

Détecter et corriger l'erreur : étude unitaire du cortex cingulaire antérieur chez le primate non humain

Bernard BIOULAC & Thomas MICHELET

CNRS UMR 5227 MAC Mouvement - Adaptation – Cognition

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Institut des Neurosciences de Bordeaux (IFR 8)

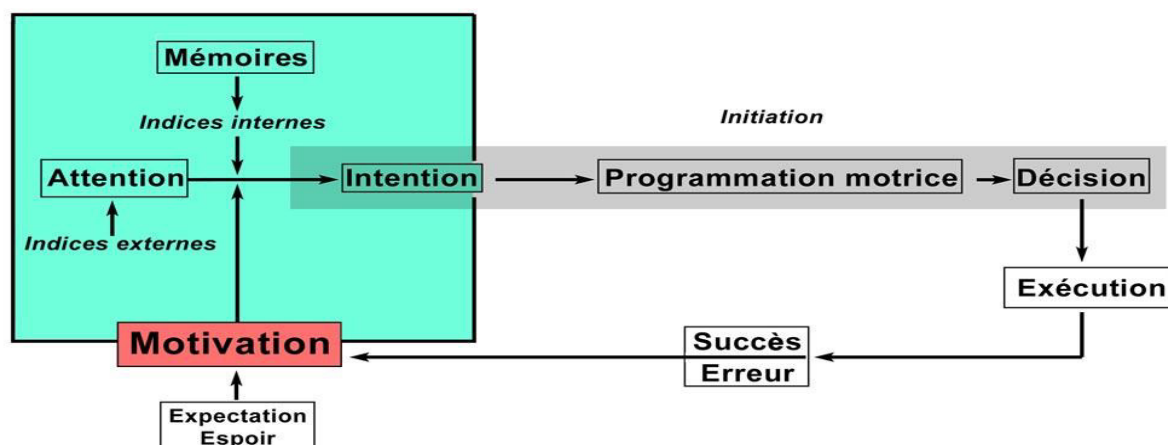
Le neuropsychologue A.R Luria parle des «plus hautes fonctions» quand il aborde la physiologie et la physiopathologie des grands territoires corticaux associatifs (1).

Ces «plus hautes fonctions» ou fonctions cognitives impliquent pour le moins : le langage, la mémoire, la perception, le schéma corporel, la planification de l'action ...

Parmi les territoires concernés, le cortex préfrontal revêt une place essentielle dans la planification de l'action. Ainsi les neurologues et les psychiatres regroupent dans «le syndrome frontal» un ensemble de signes où se mêlent troubles cognitifs mais aussi émotionnels. Peuvent s'associer : distractivité, persévération, désinhibition comportementale, indifférence* (voir de Ajuriaguerra et Hécaen (2)).

Les bases anatomo-pathologiques de ce syndrome concernent les différents secteurs du massif préfrontal : c'est-à-dire les cortex dorso-latéral (CDLPF), orbito-frontal (COF), ventro-médial (CVM) et cingulaire antérieur (CCA). Certains troubles sont plus particulièrement, mais non exclusivement, rattachés à des secteurs précis. Il en est ainsi de la distractivité pour le CDLPF (aire 46) et de la persévération pour le CCA (aires 24, 32).

Depuis une quinzaine d'années, ces territoires ont fait l'objet d'investigations électrophysiologiques grâce à l'étude de l'activité neuronale unitaire conduite chez le primate non-humain entraîné à effectuer des tâches complexes (3). Celles-ci tendent à disséquer les bases neuronales impliquées dans la planification d'une action finalisée. Chez le singe, en l'occurrence, il s'agit d'obtenir une récompense. Cette planification met en jeu une série d'opérations d'ordre cognitivo-comportemental : *attention et motivation – intention – programmation motrice – décision – exécution – détection d'erreurs – correction* (figure 1).



* On parle à propos de ce syndrome de « moria ou état moriatique » en référence au mot italien : « morio », bouffon.

Un tel enchaînement participe à l'édification d'une représentation centrale de l'action. Cette référence interne autorise la comparaison entre *ce qui est attendu* (anticipation de la récompense) et ce qui est réellement *obtenu*. De l'écart entre ces deux éléments émerge la perception d'une erreur et partant une dynamique de correction sans persévération.

Chez l'homme, le CCA joue un rôle majeur dans la détection des erreurs. A son niveau survient un potentiel lent : *l'onde négative liée à l'erreur* (*error related negativity : ERN*) ou une activation en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) lorsque le sujet répond de façon inexacte.

Dans un premier travail nous avons analysé l'activité des neurones du cortex cingulaire antérieur (CCA : CMAr : 24c) de singes accomplissant une tâche visuo-motrice avec délai. Notre observation porte sur les neurones cingulaires qui modifient leur fréquence de décharge après l'exécution du mouvement. Certains s'activent avec l'obtention de la récompense après un mouvement réussi, à l'opposé, et c'est le fait notable, d'autres expriment une forte activation pour un échec et l'absence de gratification.

Cette étude est en accord avec la théorie de la détection des erreurs de Gehring, mais elle ne prend pas en compte la gestion de conflits qui surviennent lors de la planification de l'action. Ces derniers relèvent de plusieurs sources : (1) ambiguïté dans l'information donnée, (2) erreur dans la résolution de la tâche, et partant, mouvement non soldé par la récompense attendue (échec).

Pour aborder ces questions nous avons défini un paradigme expérimental du type "*test de Stroop*" adapté au singe. Le but de l'analogue du test de Stroop (ATS) que nous avons développé était de nous affranchir de la composante verbale inhérente au test de Stroop utilisé classiquement chez l'homme. Il est donc basé sur l'association entre une forme et une couleur. En pratique, lors de la présentation d'une forme, le sujet doit choisir la couleur (parmi les différentes possibilités) lui correspondant en pointant sur un écran tactile. En manipulant la couleur des différentes formes nous obtenons trois conditions comparables à celles du Stroop classique, comme illustré par la figure ci-dessous (figure 2).

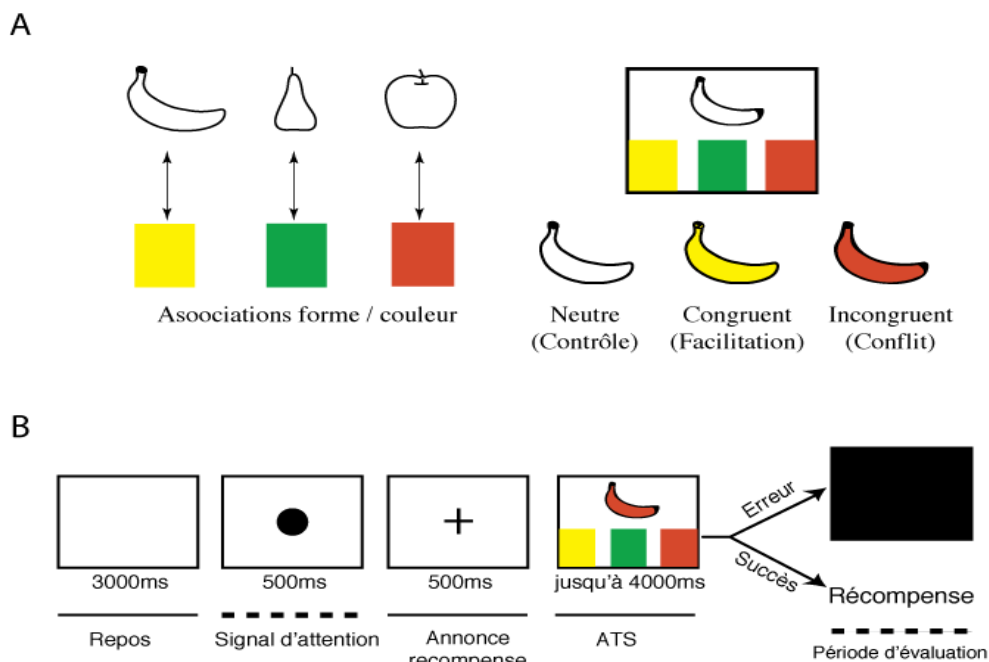


Figure 2. A) l'animal est entraîné à réaliser un appariement entre deux dimensions : forme (différents fruits) et couleur. B) Protocole expérimental complet : nous avons

également utilisé un signal de début d'essai ou **signal d'attention** représenté par un disque de couleur noire; il indique à l'animal le début de chaque nouvel essai.

ANALYSE COMPORTEMENTALE

Les résultats comportementaux obtenus chez l'homme à partir de cette tâche sont tout à fait comparables à ceux obtenus avec le test de Stroop classique. Il existe ainsi une facilitation dans la condition congruente puisque les temps de réaction sont plus courts que dans la condition contrôle. A l'inverse, les temps de réaction sont plus longs dans la condition incongruente en rapport avec la gestion du conflit cognitif. La tâche ATS représente donc bien un analogue du test de Stroop. Par ailleurs, les résultats chez le singe sont tout à fait comparables à ceux obtenus chez l'homme, avec une tendance à la facilitation et à l'interférence encore plus marquée chez le singe (figure 3).

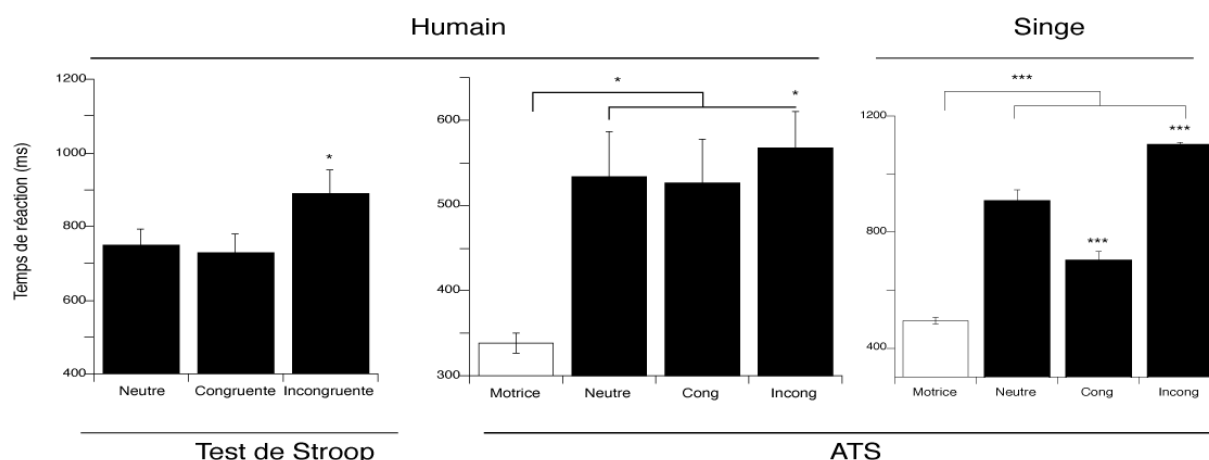


Figure 3. Temps de réaction chez l'homme et chez l'animal pour le test de Stroop et son analogue

Sur un plan comportemental, l'ATS permet également de générer un important nombre d'erreurs. Nous avons classé ces dernières en différents types:

- **Essai « immobile »** (ou erreur de type 1) quand aucun mouvement n'est réalisé après la présentation des cibles.
- **Réponse précoce** (ou erreur de type 2) quand le début du mouvement intervient avant l'apparition des cibles.
- **Réponse avortée** (ou erreur de type 3) quand le mouvement est initié correctement, mais que le pointage sur la cible n'est pas validé (pression exercée insuffisante ou absence de contact sur l'écran)
- **Erreur de choix** (ou erreur de type 4), quand la cible sélectionnée ne correspond pas à celle apprise lors de l'association.

ANALYSE NEURONALE

L'analyse de l'activité neuronale dans cette situation rend possible la dissociation de compétences fonctionnelles telles : simple détection d'erreurs, évaluation de l'action, gestion de conflits et correction du mouvement à venir.

La détection de l'erreur

Parmi les neurones enregistrés au cours de l'ATS, une majorité présente des modifications de leur activité au moment de l'évaluation de la performance (figure 4). Nous avons retrouvé des neurones répondant exclusivement à l'obtention de la récompense (type I), ou à la présentation du signal d'erreur (type II). Ces deux types de neurones sont représentés en proportions équivalentes et possèdent des fréquences de décharge comparables ; de plus, nous n'avons pas mis en évidence de spécificité topographique permettant de penser que ces neurones sont impliqués dans des voies de projections différentes. Cependant, la majorité des neurones enregistrés sont activés à la fois pour l'obtention de la récompense et lors de la présentation du signal d'erreur; *ces neurones (type III) sont impliqués dans le codage différentiel de l'erreur et du succès puisqu'ils présentent une fréquence de décharge significativement plus importante en réponse au signal d'erreur.*

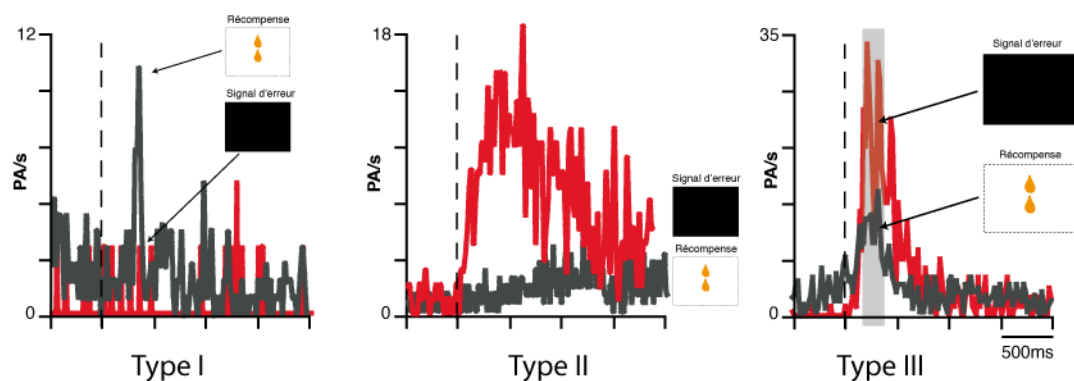


Figure 4. Les différents types de neurones codant l'évaluation des performances

L'activité de ces neurones fluctue en fonction du type d'erreur ou du contexte dans lequel la récompense est obtenue. Ainsi, la récompense délivrée en dehors du contexte de l'ATS (dans le cas des contrôles) induit une activation des neurones moins importante que lorsque l'animal reçoit la récompense à la suite d'un essai réalisé correctement (voir figure 5, droite); *les activités neuronales enregistrées ne sont donc pas liées à l'obtention de la récompense en tant que telle (reward related activity), mais plutôt au renforcement d'une action exécutée correctement (reinforcement related activity)* (4).

Nous avons notés une augmentation progressive de la fréquence de décharge des neurones pour différents types d'erreurs (voir figure 5, gauche). Cette augmentation est en relation avec *l'engagement de l'animal dans la tâche*. En effet, la réponse neuronale minimale est enregistrée pour les erreurs de type 1, alors que l'animal ne réalise aucun mouvement lors de la présentation des cibles. Il n'existe pas d'événement (en dehors du comportement de l'animal) permettant de distinguer ces erreurs des autres essais, *passés ou à venir*, pour lesquels l'animal a *effectivement* pointé sur une cible. Tout se passe donc comme si l'animal n'avait pas "*voulu*" répondre à la présentation des cibles. Il semble peu probable que l'animal attende une récompense alors qu'il n'a pas effectué la tâche pour laquelle il est habituellement renforcé. Une explication similaire peut être avancée pour rendre compte de la faible amplitude des réponses observée pour les erreurs de type 2 qui correspondent aux essais pour lesquels l'animal bouge prématurément, avant l'apparition des cibles. L'activité résiduelle néanmoins enregistrée pour ces deux types d'erreurs reflèterait plus vraisemblablement la

perte de l'opportunité d'obtenir une récompense, que la suppression d'une récompense attendue ; L'équivalent "anthropomorphique", peut-être, d'un « *j'ai laissé passer ma chance* »...

Au contraire, les erreurs de type 4 font suite à un **mouvement dirigé**; même s'il existe une erreur dans le choix de la cible, la réponse motrice est effectuée correctement. Ce type d'erreur est associé à la fréquence de décharge maximale ; le « *je me suis trompé*!! » neuronal. Enfin, transition entre les erreurs de types 1/2 et 4, les erreurs de type 3 correspondent à un mouvement réalisé au bon moment, mais non finalisé par une pression suffisante sur l'écran tactile. Deux explications pourraient rendre compte de l'activation neuronale intermédiaire entre les erreurs abordées précédemment : l'absence de retour sensoriel qui indiquerait à l'animal qu'il n'a pas touché réellement l'écran ou une possible incertitude dans le choix de la cible, se traduisant par un retrait du bras avant de l'avoir touchée.

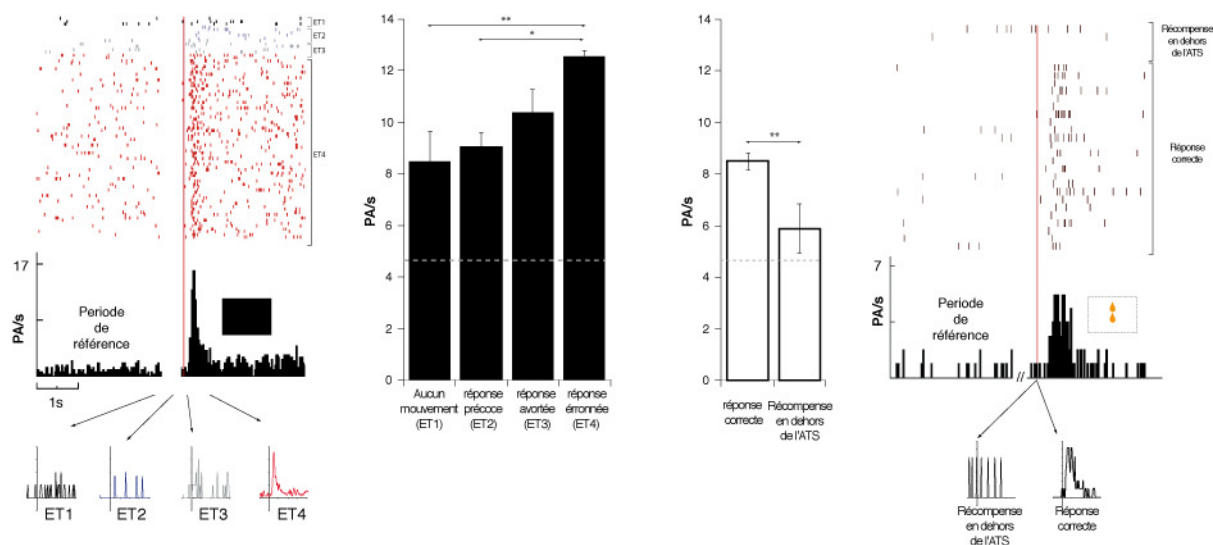


Figure 5. Modulation des neurones de type III par le degré d'engagement de l'animal dans l'ATS

L'ensemble de ces résultats doit être rapproché des travaux réalisés en EEG démontrant que l'ERN est d'autant plus ample que le sujet accorde d'importance à l'erreur effectuée (5) ; le CCA serait ainsi impliqué dans l'effort intentionnel nécessaire à l'action (*volition to action*) (6).

L'ensemble de ces observations ne confirme pas le rôle de l'aire 24c dans l'évaluation de la performance en tant que telle (7), ni dans celle des conséquences affectives ou motivationnelles de l'action (8). Parce que les activités neuronales sont toujours contingentes de l'engagement de l'animal dans la tâche, cette région semble plutôt à même de fournir **une représentation centrale de l'adéquation entre l'action et le but qui la sous-tend** (9).

La correction de l'erreur

L'évaluation des performances est à la base de l'apprentissage. Elle est la garantie d'une stratégie conservatrice après un succès, ou au contraire, de la mise en œuvre d'une adaptation

comportementale après un échec (5). Une étude, centrée sur la période d'évaluation de la performance a proposé l'implication du CCA dans les processus de correction des erreurs; elle n'a cependant pas permis d'établir de lien fonctionnel entre les deux versants du contrôle exécutif : la détection et la correction de ces erreurs (10).

Nous avons observé, durant la réponse au signal d'attention de l'ATS, une forte proportion de neurones répondant par une activation au signal de début d'essai (*warning stimulus*, voir figure 2). Ce signal, neutre d'un point de vue sémantique, jouerait un rôle d'alerte attentionnelle non spécifique, permettant de *préparer* le système au traitement des informations directement en rapport avec la tâche à effectuer (11). Or, il existe après une erreur, une potentialisation de la fréquence de décharge des neurones répondant au signal d'attention (voir figure 6). Cette augmentation de la fréquence de décharge est accompagnée, sur un plan comportemental, d'une diminution du pourcentage d'erreurs (28,7% vs 24,2% ; χ^2 , $p < 0,0001$).

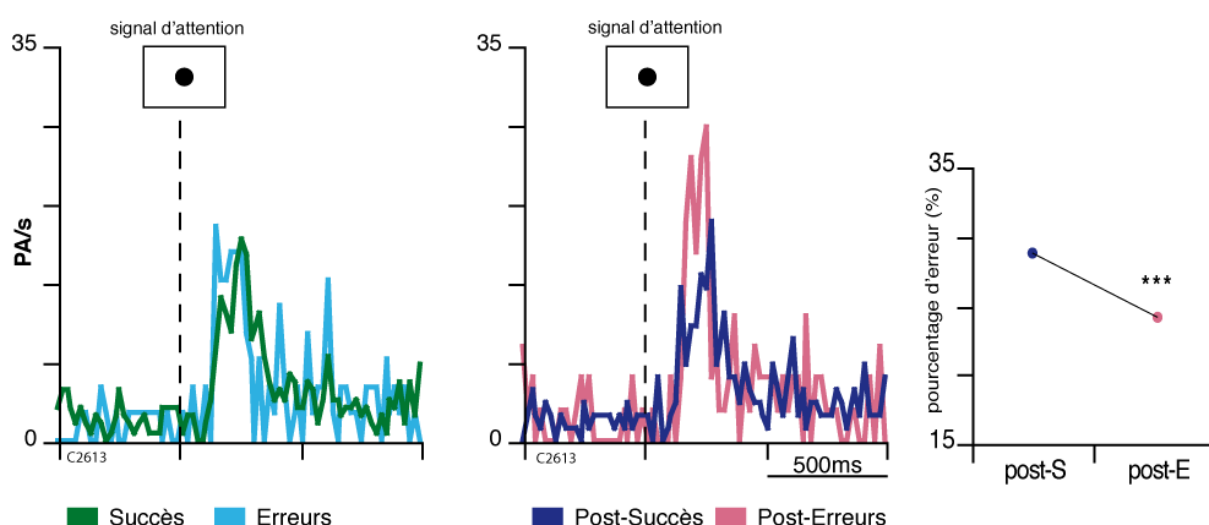


Figure 6. La fréquence de décharge pour le signal attentionnel de début d'essai est augmentée après une erreur. La probabilité de faire une erreur est alors réduite

Il est particulièrement notable que plus de 20% des neurones enregistrés ($n=79$) lors de l'ATS *partagent* cette capacité codante attentionnelle avec les propriétés d'évaluation de la performance des neurones de type III décrits précédemment. Ainsi, les essais justes caractérisés par une réponse modérée lors de l'évaluation sont suivis d'une activation « standard » lors de l'apparition du signal d'attention. Au contraire, à une forte activité lors de l'annonce d'une erreur, succède une augmentation de la réponse attentionnelle (figure 7). L'existence de cette boucle « vertueuse », se traduisant par une adaptation comportementale après la détection d'une erreur, établit au sein de l'aire 24c un lien fonctionnel entre les deux aspects fondamentaux du contrôle exécutif. Cette région serait ainsi le siège *d'un système de correction ou d'adaptation comportementale intervenant lorsque le but atteint n'est pas à la mesure de celui initialement prévu* (12).

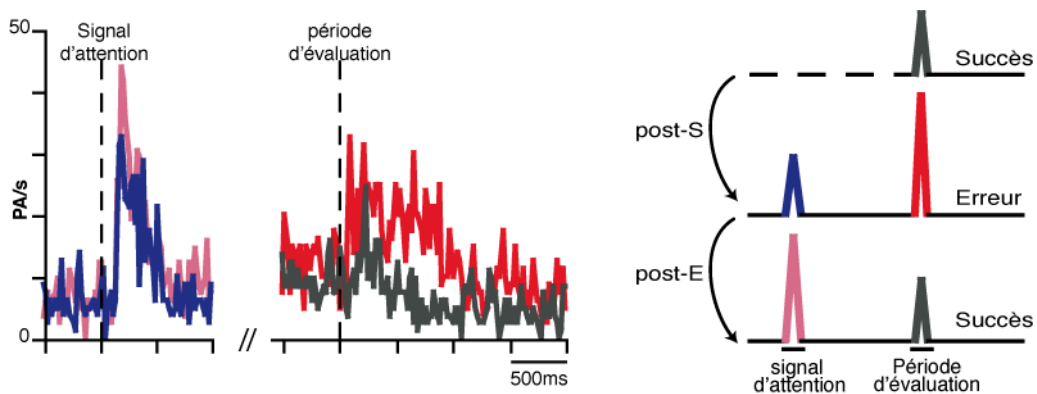


Figure 7. Neurones bimodaux impliqués dans la correction des erreurs

Il est probable qu'un tel système soit *sous la double dépendance des voies de projections dopaminergique (DA) et noradrénergique (NA)*. En effet ces systèmes neuromodulateurs, projetant l'aire 24c, interviennent à la fois dans la prédiction d'un renforcement (positif ou négatif) et dans la flexibilité comportementale.

Il est clairement établi que *les neurones DA sont activés quand un animal reçoit une récompense non prévue*. A l'inverse, *ils sont inhibés lorsqu'un renforcement positif n'intervient pas au moment prédit*. Ces neurones ont ainsi la capacité de coder de manière précise la différence entre ce qui est attendu et ce qui est obtenu (*error prediction of reward*) (13-15). Récemment, Holroyd et collaborateurs ont proposé que l'activation du CCA lors d'une erreur soit le reflet, au niveau cortical, de l'inhibition des neurones DA mésencéphaliques (16). L'inversion du sens des réponses entre le cortex et le mésencéphale s'expliquant par une action inhibitrice chronique de la dopamine, l'activation correspondant en fait à une désinhibition.

Les neurones NA du locus coeruleus sont, quant à eux, impliqués dans la régulation de la *balance entre focalisation et flexibilité attentionnelle* ; l'activité de ces neurones est corrélée positivement avec l'amélioration de la performance comportementale lors d'une tâche cognitive (17) et semble agir en augmentant le rapport signal/bruit des neurones sur lesquels ils projettent (18). Il est ainsi probable que la modulation NA des neurones de l'aire 24c soit à l'origine de la potentialisation de la réponse au signal d'attention ; cette hypothèse est d'autant plus pertinente que l'activation des neurones NA précèdent toujours celle des neurones cingulaires (19).

Quelle que soit leur origine, les réponses aux signaux d'attention et d'évaluation, sont compatibles à la fois avec la théorie de détection des erreurs et avec l'hypothèse d'un contrôle attentionnel descendant (*top-down*) (20, 21). Cependant, la phasicité d'une part, et la non spécificité d'autre part des réponses au signal d'attention rendent compte d'un mécanisme qui aurait plus à voir avec *l'éveil comportemental (arousal)* qu'avec la *focalisation attentionnelle* (11). Seule cette dernière permet de répondre aux contraintes du traitement de l'information telles qu'elles existent dans l'ATS.

Parce que les activités neuronales observées sont toujours proportionnelles à l'engagement du sujet dans la tâche, le CCA semble à même de fournir une représentation centrale de l'adéquation entre l'action et le but qui la sous-tend. Ceci garantit une adaptation très rapide à de nouvelles, ou de changeantes situations. Contrepartie à cette flexibilité, on conçoit aisément qu'une mise en jeu anormale de ce mécanisme neuronal puisse avoir des effets dramatiques. Les patients souffrant de troubles obsessionnel compulsif (TOC) relatent

souvent le sentiment que “quelque chose ne va pas” dans ce qu’ils viennent de faire, quand bien même ce n’est manifestement pas le cas (cf. le sujet vérifiant pour la énième fois si sa porte est correctement fermée) (22).

Une connaissance de plus en plus fine de la façon dont les individus perçoivent leur erreur est peut-être une des clefs de la compréhension et du traitement de ce type de pathologie psychiatrique.

Bibliographie

1. A. R. Luria, *Higher cortical functions in man*. (Basic Books, New York., 1966), pp. xvi, 513 p.
2. J. d. Ajuriaguerra, H. Hécaen, *Le cortex cérébral : étude neuro-psychopathologique*. (Masson, Paris, 1949), pp. 413 p.
3. D. Akkal, B. Bioulac, J. Audin, P. Burbaud, *Eur J Neurosci* 15, 887 (Mar, 2002).
4. M. Watanabe, in *Principles of frontal lobe function*. (Oxford University Press, Oxford, 2002), pp. 326-337.
5. W. J. Gehring, B. Goss, M. G. Coles, D. E. Meyer, E. Donchin, *Psychological Science* 4, 385 (November, 1993).
6. G. Winterer, C. M. Adams, D. W. Jones, B. Knutson, *Neuroimage* 17, 851 (Oct, 2002).
7. H. Garavan, T. J. Ross, J. Kaufman, E. A. Stein, *Neuroimage* 20, 1132 (Oct, 2003).
8. W. J. Gehring, A. R. Willoughby, *Science* 295, 2279 (Mar 22, 2002).
9. T. Michelet, B. Bioulac, D. Guehl, L. Escola, P. Burbaud, *J Neurosci* 27, 7482 (Jul 11, 2007).
10. K. R. Ridderinkhof, M. Ullsperger, E. A. Crone, S. Nieuwenhuis, *Science* 306, 443 (Oct 15, 2004).
11. T. Paus, *Prog Brain Res* 126, 65 (2000).
12. T. Michelet, B. Bioulac, D. Guehl, M. Goillandeau, P. Burbaud, *PLoS ONE* 4, e6240 (2009).
13. C. D. Fiorillo, P. N. Tobler, W. Schultz, *Science* 299, 1898 (Mar 21, 2003).
14. W. Schultz, *J Neurophysiol* 80, 1 (1998).
15. W. Schultz, A. Dickinson, *Annu Rev Neurosci* 23, 473 (2000).
16. C. B. Holroyd, M. G. Coles, *Psychol Rev* 109, 679 (Oct, 2002).
17. M. Usher, J. D. Cohen, D. Servan-Schreiber, J. Rajkowski, G. Aston-Jones, *Science* 283, 549 (1999).
18. D. Servan-Schreiber, H. Printz, J. D. Cohen, *Science* 249, 892 (Aug 24, 1990).
19. S. Bouret, S. J. Sara, *Eur J Neurosci* 20, 791 (Aug, 2004).
20. D. A. Norman, T. Shallice, in *Consciousness and self regulation*, R. J. Davidson, G. E. Schwartz, D. Shapiro, Eds. (Plenum Press, New York, 1986), pp. 1-18.
21. M. I. Posner, M. K. Rothbart, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353, 1915 (Nov 29, 1998).
22. B. Aouizerate *et al.*, *Prog Neurobiol* 72, 195 (Feb 1, 2004).