



HAL
open science

Neurophysiologie des réseaux corticaux associés à une tâche de reversal learning : application de la spectroscopie proche infrarouge (fNIRS)

Charlotte Piau

► To cite this version:

Charlotte Piau. Neurophysiologie des réseaux corticaux associés à une tâche de reversal learning : application de la spectroscopie proche infrarouge (fNIRS). Neurosciences. Université de Picardie Jules Verne, 2021. Français. NNT : 2021AMIE0093 . tel-03945231

HAL Id: tel-03945231

<https://theses.hal.science/tel-03945231>

Submitted on 18 Jan 2023

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

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



Thèse de Doctorat

*Mention Biologie- Santé
Spécialité Neurosciences et Traitement du signal*

Présentée à l'Ecole Doctorale en Sciences Technologie et Santé. (ED 585)

de l'Université de Picardie Jules Verne

par

Charlotte Piau

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

Neurophysiologie des réseaux corticaux associés à une tâche de reversal learning : application de la spectroscopie proche infrarouge (fNIRS)

Soutenue le 16/12/2021, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M^{me} Laure IBERON Professeur des Universités, HDR	Université de Picardie Jules Verne	Présidente de Jury
M. Julien BASTIN, Maître de Conférences, HDR	Université Grenoble Alpes	Rapporteur
M^{me} Nadège ROCHE-LABARBE, Maître de Conférences, HDR	Université de Caen	Rapporteur
M. Olivier DAVID, Directeur de Recherche - Inserm	Université Aix-Marseille	Examineur
M. Mircea POLOSAN, PU-PH, HDR	Université Grenoble Alpes	Examineur
M. Fabrice WALLOIS, PU-PH, HDR	Université de Picardie Jules Verne	Directeur de thèse
M. Mahdi MAHMOUDZADEH, Ingénieur, HDR	Université de Picardie Jules Verne	Co- Directeur de thèse



Dédicaces

A tous les étudiants en situation de handicap qui pensent que la montagne est infranchissable. Cela demande du temps, de la persévérance, du soutien mais rien n'est impossible, même pour nous.

« Aller sur la lune, ce n'est pas si loin. Le voyage le plus lointain, c'est à l'intérieur de soi-même. »

Anais Nin

Remerciements

Par ces quelques lignes, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce projet de thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier chaleureusement mes proches, ma famille et mes amis pour leur soutien constant, inconditionnel et leurs encouragements qui ont été d'une grande aide.

Un immense merci à Mr Jean-Jacques MALANDIN, et l'association HANDIFAC, pour m'avoir épaulée et aidée dans la recherche de financement pour cette 4ème année du fait de ma situation de handicap.

J'adresse également mes remerciements aux personnes, enseignants, mentors et étudiants, croisés au fil des enseignements, des cours de MBA à l'IAE d'Amiens et lors des différents cycles de médiation scientifique. Ils ont toujours eu un mot de soutien ou d'encouragement. Pour ces mêmes raisons, merci à mes collègues doctorants, au sein de l'unité GRAMFC mais aussi à ceux du MIS.

Je remercie aussi tous ceux qui m'ont accompagnée lors des actions de médiations scientifiques. Une pensée pour le laboratoire CRP-CPO qui m'a toujours suivie dans ces actions, et au public qui est venu à chaque événement, et m'a donné le goût de partager, de former et d'informer.

Je tiens à remercier grandement Astrid KIBLEUR pour son aide et nos échanges constructifs qui ont permis d'aboutir à cette publication. Merci aux divers membres du laboratoire, doctorants, docteurs, techniciens EEG, Yoanna, membres de l'école doctorale et mes encadrants pour leur accompagnement.

Pr Kamel SAID et au Pr Abdellatif EL BADIA ont accepté de participer à mes comités de suivi de thèse. Je les en remercie, ainsi que je souhaite remercier les membres du jury, Julien BASTIN, Oliver DAVID, Mahdi MAHMOUDZADEH, Mircea POLOSAN, Nadège ROCHE-LABARBE, Fabrice WALLOIS et Laure IBERNON qui m'ont fait l'honneur de participer à la soutenance de cette thèse.

Mes derniers remerciements vont à tous les participants de l'étude pilote présentée dans ce document.

Résumé

Notre comportement au quotidien nécessite une adaptation constante à notre environnement via la prise en compte d'informations et l'élaboration d'actions qui en découlent. Ce processus peut sembler banal et instinctif mais c'est le fruit d'un traitement élaboré et complexe de la part de notre cerveau et de différentes sous-structures clefs.

Le traitement cortical est le socle des fonctions cognitives dont le siège est situé au niveau du lobe frontal. Parmi ces fonctions cognitives, la flexibilité comportementale demande un ajustement rapide pour adapter ou « stopper » un comportement en fonction des signaux reçus. Plusieurs pathologies sont caractérisées par des difficultés à mettre à jour ce comportement, notamment les pathologies liées à des compulsions et à la désinhibition comme la maladie de Parkinson ou les troubles obsessionnels compulsifs (TOCs).

Pour mesurer les activités corticales associées à cette fonction cognitive, différents outils peuvent être utilisés. Plusieurs études ont déjà été menées à l'aide de l'électroencéphalogramme (EEG) ou de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Notre choix s'est porté sur une technique non invasive et offrant une meilleure résolution temporelle : la spectroscopie proche infrarouge (fonctionnel Near InfraRed Spectroscopy). Elle analyse l'activité corticale via la mesure des modifications de la réponse hémodynamique (changement de concentration en hémoglobine oxygène et désoxygénée). Elle apparaît plus pertinente pour une appréciation de l'activité corticale en continu. De plus, pour des sujets implantés, la fNIRS permet de tenir compte de la présence d'électrodes profondes, ce qui est difficilement réalisable avec l'IRMf.

Cependant, à ce jour, aucune étude fNIRS n'a été menée autour de la flexibilité.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés, via l'outil fNIRS, aux activations corticales associées à une tâche de flexibilité : l'apprentissage par inversion (*Reversal Learning* - RLT). L'étude a été menée auprès de sujets sains via des apprentissages par inversion par récompenses (condition *reward*) et par punition (condition *punishment*). Les résultats obtenus permettent d'approfondir les études antérieures obtenues en IRMf et mettent en évidence une sensibilité hémisphérique dépendante de la condition.

Ainsi nous avons mis en évidence l'implication de l'hémisphère gauche en condition *reward*, caractérisée par une activation précoce du cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) gauche suivi de l'activation du gyrus frontal inférieur (IFG) gauche puis en condition *punishment*, l'implication du cortex orbitofrontal (OFC) et de l'hémisphère droit (r-DLPFC et r-IFG).

Ces travaux confirment l'utilisation de l'imagerie fNIRS dans les tâches d'apprentissage par inversion comme stratégie translationnelle, en particulier chez les sujets qui ne peuvent pas subir d'enregistrements IRMf.

De plus, ce travail de thèse, a permis aussi de développer et d'exploiter différentes pistes d'améliorations de l'outil fNIRS utilisé : un prototype développé au sein du laboratoire en vue d'une commercialisation future.

Mots clés : neuroimagerie fonctionnelle, spectroscopie proche infrarouge (NIRS), apprentissage par inversion (RLT), couplage neurovasculaire, récompense punition, cortex frontal.

Abstract

Daily behavior requires constant adaptation to our environment by taking into account a lot of information. This process may seem instinctive, but it is the result of elaborate and complex processing.

This cortical processing involves the frontal lobe and more particularly a cognitive function: behavioral flexibility. It requires quickly adjusted responses to modify established behavior. Several pathologies, characterized by impulsiveness and disinhibition, are characterized by difficulties in updating, as Parkinson's disease or obsessive-compulsive disorders (OCDs).

To measure cortical activities associated with this cognitive function various tools can be used. Several studies have already used electroencephalogram (EEG) or functional magnetic resonance imaging (fMRI). We focused on a non-invasive technique with better temporal resolution: near-infrared spectroscopy (fNIRS). It analyzes cortical activity by measuring changes in the hemodynamic response (change in oxygen and deoxygenated hemoglobin concentration). It appears more relevant to appreciate continuous cortical activity. Moreover, for implanted patients (as deep brain stimulation for OCD or PD patients), fNIRS can be used whereas these implanted subjects cannot be recorded in fMRI. To date, no one has studied flexibility using this fNIRS approach.

In this thesis, we used the fNIRS research tool prototype to analyze cortical activations associated with a flexibility task: reversal learning (RLT). The study enrolled healthy subjects and focused on RLT task associated with reward and punishment conditions. The results obtained allow us to confirm the previous fMRI results and highlight feedback-specific processing during RLTs. With the involvement of the left hemisphere under the reward-guided condition, characterized by early dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activation followed by involvement of the inferior frontal gyrus (IFG) and under the punishment condition, the involvement of the orbital frontal cortex (OFC) and right hemisphere (r-DLPFC and r-IFGC).

This work confirms the use of fNIRS imaging in reversal learning tasks as a translational strategy, particularly in subjects who cannot undergo fMRI recordings.

In addition, this thesis allows us to develop and propose different improvements for the fNIRS tool used to commercialize it.

Keywords: functional neuroimaging, fNIRS, reversal learning, neurovascular coupling, cognitive flexibility, reward, punishment, frontal cortex.

Table des matières

Remerciements	iii
Résumé	v
Abstract	vi
Avant-propos	1
Introduction	3
Première partie :Etat de l’Art.....	7
Chapitre 1 : Flexibilité comportementale et inhibition	9
1.1 Le lobe frontal	11
1.1.1 Cortex préfrontal (PFC)	11
1.1.1.1 Cortex Pre Frontal Dorso Latéral (DLPFC).....	12
1.1.1.2 Gyrus Frontal Inférieur (IFG)	13
1.1.1.3 Cortex orbitofrontal (OFC).....	14
1.1.1.4 Cortex Cingulaire Antérieur (CCA).....	15
1.1.2 Aire motrice supplémentaire (SMA).....	16
1.1.3 Ganglions de la base (GdB)	18
1.1.3.1 Noyau subthalamique (NST)	19
1.2 L’inhibition.....	21
1.2.1 Mécanismes mis en jeu	23
1.2.1.1 La voie directe.....	24
1.2.1.2 La voie indirecte	25
1.2.1.3 La voie hyperdirecte	25
1.2.1.4 Conclusion	26
1.3 Flexibilité Comportementale	27
1.3.1 Tâche de Reversal Learning	29
1.3.1.1 Complexité de la tâche	32
1.3.2 Structures associées.....	33
1.4 Exemple d’application clinique liée à la flexibilité.....	35
1.4.1 Troubles Obsessionnels Compulsifs	35
1.4.2 Epidémiologie	35

1.4.3	Génétique	36
1.4.1	Patterns corticaux associés	37
1.4.2	Traitements	39
1.4.2.1	Stimulation cérébrale profonde	40
Chapitre 2 : La réponse hémodynamique		43
2.1	Principe	43
2.2	Couplage neurovasculaire	47
2.3	Détails de la réponse hémodynamique	50
Chapitre 3 : Spectroscopie proche infrarouge		59
3.1	Rappel historique	59
3.2	Tâches d'acquisitions	60
3.3	Principe de physique	60
3.3.1	Loi de Beer-Lambert	61
3.4	Propriétés optiques	63
3.4.1	La tête : milieu hétérogène	63
3.4.2	Dispositif fNIRS	65
3.4.3	Fenêtre optique	66
3.4.3.1	Molécule d'hémoglobine (Hb)	67
3.4.4	Type de mesure	68
3.4.4.1	Système à onde continue (mode CW)	69
3.4.4.2	Système à résolution temporelle (mode pulsé)	69
3.4.4.3	Système résolue en fréquence	70
3.5	Dans la pratique expérimentale	70
3.5.1	Bruits et perturbations	73
3.5.1.1	Bruit instrumental	73
3.5.1.2	Erreurs expérimentales	74
3.5.1.3	Bruits physiologiques	75
3.5.1	Filtrage du signal	76
3.5.2	Pattern de réponse hémodynamique	77
3.5.2.1	Mesure de la réponse NIRS	79
3.5.2.2	Logiciel d'analyse	80
Chapitre 4 : Problématique et Objectifs		81

Deuxième partie : Etudes Expérimentales.....	85
Chapitre 5 : Matériels et Méthodes communs.....	89
5.1 Casque MEDELOPT®.....	89
5.1.1 Sources et détecteurs.....	90
5.2 Méthodologie développée.....	92
5.2.1 Configuration des optodes.....	93
5.2.2 Digitalisation.....	96
5.2.3 Acquisition.....	97
5.2.3.1 Installation du sujet.....	97
5.2.3.2 Configuration du logiciel.....	100
5.2.4 Pré-processing.....	103
5.2.5 Processing.....	103
5.2.6 Post processing.....	108
5.2.6.1 Identification des canaux pertinents.....	109
5.2.6.2 Identification des régions.....	109
5.2.6.3 Projection 3D.....	112
5.2.6.4 Moyennage par région.....	113
5.2.6.5 Normalisation.....	115
5.2.6.6 Moyennage sur la population.....	116
5.2.6.7 Paramètres calculés.....	117
5.2.7 Tests statistiques.....	121
Chapitre 6 : Contribution expérimentale.....	123
6.1 Résumé.....	123
6.1.1 Méthodes.....	123
6.1.2 Résultats.....	126
6.1.3 Discussion et conclusion.....	127
6.2 Article.....	129
Chapitre 7 : Innovation.....	169
7.1 Ligne des z.....	169
7.2 Précision et reproductibilité.....	170
7.3 Digitalisation des optodes.....	172
7.4 Logiciel.....	173
7.5 Optodes.....	175

7.6	Boîtier et carte électronique.....	176
7.7	Ergonomie du casque.....	178
7.8	Version V1.....	182
	Synthèse	183
8.1	Discussion Générale	184
8.2	Projet d'innovation	185
8.3	Limites rencontrées.....	186
8.4	Perspectives et conclusion	186
	Troisième partie : Annexes.....	189
	Annexe A - Résolution d'équation.....	191
	Annexe B - Tâche Signal Stop	193
	Annexe C - Echelle Y-BOCS.....	197
	Références bibliographiques	199
	Travaux	225

Table des illustrations

Figure 1 : Régions cérébrales spécifiques et communes aux trois processus exécutifs identifiées par Collette et Salmon, 2014.	10
Figure 2 : Vue latérale du lobe frontal et ses subdivisions (à droite).....	11
Figure 3 : Vue latérale du cortex préfrontal face externe (à gauche),.....	12
Figure 4 : Localisation du DLPFC	13
Figure 5 : Vue latérale du gyrus frontal inférieur gauche	14
Figure 6 : Localisation du cortex orbitofrontal	15
Figure 7 : Localisation du cortex cingulaire antérieur	16
Figure 8 : Localisation de l'aire motrice pré-supplémentaire.....	16
Figure 9 : Dessin représentant les ganglions de la base	18
Figure 10 : Les différents circuits impliquant les ganglions de la base selon Jahanshahi et al., (2015).....	19
Figure 11 : Subdivisions fonctionnelles du NST chez les primates selon Temel et al., (2005)	20
Figure 12 : Diagramme simplifié des différents types d'inhibition d'après Bari et Robins., (2013).....	22
Figure 13 : Substrats corticaux impliqués dans la réponse d'inhibition selon Chambers et al. (2009).	23
Figure 14 : Les différentes boucles cortico-striato-thalamique impliquées par les ganglions de la base d'après Kibleur, (2016).	24
Figure 15 : Représentation d'une tâche de Reversal Learning de 2 choix, selon D'Cruz et al. (2011)	30
Figure 16 : Labellisation des réponses en RLT.....	31
Figure 17 : Boucle Cortico-Striato-Thalamo Cortical d'après Karas et al., (2019).....	33
Figure 18 : Illustration schématique des différentes composantes des voies cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) d'après Milad et al. (2012).....	34
Figure 19 : Déséquilibre dans les boucles motrices directes et indirectes d'après Karas et al (2019)	38
Figure 20 : Théories de l'implication d'un PFC dysfonctionnel conduisant aux symptômes TOCs d'après Ahmari et Rauch (2021).....	38
Figure 21 : Schéma du principe de la stimulation cérébrale profonde.....	40

Figure 22 : Différentes méthodes de neuroimagerie non invasives	44
Figure 23 : Evolution du niveau d'oxygène du tissu neuronale pendant et après l'activation neurale selon (Mahmoudzadeh, 2011).	48
Figure 24 : L'unité neurovasculaire et sa relation avec son environnement proche.	49
Figure 25 : Balloon Model d'après Buxton, (2012).....	51
Figure 26 : Pattern de la réponse typique d'hémodynamique en NIRS, d'après Mandrick, (2013)	52
Figure 27 : Différentes formes de propagation de la lumière à surface d'un dioptre.....	60
Figure 28 : Schéma des différentes couches autour de l'encéphale humain	64
Figure 29 : Trajet optique moyen détecté par le système NIRS.....	65
Figure 30 : Fenêtre optique en NIRS selon Mandrick, (2013).....	66
Figure 31 : Structure de l'hémoglobine.	68
Figure 32 : Types de mesure en NIRS par Bakker et al. (2012) modifié à partir de Pellicer et Bravo (2011)	69
Figure 33 : Densité spectrale de puissance des bruits physiologiques en NIRS.	76
Figure 34 : Exemple de signaux fNIRS bruts et filtrés	77
Figure 35 : Patterns d'oxygénation cérébrale en NIRS.....	78
Figure 36 : Cycle des évènements liés à notre paradigme	82
Figure 37 : Schéma du système MEDELOPT® V-1	90
Figure 38 : MEDELOPT® V-1	91
Figure 39 : Organigramme des tâches mises en œuvre lors d'une acquisition	92
Figure 40 : Exemple de carte de sensibilité développé pour notre tâche de Reversal Learning	94
Figure 41 : Positionnement « idéal » des électrodes avec le modèle C (à gauche) par rapport au système EEG 10-10 (à droite)	95
Figure 42 : Etape de digitalisation.....	96
Figure 43 : Casque MEDELOPT® dans le détail	98
Figure 44 : Exemple de résultats, lors d'une tâche de potentiels évoqués, en absence de filet Surgifix©.....	99
Figure 45 : Exemple de résultats, pour la même tâche de potentiels évoqués avec l'utilisation d'un filet Surgifix©.....	99
Figure 46 : Cape associée au casque MEDELOPT®	100
Figure 47 : Copie d'écran du logiciel ELOPT concernant la vérification des capteurs fNIRS.	101

Figure 48 : Copie d'écran du logiciel ELOPT concernant la vérification des capteurs fNIRS en présence de la cape opaque.	101
Figure 49 : Copie écran du logiciel ELOPT lors de la calibration des sources.	102
Figure 50 : Copie écran du logiciel après calibration.....	102
Figure 51 : Différentes étapes de l'analyse sous HomER2	106
Figure 52 : Visuel des différentes étapes d'HomER2 pour calculer la réponse HRF de la stimulation de type N au sein du bloc 1	107
Figure 53 : Principe du calcul du point de virtuel composant un canal	109
Figure 54 : Exemple de résultats de projection des canaux et des aires corticales associées	110
Figure 55 : Localisation de nos régions d'intérêts	112
Figure 56 : Copie d'écran du logiciel AtlasViewer après interpolation afin de projeter les concentrations HbO mesurées pour chaque canal.....	113
Figure 57 : Etape de moyennage par région.....	114
Figure 58 : Etape de normalisation au sein d'un même sujet	116
Figure 59 : Etape de grand moyennage pour HbO tous sujets confondus	116
Figure 60 : Caractérisation et mesure d'un pattern d'activation pour la période t_{0-10}	119
Figure 61 : Différentes étapes de traitement du signal hémodynamique	120
Figure 62 : Principe du Boxplot « boîte à moustaches ».....	122
Figure 63 : Reversal-learning task	125
Figure 64 : Version V-1 de MEDELOPT®	170
Figure 65 : Système international EEG	171
Figure 66 : Impression 3D de la version V1 de MEDELOPT®	171
Figure 67 : Evolution du système d'identification des optodes	173
Figure 68 : Problèmes liés aux sources en contact direct avec la peau du sujet.	176
Figure 69 : Evolution du boîtier d'acquisition ©R&D2.....	177
Figure 70 : Evolution de la carte électronique ©BLUEGRIOT	177
Figure 71 : Propositions de modèles V1 par ©OCCO	178
Figure 72 : MEDELOPT® V1 ©Seenel-Imaging TM.....	182
Figure 73 : Illustration du paradigme "Stop Signal" selon Boehler et al. (2010).....	193
Figure 74 : La Tâche de Stop Signal selon Yamaguchi et al., (2012) et d'après Evans et Hampson, (2015).....	194
Figure 75 : Aperçu de l'Y-BOCS.....	197

Table des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des avantages et inconvénients des différentes techniques de neuroimagerie d’après Wallois et al., (2012)	46
Tableau 2 : Propriétés optiques des différents tissus pour le modèle de tête AtlasViewer développé par Aasted et al., (2015).....	64
Tableau 3 : Aires corticales associées avec la configuration d’optodes développée pour notre tâche RLT	111
Tableau 4 : Périodes utilisées en analyse statistique	117
Tableau 5 : Liste partielle des améliorations demandées pour ELOPT	174
Tableau 6 : Document de travail pour évaluer les modèles de casques	180

Liste des abréviations

i.e. : c'est-à-dire

e.g. : par exemple

A.

AAD	Acide Arachidonique
ANOVA	Analyse of Variance (<i>Analyse de la variance</i>)
ANR	Agence Nationale de la Recherche
AUC	Area Under Curve (<i>Aire sous la courbe</i>)

B.

BOLD	Blood-Oxygen-Level Dependent (<i>Signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin</i>)
-------------	--

C.

Ca²⁺	Ion Calcium
CBF	Débit sanguin
CBV	Volume sanguin
CCA	Cortex Cingulaire Antérieure
CE	Conformité Européenne
CMRO₂	Consommation locale en oxygène
ΔCMRO₂	Taux métabolique cérébral en oxygène
ΔCMRGluc	Taux métabolique cérébral en glucose
COF	Cortex OrbitoFrontal
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSTC	Circuit Cortico-Striato-Thalamo-Corticale
CW	Onde continue

D.

DA	Dopamine
DLPFC	Cortex Préfrontal Dorso Latéral (<i>r</i> : right / <i>l</i> : left)
DPF	Differential Pathlength Factor (<i>facteur correcteur de trajet différentiel</i>)
DBS	Deep Brain Stimulation (<i>Stimulation Cérébrale Profonde</i>)
dPM	Cortex Prémoteur dorsal
DSM-V	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5 ^{ème} Edition

E.**EEG** Electroencéphalographie**F.****FDA** Food and Drug Administration**fTCD** Ecographie Doppler Transcrânienne fonctionnelle**G.****GdB** Ganglions de la Base**GPe** Ganglions Pallidus externe**GPI** Ganglions Pallidus interne**H.****Hb** Hémoglobine**HbO / HbO₂** Oxyhémoglobine ou hémoglobine oxygénée**[HbO₂]** Concentration d'oxyhémoglobine**Δ[HbO₂]** Variation de concentration en oxyhémoglobine**HbR / HHb** Désoxyhémoglobine ou hémoglobine réduite**Δ[HHb]** Variation de concentration en désoxyhémoglobine**HbT** Hémoglobine totale**HRF** Réponse hémodynamique fonctionnelle**I.****IFG** Gyrus Frontal Inférieur (*r* : right / *l* : left)**IRMf** Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle**L.****LED** Light Emitting Diode**LPFC** Cortex Préfrontal Latéral**K.****K⁺** Ion Potassium**M.****M1** Cortex moteur primaire**MEG** Magnétoencéphalographie**MNI** Institut Neurologique de Montréal**N.****NIRS/fNIRS** Near InfraRed Spectroscopie (*Spectroscopie proche infrarouge*)**NST** Noyau subthalamique

NVC	Couplage neurovasculaire
O.	
OD	Densité optique
OFC	Cortex orbitofrontal (<i>r</i> : right / <i>l</i> : left)
P.	
PCA	Analyse en Composantes Principales
PFC	Cortex préfrontal (<i>r</i> : right / <i>l</i> : left)
PD	Maladie de Parkinson
R.	
RLT	Reversal Learning tâche
ROI	Région d'intérêt
S.	
SMA	Aire Motrice Supplémentaire
Smean	Valeurs moyennes de l'échantillon
Slope	Pente
SNc	Substance Noire compacte
SNr	Substance noire réticulée
S-R	Stimulus - Réponse
SSD	Délai d'apparition du Signal Stop
SSRT	Temps Réaction Signal Stop
ST_SR	Stop Trials Réussi
UST_SR	Stop Trials non réussi
SST	Tâche Stop Signal
T.	
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TMS	Stimulation Transcrânienne Magnétique
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs
U.	
UA	Unité Arbitraires
V.	
VAmc	Ventralis Anterior pars magnocellularis
VLPFC	Cortex Ventro Latéral Préfrontal
Y.	
Y-BOCS	Echelle Yale Brown Obsessive Compulsive

%	Pourcentage
α	Coefficient d'absorption (d'extinction ou d'atténuation) d'un chromophore ($\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) (alpha)
$\alpha(\lambda)$	Coefficient d'atténuation globale de la lumière due à l'absorption et à la diffusion par le ou les chromophore(s) ($\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) à une longueur d'onde spécifique.
c	Concentration de chromophore (μM)
Δc	Variation de concentration (μM)
Cm	Centimètre
DPF	Facteur de correction de la distance (sans unité)
I	Intensité de la lumière incidente (mW)
Hz	Hertz
kHz	KiloHertz
L	Longueur du trajet optique – distance inter-optode (cm)
λ	Longueur d'onde (nm) (lambda)
MHz	MégaHertz
min	Minutes
mm	Millimètre
nm	Nanomètre
n	Nombre de sujets composant l'échantillon
OD	Densité optique (mW)
ΔOD	Variation de densité optique (mW)
$S(\lambda)$	Atténuation due au milieu en général et au phénomène de diffusion des photons dans un milieu dispersif
s/sec	Secondes
μs	Microsecondes
W	Watts

Avant-propos

Les figures ci-après, et notamment celles de la première partie, sont la propriété de leurs auteurs et sont accompagnées de leur légende d'origine ou traduction.

Introduction

L'être humain doit être capable de s'adapter aux changements de son environnement. Cette adaptation doit être la plus rapide possible et repose sur l'inhibition volontaire d'un comportement ou sur la modification d'un comportement établi.

Cette flexibilité neuronale est une fonction cognitive complexe qui fait intervenir diverses sous-structures corticales incluant notamment le gyrus frontal inférieur (IFG), le cortex orbitofrontal (OFC), le cortex cingulaire antérieur (CCA) ou encore le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC). Plusieurs études ont été menées pour identifier toutes les structures clés et leurs interactions. La tâche couramment utilisée est celle de *reversal learning* (RLT), mais les paradigmes mobilisés sont multiples et parfois déséquilibrés en termes de feedback lors de l'analyse de l'effet d'un apprentissage inversé par punition ou par récompense.

Cet intérêt pour la flexibilité peut s'expliquer par la multitude de pathologies caractérisées par des impulsions ou des désinhibitions (maladie de Parkinson, TOC, addiction, ...), et qui sont associées avec des troubles dans les processus d'apprentissage par inversion.

Divers traitements ont alors été développés pour ces pathologies. Récemment une nouvelle technique a été développée pour les sujets médicamenteux résistants : la stimulation cérébrale profonde (DBS). Cela consiste à implanter une électrode de stimulation dans une sous-structure centrale, généralement le noyau subthalamique (NST), au niveau des ganglions de la base afin d'agir sur les voies directes/indirectes associées à la génération/inhibition du mouvement.

Cependant la présence d'électrodes profondes rend l'analyse des effets de la DBS par IRMf difficile mais aussi dans d'autres cas (par exemple, les sujets avec des stimulateurs cardiaques, souffrant de claustrophobie ou d'autres contre-indications).

Pour pallier cela, nous proposons ici d'utiliser l'imagerie par spectroscopie proche infrarouge (fNIRS). Cet outil non-invasif est utilisable dans l'environnement naturel des sujets (adultes et enfants) et permet d'analyser les activations corticales. Celles-ci sont associées à un couplage neurovasculaire provoquant des changements hémodynamiques et des modifications des propriétés optiques des tissus corticaux qui sont mesurables par fNIRS. De plus, l'outil fNIRS propose une meilleure résolution temporelle, par rapport à l'IRMf.

L'idée est donc de mesurer les changements de concentrations en hémoglobine oxygénée (HbO) et désoxygénée (HbR) induits lors d'une tâche de RLT.

A ce jour, aucune étude RLT n'a été menée avec l'outil fNIRS. Nous avons donc fait le choix de nous appuyer sur les récentes études en RLT et IRMf pour construire notre paradigme. Nous avons ainsi suivi les recommandations de Xue et al., (2013), en mesurant l'impact d'un apprentissage inversé par punition (*punishment*) et par récompense (*reward*), où les feedbacks utilisés seront de magnitudes équivalentes. L'intérêt est de voir comment ces deux conditions peuvent moduler les activations corticales.

En effet, un certain nombre d'études ont rapporté des mécanismes distincts sous-jacents à l'apprentissage à partir de rétroactions positives et négatives (*Cools et al., 2006 ; Cools et al., 2009 ; Franck et al., 2004*). La récompense et la punition représentent deux motivations majeures dans l'apprentissage et l'adaptation des comportements. Cependant, la façon dont la récompense et la punition peuvent moduler l'apprentissage inversé a été moins fréquemment examinée (*Xue et al., 2013*).

Plusieurs études RLT ont rapporté une asymétrie dans les régions activées, avec une implication de l'hémisphère orbitofrontal gauche lors de la condition récompense (*O'Doherty et al., 2003 ; O'Doherty et al., 2004 ; Remijnse et al., 2005*), tandis que les régions de l'hémisphère frontal droit (r-OFC : *O'Doherty et al., 2001*; r-DLPFC : *Xue et al., 2013*) ont montré une plus grande sensibilité à la punition. Des études sur d'autres tâches cognitives, autres que la RLT, ont rapporté une latéralisation frontale en fonction de la valence du feedback, dans laquelle la condition récompense était latéralisée aux régions frontales gauches (*Tak et al., 2011 ; Sobotka et al., 1992 ; Xue et al., 2009*) et la condition punition à l'hémisphère frontal droit.

Nous avons donc formulé diverses hypothèses en fonctions des travaux disponibles . L'idée est de voir si les résultats obtenus sont reproductibles en fNIRS et s'ils peuvent être approfondis. Avant de pouvoir proposer ce protocole auprès de patients implantés, nous avons décidé de mener une étude préliminaire auprès de sujets sains.

L'objectif de ce travail a donc été d'étudier les caractéristiques de la flexibilité au travers d'une tâche de RLT via des feedbacks de récompense et de punition. Sachant que les structures impliquées dans le *reversal learning* sont généralement l'IFG, le DLPFC et l'OFC nous avons ciblé ces structures analysables par fNIRS, contrairement au cortex cingulaire antérieur qui est trop profond.

Notre hypothèse de départ était que l'apprentissage par inversion induirait des activations hémisphériques différentes en fonction d'un apprentissage par punition (*e.g.* condition

punishment) ou par récompense (*e.g.* condition reward). Plus précisément, en fonction de la valence du feedback, nous avons supposé une activation hémisphérique gauche en condition *reward* et une activation hémisphérique droite en condition *punishment*.

Ainsi les sujets sains ont été invités à effectuer une tâche de *reversal learning*, proposant deux types de feedback (condition *punishment* (-100\$) et condition *reward* (+100\$)), permettant d'activer les structures clefs identifiées et d'analyser l'activité hémodynamique associée.

Le second objectif de cette thèse fut de participer à « l'industrialisation » du prototype fNIRS utilisé lors de cette étude et développé au sein du laboratoire. Au travers de ces acquisitions, différentes pistes d'améliorations ont été développées pour permettre la commercialisation de cet outil. Nous avons en outre développé une méthodologie transposable reposant sur l'acquisition et le pré-traitement des signaux fNIRS.

Première partie :

Etat de l'Art

Chapitre 1 : Flexibilité comportementale et inhibition

Dans cette partie nous introduirons le contexte, les différentes notions clefs et principes liés à l'inhibition et à la flexibilité comportementale, sur lesquels nous ne reviendrons pas dans les chapitres suivants.

Les fonctions exécutives englobent les processus cognitifs qui permettent de s'adapter aux changements. Elles permettent ainsi aussi bien de prendre une décision, d'initier, de planifier une action, d'exécuter une décision, d'exploiter des informations ou encore d'inhiber des réponses prédominantes (*Collette et Salmon, 2014*).

Miyake et al. identifient trois fonctions exécutives essentielles au contrôle cognitif (*Miyake et al., 2000*) :

- La flexibilité : capacité à s'adapter aux changements de son environnement c'est-à-dire changer de tâche ou de stratégie mentale et à passer d'une opération cognitive à une autre (*Collette et al., 2006*)
- La mise à jour en mémoire : modification du contenu de la mémoire de travail sur la base de nouvelles informations entrantes (*Miyake et al., 2000*)
- L'inhibition : suppression délibérée des cognitions et des actions dominantes, automatiques ou prépondérantes (*Miyake et al., 2000*).

Dès 1938, le lobe frontal a été défini comme une structure liée à ces différents processus exécutifs (*Holmes, 1938 ; Luria, 1969 ; Miller et Cohen, 2001*). L'existence de processus généraux, liés au lobe frontal et communs aux fonctions exécutives, nécessite aussi le soutien externe d'un réseau antéropostérieur plus largement distribué (*Collette et al., 2004*). Collette et Salmon ont ainsi mis en évidence l'activité corticale, dans ce réseau antéropostérieur, associée à chaque fonction exécutive (**Figure 1**). Ainsi, le processus de mise à jour fait spécifiquement intervenir la région frontopolaire gauche (**Figure 1-A**). Le processus de flexibilité est quant à lui associé spécifiquement au sillon intrapariétal gauche (**Figure 1-C**). Enfin, le processus d'inhibition met en jeu les régions orbitofrontales et le gyrus frontal moyen/supérieur droit (**Figure 1-B**). D'autres régions sont quant à elles identifiées comme communes aux trois processus : les régions pariétales (sillon intrapariétal droit et gyrus pariétal supérieur gauche) (**Figure 1-D**) et dans une moindre mesure les régions frontales moyennes et inférieures gauches.

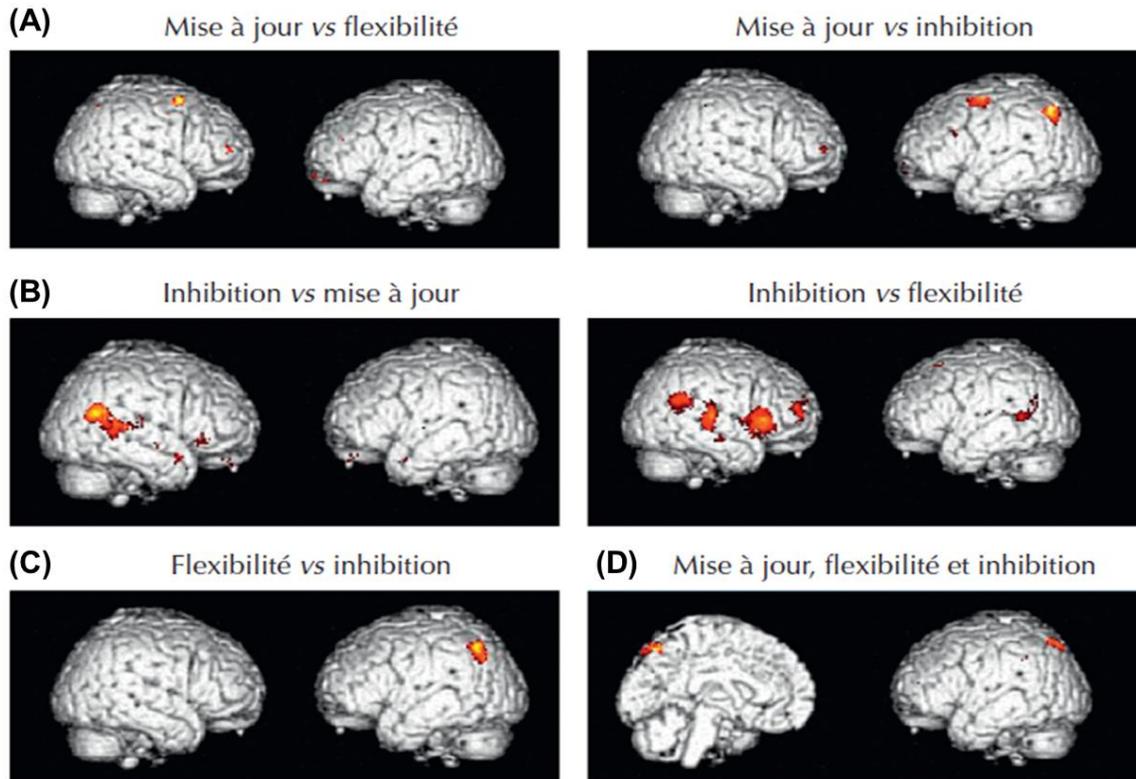


Figure 1 : Régions cérébrales spécifiques et communes aux trois processus exécutifs identifiées par Collette et Salmon, 2014. Région antéropostérieures spécifiques aux processus de (A) : mise à jour, (B) : d'inhibition, et (C) de flexibilité. (D) Régions pariétales communes aux trois processus.

1.1 Le lobe frontal

Nous avons vu que le lobe frontal est un élément commun aux fonctions exécutives. Avant de détailler les spécificités de l'inhibition et de la flexibilité, nous allons nous attarder sur les structures composant le lobe frontal.

Le lobe frontal est situé dans la partie antérieure du cerveau (**Figure 2**) et est séparé du lobe pariétal par la scissure de Rolando (sillon central) et par la scissure de Sylvius (sillon latéral, au niveau du gyrus frontal inférieur du lobe temporal). Il est considéré comme le siège anatomo-fonctionnel des fonctions exécutives.

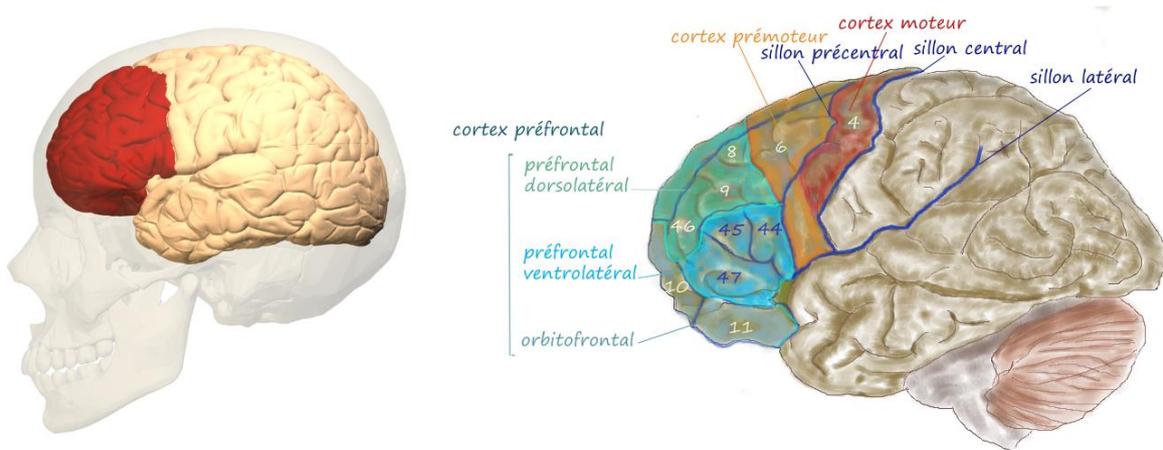


Figure 2 : Vue latérale du lobe frontal et ses subdivisions (à droite)
 Les numéros indiqués sur la vue de droite correspondent aux délimitations des aires de Brodmann.
 Source : ©Database Center for Life Science et dessin selon Pancrat

Le lobe frontal se décompose en trois grandes structures :

- Cortex préfrontal
- Cortex prémoteur
- Cortex moteur, structure postérieure située en avant du sillon central

L'activation de ces structures dépend des relations qu'elles entretiennent avec les autres structures sous-corticales.

1.1.1 Cortex préfrontal (PFC)

Il est situé en avant du lobe frontal (**Figure 3**). Les dernières découvertes en neurosciences cognitives convergent vers l'implication de différentes régions du cortex préfrontal (PFC) (Ridderinkhof et al., 2004) dans la circulation des informations. Le cortex préfrontal a donc

pour rôle d'intégrer différentes données (environnementales, internes, événements passés...) afin d'adapter ou d'actualiser le plan d'action (Boujon et Lemoine, 2002).

Gil (2014) le qualifie « *d'interface entre les émotions et la cognition* ». Le PFC est donc un régisseur central associé à plusieurs processus (Baddeley, 1998) tel que les processus mnésiques via l'intermédiaire du système limbique et les processus attentionnels, via le thalamus (Gil, 2014).

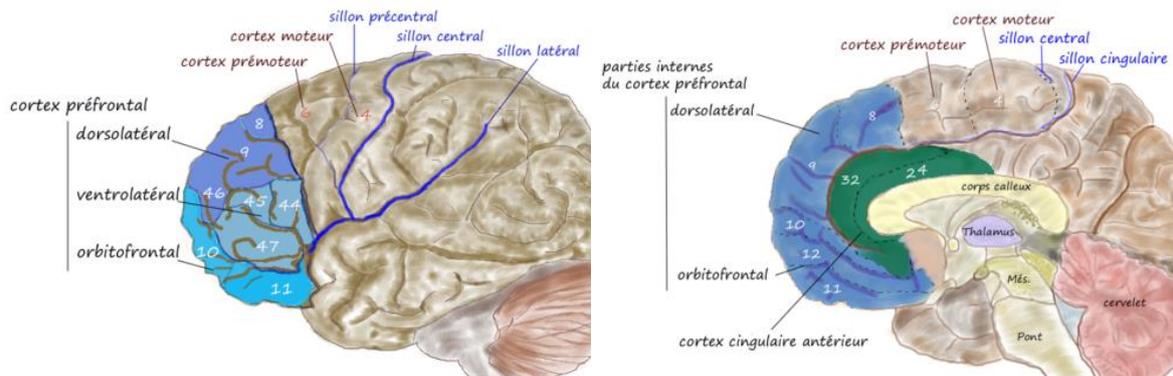


Figure 3 : Vue latérale du cortex préfrontal face externe (à gauche), et vue médiale (à droite) de l'hémisphère gauche
Les numéros indiqués correspondent aux délimitations des aires de Brodmann.

Source : Dessins selon Pancrat (Wikipédia)

Il se compose de quatre structures-clefs :

- Cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC)
- Cortex ventrolatéral préfrontal (VLPFC)
- Cortex orbitofrontal (OFC)
- Cortex frontal médial, composé, entre autres, du cortex cingulaire antérieure (CCA)

Toutes ces structures sont interconnectées. Le DLPFC est notamment interconnecté avec la partie dorsocaudale et rostrale du CCA, tandis que la partie ventrale du CCA est notamment interconnectée avec la partie ventrale de l'OFC.

Ce système interconnecté avec des projections répandues vers et depuis la plupart des autres régions corticales, font du PFC une structure idéalement située dans le contrôle de tous les aspects du comportement.

1.1.1.1 Cortex Pre Frontal Dorso Latéral (DLPFC)

Le DLPFC se situe au niveau du gyrus frontal moyen (aire de Brodmann 9 et 46) (Sanchez et al., 2009) (Figure 3-A et Figure 4).

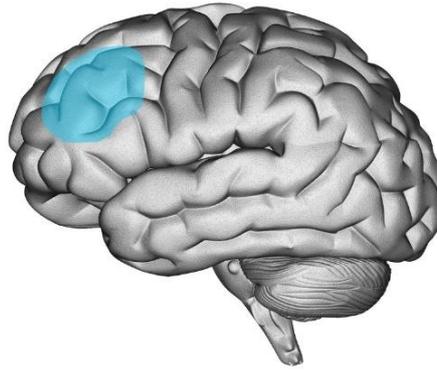


Figure 4 : Localisation du DLPFC

Source : Research Institute Brainclinics ©

Les études IRMf ont confirmé des changements dans l'activation du DLPFC et du cortex pariétal lors de tâches cognitives (*Maltby et al., 2005 ; Saxena et al., 1998*).

De plus, des lésions du DLPFC entraînent des difficultés à traiter l'information temporelle et par conséquent nuisent à la bonne exécution des comportements orientés vers un but précis. Par conséquent, le DLPFC joue un rôle dans l'adaptation des changements environnementaux et dans le contrôle des réponses comportementales (*Dubois et al., 1994*).

Le DLPFC est impliqué dans les processus d'inhibition mis en jeu lors des tâches de Stop Signal (SST) ou Go-No Go.

Lors des études concernant la flexibilité, via la tâche RLT explicitée en **1.3.1**, l'implication du DLPFC a été aussi observée (*Remijnse et al., 2005 ; Ghahremani et al., 2010*). Cette implication explique comment une diminution de l'activité DLPFC chez les sujets souffrant de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) engendre une difficulté à maîtriser les comportements compulsifs (*Aouizerate et al., 2004*).

1.1.1.2 Gyrus Frontal Inférieur (IFG)

L'IFG se situe dans le lobe frontal, au niveau de la face latérale et au-dessous du sillon frontal inférieur (aire de Brodmann 44, 45 (**Figure 3-A** et **Figure 5**) (*Asplund et al., 2010*). Il est composé aussi du cortex ventrolatéral préfrontal (VLPFC) (*Barredo et al., 2016*). De nombreuses fonctions lui sont associées. Concernant la flexibilité, son implication a été rapportée dans des études RLT (*Cools et al., 2002 ; Nagahama et al., 2001*) où est observé un changement d'activité lors de la « *final reversal error* », c'est-à-dire lors de la dernière réponse erronée celle où les sujets cessent d'utiliser une réponse, précédemment pertinente, pour donner la réponse désormais pertinente (*Cools et al., 2002*).

thalamus, dont il reçoit les projections, il est considéré comme étant une partie intégrante du système limbique.

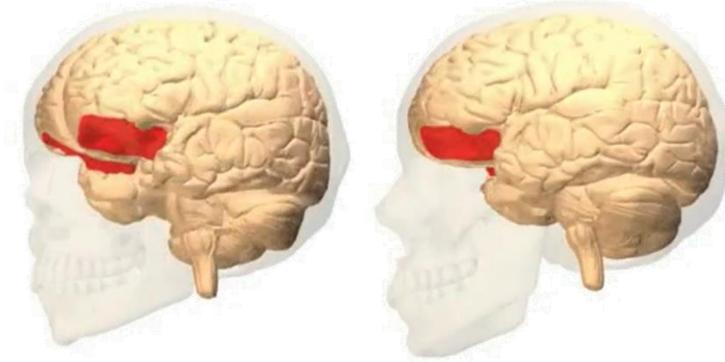


Figure 6 : Localisation du cortex orbitofrontal

Source : ©Database Center for Life Science

Des études autour de la tâche RLT ont aussi rapporté l'implication de plusieurs réseaux frontaux.

Parmi les réseaux mis en jeu lors de cette « adaptation » au nouveau contexte environnemental, on retrouve : le cortex préfrontal latéral (LPFC) (*Budhani et al., 2007 ; Cools et al., 2002 ; Ghahremani et al., 2010*), et le cortex orbitofrontal (OFC) (*Chamberlain et al., 2008 ; Ghahremani et al., 2010 ; Hampshire et Owen, 2006 ; Hampshire et al., 2008 ; O'Doherty et al., 2001*).

L'implication de l'OFC dans les processus d'inhibition a aussi été confirmée par des études lésionnelles (*Eagle et al., 2008*).

1.1.1.4 Cortex Cingulaire Antérieur (CCA)

Parmi les structures impliquées dans la tâche RLT d'autres régions extérieures au cortex préfrontal ont été identifiées telles que le cortex cingulaire antérieur (aire de Brodmann 24, 25, 32 et 33) (**Figure 7**) (*Jumah et Dossani, 2020*).

Ce dernier fait partie du cortex cingulaire, situé en face médiane des hémisphères, et forme une « ceinture » [du latin *cingulum*] au-dessus du corps calleux. Il est encadré par le sillon cingulaire, qui le sépare du gyrus frontal supérieur, et par le sillon sous-pariétal. Le CCA se subdivise en deux parties : l'une dorsale et l'autre ventrale.

Il est connu comme jouant un rôle dans les fonctions autonomes et dans les fonctions cognitives, telles que la prise de décision ou l'anticipation de la récompense (*Bush et al., 2002*) ou dans la

flexibilité lors de tâches de RLT (*Chudasama et al., 2013 ; Kawai et al., 2015, Izquierdo et al., 2017*).

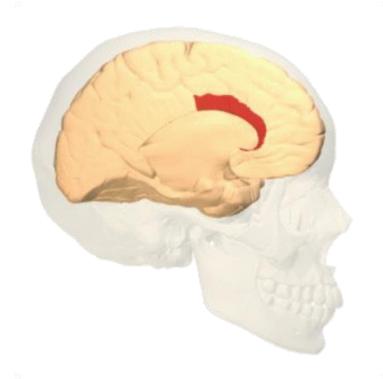


Figure 7 : Localisation du cortex cingulaire antérieur

Source : ©Database Center for Life Science

1.1.2 Aire motrice supplémentaire (SMA)

Le PFC n'a pas de connexions directes avec le cortex moteur primaire, mais via ses connexions avec le cortex prémoteur qui est relié au cortex moteur.

Située au niveau du cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire est localisée dans la partie médiale du cortex préfrontal (aire de Brodmann 6) (*Stein, 2017*), et rostralement (*i.e.* en avant) du cortex moteur (**Figure 8**).

Par sa localisation, l'aire motrice supplémentaire va permettre une programmation motrice plus fine. Elle joue un rôle important dans la coordination (*Brinkman, 1981*). Elle est aussi bien activée lors de la réalisation d'un mouvement que lors de la réalisation mentale du mouvement (*Maruno et al., 2000*).

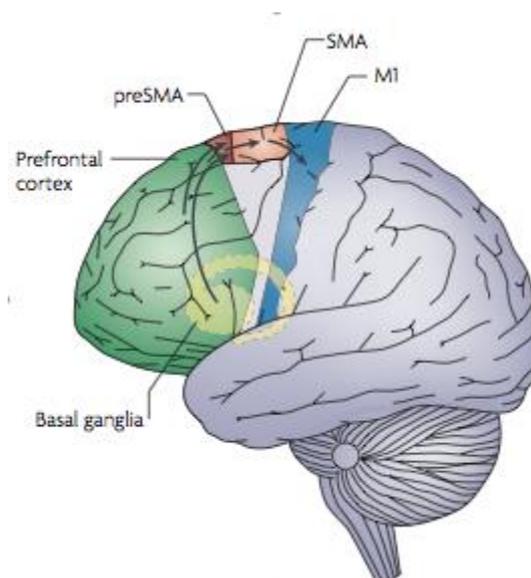


Figure 8 : Localisation de l'aire motrice pré-supplémentaire

Les aires corticales principales impliquées dans les actions volontaires selon Mahdi et al., 2011

Son interaction avec l'IFG droit, lors d'une réponse inhibitrice, est visible dans les bandes de fréquence gamma (>70 Hz) et bêta (8,5 – 12 Hz) (Swann *et al.*, 2012).

Concernant les tâches d'inhibition (Go/No-Go), l'étude d'Obeso *et al.* en 2013 permet d'identifier la contribution du pré-SMA en parallèle de celle de l'IFG et suggère que le réseau d'inhibition nécessite leur contribution intacte pour fonctionner avec succès. Leur participation serait due au fait que chacun joue un rôle distinct et crucial dans la réponse d'inhibition (Aron *et al.*, 2007 ; Mostofsky *et Simmonds*, 2008 ; Chen *et al.*, 2010 ; Obeso *et al.*, 2013). Plus précisément, le pré-SMA joue un rôle de frein dans l'inhibition motrice (Sharp *et al.*, 2010).

La plupart des aires du cortex latéral préfrontal projette vers le SMA, via les Ganglions de la Base (GdB), et vers le thalamus (Strick *et al.*, 1995).

1.1.3 Ganglions de la base (GdB)

Les ganglions de la base, ou les noyaux gris centraux, sont un élément clef dans la production et la suppression d'une action motrice. Ils se composent de noyaux interconnectés (**Figure 9**) :

- Striatum, composé du putamen et du noyau caudé
- Pallidum, composé du *Globus pallidus* interne (GPi) et externe (GPe)
- Noyau subthalamique (NST)
- Substance noire compacte (SNc) et réticulée (SNr)

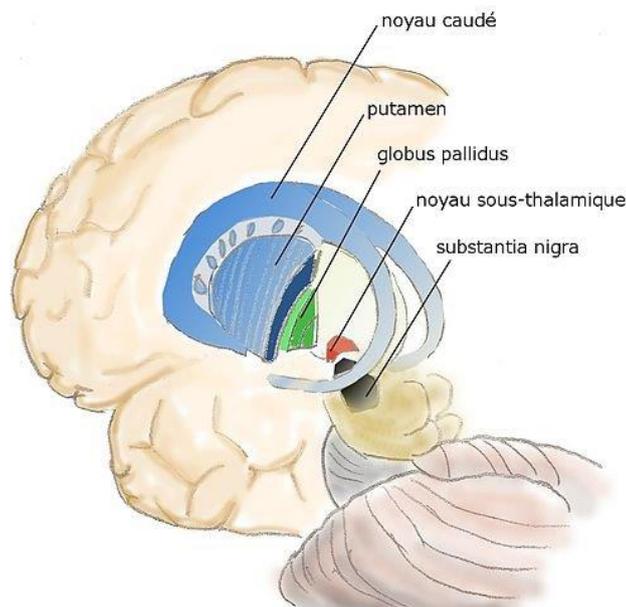


Figure 9 : Dessin représentant les ganglions de la base

Source : Pancrat (Wikipédia)

Le rôle des GdB est d'intégrer les différentes entrées provenant du cortex afin de sélectionner les programmes moteurs et/ou cognitifs adéquats. Les GdB sont ainsi impliqués dans différents circuits afin de contrôler les différents aspects de l'information (**Figure 10**) (Jahanshahi et al., 2015).

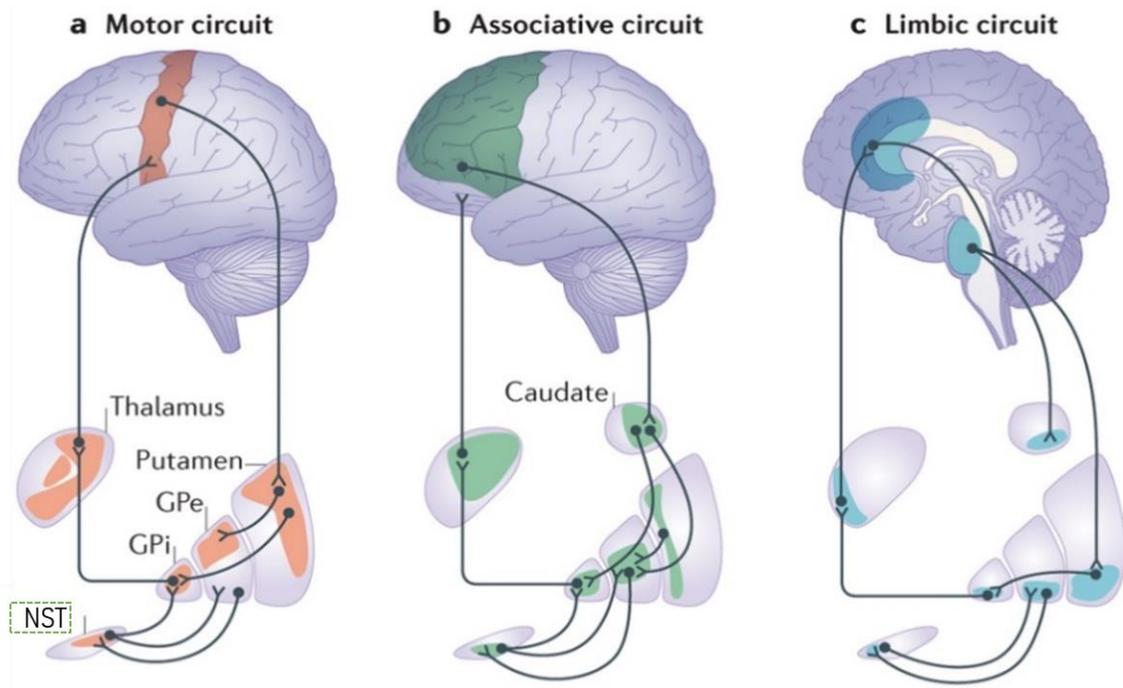


Figure 10 : Les différents circuits impliquant les ganglions de la base selon Jahanshahi et al., (2015)

Au sein du circuit moteur, les GdB mettent en jeu un ensemble de structures et de réseaux corticaux. Les récentes études en neuroimagerie, neuropsychologie et neurophysiologie convergent vers l'existence d'un modèle des fonctions des GdB incluant les réponses inhibitrices (Mink, 1996 ; Aron et al., 2007 ; Eagle et al., 2008 ; Isoda et Hikosaka, 2008).

Le point d'entrée est le striatum qui reçoit des informations depuis le cortex (Albin et al., 1989). Il envoie ensuite les informations vers des structures de sorties, c'est-à-dire le Globus Pallidus *pars* Interna (GPi) et la Substantia Nigra *pars* Reticula (SNr) soit par une voie directe ou indirecte. Ces deux voies jouent un rôle différent dans le contrôle cortical.

1.1.3.1 Noyau subthalamique (NST)

C'est un noyau biconvexe d'environ 200 mm³ localisé dans la portion caudale du diencephale, en avant et au-dessus de la substance noire (Figure 11) (Hamani et al., 2004).

L'implication du noyau subthalamique (NST) a été souvent étudiée. En 2013, Alegre et al., ont pu conclure à l'implication du NST dans l'inhibition motrice. En effet, lors de la tâche SST (*Annexe B*), les essais STOP réussis (inhibition) ont été associés à une baisse de l'activité bêta du NST, sans augmentation tardive et à la suppression de l'activité gamma du NST. En effet,

en cas d'exécution motrice (inhibition échouée), les essais sont alors associés à une baisse de l'activité bêta du NST, suivie d'une augmentation tardive et d'une augmentation de l'activité gamma (Alegre et al., 2013).

Le NST est donc impliqué dans l'inhibition d'une réponse. Il est considéré comme l'un des principaux régulateurs de la fonction motrice (Temel et al., 2005). Néanmoins, il est aussi cliniquement impliqué dans les fonctions associatives et limbiques. Par conséquent, le NST est aussi anatomiquement un élément central au sein des circuits associatifs et limbiques des ganglions de la base-thalamo-cortical (**Figure 11**) et est fonctionnellement un puissant régulateur de ces deux voies (Temel et al., 2005).



Figure 11 : Subdivisions fonctionnelles du NST chez les primates selon Temel et al., (2005)

Le NST a anatomiquement trois subdivisions : la partie somato-motrice située en dorsolatérale (bleu), la partie associative ventromédiale (vert) et la partie limbique en extrémité médiale (rouge).

1.2 L'inhibition

Historiquement, les premiers modèles de l'inhibition, d'un point de vue psychologique, ont été décrits par Sigmund Freud au 20^{ème} siècle dans son étude de 1926 *Inhibition, symptôme et angoisse* (Freud et al., 1926).

Dès 2004, Aron et al., identifient l'inhibition comme « *la suppression de réponses inappropriées, prématurées, incorrectes* » suite au changement du contexte environnemental (Aron et al., 2004 ; Burle et al., 2004).

MacLeod précisera le phénomène d'*inhibition cognitive* en ajoutant la notion d'*intention*, ce qui élargit les diverses formes d'inhibition possibles. Ainsi l'inhibition est : « *le fait de stopper un processus mental ou un comportement, en entier ou en partie, de manière intentionnelle ou non par opposition d'un comportement manifeste* » (MacLeod, 2007).

Pour Altemeier, l'inhibition est la fonction exécutive centrale à partir de laquelle vont se développer les autres fonctions exécutives (Altemeier et al., 2008).

La relation entre les processus d'inhibition cognitive et la réponse physique reste incertaine. En 2013, Bari et Robbins proposent un diagramme (**Figure 12**) représentant les différentes formes possibles de l'inhibition, en s'appuyant sur des travaux antérieurs (Bari et Robins, 2013). Ils reprennent ainsi la distinction évoquée par Harnishfeger entre les formes d'inhibition liées au processus cognitifs d'attentions et celles liés au comportement (e.g. la réponse motrice) (Harnishfeger, 1995) (**Figure 12**). Ainsi l'inhibition cognitive se réfère uniquement aux processus mentaux comme le traitement attentionnel des stimuli pour inhiber les stimuli non pertinents ou « *interférents* » (Friedman et Miyake, 2004).

Bien que cette distinction soit faite au sein de la **Figure 12**, les études d'imageries ont révélé que les foyers d'activations se chevauchent entre l'inhibition cognitive et motrice (Aron et al., 2004 ; Nakata et al., 2008) et laissent supposer l'existence de mécanismes inhibiteurs communs (Bari et Robins., 2013).

L'inhibition est donc un processus complet qui permet à la fois de supprimer les comportements inadéquats pour laisser place à des comportements pertinents.

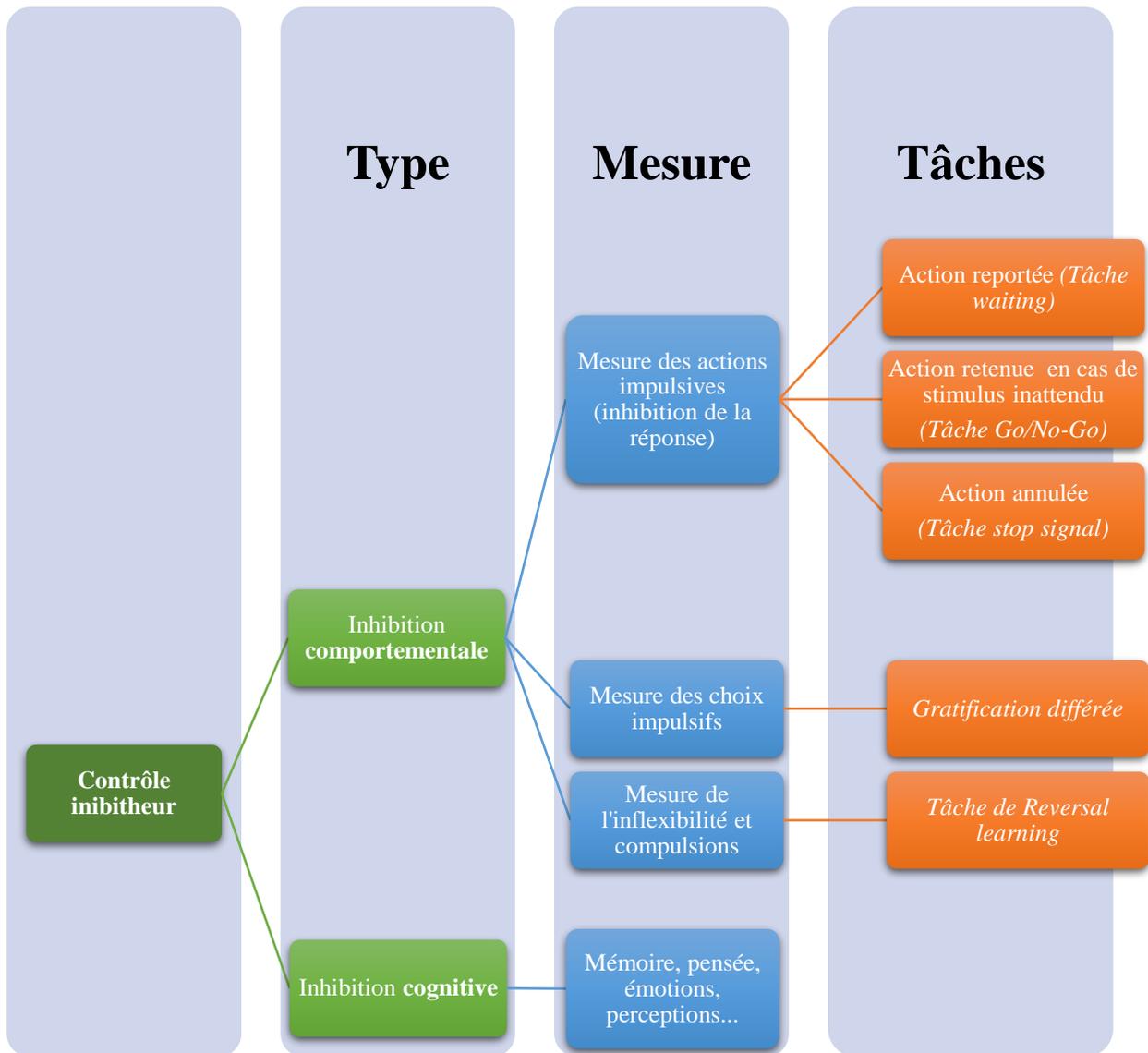


Figure 12 : Diagramme simplifié des différents types d'inhibition d'après Bari et Robins., (2013)
Le diagramme représente une subdivision possible entre l'inhibition comportementale et inhibition cognitive, avec les tâches correspondantes utilisées pour mesurer différents sous-types de comportement impulsif.

Alors que les auteurs définissent la flexibilité comme étant une subdivision de l'inhibition comportementale, à la suite de différentes études (homme, primates non humains et rongeurs : *Fellows et Farah, 2003 ; Chudasama et al., 2007 ; Schoenbaum et al., 2009*), la notion selon laquelle les tâches d'apprentissage inversé (*i.e.* Reversal Learning) mesurerait principalement l'inhibition a été révisée récemment (*Izquierdo et al., 2017*). Ainsi pour mesurer des aspects de la cognition liés à l'attention et à l'inhibition motrice, les auteurs ont désormais recours à une tâche de Stop-Signal (***Annex B***) ou Go-No Go, tandis que la flexibilité neuronale est mesurée par une tâche d'apprentissage inversé communément appelée « *Reversal Learning* » (voir **1.3 Flexibilité Comportementale**).

1.2.1 Mécanismes mis en jeu

Plusieurs réseaux corticaux et sous-corticaux ont été identifiés comme étant des éléments importants dans la réponse d'inhibition au travers de la tâche d'inhibition *Signal Stop* (SST) explicitée en **Annexe B** : le lobe frontal avec le gyrus frontal inférieur (IFG) droit, l'aire supplémentaire motrice (SMA) (Chambers *et al.*, 2009) (**Figure 13**) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) (Aron *et al.*, 2014). L'implication de ces structures suggère une coordination de l'inhibition par le biais de connexions directes et par le biais du noyau subthalamique au travers des mécanismes décrit ci-après.

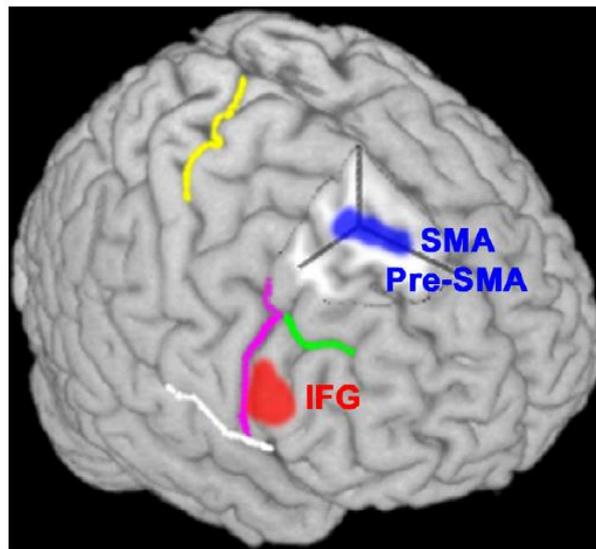


Figure 13 : Substrats corticaux impliqués dans la réponse d'inhibition selon Chambers *et al.* (2009). La neuroimagerie, la neuropsychologie et la TMS ont mis en évidence que le pars opercularis du gyrus frontal inférieur droit (IFG) est crucial pour inhiber une réponse motrice prépotente (rouge). L'IFG humain est bordé par le sulcus latéral (bord inférieur), sulcus précentral (bord postérieur) et le sulcus inférieur frontal (bord antérieur avec le cortex orbitofrontal). De même, les zones préfrontales médianes, y compris la zone motrice supplémentaire (SMA) et pré-SMA (bleu) sont impliquées. Des preuves récentes suggèrent en outre que l'IFG et la SMA / pré-SMA pourraient coordonner l'inhibition par le biais de connexions directes en matière blanche, ainsi que par le biais du noyau sous-thalamique des ganglions de la base. Repères : jaune = sulcus central ; blanc = sillon latéral ; magenta = sulcus précentral ; vert = sulcus frontal inférieur.

L'inhibition motrice fait, entre autres, intervenir les structures des Ganglions de la Base (GdB). Selon les structures du GdB impliquées, différentes voies sont identifiées : la *voie directe*, qui permet d'initier le mouvement ou la *voie indirecte*, qui inhibe le déclenchement du mouvement (**Figure 14**) (Graybiel, 2000).

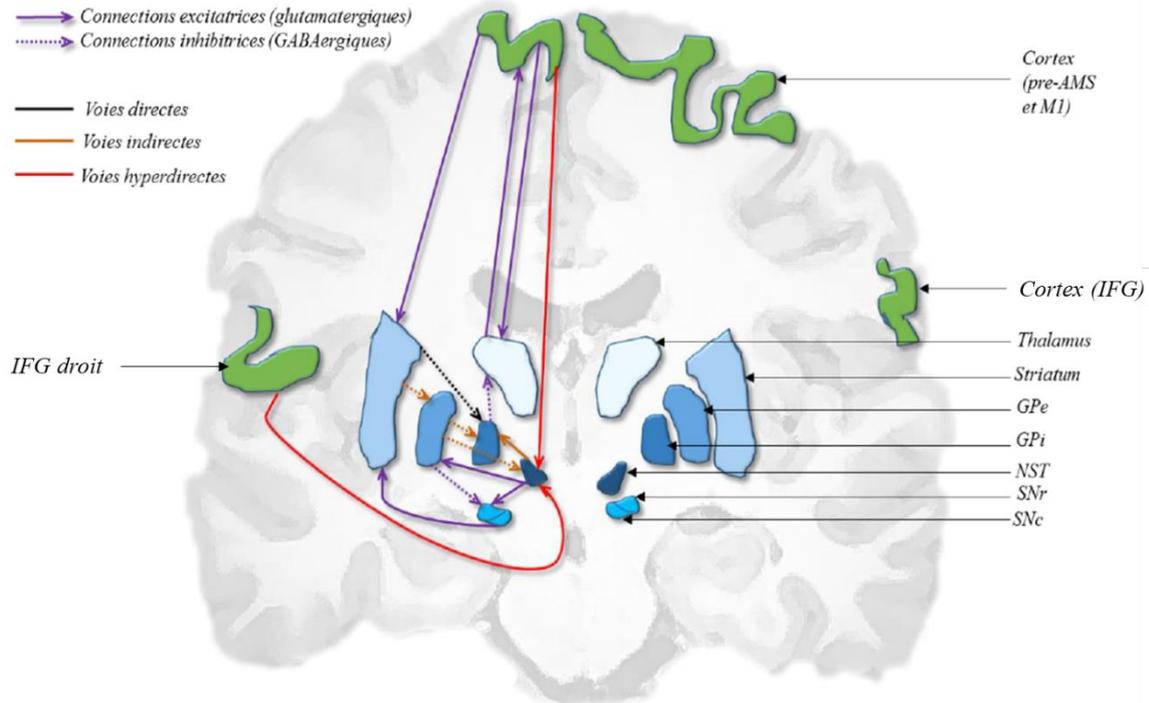


Figure 14 : Les différentes boucles cortico-striato-thalamique impliquées par les ganglions de la base d'après Kibleur, (2016).

Les voies directe (favorisant le mouvement), indirecte (inhibant le mouvement) et hyperdirecte (utilisée pour l'inhibition réactive) sont représentées en noir, orange et rouge, respectivement. La connexion inhibitrice directe de la SNr au thalamus n'a pas été représentée pour des raisons de simplification du schéma.

1.2.1.1 La voie directe

Au repos, le GPi/SNr inhibe de manière tonique le thalamus pour éviter l'exécution de mouvement inadéquat ou prématuré (Hauber, 1998 ; Zhang et Iwaki, 2019) (**Figure 14**, flèche noire).

Lors de l'exécution d'un mouvement le réseau direct est sollicité. Ce dernier sollicite les aires corticales frontales puis le striatum, à l'entrée des GdB, puis le putamen afin d'inhiber le GPi/SNr. Cette dernière inhibition permet de désinhiber le thalamus et la sortie motrice corticale pour permettre la réalisation du mouvement.

Cette double inhibition va se traduire par une activation du cortex et la réalisation d'un mouvement ou d'une action.

1.2.1.2 La voie indirecte

La voie indirecte a pour rôle d'inhiber le mouvement. Elle implique principalement le putamen (sous-structures du striatum), le GPe et le NST, puis un retour vers le cortex par le biais d'un relais thalamique. L'objectif est d'activer l'inhibition du cortex par le thalamus (**Figure 14**, flèche orange). En sollicitant le putamen, l'inhibition du GPe sur le NST est levée. Le NST nouvellement désinhibé va permettre de réactiver l'inhibition du relais thalamique sur le cortex et donc d'empêcher le mouvement (*Zandbelt et Vink, 2010 ; Zhang et Iwaki, 2019*). Grâce à leurs connexions directes au NST, l'IFG droit et le pré-SMA droit sont pré-activés afin de freiner les actions potentielles à venir (*Wessel et al., 2013 ; Aron et al., 2014 ; Swann et al., 2012*). Finalement cette voie indirecte fait intervenir différentes structures : DPLFC-caudate-IFG-SMA-NST-Moteur 1 (*Zhang et Iwaki, 2019*).

La voie indirecte est sollicitée en cas d'inhibition « *proactive* » afin d'éviter les réponses automatiques. L'idée est de préparer les aires de *l'inhibition réactive*, décrite ci-après, en les pré-activant partiellement (*Chikazoe et al., 2009*).

Cette voie indirecte est généralement sollicitée lors de la tâche SST. Dans le *horse race* model développé par Verbruggen et Logan (2008a), cette voie indirecte proactive a pour rôle de « *retenir les chevaux* » qui « *s'affrontent* » entre la course *Go* et la course *Stop* (*Logan et Cowan, 1984 ; Verbruggen et Logan, 2008a ; Kibleur, 2016*). Elle permet ainsi de « *freiner l'accumulation de ces deux processus* » en attendant d'effectuer le choix le plus pertinent (*Kibleur, 2016*). Elle régule donc le compromis vitesse/précision. Plus précisément, le degré d'activation des réseaux d'inhibition proactive dépend de la stratégie du sujet : plus il privilégiera la précision de ses actions, plus cette activation sera grande et donc la vitesse d'action diminuée (*Wiecki et Franck, 2013*). La voie indirecte a donc un rôle modulateur sur la voie directe en augmentant ou diminuant son action.

1.2.1.3 La voie hyperdirecte

C'est une voie dite « *inhibition réactive* » (**Figure 14**, flèche rouge). Elle est sollicitée à la suite d'une stimulation externe (*Stop* par exemple). Contrairement à la voie indirecte, elle est plus rapide et excitatrice et court-circuite la voie d'entrée des ganglions de la base, le putamen, grâce à des connexions directes du cortex au NST (*Aron et Poldrack, 2006*). Néanmoins, elle

recrute des connexions directes entre les aires sensorielles de bas niveaux et les aires préfrontales antérieures, dont l'IFG (Aron *et al.*, 2003). Des études de tractographie sous IRMf ont montré que l'IFG droit est connecté directement au NST et que leurs activités sont corrélées (Aron *et al.*, 2007 ; Aron et Poldrack, 2006).

Le NST est la porte d'entrée de cette voie en étant activé par l'IFG dans l'objectif d'inhiber le thalamus pour bloquer la voie directe du circuit moteur.

Cette voie sollicite aussi la pré-SMA et CCA dorsal, régions impliquées dans la détection de conflits (Aron *et al.*, 2007).

1.2.1.4 Conclusion

La boucle directe facilite le déclenchement de programmes grâce à une double inhibition, tandis que la voie indirecte augmentera l'activité inhibitrice du GPi, par le biais du NST, pour inhiber le mouvement. Les régions corticales cruciales impliquées dans le contrôle inhibiteur sont l'IFG, le NST et le SMA/pré-SMA, bien que le rôle de chacun soit encore mal défini (de Wit *et al.*, 2012).

1.3 Flexibilité Comportementale

Elle permet d'aboutir à la mise à jour d'un comportement en faveur d'une adaptation plus appropriée au contexte environnemental.

Les études menées visent à mesurer la capacité du sujet à mettre à jour un comportement dans une situation précise suite à un changement de l'environnement. Au sein des études expérimentales, cela se traduit par un changement volontaire des règles à l'insu du sujet, ou l'obligation de "jongler" entre deux ou plusieurs tâches en focalisant l'attention d'abord sur l'une puis sur l'autre. La capacité du sujet à s'adapter aux nouvelles règles est mesurée au travers des *erreur de persévérations* (*i.e.* réponses fausses successives à la suite du changement de règles).

Dès 2009, il est suggéré que la flexibilité et l'inhibition sont deux des trois fonctions de contrôle cognitif distinctes mettant en jeu des structures corticales différentes (*Miyake et al., 2000 ; Collette et Salmon, 2014*).

Déterminer les substrats neuronaux de la flexibilité est important pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de troubles neuropsychiatriques, notamment la toxicomanie, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), la psychopathie, la maladie de Parkinson, la schizophrénie, ou pour observer les évolutions cognitives au cours de l'adolescence, où les phénomènes liés à l'impulsivité et à la compulsion sont en jeu (*Remijnse et al., 2005 ; Izquierdo et al., 2017 ; Izquierdo et Jentsch, 2012*). À terme ces études permettent d'aider au développement ou à l'adaptation de traitements (*Izquierdo et al., 2017*).

Afin de comprendre les mécanismes sous-jacents de la flexibilité, des études ont été menées chez les animaux (*Dias et al., 1996 ; Izquierdo et al., 2004*) et chez l'homme (*Hornak et al., 2004 ; Fellows et Farah, 2003*) où les chercheurs ont souvent utilisé un ensemble de paradigmes appelés « apprentissage par inversion » (*i.e.* Reversal Learning Task (RLT)). Il existe différentes tâches de flexibilité chacune ayant ses avantages et inconvénients.

Par exemple les tâches de *Trail Making Task Part B* et *Wisconsin Card Sorting Test* ne sont pas spécifiques à la flexibilité ; d'autres processus sont impliqués comme l'attention, la vitesse de traitement, la rapidité d'action ou la mémoire de travail. Les tâches de *Reversal Learning Task*, *Intra/extradimensional set shifting* et de *Task Switching* sont spécifiques à la dimension de la flexibilité. Néanmoins, l'*Intra/extradimensional set shifting* et le *Task Switching* mesurent des formes plus complexes de flexibilité. La tâche de *Reversal Learning Task* présente donc un

intérêt, notamment de par sa simplicité d'utilisation auprès de différentes espèces allant du singe à la souris ; lui conférant ainsi une valeur translationnelle (*Izquierdo et al., 2016*). D'une étude de RLT à l'autre, les paradigmes utilisés diffèrent légèrement, mais ils évaluent tous la flexibilité au travers de contingences (*i.e.* association stimulus-réponse) changeantes au cours du temps.

1.3.1 Tâche de Reversal Learning

Pendant un certain temps, une idée largement exprimée était que les tâches d'apprentissage par inversion (*i.e.* RLT) mesuraient principalement le contrôle inhibiteur (*Izquierdo et al., 2017*). Ce point de vue a été révisité et d'autres tâches ont été développées pour mesurer l'inhibition motrice (par exemple tâche de Go/No-Go). En réalité il semblerait que les régions cérébrales sous-jacentes aux performances de ces différentes tâches se chevauchent (*Jentsch et al., 2014*).

L'idée dans le *reversal learning* est d'évaluer comment le participant va apprendre à partir des commentaires reçus (*i.e.* feedback/réponses) suite à chaque essai (*i.e.* stimulation). D'un paradigme à l'autre des différences sont observées (stimuli choisis, nature du feedback, durée de l'entraînement, ...) mais ils évaluent tous la flexibilité en étudiant les réponses adaptives à la suite de contingences changeantes de stimulus-feedback (SO). L'idée est que l'apprentissage par inversion est résolu par un processus d'apprentissage par récompense (condition *reward* : expériences de récompenses et de non-récompenses/neutre) ou par punition (condition *punishment* : expériences de punition et de non-punition/neutre) afin d'améliorer les performances (*i.e.* score).

Une tâche de Reversal Learning (RLT) se décompose en deux temps (**Figure 15**) :

- La phase d'Acquisition
- La phase de Reversal

Dans une première partie le sujet réalise la tâche en fonction de la consigne de départ, dite « basale » (*i.e.* acquisition), et lui permet d'accumuler des gains. Cependant au cours du jeu, une fois un niveau de performance atteint (*i.e.* nombre de bonnes réponses) la consigne va s'inverser (*i.e.* switch) sans avertir le sujet. Lors de cette seconde partie, qualifiée d'apprentissage par inversion (*i.e.* reversal) les sujets doivent donc supprimer la précédente réponse et s'adapter en apprenant la nouvelle règle d'association afin d'obtenir la récompense.

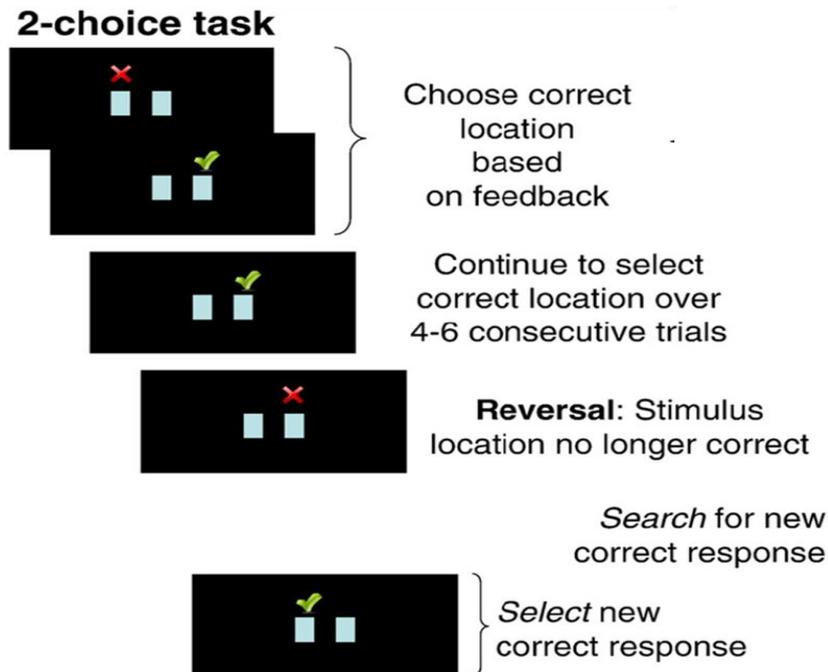


Figure 15 : Représentation d'une tâche de Reversal Learning de 2 choix, selon *D'Cruz et al. (2011)*

Le sujet doit donc « *éteindre* » la réponse conditionnelle apprise auparavant lorsque ses actions n'aboutissent plus à la récompense.

Cette tâche permet de mesurer la capacité d'un sujet à s'adapter et à se désengager du comportement en cours, c'est-à-dire, oublier la réponse conditionnée quand elle n'est plus liée à la récompense.

Afin de mesurer l'impact du reversal, chaque réponse donnée par le sujet lors de la tâche est labellisée (*Remijnse et al., 2005*) (**Figure 16**).

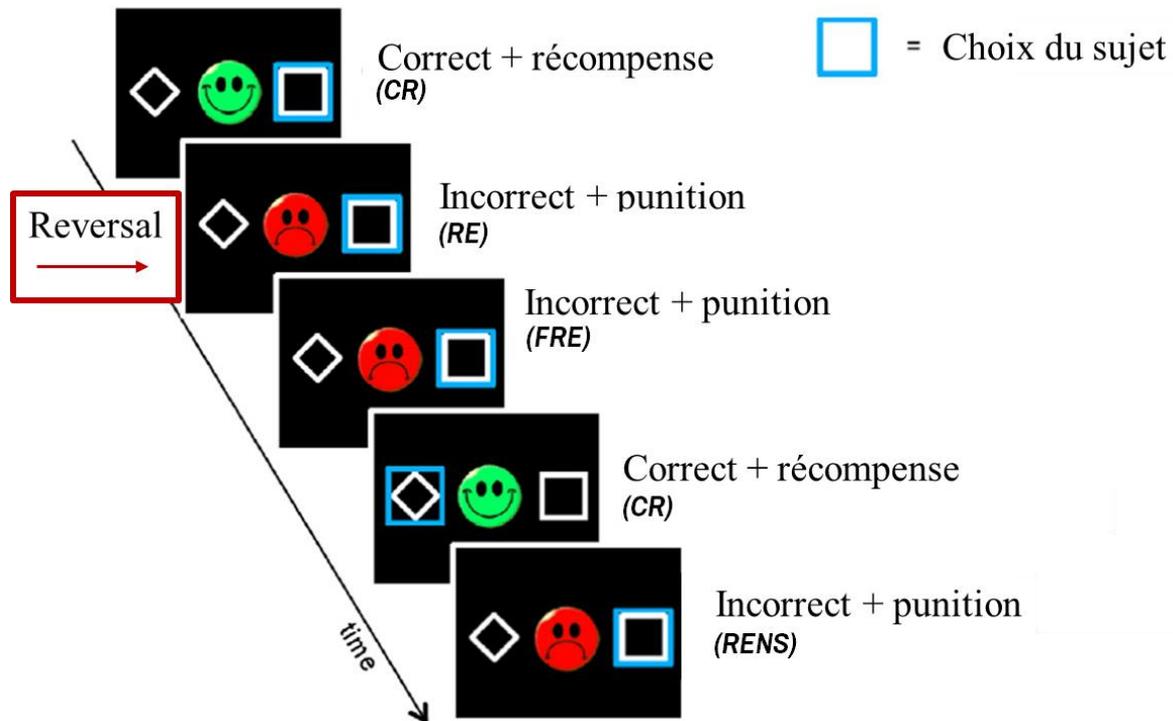


Figure 16 : Labellisation des réponses en RLT
Adapté depuis Schlagenhauf et al. 2013

Ainsi on distingue les réponses correctes (CR), des réponses incorrectes. Parmi les réponses incorrectes à la suite d'un reversal (RE) on va différencier :

- Les « *final reversal errors* » (FRE), c'est-à-dire la dernière erreur précédant une réponse correcte (CR),
- Les erreurs non liées au switch (*e.g.* reversal) (RENS), c'est-à-dire celles ayant lieu alors que le sujet a appris la nouvelle association donc après une CR.

Les différentes études s'intéressent aussi aux « *perseverative reversal errors* » (*e.g.* Erreurs de persévération), c'est-à-dire le nombre de fois où le sujet persévère à appliquer la consigne initiale alors qu'un changement de règle a eu lieu (Rivière, 2011).

1.3.1.1 Complexité de la tâche

Les paradigmes utilisés au fur et à mesure de ces études sont divergents, ce qui rend la méta-analyse difficile (Gruner et Pittenger, 2017).

Premièrement, il existe des différences entre les tâches menées chez les hommes et les sujets non humains concerne la nature du feedback (ou renforçateur). Chez les animaux on parle renforçateur primaire tels que la drogue ou la nourriture tandis que chez les sujets humains, on utilisera des feedbacks dits « secondaires » (bons points, de l'argent ...). Ces renforçateurs secondaires acquièrent une valence de récompense suite à un apprentissage associatif simple, dans notre cas les associations stimuli-réponse (S-R).

Deuxièmement, on distingue des tâches RLT « déterministes » et « probabilistes ». La différence se situe au niveau de la relation entre stimulus-feedback où le résultat est totalement *déterministe* (100% de ma récompense) ou partiellement prédictif (*probabiliste* : récompensés à 80% ou à 60%). Les tâches probabilistes ralentissent le taux d'apprentissage et aident à réduire l'utilisation de stratégies simples (Izquierdo et al., 2017).

Si la version déterministe s'avère souvent peu discriminante, elle devient pertinente en présence d'un trouble très sévère comme les TOCs (Cools et al., 2002). De plus, comme l'indique Ghahremani et al. (2010), la version déterministe permet de renforcer l'apprentissage des associations S-R durant la phase d'acquisition avant de mesurer l'inversion de ces associations. L'objectif de cette version déterministe est donc « *d'augmenter la probabilité que les participants aient appris des associations S-R prépondérantes pendant l'acquisition avant l'inversion.* ».

Pour finir, les méthodologies d'analyse utilisées diffèrent aussi pour examiner l'effet d'un retour positif (*i.e.* reward) et d'un retour négatif (*i.e.* punishment). Certaines études utilisent la perte ou le gain d'argent comme feedback (O'Doherty et al., 2001) tandis qu'en 2013, Xue et al. décident d'utiliser un choc électrique comme feedback négatif sans proposer un feedback positif de valence équivalente (Xue et al., 2013). Dans la mesure où Xue et al (2013) étudient l'effet d'un feedback positif et négatif au cours d'une tâche RLT déterministe, nous avons fait le choix de recourir aussi à une tâche déterministe afin de permettre la comparaison des résultats.

La méthodologie que nous utilisons sera détaillée en *deuxième partie.*

1.3.2 Structures associées

Le paradigme d'apprentissage par inversion présente l'avantage de pouvoir être utilisés auprès plusieurs espèces (rongeurs, primates, ...) et par conséquent d'avoir une valeur de translation importante pour la compréhension des bases neurales de la flexibilité (*Izquierdo et al., 2017*). Les études sur animaux (*Dias, 1996*), sur lésions chez les animaux (*Izquierdo et al., 2004*) et lésions chez l'homme (*Hornak et al., 2004 ; Fellows et Farah, 2003*) ont ainsi rapporté l'implication du cortex VLPFC, de l'OFC et le recrutement des boucles fronto-cortico-striato-thalamiques appelées aussi circuit Cortico-Striato-Thalamo-Corticale (CSTC) (*Haber, 2003 ; Izquierdo et Jentsch., 2012*) (**Figure 17**).

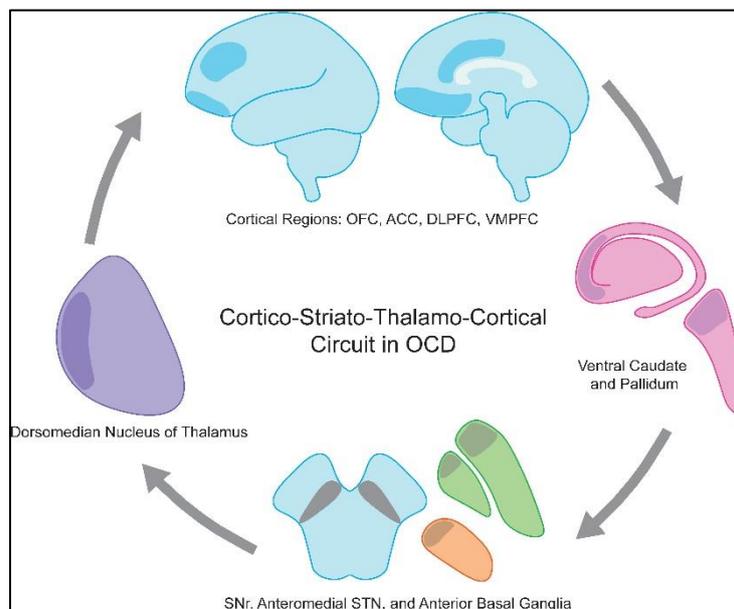


Figure 17 : Boucle Cortico-Striato-Thalamo Cortical d'après *Karas et al., (2019)*

Ce circuit se compose de différentes structures, dont les Ganglions de la Base. Par conséquent, les circuits qui leur sont associés (**Figure 10**, **Figure 18**) sont aussi impliqués.

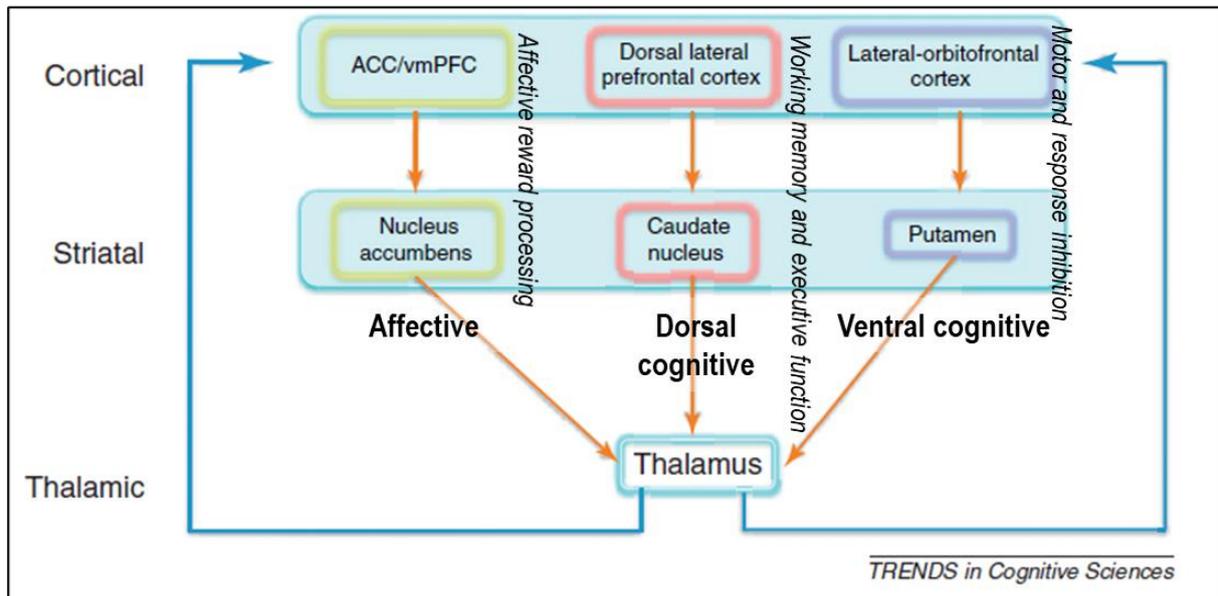


Figure 18 : Illustration schématique des différentes composantes des voies cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) adapté de Milad et al. (2012)

Abréviations : ACC, cortex cingulaire antérieur. vmPFC, cortex préfrontal ventromédian.

L'adaptation de notre comportement en réponse aux changements de notre environnement nécessite donc une communication au sein d'un circuit neuronal complexe et distribué, lui-même composé de subdivisions remplissant des rôles distincts et permettant la transition d'un comportement à un autre (Milad et al., 2012). Le lobe frontal semble donc jouer un rôle clef en détectant et alertant d'autres systèmes cérébraux lors d'un changement, et par la suite, en supervisant les adaptations vers le nouvel objectif. Le lobe frontal, et donc le circuit CSTC, coordonne le flux d'informations entre les différents systèmes d'apprentissage pour faciliter les modifications de comportements.

Les études en imagerie médicale chez l'homme, basées sur l'IRMf, ont identifié d'autres régions impliquées : l'OFC latéral (Hampshire et al., 2012; Chamberlain et al., 2008; O'Doherty et al., 2001), le gyrus inférieur (IFG) (Cools et al., 2002 ; Nagahama, 2001), le cortex préfrontal dorsomédian (DMPFC) (Budhani, 2007), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) (Remijnse et al., 2005 ; Ghahremani et al., 2010) du cortex cingulaire antérieure (CCA) (Chudasama et al., 2013; Kawai et al., 2015, Izquierdo et al., 2017) et le striatum (Cools et al., 2002 ; Hampton et O'Doherty., 2007).

1.4 Exemple d'application clinique liée à la flexibilité

La compréhension des processus de flexibilité permet de mieux appréhender le fonctionnement de certaines pathologies et d'explorer de nouvelles voies de traitement.

Dans cette partie nous nous attarderons sur la pathologie des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC).

1.4.1 Troubles Obsessionnels Compulsifs

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) font partie des maladies neuropsychiatriques. Ils sont caractérisés par des obsessions et/ou des compulsions.

Le DSM-V (*American Psychiatric, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed., text rev.), 2013*) définit les obsessions comme une catégorie spécifique caractérisée par des pensées ou des représentations intrusives, récurrentes et persistantes, qui entraînent une anxiété ou une détresse importante. Ces obsessions peuvent inclure des préoccupations liées à des problèmes de la vie réelle ou non. Le sujet rencontre des difficultés pour ignorer ou réprimer ces pensées et doit parfois recourir à d'autres pensées ou actions pour les neutraliser.

Les compulsions, quant à elles, sont des comportements répétitifs que le sujet se sent obligé d'accomplir en suivant des règles inflexibles.

1.4.2 Épidémiologie

Les premières descriptions de cas d'obsessions et de compulsions datent de 1717 et sont rapportées par Jacques-Joseph Duguet, en 1717, dans le *Traité des scrupules, de leurs causes, de leurs espèces, de leurs suites dangereuses, de leurs remèdes généraux et particuliers* (Duguet, 1717).

Ce n'est qu'à partir des années 80 que le terme TOC est utilisé, avec l'émergence, entre autres, des thérapies comportementales et des études épidémiologiques.

Aujourd'hui on estime que les TOC touchent 2% de la population (Naesström et al., 2017) avec une incidence annuelle de 0.55 pour 1 000 personnes par an (Garnaat et al., 2014). Les TOC sont classés comme étant la 10^{ème} maladie la plus invalidante (Eisen et al., 2006) et la quatrième pathologie psychiatrique la plus fréquente (Aouizerate, 2004). Les TOCs sont souvent associés à d'autres troubles psychiatriques, dont le plus fréquent est la dépression majeure.

L'âge moyen des premières apparitions des troubles TOCs est régulièrement estimé à 19-20 ans (*Rasmussen et Eisen, 1990*), tandis que le ratio homme-femme est pratiquement équivalent (*Robins et al. 1984 ; Karno et al., 1988*).

La sévérité de la pathologie est mesurée à l'aide de l'échelle Yale-Brown-Obsessive Compulsive (Y-BOCS) (***Annexe C*** - Echelle Y-BOCS - ***Figure 75***). Cette échelle est composée de 10 items qui évaluent la fréquence, l'interférence, la résistance, la détresse engendrée et le contrôle que possède le sujet sur ses obsessions et sur ces compulsions.

Les symptômes TOCs sont très divers et peuvent être classés de 3 à 5 catégories de symptômes qui incluent :

- Obsessions somatiques et agressives avec des compulsions de vérification,
- Préoccupations sur la symétrie et l'exactitude accompagnées de rituels de comptage, d'arrangements et d'ordre,
- Peur de la contamination et de maladie accompagnée de compulsions de nettoyage,
- Des pensées d'amasements avec des compulsions de collection,
- Obsessions sexuelles et religieuses.

Les études de Rasmussen et Eisen (1990, 1992) et Sasson (1997) estiment que les obsessions les plus fréquentes sont celles concernant la contamination (45%), la peur pathologique (42%), somatique (36%) ou encore le besoin de symétrie (31%).

Concernant les compulsions, les formes les plus classiques et répandues incluent celles de vérification (63%), nettoyage (50%), compter (36%), le besoin de demander ou de confesser (31%), symétrie et précision (28%) et l'amasement (18%).

Les sujets atteints de TOC peuvent souffrir d'un ou de plusieurs symptômes qui peuvent recouper plusieurs types (*Antony et al., 1998*).

1.4.3 Génétique

Les preuves d'une incidence génétique dans la pathologie sont encore rares et résultent essentiellement d'études sur des jumeaux ou parmi les membres de la famille proche. Les antécédents familiaux de TOCs, au sein de la famille proche, semblent relativement plus fréquents d'environ 25 à 30% chez les enfants et adolescents atteints d'un TOC sévère (*Aouizerate et al., 2004*).

En outre, les études de liaisons géniques ont mis en évidence un locus sur le chromosome 9 (*Hanna et al., 2002 ; Nestadt et al., 2010*) mais ce dernier englobe de nombreux gènes. A ce jour, il n'existe pas de preuves suffisantes, mais de nombreuses hypothèses sont en faveur de l'implication du gène transporteur de la sérotonine (*Hu et al., 2006 ; Menzies et al., 2008*).

1.4.1 Patterns corticaux associés

Cliniquement, ces sujets TOCs rencontrent des difficultés à passer d'un processus mental à un autre afin de générer une réponse comportementale adaptée. C'est pourquoi la majorité des études suggèrent des anomalies de flexibilité (*Remijnse et al., 2006 ; Viswanath et al., 2009 ; Gruner et Pittenger, 2017*).

Malgré l'hétérogénéité des symptômes TOC, la littérature scientifique suggère massivement que des déficits dans le contrôle inhibiteur cognitif et comportemental sont les bases qui sous-tendent à la physiopathologie du TOC (*Chamberlain et al., 2008 ; Hinds et al., 2012*).

Une méta-analyse sur des données d'imagerie par résonance magnétique (IRMf) conclue sur l'existence d'anomalies récurrentes dans les aires orbitofrontales et au niveau du striatum (*Menzies et al., 2008*).

Par conséquent, il est admis comme postulat l'implication du circuit orbitofrontal-striatal-thalamo-corticale dans l'apparition des symptômes (*Saxena et al., 2001 ; Menzies et al., 2008*).

De plus des altérations volumétriques ont été rapportées en IRMf, plus particulièrement une réduction au niveau du *sulcus* temporal supérieur droit. Les sujets présentent alors une diminution significative de connectivité fonctionnelle au niveau du cortex orbitofrontal (*Moreira et al., 2017*).

Plus précisément, lors d'une tâche de Reversal Learning chez des sujets TOC, il a été rapporté une diminution de l'activité de l'OFC (Aire de Brodmann 10, 11 et 47) du PFC latéral (Aire de Brodmann 45 et 46) et du cortex pariétal gauche (Aire de Brodmann 40) en comparaison à des sujets contrôles (*Chamberlain et al., 2008*).

Dès 1998, Saxena a proposé comme origine de la pathologie l'existence d'un déséquilibre entre les voies directes (excitatrices) et les voies indirectes (inhibitrices) dans ce circuit orbitofrontal-striatal-thalamo-corticale et qui conduirait ainsi à l'émergence des comportements compulsifs (*Saxena et al., 1998, 2001*).

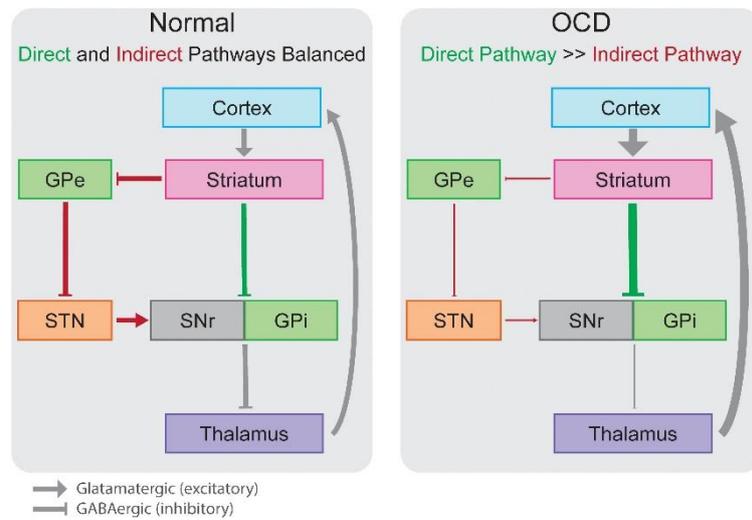


Figure 19 : Déséquilibre dans les boucles motrices directes et indirectes d’après Karas et al (2019)

L’implication d’un déséquilibre dans les boucles motrices suggère aussi un déséquilibre au sein de la boucle CSTC, associée à la flexibilité, et dont les boucles motrices sont une subdivision. Dès 2008, il a été émis l’hypothèse que l’émergence des symptômes TOC serait dû à un déséquilibre entre les activations corticales dorsales (hypo-activé) et ventrales (hyperactivé) du circuit CSTC (Gu et al., 2008). Néanmoins, d’autres hypothèses ont été formulées (Figure 20).

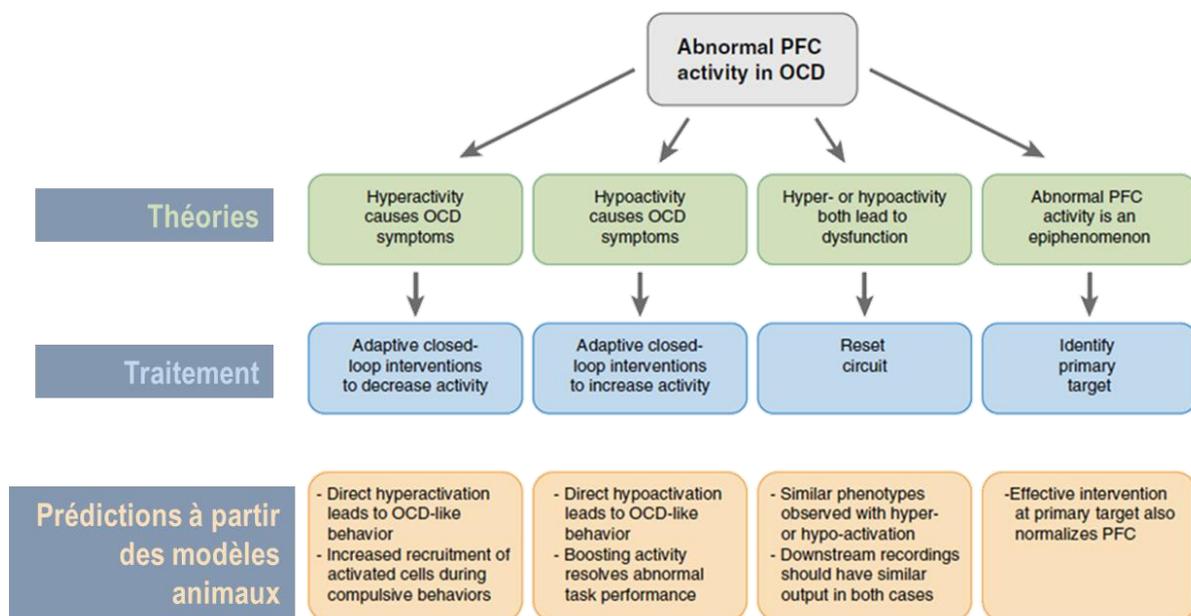


Figure 20 : Théories de l’implication d’un PFC dysfonctionnel conduisant aux symptômes TOCs d’après Ahmari et Rauch (2021).

Plus précisément, les symptômes TOCs seraient la conséquence de dysfonctionnement de structures clefs du CSTC :

- **Suractivation de l'OFC** : entraînerait les caractéristiques compulsives et rituelles typiques du TOC (*Saxena, 2001*)
- **Hypo-activation du DLPFC** : contribuerait à l'incapacité à basculer entre les tâches qui sont caractéristiques des TOCs, notamment via la suractivation de la voie indirecte motrice (*van den Heuvel, 2005 ; Vaghi et al., 2017*). De plus, une connectivité fonctionnelle réduite a été observée entre DLPFC et putamen (*Vaghi et al., 2017*)
- **Hyper-activation du dACC** : engendrerait des comportements inadaptés typiques du TOC (*Maltby et al., 2005; Diwadkar et al., 2015*).

1.4.2 Traitements

Aujourd'hui certaines formes de TOC peuvent être amoindries grâce à une thérapie cognitivo-comportementale et/ou un traitement pharmacologique (neuroleptique ou antidépresseurs sérotoninergiques).

En effet, les études en neuroimageries ont démontré l'existence un dysfonctionnement sérotoninergique associé aux TOCs. Elles ont ainsi apporté des preuves en faveur d'une disponibilité réduite des transporteurs de la sérotonine dans le mésencéphale, le thalamus et le tronc cérébral, et une disponibilité réduite des récepteurs de la sérotonine dans les régions préfrontales, pariétales et temporales du cerveau (*Perani et al., 2008*).

Néanmoins 40% à 60% des patients sont résistants aux traitements standards et environ 10% d'entre eux présentent un handicap grave qui nécessite l'institutionnalisation (*Pallanti et Quercioli, 2006*).

C'est pourquoi de nouvelles approches thérapeutiques ont été développées. Face à la réussite de la stimulation cérébrale profonde (DBS) auprès des patients parkinsoniens (PD), il a été suggéré l'utilisation de cette méthode pour d'autres troubles neuropsychiatriques (*Mallet et al.,*

2008). La première utilisation de la DBS date de 1987, à Grenoble, par le Pr Benabib¹, afin de traiter les tremblements chez un patient PD.

En 2009 la Food and Drug Administration (FDA) approuve l'utilisation de la DBS dans des cas très précis, c'est-à-dire pour les patients TOCs réfractaires aux deux types de traitements et dont les obsessions et compulsions impactent sévèrement la qualité de vie (*Food and Drug Administration*, 2009). Sur l'échelle Y-BOCS ces patients ont généralement un score supérieur ou compris entre 25 et 28 (*Naesström et al.*, 2016). Dans les faits, les critères d'inclusions sont plus élevés : le sujet doit avoir plus de 18 ans et un score compris entre 32 et 35.

1.4.2.1 Stimulation cérébrale profonde

L'idée est de recourir à une procédure chirurgicale stéréotaxique afin d'implanter des électrodes de manière unilatérale ou bilatérale dans une structure cible du cerveau pour délivrer localement un courant électrique alternatif depuis un pacemaker positionné dans la poitrine du patient (*Figure 21*).

Le signal électrique est délivré au niveau des aires corticales identifiées comme à l'origine des obsessions et compulsions dans le but de mieux les réguler.

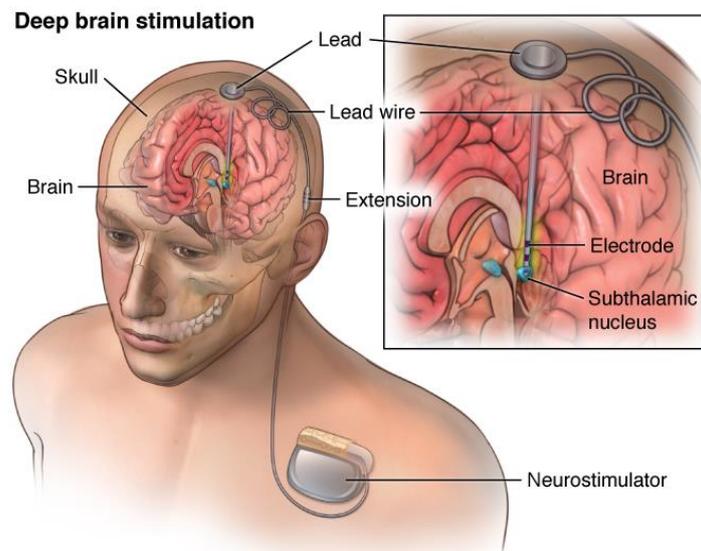


Figure 21 : Schéma du principe de la stimulation cérébrale profonde

Source : © American Association of Neurological Surgeons

¹ [CLINATEC](#) : « Pr Benabid, fondateur de CLINATEC, remporte le Prix de l'inventeur européen 2016 » (Octobre 2016)

Dans la majorité des études décrivant le recours à la DBS chez les patients TOCs, les électrodes utilisées sont celles de la firme Medtronic (modèle 3389 et 3387). Selon le modèle, l'électrode a un diamètre de 1,27 mm et 4 plots à leur extrémité de 1,5 ou 3 mm de long. Les plots sont séparés d'un matériau non conducteur d'une épaisseur de 0,5, 1,5 ou 4 mm.

En 2012, McConnell constate que les effets de la DBS (*i.e.* diminution ou disparition des symptômes moteurs) varient selon la fréquence et la régularité des impulsions (*McConnell et al., 2012*). En effet seules une fréquence élevée de stimulations permet de diminuer, voire annuler, les symptômes moteurs. Les paramètres de ces électrodes permettent des stimulations électriques de 1 à 6V d'amplitude, avec des impulsions de 60 à 200 μ s et de fréquence de stimulation de 120 à 180 Hz. Le choix de la fréquence est un élément clef. Des stimulations irrégulières pourraient avoir des effets délétères et opposés à ceux recherchés (*Dorval et al. 2010*).

Plusieurs structures corticales peuvent être ciblées dans le cas d'une DBS chez un sujet TOC. Parmi ces structures, Naesström désigne plusieurs composants des Ganglions de la base :

- Le noyau accumbens ou striatum ventral,
- Le noyau caudé,
- Le noyau subthalamique (STN) (*Naesström et al., 2016*).

Dernièrement, la capsule interne ventrale, un faisceau de fibres séparant les noyaux gris et se reliant le STN aux régions préfrontales, est aussi une cible envisagée (*Li et al., 2020*).

L'existence d'autant de cibles potentielles n'est pas en soi un problème. En effet dans le cas de la maladie de Parkinson et des troubles du mouvement, ils existent aussi différentes cibles possibles. De même, une même structure corticale peut être choisie pour un sujet TOC ou pour un sujet PD.

Dans une étude de 2020, des chercheurs et cliniciens de l'Institut du Cerveau ont analysé chez 8 patients TOCs les effets de la DBS sur trois structures cérébrales :

- le noyau subthalamique,
- le noyau accumbens
- le noyau caudé,

Il s'agit de la première étude qui compare l'effet de la DBS sur trois cibles distinctes, testées successivement, chez les mêmes patients (*Welter et al., 2020*).

A court terme, les 3 cibles permettent de constater une diminution des symptômes. Ces observations sont basés sur l'échelle de quantification Y-BOCS (*Annexe C* - Echelle Y-BOCS). A plus long-terme, ils ont observé une amélioration importante des symptômes chez 3 patients répondant à la stimulation du noyau subthalamique et une réponse partielle pour 3 autres patients.

En conclusion, la cible optimale de la DBS appliquée au TOC reste incertaine, puisqu'une efficacité comparable est observée pour ces différents sites de stimulation (*Karas et al., 2019*). De plus, les améliorations observées sont quantifiés selon l'échelle Y-BOCs et les modifications corticales associées restent donc incertaines. En effet, l'implantation d'une électrode rend difficile un suivi post-implantation par l'IRMf. La technologie fNIRS se présente donc comme un bon compromis pour identifier ces modifications corticales encore méconnues. En effet, le dispositif fNIRS nous permettra, tout comme l'IRMf, d'analyser l'évolution hémodynamique des structures corticales stimulées chez les sujets TOCs. L'objet de cette thèse est donc de valider la possible utilisation d'un dispositif fNIRS au cours d'une tâche de Reversal Learning, chez des sujets sains. À ce jour, personne n'a étudié le paradigme RLT en utilisant cette approche fNIRS. En plus de permettre de reproduire certains résultats IRMf, l'utilisation du fNIRS permettrait de :

- Approfondir les résultats IRMf
- Proposer ce nouvel outil comme alternative pour les études futures menées
- Être une solution chez les sujets qui ne peuvent pas être enregistrés en IRMf (*e.g.* sujets avec électrodes de profondeur).

Cette étude préliminaire s'inscrit dans un projet plus large, qui à terme, permettra d'utiliser ce même dispositif fNIRS au cours d'une tâche de reversal Learning mais chez des sujets TOCs bénéficiant d'une DBS.

Chapitre 2 : La réponse hémodynamique

Dans ce chapitre nous rappelons le principe de la réponse hémodynamique étudiée par spectroscopie proche infrarouge. Nous aborderons aussi l'avantage d'un dispositif fNIRS par rapport aux autres techniques existantes.

2.1 Principe

Il existe de nombreux outils d'exploration de l'activité cérébrale. Parasuraman définit en 2011 deux classes (**Figure 22**) (*Parasuraman et al., 2011*) :

- Mesure directe via le signal électrique (*i.e.* EEG) ou électromagnétique (*i.e.* MEG)
- Mesure indirecte par la détection des effets hémodynamiques et métaboliques (*i.e.* TEP, IRMf, fNIRS)

Alors que l'EEG permet de mesurer les rythmes liés à l'activité électrique selon différentes bandes de fréquences, les fréquences supérieures à 60Hz restent difficilement exploitables. La plupart des interférences observées provient de dispositifs environnants et correspond à la bande de fréquences 50-60Hz (*Kappenman et Luck, 2010*). Généralement la bande de fréquence au-delà à 60 Hz correspond aux processus cognitifs de haut niveau et est reliée à la charge mentale de travail (*Borghini et al., 2014*). De plus l'EEG est limité par sa résolution spatiale (ordre de la dizaine de cm - **Figure 22**).

De plus, l'EEG et la MEG ne mesurent directement que des dipôles électriques situés au niveau des potentiels post-synaptiques des cellules pyramidales du cortex. La fNIRS, permet de mesurer indirectement à la fois l'activité des cellules pyramidales et celles de toutes les cellules neuronales (astrocytes, interneurons, ...). La fNIRS permet donc de mesurer une information complète et distribuée.

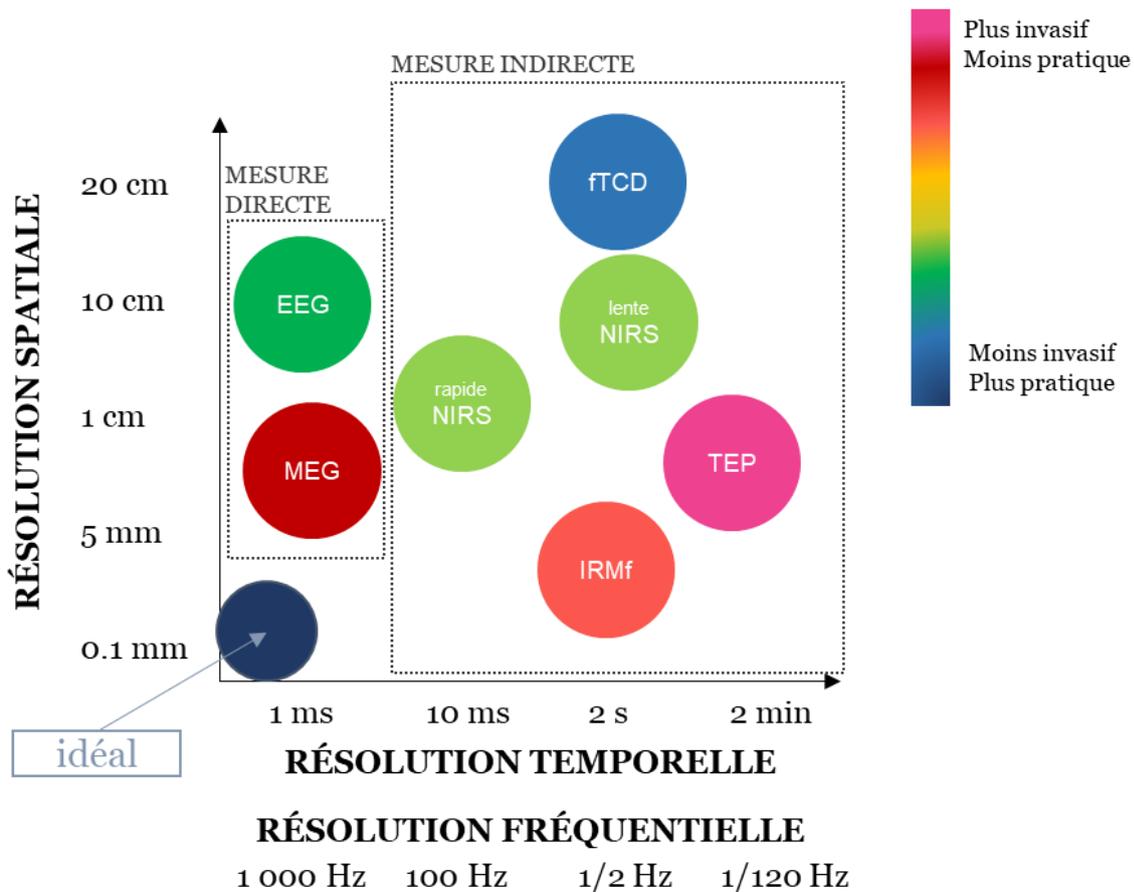


Figure 22 : Différentes méthodes de neuroimagerie non invasives

Graphique illustrant le compromis entre la résolution temporelle du suivi de l'activité cérébrale (axe en x) et la résolution spatiale dans la localisation de l'activité neuronale (axe en y) selon les techniques de neuroimagerie (code couleur). Le cercle de couleur bleu foncé représente la solution idéale pour un outil de neuroimagerie.

EEG : électroencéphalographie, *MEG* : magnétoencéphalographie, *TEP* : tomographie par émission de positons, *fMRI* : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, *fTCD* : échographie Doppler transcrânienne fonctionnelle, *NIRS* : spectroscopie proche infrarouge (modifié d'après Parasuraman et Caggiano, 2005 ; Mandrick, 2013).

La fNIRS « rapide » mesure les changements transitoires dans les propriétés optiques de diffusion. Elle est liée à l'activité des neurones lors de leur décharge et mesure donc des effets rapides (avec 50-500 ms de latence) (Wallois *et al.*, 2012).

La fNIRS « lente » mesure les changements liés aux propriétés optiques d'absorption. Elle mesure donc des effets beaucoup plus lent (avec une latence de 2 à 10 sec).

Dans notre cas, nous nous intéressons à la fNIRS rapide. Elle semble être alors un bon compromis à l'outil IRMf (*Tableau 1*) lorsqu'on cherche à analyser les modifications corticales à la suite d'une DBS, tout en restant accessible en termes d'ergonomie et de coût d'acquisition/fonctionnement. Concernant la résolution spatiale, bien que celle-ci soit de

l'ordre du millimètre (*Tableau 1*), la profondeur d'analyse est limitée aux couches corticales supérieures contrairement à l'IRMf. En ce qui concerne la résolution temporelle, elle est de l'ordre de la dizaine de milliseconde pour la fNIRS, alors que celle de l'IRMf est de l'ordre de la seconde (*Wallois et al., 2012*).

Outre les meilleures résolutions évoquées ci-dessus, dans les autres avantages qu'apporte la NIRS on peut citer :

- 1) Rapidité d'acquisition
- 2) Faibles interférences avec des systèmes électromagnétiques
- 3) Utilisable quel que soit l'âge du patient et selon différents états de vigilance
- 4) Aucun effet secondaire
- 5) Non invasive et n'exigeant pas l'injection d'agent radioactif au préalable
- 6) Non traumatique
- 7) Enregistrements sur le long terme possible
- 8) Permet de surveiller l'hémoglobine réduite (HbR) mais également l'hémoglobine oxygénée (HbO) et l'hémoglobine totale (HbT) (reflet des changements du volume sanguin local)
- 9) Rapport signal bruit acceptable en cas de mouvement du sujet, et l'immobilisation du patient non nécessaire
- 10) Peut être associée à d'autres mesures (rythme cardiaque, sudation...)
- 11) Peut être utilisée dans des situations de la vie quotidienne
- 12) Flexibilité d'utilisation dans la configuration des optodes selon les paradigmes de stimulation Technologie silencieuse

Enfin, la technologie fNIRS peut être couplée à d'autres outils (EEG, MEG), et permettrait ainsi d'étudier l'intégralité du couplage neurovasculaire : l'activité neuronale (EEG ou MEG) et l'activité hémodynamique (fNIRS).

	EEG, ERP	MEG	fMRI	NIRS (Optical Imaging)
Cost	Low	Very high	High	Moderate
Mobility of the equipment	Mobile	Not mobile	Not mobile	Mobile
Loudness	Noiseless	Noiseless	Very high (Noise protectors needed)	Noiseless
Age range	From prematures to adults	Studies on adults and young children	Studies on adults and a few on infants	From prematures to adults
Confinement	No	Yes	Yes	No
Invasiveness	Non-invasive	Non-invasive	Non-invasive	Non-invasive
Sensitivity to movement	Moderate (more tolerant to movement than, e.g., fMRI)	High (strict movement restrictions)	High (strict movement restrictions)	Moderate (tolerant to movement)
Hairs	No	No	No	Yes
Preparation time	application of electrodes to scalp can be time consuming (especially in high resolution measurement)	Fast	Fast	application of emitters/detectors to scalp can be time consuming (to remove the hairs especially in high resolution measurement)
Use in human with ferromagnetic implants	Yes	No	No	Yes
Method and/or measures	Bioelectric activity (fluctuating voltage changes detected at scalp)	Biomagnetic activity (magnetic fields measured by superconductive detectors and amplifiers at scalp)	Relative change in deoxyhemoglobin; blood-oxygen level-dependent (BOLD) effect	Changes in the brain's oxygen absorption based on optical properties of hemoglobin; [HbO]; [HbR]; [HbT]
Spatial resolution	Centimeters (below cortical surface is limited)	Millimeters at cortex (less precise for deep sources)	Millimeters	Millimeters (below cortical surface is very limited)
Temporal resolution	Milliseconds	Milliseconds	About 1–5 s	Milliseconds
Resting state	Yes	Yes	Yes	Yes
Sleeping state	Yes	Yes	No	No
Sensitive to inhibitory inputs	assess the integrity of inhibitory processes (by measuring neural responses to irrelevant and novel stimuli)	assess the integrity of inhibitory processes (by measuring neural responses to irrelevant and novel stimuli)	Not sensitive	Not sensitive
Long distance interactions	Able to analyze Synchronization and desynchronization	Able to analyze Synchronization and desynchronization	Able to analyze activation and deactivation through changes in HbR	Able to analyze activation and deactivation through changes in HbR and HbO
Radial / Depth sources detection	Yes/ Limited depth Localization in adults, probably better in infants	No/No	Yes/Yes	Yes/Limited depth Penetration (maximum of about 5 cm)
Source localization limitation	Uncertainty about electrical properties of head tissues (especially fontanel)	less affected by the blurring effect of the layers	Not sensitive to head tissues properties	Uncertainty about optical properties of head tissues (especially fontanel)

Tableau 1 : Récapitulatif des avantages et inconvénients des différentes techniques de neuroimagerie d'après *Wallois et al., (2012)*

2.2 Couplage neurovasculaire

Avant d'introduire la réponse hémodynamique et le principe mathématique sur lequel repose la technique NIRS, il nous faut revenir sur le couplage neurovasculaire (NVC).

Ce couplage définit l'ensemble des interactions entre l'activité neuronale électrique (excitatrice ou inhibitrice), la circulation sanguine cérébrale (hémodynamique) et l'activité métabolique des tissus composant le cerveau (*Bauernfeind et al., 2008*).

En effet le signal électrique des neurones qui se manifeste de manière très localisée entraîne une consommation énergétique et une réaction métabolique localisée. Cette dernière entraîne une réponse vasculaire pour répondre aux besoins (en oxygène et en glucose) des cellules neuronales du site d'activation (*Mandrick, 2013*).

Ces deux processus (réponse électrique et vasculaire) composent le couplage NVC. La réponse électrique neuronale locale, suite à une stimulation, est un mécanisme temporel très rapide (ordre de la milliseconde), suivi d'une réponse hémodynamique engendrée, plus lente (ordre de quelques secondes) et qui se traduit par une augmentation locale de la circulation sanguine (*Ogawa et al., 1992*).

Cette bouffée métabolique serait la conséquence d'une augmentation locale d'hémoglobine réduite (HbR), restreinte au site d'activation, et accompagnée d'une chute de l'hémoglobine oxygénée (HbO). C'est « *l'initial dip* », qui dure environ 1 seconde et qui n'est pas systématiquement observé (*Buxton, 2001*) (**Figure 23**).

En effet, pour l'observer, le trajet optique de NIRS doit traverser l'ensemble neuronal où est initiée l'activité neurovasculaire (*Steinbrink et al., 2006*).

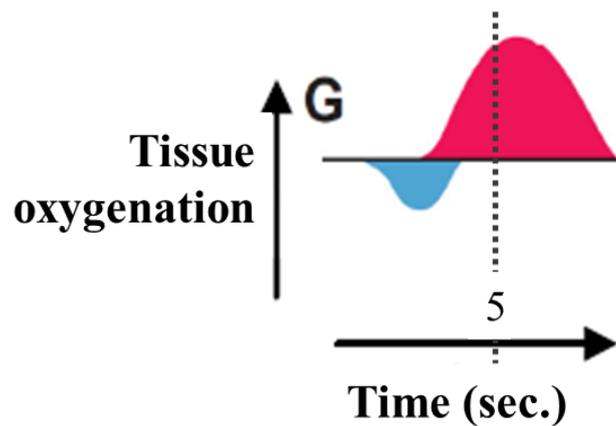


Figure 23 : Evolution du niveau d'oxygène du tissu neuronale pendant et après l'activation neurale selon Mahmoudzadeh, (2011).

Le changement de l'oxygénation du tissu montre un premier « initial dip » (bleu) dû à une activité neuronale accrue suivi d'une élévation du taux d'oxygénation (rouge), reflet d'une augmentation du flux sanguin.

À la suite de cet « initial dip » (en bleu sur **Figure 23**) on retrouve une augmentation plus lente de HbO (en rouge sur **Figure 23**), avec un pic à 5 secondes. L'initial dip est une conséquence de la consommation accrue d'oxygène suivant l'augmentation de l'activité neuronale. L'augmentation secondaire de l'oxygénation tissulaire (en rouge sur **Figure 23**) est quant à elle liée à l'augmentation local du flux sanguin. L'amplitude absolue de cette augmentation est plus importante que celle de l'initial dip. Elle correspond à une vasodilatation engendrée par un « washout » de la concentration en HbR (Narayan, 1995).

Ces mécanismes opèrent selon différentes échelles spatiales. L'initial dip est très localisé, alors que l'oxygénation secondaire est plus étendue. C'est l'effet « watering the garden for the sake of one thirsty flower », décrit par Buxton (Buxton et al., 2001).

L'ensemble des modifications, en termes d'amplitude et de surface, dépend donc de :

- Une phase neuronale et sa suite d'évènements, associant neurones et cellules gliales
- Une phase vasculaire des capillaires environnants

Les cellules gliales assurent donc l'interface entre la phase neuronale et la phase vasculaire, et jouent alors un rôle clef dans le couplage NVC (**Figure 24**).

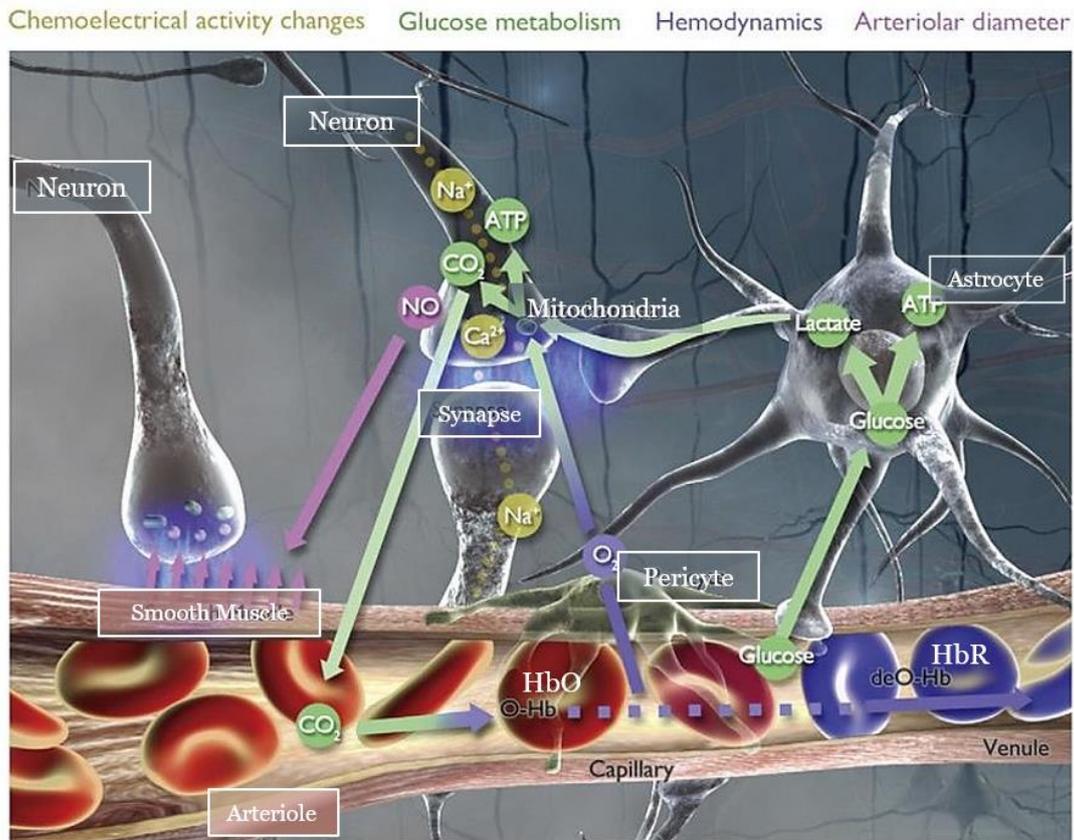


Figure 24 : L'unité neurovasculaire et sa relation avec son environnement proche.

Description structurale du lien étroit entre l'activation des neurones et le réseau vasculaire. L'image représente la majeure partie des phénomènes électrochimiques, métaboliques et hémodynamiques mis en jeu au cours d'une activation fonctionnelle de l'unité neurovasculaire d'après Prakash et al., (2009) et légendes par Mandrick, (2013).

- (1) Couplage neurovasculaire. L'activité synaptique a comme conséquence la libération du glutamate dans la fente synaptique. La dépolarisation neuronale a comme conséquence l'augmentation de K^+ extracellulaire.
- (2) Les astrocytes recaptent le glutamate, la mise en réserve du K^+ , et la mise en jeu des récepteur glutamatergiques métabotropiques
- (3) l'élévation du calcium intracellulaires a comme conséquence la synthèse et la libération des dérivés de l'acide arachidonique (AAD),
- (4) qui diffuse aux muscles lisses des artérioles induisant une vasodilatation par relâchement de la musculature lisse des parois vasculaires (flèches ; différent AAD peuvent faciliter une vasoconstriction).
- (5) La libération de K^+ au pied de l'astrocyte est un médiateur additionnel de vasodilatation artériolaire.
- (6) Initialement, l'activité neurogliale a comme conséquence une réduction nette d'hémoglobine capillaire et veineuse en raison de l'extraction de l'oxygène (HB). Le coulage neurovasculaire produit une vasodilatation qui aboutit à un surplus d'apport d'oxygène et donc in fine induit une hyper oxygénation de l'hémoglobine dans les capillaires artériels et veineux

L'importance du couplage NVC est donc essentielle au bon fonctionnement du cerveau puisqu'il ajuste le flux sanguin cérébral en fonction de l'activité neuronale. Cependant l'activité métabolique sous-jacente est plus complexe. En effet le NVC nécessite des échanges de signaux chimiques et la participation de cellules spécifiques (péricytes et astrocytes) pour assurer la réponse hémodynamique (Attwell et al., 2010).

2.3 Détails de la réponse hémodynamique

La réponse hémodynamique dépend :

- De l'oxygénation du sang
- Du débit du volume sanguin
- Du processus neurophysiologique de l'unité NVC
- De l'activité métabolique en oxygène et glucose.

En effet, lorsque le compartiment neuronal s'active localement, le débit sanguin de cette région augmente et donc la quantité d'éléments métaboliques (*i.e.* oxygène et glucose). Ce surcroît d'apport en oxygène et en glucose via le débit sanguin est désigné sous le terme « d'hyperémie ». Elle garantit le maintien du métabolisme tissulaire neuronale en ajustant le débit sanguin pour répondre aux besoins énergétiques (*Attwell et al., 2010*). Cet effet a été décrit pour la première fois par Roy et Sherrington en 1890. Au travers de l'expérimentation de divers paradigmes, ils concluent que le cerveau possède un mécanisme intrinsèque où la vascularisation est régionalement adaptée en fonction des changements locaux de l'activité. Celle-ci serait due à des substances chimiques produites par le métabolisme cérébral et qui participe aux variations du diamètre des vaisseaux corticaux (*Roy et Sherrington 1890*). Ces modifications locales sont permises par les différentes propriétés du système vasculaire cérébrale.

Le NVC associe donc à la fois le stimulus, l'activité électrique, l'activité métabolique et la réponse hémodynamique. Le modèle le plus communément décrit est celui du « ballon extensible » du compartiment veineux, décrit par Buxton (*Buxton, 2012*) (**Figure 25**). Il propose un modèle simplifié entre l'activité neuronale et les évolutions parallèles qui en découlent pour le débit sanguin (CBF), le volume sanguin (CBV) et la consommation locale en oxygène (CMRO₂).

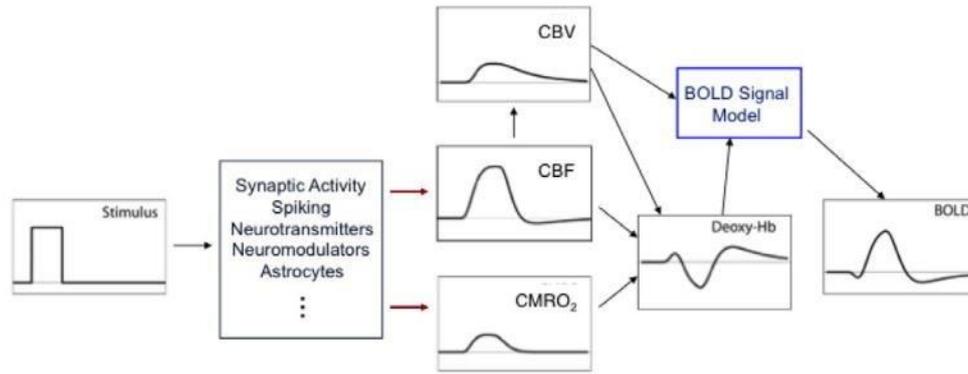


Figure 25 : Balloon Model d'après Buxton, (2012)

Modélisation de la réponse BOLD-IRMf. Point de vue actuel sur le modèle de Buxton (« balloon model »), décrivant la réponse BOLD-IRMf. Les nouveautés dans ce schéma sont la description en parallèle de la réponse hémodynamique et de la réponse métabolique suite à l'activité des neurones et astrocytes. De gauche à droite : un stimulus produit une activation neuronale qui entraîne une cascade d'événements neurophysiologiques au niveau de l'unité neurovasculaire. Cela a pour effet d'augmenter légèrement et localement la consommation en oxygène (CMRO₂) conjointement à une augmentation importante du flux sanguin (CBF). Ces deux derniers processus modifient la concentration de désoxyhémoglobine ainsi que le volume du ballon vasculaire qui tend à s'accroître faiblement. Puis par modélisation mathématique il est possible de produire le signal BOLD (d'après Buxton, 2012 et repris par Mandrick, 2013).

Cependant ce modèle ne considère pas séparément les trois compartiments vasculaires (artériels, veineux et capillaires) et leurs contributions biomécaniques (*i.e.* résistance et compliance) (Boas *et al.*, 2008). De même la relation entre l'activation des neurones et la réponse vasculaire n'est pas spatialement et temporellement constante (Orihuela-Espina *et al.*, 2010).

De ce fait ce modèle ne peut satisfaire la description des signaux fNIRS, puisque la réponse spécifique d'HbO n'est pas précisée. En effet le système fNIRS permet de dissocier le taux d'oxygénation de l'hémoglobine, tout en illuminant un multi-compartiment microvasculaires, où sont confondus les artères, les capillaires et les veines (Frostig *et al.*, 1990).

Mandrick (2013) compile l'ensemble des connaissances pour fournir une nouvelle représentation schématique du pattern d'activation typique en fNIRS, en tenant compte des paramètres hémodynamiques et métaboliques. Ce pattern d'activation reprend l'évolution temporelle décrite via une importante augmentation $\Delta[\text{HbO}_2]$, associée avec une légère baisse de $\Delta[\text{HbR}_2]$ dans les zones corticales activées (Perrey, 2008 ; Mandrick, 2013). Ce modèle fNIRS (**Figure 26**) se divise en dix étapes reprises ci-dessous (schémas par Mandrick, 2013) :

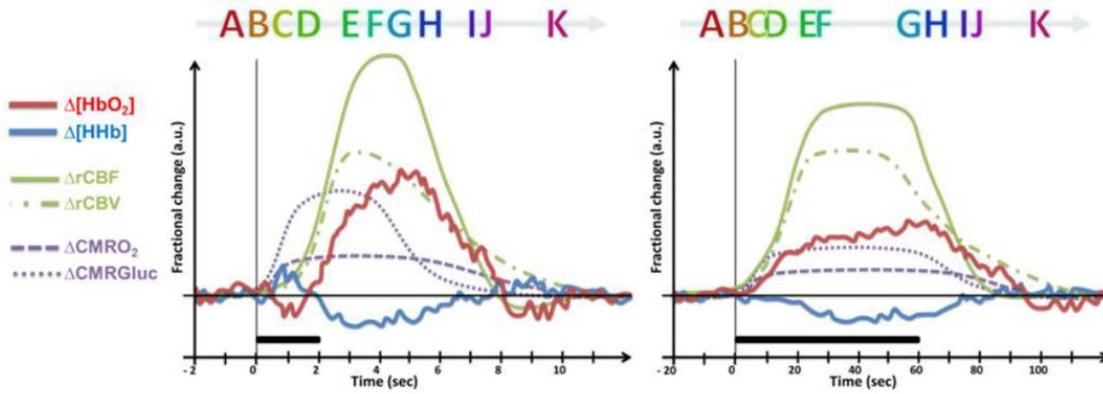
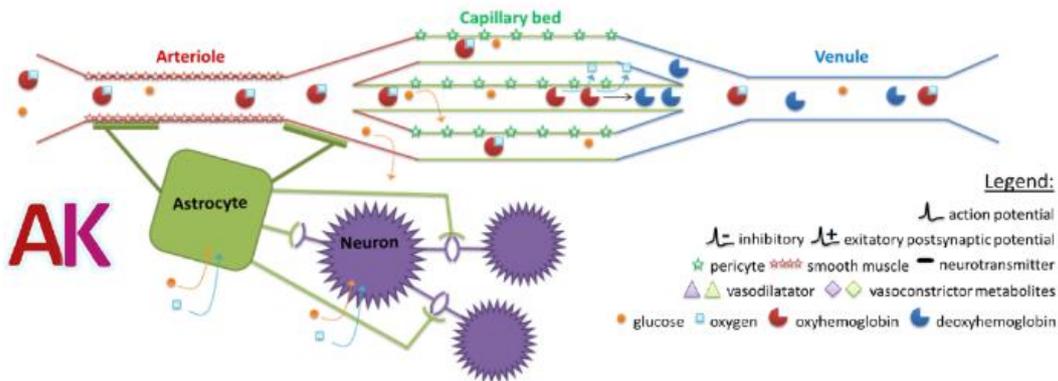


Figure 26 : Pattern de la réponse typique d'hémodynamique en NIRS, d'après Mandrick, (2013)

Le pattern fNIRS le plus notable est une augmentation localisée de $\Delta[HbO_2]$ avec une baisse concomitante de la $\Delta[HHb]$ sur une zone du cerveau activée après une stimulation fonctionnelle de courte (à gauche, 2 s) ou de longue (à droite, 60 s) durée (ligne noire en gras). La réponse hémodynamique est illustrée par la fraction de changement (unité arbitraire) grâce aux quatre principaux paramètres hémodynamiques tels que : le débit sanguin cérébral régional ($\Delta rCBF$), le volume sanguin cérébral régional ($\Delta rCBV$), le taux métabolique cérébral en oxygène ($\Delta CMRO_2$), le taux métabolique cérébral en glucose ($\Delta CMRGluc$). A gauche on observe des phénomènes de pics dans les signaux alors que le schéma de droite décrit un phénomène de plateau. Pour la bonne lecture de ce diagramme se reporter aux différents schémas neurophysiologiques qui suivent (notés de A à K).

Étape 1 - Au repos

Au repos (*schéma AK*), il y a une activité constante, dite « de base », afin de maintenir le niveau énergétique requis pour le fonctionnement du tissu neuronal. Ce niveau de base physiologique permet de soutenir un état actif et fonctionnel afin de permettre la transmission synaptique (*Gusnard et al., 2001*). Cela équivaut à une consommation de 25% de glucose et de 20% de l'oxygène présent dans le corps (*Attwell et al., 2010*).

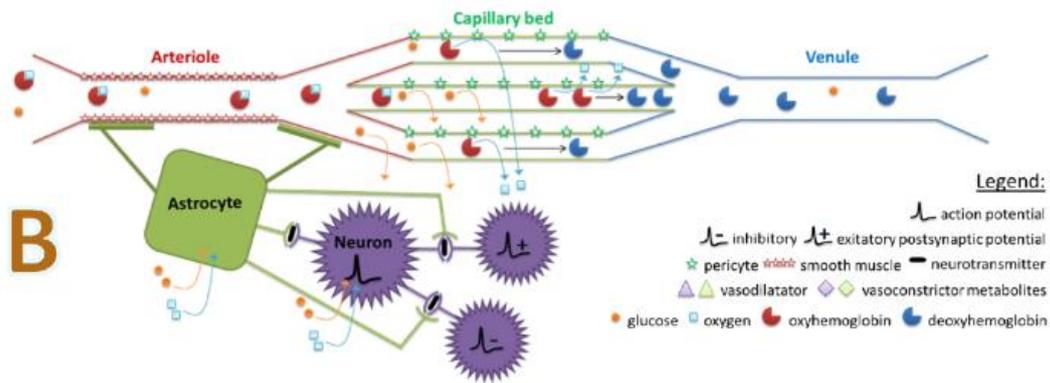


Étape 2 - Activation

À la suite d'une activation (*schéma B*), il est observé une dépolarisation du « pool » neuronal. C'est une activité soudaine qui peut être excitatrice ou inhibitrice. Cela entraîne la libération de neurotransmetteurs (GABA ou glutamate). Selon le transmetteur mobilisé, le potentiel d'action dans le neurone post-synaptique sera plus négatif (potentiel post-synaptique inhibiteur) ou plus positif (potentiel post-synaptique excitateur).

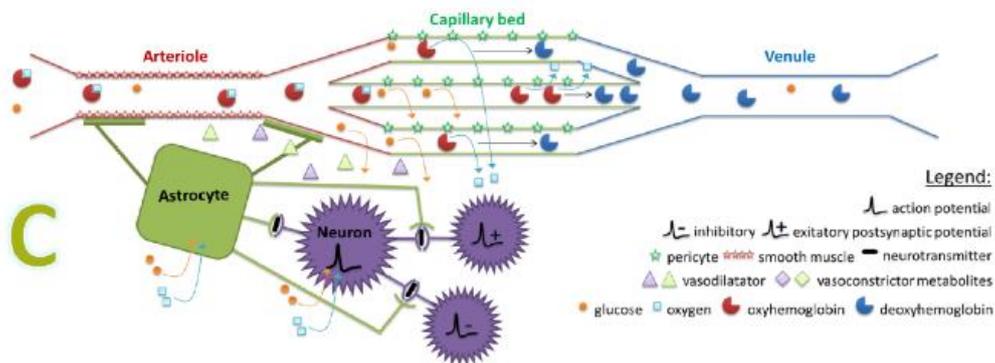
L'astrocyte possède un rôle important dans la communication de l'unité neurovasculaire (*Attwell et al., 2010*). Sa morphologie lui permet d'encercler l'espace synaptique entre les neurones et donc d'être aussitôt stimulé par l'activité synaptique. Il est en charge de la recapture du glutamate dans les synapses, d'où une demande métabolique en oxygène accrue ($CMRO_2$) et en glucose.

En NIRS, cela se traduit par une baisse initiale de la concentration en $\Delta[HbO_2]$ et donc une augmentation faible de $\Delta[HHb]$ (*Prakash et al., 2009*). Cette augmentation est quasi instantanée puisque l'oxygène est libéré de la molécule d'hémoglobine pour être consommé. Cette phase de transition est l'« initial dip » (*Malonek et Grinvald, 1996*).



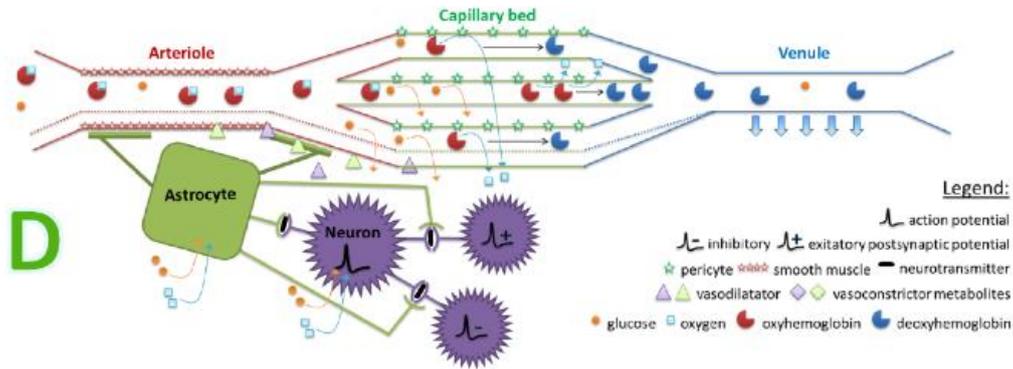
Etape 3 – Libération de métabolites

Pour maintenir le niveau de $CMRO_2$, les neurones et astrocytes (*schéma C*) libèrent de nombreux métabolites vasodilatateurs : les ions potassium (K^+), les ions calcium (Ca^{2+}), l'adénosine, l'acide arachidonique (AAD), la sérotonine, la noradrénaline, le glutamate, etc. (*Prakash et al., 2009*).



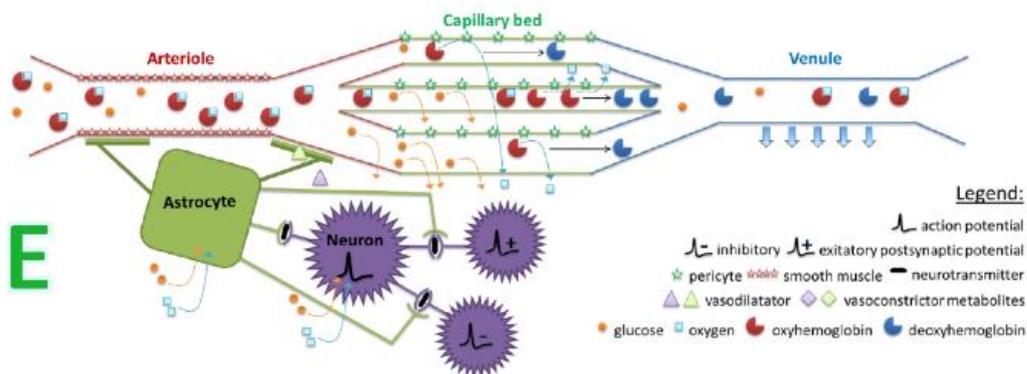
Etape 4 – Vasodilatation

Tous ces agents vaso-actifs adressent de multiples messages chimiques au sein de l'espace extracellulaire jusqu'aux péricytes, qui entourent les capillaires, et jusqu'aux muscles lisses, qui recouvrent les artérioles. Leur rôle est d'informer les unités motrices des unités de microvascularisation afin de modifier leur diamètre. On observe alors une vasodilatation locale des capillaires et des artérioles (*schéma D*) (*Prakash et al., 2009*).



Etape 5 – Oxygénation locale

Suite à cette sollicitation, une vasodilatation de l'ordre de 6% majorant leur diamètre est observable grâce aux péricytes (Villringer, 2012). Cette vasodilatation influe la résistance à l'écoulement du sang et donc améliore le taux d'oxygénation local (Waltz, 2012). Cette modification de l'afflux sanguin artériel-capillaire est dû à deux événements physiques. Tout d'abord, l'élargissement du volume sanguin cérébral régional (rCBV) lié à la hausse progressive en hémoglobine totale. Puis une augmentation de la vitesse du sang au sein de l'unité micro vasculaire (Villringer, 2012). Ces deux actions agissent en parallèle. Cette adaptation hémodynamique, ou hyperémie fonctionnelle, soutient un apport en excès de sang oxygéné (schéma E) par rapport aux besoins en oxygène (Villringer, 2012).

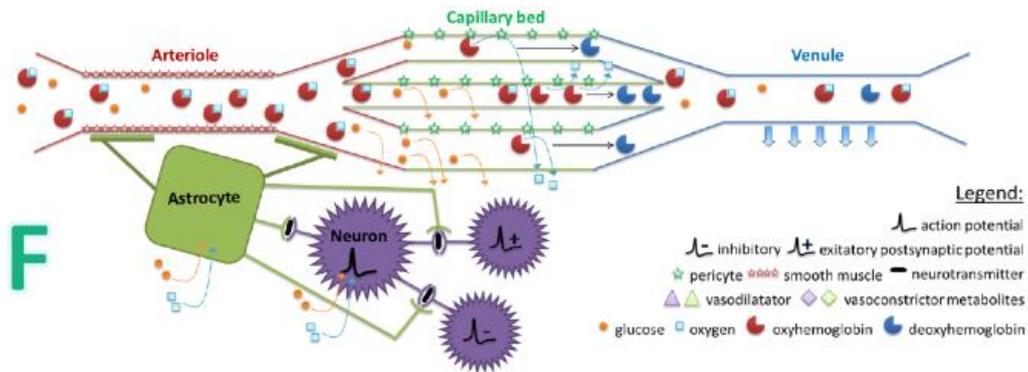


Etape 6 - Hyperoxygénation

Cette accumulation en oxygène dans la zone corticale activée est la conséquence du faible besoin en oxygène des neurones (Obrig et al., 2000). Le tissu neuronal n'en exige pas une grande quantité pour maintenir son excitation. L'hyperémie fonctionnelle vise à soutenir le métabolisme neuronal et à répondre à leurs besoins énergétiques (Attwell et al., 2010). Cela

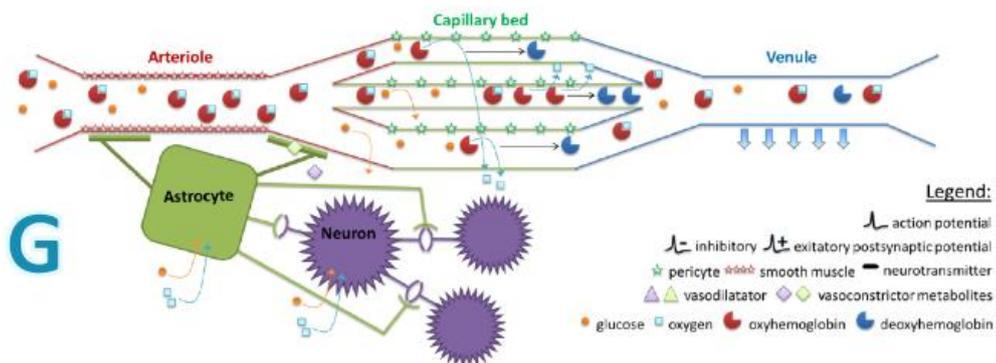
conduit donc à une hyper oxygénation passagère, liée à l'accumulation d'HbO et une chute du taux de HbR (Obrig et Villringer, 2003) (schéma F).

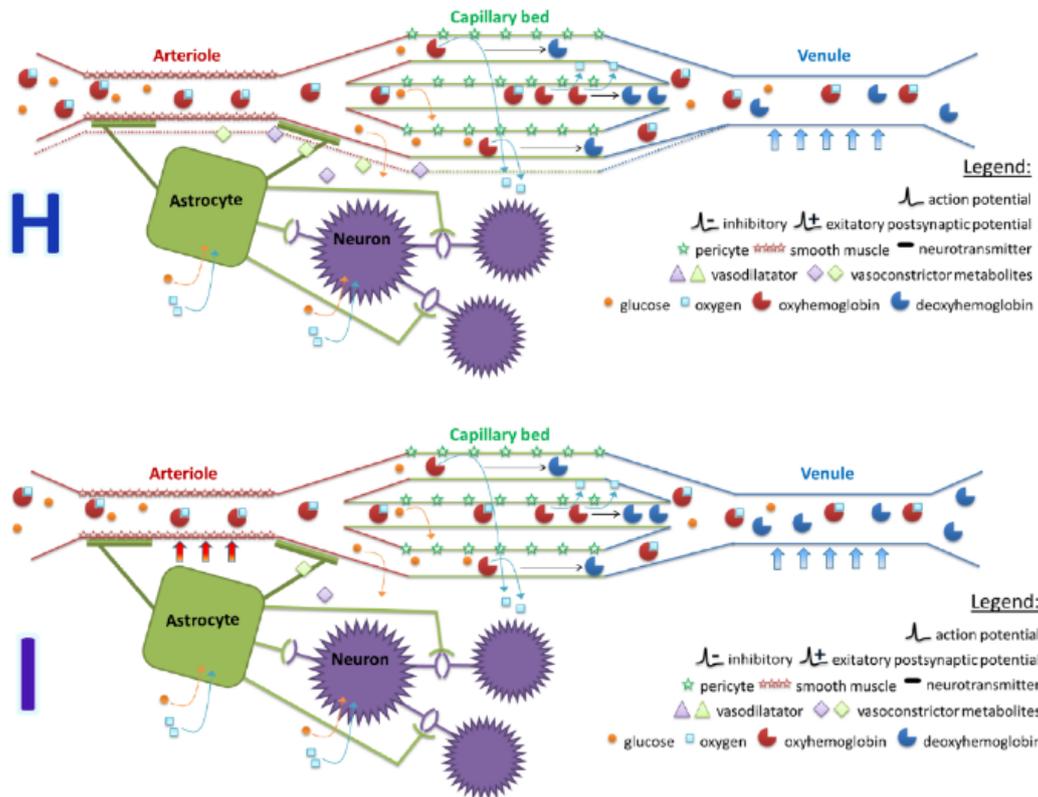
En NIRS nous observons alors cette hausse de la concentration Δ [HbO₂] et la légère baisse de la concentration Δ [HHb] (Perrey, 2013). D'où la survenue d'un découplage entre l'activité neuronale et le débit sanguin (Paulson et al., 2010). De plus, ces variations en HbO et HbR conduit à un phénomène de plateau lors de stimulation de longue durée (Wolf et al., 2002).



Étape 7 – Retour à la l'état de base

La fin de l'activité régionale conduit à un retour graduel à l'état d'équilibre des concentrations en HbO et HbR. Le retour au niveau de base est dû à la nouvelle libération de substances vasoactives entraînant des événements antagonistes : la constriction des vaisseaux sanguins (schéma G, H et I) (Attwell et al., 2010).





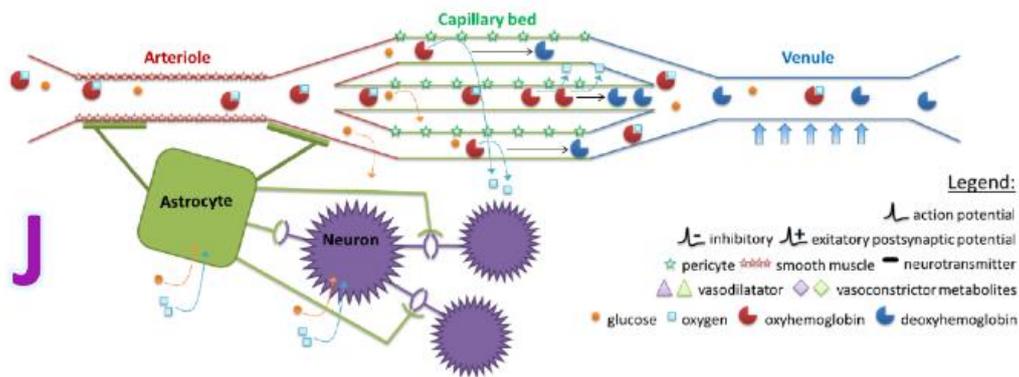
Etape 8 – Undershoot/Overshoot

Les mécanismes de retour au niveau de base du couplage neurovasculaire restent incertains (*schéma J*).

A la fin de la stimulation, il survient une phase de transition nommée « $\Delta[\text{HbO}_2]$ *undershoot* » et/ou « $\Delta[\text{HHb}]$ *overshoot* ». Ces concepts sont hypothétiques.

L'*overshoot* est expliqué par le changement du volume (*i.e.* compliance) du compartiment veineux qui temporise le retour via un temps de latence plus ou moins important (*Chen et Pike, 2009*). C'est pourquoi, la désoxyhémoglobine (HbR) s'accumule et nécessite donc du temps pour atteindre à la concentration de base.

Quant à lui, l'*undershoot* en HbO est en lien avec la constriction des artérioles, ce qui entraîne une chute brutale du débit sanguin sous son seuil de référence (*Chen et al., 2011*).



Dans la littérature fNIRS, il est souvent rapporté que l'activation corticale se traduit par une réponse hémodynamique typique appelée « *pattern d'activation* » : une augmentation de $\Delta[\text{HbO}_2]$ associée à une diminution parallèle de $\Delta[\text{HHb}]$ (Obrig et al., 2000 ; Perrey, 2008 ; Nourhashemi, 2018) que nous aborderons en 3.6.2. **Pattern de réponse hémodynamique.** La mesure de la réponse hémodynamique et plus particulièrement des concentrations en hémoglobine oxygénée (HbO) et réduite (HbR) nécessite donc le recours à un dispositif fNIRS.

Chapitre 3 : Spectroscopie proche infrarouge

La spectroscopie proche infrarouge, ou NIRS, est une technique optique utilisant la lumière ou le rayonnement émis par des LEDs ou des lasers à des longueurs d'ondes spécifiques.

L'évaluation des variations de l'hémodynamisme et de l'oxygénation sanguine locale d'une zone corticale en surface permet de déduire l'activité neuronale. Pour cela il faut mesurer en continu le rayonnement transmis à travers le milieu cortical par rapport à la lumière incidente au niveau de la zone corticale explorée (*Obrig et al., 2000*).

La NIRS permet de distinguer les variations de concentrations d'hémoglobine oxygénée ((identifiée HbO₂ ou HbO dans la littérature) et réduite (identifiée HHb ou HbR dans la littérature) contrairement à l'IRMf qui se concentre uniquement sur les changements HbR (*León-Carrión et León-Domínguez, 2012*). La molécule d'hémoglobine possède un spectre d'absorption de la lumière qui diffère si elle transporte ou non des molécules d'oxygènes. Cette modification de propriétés optiques de la molécule d'hémoglobine est mise en évidence lorsqu'elle est illuminée par une lumière proche infrarouge, et donc mesurable par le dispositif NIRS.

3.1 Rappel historique

Le premier moniteur de détection d'oxygénation de l'hémoglobine cérébrale *in vivo* fut décrit en 1977 par Jöbsis dans la revue *Science* (*Jöbsis, 1977*).

Cependant dès 1831 un chercheur observa à l'aide d'une bougie que le crâne de l'homme était semi-transparent chez un patient souffrant d'hydrocéphalie (*Bright, 1831*). Ce phénomène de transparence optique des tissus biologiques de la tête fut décrit sous le terme de « *transillumination* ».

Les premières applications cliniques sur l'homme datent du début des années 1990.

L'outil NIRS est donc une technologie récente utilisée en recherche expérimentale. En 1997, Villringer et Chance (1997) décrivent la fNIRS comme « *the assessment of physiological changes associated with brain activity by optical methods* » (*Villringer et Chance, 1997*).

Elle utilise la transmission de lumière au niveau de la zone d'étude et la mesure continue de la lumière transmise à travers le milieu pour évaluer les variations de l'hémodynamisme, et donc de l'oxygénation sanguine locale, pour en déduire l'activité neuronale (*Obrig et al., 2000*). Bien que sa résolution temporelle du dispositif NIRS est de l'ordre de la milliseconde (1 KHz), sa résolution spatiale reste limitée (ordre du centimètre) (*Boas et al., 2004*).

3.2 Tâches d'acquisitions

La NIRS a été utilisée au cours d'activités de repos ou de sollicitations. Elle a été utilisée pour étudier la charge de travail mental dans des paradigmes variés : vision, écoute, parole, apprentissage, émotions, fonctions exécutives, etc.

Dès 1996, Obrig utilisait la réponse NIRS pour caractériser le niveau de performance comportementale (*Obrig, 1996*).

3.3 Principe de physique

La technique NIRS utilise le principe de l'absorption de la lumière par les tissus biologiques. Lorsqu'un rayon lumineux atteint la surface d'un tissu biologique composé de divers éléments hétérogènes, la lumière incidente émise par une source laser de type diode est soit en partie absorbée, réfléchie et/ou transmise (*Figure 27*).

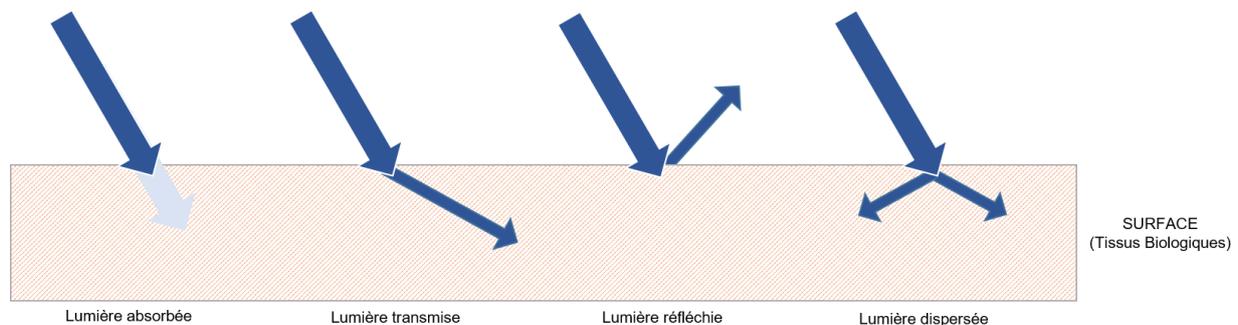


Figure 27 : Différentes formes de propagation de la lumière à surface d'un dioptré.

De gauche à droite les trajets possibles que peuvent emprunter les photons de lumière en interaction avec un milieu biologique : les photons sont atténués dans les tissus biologiques par l'effet d'absorption ; les photons ont la capacité de traverser les tissus biologiques par l'effet de transmission ; les photons sont renvoyés hors des tissus biologiques par l'effet de réflexion ; les photons se propagent dans toutes les directions à l'intérieur des tissus biologiques par l'effet de dispersion (modifié d'après Mandrick, et al., 2013) .

Les photons désignent les particules transportant une quantité d'énergie et composant le rayonnement électromagnétique (e.g. la lumière). En théorie, la lumière se déplace en ligne droite dans un milieu homogène, sa trajectoire est modifiée à la rencontre d'un dioptré (surface

biologique dans notre cas) (**Figure 27**). Elle peut donc être transmise ou réfléchi. Lorsqu'elle est transmise elle peut donc être absorbée ou dispersée ou également transmise sans atténuation (*Ferrari et Quaresima, 2012*).

3.3.1 Loi de Beer-Lambert

En 1729, le mathématicien et physicien français Pierre Bouguer publie un « *Essai d'optique sur la gradation de la lumière* » où figure la relation empirique entre l'atténuation de la lumière et les propriétés du milieu qu'elle traverse (*Bouguer, 2010*). Cette découverte est ensuite adaptée pour tenir compte de la concentration (c), du chromophore² présent dans le milieu et qui possède des propriétés optiques spécifiques (α).

Le chromophore absorbe la lumière dans une région spectrale spécifique (*e.g.* visible, infrarouge, ultra-violet, etc.). C'est la loi de Beer-Lambert (*cf.* Eq. 1).

$$I_1 = I_0 \cdot e^{-\alpha \cdot c \cdot l} \quad \text{Équation 1}$$

Cette loi met en évidence que la lumière qui traverse un échantillon composé de chromophores est inévitablement absorbée dans des limites précises, respectant une loi exponentielle. Donc, si un faisceau lumineux ayant une intensité I_0 (unité : Watt) traverse un milieu homogène d'une certaine épaisseur l , l'intensité de la lumière transmise I_1 s'écrit d'après la loi Beer-Lambert.

Dans le cas des tissus biologiques, il faut tenir compte des différents composés chimiques, ce qui conduit à une hétérogénéité du milieu. De plus, les tissus vivants sont considérés comme structurellement complexes (*Bourdillon et Perrey, 2012*). Le milieu est alors dispersif en raison de la présence de nombreux chromophores (*i.e.* molécules) à des concentrations différentes.

La loi Beer-Lambert doit tenir compte des termes de corrections de cette dispersion, de la perte de photons et du temps de trajet plus ou moins long (*León-Carrión et León-Domínguez, 2012*). La loi Beer-Lambert modifiée peut s'écrire pour une longueur d'onde λ donnée :

$$OD(\lambda) = \alpha(\lambda) \cdot c \cdot l \cdot DPF + S(\lambda) = \log \left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{1\lambda}} \right) \quad \text{Équation 2}$$

- $OD(\lambda)$: densité optique du tissu humain dans lequel la lumière est diffusée.

² Groupement d'atomes

- $\alpha(\lambda)$: coefficient d'atténuation globale de la lumière due à l'absorption et à la diffusion par le ou les chromophore(s) ($\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) à une longueur d'onde spécifique.
- c : concentration (μM) du chromophore.
- l : distance (cm) du trajet lumineux dans le tissu.
- DPF : facteur de correction de la distance et tenant compte que le tissu vivant est un médium diffusant, c'est-à-dire possédant de nombreuses dispersions (sans unité).
- λ : longueur d'onde (nm).
- $S(\lambda)$: atténuation due au milieu en général et au phénomène de diffusion des photons dans un milieu dispersif à longueur d'onde λ .

Dans cette équation où $S(\lambda)$ est une inconnue que nous allons essayer de déterminer. Pour cela, nous considérons que $S(\lambda)$ reste invariant pendant la mesure, c'est-à-dire entre deux mesures à des temps t_1 et t_2 . Il est possible d'exprimer le changement de densité optique entre t_1 et t_2 sous la forme :

$$c_{t_1} - c_{t_2} = \frac{OD(\lambda)_{t_1} - S(\lambda)_{t_1}}{\alpha(\lambda) \cdot l \cdot DPF} - \frac{OD(\lambda)_{t_2} - S(\lambda)_{t_2}}{\alpha(\lambda) \cdot l \cdot DPF} \quad \text{Équation 3}$$

Puisque nous faisons l'hypothèse que $S(\lambda)_{t_1} = S(\lambda)_{t_2}$ l'Equation 3 se résume à :

$$\Delta c_{t_1 t_2} = \frac{\Delta OD(\lambda)_{t_1 t_2}}{\alpha(\lambda) \cdot l \cdot DPF} \quad \text{Équation 4}$$

La loi de Beer-Lambert modifiée (Eq. 2) possède la propriété d'être additive, c'est-à-dire que pour un milieu contenant plusieurs concentrations de différents chromophores, la densité optique totale de la lumière est égale à la somme de chacune des densités optiques de chacun des n chromophores.

$$OD(\lambda) = \sum_{i=1}^n OD_i(\lambda) = \sum_{i=1}^n \alpha_n(\lambda) \cdot c_n \cdot l \quad \text{Équation 5}$$

Sur ces bases, la spectroscopie infrarouge permet de mesurer les changements de concentrations de différents chromophores présents dans un volume de tissus biologiques.

3.4 Propriétés optiques

Le dispositif NIRS de type LED est constitué d'une source lumineuse de faible puissance dans le proche infrarouge (dans notre cas : $290\mu\text{W}$ at $\lambda=900\text{nm}$), c'est-à-dire d'un émetteur, qui se situe au niveau de la tête du sujet et d'un ou plusieurs récepteurs, c'est-à-dire le(s) détecteur(s), associé(s) à cet émetteur. Ce dispositif est dupliqué pour couvrir la surface étudiée.

Comme évoquée, l'interaction de la lumière proche infrarouge avec les tissus corticaux (chargés de chromophores riche en hémoglobine réduite et oxygénée) entraîne plusieurs phénomènes physiques : réflexion, absorption et transmission.

Ces phénomènes sont dépendants de la longueur d'onde de la lumière émise. Les tissus biologiques présentent une absorption globale minimale dans le spectre du proche infrarouge, d'où l'intérêt d'utiliser ce spectre pour étudier les interactions de la lumière avec les chromophores chargés en hémoglobines dans les tissus humains. Une approche quantitative sera abordée en **3.4.3**.

3.4.1 La tête : milieu hétérogène

La tête est composée de plusieurs couches telles que (**Figure 28**) :

- Scalp (peau) qui comprend le cuir chevelu (~3 mm)
- L'os du crâne (~7 mm)
- Liquide céphalorachidien (~2 mm)
- Les méninges
- Cortex cérébral avec la substance grise (~4mm)
- Substance blanche

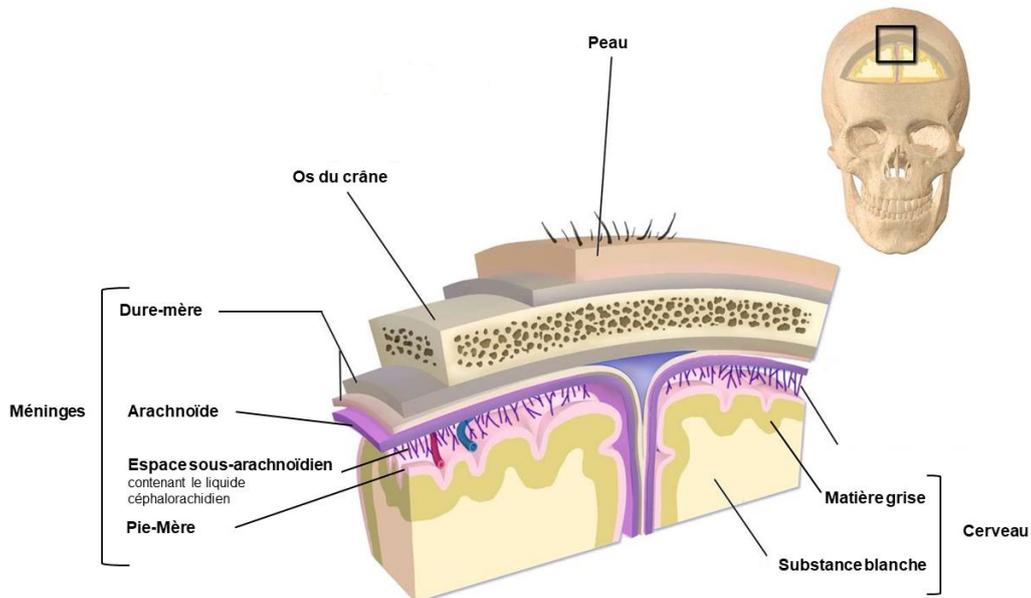


Figure 28 : Schéma des différentes couches autour de l'encéphale humain
 Modifié à partir de © Blausen Medical, BruceBlaus, Wikimedia Commons, CC by 3.0

La présence de ce milieu très hétérogène présenté ci-dessus rend l'interprétation de la mesure fNIRS assez complexe (Orihuela-Espina et al., 2010). En 2004, Choi et al. estiment que la tête adulte peut-être décrit comme un modèle de deux couches distinctes avec des propriétés d'absorption (μ_a) et de diffusion (μ_s) différentes (Choi et al., 2004). Cependant ils subsistent d'autres couches comme le liquide céphalorachidien (CSF) et la substance blanche qui participent à la complexité de la mesure fNIRS. Le modèle de tête que nous utilisons (*Chapitre 5 : Matériels et Méthodes communs*) est basé sur les propriétés ci-dessous (*Tableau 2*) :

	Epaisseur (mm)	Coefficient μ_s (mm^{-1})	Coefficient μ_a (mm^{-1})
Peau	3.0	0.66	0.0191
Os	7.0	0.86	0.0136
CSF	2.0	0.01	0.0025
Substance blanche	4.0	1.10	0.0186

Tableau 2 : Propriétés optiques des différents tissus pour le modèle de tête AtlasViewer développé par Aasted et al., (2015)

Pour atteindre la zone où sont situés les chromophores, il est nécessaire d'utiliser une source lumineuse assez importante qui puisse se propager à travers ces deux milieux, afin de conserver une énergie résiduelle assez importante pour interagir.

3.4.2 Dispositif fNIRS

Comme évoqué précédemment un dispositif fNIRS se compose de sources émettrices et de détecteurs. Le dispositif utilisé pour notre étude sera développé en détail lors du **Chapitre 5 : Matériels et Méthodes communs**. Nous n'aborderons ici que les généralités du dispositif fNIRS.

L'émetteur est placé perpendiculairement à un point du scalp et illumine une certaine zone. La lumière qui pénètre dans le crâne est ensuite recueillie, sur un ou des détecteurs (*e.g.* photodiodes), entourant l'émetteur. Le parcours des photons recueillis par le(s) détecteur(s) correspond à un volume en forme de demi-lune ou banane (*Gratton et al., 1994 ; León-Carrión et León-Domínguez, 2012*) (**Figure 29**). Cette configuration est une estimation mathématique appuyée par la forme arrondie du crâne et par le fait que la source et le détecteur sont positionnés perpendiculairement au crâne.

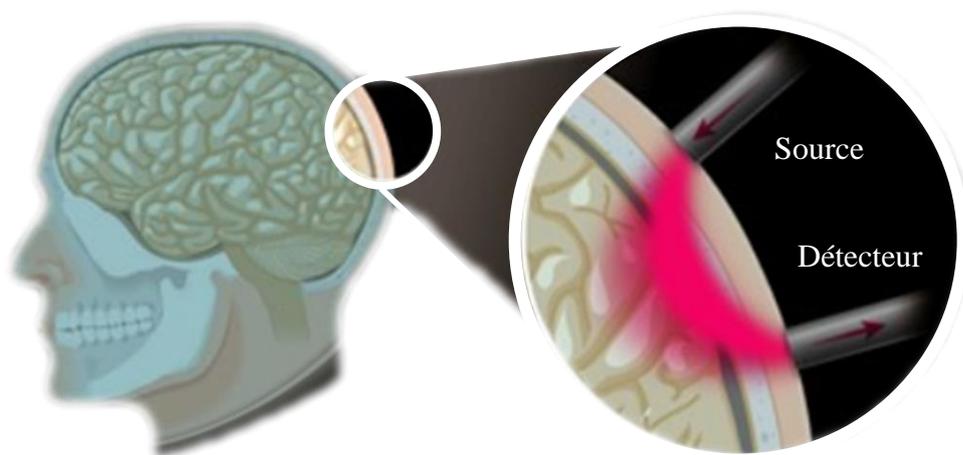


Figure 29 : Trajet optique moyen détecté par le système NIRS

Source : iss.com

Il est acquis que la profondeur de pénétration de la lumière est directement proportionnelle à la distance entre le point entrant et sortant de la lumière. La profondeur maximale équivaut à la moitié de la distance inter-optodes (*Okada et al., 1995*). Les méthodes expérimentales conseillent un espace inter-optode de 3 cm minimum (*Ferrari et Quaresima, 2012*). Cependant, les études théoriques admettent une distance inter-optode minimale comprise entre 2 à 2,5 cm (*Chance et al., 1998*). Il est admis que la distance inter-optode maximale est de 5 cm. Au-delà de cette distance, la qualité du signal est dégradée (*Orihuela-Espina et al., 2010*).

3.4.3 Fenêtre optique

Précédemment nous avons vu que les longueurs d'ondes du spectre du proche infrarouge (de 600 nm à 1100 nm) sont majoritairement absorbées par les tissus biologiques, tout en atteignant le cortex. Afin de pénétrer jusqu'à la substance grise, les rayonnements dont les longueurs d'ondes sont comprises entre 700 et 900 nm sont conseillés (*Ferrari et Quaresima, 2012*). En effet, les photons d'une longueur d'onde supérieure à 900 nm seront majoritairement absorbés par l'eau (*Ferrari et Quaresima, 2012*), composante majeure des tissus humains.

Pour des longueurs d'ondes inférieures à 700 nm l'absorption par l'hémoglobine, composant majeure dans l'irrigation sanguine du cuir chevelu, est très élevée.

Seule la partie spectrale, comprise entre 700 et 900 nm, présente donc un intérêt dans le cadre du dispositif NIRS.

Quatre chromophores qui présentent des degrés d'absorption différentes ont été identifiées dans cette fenêtre spectrale (**Figure 30**) (*Ferrari et Quaresima, 2012*). Il s'agit de :

- L'eau (H_2O)
- Le cytochrome C oxydase (CtOx)
- L'hémoglobine oxygénée (HbO)
- L'hémoglobine réduite (HbR) (*Maikala, 2010*).

D'autres chromophores (mélanine, glucose, etc.) sont présents mais vu leur faible concentration, ils ne peuvent pas être détectés de manière quantitative par le dispositif NIRS.

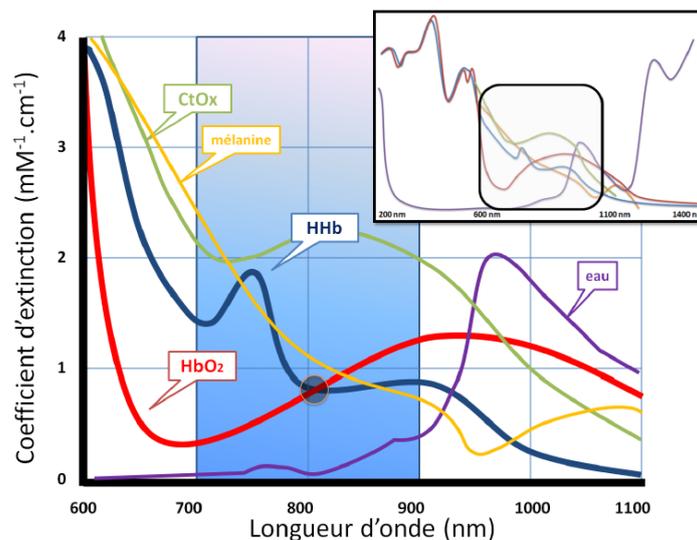


Figure 30 : Fenêtre optique en NIRS selon Mandrick, (2013)

Spectre d'absorption de la lumière des principaux chromophores au niveau de la tête pour des longueurs d'onde comprise dans le spectre du proche infrarouge. La connaissance des coefficients d'absorption permet d'évaluer leur concentration avec le dispositif NIRS. Le cercle représente un point isobestique. En haut à droite : spectre d'absorption des chromophores en dehors de la fenêtre optique d'intérêt.

Le dispositif NIRS permet de quantifier les concentrations relatives en HbO et HbR, deux des principaux chromophores absorbants présents dans les tissus biologiques et qui interagissent fortement avec le rayonnement spectral de 700 à 900 nm (fenêtre bleue sur la **Figure 30**).

Dans la mesure où l'*Équation 4* comporte deux inconnues c_{t1} et c_{t2} , il est nécessaire de connaître le comportement du chromophore c à deux longueurs d'ondes distinctes (λ_1 et λ_2). L'une de ces longueurs d'ondes est le point isobestique, c'est-à-dire la longueur d'onde (λ) à laquelle l'absorbance d'HbO et d'HbR sont égales.

Au sein de notre fenêtre optique, HbO et HbR possèdent un point isobestique proche de 810 nm (± 10 nm) (**Figure 30**) (*Ferrari et Quaresima, 2012*). C'est donc à cette longueur d'onde que nous pourrions mesurer le volume total d'hémoglobine, quel que soit son état oxygéné ou réduit.

Une seconde longueur d'onde est choisie au sein de cette fenêtre en fonction de la caractéristique des détecteurs. La bonne pratique comme le suggère Orihuela-Espina *et al.*, (2010) est d'utiliser la seconde entre 660 et 770 nm. Dans notre cas (**Chapitre 5 : Matériels et Méthodes communs**) ce second point est à 660 nm (**3.5.1 Bruits et perturbations**), une longueur d'onde couramment utilisé dans les autres systèmes fNIRS.

3.4.3.1 Molécule d'hémoglobine (Hb)

Le terme *hémoglobine* provient de deux termes : *hème* et *globine*. L'*hème* se réfère aux quatre atomes de fer (**Figure 31**). Le terme *globine* traduit sa capacité à transporter d'autres molécules via des membranes.

L'hémoglobine (Hb) compose les hématies (*i.e.* globules rouges). C'est elle qui leur confère leur coloration rouge. Elle aide au transport de l'oxygène depuis les poumons au cœur, puis du cœur aux divers organes, muscles et à l'encéphale.

Chez un adulte pour un volume sanguin standard est composé de 54% de plasma, 45% de globules rouges et 1% de globules blancs et plaquettes (*Marieb, 2010*).

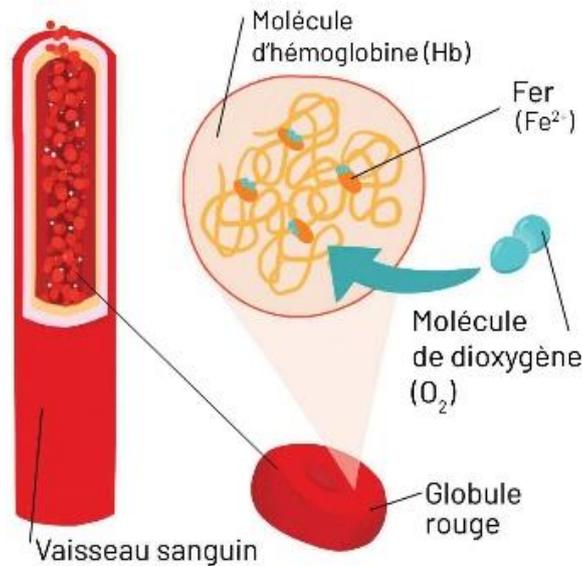


Figure 31 : Structure de l'hémoglobine.

Source : Scientips

Au niveau du cerveau, les globules rouges représentent 1,5% du volume total. L'oxygène qui est transporté par le sang, existe sous deux états : 98,5% sont liés à la protéine de fer et 1,5% sont dissous dans l'eau du sang (Bourdillon et Perrey, 2012).

L'hémoglobine permet au sang un transport plus conséquent d'oxygène que par simple dissolution.

L'hémoglobine oxygénée est un pigment protéinique rouge vif. Lorsque l'oxygène a été libéré, elle devient bleue. L'hémoglobine fixe l'oxygène de manière réversible. L'hémoglobine qui fixe l'oxygène est « oxyhémoglobine » (HbO_2 ou HbO). On parle de « désoxyhémoglobine » ou hémoglobine réduite (Hbb ou HbR), lorsque la molécule d'oxygène n'est plus associée.

Le sang humain est saturé en hémoglobine oxygénée, c'est-à-dire que la concentration en HbR est inférieure à celle d' HbO .

L'état de l'hémoglobine influe sur sa capacité à absorber la lumière. Lorsqu'elle est saturée d'oxygène, elle absorbe plus de lumière infrarouge compris entre 800 et 900 nm. Lorsqu'elle est réduite, sans oxygène lié, la plage d'absorption est comprise entre 700 et 800 nm (Matcher et al., 1995).

3.4.4 Type de mesure

Les dispositifs NIRS existants peuvent se décliner en trois types (Figure 32) :

- Système à onde continue
- Système résolu en temps
- Système résolu en fréquence

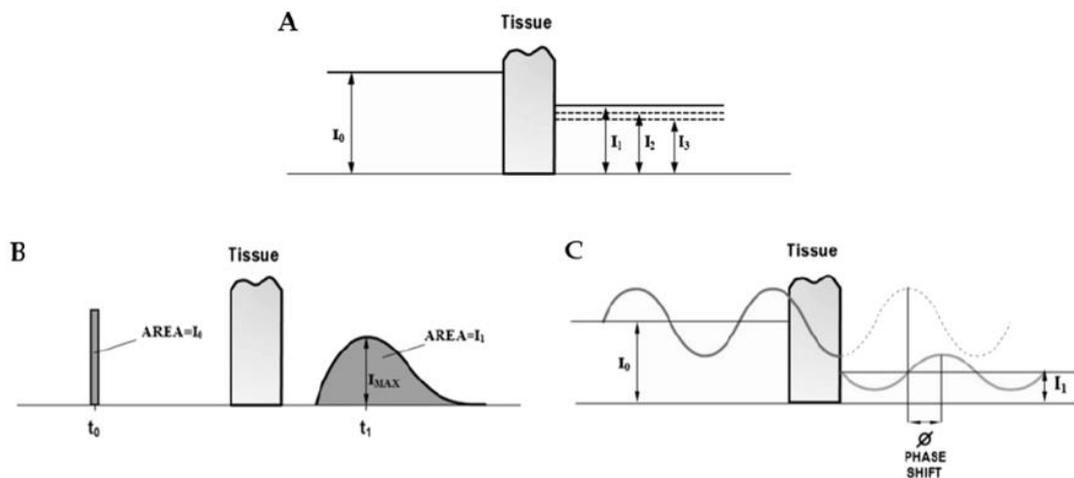


Figure 32 : Types de mesure en NIRS par Bakker et al. (2012) modifié à partir de Pellicer et Bravo (2011)
Il existe trois types de mesure en NIRS : à onde continue (A), résolue en temps (B) et résolue en fréquence (C)

3.4.4.1 Système à onde continue (mode CW)

Dans le cas de la NIRS à onde continue, la lumière est émise de manière continue et à une intensité constante. Dans ce cas c'est l'atténuation globale de l'intensité qui est mesurée suite à son trajet à travers les tissus. C'est l'outil le plus communément utilisé (Bakker et al., 2012). Il repose sur l'hypothèse que le changement d'intensité lumineuse est le résultat de changements d'absorption dans les tissus et que la diffusion reste constante tout au long de la mesure. Cette méthodologie permet de convertir des changements d'intensités lumineuse ΔOD_t en variation de concentration relative $\Delta[HbO_2]$ et $\Delta[HHb]$.

3.4.4.2 Système à résolution temporelle (mode pulsé)

Ce type de mesure est aussi qualifiée « à temps de vol ». Ils utilisent généralement un laser pour générer des impulsions ultracourtes. On parle de lumière pulsée.

Ils mesurent l'atténuation soit par caméra à balayage, soit par un simple comptage de photons après détection et triage selon leurs heures d'arrivée (Delpy et Cope, 1997). À partir du temps moyen de transit des photons dispersés et selon la vitesse de la lumière dans les tissus caractérisés par exemple par leur indice optique, la longueur du trajet optique peut être estimée. Connaissant l'estimation du trajet optique, la diffusion et l'absorption, il est possible de déterminer les concentrations absolues d'hémoglobine.

3.4.4.3 Système résolue en fréquence

Ce type est aussi appelé « *modulé en intensité* ».

La lumière est émise en continue mais son intensité est modulée. Ce sont trois paramètres qui sont mesurés :

- L'atténuation globale
- L'atténuation de l'indice de modulation
- Le décalage de phase

La lumière modulée à une fréquence de modulation pouvant être de 200 MHz se propage à travers les tissus. Le signal qui en résulte est analysée par une transformée de Fourier, liant les résultats du domaine temporel aux résultats du domaine fréquentiel.

Les principaux avantages des spectromètres à modulation d'amplitude sont le taux d'échantillonnage et la séparation relativement précise des effets d'absorption et de diffusion. Cependant la lumière modulée ne peut pas dépasser les 200 MHz, à cause de la relation linéaire entre le déphasage et la longueur de trajet (*Arridget et al. 1994*).

3.5 Dans la pratique expérimentale

Lors de l'enregistrement de périodes d'activités à la suite d'une stimulation, il est aussi nécessaire d'y inclure en amont des périodes de références (*i.e.* baseline) afin de pouvoir comparer une période d'activation à une période de repos.

L'intensité utilisée lors de la période de référence est généralement mesurée en début d'acquisition. Cette valeur $OD(\lambda)_{t=repos}$ aidera à la calibration des variations de concentration en HbO et HbR (voir **5.2.4 Pré-processing**).

Par la suite, les variations de la densité optique (OD) au cours du temps $OD(\lambda)_t$ seront enregistrées. Ces mesures sont dépendantes de l'intensité lumineuse mesurée continuellement $I_{t\lambda}$, c'est-à-dire à un instant t et à un rayonnement à la longueur d'onde λ . De ce fait le changement OD au cours du temps t peut s'exprimer ainsi :

$$\Delta OD(\lambda)_t = OD(\lambda)_t - OD(\lambda)_{repos}$$

Équation 6

En se référant à *Équation 2* :

$$\leftrightarrow \Delta OD(\lambda)_t = \log\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{t\lambda}}\right) - \log\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{ref\lambda}}\right)$$

$$\leftrightarrow \Delta OD(\lambda)_t = \log\left(\frac{\frac{I_{0\lambda}}{I_{t\lambda}}}{\frac{I_{0\lambda}}{I_{ref\lambda}}}\right)$$

$$\leftrightarrow \Delta OD(\lambda)_t = \log\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{t\lambda}} \times \frac{I_{ref\lambda}}{I_{0\lambda}}\right)$$

$$\leftrightarrow \Delta OD(\lambda)_t = \log\left(\frac{I_{ref\lambda}}{I_{t\lambda}}\right)$$

Équation 7

Il est admis, qu'au cours d'un enregistrement de signaux NIRS, les variations OD mesurées au cours du temps $OD(\lambda)_t$ correspond au logarithme du rapport de l'intensité lumineuse de référence $I_{ref\lambda}$ et de l'intensité lumineuse courante $I_{t\lambda}$ (*Équation 7*) (León-Carrión et León-Domínguez, 2012).

Cette équation, une fois réinjectée dans le système d'équations linéaires à résoudre permet de déterminer les variations de chromophores au cours d'une tache fonctionnelle.

Afin de simplifier les écritures algébriques qui suivront, il est judicieux d'employer le facteur L comme étant le produit mathématique entre le facteur correcteur du trajet différentiel (DPF) (unité arbitraire) et la distance inter-optode l (en cm). DPF est un facteur de correction qui tient compte du fait que le tissu vivant possède de nombreuses hétérogénéités. Par conséquent, le facteur, L exprimé en cm, est considéré comme la distance de propagation moyenne de la lumière à travers le tissu biologique (Duncan et al., 1995). Lorsque le DPF n'est pas connu, les données calculées sont des variations relatives de concentration en HbO et HbR, annotées respectivement $\Delta[HbO_2] \cdot L$ et $\Delta[HHb]$, l'unité s'exprime en μM .

En reprenant l'*Équation 4* nous obtenons :

$$\Delta c_{t_1 t_2} \cdot l \cdot DPF = \frac{\Delta OD(\lambda)_{t_1 t_2}}{\alpha(\lambda)} \quad \text{Equation 4.1}$$

$$\begin{pmatrix} \Delta[HbO_2]_{t_1, t_2} \\ \Delta[HHb]_{t_1, t_2} \end{pmatrix} \cdot L = \begin{pmatrix} \alpha_{[HbO_2]}(\lambda_1) & \alpha_{[HbO_2]}(\lambda_2) \\ \alpha_{[HHb]}(\lambda_1) & \alpha_{[HHb]}(\lambda_2) \end{pmatrix}^{-1} \cdot \begin{pmatrix} \Delta OD_{t_1, t_2}(\lambda_1) \\ \Delta OD_{t_1, t_2}(\lambda_2) \end{pmatrix} \quad \text{Équation 8}$$

$$\begin{pmatrix} \Delta[\text{HbO}_2]_{t1,t2} \\ \Delta[\text{HHb}]_{t1,t2} \end{pmatrix} \cdot L = \frac{\begin{pmatrix} \Delta\text{OD}_{t1,t2}(\lambda_1) \\ \Delta\text{OD}_{t1,t2}(\lambda_2) \end{pmatrix}}{\begin{pmatrix} \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1) & \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) \\ \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) & \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \end{pmatrix}} \quad \text{Equation 8.1}$$

$$\begin{cases} \Delta\text{OD}(\lambda_1) = \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1) \cdot \Delta[\text{HbO}_2] \cdot L + \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) \cdot \Delta[\text{HHb}] \cdot L \\ \Delta\text{OD}(\lambda_2) = \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) \cdot \Delta[\text{HbO}_2] \cdot L + \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \cdot \Delta[\text{HHb}] \cdot L \end{cases} \quad \text{Équation 9}$$

Après résolution du système matriciel (voir [Annexe A](#)) et en revenant aux valeurs de départ, avant simplification, nous obtenons les équations suivantes :

$$\begin{cases} \Delta[\text{HHb}]_t \cdot L = \frac{\alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda_1) - \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda_2)}{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1)} \\ \Delta[\text{HbO}_2]_t \cdot L = \frac{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda_2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda_1)}{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1)} \end{cases} \quad \text{Équation 10}$$

Soit en utilisant l'Équation 7:

$$\begin{cases} \Delta[\text{HHb}]_t \cdot L = \frac{\alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) \cdot \log\left(\frac{I_{\text{ref}\lambda_1}}{I_{t\lambda_1}}\right) - \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1) \cdot \log\left(\frac{I_{\text{ref}\lambda_2}}{I_{t\lambda_2}}\right)}{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1)} \\ \Delta[\text{HbO}_2]_t \cdot L = \frac{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) \cdot \log\left(\frac{I_{\text{ref}\lambda_2}}{I_{t\lambda_2}}\right) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \cdot \log\left(\frac{I_{\text{ref}\lambda_1}}{I_{t\lambda_1}}\right)}{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1)} \end{cases} \quad \text{Équation 11}$$

Le système est facilement résolu, sachant que :

- Tous les paramètres sont connus en avance pour les deux longueurs d'ondes λ_1 et λ_2 (e.g. $\alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_1)$, $\alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda_2)$ et $\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_1)$, $\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda_2)$)
- Établie en condition physiologique stable (e.g. $I_{\text{ref}\lambda_1}$ et $I_{\text{ref}\lambda_2}$)
- Mesurée en continu (e.g. $I_{t\lambda_1}$ et $I_{t\lambda_2}$)

La résolution de ce système d'équations permet donc de calculer les variations de concentrations hémodynamiques (HbO et HbR) à partir des intensités lumineuses mesurées (Chenier, 2008).

3.5.1 Bruits et perturbations

S'il est considéré que la spectroscopie proche infrarouge possède un rapport signal à bruit moyen, il subsiste quand même des sources de bruits d'origine instrumentale, biologique, mécanique, ... (*Bourdillon et Perrey, 2012*).

Ces bruits ont pour conséquence de perturber le signal acquis et la tâche expérimentale utilisée (*Gregg et al., 2010*).

En 2009, *Huppert et al.* identifient trois principales sources de bruits dans les mesures NIRS :

- Bruit instrumental
- Erreurs expérimentales
- Artéfacts physiologiques

Les deux premiers types de sources sont d'origines exogènes puisque liés à l'environnement de la mesure. Le troisième type est endogène au signal et ne peut donc pas être évité lors de l'enregistrement.

3.5.1.1 Bruit instrumental

Parmi les principaux bruits instrumentaux à l'origine des bruits électriques se trouvent : les sources d'alimentations électriques, les composants électroniques des ordinateurs, les appareils de mesures NIRS, les lumières externes.

Ces bruits électriques sont situés à des fréquences spécifiques et sont donc facilement caractérisables. Ils sont généralement à de très hautes fréquences. Afin de les éviter, l'échantillonnage doit rester inférieure à ces fréquences. Un filtre passe-bas peut être utilisé pour supprimer ces perturbations.

Les systèmes de mesure NIRS présentent souvent une dérive dans le temps. Celle-ci serait due à la dérive des composants électroniques lors de longues acquisitions (*Orihuela-Espina et al., 2010*). Cette tendance à la dérive est observable dans les signaux fNIRS. Cependant elle est peu considérée dans la littérature scientifique. L'usage est de la supprimer lorsqu'elle est présente. Pour l'éliminer, il faut recourir à une correction mathématique liée à la modélisation du comportement du composant électronique incriminé (*Orihuela-Espina et al., 2010*).

La dernière source de bruit instrumental peut provenir de la puissance du rayonnement incident. Elle peut saturer les photodétecteurs et dénaturer les signaux, il est donc important de s'assurer de la linéarité du détecteur et de travailler loin de la compression.

De plus, le choix de la longueur d'onde est primordial afin de prévenir le phénomène de colinéarité « *cross talk* » (Uludağ *et al.*, 2004). Ce phénomène de diaphonie survient lorsque les deux longueurs d'ondes choisies sont trop proches. Pour minimiser ce risque, le consensus est de choisir l'une des longueurs d'onde entre 660 et 770 nm et l'autre autour du point isobestique (810 nm) (Orihuela-Espina *et al.*, 2010). Ce choix doit également être réfléchi en fonction de la disponibilité commerciale et du coût des diodes laser/LED à ces longueurs d'ondes. Dans notre cas, notre choix s'est arrêté sur des diodes de type LED avec des longueurs d'ondes de 810 et 660 nm (**Chapitre 5 : Matériels et Méthodes communs**).

3.5.1.2 Erreurs expérimentales

L'un des phénomènes majeurs contribuant à des erreurs dans l'analyse des signaux NIRS est dû au mouvement des optodes et/ou du sujet (Orihuela-Espina *et al.*, 2010).

Il se peut qu'au cours de l'acquisition les capteurs subissent un déplacement spatial. Ces infimes variations de distances entre la position de la source et la position du(des) détecteur(s) engendre un effet indésirable. Ils sont difficilement perceptibles mais engendrent une faible déviation sur les signaux (Orihuela-Espina *et al.*, 2010).

Cependant ce sont surtout des mouvements brusques qui provoquent des artéfacts (Girouard *et al.*, 2010). Pour les éviter il faut assurer un solide maintien de l'optode au contact de la tête. Il en est de même pour les câbles électriques.

La seconde difficulté est la bonne position de l'optode sur la zone cérébrale désirée. La proposition de Jasper (dès 1957) est de reprendre le système internationale 10-20 EEG (Jasper, 1958). Ce quadrillage permet d'assurer la reproductibilité de l'installation des optodes NIRS d'un sujet à l'autre. De plus, cette solution permet un meilleur compromis concernant les artéfacts liés aux erreurs de placement (Orihuela-Espina *et al.*, 2010).

Enfin la lumière externe, qu'importe sa nature, est une source d'interférence dans la mesure des signaux NIRS. Il faut donc que le détecteur soit masqué de cette perturbation lumineuse externe ou que l'expérimentation se fasse dans une pièce assombrie (Orihuela-Espina *et al.*, 2010).

De plus, tout ce qui peut troubler l'absorption de la lumière émise est à éviter pour prévenir les erreurs (maquillage, peau très foncée, grains de beauté, œdèmes...).

Le recours au système international EEG 10-10 (*Jasper, 1958 ; Oostenveld et Praamstra, 2001*) permet d'assurer une reproductibilité en ce qui concerne le placement des optodes, que ce soit sur un même sujet lors de plusieurs séances d'enregistrements, ou d'un sujet à un autre lors de comparaisons (*Orihuela-Espina et al., 2010*). En 2011, Sorensen et Greisen (*Sorensen et al., 2011*) ont comparé plusieurs dispositifs fNIRS. Ils ont tout d'abord observé des variations de mesures de ΔStO_2 (saturation en oxygène) selon l'emplacement du capteur (mesures StO_2 comprises entre 26,3% et 49,4%). De plus, les écarts de reproductibilité observés par l'auteur par rapport à de précédentes études (5,2% pour *Sorensen et Greisen, 2006*) peuvent être expliqués par l'utilisation de différents dispositifs NIRS et donc d'algorithmes utilisés distincts. En 2011, afin d'augmenter la reproductibilité des données fNIRS, Jenny et al., préconisent l'utilisation d'un dispositif CW-NIRS associé à des optodes qui s'auto-calibrent. L'avantage de l'auto-calibration est d'être insensible aux inhomogénéités superficielles qui affectent la précision des données NIRS (*e.g.* propriétés de diffusion ou d'absorptions des photons variables selon la présence d'une tache de naissance ou de cheveux), (*Jenny et al., 2011*). Plus récemment, Novi et al., (2020) ont démontré que l'ajout de neuro-navigation (*e.g.* utilisation des points de références anatomiques pour le placement des optodes) augmentaient aussi la reproductibilité des mesures fNIRS intra-sujets.

3.5.1.3 Bruits physiologiques

Une source de bruit dans le signal est due aux mouvements physiologiques des vaisseaux sanguins (**Figure 33**). Ils ont la particularité d'être compris dans des bandes de fréquence distinctives :

- L'activité pulsatile artérielle comprise entre 0,7 et 1,5 Hz (*Nolte et al., 1998*).
- L'onde respiratoire comprise entre 0,15 et 0,35 Hz.
- Les « onde de Mayer » sont des changements cycliques dus à une autorégulation spontanée de la pression sanguine artérielle. Elles se situent les basses fréquences avoisinant $\sim 0,1\text{Hz}$ (*Hoshi et al., 1998 ; Elwell et al., 1999*).
- Les phénomènes de thermorégulation (régulation de la température corporelle via l'activité de l'hypothalamus) se situeraient dans les ultra-basses fréquences (inférieures à 0,05 Hz) (*Turjanmaa et al., 1990*).

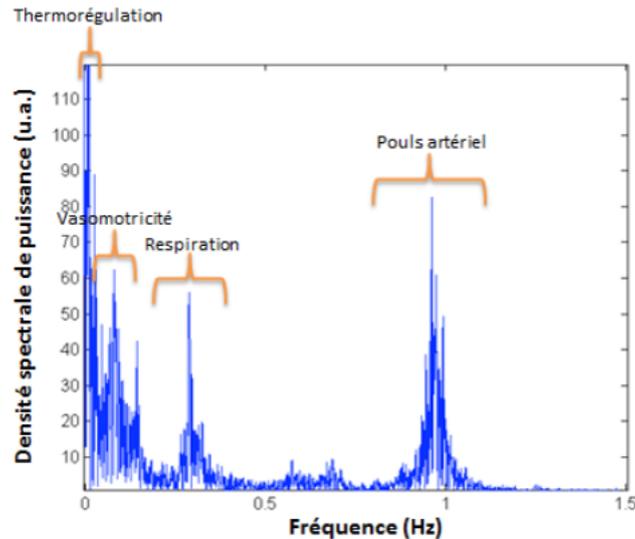


Figure 33 : Densité spectrale de puissance des bruits physiologiques en NIRS.

Les signaux biologiques se situent dans les très basses fréquences (i.e. inférieures à 0,5 Hz), selon thèse de Mandrick, 2013, p200)

3.5.1 Filtrage du signal

L'objectif de l'analyse post-acquisition est d'extraire convenablement le bruit pour ne garder que l'information pertinente, c'est-à-dire liée aux phénomènes hémodynamiques. En effet, le signal fNIRS acquis est naturellement affecté par les perturbations engendrées par l'activité physiologique (par exemple, cardiaque, respiratoire, onde de Mayer ...) et le bruit de mesure aléatoire ou extérieure.

A ce jour il n'existe pas de norme dans la manière d'extraire le bruit. Sachant que l'hémodynamisme cérébral possède une forte prévalence fréquentielle inférieure à 1Hz, les filtres sont souvent utilisés dans les analyses en spectroscopie proche infrarouge (Mandrick, 2013). Ces derniers permettent de minimiser les bruits jusqu'à les rendre négligeables (Lareau, 2011) et de retirer tout ce qui n'a pas d'attrait à des phénomènes hémodynamiques.

En général, la simple utilisation d'un filtre passe-bas jusqu'à 0,1 ou 0,15 Hz peut être suffisant (Bourdillon et Perrey, 2012).

Le plus couramment utilisé est le filtre passe-bande qui supprime les informations de haute fréquence ($\geq 0,3$ Hz ; battement cardiaque, fréquence respiratoire, bruit d'instrument) et de très basse fréquence ($< 0,01$ Hz).

Un filtre correcteur de type PCA (analyse en composantes principales) peut être aussi utilisé. Il est en charge d'identifier et réduire les variables redondantes tel que le mouvement du sujet.

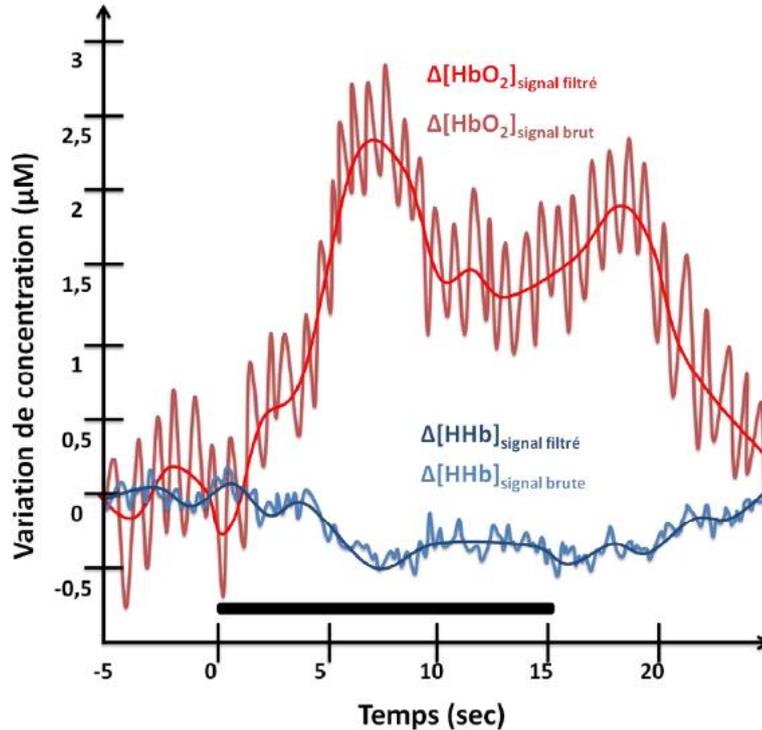


Figure 34 : Exemple de signaux fNIRS bruts et filtrés

Signaux illustrant l'évolution temporelle de la réponse hémodynamique typique de l'hémoglobine oxygénée et réduite après sollicitation (ici, enregistrement au niveau du cortex moteur pendant le mouvement des mains). Le caractère très pulsatile du signal est beaucoup plus visible pour l'oxyhémoglobine (en rouge) que pour la désoxyhémoglobine (en bleu) (Colier et al., 1997). Ce signal pulsé est ensuite retiré en appliquant un filtre passe-bas pour éliminer la fréquence du pouls cardiaque (modifié par Mandrick (2013) d'après Boas et al., 2001).

3.5.2 Pattern de réponse hémodynamique

Lors de l'analyse de la réponse hémodynamique, il est coutume de rechercher un motif particulier de réponse : le *pattern*.

Ce motif se compose de caractéristiques identifiables. Le pattern d'oxygénation cérébrale se compose de plusieurs motifs. La forme et l'amplitude de ce dernier est lié aux conditions expérimentales et au stimulus utilisé.

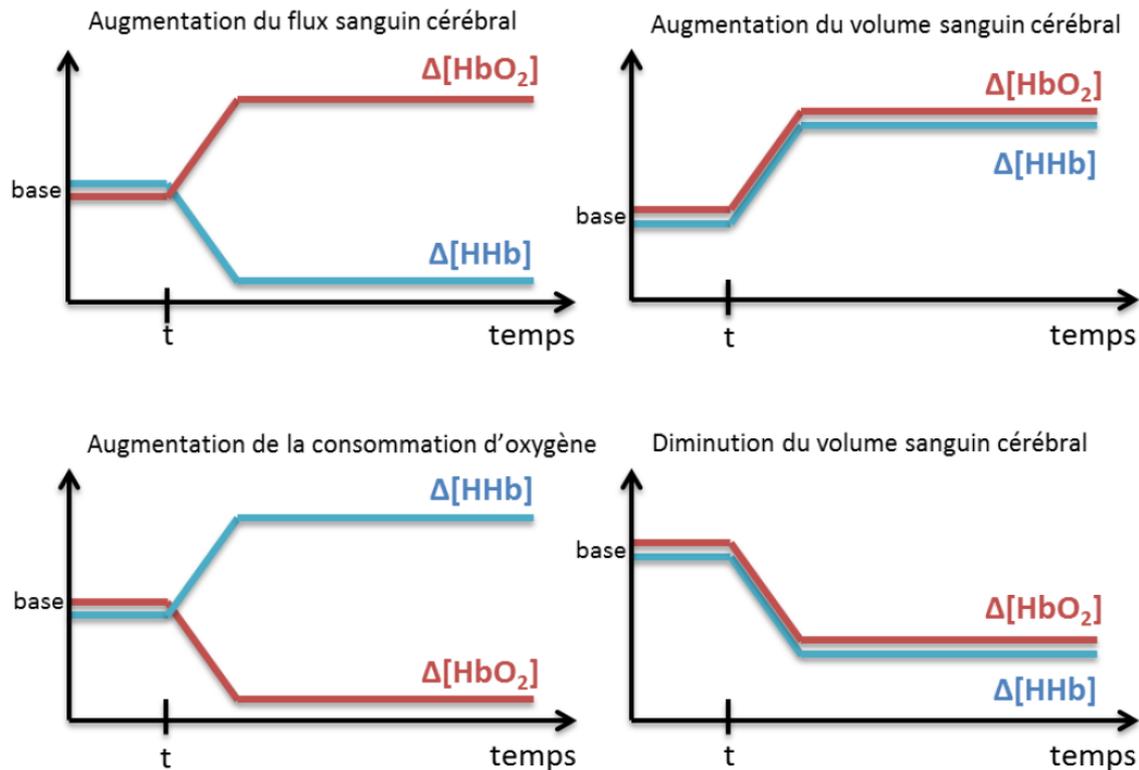


Figure 35 : Patterns d'oxygénation cérébrale en NIRS

Les quatre principaux schémas géométriques représentant les motifs temporels ou pattern, pouvant être observés en fNIRS (modifié par Mandrick, 2013 d'après Coyle, 2005, p 58)

Le pattern le plus communément décrit dans la littérature est celui explicité auparavant. Il se caractérise par une augmentation positive et continue en HbO/ $\Delta[\text{HbO}_2]$, associée en parallèle d'une chute lente de HbR/ $\Delta[\text{Hbb}]$ (**Figure 35**). On parle de « pattern d'activation ». Il est considéré comme la réponse typique d'oxygénation cérébrale à la suite d'une stimulation fonctionnelle.

Néanmoins, il existe aussi un pattern dit « d'activation antagoniste » caractérisé par la formation inverse (Villringer et Chance, 1997 ; Pfurtscheller et al., 2010). Cette fois-ci la réponse d'oxygénation cérébrale, tout en ayant une réponse en amplitude similaire à la réponse typique, est caractérisée par une augmentation positive de HbR/ $\Delta[\text{Hbb}]$, et d'une diminution parallèle d'HbO/ $\Delta[\text{HbO}_2]$ (Obrig et Villringer, 2003). Ce pattern est controversé et pourrait être la conséquence d'une mauvaise localisation de la région cérébrale d'intérêt, et ferait référence à l'effet de « volume partiel » (Huppert et al., 2006). Dans ce cas l'amplitude de la réponse serait sous-estimée puisque les signaux cibles ne sont que partiellement couverts par l'optode.

Cela signifie qu'une grande partie des signaux serait polluée par les changements de concentration en hémoglobine de zone non activée.

3.5.2.1 Mesure de la réponse NIRS

La pratique courante en NIRS est de mener des analyses statistiques sur les deux états de l'hémoglobine (HbO et HbR). Cependant, nombreuses sont les études qui reportent et présentent uniquement les résultats significatifs de l'un ou l'autre état de l'espèce d'hémoglobine. Par exemple, certains auteurs conseillent de regarder principalement HbO puisque cette variable est considérée comme l'indicateur le plus sensible au regard du changement de flux sanguin régional (*Hoshi et al., 2001*). Toutefois que ce soit l'étude de HbO ou d'HbR ou des deux variables simultanément, elles sont considérées comme indépendantes dans les analyses statistiques (*Orihuela-Espina et al., 2010*).

La méthodologie NIRS permet d'analyser directement les séries temporelles sans passer par de la reconstruction de signal. La caractérisation qualitative et/ou quantitative de la réponse hémodynamique cérébrale observée depuis les signaux NIRS se réalise sur la mesure du pattern d'activation (ou la moyenne des patterns d'activation) observé lors d'une condition particulière (*i.e.* lors d'une tâche fonctionnelle particulière).

Les indicateurs les plus couramment utilisés sont :

- Le pic de la réponse HbO et/ou HbR. La valeur maximale trouvée pendant la période de stimulation en comparaison à la valeur de départ considérée comme proche de la valeur nulle.
- L'amplitude moyenne seule de la réponse HbO et/ou HbR. Elle est caractérisée par la moyenne sur une période de repos soustraite soit à cette même période prise sur un échantillon de quelques secondes avant l'interruption de la stimulation ou bien soustraite à la moyenne de la période de stimulation (*Tanida et al., 2008*).
- Le temps pour atteindre la valeur maximale (ou le plateau correspondant au niveau le plus haut dans le signal). Cependant, ces variables sont dépendantes à la nature de la stimulation, à sa durée, et à une grande variation entre les sujets et pour un même sujet (*Orihuela-Espina et al., 2010*).

- Le coefficient directeur de la réponse HbO et HbR. Cela correspond à la vitesse pour atteindre une valeur HbO (ou HbR) au cours de la stimulation ou bien sur une portion temporelle définie (*Seungduk et al., 2011 ; Mandrick et al., 2013*).
- La surface sous la courbe (AUC) dans une période donnée (*Mahmoudzadeh et al., 2013*)
- La pente d'activation (*slope*) d'une période, c'est-à-dire entre le point minimal et maximal de cette période (*Mahmoudzadeh et al., 2013*)
- ...

3.5.2.2 Logiciel d'analyse

Avec l'utilisation grandissante de la NIRS ont émergé différents logiciels libres (open source) pour permettre le traitement des signaux et leur analyse. Parmi eux on peut citer les plus couramment utilisés tel que :

- HomER 2 (*Hemodynamic Evoked Response*, d'après les travaux de *Huppert et al., 2009*)
- NIRS-SPM (*NIRS Statistical Parametric Mapping*, d'après les travaux de *Ye et al., 2009*)

Toutefois, la prise en main de ces logiciels est souvent ardue et nécessite des connaissances en programmation et en traitement du signal.

Chapitre 4 : Problématique et Objectifs

Les techniques usuelles de neuroimageries telles que l'EEG, la MEG, l'IRMf, etc. ont participé à la compréhension des neurosciences et de la neurophysiologie. Toutefois chacune de ces techniques a ses propres atouts et limites (**Tableau 1**). Chacune est caractérisée par des mesures physiologiques (HbO, HbR, ...) et physiques (débit, volume...). Elles ont ainsi permis de comprendre comment, où, quand, pourquoi le cerveau s'active lors d'une tâche fonctionnelle. Cependant comme toutes innovations technologiques, il existe un moment où l'outil atteint sa limite ou son exploitation devient onéreuse. Pour cette raison, d'autres méthodes d'imageries émergent comme alternative ou complément d'informations, et c'est le cas de la fNIRS.

Si nous prenons l'exemple de l'IRMf, elle a permis de comprendre et de caractériser de nombreuses neuropathologies telles que la maladie de Parkinson ou les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). L'IRMf a ainsi permis d'identifier les structures impliquées dans la pathologie. Cependant, dans le cas des troubles obsessionnels compulsifs et dans la mise en place d'une thérapie de type stimulation cérébrale profonde (DBS), l'IRMf présente des limites. Outre son coût onéreux et l'inconfort du sujet lors de cet examen (*i.e.* bruits, sensation de claustrophobie, ...), la présence de corps métalliques, comme certains modèles d'électrodes profondes utilisés en DBS pour stimuler électriquement le noyau subthalamique, rend impossible l'utilisation de l'IRMf comme outil d'analyse.

Tout comme l'IRMf, la spectroscopie proche infrarouge (fNIRS) permet de mesurer l'activité hémodynamique. La fNIRS va plus loin que l'IRMf car elle permet à la fois d'analyser les variations en hémoglobine réduite (HbR), tout comme l'IRMf, mais aussi les variations en hémoglobine oxygénée (HbO).

L'émergence de cette nouvelle technologie nécessite donc d'approfondir les travaux antérieurs réalisés avec l'IRMf. Dans la mesure où nous souhaitons, à terme, évaluer les effets de DBS chez des sujets TOC implantés et que cette pathologie est caractérisée par un déficit de flexibilité comportementale, c'est-à-dire une difficulté à s'adapter aux changements environnants, nous avons fait le choix d'utiliser une tâche de Reversal Learning (RLT).

Cette tâche cognitive va susciter une réponse neuronale et donc un couplage neurovasculaire caractérisé, entre autres, par une réponse hémodynamique qui est mesurable par le dispositif fNIRS.

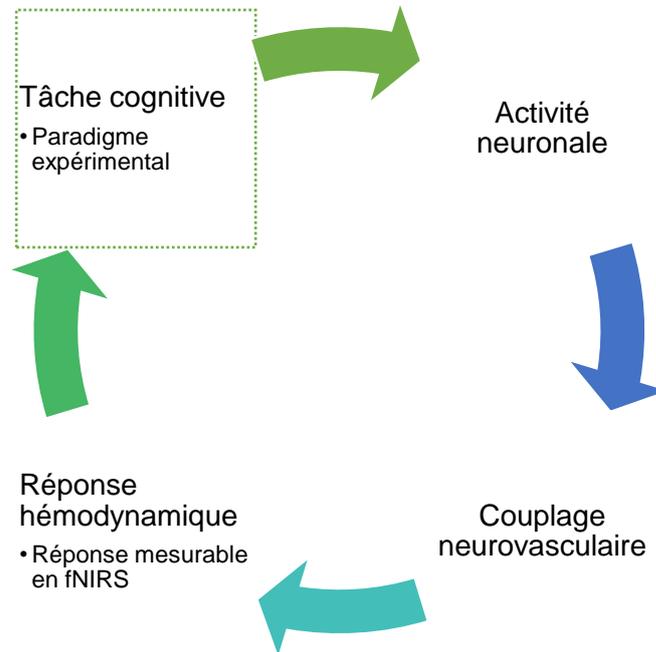


Figure 36 : Cycle des événements liés à notre paradigme

Aujourd'hui aucune étude en fNIRS n'a été réalisée sur une tâche de Reversal Learning. Il faut donc partir des travaux en IRMf pour formuler nos hypothèses et attentes. De nombreuses études en IRMf ont exploité le paradigme de la RLT chez des sujets sains et TOCs. Notre objectif est donc de mener une étude préliminaire RLT-fNIRS chez des sujets sains puis à terme comparer ces résultats à une étude ultérieure menée chez des sujets TOCs et/ou parkinsoniens.

L'hypothèse de ce travail de thèse est de retrouver des résultats similaires aux études menées en IRMf puis de mettre en évidence de nouvelles spécificités liées à la nature du feedback (reward vs punishment)

Le dispositif fNIRS utilisé est en cours de développement au sein de notre laboratoire. L'objectif premier fut de définir une méthodologie d'acquisition et d'analyse spécifique à cet outil avant de l'utiliser pour la tâche de Reversal Learning. Puis dans un second temps, participer à l'amélioration du dispositif expérimental en vue de sa commercialisation

Nous avons vu que l'objectif de l'étude est de recueillir des données sur des sujets sains lors d'une tâche de RLT. Au sein de cette étude préliminaire nous allons donc mesurer les

changements hémodynamiques du cortex préfrontal (PFC), grâce à la fNIRS, lors d'une tâche de Reversal Learning, en condition de récompense (*i.e. reward*) et de punition (*i.e. punishment*). Nous avons émis l'hypothèse de retrouver une implication différenciée du PFC entre la condition récompense et punition, et plus particulièrement de discriminer les implications des sous-structures de celui-ci : le gyrus inférieur (IFG) et le lobe dorsolatéral (DLPFC).

De plus, d'autres études ont rapporté l'existence d'une latéralisation frontale selon la valence du feedback présentée. Ainsi un feedback positif implique les régions frontales gauches (*Sobotka et al., 1992 ; Bechara et Damasio 2005 ; Xue et al., 2009*), tandis que les feedbacks « non-plaisant » impliqueraient l'hémisphère frontal droit (*Bechara et Damasio 2005*).

Nous espérons donc trouver des preuves de cette latéralisation dépendante lors de notre tâche avec la condition *reward* qui impliquerait donc le DLPFC et l'IFG gauche, tandis que la condition *punishment* solliciterait le DLPFC et l'IFG droit.

Il ne faut pas oublier que cet outil est un dispositif expérimental. La finalité de ce travail est donc aussi d'identifier les points d'améliorations à apporter au dispositif pour permettre sa commercialisation de l'outil par un partenaire.

Deuxième partie :

Etudes Expérimentales

L'objet de cette seconde partie est de présenter le travail réalisé lors de l'étude préliminaire autour du fNIRS-RLT et de répertorier les améliorations à apporter au dispositif expérimental fNIRS en vue de sa commercialisation.

Plus de 50 acquisitions (nécessitant la préparation du sujet, les enregistrements et les post-traitements) ont été réalisées au sein de cette thèse. Les premières acquisitions furent réalisées lors de tâches de potentiels évoqués (résultats non présentés ici) afin de se familiariser avec le dispositif expérimental et de définir une méthodologie d'acquisition et d'analyse spécifique à l'outil fNIRS MEDELOPT®.

Les acquisitions réalisées dans un second temps (présentées ci-après) s'inscrivent dans le cadre de l'étude préliminaire autour de la tâche cognitive de Reversal Learning-fNIRS.

Chapitre 5 : Matériels et Méthodes communs

Dans cette partie, nous présenterons l’outil expérimental MEDELOPT® puis les généralités de la méthodologie développée spécifiquement pour son utilisation. Les spécificités relatives à la tâche de Reversal Learning (RLT) seront présentées au chapitre suivant.

Les sujets témoins nécessaires à la validation de l’outil MEDELOPT®, ont été recrutés sur la base du volontariat, et n’ont pas été rémunérés. Tous ces recrutements ont été effectués dans le cadre de protocoles éthiques et en particulier le protocole « *Stimulation cérébrale profonde et maladie de Parkinson : analyse des modifications de l’activation corticale lors de tâches motrices et de tâches impliquant le contrôle des impulsions à l’aide de l’imagerie optique et de la technique Delay Discounting Task* (reconduction 2015 – 2013-A01297-38, Investigateur principal : Dr Michel Lefranc) ». Toutes les expériences fNIRS de cette thèse ont été effectuées sur la plateforme EFSN pédiatrique du CHU d’Amiens.

5.1 Casque MEDELOPT®

Un seul casque MEDELOPT® a été utilisé (version V-1 - Seenel Imaging TM, Amiens). Suite à ces acquisitions une liste de recommandations a été émise pour son amélioration. Ces dernières et les itérations du casque seront développées au **Chapitre 7 : Innovation**.

Le casque MEDELOPT® a été conçu au sein de l’unité GRAMFC sur la base du brevet *FR 3028 743* déposé en 2014. Depuis, le dispositif a connu de nombreuses itérations, en partenariat avec l’université de MASHAD (Iran) afin d’aboutir à la version V-1 que nous avons utilisé lors de nos enregistrements, version livrée à l’unité GRAMFC au printemps 2016.

A partir du printemps 2018, d’autres améliorations ont été effectuées en vue de sa commercialisation par la start-up Seenel-Imaging TM³: V0 (aspects mécaniques) et V1 (design commercialisation).

Le casque MEDELOPT® combine deux techniques d’imagerie sur un même bonnet : l’EEG et le fNIRS (**Figure 37**). Cette association de techniques permet l’étude à la fois de l’activité électrique et de l’activité hémodynamique cérébrale. Cette approche multimodale permet donc

³ <https://seenel-imaging.com/>

l'analyse du couplage neurovasculaire résultant d'une activation/stimulation cérébrale et ce au lit du patient, du fait de la portabilité du dispositif médical

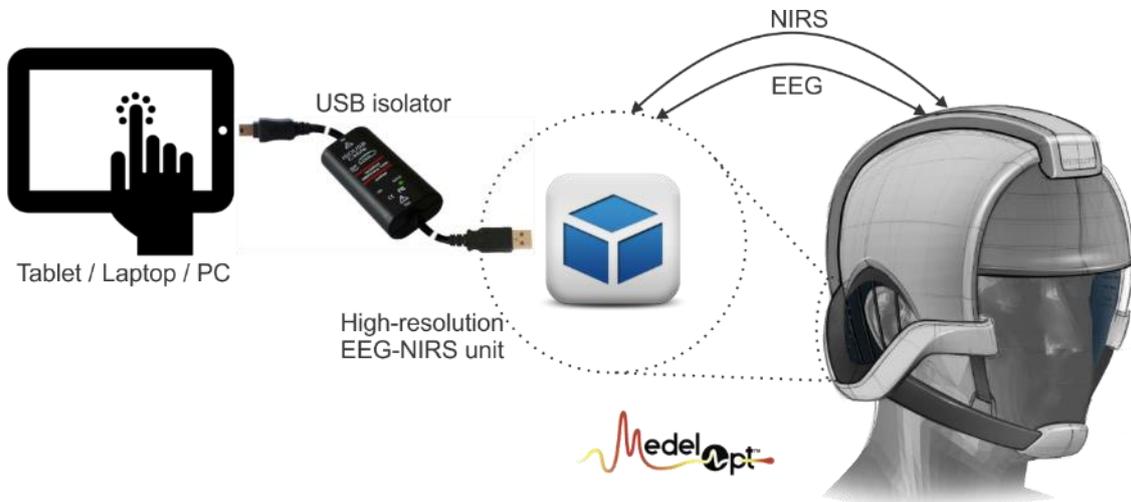


Figure 37 : Schéma du système MEDELOPT® V-1

5.1.1 Sources et détecteurs

Le casque MEDELOPT® (**Figure 38**) se compose de 16 sources de type LED à double longueur d'ondes (660 nm et 850 nm), 32 détecteurs et 8 électrodes EEG. Le système NIRS utilisé est de type *continuous wave* (CW) (**3.4.4 Type de mesure**) et se compose de :

- Casque
- Cape protectrice qui vient recouvrir le casque afin de l'isoler de toutes sources lumineuses environnantes
- Boîtier d'acquisition EEG-NIRS
- Tablette avec le logiciel d'acquisition ELOPT
- Câble USB blindé, durci au rayonnement, et reliant le dispositif à la tablette

L'avantage de ce dispositif est d'être portable et modulable. Les capteurs peuvent être positionnés selon la tâche utilisée et selon la zone corticale d'intérêt.

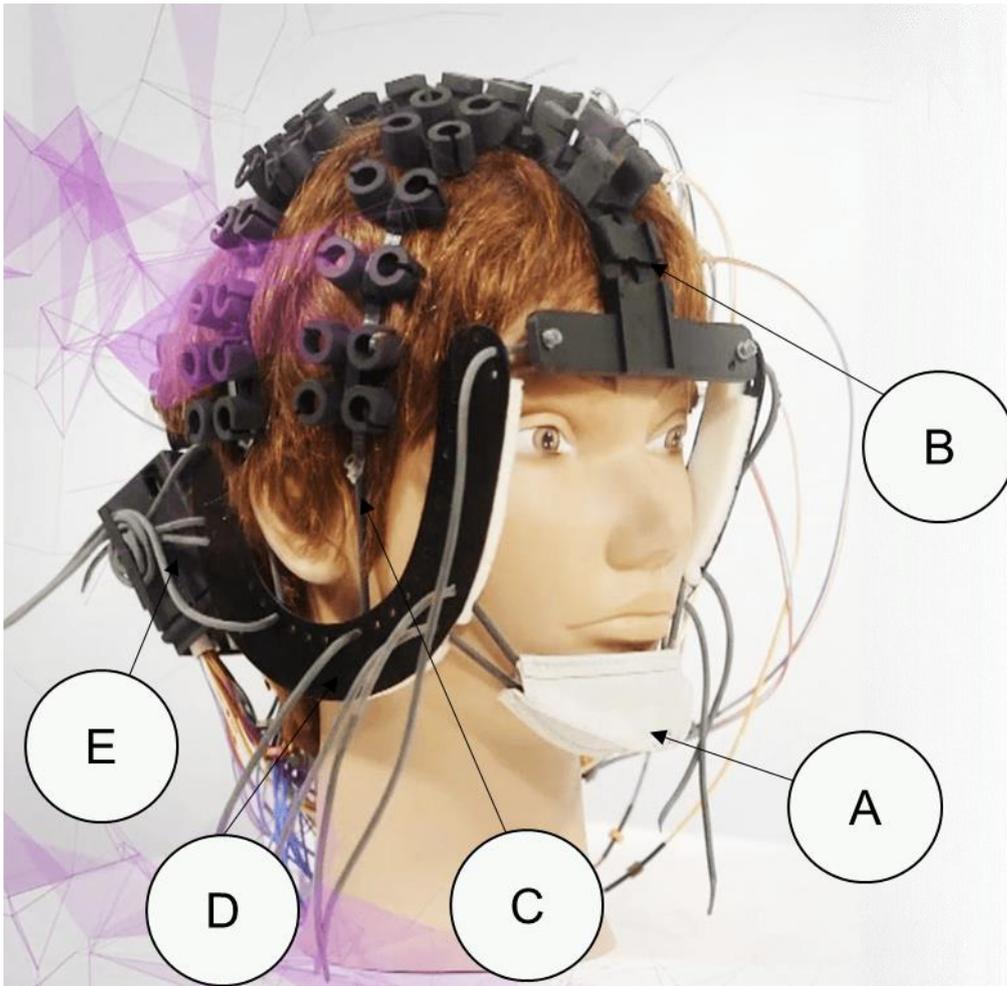


Figure 38 : MEDELOPT® V-1

Le casque se compose de :

- Une mentonnière (**Figure 38 - A**),
- Plusieurs liasses sur lesquels sont glissés les plots des capteurs (**Figure 38 - C**)
- Une crête centrale divisée en plusieurs crans permettant d'y placer les liasses (**Figure 38 - B**)
- Une armature latérale en forme de banane permettant de régler les liasses et la mentonnière (**Figure 38 - D**)
- Boîtier électrique fixé à l'arrière (**Figure 38 - E**)

L'ensemble des capteurs fNIRS présents sur le casque (16 sources et 32 détecteurs) ont été utilisés. La distance inter-optodes est de 2.5 cm.

Ces optodes ont été disposées sur le crâne en se basant sur le système international de positionnement des électrodes EEG : le système 10-10 (*Oostenveld et Praamstra, 2001*).

Les données ont été enregistrées à deux longueurs d'onde de 660 nm et 850 nm. La fréquence d'échantillonnage en fNIRS était de 2Hz.

Les données auxiliaires (stimulus) sont enregistrées à une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz (valeurs préconisées dans la documentation *User Manual, June 2014*).

Les capteurs EEG ne feront pas l'objet d'un traitement du signal.

Dans la mesure où nous définissons un canal comme étant un couple source-détecteurs, le système MEDELOPT® permet d'enregistrer 512 canaux (32 détecteurs * 16 sources) à 2 longueurs d'ondes différentes.

Le design du casque et le recours à des liasses amovibles permettent une grande modularité dans le choix des aires corticales à analyser. De plus, le recours à des plots d'optodes nous offre une grande liberté dans l'agencement des optodes. Ainsi nous pouvons définir une configuration d'optodes spécifique à la tâche choisie et aux régions corticales impliquées dans la tâche.

5.2 Méthodologie développée

De l'acquisition au post-traitement des données, nous avons mis en place une méthodologie qui repose sur l'utilisation de 3 logiciels interfacés entre eux grâce à des scripts développés sous MATLAB 2015a (The MathWorks, Inc.) (*Figure 39*).

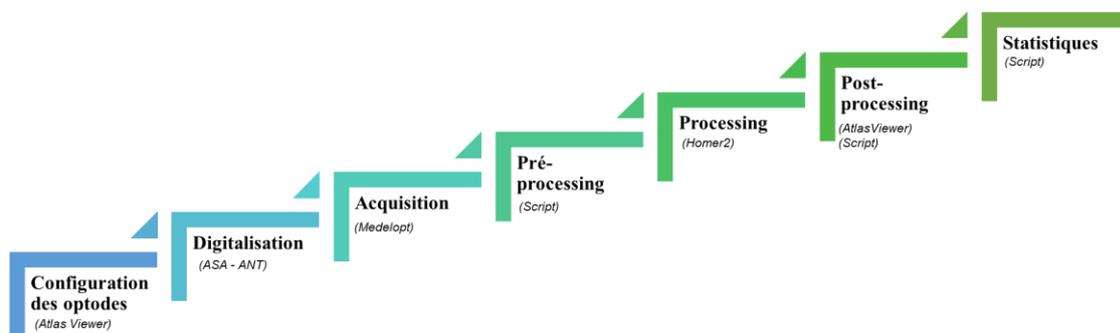
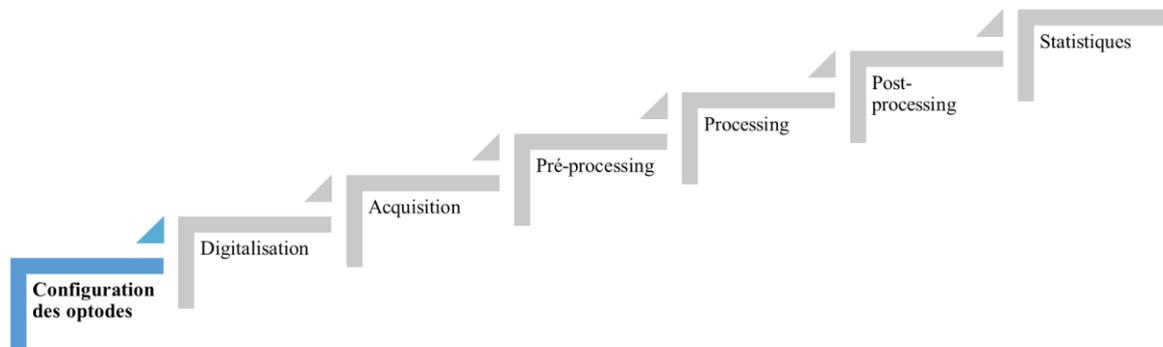


Figure 39 : Organigramme des tâches mises en œuvre lors d'une acquisition

5.2.1 Configuration des optodes



Pour cette étape nous utilisons la toolbox AtlasViewer développée sous Matlab (Aasted *et al.*, 2015). Elle permet de définir la configuration des optodes (« *probe design* ») utilisée lors de l'acquisition. La réalisation du *probe design* sous AtlasViewer permet de générer une carte de sensibilité afin de juger de la pertinence ou non de la configuration optode dessinée (**Figure 40**).

AtlasViewer (routine *tMCimg*) utilise un algorithme de Monte Carlo pour modéliser le transport des photons (1×10^6 photons) afin de construire un modèle probabiliste de la migration des photons par la tête. Le modèle de tête utilisé possède les propriétés suivantes (propriétés déjà présentées en **Tableau 2**) :

	Epaisseur (mm)	Coefficient μ_s (mm ⁻¹)	Coefficient μ_a (mm ⁻¹)
Peau	3.0	0.66	0.0191
Os	7.0	0.86	0.0136
CSF	2.0	0.01	0.0025
Substance blanche	4.0	1.10	0.0186

Cet algorithme et les cartes de sensibilité générées permettent de vérifier visuellement si :

- La configuration d'optodes est sensible ou non aux régions à analyser
- La sensibilité globale est suffisamment uniforme

La carte de sensibilité est exprimée sur une échelle logarithmique allant de 0 à -2 (**Figure 40**). L'objectif est de tendre vers une forte sensibilité proche de 1 soit l'équivalent du rouge sur l'échelle logarithmique : $\log_{10}(1) = 0$.

Pour notre tâche RLT nous avons développé une quinzaine de configurations d’optodes possible que nous avons testées. Ci-dessous nous vous présentons trois configurations possibles (*Figure 40*) :

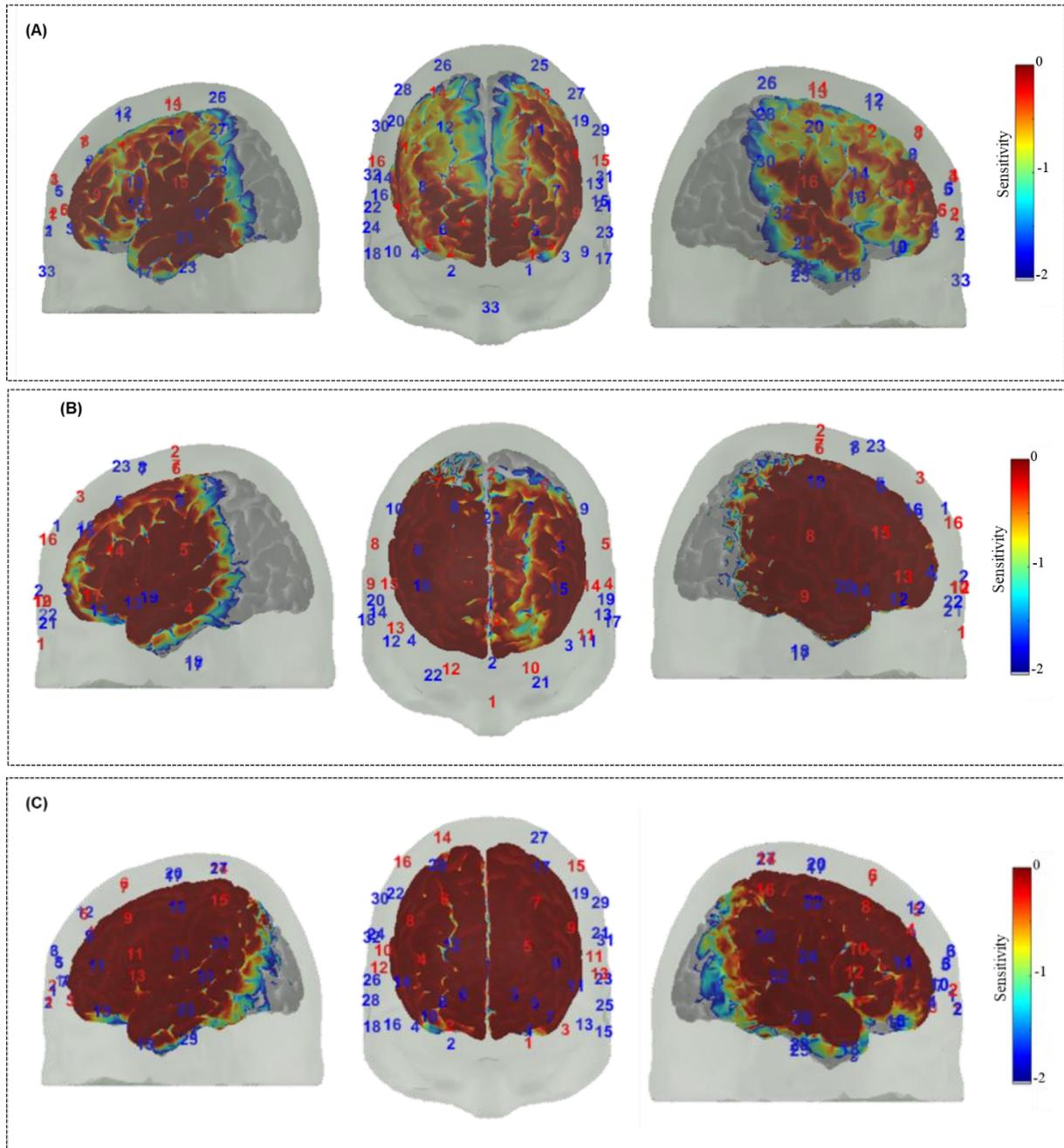


Figure 40 : Exemple de carte de sensibilité développé pour notre tâche de Reversal Learning
 L'échelle de couleur décrit la sensibilité de manière logarithmique de 0,01 à 1. Ici le montage proposé est pertinent pour l'aire frontale d'intérêt puisque la carte de sensibilité tend vers $\log(1)=0$ (en rouge).

Le modèle (A) ne permettait pas une grande couverture de la zone frontale puisque la sensibilité n'est pas optimale ni homogène.

Le modèle (B) montre une meilleure sensibilité mais uniquement pour l'hémisphère droit. De plus il utilise la ligne interhémisphérique (*i.e.* ligne Z pour le système EEG 10-10) qui n'est pas exploitable avec le modèle V-1 de MEDELOPT®.

Nous avons donc développé un modèle (C), non symétrique du fait de l'absence de la ligne Z et afin de pouvoir enregistrer toute la partie frontale. Ce modèle propose une grande sensibilité uniforme pour la zone préfrontale.

Cependant ces positions préconisées, ne sont que des positions « idéales ». Elles ne tiennent pas compte de la morphologie crânienne spécifique de chaque sujet enregistré. Afin de réduire des erreurs de positionnement, nous avons associés à chaque optode une position sur le système 10-10, pour garantir la reproductibilité du montage d'un sujet à l'autre (**Figure 41**).

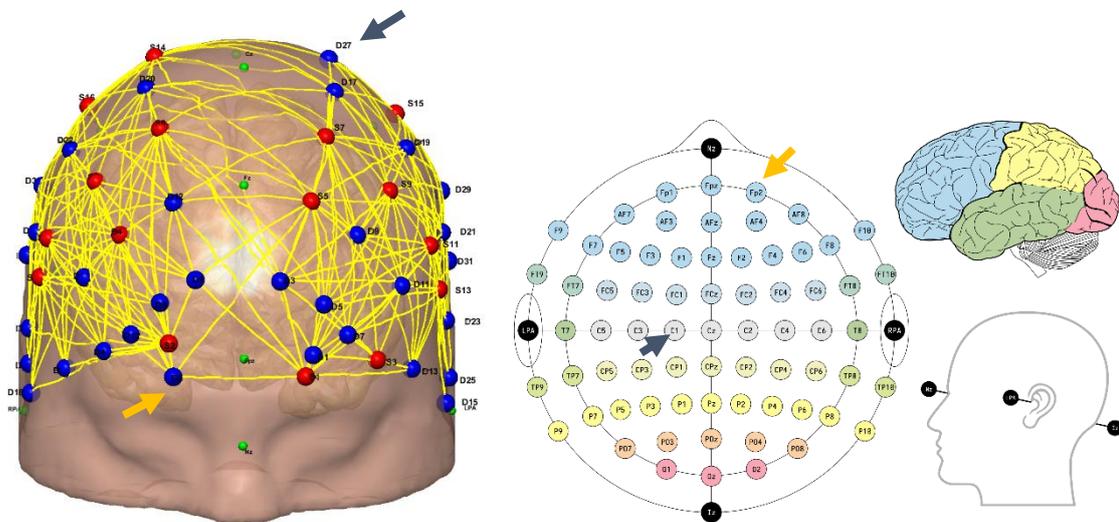
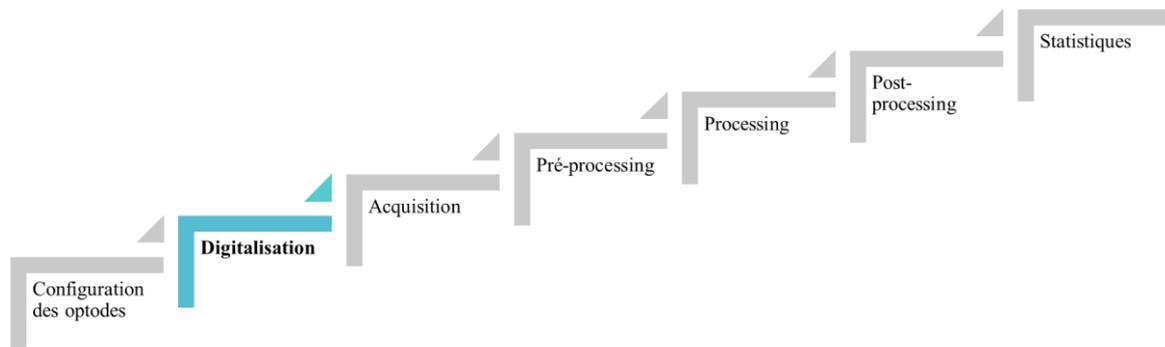


Figure 41 : Positionnement « idéal » des électrodes avec le modèle C (à gauche) par rapport au système EEG 10-10 (à droite) Chaque optode est associée à un emplacement sur le système 10-10. Par exemple, le détecteur 2 (D2, flèche jaune) est associé au point Fp2 (flèche jaune, à droite) et le détecteur 27 (D27, flèche grise) au point C1 (flèche grise, à droite).

5.2.2 Digitalisation



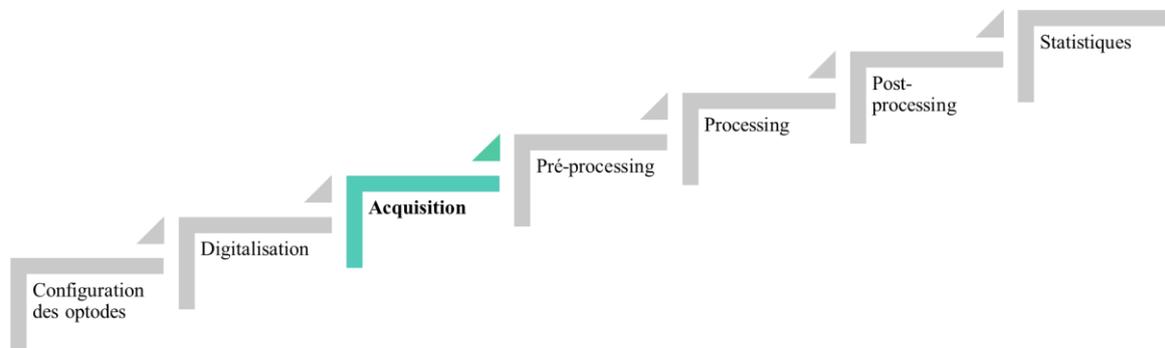
Il nous faut enregistrer les positions « réelles » des optodes. A l'aide de l'outil Polaris Vega, les coordonnées dans l'espace (x, y, z) de chaque capteur sont enregistrées en utilisant comme références les trois points fiduciaires (le nasion, les tragus droit et gauche) et en cartographiant l'ensemble de la circonférence du crâne (**Figure 42**). Cette étape est indispensable pour permettre la projection des données mesurées sous AtlasViewer en tenant compte des positions « réelles » et non « idéales » de chaque capteur lors de la projection sur le modèle de tête.



Figure 42 : Etape de digitalisation.

A l'aide d'un stylo réflecteur chaque optode du montage est pointée afin d'enregistrer les coordonnées spatiales (x, y, z) . Ce système requiert la présence d'un émetteur sur pied. La lumière réfléchie par les sphères du stylo, est détectée par les capteurs IR, qui déterminent les coordonnées 3D de la pointe du stylo par triangulation. Les données de coordonnées sont mappées sur l'outil associé et utilisées pour calculer la position et l'orientation de l'outil.

5.2.3 Acquisition



5.2.3.1 Installation du sujet

Pour nos acquisitions nous bénéficions d'une salle d'expérimentation au sein du service EFSN du CHU d'Amiens.

Recrutement des bénévoles

Une attention particulière a été portée sur la sélection des sujets. En effet, l'outil fNIRS détecte l'absorbance lumineuse des chromophores de l'hémoglobine. Cependant la couleur de la peau est aussi déterminée par la présence de chromophores. En 2005, Wassenaar démontre que la mélanine interfère clairement avec la qualité du signal fNIRS réfléchi (*Wassenaar et Van den Brand, 2005*). De ce fait les mesures fNIRS provenant de patients à la peau sombre doivent être analysées avec précaution. De plus, en 2012, Khan et al. ont aussi constaté que la qualité des données fNIRS était dépendante de la couleur des cheveux et de leur épaisseur. Une meilleure qualité de signal est obtenue en absence de cheveux et en présence de cheveux bruns ou blonds (*Khan et al., 2012*). Plus les cheveux s'épaississent et deviennent noirs, plus la qualité du signal se dégrade. Ces différents freins ont donc été pris en compte dans la sélection de nos sujets.

Installation du sujet et pose du casque

Le sujet est installé dans un siège médical avec repose-pieds et repose-nuque pour éviter les mouvements liés à l'inconfort du sujet. Une tablette est associée au siège médical afin que les avant-bras du sujet reposent dessus et éviter tous mouvements parasites.

La pose du casque nécessite l'intervention de deux personnes, afin que lors du transfert du casque depuis son support vers le crâne du sujet, les liasses d'optodes (**Figure 43 - D**) ne s'emmêlent pas. La durée totale de la pose du casque et de la configuration du logiciel associé est de l'ordre de 15 minutes.

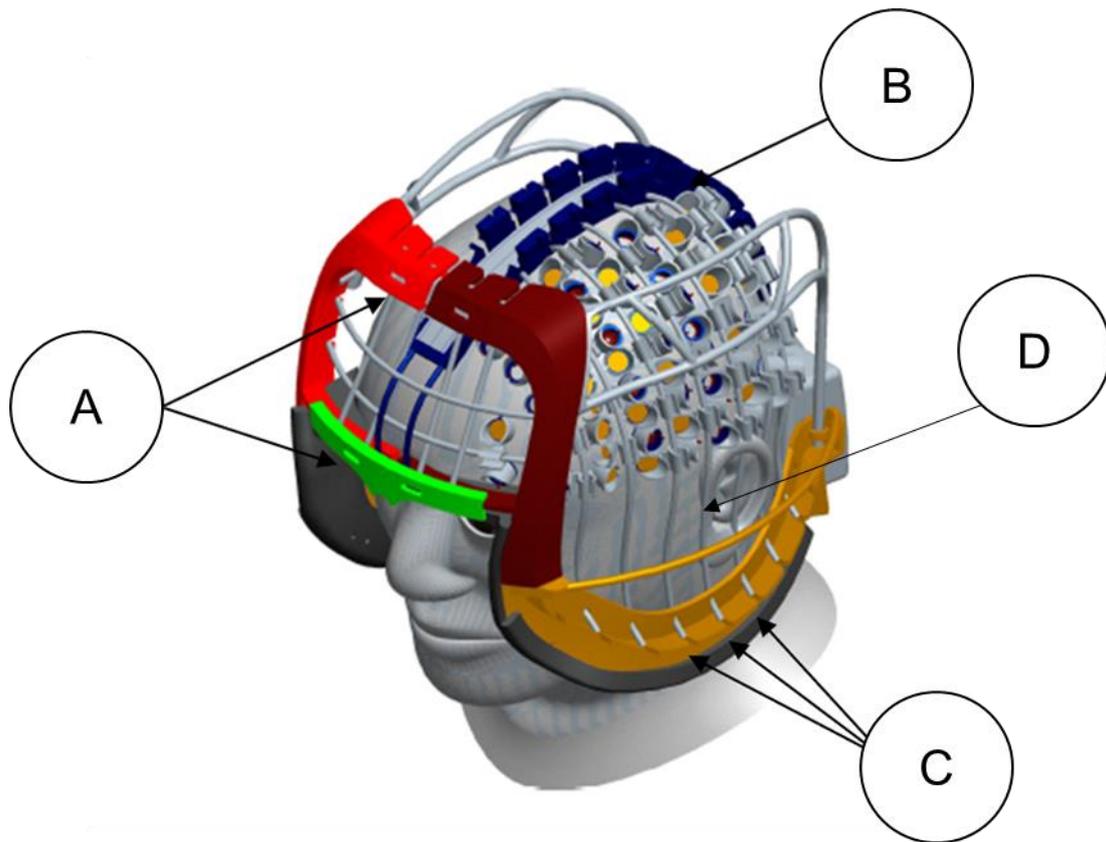


Figure 43 : Casque MEDELOPT® dans le détail

Réglage du casque

La première étape lors de la pose, est de vérifier que la ligne centrale (**Figure 43 - B**) soit bien alignée au centre du crâne du sujet en reliant le nez à la bosse occipitale à l'arrière du crâne. Le casque est ensuite avancé pour que la partie A repose sur le front (**Figure 43 - A**). Le maintien du casque est assuré tout d'abord en réglant la mentonnière fixée sur (**Figure 43 - C**) puis en serrant les liasses d'optodes et les sangles présentes au niveau de l'armature latérale en forme de banane (**Figure 43 - C**).

Vérification des optodes

Chaque liasse (**Figure 43 - D**) est composée de divers plots composés de sources, de détecteurs ou d'électrodes. Cette étape vise à s'assurer de la bonne adhésion de chaque élément via :

- L'utilisation d'une pâte conductrice pour les électrodes
- Le retrait des cheveux présents sous chaque optode

Lors de nos premières acquisitions pour se familiariser avec l'outil MEDELOPT® nous avons remarqué un problème d'adhésion du casque au niveau de l'hémisphère gauche. Ce problème d'adhésion se traduit par des profils hémodynamiques très artefactés (**Figure 44**).

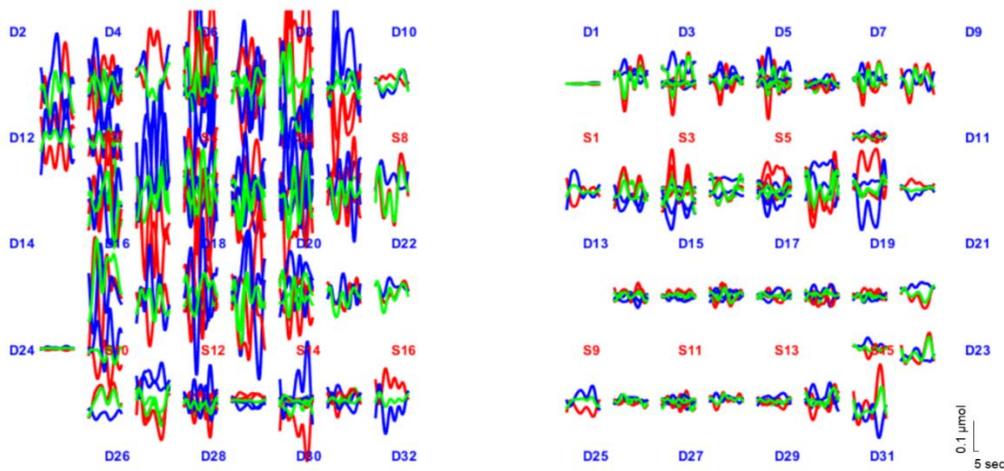


Figure 44 : Exemple de résultats, lors d'une tâche de potentiels évoqués, en absence de filet Surgifix©

Afin d'assurer un meilleur maintien du casque et des optodes, nous avons choisi d'installer un filet tubulaire *Surgifix*© au-dessus capteurs. Ce type de filet élastique est généralement utilisé pour maintenir des pansements. L'utilisation de ce dernier permet d'améliorer la qualité du signal hémodynamique enregistré (**Figure 45 après utilisation**) et permet de valider le recours du *Surgifix*©.

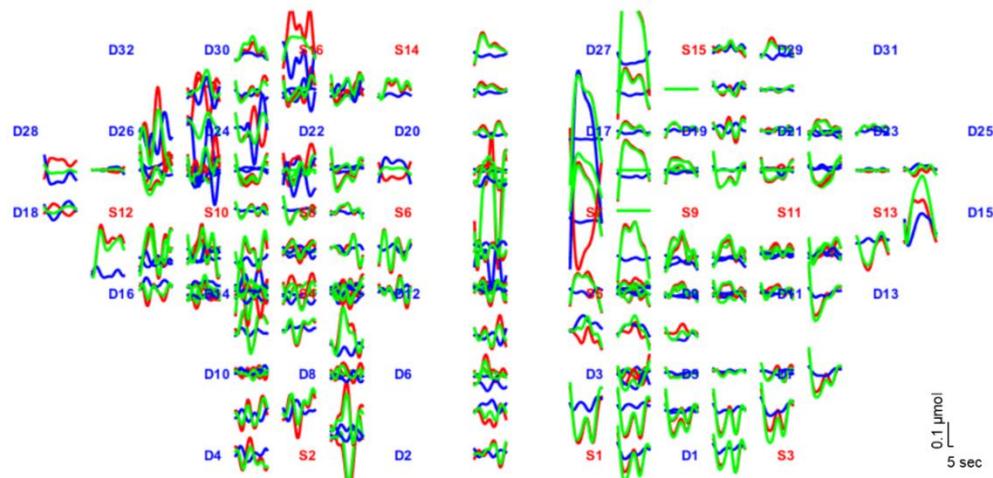


Figure 45 : Exemple de résultats, pour la même tâche de potentiels évoqués avec l'utilisation d'un filet Surgifix©

Une fois cette étape de pose finalisée, nous pouvons procéder à la mise en place de la cape (**Figure 46**) puis à la configuration du logiciel. Le recours à cette cape permet de s'assurer que les détecteurs mesureront uniquement la lumière émise par les sources.



Figure 46 : Cape associée au casque MEDELOPT®

5.2.3.2 Configuration du logiciel

Le logiciel d'acquisition ELOPT (compilateur Delphi, orienté objet) a été spécifiquement développé pour le casque MEDELOPT®. Ce dernier permet de vérifier le bon fonctionnement des capteurs. Comme indiqué précédemment, le casque MEDELOPT® est recouvert d'une cape opaque afin que les détecteurs ne mesurent que la lumière émise par les sources et de s'affranchir des perturbations lumineuses extérieures. Un premier contrôle consiste à éteindre tous les émetteurs fNIRS, et à vérifier les quantités de lumières « parasites » reçues sur chaque détecteur (**Figure 47**).

Dans l'exemple ci-dessous (**Figure 47**), en absence de cape « opaque », est affichée à l'écran la puissance lumineuse reçue par chacun des 32 détecteurs. La lumière détectée par chaque détecteur est affichée en pourcentage. Dans cette configuration, aucun émetteur n'est allumé (0%, affiché en bas à droite). Le détecteur 1 indique 100%, ce qui signifie que ce détecteur est complètement saturé par des lumières extérieure (tous les émetteurs étant éteints).

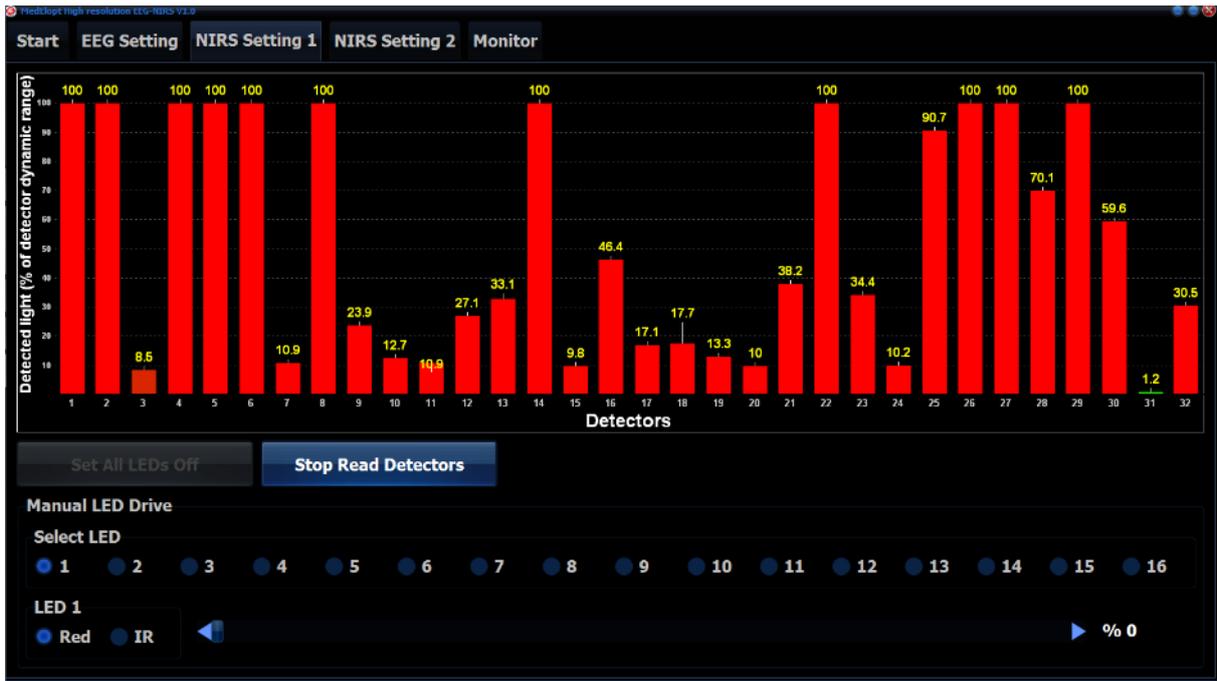


Figure 47 : Copie d’écran du logiciel ELOPT concernant la vérification des capteurs fNIRS.

L’objectif de cette vérification est d’atteindre un niveau de saturation inférieur à 5%. Une fois la cape « opaque » est correctement installée, les détecteurs ne sont plus « parasités » par la lumière ambiante (Figure 48).



Figure 48 : Copie d’écran du logiciel ELOPT concernant la vérification des capteurs fNIRS en présence de la cape opaque.

Après ces vérifications, une dernière étape consiste à s’assurer de la performance de chaque source (Figure 49). Pour cela l’utilisateur doit spécifier le plan de calibrage, c’est-dire associer chaque source avec le détecteur le plus proche.

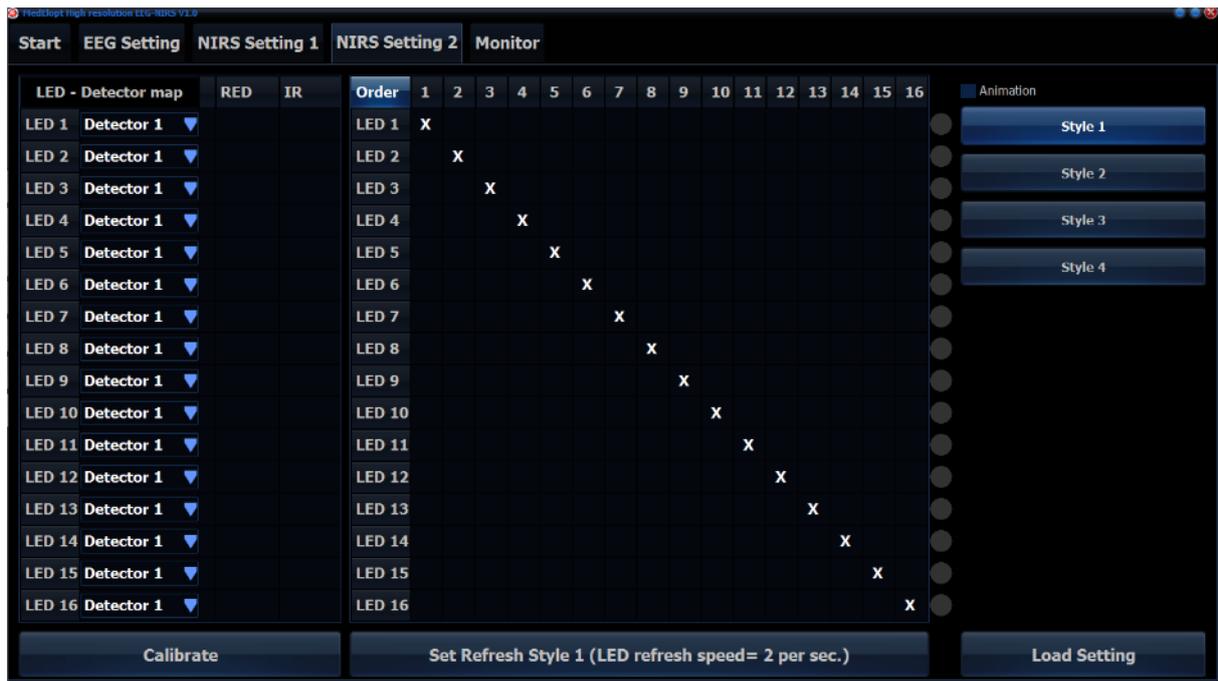


Figure 49 : Copie écran du logiciel ELOPT lors de la calibration des sources.

Après association de chaque source (LED 1-16) avec le détecteur le plus proche (ici détecteur 1), un pourcentage de calibration sera fixé pour chacune des longueurs d'ondes utilisées (RED et IR).

L'objectif est d'identifier la puissance (en pourcentage, par rapport à la puissance disponible) de lumière incidente que doit émettre une source, pour chaque longueur d'ondes (**Figure 49** - colonnes de droites : IR et RED), pour éclairer le détecteur associé, et sans le saturer.

LED - Detector map	RED	IR
LED 2 Detector 14 ▼	X %84.3	%13.4

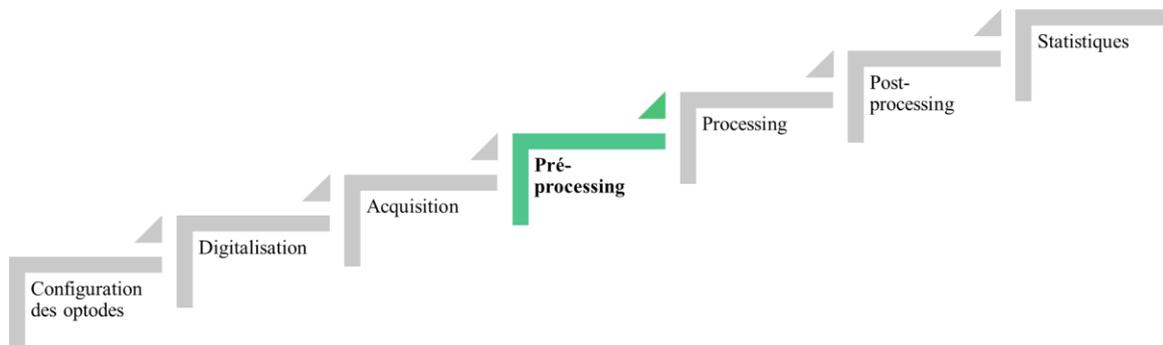
Figure 50 : Copie écran du logiciel après calibration

Dans l'exemple ci-dessus (**Figure 50**), afin d'obtenir le meilleur signal émis par la source LED 2 et enregistré par le détecteur 14, la source LED 2 doit éclairer en IR (850 nm) avec 13,4% de sa puissance maximale et en lumière RED (660 nm) avec 84,3% de sa puissance maximale.

Le pourcentage donné lors de cette étape de calibration est calculé puis sauvegardé lors de l'appel de procédure (**Figure 49** - bouton du bas à gauche « *calibrate* »). Il sera utilisé lors du pré-traitement des données développé en **4.3.4 Pré-processing**.

À la suite de cette dernière étape de vérification, l'acquisition de la tâche peut avoir lieu.

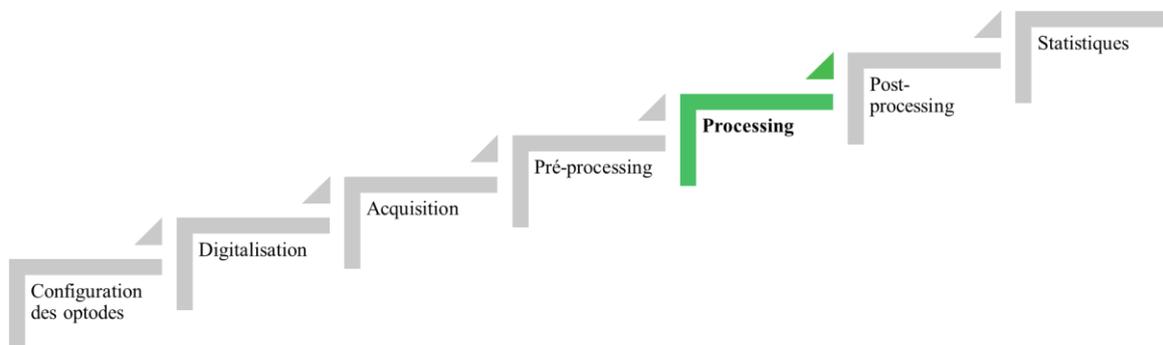
5.2.4 Pré-processing



Les logiciels de traitement des données NIRS Homer2 et AtlasViewer_GUI imposent un format d'entrée très spécifique, non compatible avec le fichier de sortie du logiciel ELOPT. Afin de permettre la lecture des données brutes par le logiciel Homer2, il a fallu rédiger différents scripts de « conversion/formatage » afin d'agencer les données d'ELOPT de manière à :

- Harmoniser les fréquences d'échantillonnage entre les données fNIRS (2 Hz) et les "triggers /stimuli" (256 Hz).
- Appliquer les résultats de calibration obtenus aux données brutes acquises sous ELOPT (*4.3.2 Acquisition*)
- Ordonner la matrice des données brutes fNIRS acquises pour chaque détecteur par le logiciel ELOPT selon le standard imposé par Homer2 (32 détecteurs *16 sources * 2 longueurs d'ondes)
- Importer le probe design choisi (coordonnées en x et y de chaque capteur)

5.2.5 Processing



Homer2 (*Hemodynamic Evoked Response*, d'après les travaux de Huppert et al., 2009 - Matlab 2015a Toolbox release 2018 v2.8) est un logiciel de traitement des données fNIRS. Il permet de définir différents paramètres pour analyser le signal, et en particulier :

Identification des artefacts

Il est possible de sélectionner et supprimer manuellement les artefacts identifiés, soit par rejection de stimulus ou par rejection temporelle. Dans notre étude RLT aucune rejection manuelle ne sera nécessaire.

L'utilisation d'un filtre de type PCA permet d'identifier et de réduire les artefacts répétitifs, tel qu'un mouvement régulier.

Filtre passe bande

Le filtre passe-bande utilisé est compris entre 0,03-0,1 Hz Il permet de supprimer les bruits physiologiques exposés précédemment en **3.5.1 Bruits et perturbations** :

- Liés au rythme cardiaque (0,5Hz) (*Bourdillon et Perrey, 2012*).
- Liés à l'effet de la respiration (>0,2Hz).
- Liés aux « ondes de Mayer », associées à l'autorégulation spontanée de la pression sanguine artérielle. (< ~0.1Hz) (*Hoshi et al., 1998 ; Elwell et al., 1999*).
- Liés à la thermorégulation dans les ultra-basses fréquences (< 0,05 Hz) (*Turjanmaa et al., 1990*).
- Les ondes (B-wave) qui reflète des oscillations périodiques à très basse fréquence (<0,03 Hz), provenant du contrôle sympathique du système vasculaire (*Kastrup et al., 1989 ; Devaraj, 2005*).

Fenêtre temporelle de moyennage

La fenêtre temporelle choisie entre -5 à +30 secondes autour de la stimulation (*Bourel-Ponchel et al., 2017*) permet :

- D'enregistrer une période « baseline » de référence, avant stimulation [-5 : 0] sec
- D'analyser l'ensemble des variations hémodynamiques [0 :30] sec

A partir de ces paramètres et des expressions mathématiques exposées précédemment (**3.3.1Loi de Beer-Lambert** et **Annexe A** - Résolution d'équation), HomER2 (Huppert *et al.*, 2009) exécute plusieurs sous-routines (**Figure 51**) afin d'aboutir à la réponse hémodynamique (HRF) pour une stimulation en tenant compte des variations de concentrations HbO, HbR et HbT, des paramètres choisis (filtres) et des rejections choisies (**Figure 52**).

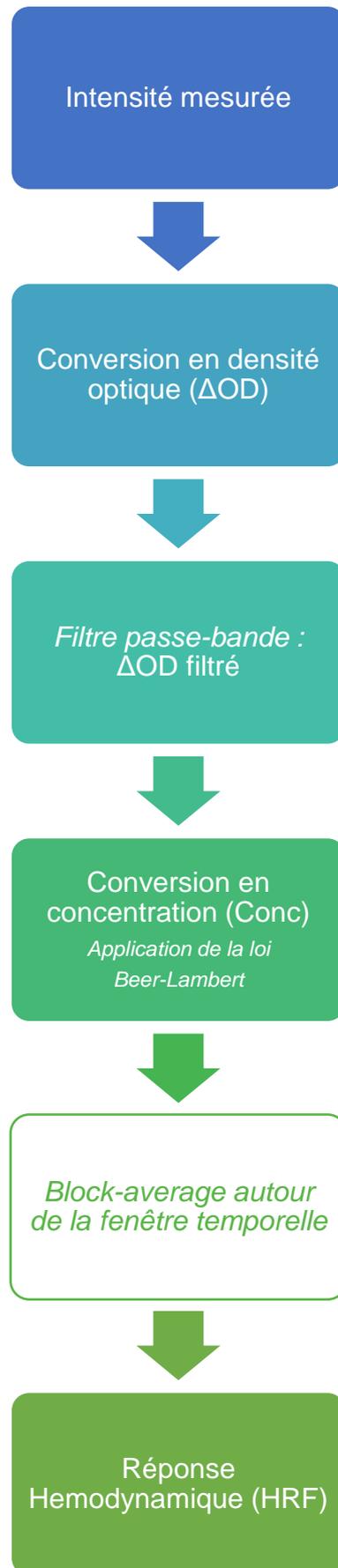
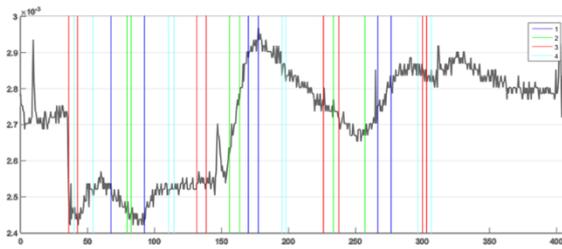
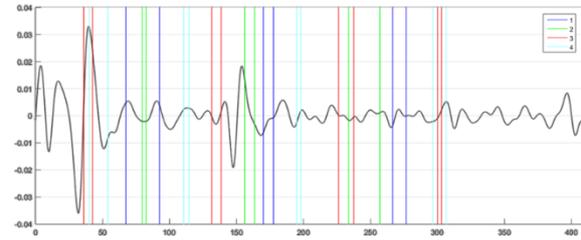


Figure 51 : Différentes étapes de l'analyse sous HomER2

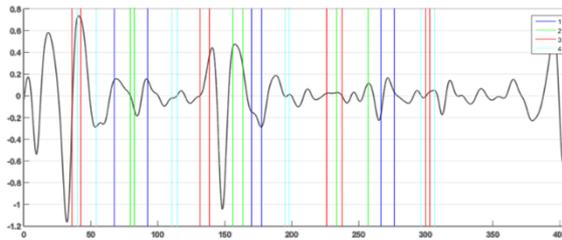
(A) – Raw Data



(B) – Optical Density



(C) – Concentration



(D) – Réponse HRF

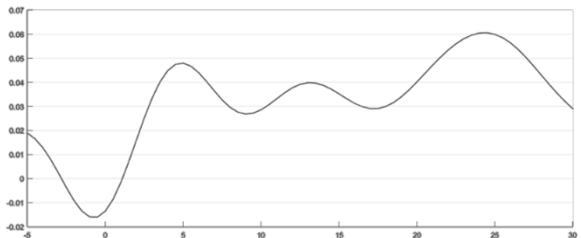


Figure 52 : Visuel des différentes étapes d'HomER2 pour calculer la réponse HRF de la stimulation de type N au sein du bloc 1

Chaque stimulation est représentée par une barre verticale. Les couleurs identifient les types différents de stimulations.

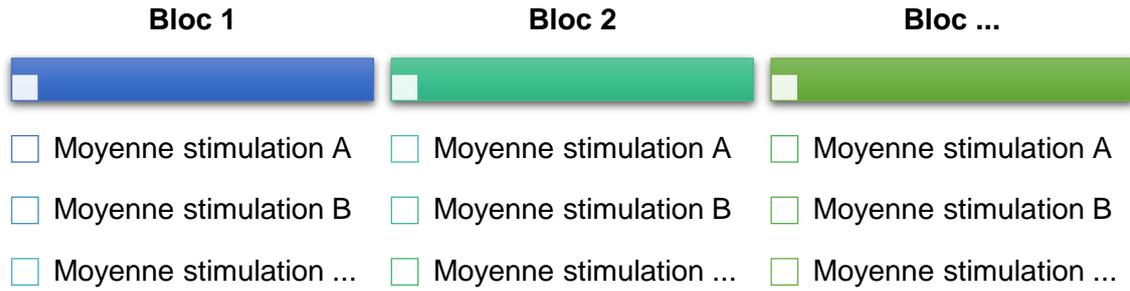
La réponse hémodynamique (HRF) pour une stimulation A dans un bloc N de stimulations correspond donc à une moyenne de l'ensemble des stimulations A au sein de la fenêtre temporelle [-5 : 30]

$$\text{Moyenne HRF}(t)_{\text{stimulation A}} = \frac{1}{\text{stim}} \times \sum_{i=1}^{\text{stim}} x(t)_i$$

stim : nombre stimulations à moyenner

$x(t)_i$: valeur de la réponse hémodynamique de chaque stimulation A au sein du bloc N pour un même temps $x(t)$ au sein de notre fenêtre temporelle.

Dans le cas où nous avons différents blocs de stimulations répétés au cours du temps, HomER2 nous permet de calculer la moyenne de chaque type de stimulation dans chacun des blocs.



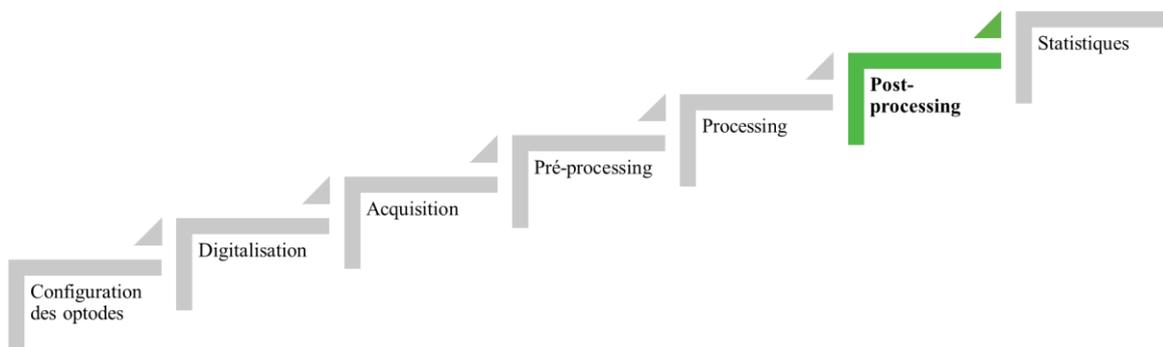
Puis de calculer une moyenne globale pondérée pour chaque type de stimulation sur l'ensemble des blocs. Cette moyenne est dite pondérée, car elle tient compte de la possibilité que le nombre de stimulation d'un type soit différente d'un bloc à l'autre :

$$\text{Moyenne HRF globale}_{\text{stimulation A}} = \frac{\sum(\text{Moyenne bloc N}_{\text{stimulation A}} \times \alpha_{\text{bloc N}})}{\sum \alpha_{\text{bloc N}}}$$

α_N : Poids du bloc N, c'est-à-dire le nombre de fois où la stimulation type A est répétée dans le bloc N

HomER2 génère par la suite un fichier *GroupAverage*, par sujet et dans lequel est enregistré la réponse hémodynamique globale (HRF) pour chaque stimulation et pour chacun des canaux. Ce fichier est utilisé par AtlasViewer en post-processing.

5.2.6 Post processing



5.2.6.1 Identification des canaux pertinents

Il nous faut ensuite définir les canaux pertinents pour notre étude, c'est-à-dire les canaux dont la distance inter-optode est inférieure à 5 cm (*Orihuela-Espina et al., 2010*) (**3.3 Principe de physique**). A partir des moyennes des coordonnées digitalisées (x, y, z) de chaque optode, chez nos participants, nous pouvons calculer les distances inter-optodes de chaque canal (Source-Détecteur). La distance inter-optodes est calculée grâce à la formule suivante :

$$distance_{AB} = \sqrt{(x_B - x_A)^2 + (y_B - y_A)^2 + (z_B - z_A)^2}$$

En considérant que A est la source et B le détecteur avec pour coordonnées respectives $(x_A; y_A; z_A)$ et $(x_B; y_B; z_B)$.

5.2.6.2 Identification des régions

Avant de pouvoir calculer une réponse moyenne par régions d'intérêt, il nous faut associer les canaux pertinents à des régions corticales. En post-processing AtlasViewer permet de calculer la localisation du point de mesure de chaque canal, c'est-à-dire un point virtuel de mesure équidistant de la source et du détecteur composant ce canal (**Figure 53**). Pour cela, il utilise le principe une régression de type *spline* interpolation. C'est une fonction mathématique dépendante de la position de nœuds, c'est-à-dire les coordonnées (x, y, z) de la source et du détecteur associé. A partir de ces coordonnées, l'ordonnée du point équidistant (« point virtuel ») entre les deux nœuds est calculée.

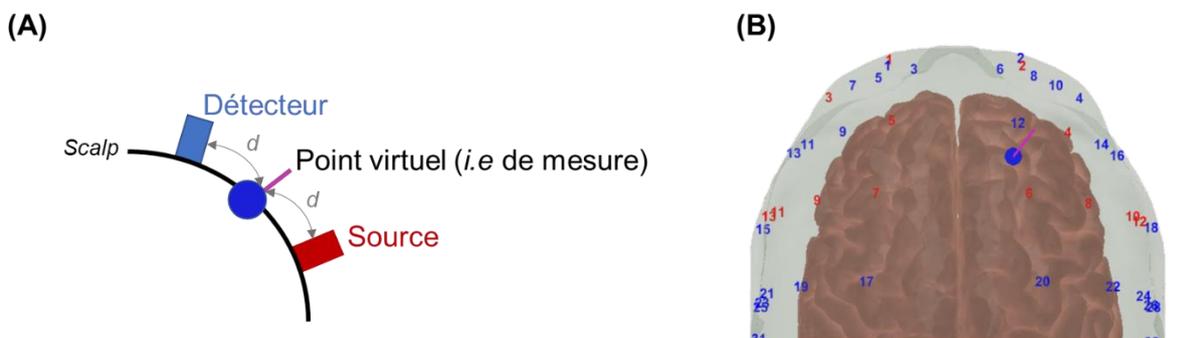


Figure 53 : Principe du calcul du point de virtuel composant un canal

Le point équidistant entre la source et le détecteur composant un canal est symbolisé par le point bleu et la tige violette. (A) Représentation schématique du point virtuel. (B) Projection sous AtlasViewer du point virtuel de mesure calculé pour le canal Src6-Det12

Le calcul des ordonnées et abscisses de ces points virtuels permet d'associer chaque point de mesure à une zone corticale affichée dans une fenêtre contextuelle (**Figure 54**). Dans cette fenêtre contextuelle chaque canal est associé à des coordonnées dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute). L'espace MNI est un système de coordonnées normalisées en neuroimagerie et qui permet de labeliser chaque région corticale par un ensemble de coordonnées dans l'espace. Cet espace standardisé permet la comparaison de nos résultats à d'autres études.

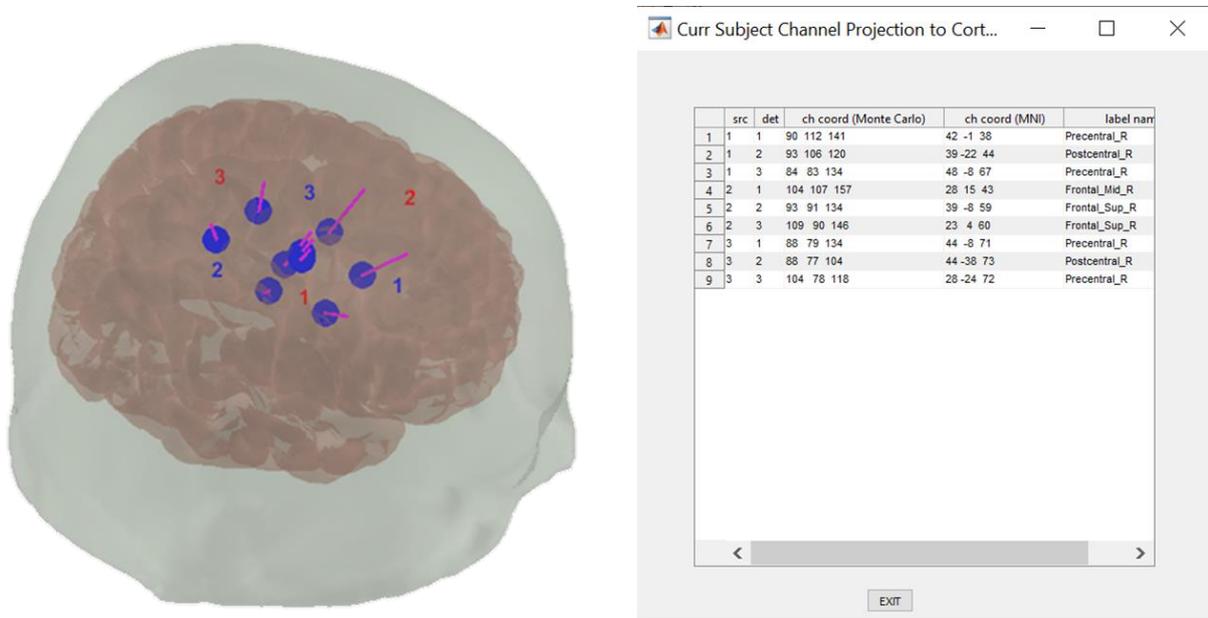


Figure 54 : Exemple de résultats de projection des canaux et des aires corticales associées

Pour chaque source et détecteur apparié, AtlasViewer calcule les coordonnées du point de mesure (bleu/violet) du canal considéré et indique la zone corticale associée (fenêtre contextuelle : Label Name)

Comme nous connaissons la distance inter-optodes de chaque couple (étape précédente) nous pouvons identifier les canaux pertinents à retenir pour chacune des zones corticales identifiées.

A partir du mapping développé spécifiquement pour notre tâche RLT, et des coordonnées moyennes digitalisées, nous obtenons les résultats suivants (**Tableau 3**). Nous définissons ainsi les régions d'intérêts (ROI), et les canaux associés, sur lesquelles nous concentrerons notre analyse (**Tableau 3 – Zones en couleurs**). Pour rappel, afin de réduire les écarts de positionnement d'optodes entre sujets, nous avons utilisé le système EEG 10-10.

Régions corticales identifiées	Label Name sous Atlas-Viewer_GUI	Nombre canaux/régions	%
Noyau Caudé	Caudate_L	0	0%
	Caudate_R	0	0%
OFC	Cingulum_Ant_L	8	5%
	Cingulum_Mid_L		
	Cingulum_Ant_R		
	Cingulum_Mid_R		
IFG gauche (l-IFG)	Frontal_Inf_Oper_L	20	13%
	Frontal_Inf_Orb_L		
	Frontal_Inf_Tri_L		
IFG droit (r-IFG)	Frontal_Inf_Oper_R	22	14%
	Frontal_Inf_Orb_R		
	Frontal_Inf_Tri_R		
DLPFC gauche (l-DLPFC)	Frontal_Med_Orb_L	21	13%
	Frontal_Mid_L		
	Frontal_Mid_Orb_L		
DLPFC droit (r-DLPFC)	Frontal_Med_Orb_R	28	18%
	Frontal_Mid_Orb_R		
	Frontal_Mid_R		
PFC supérieur gauche (l-PFC)	Frontal_Sup_L	21	13%
	Frontal_Sup_Medial_L		
	Frontal_Sup_Orb_L		
PFC supérieur droit (r-PFC)	Frontal_Sup_Medial_R	8	5%
	Frontal_Sup_Orb_R		
	Frontal_Sup_R		
Insula	Insula_L	1	1%
	Insula_R	0	0%
Olfactive	Olfactory_L	0	0%
	Olfactory_R	0	0%
Central	Paracentral_Lobule_L	1	1%
	Postcentral_R	1	1%
	Precentral_L	10	6%
	Precentral_R	4	3%
Rolandique	Rolandic_Oper_L	3	2%
	Rolandic_Oper_R	3	2%
Motrice	Supp_Motor_Area_L	2	1%
	Supp_Motor_Area_R	0	0%
Temporal	Temporal_Pole_Sup_L	0	0%
	Temporal_Pole_Sup_R	2	1%
	Temporal_Sup_L	1	1%

Tableau 3: Aires corticales associées avec la configuration d'optodes développée pour notre tâche RLT. Avec les coordonnées moyennes digitalisées de nos optodes, différentes aires corticales ont été identifiées. Dans ce cas de figure, nous définissons 4 régions d'intérêts qui sont aussi impliquées dans le processus de Reversal Learning (en gras). Ici l'OFC est associé aux labels « Cingulum » soit le cortex cingulaire antérieur. En effet, le CCA, situé sous l'OFC, est trop profond pour être enregistré via le système fNIRS d'où sa labellisation en OFC.

Une fois ces canaux pertinents identifiés, il nous est possible de les projeter par région afin de vérifier visuellement leur bon emplacement (*Figure 55*).

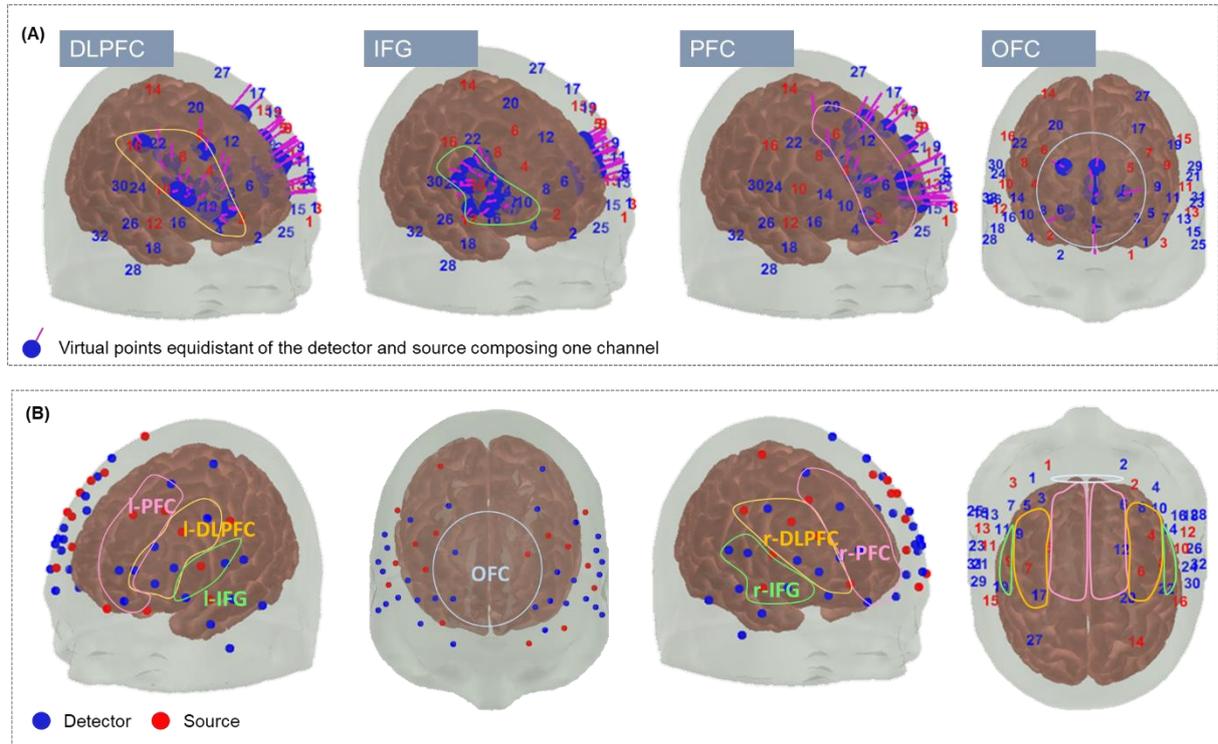


Figure 55 : Localisation de nos régions d'intérêts

Rouge : sources/ Bleu : détecteurs/ Bleu + segment Violet : point virtuel équidistant du détecteur et de la source composant un canal.

(A) Projection des points virtuels représentant les canaux par régions d'intérêt (ROI) pour l'hémisphère droit.

(B) Localisation des ROIs selon une vue de profil, supérieure et de face.

5.2.6.3 Projection 3D

Nous venons de voir qu'en post-processing, AtlasViewer permet localiser le point de mesure des canaux. De plus, le fichier *GroupAverage* généré sous Homer2 est lisible par AtlasViewer. De ce fait, il est possible de projeter (*Figure 56*) les réponses HRF stockées dans *GroupAverage* selon la procédure suivante :

- L'opérateur indique à AtlasViewer les canaux pertinents à conserver (<5 cm)
- AtlasViewer associe une réponse HRF (en HbO et en HbR) à chaque canal retenu
- AtlasViewer trouve les points de maillages à moins de 3 cm du point de projection associé au canal
- AtlasViewer calcul une valeur interpolée (moyennes pondérées pour tous les sommets de maillage situés à moins de 3 cm d'un point de projection de canal)

L'étape avant interpolation n'est pas visualisable. La projection après interpolation est associée à une échelle de couleur. Les valeurs de cette échelle sont définies par l'utilisateur. Dans le cas de la figure ci-dessous (**Figure 56**), l'échelle renseignée est comprise entre -1.3 UA et 1.3 UA (Unité Arbitraires). Cela signifie que les régions fortement activées, sont celles ayant une réponse HRF supérieure à 0.5 UA et tendant vers une coloration rouge. Une région fortement sous-activée, sera colorée en bleue et correspondra à une concentration inférieure à -0,5 UA.

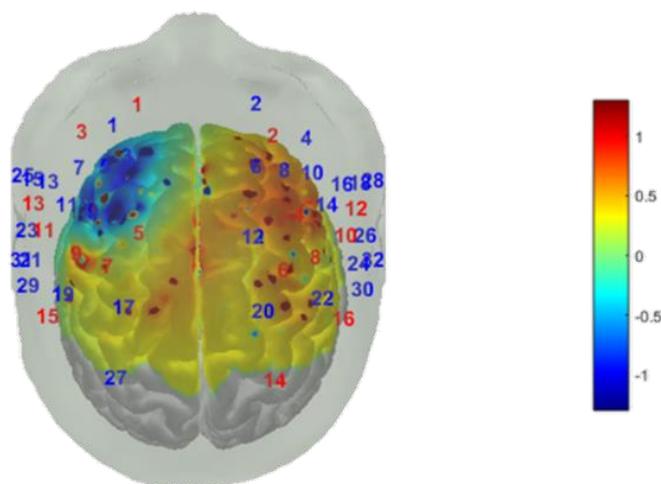


Figure 56 : Copie d'écran du logiciel AtlasViewer après interpolation afin de projeter les concentrations HbO mesurées pour chaque canal.

L'échelle de couleur permet d'identifier les zones actives (rouge) des zones sous-activées (bleu).

5.2.6.4 Moyennage par région

Précédemment, nous avons identifié les canaux associés à chaque région.

En se référant au **Tableau 3**, nous identifions la zone du DLPFC gauche (gyrus middle) constituée de 21 canaux. Dans le fichier *groupAverage* d'HomER2 de chaque sujet, chacun des 512 canaux est associé à un numéro au sein de la variable *group. procResult.dcAvg*. Cette variable A (tableau Matlab) est organisée comme suit :

Fenêtre temporelle	Variables	Canaux	Conditions
71 points [-5 :30] par pas de 0,5 sec	3 (HbO, HbR et HbT)	512 (32 détecteurs × 16 sources)	4*

*Les conditions correspondent aux différentes conditions étudiées. Elles sont au nombre de 4 pour la tâche de RLТ (condition reward et punishment) et détaillée au chapitre suivant.

Il nous est alors possible, à partir du numéro des 21 canaux retenus, d’extraire les réponses HRF associées.

Via la formule *mean* de Matlab nous calculons la réponse moyenne HRF des valeurs d’Hb (HbO, HbR ou HbT), pour cette région DLPFC, pour chaque sujet dans notre fenêtre temporelle [-5 : 30] secondes (**Figure 57**) :

$$\text{Moyenne HRF } (t)_{\text{région}} = \frac{1}{c} \times \sum_{i=1}^c x(t)_i$$

c : nombre de canaux moyennés pour notre région

$x(t)_i$: valeur de la réponse HRF pour chaque canal i à un même temps $x(t)_i$ au sein de notre fenêtre temporelle.

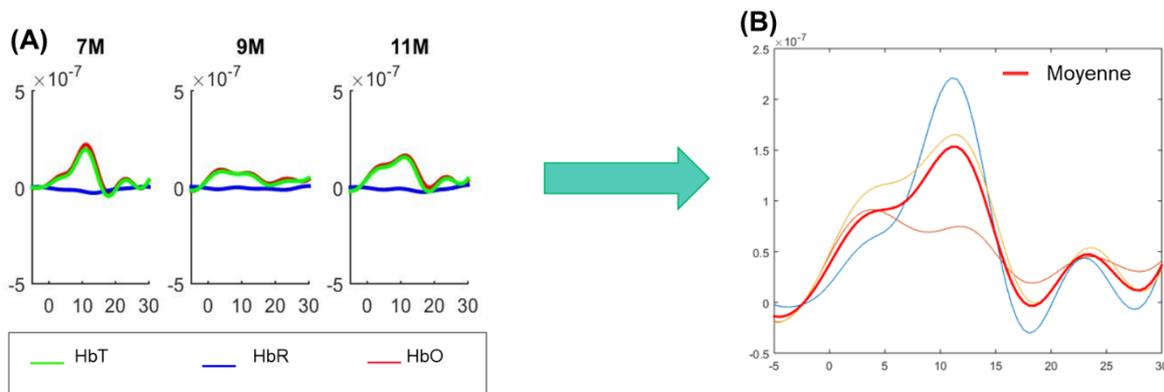


Figure 57 : Etape de moyennage par région

(A) Réponses HRF pour 3 canaux composant une même région. La source est indiquée par une lettre, le détecteur par un nombre. (B) Superposition des réponses HbO et calcul de la moyenne de cette région (rouge).

Les auteurs Tachtsidis et Scholkmann (2016) recommandent d’étudier les variations HbO et HbR. Cela permet d’éviter les « faux positifs » qui auraient pu être observé à cause des modifications systémiques du flux sanguin. Le recours à la moyenne permet aussi d’avoir une bonne estimation du pattern activation de la région et de limiter l’impact de canaux « dissonants » ponctuels, qui pourraient relever d’erreur de positionnement d’optodes.

Chaque moyenne calculée est stockée dans un tableau multidimensionnel B (5-D) de la forme :

Sujet	Conditions	Région d’intérêt	VARIABLES Hb	Fenêtre temporelle
8	4	7	3	[-5 :30] soit 71 points

Afin que les données soient facilement exploitables et extractibles pour faciliter les calculs suivants, nous transformons notre tableau multidimensionnel B (5-D) vers un tableau C de 2 dimensions (ligne par colonne) à l'aide de la fonction *squeeze*.

$$C\{\text{ sujet }\}\{\text{ condition }\}\{\text{ région }\}\{\text{ Hb, : }\} = \text{squeeze}(B(\text{ sujet }, \text{ condition }, \text{ région }, \text{ Hb, :}))$$

Soit un tableau C agencé de manière que chaque { } soit imbriqué dans le précédent :

Sujet				Sujet n												
Condition	Condition 1							Condition ...								
Région	1			2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Hb	HbO	HbR	HbT													

5.2.6.5 Normalisation

Afin de comparer les courbes obtenues pour chaque variable Hb (HbO, HbR et HbT), chaque région et entre chaque sujet (**Figure 58 – graph A**) nous réalisons une normalisation des données. Les échelles sont normalisées en tenant compte de la standard déviation (**Figure 58 – graph B**), puis une correction de la baseline est appliquée afin que $f(x)$ tende vers 0 pour $x \in [-5, 0]$ (**Figure 58 – graph C**).

La normalisation permet d'homogénéiser les données selon les caractéristiques individuelles du sujet (**Figure 58 – graph B**). Ainsi les variables HbO d'un même sujet et pour une même stimulation sont normalisées entre elles, toutes régions confondues. Pour cela, nous utilisons la fonction *zscore* sous Matlab qui permet de centrer les données autour de 0 en tenant compte de la moyenne et de la standard déviation du vecteur à normaliser.

$$\text{Vecteur HbO normalisé} = \text{zscore}(\text{Vecteur HbO})$$

La correction de la baseline (**Figure 58 – graph C**) se fait à partir des données normalisées auquel est soustrait la moyenne de la baseline, afin que la baseline [-5 0] tende vers 0. Sur la **Figure 58 – graph C** chaque élément d'un vecteur sont « tirées vers le haut » puisque la moyenne de la baseline est négative.

$$\text{Vecteur}_{\text{HbO normalisé corrigé}} = \text{Element}_{\text{HbO normalisé}} - \text{Moyenne baseline}_{\text{HbO normalisé}}$$

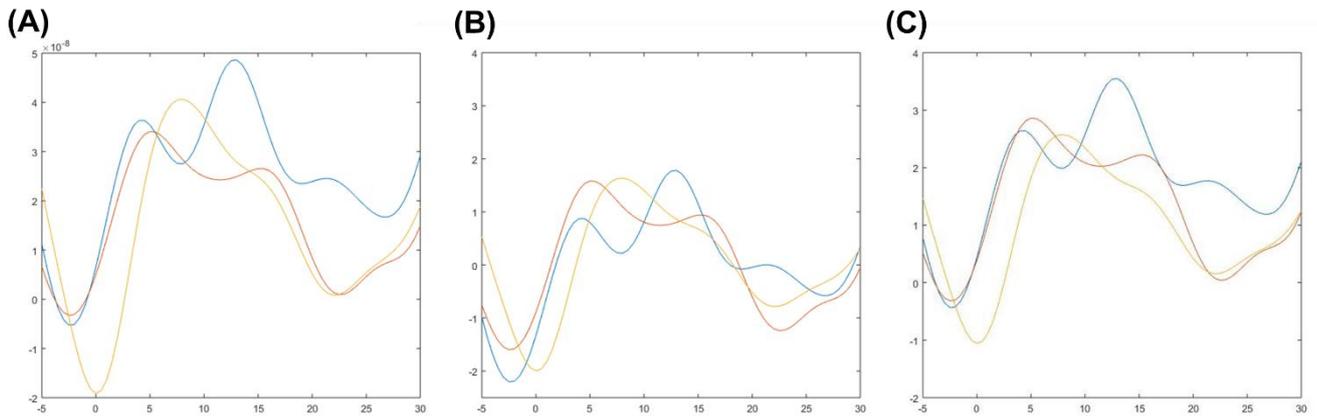


Figure 58 : Etape de normalisation au sein d'un même sujet

L'objectif est de normaliser les courbes (A) autour d'une échelle commune (B) et d'effectuer une correction de la baseline (C). Chaque courbe représente la réponse HRF HbO pour une région donnée.

5.2.6.6 Moyennage sur la population

Une fois les données normalisées et corrigées (baseline) pour chacun des sujets, nous réalisons un grand moyennage par région et par stimulation autour de la fenêtre temporelle -5 à 30 secondes.

Pour cela nous regroupons les profils HRF de chaque sujet pour une même stimulation et pour une même région (**Figure 59 - A**). La moyenne (**Figure 59 - B** courbe en rouge) de ces profils hémodynamiques est calculée ainsi que la zone de barre d'erreur qui représente la variabilité des profils (**Figure 59 - C** zone rouge en transparence).

$$\text{Grand Moyennage HRF} (t) = \frac{1}{s} \times \sum_{i=1}^s x(t)_i$$

s : nombre de sujets moyennés pour notre région

$x(t)_i$: valeur de la réponse hémodynamique pour chaque sujet i à un même temps $x(t)$ au sein de notre fenêtre temporelle

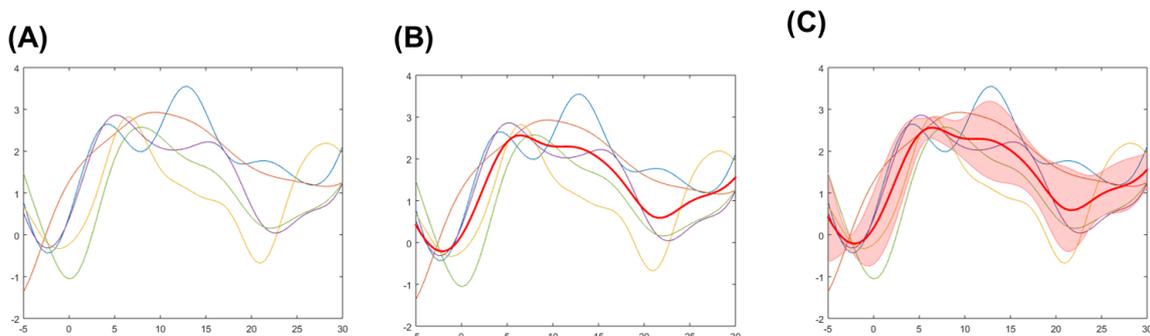


Figure 59 : Etape de grand moyennage pour HbO tous sujets confondus

Chaque courbe représente la réponse HRF HbO au sein d'une même région et pour chaque sujet.

La zone de barre d'erreur (**Figure 59 – C** zone rouge en transparence) est calculée à partir de la standard déviation de chaque valeur de t de notre matrice HbO. Notre matrice est composée de plusieurs vecteur HbO, un vecteur pour chaque sujet. Sous Matlab, la standard déviation est calculée à l'aide de la formule :

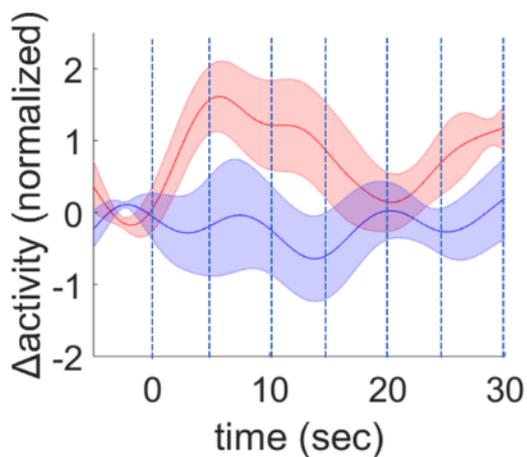
$$\text{Standard Deviation} = \text{std}(\text{Matrice HbO})$$

Afin de la dessiner autour de notre grand moyennage HbO nous utilisons la ligne de code suivante :

Shaded Error Bar (Matrice HbO, temps, {@(matrice HbO) 1 × std(Matrice HbO)}

5.2.6.7 Paramètres calculés

Pour notre étude, divers paramètres sont calculés pour caractériser et comparer les réponses hémodynamiques. Ces paramètres sont calculés à partir des données normalisées et corrigées. Dans la mesure où la réponse fNIRS évolue en au cours du temps, ces calculs sont réalisés sur différentes périodes temporelles (**Tableau 4**).



T	Début (secondes)	Fin (secondes)
t -5-00	-5	00
t 00-05	00	05
t 05-10	05	10
t 10-15	10	15
T 15-20	15	20
t 00-10	00	10
t 10-20	10	20
t 05-15	05	15
t 15-25	15	25
t 00-20	00	20

Tableau 4 : Périodes utilisées en analyse statistique

Moyenne (Average)

Via la formule *mean* de Matlab nous pouvons calculée la moyenne des valeurs d'Hb (HbO, HbR ou HbT) pour chaque point de la sous-période étudiée, selon la formule arithmétique suivante :

$$\text{Average Hb (sous - période)} = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n x(\text{sous - période})_i$$

n : nombre de d'éléments additionnés, ici cela correspond au nombre de points composant notre sous-période

$x(\text{sous - période})_i$: valeur de la réponse hémodynamique pour chaque élément i contenu dans notre sous-période.

La pente (slope)

Elle est calculée entre le point $t=t_0$ et le point d'amplitude maximale à $t=t_{max}$ selon la formule :

$$\text{Slope} = \frac{HbO_{max} - HbO_{t_0}}{t_{max} - t_0}$$

Pour cela nous recherchons la valeur absolue maximale et l'indice temporel (t_{max}) du point où elle est atteinte pour la première fois sur notre sous-période d'intérêt via la formule :

$$[HbO_{max}, t_{max}] = \max(\text{abs}(HbO))$$

mais de manière à ce où $t_{max} \neq t_0$, puis nous cherchons la valeur d'HbO à t_0 (**Figure 60**). Le recours à la valeur absolue, nous permet de prendre en compte le cas d'une courbe descendante.

Une fois cette valeur absolue et son indice temporel t_{max} identifiés, le calcul de la pente se fait à partir de la valeur réelle à t_{max} et non pas à partir de la valeur absolue.

Le calcul de la pente permet d'évaluer la dynamique des réponses.

La surface sous la courbe (AUC)

A l'aide de la formule *cumsum* de Matlab, elle permet de calculer la somme cumulée de chaque point de la moyenne comprise dans la sous-période choisie (**Figure 60**). Elle permet d'identifier la performance globale des régions, c'est-dire la puissance d'une activation.

$$\text{cumsum} = [x_1, x_1 + x_2, x_1 + x_2 + x_3, \dots, x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n]$$

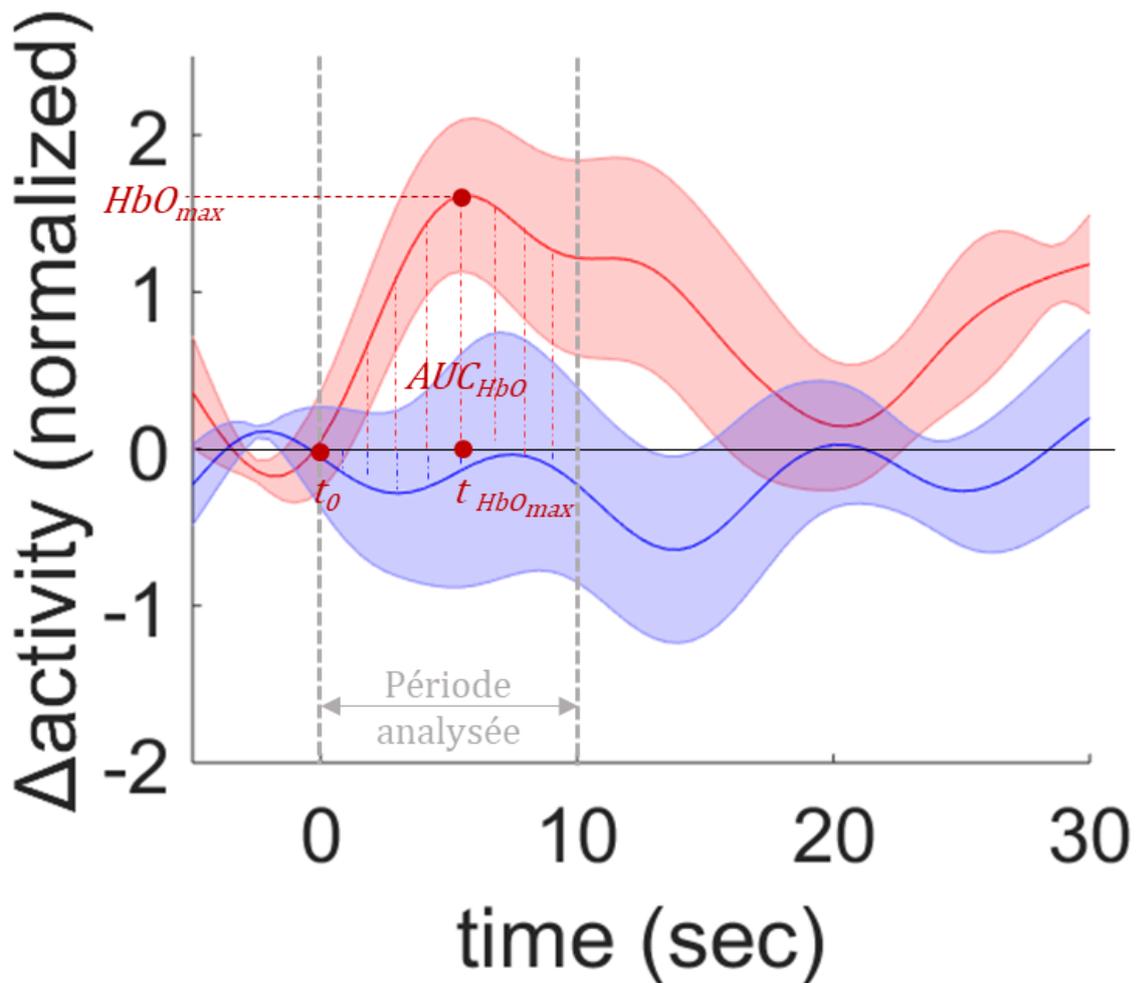


Figure 60 : Caractérisation et mesure d'un pattern d'activation pour la période t_0 -10

Les courbes moyennes d'HbO (rouge) et d'HbR (bleu) et leur intervalle d'erreur (en transparence). La magnitude du pattern d'activation sur une période est appréciable d'après différents indicateurs dont l'aire sous la courbe pour HbO et HbR ou la pente d'activation du signal entre le point min et le point max

En conclusion, l'ensemble du traitement du signal hémodynamique est donc composé de plusieurs étapes de moyennes (**Figure 61**) :

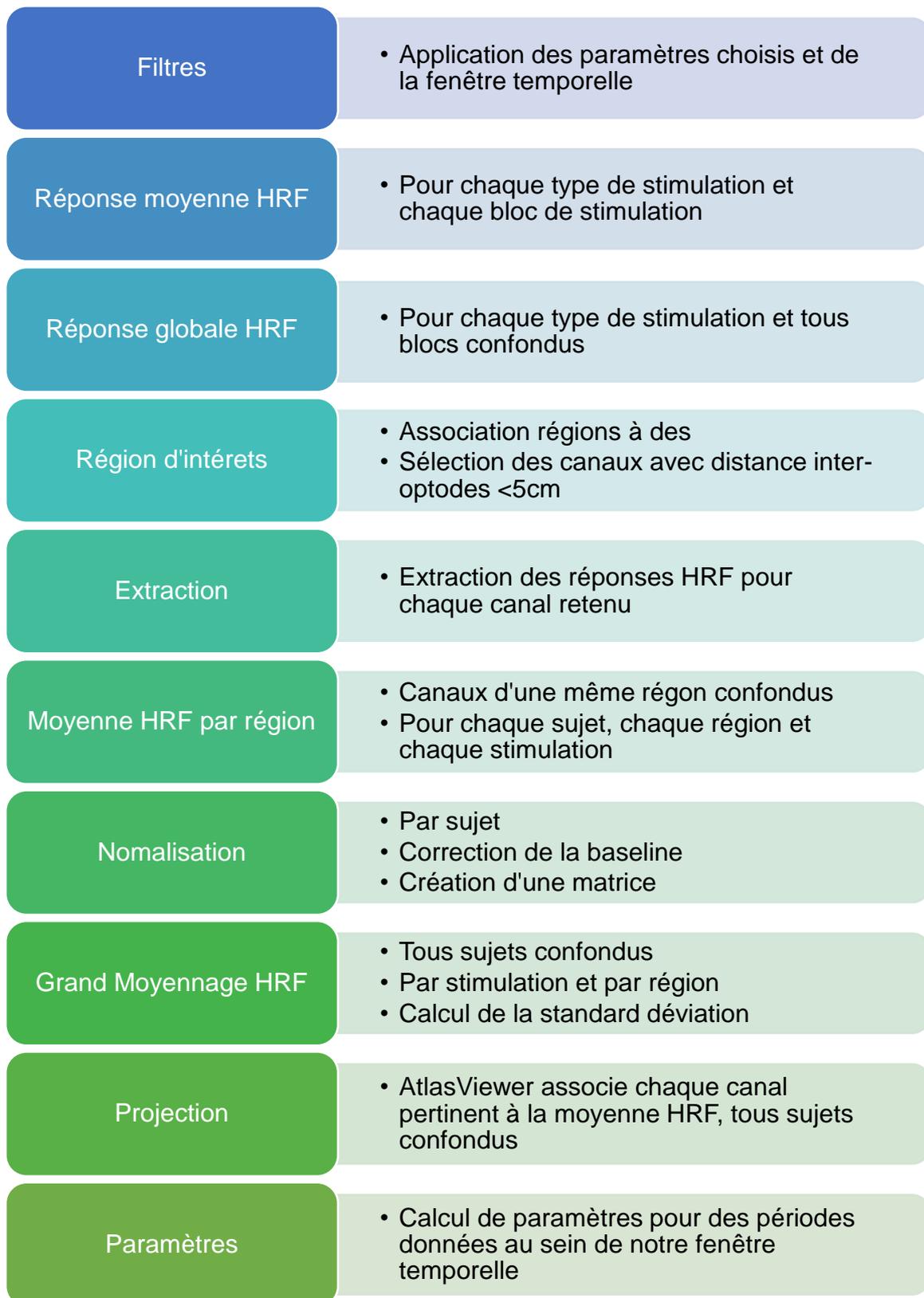
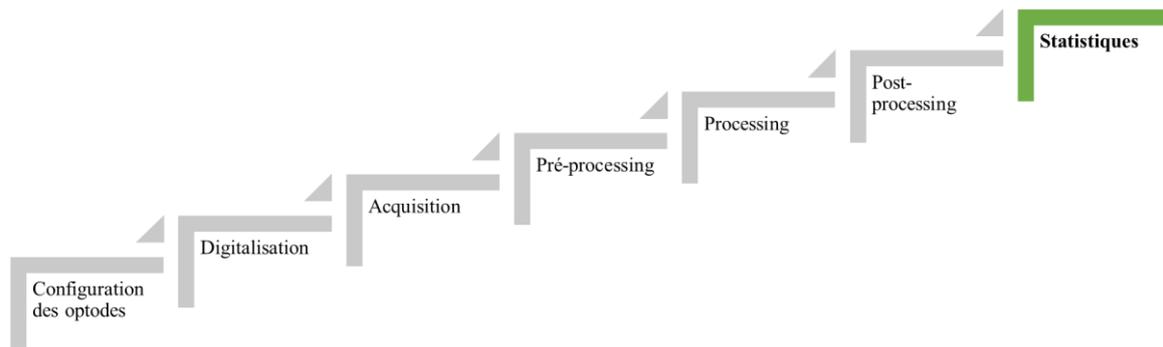


Figure 61 : Différentes étapes de traitement du signal hémodynamique

5.2.7 Tests statistiques



L'objectif est de comparer s'il existe des différences significatives d'activation entre deux régions en fonction de la condition et selon la période analysée. Pour cela nous fixons les seuils de significativité de nos tests statistiques à p -value inférieur à 5%, 1% et 0,1%.

Pour l'étude RLT, la taille de notre population ($n_{\text{sujets RLT}} < 8$) n'est à priori pas adaptée à une analyse paramétrique ($n_{\text{sujets requis}} < 30$). Cependant les réponses hémodynamiques de chaque sujet suivent une loi normale ($p < 5\%$), ce qui nous permet de réaliser des tests paramétriques. La normalité des données a été vérifiée à l'aide du test de normalité de Shapiro Wilk, adapté aux effectifs réduits.

Dans un premier temps nous réalisons un Student t-test. Un test Student permet de comparer deux groupes d'échantillons. Il s'agit donc de savoir si les moyennes des deux groupes sont significativement différentes d'un point de vue statistique.

Ici nous l'utiliserons pour identifier les réponses hémodynamiques à t_i significativement différent de t_{moyen} calculé entre $[-5 : 0]$ et pour un i compris entre 0 et 30 secondes.

Dans un second temps, nous comparerons les différences de réponses hémodynamiques entre différentes conditions pour une même région à l'aide d'un Student Boxplot.

Le boxplot, communément appelé « boîte à moustaches » est une représentation graphique de données statistiques. Il permet de résumer une variable de manière simple et visuel, d'identifier les valeurs extrêmes et de comprendre la répartition des observations (**Figure 62**).

Dans l'exemple ci-dessous (**Figure 62**) nous observons que la médiane est à 8,5 (ligne horizontale à l'intérieure de la boîte) et que 25%, représentées par les moustaches extérieures à

la boîte, des données sont inférieures à 7 et supérieures à 9,5. Les dimensions de la boîte contiennent donc 50% des valeurs mesurées. Les valeurs marquées à 1 et à 3 sont identifiées comme des valeurs aberrantes car elles sont en dehors de la boîte et des moustaches.

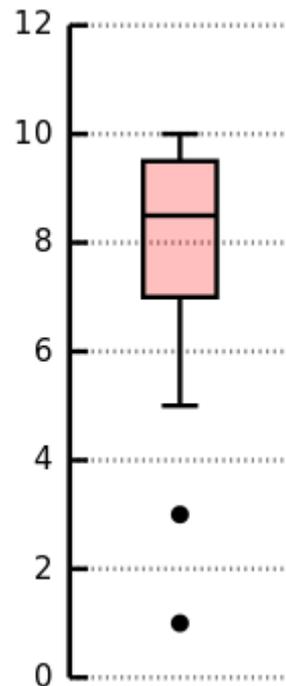


Figure 62 : Principe du Boxplot « boîte à moustaches »

Par la suite, nous souhaitons évaluer l'influence de la région et de la condition sur Hb sur diverses sous-périodes, nous devons recourir à une analyse de la variance (ANOVA).

Nous appliquons une ANOVA multivariée à 2 facteurs pour étudier l'effet des [*Condition et ROI*] puis de la [*Condition*] et enfin du [*ROI*] sur HbO, HbR et HbT sur toutes les sous-périodes définies précédemment.

S'il existe des différences ($p < 5\%$), nous réaliserons pour finir des tests de plages post hoc et de comparaisons multiples appariées de type Fisher LSD (Ferreri et al., 2013). Ces derniers tests seront utilisés pour identifier plus précisément quelle condition et quelle région diffèrent.

Chapitre 6 : Contribution expérimentale

L'étude expérimentale présentée ci-après a fait l'objet d'une publication scientifique dans le journal « *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology (NCCN)* » (facteur d'impact de 3.7 ; citescore : 5.0 ; rang de 25/ 81 dans la catégorie Physiology, Elsevier.com). Ce papier est intitulé « ***Cortical hemodynamic mechanisms of reversal learning using high-resolution functional near-infrared spectroscopy: A pilot study*** ». Ce travail avait pour but de caractériser l'implication du DLPFC et de l'IFG au cours d'une tâche de reversal learning et de différencier leurs activités lors d'un apprentissage par récompense ou par punition. Pour cela nous avons utilisé le dispositif portable non invasif fNIRS MEDELOPT®. A ce jour, aucune étude RLT n'a utilisé la technologie fNIRS, l'objectif est donc de s'assurer que les résultats obtenus en IRMf puissent être reproduits en fNIRS. Si c'est le cas, le fNIRS serait alors une alternative pour les sujets qui ne peuvent pas être enregistrés par IRMf (e.g. : en cas d'électrodes implantées).

6.1 Résumé

6.1.1 Méthodes

Dans cette étude nous avons utilisé le dispositif MEDELOPT® chez 8 sujets sains (6 femmes, 2 hommes, de 22 à 56 ans) pendant une tâche de RLT « déterministe » développée par le partenaire grenoblois INSERM U1216, selon les études RLT (*Remijnse et al., 2005 ; Ghahremani et al., 2010*).

La tâche de RLT se composait de 400 stimuli (dont 80 stimuli d'entraînement) et durait environ 25 minutes. La tâche était divisée en six blocs : 2 blocs d'entraînement (1 positif et 1 négatif) suivis de 4 blocs de « tâche ». Chaque bloc de « tâche » durait 360 secondes et était composé de 80 stimuli randomisés (40 positifs et 40 négatifs).

Dans notre paradigme, le stimulus se composait d'une paire d'images représentant des animaux de valence neutre emprunté à la base de données de l'IAPS (*Lang et al., 2008*). Comme classiquement dans cette tâche, chaque stimulus a été suivi d'un inter-stimulus, de type croix de fixation, d'une durée randomisée entre 1000 à 1500 ms. L'emplacement des animaux (haut ou bas de l'écran) était randomisé et durait 300 ms. Pendant ces 300 ms, et comme indiquait dans

la consigne de départ, les participants devaient trouver l'animal qui dissimulait l'argent. : le but étant d'accumuler le plus d'argent possible. Une fois le choix effectué, un feedback était donné au sujet. Il y avait deux types de stimulus animaliers :

- Paires d'animaux associées à un feedback positif (gain d'argent (+100\$) ou nul (+0\$))
- Paires associées à un feedback négatif (perte d'argent (-100\$) ou nul (0\$)).

Comme dans les paradigmes de RLT, une fois que le sujet a appris l'association images-feedback (ici après 4 à 6 réponses correctes, nombre randomisé), un « reversal » a lieu, c'est-à-dire une inversion dans les associations images-feedback. Par exemple, dans le cas de la paire associée à un feedback positif, l'animal qui permettait un gain (+100\$) ne le permet plus (+0\$) après le reversal.

Afin de caractériser la réponse comportementale et l'activation neuronale associée à la condition récompense (*i.e. reward*) et punitive (*i.e. punishment*) chaque réponse donnée par le sujet fut labellisée selon l'étude de Remijnse et al. (*Remijnse et al., 2005*) (**Figure 63** issue de **6.2 Article**). Ainsi nous avons distingué les réponses correctes (CR) et les réponses erronées en phase d'acquisition (AE) et celles en phase reversal (RE). La phase d'acquisition se compose de toutes les réponses enregistrées avant le premier « reversal » / changement de règle (*i.e. association image-feedback*). Durant la phase *reversal* (*i.e. toutes les réponses données à la suite du premier changement de règle*), nous avons différencié les réponses erronées liées :

- Au reversal (*i.e. le sujet n'a pas encore appris la nouvelle association image-feedback*) (RE)
- La dernière réponse erronée (FRE) (*i.e. celle précédant une bonne réponse (CR)*)
- Les réponses erronées non liées au reversal (RENS) (*i.e. le sujet se trompe alors qu'il avait appris la nouvelle association en donnant précédemment une bonne réponse*).

Cette distinction des réponses permet d'analyser l'effet du reversal en comparant les réponses liées au processus d'apprentissage par inversion (FRE + RE) et celles liées à la phase d'acquisition « baseline » (RENS+AE). En effet, on considère que les réponses labellisées RENS sont dues à une erreur d'inattention et sont donc associées à la phase d'acquisition. Chaque contraste ((FRE + RE) - (AE + RENS)) a été calculé pour chaque sujet.

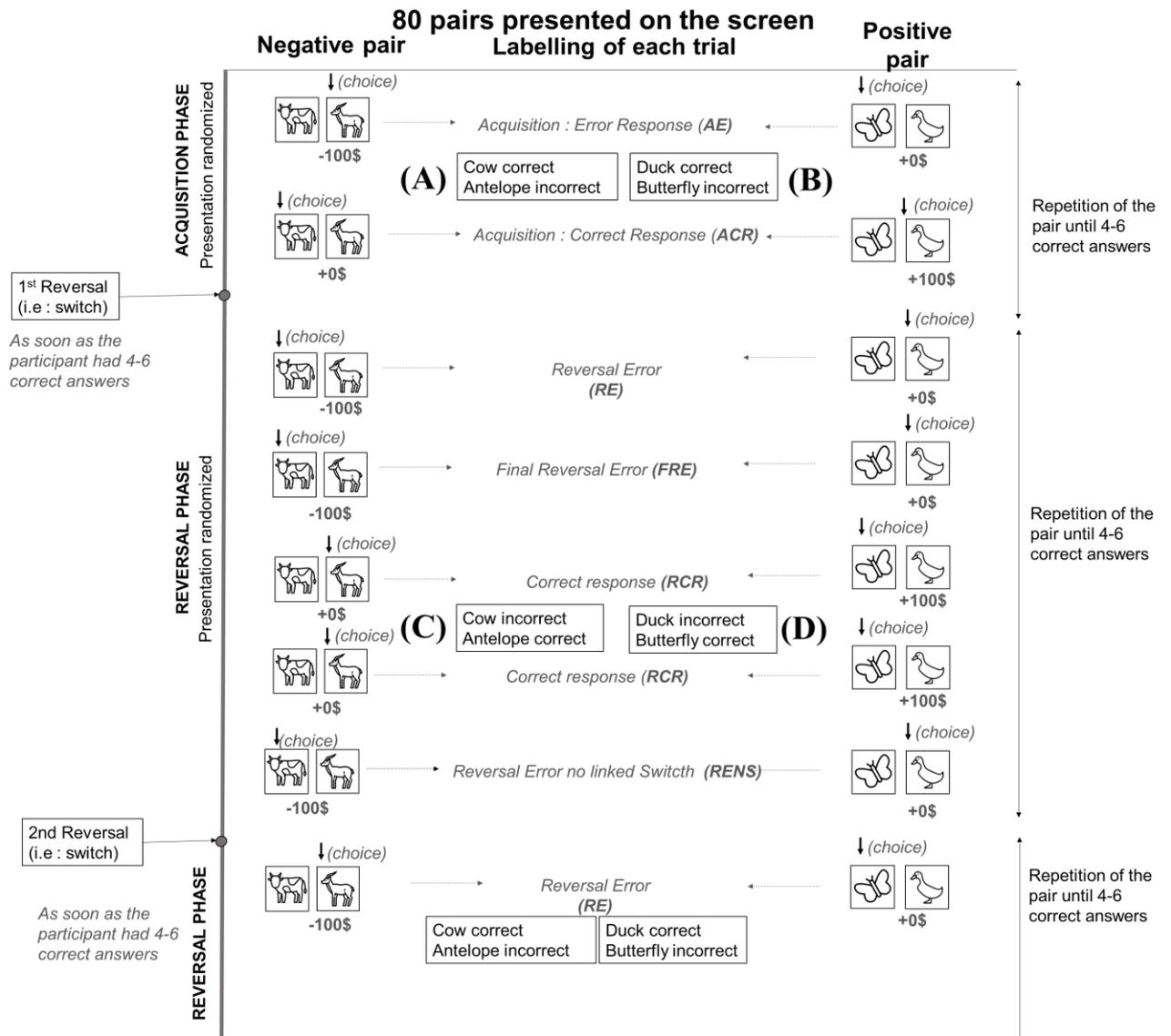


Figure 63 : Reversal-learning task

(A) Negative pair: antelope was the incorrect (-100 \$) and cow the correct (+0 \$) answer. (B) Positive pair: butterfly was the incorrect answer (+0 \$), and duck was the correct answer (+100 \$). The switch occurred after four to six correct answers (randomized) and the feedback was reversed. Thus, during the reversal phase, antelope became the correct answer (gain: 0 \$) and cow the incorrect answer (gain: -100 \$) for the negative pair (C) and duck became the incorrect answer (gains: 0 \$) and butterfly the correct answer (gain: +100 \$) for the positive pair (D). We labelled each trial for each condition. During the acquisition phase, we distinguished between correct (ACR) and incorrect responses (AE). After 4 to 6 correct responses, a reversal occurred, unknown to the subject. During the reversal phase, we classified the responses as reversal errors (RE), the final reversal error (FRE) before the first correct response (RCR), and the reversal errors after the first CR and thus not linked to the switch (RENS).

6.1.2 Résultats

A partir de ce contraste nous avons pu caractériser les effets de la récompense et de la punition lors du *reversal learning* sur la réponse comportementale et l'activité neuronale.

Les données comportementales montrent que tous les sujets ont compris les règles du jeu puisqu'ils ont su accumuler un score positif. Nous avons observé que le *reversal learning* impacte plus négativement la condition *reward* que la condition *punishment*. En effet, sous la condition *reward*, nous observons un score de bonne réponse significativement plus faible qu'en condition *punishment*. Nous avons aussi observé une tendance ($p < 0.07$) concernant un nombre plus important d'erreurs de persévérance (*i.e.* erreurs successives) en condition *reward* qu'en condition *punishment*.

Pour la réponse hémodynamique, nous avons aussi observé une activité différenciée selon les sous-structures corticales (DLPFC, OFC et IFG) et selon les conditions. Comme explicité en **5.2.6.7 Paramètres calculés**, pour chaque activité corticale nous avons tenu compte de la moyenne, de l'aire sous la courbe et de la pente.

Ainsi, les données fNIRS ont montré des résultats significatifs pour la condition *reward* avec l'implication de l'hémisphère gauche (IFG et DLPFC). Pour la condition *punishment*, nous observons l'implication significative de l'OFC et une tendance à l'implication de l'hémisphère droit (IFG et DLPFC).

En effet, l'implication du l-IFG et du l-DLPFC en condition *reward* et l'implication de l'OFC en condition *punishment* présentait le pattern hémodynamique habituel, caractérisé par une augmentation de [HbO] et une diminution de [HbR]. Ce pattern hémodynamique a aussi été observé pour r-IFG et r-DLPFC en condition *punishment* ($p < 0,08$).

Dans le détail, pour le paramètre HbO nous observons (**6.2 Article – Figure 4**) :

- (1) une activation plus longue et plus importante ($p < 0.02$) pour l-DLPFC sur t_{10-15} en condition *reward*,
- (2) l'activation de l-DLPFC est significativement plus importante que celle de r-DLPFC durant la condition *reward*,
- (3) une activation importante et prolongée de l'OFC en condition *punishment*

(4) une tendance à une activité forte et prolongée et significativement plus rapide pour r-DLPFC et une importante et rapide activation de r-IFG en condition *punishment*

De plus concernant le paramètre HbR, nous observons une implication plus rapide de r-IFG, par rapport à son homologue gauche, sur t_{00-10} en condition *punishment*.

Ces observations ont été confirmées par une analyse statistique et post-hoc (6.2 Article – Figure 5).

6.1.3 Discussion et conclusion

Ce travail permet de mieux comprendre l'effet du *reversal learning* sur l'activité corticale hémodynamique à l'aide d'un dispositif fNIRS. En utilisant des feedbacks de magnitudes équivalentes, comme suggéré par Xue et al. (2013), nous avons observé l'implication de différents substrats corticaux associés aux conditions *reward* et *punishment* lors d'un *reversal learning*. Les résultats observés permettent de supposer l'existence d'un traitement spécifique durant la tâche RLT selon le feedback. Ainsi l'hémisphère gauche (l-IFG et l-DLPFC) est impliqué dans le processus lié à la survenue d'un feedback positif inattendu (condition *reward*). Tandis que la survenue d'un évènement inattendu négatif (condition *punishment*) implique l'OFC et l'hémisphère droit (r-IFG et r-DLPFC).

Nous avons émis au départ l'hypothèse d'une latéralisation pour le DLPFC, l'IFG et peut-être l'OFC en fonction de la nature du feedback. En effet, l'OFC a pour rôle de fournir des informations sur la nature du stimulus au DLPFC (Szatkowska et al., 2008). Cette relation est bidirectionnelle (Spielberg et al., 2012). En retour, le DLPFC participe à la mise à jour des associations stockées et donc concoure à la flexibilité comportementale. Le DLPFC module donc les informations stockées dans l'OFC pour être conformes au nouvel environnement (Spielberg et al., 2012 ; Hare et al., 2009). De son côté, l'IFG est lié à l'inhibition d'une réponse apprise.

Il est donc probable que le processus d'inhibition coexiste avec les processus cognitifs de flexibilité lors de la tâche RLT. Cela rend donc difficile de savoir quelle structure corticale est liée à l'un ou l'autre des processus. Pour Dosenbach, deux sous-réseaux corticaux fortement interconnectés travaillent en parallèle : l'un autour du DLPFC pour les processus de mise à jour et l'autre autour du CCA pour la détection des réponses contradictoires et le suivi des performances (Nelson et al., 2003 ; Seeley et al., 2007 ; Cole et al., 2013 ; Banich, 2019). Dans

notre étude nous n'avons pas pu étudier l'implication du CCA, structure corticale profonde et donc non analysable par l'outil fNIRS.

L'implication du DLPFC avec l'OFC semble donc être liée au sous-réseau cortical en charge des processus cognitifs de flexibilité. Cependant le DLPFC peut être aussi impliqué dans un autre réseau cortical : boucle inhibition motrice « indirecte » (DLPFC-noyau caudé-IFG-Aire motrice supplémentaire (SMA) – Noyau subthalamique (STN) – Aire motrice) (Aron, 2011 ; Bari et Robbins, 2013, Verbruggen et Logan, 2008b ; Cunillera et al., 2014 ; Tops et al., 2014 ; Cai et al., 2016).

De ce fait, en accord avec les résultats de la pente [HbO], nous supposons une activité plus longue et importante du DLPFC pour recruter l'IFG, qui en retour va initier la boucle d'inhibition motrice. Plus précisément, le DLPFC recrute d'abord l'IFG via des connexions excitatrices pour initier la boucle d'inhibition indirecte. Puis l'IFG inhibe le DLPFC pendant la phase de réévaluation, une fois que le processus de stratégie a été mis à jour (Banich et al., 2019; Morawetz et al., 2016). Cette seconde activation de l'IFG pourrait ainsi expliquer le second pic d'activation observée au niveau du r-IFG, en condition *punishment*, et de l-IFG, en condition *reward* (6.2 Article – Figure 4).

Pour le paradigme de RLT, le DLPFC semble donc être une structure pivot impliquée à la fois dans les processus cognitifs de flexibilité, en lien avec l'OFC, et les processus d'inhibition, via l'IFG.

Cependant ces résultats sont à confirmer avec une étude impliquant un nombre de participants plus important. En effet cette étude pilote est une étude préliminaire, pour vérifier la faisabilité du protocole fNIRS/RLT, avant de prendre en compte des sujets implantés, notamment des sujets atteints de TOC ou de la maladie Parkinson et bénéficiant de DBS. L'idée, à terme, est d'améliorer notre compréhension des altérations de la flexibilité caractérisant ces populations vulnérables.

6.2 Article

Cortical hemodynamic mechanisms of reversal learning using high-resolution functional near-infrared spectroscopy: A pilot study

Authors : Charlotte Piau¹, Mahdi Mahmoudzadeh¹⁻², Astrid Kibleur³, Mircea Polosan³, Olivier David³⁻⁴, and Fabrice Wallois¹⁻².

Affiliation :

¹INSERM U1105, Université de Picardie, GRAMFC, CURS, CHU Sud, rue René Laennec, 80036 Amiens Cedex 1, France

²INSERM U1105, EFSN Pédiatrique, CHU Amiens sud, Avenue Laennec, 80054 Amiens cedex

³Univ Grenoble Alpes, INSERM U1216, GIN, Grenoble Institut des Neurosciences, 38000 Grenoble, France

⁴Aix Marseille Univ, INSERM U1106, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes, 13005 Marseille, France

Running title:

fNIRS imaging in reversal-learning tasks

ARTICLE IN PRESS

JID: NEUCLI

[mEU6P;September 1, 2021;1:48]

Neurophysiologie Clinique 000 (xxxx) 1–16



Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Cortical hemodynamic mechanisms of reversal learning using high-resolution functional near-infrared spectroscopy: A pilot study

Charlotte Piau^a, Mahdi Mahmoudzadeh^{a,b,*}, Astrid Kibleur^c, Mircea Polosan^c, Olivier David^{c,d}, Fabrice Wallois^{a,b}

^a INSERM U1105, Université de Picardie, GRAMFC, CURS, CHU Sud, rue René Laennec, 80036 Amiens Cedex 1, France

^b INSERM U1105, EFSN Pédiatrique, CHU Amiens sud, Avenue Laennec, 80054 Amiens cedex

^c Univ Grenoble Alpes, INSERM U1216, GIN, Grenoble Institut des Neurosciences, 38000 Grenoble, France

^d Aix Marseille Univ, INSERM U1106, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes, 13005 Marseille, France

Received 13 April 2021; accepted 17 August 2021

Available online xxx

KEYWORDS

Functional neuroimaging;
 fNIRS;
 Reversal learning;
 Neurovascular coupling;
 Cognitive flexibility;
 Reward;
 Punishment

Abstract

Objectives: Reversal learning is widely used to analyze cognitive flexibility and characterize behavioral abnormalities associated with impulsivity and disinhibition. Recent studies using fMRI have focused on regions involved in reversal learning with negative and positive reinforcers. Although the frontal cortex has been consistently implicated in reversal learning, few studies have focused on whether reward and punishment may have different effects on lateral frontal structures in these tasks.

Methods: During this pilot study on eight healthy subjects, we used functional near infra-red spectroscopy (fNIRS) to characterize brain activity dynamics and differentiate the involvement of frontal structures in learning driven by reward and punishment.

Results: We observed functional hemispheric asymmetries between punishment and reward processing by fNIRS following reversal of a learned rule. Moreover, the left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC) and inferior frontal gyrus (IFG) were activated under the reward condition only, whereas the orbito-frontal cortex (OFC) was significantly activated under the punishment condition, with a tendency towards activation for the right cortical hemisphere (r-DLPFC and r-IFG). Our results are compatible with the suggestion that the DLPFC is involved in the detection of contingency change. We propose a new representation for reward and punishment, with left lateralization for the reward process.

* Corresponding author.

E-mail address: mahdi.mahmoudzadeh@gmail.com (M. Mahmoudzadeh).

<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.08.001>

0987-7053/© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: C. Piau, M. Mahmoudzadeh, A. Kibleur et al., Cortical hemodynamic mechanisms of reversal learning using high-resolution functional near-infrared spectroscopy: A pilot study, Neurophysiologie Clinique (2021), <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.08.001>

ARTICLE IN PRESS

JID: NEUCLI

[mEU6P;September 1, 2021;1:48]

Abstract

Objectives: Reversal learning is widely used to analyze cognitive flexibility and characterize behavioral abnormalities associated with impulsivity and disinhibition. Recent studies using fMRI have focused on regions involved in reversal learning with negative and positive reinforcers. Although the frontal cortex has been consistently implicated in reversal learning, few studies have focused on whether reward and punishment may have different effects on lateral frontal structures in these tasks.

Methods: During this pilot study on eight healthy subjects, we used functional near infra-red spectroscopy (fNIRS) to characterize brain activity dynamics and differentiate the involvement of frontal structures in learning driven by reward and punishment.

Results: We observed functional hemispheric asymmetries between punishment and reward processing by fNIRS following reversal of a learned rule. Moreover, the left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC) and inferior frontal gyrus (IFG) were activated under the reward condition only, whereas the orbito-frontal cortex (OFC) was significantly activated under the punishment condition, with a tendency towards activation for the right cortical hemisphere (r-DLPFC and r-IFG). Our results are compatible with the suggestion that the DLPFC is involved in the detection of contingency change. We propose a new representation for reward and punishment, with left lateralization for the reward process.

Conclusions: The results of this pilot study provide insights into the indirect neural mechanisms of reversal learning and behavioral flexibility and confirm the use of fNIRS imaging in reversal-learning tasks as a translational strategy, particularly in subjects who cannot undergo fMRI recordings.

Keywords: functional neuroimaging, fNIRS, reversal learning, neurovascular coupling, cognitive flexibility, reward, punishment

Introduction

Humans must be able to adapt to changes in their environment. This requires quickly adjusted responses to voluntarily inhibit or alter established behavior (prepotent response) [45]. Paradigms such as reversal-learning tasks (RLTs) can be used to measure behavioral flexibility [20; 45; 60; 121]. The RLT paradigm provides an approach to measure a participant's capacity to select an appropriate behavior (i.e., response) when the rules of the environment are modified. For example, participants must first choose one stimulus (e.g., picture or action) associated with the desired outcome (to win money, for example, as positive feedback). Then, there is an alteration of the rule, and the stimulus associated with the positive feedback changes, a reversal occurs, and participants must select the new correct stimulus related to the desired outcome to appropriately update the response [45]. Impairments in reversal-learning processes are associated with a wide range of abnormal behavioral, neurological and psychiatric conditions characterized by impulsiveness and disinhibition, such as obsessive-compulsive disorder (OCD) [20], conduct disorder [14], bipolar disorder [38], Parkinson disease (PD) [24], and major depression [93]. More specifically, impairments related to poor reversal learning are associated with dysregulation and poor dopamine (D2 receptor) modulation of the frontocostriatal circuitry [59]. For example, certain unmedicated PD patients have shown altered learning relative to medicated PD patients [26; 43]. Such a lack of cognitive flexibility was shown to be associated with maladaptive patterns of repetitive, inflexible cognition and behavior in OCD patients [46].

Prefrontal lesional studies on monkeys [15; 37; 58] and humans [41; 55] have been performed to characterize the underlying neural mechanisms that are solicited in the RLT paradigm) and have consistently reported involvement of the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) and lateral orbitofrontal cortex (OFC). Thus, Fellows et al. [41] studied the ventromedial prefrontal cortex vs DLPFC of subjects in three subgroups (8 to 12 people, 56-62 years old, 50-60% women) free of neurological or psychiatric disease and not taking psychoactive medications and excluded subjects with past or intercurrent medical or neurological disease likely to impair cognition. Moreover, Hornak et al. [55] studied 31 patients divided into five sub-groups (3 to 6 people, 19-72 years old, 20-100% male). They excluded subjects with damage outside of the prefrontal cortex, those with an alcohol- or drug-dependence, and those with a full-scale IQ below a cut-off of 80. In addition, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have highlighted the involvement of other brain regions, including the lateral OFC [20; 48; 83],

inferior frontal gyrus (IFG) [25;80], dorsomedial prefrontal cortex (DMPFC) [14], dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) [92; 45], posterior parietal cortex [47], anterior cingulate cortex (ACC) [21; 60; 64], and striatum [25; 49].

A number of pharmacological and functional imaging studies have reported distinct mechanisms underlying learning from positive and negative feedback [26; 27; 43]. Reward and punishment represent two major motivations in learning in a changing environment and the adaptation of behavior. However, how reward and punishment may modulate reversal learning has been less frequently examined [121]. Concerning the decision-making process, Reber and Tranel's reviews [91] reported social, emotional, and decision-making impairments not only associated with unilateral vmPFC damage [4; 98] but also with neurological lesions in other structures [22].

In terms of punishment learning, Wheeler & Fellows [118] found that the vmPFC (that includes the mesial part of OFC) is specifically involved in learning by negative feedback during a reversal learning task. In 2012, Palminteri et al. [87] suggested the existence of a distinct punishment-based avoidance learning system based on the results of a Go/No Go task associated with damage to the insula or dorsal striatum. The use of fMRI during nonclassical standard reversal paradigms [94], in which the received outcome does not depend on the subject's choice, has shown that the posterior dorsal striatum responds only to unexpected rewards, whereas the anterior ventral striatum responds to both unexpected rewards and unexpected punishment. However, these lesion studies [118;41] did not directly compare reversal learning by reward and punishment. Thus, it is unclear whether similar dissociations between reward and punishment exist for reversal learning.

Several RLT studies have reported asymmetry in activated regions, with involvement of the left orbitofrontal hemisphere in reward feedback [83;84; 92], whereas the right frontal hemisphere regions [right OFC: 83; right DLPFC: 121] showed greater sensitivity to punishment. Studies on tasks other than RLT have reported frontal lateralization depending on the valence of the feedback, in which positive outcomes were lateralized to the left frontal regions [12; 105;120] and unpleasant feedback to the right frontal hemisphere.

Thus, it is important to understand how and where reward and punishment modulate reversal learning and how these learning processes have been affected in conditions associated with a lack of flexibility. Recently, OCD patients have been shown to benefit from deep brain stimulation, similarly to PD patients [19]. However, the spatial extension of these effects cannot

be evaluated, as these patients with deep brain electrodes usually cannot be recorded by fMRI. We propose to use an alternative tool, functional near infrared spectroscopy (fNIRS), which shows good spatial resolution when a sufficient number of optodes are used [119].

To date, the RLT paradigm has not previously been studied using this approach. Replicating the fMRI findings using fNIRS is of particular translational value for future studies on subjects who cannot be recorded by fMRI, (e.g., subjects with brain electrodes, pacemakers, claustrophobia, and other contraindications).

fNIRS is used non-invasively in a natural environment for human infants and adults to analyze cortical activation [71; 74; 119], as well as in pathological situations [95]. Brain activation is associated with neurovascular coupling that induces hemodynamic changes, modifying the optical properties of brain tissue, which can be assessed by fNIRS [62; 71]. In this pilot study, we used the more powerful temporal resolution of fNIRS [30], relative to fMRI, to investigate the cortical hemodynamic response to neuronal activation by analyzing the changes in oxygenated and deoxygenated hemoglobin concentrations (HbO and HbR) induced by RLT. We expected to learn about the brain regions involved in rightward activation, at least in the DLPFC, under the punishment condition and leftward activation asymmetry under the reward condition during RLT. Moreover, we aimed to investigate the involvement of the DLPFC, IFG, and OFC in RLT, as observed by fMRI [25; 45; 60; 80; 92; 121]. Thus, we aimed to (1) provide an estimate of the involvement of the DLPFC and IFG during the reversal process and, (2) differentiate the temporal and spatial characteristics of the responses under reward and punishment learning conditions using an innovative noninvasive portable solution based on high density fNIRS due to its good spatial resolution.

Materials and methods

Participants

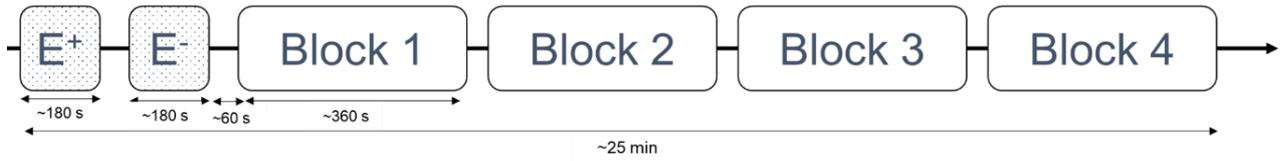
Eight healthy right-handed French native-speaking participants (6 women and 2 men) aged between 22 and 56 years were enrolled in this pilot study and were not paid. All subjects had normal or corrected to normal vision, followed or had followed a graduate school degree, and had no history of neurological disease. They were asked to sit comfortably and limit their head movements as much as possible while performing the experiment. The experiment was conducted in compliance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and the protocol of the study was approved by the local ethics committee and the Comité de la Protection des Personnes (NO II N°2013-A01297-38). Informed written consent was obtained from each subject before the experiment. Subjects were informed that the task was based on the hypothetical gain/loss of money.

The deterministic reversal learning task

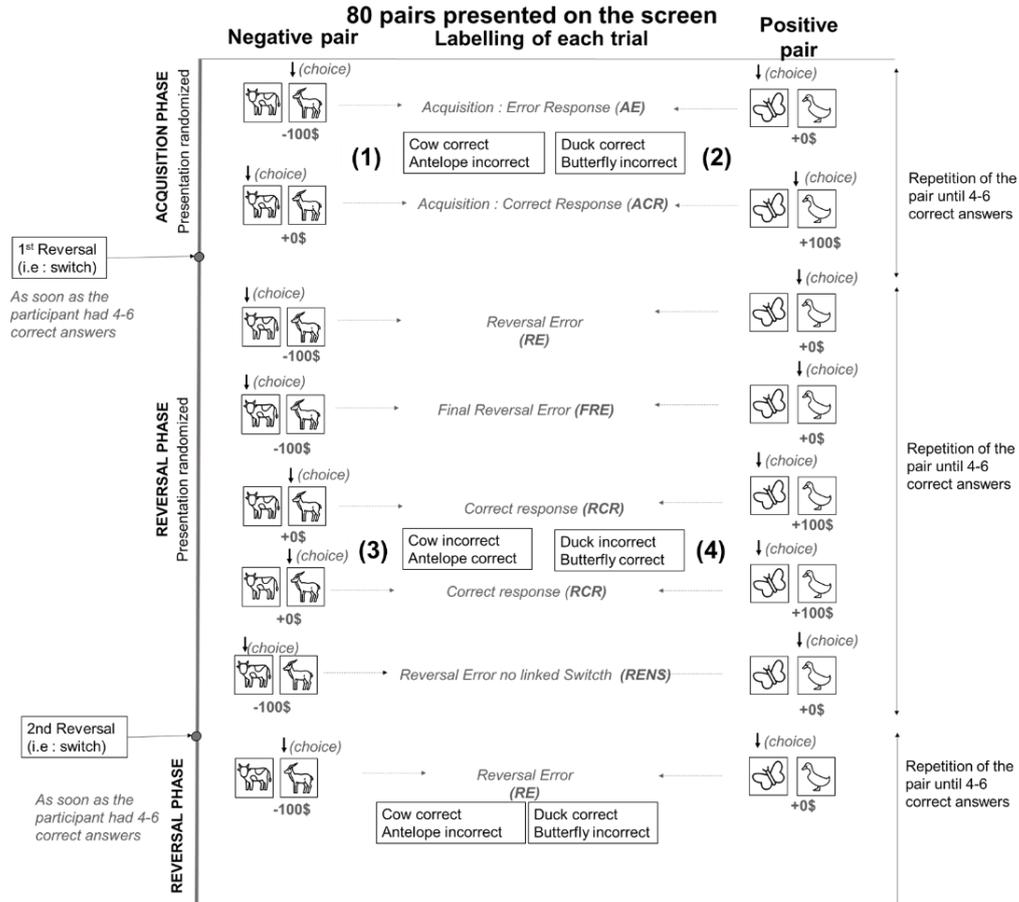
During this pilot study, participants sat in a chair 30 cm from a 23-inch computer monitor in a dark room. They also had a tablet with a keyboard. The task was composed of 400 stimuli (including 80 trials for the training blocks) and lasted approximately 25 mins. It was divided into six blocks (2 training blocks followed by 4 task blocks). The two training blocks consisted of one positive and one negative training block with 40 positive and 40 negative stimuli, respectively. Each of the two training blocks had a duration of 180 s. After the two training blocks, the task was continued with four “process” blocks (*Figure 1A*). Each process block had a duration of 360 s and was composed of 80 randomized trials (40 positive and 40 negative). The organization of the task is shown in *Figure 1*. Every trial began with presentation of a pair of animal pictures (e.g., the stimuli) from the IAPS [69], of neutral valence and intensity, presented on a grey background for a maximum of 3000 ms. Each presentation was followed by a short feedback followed by a fixation-cross interstimulus lasting for 1000 to 1500 ms (randomly determined). The positions of the pictures of the animals were randomized (one on top, the other at the bottom of the screen). During the 3000 ms, participants had to decide behind which animal money was hidden. Once the response was made by the participant, feedback was delivered (*Figure 1C*). There were two types of trials: *positive feedback pairs* and *negative feedback pairs*. For the positive feedback pairs, one picture was associated with symbolic

monetary gain feedback (+100\$) and the other with neutral feedback (0\$). For the negative feedback pairs, one picture was associated with symbolic monetary loss feedback (-100\$) and the other with neutral feedback (0\$). The order of presentation of the positive and negative trials was randomized. Reversal occurred after four to six correct answers for both the positive and negative feedback trials. In other words, after a certain period of time, the picture associated with a reward in the positive pair was associated with neutral feedback and the other picture from the positive pair was associated with the reward. Similarly, in the negative pair, the picture associated with the punishment was associated with the neutral feedback and the other picture from the negative pair was then associated with the punishment. Thus, the rules established during the acquisition phase (A) (phase of 4 to 6 trials with the same rule, during which the participants learn the stimuli/feedback associations) are reversed during the reversal phase (R). After 4 to 6 correct responses (CR) for the same pair during the reversal phase, a new reversal occurred. The number of correct consecutive answers (4 to 6) necessary for the switch was randomized. The picture of the animal was changed between odd and even blocks to avoid learning the rule of the association between the animals and the feedback. The task was programmed using E-Prime software and synchronized with the fNIRS system using an external trigger that was sent by E-prime to the fNIRS system to identify when each acquisition and reversal stimulus was presented to the subject.

(A) Composition of the task



(B) Composition of one block



(C) Composition of one trial

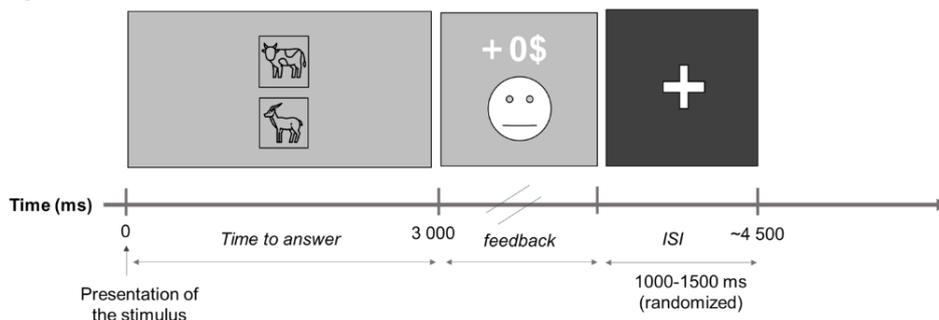


Figure 1. Reversal-learning task. (A) The task was composed of four task blocks of 360 s and two training blocks of 180 s. (B) One task block lasted 360 s and was composed of 80 trials (40 positive and 40 negative). (B-1) Negative pair: antelope was the incorrect (-100 \$) and cow the correct (+0 \$) answer. (B-2) Positive pair: butterfly was the incorrect answer (+0 \$), and duck was the correct answer (+100 \$). The switch occurred after four to six correct answers (randomized) and the feedback was reversed. Thus, during the reversal phase, antelope became the correct answer (gain: 0 \$) and cow the incorrect answer (gain: -100 \$) for the negative pair (B-3) and duck became the incorrect answer (gain: 0 \$) and butterfly the correct answer (gain: +100 \$) for the positive pair (B-4). We labelled each trial for each condition. During the acquisition phase, we distinguished between correct (ACR) and incorrect responses (AE). After 4 to 6 correct responses, a reversal occurred, unknown to the subject. During the reversal phase, we classified the responses as reversal errors (RE), the final reversal error (FRE) before the first correct response (RCR), and the reversal errors after the first CR and thus not linked to the switch (RENS). (C) For each 80 trials of one block, the trial consisted of a presentation of a pair of animal pictures (the stimuli), which was shown until the participant's response or a maximum of 3,000 ms, a short feedback period, and an interstimulus interval (ISI) of 1,000-1,500 ms (randomly determined).

Behavioral responses

Behavioral responses were labelled according to Remijnse et al. [92] (*Figure 1B*). During the acquisition phase, the correct answers (ACR) and erroneous answers (AE) were differentiated. During the reversal phase, the correct answers (RCR) and reversal errors (RE) were also identified following each switch of the rules. Among all reversal errors (RE) following the switch, the last error just prior to learning the new rule (*i.e.*, the first CR) was called the '*final reversal error (FRE)*'. After the first CR, a false response, the '*no link to the switch (RENS)*' was considered as the participant having learned the new rule.

Data acquisition/analysis

fNIRS Recording

fNIRS signals were recorded with a portable continuous wave MEDELOPT® system (Seenel Imaging TM) using 32-detectors and 16-emitters, resulting in 512 potential channels (*Figure 2E*). Optodes covered the prefrontal, frontal, and parietal lobes, with an emitter-detector distance of 2.5 cm (*Figure 2A*). The sampling rate was 2 Hz (500 ms each sample), and data were recorded at two wavelengths (660 and 850 nm). The position of the headgear was checked before and after the experiment; photos were taken to review placement and optode positions were digitalized for each subject using a 3D digitizer (NDI Medical Polaris Vega TM). No subject was excluded for an incorrect fNIRS sensor location. Optode positions (sources and detectors) were defined according to the EEG 10-10 system coordinates to standardize the headgear position among the participants. The lower edge of electrode positions was located

over the frontal area, with detector 2 (D2) centered above the highest point of the eyebrow (Fp2) (*Figure 2B*). The headgear covered the temporal area, with detector 27 (D27) above the C line (C1).

The sensitivity of various configurations was assessed using the AtlasViewer toolbox of Matlab to evaluate the best configuration of source and detector combinations for scanning the frontal and temporal lobes [2] (*Figure 2A and 2B*). The fNIRS sensitivity map (*Figure 2C*) was modelled using AtlasViewer and freely available Monte-Carlo photon transport software (tMCimg routine, number of simulated photons = 10^6). The optimal sensitivity configuration of the fNIRS source and detector positions is presented in *Figure 2A*.

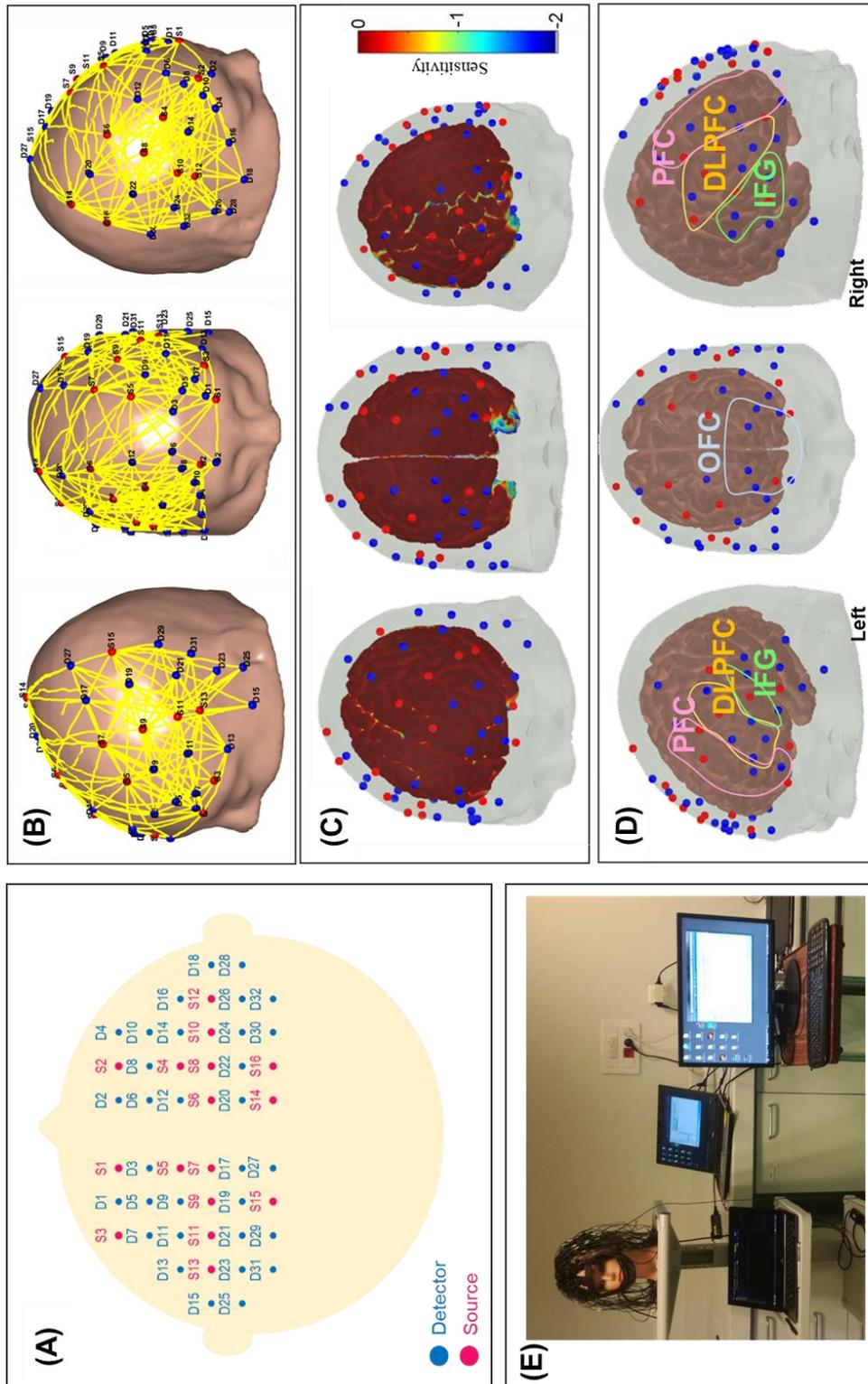


Figure 2. Probe design used for the task of reversal learning (A) Optode positions: sources are in red and detectors in blue. The position of each optode is associated with a position of the international 10-10 EEG system. (B) Projection of the probe layout and meshing between sources and detectors: source 1 corresponds to point Fp1 and detector 2 to point Fp2. Each yellow line connecting a source and detector modeled one channel. (C) Sensitivity map associated with our probe design. (D) Identification of regions of interested identified using AtlasViewer. (E) The MEDELOPT® fNIRS setup used.

Data analysis

The response of the participants associated with detection of the unexpected outcome for each trial following a switch of the parameters was assessed by the *accuracy* (the percent of correct answers) and *reaction time* (the time, in seconds, used by the participant to choose the animals). Each presentation following a switch was ordered for each trial: the first presentation following a new rule was designated 1, the second presentation 2, etc., until the new switch of rules. The average accuracy and reaction time were then computed for each numbered presentation. The various parameters were compared between the first and following presentations for each condition to analyze the effect of repetition. Difficulties in updating the strategy were *indicated* by successive errors (*perseverative reversal errors*) and *occurred when the former discrimination strategy, which was now obsolete, was still used*.

Several studies have evaluated the effect of reward and punishment feedback on reversal learning by focusing on contrasting reversal learning with the acquisition phase [14; 45; 92; 121]. Hemodynamic analysis was performed according to Remijnse [92]. The reversal effect (*i.e.*, unexpected outcome) was then characterized by contrasting the responses recorded during reversal learning and those during the acquisition phase: (FRE+RE) – (AE+RENS) (*Figure 1*). Such a contrast was performed here for the reward and punishment conditions. Contrasts were performed at the single-subject level to account for individual characteristics.

Homer2 Matlab toolbox was used to analyze the fNIRS signal [57]. A band-pass filter between 0.03 and 0.1 Hz was applied to eliminate physiological noise (very low-frequency oscillations, respiration, and heartbeat). To determine periods of motion artifacts in the fNIRS datasets, we also used a motion artifact identification algorithm (*i.e.*, hmrMotionArtifact.m) integrated into the HOMER2 NIRS processing package (<http://www.homer-fnirs.org>). This algorithm provides reliable identification of motion artifacts based on changes in signal amplitude and/or standard deviation and is similar to the approach described by Scholkmann et al. [100] and Cooper et al. [28]. Moreover, to maximize the accuracy of motion identification, we visually inspected the results and manually rejected any motion artifacts. This algorithm is not channel-specific, *i.e.*, signal changes that are determined to be artifacts in one channel are marked as motion in all channels; this relies on the reasonable assumption that motion artifacts affect multiple channels. A window from -5 to 30 s around the onset of the stimulation ($t = 0$ s, when a pair of animal pictures was presented) was used to analyze the hemodynamic response to RLT

[16]. The fixation-cross interstimulus interval throughout the entire task served as the implicit baseline to allow estimation of the hemodynamic response function by simple averaging [29]. The weighted arithmetic average cerebral hemodynamic response was then computed for each type of stimulation for all combined blocks and each subject. The data were z-score normalized for each subject to harmonize the data according to the individual characteristics. Then, a baseline correction [-5, 0] s was finally applied to the normalized data.

Region of interest (ROI)

We were able to associate each channel with a cortical ROI using the AtlasViewer toolbox [2] based on the digitalized coordinates recorded with a 3D digitizer (Polaris Vega). Based on the MNI coordinates of each optode, our setup covers seven ROI: the right prefrontal cortex superior (r-PFC), right inferior frontal gyrus (r-IFG), right dorsolateral prefrontal cortex (r-DLPFC), left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC), left prefrontal cortex superior (l-PFC), left inferior frontal cortex (l-IFG), and orbitofrontal cortex (OFC) (*Figure 2D*). Channels with an inter-optode distance < 5 cm were then selected [71]. Several studies previously tested various inter-optode distances to optimize the sensitivity of the signal due to the dispersion properties of the photons. They observed that the relative contribution of extracranial tissue decreased as the inter-optode distance increased. Thus, we focused on an inter-optode distance < 5 cm [104] and kept 128 relevant channels (OFC: 8 channels, r-DLPFC: 28 channels, l-DLPFC: 20 channels, r-IFG: 22 channels, l-IFG: 20 channels, r-PFC: 8 channels, and l-PFC: 21 channels).

The cerebral hemodynamic response per ROI was computed for each subject by averaging the responses of channels covering the same ROI. Finally, we computed the grand average per ROI by averaging the cerebral hemodynamic response of all subjects for the same ROI. The shape and peaks of the curves were analyzed to compare the cerebral hemodynamic responses between ROIs under each condition. Three other parameters were also analyzed for various sub-periods from 0 to 30 s (every 5 and 10 s): the average, slope, and area under the curve (AUC).

Thus, the ‘*average*’ of the Hb values (HbO, HbR, or HbT) was computed for each timepoint of each subperiod. The dynamics of the responses were characterized by calculating the ‘*slope*’ for each considered subperiod between t_0 and the first maximum absolute amplitude (i.e. either

peaks or valleys). We also examined the slope coefficient, which is indicative of the magnitude (and the direction) of the oxygenation responses over the stimulation period. Thus, a higher (and positive) slope value for HbO is associated with greater and faster cortical activation [76]. The cerebral hemodynamic response over each region was characterized by computing the power of the activation, that is the cumulative sum of each point of the average (AUC) from the beginning to the end of the considered subperiod. Finally, the temporal evolution of the activation was visualized by projecting the cerebral hemodynamic response on the cortex for the selected channels using the AtlasViewer Matlab toolbox for HbO and HbR for the various subperiods (i.e. [-5 0], [0 5], ..., [25 30] s) [2].

Statistical Analysis

We investigated the differences in the dynamics of the response between the two conditions across various sub-periods (i.e. [-5 0], [0 5], ..., [25 30] s) to assess the changes in concentration. The normality of the data was verified using the Shapiro Wilk normality test, adapted to the small number of participants, allowing us to use the student t-test. Two-way variance analysis (ANOVA) was used to investigate the hemodynamic response and the effect of the Condition*ROI on modifications for the response of HbO, HbT, and HbR across the various subperiods. In addition, Fisher post-hoc multiple comparison analyses were performed to identify which ROI and which condition had a significant effect on Hb. Moreover, we investigated the significant hemodynamic changes, using t-tests, between each 500 ms acquisition point after stimulation ([0, 30] s) for each ROI relative to the average hemodynamic concentration during the baseline ([-5, 0] s) for the same ROI. Then, we tested for significant differences for the three parameters (average, slope, and AUC) between the reward and punishment conditions across the various subperiods using student t-test statistics. For pilot studies, Lee et al. recommend extending the confidence interval, for example to 85% or 75% [70]. We report both the significant results ($p < 0.05$) and the tendencies ($p < 0.09$) to focus on the impact of reversal processing.

Results

Behavioral analysis

The behavioral data for each repetition (1-8) of pairs on the screen during the acquisition and reversal phase for both the reward and punishment conditions are presented in *Figure 3*. We compared the accuracy and reaction time parameters. During the acquisition phase (*Figure 3A – left panel*), between the first and following presentations (2-8), the accuracy increased non-significantly (*Figure 3A - left panel*) for the reward (accuracy of presentation 1 vs 2-8: +17%, $t_{\text{value}} = -1.22$, $p = 0.26$) and punishment (accuracy of presentation 1 vs 2-8: +29%, $t_{\text{value}} = -2.37$, $p = 0.05$) conditions. We observed no significant differences for the averaged accuracy between the punishment and reward conditions ($t_{\text{value}} = -0.82$, $p = 0.4$).

The reaction time (RT) (*Figure 3B – left panel*) decreased significantly between the first and second presentation under both the punishment (RT of presentation 1 vs 2: -0.4 s, $t_{\text{value}} = 2.98$, $p = 0.02$) and reward (RT of presentation 1 vs 2: -0.5 s, $t_{\text{value}} = 4.18$, $p = 0.01$) conditions. We observed no significant differences between the two conditions ($t_{\text{value}} = -0.56$, $p = 0.6$) for the averaged RT.

During the reversal phase (*Figure 3A – right panel*), between the first and following presentations (2-8), the accuracy (*Figure 3A – right panel*) increased to 69% for the punishment (presentation 1 vs 2-8, $t_{\text{value}} = -9.28$, $p = 0.001$) and 57% for the reward conditions (presentation 1 vs 2-8 $t_{\text{value}} = -5.46$, $p = 0.001$), suggesting that the participants did not predict the reversal. More precisely, after the first presentation, the subjects were able to immediately reconfigure the stimulus-reward association upon the second presentation (accuracy of presentation 1 vs 2: +46% for the reward [$t_{\text{value}} = -4.63$, $p = 0.002$] and 66% for the punishment [$t_{\text{value}} = -8.22$, $p = 0.001$] conditions, respectively). The differences for the averaged accuracy between the reward and punishment conditions ($t_{\text{value}} = -7.27$, $p = 0.01$) were significant for all presentations. For the RT (*Figure 3B – right panel*), we observed a non-significant increase between presentation 1 and presentation 2 for the punishment (-0.06 s, $t_{\text{value}} = -1.33$, $p = 0.23$) and reward (-0.08 s, $t_{\text{value}} = -2.05$, $p = 0.08$) conditions. Comparison of the averaged reaction time for all presentations showed the difference between the two conditions to be significant ($t_{\text{value}} = -11.07$, $p = 0.001$).

Finally, the increase in the number of perseverative errors (*Figure 3C*) between the reward and punishment conditions was not significant ($t_{\text{value}} = -2.06$, $p = 0.07$), suggesting that there may be strong cognitive costs when expressing the new associations under the reward condition.

Based on the significantly lower accuracy, as well as the tendency towards an increase in the number of perseverative errors, these behavioral results suggest that the reversal may more negatively affected the reward condition than the punishment condition.

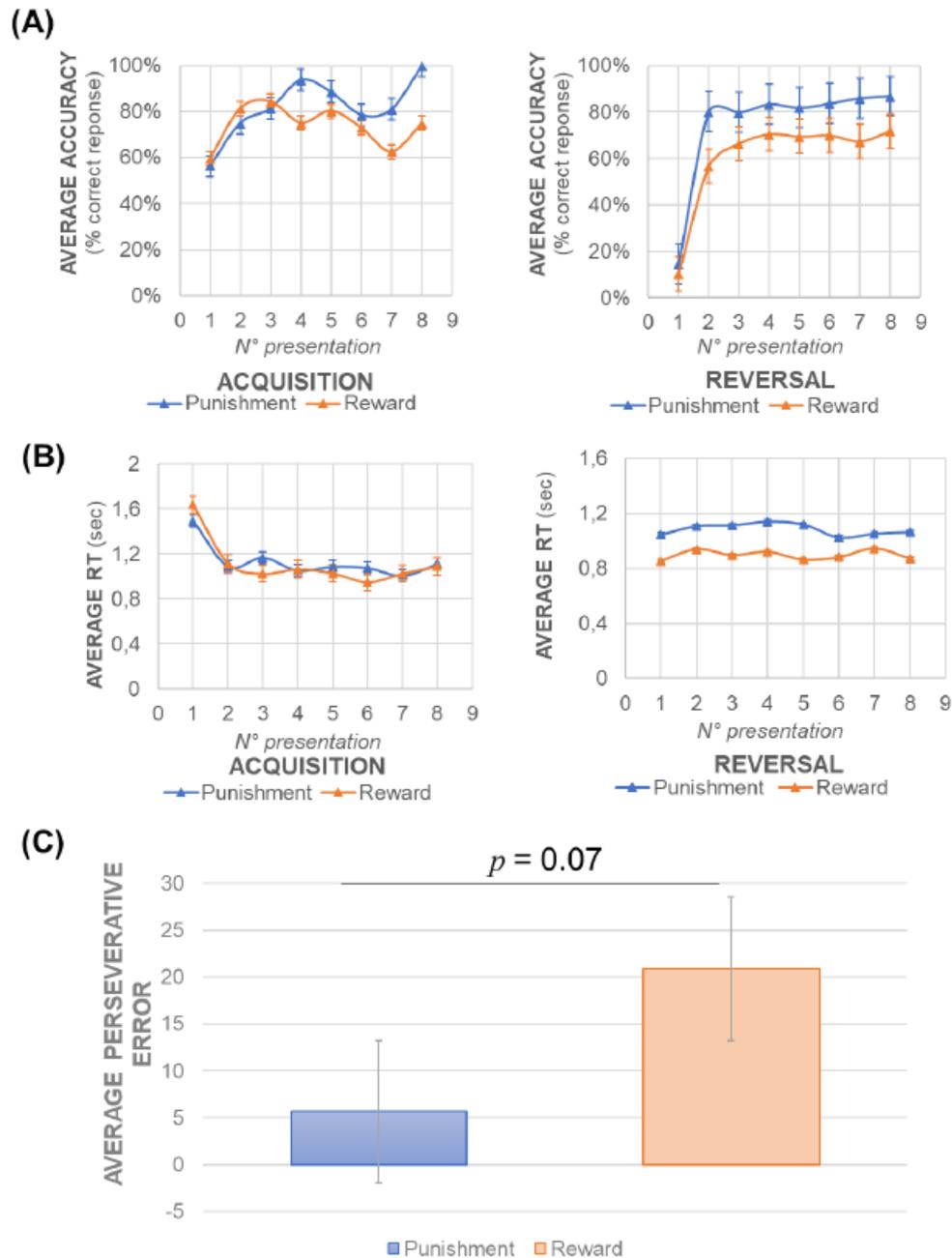


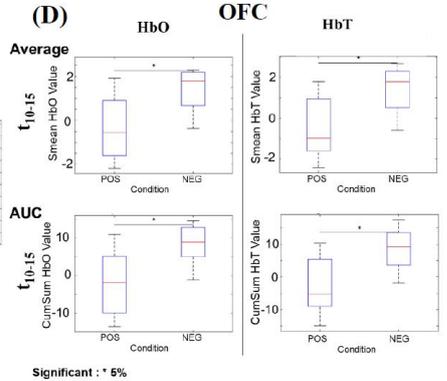
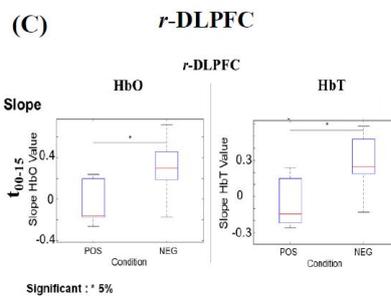
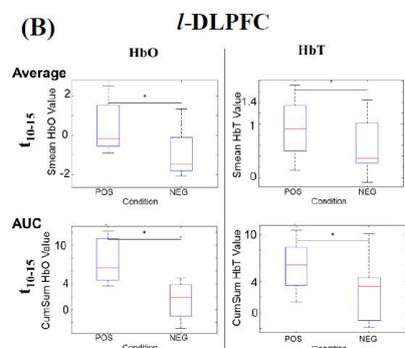
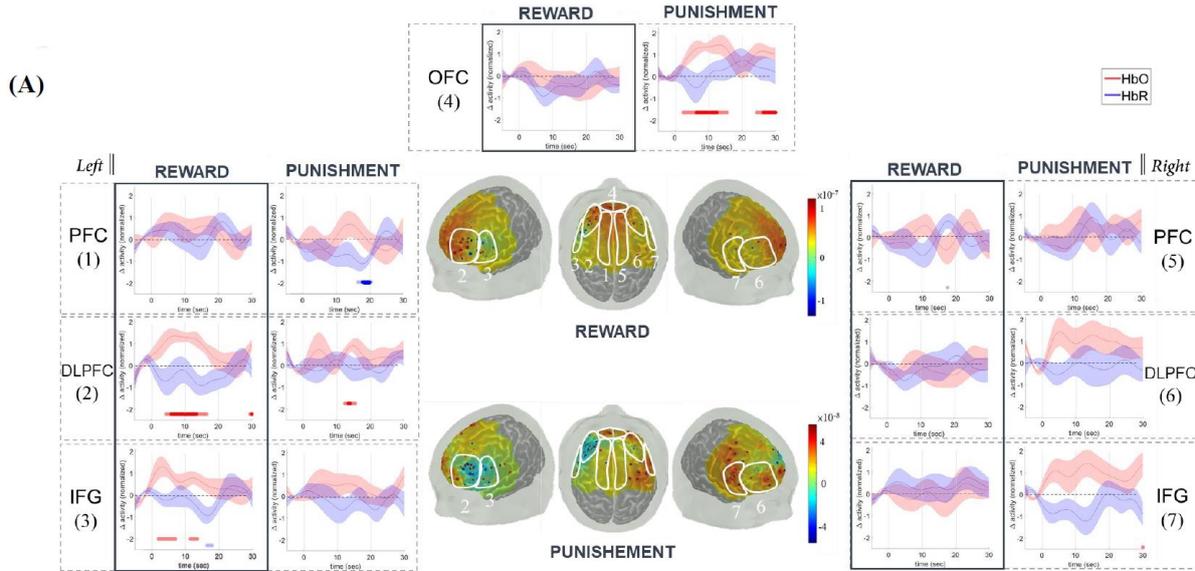
Figure 3. Averaged behavioral results. (A) The averaged accuracy and (B) reaction time for each repetition of pairs on the screen during the acquisition and reversal phases were plotted separately for the reward and punishment conditions. Each presentation, between two switches, consists of the average of eight participants' answers for the four recording blocks, thus at least 32 acquisitions. The perseverative errors (C) indicate the eight participants' average number of successive incorrect answers after the reversal for the four recordings blocks; a lower score indicates that participants understood the reversal very quickly and applied it at the second repetition.

Cortical hemodynamic response

We analyzed the detection of the unexpected outcome by computing the hemodynamic event contrast as described by Remijnse, [92]: (FRE+RE)-(AE+RENS). Cortical activation from fNIRS signals for an expected outcome is characterized by a substantial increase in HbO, with a lower delayed decrease in HbR [42; 89].

Brain regions differentially involved in reversal under punishment and reward conditions

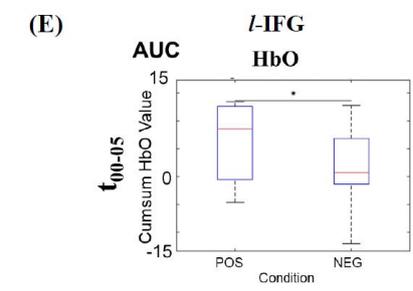
We determined which ROIs were activated under the two conditions by investigating significant activation relative to baseline ([-5, 0] s). We observed significant activation for the left hemisphere for both conditions (*Figure 4A*). There was no significant hemodynamic response in the right hemisphere. Under the reward condition, l-DLPFC activation consisted of a hemodynamic response characterized by a significant increase in HbO ($p = 0.008$) on $t_{04.5-16.5}$, with a latency to the peak of approximately 7 s ($t_{\text{value}} = 4.41$, $p = 0.003$, 1.35 AU) and a slope for the coefficient of $c = 0.13$. The change in HbR was inverted, smaller, and nonsignificant. The l-IFG showed a significant HbO response ($p = 0.03$) on t_{02-07} and $t_{11.5-13.5}$, with a similar pattern and latency to the peak (approximately 3 s, 1.3 AU, $c = 0.21$, $t_{\text{value}} = 2.85$, $p = 0.025$). There was a second peak at approximately 12 s (0.8 AU, $t_{\text{value}} = 2.69$, $p = 0.031$). Under the punishment condition, the hemodynamic response in the right hemisphere was not significant but we observed a tendency of a hemodynamic activation pattern. Thus, the hemodynamic responses of the r-DLPFC r-IFG consisted of an increase in HbO (r-DLPFC: 1.43 AU, $c = 0.34$, with $t = [4.5, 6]$ s, $t_{\text{value}} = 2.15$ $p = 0.07$; r-IFG: 1.09AU, $c = 0.20$, with $t = [2.5, 4]$ s, $t_{\text{value}} = 2.14$, $p = 0.07$), with a latency to the peak of approximately 5 s and a decrease in HbR. The r-IFG showed a second peak at approximately 13.5 s (1.42 AU, with $t = [12, 15.5]$ s, $t_{\text{value}} = 2.2$, $p = 0.07$). Finally, the OFC showed a significant increase in HbO, with a latency to the peak of approximately 13 s (1.45 AU, $c = 0.11$, $t_{\text{value}} = 3.47$, $p = 0.01$).



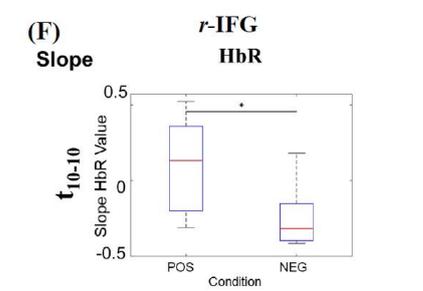
		HbO	HbT	HbR
Average	t_{05-15}	0.06	0.14	0.45
	t_{05-10}	0.12	0.21	0.65
	t_{10-20}	0.18	0.85	0.21
	t_{10-15}	0.01	0.04	0.33
	t_{00-20}	0.14	0.54	0.41
AUC	t_{05-15}	0.10	0.20	0.57
	t_{05-10}	0.21	0.36	0.67
	t_{10-20}	0.03	0.15	0.29
	t_{10-15}	0.01	0.03	0.40
	t_{00-20}	0.14	0.45	0.57
Slope	t_{00-15}	0.88	0.56	0.47
	t_{00-10}	0.93	0.63	0.29
	t_{10-05}	0.93	0.60	0.17

		HbO	HbT	HbR
Average	t_{05-15}	0.26	0.25	0.84
	t_{05-10}	0.27	0.24	0.73
	t_{10-20}	0.26	0.30	0.93
	t_{10-15}	0.30	0.31	0.94
	t_{00-20}	0.19	0.20	0.97
AUC	t_{05-15}	0.25	0.23	0.78
	t_{05-10}	0.21	0.17	0.70
	t_{10-20}	0.29	0.31	0.98
	t_{10-15}	0.34	0.35	0.89
	t_{00-20}	0.17	0.16	0.83
Slope	t_{00-15}	0.02	0.03	0.62
	t_{00-10}	0.02	0.02	0.90
	t_{10-05}	0.03	0.02	0.84

		HbO	HbT	HbR
Average	t_{05-15}	0.01	0.02	0.40
	t_{05-10}	0.01	0.02	0.57
	t_{10-20}	0.07	0.08	0.29
	t_{10-15}	0.04	0.04	0.31
	t_{00-20}	0.03	0.05	0.32
AUC	t_{05-15}	0.01	0.03	0.50
	t_{05-10}	0.02	0.04	0.63
	t_{10-20}	0.04	0.05	0.29
	t_{10-15}	0.03	0.03	0.33
	t_{00-20}	0.02	0.05	0.42
Slope	t_{00-15}	0.60	0.10	0.91
	t_{00-10}	0.54	0.09	0.79
	t_{10-05}	0.25	0.17	0.99



		HbO	HbT	HbR
Average	t_{00-05}	0.06	0.56	0.59
	t_{00-10}	0.25	0.96	0.94
AUC	t_{00-05}	0.05	0.45	0.56
	t_{00-10}	0.10	0.72	0.75
Slope	t_{00-05}	0.39	0.90	0.48
	t_{00-10}	0.38	0.51	0.55



		HbO	HbT	HbR
Average	t_{00-05}	0.17	0.24	0.08
	t_{00-10}	0.21	0.27	0.09
AUC	t_{00-05}	0.21	0.31	0.09
	t_{00-10}	0.18	0.24	0.08
Slope	t_{00-05}	0.12	0.09	0.07
	t_{00-10}	0.16	0.23	0.02

Figure 4. fNIRS averaged responses under the reward and punishment condition. (A) The right and left grand average of HbO (red) and HbR (blue) responses for both conditions are plotted for seven ROIs, which locations are presented over the right and left hemispheres. For clarity, the total-Hb (HbT) curve is not presented. Significant differences relative to baseline t_{5-00} are indicated within their specific subperiods in red for HbO and blue for HbR. The contrast indicates the degree of significance (opaque: $p < 0.01$, transparent: $p < 0.05$). In the middle of the figure, only the projected HbO concentrations under the reward (top panel) and punishment conditions (bottom panel) for t_{05-15} are shown. Regions shaded in blue indicate under-activation, whereas those shaded in red indicate strong activation. The area of the shaded error bars around the curves indicates the standard deviation for the corresponding signals at each time-point. (B) **Hemodynamic activity of the left DLPFC**, comparing the average HbO and HbT response between the reward (POS) and punishment (NEG) conditions and the AUC for various subperiods. There was no significant difference for HbR. The t-test p -values are shown below for the reward condition relative to the punishment condition (C) **Hemodynamic activity of the right DLPFC**, comparing the HbO and HbT response between the reward (POS) and punishment (NEG) conditions. There was no significant difference for HbR. The t-test p -values are shown below for the reward condition relative to the punishment condition. (D) **Hemodynamic activity of the OFC**, comparing the average HbO and HbT response between the reward (POS) and punishment (NEG) conditions and AUC for various subperiods. There was no significant difference for HbR. The t-test p -values are shown below for the reward condition relative to the punishment condition. (E) **Hemodynamic activity of the l-IFG**, comparing the HbO response between the reward (POS) and punishment (NEG) conditions. There was no significant difference for HbR and HbT. The t-test p -values are shown below for the reward condition relative to the punishment condition. (F) **Hemodynamic activity of the r-IFG**, comparing the HbR response between the reward (POS) and punishment (NEG) conditions. There was no significant difference for HbO and HbT. The t-test p -values are shown below for the reward condition relative to the punishment condition.

Comparison of the AUC for the 5-s subperiods to that of the baseline showed involvement of the l-DLPFC ($t_{\text{value}} = 4.54, p = 0.002$ t_{05-10} and $t_{\text{value}} = 5.38, p = 0.001$ t_{10-15} and l-IFG ($t_{\text{value}} = 2.76, p = 0.03$ t_{00-05} ; $t_{\text{value}} = 2.68, p = 0.03$ t_{05-10} ; and $t_{\text{value}} = 2.70, p = 0.03$ t_{10-15}) under the reward condition. Under the punishment condition, we also observed the involvement of the OFC ($t_{\text{value}} = 2.64, p = 0.03$ t_{00-05} ; $t_{\text{value}} = 5.69, p = 0.0007$ t_{05-10} ; and $t_{\text{value}} = 4.11, p = 0.005$ t_{10-15}) and a tendency towards involvement of the r-DLPFC ($t_{\text{value}} = 2.06, p = 0.08$ for t_{03-08}) and r-IFG ($t_{\text{value}} = 2.10, p = 0.074$ for t_{00-05} and $t_{\text{value}} = 2.07, p = 0.077$ on t_{10-15}).

We then evaluated these differences in activation between the two conditions (reversal vs punishment) for the same ROI, considering the three parameters (slope, AUC, average) across the subperiods.

Statistical analysis (*Figure 4B*) of the changes in HbO in the l-DLPFC showed a significant difference between conditions for the AUC ($t_{\text{value}} = 3.51, p = 0.01$) and average ($t_{\text{value}} = 3.26, p = 0.013$) for the period t_{10-15} . There were also significant differences for HbT (AUC, $t_{\text{value}} = 2.84, p = 0.025$; average, $t_{\text{value}} = 2.49, p = 0.04$). We observed no significant differences in any parameters for HbR. For the r-DLPFC, we observed significant differences between conditions for HbO (slope, $t_{\text{value}} = -2.79, p = 0.02$ on t_{00-15}) (*Figure 4C*) and HbT (slope, $t_{\text{value}} = -2.92, p = 0.03$ on t_{00-15}), but none for HbR or any other parameters.

The r-IFG showed significant differences between conditions for HbR for t_{00-10} (slope: $t_{\text{value}} = 2.98$, $p = 0.020$; AUC: $t_{\text{value}} = 2.05$, $p = 0.080$; average: $t_{\text{value}} = 1.94$, $p = 0.09$), but none for HbO or HbT (*Figure 4F*). The l-IFG showed a tendency for HbO for t_{00-05} (average: $t_{\text{value}} = 2.22$, $p = 0.06$; AUC: $t_{\text{value}} = 2.39$, $p = 0.05$) (*Figure 4E*). We also observed significant differences for the average and AUC for various subperiods (t_{05-15} , t_{05-10} , t_{10-20} , t_{10-15} , and t_{00-20}) for HbO and HbT in the OFC ($t_{\text{value}} = -2.78$, $p = 0.04$) (*Figure 4D*).

Brain regions differentially affected by reversal by the effect of ROI \times condition

We evaluated the effect of the condition and ROI on the Hb value by performing ANOVA on *Condition (Positive, Negative) \times ROIs (OFC, R-PFC, R-DLPC, R-IFG, L-PFC, L-DPLFC, L-IFG)* for the three previously identified significant subperiods (*Table S1*). We observed a tendency towards a significant effect of the *ROI \times condition* on HbO (Average t_{05-15} $F_{(6,98)} = 1.93$, $p = 0.074$; AUC t_{05-15} $F_{(6,98)} = 2.00$, $p = 0.072$) for t_{05-15} . We also observed a tendency towards a significant effect of *ROI \times condition* (*Table S1.A*) for the HbR (slope t_{00-15} $F_{(1,98)} = 1.92$, $p = 0.085$) and a significant effect of the *condition* for HbO (Average t_{10-20} $F_{(1,98)} = 5.26$, $p = 0.024$; AUC t_{10-20} $F_{(1,98)} = 4.53$, $p = 0.035$) and HbT (AUC t_{10-20} $F_{(1,98)} = 5.88$, $p = 0.017$; Average t_{10-20} $F_{(1,98)} = 6.25$, $p = 0.014$; Slope t_{00-15} $F_{(1,98)} = 3.23$, $p = 0.076$). An effect of the *ROI* (*Table S1.B*) was observed for the HbO slope parameters (slope t_{00-15} $F_{(6,98)} = 19.32$, $p = 0.001$).

We then performed a Fisher post-hoc analysis to define the ROIs and conditions that showed a significant effect. The analysis was first performed for the t_{05-15} period and if no significant results were observed, it was performed for the t_{05-10} and t_{10-15} periods. For clarity, we present the results in three cross-tables, one for each parameter (slope, AUC, and average) (*Figure 5A*). A cross-table summarizes the pairwise comparison of results from a multiple combination test. Thus, we determined whether there was a difference between the column ROI and the row ROI. Thus, two ROIs which were significantly different are symbolized by one or several asterisks (*), the number of asterisks depending on the p -value (*: < 0.05 , **: < 0.01 , ***: < 0.001 , and t for tendency < 0.09). The ROI were organized by condition (reward and punishment) and then hemisphere (right, left, and both for the OFC). For example, the HbO matrix (*Figure 5A*) for the average parameter showed a significant difference between the right and left DLPFC under the reward condition and for three ROIs under the punishment condition: OFC and a tendency towards a significant difference for the r-DLPFC and r-IFG. These observations confirm the

significant difference between the right and left DLPFC under reward conditions (average, $p = 0.04$; AUC, $p = 0.05$) and the OFC between the two conditions (AUC, $p = 0.02$; average, $p = 0.04$). There was also a significant difference for the slope parameters between the two conditions for the r-DLPFC and r-IFG (r-DLPFC : $p = 0.03$; r-IFG : $p = 0.05$).

The statistical *post-hoc* analysis is added to the HbO hemodynamic mapping in *figure 5B*. The *post-hoc* statistical analysis for the average parameters confirmed the first observations: DLPFC activation was significantly stronger ($p = 0.04$) on the left than right hemisphere at t_{00-10} under the reward condition. Comparison of the two conditions showed a tendency for the r-DLPFC to be less activated under the punishment condition than the reward condition at t_{00-10} ($p = 0.065$). This last result was also observed for the r-DLPFC under the punishment condition compared to the r-IFG under the reward condition ($p = 0.078$).

The fNIRS data showed significant results for the reward condition for the left hemisphere and involvement of the OFC and a tendency towards involvement of the right hemisphere under the punishment condition (*Figure 5C*). The involvement of the l-IFG and l-DLPFC under the reward condition and the OFC under the punishment condition showed the usual hemodynamic pattern, characterized by an increase in [HbO] and a decrease in [HbR]. Over the right hemisphere, only a tendency ($p = 0.07$) towards a typical hemodynamic response was observed over the r-DLPFC and r-IFG. These observations were confirmed by statistical and *post-hoc* analysis.

HbO concentration projection under the reward (top panel) and punishment conditions (bottom panel) for t_{0-5-20} are shown. Regions shaded in blue indicate under-activation, whereas those shaded in red indicate strong activation. Area legend: 1: l-PFC, 2: l-DLPFC, 3: l-IFG, 4: OFC, 5: r-PFC, 6: r-DLPFC, 7: r-IFG. **(C) Summary of the fNIRS results.** This table summarizes all observations across several analyses: changes in amplitude and AUC relative to baseline activity under the reward (column 1) and punishment (column 2) conditions, boxplots comparing (column 3) the reward and punishment conditions for amplitude, AUC, and slope, and the post-hoc analyses (column 4).

Table S1. Anova *p-value* evaluating the effect of the (A) condition and (B) ROI on Hb.

(A)		HbO	HbT	HbR
Average	t_{10-20}	0.02	0.01	0.97
	t_{10-15}	0.08	0.02	0.86
	t_{15-20}	0.03	0.02	0.95
Slope	t_{00-15}	0.32	0.08	0.95
	t_{00-05}	0.21	0.05	0.61
	t_{00-10}	0.29	0.17	0.90
AUC	t_{10-20}	0.04	0.02	0.89
	t_{10-15}	0.10	0.05	0.96
	t_{15-20}	0.02	0.01	0.86

(B)		HbO	HbT	HbR
Average	t_{10-20}	0.94	0.99	0.75
	t_{10-15}	0.97	0.90	0.96
	t_{15-20}	0.91	0.99	0.41
Slope	t_{00-15}	<0.001	0.93	0.85
	t_{00-05}	<0.001	0.71	0.87
	t_{00-10}	<0.01	0.69	0.88
AUC	t_{10-20}	0.96	0.99	0.91
	t_{10-15}	0.99	0.99	0.98
	t_{15-20}	0.81	0.99	0.35

Table S1. ANOVA evaluating the effect of the (A) condition and (B) ROI on Hb

Discussion

Previous studies on reversal learning have used fMRI [25; 36; 45; 83; 92; 121] or EEG [105]. fNIRS has better temporal resolution than fMRI [30] and better spatial resolution than EEG [119]. In this pilot study, we investigated the cortical hemodynamic response during a reversal-learning task using fNIRS.

We observed distinct neural substrates for reversal learning driven by reward and punishment using comparable magnitude feedback, as proposed by Xue et al., 2013 [121]. The l-DLPFC and l-IFG were involved in the reversal process when receiving unexpected positive feedback (reward condition). Unexpected negative feedback (punishment condition) led to significant hemodynamic changes for the OFC but only a tendency towards significance was observed for the r-DLPFC and r-IFG.

Behavioral data from our pilot study show that all subjects understood the rules, as they succeeded in accumulating a positive number of points. Under the reward condition, participants made more errors and were faster to respond (especially after the reversal trials) than under the punishment condition. For the HbO parameter, we observed (1) longer and higher significant activation for the l-DLPFC for t_{10-15} under the reward condition than under the punishment condition, (2) significantly greater activation in the l-DLPFC than r-DLPFC under the reward condition, (3) greater and prolonged activation in the OFC under the punishment condition, (4) significantly faster and a tendency for prolonged and greater activation of the r-DLPFC and greater and faster involvement of the r-IFG under punishment conditions. Finally, we observed significantly faster involvement of the right than left IFG for t_{00-10} in terms of the HbR parameter under the punishment condition.

Contribution of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in the reversal-learning task

We observed neurovascular coupling over the l-DLPFC under the reward condition during the RLT. However, our results also suggest the possible involvement of the r-DLPFC under punishment conditions.

Previously, neuroimaging studies on RLT reported involvement of the DLPFC either bilaterally [20; 25; 115] or only for the left [41] or right hemisphere [83; 121]. Concerning reinforcement learning, Xue et al. first revealed distinct mechanisms underlying learning from positive and negative feedback (i.e., reward and punishment, respectively) [121]. They observed rightward

asymmetry (right lateral OFC and DLPFC) in punishment processing under punishment conditions, but no significant activation was observed for the reward condition, probably due to the small reward used in their study. Xue et al. [121], used various types of feedback (electric shocks and points later converted to dollars at a ratio of 25:1) associated with an incomparable level of magnitude between the two conditions. As suggested by Xue et al. [121], we used comparable feedback (gain or loss of money), with an equal level of magnitude (+100\$ vs. -100\$), in this pilot study to investigate local asymmetries in the treatment of information to RLTL specific to each condition (reward and punishment). Numerous studies have suggested that the DLPFC may be involved in various cognitive tasks: working memory [13], reasoning [90], changes in attention [37], and control [47]. Here, we observed lateralization of its activation according to the condition: l-DLPFC for the reward condition and r-DLPFC for the punishment condition. These observations support involvement of the DLPFC in the detection of switching [25; 92; 121], the updating of response-outcome relationships, and flexible behavior [45; 84], with lateralization according to the condition.

Contribution of the inferior frontal gyrus (IFG) in the reversal-learning task

The IFG is involved in inhibitory control [8; 34; 44; 65; 67; 68; 97; 109]. The IFG has also been shown to be involved in the RLTL [47; 14], mostly in the right hemisphere [25; 45; 115]. Consistent with these previous results, we observed significant neurovascular coupling for the l-IFG under the reward condition, whereas greater and faster involvement of the r-IFG was observed under the punishment condition. These results support the role of the IFG in inhibiting a well-learned association [5; 45; 97] and also suggests lateralization according to the condition.

Contribution of the orbitofrontal cortex (OFC) in the reversal-learning task

We observed significant neurovascular coupling for the OFC under the punishment condition. O'Doherty et al., [83] also measured an increase in lateral OFC activity following the subjects' receipt of punishment and deactivation following reward. Although our mapping did not allow differentiation of the subregions of the OFC, we confirm involvement of the OFC under punishment conditions. The OFC is involved in maintaining the current and expected motivational value of stimuli [85; 117] and motivation-related processes [96; 107]. More precisely, the role of the OFC in reversal is to store the feedback association during reversal learning [17; 66; 78]. Numerous studies have argued that the right hemisphere plays a dominant

role in experiencing unpleasant feelings, whereas the left hemisphere is essential for pleasant feelings [12; 32; 35; 86] and positive affects [11; 33; 52; 54]. Moreover, such lateralization has also been observed during reversal processing for the OFC, lateralized to the r-OFC, whereas reward has been found to be associated with the left hemisphere [105; 120]. These results support our hypothesis of lateralization for the DLPFC, IFG and, perhaps, the OFC. According to previous studies, the OFC provides information concerning the value of the stimulus to the DLPFC [110], which could then be used to select appropriate goals. The relationship is bidirectional [107]. Indeed, the involvement of the l-DLPFC (l-DLPFC under the reward and r-DLPFC under the punishment condition) appears to facilitate the updating of response-outcome relationships and flexible behavior. Thus, the DLPFC may modulate value information stored in the OFC to be congruent with the current association [51; 107].

Overall cortical network activity in the reversal-learning task

The involvement of the IFG (l-IFG for the reward condition and r-IFG for the punishment condition) was linked to the inhibition of a well-learned association and implementation of behavioral rules or strategies. It is likely that such inhibition co-exists with other cognitive functions required by the RLT task (e.g., updating, shifting), making it difficult to establish which structures are involved in updating and inhibition processes. In 2007, Dosenbach et al. was able to distinguish between two strongly inter-connected sub-networks that function in parallel [39]. One involved the DLPFC, which is associated with top-down attentional control [39], maintaining goals, and updating information [116], whereas the other involved the anterior cingulate cortex (ACC), which is involved in detecting conflicting responses and monitoring performance [9; 23; 81; 103]. In our pilot study, involvement of the l-DLPFC is consistent with the involvement of this first sub-network. However, involvement of the ACC cannot be robustly investigated by fNIRS due to the low sensitivity of fNIRS for deep brain tissues.

The causality between the two sub-networks is not clear [40; 82; 106; 108] but studies have also suggested involvement of the subthalamic nucleus (STN), which is linked to the motor inhibition loop [6; 99]. The motor inhibition loop involves, among other elements, a "longer" indirect pathway (DLPFC-caudate-IFG-supplementary motor area -STN-motor area) related to the implementation of proactive modulation [7; 10; 18; 31; 113; 114]. In addition, the involvement of the IFG in our pilot study is suggestive of its participation in this inhibitory loop [63; 109]. Consistent with this hypothesis, the results concerning the slope coefficient suggest

possible longer and greater activation of the DLPFC, which may then recruit the IFG, which would participate in the initiation of a motor inhibition loop. Based on recent studies, the connection between the IFG and DLPFC can be bidirectional. First, it is possible that the DLPFC recruits the IFG via an excitatory connection to initiate the longer indirect inhibitory pathway. Second, the IFG might then inhibit DLPFC activity during reappraisal once the strategy process is updated [9; 79]. This second activation of the IFG could explain the second peak observed for the r-IFG under the punishment condition and that of the l-IFG under the reward condition.

In summary, in this pilot study, we used fNIRS to investigate the differential impact of reversal: with involvement of the left hemisphere under the reward-guided condition, characterized by early l-DLPFC activation followed by involvement of the l-IFG and OFC, and right hemisphere involvement (r-DLPFC and r-IFGC) under the punishment condition. The pilot study suggests feedback-specific processing during RLTs.

Limitations of the study

As for fMRI, we generally assume that there is a linear and time-invariant relationship between events of a specific task and the impulse response of the neurovascular system, called the hemodynamic response function (HRF). In common practice, it is generally accepted to adopt an a priori fixed shape for the HRF [73; 102]. For example, the canonical HRF is a standard choice, leaving only magnitude coefficients as free parameters to estimate. Such parametrization has the advantage of offering optimal statistical power and interpretability if the HRF shape is specified correctly. However, according to both the fMRI and fNIRS literature, there are temporal differences between $\Delta[\text{HbO}]$ and $\Delta[\text{HbR}]$ [56] and there is evidence that the shape of the HRF varies between subjects, brain regions, and tasks [3; 50; 53; 61; 74; 77]. Additionally, the HRF may also be altered in certain pathological conditions [75; 88; 101; 112]. For these reasons, fixed HRFs may not be an accurate a priori to model the dynamics of $\Delta[\text{HbO}]$ and $\Delta[\text{HbR}]$ in fNIRS. In addition, both ‘GLM’ and ‘averaging’ analysis procedures generate similar response morphologies and amplitude estimates [1;72]. Thus, to avoid incorporating a priori knowledge about the expected shape of the evoked hemodynamic response, we did not use GLM method.

Finally, it is worth mentioning that the influence of systemic blood-flow changes on hemodynamic signals is a potential problem for fNIRS data, although it may be more

pronounced when recordings are made on freely moving people. fNIRS data consist of a combination of components arising from neuronal activity and those of systemic origin, which can lead to false positives and/or false negatives in the statistical inference of functional activity. Tachtsidis and Scholkmann [111] discussed this issue and how to address it in a recent review. The authors advised including approaches based on the various dynamic changes of both HbO and HbR to reduce confounding artefacts (as we performed) and allow better physiological interpretation of the functional experimental results.

The population of patients with DBS implants is often heterogenous, providing small subgroups for studies. We wished to assess whether the protocol works on groups with heterogeneous profiles (sex, age) and thus we did not restrict the population for this pilot study. One of the limitations of the pilot *study* was the small number of *participants*. Indeed, the present study was a preliminary analysis conducted before considering participants who had undergone DBS. Future studies with a larger sample size should be performed to validate our findings. Finally, we chose to use “hypothetical” money to have the same magnitude between the two conditions and to avoid inducing explicit cognition and behavior biases between subjects due to the heterogeneity of the population.

Conclusion

In this pilot study, we wished to investigate and complement previous results concerning the brain regions involved in reversal learning.

The current study extends our understanding of the neural mechanisms involved in reversal learning and suggests feedback-specific processing during RLTs, with involvement of the left hemisphere under the reward-guided condition and the right hemisphere under the punishment condition. However, caution should be exercised when extrapolating results across studies.

The present work provides insights into the neurobiological mechanisms underlying behavior and brain (dys)function. In addition, the study is consistent with the concept of combining neurobiology, brain imaging modalities, and behavioral analysis to explore the spatial and temporal response of neural/vascular systems for subsequent use of the results in future clinical applications.

These findings, associated with future studies on neurological diseases characterized by a lack of flexibility (e.g., OCD or PD with DBS), will improve our comprehension of cortical neuronal and hemodynamic mechanisms as well as spatial involvement in such tasks. This approach demonstrates the possibility of using high-density optical imaging tools to study cognitive tasks. It can provide insights into neurophysiological mechanisms and facilitate the translation of functional optical imaging into clinical applications, such as in OCD or PD.

Competing interests

MM and FW have consulting activities for Seenel Imaging.

Funding

This work was funded by the ANR Physiobs and Région Hauts-de-France.

References

- [1] Aarabi A, Osharina V, Wallois F. Effect of confounding variables on hemodynamic response function estimation using averaging and deconvolution analysis: An event-related NIRS study. *NeuroImage* 2017 ;155:25–49.
- [2] Aasted CM, Yücel MA, Cooper RJ, Dubb J, Tsuzuki D, Becerra L, et al. Anatomical guidance for functional near-infrared spectroscopy: AtlasViewer tutorial. *Neurophotonics* 2015;2:020801.
- [3] Aguirre GK, Zarahn E, D'esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage* 1998;8:360–9.
- [4] Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 1999;2:1032–7.
- [5] Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2004;8:170–7.
- [6] Aron AR, Poldrack RA. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *J Neurosci* 2006;26:2424–33.
- [7] Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 2011;69:e55-68.
- [8] Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2014;18:177–85.
- [9] Banich MT. The Stroop Effect Occurs at Multiple Points Along a Cascade of Control: Evidence From Cognitive Neuroscience Approaches. *Front Psychol* 2019;10.
- [10] Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol* 2013;108:44–79.
- [11] Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243–50.
- [12] Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior* 2005;52:336–72.
- [13] Belger A, Puce A, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P, McCarthy G. Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Hum Brain Mapp* 1998;6:14–32.
- [14] Budhani S, Marsh AA, Pine DS, Blair RJR. Neural correlates of response reversal: considering acquisition. *Neuroimage* 2007;34:1754–65.
- [15] Butter CM, Mishkin M, Rosvold HE. Conditioning and extinction of a food-rewarded response after selective ablations of frontal cortex in rhesus monkeys. *Experimental Neurology* 1963;7:65–75. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(63\)90094-3](https://doi.org/10.1016/0014-4886(63)90094-3).

- [16] Buxton RB. The Elusive Initial Dip. *NeuroImage* 2001;13:953–8.
- [17] Cai X, Padoa-Schioppa C. Contributions of orbitofrontal and lateral prefrontal cortices to economic choice and the good-to-action transformation. *Neuron* 2014 ;81:1140–51.
- [18] Cai Y, Li S, Liu J, Li D, Feng Z, Wang Q, et al. The Role of the Frontal and Parietal Cortex in Proactive and Reactive Inhibitory Control: A Transcranial Direct Current Stimulation Study. *J Cogn Neurosci* 2016;28:177–86.
- [19] Chabardes S, Krack P, Piallat B, Bougerol T, Seigneuret E, Yelnik J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive–compulsive disorders: long-term follow-up of an open, prospective, observational cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1349–56.
- [20] Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 2008;321:421–2.
- [21] Chudasama Y, Daniels TE, Gorrin DP, Rhodes SEV, Rudebeck PH, Murray EA. The Role of the Anterior Cingulate Cortex in Choices based on Reward Value and Reward Contingency. *Cerebral Cortex* 2013;23:2884–98.
- [22] Clark L, Manes F, Antoun N, Sahakian BJ, Robbins TW. The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 2003;41:1474–83.
- [23] Cole MW, Reynolds JR, Power JD, Repovs G, Anticevic A, Braver TS. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nat Neurosci* 2013;16:1348–55.
- [24] Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson’s disease. *Brain* 2001;124:2503–12.
- [25] Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2002;22:4563–7.
- [26] Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for l-DOPA treatment in Parkinson’s disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2006;30:1–23.
- [27] Cools R, Frank MJ, Gibbs SE, Miyakawa A, Jagust W, D’Esposito M. Striatal Dopamine Predicts Outcome-Specific Reversal Learning and Its Sensitivity to Dopaminergic Drug Administration. *J Neurosci* 2009;29:1538–43.
- [28] Cooper RJ, Hebden JC, O’Reilly H, Mitra S, Michell AW, Everdell NL, et al. Transient haemodynamic events in neurologically compromised infants: a simultaneous EEG and diffuse optical imaging study. *Neuroimage* 2011;55:1610–6.
- [29] Costantini M, Di Vacri A, Chiarelli AM, Ferri F, Luca Romani G, Merla A. Studying social cognition using near-infrared spectroscopy: the case of social Simon effect. *J Biomed Opt* 2013;18:25005.
- [30] Cui X, Bray S, Bryant DM, Glover GH, Reiss AL. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *Neuroimage* 2011;54:2808–21.

- [31] Cunillera T, Fuentemilla L, Brignani D, Cucurell D, Miniussi C. A Simultaneous Modulation of Reactive and Proactive Inhibition Processes by Anodal tDCS on the Right Inferior Frontal Cortex. *PLOS ONE* 2014;9:e113537.
- [32] Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences* 1999;3:11–21.
- [33] Davidson RJ, Henriques J. Regional brain function in sadness and depression. *The neuropsychology of emotion*, New York, NY, US: Oxford University Press; 2000, p. 269–97.
- [34] de Zubicaray GI, Andrew C, Zelaya FO, Williams SC, Dumanoir C. Motor response suppression and the prepotent tendency to respond: a parametric fMRI study. *Neuropsychologia* 2000;38:1280–91.
- [35] Deglin VL, Kinsbourne M. Divergent Thinking Styles of the Hemispheres: How Syllogisms Are Solved during Transitory Hemisphere Suppression. *Brain and Cognition* 1996;31:285–307.
- [36] Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA. Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol* 2000;84:3072–7.
- [37] Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 1996;380:69–72.
- [38] Dickstein DP, Finger EC, Brotman MA, Rich BA, Pine DS, Blair JR, et al. Impaired probabilistic reversal learning in youths with mood and anxiety disorders. *Psychol Med* 2010;40:1089–100.
- [39] Dosenbach NUF, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RAT, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11073–8.
- [40] Duann J-R, Ide JS, Luo X, Li CR. Functional Connectivity Delineates Distinct Roles of the Inferior Frontal Cortex and Presupplementary Motor Area in Stop Signal Inhibition. *J Neurosci* 2009;29:10171–9.
- [41] Fellows LK, Farah MJ. Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 2003;126:1830–7.
- [42] Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage* 2012;63:921–35.
- [43] Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science* 2004;306:1940–3.
- [44] Garavan H, Ross TJ, Stein EA. Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8301–6.
- [45] Ghahremani DG, Monterosso J, Jentsch JD, Bilder RM, Poldrack RA. Neural Components Underlying Behavioral Flexibility in Human Reversal Learning. *Cereb Cortex* 2010;20:1843–52.
- [46] Gruner P, Pittenger C. Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience* 2017;345:243–55.

- [47] Hampshire A, Owen AM. Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cereb Cortex* 2006;16:1679–89.
- [48] Hampshire A, Chaudhry AM, Owen AM, Roberts AC. Dissociable roles for lateral orbitofrontal cortex and lateral prefrontal cortex during preference driven reversal learning. *NeuroImage* 2012;59:4102–12.
- [49] Hampton AN, O’Doherty JP. Decoding the neural substrates of reward-related decision making with functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1377–82.
- [50] Handwerker DA, Gonzalez-Castillo J, D’Esposito M, Bandettini PA. The continuing challenge of understanding and modeling hemodynamic variation in fMRI. *Neuroimage* 2012;62:1017–23.
- [51] Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 2009;324:646–8.
- [52] Harmon-Jones E, Allen JJ. Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *J Abnorm Psychol* 1997;106:159–63.
- [53] Heinzl S, Metzger FG, Ehlis A-C, Korell R, Alboji A, Haeussinger FB, et al. Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiol Aging* 2013;34:439–50.
- [54] Herrington JD, Mohanty A, Koven NS, Fisher JE, Stewart JL, Banich MT, et al. Emotion-modulated performance and activity in left dorsolateral prefrontal cortex. *Emotion* 2005;5:200–7.
- [55] Hornak J, O’Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, et al. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 2004;16:463–78.
- [56] Huppert TJ, Hoge RD, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage* 2006;29:368–82.
- [57] Huppert TJ, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Appl Opt* 2009;48:D280-298.
- [58] Izquierdo A, Suda RK, Murray EA. Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *J Neurosci* 2004;24:7540–8.
- [59] Izquierdo A, Jentsch JD. Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219:607–20.
- [60] Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH, Holmes A. The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience* 2017;345:12–26.
- [61] Jaszewski G, Strangman G, Wagner J, Kwong KK, Poldrack RA, Boas DA. Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage* 2003;20:479–88.

- [62] Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977;198:1264–7.
- [63] Jonides J, Nee DE. Brain mechanisms of proactive interference in working memory. *Neuroscience* 2006;139:181–93.
- [64] Kawai T, Yamada H, Sato N, Takada M, Matsumoto M. Roles of the Lateral Habenula and Anterior Cingulate Cortex in Negative Outcome Monitoring and Behavioral Adjustment in Nonhuman Primates. *Neuron* 2015;88:792–804.
- [65] Kawashima R, Satoh K, Itoh H, Ono S, Furumoto S, Gotoh R, et al. Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection--a PET study in man. *Brain Res* 1996;728:79–89.
- [66] Keiflin R, Reese RM, Woods CA, Janak PH. The Orbitofrontal Cortex as Part of a Hierarchical Neural System Mediating Choice between Two Good Options. *J Neurosci* 2013;33:15989–98.
- [67] Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Sekihara K, Miyashita Y. No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci* 1998;10:1209–13.
- [68] Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 1999;122 (Pt 5):981–91.
- [69] Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): affective ratings of pictures and instruction manual. Gainesville, Fla.: NIMH, Center for the Study of Emotion & Attention; 2008.
- [70] Lee EC, Whitehead AL, Jacques RM, Julious SA. The statistical interpretation of pilot trials: should significance thresholds be reconsidered? *BMC Med Res Methodol* 2014;14:41.
- [71] León-Carrión J, León-Domínguez U. Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Principles and Neuroscientific Applications. *Neuroimaging - Methods* 2012.
- [72] Luke R, Larson ED, Shader MJ, Innes-Brown H, Yper LV, Lee AKC, et al. Analysis methods for measuring passive auditory fNIRS responses generated by a block-design paradigm. *NPh* 2021;8:025008.
- [73] Machado A, Lina JM, Tremblay J, Lassonde M, Nguyen DK, Lesage F, et al. Detection of hemodynamic responses to epileptic activity using simultaneous Electro-EncephaloGraphy (EEG)/Near Infra Red Spectroscopy (NIRS) acquisitions. *NeuroImage* 2011;56:114–25.
- [74] Mahmoudzadeh M, Dehaene-Lambertz G, Fournier M, Kongolo G, Goudjil S, Dubois J, et al. Syllabic discrimination in premature human infants prior to complete formation of cortical layers. *PNAS* 2013;110:4846–51.
- [75] Mahmoudzadeh M, Dehaene-Lambertz G, Kongolo G, Fournier M, Goudjil S, Wallois F. Consequence of intraventricular hemorrhage on neurovascular coupling evoked by speech syllables in preterm neonates. *Dev Cogn Neurosci* 2018;30:60–9.
- [76] Mandrick K, Derosiere G, Dray G, Coulon D, Micallef J-P, Perrey S. Utilizing slope method as an alternative data analysis for functional near-infrared spectroscopy-derived

cerebral hemodynamic responses. *International Journal of Industrial Ergonomics* 2013;43:335–41.

[77] Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage* 2000;11:735–59.

[78] Moorman DE, Aston-Jones G. Orbitofrontal Cortical Neurons Encode Expectation-Driven Initiation of Reward-Seeking. *J Neurosci* 2014;34:10234–46.

[79] Morawetz C, Bode S, Baudewig J, Kirilina E, Heekeren HR. Changes in Effective Connectivity Between Dorsal and Ventral Prefrontal Regions Moderate Emotion Regulation. *Cereb Cortex* 2016;26:1923–37.

[80] Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Oyanagi C, et al. Dissociable mechanisms of attentional control within the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2001;11:85–92.

[81] Nelson JK, Reuter-Lorenz PA, Sylvester C-YC, Jonides J, Smith EE. Dissociable neural mechanisms underlying response-based and familiarity-based conflict in working memory. *PNAS* 2003;100:11171–5.

[82] Neubert F-X, Mars RB, Buch ER, Olivier E, Rushworth MFS. Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related white matter pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:13240–5.

[83] O’Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001;4:95–102.

[84] O’Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ. Dissociating Valence of Outcome from Behavioral Control in Human Orbital and Ventral Prefrontal Cortices. *J Neurosci* 2003;23:7931–9.

[85] O’Doherty JP, Dolan RJ. *The role of human orbitofrontal cortex in reward prediction and behavioral choice: insights from neuroimaging.* Oxford University Press; 2006

[86] Overskeid G. *The Slave of the Passions: Experiencing Problems and Selecting Solutions.* *Review of General Psychology* 2000;4:284–309.

[87] Palminteri S, Justo D, Jauffret C, Pavlicek B, Dauta A, Delmaire C, et al. Critical Roles for Anterior Insula and Dorsal Striatum in Punishment-Based Avoidance Learning. *Neuron* 2012;76:998–1009.

[88] Pellegrino G, Machado A, von Ellenrieder N, Watanabe S, Hall JA, Lina J-M, et al. Hemodynamic Response to Interictal Epileptiform Discharges Addressed by Personalized EEG-fNIRS Recordings. *Front Neurosci* 2016;10:102.

[89] Perrey S, Thedon T, Rupp T. NIRS in ergonomics: Its application in industry for promotion of health and human performance at work. *International Journal of Industrial Ergonomics* 2010;40:185–9.

[90] Prabhakaran V, Smith JA, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Neural substrates of fluid reasoning: an fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven’s Progressive Matrices Test. *Cogn Psychol* 1997;33:43–63.

- [91] Reber J, Tranel D. Sex differences in the functional lateralization of emotion and decision-making in the human brain. *J Neurosci Res* 2017;95:270–8.
- [92] Remijnse PL, Nielen MMA, Uylings HBM, Veltman DJ. Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005;26:609–18.
- [93] Remijnse PL, Heuvel OA van den, Nielen MMA, Vriend C, Hendriks G-J, Hoogendijk WJG, et al. Cognitive Inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Major Depression Is Associated with Distinct Neural Correlates. *PLOS ONE* 2013;8:e59600.
- [94] Robinson OJ, Frank MJ, Sahakian BJ, Cools R. Dissociable responses to punishment in distinct striatal regions during reversal learning. *NeuroImage* 2010;51:1459–67.
- [95] Roche-Labarbe N, Zaaïmi B, Berquin P, Nehlig A, Grebe R, Wallois F. NIRS-measured oxy- and deoxyhemoglobin changes associated with EEG spike-and-wave discharges in children. *Epilepsia* 2008;49:1871–80.
- [96] Rothkirch M, Schmack K, Schlagenhaut F, Sterzer P. Implicit motivational value and salience are processed in distinct areas of orbitofrontal cortex. *Neuroimage* 2012;62:1717–25.
- [97] Rygula R, Walker SC, Clarke HF, Robbins TW, Roberts AC. Differential Contributions of the Primate Ventrolateral Prefrontal and Orbitofrontal Cortex to Serial Reversal Learning. *J Neurosci* 2010;30:14552–9.
- [98] Saver JL, Damasio AR. Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia* 1991;29:1241–9.
- [99] Schmidt R, Leventhal DK, Mallet N, Chen F, Berke JD. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci* 2013;16:1118–24.
- [100] Scholkmann F, Spichtig S, Muehleman T, Wolf M. How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation. *Physiol Meas* 2010;31:649–62.
- [101] Schroeter ML, Zysset S, Kruggel F, von Cramon DY. Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2003;19:555–64.
- [102] Schroeter ML, Bücheler MM, Müller K, Uludağ K, Obrig H, Lohmann G, et al. Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. *NeuroImage* 2004;21:283–90.
- [103] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci* 2007;27:2349–56.
- [104] Smielewski P, Kirkpatrick P, Minhas P, Pickard JD, Czosnyka M. Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy? *Stroke* 1995;26:2285–92.
- [105] Sobotka SS, Davidson RJ, Senulis JA. Anterior brain electrical asymmetries in response to reward and punishment. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1992;83:236–47.

- [106] Spechler PA, Chaarani B, Hudson KE, Potter A, Foxe JJ, Garavan H. Response inhibition and addiction medicine: from use to abstinence. *Prog Brain Res* 2016;223:143–64.
- [107] Spielberg JM, Miller GA, Warren SL, Engels AS, Crocker LD, Banich MT, et al. A brain network instantiating approach and avoidance motivation. *Psychophysiology* 2012;49:1200–14.
- [108] Swann NC, Cai W, Conner CR, Pieters TA, Claffey MP, George JS, et al. Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action: electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *Neuroimage* 2012;59:2860–70.
- [109] Swick D, Ashley V, Turken AU. Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci* 2008;9:102.
- [110] Szatkowska I, Bogorodzki P, Wolak T, Marchewka A, Szeszkowski W. The effect of motivation on working memory: An fMRI and SEM study. *Neurobiology of Learning and Memory* 2008;90:475–8.
- [111] Tachtsidis I, Scholkmann F. False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward. *Neurophoton* 2016;3:031405.
- [112] Tak S, Yoon SJ, Jang J, Yoo K, Jeong Y, Ye JC. Quantitative analysis of hemodynamic and metabolic changes in subcortical vascular dementia using simultaneous near-infrared spectroscopy and fMRI measurements. *NeuroImage* 2011;55:176–84.
- [113] Tops M, Boksem MAS, Quirin M, IJzerman H, Koole SL. Internally directed cognition and mindfulness: an integrative perspective derived from predictive and reactive control systems theory. *Front Psychol* 2014;5.
- [114] Verbruggen F, Logan GD. Automatic and Controlled Response Inhibition: Associative Learning in the Go/No-Go and Stop-Signal Paradigms. *J Exp Psychol Gen* 2008;137:649–72.
- [115] Waegeman A, Declerck CH, Boone C, Seurinck R, Parizel PM. Individual differences in behavioral flexibility in a probabilistic reversal learning task: An fMRI study. *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics* 2014;7:203–18.
- [116] Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:255–74.
- [117] Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:31–56.
- [118] Wheeler EZ, Fellows LK. The human ventromedial frontal lobe is critical for learning from negative feedback. *Brain* 2008;131:1323–31.
- [119] Wilcox T, Biondi M. fNIRS in the developmental sciences. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2015;6:263–83.
- [120] Xue G, Lu Z, Levin IP, Weller JA, Li X, Bechara A. Functional Dissociations of Risk and Reward Processing in the Medial Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* 2009;19:1019–27.
- [121] Xue G, Xue F, Droutman V, Lu Z-L, Bechara A, Read S. Common neural mechanisms underlying reversal learning by reward and punishment. *PLoS ONE* 2013;8:e82169.

Chapitre 7 : Innovation

Au premier semestre 2018 a été créée la start-up amiénoise Seenel-Imaging TM par Thomas Fontaine. Ce dernier a fait l'acquisition d'exploitation du brevet de MEDELOPT®. Depuis le second semestre 2018, différentes concertations ont eu lieu avec des partenaires externes afin d'améliorer MEDELOPT® et permettre sa commercialisation début 2020. Les premières recommandations ont été listées dès 2016 par rapport à la facilité d'utilisation de l'interface. diverses expérimentations, d'autres changements ont été à envisager pour améliorer son utilisation et son ergonomie. Ci-dessous, les principales recommandations formulées et les solutions apportées sont présentées.

7.1 Ligne des z

MEDELOPT® a pour objectif de permettre l'enregistrement en simultané de l'activité hémodynamique (fNIRS) et électrique (EEG).

Sur la version V-1, les différentes optodes et électrodes sont positionnées sur des plots en plastiques, eux-mêmes glissés autour d'une liasse en plastique grise. Les différentes liasses sont articulées autour d'une crête centrale noire permettant de maintenir les optodes en place (*Figure 64-A*).

La plupart des montages d'électrodes exploite la ligne centrale, dite « Z », du système international EEG 10-10. Malheureusement la crête centrale de MEDELOPT®, malgré les perçages existants, ne permet pas d'y positionner des électrodes ou optodes fNIRS (*Figure 64-B*).

Solution proposée : Que les perçages au niveau de la crête centrale soient adaptés aux diamètres des optodes et électrodes. La version V1 prévue pour 2020 permettra donc de résoudre ce problème.

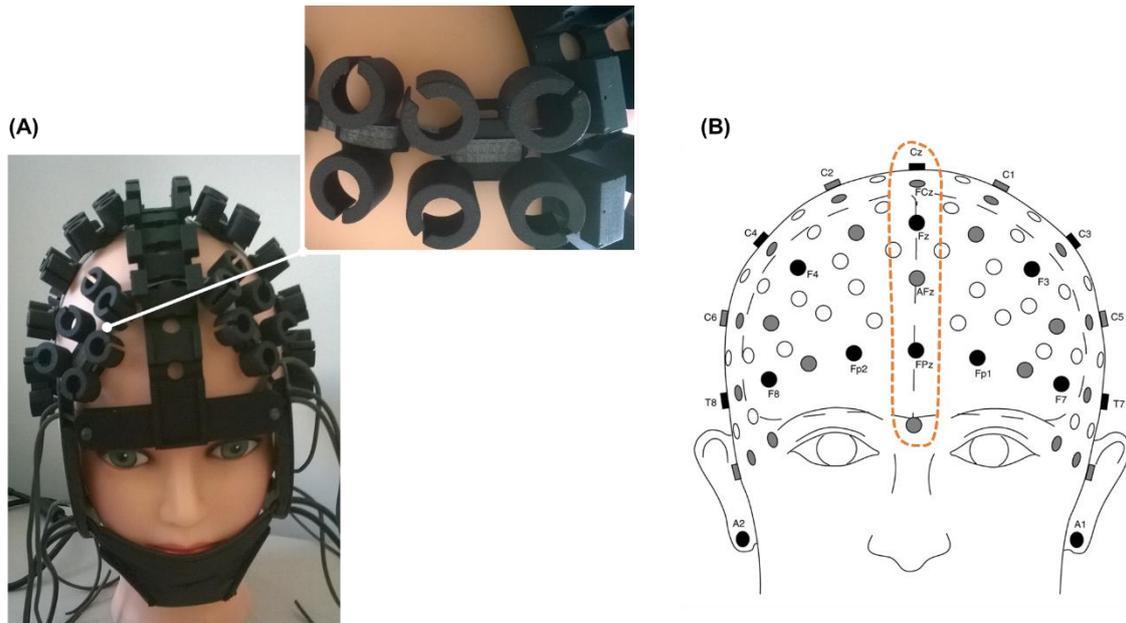


Figure 64 : Version V-1 de MEDELOPT®

(A) Photo V-1 du casque MEDELOPT® permettant d'identifier les plots et liasses permettant le positionnement des optodes. (B) Vue de face du système international EEG 10-10.

7.2 Précision et reproductibilité

La plupart des dispositifs EEG et/ou fNIRS sont développés à partir d'un bonnet en tissu percés au niveau des points correspondant au système international EEG 10-10. Bien que moins pratique, ces bonnets permettent de garantir la précision d'ancrage des optodes sur les points du système 10-10 mais aussi la reproductibilité du montage d'un sujet à l'autre.

MEDELOPT® ne propose pas de bonnet afin de permettre un accès facilité aux cheveux pour garantir un meilleur contact du capteur avec la peau (**Figure 64-A**). La difficulté avec MEDELOPT®, et sa crête prédécoupée, est double. En effet le casque est dépourvu de marquage pour s'assurer que :

- les plots soient positionnés sur les positions (chiffres) du système international 10-10 (**Figure 65**)
- les liasses soient bien alignées (sur, en avant ou en amont) sur les lignes (Lettre) du système international 10-10 (**Figure 65**)

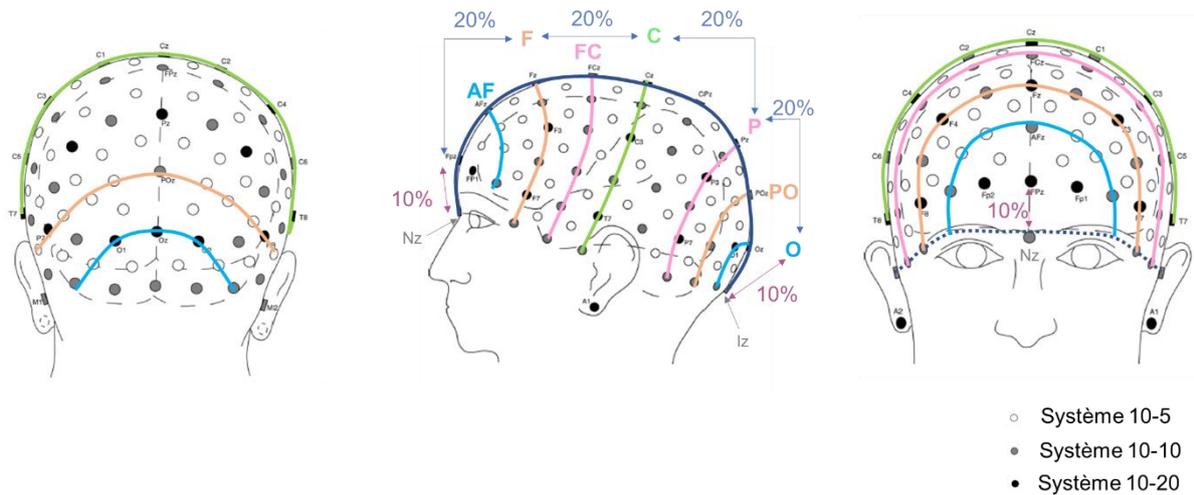


Figure 65 : Système international EEG

Ce système permet d'associer à chaque zone corticale un point de référence composé d'une lettre et d'un chiffre (impaire si hémisphère gauche, paire si hémisphère droit). La lettre z indique une position sur la ligne interhémisphérique. Ce système permet 3 niveaux de lectures : 10-10, 10-20 et 10-5. Dans l'appellation 10-20 sont positionnés à 20% des uns des autres, le 10 indiquent la distance en % entre le point nasion (Nz) et Fpz et entre l'inion (Iz) et Oz . Le % est calculé par rapport à la distance entre l'inion (bosse à l'arrière de la tête) et le nasion (nez) du sujet.

Solution proposée : Que le système 10-10, répondant à des règles codifiées, soit annoté (via marquages sur les liasses et la crête centrale) à la version V1 de MEDELOPT® (**Figure 66**). En effet, tout comme les bonnets EEG, il est possible de définir des classes de périmètres crâniens. Une fois ces classes définies, et donc la distance inion-nasion associée, il est possible de préparer pour chaque classe des liasses avec un marquage qui précise les positions du système international 10-10.

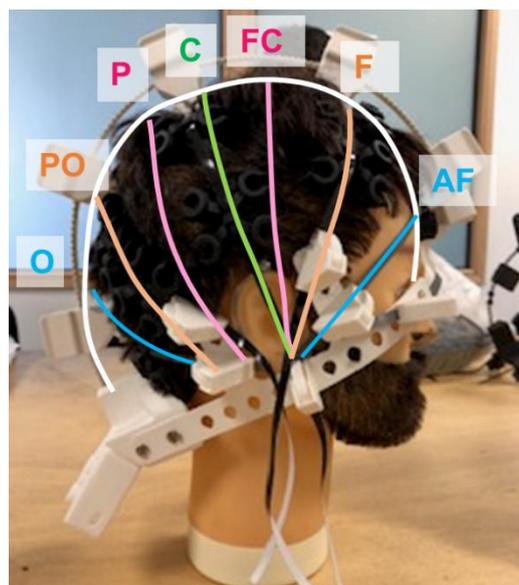


Figure 66 : Impression 3D de la version V1 de MEDELOPT®

Avant version finale, une étape a été nécessaire pour appliquer le système international EEG à ce nouveau modèle.

7.3 Digitalisation des optodes

L'une des étapes importantes du processus d'acquisition est la digitalisation des optodes et du périmètre crânien du sujet afin de permettre en post-processing la projection 3D de l'activité mesurée.

A ce jour la digitalisation nécessite l'intervention d'un crayon émetteur qu'il faut pointer sur chaque optode (**4.3.3 Digitalisation**) en fonction des indications fournies par le logiciel. La difficulté avec la V-1 concernait l'absence d'un étiquetage clair des optodes. Les optodes étaient labellisés via une étiquette enroulée sur le câble de l'optode (**Figure 67 -A**), une étiquette difficilement accessible et lisible lorsqu'elle est perdue entre les cheveux et sous les faisceaux de câbles.

Solution mise en place : Au fur et à mesure de l'utilisation du casque MEDELOPT®, d'autres systèmes d'étiquettes ont été envisagés. Tout d'abord l'ajout d'une étiquette rouge plus visible mais détachée de quelques centimètres du capteur (**Figure 67 - B**). Ce système bien que plus visible, n'offre pas encore la facilité nécessaire pour une identification rapide des optodes.

Solution proposée à court terme : Le dernier système, et retenu pour la V1, propose un étiquetage directement sur le plot qui encapsule l'optode (**Figure 67 - C**). Cette nouvelle labélisation (rouge=source, bleu=détecteur) est couramment utilisée dans les logiciels de post-traitement (HomER2, AtlasViewer) alors que la couleur verte permet d'identifier les électrodes EEG. Cette labélisation est donc plus pratique lors de l'étape de digitalisation, puisque chaque optode est directement identifiable via sa couleur et son numéro. Cependant il reste un biais humain. Si on veut conserver un pointage régulier, par le positionnement du crayon au centre de chaque optode, nous sommes obligés de venir pointer l'optode sur sa capsule supérieure, soit plus de 1 cm de haut par rapport à l'interface cuir chevelu-capteur.

Il serait intéressant de proposer un traitement supplémentaire à cette étape de digitalisation pour tenir compte de ce décalage et replacer les coordonnées (x, y, z) au niveau du cuir chevelu.

Solution proposée à long-terme : A l'avenir il serait intéressant d'envisager une autre solution, qui consisterait simplement à « tagger » chaque optode selon sa dénomination dans le système 10-10 via une puce RFID ou similaire. L'opérateur parcourt alors chaque liasse de capteurs en positionnant le crayon sur l'optode, ce qui provoque alors l'acquisition simultanée des coordonnées x, y, z (qui seront corrigées de l'épaisseur du support) et du nom de l'optode (selon le système international 10-10). Ce système permet à la fois un gain de temps et une meilleure fiabilité dans l'identification des optodes.

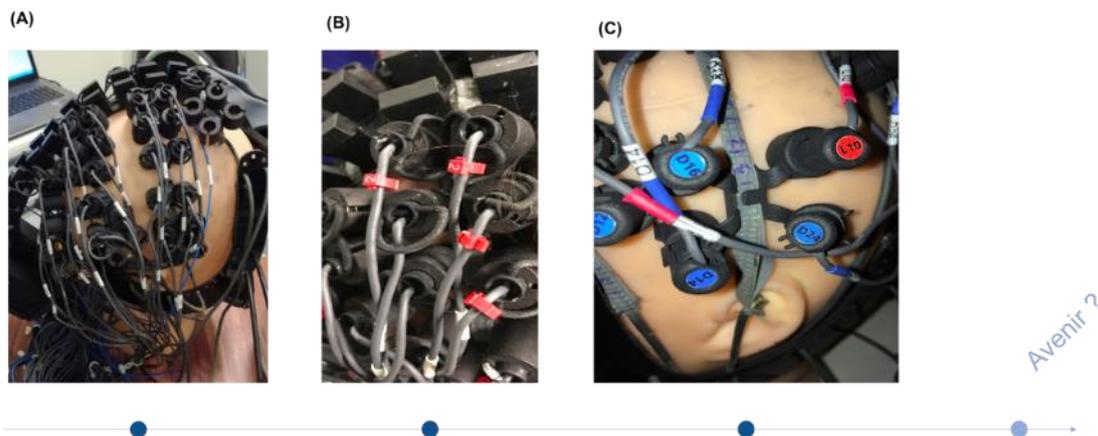


Figure 67 : Evolution du système d'identification des optodes

Le système (A) est composé de simples étiquettes enroulées autour de câbles. Le système (B) propose une puce rouge, plus voyante, et à proximité de l'optode. Le système (C) présente une labélisation codifiée (couleurs par type d'optode) directement sur la capsule de l'optode.

7.4 Logiciel

Le logiciel ELOPT de la V-1 est codé sous DELPHI (langage 1995 Borland orienté objet). Ce code a nécessité l'intervention d'un partenaire extérieur afin de le réécrire dans un langage plus largement utilisé pour l'utilisation actuelle. En effet avec la première version du logiciel plusieurs problèmes d'ergonomie ont été rencontrés, dont voici les points d'amélioration prioritaires (*Tableau 5*) :

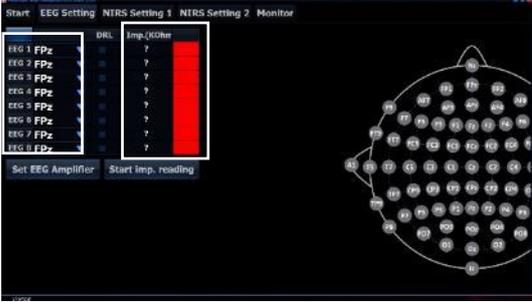
PRIORITE	DESCRIPTION	VISUEL
1	Taille de fenêtre non adaptable pour améliorer la lisibilité du texte	
2	Ajouter un code couleur pour chaque niveau d'impédance <ul style="list-style-type: none"> • 100 à > 15 = Red • 7 à 14,99 = Orange • < 7 = Green 	
1	Permettre d'uploader les montages d'optodes pour éviter de ressaisir manuellement chaque calibration (association source-détecteur) ou chaque association EEG et système international 10-20	
2	Agrandir la barre pour faciliter sa prise en main dans le cas où l'utilisateur souhaite vérifier la calibration. En effet la taille de la fenêtre n'étant pas adaptable, nous ne pouvons lire que le chiffre des dizaines composant le numéro du détecteur.	
1	Incrémenter par secondes, en V-1 par 10 secondes	
2	Meilleure lisibilité entre la ligne d'acquisition EEG et celle des triggers (ligne aux) qui se superposent en cas de signal bruité/artefacté. La ligne des triggers est essentielle pour vérifier la synchronicité.	

Tableau 5 : Liste partielle des améliorations demandées pour ELOPT

Solution proposée : Réécriture du code dans un langage, si possible en open-source, pour tenir compte des éléments ci-dessus, permettre une amélioration ergonomique et de futures innovations.

Le but est :

- De faciliter l'utilisation et les traitements des données acquises, et envisager une visualisation des signaux hémodynamiques en temps réel
- Intégrer l'étape de pré-processing au logiciel. Ainsi l'utilisateur n'aura plus besoin de convertir les données acquises vers un format compatible HomER2. La même logique est applicable au fichier de données EEG.
- Prendre en compte les évolutions futures des logiciels HomER2 et AtlasViewer

7.5 Optodes

Lors des acquisitions Reversal Learning et l'utilisation d'un filet *Surgifix*®, des sujets ont ressenti des points de pressions au niveau des optodes frontales, donc celles directement en contact avec la peau, sans cheveux pour diminuer l'appui. Ils ont aussi constaté une sensation de chaleur au cours de l'acquisition (**Figure 68**). Quatre raisons sont avancées pour expliquer ces constats :

- Le plastique de la capsule est très dur, avec des arrêtes très marquées
- La LED dépasse la capsule protectrice et est en contact direct avec la peau
- Le T inversé du casque (bandeau frontal **Figure 64-A**) est incompatible avec une acquisition frontale. Ce T a dû être replié sur les optodes postérieures et maintenu via le *Surgifix*®, d'où une sensation d'inconfort, pour positionner les optodes frontales.
- La pression exercée par le *Surgifix*® sur ces optodes, déjà en contact avec la peau.



Figure 68 : Problèmes liés aux sources en contact direct avec la peau du sujet.
 (A) Sources utilisées en V-1 et (B) Empreinte des optodes suite à un positionnement frontal.

Solution mise en place : Seenel-Imaging TM a donc mandaté la société OCCO, pour revoir le design du casque (7.7 *Ergonomie du casque*) et éviter le recours au *Surgifix*©. Seenel-Imaging TM en a profité pour remplacer les optodes existantes par des optodes possédant déjà une agrémentation européenne de type CE. Choisir des composants déjà homologués permettra de faciliter la certification CE du casque.

7.6 Boîtier et carte électronique

Un manque de fiabilité mécanique a aussi été constaté au niveau de la carte électronique. Cette dernière est située dans un boîtier, à l'arrière du casque, et sert d'interface entre les optodes et l'ordinateur d'acquisition.

Plusieurs constats ont été faits :

- Design mécanique des cartes électroniques insuffisamment robuste (deux cartes perpendiculaires reliées par un connecteur, elles nécessitaient d'être régulièrement refixées entre elles).
- Décrochement du boîtier protecteur du casque
- Attaches du couvercle, refermant le boîtier, souvent détériorées lors des premières utilisations.
- Taille du dispositif disproportionnée par rapport à la carte électronique, ce qui entraîne un excès de poids à l'arrière du casque.

Solution mise en place pour le boîtier : Seenel-Imaging TM a mandaté R&D2 Innovation pour retravailler le design du boîtier et la taille de celui-ci a été divisée par 2 (*Figure 69*).

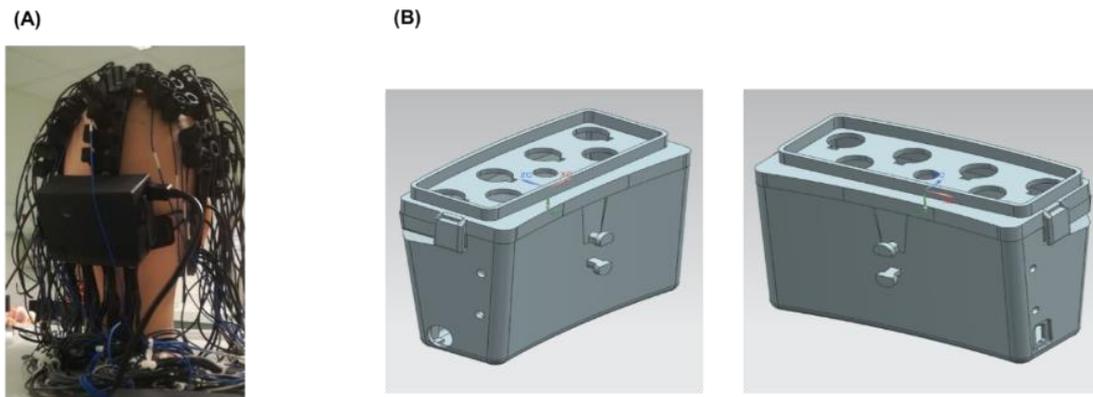


Figure 69 : Evolution du boîtier d'acquisition ©R&D2

(A) Version V-1 du boîtier. (B) Proposition de décembre 2018 du boîtier revu par ©R&D2 Innovation. La taille a été divisée par 2.

Solution au long-terme pour le boîtier : Il serait intéressant d'envisager une solution où le boîtier est totalement déporté du crâne.

Seenel-Imaging TM a mandaté BLUEGRIOT, bureau d'étude en objet connecté, pour retravailler le design des cartes (*Figure 70*).

Solution mise en place pour les cartes électroniques : Le bureau d'étude a ainsi revu :

- Le placement des connecteurs (USB, trigger, EEG, NIRS)
- Fixation à l'intérieur du boîtier (entretoise, rainures)
- Problématique d'encombrement

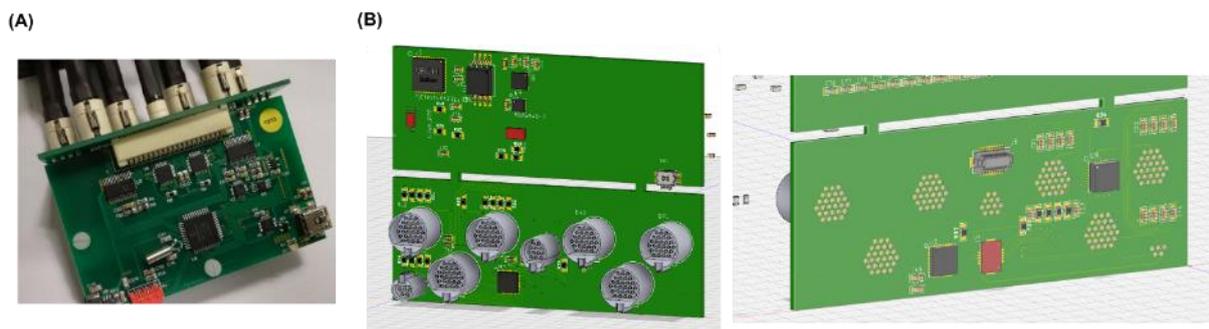


Figure 70 : Evolution de la carte électronique ©BLUEGRIOT

(A) Carte électronique en V-1 avec le problème d'accroche des cartes perpendiculaires. (B) Proposition de décembre 2018 de ©BLUEGRIOT. Le problème de perpendiculaire a été solutionné.

Un autre problème technique subsiste au niveau des connecteurs issus du casques et de leur identification. En effet chaque connecteur relie 5 optodes précises, identifiées par le logiciel

ELOPT, de ce fait les groupes de sources et détecteurs ne peuvent pas être branchés aléatoirement sur les connecteurs du boîtier. L'implication de BLUEGRIOT et R&D2 Innovation a permis d'inclure directement sur le boîtier une annotation des câbles.

Solution sur le long-terme pour les cartes électriques : Il serait souhaitable que chaque connecteur soit muni d'un détrompeur, côté boîtier et côté casque, pour ne permettre qu'un branchement possible.

7.7 Ergonomie du casque

Précédemment nous avons évoqué les points de pressions ressentis par le sujet. La pose du casque V-1 nécessitait aussi la présence de deux personnes pour l'installation afin d'éviter que les liasses de câbles ne s'emmêlent.

Solution mise en place : Le bureau d'étude OCCO a été mandaté pour travailler ces points et proposer des designs plus en adéquation avec une commercialisation. Ils ont proposé trois modèles en décembre 2018 (*Figure 71*).

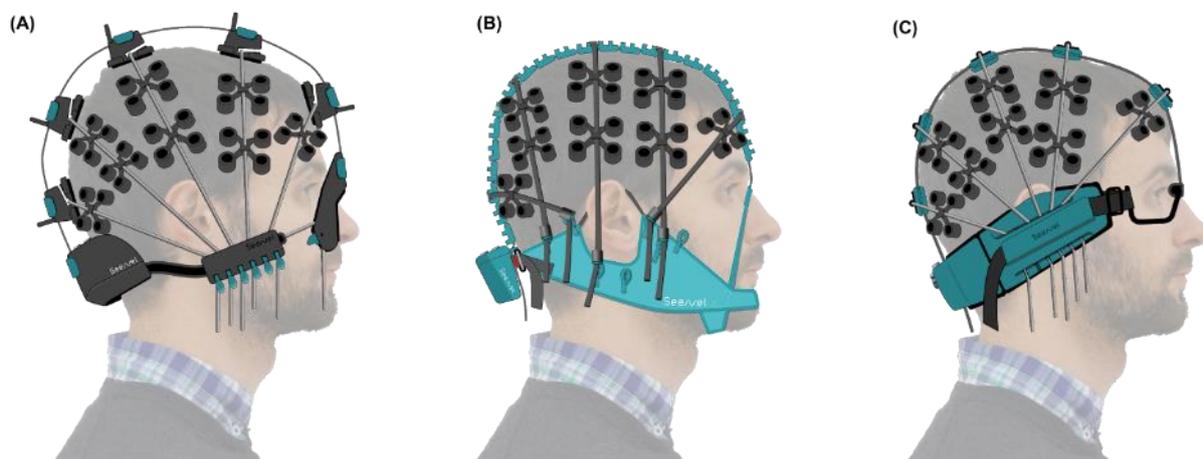


Figure 71 : Propositions de modèles V1 par ©OCCO

Le modèle (A) est celui retenu par SEENEL IMAGING. Le modèle (B) se composait de tissu sur la partie bleue, ce qui pose des problèmes d'hygiène. Le modèle (C) permet de prendre en compte le port des lunettes. Ce modèle propose une carte électronique directement intégré dans la partie bleue.

La prise en main et l'observation de chaque modèle a permis de se rendre compte de leurs avantages et de leurs inconvénients (*Tableau 6*).

Catégorie	Critère	Valeurs (le + haut score = meilleur)	(A) Casque surélevé	(B) Masque souple	(C) Casque lunettes	
Ergonomie	Confort (exemples : irritations, mâchoire, pression contre l'oreille)	0 = désagréable ; 3 = très confortable	Confortable (car appui sur l'oreille : sera réglé)	2	1	
	Ressenti (exemples : enfermement, champs de vision)	0 = désagréable ; 3 = aucune gêne	Bon, mais impact sur le champs visuel	1	2	
	Adaptation tailles & morphologies	0 = nécessité de nbx modèles, qqs pbs selon les morphologies (écartements oreilles, mâchoires, mentons fuyants ou dépassant, grands fronts, etc.) 3 = peu de modèles (1 enfant, 1 adulte par ex) et grande adaptation aux morphologies	2 tailles environ (adulte/enfant), éventuellement plusieurs nez	3	1+H28	
	Valeur perçue	total sur 3 : simple = 1; médical =1; high tech =1	Simple (1), image "high tech" (1), mais renforcer l'identité médicale du produit (0,5)	2	2	
	Total intermédiaire		10,5	8	5	
	Usage (général)	Installation sur tête factice (facile / rapide)	0 = ni l'un ni l'autre ; 3 = les 2	Monobloc (se tient pas lui-même), donc facile à pré-installer	0	0
		Installation sur patient (facile / rapide)	0 = ni l'un ni l'autre ; 3 = les 2	Facile et rapide	2	2
		Interactions avec cheveux	0 = inaccessible ; 3 = facile	Surélevé, donc déplacement facile des cheveux	2	1
		Accès oreille	0 = inaccessible ; 3 = facile	(car appui sur l'oreille : sera réglé)	1,5	0
		Désinstallation (facile / rapide / non douloureux)	total sur 3 : facile = 1; rapide =1; non douloureux (cheveux) =1	Rapide, facile, non douloureux	2	2
Nettoyage / lavage		0 = complexe ; 3 = facile et résistant	Multimatériaux, mais grandes surfaces à nettoyer	3	2	
Durabilité		0 = usure rapide ; 3 = durable	Durable et modulaire (pour changer uniquement les pièces nécessaires)	2	2	
Total intermédiaire		20	12,5	9		

Catégorie	Critère	Valeurs (le + haut score = meilleur)	(A) Casque surélevé		(B) Masque souple		(C) Casque lunettes	
Technique / performances	Gestion des lanières (modulaires, systèmes haut et bas)	total sur 3 : modulaire =1; haut =1; bas =1	3		2		3	
	Rangement câbles électriques	0 = complexe ; 3 = facile	3		2		2	
	Intégration de l'électronique (batterie, etc.)	0 = plugs ; 3 = bien intégré (évolutions possibles aussi)	3		1		3	
	Précision des réglages (finesse, stabilité et centrage)	0 = problématique ; 3 = qualitatif	3		1,5		3	
	Zone d'observation	0 = minimale ; 3 = maximale/large	3		3		1,5	
	Usage médical (biocompatible, résistance stérilisation/nettoyage) ?	0 = non ; 3 =oui	2		3		2	
Total Intermédiaire			17		12,5		14,5	
Suite / Prototypage	Configuration dépendant des pièces et matériaux utilisés (nombre et complexité)							
	Faisabilité (rapidité / facilité)	0 = long/complexe ; 3 = rapide/facile	2		3		1	
	Gestion de projet	0 = long/complexe ; 3 = rapide/facile	1		1,5		1	
	Coût	0 = cher ; 3 = économique	1,5		2		1	
	Délai	0 = long ; 3 = rapide	1		1		1	
	Total Intermédiaire			5,5		7,5		4
TOTAL			53		40,5		32,5	

Tableau 6 : Document de travail pour évaluer les modèles de casques

Le modèle (B) bien que léger et moins « impressionnant » ne résout pas le problème de liasses qui s’emmêlent une fois le casque retiré du crâne. La présence de tissu nécessite un lavage entre chaque sujet avec passage en machine à laver, ce qui est peu pratique lorsque plusieurs sujets sont enregistrés au cours d’une même journée. De plus, bien que le port du casque soit très agréable et léger, la présence de l’arrête centrale articulée (chaîne de plots) en plastique a tendance à glisser. Cependant cet apex articulé a l’avantage de s’adapter à toutes les morphologies crâniennes.

Le modèle (C), plus futuriste, permet de prendre en compte le port de lunettes, mais ne s’adapte pas aux différentes morphologies de nez. Ce casque serait compatible avec une carte électronique intégrée dans la partie bleue. Cependant ce monobloc bleu rend l’oreille peu accessible et donc le placement d’électrode de référence impossible.

Le modèle (A) dit « mécano » a l’avantage d’être un monobloc qui permet une installation aisée et de plus, par une seule personne. Les liasses sont maintenues par les plots de la ligne interhémisphérique et permettent d’éviter que celles-ci s’emmêlent ou ne glissent. Néanmoins l’appui sur l’oreille et du nez nécessite une réflexion ultérieure. Le problème lié aux différentes morphologies de nez a nécessité le développement de différentes interfaces mécaniques entre le casque et les différentes morphologies de nez (autant d’interfaces que de modèles de nez). Ce modèle est le plus pertinent pour l’usage envisagé.

7.8 Version V1

Pour donner suite à ces diverses concertations et groupes de travail, Seenel-Imaging TM a pu présenter à la presse locale sa version V1 en juin 2019 (*Figure 72*).



Figure 72 : MEDELOPT® V1 ©Seenel-Imaging TM

Synthèse

Cette thèse avait pour objectif de mieux comprendre les effets du *reversal learning* sur l'activité hémodynamique du lobe frontale et plus particulièrement au niveau de sous-structures clés comme l'IFG, le DLPFC et l'OFC.

Le *reversal learning* (e.g. apprentissage par inversion) permet de mesurer la flexibilité comportementale, c'est-à-dire la capacité à s'adapter à un changement. Pour cela, l'individu doit être capable de modifier des réponses établies. Pour illustrer ce concept, Ghahremani (2010) prend l'exemple du passage piéton. Dans un pays étranger, où la circulation est inversée par rapport à notre habitude, il nous faudra « éviter » notre réponse habituelle (e.g. prépotente) pour regarder la direction appropriée au trafic. C'est cette flexibilité d'adaptation qui est mesurée dans les tâches de RLT en fournissant un contexte de jeu où les règles vont changer, s'inverser. Cette capacité adaptative est généralement défaillante chez les personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs ou de Parkinson (*Chamberlain et al., 2008 ; Hinds et al., 2012*).

Divers traitements ont vu le jour, néanmoins 40% à 60% des patients TOCs sont résistants aux traitements standards. De nouvelles approches thérapeutiques ont donc été développées et se sont centrées autour de la stimulation cérébrale profonde (DBS). Face à la réussite de cette technique auprès des patients parkinsoniens, cette dernière a été étendue, sous certaines conditions, auprès des patients TOCs dont les obsessions et compulsions impactent sévèrement leur qualité de vie (*Food and Drug Administration, 2009*).

Plusieurs études IRMf ont été menées autour du *reversal learning* et autour des TOCs. Cependant une fois ces patients TOCs implantés, l'IRMf ne peut plus être utilisée comme outil d'analyse.

Dans l'optique de proposer une alternative d'analyse pour ces sujets implantés, nous avons souhaité étudier le paradigme de RLT en utilisant l'outil fNIRS, une solution portable non invasive. Tout comme l'IRMf, la fNIRS permet de mesurer l'activité hémodynamique mais avec une meilleure résolution temporelle.

A ce jour aucune étude RLT n'a utilisé le fNIRS. L'objet de cette thèse a donc été de vérifier la reproductibilité des résultats obtenus en IRMf mais aussi de les approfondir en caractérisant l'implication du DLPFC et de l'IFG dans le processus d'apprentissage inversé par récompense et par punition.

Cette étude préliminaire a été menée auprès de 9 sujets sains mais dont 1 a dû être exclu de notre analyse suite à des problèmes techniques.

Dans un premier temps nous allons résumer les résultats de l'étude avant de nous concentrer sur le second objectif de cette thèse. En effet, l'outil portable fNIRS utilisé (MEDELOPT®) lors de cette étude est un prototype développé au sein du laboratoire GRAMFC. En parallèle de l'étude RLT et en vue d'une commercialisation de MEDELOPT®, différentes pistes d'innovations ont été proposées et rappelées ci-après. Pour conclure nous évoquerons les perspectives qui font suite aux résultats observés.

8.1 Discussion Générale

Lors de cette étude menée auprès de sujets sains nous avons analysé l'apprentissage inversé selon une condition *punishment* et une condition *reward*. En 2013, Xue et al. avaient déjà suivi cette approche, cependant les feedbacks utilisés au cours de l'étude étaient de magnitude différente entre les deux conditions. Dans notre cas, nous avons donc choisi des feedbacks de magnitude équivalente (+100\$ vs -100\$).

Au travers des analyses hémodynamiques, nous avons observé différents substrats neuronaux distincts entre l'apprentissage inversé par punition et celui par récompense. Lors d'un feedback positif inattendu (condition *reward*) c'est l'hémisphère gauche qui est impliqué avec l'activation du l-DLPFC et de l-IFG. En condition *punishment*, nous observons des changements hémodynamiques significatifs au niveau de l'OFC et une tendance ($p < 0.075$) pour le r-DLPFC et r-IFG. Ces résultats sont en accord avec des études antérieures qui supposaient une « latéralisation-dépendante » où l'hémisphère droit jouerait un rôle dominant dans l'expérience de sentiments non plaisants (Davidson et Irwin, 1999 ; Deglin et Kinsbourne, 1996 ; Overskeid, 2000 ; Bechara et Damasio 2005) tandis que l'hémisphère gauche était lié aux sentiments plaisants (Baxter et al., 1989 ; Davidson et Henriques, 2000 ; Harmon-Jones et Allen, 1997 ; Herrington et al., 2005).

L'implication des structures évoquées (DLPFC, IFG et OFC) laissent supposer l'implication de deux circuits travaillant en parallèle et ayant le DLPFC comme structure pivot. Le premier circuit bidirectionnel implique le DLPFC et l'OFC, avec la mise à jour des associations stockées dans l'OFC. Le second circuit, bidirectionnelle, implique le DLPFC et l'IFG pour initier la boucle d'inhibition indirecte.

Ces observations à la fois pour la condition *reward* et la condition *punishment* suggèrent donc un processus « feedback-dépendant » durant l'apprentissage inversé.

Bien que l'on puisse en effet souhaiter que l'étude soit étendue à un plus grand nombre avant son application à des patients, il faut néanmoins garder en tête que lorsque l'on envisage de transférer une étude en clinique il est nécessaire d'avoir une taille d'effet satisfaisante sur de petits effectifs, voire à l'échelle individuelle. Ces résultats sont donc encourageants et seront prochainement à approfondir.

Nous évoquerons les autres limites rencontrées lors de ce travail de thèse dans un troisième temps.

8.2 Projet d'innovation

Le projet d'ingénierie médical porté par l'équipe GRAMFC est de développer un nouveau dispositif médical combinant l'EEG et le fNIRS, afin d'enregistrer l'ensemble du système neurovasculaire. Ce dispositif se veut portable et pratique d'utilisation, afin de pallier aux dispositifs fNIRS complexes d'utilisation (volumineuses, mise en œuvre, ...) et disponibles sur le marché.

L'objectif parallèle de ma thèse était de valider ce nouvel outil, de développer une méthodologie de traitement tout en l'appliquant dans le cadre de l'étude préliminaire, en partenariat avec le CHU de Grenoble. L'outil a ainsi d'abord été utilisé au cours de tâches de potentiels évoqués afin de lister les différentes pistes d'améliorations. L'arrivée de la start-up Seenel-Imaging TM a permis d'explorer ses pistes d'améliorations afin de finaliser son développement en vue d'une commercialisation. Cette phase de développement m'a permis de travailler avec différents bureaux d'études afin de résoudre les limites liées à l'utilisation (boîtier électronique volumineux, résolution des problèmes d'optodes, ...), à l'ergonomie (facilité l'usage, l'identification des optodes et la reproductibilité d'installation d'un sujet à l'autre avec la mise en place de marquages basés système EEG 10-10). Les modifications apportées ont aussi permis

d'exploiter la ligne centrale alors inexploitée mais aussi d'intégrer au logiciel associé les scripts de pré-traitement développé au cours de cette thèse.

8.3 Limites rencontrées

Plusieurs limites ont été rencontrées dans cette thèse et ont occasionné du retard.

Tout d'abord, cette étude préliminaire s'inscrivait dans un projet ANR autour de l'analyse des effets de la DBS chez les sujets TOCs, via le fNIRS. Cependant, l'équipe grenobloise a rencontré des difficultés pour recruter les sujets TOCs avant implantation. Ainsi le premier sujet TOC a été recruté au début du printemps 2017 et le script utilisé pour la tâche de RLT nous est parvenu par la suite. Dans la mesure où l'étude intervient 1 an après chirurgie implantatoire, le retard de recrutement n'a permis d'enregistrer qu'uniquement des sujets sains. En effet la première acquisition pour un sujet TOC implanté fut programmée pour le printemps 2018, date postérieure à l'extension accordé par le Comité de Protection des Personnes (échéance décembre 2017). A ce jour un nouveau CPP a été rédigé en avril 2019, en vue de reprendre et continuer l'étude. L'idée est de comparer les résultats obtenus chez les sujets sains aux futurs résultats des sujets TOCs après implantation.

D'autres limites techniques ont été rencontrées. Le dispositif MEDELOPT® utilisé était en cours de développement. À la suite de quelques problèmes de connectiques au niveau des LED (surchauffe), il a dû être envoyé en révision, en Iran, auprès de son développeur.

Ces différents problèmes rencontrés expliquent donc notre difficulté à réaliser des acquisitions en nombre suffisant et dans le temps imparti par le CPP.

8.4 Perspectives et conclusion

Comme conseillé par Xue et al. (2013) nous avons étudié une tâche de RLT avec des feedbacks de magnitudes équivalentes (+100\$ vs -100\$) mais en recourant à l'outil fNIRS. Cela nous a permis de reproduire et d'affiner les résultats antérieurs obtenus en IRMf. Les résultats de notre étude nous ont permis de mettre en évidence, chez les sujets sains, la présence d'une sensibilité « hémisphère-dépendante » selon la condition : un hémisphère gauche sensible à la fonction *Reward* et l'OFC et l'hémisphère droit sensible à la condition *Punishment*.

Ces résultats doivent être confirmés avec une étude incluant un plus grand nombre de sujets.

Il serait donc intéressant d'envisager différents sous-groupes afin de mieux comprendre l'effet de la DBS et les structures impliquées. Des sous-groupes pourraient être formés selon les pathologies (Parkinson, TOC, ...) ou par cibles de la DBS (noyau accumbens, noyau caudé, noyau subthalamique ...).

Cette approche, nous permettrait d'affiner les hypothèses formulées pour expliquer la survenue des symptômes TOCs (*Figure 20*). Ainsi, selon les cibles visées, l'évolution des symptômes observés et les modifications corticales enregistrées, nous pourrions mieux quantifier l'implication du circuit CSTC. Nous pourrions ainsi peut-être observer une diminution de la suractivation de l'OFC ou de l'hyperactivation du dACC ou une augmentation de l'activité du DLPFC.

Il pourrait être aussi intéressant de coupler le système fNIRS avec un autre système d'imagerie comme l'EEG ou la MEG. La MEG est déjà utilisée pour caractériser les effets de la DBS chez des patients parkinsoniens.

En conclusion, ces résultats sont prometteurs et confirment l'utilisabilité du fNIRS haute densité (512 canaux possibles et simultanés) lors de tâches cognitives pour étudier les mécanismes neurophysiologiques et l'utiliser dans des applications cliniques plus larges, auprès des sujets TOCs ou souffrants de Parkinson, pour évaluer les effets et modifications de la DBS sur les activations corticales.

Troisième partie :

Annexes

Annexe A - Résolution d'équation

Pour rappel, lors de l'Équation 4 nous obtenons :

$$\Delta c_{t_1 t_2} \cdot l \cdot DPF = \frac{\Delta OD(\lambda)_{t_1 t_2}}{\alpha(\lambda)} \quad \text{Equation A-4.1}$$

$$\begin{pmatrix} \Delta[\text{HbO}_2]_{t_1, t_2} \\ \Delta[\text{HHb}]_{t_1, t_2} \end{pmatrix} \cdot L = \begin{pmatrix} \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 1) & \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 2) \\ \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 1) & \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 2) \end{pmatrix}^{-1} \cdot \begin{pmatrix} \Delta OD_{t_1, t_2}(\lambda 1) \\ \Delta OD_{t_1, t_2}(\lambda 2) \end{pmatrix} \quad \text{Équation A-8}$$

$$\begin{pmatrix} \Delta[\text{HbO}_2]_{t_1, t_2} \\ \Delta[\text{HHb}]_{t_1, t_2} \end{pmatrix} \cdot L = \frac{\begin{pmatrix} \Delta OD_{t_1, t_2}(\lambda 1) \\ \Delta OD_{t_1, t_2}(\lambda 2) \end{pmatrix}}{\begin{pmatrix} \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 1) & \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 2) \\ \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 1) & \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 2) \end{pmatrix}} \quad \text{Equation A-8.1}$$

$$\begin{cases} \Delta OD(\lambda 1) = \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 1) \cdot \Delta[\text{HbO}_2] \cdot L + \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 1) \cdot \Delta[\text{HHb}] \cdot L \\ \Delta OD(\lambda 2) = \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 2) \cdot \Delta[\text{HbO}_2] \cdot L + \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 2) \cdot \Delta[\text{HHb}] \cdot L \end{cases} \quad \text{Équation A-9}$$

Afin de résoudre ce système matriciel à deux inconnues $\Delta[\text{HHb}] \cdot L$ et $\Delta[\text{HbO}_2] \cdot L$, nous allons recourir à une simplification d'écriture :

$$\begin{aligned} \Delta[\text{HbO}_2] \cdot L &= X \\ \Delta OD(\lambda 1) &= K \\ \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 1) &= a \\ \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 2) &= c \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta[\text{HHb}] \cdot L &= Y \\ \Delta OD(\lambda 2) &= M \\ \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 1) &= b \\ \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 2) &= d \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\Leftrightarrow \begin{cases} K = a \cdot X + b \cdot Y \\ M = c \cdot X + d \cdot Y \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{K - a \cdot X}{b} \\ M = c \cdot X + d \cdot \left(\frac{K - a \cdot X}{b} \right) \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{K - a \cdot X}{b} \\ b \cdot M = b \cdot c \cdot X + d \cdot (K - a \cdot X) \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{K - a \cdot X}{b} \\ b \cdot M = b \cdot c \cdot X + d \cdot K - d \cdot a \cdot X \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{K - a \cdot X}{b} \\ b \cdot M - d \cdot K = (b \cdot c - d \cdot a) \cdot X \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{K - a \cdot X}{b} \\ X = \frac{b \cdot M - d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \end{cases} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{K - a \cdot \left(\frac{b \cdot M - d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \right)}{b} \\ X = \frac{b \cdot M - d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{\left(\frac{K \cdot b \cdot c - K \cdot d \cdot a - a \cdot b \cdot M + a \cdot d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \right)}{b} \\ X = \frac{b \cdot M - d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{\left(\frac{K \cdot b \cdot c - a \cdot b \cdot M}{b \cdot c - d \cdot a} \right)}{b} \\ X = \frac{b \cdot M - d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{b(K \cdot c - a \cdot M)}{b(b \cdot c - d \cdot a)} \\ X = \frac{b \cdot M - d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \end{cases} \\ &\Leftrightarrow \begin{cases} Y = \frac{K \cdot c - a \cdot M}{b \cdot c - d \cdot a} \\ X = \frac{b \cdot M - d \cdot K}{b \cdot c - d \cdot a} \end{cases} \end{aligned}$$

Ce qui nous permet, en reprenant les valeurs de départ, d'aboutir aux équations suivantes :

$$\begin{cases} \Delta[\text{HHb}]_{t, L} = \frac{\alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 2) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda 1) - \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 1) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda 2)}{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 1) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 2) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 1)} \\ \Delta[\text{HbO}_2]_{t, L} = \frac{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 1) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda 2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 2) \cdot \Delta\text{OD}_t(\lambda 1)}{\alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 1) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 2) - \alpha_{[\text{HHb}]}(\lambda 2) \cdot \alpha_{[\text{HbO}_2]}(\lambda 1)} \end{cases} \quad \text{Équation A-10}$$

Après simplification des équations nous retrouvons l'Équation 11 présentée au chapitre 3.5

Dans la pratique expérimentale.

Annexe B - Tâche Signal Stop

La suppression d'une action en cours de réalisation est étudiée au travers de la tâche de « *Signal Stop* » (SST) (Logan et Cowan, 1984). Les tâches Go/No-Go et SST sont couramment utilisées comme mesure de l'inhibition. Elles se différencient par la latence d'apparition, ou non, du signal *Stop*. Dans la tâche Go/No-Go, il n'y a pas de latence d'apparition, contrairement à la tâche de SST.

L'objectif de la tâche est donc de mesurer, dans certaines situations, des processus contrôlés d'inhibition mis en place pour supprimer (interrompre ou reporter) une réponse automatique ou dominante (Verbruggen et Logan, 2008b). L'interruption de l'action est la première étape pour permettre à l'individu de s'orienter vers de nouveaux buts (Logan, 1994).

Dans une tâche de SST, le participant fait face à deux types de stimuli (par exemple, un cercle et une croix) qu'il doit catégoriser le plus rapidement et correctement possible, via deux boutons distincts de réponses (**Figure 73**).

Pour un nombre réduit d'essais (environ 25% des essais totaux) un signal « *stop* » (visuel ou sonore) est présenté, selon un délai variable, après le stimulus à catégoriser. Le participant doit donc s'abstenir de répondre au stimulus de catégorisation dès que le signal « *stop* » apparaît.

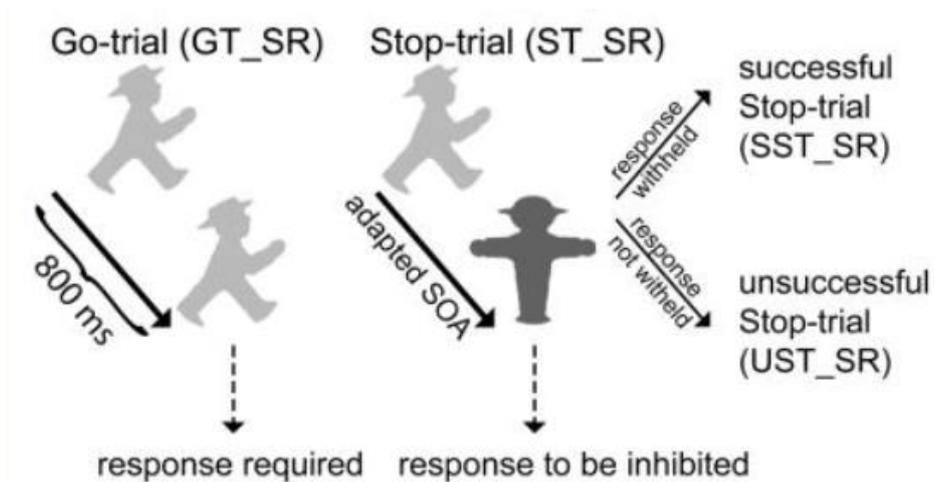


Figure 73 : Illustration du paradigme "Stop Signal" selon Boehler et al. (2010).

Le participant doit le plus rapidement différencier les images (stimuli), ici inspirées du trafic routier allemand. Toutefois dans 25% des essais, un signal visuel suit l'apparition du stimulus initial et indique au participant qu'il doit se retenir de répondre. Selon la réponse, cela conduit à un Stop-Trial (ST_SR) réussi (SST_SR : Successful) ou échoué (UST_SR : Unsuccessful).

En réalité dans ce paradigme « *stop signal* », deux processus rentrent en compétition, comme le décrit le modèle de course à chevaux de Logan (*Horse-race model*, Logan 1994). La compétition (course) se fait entre les processus d'exécutions de la réponse motrice (processus « *Go* ») et les processus d'inhibition (« *cancellation* ») ou « *restraint* » de cette réponse (processus « *Stop* » / « *No-Go* »). Si le processus « *Go* » gagne la course, la réponse motrice est produite. Dans le cas contraire, où les processus « *Stop* » / « *No-Go* » gagnent la course, la réponse motrice est inhibée ou retenue.

Le résultat de la course dépend du moment où les processus (*Go* ou *Stop*) se finissent. Si le signal « *Stop* » est présenté rapidement après le stimulus « *Go* » et si le « *temps de réaction au signal stop* » (SSRT) est faible, le participant peut facilement inhiber sa réponse (**Figure 74**). Par conséquent, plus le « *délai d'apparition du signal Stop* » (SSD) et SSRT sont longs, et se rapprochent du moment de l'exécution de la réponse « *Go* » (RT) du participant, plus l'inhibition sera difficile ou impossible (*i.e.* l'inhibition échoue pour $RT \leq SSD + SSRT$) (**Figure 74-B**),

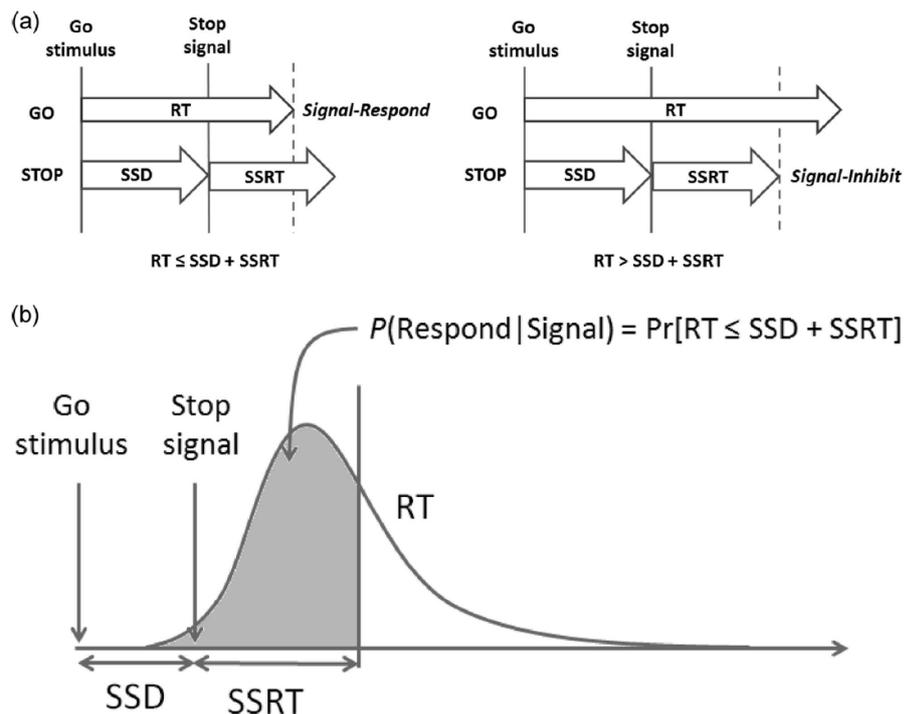


Figure 74 : La Tâche de Stop Signal selon Yamaguchi et al., (2012) et d'après Evans et Hampson, (2015)

Selon le "horse-race model" les processus (« *go* ») sont en compétition avec les processus d'inhibition (« *Stop* »).

(A) La réponse est inhibée si le processus "stop" est terminée avant les processus « *go* ». Cela est possible quand le temps de réaction (RT) est plus long que la somme du SSD (Temps d'apparition du signal Stop) + SSRT (Temps de réaction au signal Stop) ; c'est-à-dire que l'inhibition a lieu si $RT > (SSD + SRT)$. Par conséquent, la réponse est exécutée (inhibition a échoué) si le processus « *go* » est terminé avant les processus « *stop* » c'est-à-dire si $RT \leq (SSD + SSRT)$.

(B) Le modèle théorique pour calculer le SSRT est une estimation de la probabilité que RT soit plus court que la somme de SSD et SSRT (*i.e.* zone grise), c'est-à-dire que $p(\text{Respond}|\text{Signal}) = \Pr[RT \leq (SSD + SSRT)]$, les RT sont trop courts pour être inhibés (*i.e.* l'inhibition a échoué). A droite (zone blanche où $p(\text{Inhibit}|\text{Signal})$), les $RT > (SSD + SSRT)$, le signal « *go* » peut être inhibé (*i.e.* l'inhibition a réussi).

Contrairement à la tâche Go/No-Go, les processus « *Go* » et « *Stop* » débutent à des moments différents en raison du délai d'apparition (SSD). Le moment d'apparition influe sur la capacité ou non du sujet à inhiber sa réponse lors de l'essai *Stop*.

Schachar et al (2007) font une distinction supplémentaire entre la tâche Go/No-Go et la tâche Signal Stop. Pour eux, l'inhibition d'une réponse dominante (« *go* ») peut soit conduire à l'annulation (« *stop* ») d'une réponse en cours ou à la retenue (« *no go* ») de la réponse. La tâche signal *Stop* permet d'évaluer le phénomène d'annulation par la présence du délai existant entre le stimulus « *Go* » et l'apparition du signal « *Stop* » (Schachar et al., 2007).

La réponse en cours est donc interrompue, annulée, ce qui met en jeu des activations cérébrales distinctes de celles impliquées lors d'une réponse retenue. Plus précisément, l'annulation d'une réponse (tâche *Stop*) met en jeu l'IFG et les GdB (Swick et al., 2008 ; Verbruggen et Logan 2008b), au contraire de la tâche Go/No-Go qui évalue une réponse de type retenue, et par conséquent est en lien avec le DLPFC et le cortex médial (Rubia et al., 2001 ; Swick et al., 2008).

Annexe C - Echelle Y-BOCS

L'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS) permet d'évaluer la gravité et le type de symptômes. Cette échelle est utilisée lors d'un entretien semi-structuré entre l'évaluateur et le patient. Elle comprend 10 items qui mesurent 5 dimensions : durée, gêne dans la vie quotidienne, angoisse, résistance, degré de contrôle. Chaque item est coté de 0 à 4.

Y-BOCS TOTAL (add items 1-10) <input type="checkbox"/>		Date	Day	Mth.	Year	Rater
Patient Name		Patient id				

	Obsessions	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
		0	1	2	3	4
1	TIME SPENT ON OBSESSIONS	<input type="checkbox"/>				
1b	Obsession-free interval (do not add to subtotal or total score)	<input type="checkbox"/>				
2	INTERFERENCE FROM OBSESSIONS	<input type="checkbox"/>				
3	DISTRESS OF OBSESSIONS	<input type="checkbox"/>				
4	RESISTANCE	<input type="checkbox"/>				
5	CONTROL OVER OBSESSIONS	<input type="checkbox"/>				
OBSESSION SUBTOTAL (add items 1-5)		<input type="text"/>				

	Compulsions	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
		0	1	2	3	4
6	TIME SPENT ON COMPULSIONS	<input type="checkbox"/>				
6b	Compulsion-free interval (do not add to subtotal or total score)	<input type="checkbox"/>				
7	INTERFERENCE FROM COMPULSION	<input type="checkbox"/>				
8	DISTRESS FROM COMPULSIONS	<input type="checkbox"/>				
9	RESISTANCE	<input type="checkbox"/>				
10	CONTROL OVER COMPULSIONS	<input type="checkbox"/>				
COMPULSION SUBTOTAL (add items 6-10)		<input type="text"/>				

Figure 75 : Aperçu de l'Y-BOCS

Source : www.cnsforum.com

Références bibliographiques

- Aarabi, A., Osharina, V., & Wallois, F. (2017). Effect of confounding variables on hemodynamic response function estimation using averaging and deconvolution analysis: An event-related NIRS study. *NeuroImage*, 155, 25-49.
- Aasted, C. M., Yücel, M. A., Cooper, R. J., Dubb, J., Tsuzuki, D., Becerra, L., Petkov, M. P., Borsook, D., Dan, I., & Boas, D. A. (2015). Anatomical guidance for functional near-infrared spectroscopy: AtlasViewer tutorial. *NeuroPhotonics*, 2(2), 020801.
- Aguirre, G. K., Zarahn, E., & D'esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *NeuroImage*, 8(4), 360-369.
- Ahmari, S. E., & Rauch, S. L. (2022). The prefrontal cortex and OCD. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1), 211-224.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366-375.
- Alegre, M., Lopez-Azcarate, J., Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M. C., Valencia, M., Garcia-Garcia, D., Guridi, J., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A. (2013). The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: A local field potential study in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 239, 1-12.
- Altemeier, L. E., Abbott, R. D., & Berninger, V. W. (2008). Executive functions for reading and writing in typical literacy development and dyslexia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 588-606.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V-TR)*, (5th ed., text revision), Washington, DC: Author.
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 2(11), 1032-1037.
- Antony, M. M., Downie, F., & Swinson, R. P. (1998). Diagnostic issues and epidemiology in obsessive-compulsive disorder. In *Obsessive-compulsive disorder: Theory, research, and treatment* (p. 3-32). The Guilford Press.
- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., & Burbaud, P. (2004). Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neurobiology*, 72(3), 195-221.

- Aron, Adam R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6(2), 115-116.
- Aron, Adam R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170-177.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424-2433.
- Aron, Adam R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a Cognitive Control Network Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Functional MRI. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3743-3752.
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: Developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55-68.
- Aron, Adam R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185.
- Arridget, S. R., Cope, M., & Delpy, D. T. (1994). The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: Temporal and frequency analysis. *Selected papers on tissue optics: applications in medical diagnostics and therapy*, 102, 246.
- Asplund, C. L., Todd, J. J., Snyder, A. P., & Marois, R. (2010). A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nature neuroscience*, 13(4), 507-512.
- Attwell, D., Buchan, A. M., Chrapak, S., Lauritzen, M., MacVicar, B. A., & Newman, E. A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 468(7321), 232-243.
- Baddeley, A. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 4(5), 523-526.
- Bakker, A., Smith, B., Ainslie, P., & Smith, K. (2012). Near-Infrared Spectroscopy. *Applied Aspects of Ultrasonography in Humans*.
- Banich, M. T. (2019). The Stroop Effect Occurs at Multiple Points Along a Cascade of Control: Evidence From Cognitive Neuroscience Approaches. *Frontiers in Psychology*, 10, 2164.
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44-79.
- Barredo, J., Verstynen, T. D., & Badre, D. (2016). Organization of cortico-cortical pathways supporting memory retrieval across subregions of the left ventrolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 116(3), 920-937.

- Bauernfeind, G., Leeb, R., Wriessnegger, S. C., & Pfurtscheller, G. (2008). Development, set-up and first results for a one-channel near-infrared spectroscopy system / Entwicklung, Aufbau und vorläufige Ergebnisse eines Einkanal- Nahinfrarot-Spektroskopie-Systems. *Biomedizinische Technik*, 53(1), 36-43.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H., & Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(3), 243-250.
- Bechara, A., & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52(2), 336-372.
- Belger, A., Puce, A., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P., & McCarthy, G. (1998). Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Human Brain Mapping*, 6(1), 14-32.
- Boas, D. A., Dale, A. M., & Franceschini, M. A. (2004). Diffuse optical imaging of brain activation: Approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S275-288.
- Boas, D. A., Jones, S. R., Devor, A., Huppert, T. J., & Dale, A. M. (2008). A vascular anatomical network model of the spatio-temporal response to brain activation. *NeuroImage*, 40(3), 1116-1129.
- Boehler, C., Appelbaum, L., Krebs, R., Hopf, J., & Woldorff, M. (2010). Pinning down response inhibition in the brain – conjunction analyses of the Stop-signal task. *NeuroImage*, 52(4), 1621-1632.
- Borghini, G., Astolfi, L., Vecchiato, G., Mattia, D., & Babiloni, F. (2014). Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 44, 58-75.
- Bouguer, P. (2010). *Essai D'Optique, Sur La Gradation De La Lumière*. Kessinger Publishing.
- Boujon, & Lemoine. (2002). *L'inhibition au carrefour des neurosciences et des sciences de la cognition*. De Boeck Supérieur.
- Bourdillon, N., & Perrey, S. (2012). What Does Cerebral Oxygenation Tell Us About Central Motor Output? *Neuroimaging - Cognitive and Clinical Neuroscience*.
- Bourel-Ponchel, E., Mahmoudzadeh, M., Delignières, A., Berquin, P., & Wallois, F. (2017). Non-invasive, multimodal analysis of cortical activity, blood volume and neurovascular coupling in infantile spasms using EEG-fNIRS monitoring. *NeuroImage. Clinical*, 15, 359-366.
- Bright, R. (1831). Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by reference to morbid anatomy, case ccv “diseases of the brain and nervous system”, 2, 431. London.

- Brinkman, C. (1981). Lesions in supplementary motor area interfere with a monkey's performance of a bimanual coordination task. *Neuroscience Letters*, 27(3), 267-270.
- Budhani, S., Marsh, A. A., Pine, D. S., & Blair, R. J. R. (2007). Neural correlates of response reversal: Considering acquisition. *NeuroImage*, 34(4), 1754-1765.
- Burle, B., Vidal, F., Tandonnet, C., & Hasbroucq, T. (2004). Physiological evidence for response inhibition in choice reaction time tasks. *Brain and Cognition*, 56(2), 153-164.
- Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A., & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(1), 523-528.
- Butter, C. M., Mishkin, M., & Rosvold, H. E. (1963). Conditioning and extinction of a food-rewarded response after selective ablations of frontal cortex in rhesus monkeys. *Experimental Neurology*, 7(1), 65-75.
- Buxton, R. B. (2001). The Elusive Initial Dip. *NeuroImage*, 13(6), 953-958.
- Buxton, R. B. (2012). Dynamic models of BOLD contrast. *NeuroImage*, 62(2), 953-961.
- Cai, X., & Padoa-Schioppa, C. (2014). Contributions of orbitofrontal and lateral prefrontal cortices to economic choice and the good-to-action transformation. *Neuron*, 81(5), 1140-1151.
- Cai, Y., Li, S., Liu, J., Li, D., Feng, Z., Wang, Q., Chen, C., & Xue, G. (2016). The Role of the Frontal and Parietal Cortex in Proactive and Reactive Inhibitory Control: A Transcranial Direct Current Stimulation Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(1), 177-186.
- Chabardes, S., Krack, P., Pierrat, B., Bougerol, T., Seigneuret, E., Yelnik, J., Vidal, S. F., David, O., Mallet, L., Benabid, A.-L., & Polosan, M. (2020). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorders: Long-term follow-up of an open, prospective, observational cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(12), 1349-1356.
- Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N. A., del Campo, N., Aitken, M., Craig, K., Owen, A. M., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2008). Orbitofrontal Dysfunction in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Their Unaffected Relatives. *Science*, 321(5887), 421-422.
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H., Morris, A. P., & Mattingley, J. B. (2006). Executive « Brake Failure » following Deactivation of Human Frontal Lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(3), 444-455.
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Gould, I. C., English, T., Garavan, H., McNaught, E., Kamke, M., & Mattingley, J. B. (2007). Dissociable mechanisms of cognitive control in prefrontal and premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 98(6), 3638-3647.

- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(5), 631-646.
- Chance, B., Anday, E., Nioka, S., Zhou, S., Hong, L., Worden, K., Li, C., Murray, T., Ovetsky, Y., Pidikiti, D., & Thomas, R. (1998). A novel method for fast imaging of brain function, non-invasively, with light. *Optics Express*, 2(10), 411-423.
- Chen, B. R., Bouchard, M. B., McCaslin, A. F. H., Burgess, S. A., & Hillman, E. M. C. (2011). High-speed vascular dynamics of the hemodynamic response. *NeuroImage*, 54(2), 1021-1030.
- Chen, J. J., & Pike, G. B. (2009). Origins of the BOLD post-stimulus undershoot. *NeuroImage*, 46(3), 559-568.
- Chen, X., Scangos, K. W., & Stuphorn, V. (2010). Supplementary motor area exerts proactive and reactive control of arm movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(44), 14657-14675.
- Chenier, F. (2008). Mise en œuvre d'un système d'imagerie cérébrale fonctionnelle basé sur la spectrométrie infrarouge. *Mémoire de Sciences appliquées en Microélectronique*. [Université de Montréal].
- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K. -i., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2009). Preparation to Inhibit a Response Complements Response Inhibition during Performance of a Stop-Signal Task. *Journal of Neuroscience*, 29(50), 15870-15877.
- Choi, J. H., Wolf, M., Toronov, V., Wolf, U., Polzonetti, C., Hueber, D., Safonova, L. P., Gupta, R., Michalos, A., Mantulin, W., & Gratton, E. (2004). Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: Near-infrared spectroscopy approach. *Journal of Biomedical Optics*, 9(1), 221-229.
- Chudasama, Y., Kralik, J. D., & Murray, E. A. (2007). Rhesus monkeys with orbital prefrontal cortex lesions can learn to inhibit prepotent responses in the reversed reward contingency task. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(5), 1154-1159.
- Chudasama, Y., Daniels, T. E., Gorrin, D. P., Rhodes, S. E. V., Rudebeck, P. H., & Murray, E. A. (2013). The Role of the Anterior Cingulate Cortex in Choices based on Reward Value and Reward Contingency. *Cerebral Cortex*, 23(12), 2884-2898.
- Clark, L., Manes, F., Antoun, N., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 41(11), 1474-1483.
- Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, J. D., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature neuroscience*, 16(9), 1348-1355.

- Collette, F. (2004). Exploration des fonctions exécutives par imagerie cérébrale. In T. Meulemans, F. Collette & M. Van der Linden (Éds.), *Exploration des fonctions exécutives par imagerie cérébrale*. Solal.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139(1), 209-221.
- Collette, F., & Salmon, E. (2014). Fonctionnement exécutif et réseaux cérébraux. *Revue de neuropsychologie*, 6(4), 256-266.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain*, 124(12), 2503-2512.
- Cools, R., Clark, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (2002). Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(11), 4563-4567.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for l-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1-23.
- Cools, R., Frank, M. J., Gibbs, S. E., Miyakawa, A., Jagust, W., & D'Esposito, M. (2009). Striatal Dopamine Predicts Outcome-Specific Reversal Learning and Its Sensitivity to Dopaminergic Drug Administration. *Journal of Neuroscience*, 29(5), 1538-1543.
- Cooper, R. J., Hebden, J. C., O'Reilly, H., Mitra, S., Michell, A. W., Everdell, N. L., Gibson, A. P., & Austin, T. (2011). Transient haemodynamic events in neurologically compromised infants: A simultaneous EEG and diffuse optical imaging study. *NeuroImage*, 55(4), 1610-1616.
- Costantini, M., Vacri, A. D., Chiarelli, A. M., Ferri, F., Romani, G. L., & Merla, A. (2013). Studying social cognition using near-infrared spectroscopy: The case of social Simon effect. *Journal of Biomedical Optics*, 18(2), 025005.
- Coyle, S. (2005). *Near-Infrared Spectroscopy for Brain Computer Interfacing* [Thesis, Université Nationale Maynooth, Irlande].
- Cui, X., Bray, S., Bryant, D. M., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2011). A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *NeuroImage*, 54(4), 2808-2821.
- Cunillera, T., Fuentemilla, L., Brignani, D., Cucurell, D., & Miniussi, C. (2014). A Simultaneous Modulation of Reactive and Proactive Inhibition Processes by Anodal tDCS on the Right Inferior Frontal Cortex. *PLoS ONE*, 9(11).
- D'Cruz, A.-M., Ragozzino, M. E., Mosconi, M. W., Pavuluri, M. N., & Sweeney, J. A. (2011). Human reversal learning under conditions of certain versus uncertain outcomes. *NeuroImage*, 56(1), 315-322.

- Davidson, R. J., & Henriques, J. (2000). Regional brain function in sadness and depression. In M. Lewis & J. M. Haviland (Éds.), *The neuropsychology of emotion* (p. 269-297). Oxford University Press.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11-21.
- de Wit, S. J., de Vries, F. E., van der Werf, Y. D., Cath, D. C., Heslenfeld, D. J., Veltman, E. M., van Balkom, A. J. L. M., Veltman, D. J., & van den Heuvel, O. A. (2012). Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: A candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 169(10), 1100-1108.
- de Zubicaray, G. I., Andrew, C., Zelaya, F. O., Williams, S. C., & Dumanoir, C. (2000). Motor response suppression and the prepotent tendency to respond: A parametric fMRI study. *Neuropsychologia*, 38(9), 1280-1291.
- Deglin, V. L., & Kinsbourne, M. (1996). Divergent Thinking Styles of the Hemispheres: How Syllogisms Are Solved during Transitory Hemisphere Suppression. *Brain and Cognition*, 31(3), 285-307.
- Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C., & Fiez, J. A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 84(6), 3072-3077.
- Delpy, D. T., & Cope, M. (1997). Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 352(1354), 649-659.
- Devaraj, A. (2005) Signal processing for functional near-infrared neuroimaging [Thesis Drexel University]
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380(6569), 69-72.
- Dickstein, D. P., Finger, E. C., Brotman, M. A., Rich, B. A., Pine, D. S., Blair, J. R., & Leibenluft, E. (2010). Impaired probabilistic reversal learning in youths with mood and anxiety disorders. *Psychological medicine*, 40(7), 1089-1100.
- [Diwadkar, V. A., Burgess, A., Hong, E., Rix, C., Arnold, P. D., Hanna, G. L., & Rosenberg, D. R. \(2015\). Dysfunctional Activation and Brain Network Profiles in Youth with Obsessive-Compulsive Disorder : A Focus on the Dorsal Anterior Cingulate during Working Memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.](#)
- Dorval, A. D., Kuncel, A. M., Birdno, M. J., Turner, D. A., & Grill, W. M. (2010). Deep Brain Stimulation Alleviates Parkinsonian Bradykinesia by Regularizing Pallidal Activity. *Journal of Neurophysiology*, 104(2), 911-921.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A. T., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Raichle, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen,

- S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(26), 11073-11078.
- Duann, J.-R., Ide, J. S., Luo, X., & Li, C. R. (2009). Functional Connectivity Delineates Distinct Roles of the Inferior Frontal Cortex and Presupplementary Motor Area in Stop Signal Inhibition. *The Journal of Neuroscience*, 29(32), 10171-10179.
- Dubois, B., Verin, M., Teixeira-Ferreira, C., Sirigu, A., & Pillon, B. (1994). How to Study Frontal Lobe Functions in Humans. In A. M. Thierry, J. Glowinski, P. S. Goldman-Rakic, & Y. Christen (Éds.), *Motor and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex* (p. 1-16). Springer Berlin Heidelberg.
- Duguet, JJ. (1717). *Traité des scrupules, de leurs causes, de leurs espèces, de leurs suites dangereuses, de leurs remèdes généraux et particuliers.*
- Duncan, A., Meek, J. H., Clemence, M., Elwell, C. E., Tyszczuk, L., Cope, M., & Delpy, D. T. (1995). Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 40(2), 295-304.
- Eagle, D. M., Baunez, C., Hutcheson, D. M., Lehmann, O., Shah, A. P., & Robbins, T. W. (2008). Stop-Signal Reaction-Time Task Performance: Role of Prefrontal Cortex and Subthalamic Nucleus. *Cerebral Cortex*, 18(1), 178-188.
- Eisen, J. L., Mancebo, M. A., Pinto, A., Coles, M. E., Pagano, M. E., Stout, R., & Rasmussen, S. A. (2006). Impact of obsessive-compulsive disorder on quality of life. *Comprehensive Psychiatry*, 47(4), 270-275.
- Elwell, C. E., Springett, R., Hillman, E., & Delpy, D. T. (1999). Oscillations in cerebral haemodynamics. Implications for functional activation studies. (Éds.), *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 471, 57-65.
- Erika-Florence, M., Leech, R., & Hampshire, A. (2014). A functional network perspective on response inhibition and attentional control. *Nature Communications*, 5, 4073.
- Evans, K. L., & Hampson, E. (2015). Sex-dependent effects on tasks assessing reinforcement learning and interference inhibition. *Frontiers in Psychology*, 6.
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: Evidence from a reversal learning paradigm. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 8), 1830-1837.
- Ferrari, M., & Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage*, 63(2), 921-935.

- Ferreri, L., Aucouturier, J.-J., Muthalib, M., Bigand, E., & Bugaiska, A. (2013). Music improves verbal memory encoding while decreasing prefrontal cortex activity: An fNIRS study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
- Food and Drug Administration. (2009) MEDTRONIC (Activa) Deep Brain Stimulation for OCD Therapy — H050003 [Internet] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfhde/hde.cfm?id=H050003>
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly, R. C. (2004). By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science*, 306(5703), 1940-1943.
- Freud, S., Doron, J., & Doron, R. (1926). *Inhibition, symptôme et angoisse*. Presses Universitaires de France.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology. General*, 133(1), 101-135.
- Frostig, R. D., Lieke, E. E., Ts'o, D. Y., & Grinvald, A. (1990). Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(16), 6082-6086.
- Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research*, 133(1), 66-70.
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 8301-8306.
- Garnaat, S. L., Greenberg, B. D., Sibrava, N. J., Goodman, W. K., Mancebo, M. C., Eisen, J. L., & Rasmussen, S. A. (2014). Who Qualifies for Deep Brain Stimulation for OCD? Data From a Naturalistic Clinical Sample. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 26(1), 81-86.
- Ghahremani, D. G., Monterosso, J., Jentsch, J. D., Bilder, R. M., & Poldrack, R. A. (2010). Neural Components Underlying Behavioral Flexibility in Human Reversal Learning. *Cerebral Cortex*, 20(8), 1843-1852.
- Gil, Roger. (2014). *Neuropsychologie*. 6ème Ed. Educa Books
- Girouard, A., Solovey, E. T., Hirshfield, L. M., M, E., Chauncey, K., Sassaroli, A., Fantini, S., J, R., & Jacob, K. (2010). From Brain Signals to Adaptive Interfaces: Using fNIRS in HCI.
- Gratton, G., Maier, J. S., Fabiani, M., Mantulin, W. W., & Gratton, E. (1994). Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. *Psychophysiology*, 31(2), 211-215.
- Graybiel, A. M. (2000). The basal ganglia. *Current Biology: CB*, 10(14), R509-511.

- Gregg, N. M., White, B. R., Zeff, B. W., Berger, A. J., & Culver, J. P. (2010). Brain Specificity of Diffuse Optical Imaging: Improvements from Superficial Signal Regression and Tomography. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2.
- Gruner, P., & Pittenger, C. (2017). Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience*, 345, 243-255.
- Gu, B.-M., Park, J.-Y., Kang, D.-H., Lee, S. J., Yoo, S. Y., Jo, H. J., Choi, C.-H., Lee, J.-M., & Kwon, J. S. (2008). Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 1), 155-164.
- Gusnard, D. A., Raichle, M. E., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10), 685-694.
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 317-330.
- Hamani, C., Saint-Cyr, J. A., Fraser, J., Kaplitt, M., & Lozano, A. M. (2004). The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, 127(1), 4-20.
- Hampshire, A., & Owen, A. M. (2006). Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(12), 1679-1689.
- Hampshire, A., Thompson, R., Duncan, J., & Owen, A. M. (2008). The Target Selective Neural Response—Similarity, Ambiguity, and Learning Effects. *PLOS ONE*, 3(6), e2520.
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: Inhibition and attentional control. *NeuroImage*, 50(3), 1313-1319.
- Hampshire, A., Chaudhry, A. M., Owen, A. M., & Roberts, A. C. (2012). Dissociable roles for lateral orbitofrontal cortex and lateral prefrontal cortex during preference driven reversal learning. *NeuroImage*, 59(4), 4102-4112.
- Hampton, A. N., & O'Doherty, J. P. (2007). Decoding the neural substrates of reward-related decision making with functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(4), 1377-1382.
- Handwerker, D. A., Gonzalez-Castillo, J., D'Esposito, M., & Bandettini, P. A. (2012). The continuing challenge of understanding and modeling hemodynamic variation in fMRI. *NeuroImage*, 62(2), 1017-1023.
- Hanna, G. L., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N. J., Boehnke, M., Himle, J. A., Curtis, G. C., Leventhal, B. L., & Cook, E. H. (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics*, 114(5), 541-552.

- Hare, T. A., Camerer, C. F., & Rangel, A. (2009). Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5927), 646-648.
- Harmon-Jones, E., & Allen, J. J. (1997). Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: Covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(1), 159-163.
- Harnishfeger, K. K. (1995). The development of cognitive inhibition: Theories, definitions, and research evidence. In *Interference and inhibition in cognition* (p. 175-204). Academic Press.
- Hauber, W. (1998). Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Progress in Neurobiology*, 56(5), 507-540.
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A.-C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., Hagen, K., Maetzler, W., Eschweiler, G. W., Berg, D., Fallgatter, A. J., & TREND Study Consortium. (2013). Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiology of Aging*, 34(2), 439-450.
- Herrington, J. D., Mohanty, A., Koven, N. S., Fisher, J. E., Stewart, J. L., Banich, M. T., Webb, A. G., Miller, G. A., & Heller, W. (2005). Emotion-modulated performance and activity in left dorsolateral prefrontal cortex. *Emotion (Washington, D.C.)*, 5(2), 200-207.
- Hinds, A. L., Woody, E. Z., Ameringen, M. V., Schmidt, L. A., & Szechtman, H. (2012). When Too Much Is Not Enough: Obsessive-Compulsive Disorder as a Pathology of Stopping, Rather than Starting. *PLOS ONE*, 7(1), e30586.
- Holmes, G. (1938). Cerebral Integration of Ocular Movements. *British Medical Journal*, 2(4045), 107-112.
- Hornak, J., O'Doherty, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., Bullock, P. R., & Polkey, C. E. (2004). Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(3), 463-478.
- Hoshi, Y., Kosaka, S., Xie, Y., Kohri, S., & Tamura, M. (1998). Relationship between fluctuations in the cerebral hemoglobin oxygenation state and neuronal activity under resting conditions in man. *Neuroscience Letters*, 245(3), 147-150.
- Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: A study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 90(5), 1657-1662.
- Hu, X.-Z., Lipsky, R. H., Zhu, G., Akhtar, L. A., Taubman, J., Greenberg, B. D., Xu, K., Arnold, P. D., Richter, M. A., Kennedy, J. L., Murphy, D. L., & Goldman, D. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Human Genetics*, 78(5), 815-826.

- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *NeuroImage*, 29(2), 368-382.
- Huppert, Theodore J., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2009). HomER: A review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics*, 48(10), D280-298.
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2008). Role for Subthalamic Nucleus Neurons in Switching from Automatic to Controlled Eye Movement. *Journal of Neuroscience*, 28(28), 7209-7218.
- Izquierdo, A., Suda, R. K., & Murray, E. A. (2004). Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(34), 7540-7548.
- Izquierdo, A., & Jentsch, J. D. (2012). Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology*, 219(2), 607-620.
- Izquierdo, A., Brigman, J. L., Radke, A. K., Rudebeck, P. H., & Holmes, A. (2017). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*, 345, 12-26.
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Obeso, J. A. (2015). A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(12), 719-732.
- Jaszewski, G., Strangman, G., Wagner, J., Kwong, K. K., Poldrack, R. A., & Boas, D. A. (2003). Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20(1), 479-488.
- Jasper, H.H. (1958) The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jenny, C., Biallas, M., Trajkovic, I., Fauchere, J.-C., M.d, H. U. B., & Wolf, M. (2011). Reproducibility of cerebral tissue oxygen saturation measurements by near-infrared spectroscopy in newborn infants. *Journal of Biomedical Optics*, 16(9), 097004.
- Jentsch, J. D., Ashenurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 1-26.
- Jöbsis, F. F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (New York, N.Y.)*, 198(4323), 1264-1267.
- Jonides, J., & Nee, D. E. (2006). Brain mechanisms of proactive interference in working memory. *Neuroscience*, 139(1), 181-193.

- Jumah, F. R., & Dossani, R. H. (2020). Neuroanatomy, Cingulate Cortex. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Kappenman, E. S., & Luck, S. J. (2010). The Effects of Electrode Impedance on Data Quality and Statistical Significance in ERP Recordings. *Psychophysiology*, 47(5), 888-904.
- Karas, P. J., Lee, S., Jimenez-Shahed, J., Goodman, W. K., Viswanathan, A., & Sheth, S. A. (2019). Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder: Evolution of Surgical Stimulation Target Parallels Changing Model of Dysfunctional Brain Circuits. *Frontiers in Neuroscience*, 12.
- Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B., & Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1094-1099.
- Kastrup, J., Bülow, J., & Lassen, N. A. (1989). Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental*, 8(2), 205-215.
- Kawai, T., Yamada, H., Sato, N., Takada, M., & Matsumoto, M. (2015). Roles of the Lateral Habenula and Anterior Cingulate Cortex in Negative Outcome Monitoring and Behavioral Adjustment in Nonhuman Primates. *Neuron*, 88(4), 792-804.
- Kawashima, R., Satoh, K., Itoh, H., Ono, S., Furumoto, S., Gotoh, R., Koyama, M., Yoshioka, S., Takahashi, T., Takahashi, K., Yanagisawa, T., & Fukuda, H. (1996). Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection—A PET study in man. *Brain Research*, 728(1), 79-89.
- Keiflin, R., Reese, R. M., Woods, C. A., & Janak, P. H. (2013). The Orbitofrontal Cortex as Part of a Hierarchical Neural System Mediating Choice between Two Good Options. *Journal of Neuroscience*, 33(40), 15989-15998.
- Khan, B., Wildey, C., Francis, R., Tian, F., Delgado, M. R., Liu, H., MacFarlane, D., & Alexandrakis, G. (2012). Improving optical contact for functional near-infrared brain spectroscopy and imaging with brush optodes. *Biomedical Optics Express*, 3(5), 878-898.
- Kibleur, A. (2016). Cartographie corticale par électroencéphalographie des effets de la stimulation cérébrale profonde chez les patients souffrant de troubles psychiatriques réfractaires et les patients parkinsoniens [Thesis, Grenoble Alpes].
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 5), 981-991.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Sekihara, K., & Miyashita, Y. (1998). No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *The European Journal of Neuroscience*, 10(3), 1209-1213.

- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
- Lareau, E. (2011). Mise en œuvre d'un système portable d'imagerie cérébrale fonctionnelle bimodalité. Mémoire de Sciences appliquées en Génie Biomédical. [Université de Montréal].
- Lee, E. C., Whitehead, A. L., Jacques, R. M., & Julious, S. A. (2014). The statistical interpretation of pilot trials: Should significance thresholds be reconsidered? *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 41.
- León-Carrión, J., & León-Domínguez, U. (2012b). Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Principles and Neuroscientific Applications. *Neuroimaging - Methods*.
- Leung, H.-C., & Cai, W. (2007). Common and differential ventrolateral prefrontal activity during inhibition of hand and eye movements. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(37), 9893-9900.
- Li, N., Baldermann, J. C., Kibleur, A., Treu, S., Akram, H., Elias, G. J. B., Boutet, A., Lozano, A. M., Al-Fatly, B., Strange, B., Barcia, J. A., Zrinzo, L., Joyce, E., Chabardes, S., Visser-Vandewalle, V., Polosan, M., Kuhn, J., Kühn, A. A., & Horn, A. (2020). A unified connectomic target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Nature Communications*, 11(1), 3364.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. In T.H. Carr & D. Dagenbach (Éds.), *Inhibitory processes in attention, memory and language* (pp 189-239) San Diego: Academic Press
- Logan, Gordon D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295-327.
- Luke, R., Larson, E. D., Shader, M. J., Innes-Brown, H., Yper, L. V., Lee, A. K. C., Sowman, P. F., & McAlpine, D. (2021). Analysis methods for measuring passive auditory fNIRS responses generated by a block-design paradigm. *Neurophotonics*, 8(2), 025008.
- Luria, A. R. (1969). Frontal Lobe Syndromes. In P. Vinken & G. Bruyn (Éds.), *Handbook of Clinical Neurology* (p. 2-725). North Holland.
- Machado, A., Lina, J. M., Tremblay, J., Lassonde, M., Nguyen, D. K., Lesage, F., & Grova, C. (2011). Detection of hemodynamic responses to epileptic activity using simultaneous Electro-EncephaloGraphy (EEG)/Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS) acquisitions. *NeuroImage*, 56(1), 114-125.
- Macleod, C. (2007). *The Concept of Inhibition in Cognition*. Inhibition in cognition.
- Mahmoudzadeh, M. (2011). Evaluation de la mise en place des réseaux du langage chez le nouveau-né prématuré : Étude électro-hémodynamique par enregistrements

électroencéphalographiques (EEG) et de spectroscopie proche de l'infrarouge fonctionnelle (fSPIR) [Thesis, Université Picardie Jules Vernes, Amiens].

Mahmoudzadeh, M., Dehaene-Lambertz, G., Fournier, M., Kongolo, G., Goudjil, S., Dubois, J., Grebe, R., & Wallois, F. (2013). Syllabic discrimination in premature human infants prior to complete formation of cortical layers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(12), 4846-4851.

Mahmoudzadeh, M., Dehaene-Lambertz, G., Kongolo, G., Fournier, M., Goudjil, S., & Wallois, F. (2018). Consequence of intraventricular hemorrhage on neurovascular coupling evoked by speech syllables in preterm neonates. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 30, 60-69.

Maikala, R. V. (2010). Modified Beer's Law – historical perspectives and relevance in near-infrared monitoring of optical properties of human tissue. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 40(2), 125-134.

Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., Montcel, S. T. du, Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.-O., Bardinet, E., Chaynes, P., ... Pelissolo, A. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*, 359(20), 2121-2134.

Malonek, D., & Grinvald, A. (1996). Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain mapping. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5261), 551-554.

Maltby, N., Tolin, D. F., Worhunsky, P., O'Keefe, T. M., & Kiehl, K. A. (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 24(2), 495-503.

Mandrick, K. (2013). Application de la spectroscopie proche infrarouge dans la discrimination de la charge de travail. [Thesis, Montpellier 1].

Mandrick, K., Derosiere, G., Dray, G., Coulon, D., Micallef, J.-P., & Perrey, S. (2013). Utilizing slope method as an alternative data analysis for functional near-infrared spectroscopy-derived cerebral hemodynamic responses. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 43(4), 335-341.

Marieb, E.N. et Hoehn, K. (2010). *Anatomie et Physiologie Humaine*. 8ème Ed. De Boeck.

Maruno, N., Kaminaga, T., Mikami, M., & Furui, S. (2000). Activation of Supplementary Motor Area during Imaginary Movement of Phantom Toes. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 14(4), 345-349.

- Matcher, S. J., Elwell, C. E., Cooper, C. E., Cope, M., & Delpy, D. T. (1995). Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Analytical Biochemistry*, 227(1), 54-68.
- McConnell, G. C., So, R. Q., Hilliard, J. D., Lopomo, P., & Grill, W. M. (2012). Effective deep brain stimulation suppresses low frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(45), 15657-15668.
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 525-549.
- Miezin, F. M., Maccotta, L., Ollinger, J. M., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2000). Characterizing the hemodynamic response: Effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), 735-759.
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: Beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 43-51.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50(4), 381-425.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Moorman, D. E., & Aston-Jones, G. (2014). Orbitofrontal Cortical Neurons Encode Expectation-Driven Initiation of Reward-Seeking. *Journal of Neuroscience*, 34(31), 10234-10246.
- Morawetz, C., Bode, S., Baudewig, J., Kirilina, E., & Heekeren, H. R. (2016). Changes in Effective Connectivity Between Dorsal and Ventral Prefrontal Regions Moderate Emotion Regulation. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(5), 1923-1937.
- Moreira, P. S., Marques, P., Soriano-Mas, C., Magalhães, R., Sousa, N., Soares, J. M., & Morgado, P. (2017). The neural correlates of obsessive-compulsive disorder: A multimodal perspective. *Translational Psychiatry*, 7(8), e1224.
- Mostofsky, S. H., & Simmonds, D. J. (2008). Response inhibition and response selection: Two sides of the same coin. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(5), 751-761.

- Naesström, M., Blomstedt, P., & Bodlund, O. (2016). A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, 70(7), 483-491.
- Naesström, M., Blomstedt, P., Hariz, M., & Bodlund, O. (2017). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: Knowledge and concerns among psychiatrists, psychotherapists and patients. *Surgical Neurology International*, 8.
- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Oyanagi, C., Konishi, J., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2001). Dissociable mechanisms of attentional control within the human prefrontal cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 11(1), 85-92.
- Nakata, H., Sakamoto, K., Ferretti, A., Gianni Perrucci, M., Del Gratta, C., Kakigi, R., & Luca Romani, G. (2008). Somato-motor inhibitory processing in humans: An event-related functional MRI study. *NeuroImage*, 39(4), 1858-1866.
- Narayan, S. M., Esfahani, P., Blood, A. J., Sikkens, L., & Toga, A. W. (1995). Functional increases in cerebral blood volume over somatosensory cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 15(5), 754-765.
- Nelson, J. K., Reuter-Lorenz, P. A., Sylvester, C.-Y. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (2003). Dissociable neural mechanisms underlying response-based and familiarity-based conflict in working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(19), 11171-11175.
- Nestadt, G., Grados, M., & Samuels, J. F. (2010). Genetics of OCD. *The Psychiatric clinics of North America*, 33(1), 141-158.
- Neubert, F.-X., Mars, R. B., Buch, E. R., Olivier, E., & Rushworth, M. F. S. (2010). Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related white matter pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(30), 13240-13245.
- Nolte, Ch., Kohl, M., Scholz, U., Weih, M., & Villringer, A. (1998). Characterization of the Pulse Signal Over the Human Head by Near Infrared Spectroscopy. In A. G. Hudetz & D. F. Bruley (Éds.), *Oxygen Transport to Tissue XX* (p. 115-123). Springer US.
- Nourhashemi, M. (2018) Analyse multimodale du couplage neurovasculaire chez le nouveau-né. [Thesis, Université Picardie Jules Vernes, Amiens].
- Novi, S. L., Forero, E. J., Rubianes Silva, J. A. I., de Souza, N. G. S. R., Martins, G. G., Quiroga, A., Wu, S.-T., & Mesquita, R. C. (2020). Integration of Spatial Information Increases Reproducibility in Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 746.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4(1), 95-102.

- O'Doherty, J., Critchley, H., Deichmann, R., & Dolan, R. J. (2003). Dissociating Valence of Outcome from Behavioral Control in Human Orbital and Ventral Prefrontal Cortices. *The Journal of Neuroscience*, 23(21), 7931-7939.
- O'Doherty, J., & Dolan, R. (2006). The role of human orbitofrontal cortex in reward prediction and behavioral choice: Insights from neuroimaging. In D. Zald & S. Rauch (Éds.), *The Orbitofrontal Cortex*. Oxford University Press
- Obeso, I., Robles, N., Marrón, E. M., & Redolar-Ripoll, D. (2013). Dissociating the Role of the pre-SMA in Response Inhibition and Switching: A Combined Online and Offline TMS Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
- Obrig, H., Hirth, C., Junge-Hülsing, J. G., Döge, C., Wolf, T., Dirnagl, U., & Villringer, A. (1996). Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 81(3), 1174-1183.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., Thomas, F., & Villringer, A. (2000). Near-infrared spectroscopy: Does it function in functional activation studies of the adult brain? *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 35(2-3), 125-142.
- Obrig, Hellmuth, & Villringer, A. (2003). Beyond the visible Imaging the human brain with light. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23(1), 1-18.
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(13), 5951-5955.
- Okada, E., Firbank, M., & Delpy, D. T. (1995). The effect of overlying tissue on the spatial sensitivity profile of near-infrared spectroscopy. *Physics in Medicine & Biology*, 40(12), 2093.
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(4), 713-719.
- Orihuela-Espina, F., Leff, D. R., James, D. R. C., Darzi, A. W., & Yang, G. Z. (2010). Quality control and assurance in functional near infrared spectroscopy (fNIRS) experimentation. *Physics in Medicine and Biology*, 55(13), 3701-3724.
- Overskeid, G. (2000). The Slave of the Passions: Experiencing Problems and Selecting Solutions. *Review of General Psychology*, 4(3), 284-309.
- Pallanti, S., & Quercioli, L. (2006). Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(3), 400-412.

- Palminteri, S., Justo, D., Jauffret, C., Pavlicek, B., Dauta, A., Delmaire, C., Czernecki, V., Karachi, C., Capelle, L., Durr, A., & Pessiglione, M. (2012). Critical Roles for Anterior Insula and Dorsal Striatum in Punishment-Based Avoidance Learning. *Neuron*, 76(5), 998-1009.
- Parasuraman, R., et Caggiano, D. (2005). Chapter 4 - Quantifying human information processing. In D.K. McBride, & D. Schmorow (Éds.), *Neural and genetic assays of human mental workload*. Lexington Books.
- Parasuraman, R. (2011). Neuroergonomics: Brain, Cognition, and Performance at Work. *Current Directions in Psychological Science*, 20(3), 181-186.
- Paulson, O. B., Hasselbalch, S. G., Rostrup, E., Knudsen, G. M., & Pelligrino, D. (2010). Cerebral blood flow response to functional activation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30(1), 2-14.
- Pellegrino, G., Machado, A., von Ellenrieder, N., Watanabe, S., Hall, J. A., Lina, J.-M., Kobayashi, E., & Grova, C. (2016). Hemodynamic Response to Interictal Epileptiform Discharges Addressed by Personalized EEG-fNIRS Recordings. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 102.
- Pellicer, A., & Bravo, M. del C. (2011). Near-infrared spectroscopy: A methodology-focused review. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 16(1), 42-49.
- Perani, D., Garibotto, V., Gorini, A., Moresco, R. M., Henin, M., Panzacchi, A., Matarrese, M., Carpinelli, A., Bellodi, L., & Fazio, F. (2008). In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D (2) dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage*, 42(1), 306-314.
- Perrey, S. (2008). Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods (San Diego, Calif.)*, 45(4), 289-299.
- Perrey, S., Thedon, T., & Rupp, T. (2010). NIRS in ergonomics: Its application in industry for promotion of health and human performance at work. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 40(2), 185-189.
- Perrey, S. (2013). Promoting Motor Function by Exercising the Brain. *Brain Sciences*, 3(1), 101-122.
- Pfurtscheller, G., Bauernfeind, G., Wriessnegger, S. C., & Neuper, C. (2010). Focal frontal (de)oxyhemoglobin responses during simple arithmetic. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 76(3), 186-192.
- Prabhakaran, V., Smith, J. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1997). Neural substrates of fluid reasoning: An fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's Progressive Matrices Test. *Cognitive Psychology*, 33(1), 43-63.

- Prakash, N., Uhleman, F., Sheth, S. A., Bookheimer, S., Martin, N., & Toga, A. W. (2009). Current Trends in Intraoperative Optical Imaging for Functional Brain Mapping and Delineation of Lesions of Language Cortex. *NeuroImage*, 47(Suppl 2), T116-T126.
- Rasmussen, Steven A., & Eisen, J. L. (1990). Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 51(2, Suppl), 10-13.
- Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1992). The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 53 Suppl, 4-10.
- Reber, J., & Tranel, D. (2017). Sex differences in the functional lateralization of emotion and decision-making in the human brain. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 270-278.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M. A., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2005). Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 26(2), 609-618.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M. A., van Balkom, A. J. L. M., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1225-1236.
- Remijnse, P. L., Heuvel, O. A. van den, Nielen, M. M. A., Vriend, C., Hendriks, G.-J., Hoogendijk, W. J. G., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2013). Cognitive Inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Major Depression Is Associated with Distinct Neural Correlates. *PLOS ONE*, 8(4), e59600.
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: The role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56(2), 129-140.
- Rivière, J. (2011). La mémoire du corps chez le jeune enfant : L'impact des routines motrices sur le comportement de recherche manuelle d'objets cachés. *Développements*, 7, 29-36.
- Robins, L. N., Helzer, J. E., Weissman, M. M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke, J. D., & Regier, D. A. (1984). Lifetime Prevalence of Specific Psychiatric Disorders in Three Sites. *Archives of General Psychiatry*, 41(10), 949-958.
- Robinson, O. J., Frank, M. J., Sahakian, B. J., & Cools, R. (2010). Dissociable responses to punishment in distinct striatal regions during reversal learning. *NeuroImage*, 51(4), 1459-1467.
- Roche-Labarbe, N., Zaaimi, B., Berquin, P., Nehlig, A., Grebe, R., & Wallois, F. (2008). NIRS-measured oxy- and deoxyhemoglobin changes associated with EEG spike-and-wave discharges in children. *Epilepsia*, 49(11), 1871-1880.
- Rothkirch, M., Schmack, K., Schlagenhaut, F., & Sterzer, P. (2012). Implicit motivational value and salience are processed in distinct areas of orbitofrontal cortex. *NeuroImage*, 62(3), 1717-1725.

- Roy, C. S., & Sherrington, C. S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology*, 11(1-2), 85-158.17.
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., Simmons, A., Williams, S. C., Giampietro, V., Andrew, C. M., & Taylor, E. (2001). Mapping motor inhibition: Conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *NeuroImage*, 13(2), 250-261.
- Rygula, R., Walker, S. C., Clarke, H. F., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (2010). Differential Contributions of the Primate Ventrolateral Prefrontal and Orbitofrontal Cortex to Serial Reversal Learning. *The Journal of Neuroscience*, 30(43), 14552-14559.
- Sanches, M., Caetano, S., Nicoletti, M., Monkul, E. S., Chen, H. H., Hatch, J. P., Yeh, P.-H., Mullis, R. L., Keshavan, M. S., Rajowska, G., & Soares, J. C. (2009). An MRI-based approach for the measurement of the dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Psychiatry research*, 173(2), 150-154.
- Sasson, Y., Zohar, J., Chopra, M., Lustig, M., Iancu, I., & Hendler, T. (1997). Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: A world view. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58 Suppl 12, 7-10.
- Saver, J. L., & Damasio, A. R. (1991). Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia*, 29(12), 1241-1249.
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 35, 26-37.
- Saxena, S., Bota, R. G., & Brody, A. L. (2001). Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 6(2), 82-101.
- Schachar, R., Logan, G. D., Robaey, P., Chen, S., Ickowicz, A., & Barr, C. (2007). Restraint and cancellation: Multiple inhibition deficits in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(2), 229-238.
- Schlagenhauf, F., Huys, Q., Deserno, L., Rapp, M., Beck, A., Heinze, H.-J., Dolan, R., & Heinz, A. (2013). Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *NeuroImage*, 89.
- Schmidt, R., Leventhal, D. K., Mallet, N., Chen, F., & Berke, J. D. (2013). Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nature neuroscience*, 16(8), 1118-1124.
- Schoenbaum, G., Roesch, M. R., Stalnaker, T. A., & Takahashi, Y. K. (2009). A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(12), 885-892.

- Scholkmann, F., Spichtig, S., Muehleemann, T., & Wolf, M. (2010). How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation. *Physiological Measurement*, 31(5), 649-662.
- Schroeter, M. L., Zysset, S., Kruggel, F., & von Cramon, D. Y. (2003). Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 19(3), 555-564.
- Schroeter, M. L., Bücheler, M. M., Müller, K., Uludağ, K., Obrig, H., Lohmann, G., Tittgemeyer, M., Villringer, A., & von Cramon, D. Y. (2004). Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. *NeuroImage*, 21(1), 283-290.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349-2356.
- Seungduk, L., Lee, H. J., Im, C., Shin, H.-C., Koh, D., & Kim, B.-M. (2011). Simultaneous Measurement of Hemodynamic and Neuronal Activities Using Near-infrared Spectroscopy and Single-unit Recording. *Journal of the Korean Physical Society*, 58(6), 1697-1702.
- Sharp, D. J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C. F., James, S. G., Patel, M. C., & Mehta, M. A. (2010). Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(13), 6106-6111.
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224-232.
- Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Minhas, P., Pickard, J. D., & Czosnyka, M. (1995). Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy? *Stroke*, 26(12), 2285-2292.
- Sobotka, S. S., Davidson, R. J., & Senulis, J. A. (1992). Anterior brain electrical asymmetries in response to reward and punishment. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(4), 236-247.
- Sorensen, L. C., & Greisen, G. (2006). Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *Journal of Biomedical Optics*, 11(5), 054005.
- Sorensen, S., Sorensen, L. C., Riera, J., & Greisen, G. (2011). Tissue oximetry: A comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomedical Optics Express*, 2(11), 3047-3057.

- Spechler, P. A., Chaarani, B., Hudson, K. E., Potter, A., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2016). Response inhibition and addiction medicine: From use to abstinence. *Progress in Brain Research*, 223, 143-164.
- Spielberg, J. M., Miller, G. A., Warren, S. L., Engels, A. S., Crocker, L. D., Banich, M. T., Sutton, B. P., & Heller, W. (2012). A brain network instantiating approach and avoidance motivation. *Psychophysiology*, 49(9), 1200-1214.
- Stein, J. (2017). *Sensorimotor Control*. In Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier.
- Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F., Haux, D., Boden, S., & Obrig, H. (2006). Illuminating the BOLD signal: Combined fMRI-fNIRS studies. *Magnetic Resonance Imaging*, 24(4), 495-505.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Mushiaké, H. (1995). Basal Ganglia 'Loops' with the Cerebral Cortex. In M. Kimura & A. M. Graybiel (Éds.), *Functions of the Cortico-Basal Ganglia Loop* (p. 106-124). Springer Japan.
- Swann, N. C., Cai, W., Conner, C. R., Pieters, T. A., Claffey, M. P., George, J. S., Aron, A. R., & Tandon, N. (2012). Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action: Electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *NeuroImage*, 59(3), 2860-2870.
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, 9, 102.
- Szatkowska, I., Bogorodzki, P., Wolak, T., Marchewka, A., & Szeszkowski, W. (2008). The effect of motivation on working memory: An fMRI and SEM study. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90(2), 475-478.
- Tachtsidis, I., & Scholkmann, F. (2016). False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: Issues, challenges, and the way forward. *Neurophotonics*, 3(3), 031405.
- Tak, S., Yoon, S. J., Jang, J., Yoo, K., Jeong, Y., & Ye, J. C. (2011). Quantitative analysis of hemodynamic and metabolic changes in subcortical vascular dementia using simultaneous near-infrared spectroscopy and fMRI measurements. *NeuroImage*, 55(1), 176-184.
- Tanida, M., Katsuyama, M., & Sakatani, K. (2008). Effects of fragrance administration on stress-induced prefrontal cortex activity and sebum secretion in the facial skin. *Neuroscience Letters*, 432(2), 157-161.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W. M., & Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*, 76(6), 393-413.

- Tops, M., Boksem, M. A. S., Quirin, M., IJzerman, H., & Koole, S. L. (2014). Internally directed cognition and mindfulness: An integrative perspective derived from predictive and reactive control systems theory. *Frontiers in Psychology*, 5.
- Turjanmaa, V., Kalli, S., Sydänmaa, M., & Uusitalo, A. (1990). Short-term variability of systolic blood pressure and heart rate in normotensive subjects. *Clinical Physiology (Oxford, England)*, 10(4), 389-401.
- Uludağ, K., Steinbrink, J., Villringer, A., & Obrig, H. (2004). Separability and cross talk: Optimizing dual wavelength combinations for near-infrared spectroscopy of the adult head. *NeuroImage*, 22(2), 583-589.
- Vaghi, M. M., Vértes, P. E., Kitzbichler, M. G., Apergis-Schoute, A. M., van der Flier, F. E., Fineberg, N. A., Sule, A., Zaman, R., Voon, V., Kundu, P., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2017). Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biological Psychiatry*, 81(8), 708-717.
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J. L. M., van Hartskamp, J., Barkhof, F., & van Dyck, R. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 301-309.
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008a). Automatic and Controlled Response Inhibition: Associative Learning in the Go/No-Go and Stop-Signal Paradigms. *Journal of experimental psychology. General*, 137(4), 649-672.
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008b). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(11), 418-424.
- Villringer, A., & Chance, B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neurosciences*, 20(10), 435-442.
- Villringer, Arno. (2012). The intravascular susceptibility effect and the underlying physiology of fMRI. *NeuroImage*, 62(2), 995-999.
- Viswanath, B., Janardhan Reddy, Y. C., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2009). Cognitive endophenotypes in OCD: A study of unaffected siblings of probands with familial OCD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(4), 610-615.
- Waegeman, A., Declerck, C. H., Boone, C., Seurinck, R., & Parizel, P. M. (2014). Individual differences in behavioral flexibility in a probabilistic reversal learning task: An fMRI study. *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics*, 7(4), 203-218.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.

- Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30:31–56.
- Wallois, F., Mahmoudzadeh, M., Patil, A., & Grebe, R. (2012). Usefulness of simultaneous EEG–NIRS recording in language studies. *Brain and Language*, 121(2), 110-123.
- Waltz, X. (2012). Rhéologie sanguine, microcirculation, oxygénation tissulaire et hypoxémie, au repos et à l'exercice, chez les patients atteints de la drépanocytose. [Thesis, Université des Antilles et de la Guyane].
- Wassenaar, E. B., & Van den Brande, J. G. H. (2005). Reliability of near-infrared spectroscopy in people with dark skin pigmentation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 19(3), 195-199.
- Welter, M.-L., Santos, J. F. A. D., Clair, A.-H., Lau, B., Diallo, H. M., Fernandez-Vidal, S., Belaid, H., Pelissolo, A., Domenech, P., Karachi, C., & Mallet, L. (2021). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic, Accumbens, or Caudate Nuclei for Patients With Severe Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Crossover Controlled Study. *Biological Psychiatry*, 90(10), e45-e47.
- Wessel, J. R., Conner, C. R., Aron, A. R., & Tandon, N. (2013). Chronometric Electrical Stimulation of Right Inferior Frontal Cortex Increases Motor Braking. *The Journal of Neuroscience*, 33(50), 19611-19619.
- Wheeler EZ, Fellows LK. The human ventromedial frontal lobe is critical for learning from negative feedback. *Brain* 2008; 131:1323–31.
- Wiecki, T. V., & Frank, M. J. (2013). A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychological Review*, 120(2), 329-355.
- Wilcox T, Biondi M. fNIRS in the developmental sciences. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2015; 6:263–83.
- Wolf, M., Wolf, U., Toronov, V., Michalos, A., Paunescu, L. A., Choi, J. H., & Gratton, E. (2002). Different time evolution of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin concentration changes in the visual and motor cortices during functional stimulation: A near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage*, 16(3 Pt 1), 704-712.
- Xue, G., Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2008). Common neural substrates for inhibition of spoken and manual responses. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(8), 1923-1932.
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I. P., Weller, J. A., Li, X., & Bechara, A. (2009). Functional Dissociations of Risk and Reward Processing in the Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 19(5), 1019-1027.
- Xue, G., Xue, F., Droutman, V., Lu, Z.-L., Bechara, A., & Read, S. (2013). Common neural mechanisms underlying reversal learning by reward and punishment. *PloS One*, 8(12), e82169.

Yamaguchi, M., Logan, G. D., & Bissett, P. G. (2012). Stopping while going! Response inhibition does not suffer dual-task interference. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 38(1), 123-134.

Ye, J. C., Tak, S., Jang, K. E., Jung, J., & Jang, J. (2009). NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 44(2), 428-447. Zald, D. H., & Kim, S.

Zald, D. H., & Kim, S. W. (1996). Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II: Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(3), 249-261.

Zandbelt, B. B., & Vink, M. (2010). On the role of the striatum in response inhibition. *PloS One*, 5(11), e13848.

Zhang, F., & Iwaki, S. (2019). Common Neural Network for Different Functions: An Investigation of Proactive and Reactive Inhibition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13.

Travaux

Outre la dissémination scientifique, l'autre enjeu de la recherche est d'atteindre le grand public. Dans cette optique j'ai eu l'occasion d'organiser et de participer à divers événements de « vulgarisation » comme *La Semaine du Cerveau*^{4,5,6} ou *Pint of Science*^{7,8,9,10}.

J'ai pu aussi de suivre divers modules de *Médiation Scientifique* dont l'un a permis d'aboutir à la réalisation d'une planche de BD valorisée au travers diverses expositions organisées par l'UPJV notamment lors de la *Fête de la Science 2021*. L'objectif de ce module était de produire une planche explicitant nos travaux de recherches de manière ludique et accessible. Ci-après vous trouverez le travail produit :

⁴ Programme de l'édition 2017 : [lien](#)

⁵ Programme de l'édition 2018 : [lien](#)

⁶ France 3 Hauts-de-France , *La Semaine du Cerveau à Amiens* :
<https://www.youtube.com/watch?v=1O7GCPhFtFA>

⁷ Programme de l'édition 2017 : [lien](#)

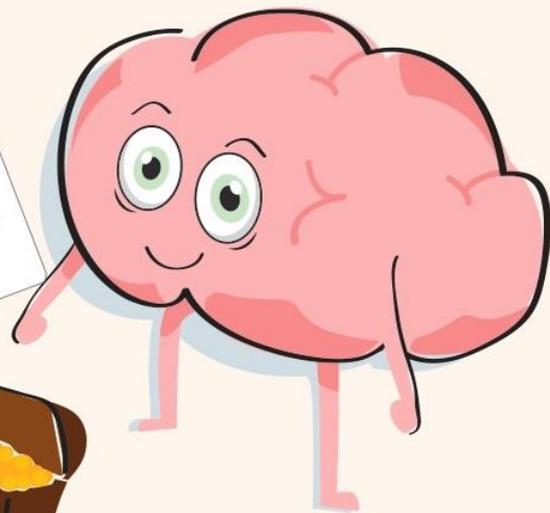
⁸ Programme de l'édition 2018 : [lien](#)

⁹ Programme de l'édition 2019 : [lien](#)

¹⁰ Pint of Science France (mai 2021) – *Mission Notre corps (Amiens)* :
https://www.youtube.com/watch?v=J4_SXMxOf1U&t=425s



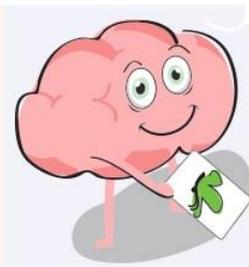
Aujourd'hui, nous allons tenter d'en apprendre plus sur le cerveau. Nous avons invité Mr Brainy à participer à un petit jeu....



Mr Brainy !
A ton avis, qui du papillon ou de l'oiseau garde le trésor ?



Allez, j'essaie. Je choisis le papillon !

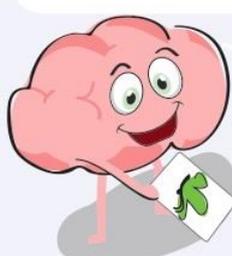


Chouette! J'ai gagné !
J'ai trouvé le trésor

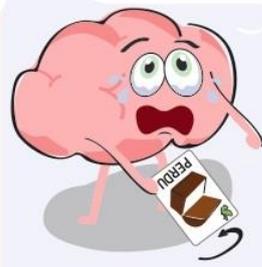


APRÈS PLUSIEURS ESSAIS...

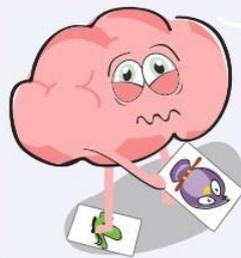
Trop facile! Depuis le début c'est le papillon qui garde toujours le trésor.



Ah non!! Cette fois, j'ai perdu. Pourquoi ?!



Et si...le trésor était derrière l'autre animal



Oui!! Il est là !

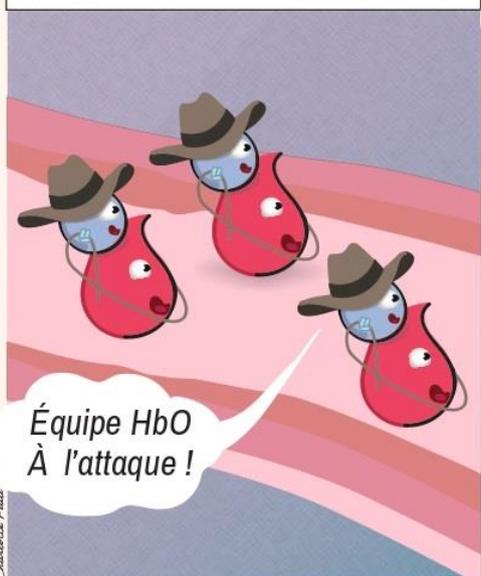


Mr Brainy, que s'est-il passé dans ton cerveau après avoir perdu ?

C'est ce qu'on appelle la «FLEXIBILITÉ», tu as été capable d'apprendre la nouvelle position du trésor, de t'adapter à ce changement



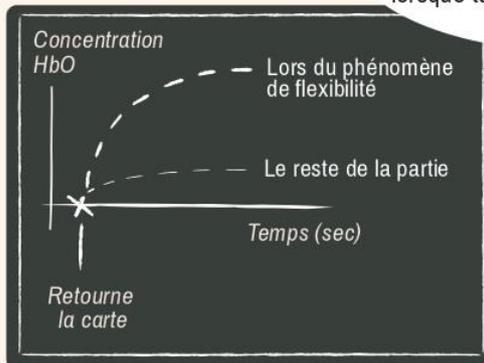
ZOOMONS AU NIVEAU D'UN VAISSEAU SANGUIN DU CERVEAU DE Mr BRAINY ...



Équipe HbO À l'attaque !

Quand on réalise une tâche ou un mouvement, on active une zone corticale précise et spécifique à l'action en cours. Cette activation se traduit par un apport supplémentaire d'hémoglobine oxygénée (HbO).

On est capable de mesurer ces concentrations en HbO et donc d'identifier la région corticale sollicitée lorsque tu as appris la nouvelle règle.



L'objectif final de mes travaux de recherche est de mieux comprendre les maladies caractérisées par un problème de FLEXIBILITÉ comme les Troubles Obsessionnels Compulsifs et comment les traitements prescrits modifient ces activations corticales, en étudiant les variations des taux HbO.

Résumé :

Tous les jours nous devons adapter notre comportement aux changements de notre environnement. Nous devons faire preuve de « flexibilité ». Malheureusement, certaines pathologies sont caractérisées par un manque de « flexibilité » et donc une difficulté à s'adapter aux changements, notamment les personnes atteintes de TOC ou de la maladie de Parkinson. Différentes thérapies se sont développées dont la stimulation cérébrale profonde (DBS) où on implante une électrode au niveau d'une zone corticale clef afin de la « stimuler » et agir sur les circuits neuronaux « endommagés » et par extension agir sur les symptômes. Cependant, avec la présence de corps étrangers métalliques, l'IRM est impraticable. Il nous est alors impossible de « visualiser » les activités corticales modifiées par la DBS. Nous proposons ici d'utiliser un autre outil d'imagerie « *la spectroscopie proche infrarouge* » (fNIRS) pour visualiser ces changements hémodynamiques corticaux (consommation d'oxygène par les vaisseaux sanguins corticaux). Pour des applications futures, nous devons donc vérifier la faisabilité de son usage lors d'une étude pilote auprès de sujets sains et à l'aide d'un prototype de recherche fNIRS innovant et portable.

Ainsi, lors d'une tâche d'apprentissage par inversion (RLT), nous avons mis en évidence l'implication de l'hémisphère gauche en condition *reward*, caractérisée par une activation précoce du cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) gauche suivi de l'activation du gyrus frontal inférieur (IFG) gauche puis en condition *punishment*, l'implication du cortex orbitofrontal (OFC) et de l'hémisphère droit (r-DLPFC et r-IFG). Ces travaux confirment l'utilisation de l'imagerie fNIRS dans les tâches d'apprentissage par inversion comme stratégie translationnelle, en particulier chez les sujets qui ne peuvent pas subir d'enregistrements IRMf. De plus, ce travail de thèse, a permis aussi de développer et d'exploiter différentes pistes d'améliorations de l'outil fNIRS utilisé : un prototype développé au sein du laboratoire en vue d'une commercialisation future.

Mots clés : neuroimagerie fonctionnelle, spectroscopie proche infrarouge (NIRS), apprentissage par inversion (RLT), couplage neurovasculaire, récompense punition, cortex frontal.

Abstract:

Every day we have to adapt our behavior according to changes in our environment. We need to be "flexible". Unfortunately, some pathologies are characterized by a lack of "flexibility" and therefore difficulty in adapting to changes, especially people with OCD or Parkinson's disease. Different therapies have developed including deep brain stimulation (DBS) where an electrode is implanted in a key cortical area to "stimulate" it and act on the "damaged" neural circuits and also by extension act on the symptoms. But with the presence of metallic foreign components, fMRI is not suitable. So we cannot "visualize" the cortical activities modified by the DBS. Here we propose to use another imaging tool "near-infrared spectroscopy" (fNIRS) to visualize these cortical hemodynamic changes (oxygen consumption by cortical blood vessels). For future applications, we must therefore verify the feasibility of its use in a pilot study with healthy subjects and using an innovative and portable fNIRS research prototype.

The results obtained during a reversal learning task (RLT) allow us to confirm the previous fMRI results and highlight feedback-specific processing during RLTs. With the involvement of the left hemisphere under the reward-guided condition, characterized by early dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activation followed by involvement of the inferior frontal gyrus (IFG) and under the punishment condition, the involvement of the orbital frontal cortex (OFC) and right hemisphere (r-DLPFC and r-IFGC). This work confirms the use of fNIRS imaging in reversal learning tasks as a translational strategy, particularly in subjects who cannot undergo fMRI recordings. In addition, this thesis allows us to develop and propose different improvements for the fNIRS tool used to commercialize it.

Keywords: functional neuroimaging, fNIRS, reversal learning, neurovascular coupling, cognitive flexibility, reward, punishment, frontal cortex.