permet d'évaluer la capacité d'inhiber un mouvement ou une action dont la préparation est déjà amorcée, la tâche de Go/NoGo mesure la capacité d'initier ou non un mouvement. Ce modèle existe chez l'animal (Schultz *et al.*, 1992; Tremblay and Schultz, 2000) et chez l'humain (Picton *et al.*, 2007).

On demande au participant d'appuyer le plus rapidement possible sur une cible après un signal « GO » et dans un petit nombre d'essais, c'est un signal « No GO » qui est présenté. Le sujet doit alors s'empêcher de toucher la cible (Figure 8). Le principal type d'erreur rencontré dans cette tâche est appelé commission, c'est-à-dire que le sujet initie son action alors qu'il ne devrait pas. Les commissions peuvent également être le marqueur d'une inattention. En psychologie, la notion d'inattention est associée à la persévérance du sujet pour effectuer une tâche malgré la fatigue ou l'ennui qu'elle génère, et constitue donc une des dimensions de l'impulsivité mesurée par cette tâche.



Figure 8 : Tâche de Go/NoGo

Le sujet doit appuyer sur la flèche du haut lorsque le signal « GO » apparaît à l'écran, et laisser son doigt sur la barre espace lorsque c'est le signal « No GO » qui est présenté.

Dans la tâche de réactions à un signal stop, les sujets sont mis dans un mode proactif, de par la fréquence des essais GO qui est plus grande que celle des essais STOP. Les sujets sont donc amenés vers une stratégie de préparation d'un mouvement à chaque essai, et le sujet doit inhiber cette préparation si le signal STOP apparaît. On parle alors d'inhibition motrice. Dans la tâche de Go/NoGo, l'inhibition de l'action est moins présente puisque le sujet attend de voir l'instruction pour savoir s'il doit initier ou non le mouvement à exécuter. On parle plutôt de sélection de l'action.

Impulsivité d'attente

- **Tâche de réactions en séries à choix multiples**

Le contrôle de l'inhibition de réponse peut également être évalué avec la tâche de réactions en séries à 4 ou 5 choix, en anglais « *4/5-choice serial reaction time task* ». L'avantage de cette tâche est qu'elle permet de dissocier les erreurs attentionnelles de la tâche de Go/NoGo des erreurs dues à un mauvais contrôle inhibiteur.

Ce paradigme a été développé dans le but d'étudier la nature de l'impulsivité des patients souffrant de TDAH et notamment concernant l'aspect attentionnel (Carli *et al.*, 1983; Robbins, 2002). Dans cette tâche, les sujets sont entraînés à détecter un signal qui va leur indiquer où ils doivent diriger leur action pour obtenir de la nourriture (il y a cinq possibilités de choix chez le rongeur). La capacité attentionnelle est mesurée avec les commissions, c'est-à-dire lorsque le sujet se trompe de cible, et les omissions quand il ne répond pas. S'il répond avant que le signal apparaisse, il commet ce qu'on appelle une réponse prématurée. Ce marqueur comportemental nous permet d'évaluer la composante impulsive liée à l'incapacité d'inhiber une action. En psychologie, on va rapprocher ce type d'impulsivité de la notion d'urgence puisque la réponse sera précipitée.

Cette tâche a également été développée chez l'humain (la différence étant le nombre de cibles, 4) sous forme de « *4-choice Serial Reaction Time Task* », chez des patients sains pour étudier l'implication de la sérotonine dans ce type d'impulsivité (Worbe *et al.*, 2014), et chez des patients souffrant d'addiction ou de troubles du comportement alimentaire (Voon, 2014) (Figure 9).

Bien que les tâches de réactions en séries à choix multiples et de réactions à un signal stop évaluent toutes le contrôle inhibiteur, Trevor Robbins postule que les circuits neuronaux sous-jacents de la première sont plus proches de ceux impliqués dans la dévaluation temporelle (présentée plus bas) que ceux de la seconde. Il fait d'ailleurs la différence entre les notions de « *waiting impulsivity* » et « *stopping impulsivity* ». Dans le premier cas, on mesure l'inhibition d'une action, et dans l'autre cas, une annulation. Bien que Robbins regroupe la dévaluation temporelle et la tâche de réactions en série sous le terme de « *waiting impulsivity* », nous avons choisi de traiter la dévaluation temporelle à part, en parlant d'impulsivité décisionnelle, puisque nous considérons que

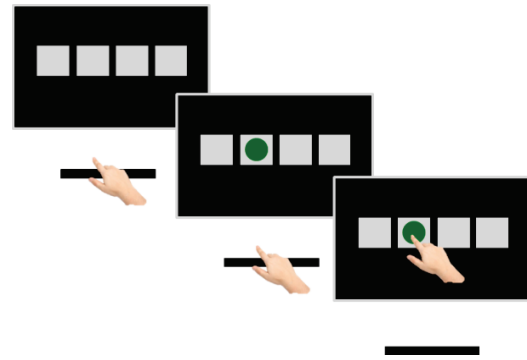


Figure 9 : Tâche de réactions en séries à 4 choix

Tâche permettant de mesurer la capacité du sujet à attendre l'apparition d'un signal avant de diriger son action et toucher la cible dans laquelle ce signal est apparu. Chez l'humain, le signal peut apparaître à 4 endroits différents, 5 chez le rongeur.

d'un point de vue comportemental et psychologique, attendre pour réaliser une action est différent d'attendre pour obtenir une récompense.

Cet aparté nous montre bien qu'il n'y a pas de consensus établi sur la classification des différents types d'impulsivité et qu'elle dépend du point de vue duquel on se place.

Impulsivité décisionnelle

La deuxième grande dimension de l'impulsivité repose sur notre capacité à faire des choix de manière adaptée. Prendre des décisions avantageuses représente un facteur important de la mise en place de comportements sociaux adéquats. Les choix sont relativement simples quand l'option ne dépend que d'un seul paramètre. Les individus, humains ou animaux, préfèrent unanimement une grande quantité de récompense à une petite. Pour une même quantité, ils la préfèrent tout de suite à plus tard. Ils préfèrent également l'option qui engendre le moins d'effort, et celle qui comprend le moins de risque. Les sujets cherchent toujours à maximiser les gains en minimisant les coûts. Ainsi, le temps d'attente, l'effort (cognitif ou physique), la prise de risques sont des facteurs importants dans l'orientation de la décision. Cependant, les choses se compliquent lorsque le choix dépend de plusieurs dimensions, la quantité de récompense et le délai à attendre pour l'obtenir par exemple. Que choisir entre une petite récompense disponible immédiatement et une grande récompense obtenue seulement après un délai d'attente ? Ce dilemme est l'essence même de la dévaluation temporelle qui se caractérise par le fait qu'humains et animaux attribuent moins de valeur à une récompense si cette dernière n'est disponible qu'après un certain temps.

Lorsque nous prenons une décision, notre capacité de prédiction nous permet d'anticiper les conséquences positives (bénéfices) et négatives (coûts) engendrées par celle-ci. Prenons l'exemple du préambule, dans lequel j'avais le choix entre 50 euros tout de suite ou 100 euros dans un mois et admettons que je veuille m'offrir une place de concert qui aura lieu dans deux semaines. Si je choisis l'option des 50 euros immédiats, je peux aller au concert (bénéfice) mais je perds la possibilité de m'offrir quelque chose d'une plus grande valeur monétaire (coût). À l'inverse, si je choisis les 100 euros dans un mois, je peux m'offrir un billet d'avion (bénéfice) mais je ne peux pas aller au concert (coût). De manière consciente ou non, nos choix se font toujours sur la base de

ce rapport coût/bénéfice, et globalement, l'attente représente un coût pour la plupart des êtres vivants. Dans la nature, la dévaluation temporelle est souvent liée à l'incertitude et à la prise de risques. Dans les environnements contrôlés, comme les tâches comportementales réalisées en laboratoire où il n'y a pas d'incertitude quant à l'évènement si le sujet réalise correctement la tâche, la dévaluation est due au coût que représente l'attente.

Au-delà de l'aspect économique, l'enjeu sociétal de la dévaluation temporelle a été mis en évidence par l'équipe de Walter Mischel dans les années 1980 avec le très connu « Test du marshmallow ». Le but de cette expérience est de tester la capacité d'enfants à différer l'obtention d'une récompense. L'enfant est placé devant une table où se trouve un marshmallow. On l'informe alors que s'il attend quinze minutes, il aura droit à deux marshmallows. Ensuite, l'expérimentateur sort de la pièce laissant le sujet seul face à ce choix cornélien. Les enfants adoptent alors différentes stratégies pour résister à l'envie de manger le bonbon : certains ne le regardent pas, d'autres le sentent et le touchent, d'autres en mangent juste un bout. Sur 500 enfants testés, deux tiers succombent à la tentation en préférant le gain immédiat (Figure 10).

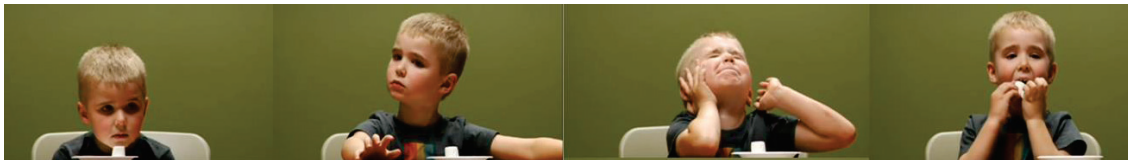


Figure 10 : Test du marshmallow

Paradigme mis en place par Walter Mischel dans le but de mesurer la capacité d'attendre pour obtenir une récompense. On place un marshmallow devant un enfant et on lui demande d'attendre quinze minutes avant de le manger s'il en veut un deuxième. Illustration tirée de la vidéo « *The marshmallow test* ».

Dépendante de la personnalité des enfants, cette expérience avait pour but d'étudier si la patience et le contrôle de soi étaient gages de réussite sociale et professionnelle. Les chercheurs ont ainsi établi une corrélation : les enfants ayant attendu les quinze minutes pour avoir le deuxième marshmallow avaient tendance à être plus attentifs, étaient capables de mieux se concentrer, et avaient de meilleures capacités organisationnelles plus tard (Mischel *et al.*, 1989). Cependant, une étude plus récente a reproduit l'expérience sur un plus grand échantillon et a réfuté les résultats. Ils ont effectivement trouvé une corrélation (très faible) entre la capacité à différer une récompense étant

jeune et une meilleure réussite sociale à l'adolescence, mais celle-ci n'était pas linéaire et semblait dépendre d'autres paramètres (Watts *et al.*, 2018).

▪ Tâche de dévaluation temporelle

La difficulté à différer une récompense a été mise en évidence chez les animaux grâce aux comportementalistes dans les années 60. D'une dévaluation temporelle excessive dérive les choix impulsifs et Evenden a d'ailleurs été l'un des premiers à considérer cette forme d'impulsivité comme une forme d'impulsivité à part entière (Evenden, 1999). Pour évaluer l'impulsivité de choix, les chercheurs utilisent des tâches dites de « *delay discounting* » ou « *temporal discounting* », dans lesquelles humains et animaux choisissent entre une petite récompense immédiate et une plus grande différée après un délai d'attente plus ou moins long (Figure 11).

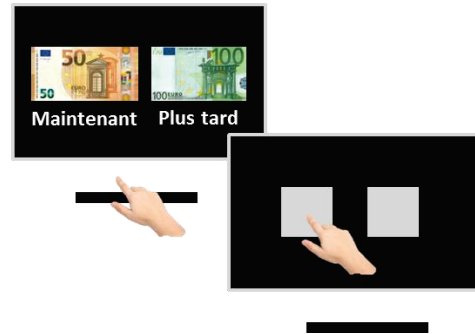


Figure 11 : Tâche de dévaluation temporelle

Tâche comportementale permettant de mesurer les choix impulsifs. Dans cet exemple, le sujet a le choix entre obtenir 50 euros tout de suite, ou attendre pour gagner 100 euros plus tard.

La Figure 12 propose un exemple tiré d'une de nos expériences sur un singe réalisant la tâche de dévaluation temporelle dans deux contextes différents. Les courbes représentent la probabilité que l'animal choisisse la petite récompense immédiate (une petite quantité de jus de pomme) en fonction du délai pour obtenir la grande récompense (un grand volume de jus de pomme). Différents délais d'obtention de la grande récompense sont proposés à l'animal et ses performances nous permettent de représenter des courbes de décision. Globalement, lorsque les délais pour obtenir la grande récompense sont courts, l'animal choisit rarement la petite récompense immédiate. Plus les délais proposés seront longs, plus l'attente va représenter un coût. Le rapport coût/bénéfice va changer, ce qui va diminuer la valeur subjective que l'animal attribue à la grande récompense, le conduisant à choisir la petite récompense immédiate. Les décalages vers la droite ou vers la gauche des courbes informent sur la sensibilité au coût du sujet, et donc sur le niveau d'impulsivité.

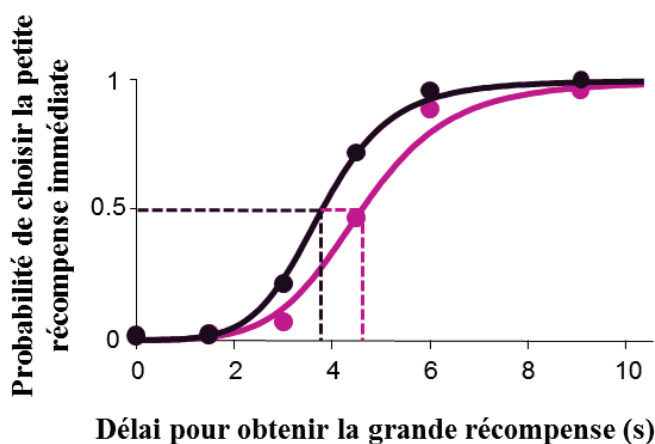


Figure 12 : Courbes de décision

Chaque courbe représente la probabilité que l'animal choisisse la petite récompense immédiate en fonction du délai d'attente pour l'obtention de la grande récompense. En violet, l'animal est plus impulsif et présente un point d'équivalence à 3,8 secondes (pointillés), tandis que la courbe en rose illustre des choix moins impulsifs avec un point d'équivalence à 4,5 secondes.

même valeur subjective pour le sujet. Dans notre exemple, le point d'équivalence se situe à 3.8 secondes pour la courbe violette, et 4.5 pour la courbe rose (Figure 12).

Ce tracé peut être réalisé aussi bien dans les expériences chez les animaux, où les récompenses sont de la nourriture ou du jus, et les délais de l'ordre de la seconde, que chez les humains pour lesquels les récompenses sont souvent monétaires et les délais beaucoup plus longs (jours, semaines, mois voire années).

Depuis les années 70, et les scientifiques (économistes, comportementalistes) ont cherché à la modéliser, autrement dit à mettre en évidence les fonctions mathématiques qui représenteraient le mieux cette dévaluation temporelle (Ainslie, 1975). Ces modèles existent chez les humains et les rongeurs, et sont très utilisés depuis 2010 chez le singe. Les deux principaux modèles utilisés sont celui d'une dévaluation suivant une fonction exponentielle et celui d'une dévaluation suivant une fonction hyperbolique.

- Modèle exponentiel

Ce modèle est calculé à partir de de l'équation suivante :

$$V_d = Ae^{-kd}$$

La courbe de décision violette nous montre que dans le premier contexte, l'animal a plutôt tendance à choisir la petite récompense immédiate par rapport à la courbe rose, qui est plus décalée vers la droite. L'animal est donc moins impulsif dans le deuxième contexte. À partir de ces courbes, nous pouvons mesurer le point d'équivalence, c'est-à-dire le point où les volumes immédiats et différés ont la

Dans cette équation, V_d est la valeur subjective de la future récompense, A est l'amplitude de la récompense, d est le délai pour l'obtenir et k est le facteur de dévaluation.

L'indice k est l'un des deux marqueurs qui nous permet d'évaluer le niveau d'impulsivité, le second étant le point d'équivalence.

Prenons pour exemple la figure ci-dessous, qui illustre deux courbes de dévaluation exponentielle calculées pour deux sujets différents. Chacun de ces tracés est obtenu avec une amplitude de récompense A de 100 unités, un délai continu en abscisse, et les deux valeurs du facteur de dévaluation k en légende. L'ordonnée représente la valeur attribuée à la récompense. Au fur et à mesure que le délai d'attente pour obtenir la récompense augmente, la récompense va perdre de sa valeur.

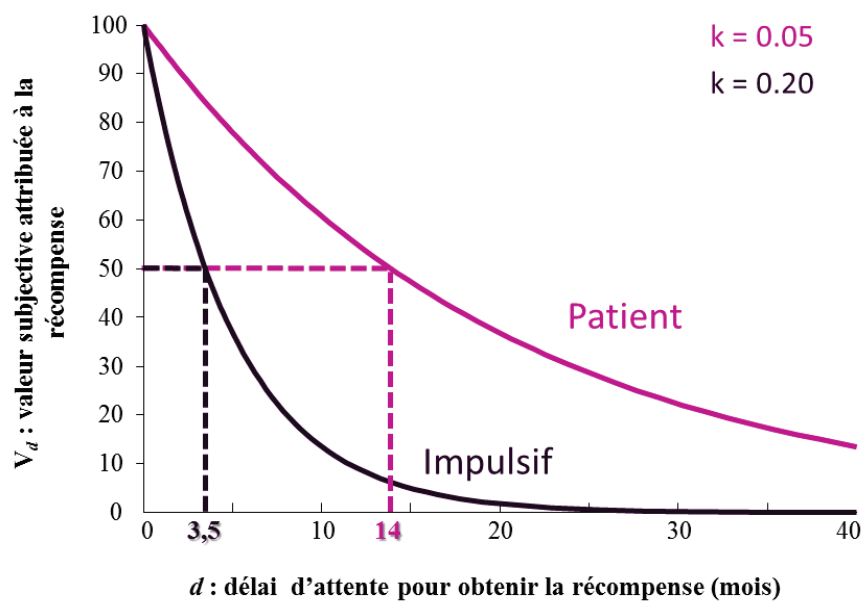


Figure 13 : Dévaluation temporelle de la récompense de deux sujets

Courbes représentant la dévaluation temporelle d'une récompense, c'est-à-dire la valeur subjective attribuée à celle-ci en fonction du temps à attendre pour l'obtenir. Ces courbes suivent une fonction exponentielle. Le sujet en rose présente un facteur de dévaluation k de 0,05, soit plus petit de celui du sujet en violet ($k = 0,20$). Il dévalue moins la récompense et va donc avoir tendance à réaliser moins de choix impulsifs.

Pour le premier sujet (la courbe en rose) le facteur de dévaluation k est égal à 0,05 ce qui est considéré comme un taux de dévaluation moyen. Pour ce sujet, la récompense aura perdu 50 % de sa valeur au bout de 14 mois. Le second sujet (courbe violette)

présente au contraire un facteur k élevé (0,20) il va donc dévaluer la récompense beaucoup plus rapidement. Pour lui, il faudra seulement 3 mois et demi pour que la récompense perde 50 % de sa valeur (Figure 13).

En résumé, le facteur de dévaluation k dépend de l'individu, et un sujet ayant un k élevé aura tendance à faire plus de choix impulsifs car il sera plus sensible au coût de l'attente.

- **Modèle hyperbolique :**

Le deuxième type de modèle de dévaluation est décrit par une fonction hyperbolique qui suit l'équation suivante :

$$V_d = \frac{A}{1+kd}$$

Les données obtenues dans une tâche de dévaluation temporelle seront plus ou moins bien représentées par ces deux modèles.

Un exemple de différence entre les deux modèles est illustré sur la figure ci-contre. Sur ces deux courbes, les points représentent les choix d'un singe, réalisés lors d'une tâche de dévaluation temporelle. À gauche, la courbe modélisée est calculée à partir d'une fonction exponentielle, et à droite, hyperbolique. Le modèle exponentiel est celui qui représente le mieux les données obtenues puisque la courbe est plus proche des valeurs expérimentales (Hwang *et al.*, 2009) (Figure 14).

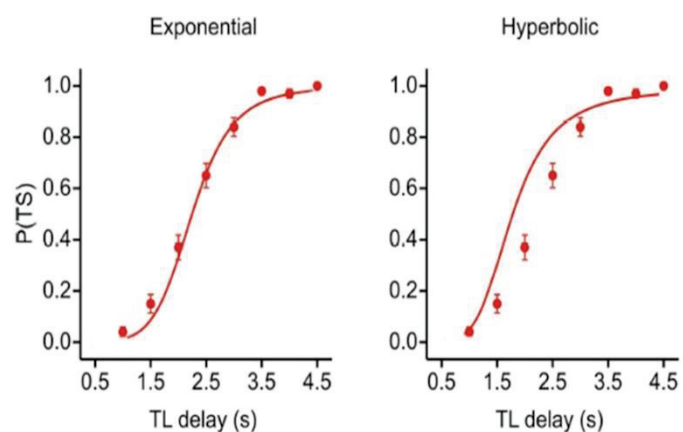


Figure 14 : Modèle exponentiel ou hyperbolique ?

Probabilité de choisir la petite récompense immédiate ($P(TS)$) en fonction du délai pour l'obtention de la grande récompense (TL). Les points représentent les choix réalisés par un singe dans la tâche expérimental, et les courbes la modélisation mathématique suivant la fonction exponentielle à gauche et hyperbolique à droite. Figure adaptée de Hwang, Kim & Lee (2009).

▪ Tâche de dévaluation probabiliste

Le dernier aspect présent dans l'impulsivité est la sensibilité au risque, liée en psychologie à la recherche de sensations. En théorie, si le but d'un choix était de maximiser la récompense, le sujet faisant ce choix devrait être indifférent au risque. En réalité, les animaux et les humains ont tendance à éviter le risque au maximum. Cependant, une hypersensibilité à la récompense par exemple peut pousser un sujet à prendre des risques, de même qu'une incapacité à prendre en compte les conséquences négatives potentielles.

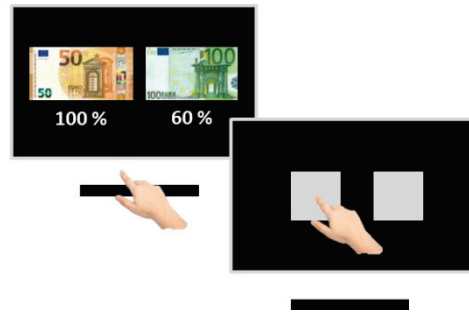


Figure 15 : Tâche de dévaluation probabiliste

Tâche comportementale évaluant la prise de risque. Dans cet exemple, le sujet doit choisir entre 100 % de chances d'obtenir 50 euros, ou 60 % d'obtenir 100 euros.

La sensibilité au risque est mesurée avec des tâches dérivées des tâches de dévaluation temporelle et suivent le même principe, selon lequel le sujet se voit présenter un choix entre deux options : l'une est certaine, l'autre probabiliste. Dans ces tâches, les animaux ont globalement tendance à éviter les risques (Kacelnik and Bateson, 1996). Chez les humains en revanche, ces modèles sont très pertinents pour étudier l'addiction, dans laquelle la prise de risques est un aspect majeur de l'impulsivité de ces patients. Ainsi, dans le jeu pathologique par exemple, les individus ne vont pas hésiter à prendre des risques pour continuer à jouer et gagner plus d'argent, quitte à perdre tout ce qu'ils possèdent (Rachlin, 1990; Petry and Casarella, 1999; Reynolds, 2006).

Les tâches de dévaluation temporelle et probabilistes sont les plus utilisées pour étudier l'impulsivité de choix et notamment chez l'humain dans le domaine de la psychiatrie (Lopez-Guzman *et al.*, 2019).

Nous l'avons dit, le principal avantage de ces paradigmes est leur application possible à la fois sur les modèles animaux et les humains. Jeffrey Dalley et Trevor Robbins résument d'ailleurs très bien cette transposition dans leur revue de 2017 (Figure 16) (Dalley and Robbins, 2017).

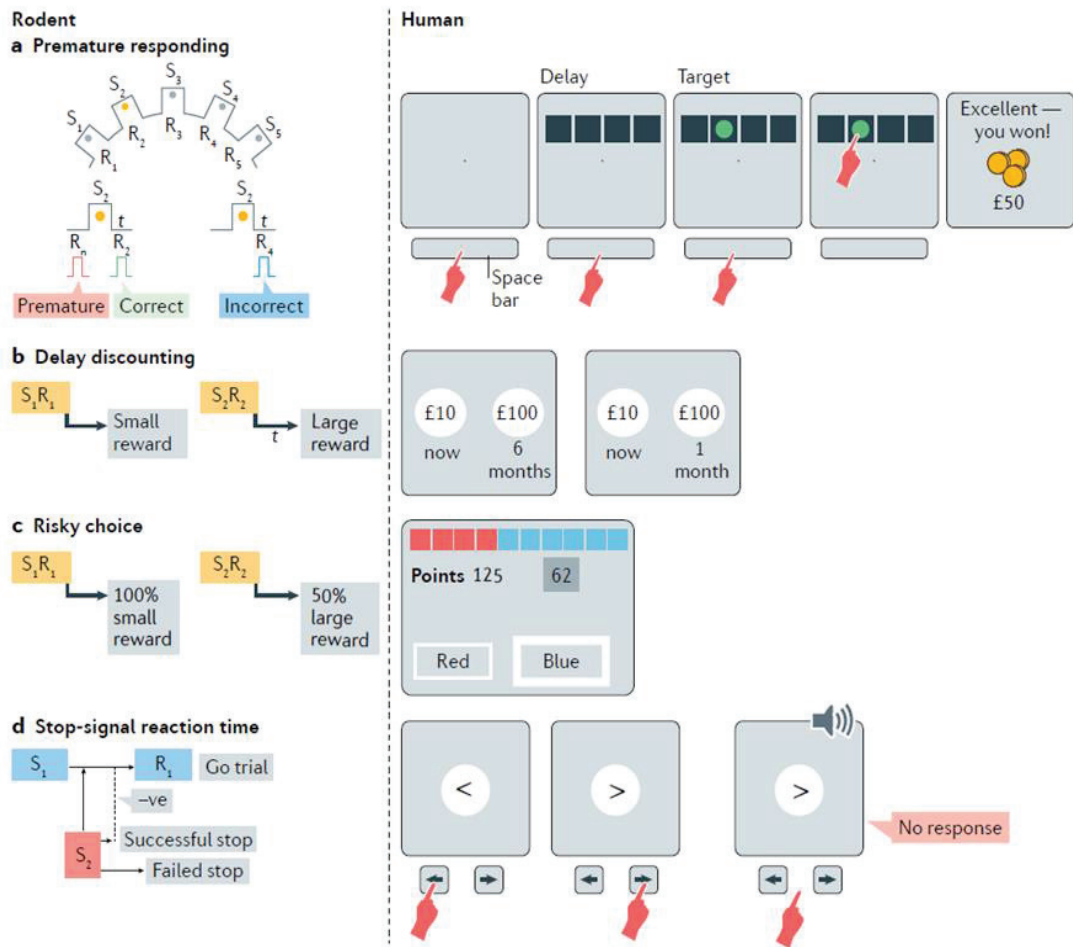


Figure 16 : Paradigmes utilisés chez le rongeur et chez l'humain pour étudier l'impulsivité

Parallèle entre les tâches comportementales mesurant les différents types d'impulsivité chez le rongeur à gauche et chez l'être humain à droite. Illustration tirée de Dalley & Robbins (2017).

Il est important de noter que la liste des tâches que nous avons présentées ici n'est pas exhaustive. En effet, il en existe d'autres, et les modèles sont adaptés aux différents protocoles. Ces cinq tâches nous donnent néanmoins une idée précise des marqueurs comportementaux des différents types d'impulsivité, et même si les classifications varient entre les chercheurs, l'usage de ces tâches reste universel.

C. Variabilités individuelles

L'utilisation de ces tâches comportementales a également permis de mettre en évidence les variabilités entre les individus au regard de l'impulsivité, chacun ayant une sensibilité propre au type de récompense, au délai d'attente, au contexte, au milieu social, à la culture, etc... et ces différences se retrouvent quelle que soit l'impulsivité étudiée. Dans les études chez le rongeur par exemple, les chercheurs distinguent généralement deux groupes, un groupe étant naturellement plus impulsif que l'autre (Barlow *et al.*, 2018; Cho *et al.*, 2018).

L'âge est également un facteur essentiel influençant les comportements impulsifs : un enfant, un adolescent et un adulte n'auront pas les mêmes niveaux d'impulsivité. Pour reprendre l'exemple du test du marshmallow, un adulte attendra les quinze minutes beaucoup plus facilement (en théorie) pour obtenir le deuxième marshmallow.

Concernant l'impulsivité décisionnelle, Green a montré en 1994 que le facteur k diminuait avec l'âge. Dans une tâche de dévaluation temporelle mettant en jeu des récompenses monétaires, les enfants avaient tendance à faire plus de choix impulsifs que les jeunes adultes, eux-mêmes plus impulsifs que les adultes (Green *et al.*, 1999). Depuis, d'autres études ont montré des effets similaires de l'âge (pour une revue, voir (Mather, 2016)). L'effet de l'âge sur l'impulsivité décisionnelle a également été montré chez les rats (Hunt *et al.*, 2016), ces derniers ayant une plus grande tolérance au délai en vieillissant. Dans les tâches mesurant l'impulsivité d'action, la capacité d'inhiber un comportement s'améliore en grandissant pendant l'enfance puis décline à l'âge adulte, comportement que l'on retrouve également chez les rats (Williams *et al.*, 1999; Soares *et al.*, 2018).

Par ailleurs, la notion de prise de risques, autre aspect de l'impulsivité décisionnelle, va elle aussi être influencée par l'âge et va atteindre son paroxysme de manière physiologique à l'adolescence (Romer, 2010; Charles *et al.*, 2016). De surcroît, cette prise de risques excessive est accentuée en présence d'un pair et diminuée en présence des parents, indiquant que le contexte émotionnel joue un rôle prépondérant dans les prises de décision à cet âge-là (van Hoorn *et al.*, 2018).

L'une des explications neurobiologiques est liée au développement du cerveau : le système limbique, qui gère les émotions se développerait plus rapidement que le cortex préfrontal, impliqué dans les processus sous-jacents au contrôle inhibiteur.

Or, parmi les processus qui contrôlent l'impulsivité, le cortex préfrontal exercerait un contrôle inhibiteur sur le système limbique, et notamment les ganglions de la base (Aron, 2007). Selon certains auteurs, ce serait donc une différence dans la vitesse de développement de ces ensembles cérébraux qui serait à l'origine d'une impulsivité décisionnelle excessive à l'adolescence (Casey *et al.*, 2008) (Figure 17).

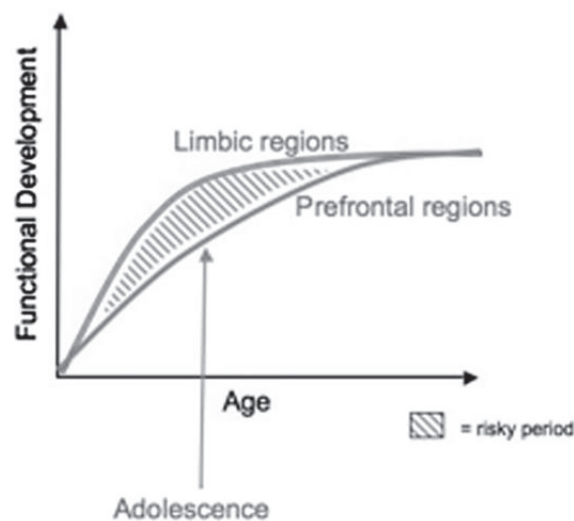


Figure 17 : Modèle de développement du cortex préfrontal et des régions limbiques

Courbes représentant la différence de maturation entre le système limbique, considéré comme le « centre émotionnel », et le cortex préfrontal qui participe au contrôle inhibiteur. Cette différence pourrait en partie expliquer les comportements à risques observés à l'adolescence. Illustration tirée de Casey, Jones & Hare, (2008).

Enfin, plusieurs études se sont également penchées sur l'influence du genre comme facteur de variabilité des comportements impulsifs, car, d'un point de vue étiologique, ces pathologies affectent différemment les hommes et les femmes. A priori, le niveau d'impulsivité devrait être le même si nous prenons en compte l'aspect multidimensionnel, mais des différences se manifestent au sein des différents types d'impulsivité (Billieux and Linden, 2014). Cependant, les études sont assez

contradictoires, et il est en outre très difficile de dissocier l'effet biologique de l'effet culturel et social, c'est pourquoi nous ne nous attarderons pas sur cette question.

III. Les troubles de l'impulsivité

Jusqu'ici, nous avons vu qu'il existait, à l'état physiologique, différents types d'impulsivité, variables d'un individu à l'autre. Qu'elle soit liée à l'action ou à la prise de décision, l'impulsivité peut s'avérer excessive et devenir un symptôme présent dans de nombreuses pathologies. On la retrouve notamment dans le syndrome de Gilles de la Tourette, le TDAH, les patients à personnalité borderline, les troubles bipolaires, les TCI, les addictions etc ...

Nous allons nous intéresser ici à l'impulsivité en tant que symptôme de trois pathologies : le TDAH, le syndrome de Gilles de la Tourette, et les TCI liés à la maladie de Parkinson.

A. Troubles de l'attention/hyperactivité

Les premières définitions de cette pathologie apparaissent à la fin du XIX^{ème} siècle, où l'on retrouve des descriptions d'enfants et d'adultes souffrant d'instabilités motrices. En 1974, le terme de Syndrome hyperkinétique apparaît dans le DSM-II et il faut attendre 1980 et la publication du DSM-III pour que le déficit attentionnel soit pris en compte. Le terme « TDAH » est utilisé depuis les années 80. À cette époque, une étude paraît que la prévalence de cette pathologie, estimée à 8.1 % chez les 5-10 ans (Gada, 1987).

Aujourd'hui, parler d'enfants hyperactifs est passé dans le langage courant. Le TDAH (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD, en anglais) est en réalité un trouble neuropsychiatrique complexe défini dans le DSM-V, comme une pathologie neurodéveloppementale qui apparaît souvent pendant l'enfance et perdure à l'âge adulte. Il s'agit du trouble neuropsychiatrique le plus répandu chez l'enfant avec une prévalence d'environ 5 % (Faraone *et al.*, 2003).

De plus, l'étiologie de ce trouble est multifactorielle. Il semble que l'héritabilité soit extrêmement importante et plusieurs gènes ont été identifiés comme étant impliqués

dans le TDAH, notamment des gènes exprimant des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques (Faraone *et al.*, 2005).

Les facteurs prédictifs environnementaux tels que des conflits entre les parents, une classe sociale pauvre, une famille nombreuse, une criminalité parentale, des troubles mentaux chez les parents, un placement en foyer ou en famille d'accueil sont quant à eux des facteurs d'adversités augmentant les probabilités de développer cette pathologie.

Le TDAH est caractérisé par de l'inattention, de la désorganisation, de l'hyperactivité, et de l'impulsivité (DSM-V).

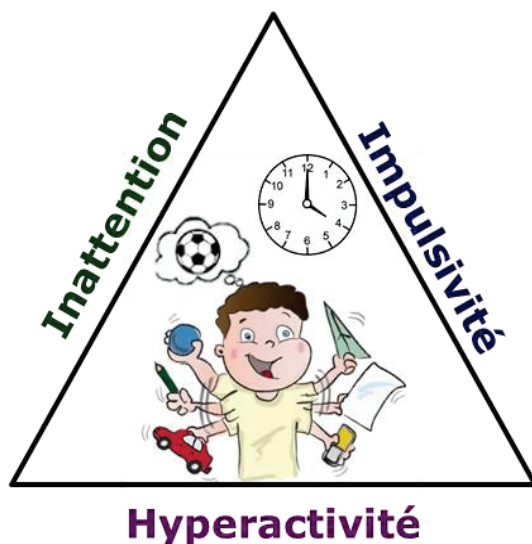


Figure 18 : Triade symptomatique des patients souffrant de TDAH

Les patients TDAH peuvent présenter trois symptômes majeurs : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. La prédominance de certains d'entre eux est variable selon l'âge et les individus. Illustration tirée et adaptée du site www.successcolaire.ca

D'un point de vue symptomatologique, les personnes souffrant de ces troubles ont du mal à rester concentré sur des tâches, donnent l'impression de ne pas écouter, perdent fréquemment leurs affaires, présentent des difficultés à rester assises, sont incapables d'attendre, et ont une activité motrice excessive ou inappropriée (Biederman, 2005).

La symptomatique des sujets TDAH peut être de trois types : une prédominance pour l'inattention ; une prédominance pour l'hyperactivité et l'impulsivité ; ou de type mixte (Figure 18).

Ces symptômes peuvent entraîner des accidents, des difficultés dans les relations sociales, et bien souvent les comportements des individus sont inappropriés à leur environnement. Chez l'adolescent, le TDAH est souvent facteur d'échec scolaire, d'une perte d'estime de soi et de difficultés sociales. Les jeunes entrent en conflit avec leurs parents et développent des comportements agressifs. Ce trouble peut aller jusqu'à

entraîner de la délinquance et des abus de substances illicites. À l'âge adulte, la symptomatologie va se voir quelque peu modifiée. En effet, si les enfants ont tendance à être plus hyperactifs et impulsifs, c'est l'inattention qui prévaut chez l'adulte (Volkow and Swanson, 2013).

En ce qui concerne la composante impulsive, les patients TDAH présentent des difficultés dans l'inhibition de réponse, notamment dans les tâches de réactions à un signal stop (Schachar *et al.*, 1993). En utilisant une variante du paradigme proposé par Walter Mischel, que nous avons décrit plus haut, Mark Rapport a montré que les enfants souffrant de TDAH avaient également plus de mal à différer des récompenses que les enfants sains (Rapport *et al.*, 1986). Depuis, cette dimension décisionnelle de l'impulsivité a beaucoup été étudiée, et une méta-analyse récemment conduite par Ivo Marx, incluant 64 études et plus de 3 000 sujets confirme que les individus TDAH choisissent la petite récompense immédiate plus souvent que la grande récompense différée par rapport aux sujets contrôles (Marx *et al.*, 2018). Cette tendance aux choix impulsifs pourrait être expliquée soit par une aversion à l'attente plus importante, soit par une hypersensibilisation à la petite récompense immédiate (Scheres *et al.*, 2008).

Du fait de sa haute prévalence et des conséquences qu'elle entraîne, cette pathologie présente donc un enjeu de santé publique important. De nombreuses recherches ont lieu actuellement sur le sujet dans le but de développer des traitements efficaces, et ont montré que des dérégulations des systèmes dopaminergique et noradrénergique étaient impliquées dans le TDAH (Faraone *et al.*, 2015). Enfin, le TDAH présente une comorbidité importante, et notamment avec le syndrome de Gilles de la Tourette (Eapen *et al.*, 2004; Groth *et al.*, 2017; Blanco-Vieira *et al.*, 2019).

B. Syndrome de Gilles de la Tourette

Le syndrome de Gilles de la Tourette est un trouble neuropsychiatrique rare caractérisé par des tics moteurs et vocaux persistants, autrement dit, des troubles liés à l'impulsivité. Les tics, plus ou moins complexes, sont des manifestations anormales, involontaires et répétitives (Mazur, 1953; Sweet *et al.*, 1973; American Psychiatric Association, 2013). Ces déficits suggèrent l'implication d'un dysfonctionnement des boucles cortico-striatales (Worbe *et al.*, 2015). Par ailleurs, 80 à 90% des individus

atteints ce de syndrome sont diagnostiqués avec d'autres troubles psychiatriques. Cette comorbidité concerne le TDAH, les TCI (Wright *et al.*, 2012) les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les troubles anxieux, ou la dépression (Cavanna *et al.*, 2009; Cavanna, 2018). Les causes de cette pathologie ne sont pas connues, bien que les facteurs génétiques semblent jouer un rôle important. De ce fait, seuls les symptômes peuvent être traités à ce jour. Les traitements sont d'ordre médicamenteux, avec l'utilisation de neuroleptiques, ou des thérapies comportementales ayant pour but de « modifier les habitudes » des patients (Piacentini *et al.*, 2010; Wilhelm *et al.*, 2012; Delorme *et al.*, 2016).

Du fait de la rareté de ce syndrome, peu d'études mesurant l'impulsivité dans des tâches comportementales ont été réalisées à ce jour. Dans les tâches de réactions à un signal stop et de Go/NoGo les performances de ces patients ne semblent pas altérées (Johannes *et al.*, 2001; Lipszyc and Schachar, 2010). Même si l'aspect moteur est prédominant, il n'est pas exclu que les patients présentent une impulsivité de choix exacerbée. En effet, une seule étude a été recensée à ce jour dans laquelle la prise de risques a été testée dans des tâches de jeux d'argent, montrant que ces patients avaient tendance à obtenir des scores moins bons que le groupe contrôle (Kräplin *et al.*, 2014).

C. Troubles du contrôle des impulsions

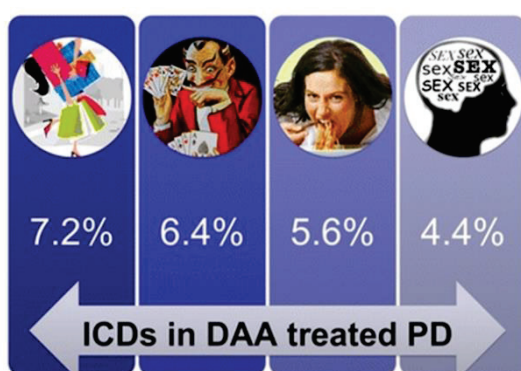


Figure 19 : Prévalence des TCI liés aux traitements dopaminergiques dans la maladie de Parkinson

Les achats compulsifs et le jeu pathologique sont les TCI les plus courants chez les patients parkinsoniens sous traitements dopaminergiques. Illustration tirée de Cilia & van Eimeren (2011).

Les TCI regroupent des addictions comportementales comme les achats compulsifs, le jeu pathologique, les orgies alimentaires ou encore l'hypersexualité, et sont très fréquents dans la maladie de Parkinson, de l'ordre de 14 % (Weintraub *et al.*, 2010; Cilia and van Eimeren, 2011) (Figure 19). Ils seraient en grande partie provoqués par les traitements utilisés dans la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative du système dopaminergique et les patients qui en souffrent présentent à la fois des symptômes moteurs (tremblements, akinésie, hypertonie,...)(Samii *et al.*, 2004) et des symptômes non moteurs, tels que l'apathie, la dépression et l'anxiété (Maillet *et al.*, 2016). Pour compenser la perte de dopamine à l'origine des symptômes, les patients se voient prescrire soit de la L-DOPA, précurseur de la dopamine, soit des agonistes dopaminergiques qui se fixent directement sur les récepteurs. Les premiers cas de joueurs pathologiques parkinsoniens ont été recensés dans les années 2000 et les agonistes dopaminergiques ont vite été mis en cause dans l'induction des TCI (Molina *et al.*, 2000; Seedat *et al.*, 2000).

Les TCI ne sont pas uniquement liés à la maladie de Parkinson. En effet, les addictions comportementales sont une pathologie à part entière. À titre d'exemple, 8 % de la population serait dépendante au jeu (Nowak and Aloe, 2014). Dans ces cas, aucun traitement n'est à l'origine de la pathologie. Cependant, le système dopaminergique semble être un acteur important sous-tendant les addictions, quelle qu'en soit la forme (Grall-Bronnec *et al.*, 2018; Martini *et al.*, 2018; Napier and Persons, 2018).

Le jeu pathologique, classé comme addiction dans le DSM-V, est un TCI fréquent et très étudié chez les patients parkinsoniens (Weintraub *et al.*, 2010, Voon *et al.*, 2011a). Pour être diagnostiqué comme joueur pathologique, un individu doit présenter au moins 5 des 10 critères de la liste suivante : (a) avoir une préoccupation excessive pour le jeu ; (b) éprouver le besoin de jouer des sommes de plus en plus importantes pour augmenter l'excitation ; (c) produire des efforts répétés mais infructueux pour arrêter ou réduire le jeu ; (d) ressentir de la nervosité et/ou de l'irritabilité lors des tentatives d'arrêt ou de réduction ; (e) utiliser le jeu comme moyen d'échapper à la réalité ; (f) retourner jouer après avoir perdu de l'argent pour « se refaire » ; (g) mentir pour dissimuler l'ampleur de ses habitudes de jeu ; (h) commettre des actes illicites pour financer son jeu ou payer ses dettes ; (i) mettre en danger ou avoir perdu une relation affective, un travail, des possibilités d'études ou de carrière pour le jeu ; (j) compter sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu. (Ascher and Levounis, 2018).

De ces critères diagnostiques ressortent plusieurs dimensions de l'impulsivité, comme la prise de risques et le fait de persister dans un comportement en dépit des conséquences négatives qu'il entraîne (compulsivité) (Clark *et al.*, 2013). De plus, les patients souffrant de TCI ont tendance à avoir plus de difficultés à différer des récompenses dans les tâches de dévaluation temporelle, qu'ils soient parkinsoniens (Voon *et al.*, 2010) ou non (Dixon *et al.*, 2003). Il semblerait que cette impulsivité de choix soit due à une insensibilité aux pertes. Autrement dit, ce serait la sensibilisation à la récompense qui serait altérée, et non celle du délai (Rachlin, 1990).

En conclusion, l'impulsivité, d'abord décrite en psychologie puis en neurosciences, a été catégorisée en impulsivité de réponse et en impulsivité décisionnelle grâce à différents marqueurs mesurés dans un panel de tâches comportementales. L'impulsivité décisionnelle est notamment caractérisée par la difficulté à différer des récompenses. Elle est mesurée dans la tâche de dévaluation temporelle grâce au facteur de dévaluation k . Dans cette tâche, les sujets impulsifs ont tendance à préférer les petites récompenses immédiates aux grandes récompenses différées. Ce type d'impulsivité, présent naturellement chez l'humain et chez l'animal, se retrouve exacerbé dans un certain nombre de pathologies neuropsychiatriques comme le TDAH et les TCI. La dopamine ayant un rôle dans le système de récompense et la prise de décision, ce neurotransmetteur semble jouer être prépondérant dans les processus neurobiologiques qui sous-tendent l'impulsivité décisionnelle.

CHAPITRE 2

Modulation dopaminergique de l'impulsivité

La dopamine est un substrat neurochimique essentiel de l'impulsivité, qu'elle peut moduler dans un sens comme dans l'autre. Nous présenterons dans une première partie la neurobiologie de la dopamine, puis nous discuterons des mécanismes d'action de trois agents dopaminergiques massivement utilisés en clinique, le Méthylphénidate (Ritaline[®]), le Pramipexole (Sifrol[®]) et l'Aripiprazole (Abilify[®]), démontrant l'implication de la dopamine dans les comportements impulsifs. Nous verrons ensuite dans une dernière partie qu'elle n'est pas le seul neurotransmetteur impliqué dans ces processus.

I. Neurobiologie de la dopamine

A. Synthèse et métabolisme

La dopamine est un neurotransmetteur qui a été découvert et étudié au début des années 1950. Elle appartient au groupe des catécholamines, au même titre que l'adrénaline et la noradrénaline. La dopamine participe à de nombreuses fonctions dont la motricité, l'apprentissage, la prise de décision, la mémoire spatiale, la motivation, la recherche de récompense, les comportements dirigés vers un but, ... (Carlsson, 1959; Oades, 1987; Wise and Bozarth, 1987; Berridge and Robinson, 1998; Klein *et al.*, 2019).

La dopamine résulte d'une synthèse en deux étapes : la première étape de la synthèse des catécholamines est la catalyse par la tyrosine hydroxylase qui va transformer la tyrosine en (L)-3,4dihydroxyphénylalanine (L-DOPA). Celle-ci va ensuite être décarboxylée en dopamine par la dopa-décarboxylase (Figure 20).

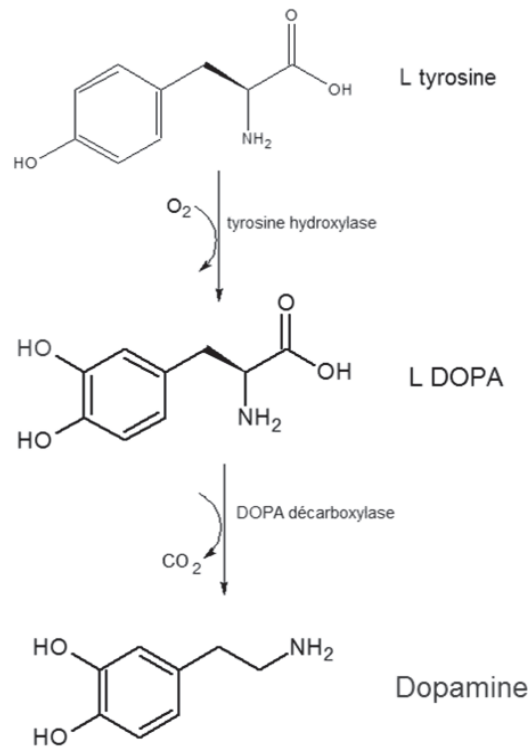


Figure 20 : Synthèse de la dopamine

La Tyrosine hydroxylase catalyse la Tyrosine en L-DOPA, elle-même décarboxylée en Dopamine par l'action de la DOPA décarboxylase.

Après avoir été synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, la dopamine est chargée dans les vésicules synaptiques, qui vont libérer leur contenu dans la fente synaptique par exocytose.

Les taux extracellulaires de dopamine sont modulés par des activités de libérations toniques et phasiques. Les neurones dopaminergiques ont une activité tonique basale qui entraîne une libération constante de dopamine. Dès lors qu'une récompense est obtenue ou lorsqu'un stimulus prédit l'arrivée potentielle d'une récompense, les neurones dopaminergiques émettent des potentiels d'actions qui induisent une forte libération phasique de dopamine (Schultz, 1998; Floresco *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 2019). La dopamine va alors pouvoir se fixer sur les récepteurs pré et post-synaptiques, ce qui va conduire à un ensemble de cascades cellulaires de signalisation.

L'action de la dopamine prend fin de plusieurs manières : 1) par recapture au niveau des terminaisons nerveuses dopaminergiques ou par les cellules gliales en se fixant au transporteur de la dopamine (DAT) ; 2) par dégradation dans le milieu extracellulaire, *via* deux principales enzymes, la catéchol O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO), qui vont la métaboliser suivant différents processus en acide dihydroxyphénylacétique ou en acide homovanillique respectivement (Westerink and Spaan, 1982; Klein *et al.*, 2019). La Figure 21 illustre la synthèse et le métabolisme de la dopamine.

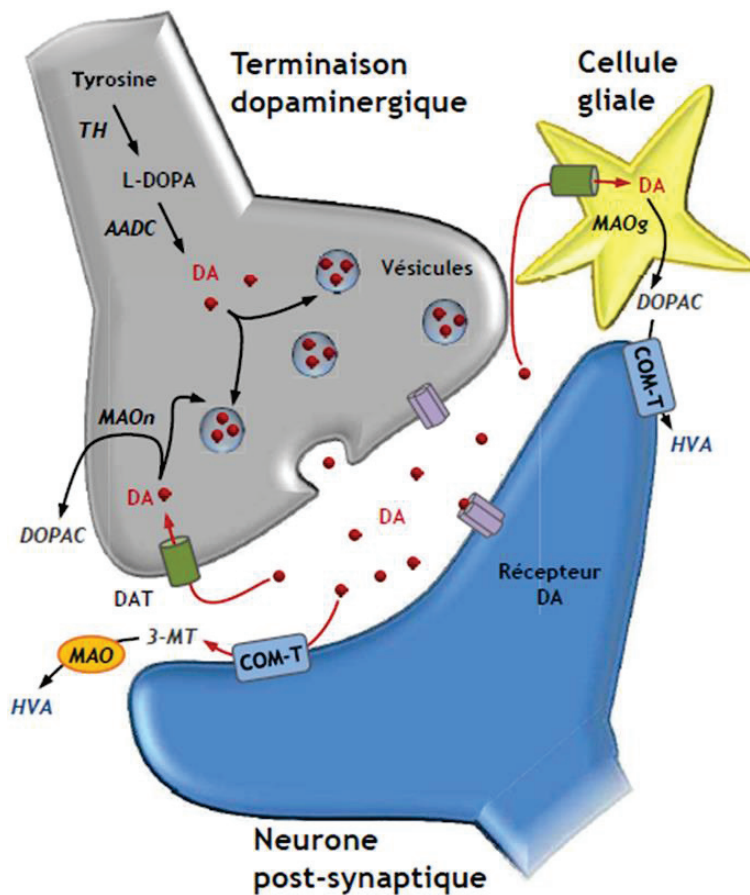


Figure 21 : Représentation schématique d'une synapse dopaminergique

3-MT : 3-méthoxytyramine; COM-T : catéchol-o-méthyltransférase ; DA : dopamine ; DDC : dopamine décarboxylase ; DOPA : dihydrophénylalanine ; DOPAC : acide dihydroxyphénylacétique ; HVA : acide homovanillique ; MAO : monoamine oxydase gliale; TH : tyrosine hydroxylase.

B. Récepteurs dopaminergiques

Il existe 5 types de récepteurs dopaminergiques, tous couplés à des protéines G : D₁ à D₅. Ils sont présents dans le système nerveux central mais également dans les vaisseaux sanguins, les reins, le cœur, la rétine et l'intestin. En fonction de leurs propriétés structurales, ces récepteurs ont pu être classés en deux familles (Missale *et al.*, 1998).

D'un point de vue moléculaire, la famille des D₁, comprenant les récepteurs D_{1/5}, sont couplés positivement à des protéines G_s qui vont stimuler l'adénylate cyclase, ce qui va favoriser la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) induisant l'activation de la protéine kinase A (PKA) (Jensen *et al.*, 1996). À l'inverse, les récepteurs D_{2/3/4} constituant la famille des D₂, sont couplés à des protéines G_i qui inhibent l'adénylate cyclase et donc la production d'AMPc, conduisant ainsi à une diminution de l'activité de la PKA (Garau *et al.*, 1978; Missale *et al.*, 1998).

Ces récepteurs ont des propriétés pharmacologiques différentes, entraînant des affinités plus ou moins fortes pour la dopamine (ligand endogène naturel), les agonistes et les antagonistes. Ainsi, la dopamine a une affinité beaucoup plus forte pour les récepteurs de type D₂ que pour les D₁ (Missale *et al.*, 1998).

Les récepteurs de type D₁ sont surtout exprimés dans le striatum (noyau caudé, putamen et striatum ventral), le segment interne du globus pallidus (GPi) la substance noire *pars reticulata* (SNr), le bulbe olfactif, l'amygdale et le cortex frontal. Les récepteurs de type D₂ quant à eux sont principalement localisés dans l'ensemble du striatum, le segment externe du globus pallidus (GPe), l'hypothalamus, l'amygdale, les aires corticales, l'hippocampe et la glande pituitaire (Wamsley *et al.*, 1989). Les récepteurs de type D₁ sont post-synaptiques, tandis les types D₂ se situent en pré et post-synaptique (en présynaptique, leur activation entraîne une diminution des concentrations de dopamine) (Feenstra *et al.*, 1983).

Au sein de la famille D₂, les récepteurs D₂ et D₃ ne sont pas répartis de façon homogène au sein du striatum. Des études autoradiographiques ont montré que les D₃ seraient plus nombreux dans le noyau accumbens chez le rongeur (Carrenac *et al.*, 2015) et dans le striatum ventral chez l'humain (Murray *et al.*, 1994; Seeman *et al.*, 2006). Chez l'humain, ils seraient en proportion équivalente avec les D₂ dans le putamen ventral, et

seraient moins nombreux que les D₂ dans le noyau caudé (Murray *et al.*, 1994; Seeman *et al.*, 2006).

En Tomographie par Émission de Positons (TEP), différents ligands radioactifs peuvent être utilisés pour mettre en évidence les récepteurs D_{2/3}. Ainsi, le [¹¹C]-raclopride se fixe avec une affinité équivalente sur ces derniers et apparaît comme très pertinent pour visualiser ces récepteurs au sein du striatum, comme nous pouvons le voir sur la figure 22. Le [¹¹C]-(+)-PHNO, également spécifique des récepteurs D_{2/3}, va avoir une fixation hétérogène dans le striatum, avec une préférence pour la partie ventrale (Figure 22). Du fait du grand nombre de récepteurs D₃ dans ce territoire, [¹¹C]-(+)-PHNO pourrait avoir une action préférentielle sur ces récepteurs en particulier (Narendran *et al.*, 2006; Graff-Guerrero *et al.*, 2008).

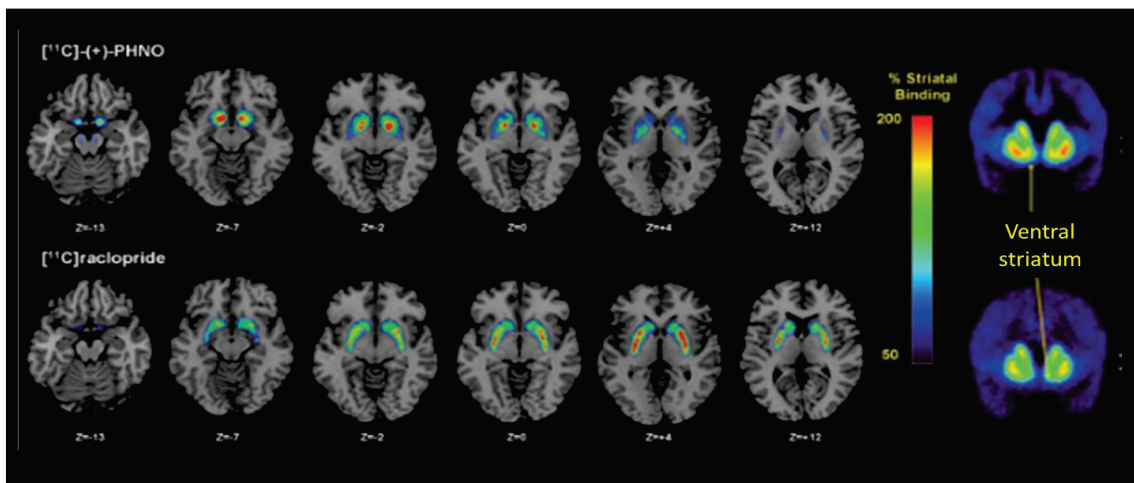


Figure 22 : Répartition des récepteurs D_{2/3} au sein du striatum marqué par le [¹¹C]-(+)-PHNO et le [¹¹C]-Raclopride

Coupes coronales et frontales montrant le potentiel de liaison du [¹¹C]-(+)-PHNO (en haut) et du [¹¹C]-Raclopride (en bas) sur les récepteurs D_{2/3} du striatum. Le [¹¹C]-(+)-PHNO semble avoir une fixation préférentielle sur le striatum ventral. Illustration tirée de Graff-Guerrero et al

C. Voies dopaminergiques

Classiquement, on distingue trois groupes de neurones dopaminergiques identifiés initialement chez le rat : A8, A9 et A10 respectivement situés dans l'aire rétro-rubrale, la SNc et l'aire tegmentale ventrale (ATV), (Dahlström and Fuxe, 1964). Ces groupes constituent trois voies de projections (Figure 23).

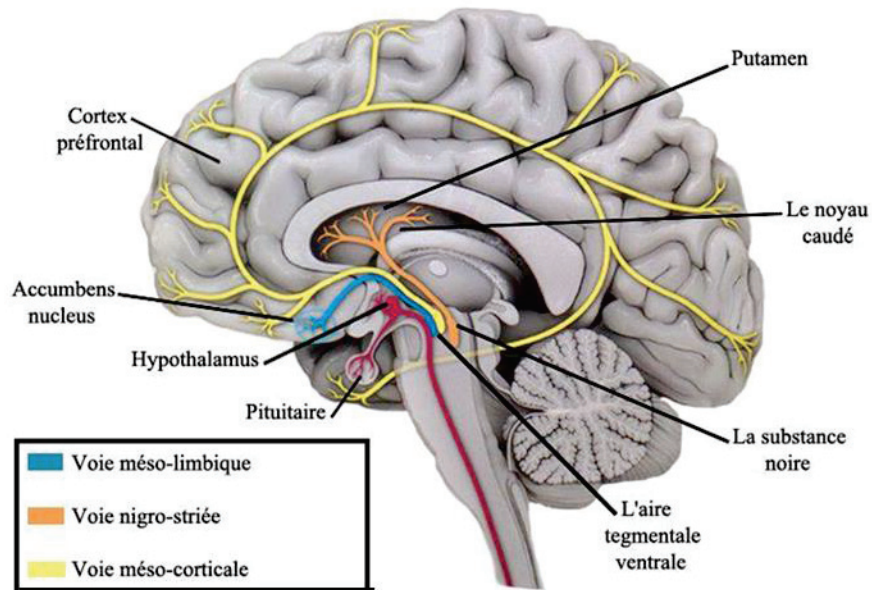


Figure 23 : Représentation schématique des voies de projections dopaminergiques

La voie nigrostriée prend son origine dans la SNc (A9) et projette principalement vers le striatum dorsal, autrement dit sur le noyau caudé et le putamen. Cette voie de projection dopaminergique agit donc sur des territoires striataux impliqués dans l'intégration sensorimotrice du contrôle moteur (DeLong *et al.*, 1984) et l'apprentissage d'automatisme d'action (Hikosaka *et al.*, 2002).

La voie méso- limbique est constituée des projections de l'ATV (A10) vers le striatum ventral, l'amygdale et le cortex cingulaire essentiellement. **La voie cortico- limbique** se compose des projections de l'ATV projetant majoritairement sur les cortex préfrontaux et associatifs. L'ensemble de ces deux voies constituent **la voie méso- cortico- limbique** agissant sur des territoires des ganglions de la base et du cortex connus pour leurs implications dans les mécanismes sous-jacents à la récompense ainsi que dans la

motivation, qu'elle soit tournée vers l'approche de stimuli appétitifs ou l'évitement de stimuli aversifs (Pessiglione *et al.*, 2005; Saga *et al.*, 2018).

La dopamine, à travers son action sur différentes structures cérébrales, est donc impliquée dans des processus moteurs, cognitifs et émotionnels. Elle est aussi un neurotransmetteur clé du système de récompense. Les travaux de l'équipe de Wolfram Schultz ont d'ailleurs montré que les neurones dopaminergiques encodent l'attente de la récompense, ainsi que l'erreur de prédiction d'une récompense, des éléments essentiels de l'apprentissage par renforcement positif amenant aux comportements dirigés vers un but (Schultz, 2002). Puisque la dopamine peut agir sur l'ensemble de ces fonctions, incluant la prise de décision, l'apprentissage et la motivation, il devient évident que ce neurotransmetteur est également impliqué dans les comportements impulsifs, constituant donc un outil thérapeutique majeur.

II. Traitements médicamenteux des troubles de l'impulsivité

La dopamine jouant un rôle dans la prise de décision et la motricité, deux dimensions essentielles de l'impulsivité, en moduler les taux devrait donc permettre de réguler les comportements impulsifs (Whitaker-Azmitia *et al.*, 1994; Spencer *et al.*, 2002, Winstanley *et al.*, 2005b; D'Amour-Horvat and Leyton, 2014). La régulation de l'activité dopaminergique peut se faire à plusieurs niveaux. D'un point de vue pharmacologique, il est possible de : 1) jouer sur sa recapture en bloquant le transporteur pour augmenter les taux de neurotransmetteur dans la synapse (psychostimulants) ; 2) administrer des agonistes dopaminergiques pour activer les récepteurs synaptiques ou des antagonistes pour les inhiber ; 3) administrer le précurseur de la dopamine (L-DOPA) pour augmenter sa synthèse, comme c'est le cas dans la maladie de Parkinson ; 4) inhiber les enzymes de dégradation de la dopamine avec des inhibiteurs de MAO ou de COMT, pour prolonger l'action de la dopamine.

En ce qui concerne les comportements impulsifs, les traitements utilisés s'appuient sur ces différentes stratégies :

- Les psychostimulants et plus particulièrement le **Méthylphénidate** (MPH) sont utilisés chez les patients souffrant de TDAH pour réduire leurs symptômes.

- Dans le cas des TCI, c'est le **Pramipexole** (PPX), un agoniste dopaminergique, qui est le plus fréquemment mis en cause dans l'induction de ces troubles chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.
- Dans le syndrome de Gilles de la Tourette, le traitement le plus utilisé contre les tics moteurs est l'**Aripiprazole**, un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques.

A. Le Méthylphénidate - Ritaline®

Les psychostimulants, qui regroupent le MPH, les dérivés amphétaminiques, la cocaïne ou encore l'ecstasy, doivent leur nom à leur effets comportementaux. Ils sont utilisés de manière récréative, voir abusive (Zosel, Bartelson, Bailey, Lowenstein, & Dart, 2013), ou en clinique pour augmenter la vigilance et la concentration. En laboratoire, ils sont étudiés depuis les années 90 sur des tâches d'impulsivité, comme les tâches de Go/NoGo et de réactions à un signal stop. Ils ont la propriété d'augmenter les performances chez les sujets sains (Sostek *et al.*, 1980), mais aussi chez les patients TDAH, qui ont tendance à faire beaucoup d'erreurs lors de la réalisation de ces tâches (Tannock *et al.*, 1989; Trommer *et al.*, 1991).

Le MPH en particulier est le traitement de première ligne des TDAH. En clinique, les doses thérapeutiques de MPH permettent d'atténuer les symptômes des patients souffrant de TDAH en augmentant les capacités attentionnelles et la mémoire de travail, et en diminuant les comportements impulsifs (Buitelaar and Medori, 2010; Pievsky and McGrath, 2018). Dans les tâches de dévaluation temporelle, le MPH induit une diminution des choix impulsifs chez les patients TDAH (Shiels *et al.*, 2009). Si des altérations au niveau des interactions fronto-striatales sont soupçonnées d'être à l'origine de cette pathologie (Hong *et al.*, 2015), il semble que l'augmentation de dopamine induite par le MPH puisse compenser ces déficits. Néanmoins, l'effet du MPH est paradoxal car il s'agit d'un psychostimulant qui calme les patients souffrant de TDAH. Une des hypothèses d'action du MPH est que ce dernier agirait au niveau frontal en activant les circuits cortico-striataux inhibiteurs sur les ganglions de la base (Devilbiss and Berridge, 2008; Spencer *et al.*, 2015). De plus, l'efficacité du MPH semble liée à la dose. Si les doses thérapeutiques sont bénéfiques pour les patients, le

MPH a tendance à provoquer un effet sédatif à forte dose (Evenden and Ko, 2005). La sédation est d'ailleurs l'effet secondaire associé à ce médicament le plus rapporté (Konrad-Bindl *et al.*, 2016).

D'un point de vue pharmacologique, le MPH, en se fixant sur le DAT, empêche la recapture de la dopamine au niveau présynaptique par les terminaisons dopaminergiques et va donc entraîner une augmentation des taux de neurotransmetteur dans l'espace synaptique.

L'imagerie TEP a révélé que le MPH, administré à une dose équivalente de celles utilisées en thérapie, entraînait une occupation des DAT d'environ 50 % chez les volontaires sains, induisant une augmentation majeure des taux de dopamine, et plus particulièrement au sein du striatum (Figure 24) (Volkow *et al.*, 2002; Rosa-Neto *et al.*, 2005; Zimmer, 2017).

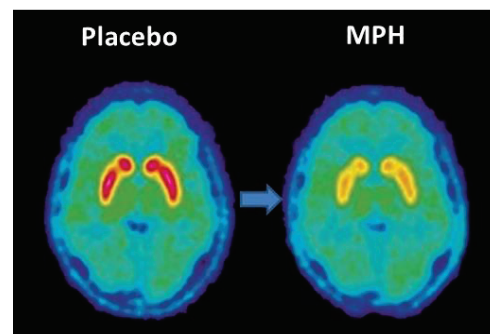


Figure 24 : Images TEP avec placebo ou administration de Méthylphénidate

Coupes coronales montrant le marquage au $[^{11}\text{C}]$ -altropane dans les deux conditions. Illustration adaptée de Zimmer (2017).

À forte dose, cette augmentation s'observe également dans le cortex préfrontal (Kodama *et al.*, 2017). En utilisant le $[^{11}\text{C}]$ -raclopride, spécifique des récepteurs $D_{2/3}$, Volkow et son équipe ont montré que la diminution du marquage de ce radiotracer dans le striatum ventral après administration de MPH, traduisant une augmentation des taux de dopamine dans ces régions, était corrélée à une amélioration des symptômes (Volkow *et al.*, 2012). L'action du MPH chez les sujet TDAH est efficace sur l'impulsivité décisionnelle, mais également sur l'impulsivité de réponse, puisqu'il améliore la capacité des patients à inhiber leur réponses dans une tâche de stop signal (Aron *et al.*, 2003; Boonstra *et al.*, 2005; DeVito *et al.*, 2009).

Le MPH module également l'impulsivité chez les sujets sains. En effet, dans les tâches de dévaluation temporelle, l'augmentation de dopamine induite par le MPH entraîne une

diminution des choix impulsifs chez les volontaires sains (Pietras *et al.*, 2003), mais aussi chez les animaux comme les rongeurs (Pitts and McKinney, 2005) ou encore les primates non-humains (Rajala *et al.*, 2015).

Le MPH permet donc de moduler l'impulsivité décisionnelle à la fois chez les patients souffrant de TDAH et les sujets sains.

Le rôle de la dopamine apparaît comme prépondérant dans les comportements impulsifs, puisqu'une augmentation non spécifique et indirecte de ce neurotransmetteur *via* un blocage du transporteur induit une modification de la dévaluation temporelle. Ces études mettent également en évidence l'implication particulière du striatum dans ces comportements, et notamment de la partie ventrale.

B. Le Pramipexole – Sifrol®

À la différence des psychostimulants, et plus particulièrement du MPH qui a une action présynaptique en inhibant le DAT, les agonistes dopaminergiques quant à eux miment l'action de la dopamine et peuvent avoir une action pré et post-synaptique en se fixant sur les récepteurs membranaires. Les agonistes dopaminergiques spécifiques des récepteurs D_{2/3} par exemple, sont très utilisés comme traitement de la maladie de Parkinson, ou du syndrome des jambes sans repos (Bennett and Piercey, 1999; Winkelmann *et al.*, 2018). S'ils permettent l'atténuation des symptômes moteurs, ils induiraient fréquemment des TCI. Ainsi, 17.1 % et 8.2 % des patients traités par agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson (Weintraub *et al.*, 2010) et dans le syndrome des jambes sans repos (Voon *et al.*, 2011b) respectivement vont développer des TCI.

Les premiers cas de comportements impulsifs recensés chez les patients parkinsoniens datent des années 2000, quelques temps après la mise sur le marché d'agonistes dopaminergiques. Plus précisément, ces patients présentaient des comportements de jeu excessifs voir pathologiques (Molina *et al.*, 2000; Seedat *et al.*, 2000). Bien que des cas de TCI aient été rapportés chez des patients parkinsoniens traités par L-DOPA, la cooccurrence de l'administration d'agonistes dopaminergiques et de l'apparition de TCI a conduit les chercheurs à étudier l'effet de ces traitements sur les comportements

impulsifs excessifs. En 2010, Daniel Weintraub et son équipe ont mené une étude sur 3090 patients pour mesurer la fréquence de quatre TCI (jeu pathologique, comportements sexuels compulsifs, achats compulsifs et boulimies alimentaires) dans la maladie de Parkinson, et établir une corrélation avec le type de traitement. Dans cette cohorte, 13.6 % des patients présentaient des TCI. Or, 83 % d'entre eux étaient sous traitement dopaminergique (Weintraub *et al.*, 2010). Même si les auteurs n'ont pas la preuve directe que les agonistes dopaminergiques, et notamment le PPX, induisent le développement des TCI, il apparaît évident que ces traitements ont un rôle à jouer.

D'un point de vue pharmacologique, le PPX possède une très forte affinité pour les récepteurs de type D_2 avec une affinité particulièrement forte pour les D_3 (Millan *et al.*, 2002; Seeman, 2015). Le striatum, et notamment la partie ventrale, possédant un grand nombre de ces récepteurs, il semble être la cible préférentielle du PPX (Graff-Guerrero *et al.*, 2008; Ye *et al.*, 2011; Tokunaga *et al.*, 2012).

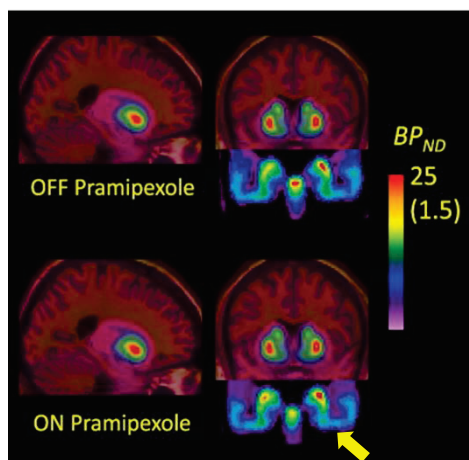


Figure 25 : Occupation des $D_{2/3}$ par le PPX en Imagerie TEP

Illustration montrant la différence d'occupation des $D_{2/3}$ par le $[^{18}\text{F}]$ -fallypride chez des patients parkinsoniens avec ou sans PPX en imagerie TEP. Le PPX entre en compétition avec le radiotracer au niveau de la substance noire (flèche jaune). Tirée de Deuschländer (2016).

En imagerie TEP, il a été montré que le PPX induisait un déplacement du $[^{18}\text{F}]$ -fallypride, marquant les récepteurs $D_{2/3}$ (Mukherjee *et al.*, 2015) dans la SN de patients parkinsoniens traités depuis plusieurs années. Les auteurs expliquent l'absence de différence de marquage dans le striatum par une grande perte de volume à ce niveau (Deuschländer *et al.*, 2016). Cette étude permet de mettre en exergue l'importance

des autorécepteurs $D_{2/3}$ situés dans le mésencéphale sur lesquels le PPX peut également se fixer pour réguler l'activité dopaminergique (Figure 25).

Si les chercheurs se sont beaucoup intéressés au PPX dans le cadre de la maladie de Parkinson, peu d'études se sont penchées sur un potentiel effet sur l'impulsivité décisionnelle (très présente dans les TCI) chez les sujets sains. Chez l'humain, une seule étude est recensée à ce jour, dans laquelle les auteurs ne montrent pas d'effet du PPX sur la dévaluation temporelle aux doses faibles et modérées utilisées. Ils notent en revanche un effet sédatif avec la dose la plus élevée (Hamidovic *et al.*, 2008). Chez le rongeur, des études ont montré que le PPX augmentait les choix impulsifs des animaux (Madden *et al.*, 2010; Koffarnus *et al.*, 2011), ainsi que la prise de risques (Zalocusky *et al.*, 2016). De plus, Koffarnus rapporte également qu'à forte dose, le PPX induit une augmentation des omissions, ce qui semble cohérent avec l'étude d'Hamidovic (2008) chez l'humain. À notre connaissance, aucune étude n'a été effectuée chez le primate non-humain.

Les mécanismes à l'origine des effets impulsifs induits par le PPX restent encore très mal compris, qu'ils surgissent chez les patients parkinsoniens ou chez les rongeurs sans lésions dopaminergiques. L'affinité de cette molécule pour les récepteurs $D_{2/3}$ suggère une implication du striatum dans ces processus. Reste à élucider quels sont les territoires spécifiques mis en jeu, sachant que l'affinité préférentielle du PPX pour les D_3 met en avant une hypothèse du striatum ventral dans la littérature actuelle (Seeman, 2015).

Le MPH et le PPX, *via* des modes d'action différents (Figure 26) semblent donc avoir des effets opposés sur l'impulsivité décisionnelle, le premier diminuant les choix impulsifs, le deuxième les augmentant.

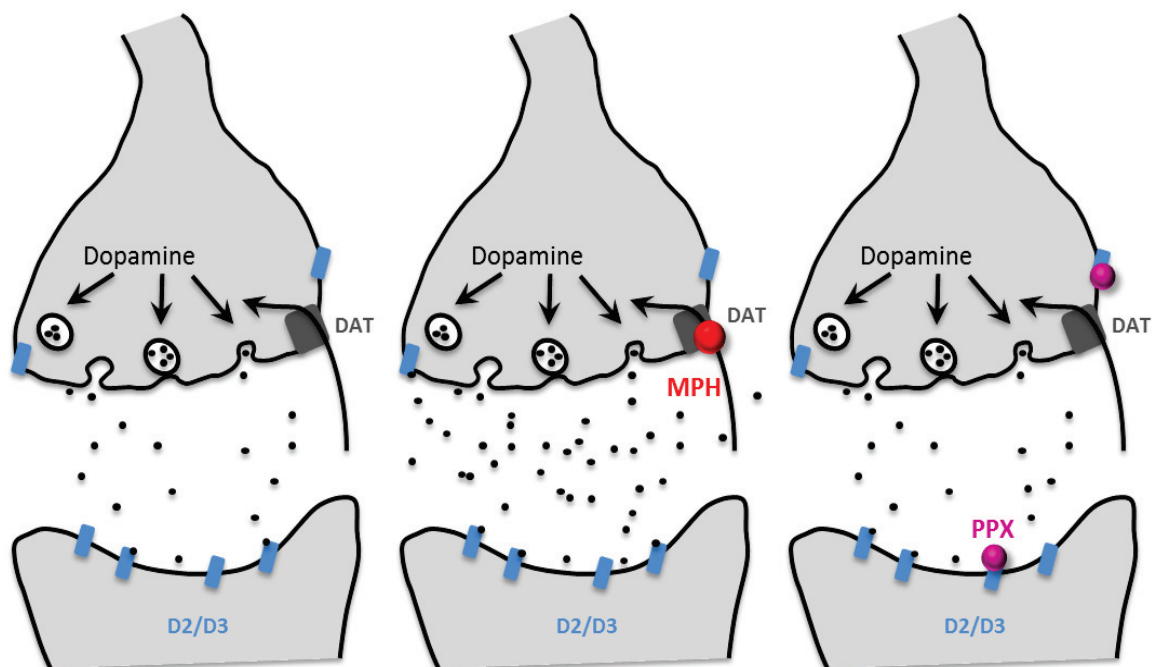


Figure 26 : Représentation schématique d'une synapse dopaminergique en situation physiologique (gauche), sous l'action du Méthylphénidate (milieu) et du Pramipexole (droite).

Le MPH se fixe le transporteur de la dopamine (DAT), empêche sa recapture et prolonge donc l'activité dopaminergique dans la synapse. Le PPX se fixe sur les récepteurs $D_{2/3}$ situés sur le neurone dopaminergique présynaptique et sur le neurone post-synaptique, mimant l'action de la dopamine.

C. L'Aripiprazole - Abilify®

L'Aripiprazole est un antipsychotique de 3^{ème} génération, agoniste partiel des récepteurs D_2 ayant également une action sérotoninergique, utilisé dans le syndrome de Gilles de la Tourette (Hartmann and Worbe, 2013; Janik and Szejko, 2018) et dans la Schizophrénie (Mailman and Murthy, 2010; Mustafa *et al.*, 2019). Son mode d'action reposerait sur le taux de dopamine basal présent dans le milieu extracellulaire : lorsque les concentrations sont élevées, comme ce serait le cas dans les aires mésolimbiques impliquées dans les symptômes positifs de la Schizophrénie (hallucinations, pensées délirantes, ...) l'Aripiprazole entrerait en compétition avec la dopamine endogène et aurait un effet plutôt antagoniste. En revanche, si les concentrations de dopamine sont

faibles (par exemple dans le cortex préfrontal), la molécule va occuper les récepteurs et jouer le rôle d'agoniste en augmentant l'activité dopaminergique (Mailman and Murthy, 2010; Ma *et al.*, 2015).

Ainsi, l'Aripiprazole agirait comme un régulateur, pouvant avoir des effets opposés d'un individu à l'autre et d'une structure cérébrale à l'autre, dépendant des taux de libération de dopamine dans les structures concernées. (Figure 27).

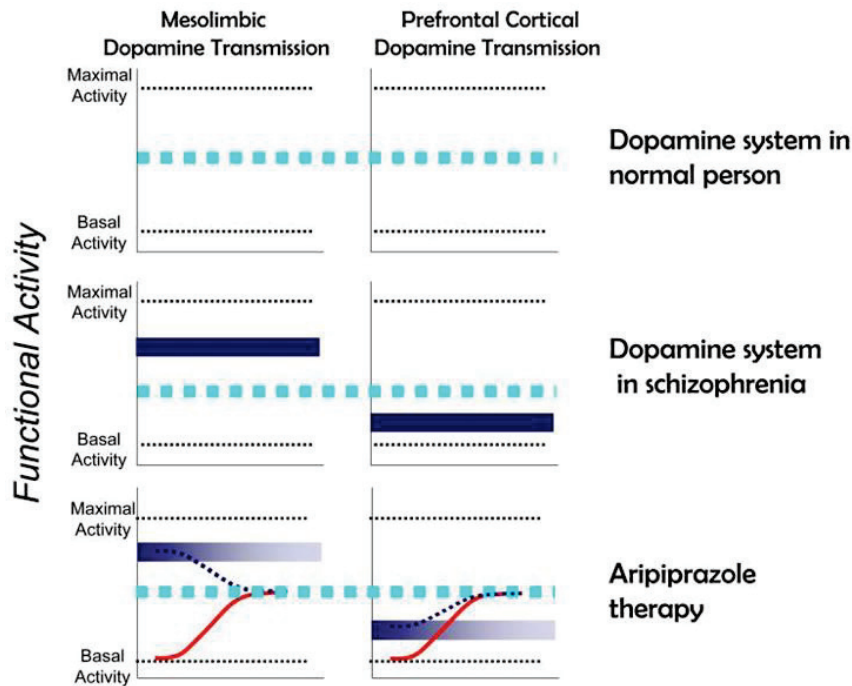


Figure 27: Modèle d'action de l'Aripiprazole dans la Schizophrénie.

Dans la schizophrénie, les taux de dopamine endogène seraient trop importants dans le système mésolimbique, et pas assez dans le cortex préfrontal. L'Aripiprazole agirait comme régulateur des taux de dopamine, pour les ramener à un niveau similaire à ceux d'un individu sain. Tirée de Mailman & Murthy (2010).

L'Aripiprazole est utilisé, de manière plus récente, chez les patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette pour diminuer les tics (Yoo *et al.*, 2013; Sallee *et al.*, 2017). Dans les deux essais cliniques mentionnés ici, les tics sont diminués de l'ordre de 50 %. À forte dose, l'Aripiprazole a également un effet sur les symptômes du TDAH, améliorant notamment l'attention et diminuant l'hyperactivité et l'impulsivité (Sallee *et al.*, 2017; Mauri *et al.*, 2018). En utilisant la tâche de réactions en série à 5 choix, Besson et son équipe ont montré que ce traitement diminuait l'impulsivité et notamment la quantité de réponses prématurées, lorsqu'il était injecté de manière systémique

(Besson *et al.*, 2010). Au regard de l'impulsivité décisionnelle, aucune étude n'a été recensée au sujet de l'effet de l'Aripiprazole dans des tâches de dévaluation temporelle. Nous y reviendrons.

III. Les autres neurotransmetteurs de l'impulsivité

Les différents travaux chez les patients TDAH sous MPH, ou les patients parkinsoniens sous PPX mettent en évidence l'implication de la dopamine comme modulateur de l'impulsivité. Cependant, il est important de souligner que ce neurotransmetteur n'est pas le seul à jouer un rôle dans les comportements impulsifs. Ainsi, la noradrénaline et la sérotonine participent également à la mise en place des comportements impulsifs, qu'il s'agisse d'impulsivité motrice, d'attente ou décisionnelle (Pattij and Vanderschuren, 2008; Dalley and Roiser, 2012).

A. La noradrénaline

La noradrénaline est une catécholamine dérivée de la dopamine grâce à la dopamine- β -hydroxylase. L'effet de ce neurotransmetteur dans l'impulsivité, et notamment dans les TDAH, a été mis en évidence grâce à différents agents pharmacologiques, tels que l'Atomoxétine, un inhibiteur de recapture de la noradrénaline (Tanaka *et al.*, 2013) ou encore la Guanfacine, un agoniste des récepteurs noradrénergiques α_{2A} (Arnsten *et al.*, 1996; Del Campo *et al.*, 2011). Ces molécules ont des effets bénéfiques sur l'inhibition de réponse dans les tâches de réactions à un signal stop (Bari *et al.*, 2009), de Go/NoGo (Eagle *et al.*, 2008a) et sur l'attention (Reynaud *et al.*, 2019).

Au-delà de son rôle dans l'impulsivité de réponse, la neurotransmission noradrénergique joue un rôle dans l'impulsivité décisionnelle. En effet, lorsque l'on administre de l'Atomoxétine à des rongeurs réalisant une tâche de dévaluation temporelle, les rats ont tendance à choisir plus souvent la grande récompense différée, et ce de manière positivement corrélée à la dose. Autrement dit, plus la dose d'Atomoxétine est élevée, moins les animaux font des choix impulsifs (Robinson *et al.*, 2008). Par ailleurs, l'activation des récepteurs α_{2A} par la Guanfacine induit un effet

similaire à l'Atomoxétine en diminuant la dévaluation temporelle chez les rongeurs (Abela and Chudasama, 2014). La noradrénaline participe donc de manière active à la modulation de l'impulsivité de choix.

Il est important de noter que les agents pharmacologiques ne sont pas forcément spécifiques d'un système de neurotransmission. Le MPH par exemple, possède une affinité pour le transporteur de la noradrénaline en plus de son affinité pour celui de la dopamine (Hannestad *et al.*, 2010). Même si l'affinité pour le DAT reste supérieure, il est difficile de dissocier les effets des différents neurotransmetteurs dans l'efficacité sur les comportements impulsifs.

B. La sérotonine

Si aucun traitement sérotoninergique pur n'est utilisé dans les pathologies de l'impulsivité à ce jour, la sérotonine est pourtant impliquée dans les mécanismes physiologiques de l'impulsivité. Son rôle a été établi dans l'impulsivité de réponse, puisque plusieurs études ont montré que les déplétions en sérotonine induisaient une augmentation des réponses prématurées dans les tâches de réactions en série à choix multiple chez les rongeurs (Harrison *et al.*, 1997), et chez les humains (Worbe *et al.*, 2014). Par ailleurs, dans cette même étude chez l'humain, Worbe a également mesuré la dévaluation temporelle (à l'aide d'un questionnaire), qui n'a pas été modifiée par le manque de sérotonine.

Crean, en 2002, et Schweighofer, en 2008, ont cependant montré que la sérotonine avait bel et bien un effet sur l'impulsivité décisionnelle, puisque la déplétion en tryptophane induisait une augmentation des choix impulsifs des sujets sains dans les tâches de dévaluation temporelle (Crean *et al.*, 2002; Schweighofer *et al.*, 2008).

Au contraire, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine entraînent une augmentation des taux de neurotransmetteur dans la synapse, produisant un effet bénéfique sur l'impulsivité de choix en diminuant la dévaluation temporelle (Cherek *et al.*, 2002). En outre, les études réalisées chez le rongeur ont certes montré que l'impulsivité

décisionnelle était modulée par la sérotonine, mais qu'elle était dépendante du type de récepteurs. Ainsi, les agonistes des 5-HT_{1A/B} augmenteraient les choix impulsifs, tandis que l'utilisation d'un antagoniste 5-HT_{2C} entraînerait une diminution de la dévaluation temporelle (pour une revue de ces effets, voir Pattij & Vanderschuren, 2008).

Tous ces systèmes de neurotransmission semblent donc pouvoir moduler l'impulsivité (Tableau 1), et des interactions entre ces systèmes doivent être considérées. Par exemple, Winstanley a montré qu'une diminution en sérotonine atténuait l'effet de l'amphétamine sur la diminution des choix impulsifs (Winstanley *et al.*, 2003). Tout ceci rend l'étude de l'impulsivité complexe chez les humains, notamment dans un contexte pathologique où les patients reçoivent différents traitements qui agissent sur ces neurotransmetteurs. Il apparaît donc nécessaire d'en étudier les actions propres, ce que permet la recherche chez l'animal.

Neurotransmetteur	Molécule	Cible	Effet comportemental	Type de sujet
Dopamine	Méthylphénidate	DAT (↑ dopamine)	↓ choix impulsifs	Sujets sains et TDAH, rongeurs, primate non-humains
			↑ inhibition de réponse	TDAH
	Pramipexole	Agoniste D _{2/3}	↑ choix impulsifs	Sujets parkinsoniens, rongeurs
	Aripiprazole	Agoniste partiel	↓ réponses prématurées	Rongeurs
Noradrénaline	Atomoxétine	NAT (↑ noradrénaline)	↓ choix impulsifs	Rongeurs
			↑ inhibition de réponse	Sujets TDAH rongeurs, primate non-humains
	Guanfacine	Agoniste α _{2A}	↓ choix impulsifs	Rongeurs
			↑ inhibition de réponse	Sujets TDAH, rongeurs
Sérotonine		↓ Sérotonine	↑ choix impulsifs	Sujets sains
			↑ réponses prématurées	Rongeurs
		Inhibiteur de recapture (↑ sérotonine)	↓ choix impulsifs	Sujets sains
		Agoniste 5-HT _{1A}	↑ choix impulsifs	Rongeurs
		Antagoniste 5-HT _{2C}	↓ choix impulsifs	Rongeurs

Tableau 1 : Effets des différents systèmes de neurotransmission sur les multiples facettes de l'impulsivité

Dans cette section, nous nous sommes focalisés sur le rôle de la dopamine dans l'impulsivité, et avons notamment montré qu'elle pouvait moduler les choix impulsifs de plusieurs manières. Ainsi, l'augmentation des taux de dopamine *via* le MPH entraîne une diminution de la dévaluation temporelle à la fois chez les patients atteints de TDAH, mais également chez les volontaires sains. Au contraire, l'activation des récepteurs $D_{2/3}$ par le PPX semble augmenter l'impulsivité décisionnelle chez les patients parkinsoniens et chez les rongeurs sans lésions dopaminergiques. Malgré le fait qu'il ne s'agisse pas du seul système de neurotransmission mis en jeu dans les comportements impulsifs, la dopamine reste un outil thérapeutique pertinent. Cependant, les mécanismes sous-jacents de la modulation dopaminergique dans l'impulsivité sont encore mal connus. Le striatum étant la cible principale de la dopamine, nous allons maintenant nous pencher sur l'implication potentielle de cette structure, et des circuits cortico-striataux dans lesquels elle s'inscrit, dans les processus qui sous-tendent les différentes formes d'impulsivité.

CHAPITRE 3

Le striatum au cœur des circuits de l'impulsivité

Les expériences comportementales chez l'être humain et l'animal ont permis de mettre en évidence les substrats neuronaux impliqués dans les processus sous-jacents à l'impulsivité. Le striatum, structure cérébrale profonde contenant la plus haute densité de récepteurs dopaminergiques, est la cible principale du système dopaminergique. Le striatum appartient aux ganglions de la base, qui travaillent de concert avec le cortex, le thalamus et le tronc cérébral pour sélectionner, planifier et exécuter des comportements motivés requérant la participation de circuits neuronaux impliqués dans la motricité, la cognition et la motivation. L'ensemble de ces processus étant mis en jeu dans l'impulsivité, il apparaît évident que ces structures traitent également l'information liée aux comportements impulsifs, qu'ils soient physiologiques ou pathologiques.

Dans ce chapitre, nous présenterons d'abord l'anatomie et l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base et de leurs connexions avec le cortex. Nous verrons ensuite comment la recherche animale d'une part, et l'imagerie chez l'humain d'autre part, ont permis de mettre en évidence le rôle spécifique du striatum dans les comportements impulsifs.

I. Les ganglions de la base : anatomie et fonctions

Les ganglions de la base, ou noyaux gris centraux, sont un ensemble de structures sous-corticales, historiquement connu pour leurs fonctions motrices et leur implication dans les pathologies neurodégénératives affectant le contrôle exécutif du mouvement, telles que la maladie de Parkinson ou la Chorée de Huntington. À la fin du XX^{ème} siècle, il a été montré qu'au-delà des fonctions d'exécutions motrices, ils étaient également impliqués dans des processus émotionnels, motivationnels et cognitifs conduisant à l'exécution de comportements dirigés vers un but (Alexander *et al.*, 1986; DeLong, 1990; Graybiel, 1995; Fazl and Fleisher, 2018). Il est avéré que les ganglions de la base fonctionnent en tandem avec le cortex à travers des réseaux de projections cortico-striatales, engendrant des comportements complexes et diversifiés. L'organisation en

boucles parallèles, proposée par Alexander, DeLong & Strick (1986) permet à la fois d'exécuter et de maintenir des comportements spécifiques, mais également d'adapter ces comportements en fonction de stimuli internes et externes.

Anatomiquement, les ganglions de la base sont composés de plusieurs noyaux (Figure 28) : le striatum, qui regroupe le noyau caudé (NC), le putamen et le striatum ventral (SV) (également appelé noyau accumbens) ; le globus pallidus, composé de deux segments, interne (GPi) et externe (GPe) ; le noyau sous-thalamique (NST) ; la substance noire, comprenant une partie compacte (SNc) et une partie réticulée (SNr). Les ganglions de la base sont connectés au cortex, et notamment aux aires corticales frontales, pariétales et temporales, formant ainsi plusieurs boucles cortico-striatales.

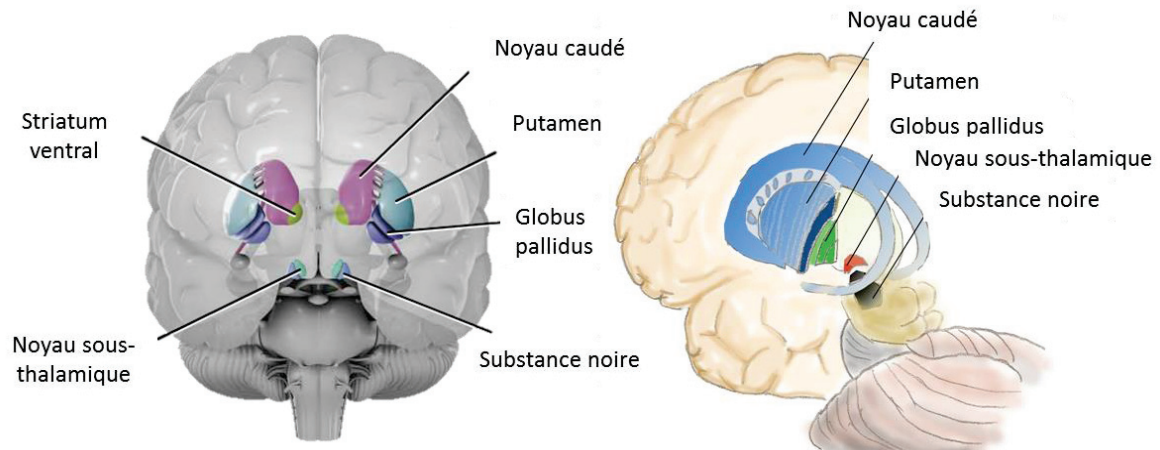


Figure 28 : Représentation schématique des ganglions de la base

Tirée de "Atlas of Brain Injury & Anatomy".

A. Organisation topographique des ganglions de la base

La substance noire est une structure mésencéphalique composée de deux parties morphologiquement et fonctionnellement distinctes. La SNc, partie la plus dorsale, contient les corps cellulaires des neurones dopaminergiques et envoie une forte projection sur le striatum, qui constitue la voie d'entrée principale des ganglions de la base.

Le striatum reçoit également des afférences du noyau du raphé, des noyaux intralaminaires, du thalamus (le noyau centro-médian et le noyau parafasciculaire) ainsi

que de l'ensemble des aires corticales, à l'exception des aires visuelles et auditives primaires (Parent and Hazrati, 1995) .

Structure d'entrée : le striatum

Les informations corticales projettent au niveau des ganglions de la base sur deux structures : le striatum et le NST. Le striatum est la voie d'entrée principale des ganglions de la base de par l'abondance des afférences corticales. Chez les primates, le striatum est constitué de trois structures anatomiques : le NC, situé médialement, le putamen, plus latéral, et le SV, qui, comme son nom l'indique, est la partie la plus ventrale. Le NC et le putamen sont séparés par la capsule interne. On distingue trois parties dans le NC : la « tête » dans sa partie antérieure, le « corps » dans sa partie postérieure dorsale et la « queue » dans sa partie postérieure et ventrale (au niveau du cortex temporal médian).

Chez les rongeurs (rat, souris), le NC et le putamen ne sont pas séparés par le passage des fibres corticales regroupées dans la capsule interne, ce qui donne une apparence uniforme et continue à ces deux parties regroupées sous le nom de striatum dorsal (Heilbronner *et al.*, 2016). Une dichotomie est reportée dans la littérature, scindant le striatum dorsal en striatum dorsolatéral, qui correspondrait au putamen postérieur chez le primate, et le striatum dorsomédian qui s'apparenterait au NC (Joel and Weiner, 2000; Chuhma *et al.*, 2017) (Figure 29).

La partie ventrale du striatum chez les rongeurs est connue sous le nom de noyau accumbens, qui correspond au SV chez les primates, divisé en deux parties : le *core* (en position dorso-latérale) et le *shell* (ventro-médiale) (Záborszky *et al.*, 1985) (Figure 29).

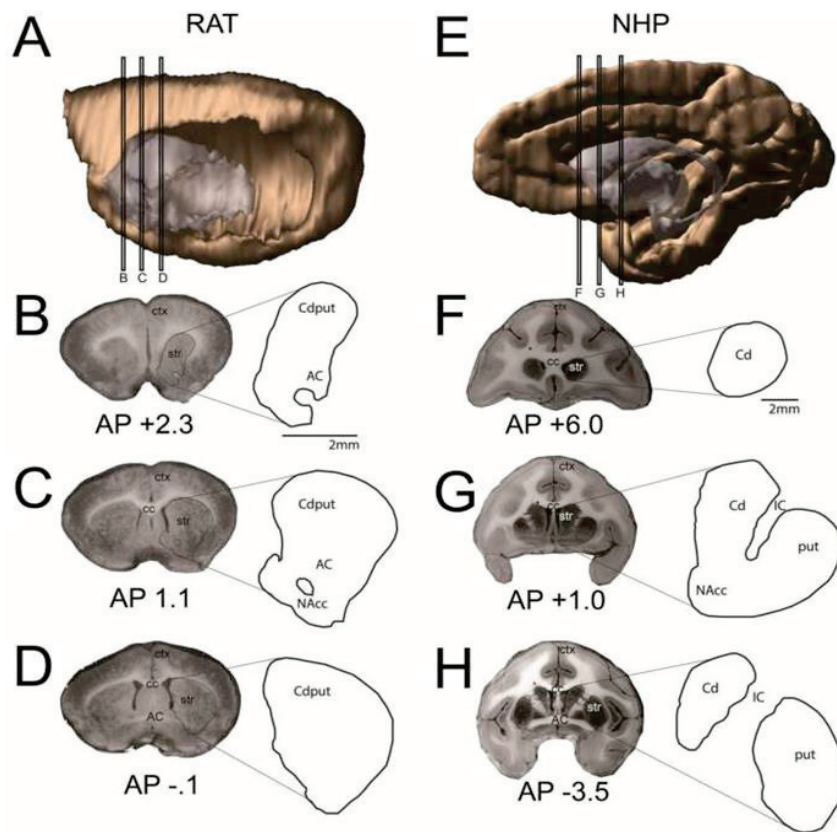


Figure 29 : Coupes striatales chez le rat et chez le primate non-humain

Coupes sagittales et coronales montrant les différences morphologiques du striatum entre le rat (à gauche) et le primate non-humain (droite). NHP = primate non-humain ; AP = antéro-postérieur par rapport à bregma ; AC = commissure antérieure ; cc = corps calleux ; Cd = caudate nucleus ; ctx = cortex ; IC = capsule interne ; NAcc = noyau accumbens ; put = putamen ; str = striatum. Tirée de Heilbronner et al (2016).

D'un point de vue cellulaire, le striatum est constitué de deux types de neurones : les neurones de projection GABAergiques (neurones épineux moyens, en anglais « *medium-sized spiny neurons* »), qui représentent 96 % des neurones (Graveland and DiFiglia, 1985; Tepper and Bolam, 2004) , et divers groupes d'interneurones. Les quatre principaux sont : 1) les neurones cholinergiques (« *tonically active neurons* » en anglais) ; 2) les interneurones GABAergiques exprimant la parvalbumine (« *fast spiking interneurons* » en anglais) ; 3) les interneurones caractérisés par la présence de calrétinine et 4) les interneurones exprimant le neuropeptide Y et la somatostatine. D'autres types d'interneurones ont été identifiés plus récemment (pour revue, voir Assous & Tepper, 2019).

Le striatum reçoit une projection glutamatergique excitatrice massive des aires corticales, dont l'organisation est topographique. L'ensemble des aires corticales peut être subdivisé en trois grands territoires sur la base de ces afférences (Alexander *et al.*, 1986; Parent, 1990; Haber and Behrens, 2014; Haber, 2016) : les aires sensori-motrices, les aires associatives et les aires limbiques.

- Les aires limbiques, regroupant le cortex préfrontal médian (CPFm), le cortex orbitofrontal médian, le cortex cingulaire antérieur ainsi que les aires olfactives, hippocampique et para-hippocampique, le noyau baso-latéral de l'amygdale, une partie de l'insula et les noyaux du septum, projettent sur le SV.
- Les aires associatives, constitué du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) et de la partie dorsale du cingulaire antérieur, projettent sur la tête du NC.
- Les aires sensorimotrices, qui comprend le cortex somesthésique les aires motrices primaires et prémotrices, projettent vers le putamen.

La Figure 30 ci-dessous illustre ces connexions cortico-striatales.

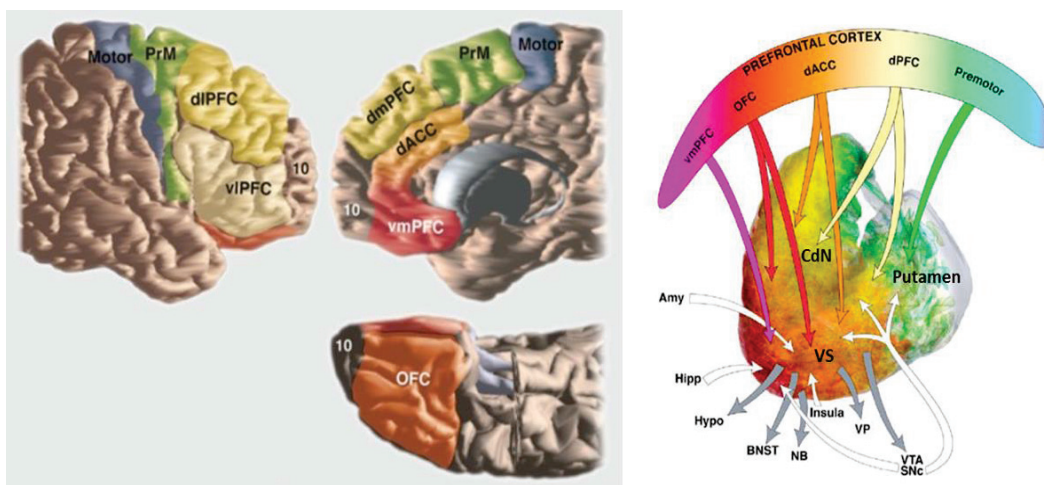


Figure 30 : Connexions cortico-striatales

Représentations schématiques montrant les afférences du cortex et les efférences du striatum, tirée de Haber (2016) à gauche et Haber & Behrens (2014) à droite. Amy = Amygdale ; BNST = Noyau du lit de la strie terminale ; CdN = Noyau Caudé ; dACC = Cortex Cingulaire Antérieur dorsal ; dIPFC = Cortex Préfrontal dorsolatéral ; dmPFC = Cortex Préfrontal dorsomédial ; Hipp = Hippocampe ; Hypo = Hypothalamus ; OFC = Cortex Orbitofrontal ; NB = Noyau basal ; PrM = Cortex Prémoteur ; Snc = Substance noire compacte ; vIPFC = Cortex Préfrontal ventrolatéral ; vmPFC = Cortex Préfrontal ventromédial ; VP = Pallidum ventral ; VS = Striatum ventral ; VTA = Aire Tegmentale ventrale.

D'un point de vue fonctionnel, malgré un recoupement des fonctions motrices et cognitives, il existerait un gradient du striatum ventro-médial au striatum dorsolatéral

qui se traduirait par un encodage de la valeur de la récompense à des fonctions associatives et sensorimotrices (Figure 31) (Burton *et al.*, 2015).

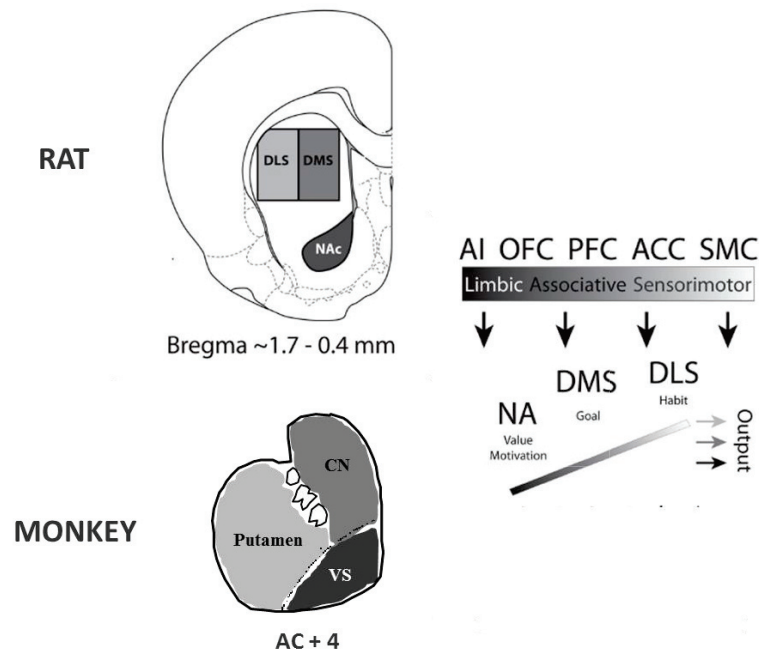


Figure 31: Anatomie comparée du striatum et des fonctions associées

Anatomie du striatum chez le rat (en haut) et chez le primate (en bas). Le Noyau accumbens, qui correspond au Striatum ventral, en lien avec des structures limbiques, est impliquée dans la valeur attribuée à une récompense et la motivation ; le striatum dorsomédian qui correspond au Noyau Caudé et connecté au aires corticales associatives est impliqué dans les processus qui dirige le but de l'action ; le striatum dorsolatéral, qui correspond au putamen, en lien avec les aires sensorimotrices, est impliqué dans les habitudes. AC = commissure antérieure ; ACC = cortex cingulaire antérieur ; AI = cortex insulaire ; CN = noyau caudé ; DMS= striatum dorsomédian ; DLS = striatum dorsolatéral ; OFC = cortex orbitofrontal ; NA = noyau accumbens ; PFC = cortex préfrontal ; SMC = cortex sensorimoteur. Adaptée de Burton et al. (2016).

Du striatum, les informations pourront être transmises vers quatre structures différentes des ganglions de la base : le GPi et la SNr, ainsi que vers le GPe et la SNc.

Efférences

▪ Le Pallidum

Le pallidum est situé médialement par rapport au putamen, dont il est séparé par la lame médullaire externe. Il est lui-même scindé par la lame médullaire interne en deux segments : le globus pallidus externe et le globus pallidus interne.

Au niveau cellulaire, les deux segments du pallidum comprennent principalement des neurones de projections inhibiteurs GABA-ergiques, dont la morphologie de l'arborisation dendritique permet de recevoir un très grand nombre d'afférences. Les neurones du GPe projettent vers le NST, le GPi et la SNr qui émettent un retour vers le striatum, tandis que ceux du GPi projettent vers le thalamus et le tronc cérébral (François *et al.*, 1994). Bien que ces deux segments du pallidum soient constitués de neurones ayant la même morphologie et la même origine embryonnaire, le GPi et le GPe occupent des positions et des fonctions très différentes dans les ganglions de la base (Tremblay *et al.*, 2015).

- **La Substance Noire réticulée**

Il s'agit de la partie la plus ventrale de la SN, composée de neurones de projections GABA-ergiques similaires à ceux du GPi, et qui constitue l'autre sortie des GB vers le thalamus et les colliculi supérieurs. Cette dernière projection est particulièrement importante dans le contrôle du regard et des saccades oculaires mémorisées (Wurtz and Hikosaka, 1986).

- **Le Noyau sous-thalamique**

Le NST, deuxième structure d'entrée des ganglions de la base, se situe à la jonction entre le diencephale et le mésencéphale, ventralement par rapport au thalamus, dorsalement par rapport à la SN. La densité cellulaire de ce noyau est importante, composée elle aussi de neurones de projections glutamatergiques jouant un rôle excitateur sur ses cibles, le GPi et la SNr (Smith and Parent, 1988). Il faut également noter que le NST a des projections réciproques vers le GPe (Shink *et al.*, 1996; Karachi *et al.*, 2005).

B. Organisation des ganglions de la base en voies directe, indirecte et hyperdirecte

Nous avons vu que les neurones striataux étaient constitués de neurones de projections et d'interneurones. Les neurones de projection reçoivent des afférences corticales et sont modulés par des neurones dopaminergiques provenant de la SNc. Les neurones striataux efférents vont projeter sur les deux segments du pallidum et sur la SNr. En fonction des types de récepteurs dopaminergiques exprimés par les neurones striataux GABAergiques, deux voies vont se scinder, communément appelées voies directe et indirecte (Albin *et al.*, 1989; DeLong, 1990). En outre, il existe en parallèle une troisième voie, la voie hyperdirecte, par laquelle le cortex envoie directement des projections excitatrices sur le NST, favorisant l'activation du GPi et de la SNr, ce qui va avoir pour conséquence l'inhibition du thalamus (Nambu *et al.*, 2002). Ce modèle est représenté dans la figure ci-dessous (Figure 32).

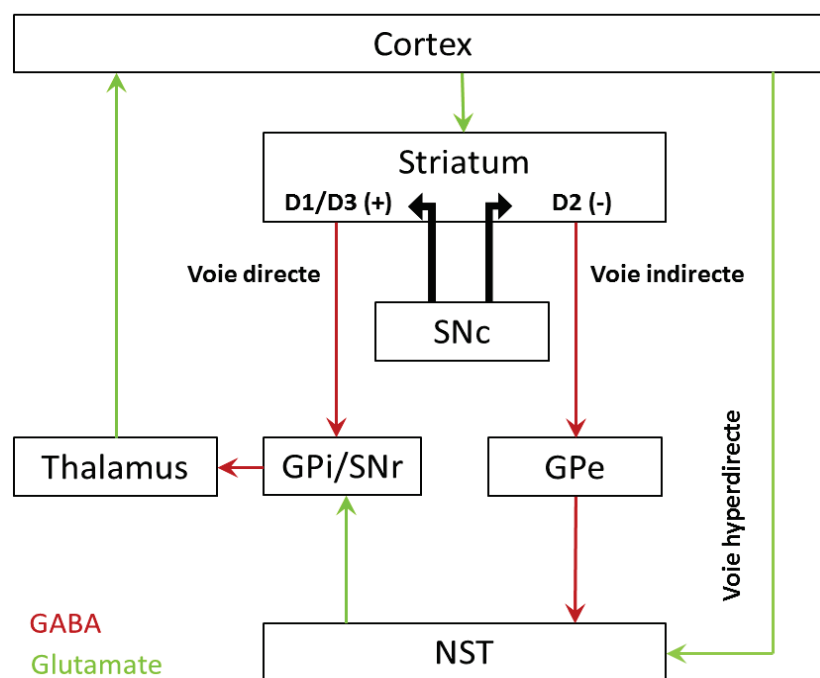


Figure 32: Représentation schématique des voies directe, indirecte et hyperdirecte

D₁, D₂, D₃ = Récepteurs dopaminergiques GPi = Globus Pallidus interne ; GPe = Globus Pallidus externe ; NST = Noyau sous thalamique ; SNc = Substance Noire compacte ; SNr = Substance Noire réticulée.

La voie directe est formée des neurones épineux moyens comportant des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₃, inhibant l'activité du GPi et de la SNr. Les neurones de ces structures, étant inhibiteurs, ils seront moins actifs lors d'une stimulation dopaminergique, ce qui va entraîner une levée de l'inhibition tonique des noyaux thalamiques sur le cortex, facilitant ainsi la production d'une action (un mouvement par exemple).

La voie indirecte quant à elle, comprend les neurones épineux moyens exprimant les récepteurs D₂ et fait un relai au niveau du GPe puis du NST, dont les neurones de projections glutamatergiques excitateurs augmenteront l'activité inhibitrice des neurones du GPi et de la SNr sur le thalamus. De cette façon, l'activité corticale sera diminuée, inhibant l'action.

L'exécution d'un mouvement résulterait donc de l'équilibre entre ces deux voies. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les récepteurs D₁ localisés sur les neurones de la voie directe, sont couplés à des protéines G favorisant leur activité. À l'inverse, les récepteurs D₂ de la voie indirecte sont associés à des protéines G réduisant leur excitabilité. Par ailleurs, l'activation des récepteurs D₃ favoriserait l'activation des récepteurs D₁ lorsque ceux-ci sont colocalisés sur une même cellule (Fiorentini *et al.*, 2015). Ainsi, de manière physiologique, la balance entre ces deux voies par la dopamine va se faire en faveur de la voie directe aux dépens de la voie indirecte (Mink, 1996) (Figure 32).

C. Boucles sensorimotrices, associatives et limbiques

Les ganglions de la base, en lien avec le cortex, forment donc des boucles parallèles. De par leur organisation topographique, Alexander, DeLong et Strick (1986) ont d'abord proposé l'existence de 5 boucles parallèles distinctes (Alexander *et al.*, 1986). Depuis, un consensus s'est établi autour de trois circuits cortico-striataux ayant des fonctions distinctes (Figure 33). Les enregistrements de neuronaux dans le striatum antérieur du primate non-humain ont largement contribué à la mise en évidence de ces différentes fonctions.

Ainsi, chez des animaux réalisant une tâche comportementale de réponse incluant des récompenses différées (en anglais « *delayed response and reward task* »), il a été montré que les neurones du NC antérieur s'activaient pendant la présentation des instructions (Hollerman *et al.*, 1998). Les neurones du putamen dorsal ont quant à eux des activités liées à la sélection, la préparation et l'exécution de l'action (Romo *et al.*, 1992; Schultz and Romo, 1992). Enfin, les neurones du striatum ventral sont plutôt activés lors de l'attente et l'obtention de la récompense (Schultz *et al.*, 1992).

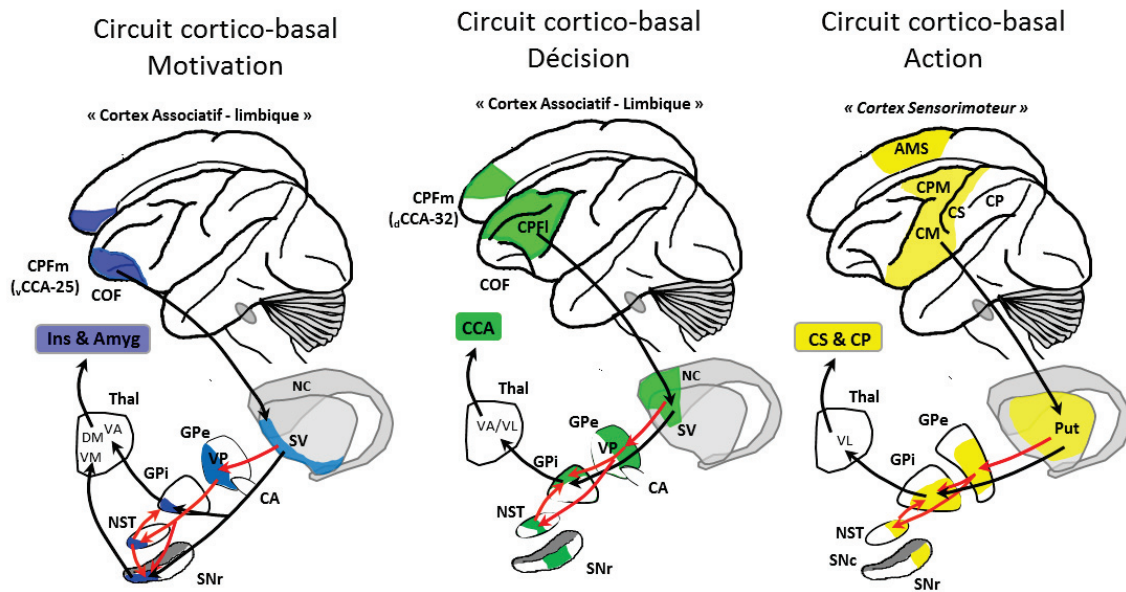


Figure 33: Organisation anatomo-fonctionnelle des boucles associatives cortico-striatales

En bleu, les territoires limbiques impliqués dans les processus motivationnels ; en vert, les territoires associatifs impliqués dans la prise de décision ; en jaune, les territoires sensorimoteurs impliqués dans la sélection et l'exécution de l'action. AMS = aire motrice supplémentaire ; Amyg = amygdale ; CA = commissure antérieure ; CCA = cortex cingulaire antérieur ; CM = cortex moteur ; COF = cortex orbitofrontal ; CP = cortex pariétal ; CPFm = cortex préfrontal médian ; CPFl = cortex préfrontal latéral ; CPM = cortex pré-moteur ; CS = cortex somesthésique ; DM = dorsomédial ; GPe = globus pallidus externe ; GPi = globus pallidus interne ; Ins = insula ; NC = noyau caudé ; NST = noyau sous-thalamique ; SNc = substance noire compacte ; SNr = substance noire réticulée ; SV = striatum ventral ; Put = putamen ; VA = antérieur ventral ; VM = ventro-médial ; VL = ventro-latéral ; VP = ventro-postérieur. Adaptée de Sgambato et Tremblay (2018).

Comme le montre la Figure 33, la première boucle cortico-basale, qui relie le CPFm et le cortex orbitofrontal à la partie la plus ventrale du striatum antérieur, traiterait donc les informations liées à la motivation et à l'attente d'un événement (récompense ou punition) qui vont conduire à réaliser des comportements dirigés vers un but (Schultz *et*

al., 1992; Saga and Tremblay, 2017). Le deuxième circuit, qui met en jeu les parties latérales et médiales du CPF dit « associatif », reliées anatomiquement au NC antérieur, serait impliqué dans les processus cognitifs traitant la prise de décision qui va amener à la sélection de l'action appropriée au but recherché. Enfin, l'exécution de l'action va être contrôlée par la boucle reliant le putamen aux aires somesthésique, motrice et prémotrice (Tremblay *et al.*, 2009; Sgambato and Tremblay, 2018) (Figure 33).

La motivation, la prise de décision et l'action seraient des fonctions altérées dans les comportements impulsifs, suggérant l'implication de ces trois boucles cortico-basales précédemment décrites dans ces dysfonctionnements comportementaux. De nombreuses études se sont donc penchées sur le rôle spécifique du striatum, structure centrale de ces circuits, dans le traitement des processus sous-jacents à l'impulsivité.

II. L'implication du striatum dans l'impulsivité

Nous avons décrit précédemment les circuits reliant le striatum au cortex et il a été montré aussi bien chez l'humain que chez l'animal, que ces circuits étaient impliqués dans les comportements impulsifs. De nombreuses études ont été réalisées sur des modèles animaux avec des approches lésionnelles (principalement chez le rongeur) ou de perturbations réversibles (rongeurs et primates non-humains), et chez l'humain grâce à l'imagerie fonctionnelle, dans le but de déterminer les substrats neuronaux de l'impulsivité. Il a ainsi été mis en évidence une dichotomie entre les territoires dorsaux et ventraux du striatum dans les différentes formes d'impulsivité (Dalley and Robbins, 2017).

A. Du modèle rongeur ...

Chez le rongeur, le noyau accumbens a été identifié comme un élément clé de l'impulsivité (Basar *et al.*, 2010). En ce qui concerne l'impulsivité de réponse, une déplétion dopaminergique majeure dans cette région tendrait à réduire les réponses prématurées réalisées par des rats dans la tâche de réactions en série à choix multiples (Cole and Robbins, 1989). Cet effet serait majoritairement attribué au *shell* (Jupp *et al.*,

2013). Pour dissocier l'effet dans les deux territoires de l'accumbens, des chercheurs ont réalisé des infusions d'antagonistes spécifiques des récepteurs $D_{2/3}$ dans le *core*, diminuant la fréquence de réponses prématurées observées. À l'inverse, dans le *shell*, les taux d'erreurs ont augmenté (Besson *et al.*, 2010). Par ailleurs, la quantité de récepteurs $D_{2/3}$ au sein du SV jouerait un rôle important dans les comportements impulsifs. En effet, les rats présentant un profil comportemental hautement impulsif, auraient une densité de récepteurs $D_{2/3}$ moins élevée (Dalley *et al.*, 2007). Ces rats présenteraient également un taux de DAT diminué dans le *shell*. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une hyperdopaminergie serait à l'origine de l'induction des processus impulsifs (Jupp *et al.*, 2013).

Le *core* est également impliqué dans l'impulsivité décisionnelle. Dans des tâches de dévaluation temporelle, des lésions excitotoxiques (Cardinal, 2001) de cette région induisent une augmentation des choix impulsifs, ce qui n'est pas le cas lorsque les lésions excitotoxiques sont réalisées dans le *shell* (Pothuizen *et al.*, 2005). Cette approche a également montré que cette région de l'accumbens était aussi impliquée dans la prise de risques (Cardinal and Howes, 2005).

Le noyau accumbens participe donc au traitement de l'information contrôlant les comportements impulsifs. Le *core* étant connecté au cortex orbitofrontal et au CPFm, des chercheurs se sont intéressés à l'effet de lésions de ces territoires corticaux sur les performances d'animaux réalisant une tâche de choix. De manière intéressante, une lésion dopaminergique induite dans le cortex orbitofrontal rend les animaux plus tolérants au délai et donc moins impulsifs, appuyant le rôle de cette boucle dans l'impulsivité décisionnelle (Kheramin *et al.*, 2004). En revanche, les lésions excitotoxiques dans le CPFm n'ont pas d'effet sur cette tâche (Cardinal, 2001).

Si le rôle du noyau accumbens dans l'impulsivité d'attente et l'impulsivité décisionnelle a été montré à maintes reprises (Cardinal, 2001; Winstanley *et al.*, 2004; Dalley *et al.*, 2007; Feja *et al.*, 2014; Yates and Bardo, 2017; Steele *et al.*, 2018), il ne semble néanmoins pas être impliqué dans l'impulsivité motrice. En effet, des lésions excitotoxiques de cette région, ainsi que du CPFm auquel il est relié, n'induisent pas de

modification des performances des animaux dans les tâches de réactions à un signal stop (Eagle and Robbins, 2003a). En revanche, des lésions du striatum dorsomédian entraînent des altérations des performances dans la tâche, induisant des omissions et rendant les animaux plus lents à inhiber leurs mouvements (Eagle and Robbins, 2003b).

Par ailleurs, un autre maillon des circuits cortico-striataux semble jouer un rôle important dans la capacité d'inhiber un comportement, il s'agit du NST. L'implication de cette deuxième structure d'entrée des ganglions de la base a été montré dans la tâche de réactions à un signal stop (Eagle *et al.*, 2008b; Pasquereau and Turner, 2017), mais également dans la tâche de réactions en série à choix multiples, où des lésions excitotoxiques du NST induisent une augmentation des réponses prématurées (Baunez *et al.*, 1995; Baunez and Robbins, 1997). En outre, des lésions de la voie hyperdirecte reliant le cortex au NST entraînent également des modifications des performances dans cette tâche (Chudasama *et al.*, 2003). Les lésions du NST semblent donc entraîner une augmentation de l'impulsivité de réponse chez le rongeur.

A l'inverse, dans la tâche de dévaluation temporelle, des lésions du NST entraînent une modification des choix des animaux en faveur de la grande récompense différée, autrement dit une diminution des choix impulsifs (Winstanley *et al.*, 2005a; Uslaner and Robinson, 2006).

En somme, ces études chez le rongeur nous permettent de tirer deux conclusions. D'une part, les boucles cortico-striatales sont impliquées dans les différentes formes d'impulsivité, puisque des perturbations, aussi bien au niveau cortical que striatal, induisent des modifications des performances des animaux dans les tâches comportementales mesurant l'impulsivité décisionnelle, d'attente ou motrice. D'autre part, il semble exister une dichotomie fonctionnelle chez le rongeur au sein du striatum concernant les comportements impulsifs. Le striatum dorsal serait plutôt impliqué dans l'impulsivité d'action et la partie ventrale dans l'impulsivité d'attente et décisionnelle.

B. ... à l'être humain

Le rôle du striatum dans les différentes facettes de l'impulsivité a été mis en évidence chez l'humain en grande partie grâce à l'imagerie fonctionnelle. Les études réalisées en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) sur des volontaires réalisant des tâches comportementales mesurant différents marqueurs de l'impulsivité ont révélé, de manière cohérente avec les études réalisées chez le rongeur, une dissociation fonctionnelle des circuits cortico-striataux dans les différents types d'impulsivité.

Ainsi, la tâche de réactions à un signal stop qui mesure l'inhibition motrice entraîne l'activation du cortex cingulaire antérieur, des aires motrices et prémotrices du cortex, ainsi que du putamen et du noyau sous-thalamique (Aron *et al.*, 2007; Bari and Robbins, 2013), et potentiellement une diminution de l'activité des projections de la voie hyperdirecte (Morris *et al.*, 2016). Les structures impliquées dans cette tâche seraient similaires que le sujet parvienne à inhiber son action ou non, à l'exception de l'aire motrice supplémentaire qui serait impliquée dans le succès de l'inhibition (Dalley and Robbins, 2017). La tâche de réactions en séries à choix multiple mettrait quant à elle en jeu le SV, la partie subgénuaire du cingulaire antérieur et le NST (Morris *et al.*, 2016), des structures dont l'activité serait réduite lors de réponses prématurées.

L'impulsivité décisionnelle, mesurée dans la tâche de dévaluation temporelle, est également régie par les circuits cortico-striataux. De manière générale, le NC et le SV s'activeraient chez des volontaires sains lors de la réalisation de cette tâche, ainsi que différentes régions du CPF, et notamment le CPFdl et le CPFm (Pine *et al.*, 2009; Christakou *et al.*, 2011; Eppinger *et al.*, 2012; Benningfield *et al.*, 2014; Kim and Im, 2018). Plus précisément, l'impulsivité décisionnelle mettrait en jeu deux systèmes distincts. Le premier, comprenant le SV et le CPFm, serait lié aux choix incluant une petite récompense immédiate. Le deuxième impliquerait le CPFdl, le cortex pariétal et le NC, et s'activerait préférentiellement lors de décisions tournées vers la grande récompense différée, intégrant à la fois la valeur subjective de la récompense et le délai d'attente nécessaire pour l'obtenir (Tanaka *et al.*, 2004; Kable and Glimcher, 2007; McClure *et al.*, 2007; Ballard and Knutson, 2009; Eppinger *et al.*, 2012). Ces deux

systèmes, nommés *beta* et *delta* par McClure, agiraient de concert pour permettre à l'individu de faire son choix.

La prise de risques, partie intégrante de l'impulsivité cognitive mettrait en jeu des structures similaires, et notamment une action importante du système limbique (insula, SV) en lien avec le cortex cingulaire et le CPFm ainsi que le NC et le CPFdl (Platt and Huettel, 2008; Sescousse *et al.*, 2016; Levy, 2017).

D'un point de vue pathologique, il a également été montré grâce à l'imagerie, que le striatum était impliqué dans les troubles de l'impulsivité. Au repos, les patients TDAH auraient une activité du NC diminuée par rapport à des sujets contrôles (Hong *et al.*, 2015). En revanche, au cours d'une tâche incluant des récompenses différées, il y aurait hyperactivation du NC (Plichta *et al.*, 2009) associée à une hypoactivation du SV (Plichta *et al.*, 2009; van Hulst *et al.*, 2017) chez ces patients. L'activité du SV serait également diminuée chez les patients parkinsoniens souffrant de TCI comparé aux patients ne présentant pas de TCI (Rao *et al.*, 2010).

L'ensemble de ces études montrent que le striatum est impliqué dans les mécanismes sous-jacents à l'impulsivité, qu'elle soit physiologique ou s'intégrant dans un cadre pathologique. De plus, de la même façon que chez le rongeur, il semble y avoir chez l'humain une dissociation fonctionnelle des territoires du striatum et des réseaux dans lesquels il s'intègre.

Ces résultats ont conduit Dalley et Robbins à proposer l'existence de trois circuits cortico-striataux impliqués dans les différents types d'impulsivité. Un circuit incluant des structures impliquées dans les fonctions motrices serait mis en jeu dans l'impulsivité d'action, un circuit plutôt associatif traiterait l'impulsivité décisionnelle et l'impulsivité d'attente, tandis que la prise de risques serait gérée par un circuit limbique. Ces boucles intègrent parfois des structures similaires, suggérant des interactions entre les circuits (Figure 34).

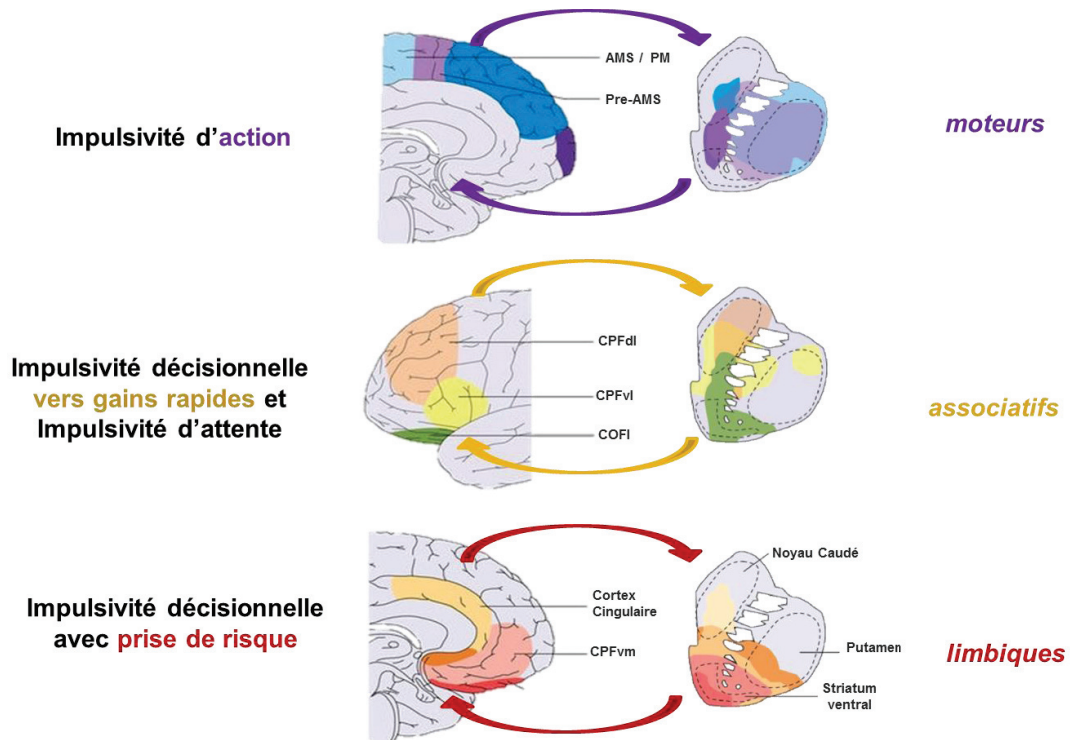


Figure 34 : Organisation topographique des circuits cortico-striataux associés aux multiples facettes de l'impulsivité

Cette figure met en avant trois circuits principaux, moteurs, associatifs et limbiques, impliqués respectivement dans l'impulsivité d'action, l'impulsivité décisionnelle ainsi que l'impulsivité d'attente, et la prise de risque. AMS = aire motrice supplémentaire ; COFl = cortex orbitofrontal latéral; CPF = cortex préfrontal ; dl = dorsolatéral ; vm = ventro-médial vl = ventro-latéral ; PM = cortex prémoteur. Adaptée de Dalley & Robbins (2017).

En conclusion, la modulation dopaminergique au sein du striatum joue un rôle majeur sur l'activité des différents circuits reliant le cortex aux territoires du striatum, pouvant ainsi affecter les différentes formes d'impulsivité. Les multiples facettes de l'impulsivité semblent être médiées par des circuits cortico-striataux distincts, que ce soit chez le rongeur ou chez l'humain. Au sein même du striatum, il y aurait une topographie particulière sous-tendant les différents types d'impulsivité. En particulier, l'impulsivité motrice serait traitée au niveau dorsal et plus particulièrement au niveau du putamen chez les primates humains et non-humains. À l'inverse, l'impulsivité décisionnelle, étudiée classiquement dans les tâches de dévaluation temporelle, impliquerait plutôt le noyau caudé et le striatum ventral, aussi bien chez les volontaires sains que chez des individus présentant des comportements impulsifs exacerbés. Enfin, le striatum ventral et le noyau caudé, exprimant tous deux une forte concentration de récepteurs dopaminergiques, constituent des cibles particulièrement pertinentes pour étudier l'implication de la dopamine dans l'impulsivité décisionnelle.

OBJECTIFS DE TRAVAIL

L'impulsivité est définie comme un ensemble d'actions peu réfléchies, exprimées prématurément, potentiellement risquées, inappropriées à la situation et réalisées sans prise en compte des conséquences négatives. Ces comportements sont naturellement présents chez les individus et dépendent de leurs traits de personnalité. Ils peuvent également prendre la forme de symptômes dans différentes pathologies. Il ne fait désormais aucun doute que la dopamine est un neuromodulateur clé dans l'expression des comportements impulsifs en agissant principalement au niveau du striatum.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à une dimension bien spécifique de l'impulsivité, à savoir l'impulsivité cognitive. Cette dernière est fondée sur notre tendance à attribuer moins de valeur à une récompense si cette dernière ne peut être obtenue qu'après un long délai d'attente. La dévaluation temporelle, que l'on retrouve également chez l'animal, nous conduit à réaliser des choix impulsifs, c'est-à-dire préférer une petite récompense immédiate à une grande récompense différée, du fait de l'aspect aversif du temps.

On retrouve cette caractéristique de l'impulsivité dans les TDAH et dans les TCI. C'est d'ailleurs dans ces deux contextes que nous nous sommes placés pour répondre à la question suivante :

Comment la dopamine agit-elle au sein des territoires du striatum antérieur pour moduler l'impulsivité décisionnelle ?

Le striatum est classiquement divisé en trois territoires anatomiques et fonctionnels : le noyau caudé, le striatum ventral et le putamen. Ces derniers sont reliés à des régions corticales bien spécifiques, et les études comportementales, d'imagerie et d'électrophysiologie ont permis de déterminer les fonctions dans lesquelles ces territoires sont impliqués. Ainsi, le noyau caudé jouerait un rôle dans la prise de décision, le striatum ventral dans la motivation et l'attente de la récompense, tandis que le putamen traiterait les processus sous-jacents de l'action.

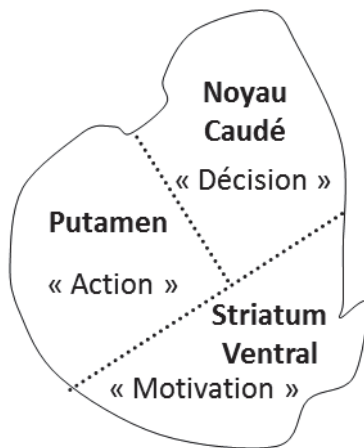


Figure 35 : Représentation schématique des sous-territoires du striatum et de leurs fonctions respectives

L'impulsivité décisionnelle mettant en jeu des processus de prise de décision liée à des récompenses, nous avons émis l'hypothèse que le **noyau caudé** et le **striatum ventral**, à travers une modulation dopaminergique, sous-tendraient ces comportements (Figure 35).

Pour tester notre hypothèse, nous avons réalisé nos travaux chez le primate non-humain et plus précisément le macaque, qui présente l'avantage de posséder un striatum à l'organisation anatomo-fonctionnelle proche de celle de l'être humain. Nos animaux ont été entraînés à réaliser la tâche de dévaluation temporelle nous permettant de mesurer leurs choix impulsifs. Ces derniers ont ensuite été modulés grâce à des agents pharmacologiques dopaminergiques. D'une part, l'utilisation du MPH, très couramment prescrit en clinique notamment pour diminuer les symptômes des patients TDAH, nous a permis de réduire l'impulsivité de nos animaux. D'autre part, le PPX connu à l'inverse pour induire des TCI, a provoqué des choix impulsifs. Deux axes de travail, centrés sur chacune de ces molécules, ont été définis.

Plusieurs approches ont été mises en place durant ce projet. Chaque produit pharmacologique a dans un premier temps été administré de manière systémique, en intramusculaire, dans le but de reproduire les effets observés chez l'humain et de déterminer les doses efficaces modulant les choix de nos animaux durant la tâche de dévaluation temporelle. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé des injections intracérébrales de MPH et de PPX dans les trois territoires du striatum, afin d'établir le rôle de chacun d'entre eux dans l'impulsivité décisionnelle.

Pour compléter cette approche comportementale et afin de visualiser les modifications dopaminergiques engendrées par nos molécules, nous avons utilisé l'imagerie TEP. Par

ailleurs, la caméra hybride TEP/IRM sur laquelle les acquisitions ont été réalisées pour l'étude concernant les injections locales de PPX, permet également de visualiser les modifications des connectivités fonctionnelles neuronales en IRMf. Ces données d'imagerie fonctionnelle ne seront pas présentées ici, mais feront l'objet de futures publications.

Le travail expérimental, focalisé sur l'effet du MPH et du PPX, sera présenté dans la section suivante sous forme de deux articles scientifiques.

- Dans la première étude, nous avons montré que l'effet bénéfique de diminution des choix impulsifs induit par une faible dose de Méthylphénidate passait par une action sur le striatum ventral.
- Dans la seconde étude, nous avons montré l'implication du noyau caudé dans l'augmentation des choix impulsifs induits par le Pramipexole.

Nous présenterons également des données complémentaires à ces travaux, d'une part en montrant que le MPH a aussi un effet dans une tâche d'évitement de stimuli aversifs, suggérant le rôle de cette molécule dans la diminution de l'aspect aversif du délai présent dans la tâche de dévaluation temporelle. D'autre part, nous dévoilerons des données préliminaires sur l'APZ, un agoniste dopaminergique partiel très peu étudié, et utilisé comme traitement du syndrome de Gilles de la Tourette.

TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

Dans cette partie, nous présenterons les articles soumis à l'issue des deux études réalisées pendant cette thèse, ainsi que des données préliminaires qui feront l'objet de futures publications. La méthode de travail a globalement été la même pour les deux articles, se constituant d'une approche comportementale et d'une approche d'imagerie pour étudier la modulation de l'impulsivité décisionnelle par deux agents dopaminergiques : le MPH et le PPX.

Approche comportementale

Le cœur du travail expérimental a été la mise en place d'une tâche comportementale nous permettant d'évaluer l'état impulsif de nos animaux. Pour cela, nous avons choisi la tâche la plus classiquement utilisée aussi bien chez l'humain que chez l'animal : la tâche de dévaluation temporelle (« *delay discounting task* » en anglais) (Cai *et al.*, 2011; Lopez-Guzman *et al.*, 2019). La structure générale de cette tâche est illustrée dans la Figure 36, ci-après.

Pour réaliser la tâche, le singe est assis dans une chaise de contention, face à un écran tactile. Il doit positionner sa main gauche sur le levier pour déclencher un essai, qui commence avec un point blanc apparaissant au milieu de l'écran. Les stimuli apparaissent ensuite à l'écran, l'un d'entre eux est associé à une petite récompense immédiate (0.12 ml de jus de pomme), l'autre à une grande récompense différée (0.28 ml). Les stimuli disparaissent après 1 seconde, suivis d'un délai de 0,5 seconde pendant lequel l'animal doit garder sa main sur le levier. Deux cibles vertes sont alors présentées et le singe a 1,5 seconde pour faire son choix en appuyant sur l'un des carrés verts. La récompense est délivrée directement dans sa bouche, et il doit remettre sa main sur le levier pour que l'essai suivant soit lancé.

Plusieurs délais sont testés pour la grande récompense, chaque stimulus étant toujours associé au même délai : 0 – 1,5 – 3 – 4,5 – 6 ou 9/12 secondes. Le plus long délai, d'une durée de 9 ou 12 secondes est variable selon les animaux. Les stimuli sont alternativement présentés à droite et à gauche de l'écran, et l'on présente 30 fois la même combinaison de choix, ce qui va constituer un bloc d'essais. Les blocs sont présentés de manière pseudo-aléatoire, de sorte que tous les délais pour la grande récompense soient présentés au moins une fois dans un laps de temps de 20 min, et que

le même délai pour la grande récompense ne soit jamais présenté lors de deux blocs consécutifs. Il faut un entraînement d'environ 6 mois pour parvenir à l'apprentissage de la tâche et obtenir des performances stables de l'animal (Figure 36).

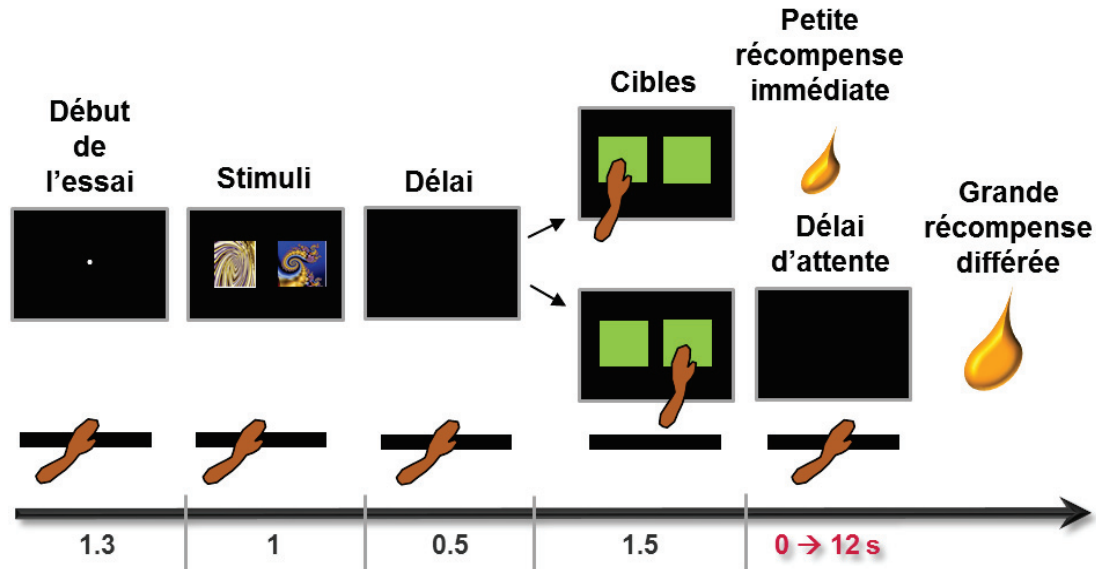


Figure 36 : Déroulement d'un essai de la tâche de dévaluation temporelle

Le singe doit laisser sa main sur le levier pour enclencher l'essai. Un stimulus est associé à la petite récompense immédiate, l'autre à la grande récompense différée. Lorsque les cibles vertes apparaissent à l'écran, l'animal doit toucher l'une ou l'autre pour faire son choix. Un stimulus est toujours associé au même volume et au même délai d'attente, et l'animal connaît les associations.

Au fil des essais, l'animal réalise différents types d'erreurs :

- Réponses prématurées : l'animal lève sa main de la barre avant l'apparition des cibles. Ces erreurs peuvent être vues comme des signes d'impulsivité, mais dans notre cas, il s'agit généralement d'une stratégie mise en place par l'animal pour passer à l'essai suivant.
- Choix non-initiés, ou omissions : l'animal laisse sa main sur la barre tout au long de l'essai, sans réaliser de choix. Ces erreurs peuvent être signe d'inattention, de perte de motivation ou d'incapacité motrice à initier l'action demandée.
- Erreur de toucher à l'extérieur des cibles : l'animal appuie sur l'écran mais en dehors des carrés verts. Ce type d'erreur arrive principalement lors de l'apprentissage, il diminue au fur et à mesure de l'entraînement jusqu'à devenir inexistant lors des périodes expérimentales contrôles.

En plus de ces paramètres, les temps de réactions et de mouvements sont également mesurés. Le temps de réactions correspond au temps que met l'animal pour lever sa

main du levier après l'apparition de cibles, et le temps de mouvement est celui que met l'animal pour toucher les cibles après avoir enlevé sa main de la barre.

La probabilité que l'animal choisisse la petite récompense est calculée pour chaque bloc de 30 essais, et nous obtenons ainsi des courbes de choix spécifiques pour chaque animal, comme présenté dans le Chapitre 1.II.B.

Le marqueur principal qui nous intéresse ici est la capacité de l'animal à attendre pour obtenir la grande récompense, représenté par le facteur de dévaluation temporelle k . Pour l'estimer, nous avons modélisé nos données avec une fonction logistique suivant une équation exponentielle :

$$DV = A \exp(-kD)$$

où DV est la valeur subjective dévaluée attribuée à la récompense, A est le volume de récompense et D le délai pour l'obtenir. Plus la valeur du facteur k est grande, plus l'animal fait des choix impulsifs.

Nous avons également mesuré le point d'équivalence, qui correspond au délai pour lequel l'animal n'a pas de préférence entre la petite et la grande récompense.

Ces deux marqueurs, le facteur k et le point d'équivalence, nous ont permis de mettre en évidence les modulations de l'impulsivité décisionnelle induites par injections systémiques et locales de MPH et de PPX.

Approche pharmacologique

Les agents dopaminergiques utilisés dans ces travaux ont été administrés de manière systémique et locale. Les injections systémiques ont été réalisées en intramusculaire 5 à 10 minutes avant le début de la tâche. Deux doses ont été testées pour le MPH : 0,1 mg/kg, que l'on considérera comme une faible dose, et 0,6 mg/kg, considéré comme une forte dose. Pour le PPX, une seule dose a été utilisée : 0,1 mg/kg. Les micro-injections locales ont été réalisées uniquement du côté droit, dans les trois territoires du striatum antérieur (NC, SV, putamen), avec une dose de 0.6 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, avec un volume de 6 μL pour le MPH, et 6 μL à 0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ pour le PPX.

Approche d'imagerie

La seconde partie du travail expérimental a été réalisée en imagerie TEP dans le centre d'imagerie médicale de Lyon, au CERMEP.

Concernant l'étude sur le MPH, des données avaient auparavant été acquises au sein de l'équipe. Le MPH a été injecté en intramusculaire à deux doses, et nous avons visualisé dans les deux situations l'occupation du DAT par le MPH en utilisant le [^{11}C]-PE2I, qui marque le transporteur.

Pour la réalisation de l'étude sur le PPX, des acquisitions ont été réalisées après micro-injections locales dans le NC et comparées à des acquisitions contrôles sans injection. L'utilisation de [^{11}C]-Raclopride nous a permis de visualiser directement la différence de marquage des $\text{D}_{2/3}$ induite par le PPX dans la région d'intérêt

Le design expérimental du projet est présenté dans la Figure 37.

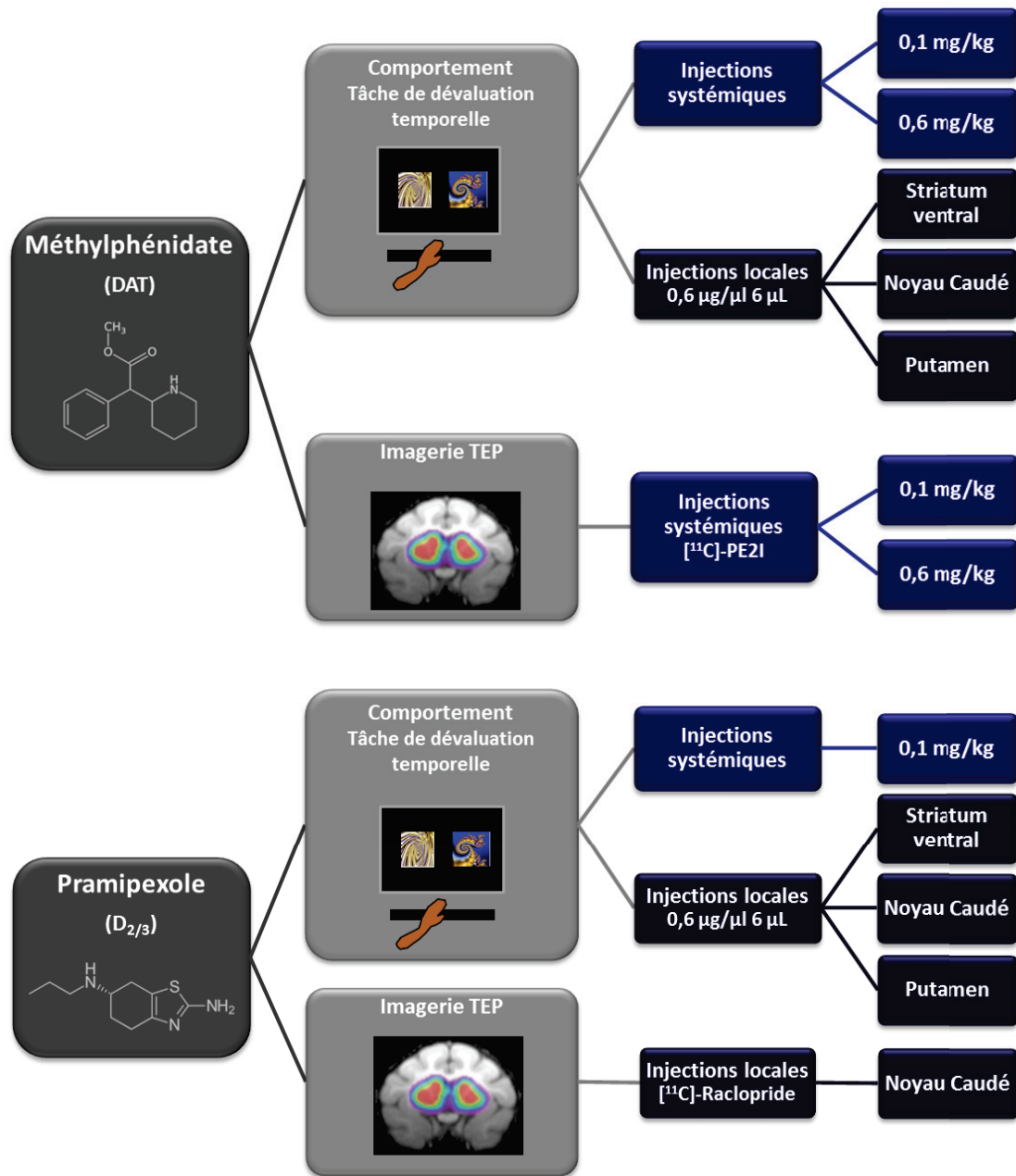


Figure 37 : Design expérimental

Le projet s'est scindé en deux axes : l'un étudiant l'effet du Méthylphénidate, qui se fixe sur le transporteur de la dopamine (DAT), l'autre celui du Pramipexole, un agoniste des récepteurs D_{2/3}. Chaque molécule a été testée sur le primate non-humain dans la tâche de dévaluation temporelle et en imagerie TEP.

CHAPITRE 4

Rôle du Striatum Ventral dans la diminution de l'impulsivité décisionnelle induite par le Méthylphénidate

I. Contexte de l'étude

Le Méthylphénidate, ou Ritaline[®], est l'un des traitements les plus utilisés dans les TDAH (Wilens, 2008). Les patients présentent une aversion très importante au délai, qui, dans des tâches de dévaluation temporelle, les pousse à préférer les petites récompenses immédiates (Solanto *et al.*, 2001; Sonuga-Barke *et al.*, 2008). Le MPH est efficace à la fois sur les symptômes d'hyperactivité et d'inattention (Faraone *et al.*, 2004), mais également sur l'impulsivité des patients (Rubia *et al.*, 2009; Shiels *et al.*, 2009; Volkow *et al.*, 2012). En clinique, l'effet dose du MPH est un aspect essentiel à prendre en compte dans la prescription, puisque des doses trop élevées entraînent des effets secondaires, et notamment de sédation (Konrad-Bindl *et al.*, 2016).

D'un point de vue pharmacologique, le MPH agit principalement au niveau du striatum, en se fixant sur le transporteur de la dopamine, empêchant sa recapture et entraînant ainsi une augmentation des taux extracellulaires (Zetterström *et al.*, 1988; Volkow *et al.*, 2002; Kodama *et al.*, 2017).

Dans cette étude, nous nous sommes focalisés sur l'impulsivité décisionnelle, sur laquelle il a été démontré que le MPH avait un effet à la fois chez le rongeur, le primate non-humain et le volontaire sain (Pietras *et al.*, 2003; Pitts and McKinney, 2005; Rajala *et al.*, 2015).

II. Résultats principaux

Dans un premier temps, nous avons réalisé des injections intramusculaires de MPH à deux doses : l'une faible (0,1 mg/kg) pour reproduire l'effet observé cliniquement sur la diminution de l'impulsivité, et une plus forte (0,6 mg/kg) pour déterminer la marge thérapeutique de l'effet. Un effet sédatif puissant a d'ailleurs été observé à cette dose, se traduisant par une augmentation des omissions et du temps de réactions (Figure 38AB). La faible dose, quant à elle, a entraîné un déplacement de la courbe de décision vers la droite, et une diminution du facteur de dévaluation k , reflétant une diminution de l'impulsivité (Figure 38C).

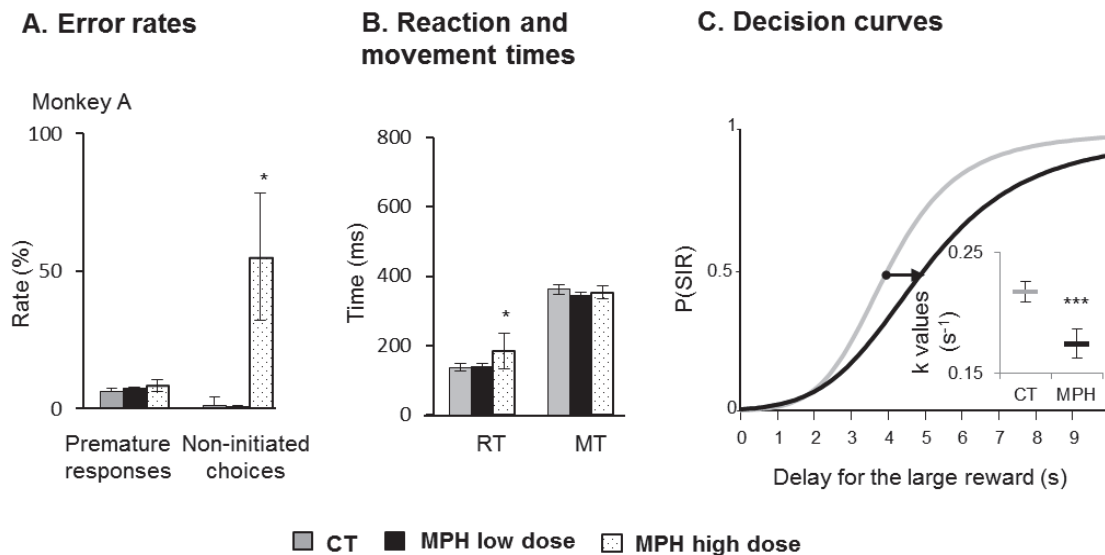


Figure 38 : Exemple des performances d'un animal dans la tâche de dévaluation temporelle après injections intramusculaires de MPH à deux doses

A-B. Moyenne des performances de 4 injections (\pm SEM) pendant les 20 premières minutes suivant les injections, comparées à 8 sessions contrôles. **A.** Les omissions (ou choix non-initiés) augmentent après injections de MPH à forte dose. **B.** Les temps de réactions ont augmenté après injections à fortes doses. (Mann-Whitney U-test; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$) **C.** Diminution du facteur de dévaluation temporelle k (médiane \pm SEM) représentée dans l'insert ; déplacement de la courbe vers la droite après injection de MPH à faible dose (noir) indiquant une diminution des choix impulsifs de l'animal par rapport aux sessions contrôles (gris). La flèche noire représente l'augmentation du point d'équivalence (two-way ANOVA ; *** $P < 0.001$). RT = temps de réactions ; MT = temps de mouvement ; P(SIR) = probabilité de choisir la petite récompense immédiate.

Le deuxième objectif de l'étude a été de déterminer quel était le territoire spécifique du striatum sous-jacent à ces effets comportementaux. Deux hypothèses ont été émises, basées sur la littérature :

- La première est celle du striatum ventral, structure dans laquelle Volkow et son équipe ont montré, en imagerie TEP, que le MPH induisait une augmentation des taux extracellulaires de dopamine chez des patients TDAH (Volkow *et al.*, 2012). De plus, le SV est impliqué dans le traitement de l'information liée à la récompense (Cai *et al.*, 2011) et à la motivation (Tremblay *et al.*, 2009), deux aspects mis en jeu dans les tâches de dévaluation dans lesquelles le MPH module les choix des sujets (Pietras *et al.*, 2003; Pitts and McKinney, 2005; Rajala *et al.*, 2015).

- La seconde hypothèse propose que le MPH puisse plutôt avoir un effet sur l'impulsivité de choix en agissant sur le noyau caudé, qui est plus spécifiquement impliqué dans les mécanismes de prise de décision. Il a été montré que ce territoire du striatum antérieur, était directement impliqué dans l'encodage des signaux nécessaires à la sélection de l'action en tenant compte de la valeur dévaluée de la récompense (Cai *et al.*, 2011; Eppinger *et al.*, 2012; Benningfield *et al.*, 2014).

Pour tester nos hypothèses, des images TEP ont été acquises après injections intramusculaires aux doses utilisées en comportement. En mesurant le potentiel de liaison du [¹¹C]-PE2I qui marque spécifiquement le DAT, nous avons observé qu'à faible dose, le MPH induisait une modification de ce potentiel de liaison principalement dans le SV (Figure 39). À forte dose, au contraire, tous les territoires striataux, ventraux et dorsaux sont affectés. Ces résultats appuient l'hypothèse privilégiée d'une action du SV dans la diminution de l'impulsivité décisionnelle mesurée en tâche.

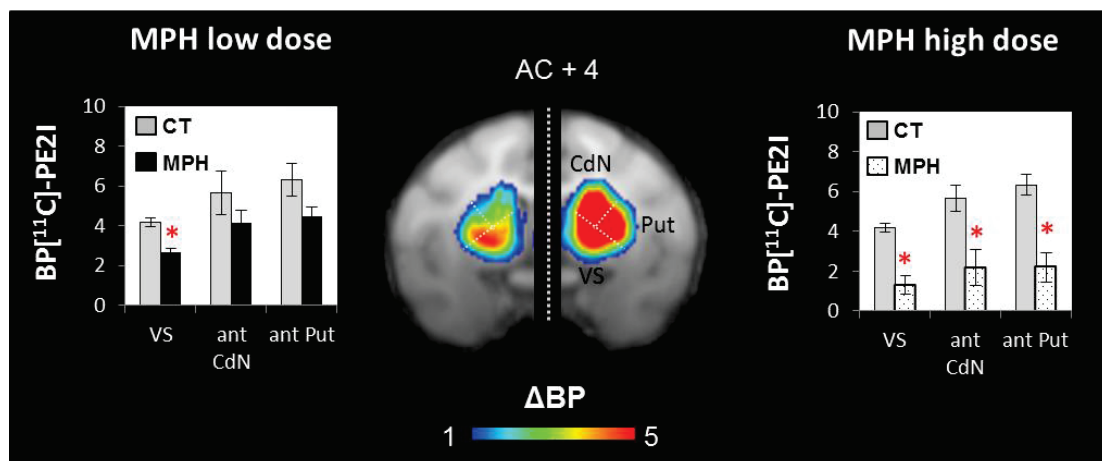


Figure 39: Résultats TEP après injections intramusculaires de MPH à faibles et fortes doses

Histogrammes montrant les moyennes sur 3 animaux du potentiel de liaison (BP) du [¹¹C]-PE2I en situation contrôle et après injection de MPH à faible dose (à gauche) et à forte dose (à droite) dans le striatum antérieur. (Paired t-test ; **P* < 0.05). Coupe coronale montrant la différence de potentiel de liaison du [¹¹C]-PE2I entre les conditions contrôle et les injections de MPH ($\Delta BP = BP_{\text{control}} - BP_{\text{test}}$). À faible dose (gauche), le potentiel de liaison est modifié principalement dans le Striatum Ventral, et dans tous les territoires du striatum à forte dose (droite). AC = commissure antérieure ; VS = striatum ventral ; CdN = noyau caudé ; Put = putamen ; ant = antérieur.

Le MPH a ensuite été injecté dans le SV ou dans le NC quelques minutes avant que les animaux ne commencent à réaliser la tâche comportementale. Comme nous le montre la Figure 40, nous avons observé après injections dans le SV que le MPH induisait une diminution du facteur de dévaluation et un déplacement de la courbe de décision vers la droite (Figure 40). Autrement dit, les animaux réalisaient moins de choix impulsifs qu'en condition contrôle. En revanche, dans le NC, le MPH n'entraîne pas de diminution de l'impulsivité décisionnelle, il aurait même plutôt tendance à produire l'effet inverse et à augmenter la quantité de choix impulsifs réalisés par l'animal.

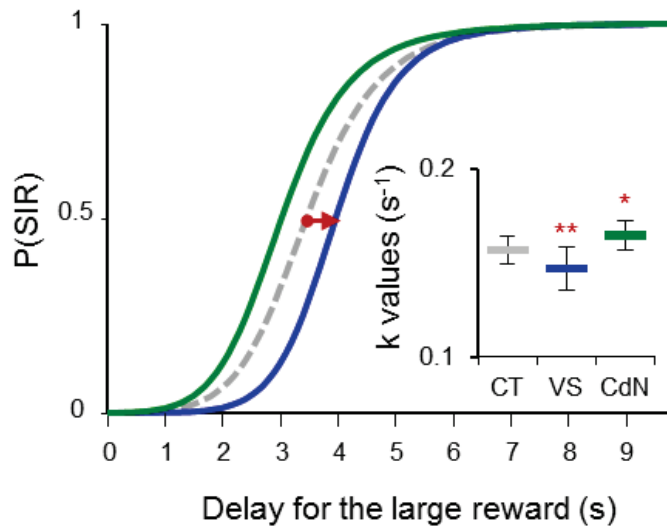


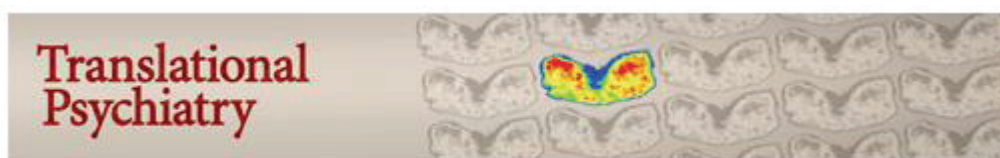
Figure 40 : Courbes de décision après micro-injections de MPH dans le SV et dans le NC

Le MPH a été alternativement injecté dans le SV et dans le NC. Comparées aux sessions contrôles (n = 12), les micro-injections dans le SV (n = 4) ont entraîné une diminution significative du facteur de dévaluation k , et un décalage de la courbe de décision vers la droite. À l'inverse, sur ce singe, le MPH a augmenté le facteur de dévaluation lorsqu'il a été injecté dans le NC. (Two-way ANOVA ; ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$). P(SIR) = probabilité de choisir la petite récompense immédiate ; CT = contrôle ; VS = striatum ventral ; CdN = noyau caudé.

En conclusion, la diminution de l'impulsivité décisionnelle observée après injections systémiques de MPH à faible dose, et cohérente avec l'effet induit en clinique sur des patients TDAH, passerait bien par une action sur le SV.

Cette étude fait l'objet de l'article suivant : « *Ventral striatum supports Methylphenidate therapeutic effects on impulsive choices expressed in temporal discounting task* », soumis dans la revue internationale « *Translational Psychiatry* ». La version intégrale est incluse dans les pages suivantes de ce mémoire.

Article soumis à Translational Psychiatry



Ventral striatum supports Methylphenidate therapeutic effects on impulsive choices expressed in temporal discounting task.

Eva Martinez, MSc^{1,2}, Benjamin Pasquereau, PhD¹, Guillaume Drui, PhD, Yosuke Saga, PhD¹, Élise Météreau, PhD¹, Léon Tremblay, PhD^{1,2*}

¹Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR-5229, 67 Boulevard Pinel 69675 BRON Cedex, France

² Université Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

* Corresponding author:

Dr Léon Tremblay,

Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR-5229, 67 Boulevard Pinel 69675 Bron Cedex, France

Tel: +33 4 37 91 20 24

Email address: leon.tremblay@isc.cnrs.fr

Figures and tables: 4

Words total number (5000 max): 4754

Abstract: 244

Abstract

Methylphenidate (MPH) is a dopamine transporter (DAT) inhibitor used to treat attention-deficit/hyperactivity-disorder (ADHD). ADHD patients tend to make more impulsive choices in delay discounting tasks than healthy subjects. MPH reduces such impulsivity, but its therapeutic site of action remains unknown. Based on the high density of DAT in the striatum, we hypothesized that the striatum is a preferential MPH action site, especially in the ventral striatum (VS) and caudate nucleus which both encode temporal discounting. To determine whether one of these striatal territories is predominantly involved in the effect of MPH, we trained monkeys to make choices during a delay discounting task. First, while the animals were performing the task, we tested two doses of MPH administered via intramuscular injections (0.1 vs 0.6 mg/kg). Consistent with clinical observations, we found an overall reduction of impulsive choices with a low dose of MPH, whereas we reported sedative-like effects with a higher dose. Then, using PET-imaging, we found that such a reduction of impulsive choices was associated with selective DAT occupancy of MPH in the VS. This result contrasted with the widespread DAT occupancy observed with the higher sedative dose of MPH across all striatal territories. Finally, we confirmed the selective involvement of the VS in the effect of MPH by testing the animals' impulsivity with micro-injections of the drug in distinct striatal territories. Together, these results show that the therapeutic effect of MPH on impulsive decisions is mainly restricted to its action in the VS.

Introduction

Methylphenidate (Ritalin[®], MPH) is dopamine transporter (DAT) inhibitor used as a treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), a highly prevalent, clinically heterogeneous neuropsychiatric disorder characterized by inappropriate and impairing levels of inattention and/or hyperactivity, associated with impulsive behaviors^{1,2}. Among these impulsive behaviours, ADHD patients tend to make more impulsive choices i.e. they choose small immediate rewards (SIR) over larger delayed ones (LDR) more often than healthy people do in delay discounting tasks (DDT)^{3,4}. Delay discounting paradigms are built using the concept of temporal discounting, based on the fact that humans and animals tend to devalue future outcomes⁵. Impulsive choices, which derive from high discounting, are a central aspect of ADHD and delay aversion is considered as an important component in the development of this pathology^{6,7}.

MPH, the primary medication used to treat ADHD, significantly improves the behavioural symptoms associated with ADHD⁸. Specifically, MPH decreases impulsive choices in ADHD patients performing DDT, in which they have to choose between an SIR and an LDR⁹⁻¹¹ and also reduces discounting in healthy humans¹², rodents¹³ and monkeys¹⁴. The efficacy of this treatment depends on the dose. Slezak et al, have shown that trial omissions increased along with dose in rats¹⁵ and the same effect has been reported in monkeys that became drowsy at high doses and were inconsistent in performing the task¹⁶. According to literature review conducted by Konrad-Bindl, Gresser & Richartz in 2016, drowsiness is the most commonly recorded side effect in humans (found in up to 32% of patients)¹⁷. Thus, dosage of this dopaminergic agent is a central element to be considered.

At the pharmacological level, MPH blocks dopamine reuptake, enhancing dopamine signalling in the cortico-striatal circuitry^{11,16,18}. However, the mechanisms and specific sites behind its therapeutic effects remain unknown. Disrupted dopamine neurotransmission has been implicated in ADHD physiopathology¹⁹ and Positron Emission Tomography (PET) imaging in healthy subjects and ADHD patients has revealed that MPH increases the synaptic concentration of dopamine mostly inside the

anterior striatum^{16,19-21}. The striatum, which is subdivided into three territories – the Ventral Striatum, (VS), the Caudate nucleus (CdN) and the Putamen – receives inputs from the frontal cortex, and is the structure containing the highest density of DAT which MPH acts on to increase the dopamine level²⁰. Thus, it has been hypothesized that interactions between striatal subterritories and the frontal cortex may be involved in the various types of impulsivity, motor and cognitive impulsivity being mediated by distinct cortico-striatal loops²².

Moreover, neuronal recordings in monkeys²³ and functional brain imaging studies in humans²⁴ have shown that the VS and the CdN both encode temporal discounting, and therefore can be involved in decisional impulsivity processes. The VS is connected to the limbic system and plays a role in motivation and reward expectation. Volkow et al. showed that MPH induced increased dopamine release in this striatal subterritory¹¹, supporting this first hypothesis. Regarding the CdN, Hong et al. showed that ADHD patients have a reduced CdN functional connectivity⁵, suggesting this striatal territory is involved in impulsive choices. The CdN is anatomically connected to the lateral and medial prefrontal cortex, and is believed to be involved in decision making processes and attention, which makes it a good candidate. This second hypothesis is strengthened by recent work performed in our team, demonstrating that the CdN is involved in impulsive choices triggered by a D_{2/3} receptors agonist (pramipexole)²⁵.

This study aimed to determine VS and CdN involvement in therapeutic effects triggered by MPH, taking into account the dose effect. First, monkeys were trained to perform DDT, and their impulsive state was assessed. MPH was administered intramuscularly at two doses to establish the therapeutic dose and decrease impulsive choices in healthy monkeys. Then, to visualize the location of MPH fixation at these two doses, PET scans were performed using [¹¹C]-PE2I, a DAT ligand, as a radiotracer⁴. Finally, to investigate the specific role of the VS and the CdN in the therapeutic effects of MPH on impulsive choices, micro-injections of MPH were performed directly inside these two structures.

Materials and methods

Animals and Surgical Procedure

In all, five monkeys were used in the study: a female *Macaca mulatta* (monkey T, 5 kg) and 4 males *Macaca fascicularis* (monkeys K, A, L and C, 6 kg). Animal care and housing were in compliant with the NIH guidelines (1996) and with the European Communities Council Directive of 2010 (2010/63/UE) recommendations. Procedures were approved by the French National Committee (#991-2015063017055778). PET imaging was performed on monkey A, L and C; behavioural task combined with intramuscular injections was performed on monkey A, K and T and combined with intrastriatal micro-injections was performed on monkey K and T.

During the behavioural experiment, each animal used for the behavioural task was seated in a primate chair and trained to perform the task. After eight months of training, a plastic chamber and head holder was fixed to the monkey's skull under general anaesthesia and sterile conditions. Proper positioning of the chamber was estimated using structural MRI scans (1.5 T; CERMEP, France). The centre of the MRI-compatible chamber was aligned based on the anterior commissure (AC) to allow penetration into the right anterior striatum. Detailed descriptions can be found in Worbe et al. (2009)²⁷ and Neumane et al. (2012)²⁸.

Apparatus and delay discounting task

During experimental sessions, a colour video monitor equipped with a touch-sensitive screen was placed in front of the monkey and an infrared-sensitive resting key was installed on the primate chair on which the monkey kept its left hand to run the task. Presentation[®] software (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA) and Scenario Manager software (Institute of Cognitive Sciences Marc Jeannerod, Bron, France) controlled the successive presentation of visual cues displayed on the screen, monitored behavioural responses (screen touches), and regulated reward delivery timing. Single drops of apple juice (0.12 or 0.28 mL) were delivered via a sipper tube attached to a computer-controlled solenoid valve for successful trials.

In each DDT trial (Fig. 1A), the animal was required to make a choice between an SIR and an LDR. When the monkey held the resting key with its left hand, a trial began with a small white dot appearing at the centre of the screen. After 1.3 s, two peripheral cues were presented on the screen (1 s in duration). One was a conditioned stimulus associated with an SIR (unique volume/delay combination: 0.12 mL and no delay) whereas the other indicated an LDR. Six different visual cues were used per animal for different combinations: 0.28 mL given after 0, 1.5, 3, 4.5, 6, 9 (monkey A) or 12 s (monkeys T-K). Cue positions were randomly modified across trials to avoid a possible directional bias. 0.5 s after cue offset, two green squares appeared in the same two positions, cueing the animal to touch one of the targets (within < 1.5 s). Prior to the experimental period, the animal learned the reward value (volume/delay) associated with each conditioned stimulus (visual images using fractal geometry) during a training period, and was then free to choose any option based on its preference. Depending on the chosen target, fruit juice was delivered after the selected reward delay period (short or long delay). Trials were separated by a 0.8-s inter-trial interval. Each choice combination (small vs. large reward) was repeated 30 times in a given block of trials, and the six possible blocks were presented in pseudo-random order across the session by ensuring there was no immediate repetition of the same block. To minimize the day-to-day variations in an animal's performance due to a change in its motivational state, each monkey performed the task with a constant number of blocks (A: 14 blocks, K: 22 blocks, T: 28 blocks). The number of blocks depended on the animal's performance in the task. The total trial duration was also set to ensure that selecting the SIR could not lead to higher overall reward rates.

Errors in task performance were categorized as follows: 1) Premature response occurred when the monkeys were unable to keep their hand on the resting key before target presentation; 2) Non-initiated choice (omission) occurred when the monkeys did not initiate a response during the 2-s target presentation; and 3) inaccurate action occurred when the monkeys touched the screen outside the target zone. When premature responses appeared during cue presentation, the cues were removed and the current trial was stopped, followed by an inter-trial interval.

Methylphenidate administration

Intramuscular MPH injections (0.1 and 0.6 mg/kg) were first performed five minutes before the animal started to perform the DDT. Two dose levels were tested, as wide variability in side effects has been reported depending on the dose¹⁷. MPH was administered once a week and control days were defined as behavioural sessions conducted one day before and two days after the testing day. This procedure was used with monkeys A, K and T.

Intracerebral MPH micro-injections were then performed on monkeys T and K (6 µL; 0.6 µg/µL) in the right anterior striatum, inside the VS and the CdN at the beginning of different sessions (Figure 1.B). Each striatal territory was tested during four sessions per monkey, and the micro-injections were repeated twice weekly. Control days were defined as the days before testing. The anatomic locations were determined using MRI scans and electrophysiological mapping performed with penetrations spaced 1 mm apart. Detailed descriptions of the micro-injection procedure can be found in Neumane et al. (2012)²⁸ and Saga et al. (2017)²⁹.

Analysis of behavioural data

In the model used to analyse the animals' choices, probabilities that the monkey would choose the SIR over the LDR were calculated for each block of trials. A fitting logistic function was plotted using an exponential function to estimate the temporal discounting behaviour. The exponential discount model was found to provide a better fit for our monkeys' behaviours than the hyperbolic discount function (the models using were compared using Akaike's Information Criteria). The temporally discounted value (DV) was therefore calculated as follows:

$$DV = A \exp(-kD),$$

where A is the volume of the reward, D is the length of the delay and k is the steepness of the discount function³⁰. The model parameters (discount factor k (s^{-1}) and the temperature parameter of the logistic function) were simultaneously estimated using a maximum likelihood procedure^{23,31,32}. Larger k values indicated more impulsive choices, while smaller k values indicated more patience³³⁻³⁵. Based on the estimated logistic curve, the indifference point, the delay at which the animal indifferently chose

the SIR or the LDR, was also calculated to characterize the temporal discounting. The lower this point, the more sensitive the animal is to delay and thus impulsive. All of the data analyses were performed using custom scripts in MATLAB.

Impulsivity markers (k values and indifference points) were compared between conditions (control vs. MPH days) and task periods (blocks were categorized into three equivalent temporal segments) using two-way ANOVAs. Then, local effects of intra-striatal MPH micro-injections were investigated considering only the early period in each behavioural session (*i.e.*, unspecific effects due to drug diffusions were controlled for). Reaction times (RT; intervals between cues appearance and key release), movement times (MT; intervals between key release and target capture), and error rates were tested across drug conditions using a Mann-Whitney U-test. Non-parametric tests were used as the data sets were not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov test, $P > 0.05$).

PET imaging

To determine where MPH action is most prominent when the drug is administered via intramuscular injections (0.1 or 0.6 mg/kg), PET scans performed with a specific radiotracer for DAT (*i.e.* the [^{11}C]-PE2I) coupled with or without injections were compared. By calculating the difference in DAT-binding potential (BP) between conditions (control - injection), DAT occupancy by the MPH was located. The MPH injection was performed 10 minutes before the [^{11}C]-PE2I injection and the beginning of the acquisition. Three animals (monkeys A, L and C) were used for this procedure.

All PETs were performed at the imaging centre (CERMEP, Lyon) as described in Ballanger et al. (2013)³⁶ and Beaudoin-Gobert et al. (2015)³⁷. Before acquisition, each monkey was pre-treated with intramuscular injections of Atropine (0.05 mg/kg) followed by Zoletil (15 mg/kg). During acquisition, Zoletil injections were required to maintain the animals under anaesthesia. The animals were continuously perfused with a Ringer's lactate solution via a vein catheter. Throughout acquisition, heart rate and respiratory frequency were monitored. A Siemens Biograph mCT/S64 scanner with a spatial transverse resolution of 4.4 mm was used. Attenuation was obtained using a 1-min low-dose CT scan acquired before emission. Images were reconstructed using the Siemens ultraHD PET algorithm with 12 iterations, 8 subsets and a zoom factor of 21.

The reconstructed volumes were 109 slices (2.027 mm thickness, 256 x 256 matrices of 0.398 x 0.398 mm² voxels). PET scan acquisitions began with the intravenous injection of [¹¹C]-PE2I synthesized in the cyclotron unit at CERMEP.

Regions of interest were specified via propagation of the M. fascicularis maximum probability atlas using the MAXPROB method³⁶, with a focus on 6 regions (VS, anterior CdN, anterior Putamen, posterior ventral Putamen, posterior CdN and posterior Putamen). For each monkey, an individual MRI was saved to the M Fascicularis MRI template and each PET image was saved to the control PET image which was in turn saved to the individual MRI. Concatenation enabled direct affine transformation from PET images to template space.

Results

Delay discounting behaviour in monkeys

To estimate individual temporal discounting and impulsive choices, three monkeys were trained to perform the DDT (Fig. 1A), in which they freely choose between a fixed SIR and LDRs. All three animals chose the option yielding the larger gain when both rewards were offered immediately or after a short waiting time. However, as the delay to obtain the larger reward increased, the monkeys alternatively preferred the SIR. This shift in preference indicates that the three monkeys took into account both reward magnitude and delay to assess subjective values and make their choice. Based on each behaviourally derived preference curve, a discount function was estimated to determine how subjective value declined with delay. Consistent with previous findings in a range of species such as rats³⁸, macaques³⁹ and humans⁴⁰, the discount curves were characterized by exponential and hyperbolic models. Although both functions closely approximated the animals' task performance for the majority of behavioural sessions, the exponential discount function was found to provide the better fit in 85% of the cases (medians \pm sem: AICexp = 306 \pm 25 vs. median AICHyp = 311 \pm 26). Thus, only the results obtained with the exponential discount function are reported in the present study. A median k discount factor of 0.22, 0.17 and 0.11 s⁻¹ was calculated for monkeys A, K and T, respectively. Based on this, monkey A was therefore the most impulsive animal in normal conditions (high k value), while monkey T was the most patient (low k value). The animals showed relatively stable discount rates across sessions and k values were in

the same range as those reported in earlier monkey studies using the delay discounting task^{23,31,32,41}. The estimated discount rates matched the indifference points calculated based on the decision curve and were inversely correlated with the k discount factor (Spearman rho = - 0.86; $P < 0.001$), reinforcing the view that both behavioural markers are informative in assessing the degree of impulsive choices^{42,43}. Notably, the monkeys' choices and temporal discounting were found to be slowly altered by the accumulation of trials through each session ($F > 3$, $P < 0.05$, one-way ANOVA). This behavioural effect likely reflected a slow decline in the animals' motivational state that modifies the perception of temporally discounted values. Because the temporal discount could vary throughout a daily session, such an effect was controlled for in our further analysis.

Low methylphenidate administration reduces impulsive choices

While the three monkeys were performing the DDT, the overall effects of MPH administration on the animals' choices were investigated by performing intramuscular injections (Fig. 2). As a wide variability of side effects has been reported depending on the treatment¹⁷, two different MPH dose levels (low vs. high dose) were tested. For each monkey, four distinct experimental sessions with a dose of MPH were compared to control days ($n = 8$). As shown in Fig. 2A, high-dose MPH was found to induce major impairments in the animals' performance, with a rise in error rates during task execution ($P < 0.05$, Mann-Whitney U-test). In particular, the monkeys increased non-initiated choices by omitting their instrumental response in over half of the trials (A: 55 %, K: 74 %, and T: 68 %) due to drowsiness induced by the drug. Despite this great effect on alertness, no major change in motor performance was observed when the animals executed the trials well (Fig. 2B). However, the limited number of choices recorded per session made it impossible to accurately estimate decision curves when high-dose MPH was administered. On the other hand, we found that low-dose MPH had an effect on temporal discounting. Of the three animals tested, two were qualified as being less impulsive with the drug injections (drug x periods, two-way ANOVA). Figure 2C illustrates the decision curves obtained for the early period of the experimental session, *i.e.* when the drug effect was most powerful (post hoc Tukey-Kramer comparison). Following low-dose MPH injections, monkeys A and K showed a decrease of 20% and 8% in their k values, respectively ($F > 17$, $P < 0.001$). The more this discount rate decreased, the less sensitive to delay and impulsive each animal became. These changes

in time discounting were paired with a shift in indifference points ($F > 7$, $P < 0.01$), in which equal preferences were increased by 0.9 (A) and 0.2 (K) seconds. No significant drug effect was found on the choices made by monkey T ($F(1,4) = 1.53$, $P = 0.2$), whereas slower RTs were measured ($P < 0.05$, Mann-Whitney U-test) following the MPH injections, suggesting a change in the monkey's motivational state.

Overall, while high-dose MPH rendered the monkeys drowsy and unable to perform the task well, low-dose MPH made them less impulsive in their choices, as evidenced by a rightward shift in their decision curves due to a lower sensitivity to delay. Because the MPH administration method was general with the intramuscular injections, these different behavioural effects could emerge from different sites of action reached by the drug.

Preponderant action of low methylphenidate administration in the ventral striatum

To determine where MPH action is most prominent when the drug is administered via intramuscular injections (low vs. high dose), PET scans performed with [^{11}C]-PE2I coupled with (test) or without (control) injections were compared. Specifically, by calculating the difference in DAT-binding potential (BP) between conditions (control - injection), the territories where DAT occupancy was broadly affected by the drug were located. A high differential BP value indicated that MPH strongly influenced DAT binding, while a low differential value reflected no interaction with the binding. Figure 3 shows the population-averaging results obtained using the differential imaging of three monkeys (A, L and C). With low-dose MPH (previously defined as therapeutic on impulsive choice), a drug effect on the DAT occupancy specifically located in the VS ($P < 0.05$, paired-t-test) was found. BP values were not significantly modulated by the MPH in other striatal territories ($P > 0.05$). This result contrasted with the more widespread effect on DAT occupancy observed with high-dose MPH across all striatal territories, including antero-posterior and ventro-dorsal parts ($P < 0.05$). Together, this suggests that the therapeutic effect of low-dose MPH on impulsive decisions is associated with preferential action on DAT in the VS.

Selective role of the ventral striatum in reducing impulsive choice

To identify whether the reduction in impulsivity triggered by low-dose MPH was selectively supported by one of the anterior striatal territories, intracerebral MPH administration was performed on two monkeys. Micro-injections were performed alternatively in the right VS or CdN at the beginning of different sessions (Figure 4). Each striatal territory was tested with the drug during four sessions per monkey, and analyses were limited to early periods in order to minimize the effects due to diffusion into other regions. Figure 4 illustrates selective behavioural changes obtained after distinct MPH micro-injections. Unlike with intramuscular administration, no consistent impairments in animal performance, such as an alteration of error rates (Fig. 4A), RTs or MTs (Fig. 4B), were found. Task performance tended to be partially improved, with faster movements for monkey K ($P = 0.01$ Mann-Whitney U-test) and fewer omitted trials for monkey T ($P = 0.02$), but these drug effects were triggered in different striatal territories.

Importantly, we found that only one territory in the striatum supported MPH action on temporal discounting (Fig. 4C). MPH micro-injections in the VS showed a consistent reduction in k values ($F > 5.19$, $P < 0.01$), while administration in the CdN impacted impulsive choices in monkey K ($F = 8.80$; $P > 0.01$), increasing them. Thus, following MPH micro-injections in the VS, monkeys K and T showed fewer impulsive choices, with decreases of 12 % and 5 % in their temporal discount rates, respectively. Because the strength of the drug effect on temporal discounting was similar between local and systemic MPH administration ($P > 0.05$, Mann-Whitney U-test), it is quite likely that the VS constitutes one of the main action sites reached by MPH to therapeutically reduce impulsive choices.

Discussion

Here, we aimed to determine which striatum territory, the VS or CdN, is involved in reducing impulsive choices triggered by MPH, taking into account the dose effect of this drug. Using intramuscular injections, we found that low-dose MPH reduced the discounting factor on the DDT, while high-dose MPH had adverse effects on the

animals, inducing a sharp increase in omissions and making them unable to perform the task. On PET scans, we observed that low-dose MPH induced a statistically significant occupancy of the dopamine transporter in both ventral striatal territories (the anterior VS and the posterior ventral putamen), while high-dose MPH blocked dopamine reuptake in the entire striatum, including the ventral and dorsal parts. Then, using MPH micro-injections in the anterior striatum, we showed that the VS was the only territory to reduce impulsive choices.

Our results on dose effect are consistent with the literature, as sedation is one of the main side effects reported in patients with ADHD¹⁷. Clatworthy et al. formulated a strong hypothesis suggesting an inverted U-shaped relationship between cognitive performance and dopaminergic activity⁴⁴. The increase in intrastriatal dopamine rate is believed to be beneficial at a low dose, but detrimental at a high dose. In our study, we observed a strong increase in non-initiated choices or omissions at the high dose, suggesting a decrease in motivation or a general sedative effect, which may result from MPH action on different processes, such as visual perception from the ventral-posterior striatum^{45,46}, attention disturbance from the anterior and posterior CdN^{47,48} and movement initiation from the Putamen, which could be under the control of dopamine modulation, as supported by our high-dose PET imaging results. Moreover, noradrenergic modulation at the cortical level⁴⁹ could not be excluded either. Because the MPH administration method, intramuscular injection, was general and nonselective, these various behavioural effects could result from different action sites reached by the drug.

Consistent with the literature⁹⁻¹⁴, therapeutic effects on impulsive choices were observed at the low dose. Notably, the MPH effect depended on the animals' initial impulsive state^{50,51}. Here, the k discount factor allowed us to characterize our monkeys' phenotype. The strongest effect was observed in monkey A, which had the highest basic discount factor. On the contrary, we found no reduction in the discounting factor of monkey T, which was the least impulsive monkey. Thus, at our dose, MPH seemed to be effective only on highly impulsive phenotypes. These behavioural results obtained in

3 monkeys performing the DDT are consistent with previous studies in rodents showing that MPH had different effects depending on the animals' basic phenotype^{50,51}.

On PET imaging, low-dose MPH induced significant DAT occupancy, specifically in the two ventral striatum territories (anterior and posterior). Based on the fact that the anterior VS is involved in motivation^{52,53} and encodes subjective reward value²³, whereas the ventral posterior putamen is involved in visual perception processes⁴⁵, we hypothesized that the beneficial effect of MPH is mediated by action in the anterior VS. This hypothesis was confirmed with intrastriatal micro-injections. Indeed, MPH micro-injections in the VS induced a decrease in the discounting factor in both monkeys. Although Volkow et al. demonstrated that increased dopamine in the VS triggered by MPH was correlated with improvement in inattention symptoms in ADHD patients¹¹, here we showed that the inhibition of dopamine reuptake by MPH inside the VS induces a reduction in impulsive choices. This is consistent with the fact that the VS, and particularly the central region that we injected in, is involved in reward expectation^{52,53} as well as in decision-making processes based on negative values⁵⁴, in aversive anticipation⁵⁵ and in anxiety-related behaviors^{27,56} such as active avoidance^{57,58}. Therefore, MPH is believed to reduce the aversive impact of delayed reward by acting directly on the temporal devaluation encoded specifically in the central region of the VS that also controls aversive avoidance⁵⁴. In other words, MPH in the VS makes animals more patients in their choices by decreasing their aversion to delayed reward.

Within the anterior striatum, the CdN is also a region of interest regarding impulsive choices because 1) ADHD patients have reduced CdN functional connectivity¹⁸, 2) it is involved in decision making processes and encodes temporal discounting²³, and 3) we previously showed that CdN supports impulsive choices triggered by pramipexole, a D_{2/3} agonist²⁵. Therefore, we performed MPH micro-injections in the CdN aiming to modulate impulsive choices. Interestingly, when MPH was injected in the CdN, our monkeys tended to be more impulsive, choosing the SIR more often. This is consistent with our previous study, in which the same group of monkeys was more impulsive after pramipexole injections in the CdN²⁵. Thus, the increase in dopamine effect, either by blocking reuptake or by acting with an agonist, can exert an opposite effect on

impulsivity depending on the striatal territory on which the drug preferentially acts. This opposite effect of MPH in the VS and CdN may explain the lack of MPH effect induced by peripheral administration, as we observed in monkey T. The MPH injected directly into the striatal territories induced opposite effects, which can cancel each other during intramuscular injections. From a clinical point of view, these latter results may also explain the variability in MPH effects between individuals and the lack of beneficial effects on some patients. These results also point out that dopamine modulators such as MPH or agonists (Pramipexole) and partial agonists such as Abilify[®] (Aripiprazole), a new-generation neuroleptic, can induce a wide variety of dose-dependent therapeutic or adverse effects, due to the heterogeneity and high levels of free dopaminergic receptors inside the different functional territories of the striatum. All of these results support the hypothesis that distinct cortico-striatal loops are involved in different facets of impulsivity²² and, in the case of decision impulsivity, the VS and the CdN are involved in opposite ways.

According to McClure et al.⁵⁹, impulsive choices are processed by two separate systems in competition. They propose a limbic cortico-striatal system, including the VS, that processes reward valuation and produces SIR choice, whereas a cognitive system, including the lateral prefrontal cortex, is engaged uniformly by intertemporal choices irrespective to delay⁵⁹. With respect to the topography of cortico-striatal projection, this second system could involve the CdN, where we produced an increase in impulsive tendencies. Our results confirm the separate role of these two systems and support the hypothesis of MPH reducing the SIR valuation by attenuating aversion to delay, switching the balance in favour of the cognitive system. Together, these results show the specific role on dopamine depending on the striatal territory.

Notably, our results in healthy animals point in the same direction as the literature on ADHD patients. As Volkow et al. showed that ADHD patients present reductions in DAT and D_{2/3} receptor levels in the VS⁶⁰, this structure plays a key role in the therapeutic effects of MPH on impulsivity.

Summary

To conclude, our study filled the gap between rodents and humans, showing that therapeutic effects on impulsive choices induced by MPH are processed in the VS and adverse effects at high dose are probably due to activation other striatal territories. These results support the hypothesis that distinct cortico-striatal loops are involved in different aspects of impulsivity²². Finally, at the clinical level, the effects of MPH depend on the initial impulsive state of the animal, suggesting that dopamine modulation through the VS is central to reducing impulsive choices.

Acknowledgements

Eva Martinez was recipient of a fellowship from the Ministère de la Recherche and Yosuke Saga was supported by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Postdoctoral Fellowship for Research Abroad. This work was performed within the framework of the Lyon University LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042), as part of the "Investissements d'Avenir" program (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR), and the Swiss National Science Foundation (CRSII3-141965 and PP00P1_150739). The authors declare no conflict of interest. We thank Jean-Luc Charieau and Fidji Francioli for animal care, as well as the CERMEP staff, Didier Le Bars, Franck Lavenne and Jérôme Redouté, for the PET acquisitions. Finally, we are very grateful to Stephen Martin for checking the English in this publication.

References

1. Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol. Psychiatry* 57, 1215–1220 (2005).
2. Faraone, S. V. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat. Rev. Dis. Primer* 1, 15020 (2015).
3. Rapport, M. D., Tucker, S. B., DuPaul, G. J., Merlo, M. & Stoner, G. Hyperactivity and frustration: the influence of control over and size of rewards in delaying gratification. *J. Abnorm. Child Psychol.* 14, 191–204 (1986).
4. Marx, I., Hacker, T., Yu, X., Cortese, S. & Sonuga-Barke, E. ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. *J. Atten. Disord.* 1087054718772138 (2018).
5. Ainslie, G. Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychol. Bull.* 82, 463–496 (1975).
6. Sonuga-Barke, E. J. S., Sergeant, J. A., Nigg, J. & Willcutt, E. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 17, 367–384, ix (2008).
7. Solanto, M. V. et al. The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J. Abnorm. Child Psychol.* 29, 215–228 (2001).
8. Buitelaar, J. & Medori, R. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 19, 325–340 (2010).
9. Shiels, K. et al. Effects of methylphenidate on discounting of delayed rewards in attention deficit/hyperactivity disorder. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 17, 291–301 (2009).

10. Rubia, K. et al. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 57, 640–652 (2009).
11. Volkow, N. D. et al. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 841–849 (2012).
12. Pietras, C. J., Cherek, D. R., Lane, S. D., Tcheremissine, O. V. & Steinberg, J. L. Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 170, 390–398 (2003).
13. Pitts, R. C. & McKinney, A. P. Effects of methylphenidate and morphine on delay-discount functions obtained within sessions. *J. Exp. Anal. Behav.* 83, 297–314 (2005).
14. Rajala, A. Z., Jenison, R. L. & Populin, L. C. Decision-making: effects of methylphenidate on temporal discounting in non-human primates. *J. Neurophysiol.* jn.00278.2015 (2015). doi:10.1152/jn.00278.2015
15. Slezak, J. M., Ricaurte, G. A., Tallarida, R. J. & Katz, J. L. Methylphenidate and impulsivity: a comparison of effects of methylphenidate enantiomers on delay discounting in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 191–198 (2014).
16. Kodama, T. et al. Oral Administration of Methylphenidate (Ritalin) Affects Dopamine Release Differentially Between the Prefrontal Cortex and Striatum: A Microdialysis Study in the Monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 37, 2387–2394 (2017).
17. Konrad-Bindl, D., Gresser, U. & Richartz, B. M. Changes in behavior as side effects in methylphenidate treatment: review of the literature. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* Volume 12, 2635–2647 (2016).
18. Hong, S.-B. et al. Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry and differential response to methylphenidate in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 40, 46–57 (2015).

19. Volkow, N. D. et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 932–940 (2007).
20. Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G., Ding, Y. & Gatley, S. J. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J. Atten. Disord.* 6 Suppl 1, S31-43 (2002).
21. Rosa-Neto, P. et al. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage* 25, 868–876 (2005).
22. Dalley, J. W. & Robbins, T. W. Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 158–171 (2017).
23. Cai, X., Kim, S. & Lee, D. Heterogeneous coding of temporally discounted values in the dorsal and ventral striatum during intertemporal choice. *Neuron* 69, 170–182 (2011).
24. Benningfield, M. M. et al. Caudate responses to reward anticipation associated with delay discounting behavior in healthy youth. *Dev. Cogn. Neurosci.* 7, 43–52 (2014).
25. Martinez, E., Pasquereau, B., Saga, Y., Météreau, E. & Tremblay, L. The anterior Caudate nucleus is involved in impulsive choices triggered by Pramipexole.
26. Emond, P., Guilloteau, D. & Chalon, S. PE2I: a radiopharmaceutical for in vivo exploration of the dopamine transporter. *CNS Neurosci. Ther.* 14, 47–64 (2008).
27. Worbe, Y. et al. Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 19, 1844–1856 (2009).
28. Neumane, S. et al. Effects of dopamine and serotonin antagonist injections into the striatopallidal complex of asymptomatic MPTP-treated monkeys. *Neurobiol. Dis.* 48, 27–39 (2012).
29. Saga, Y. et al. Ventral Pallidum Encodes Contextual Information and Controls Aversive Behaviors. *Cereb. Cortex* 27, 2528–2543 (2017).
30. Mazur, J. E. An adjusting procedure for studying delayed reinforcement. in *The effect of delay and of intervening events on reinforcement value* 55–73 (Lawrence Erlbaum Associates, Inc, 1987).

31. Louie, K. & Glimcher, P. W. Separating value from choice: delay discounting activity in the lateral intraparietal area. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 5498–5507 (2010).
32. Kim, S., Hwang, J. & Lee, D. Prefrontal Coding of Temporally Discounted Values during Inter-temporal Choice. *Neuron* 59, 161–172 (2008).
33. Cardinal, R. N. Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science* 292, 2499–2501 (2001).
34. Dellu-Hagedorn, F. Relationship between impulsivity, hyperactivity and working memory: a differential analysis in the rat. *Behav. Brain Funct.* 2, 10 (2006).
35. Pothuizen, H. H. J., Jongen-Rêlo, A. L., Feldon, J. & Yee, B. K. Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *Eur. J. Neurosci.* 22, 2605–2616 (2005).
36. Ballanger, B. et al. A multi-atlas based method for automated anatomical Macaca fascicularis brain MRI segmentation and PET kinetic extraction. *NeuroImage* 77, 26–43 (2013).
37. Beaudoin-Gobert, M. et al. Behavioural impact of a double dopaminergic and serotonergic lesion in the non-human primate. *Brain* 138, 2632–2647 (2015).
38. Green, L., Myerson, J., Holt, D. D., Slevin, J. R. & Estle, S. J. Discounting of delayed food rewards in pigeons and rats: is there a magnitude effect? *J. Exp. Anal. Behav.* 81, 39–50 (2004).
39. Kable, J. W. & Glimcher, P. W. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat. Neurosci.* 10, 1625–1633 (2007).
40. Green, L., Myerson, J. & Macaux, E. W. Temporal discounting when the choice is between two delayed rewards. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 31, 1121–1133 (2005).
41. Hwang, J., Kim, S. & Lee, D. Temporal discounting and inter-temporal choice in rhesus monkeys. *Front. Behav. Neurosci.* 3, 9 (2009).

42. Frye, C. C. J., Galizio, A., Friedel, J. E., DeHart, W. B. & Odum, A. L. Measuring Delay Discounting in Humans Using an Adjusting Amount Task. *J. Vis. Exp. JoVE* (2016). doi:10.3791/53584
43. Craig, A. R., Maxfield, A. D., Stein, J. S., Renda, C. R. & Madden, G. J. Do the Adjusting- and Increasing-Delay Tasks Measure the Same Construct – Delay Discounting? *Behav. Pharmacol.* 25, 306–315 (2014).
44. Clatworthy, P. L. et al. Dopamine release in dissociable striatal subregions predicts the different effects of oral methylphenidate on reversal learning and spatial working memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 4690–4696 (2009).
45. Middleton, F. A. & Strick, P. L. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 8683–8687 (1996).
46. Sgambato, V. & Tremblay, L. Pathophysiology of dyskinesia and behavioral disorders in non-human primates: the role of serotonergic fibers. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 125, 1145–1156 (2018).
47. Hikosaka, O., Kim, H. F., Yasuda, M. & Yamamoto, S. Basal ganglia circuits for reward value-guided behavior. *Annu. Rev. Neurosci.* 37, 289–306 (2014).
48. Hikosaka, O. & Sakamoto, M. Neural activities in the monkey basal ganglia related to attention, memory and anticipation. *Brain Dev.* 8, 454–461 (1986).
49. Gatley, S. J., Pan, D., Chen, R., Chaturvedi, G. & Ding, Y. S. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci.* 58, 231–239 (1996).
50. Caprioli, D. et al. Dissociable rate-dependent effects of oral methylphenidate on impulsivity and D2/3 receptor availability in the striatum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 3747–3755 (2015).
51. D'Amour-Horvat, V. & Leyton, M. Impulsive actions and choices in laboratory animals and humans: effects of high vs. low dopamine states produced by systemic treatments given to neurologically intact subjects. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 432 (2014).
52. Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J. R. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 10, 272–284 (2000).

53. Tremblay, L., Worbe, Y. & Hollerman, J. R. Chapter 3 - The ventral striatum: a heterogeneous structure involved in reward processing, motivation, and decision-making. in *Handbook of Reward and Decision Making* (eds. Dreher, J.-C. & Tremblay, L.) 51–77 (Academic Press, 2009). doi:10.1016/B978-0-12-374620-7.00003-0
54. Bartra, O., McGuire, J. T. & Kable, J. W. The valuation system: a coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage* 76, 412–427 (2013).
55. Radua, J., van den Heuvel, O. A., Surguladze, S. & Mataix-Cols, D. Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 701–711 (2010).
56. Sgambato-Faure, V., Worbe, Y., Epinat, J., Féger, J. & Tremblay, L. Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Struct. Funct.* 221, 345–364 (2016).
57. Saga, Y., Ruff, C. C. & Tremblay, L. Disturbance of approach-avoidance behaviors in non-human primates by stimulation of the limbic territories of basal ganglia and anterior insula. *Eur. J. Neurosci.* (2018). doi:10.1111/ejn.14201
58. Delgado, M. R., Jou, R. L., Ledoux, J. E. & Phelps, E. A. Avoiding negative outcomes: tracking the mechanisms of avoidance learning in humans during fear conditioning. *Front. Behav. Neurosci.* 3, 33 (2009).
59. McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G. & Cohen, J. D. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 306, 503–507 (2004).
60. Volkow, N. D. et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA* 302, 1084–1091 (2009).

Figure & legends

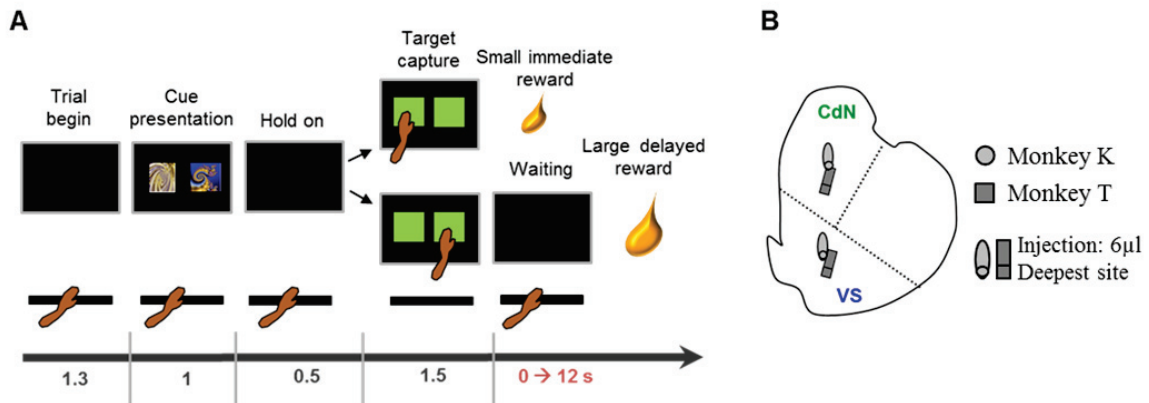


Figure 1: Delay discounting task and localization of micro-injections. (A) Timeline of the instrumental paradigm in which each animal was required to make choices between a small immediate reward and a larger delayed one. A trial began when a small white dot appeared at the center of the screen and the monkey held the resting key with its left hand. Then, two peripheral cues were presented on the monitor. One of them was a conditioned stimulus associated with a small immediate reward, whereas the other cue indicated a larger delayed reward. Six different visual cues per animal were used for different delays defined between 0 and 12 seconds. After offset of the peripheral cues, two green squares were displayed (the go signal), thereby cueing the animal to release the resting key and to select one of the targets. Depending on the chosen target, fruit juice was then delivered after the selected reward delay period (small immediate reward vs. large delayed one). (B) Schematic map of intra-striatal microinjection sites in the right caudate nucleus (CdN), and the right ventral striatum (VS). The sites were fairly close between the animals.

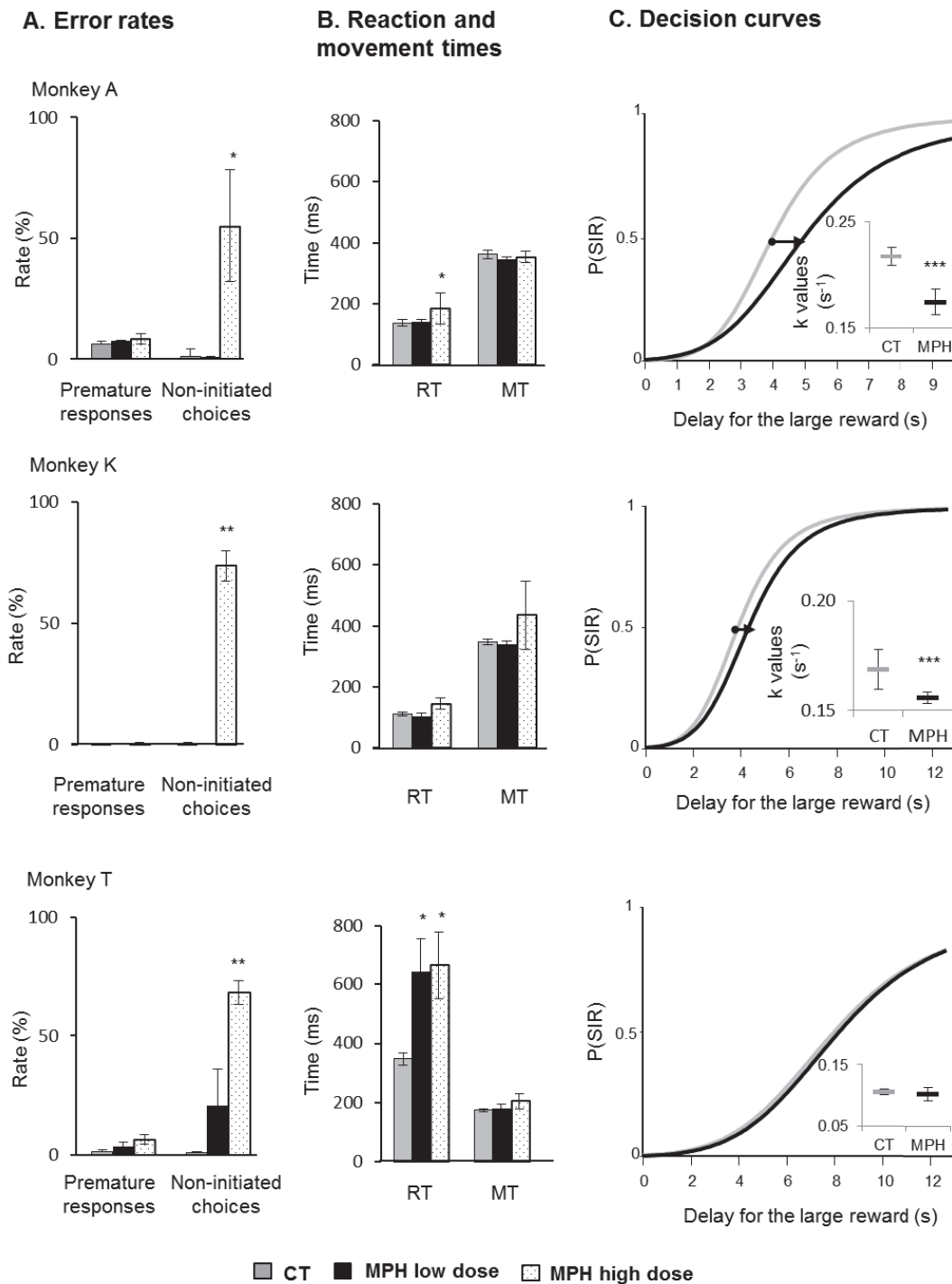


Figure 2: Delay discounting behaviors with intramuscular administration of methylphenidate (MPH). (A-B) Measures of task performance were averaged (mean \pm SEM) across early periods of sessions after MPH intramuscular injections at two doses. (A) Non-initiated choices were increase at high dose in all monkeys, (B) reaction times were increased by the MPH at low dose for monkey T and at high dose for Monkey A and T, while there were no effect on movement times (Mann-Whitney U-test; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$). (C) For each monkey, four distinct experimental sessions with a MPH injection (black) were compared to control days ($n=8$; gray). Following MPH injections, there was a significant decrease in discount factor k for monkeys A and K (two-way ANOVA; $***P < 0.001$), while no changes were detected for monkey T ($P = 0.2$). The inserts represent median k values \pm SEM. The black arrows between decision curves indicate the shift of indifference points (*i.e.*, equal preference between reward/delay conditions) induced by the MPH.

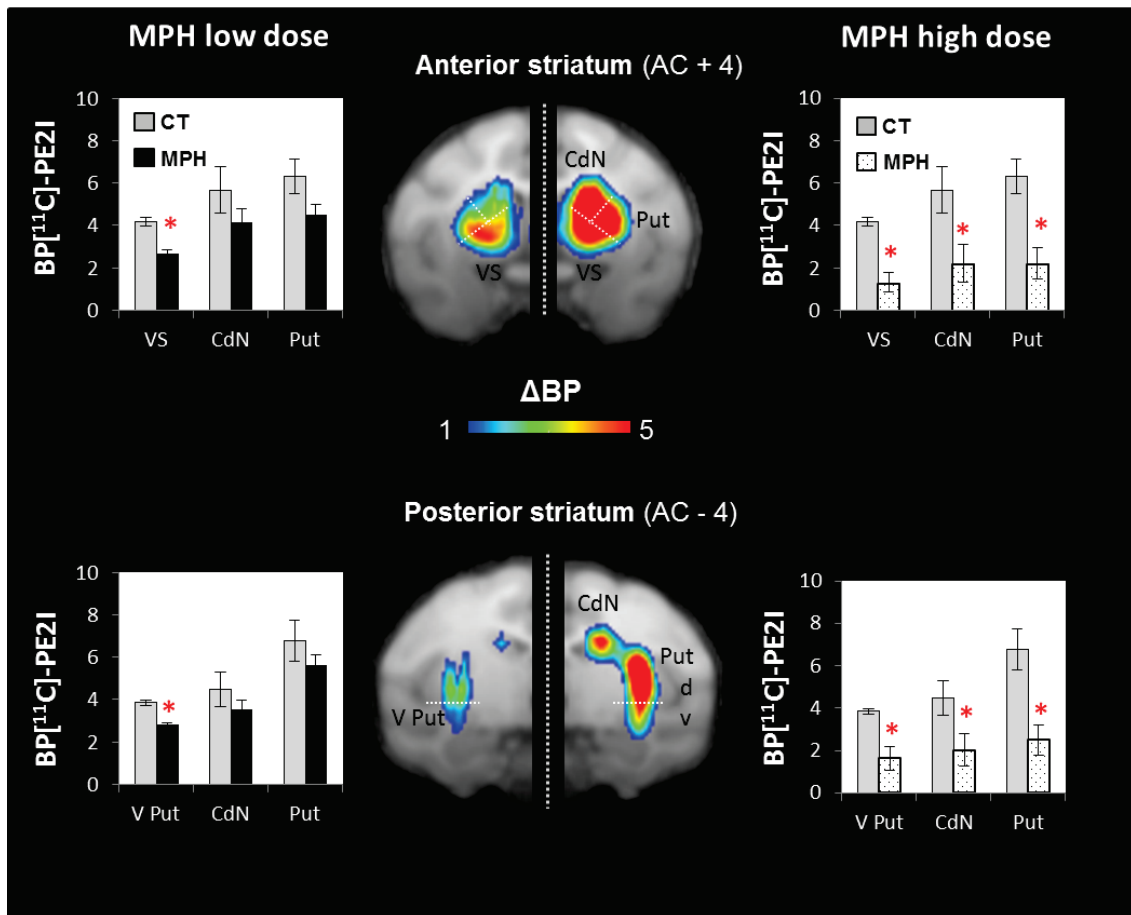


Figure 3. PET scan results. Histograms indicate the mean \pm SEM of [¹¹C]-PE2I Binding Potential (BP) of 3 monkeys, calculated on control condition and after MPH injections. To visualize the effect of the MPH at two doses, we calculated the difference in [¹¹C]-PE2I binding potential (Δ BP = BP_{control} – BP_{test}) between a control condition and when it was paired with a MPH injections. At low dose, MPH decrease the [¹¹C]-PE2I BP in the anterior VS and the posterior ventral Putamen. At high dose, MPH decreases the [¹¹C]-PE2I BP in all striatal territories (Paired t-test; * $P < 0.05$). AC = anterior commissure; VS = ventral striatum; CdN = caudate nucleus; Put = putamen, V Put = ventral putamen; d = dorsal.

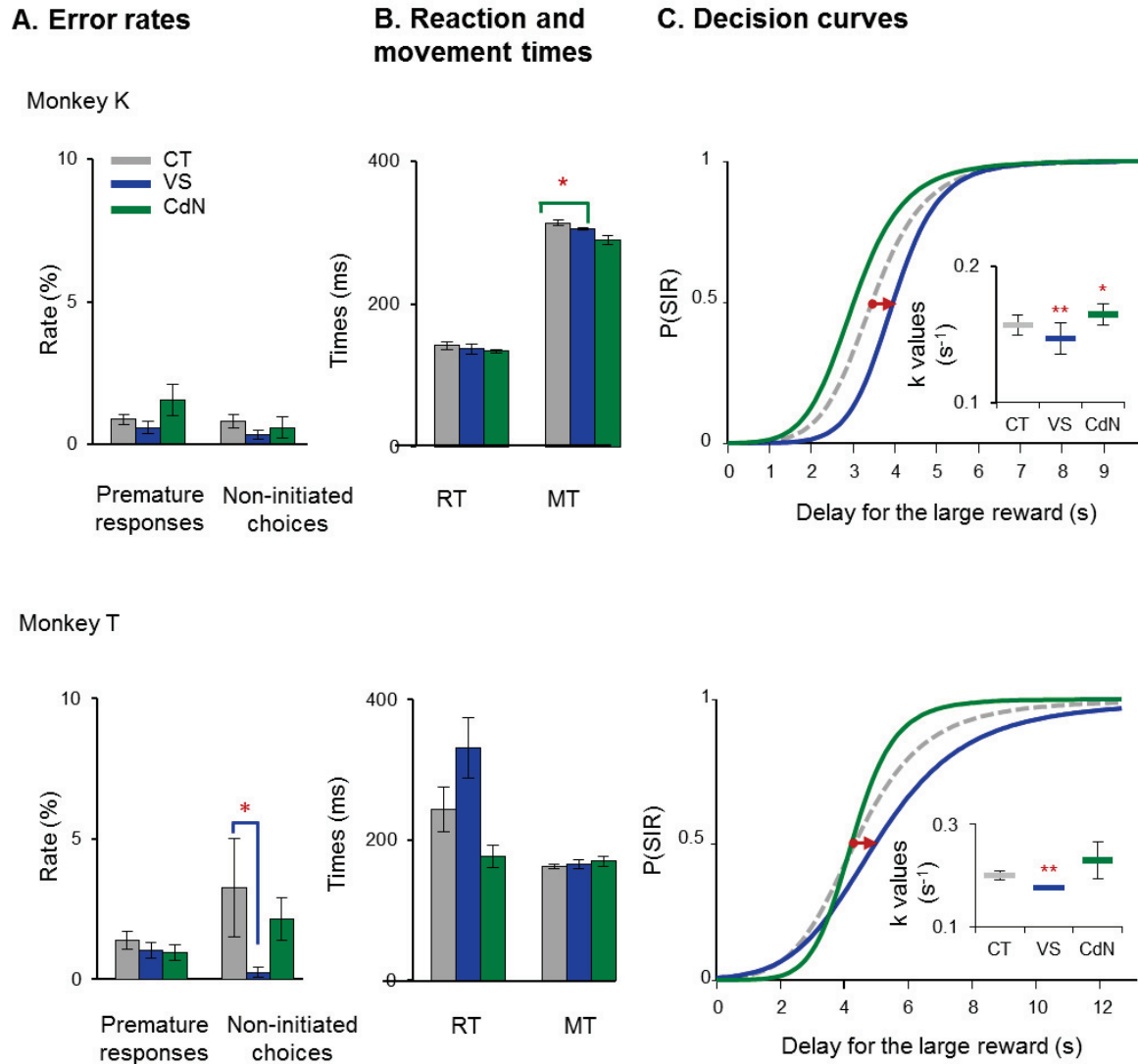


Figure 4: Delay discounting behaviors after intra-striatal administration of MPH. (A) Error rates show a decrease of non-initiated choices in monkey T after MPH micro-injections in the VS. (B) Reaction times were not altered by the local administration, while MPH micro-injections in the CdN reduced movement times in Monkey K (Mann-Whitney U-test; $P > 0.05$). (C) MPH micro-injections into the striatum were alternatively tested in different territories. Following MPH injections in the VS, there was a significant decrease in discount factor k for both monkeys (two-way ANOVA; $***P < 0.001$), while no changes were detected for the CdN ($P > 0.05$). These figures follow the conventions of Figure 2.

III. Données supplémentaires

A. Effet comportemental après injections locales de Méthylphénidate dans le Putamen

En plus des micro-injections dans le SV et le NC, nous avons également réalisé des injections de MPH dans le putamen de nos animaux, pour nous assurer que ce dernier n'avait pas d'effet dans l'impulsivité de choix. Comme le montre la Figure 41, les effets observés furent différents selon les singes. Le MPH a entraîné une augmentation des choix impulsifs sur le premier ($F_{(1,4)} = 21,5$; $P < 0,01$) et une diminution sur le deuxième ($F_{(1,4)} = 8,62$; $P < 0,05$). Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les sites d'injections dans ce territoire striatal étaient différents entre les deux animaux, comme nous pouvons le voir sur la représentation schématique du striatum à droite de la Figure 41.

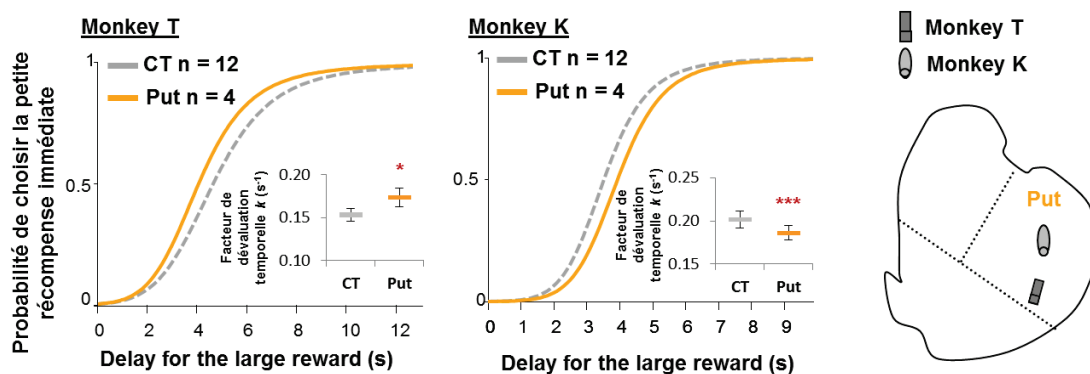


Figure 41 : Injections locales de MPH dans le Putamen

Le MPH a été injecté dans le Putamen de deux animaux. Comparées aux sessions contrôles ($n = 12$), les micro-injections dans le Putamen ($n = 4$) ont entraîné chez le premier animal une augmentation du facteur k , et une diminution de ce facteur chez le deuxième singe (Two-way ANOVA ; $***P < 0.001$; $*P < 0.05$). À droite, représentation schématique du striatum illustrant les sites d'injections dans le Putamen pour les deux singes. CT = contrôle ; Put = putamen.

Si les régions se superposaient bien pour le SV et le NC (voir Figure 1 de l'article présenté précédemment), nous pouvons voir ici que ce n'est pas le cas des micro-injections dans le putamen. Des expériences complémentaires seront nécessaires pour l'interprétation de ces données.

B. Effets comportementaux induits par le Méthylphénidate dans la réalisation d'une tâche d'approche et d'évitement

Nous avons montré que le MPH induisait une diminution de l'impulsivité décisionnelle lorsqu'il était injecté à faible dose. La notion d'attente étant aversive pour la plupart d'entre nous, nous avons émis l'hypothèse qu'en diminuant la dévaluation temporelle, le MPH réduisait la sensibilité au délai d'attente pour la récompense. Des travaux précédemment réalisés dans l'équipe par Guillaume Drui permettent d'appuyer cette hypothèse. Dans cette expérience, les animaux ont été entraînés à réaliser une tâche comprenant des essais à dimension appétitive et d'autres à dimension aversive (Figure 42).

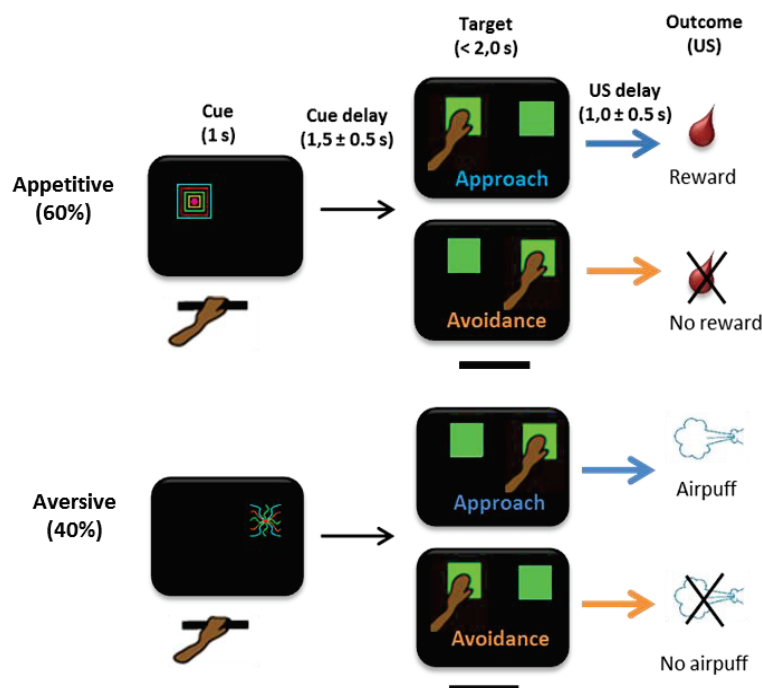


Figure 42 : Tâche d'approche et d'évitement

Dans le contexte appétitif, l'animal doit toucher la cible du côté du stimulus pour obtenir du jus. Dans le contexte aversif, il doit toucher l'écran du côté opposé à celui d'apparition du stimulus pour éviter le jet d'air.

Dans le premier contexte, un stimulus associé à du jus de pomme apparaissaient à droite ou à gauche de l'écran. Après un délai, deux cibles étaient présentées à l'écran. L'animal devait alors toucher l'écran du côté du stimulus pour obtenir le jus. S'il touchait l'autre cible, il n'obtenait rien. Dans le deuxième contexte, le stimulus était associé à un jet d'air pointé sur le visage, perçu comme aversif par l'animal. Lors de la

présentation des cibles, l'animal pouvait éviter cet évènement aversif en touchant l'écran du côté opposé à celui du stimulus. Si le singe appuyait du côté du stimulus, il recevait le jet d'air. Les performances des animaux étaient moins bonnes dans le contexte aversif où ils avaient tendance à commettre plus d'erreurs en enlevant leur main du levier, ayant pour conséquence l'arrêt de l'essai en cours. Dans cette tâche, des injections de MPH à faible dose induisent une amélioration des performances globales de l'animal c'est-à-dire que celui-ci réalisait plus d'essais corrects par jour. Cet effet a été observé à la fois dans le contexte aversif et dans le contexte appétitif, dans une moindre mesure. Le MPH induit donc une augmentation de la motivation qui pousse les animaux à réaliser plus d'essais, probablement due à une diminution de la sensibilité aversive que l'on observe dans le second contexte (Figure 43). Cette étude, en association avec l'effet d'un agent sérotoninergique, fera l'objet d'une publication ultérieure (voir *abstract* annexe).

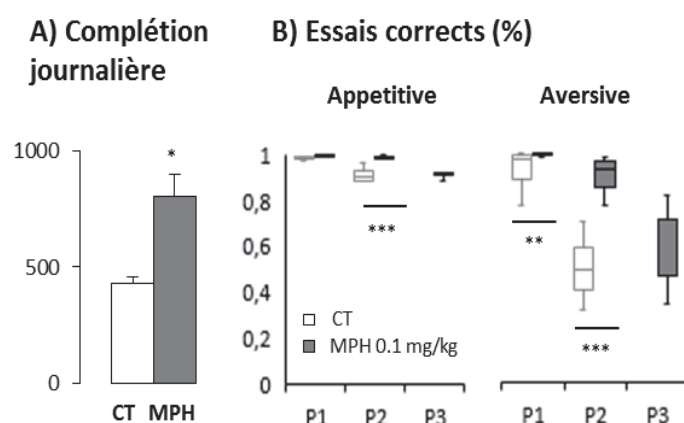


Figure 43 : Performances d'un animal dans une tâche d'approche et d'évitement

A) Nombre moyen \pm SEM d'essais corrects réalisés par jour en session contrôle ($n = 4$) et après injections de MPH ($n = 4$). Le MPH augmente le nombre d'essais corrects. **B)** Pourcentage moyen \pm SEM d'essais corrects par bloc et par période, en condition appétitive et aversive. Le MPH augmente le taux d'essais corrects dans les deux contextes et principalement dans le contexte aversif (** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; * $P < 0.05$).

Ainsi, cette seconde tâche met en évidence la modification de la sensibilité aversive par le MPH. Cet aspect peut expliquer la diminution de l'impulsivité que nous avons observée dans la tâche de dévaluation temporelle après injection de MPH, qui produirait son effet en diminuant la perception aversive du délai d'attente pour la grande récompense.

CHAPITRE 5

Rôle du Noyau Caudé dans l'augmentation des choix impulsifs induits par le Pramipexole

I. Contexte de l'étude

Le deuxième agent pharmacologique étudié est le PPX. Cet agoniste dopaminergique, spécifique des récepteurs $D_{2/3}$, est prescrit dans la maladie de Parkinson ou dans le syndrome des jambes sans repos. Par ailleurs, 14 et 7 % de ces patients respectivement développent des TCI, qui sont souvent attribués aux agonistes dopaminergiques (Weintraub *et al.*, 2010, Voon *et al.*, 2011b). Ces patients souffrant d'addictions comportementales présentent une impulsivité décisionnelle exacerbée (Voon *et al.*, 2010), c'est pourquoi nous nous sommes intéressés à l'effet du PPX dans la tâche de dévaluation temporelle. L'objectif était, de la même façon que pour le MPH, de déterminer quel était le territoire striatal mis en jeu dans les choix impulsifs induits par le PPX. En effet, cette structure contient une très forte densité des récepteurs $D_{2/3}$, la molécule peut donc agir dans les trois territoires du striatum : le SV, le NC et le putamen. En ce qui concerne l'impulsivité cognitive, nous avons émis l'hypothèse que l'action du PPX passerait préférentiellement par le SV ou le NC (Dalley and Robbins, 2017).

L'hypothèse du SV est appuyée par son rôle dans la modulation de la dévaluation temporelle induite par le MPH (voir article précédent), et basée sur le fait que le PPX a une affinité plus élevée pour les récepteurs D_3 (Piercey *et al.*, 1996), majoritairement localisés dans cette structure (Graff-Guerrero *et al.*, 2008). L'hypothèse du NC est quant à elle fondée sur son rôle supposé dans la prise de décision, et sur les travaux réalisés en imagerie dans cette tâche montrant une activation préférentielle de ce territoire (Wittmann *et al.*, 2007; Benningfield *et al.*, 2014). Si des études ont montré que le PPX entraînait une augmentation de la dévaluation temporelle chez les rongeurs (Madden *et*

al., 2010; Koffarnus *et al.*, 2011), aucune n'a à notre connaissance été réalisée chez le primate non-humain.

II. Résultats principaux

Dans un premier temps, le PPX a été administré de manière intramusculaire pour valider notre modèle. Ces injections ont entraîné une augmentation du facteur de dévaluation temporelle, se traduisant par une augmentation des choix impulsifs de nos animaux.

En plus de cet effet sur l'impulsivité décisionnelle, la molécule a également induit des troubles comportementaux et notamment une diminution de la motivation des singes à réaliser la tâche. Une augmentation du nombre d'erreurs, et plus particulièrement des omissions, a ainsi été observée chez nos trois sujets. De plus, les temps de réactions et de mouvements étaient également plus grands, traduisant une lenteur globale de nos animaux induite par le PPX (Figure 44).

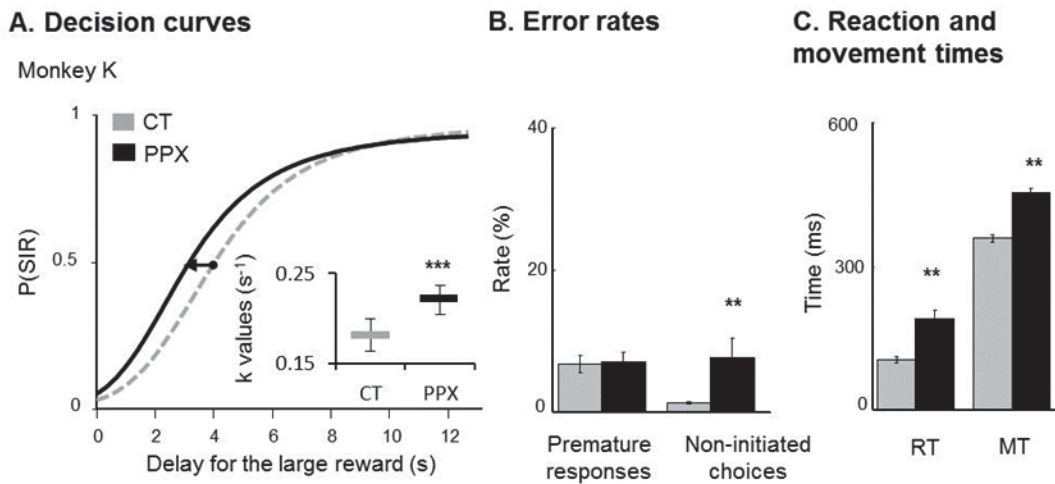


Figure 44 : Performances d'un animal dans la tâche de dévaluation temporelle après injections intramusculaire de PPX

A) Le PPX ($n = 4$) a induit une augmentation du facteur k (médiane \pm SEM) et un décalage de la courbe de décision vers la gauche (noir) par rapport aux sessions contrôles (gris) ($n = 8$), traduisant une diminution du point d'équivalence (two-way ANOVA ; $***P < 0.001$). **B)** Le PPX augmente les omissions (choix non-initiés) (moyennes \pm SEM), et **C)** les temps de réactions et de mouvements PPX (Mann-Whitney U-test ; $**P < 0.01$). P(SIR) = probabilité de choisir la petite récompense immédiate ; CT = contrôle.

Dans un deuxième temps, le PPX a été injecté de manière locale dans les trois territoires du striatum : le NC, le SV et le putamen. Ces résultats montrent que le PPX induit une augmentation du nombre de choix impulsifs uniquement lorsqu'il était injecté dans le NC uniquement (Figure 45).

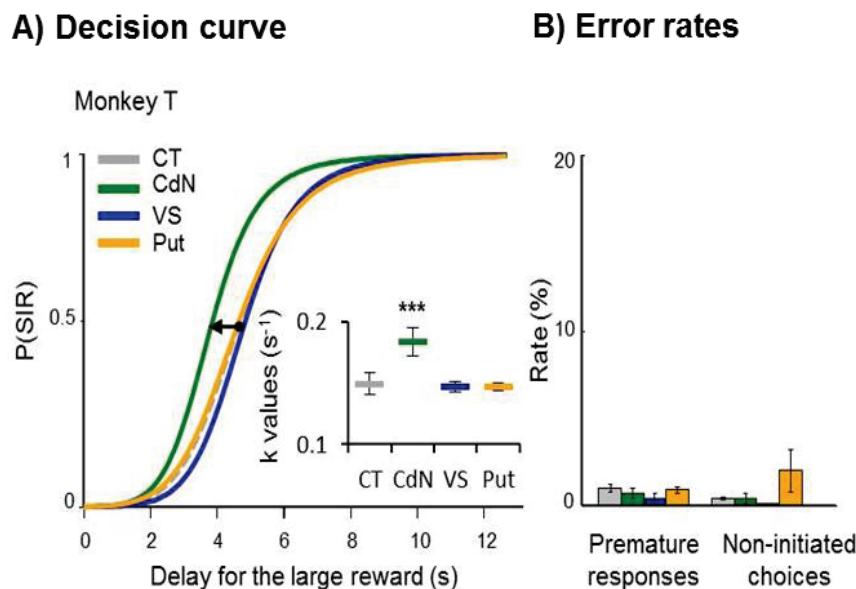


Figure 45 : Performances d'un animal après microinjection de PPX dans chacun des territoires du striatum

Le PPX ($n = 4$) a induit une augmentation du facteur k (médiane \pm SEM) uniquement dans le NC (vert) et un décalage de la courbe de décision vers la gauche par rapport aux sessions contrôles (gris) ($n = 12$), traduisant une diminution du point d'équivalence (two-way ANOVA; *** $P < 0.001$). B) Le PPX n'induit aucun effet sur les autres marqueurs comportementaux quel que soit le territoire dans lequel il est injecté. P(SIR) = probabilité de choisir la petite récompense immédiate CT = contrôle ; CdN = noyau caudé ; VS = striatum ventral ; Put = putamen.

En plus d'être spécifique du territoire, on peut voir sur cette figure que contrairement aux injections systémiques, les micro-injections locales dans le NC n'agissent que sur le choix de l'animal.

Pour contrôler que l'effet obtenu en comportement est bien induit par une action locale au niveau du NC, des images TEP ont été réalisées après microinjection dans ce territoire. Le radiotracer utilisé ici est le [¹¹C]-raclopride qui marque les D_{2/3}. L'occupation des récepteurs par le ligand a été mesurée en condition contrôle et après micro-injection locale.

En soustrayant l'image test à l'image contrôle, nous observons que le potentiel de liaison du radiotracer est fortement modifié de par la compétition avec le PPX au niveau du site d'injection, c'est-à-dire du NC antérieur (Figure 46). Il n'y aurait donc pas de diffusion dans les territoires voisins.

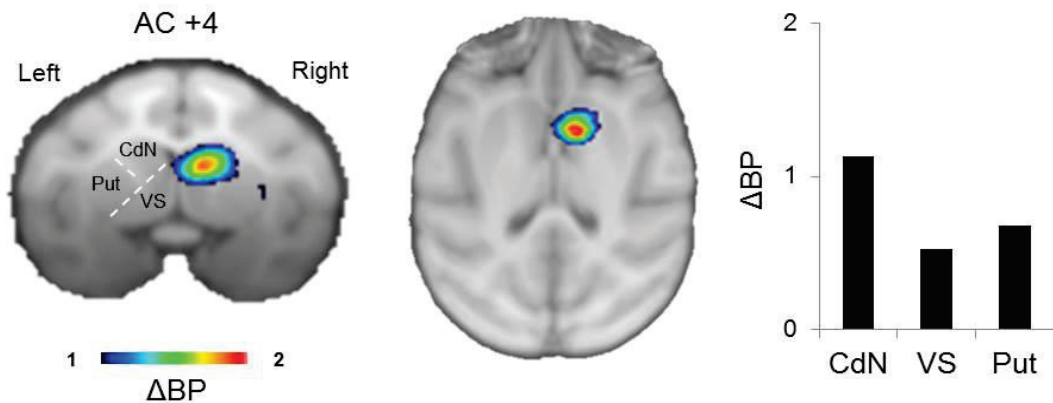


Figure 46 : Image TEP montrant le marquage de [^{11}C]-raclopride après injection de PPX dans le noyau caudé

Le potentiel de liaison (BP) du [^{11}C]-raclopride a été mesuré en condition contrôle et après injection de PPX dans le noyau caudé de l'hémisphère droit. Nous pouvons voir à la fois sur les coupes coronales et axiales, et sur l'histogramme, que la différence entre le BP contrôle et le BP PPX (ΔBP) est visible au niveau du site d'injection (le noyau caudé). AC = commissure antérieure ; CdN = noyau caudé, VS = striatum ventral, Put = putamen

En conclusion, les choix impulsifs induits par le PPX passent par une action sélective et spécifique sur le NC. Les résultats de cette étude font l'objet de l'article suivant, soumis dans la revue internationale *Movement disorders* et actuellement en révision s'intitulant « *The anterior caudate nucleus supports impulsive choices triggered by Pramipexole* ».

Article soumis à Movement disorders, en révision

***Movement
Disorders***

Official Journal of the International
Parkinson and Movement Disorder Society



The anterior caudate nucleus supports impulsive choices triggered by Pramipexole

Authors

Eva Martinez, MSc^{1,2}, Benjamin Pasquereau, PhD¹, Yosuke Saga, PhD¹, Élise Météreau, PhD¹, Léon Tremblay PhD^{1,2,*}

Author's affiliations

¹Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR-5229, 67 Boulevard Pinel
69675 BRON Cedex, France

² Université Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

Corresponding author

*Dr Léon Tremblay,

Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR-5229, 67 Boulevard Pinel
69675 Bron Cedex, France

Tel: +33 4 37 91 20 24

Email address: leon.tremblay@isc.cnrs.fr

Key words: impulsivity, striatum, decision making, PET-imaging, non-human primate

Abstract

BACKGROUND: Pramipexole is a dopamine agonist used as a treatment in Parkinson's disease and restless legs syndrome to reduce motor symptoms, but it often induces impulse control disorders (ICD). In particular, patients with ICDs tend to make more impulsive choices in delay discounting task, i.e. they choose small immediate rewards over larger delayed ones more often than patients without ICD and healthy subjects do. Yet the site of action of Pramipexole that produces these impulsive choices remains unknown. Based on the heterogeneity of cortico-striatal projections and the massive dopamine innervation of the striatum, we hypothesized that impulsive choices triggered by dopamine treatments may be supported by a specific striatal territory.

METHODS: In this study, we compared Pramipexole intramuscular injections to intracerebral micro-injections within the three striatal territories in healthy monkeys trained to execute the delay discounting task, a behavioral paradigm typically used to evaluate impulsive choices.

RESULTS: We found that Pramipexole intramuscular injections induced impulsive choices in all monkeys. Local micro-injections were performed inside the anterior caudate nucleus, the ventral striatum and the anterior putamen and reproduced those impulsive choices when Pramipexole was directly injected into the caudate nucleus, while injections into the ventral striatum or the putamen had no effect on the monkeys' choices.

CONCLUSIONS: These results, consistent with clinical studies, suggest that impulsive choices triggered by Pramipexole are supported by the caudate nucleus, allowing us to emphasize the importance of dopamine modulation inside this striatal territory in decision processes underlying impulsive behaviors.

Introduction

Pramipexole (PPX) is a dopamine $D_{2/3}$ receptor agonist used as treatment in Parkinson's disease and restless legs syndrome to reduce motor symptoms, but it often leads to Impulse Control Disorders (ICDs). ICDs are a complex group of impulsive behaviors, including pathological gambling, compulsive shopping, and hypersexuality that occur in 14 to 46 % of Parkinson's patients¹⁻³, and 7.1% of patients with restless legs syndrome⁴. In delay discounting task (DDT), commonly used to measure decisional impulsivity, ICD patients tend to make more impulsive choices⁵, i.e. they choose small immediate rewards (SIR) over larger delayed ones (LDR) more often than healthy people do. Delay discounting paradigms are built using the concept of temporal discounting, based on the fact that humans and animals tend to devalue future outcomes. Choosing the immediate but smaller alternative is considered impulsive and is also referred to as an aversion to delay of reinforcement.

There is strong evidence that dopamine plays a key role in impulsive behaviors, modulating decision-making and influencing motivational state⁶. The striatum, in which there is high $D_{2/3}$ receptor density, seems to be a central structure in impulsivity networks⁷. It has been hypothesized that interactions between the frontal cortex and the three striatal subterritories, the caudate nucleus (CdN), the ventral striatum (VS; also named nucleus accumbens in rodents) and the putamen, are involved in different types of impulsivity, with cognitive and motor impulsivity being mediated by distinct cortico-striatal circuits⁸.

Based on studies in Parkinson's patients in which a striatal receptor hypersensitivity is caused by the dopamine depletion, and in others with healthy (without dopamine lesion) rodents⁹⁻¹¹, it is well established that PPX induces impulsive choices in DDT, yet its precise site of action remains unknown. However, it has been shown that the VS and CdN both encode temporal discounting, and may thus be involved in impulse choices¹². PPX has a preferential affinity for D_3 receptors¹³ and the high density of D_3 in the VS¹⁴ makes it a good candidate to induce impulsive choices. This hypothesis is supported by evidence showing the VS is involved in reward expectation and subjective value^{15,16}. The other and less described hypothesis regarding processes of impulsive choices is the

CdN. There is evidence showing that the lateral and medial prefrontal cortex (LPFC and MPFC) and the CdN¹⁷⁻²⁰ are involved in temporal discounting and decision-making, suggesting that the cortico-striatal loop, including the CdN, is implicated in impulsive choices.

To investigate the neural basis of impulsive choices triggered by acute PPX administration in healthy animals (without dopamine receptor hypersensitivity), we trained monkeys to perform the DDT, evaluating their basic impulsive state. As macaque striatum is anatomically and functionally similar to that of humans, and as they perform well in this task²¹, they are a relevant model to study impulsive behaviors. As PPX had never been tested in monkeys performing DDT, intramuscular PPX was first administered to increase impulsive choices and to reproduce effects similar to those observed in healthy rodents or parkinsonian patients with ICDs. Then, to determine which striatal territory processes impulsive choices, intracerebral micro-injections of PPX were performed directly inside the three subterritories to compare the effects on various impulsivity markers. To check that PPX action remained local and selective during a microinjection, PET scans using [¹¹C]-raclopride were performed following PPX microinjection inside the CdN, which was the only effective site to induce impulsive choices.

Methods

Animals and Surgical Procedure

Three monkeys were used in the study: a female *Macaca mulatta* (Monkey T, 5 kg) and 2 male *Macaca fascicularis* (Monkeys A and K, 6 kg). Animal care and housing complied with NIH guidelines (1996) and the 2010 European Council Directive (2010/63/UE) recommendations. The procedures were approved by the French National Committee (#991-2015063017055778). During the experiment, each animal was seated in a primate chair and trained to perform the behavioral task. Monkeys A-K were trained to perform our instrumental task during a period of eight months (2 hours/day and 5 days/week), while monkey T, who already knew another decision task (Saga et

al., 2017), learned the meaning of conditioned stimuli and showed stable performances in two months.

For all monkeys, after training, a plastic and head holder was fixed to the skull under general anesthesia and sterile conditions. Proper positioning of the chamber was estimated using structural MRI scans (1.5 T; CERMEP, France). The center of the MRI-compatible chamber was aligned based on the anterior commissure (AC) to allow penetrations in the right anterior striatum. Detailed descriptions can be found our previous studies^{22,23}.

Apparatus and delay discounting task

During experimental sessions, a color video monitor equipped with a touch-sensitive screen was placed in front of the monkey and an infrared-sensitive resting key was installed on the primate chair on which the monkey kept its left hand to run the task. Presentation© (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., CA) and Scenario Manager softwares (ISCJM, Bron, France) controlled the successive presentation of visual cues displayed on the screen, monitored behavioral responses (screen touches), and regulated reward delivery timing. Single drops of apple juice (0.12 or 0.28 mL) were delivered via a sipper tube attached to a computer-controlled solenoid valve for successful trials.

In each DDT trial (Fig. 1A), the animal was required to make a choice between an SIR and an LDR. When the monkey held the resting key with its left hand, a trial began with a small white dot appeared on the center of the screen. After 1.3-s, two peripheral cues were presented on the screen (1-s duration). One was a conditioned stimulus associated with an SIR (unique volume/delay combination: 0.12 mL and no delay), whereas the other indicated an LDR. We used 6 different visual cues per animal for different volume/delay combinations: 0.28 mL given after 0, 1.5, 3, 4.5, 6 and 9-s (monkey A) or 12-s (monkeys T and K). The cue positions were randomly modified across the trials to avoid a possible directional bias. 0.5-s after cue offset, two green squares appeared in the same two positions, cueing the animal to touch one of the targets (within 1.5 s).

Prior to the experimental period, the animals learned reward value (volume/delay) associated with each conditioned stimulus (visual images using fractal geometry) during a training period (>8-months) and were then free to choose any option they preferred. Depending on the chosen target, fruit juice was delivered after the selected reward delay period (short or long). The trials were separated by a 0.8-s inter-trial interval. Each choice combination (small vs. large reward) was repeated 30 times in a given block of trials, and the six possible blocks were presented in pseudo-random order across the session by ensuring there was no immediate repetition of the same block. To minimize day-to-day variations in the animals' performance due to a change in their motivational state, each monkey performed the task with a constant number of blocks. It is interesting to note that monkey A, who was the least motivated to obtain the fruit juice as a reward, was naturally also the most impulsive monkey that completed the lower number of blocks of trials per day (14 blocks for monkey A vs. 22 and 28 blocks for monkey K and T, respectively).

Errors in task performance were categorized as follows: 1) Premature response occurred when the monkeys were unable to keep their hand on the resting key before target presentation, 2) Non-initiated choice (omission) occurred when the monkeys did not initiate a response during the 2-s target presentation, and 3) inaccurate action occurred when the monkeys touched the screen outside the target zone. When premature responses appeared during cue presentation, the cues were removed and the current trial was stopped, followed by an inter-trial interval.

Pramipexole administrations

Acute intramuscular PPX injections (0.1 mg/kg) were first performed five minutes before the animal started to perform the DDT. PPX was administered once a week and control days were defined as behavioral sessions collected one day before and two days after the testing day. Intra-striatal PPX micro-injections were then performed on monkeys T and A (6 μ L with 1 μ g/ μ L), inside the CdN, VS and putamen by unilateral injection in the right hemisphere. From our previous studies^{22, 23}, we know that this type of intra-striatal injections induces behavioral disorders with bilateral expression. Moreover, as the monkeys performed the task with their left hand, injections into the

right hemisphere allow controlling for any potential effect on motor and attentional abilities, usually expressed in the contralateral side of the injection. Each striatal territory was tested during four sessions per monkey, and the micro-injections were repeated twice weekly (with a minimum delay of 3 days between drug administrations). The anatomic locations were determined using MRI scans and electrophysiological mapping²⁴. Injections into the CdN and the Put were in the two-thirds dorsal part of the anterior striatum, while the injections into the VS were performed in the ventral third (AC+4) corresponding to the core of the nucleus accumbens in rodents²⁵⁻²⁷. By producing local inhibitory dysfunctions in this identical part of the VS, we previously identified this striatal region as being related to anxiety disorders. For the statistical analysis of local injections, control days were defined as the days before testing. For all types of PPX administrations, we never observed any effect beyond the day of injection.

Analysis of behavioral data

In the model used to analyze the animal's choices, the probabilities that the monkey would choose the SIR over the LDR was calculated for each block of trials. A fitting logistic function was plotted using an exponential function to estimate temporal discounting behavior. The exponential discount model was found to provide a better fit for our monkeys' behaviors than the hyperbolic discount function (the models using were compared using Akaike's Information Criteria). The temporally discounted value (DV) was therefore calculated as follows:

$$DV = A \exp(-kD),$$

where A is the volume of the reward, D is the length of the delay and k is the steepness of the discount function²⁸. The model parameters (the discount factor k (s^{-1}) and the temperature parameter of the logistic function) were simultaneously estimated using a maximum likelihood procedure^{12,21,29}. Larger k values indicated more impulsive choices, while smaller k values indicated more patience³⁰⁻³². Based on the estimated logistic curve, the indifference point, i.e. the delay at which the animal indifferently chose the SIR or the LDR, was also calculated to characterize temporal discounting. The lower this point, the more sensitive to delay and impulsive the animal is.

Impulsivity markers (k values and indifference points) were compared between conditions (control vs. PPX days) and task periods (blocks were categorized into three equivalent temporal segments) using two-way ANOVAs. The local effects of intrastriatal PPX micro-injections were then investigated by considering only the early period in each behavioral session (i.e. to prevent drug diffusion effects). Reaction times (RT, the interval between cue appearance and key release), movement times (MT, the interval between key release and target capture) and error rates were tested across drug conditions using a Mann-Whitney U-test. As the data sets were not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov test, $P > 0.05$), non-parametric tests were used.

PET imaging

A PET scan with [^{11}C]-raclopride, a $D_{2/3}$ receptor ligand, was performed following a PPX microinjection in the anterior CdN of monkey A. As already reported in our previous studies^{23, 33}, the non-displaceable binding potential (BP) of [^{11}C]-raclopride with (test) and without (control) drug injection was calculated. By comparing these conditions (control – test), the intracerebral extent of PPX effects on $D_{2/3}$ receptors was then detected. Detailed descriptions can be found in Neumane et al. (2012)²³ and in supplementary.

Results

Delay discounting behavior in monkeys

To estimate individual temporal discounting and to detect further impulsive decisions, we trained three monkeys to perform the DDT (Fig. 1A), in which they chose freely between a fixed SIR and LDR. All three animals chose the option yielding the larger reward when both rewards were offered immediately or after a short waiting time, but as the delay to obtain the larger reward increased, they alternatively preferred the SIR. This shift in preference indicates that the monkeys took into account both reward magnitude and delay to assess subjective values and make their choice. Based on each behaviorally derived preference curve, a discount function was estimated to determine how subjective value declined with delay (Fig. 1B). Consistent with previous findings in a range of species such as rats³⁴, macaques¹⁵ and humans³⁵, the discount curves were

characterized by exponential and hyperbolic models. Although both functions well approximated the animals' task performance for the majority of the behavioral sessions, the exponential discount function was found to provide the better fit in 85% of the cases (medians \pm sem: AICexp = 306 \pm 25 vs. median AICHyp = 311 \pm 26). Thus, only results obtained using the exponential discount function are reported in the present study. We calculated a median discount factor k value of 0.14, 0.19 and 0.24 s⁻¹ for monkeys T, K and A, respectively. Based on this, monkey A was therefore the most impulsive (high k value) animal in normal conditions, while monkey T was the most patient (low k value). The animals showed relatively stable discount rates across sessions and k values were in the same range as those reported in earlier monkey studies using the DDT^{12, 21, 29, 36}. The estimated discount rates matched the indifference points calculated using the decision curve, in which equal preference between options occurred with a delay of 5.2, 3.7 and 3.6 seconds for monkeys K, T and A, respectively. The k measures were inversely correlated with the indifference points (Spearman rho = - 0.86; $P < 0.001$), reinforcing the view that both behavioral markers are informative in evaluating the degree of impulsive choices^{37, 38}.

Notably, the monkeys' choices and temporal discounting were found to be slowly altered by the accumulation of trials through each session ($F > 3.6$, $P < 0.05$, one-way ANOVA). Figure 1B shows the decision curves and corresponding discount functions computed using one example session of monkey K in which the trials were grouped into three temporal segments (early, intermediate and late periods). Here, a rightward drift in the decision curve was observed during task performance, indicating that the animal was gradually more patient across trials. The initial discount rate was measured with a value of 0.19, before being reduced to 0.18 s⁻¹ at the end of the experimental session. As the temporal discount could vary throughout a daily session, such an effect was controlled for in our further analysis.

Impulsive choices induced by Pramipexole

While the three monkeys were performing the DDT, the overall effects of PPX administration on the animals' choices were investigated by performing intramuscular injections (Fig. 2). For each monkey, four distinct sessions with PPX administration

were compared to control days ($n=8$). Of the three animals tested, two were found to qualify as being more impulsive with the drug injections (drug x periods, two-way ANOVA). Figure 2A illustrates the decision curves obtained for the early period of the experimental session, i.e. when the drug effect was most powerful (post hoc Tukey-Kramer comparison). Following PPX injections, monkeys K and T showed an increase of 21% and 27% in their k values, respectively ($F > 22$, $P < 0.001$). The higher this discount rate increased the more sensitive to delay and impulsive each animal became. These changes in time discounting were paired with a decrease in indifference points ($F > 8$, $P < 0.01$), in which equal preferences were reduced by 0.8 (K) and 1.2 (T) seconds. Unlike with the others, no significant drug effect was found on the choices made by monkey A ($F(1,4) = 1.89$, $P = 0.2$). Despite this, however, the PPX tended to shift monkey A's preferences to the left, with an indifference point reduced by 0.5 seconds (Fig. 2A bottom).

Alongside this, intramuscular administration of PPX was found to induce other behavioral impairments. All monkeys made more errors during task execution, especially by more frequently non-initiating their choices and omitting the response when targets were displayed on the monitor ($P < 0.05$, Mann-Whitney U-test; Fig. 2B). In addition, reaction times ($P < 0.05$ for K and T; $P = 0.2$ for A; Fig. 2C) and movement times ($P < 0.01$) were lengthened overall by PPX, indicating a slowing of the monkeys' responses.

Together, while PPX injections rendered the animals less motivated to perform the DDT, they made more impulsive choices, as evidenced by the leftward shift in their decision curves and their higher sensitivity to delay. Because the PPX administration method, intramuscular injection, was general and nonselective, these various behavioral effects could result from different action sites reached by the drug.

Selective role of the caudate nucleus in impulsive choices

To identify whether the impulsive effect triggered by PPX was selectively supported by one of the striatum subterritories, intra-striatal PPX micro-injections were performed on

two monkeys. The micro-injections were performed alternatively in the right CdN, VS, or putamen at the beginning of different sessions (Fig. 3A). Each striatal territory was tested with the drug during four sessions per monkey, and our analyses mainly focused on effects observed during the earliest period (0-20 min) in order to minimize the effects due to diffusion into other regions. Although only the results from the first period will be presented below, most of the time the PPX-induced effects initiated during the first 20 minutes remained significantly present during the second period (from 20 to 40 minutes post-injection). Figure 3B illustrates the decision curves obtained after distinct micro-injections in both monkeys. Importantly, we found that only one territory in the striatum supported a behavioral effect detected during the DDT. PPX administrations in the CdN showed a consistent increase in k values ($F > 47$, $P < 0.001$), while micro-injections in the other sites such as the VS and putamen, did not impact choices ($F < 2.6$, $P > 0.05$). Thus, following PPX micro-injections in the CdN, monkeys T and A showed impulsive choices, with increases of 23% and 22% in their temporal discount rates, respectively. These changes in time discounting were accompanied by a decrease in indifference points ($F > 12$, $P < 0.001$), in which equal preferences were reduced by 0.8 (T) and 0.5 (A) seconds. Because the strength of these impulsivity markers was similar between local and systemic PPX administration ($P > 0.5$, Mann-Whitney U-test), it is quite likely that the CdN constitutes one of the main action site reached by the PPX to trigger impulsive choices.

Contrary to intramuscular administrations, no additional behavioral effects during task performance were found when the local micro-injections were performed in the three striatal territories. Error rates ($P > 0.05$, Mann-Whitney U-test; Fig. 3C), reaction times ($P > 0.05$; Fig. 3D) and movement times ($P > 0.05$) were consistently unaltered for both monkeys.

Extent of Pramipexole microinjection in the Caudate nucleus

To check whether PPX action remained local and selective during a microinjection in the CdN, PET scans with coupled (test) or uncoupled (control) [^{11}C]-raclopride were compared with local drug delivery. Specifically, the difference in BP of [^{11}C]-raclopride induced by the microinjection was calculated to visualize the extent of PPX effects on

D_{2/3} receptors. A high differential value of BP (BP_{control} – BP_{test}) indicated PPX strongly influenced D_{2/3} receptor binding, while a low differential value reflected no interaction. Figure 4 shows the differential imaging results obtained with monkey A (we used a threshold that displays only major effects). Consistent with a local effect, we found high differential BP values (>1) in only the right CdN, in which raclopride binding was reduced by 47%. This result confirmed PPX action on D_{2/3} receptors that was locally limited to the region of interest. Thus, it appears unlikely that the behavioral changes described above were related to an unspecific effect, such as diffusion into other territories.

Discussion

The study aimed to investigate the acute effects of PPX in healthy condition and to determine which anterior striatum territory – the CdN, VS or putamen - processes impulsive choices triggered by PPX. To do so, we trained monkeys to perform DDTs and, using intramuscular PPX injections, we found an increase in impulsive choices. Then, using micro-injections in the anterior striatum, we showed that the CdN was the only territory to induce impulsive choices. Finally, by pairing microinjection with PET imaging of [¹¹C]-raclopride, we confirmed that the impulsive choices triggered by PPX were due to high dopamine receptor occupancy in the CdN, known to be involved in decision making.

Thus far, the effect of PPX on impulsive choices had been studied on Parkinson's patients³⁹ and rodents^{9,10}. Low-dose increased the likelihood of healthy rodents choosing the SIR on DDTs^{9,10} but high doses of produced omissions¹⁰. Our results are consistent with these rodent studies, showing that is not necessary to have hypersensitive dopaminergic receptors due to dopamine lesions in Parkinson's patients to produce impulsive choices⁴⁰. Thus, PPX induces changes in the two main impulsive choice markers, the discounting factor and the indifference point, in healthy rodents or non-human primates, and also induces non-initiated choices. As well, overall slowness was observed in all of our monkeys. These effects may be due to a general decrease in motivation or sedation affecting attentional processes, as already reported with high-dose of PPX in healthy human subjects⁴¹. Our paradigm does not allow dissociating

these confounding factors, but together, these results show the difficulty of characterizing PPX action on impulsivity using peripheral methods such as IM injection or oral administration. Our results also suggest that PPX effects on impulsive choice depend on the character trait of each animal. For instance, monkey A was our most impulsive animal in normal condition. This explains perhaps why we had more difficulty in detecting any additional PPX-induced impulsive effect with him.

Intra-cerebral micro-injections are advantageous in that they are more specific and selective. Although several studies, presented in the introduction, have suggested that the VS would be the most efficient territory for PPX to induce impulsivity, it was only in the CdN that significant modifications in impulsive choice markers were produced. These results are consistent with fMRI studies in healthy subjects^{18,20,42,43} and patients⁴⁴ performing the DDT, which have shown preferential CdN activation during cue presentation, in a cortico-striatal circuit linking the CdN to the MPFC and the LPFC dedicated to cognitive encoding underlying decision-making processes. Our results also fit well with neuronal recordings in monkeys¹² showing that CdN neuronal activity encodes the difference in temporally discounted values associated with alternatives, giving the CdN a greater role than the VS in value-based decision-making. Thus, by acting on CdN neuronal activity, PPX increases temporal discounting. At a clinical level, ICDs induced by PPX in Parkinson's patients have been attributed to the D₃ receptors mostly located in the VS^{40,45,46}. Here, the lack of effects in the VS and the putamen shows that PPX effects on DDT appear to be greater on decision-making processes than on action selection, processed by the putamen⁸, or on motivational states, processed by the VS^{16,47}. In the literature, there is also a strong hypothesis regarding a putative balance between two systems controlling impulsive choices^{15,48}. McClure et al. (2004) have proposed that a limbic cortico-striatal circuit going through the VS processes the valuation of the immediate reward, while a cognitive circuit including the lateral prefrontal cortex is engaged uniformly by intertemporal choices irrespective to delay⁴⁸. Consistent with the topography of cortico-striatal projections, this second network may involve the CdN, the striatal region where we triggered an increase of impulsive tendencies. Hence, our results could be due to an imbalance between those two functional circuits, caused by the PPX administration into the CdN. Further

research is needed to determine how these two systems are involved in the performance of the DDT.

At a pharmacological level, PPX's affinity for D_{2/3} receptors raises the question of the Basal Ganglia pathway underlying the PPX effect. Does PPX trigger an approach behavior towards the small reward or avoidance of the large delayed one? The indirect pathway that expresses D₂ receptors projects to the external pallidum, and is involved in the processes of action inhibition and control of aversive behaviors (escape and avoidance)⁴⁹. Therefore, it is likely that PPX activates the indirect pathway by increasing the temporal discounting of this option and thus making waiting for the large reward more aversive and favoring the search for the small one. This hypothesis is supported by recent research on rodents⁵⁰ and monkeys⁴⁹. However, the co-localization of some D₃ receptors with D₁ receptors and the fact that stimulation of D₃ increases the affinity of D₁ for dopamine⁵¹ do not allow us to exclude the activation of the direct pathway, which preferentially expresses D₁ receptors and projects to the outputs of the Basal Ganglia linked to reward seeking.

To conclude, our study on DDT-trained monkeys filled the gap between rodent and human studies, showing that PPX induces impulse choices in non-human primate and that these impulsive choices are supported by D_{2/3} receptors in the CdN. By triggering D_{2/3} receptors, we activated the CdN-PFC loop, reinforcing the involvement of the CdN in decision-making and suggesting the importance of this striatal territory in temporal discounting and impulsive choices.

Acknowledgement

We thank Jean-Luc Charieau, Fidji Francioli and Manon Dirheimer for animal care, Inés Merida and Nicolas Costes for PET imaging, as well as Karine Portier for anesthetic control during PET sessions and Serge Pinède for technical assistance. Finally, we are very grateful to Stephen Martin for checking the English in this publication.

Financial Disclosures of all authors (for the preceding 12 months)

Eva Martinez was recipient of a fellowship from the French Ministry of Research.

Yosuke Saga was supported by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Postdoctoral Fellow for Research Abroad.

Benjamin Pasquereau was supported by Lyon University LABEX CORTEX

Elise Météreau reports no disclosures.

Léon Tremblay reports no disclosures.

The authors report no conflict of interest relative to the research covered in the submitted manuscript regardless of date.

Funding sources:

This work was performed within the framework of the Lyon University LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042), as part of the "Investissements d'Avenir" program (ANR-11-IDEX-0007) by the French National Research Agency (ANR).

References

1. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010;67(5):589–595.
2. Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016;87(8):864–870.
3. Corvol J-C, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018;91(3):e189–e201.
4. Voon V, Schoerling A, Wenzel S, et al. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol.* 2011;11:117.
5. Voon V, Reynolds B, Brezing C, et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl.)* 2010;207(4):645–659.
6. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 2012;215:42–58.
7. Caprioli D, Jupp B, Hong YT, et al. Dissociable rate-dependent effects of oral methylphenidate on impulsivity and D2/3 receptor availability in the striatum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2015;35(9):3747–3755.
8. Dalley JW, Robbins TW. Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(3):158–171.
9. Madden GJ, Johnson PS, Brewer AT, et al. Effects of Pramipexole on Impulsive Choice in Male Wistar Rats. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2010;18(3):267–276.
10. Koffarnus MN, Newman AH, Grundt P, et al. Effects of selective dopaminergic compounds on a delay-discounting task. *Behav. Pharmacol.* 2011;22(4):300–311.
11. Vriend C. The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks. *Cell Tissue Res.* 2018;373(1):327–336.

12. Cai X, Kim S, Lee D. Heterogeneous coding of temporally discounted values in the dorsal and ventral striatum during intertemporal choice. *Neuron* 2011;69(1):170–182.
13. Piercey MF, Hoffmann WE, Smith MW, Hyslop DK. Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a dopamine D3 receptor-preferring agonist: comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1996;312(1):35–44.
14. Graff-Guerrero A, Willeit M, Ginovart N, et al. Brain region binding of the D2/3 agonist [11C]-(+)-PHNO and the D2/3 antagonist [11C]raclopride in healthy humans. *Hum. Brain Mapp.* 2008;29(4):400–410.
15. Kable JW, Glimcher PW. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat. Neurosci.* 2007;10(12):1625–1633.
16. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2000;10(3):272–284.
17. Antonelli F, Ko JH, Miyasaki J, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum. Brain Mapp.* 2014;35(6):2499–2506.
18. Wittmann M, Leland DS, Paulus MP. Time and decision making: differential contribution of the posterior insular cortex and the striatum during a delay discounting task. *Exp. Brain Res.* 2007;179(4):643–653.
19. McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, et al. Time discounting for primary rewards. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2007;27(21):5796–5804.
20. Benningfield MM, Blackford JU, Ellsworth ME, et al. Caudate responses to reward anticipation associated with delay discounting behavior in healthy youth. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2014;7:43–52.
21. Louie K, Glimcher PW. Separating value from choice: delay discounting activity in the lateral intraparietal area. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2010;30(16):5498–5507.
22. Worbe Y, Baup N, Grabli D, et al. Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2009;19(8):1844–1856.

23. Neumane S, Mounayar S, Jan C, et al. Effects of dopamine and serotonin antagonist injections into the striatopallidal complex of asymptomatic MPTP-treated monkeys. *Neurobiol. Dis.* 2012;48(1):27–39.
24. Worbe Y, Epinat J, Féger J, Tremblay L. Discontinuous long-train stimulation in the anterior striatum in monkeys induces abnormal behavioral states. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2011;21(12):2733–2741.
25. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. *J. Comp. Neurol.* 1996;365(4):628–639.
26. Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999;877:33–48.
27. Sgambato-Faure V, Worbe Y, Epinat J, et al. Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Struct. Funct.* 2016;221(1):345–364.
28. Mazur JE. An adjusting procedure for studying delayed reinforcement. In: *The effect of delay and of intervening events on reinforcement value.* Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1987 p. 55–73.
29. Kim S, Hwang J, Lee D. Prefrontal Coding of Temporally Discounted Values during Inter-temporal Choice. *Neuron* 2008;59(1):161–172.
30. Cardinal RN. Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science* 2001;292(5526):2499–2501.
31. Dellu-Hagedorn F. Relationship between impulsivity, hyperactivity and working memory: a differential analysis in the rat. *Behav. Brain Funct.* 2006;2:10.
32. Pothuizen HHJ, Jongen-Rêlo AL, Feldon J, Yee BK. Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *Eur. J. Neurosci.* 2005;22(10):2605–2616.
33. Ballanger B, Beaudoin-Gobert M, Neumane S, et al. Imaging Dopamine and Serotonin Systems on MPTP Monkeys: A Longitudinal PET Investigation of Compensatory Mechanisms. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2016;36(5):1577–1589.

34. Green L, Myerson J, Holt DD, et al. Discounting of delayed food rewards in pigeons and rats: is there a magnitude effect? *J. Exp. Anal. Behav.* 2004;81(1):39–50.
35. Green L, Myerson J, Macaux EW. Temporal discounting when the choice is between two delayed rewards. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 2005;31(5):1121–1133.
36. Hwang J, Kim S, Lee D. Temporal discounting and inter-temporal choice in rhesus monkeys. *Front. Behav. Neurosci.* 2009;3:9.
37. Craig AR, Maxfield AD, Stein JS, et al. Do the Adjusting- and Increasing-Delay Tasks Measure the Same Construct – Delay Discounting? *Behav. Pharmacol.* 2014;25(4):306–315.
38. Frye CCJ, Galizio A, Friedel JE, et al. Measuring Delay Discounting in Humans Using an Adjusting Amount Task. *J. Vis. Exp. JoVE* 2016;(107).
39. Voon V, Reynolds B, Brezing C, et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl.)* 2010;207(4):645–659.
40. Payer DE, Guttman M, Kish SJ, et al. [¹¹C]-(+)-PHNO PET imaging of dopamine D(2/3) receptors in Parkinson's disease with impulse control disorders. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2015;30(2):160–166.
41. Hamidovic A, Kang UJ, de Wit H. Effects of low to moderate acute doses of pramipexole on impulsivity and cognition in healthy volunteers. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008;28(1):45–51.
42. Onoda K, Okamoto Y, Kunisato Y, et al. Inter-individual discount factor differences in reward prediction are topographically associated with caudate activation. *Exp. Brain Res.* 2011;212(4):593–601.
43. Wierenga CE, Bischoff-Grethe A, Melrose AJ, et al. Hunger does not motivate reward in women remitted from anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 2015;77(7):642–652.
44. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, et al. Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 2009;65(1):7–14.

45. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synap. N. Y. N* 2015;69(4):183–189.
46. Narendran R, Slifstein M, Guillin O, et al. Dopamine (D2/3) receptor agonist positron emission tomography radiotracer [11C]-(+)-PHNO is a D3 receptor preferring agonist in vivo. *Synapse* 2006;60(7):485–495.
47. Tremblay L, Worbe Y, Hollerman JR. Chapter 3 - The ventral striatum: a heterogeneous structure involved in reward processing, motivation, and decision-making. In: Dreher J-C, Tremblay L, editors. *Handbook of Reward and Decision Making*. New York: Academic Press; 2009 p. 51–77.
48. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004;306(5695):503–507.
49. Saga Y, Ruff CC, Tremblay L. Disturbance of approach-avoidance behaviors in non-human primates by stimulation of the limbic territories of basal ganglia and anterior insula. *Eur. J. Neurosci.* 2018;
50. Zalocusky KA, Ramakrishnan C, Lerner TN, et al. Nucleus accumbens D2R cells signal prior outcomes and control risky decision-making. *Nature* 2016;531(7596):642–646.
51. Fiorentini C, Savoia P, Bono F, et al. The D3 dopamine receptor: From structural interactions to function. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2015;25(9):1462–1469.

Figures & Legends

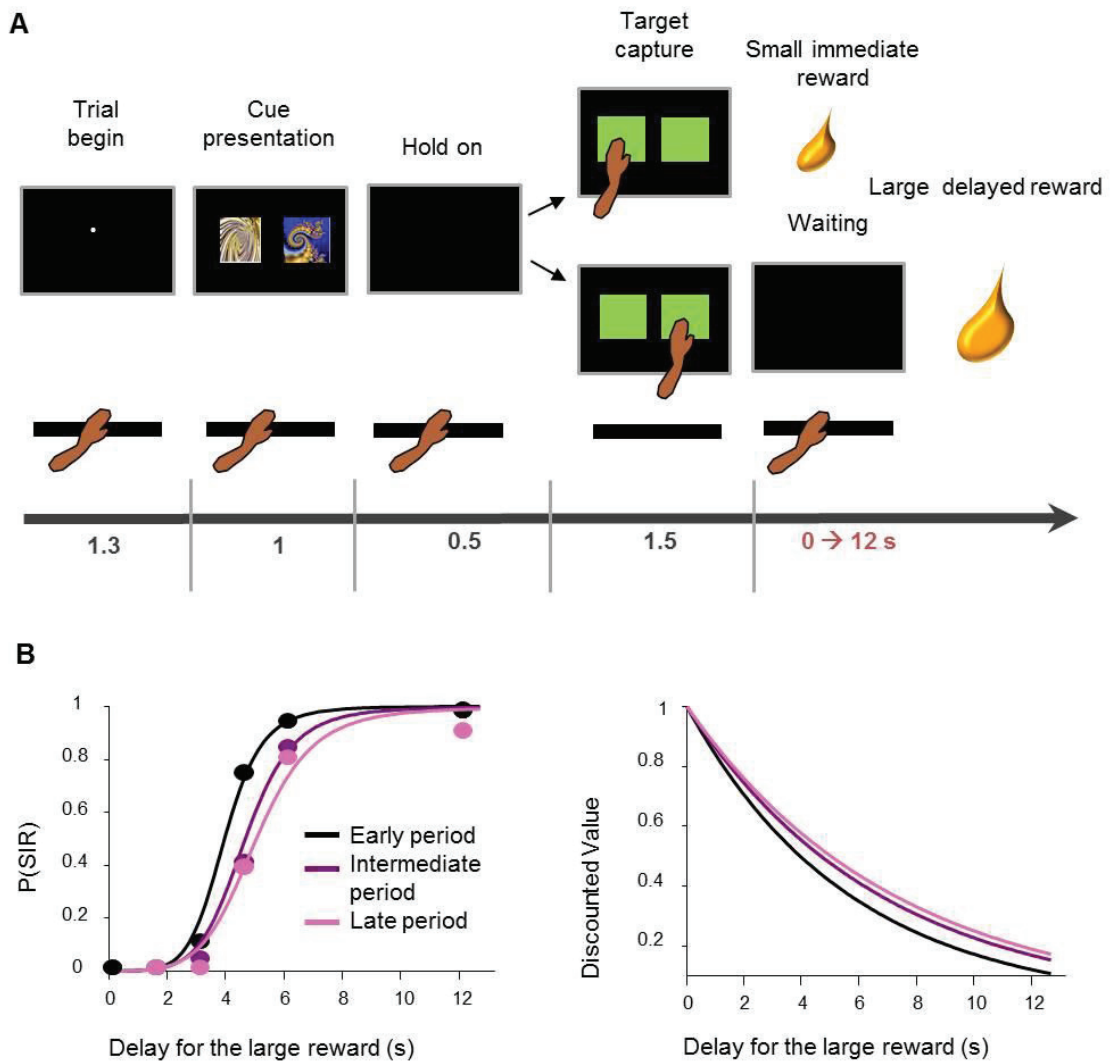


Figure 1: Delay discounting task and choice behaviors. (A) Timeline of the instrumental paradigm in which each animal was required to make choices between a small immediate reward and a larger delayed one. (B) The decision curves (left) show the likelihood that the animal would choose the small immediate reward (SIR) as a function of the delays for the large reward. The lines indicate different periods in the experimental sessions. The temporally discounted value (right) was estimated based on the monkeys' choices using an exponential discount model.

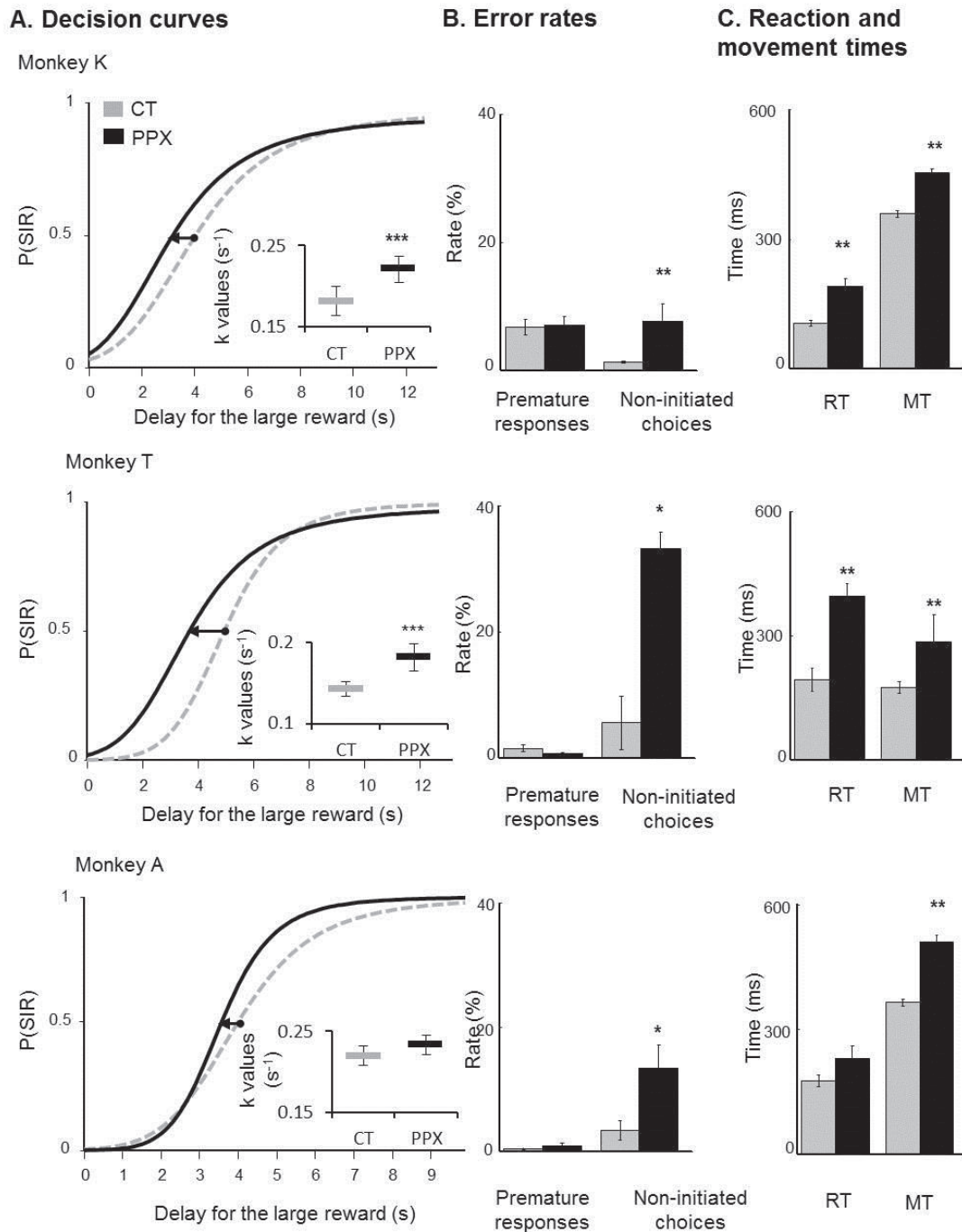
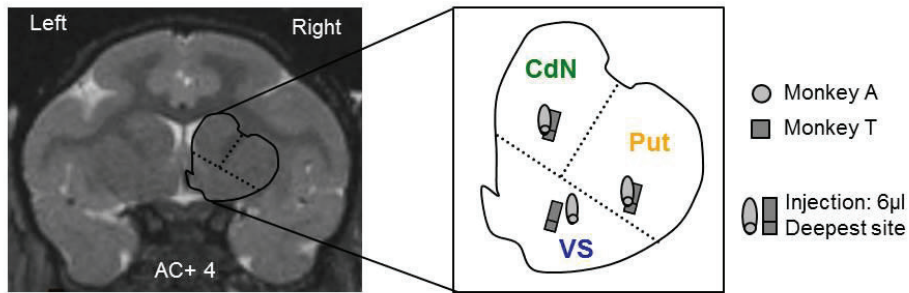
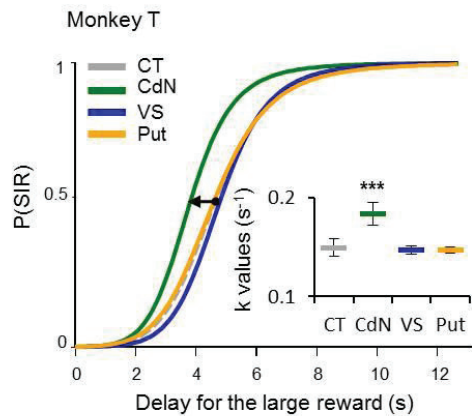


Figure 2: Delay discounting behaviors with intramuscular administration of pramipexole. (A) For each monkey, four distinct experimental sessions with a PPX injection (black) were compared to control days ($n=8$; gray). Following PPX injections, there was a significant increase in discount factor k for monkeys K and T (two-way ANOVA; $***P < 0.001$), while no changes were detected for monkey A ($P = 0.2$). The inserts represent median k values \pm SEM. The black arrows between decision curves indicate the shift of indifference points (*i.e.*, equal preference between reward/delay conditions) induced by the PPX. (B-C) Measures of task performance were averaged (mean \pm SEM) across early periods of sessions. (B) Error rates, (C) reaction times and movement times were increased by the PPX (Mann-Whitney U-test; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$).

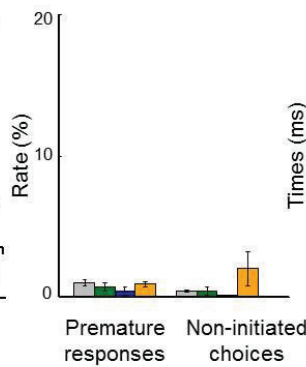
A. MRI and sites of PPX microinjections in the striatum



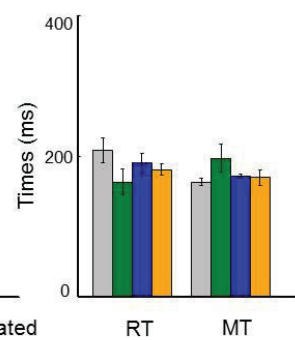
B. Decision curves



C. Error rates



D. Reaction and movement times



Monkey A

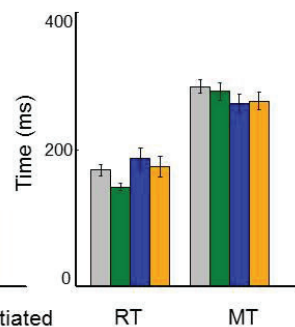
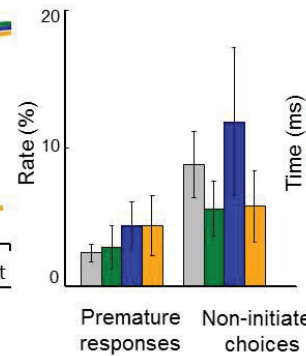
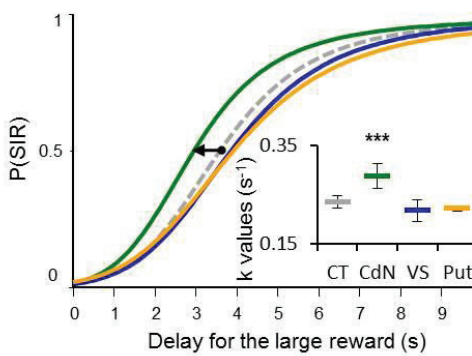


Figure 3: Delay discounting behaviors after intra-striatal administration of pramipexole. (A) Structural MRI and schematic map of intra-striatal microinjection sites in the right caudate nucleus (CdN), the right ventral striatum (VS), and the right putamen (Put). The sites were fairly close between the animals. (B) PPX micro-injections into the striatum were alternatively tested in different territories. Following PPX injections in the caudate nucleus, there was a significant increase in discount factor k for both monkeys (two-way ANOVA; $***P < 0.001$), while no changes were detected for other sites ($P > 0.05$). (C) Error rates, (D) reaction times and movement times were not altered by the local administration (Mann-Whitney U-test; $P > 0.05$).

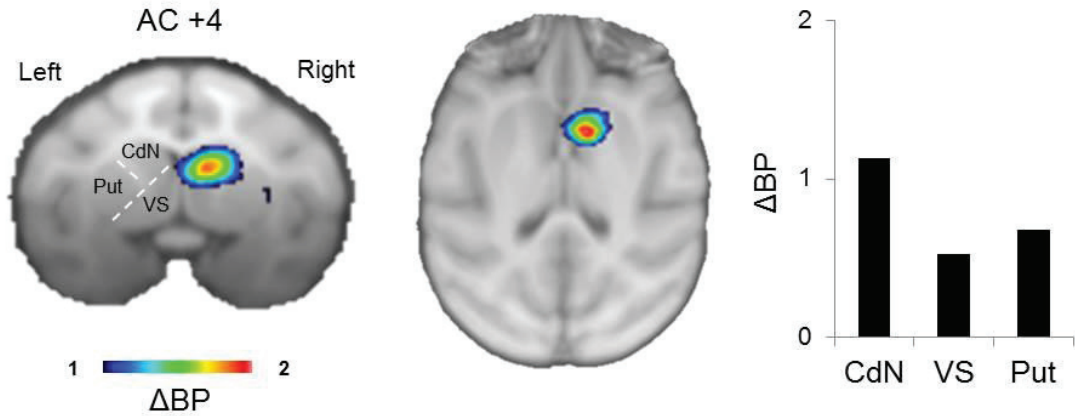


Figure 4. PET scan results. To visualize the local effect of the PPX in the caudate nucleus, we calculated the difference in [^{11}C]-raclopride binding potential ($\Delta BP = BP_{\text{control}} - BP_{\text{test}}$) between a control condition and when it was paired with a PPX microinjection in the region of interest. Coronal and transverse slices show that the high differential BP values (> 1) were selectively located in the caudate nucleus (CdN). [^{11}C]-raclopride binding was marginally modified in the ventral striatum (VS) and the putamen (Put). The histogram (right) indicates the mean ΔBP calculated per territory defined using the MRI template.

III. Données supplémentaires : l'Aripiprazole

Le PPX, en agissant sur les récepteurs $D_{2/3}$ induit des choix plus impulsifs, et cette action semble passer par le NC, suggérant l'importance du striatum dorsal dans ces processus. Dans le cadre de cette thèse, nous avons également étudié l'effet d'une autre substance activant ces récepteurs, l'Aripiprazole qui est utilisé comme traitement du syndrome de Gilles de la Tourette (Hartmann and Worbe, 2013). Il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs D_2 dont l'action va dépendre des taux basal de dopamine présent dans la synapse (Mailman and Murthy, 2010; Ma *et al.*, 2015).

Des acquisitions en imagerie TEP ont été réalisées sur un animal en utilisant le [^{11}C]-raclopride marquant les récepteurs $D_{2/3}$ en situation contrôle et après injection intramusculaire d'Aripiprazole à 0,1 mg/kg. En soustrayant l'image test à l'image contrôle nous avons pu mettre en évidence un déplacement du potentiel de liaison du [^{11}C]-raclopride suggérant une fixation de l'Aripiprazole dans le NC et le putamen dorsal (Figure 47).

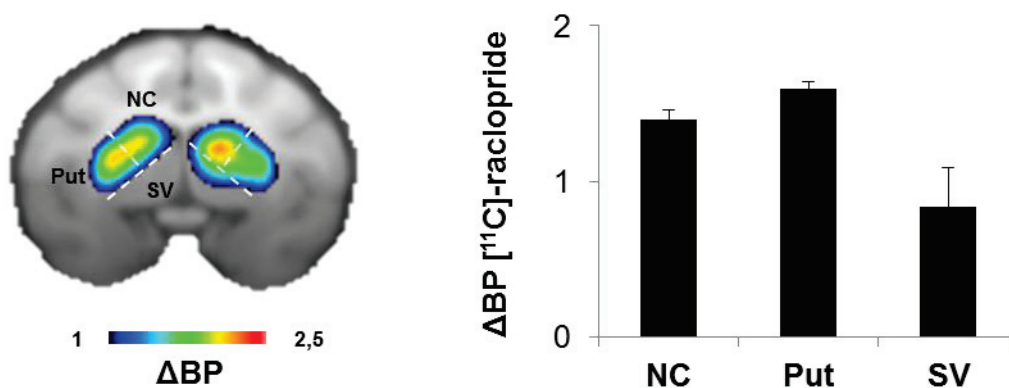


Figure 47 : Image TEP montrant le marquage de [^{11}C]-raclopride après injection d'Aripiprazole

Coupe coronale illustrant la différence de potentiel de liaison (BP) du [^{11}C]-raclopride après injection d'Aripiprazole ($\Delta\text{BP} = \text{BP}_{\text{contrôle}} - \text{BP}_{\text{test}}$). L'histogramme de droite montre le BP moyennée entre les deux hémisphères \pm SEM. L'Aripiprazole entraîne un déplacement du marquage du radiotracer principalement dans les territoires dorsaux du striatum antérieur. NC = noyau caudé ; Put = putamen ; SV = striatum ventral.

L'effet de l'Aripiprazole a également été étudié au sein de l'équipe dans la tâche de dévaluation temporelle sur un animal. L'Aripiprazole a été injecté en intramusculaire à une dose de 0,1 mg/kg, et a induit un effet similaire à celui du PPX. En effet, l'animal réalisait plus de choix impulsifs qu'en sessions contrôles, comme nous pouvons le voir sur la Figure 48.

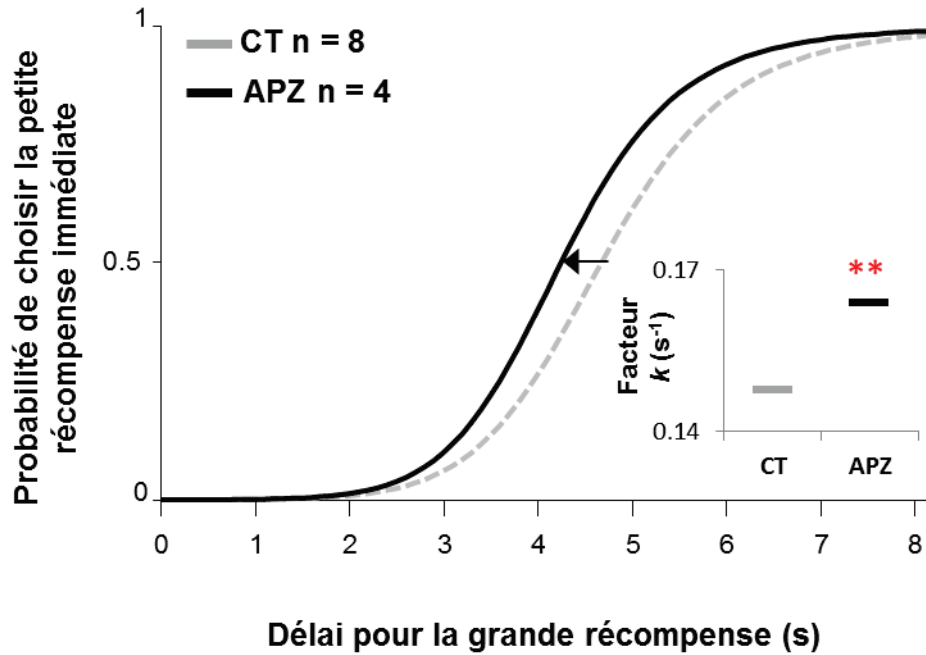


Figure 48: Effet induit par l'Aripiprazole sur les choix impulsifs

4 injections d'APZ ont été réalisées sur un singe. Comparées à 8 sessions contrôles, l'APZ augmente le facteur k de dévaluation temporelle et donc les choix impulsifs (Two-way ANOVA ; $**P < 0.01$) CT =contrôle ; APZ : Aripiprazole.

Ces données préliminaires montrent que l'APZ induit une augmentation de la dévaluation temporelle en agissant préférentiellement sur le NC et le putamen du striatum antérieur. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus lors de l'étude utilisant le PPX et mettent en évidence l'importance des structures dorsales du striatum antérieur dans l'induction de choix impulsifs. Ils suggèrent ainsi, à travers une modulation dopaminergique, une action dichotomique des territoires ventraux et dorsaux.

DISCUSSION

CHAPITRE 6

Une modulation dichotomique de l'impulsivité

L'objectif principal de ce travail était de déterminer le rôle des territoires striataux dans l'impulsivité décisionnelle. En entraînant des singes à une tâche comportementale de dévaluation temporelle permettant de mesurer les choix impulsifs, nous avons pu mettre en évidence que la modulation de ce type d'impulsivité se faisait, entre autres, à travers une action dopaminergique et que cette modulation était spécifique du territoire striatal affecté. Deux axes de travail se sont dessinés pour parvenir à cette conclusion.

D'une part, l'utilisation de MPH, un inhibiteur de recapture de la dopamine administré de manière systémique, entraîne une diminution du facteur de dévaluation temporelle chez l'animal sain. Cet effet, semblable à celui observé en clinique chez les patients souffrant de TDAH, n'apparaît qu'avec l'utilisation de faibles doses, les fortes doses entraînant quant à elles une sédation, rendant les animaux incapables de réaliser la tâche comportementale. D'autre part, l'activation des récepteurs $D_{2/3}$ par le PPX induit à l'inverse une augmentation des choix impulsifs chez nos singes, reproduisant les effets observés en clinique chez les patients parkinsoniens ou souffrant du syndrome de jambes sans repos traités avec des agonistes dopaminergiques.

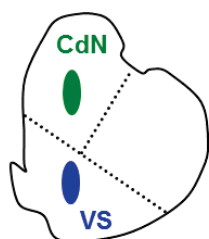
D'un point de vue fonctionnel, la réalisation de micro-injections dans les différents territoires du striatum, le SV, le NC et le putamen, a permis d'établir le rôle spécifique et sélectif de ces structures dans l'impulsivité décisionnelle. Ainsi, les micro-injections de MPH reproduisent l'effet systémique induisant une diminution de l'impulsivité décisionnelle uniquement lorsqu'elles sont réalisées dans le SV. Ces résultats sont appuyés par l'imagerie TEP réalisée après injections systémiques de MPH à faible dose, montrant une occupation du transporteur de la dopamine principalement dans le SV. Cette structure joue donc un rôle essentiel dans les effets thérapeutiques du MPH.

Les micro-injections de PPX induisent quant à elles une augmentation du facteur de dévaluation temporelle uniquement lorsqu'elles sont réalisées dans le NC, suggérant ici un rôle différent de cette structure par rapport au SV. L'utilisation de l'imagerie TEP

associée à une injection locale de PPX dans le NC antérieur a permis de montrer que cet effet du PPX sur l'impulsivité de choix était spécifique du NC.

En résumé, la modulation dopaminergique n'induit donc pas le même effet dans le SV et le NC (Figure 49), suggérant un rôle fonctionnel différent de ces deux structures.

A. Représentation schématique du striatum antérieur



B. Courbes de décision après injections locales

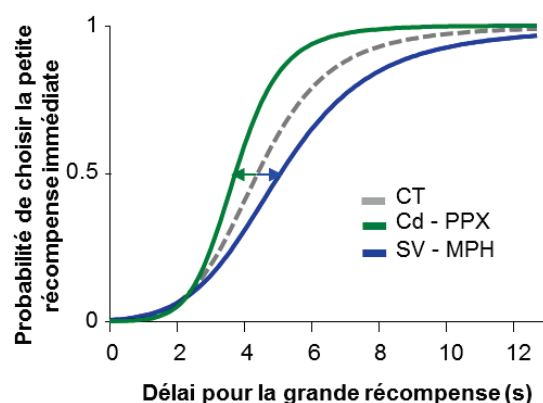


Figure 49 : Résumé des résultats

A. Localisation des sites d'injections du PPX dans le noyau caudé (en vert) et du MPH dans le striatum ventral (en bleu). B. Courbes de décision montrant l'augmentation des choix impulsifs induits par injection de PPX dans le noyau caudé, et diminution de l'impulsivité décisionnelle après injections de MPH dans le striatum ventral.

I. Le Méthylphénidate, un psychostimulant aux effets dose-dépendants

Le MPH, est l'un des traitements les plus utilisés pour atténuer les symptômes des patients TDAH (Wilens, 2008; Faraone *et al.*, 2015). Son effet psychostimulant le rend également très prisé pour un usage récréatif, notamment par des étudiants, sur qui le MPH entraîne une augmentation de la vigilance et améliore la concentration (Franke *et al.*, 2011; Urban and Gao, 2017). Bien qu'à faible dose les effets soient bénéfiques, ce médicament peut entraîner des modifications du système nerveux central à long terme et devenir potentiellement risqué (Urban *et al.*, 2012). Par ailleurs, la qualité de l'effet est

liée à la dose, et l'effet secondaire le plus rapporté de ce médicament est la sédation (Konrad-Bindl *et al.*, 2016; Broussard *et al.*, 2019).

Dans notre étude, nous avons montré qu'une forte dose de MPH (0,6 mg/kg) entraînait justement un effet sédatif, rendant nos animaux incapables de réaliser la tâche comportementale correctement, qu'il s'agisse de la tâche de dévaluation temporelle ou d'approche et d'évitement. Cet effet indésirable, également rencontré en clinique serait dû à une action du MPH dans différents territoires striataux plutôt postérieurs, ou d'autres structures cérébrales ayant une projection dopaminergique, et notamment le cortex frontal (Kodama *et al.*, 2017). Par ailleurs, l'action du MPH n'est pas uniquement dopaminergique, et on ne peut exclure un effet sur le système noradrénergique (Hannestad *et al.*, 2010).

L'effet du MPH à faible dose, diminuant la dévaluation temporelle, avait déjà été montré chez le rongeur (Pitts and McKinney, 2005), le volontaire sain (Pietras *et al.*, 2003) et le primate non-humain (Rajala *et al.*, 2015). Nos résultats chez le primate non-humain, grâce à l'utilisation de l'imagerie TEP et des injections intracérébrales, montrent que cet effet passerait par une action au niveau du SV. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que ce territoire du striatum s'activerait lors de choix incluant une petite récompense immédiate, et que le SV serait impliqué dans l'estimation de la valeur attribuée à la récompense (McClure *et al.*, 2004; Kable and Glimcher, 2007). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que le MPH entraînerait une modification de l'estimation de la valeur des récompenses, soit en diminuant la valeur attribuée à la petite récompense immédiate, la rendant moins attractive, soit en diminuant la dévaluation de la grande récompense différée, ce qui finalement pousserait l'animal à choisir plus souvent la grande récompense différée.

De plus, dans la tâche d'approche et d'évitement, le MPH à faible dose induit une diminution des erreurs dans le contexte aversif. L'action du MPH au niveau du SV entraînerait donc une diminution de la sensibilité aversive au temps, ce qui conduirait l'animal à choisir l'option la plus avantageuse en termes de quantité de récompense, malgré l'attente nécessaire pour l'obtenir.

D'un point de vue pharmacologique, le MPH se fixe au transporteur de la dopamine, inhibant la recapture de dopamine et prolongeant sa durée d'action dans la synapse. Puisque son action est globale et non spécifique à un type de récepteurs, il est difficile d'en déduire les mécanismes au niveau synaptique. La dopamine peut à la fois se fixer sur les récepteurs de type D₁ (Arnsten and Dudley, 2005), activant préférentiellement la voie directe, et sur les récepteurs de type D₂ (Volkow *et al.*, 2001; Caprioli *et al.*, 2015) favorisant la voie indirecte.

Par ailleurs, les résultats observés dans le NC sont tout aussi intéressants car s'il est clair que les micro-injections de MPH dans ce territoire n'induisent pas de diminution de l'impulsivité décisionnelle, elles semblent au contraire l'augmenter, mimant l'effet du PPX. Cette tendance appuie la notion de sélectivité des territoires du striatum dans l'impulsivité décisionnelle. Enfin, si le MPH possède également une action corticale (Berridge *et al.*, 2006; Kodama *et al.*, 2017), nous montrons ici que son efficacité sur l'impulsivité décisionnelle serait plutôt due à une action striatale.

La modulation de l'impulsivité par une action préférentielle du MPH au niveau du striatum antérieur est cohérente avec la pathologie. Le TDAH est un trouble multifactoriel qui conduit à des profils psychologiques très hétérogènes et des anomalies structurelles cérébrales ont été observées à plusieurs niveaux dans cette pathologie (Faraone *et al.*, 2015). Des résultats en volumétrie ont montré que la plupart de ces patients présentaient des volumes plus petits au niveau des ganglions de la base, et plus particulièrement du putamen, du pallidum et du NC (Frodl and Skokauskas, 2012). Des altérations du SV ont également été rapportées (Shaw *et al.*, 2014). Les patients TDAH auraient en outre des taux de DAT et de récepteurs D_{2/3} moins élevés dans le SV et dans le NC que des sujets contrôles (Volkow *et al.*, 2009). Le MPH agirait donc en compensant ces altérations au niveau des ganglions de la base.

Qu'il s'agisse d'individus sains ou de patients TDAH, l'ensemble de ces données suggèrent d'une part, que l'effet du MPH sur l'impulsivité décisionnelle est dépendant de l'état impulsif basal de l'individu. D'autre part, les effets proviendraient d'une action striatale et notamment au niveau du SV, *via* une modification de la valeur attribuée à la

récompense et/ou de la perception aversive du délai, poussant les sujets à choisir plus souvent la grande récompense différée.

II. Le Pramipexole, un agoniste dopaminergique favorisant les comportements impulsifs

A. Rôle préférentiel du noyau caudé

Si le PPX a beaucoup été étudié dans le contexte de la maladie de Parkinson (Housden *et al.*, 2010; Voon *et al.*, 2010; Rokosik and Napier, 2012; Antonelli *et al.*, 2014), peu d'études se sont intéressées à son effet chez le sujet sain, et aucune n'avait, à notre connaissance, été réalisée chez le primate non-humain réalisant une tâche comportementale. En montrant chez le singe ce qui avait été mis en évidence chez le rongeur (Madden *et al.*, 2010; Koffarnus *et al.*, 2011), à savoir que cet agent favoriserait les choix impulsifs chez des animaux sains, nous avons établi une continuité de l'effet de cette molécule entre le rongeur et l'humain.

En étudiant les modifications d'activités cérébrales avec le [¹⁵O]-H₂O, il a été montré chez le babouin que l'administration systémique de PPX entraînait une augmentation du débit sanguin au niveau de structures du système limbique et plus particulièrement de du cortex orbitofrontal, du thalamus, du cortex cingulaire antérieur et de l'insula (Black *et al.*, 2002). Chez l'humain, en utilisant, le [¹¹C]-FLB 457, spécifique des récepteurs D_{2/3} extra-striataux, il a été montré que le PPX se fixait sur les récepteurs D_{2/3} du CPF, de l'amygdale et du thalamus (Ishibashi *et al.*, 2011). En imagerie fonctionnelle chez le patient parkinsonien, le PPX modifie l'activité du cortex orbitofrontal lors de l'erreur de prédiction de la récompense. Enfin, chez le patient dépressif, le PPX modifie également le métabolisme dans le cortex orbitofrontal et le CPF1 (van Eimeren *et al.*, 2009). L'ensemble de ces études réalisées en imagerie converge vers une action du PPX dans les territoires corticaux et striataux impliqués dans les processus limbiques et cognitifs. Dans notre tâche, l'action du PPX sur ces territoires entraîne une prise de décision en faveur de la petite récompense immédiate.

En plus de l'effet sur la prise de décision liée à l'évaluation de la valeur dévaluée des récompenses, les injections intramusculaires de PPX entraînent également une augmentation des erreurs, et plus particulièrement des omissions, ainsi qu'une lenteur de nos animaux. Ces effets ont été rapportés chez le rongeur lors de l'utilisation de forte dose (Koffarnus *et al.*, 2011). Dans le contexte de notre tâche, nous les avons interprétés comme une perte de motivation de nos animaux à réaliser la tâche, bien qu'un effet sédatif ne soit pas totalement exclu (Hamidovic *et al.*, 2008). Ces résultats illustrent la difficulté de dissocier les effets systémiques et montrent la pertinence des injections intracérébrales, qui présentent l'avantage d'être beaucoup plus sélectives.

Dans notre étude, les injections locales de PPX dans le NC ont eu un effet uniquement sur la prise de décision de nos animaux, le PPX entraînant une augmentation des choix impulsifs chez nos deux animaux. Ces résultats vont dans le sens de la littérature montrant l'activation de ce territoire du striatum antérieur en imagerie fonctionnelle dans la tâche de dévaluation temporelle réalisée chez l'humain (Wittmann *et al.*, 2007; Onoda *et al.*, 2011; Benningfield *et al.*, 2014). En lien avec le CPF1 et le cortex cingulaire antérieur, le NC est impliqué dans les processus cognitifs sous-jacents à la prise de décision, et s'active également en IRMf lors de la réalisation de tâches incluant des comportements d'approche d'un événement appétitif ou d'évitement d'un événement aversif (Aupperle *et al.*, 2015). L'activation des récepteurs $D_{2/3}$ dans le NC par le PPX entraîne une dévaluation plus importante de la grande récompense, entraînant un comportement d'approche vers la petite récompense immédiate et/ou d'évitement de la grande récompense différée. L'effet sur l'impulsivité était cette fois-ci spécifique puisque aucune modification n'a été observée sur les autres marqueurs comportementaux.

Par ailleurs, l'effet du PPX sur l'impulsivité décisionnelle est également spécifique du territoire, car les micro-injections réalisées dans le SV et dans le putamen n'ont pas perturbé la prise de décision de nos animaux, appuyant l'hypothèse d'une spécificité fonctionnelle des différents territoires du striatum.

Si l'effet du PPX dans le NC va dans le sens de notre hypothèse de travail, c'est-à-dire que ce territoire est impliqué dans la prise de décision et donc dans l'impulsivité décisionnelle, l'absence d'effet dans le SV, mis en jeu dans le traitement des informations liées à la récompense, pose question. Il faut noter qu'une seule dose de PPX a été testée. La répartition des récepteurs dopaminergiques n'étant pas la même dans le striatum, il n'est pas impossible que l'augmentation la concentration de PPX soit nécessaire à l'apparition d'effets à travers le SV.

D'un point de vue pharmacologique, il existe effectivement un gradient dorso-ventral des récepteurs D₂ dans le striatum, et celui-ci est inversé pour les D₃ (Murray *et al.*, 1994; Seeman *et al.*, 2006). La grande concentration de récepteurs D₂ dans le NC suggère une activation préférentielle de la voie indirecte, dont les neurones striataux projettent sur le pallidum externe, et qui serait impliquée dans l'inhibition de l'action ainsi que dans les comportements d'évitement (Hikida *et al.*, 2010; Saga *et al.*, 2018). L'activation de cette voie indirecte par le PPX pourrait donc agir en augmentant la dévaluation de la récompense, rendant l'attente plus aversive et entraînant un comportement d'évitement de cette option.

Néanmoins, nous ne pouvons exclure une action de la voie directe par l'activation des récepteurs D₃ pour lequel le PPX possède une affinité supérieure (Piercey *et al.*, 1996). Ces récepteurs sont généralement colocalisés avec les D₁ (Fiorentini *et al.*, 2015), et la voie directe étant plutôt impliquée dans les comportements d'approche, l'action du PPX passerait cette fois par une surestimation de la valeur de la récompense poussant l'animal à faire des choix plus impulsifs.

En outre, il est important de préciser que les récepteurs D_{2/3} sont des autorécepteurs présents également au niveau des corps cellulaires et des terminaisons nerveuses des neurones dopaminergiques. Il existe probablement également une régulation de l'activité neuronale par fixation de PPX sur le neurone présynaptique, qui entraîne une inhibition de recapture de la dopamine.

Enfin, nous nous sommes assurés que l'augmentation des choix impulsifs induits par injection de PPX dans le NC n'était pas due à l'activation de territoires voisins par diffusion. Ainsi, des acquisitions en imagerie TEP ont été réalisées dans lesquelles nous avons mesuré le potentiel de liaison du [¹¹C]-raclopride, un agoniste des récepteurs D_{2/3}

en situation contrôle et après injection de PPX dans le NC. En situation contrôle, le [¹¹C]-raclopride se fixe sur les récepteurs D_{2/3} libres situés dans le striatum. En situation test, le PPX est injecté dans le NC antérieur avant le [¹¹C]-raclopride. Lorsque le radiotraceur arrive au niveau striatal, les récepteurs D_{2/3} situés au niveau de la zone d'injection sont déjà en partie occupés par le PPX. La différence entre les deux situations nous permet de visualiser la zone de fixation du PPX après injection dans le NC. Nous avons ainsi observé une diminution significative du marquage de [¹¹C]-raclopride dans une zone circulaire d'environ 2 mm de rayon restreinte au NC.

En conclusion, l'action du PPX sur l'impulsivité décisionnelle dans notre protocole est liée à une activité spécifique du NC, tandis que les effets satellites comportementaux observés après injections intramusculaires seraient plutôt dus à l'activation d'autres territoires striataux ou structures cérébrales exprimant des récepteurs dopaminergiques.

B. Des choix impulsifs aux TCI

D'un point de vue clinique, le PPX en tant qu'agoniste dopaminergique est souvent associé à l'induction de TCI. En effet, les premiers cas de TCI dans la maladie de Parkinson ont été recensés après la mise sur le marché des agonistes dopaminergiques (Molina *et al.*, 2000; Seedat *et al.*, 2000) Ces traitements ont été mis en cause d'une part, parce que les TCI étaient diminués après l'arrêt des agonistes dopaminergiques, d'autre part parce que ces derniers entraîneraient l'activation de la voie nigrostriée et du SV, deux composantes importantes du système de récompense qui est fortement impliqué dans les addictions comportementales (Dagher and Robbins, 2009; Grall-Bronnec *et al.*, 2018). Cependant, dissocier les effets dus aux traitements dopaminergiques et les effets propres à la maladie de Parkinson s'est avéré être complexe, et des études ont montré que des lésions dopaminergiques partielles pouvaient induire des comportements impulsifs chez les rats aussi bien dans la tâche de réactions en série à 5 choix (Jiménez-Urbieta *et al.*, 2019) que dans la tâche de dévaluation temporelle (Tedford *et al.*, 2015). De plus, une impulsivité décisionnelle supérieure à celle des sujets contrôles a été observée chez des patients parkinsoniens sans médication (Milenkova *et al.*, 2011; Al-Khaled *et al.*, 2015). A l'inverse, des études réalisées chez le rats montrent que les lésions dopaminergiques n'induisent pas

forcement d'augmentation de l'impulsivité (Magnard *et al.*, 2016; Carvalho *et al.*, 2017).

Nos résultats appuient l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'un agent dopaminergique peut suffire à induire de l'impulsivité décisionnelle sur un sujet ne présentant pas de lésion dopaminergique (Madden *et al.*, 2010; Koffarnus *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2017). Notons toutefois qu'une augmentation de l'impulsivité décisionnelle ne suffit pas à induire des TCI. Les TCI, qui sont un ensemble d'addictions comportementales telles que le jeu pathologique ou les achats compulsifs, incluent d'autres aspects comme l'incapacité d'arrêter le comportement auquel l'individu est dépendant malgré les conséquences négatives engendrées par celui-ci. (Robbins *et al.*, 2012).

En conclusion, même si le PPX peut augmenter l'impulsivité décisionnelle de sujets sains, l'utilisation d'agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson ne suffit pas à prédire le déclenchement de TCI. Le PPX serait plutôt l'un des facteurs déclenchant, en interaction avec d'autres éléments, tels que le dosage du médicament, l'âge du patient, l'âge du début de la maladie, les éventuels antécédents de dépressions ou de symptômes anxieux, ou encore le caractère plus ou moins impulsif du patient (Voon *et al.*, 2017; Grall-Bronnec *et al.*, 2018).

III. L'impulsivité décisionnelle : une balance entre deux systèmes

L'impulsivité, comme nous l'avons décrit dans le chapitre I, dépend de l'individu. De la même façon chez, les animaux, les niveaux d'impulsivité sont plus ou moins élevés. Les courbes de décision de nos singes par exemple, sont différentes d'un individu à l'autre. Dans les études chez le rongeur, les chercheurs divisent habituellement leurs animaux en deux groupes selon leur niveau d'impulsivité basale (Barlow *et al.*, 2018; Cho *et al.*, 2018). Dans nos études, nous montrons également que l'effet des molécules dépend du niveau d'impulsivité basal de nos singes. Ainsi, le PPX n'a pas induit de choix plus

impulsifs chez l'individu présentant le facteur de dévaluation temporelle le plus élevé, et le MPH n'a pas diminué l'impulsivité de l'animal le moins impulsif. Le fait d'être plus ou moins impulsif dépend d'un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux. D'un point de vue neurobiologique, l'impulsivité décisionnelle serait régie par deux systèmes, et nos résultats mettent en avant une dichotomie des circuits cortico-striataux impliquant le SV d'une part, et le NC d'autre part.

Nos résultats montrent que la dopamine agit sur le striatum, modulant ainsi certains circuits reliant le striatum au cortex pour modifier les comportements à caractère impulsif. Durant ce travail de thèse, deux territoires du striatum antérieur, le SV et le NC sont apparus particulièrement importants dans la modulation de l'impulsivité décisionnelle. Les résultats présentés et discutés dans les sections précédentes montrent que notre hypothèse de départ, supposant que le NC (impliqué dans la prise de décision) et le SV (lié à la motivation et à la récompense) seraient mis en jeu dans l'impulsivité décisionnelle, n'est donc pas réfutée. En lien respectivement avec le CFPm et le CPF1, ils participent à la réalisation de choix mettant en jeu une récompense disponible immédiatement et une récompense disponible après un délai d'attente, qui sera dévaluée.

En 2004, McClure et son équipe, en réalisant des travaux d'imagerie fonctionnelle chez des sujets humains, proposent une théorie selon laquelle l'impulsivité décisionnelle étudiée avec la tâche de dévaluation temporelle serait médiée par deux systèmes. Un premier système, dit « limbique » (*beta*) incluant le SV et le CFPm, s'activerait lorsque le choix proposé met en jeu une récompense disponible immédiatement. Le deuxième système (*delta*), comprenant le CPFdl serait impliqué dans la dévaluation temporelle sans égard pour le choix réalisé, et s'activerait lorsque les choix sont difficiles (McClure *et al.*, 2004). Pour ces auteurs, la balance se ferait entre le système *beta* « impulsif » et le système *delta* « patient ». Kable & Glimcher étudient en 2007 les corrélats neuronaux de la valeur subjective d'une récompense, et suggèrent que le SV, le CFPm et le cortex cingulaire postérieur participent à l'évaluation de la récompense, qu'elle soit immédiate ou différée. De plus, ils postulent que le degré d'activation du SV serait corrélé à la

quantité de récompense ainsi qu'au degré d'impulsivité du sujet mesuré avec le facteur de dévaluation temporelle k (Kable and Glimcher, 2007).

Ces études ont été réalisées chez l'humain et impliquaient des récompenses secondaires et des délais de l'ordre de la semaine. Il est donc légitime de se poser la question des similarités des conditions expérimentales chez l'humain et chez l'animal. McClure s'est intéressé à cette question et a montré en 2007 que les processus engagés dans la tâche de dévaluation temporelle étaient les mêmes avec des récompenses primaires (eau et jus) et des délais plus courts (de l'ordre de la minute). Dans ces contextes, le système limbique était plus actif lorsque le choix impliquait une récompense immédiate (McClure *et al.*, 2007). Les paramètres utilisés dans notre tâche comportementale se rapprochent de ceux de l'étude de 2007, suggérant que les processus mis en jeu chez le primate non-humain sont similaires à ceux de l'être humain.

Les travaux de Cai, Kim & Lee réalisés chez le primate non-humain en 2011 confirment également la dissociation des fonctions du SV appartenant au système limbique, et du NC impliqué plutôt dans les processus cognitifs liés à la prise de décision. Ils ont en effet montré chez le singe réalisant une tâche de dévaluation temporelle que le SV encodait l'estimation de la valeur de la récompense, tandis que le NC encodait la complexité du choix proposé (Cai *et al.*, 2011).

Nos études vont dans le sens des travaux précédemment mentionnés, montrant une dichotomie fonctionnelle entre le SV et le NC dans la dévaluation temporelle. En effet, la modulation dopaminergique induite pharmacologiquement n'a pas entraîné les mêmes effets en fonction du territoire injecté. D'une part, le NC, en lien avec le CPFdl, jouerait donc bien un rôle dans la prise de décision et les planifications du choix en fonction des différentes alternatives possibles. Dans notre étude, en activant les récepteurs $D_{2/3}$, le PPX diminuerait la capacité des animaux à prendre une décision avantageuse en termes de quantité de récompense en augmentant la dévaluation temporelle. D'autre part, les injections de MPH modifieraient l'estimation de la valeur de la récompense et diminueraient l'aspect aversif du temps en agissant sur le SV, conduisant l'animal à réaliser des choix moins impulsifs donc plus avantageux dans notre protocole.

Il existerait donc une balance entre deux systèmes incluant des boucles striato-corticales. Les perturbations pharmacologiques de ces systèmes altèrent l'impulsivité décisionnelle et font pencher la balance du côté d'une surestimation de la récompense et d'une faible aversion au délai conduisant à des choix peu impulsifs, ou au contraire d'une forte aversion au délai diminuant la valeur attribuée à la grande récompense et entraînant des choix plus impulsifs.

La Figure 50 résume nos résultats mis en lien avec la littérature en montrant que la modulation dopaminergique, en agissant sur les boucles cortico-striatales, modifie les comportements impulsifs. L'activation des récepteurs $D_{2/3}$ par le PPX dans le NC entraîne une augmentation de la dévaluation de la récompense faisant pencher la balance en faveur des choix tournés vers la petite récompense immédiate. Une tendance similaire a été observée par injections du MPH dans cette même structure qui a mimé l'effet du PPX, même si des études complémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats. À l'inverse, l'augmentation de la dopamine dans le SV induite par le MPH qui inhibe la recapture de dopamine entraîne une réduction du facteur de dévaluation temporelle, ayant comme conséquence, à l'inverse, de diminuer les choix impulsifs.

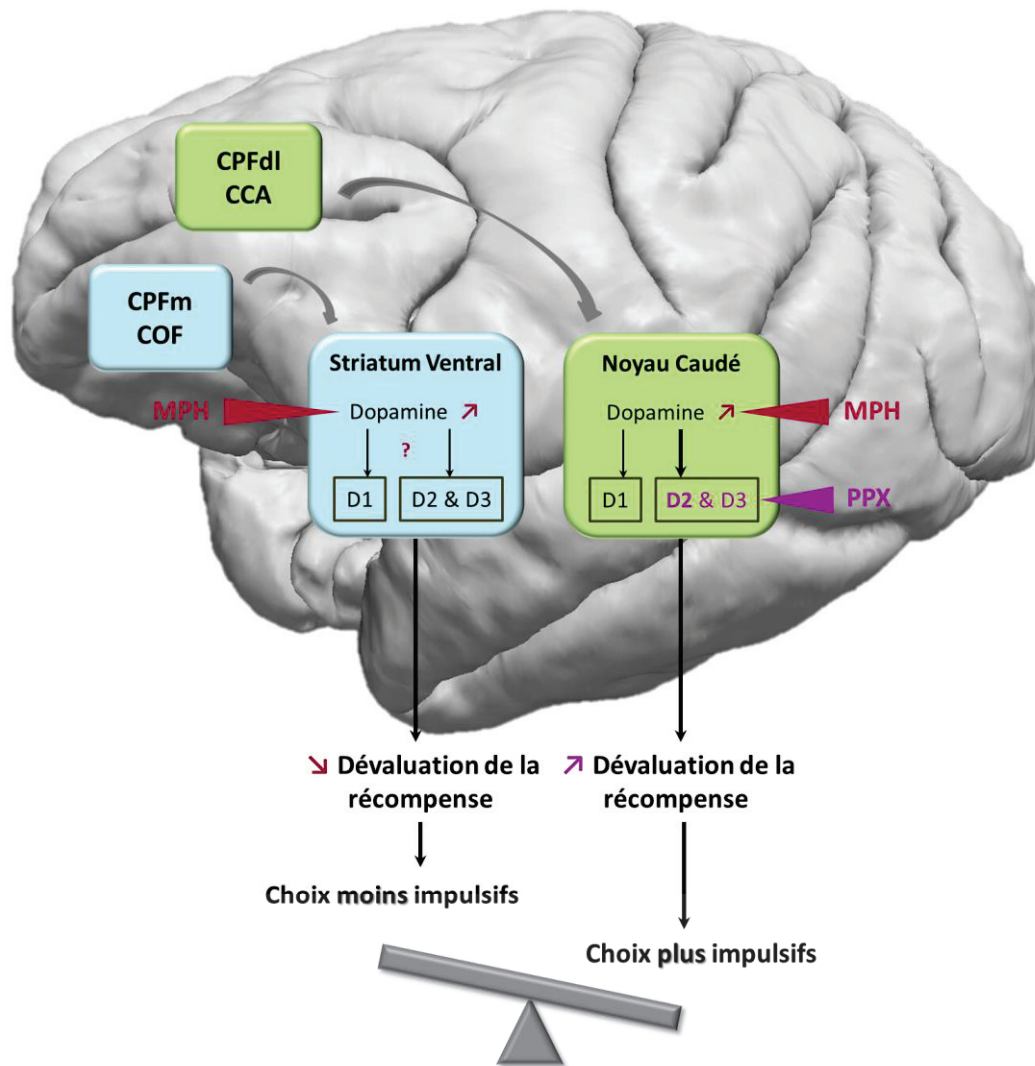


Figure 50 : Rôle du striatum ventral et du noyau caudé dans l'impulsivité décisionnelle à travers une modulation dopaminergique

Maillage de la surface piaie d'un singe calculé à partir d'images pondérées en diffusion acquises par Bassem Hiba et réalisé par Nathalie Richard (2019). CPF = cortex préfrontal ; COF = cortex orbitofrontal ; dl = dorso-latéral ; m = médian

CONCLUSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES

« *Scientific research is like a voyage of discovery into unknown lands, seeking not for new territory but for new knowledge. It should appeal to those with a good sense of adventure* » Frederick Sanger, Nobel Prize Ceremony, December 1980

La recherche scientifique est souvent comparée au voyage et les chercheurs à des explorateurs. Notre principale motivation est la soif de connaissances, la curiosité et le besoin de trouver des réponses à nos questions. La plupart du temps, nous trouvons cependant plus de questions que de réponses. Cette thèse, reflet de 4 ans de travail de recherche, n'est pas une exception.

Apports scientifiques

L'impulsivité décisionnelle est un processus complexe qui met en jeu une prise de décision liée à la valeur que l'on accorde à une récompense. Ce type d'impulsivité dépend de la personnalité de l'individu, de son âge mais aussi du contexte dans lequel il réalise ses choix. Mieux comprendre les mécanismes sous-jacents peut avoir un impact à la fois sociétal et économique pour comprendre ce qui nous pousse à consommer par exemple, mais également sur la santé publique. En effet, les troubles pathologiques de l'impulsivité décisionnelle peuvent être très handicapants et il existe actuellement peu de thérapies efficaces.

Les différentes approches, comportementale, pharmacologique et d'imagerie utilisées pendant cette thèse nous ont permis d'en apprendre un peu plus sur la modulation dopaminergique liée à l'impulsivité, ainsi que sur les mécanismes d'action de deux traitements très utilisés en clinique.

Nous avons montré que le MPH, un psychostimulant utilisé dans le TDAH, avait des effets opposés et liés à la dose. À faible dose, il diminue l'impulsivité décisionnelle en passant par une action du SV, tandis qu'il provoque des effets délétères à forte dose. À l'inverse, le PPX, agoniste dopaminergique soupçonné d'être à l'origine de TCI induit des choix impulsifs à travers une action dans le NC antérieur. Nos résultats appuient les fonctions spécifiques de ces deux territoires du striatum, et montrent que la dopamine est essentielle dans la modulation de l'impulsivité décisionnelle à travers ces structures. De plus, ils valident l'hypothèse d'une implication du NC dans la prise de décision et du

SV dans l'aspect motivationnel de la récompense, deux paramètres mis en jeu dans l'impulsivité de choix.

Questions soulevées et perspectives

- Nos travaux ont permis de mieux comprendre les mécanismes d'action du MPH et du PPX, qui sont deux agents dopaminergiques prescrits en clinique. Néanmoins, il existe de nombreuses différences entre le système nerveux central du macaque et celui de l'être humain, en particulier au niveau du cortex préfrontal, plus développé chez ce dernier. Or, le cortex préfrontal joue un rôle extrêmement important dans le contrôle inhibiteur (Aron *et al.*, 2007) et donc dans l'impulsivité. Il est donc primordial de connaître les limites de notre modèle, mais également de comprendre les processus communs aux différentes espèces. La question de la transposition des connaissances de l'animal à l'humain par la recherche translationnelle apparaît donc comme essentielle.

- D'un point de vue pharmacologique, même si nous penchons pour une activation de la voie indirecte par l'action du PPX dans le NC, cela reste une hypothèse. Le PPX peut en effet également avoir une action présynaptique. Des injections d'agonistes D₁ par exemple pourraient nous permettre de mettre en évidence les rôles des voies directe et indirecte dans l'impulsivité décisionnelle.

- Les données préliminaires obtenues avec l'Aripiprazole sont également très intéressantes et doivent être poursuivies. En effet, peu de choses sont connues sur les mécanismes d'action de cet agoniste partiel, alors qu'il est très utilisé en clinique chez les patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette. À la dose utilisée dans notre protocole, son action est similaire à celle du PPX. L'effet de l'Aripiprazole pourrait être différent si la dose est modifiée.

- La question de la dose n'a pas non plus été abordée pour les injections locales de PPX et de MPH, et c'est l'une des raisons qui pourrait expliquer le manque d'effet du PPX dans le SV par exemple. Ceci étant dit, le peu d'études réalisées utilisant des injections intracérébrales chez le primate non-humain rend toujours difficile la détermination des doses à utiliser pour une nouvelle substance. Par ailleurs, nous avons

réalisé les injections intracérébrales de manière unilatérale, et il serait intéressant de voir l'effet d'injections bilatérales simultanées.

- Les effets opposés observés entre nos deux animaux après injection de MPH dans le putamen, qui se sont avérés être induits dans des territoires différents du putamen antérieur, nous ont amené à ne pas inclure ces résultats dans l'article sur le MPH. Des injections complémentaires devront être réalisées sur ces singes pour comprendre cette variabilité d'effet dépendant des territoires du putamen.

- Enfin, si nous avons une idée assez précise de l'anatomie des afférences corticales sur le striatum, nous ne savons pas en revanche, quels sont les efférences striatales activées après injections de MPH et de PPX (Figure 51). Les acquisitions réalisées après injections locales de PPX dans le NC et de MPH dans le SV sur la TEP/IRM devrait nous permettre de mettre en évidence ces circuits striato-corticaux activés. Ces données IRMf sont en cours de traitement et feront l'objet de publications à venir.

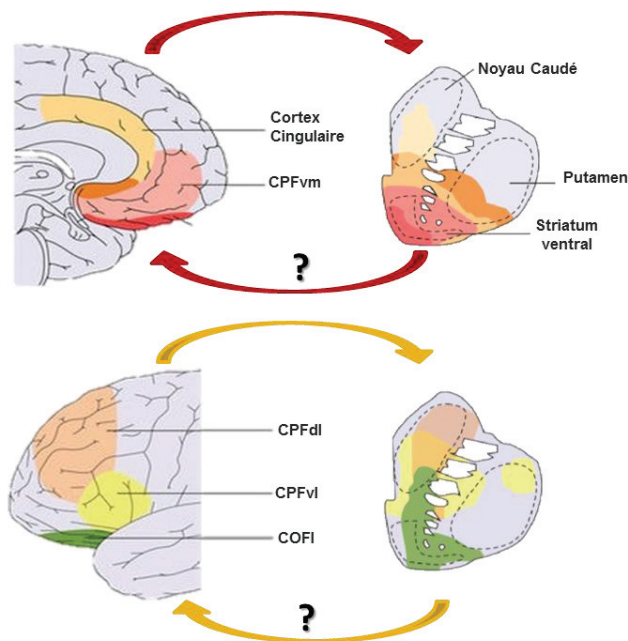


Figure 51 : Schéma représentatif des connexions cortico-striatales.

CPF = cortex préfrontal ; COF = cortex orbitofrontal ; vm = ventromédian ; dl = dorsolatéral ; vl = ventrolatéral ; l = latéral. Tirée de Dalley & Robbins (2017)

RÉFÉRENCES

- Abela AR, Chudasama Y. Noradrenergic α 2A-receptor stimulation in the ventral hippocampus reduces impulsive decision-making. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 521–531.
- Ainslie G. Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychol Bull* 1975; 82: 463–496.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366–375.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357–381.
- Al-Khaled M, Heldmann M, Bolstorff I, Hagenah J, Münte TF. Intertemporal choice in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1330–1335.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013[cited 2018 Dec 5]
- Antonelli F, Ko JH, Miyasaki J, Lang AE, Houle S, Valzania F, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 2499–2506.
- Arnsten AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through α 2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Funct* 2005; 1: 2.
- Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 448–455.
- Aron AR. The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist* 2007; 13: 214–228.
- Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e55-68.
- Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1465–1468.
- Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, Stuphorn V. Converging Evidence for a Fronto-Basal-Ganglia Network for Inhibitory Control of Action and Cognition. *J Neurosci* 2007; 27: 11860–11864.
- Ascher MS, Levounis P. Les addictions comportementales. Elsevier Health Sciences; 2018

- Assous M, Tepper JM. Excitatory extrinsic afferents to striatal interneurons and interactions with striatal microcircuitry. *Eur J Neurosci* 2019; 49: 593–603.
- Aupperle RL, Melrose AJ, Francisco A, Paulus MP, Stein MB. Neural substrates of approach-avoidance conflict decision-making. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 449–462.
- Ballard K, Knutson B. Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. *NeuroImage* 2009; 45: 143–150.
- Bari A, Eagle DM, Mar AC, Robinson ESJ, Robbins TW. Dissociable effects of noradrenaline, dopamine, and serotonin uptake blockade on stop task performance in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205: 273–283.
- Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol* 2013; 108: 44–79.
- Barlow RL, Gorges M, Wearn A, Niessen HG, Kassubek J, Dalley JW, et al. Ventral Striatal D2/3 Receptor Availability Is Associated with Impulsive Choice Behavior As Well As Limbic Corticostriatal Connectivity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 705–715.
- Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch HWM, Visser-Vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 533–557.
- Baunez C, Nieoullon A, Amalric M. In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1995; 15: 6531–6541.
- Baunez C, Robbins TW. Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 2086–2099.
- Bennett JP, Piercey MF. Pramipexole--a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 163: 25–31.
- Benningfield MM, Blackford JU, Ellsworth ME, Samanez-Larkin GR, Martin PR, Cowan RL, et al. Caudate responses to reward anticipation associated with delay discounting behavior in healthy youth. *Dev Cogn Neurosci* 2014; 7: 43–52.
- Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AFT, Kelley AE, Schmeichel B, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1111–1120.
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28: 309–369.
- Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003; 26: 507–513.

- Besson M, Belin D, McNamara R, Theobald DE, Castel A, Beckett VL, et al. Dissociable control of impulsivity in rats by dopamine d2/3 receptors in the core and shell subregions of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 560–569.
- Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1215–1220.
- Billieux J, Linden LR et MV der. L'impulsivité : Ses facettes, son évaluation et son expression clinique [Internet]. Mardaga; 2014[cited 2019 Mar 23]
- Black KJ, Hershey T, Koller JM, Videen TO, Mintun MA, Price JL, et al. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 17113–17118.
- Blanco-Vieira T, Santos M, Ferrão YA, Torres AR, Miguel EC, Bloch MH, et al. The impact of attention deficit hyperactivity disorder in obsessive-compulsive disorder subjects. *Depress Anxiety* 2019
- Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD? *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 278–298.
- Broussard E, Reyes-Vazquez C, Dafny N. Methylphenidate dose-response behavioral and neurophysiological study of the ventral tegmental area and nucleus accumbens in adolescent rats. *Eur J Neurosci* 2019
- Buitelaar J, Medori R. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 325–340.
- Burton AC, Nakamura K, Roesch MR. From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiol Learn Mem* 2015; 117: 51–59.
- Cai X, Kim S, Lee D. Heterogeneous coding of temporally discounted values in the dorsal and ventral striatum during intertemporal choice. *Neuron* 2011; 69: 170–182.
- Caprioli D, Jupp B, Hong YT, Sawiak SJ, Ferrari V, Wharton L, et al. Dissociable rate-dependent effects of oral methylphenidate on impulsivity and D2/3 receptor availability in the striatum. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2015; 35: 3747–3755.
- Carcenac C, Favier M, Vachez Y, Lacombe E, Carnicella S, Savasta M, et al. Subthalamic deep brain stimulation differently alters striatal dopaminergic receptor levels in rats. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2015; 30: 1739–1749.
- Cardinal RN. Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science* 2001; 292: 2499–2501.

- Cardinal RN, Howes NJ. Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci* 2005; 6: 37.
- Carli M, Robbins TW, Evenden JL, Everitt BJ. Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 1983; 9: 361–380.
- Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11: 490–493.
- Carvalho MM, Campos FL, Marques M, Soares-Cunha C, Kokras N, Dalla C, et al. Effect of Levodopa on Reward and Impulsivity in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Front Behav Neurosci* 2017; 11: 145.
- Casey BJ, Jones RM, Hare TA. The Adolescent Brain. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 111–126.
- Cavanna AE. The neuropsychiatry of Gilles de la Tourette syndrome: The état de l'art. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174: 621–627.
- Cavanna AE, Eddy C, Rickards HE. Cognitive functioning in Tourette syndrome. *Discov Med* 2009; 8: 191–195.
- Charles NE, Ryan SR, Bray BC, Mathias CW, Acheson A, Dougherty DM. Altered developmental trajectories for impulsivity and sensation seeking among adolescent substance users. *Addict Behav* 2016; 60: 235–241.
- Cherek DR, Lane SD, Pietras CJ, Steinberg JL. Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159: 266–274.
- Cho BR, Kwak MJ, Kim WY, Kim J-H. Impulsive Action and Impulsive Choice Are Differentially Expressed in Rats Depending on the Age at Exposure to a Gambling Task [Internet]. *Front Psychiatry* 2018; 9[cited 2019 Apr 28] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198148/>
- Christakou A, Brammer M, Rubia K. Maturation of limbic corticostriatal activation and connectivity associated with developmental changes in temporal discounting. *NeuroImage* 2011; 54: 1344–1354.
- Chudasama Y, Baunez C, Robbins TW. Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticosubthalamic interaction. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2003; 23: 5477–5485.
- Chuhma N, Mingote S, Kalmbach A, Yetnikoff L, Rayport S. Heterogeneity in Dopamine Neuron Synaptic Actions Across the Striatum and Its Relevance for Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 43–51.

- Cilia R, van Eimeren T. Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain Struct Funct* 2011; 216: 289–299.
- Clark L, Averbeck B, Payer D, Sescousse G, Winstanley CA, Xue G. Pathological choice: the neuroscience of gambling and gambling addiction. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2013; 33: 17617–17623.
- Cole BJ, Robbins TW. Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 1989; 33: 165–179.
- Crean J, Richards JB, de Wit H. Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behav Brain Res* 2002; 136: 349–357.
- Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 2009; 61: 502–510.
- Dahlström A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 1964; 20: 398–399.
- Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ESJ, Theobald DEH, Lääne K, et al. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 2007; 315: 1267–1270.
- Dalley JW, Robbins TW. Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 158–171.
- Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 2012; 215: 42–58.
- D'Amour-Horvat V, Leyton M. Impulsive actions and choices in laboratory animals and humans: effects of high vs. low dopamine states produced by systemic treatments given to neurologically intact subjects. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 432.
- Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e145-157.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281–285.
- DeLong MR, Alexander GE, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT. Role of basal ganglia in limb movements. *Hum Neurobiol* 1984; 2: 235–244.
- Delorme C, Salvador A, Valabrègue R, Roze E, Palminteri S, Vidailhet M, et al. Enhanced habit formation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain J Neurol* 2016; 139: 605–615.

- Deuschländer A, la Fougère C, Boetzel K, Albert NL, Gildehaus F-J, Bartenstein P, et al. Occupancy of pramipexole (Sifrol) at cerebral dopamine D2/3 receptors in Parkinson's disease patients. *NeuroImage Clin* 2016; 12: 41–46.
- Devilbiss DM, Berridge CW. Cognition-enhancing doses of methylphenidate preferentially increase prefrontal cortex neuronal responsiveness. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 626–635.
- DeVito EE, Blackwell AD, Clark L, Kent L, Dezsery AM, Turner DC, et al. Methylphenidate improves response inhibition but not reflection-impulsivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 202: 531–539.
- Dixon MR, Marley J, Jacobs EA. Delay discounting by pathological gamblers. *J Appl Behav Anal* 2003; 36: 449–458.
- Eagle DM, Bari A, Robbins TW. The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 199: 439–456.
- Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex N Y N* 1991 2008; 18: 178–188.
- Eagle DM, Robbins TW. Lesions of the medial prefrontal cortex or nucleus accumbens core do not impair inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task. *Behav Brain Res* 2003; 146: 131–144.
- Eagle DM, Robbins TW. Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction-time task: effects of lesions of the medial striatum and d-amphetamine. *Behav Neurosci* 2003; 117: 1302–1317.
- Eapen V, Fox-Hiley P, Banerjee S, Robertson M. Clinical features and associated psychopathology in a Tourette syndrome cohort. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 255–260.
- van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP. Dopamine Agonists Diminish Value Sensitivity of the Orbitofrontal Cortex: A Trigger for Pathological Gambling in Parkinson's Disease? *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 2758–2766.
- Eppinger B, Nystrom LE, Cohen JD. Reduced sensitivity to immediate reward during decision-making in older than younger adults. *PloS One* 2012; 7: e36953.
- Evenden J, Ko T. The psychopharmacology of impulsive behaviour in rats VIII: effects of amphetamine, methylphenidate, and other drugs on responding maintained by a fixed consecutive number avoidance schedule. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 294–305.
- Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146: 348–361.

- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primer* 2015; 1: 15020.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313–1323.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA* 2003; 2: 104–113.
- Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 24–29.
- Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol* 2018; 25: 2–9.
- Feenstra MG, Sumners C, Goedemoed JH, de Vries JB, Rollema H, Horn AS. A comparison of the potencies of various dopamine receptor agonists in models for pre- and postsynaptic receptor activity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1983; 324: 108–115.
- Feja M, Hayn L, Koch M. Nucleus accumbens core and shell inactivation differentially affects impulsive behaviours in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 54: 31–42.
- Fiorentini C, Savoia P, Bono F, Tallarico P, Missale C. The D3 dopamine receptor: From structural interactions to function. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1462–1469.
- Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 2003; 6: 968–973.
- François C, Yelnik J, Percheron G, Fénelon G. Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. *Exp Brain Res* 1994; 102: 305–318.
- Franke AG, Bonertz C, Christmann M, Huss M, Fellgiebel A, Hildt E, et al. Non-medical use of prescription stimulants and illicit use of stimulants for cognitive enhancement in pupils and students in Germany. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 60–66.
- Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 114–126.
- Gada M. A study of prevalence and pattern of attention deficit disorder with hyperactivity in primary school children. *Indian J Psychiatry* 1987; 29: 113–118.

- Garau L, Govoni S, Stefanini E, Trabucchi M, Spano PF. Dopamine receptors: pharmacological and anatomical evidences indicate that two distinct dopamine receptor populations are present in rat striatum. *Life Sci* 1978; 23: 1745–1750.
- Graff-Guerrero A, Willeit M, Ginovart N, Mamo D, Mizrahi R, Rusjan P, et al. Brain region binding of the D2/3 agonist [11C]-(+)-PHNO and the D2/3 antagonist [11C]raclopride in healthy humans. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 400–410.
- Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf* 2018; 41: 19–75.
- Graveland GA, DiFiglia M. The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res* 1985; 327: 307–311.
- Graybiel AM. The basal ganglia. *Trends Neurosci* 1995; 18: 60–62.
- Green L, Myerson J, Ostaszewski P. Discounting of delayed rewards across the life span: age differences in individual discounting functions. *Behav Processes* 1999; 46: 89–96.
- Groth C, Debes NM, Skov L. Phenotype Development in Adolescents With Tourette Syndrome: A Large Clinical Longitudinal Study. *J Child Neurol* 2017; 32: 1047–1057.
- Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci* 2016; 18: 7–21.
- Haber SN, Behrens TEJ. The Neural Network Underlying Incentive-Based Learning: Implications for Interpreting Circuit Disruptions in Psychiatric Disorders. *Neuron* 2014; 83: 1019–1039.
- Hamidovic A, Kang UJ, de Wit H. Effects of low to moderate acute doses of pramipexole on impulsivity and cognition in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 45–51.
- Hannestad J, Gallezot J-D, Planeta-Wilson B, Lin S-F, Williams WA, van Dyck CH, et al. Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 854–860.
- Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW. Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 133: 329–342.
- Hartmann A, Worbe Y. Pharmacological treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1157–1161.
- Heilbronner SR, Rodriguez-Romaguera J, Quirk GJ, Groenewegen HJ, Haber SN. Circuit based cortico-striatal homologies between rat and primate. *Biol Psychiatry* 2016; 80: 509–521.

- Hikida T, Kimura K, Wada N, Funabiki K, Nakanishi S. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* 2010; 66: 896–907.
- Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 217–222.
- Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 1998; 80: 947–963.
- Hong S-B, Harrison BJ, Fornito A, Sohn C-H, Song I-C, Kim J-W. Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry and differential response to methylphenidate in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2015; 40: 46–57.
- van Hoorn J, McCormick EM, Rogers CR, Ivory, SL, Telzer EH. Differential effects of parent and peer presence on neural correlates of risk taking in adolescence. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2018; 13: 945–955.
- Housden CR, O’Sullivan SS, Joyce EM, Lees AJ, Roiser JP. Intact Reward Learning but Elevated Delay Discounting in Parkinson’s Disease Patients With Impulsive-Compulsive Spectrum Behaviors. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2155–2164.
- van Hulst BM, de Zeeuw P, Bos DJ, Rijks Y, Neggers SFW, Durston S. Children with ADHD symptoms show decreased activity in ventral striatum during the anticipation of reward, irrespective of ADHD diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58: 206–214.
- Hunt PS, Burk JA, Barnet RC. Adolescent transitions in reflexive and non-reflexive behavior: Review of fear conditioning and impulse control in rodent models. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 70: 33–45.
- Hwang J, Kim S, Lee D. Temporal discounting and inter-temporal choice in rhesus monkeys. *Front Behav Neurosci* 2009; 3: 9.
- Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in the human brain: a positron emission tomography study using ¹¹C-FLB 457. *PloS One* 2011; 6: e17723.
- Janik P, Szejko N. Aripiprazole in treatment of Gilles de la Tourette syndrome - New therapeutic option. *Neurol Neurochir Pol* 2018; 52: 84–87.
- Jensen AA, Pedersen UB, Din N, Andersen PH. The dopamine D1 receptor family: structural and functional aspects. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 163–169.
- Jiménez-Urbieta H, Gago B, Quiroga-Varela A, Rodríguez-Chinchilla T, Merino-Galán L, Oregi A, et al. Pramipexole-induced impulsivity in mildparkinsonian rats: a model of impulse control disorders in Parkinson’s disease. *Neurobiol Aging* 2019; 75: 126–135.

- Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 2000; 96: 451–474.
- Johannes S, Wieringa BM, Mantey M, Nager W, Rada D, Müller-Vahl KR, et al. Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 36–43.
- Jupp B, Caprioli D, Saigal N, Reverte I, Shrestha S, Cumming P, et al. Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats: evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 2013; 37: 1519–1528.
- Kable JW, Glimcher PW. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1625–1633.
- Kacelnik A, Bateson M. Risky Theories—The Effects of Variance on Foraging Decisions. *Integr Comp Biol* 1996; 36: 402–434.
- Karachi C, Yelnik J, Tandé D, Tremblay L, Hirsch EC, François C. The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2005; 20: 172–180.
- Kheramin S, Body S, Ho M-Y, Velázquez-Martinez DN, Bradshaw CM, Szabadi E, et al. Effects of orbital prefrontal cortex dopamine depletion on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175: 206–214.
- Kim B, Im H-I. The role of the dorsal striatum in choice impulsivity. *Ann N Y Acad Sci* 2018
- Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2019; 39: 31–59.
- Kodama T, Kojima T, Honda Y, Hosokawa T, Tsutsui K-I, Watanabe M. Oral Administration of Methylphenidate (Ritalin) Affects Dopamine Release Differentially Between the Prefrontal Cortex and Striatum: A Microdialysis Study in the Monkey. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2017; 37: 2387–2394.
- Koffarnus MN, Newman AH, Grundt P, Rice KC, Woods JH. Effects of selective dopaminergic compounds on a delay-discounting task. *Behav Pharmacol* 2011; 22: 300–311.
- Konrad-Bindl D, Gresser U, Richartz BM. Changes in behavior as side effects in methylphenidate treatment: review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; Volume 12: 2635–2647.
- Kräplin A, Bühringer G, Oosterlaan J, van den Brink W, Goschke T, Goudriaan AE. Dimensions and disorder specificity of impulsivity in pathological gambling. *Addict Behav* 2014; 39: 1646–1651.

- Levy I. Neuroanatomical Substrates for Risk Behavior. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 2017; 23: 275–286.
- Lipszyc J, Schachar R. Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2010; 16: 1064–1076.
- Logan GD, Cowan WB, Davis KA. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1984; 10: 276–291.
- Lopez-Guzman S, Konova AB, Glimcher PW. Computational psychiatry of impulsivity and risk: how risk and time preferences interact in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2019; 374: 20180135.
- Ma GF, Raivio N, Sabrià J, Ortiz J. Agonist and Antagonist Effects of Aripiprazole on D2-Like Receptors Controlling Rat Brain Dopamine Synthesis Depend on the Dopaminergic Tone [Internet]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18[cited 2015 Oct 14]
- Madden GJ, Johnson PS, Brewer AT, Pinkston JW, Fowler SC. Effects of Pramipexole on Impulsive Choice in Male Wistar Rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010; 18: 267–276.
- Magnard R, Vachez Y, Carcenac C, Krack P, David O, Savasta M, et al. What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease? *Transl Psychiatry* 2016; 6: e753.
- Maillet A, Krack P, Lhommée E, Météreau E, Klingler H, Favre E, et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 2016; 139: 2486–2502.
- Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 16: 488–501.
- Martini A, Dal Lago D, Edelstyn NMJ, Salgarello M, Lugoboni F, Tamburin S. Dopaminergic Neurotransmission in Patients With Parkinson's Disease and Impulse Control Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of PET and SPECT Studies. *Front Neurol* 2018; 9: 1018.
- Marx I, Hacker T, Yu X, Cortese S, Sonuga-Barke E. ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. *J Atten Disord* 2018: 1087054718772138.
- Mather M. The Affective Neuroscience of Aging. *Annu Rev Psychol* 2016; 67: 213–238.
- Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, et al. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 1493–1528.

- Mazur WP. Gilles de la tourette's syndrome. *Edinb Med J* 1953; 60: 427–433.
- McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Time discounting for primary rewards. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2007; 27: 5796–5804.
- McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004; 306: 503–507.
- Milenkova M, Mohammadi B, Kollwe K, Schrader C, Fellbrich A, Wittfoth M, et al. Intertemporal choice in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2011; 26: 2004–2010.
- Millan MJ, Maiorini L, Cussac D, Audinot V, Boutin J-A, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 791–804.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381–425.
- Mischel W, Shoda Y, Rodriguez MI. Delay of gratification in children. *Science* 1989; 244: 933–938.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189–225.
- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1783–1793.
- Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2000; 15: 869–872.
- Morris LS, Kundu P, Baek K, Irvine MA, Mechelmans DJ, Wood J, et al. Jumping the Gun: Mapping Neural Correlates of Waiting Impulsivity and Relevance Across Alcohol Misuse. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 499–507.
- Mukherjee J, Constantinescu CC, Hoang AT, Jerjian T, Majji D, Pan M-L. Dopamine D3 receptor binding of (18)F-fallypride: Evaluation using in vitro and in vivo PET imaging studies. *Synap N Y N* 2015; 69: 577–591.
- Murray AM, Ryoo HL, Gurevich E, Joyce JN. Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 11271–11275.
- Mustafa S, Bougie J, Miguelez M, Clerzius G, Rampakakis E, Proulx J, et al. Real-life assessment of aripiprazole monthly (Abilify Maintena) in schizophrenia: a Canadian naturalistic non-interventional prospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2019; 19: 114.

- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neurosci Res* 2002; 43: 111–117.
- Napier TC, Persons AL. Pharmacological insights into impulsive-compulsive spectrum disorders associated with dopaminergic therapy. *Eur J Neurosci* 2018
- Narendran R, Slifstein M, Guillin O, Hwang Y, Hwang D-R, Scher E, et al. Dopamine (D2/3) receptor agonist positron emission tomography radiotracer [¹¹C]-(+)-PHNO is a D3 receptor preferring agonist in vivo. *Synapse* 2006; 60: 485–495.
- Nowak DE, Aloe AM. The prevalence of pathological gambling among college students: a meta-analytic synthesis, 2005-2013. *J Gambl Stud* 2014; 30: 819–843.
- Oades RD. Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH): the contribution of catecholaminergic activity. *Prog Neurobiol* 1987; 29: 365–391.
- Onoda K, Okamoto Y, Kunisato Y, Aoyama S, Shishida K, Okada G, et al. Inter-individual discount factor differences in reward prediction are topographically associated with caudate activation. *Exp Brain Res* 2011; 212: 593–601.
- Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13: 254–258.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 91–127.
- Pasquereau B, Turner RS. A selective role for ventromedial subthalamic nucleus in inhibitory control. *eLife* 2017; 6
- Pattij T, Vanderschuren LJMJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 192–199.
- Pessiglione M, Czernecki V, Pillon B, Dubois B, Schüpbach M, Agid Y, et al. An effect of dopamine depletion on decision-making: the temporal coupling of deliberation and execution. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 1886–1896.
- Petry NM, Casarella T. Excessive discounting of delayed rewards in substance abusers with gambling problems. *Drug Alcohol Depend* 1999; 56: 25–32.
- Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1929–1937.
- Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S. Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex N Y N* 1991 2007; 17: 826–838.
- Piercey MF, Hoffmann WE, Smith MW, Hyslop DK. Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a dopamine D3 receptor-preferring agonist: comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1996; 312: 35–44.

- Pietras CJ, Cherek DR, Lane SD, Tcheremissine OV, Steinberg JL. Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 390–398.
- Pievsky MA, McGrath RE. Neurocognitive effects of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 90: 447–455.
- Pine A, Seymour B, Roiser JP, Bossaerts P, Friston KJ, Curran HV, et al. Encoding of marginal utility across time in the human brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2009; 29: 9575–9581.
- Pitts RC, McKinney AP. Effects of methylphenidate and morphine on delay-discount functions obtained within sessions. *J Exp Anal Behav* 2005; 83: 297–314.
- Platt ML, Huettel SA. Risky business: the neuroeconomics of decision making under uncertainty. *Nat Neurosci* 2008; 11: 398–403.
- Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch K-P, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 7–14.
- Pothuizen HHJ, Jongen-Rêlo AL, Feldon J, Yee BK. Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2605–2616.
- Rachlin H. Why Do People Gamble and Keep Gambling despite Heavy Losses? *Psychol Sci* 1990; 1: 294–297.
- Rajala AZ, Jenison RL, Populin LC. Decision-making: effects of methylphenidate on temporal discounting in non-human primates. *J Neurophysiol* 2015: jn.00278.2015.
- Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, Siderowf AD, Stern MB, Potenza MN, et al. Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010; 25: 1660–1669.
- Rappaport MD, Tucker SB, DuPaul GJ, Merlo M, Stoner G. Hyperactivity and frustration: the influence of control over and size of rewards in delaying gratification. *J Abnorm Child Psychol* 1986; 14: 191–204.
- Reynaud AJ, Froesel M, Guedj C, Ben Hadj Hassen S, Cléry J, Meunier M, et al. Atomoxetine improves attentional orienting in a predictive context. *Neuropharmacology* 2019; 150: 59–69.
- Reynolds B. A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling. *Behav Pharmacol* 2006; 17: 651–667.
- Robbins TW. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163: 362–380.

- Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 81–91.
- Robinson ESJ, Eagle DM, Mar AC, Bari A, Banerjee G, Jiang X, et al. Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 1028–1037.
- Rokosik SL, Napier TC. Pramipexole-Induced Increased Probabilistic Discounting: Comparison Between a Rodent Model of Parkinson's Disease and Controls. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1397–1408.
- Romer D. Adolescent Risk Taking, Impulsivity, and Brain Development: Implications for Prevention. *Dev Psychobiol* 2010; 52: 263–276.
- Romo R, Scarnati E, Schultz W. Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. II. Movement-related activity in the anterior striatum. *Exp Brain Res* 1992; 91: 385–395.
- Rosa-Neto P, Lou HC, Cumming P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, et al. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage* 2005; 25: 868–876.
- Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad A-M, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 2009; 57: 640–652.
- Saga Y, Ruff CC, Tremblay L. Disturbance of approach-avoidance behaviors in non-human primates by stimulation of the limbic territories of basal ganglia and anterior insula. *Eur J Neurosci* 2018
- Saga Y, Tremblay L. Chapter 4 - Ventral Striatopallidal Pathways Involved in Appetitive and Aversive Motivational Processes. In: Dreher J-C, Tremblay L, editor(s). *Decision Neuroscience*. San Diego: Academic Press; 2017. p. 47–58
- Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, McQuade R, Cox K, Sanchez R, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrates the Efficacy and Safety of Oral Aripiprazole for the Treatment of Tourette's Disorder in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27: 771–781.
- Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl* 2004; 363: 1783–1793.
- Schachar RJ, Tannock R, Logan G. Inhibitory control, impulsiveness, and attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 1993; 13: 721–739.

- Scheres A, Lee A, Sumiya M. Temporal reward discounting and ADHD: task and symptom specific effects. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2008; 115: 221–226.
- Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1–27.
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36: 241–263.
- Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 2006; 57: 87–115.
- Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1992; 12: 4595–4610.
- Schultz W, Romo R. Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. I. Preparatory activity in the anterior striatum. *Exp Brain Res* 1992; 91: 363–384.
- Schweighofer N, Bertin M, Shishida K, Okamoto Y, Tanaka SC, Yamawaki S, et al. Low-serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008; 28: 4528–4532.
- Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety* 2000; 11: 185–186.
- Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synap N Y N* 2015; 69: 183–189.
- Seeman P, Wilson A, Gmeiner P, Kapur S. Dopamine D2 and D3 receptors in human putamen, caudate nucleus, and globus pallidus. *Synap N Y N* 2006; 60: 205–211.
- Sescousse G, Janssen LK, Hashemi MM, Timmer MHM, Geurts DEM, Ter Huurne NP, et al. Amplified Striatal Responses to Near-Miss Outcomes in Pathological Gamblers. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2016; 41: 2614–2623.
- Sgambato V, Tremblay L. Pathophysiology of dyskinesia and behavioral disorders in non-human primates: the role of serotonergic fibers. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2018; 125: 1145–1156.
- Shaw P, De Rossi P, Watson B, Wharton A, Greenstein D, Raznahan A, et al. Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 780-789.e11.
- Shiels K, Hawk LW, Reynolds B, Mazzullo RJ, Rhodes JD, Pelham WE, et al. Effects of methylphenidate on discounting of delayed rewards in attention deficit/hyperactivity disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009; 17: 291–301.

- Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 1996; 73: 335–357.
- Skinner BF. Are theories of learning necessary? *Psychol Rev* 1950; 57: 193–216.
- Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res* 1988; 453: 353–356.
- Soares AR, Esteves M, Moreira PS, Cunha AM, Guimarães MR, Carvalho MM, et al. Trait determinants of impulsive behavior: a comprehensive analysis of 188 rats [Internet]. *Sci Rep* 2018; 8[cited 2019 Mar 22]
- Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, et al. The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29: 215–228.
- Sonuga-Barke EJS, Sergeant JA, Nigg J, Willcutt E. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 367–384, ix.
- Sostek AJ, Buchsbaum MS, Rapoport JL. Effects of amphetamine on vigilance performance in normal and hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1980; 8: 491–500.
- Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 940–950.
- Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 12: 16–22.
- Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personal Individ Differ* 2009; 47: 385–395.
- Steele CC, Peterson JR, Marshall AT, Stuebing SL, Kirkpatrick K. Nucleus accumbens core lesions induce sub-optimal choice and reduce sensitivity to magnitude and delay in impulsive choice tasks. *Behav Brain Res* 2018; 339: 28–38.
- Sweet RD, Solomon GE, Wayne H, Shapiro E, Shapiro AK. Neurological features of Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 1.
- Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci* 2004; 7: 887–893.
- Tanaka Y, Rohde LA, Jin L, Feldman PD, Upadhyaya HP. A meta-analysis of the consistency of atomoxetine treatment effects in pediatric patients with attention-

- deficit/hyperactivity disorder from 15 clinical trials across four geographic regions. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 262–270.
- Tannock R, Schachar RJ, Carr RP, Chajczyk D, Logan GD. Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1989; 17: 473–491.
- Tedford SE, Persons AL, Napier TC. Dopaminergic lesions of the dorsolateral striatum in rats increase delay discounting in an impulsive choice task. *PLoS One* 2015; 10: e0122063.
- Tepper JM, Bolam JP. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 685–692.
- Tokunaga N, Choudhury ME, Nishikawa N, Nagai M, Tujii T, Iwaki H, et al. Pramipexole upregulates dopamine receptor D₂ and D₃ expression in rat striatum. *J Pharmacol Sci* 2012; 120: 133–137.
- Tremblay L, Schultz W. Reward-related neuronal activity during go-nogo task performance in primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1864–1876.
- Tremblay L, Worbe Y, Hollerman JR. Chapter 3 - The ventral striatum: a heterogeneous structure involved in reward processing, motivation, and decision-making. In: Dreher J-C, Tremblay L, editor(s). *Handbook of Reward and Decision Making*. New York: Academic Press; 2009. p. 51–77
- Tremblay L, Worbe Y, Thobois S, Sgambato-Faure V, Féger J. Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2015
- Trommer BL, Hoepfner JA, Zecker SG. The go-no go test in attention deficit disorder is sensitive to methylphenidate. *J Child Neurol* 1991; 6 Suppl: S128-131.
- Urban KR, Gao W-J. Psychostimulants As Cognitive Enhancers in Adolescents: More Risk than Reward? *Front Public Health* 2017; 5: 260.
- Urban KR, Waterhouse BD, Gao W-J. Distinct age-dependent effects of methylphenidate on developing and adult prefrontal neurons. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 880–888.
- Uslaner JM, Robinson TE. Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice - mediation by enhanced incentive motivation? *Eur J Neurosci* 2006; 24: 2345–2354.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord* 2002; 6 Suppl 1: S31-43.
- Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2013; 369: 1935–1944.

- Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2001; 21: RC121.
- Volkow ND, Wang G, Tomasi D, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, et al. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2012; 32: 841–849.
- Volkow ND, Wang G-J, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA* 2009; 302: 1084–1091.
- Voon V. Models of Impulsivity with a Focus on Waiting Impulsivity: Translational Potential for Neuropsychiatric Disorders. *Curr Addict Rep* 2014; 1: 281–288.
- Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 324–330.
- Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol* 2017; 16: 238–250.
- Voon V, Reynolds B, Brezing C, Gallea C, Skaljic M, Ekanayake V, et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 207: 645–659.
- Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, et al. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol* 2011; 11: 117.
- Wamsley JK, Gehlert DR, Filloux FM, Dawson TM. Comparison of the distribution of D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat brain. *J Chem Neuroanat* 1989; 2: 119–137.
- Watts TW, Duncan GJ, Quan H. Revisiting the Marshmallow Test: A Conceptual Replication Investigating Links Between Early Delay of Gratification and Later Outcomes. *Psychol Sci* 2018; 29: 1159–1177.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589–595.
- Westerink BH, Spaan SJ. Simultaneous determination of the formation rate of dopamine and its metabolite 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in various rat brain areas. *Brain Res* 1982; 252: 239–245.
- Whitaker-Azmitia PM, Zhang X, Clarke C. Effects of gestational exposure to monoamine oxidase inhibitors in rats: preliminary behavioral and neurochemical studies. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 1994; 11: 125–132.

- Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: S46-53.
- Wilhelm S, Peterson AL, Piacentini J, Woods DW, Deckersbach T, Sukhodolsky DG, et al. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 795–803.
- Williams BR, Ponesse JS, Schachar RJ, Logan GD, Tannock R. Development of inhibitory control across the life span. *Dev Psychol* 1999; 35: 205–213.
- Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)§. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2018; 33: 1077–1091.
- Winstanley CA, Baunez C, Theobald DEH, Robbins TW. Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 3107–3116.
- Winstanley CA, Dalley JW, Theobald DEH, Robbins TW. Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 320–331.
- Winstanley CA, Theobald DEH, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176: 376–385.
- Winstanley CA, Theobald DEH, Dalley JW, Robbins TW. Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2005; 30: 669–682.
- Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987; 94: 469–492.
- Wittmann M, Leland DS, Paulus MP. Time and decision making: differential contribution of the posterior insular cortex and the striatum during a delay discounting task. *Exp Brain Res* 2007; 179: 643–653.
- Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, Valabregue R, Poupon F, Guevara P, et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 2015; 138: 472–482.
- Worbe Y, Savulich G, Voon V, Fernandez-Egea E, Robbins TW. Serotonin depletion induces ‘waiting impulsivity’ on the human four-choice serial reaction time task: cross-species translational significance. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 1519–1526.
- Wright A, Rickards H, Cavanna AE. Impulse-control disorders in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: 16–27.

- Wurtz RH, Hikosaka O. Role of the basal ganglia in the initiation of saccadic eye movements. *Prog Brain Res* 1986; 64: 175–190.
- Yates JR, Bardo MT. Effects of intra-accumbal administration of dopamine and ionotropic glutamate receptor drugs on delay discounting performance in rats. *Behav Neurosci* 2017; 131: 392–405.
- Ye Z, Hammer A, Camara E, Münte TF. Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 800–811.
- Yoo HK, Joung YS, Lee J-S, Song DH, Lee YS, Kim J-W, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: e772-780.
- Záborszky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience* 1985; 14: 427–453.
- Zalocusky KA, Ramakrishnan C, Lerner TN, Davidson TJ, Knutson B, Deisseroth K. Nucleus accumbens D2R cells signal prior outcomes and control risky decision-making. *Nature* 2016; 531: 642–646.
- Zetterström T, Sharp T, Collin AK, Ungerstedt U. In vivo measurement of extracellular dopamine and DOPAC in rat striatum after various dopamine-releasing drugs; implications for the origin of extracellular DOPAC. *Eur J Pharmacol* 1988; 148: 327–334.
- Zimmer L. Contribution of Clinical Neuroimaging to the Understanding of the Pharmacology of Methylphenidate. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38: 608–620.
- Zosel A, Bartelson BB, Bailey E, Lowenstein S, Dart R. Characterization of adolescent prescription drug abuse and misuse using the Researched Abuse Diversion and Addiction-related Surveillance (RADARS(®)) System. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 196-204.e2.
- The Oxford Handbook of Impulse Control Disorders [Internet]. Oxford University Press; 2012[cited 2019 Feb 18]

ANNEXE

Cette étude a été présentée lors du congrès « *Society for Neurosciences* » à San Diego en novembre 2018, et l'article qui la concerne est actuellement en préparation.

Methylphenidate and fluoxetine improve approach-avoidance task in non-human primate: A behavioral study associated to PET imaging.

Mathilde Millot^{1,2}, Eva Martinez^{1,2}, Guillaume Drui^{1,2}, Yosuke Saga^{1,2}, Elise Météreau^{1,2}, Philip Tobler³, Véronique Sgambato^{1,2} and Léon Tremblay^{1,2}.

Abstract SFN

The dopamine (DA) and serotonin (5-HT) systems are the two major neurotransmitters targeted in several neuropsychiatric disorders affecting motivation, value-based decisions and the context-adapted behaviors (approach or avoidance). The broad spectrum of processes on which DA can be involved is coming from its actions on Basal Ganglia (BG) that are partitioned into different functional territories. The 5-HT system that projects on a larger number of cerebral structures, especially limbic territories, also projects on BG. Their therapeutic actions in motivation and anxiety-relative behaviors could thus passed by the same BG territories also modulated by DA. To test this hypothesis, we compared the effects of DA and 5-HT treatment on 4 monkeys trained to perform an approach/avoidance task in which they had to adapt a behavior (approach or avoidance) in an appetitive (reward) or aversive (air puff) contexts. To modulate the DA and 5-HT systems, we used drugs that act as a reuptake inhibitor; fluoxetine (FLX) for the 5-HT system and methylphenidate (MPH) for DA modulation. These drugs were tested on task performance and positron emission tomography (PET) imaging, using [¹¹C]DASB and [¹¹C]PE2I for the 5-HT and DA transporter respectively. This benefit effect of both drugs was associated to a strong reduction of two behavioral markers of anxiety expressed in aversive context, non-initiated choices and escape behaviors. These results shown that both drugs, have benefit effects on motivation and anxiety. Secondly, the PET imaging shown that the therapeutic dose of FLX led to a decrease of DASB binding in limbic cortical regions and also in the striatum where the MPH led to a decrease of PE2I binding. These results allow us to highlight the importance of serotonin and dopamine modulation inside the BG, especially the striatum, on therapeutic effects of FLX and MPH to modulate motivational disorders and anxiety-relative disorders.