THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR des sciences fondamentales et appliquées
Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques - LNEC (Poitiers)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Biologie-santé - Bio-santé (Limoges)
Secteur de recherche : Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Présentée par :
Mejda Wahab

Modélisation des interactions bidirectionnelles entre les processus cognitifs et l'addiction chez le rat

Directeur(s) de Thèse :
Marcello Solinas

Soutenue le 27 mars 2018 devant le jury

Jury :

Président	**Philippe Faure**	Directeur de recherche CNRS, Université P.et M. Curie, Paris
Rapporteur	**Serge Ahmed**	Directeur de recherche CNRS, IMN, Université de Bordeaux
Rapporteur	**Katia Befort**	Chargée de recherche, CNRS, LNCA, Université de Strasbourg
Membre	**Marcello Solinas**	Directeur de recherche CNRS, LNEC, Université de Poitiers
Membre	**Pauline Belujon**	Maître de conférences, LNEC, Université de Poitiers

Pour citer cette thèse :
Mejda Wahab. *Modélisation des interactions bidirectionnelles entre les processus cognitifs et l'addiction chez le rat* [En ligne]. Thèse Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique. Poitiers : Université de Poitiers, 2018. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THESE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

UFR des sciences fondamentales et appliquées
Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques – LNEC (Poitiers)
(Diplôme National - Arrêté du 7 août 2006)

Ecole Doctorale : Biologie-Santé – Bio-Santé (Limoges)
Secteur de Recherche : Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Présentée par :

Mejda WAHAB

****

Modélisation des interactions bidirectionnelles entre les processus cognitifs et l'addiction chez le rat

Directeurs de Thèse : Marcello SOLINAS

Soutenue le 27 mars 2018
devant la Commission d'Examen

****

JURY

Rapporteur	**Katia BEFORT**	Chargé de recherche CNRS, Université de Stratsbourg
Rapporteur	**Serge AHMED**	Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux
Examinateur	**Pauline BELUJON**	Maître de conférences, Université de Poitiers
Examinateur	**Philippe FAURE**	Directeur de recherche CNRS, Université Pierre et Marie Curie
Examinateur	**Marcello SOLINAS**	Directeur de recherche CNRS, Université de Poitiers

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements à Madame le Docteur Katia Befort et Monsieur le Docteur Serge Ahmed d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse en tant que rapporteur. Je tiens également à remercier Madame le docteur Pauline Belujon et Monsieur le docteur Philipe Faure de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse en tant qu'examinateur.

Je remercie le Professeur Mohamed Jaber de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire dès mon stage de master 2 et de m'avoir offert l'opportunité et la chance de pouvoir réaliser une thèse au sein du LNEC.

Je tiens très sincèrement à remercier le Docteur Marcello Solinas pour ces quatre années passées à ses côtés. Je ne saurais trouver les mots pour vous exprimer tout le respect et la considération que j'ai à votre égard. Merci pour la confiance que vous m'avez accordé et pour tout le savoir que vous avez su m'inculqué. J'ai beaucoup appris à vos côtés, que ce soit d'un point de vue professionnel ou d'un point de vue personnel. Je vous remercie de m'avoir aidé à faire mes premières armes dans le domaine de la recherche, je n'aurais pu espérer un meilleur encadrant. Merci pour votre extrême disponibilité, votre implication, votre optimisme, votre écoute et surtout votre bonne humeur quotidienne. Merci pour ces échanges scientifiques qui m'ont beaucoup appris. Merci de m'avoir partagé votre expertise. Je vous remercie de m'avoir aidé à traverser les obstacles de cette thèse, de m'avoir guidé et de m'avoir encouragé à me dépasser et à repousser mes limites en me faisant comprendre que la fin d'une thèse n'avait rien d'insurmontable... Merci d'avoir si souvent été rassurant et réconfortant. Durant ces quatre années, vous n'avez cessé de me répéter qu'il était bien d'améliorer ses qualités mais qu'il était encore mieux d'améliorer ses points faibles…. Malheureusement s'il y a bien une chose sur laquelle je n'ai pas réussi à travailler et à améliorer c'est bien le respect des deadline… Mais je ne perds pas espoir… j'arriverais peut-être un jour à dépasser cela…
Au terme de ces quatre années, j'espère simplement ne pas vous avoir trop déçu sur la fin de cette thèse.

Je souhaiterais à nouveau remercier le Docteur Pauline Belujon pour ses nombreux conseils. Merci pour ton aide précieuse, ta bienveillance et ta gentillesse. Merci d'avoir financé cette 4ème année de thèse tant espérée et de m'avoir donné le temps de travailler dans un premier temps sur la fin de mes projets. Je suis enfin prête à découvrir les joies de l'éléctrophy Mini Chef !!

Je tiens également à remercier le Docteur Nathalie Thiriet. Merci pour votre gentillesse et vos conseils avisés tout particulièrement lors de mes présentations orales.

Je tiens tout particulièrement à remercier l'ensemble des membres du LNEC, chercheurs, enseignants chercheurs, ingénieurs, techniciens personnels administratif, post-doctorants et

doctorants. Merci d'avoir créé une ambiance et un cadre de travail nous permettant de nous épanouir scientifiquement mais également humainement.

Un énorme merci Virginie pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ta disponibilité et ton aide immense, tout particulièrement ces deniers mois. Je me demande bien ce que deviendrais cette équipe sans toi…Merci de t'être si bien occupé de mes ratons !! Décidément, tu es une merveilleuse nounou raton !!!

Josette, ma petite drama queen préférée ;) Merci de m'avoir fait vivre les feux de l'amour un peu tous les jours ;) Je tiens à te remercier pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ton soutien. Merci d'avoir toujours été si serviable et de nous avoir apporté autant de petits goûtés pour le 4h.

Céline, Emilie, Nissrine, Marine et Anaïs, je n'ose imaginer ce qu'aurait été cette thèse sans vous…<3 <3 Merci pour tout. Merci pour le soutien et l'aide que vous avez su m'apporté même à distance. Vous avez toujours été présentes, dans les bons, comme dans les mauvais moments. Merci pour tous ces instants partagés, tous ces fous rires et tous ses souvenirs. Vous avez chacune participées à mon épanouissement durant ces quatre années. Céline, je suis plus que ravie d'avoir partagé mes premières années de thèses à tes cotés. Merci de m'avoir inculqué « l'art » et la « subtilité » de l'auto-administration ;) Je me remémore encore nos sessions karaoké du soir avec beaucoup de nostalgie… Merci tous ces petits moments…Et surtout, merci infiniment de m'avoir légué Miguel, qui a participé à l'enrichissement de mon environnement et à mon épanouissement de tous les jours ;) Je reste persuadée que nous serons amenés, tous les 3, à partager à nouveau le même bureau un jour…. Merci pour l'ensemble de tes précieux conseils. Je te remercie de toujours avoir été présente malgré la distance. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi!

*Ma team Z…, merci mon petit **B**allout pour ta bonne humeur, ta gentillesse, ta générosité et tes si bons conseils. Merci pour ton soutien et ta présence même si le labo me semble étrangement vide sans toi,…*

*Anaïs, un énorme merci pour ton aide si précieuse sur la fin de cette thèse et pour le temps infini que tu m'as accordé!! **T**u as été ma sauveuse, mon petit génie de l'informatique. Merci infiniment. Je ne m'en serais pas sortie sans toi !!! Merci également pour tes nombreux conseils et ta joie de vivre.*

***E**milie, mon petit Rodriguez, je ne sais vraiment pas ce que j'aurais fait sans toi… Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, sur le plan personnel comme sur le plan professionnel. Merci pour ton soutien sans failles. Un énorme merci pour le temps que tu m'as consacré et l'aide que tu as su m'apporté!!! Merci pour ton humour, ta subtilité et tes idées toutes plus folles les unes que les autres ;) Merci pour ces petits dessins que tu as parsemés un peu chaque jour sur mon bureau, tu sais très bien comment me redonner le sourire ;). Le dernier que tu m'as d'ailleurs laissé est juste un petit chef d'œuvre.*

Merci les filles pour votre aide si précieuse et votre soutient et vos relectures de dernière minute!!! A défaut de vous récompenser par des petites pellets de sucres ce sera mojitos pour tout le monde !!! Yallaaaaah !

*Mes petits #KouHallah, mes petits #Brigands d'amour, Dibi, Min et Sauce <3 <3 Je ne peux pas clôturer cette thèse (ou plus ce stage de 3ème qui n'en finit plus), sans un petit mot pour vous. Merci d'avoir été présentes au quotidien malgré la distance. Vous avez participé à égayer mes journées notamment grâce à ces très nombreux fou rires solitaires au bureau (Merci Whatsapp !!!) Merci guys de m'avoir changé les idées quand j'en avais besoin. Mention spéciale à mon petit Dibi, merci d'avoir lu et relu ce manuscrit même dans des lieux improbables… J'ai adoré te mettre « da état de fatigue cognitive ». Btw, merci d'avoir rependue la rumeur selon laquelle je ne faisais que t*** des rats à longueur de journée. Merci pour cette belle réputation… (#lepiredesk*****d).*

Mes parents chéris, merci pour votre soutien sans faille. Rien de tout cela n'aurait pu être possible sans vous. Merci d'avoir su comprendre et accepter les contraintes liées à cette thèse. Merci de m'avoir toujours soutenue, supportée et encouragée. Merci, malgré la distance, de toujours avoir veillé sur moi et m'avoir redonné confiance quand mon moral était au plus bas. Merci de m'avoir appris à croire au destin, à relativiser et à tirer le positif de chaque situation.

Il m'est impossible de parler de destin sans te mentionner toi, mon chaton. Merci Thibault d'avoir été présent à mes côtés ces derniers mois. Merci de m'avoir permis de m'évader de mon quotidien. Tu as été l'épaule sur laquelle j'ai pu me reposer. Merci de toujours m'avoir encouragée et soutenue. Merci pour ton immense compréhension, ta patience et ta tolérance malgré mon caractère relativement « difficile » ;). Merci d'avoir si bien veillé sur moi. Je m'excuse de t'avoir quelque peu délaissé ces dernier temps, mais ça ne saurais changer !!

A mes parents,

Table des matières

Abréviations 7

Table des illustrations 8

INTRODUCTION 9

Chapitre 1 : L'Addiction aux drogues 10

1. Définition 10
2. L'addiction : problème de santé publique et épidémiologie 10
3. Critères de diagnostic 11
4. Le cycle de l'addiction 14
5. Mécanismes neuronaux impliqués dans l'addiction: focus sur la cocaïne et l'amphétamine 16
   - 5.1. Le circuit de la récompense 16
     - *5.1.1. Découverte du circuit* 16
     - *5.1.2. Description du circuit* 18
   - 5.2. Mécanisme d'action des drogues 19
     - *5.2.1. La Cocaïne* 19
     - *5.2.2. L'Amphétamine* 21
6. Facteurs de vulnérabilité à l'addiction 23
   - 6.1. Les facteurs génétiques 23
   - 6.2. Les facteurs environnementaux 25
   - 6.3. L'influence de la drogue 26
   - 6.4. Traits comportementaux 27
     - *6.4.1. Impulsivité et addiction* 28
     - *6.4.2. Flexibilité comportementale et addiction* 29
7. Influence de l'addiction sur les fonctions cognitives et exécutives 29
8. Interventions cognitives et conditionnement dans le traitement de l'addiction 32
   - 8.1. Thérapies Cognitivo-Comportementales 32
   - 8.2. « Cognitive Bias Modification » 33

Chapitre 2 : Les Fonctions Exécutives 34

1. Caractérisation des fonctions exécutives 34
   - 1.1. Définition 34
   - 1.2. Emergence de l'intérêt pour les fonctions exécutives 35
2. Organisation tridimensionnelle des fonctions exécutives 36
3. Composantes des fonctions exécutives 38

3.1. La mémoire de travail 38
3.1.1 Définition 38
3.1.2 Modèles d'étude de la mémoire de travail 39
3.1.1.1. Modèles humains d'étude de la mémoire de travail 39
- « Letter Memory Task » 39
- « N-back Task » 39
3.1.1.2. Modèles animaux d'étude de la mémoire de travail 40
- « Delay matching to sample » 40
- « Delayed non-matching sample » 41
3.2. Le contrôle inhibiteur 41
3.2.1 Définition 41
3.2.1.1. Inhibition motrice 41
- Le self-control 42
3.2.1.2. Inhibition cognitive 44
3.2.2 Méthodes d'étude du contrôle inhibiteur 45
3.2.2.1 Modèles humains de l'étude du contrôle inhibiteur 45
- Inhibition d'une action et mise en place d'une autre action 45
  - Test de Stroop 45
  - Test de Flanker 46
  - Simon task 47
- Inhibition d'une action 47
  - « Go-NoGo task »: 47
  - « Stop-Signal Task» : 48
3.2.2.2 Modèles animaux d'étude du contrôle inhibiteur 49
  - « Go-NoGo task »: 49
  - « Stop-Signal Task »: 49
  - « Detour-reaching Task »: 50
3.3. La Flexibilité comportementale 50
3.3.1 Définition 50
3.3.2 Méthodes d'étude de la flexibilité comportementale 51
3.3.2.1 Modèle d'étude de la flexibilité comportementale chez l'Homme 52
  - « Reversal-learning » 52
  - « Attentional Set-Shifting » 53
  - «Wisconsin Card Sorting Task (WCST) » 53

3.3.2.2 Modèles animaux d'étude de la flexibilité comportementale 54
- « Attentional Set-Shifting » 54
- « Reversal learning » 55

4. Dérégulation des fonctions exécutives et troubles neuropsychiatriques 56
5. Renforcement des fonctions exécutives par la pratique d'un entrainement 56
6. Neurobiologie du cortex frontal 58
   6.1. Le cortex cingulaire antérieur (ACC) 59
   6.2. Le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) 60
   6.3. Le cortex orbito-frontal (COF) 61

Chapitre 3 : La prise de décision 62

1. La prise de décision 62
   1.1. Concepts généraux de la prise de décision 62
   1.2. Les différentes étapes du processus de prise de décision 63
      1.2.1 Intégration et Analyse des différents états 64
      1.2.2 Sélection d'une action en fonction de sa valeur subjective 65
      1.2.3 Evaluation du résultat 65
      1.2.4 Apprentissage 65
      1.2.5 Résumé 66
   1.3. Modulation de la valeur assignée à une option 66
      1.3.1 Modulation induite par l'incertitude et le risque associé à une option 67
      1.3.2 Modulation induite par le délai associé aux conséquences d'une option 67
2. Procédures d'études de la prise de décision 68
   2.1 Etude de la prise de décision chez l'Homme 68
      2.1.1 « Iowa Gambling Task » et prise de décision en conditions d'incertitudes 69
      2.1.2 Prise de décision en condition de risque 70
      2.1.3 Prise de décision en présence de délai 71
   2.2 Etude de la prise de décision dans des modèles animaux 71

Chapitre 4 : Impulsivité de choix 74

1. L'impulsivité, une entité multidimensionnelle 74
   1.1 L'impulsivité d'action 75
   1.2 L'impulsivité de choix 75
2. Etude de l'impulsivité de choix 75
   2.1 Mesures subjectives de l'impulsivité 76
   2.2 Mesure objective de l'impulsivité de choix 78

2.2.1 Le paradigme du « delay discounting » 78
2.2.2 Procédures d'étude du « delay discounting » chez l'Homme 80
2.2.3 Procédures d'étude du « delay discounting » chez l'animal 80
2.2.3.1 Variation automatique du délai associé à la récompense retardée 81
2.2.3.2 Variation du délai associé à la récompense retardée et ajustée en fonction de l'animal 81
3. Neurobiologie de l'impulsivité de choix 83
3.1 Réseaux neuronaux impliqués dans l'impulsivité de choix 83
3.2 La dopamine comme médiateur de l'impulsivité de choix 84
4. Addiction et impulsivité de choix 86
4.1 L'influence de l'impulsivité de choix sur l'addiction 87
4.2 L'influence de l'addiction sur l'impulsivité de choix 88
Chapitre 5: « Self-Control Strength Model » et Addiction 90
1. Le "Self-Control Strength Model" 90
1.1. « Ego depletion » 91
1.1.1. Principe de l'« Ego Depletion » 91
1.1.2. « Ego Depletion » et théorie du glucose 93
1.1.3. "Ego depletion", et ressources résiduelles 94
1.2. Entrainement et renforcement du self-control 95
2. « Self-Control Strength model » et Addiction 96
2.1. Phénomène d'« Ego depletion » dans le cadre de l'addiction 97
2.2. Entraînement et renforcement du self-control dans le cadre de l'addiction 98
OBJECTIFS DE LA THESE 99
RESULTATS 101
ARTICLE 1 102
An improved self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats 102
Article 1 : Mise en place d'une procédure de type « Self-Adjusting » pour l'étude de l'impulsivité de choix chez le rat 103
ARTICLE 2 140
Exerting a cognitive effort before cocaine self-administration increases drug seeking and drug taking: evidences for self-control exhaustion effects in rats 140
Projet 2 : La pratique d'un exercice cognitif avant l'auto-administration de cocaïne augment le comportement de recherche et de prise de drogue chez le rat 141
DISCUSSION GENERALE 169
BIBLIOGRAPHIE 186

Mejda WAHAB
PhD student
DoB : 20.10.1990
Poitiers
06 24 99 71 08

LNEC INSERM U1084
Pôle Biologie Santé,Bât B36
1, rue Georges Bonnet 86022

mejda.wahab@univ-poitiers.fr

Education/Research experience

2014 – 2017	PhD in Neuroscience, supervised by Dr. M. Solinas. LNEC, INSERM U1084 University of Poitiers, France **"Effects of chronic drug use on decision making: influence of enriched environment".**
2012 - 2014	Master's degree in Health Biology option Neurobiology and Endocrinology. University of Montpellier 2. Master 2 research project: supervised by Dr. M. Solinas **"Modelisation of a new self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats"** LNEC, INSERM U1084 University of Poitiers. Master 1 research project: supervised by Pr. M. Hamon. **"Effects of connexin inhibition on the antidepressant-induced anti-hyperalgesia in neuropathic rats"** CPN-INSERM U894, Paris.
2010 - 2012	Licence's degree in Biology option Animal Physiology and Neuroscience. University of Montpellier 2.

Key skills

Personal	Strong organization, methodical, team spirit, fast learner, self-motivated,
Experimental	**Behavioral tests**: self-administration, operant and cognitive test (delay discounting, probability discounting, go/no go, set shifting, delayed match to position, stop/signal, punishment) **Surgeries**: catheterization, chronic constriction of the sciatic nerve, stereotaxic surgery, perfusion, brain extraction **Software**: Graphic State, Coulbourn, Imetronic, MedAssociates, GraphPad Prism, StatView, Excel, Graphic State, Imetronic, Office, EndNote

Publications

- **Wahab, M, Panlilio LV, Solinas M.A novel self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats. (in revision in Psychopharmacology).**
- **Wahab M, Lardeux V, Solinas M. Exerting a cognitive effort before cocaine self-administration increase drug-related behaviors. (in preparation).**

Poster presentation

- Wahab M., Solinas M. "Exerting a cognitive effort before cocaine self-administration increase drug-related behaviors". EBPS Biennial Meeting, **Heraklion**, Crete, 2017
- Wahab M., Solinas M. Exerting a cognitive effort before cocaine self-administration increase drug-related behaviors". NeuroFrance, société des Neurosciences, **Bordeaux,** 2017
- Wahab M., Solinas M. "A novel self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats". 10th FENS Forum of Neuroscience, **Copenhagen,** 2016
- Wahab M., Solinas M. "A novel self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats". 2ème journées thématique de la Société des Neurosciences, **Tours**, 2016
- Wahab M., Solinas M. "A novel self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats". ECNP Workshop for Junior Scientists, **Nice**, 2015
- Wahab M., Solinas M. "A novel self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats". 12ème colloque de la société des Neurosciences, **Montpellier**, 2015

Oral presentation

- Wahab M., Solinas M. "Cognitive efforts worsen addiction-related behavior in rats: evidence for self-control depletion". journées scientifique de la SFR Tours Poitiers, **Poitiers**, 2017

Other activities

Member of the **« Société Française des Neurosciences ».**
Contributing to the « **Semaine du Cerveau** ».
Contributing to the «**Progamme Apprentis Chercheurs MAAD**».
Supervising of trainees (Master and Licence's degrees)

Languages

French, mother tongue
English, advanced
Persian, mother tongue
German, basic

Abréviations

5HTT : 5-hydroxytryptamine transporter

ACC : Cortex Cingulaire Antérieure

APA : Association Américaine de Psychiatrie

ATV : Aire tegmentale ventrale

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

CIM : Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexe

COF : Cortex Orbito Frontal

CPF : Cortex préfrontal

CPFdl : Cortex préfrontal dorsolatéral

CPFm : Cortex préfrontal médian

DAT : Transporteur de la dopamine

DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorder

EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies)

IL : Cortex infralimbique

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

NAc : Noyau accumbens

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PrL : Cortex prélimbique

SC- : Stimulus Conditionnant Négatif

SC+ : Stimulus Conditionnant Positif

VMAT : Transporteurs vésiculaires des monoamines

WCST : Wisconsin Card Sorting Task

Table des illustrations

Figures :

Figure 1: **Le cycle de l'addiction (d'après Kreek et al., 2002)** 15
Figure 2: Schématisation simplifiée du réseau mésocorticolimbique chez le rat illustrant les principales efférences du noyau accumbens (NAc) et de l'aire tegmentale ventrale (VTA) (d'après Kauer and Malenka, 2007). 17
Figure 3 : Mode d'action de la cocaïne au sein d'une synapse dopaminergique. 21
Figure 4: Mode d'action de l'amphétamine monoaminergique. 22
Figure 5: Représentation informatique de la trajectoire potentielle de la barre de fer ayant traversée le crâne de Phineas Cage entrainant la lésion de certaines structures des lobes frontaux. 36
Figure 6: Interactions fonctionnelles entre les différentes composantes des fonctions exécutives 38
Figure 7: N-back Task. 40
Figure 9: Test de Flanker. 46
Figure 8: Test de Stroop. 46
Figure 10: Simon Task. 47
Figure 11: Go/ No-Go Task. 48
Figure 12: Stop Signal Task. 49
Figure 13: Attentional set Shifting. 55
Figure 14:Diagramme représentant les différentes étapes du processus de prise de décision impliquant une analyse coût-bénéfice. 64
Figure 15: Schématisation de la procédure d'Iowa Gambling Task. (Visser et al., 2011) 69
Figure 16: Modélisation de la prise de décision nécessitant une analyse coût-bénéfice chez l'animal. 73
Figure 17: Echelle d'Impulsivité de Barratt (BIS-11) 77
Figure 18: Schématisation du paradigme de delay discounting. 79

Tableaux :

Tableau 1: Critères de diagnostic de l'addiction selon le DSM-5 13
Tableau 2: Critère de diagnostic de l'addiction selon la CIM-10 14

INTRODUCTION

Chapitre 1 : L'Addiction aux drogues

1. Définition

Le terme addiction provient du latin *ad-dicere* pouvant se définir par « dire à », qui fait référence à la notion d'appartenance principalement dans le domaine de l'esclavage. En effet ce terme était utilisé pour attribuer un esclave à son maître, ceci mettant en évidence l'absence d'indépendance et de liberté. Ainsi au Moyen-âge, un individu était qualifié de « *addictus* » par le droit romain dès lors qu'il était endetté et se retrouvait assujetti et adonné à son créancier, contraint à renoncer à sa liberté afin de régler ses dettes en payant de sa personne (Fernandez and Sztulman, 1999). De nos jours, le terme addiction fait toujours référence à ces notions de contrainte, soumission et privation de liberté.

L'addiction aux drogues peut se définir comme une pathologie cérébrale chronique caractérisée par 1) une recherche et une prise compulsive de drogue, 2) une perte de contrôle sur la prise en dépit des conséquences négatives, ainsi que 3) l'émergence d'un état affect négatif en l'absence de drogue et 4) un fort taux de rechute pouvant persister même après une longue période d'abstinence, lorsque les symptômes de sevrage ne sont plus présents (Hyman and Malenka, 2001a; Koob and Le Moal, 1997; Koob et al., 1998; Kreek et al., 2002; Leshner, 1997a). De plus, l'une des caractéristiques majeures de cette pathologie concerne le temps que l'individu consacre à la recherche de drogue ce qui le conduit à une désocialisation plus ou moins importante.

2. L'addiction : problème de santé publique et épidémiologie

L'addiction aux drogues représente un véritable problème de santé publique. En effet, un rapport de l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (EMCDDA, www.emcdda.europa.eu) publié en 2017 révèle une constante augmentation de l'usage de

substances illicites ces dernières années avec une proportion plus élevée chez les hommes que chez les femmes. En Europe, 26.3% de la population des 15-64 ans, soit 87.7 millions de personnes, auraient expérimenté le cannabis au cours de leur vie, contre 5.2% de la population pour la cocaïne et 3.8% pour les amphétamines (EMCDDA).

En ce qui concerne la France, la cocaïne représente la seconde substance illicite la plus consommée après le cannabis. En effet, on remarque une très forte progression de la consommation de cocaïne au sein de la population des 15-64 ans avec près de 5.9% de la population française recensée comme expérimentateurs déclarés en 2017 contre 3.6% en 2010 (EMCDDA) et ce, notamment en raison d'un accès et d'une diffusion plus facile de la cocaïne, ainsi qu'à la diminution de son prix (OFDT, www.ofdt.fr). De plus, depuis ces dernières années, la consommation de cocaïne semble concerner une population issue de milieux socio-professionnels très hétérogènes (commerçants (7.2%), ouvriers (5.3%), cadres (4.9%), population active au chômage (7.6%)) (OFDT).

L'économiste Pierre Kopp révèle, dans un rapport publié en 2015, que le coût économique des addictions en France pour l'année 2010 avoisine les 120 milliards d'euros pour l'alcool, de même que pour le tabac, contre 9 milliards d'euros pour les drogues illicites (OFDT). Ce coût social très élevé prend en compte à la fois le coût des conséquences de la consommation de ces substances licites et illicites, le coût de la prévention et la prise en charge des patients ainsi que le coût du trafic illégal de ces substances (ODFT).

3. Critères de diagnostic

Le diagnostic de l'addiction se base principalement sur deux ouvrages de référence qui décrivent et classifient les troubles mentaux, nommés le DSM (Diagnotic and Statistical manual of Mental disorder) et le CIM (Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexe). Alors que le premier ouvrage est publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) le second ouvrage est publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Chacun de ces manuels recense un certain nombre de critères bien définis, relatifs à différentes pathologies, permettant un diagnostic et une caractérisation optimum de celles-ci. Tenant compte de l'évolution et des avancées de la

recherche, ces manuels ont très souvent été réadaptés. Ainsi le DSM, tout comme le CIM, ont été réédités à de nombreuses reprises, permettant de ce fait d'améliorer et de mettre à jour les critères de diagnostic. Les dernières versions en date sont le DSM-5 (5ème édition) (**Tableau 1**) et le CIM-10 (10ème édition) (**Tableau 2**) publiées respectivement en 2013 et 1992. Sont à retenir deux principales avancées dans la 5ème édition du DSM. La première concerne l'inclusion d'un nouveau critère de diagnostic de l'addiction. En effet, c'est dans cette réédition du manuel que l'on voit donc apparaître la notion de « *craving* » comme critère supplémentaire de diagnostic de l'addiction. Ce terme anglais se traduit généralement en français comme un désir irrépressible de consommation de la drogue. La seconde avancée concerne la mise en place d'un seuil minimal de critère d'inclusion nécessaire à l'établissement d'un diagnostic d'addiction. Il est donc possible, dans cette nouvelle édition, de déterminer la sévérité du trouble de l'addiction en fonction du nombre de critères de diagnostic validés par le patient sur une période de 12 mois. En effet, le DSM-5 regroupe au total 11 critères de diagnostic. La présence de 2 de ces critères permet de caractériser un patient comme souffrant de troubles lié à l'usage de substances addictives alors que le DSM-IV exigeait la validation de 3 critères. Dans cette 5ème édition, ci seuls 2 à 3 critères sont validés par le patient, on considère le trouble comme léger. Lorsque 4 à 5 critères sont validés, le trouble est considéré comme modéré. Au-delà de 6 critères, on se retrouve dans le cadre d'une forme plus sévère et plus avancée de la pathologie.

Bien que relativement similaire, on retrouve tout de même quelques distinctions entre ces critères de diagnostic présents dans le DSM-5 et le CIM-10. En effet, à l'inverse du DSM-5, la classification CIM-10 fait toujours une distinction entre l'abus et l'addiction. L'abus est, dans ce cas, considéré comme une consommation nocive d'une substance à l'origine de conséquences négatives sur l'individu, alors que l'addiction fait référence à un trouble comportemental lié à l'usage d'une substance et notamment à une perte de contrôle sur la prise de celle-ci.

L'addiction aux drogues se caractérise par un mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par **la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes**, à un moment quelconque d'une **période continue de douze mois** :

1. **Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu**
2. **Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit**
3. **Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets**
4. ***Craving* ou une envie intense de consommer le produit**
5. **Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison**
6. **Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit**
7. **Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit**
8. **Utilisation répétée du produit dans des situations ou cela peut être physiquement dangereux**
9. **L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance**
10. **Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :**
    a. **Besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré**
    b. **Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit**
11. **Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :**
    a. **Syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage du produit).**
    b. **Le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.**

Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LEGERE

Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODEREE

Présence de 6 ou plus : ADDICTION SEVERE

Tableau 1: Critères de diagnostic de l'addiction selon le DSM-5

Pour un diagnostic de certitude, **au moins trois des manifestations** suivantes doivent habituellement avoir été présentes **en même temps au cours de la dernière année** :

1. **Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive**
2. **Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)**
3. **Apparition d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage**
4. **Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré**
5. **Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets**
6. **Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives**

Tableau 2: Critère de diagnostic de l'addiction selon la CIM-10

4. Le cycle de l'addiction

L'addiction est un phénomène complexe qui se développe au cours du temps et n'affecte qu'une faible proportion des individus. En effet, l'émergence de cette pathologie est régie par différentes étapes cruciales qui constituent ce que l'on appelle communément le cycle de l'addiction (Koob and Le Moal, 1997) (figure 1). Celui-ci débute par une période de développement. Cette phase coïncide avec les premières expositions de l'individu à la drogue. S'en suit alors une période de maintien lors de laquelle l'individu va perpétuer et augmenter sa consommation de drogue donnant lieu à une transition entre une consommation sporadique et intermittente vers une consommation plus importante et plus régulière. La consommation régulière peut alors se transformer, petit à petit, en une consommation non-contrôlée aboutissant à un état pathologique qu'est l'addiction. Cette étape de consommation régulière et contrôlée se caractérise par la perception des effets renforçants positifs des drogues, induisant de ce fait une sensation de plaisir qui est sans cesse recherchée par les consommateurs (Koob and Le Moal, 2001).

Enfin ce cycle peut se poursuivre par une période d'abstinence (volontaire ou non) pouvant se caractériser, entre autres, par un état affect négatif (dysphorie, anxiété, irritabilité, anhédonie …) (syndrome de sevrage). Il arrive ensuite que 80% des individus soient sujets à une rechute, les faisant à nouveau basculer dans une phase de consommation de substances non-contrôlée, et ce, dans le but de restaurer les dérégulations induites en premier lieu par la consommation de drogues puis par le sevrage (Koob and Le Moal, 1997).

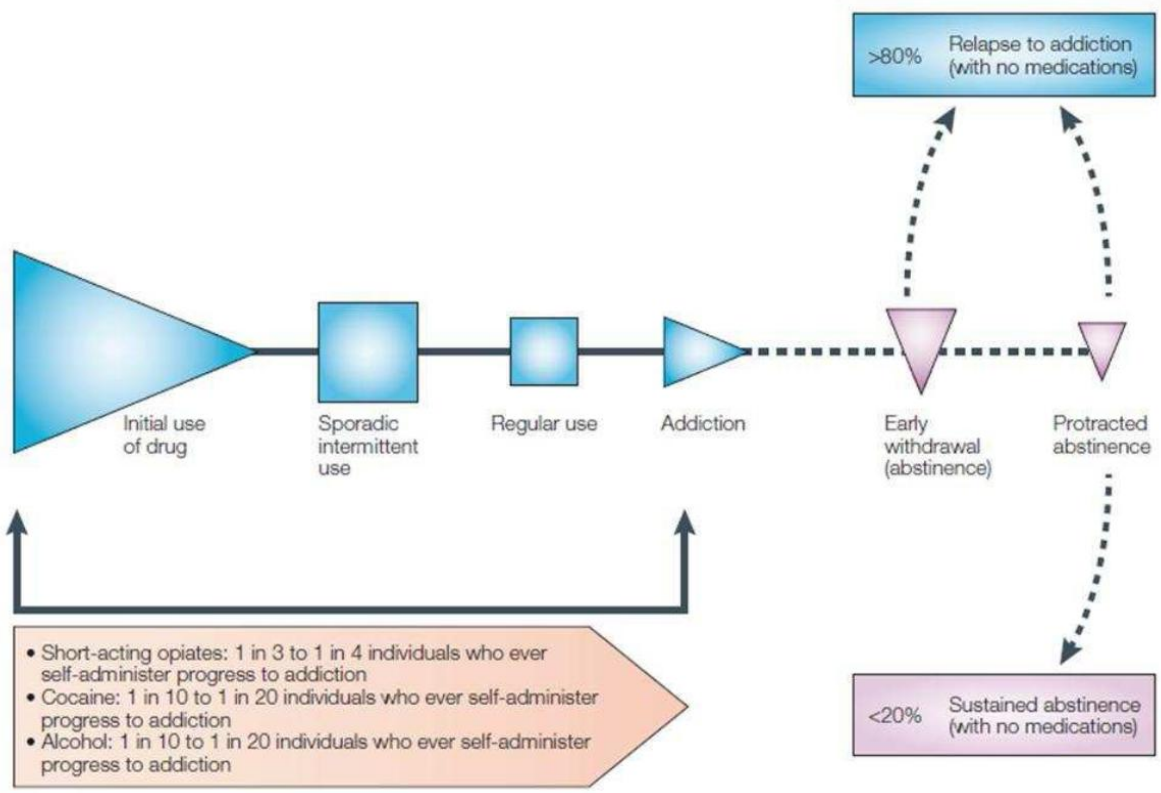


Figure 1*:* Le cycle de l'addiction (d'après Kreek et al., 2002)

5. Mécanismes neuronaux impliqués dans l'addiction: focus sur la cocaïne et l'amphétamine

5.1. Le circuit de la récompense

5.1.1. Découverte du circuit

Les substances d'abus exercent leurs effets neurobiologiques par l'intermédiaire de ce que l'on appelle communément le circuit de la récompense ou système mésocorticolimbique. La découverte de ce circuit remonte aux années 50, lorsque des chercheurs mettent en évidence le fait que les rats appuient sur un levier en vue de stimuler certaines régions cérébrales précédemment implantées par des électrodes. Les auteurs décrivent alors le comportement des animaux qui, lorsqu'ils ont le choix entre de la nourriture et une stimulation cérébrale, ne cessent de se stimuler (Olds and Milner, 1954). Ce circuit joue un rôle essentiel dans la survie des individus en attribuant, par l'intermédiaire d'une sensation de plaisir, un effet récompensant à des stimuli et des comportements naturels indispensables à la survie tels que la nourriture, l'eau, le sexe, voire encore les interactions sociales (Di Chiara et al., 1993; MacNicol, 2017). En d'autres termes, le circuit de la récompense permet de fournir la motivation nécessaire à la réalisation d'actions indispensables à la préservation de l'individu et de l'espèce.

Le maillon central du circuit de la récompense se compose de neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et dont les projections rejoignent deux systèmes distincts, à savoir, le système mésolimbique et le système mésocortical (**Figure 2**). Le système mésolimbique comprend les neurones dopaminergiques issus de l'ATV projetant en direction du noyau accumbens (NAC), de l'amygdale et de l'hippocampe. Le système mésocortical comprend, quant à lui les neurones dopaminergiques issus de l'ATV projetant en direction du cortex préfrontal (CPF) du cortex cingulaire antérieur (ACC) ainsi que du cortex orbitofrontal (COF).

Ces effets sont principalement médiés par la modulation de la transmission dopaminergique. En effet, la dopamine joue un rôle primordial dans ce système puisque la présence d'un signal associé à une récompense entraîne la libération de dopamine qui prédit donc l'arrivée d'une récompense (Schultz, 1997). De la même façon, on note une

augmentation de la transmission dopaminergique dès lors que la récompense est délivrée (Schultz, 1997). Ainsi comme l'augmentation de la transmission dopaminergique est responsable de l'émergence d'une sensation de plaisir associée à un comportement récompensant, une diminution de cette activité favorise la recherche de ce type de comportement récompensant (MacNicol, 2017; Spanagel and Weiss, 1999).

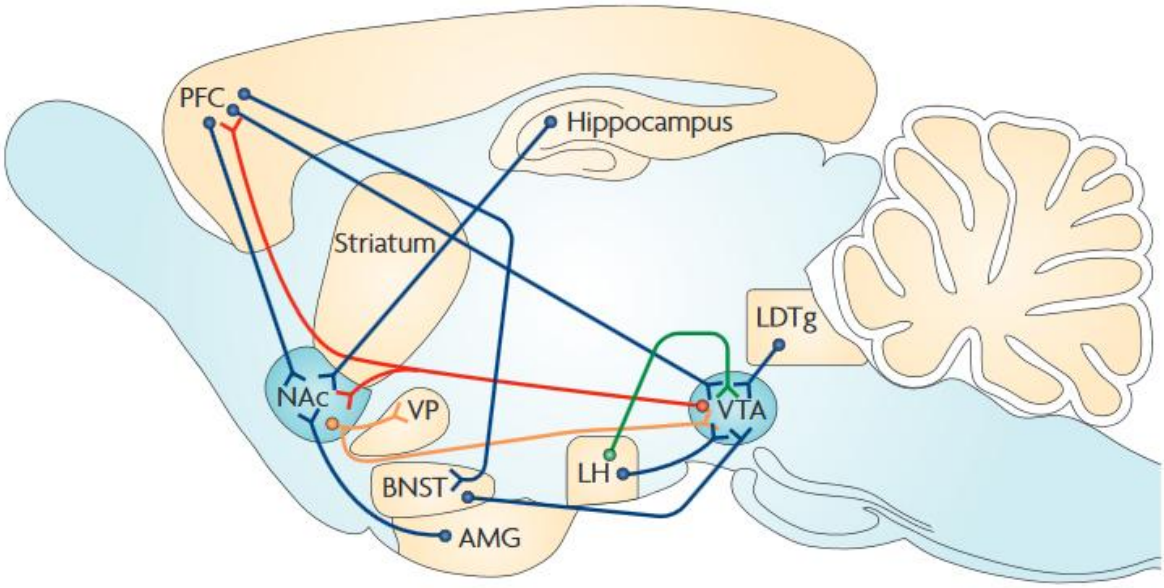


Figure 2: Schématisation simplifiée du réseau mésocorticolimbique chez le rat illustrant les principales efférences du noyau accumbens (NAc) et de l'aire tegmentale ventrale (VTA) (d'après Kauer and Malenka, 2007).

Les neurones dopaminergiques (en rouge) issus de de la VTA projettent en direction du cortex préfrontal (PFC) et du NAc et sont contrôlés par les neurones glutamatergiques excitateurs (en bleu) et les neurones GABAergiques inhibiteurs (en orange). Les neurones glutamtergiques issus du PFC, de l'amygdale (AMG), du bed nucleus of the stria terminalis (BNST), et de l'hippocampe projettent principalement en direction du NAc et de la VTA. Les neurones GABAergiques issus du NAc projettent principalement en direction de la VTA.

NAc: noyau accumbens, VTA: aire tegmentale ventrale, PFC : cortex préfrontal, AMG : amygdale, BNST : bed nucleus of the stria terminalis, LH: hypothalamus latéral, VP: pallidum ventral

5.1.2. Description du circuit

L'**ATV** se compose principalement de neurones dopaminergiques notamment régulés par des interneurones GABAergiques locaux, des projections GABAergiques en provenance du pallidum ventral et du NAc, ainsi que par les projections glutamatergiques issues du CPF (White, 1996). Les neurones dopaminergiques de l'ATV projettent vers le CPF, le NAc, l'amygdale et l'hippocampe (Beckstead et al., 1979; Hearing et al., 2012) (**Figure 2**). Grâce à ses projections dopaminergiques vers le NAc, l'ATV est à l'origine des effets récompensants des stimulations naturelles mais également des drogues d'abus (Koob and Le Moal, 1997).

Le **NAc** constitue la principale région cible de l'action neuropharmacologique des drogues qui, une fois dans l'organisme, vont moduler et notamment augmenter le taux de dopamine extracellulaire (Bradberry and Roth, 1989). Cette structure joue un rôle fondamental dans le traitement et l'intégration des informations cognitives, affectives et sensorielles permettant d'attribuer une valeur « renforçante » et « récompensante » à un stimulus (Di Chiara, 2002). Elle participe également au conditionnement en vue de faciliter les comportements de recherche de récompenses (pour revue MacNicol, 2016). En recevant des projections dopaminergiques de l'ATV, mais également des afférences glutamatergiques corticales issues du CPF et du cortex cingulaire antérieur ainsi que sous-corticales issues de l'amygdale et de l'hippocampe, le NAc se place comme le centre intégrateur des informations. Une fois l'ensemble de ces informations intégrées, il envoie en retour des projections GABAergiques inhibitrices en direction de la substance noire et de l'ATV, mais également du ventral pallidum (White, 1996) (**Figure 2**).

Dans ce réseau, l'**hippocampe** participe également à la modulation de l'activité du NAc en rendant les neurones de cette structure plus excitables, notamment grâce à une dépolarisation partielle (MacNicol, 2017). Cette structure joue un rôle essentiel dans l'apprentissage et dans la mémoire contextuelle associée aux récompenses dans le but de faciliter la répétition d'un comportement renforçant (**Figure 2**).

L'**amygdale** représente la structure limbique jouant un rôle majeur dans les processus émotionnels, et en particulier dans les processus de conditionnement et d'apprentissage en intégrant des signaux et des stimulations environnementales associés à une réponse émotionnelle, qu'elle soit récompensante ou aversive. Elle participe ainsi à l'évaluation de la

valence émotionnelle des stimuli sensoriels aussi bien dans les réponses comportementales que dans les processus d'apprentissage associatifs (Baxter and Murray, 2002). L'amygdale participe en effet à l'intégration des effets récompensants des stimuli naturels, ou non, grâce aux afférences dopaminergiques issues de l'ATV ainsi qu'aux afférences glutamatergiques corticales qu'elle reçoit ; en retour, elle régule l'activité du NAc (Alheid, 2003). Outre le NAc, l'amygdale envoie principalement ses projections dans le CPF (pour revue Benarroch, 2015) (**Figure 2**).

Le **CPF**, qui se compose des cortex prélimbique (PrL) et infralimbique (IL), de l'ACC ainsi que du COF, permet quant à lui d'intégrer les informations permettant de déterminer l'initiation ou non d'un comportement. C'est la région à l'origine de la genèse des motivations permettant entre autres de déterminer le caractère renforçant d'un stimulus tout en participant à la prise de décision (MacNicol, 2017). Le CPF reçoit des afférences dopaminergiques issues de l'ATV et projette entre autres ses efférences glutamatergiques en direction de cette même structure mais également vers le NAc et l'amygdale (Goldstein and Volkow, 2011) (**Figure 2**).

5.2. Mécanisme d'action des drogues

Le maintien de la consommation des drogues est permis grâce à leurs propriétés renforçantes. De façon générale, les drogues agissent sur le système mésocorticolimbique. Ce système est impliqué en condition physiologique, dans les processus de plaisir et de motivation en ciblant les neurones dopaminergiques issus de l'ATV. Il induit alors une augmentation de la transmission dopaminergique principalement au sein du NAc (Bradberry and Roth, 1989; Di Chiara and Imperato, 1988; Robinson and Berridge, 2003a).
Dans la suite de ce paragraphe nous allons nous intéresser principalement au mécanisme d'action de deux catégories de psychostimulants, à savoir, la cocaïne et l'amphétamine qui font l'objet des projets de recherche menés dans le cadre de cette thèse.

5.2.1. La Cocaïne

La cocaïne est un puissant psychostimulant connue pour ses propriétés euphorisantes et antifatigues (Fischman et al., 1983). Sur le plan pharmacologique, les

études développées dans les années 70 et 80 révèlent que la cocaïne agit principalement en altérant la recapture des monoamines, à savoir, la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, en se fixant sur leurs transporteurs respectifs, entraînant alors une accumulation de ces neurotransmetteurs au sein des synapses et par conséquent une augmentation de la transmission monoaminergique (Heikkila et al., 1975; [CSL STYLE ERROR: reference with no printed form.]). Ainsi, grâce à l'utilisation de la technique de microdialyse *in vivo,* il a été possible de mettre en évidence une accumulation de ces monoamines notamment au sein des synapses du système mésocorticolimbique, par la cocaïne. Et ce, notamment au sein du NAc (Di Chiara and Imperato, 1988; Reith et al., 1997), de l'ATV (Reith et al., 1997) et du CPF (Maisonneuve et al., 1990) mais également au sein du striatum dorsal (Di Chiara and Imperato, 1988).

Bien que la cocaïne agisse sur la transmission de l'ensemble des monoamines, ses effets psychomoteurs et renforçants semblent être médiés par le système dopaminergique et plus précisément par le transporteur de la dopamine (DAT) (Koob, 1992; Shimada et al., 1991; Volkow et al., 1997) (**Figure 3**). Ainsi, en se fixant sur les transporteurs présynaptiques de la dopamine, la cocaïne bloque la recapture de la dopamine et induit ainsi un excès de dopamine dans la fente synaptique à l'origine d'une augmentation de la transmission dopaminergique notamment au sein du système mésocorticolimbique (Kuhar et al., 1991; Maisonneuve and Kreek, 1994).

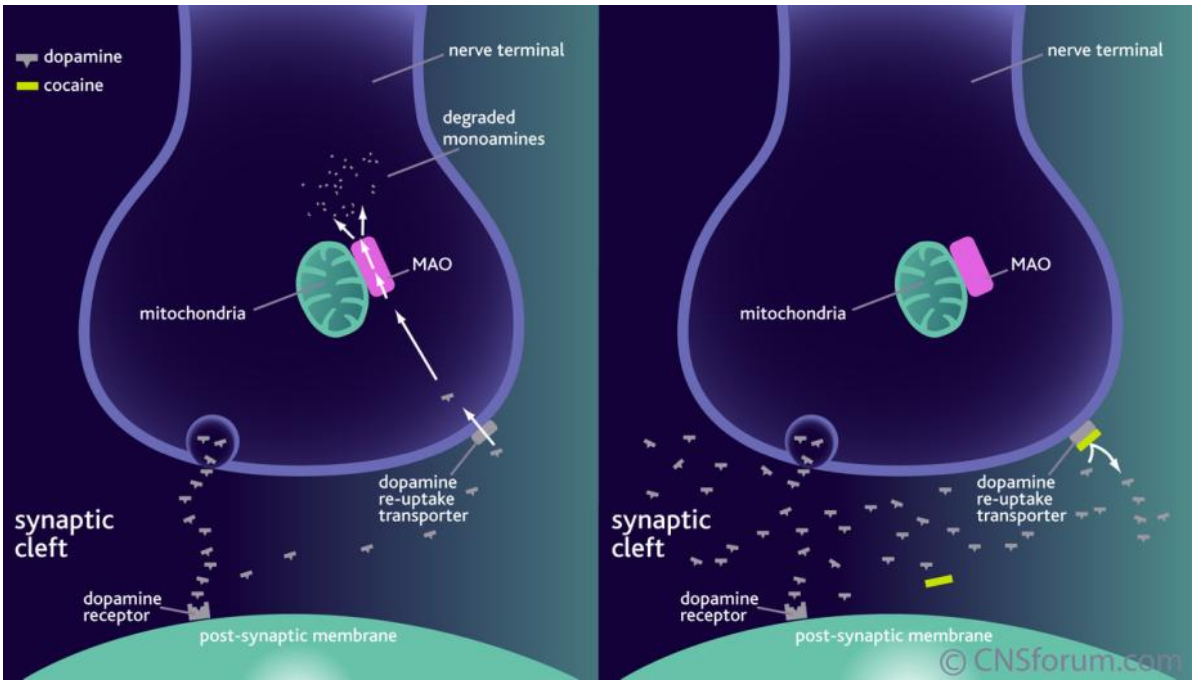


Figure 3 : Mode d'action de la cocaïne au sein d'une synapse dopaminergique.

En se fixant sur le transporteur de la dopamine, la cocaïne bloque la recapture de la dopamine et induit une augmentation de la concentration de dopamine au sein de la fente synaptique, à l'origine d'une augmentation de la transmission synaptique (www.cnsforum.com).

5.2.2. L'Amphétamine

Les amphétamines sont des psychostimulants reconnues pour leurs propriétés euphorisantes, anorexigènes et empathiques (Berman et al., 2009). De façon similaire à la cocaïne, les amphétamines augmentent la transmission monoaminergique en inhibant les transporteurs de monoamines membranaires. Ceci induit alors une augmentation de la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique (**Figure 4**). Toutefois, contrairement à la cocaïne, les amphétamines possèdent une analogie structurelle avec les monoamines leur conférant une affinité particulière avec les transporteurs monoaminergiques membranaires. Cette propriété leur permet de pénétrer dans les neurones monoaminergiques présynaptiques. Une fois dans les neurones, les amphétamines vont alors augmenter la concentration cytoplasmique de monoamines en 1) inhibant la recapture des monoamines dans les vésicules via leurs transporteurs vésiculaires (VMAT) et 2) en induisant la libération des neurotransmetteurs par les vésicules dans le cytoplasme en

inversant le fonctionnement des transporteurs vésiculaires (Cao et al., 2016; Carvalho et al., 2012; Partilla et al., 2006). L'augmentation de la concentration monoaminergique cytoplasmique induit dès lors une réversion du fonctionnement des transporteurs membranaires de sorte à entrainer la libération synaptique de ces neurotransmetteurs par cette voie (Courtney and Ray, 2014; Teixeira-Gomes et al., 2015). Outre ces propriétés, les amphétamines possèdent également la capacité de réduire la dégradation des monoamines en inhibant les monoamines oxydases augmentant alors d'autant plus la concentration de neurotransmetteurs cytoplasmiques (Mantle et al., 1976). Ainsi, par l'ensemble de ces mécanismes, les amphétamines induisent une augmentation de la transmission au sein du système mésocorticolimbique plus grande et plus prolongée que la cocaïne.

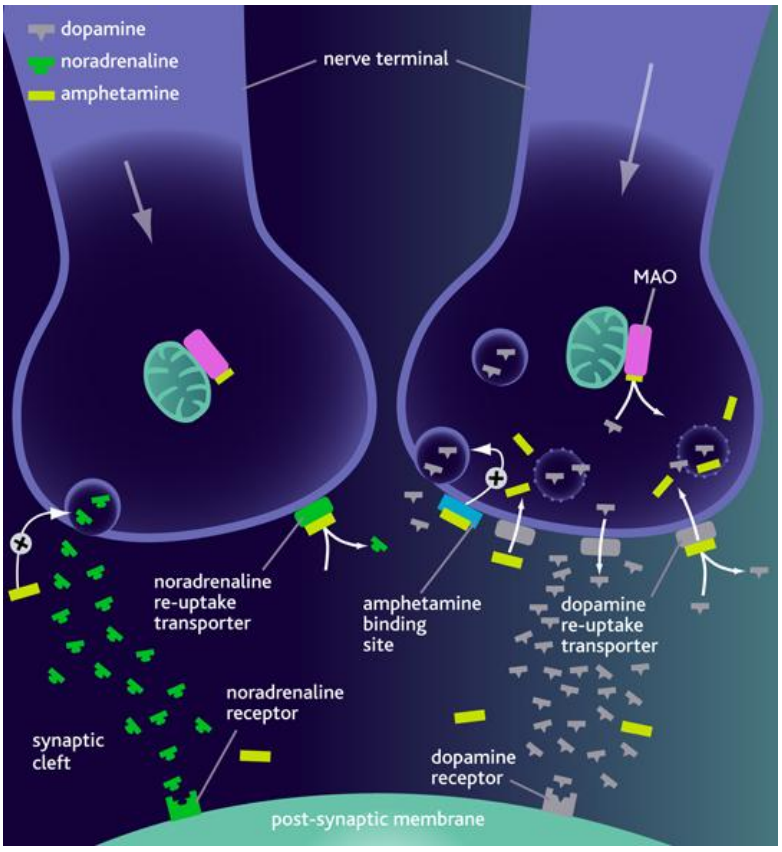


Figure 4: Mode d'action de l'amphétamine monoaminergique.

Les amphétamines induisent une augmentation de la transmission monoaminergique en 1) inhibant les transporteurs membranaires, 2) inhibant la recapture vésiculaire des monoamines et 3) en induisant la libération des neurotransmetteurs par les vésicules synaptiques (*www.cnsforum.com*).

6. Facteurs de vulnérabilité à l'addiction

Bien que la proportion des individus ayant expérimenté au moins une fois les drogues soit très élevée, seule une faible proportion de ces individus (10 à 15% pour la cocaïne), ont un risque de développer une addiction (Egervari et al., 2018; Vsevolozhskaya and Anthony, 2016). Cette vulnérabilité à l'addiction, et donc la transition entre une prise de drogue contrôlée et une prise compulsive non-contrôlée, est un phénomène complexe, propre à chaque individu et impliquant un certain nombre de facteurs (Kreek et al., 2005). Outre l'exposition à la drogue elle-même, l'environnement, le patrimoine génétique et les traits comportementaux sont considérés comme des facteurs de vulnérabilité au développement de l'addiction (Ahmed, 2018; Kreek et al., 2002; Piazza and Moal, 1996). Si l'on considère ces facteurs de manière individuelle et indépendante, chacun d'entre eux semble pouvoir influencer ce risque. Ceci peut expliquer que seul une faible proportion des expérimentateurs entrerait dans le cycle de l'addiction. Toutefois, l'existence d'une interaction complexe entre ces 4 facteurs semble favoriser ce risque.

6.1. Les facteurs génétiques

epuis de nombreuses années, les chercheurs ont tenté d'identifier des marqueurs génétiques pouvant être associés à la vulnérabilité à l'addiction, dans l'espoir d'améliorer et de faciliter le diagnostic précoce ainsi que le traitement de la maladie.

Les études épidémiologiques permettant de mettre en avant l'implication du patrimoine génétique dans la mise en place de la maladie furent réalisées auprès de jumeaux et de personnes adoptées (Heath et al., 1997; Johnson et al., 1996). Ces études ont permis d'estimer que la part génétique contribuerait à près de 30 à 60% de la vulnérabilité à l'addiction (Simon and Kreek, 2016). L'utilisation de ce type de modèle a, par exemple, permis d'une part de démontrer que le taux d'alcoolisme était plus élevé chez des jumeaux monozygotes en comparaison à des jumeaux dizygotes (Hrubec and Omenn, 1981). D'autre part, les études réalisées auprès d'enfants adoptés ont par exemple révélé que le risque de devenir alcoolique était plus important chez des enfants adoptés, issus de parents

biologiques alcooliques, en comparaison à des enfants également adoptés mais issus de parents « sains » (Cadoret et al., 1994; Goodwin, 1973).

Les avancées de la recherche ont, d'autre part, mis en évidence le rôle de gènes impliqués dans le circuit de la récompense, dans la vulnérabilité à l'addiction. Il a notamment été montré que de nombreux polymorphismes de gènes impliqués dans le système dopaminergique étaient corrélés à l'addiction à la cocaïne et à l'héroïne (Levran et al., 2014). Parmi les nombreux candidats, on retrouve par exemple un allèle (A1) du gène codant pour le récepteur dopaminergique D2. En effet, il semblerait que la présence de l'allèle A1 du récepteur D2 soit un facteur de prédisposition à l'addiction à différents types de substances telles que l'alcool, la nicotine, l'héroïne ou la cocaïne (Blum et al., 1990; Comings and Blum, 2000; Noble, 2000). Outre les données concernant les récepteurs dopaminergiques, l'utilisation de modèles animaux a également permis de mettre en évidence l'existence d'autres facteurs de prédisposition à l'addiction. Ainsi certains transporteurs de neurotransmetteurs tels que le transporteur de la sérotonine, 5HTT (5-hydroxytryptamine transporter), également appelé SERT et le transporteur de la dopamine DAT1, voire encore des facteurs neurotrophiques, tels que le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) peuvent être considérés comme de potentiels candidats impliqués dans le développement de l'addiction (Juli and Juli, 2015). Certains polymorphismes de gènes impliqués dans le système opioïde (exemple PDYN, OPRM1, OPRK1,…) pourraient également être considérés comme des facteurs de susceptibilité à l'addiction (pour revue Simon and Kreek, 2016)

Bon nombre de candidats ont pu être identifiés, toutefois, la contribution génétique au développement de l'addiction n'est non pas due à l'influence d'un seul et unique gène mais au contraire, à une interaction complexe entre ces différents gènes et autres facteurs (Juli and Juli, 2015 ; Simon and Kreek, 2016). L'identification de ce type de gènes semble néanmoins être indispensable à l'étude de l'addiction puisqu'elle pourrait permettre, à terme, un diagnostic précoce de la maladie mais également la mise en place d'une approche thérapeutique plus efficace permettant de cibler spécifiquement ces différents gènes.

6.2. Les facteurs environnementaux

Outre les facteurs génétiques, l'environnement influence fortement la mise en place d'un comportement addictif. Parmi ces facteurs environnementaux on retrouve, entre autres, les expériences de vie, le niveau socio-économique, les relations sociales, les conditions de vie familiales, ou bien l'éducation (Solinas et al., 2010a). Ainsi, l'ensemble des expériences environnementales auxquelles les individus vont être exposés aura de fortes répercussions sur leur développement futur.

De manière plus précise, certains de ces facteurs peuvent être considérés comme négatifs (mauvaises relations sociales et familiales, faible niveau d'études, isolement, stress, …) et rendre les individus plus sensibles aux effets récompensants des drogues (Fatehi et al., 2016; Goeders, 2002; McEwen, 2000, 2007; Sinha, 2001). Dans les modèles animaux, l'environnement négatif est très souvent modélisé par une exposition à un stress, ce qui donne lieu à une augmentation de la vulnérabilité à l'addiction (pour revue Solinas et al., 2010). Ainsi, l'exposition à un stress aigu, sous la forme d'un choc électrique, facilite l'acquisition du comportement d'auto-administration de drogues et notamment de cocaïne (Goeders and Guerin, 1994; Ramsey and Van Ree, 1993). De même, l'exposition à un stress pré-natal (contentions de rates lors de la fin de leur gestation) accroit la sensibilité aux drogues puisqu'elle augmente le risque de développer une addiction à l'âge adulte (Deminière et al., 1992). D'autre part, Baarendse et ses collaborateurs ont démontré que l'isolement social des rats adolescents amplifiait le comportement d'auto-administration de cocaïne à l'âge adulte (Baarendse et al., 2014).

A l'inverse, certains facteurs environnementaux considérés comme étant positifs (bonnes relations sociales et familiales, niveau d'études élevé, bon statut socio-économique, pratique d'activités, …) se révèlent avoir un rôle protecteur contre le développement de l'addiction (Jessor and Jessor, 1980; Solinas et al., 2010a). La modélisation de ce type d'expériences de vie positives au sein des modèles animaux est très souvent représentée par l'exposition à ce que l'on appelle un « environnement enrichi ». En pratique, les animaux sont hébergés en collectivité dans des cages plus spacieuses que des cages d'hébergement standard, qui sont munies, entre autres, d'une roue d'activité et de jouets de formes et couleurs différentes changés régulièrement. Ceci, dans le but de leur délivrer différentes stimulations, telles que des stimulations sociales, visuelles, motrices et cognitives

(Nithianantharajah and Hannan, 2006; Rosenzweig et al., 1978; Solinas et al., 2008). Les effets protecteurs (aussi bien en clinique qu'en préclinique) attribués à l'environnement enrichi semblent être le résultat d'une interaction complexe entre chacune des stimulations induites par cet environnement.

Bien que les mécanismes d'action précis de l'environnement enrichi soient encore méconnus, des études ont permis de mettre en évidence les bénéfices d'une telle exposition sur les propriétés cérébrales. Ainsi, l'exposition à un environnement enrichi permettrait entre autres, d'augmenter la taille du cerveau, la densité neuronale, le nombre d'épines dendritiques et les réseaux synaptiques (Rosenzweig and Bennett, 1996; Will et al., 2004). Grâce à l'ensemble de ces effets, l'exposition à un environnement enrichi s'est révélé avoir un effet protecteur vis-à-vis de nombreuses maladies telle que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et l'addiction (Laviola et al., 2008; Nithianantharajah and Hannan, 2006). En effet, des études révèlent que l'hébergement de rats dans un environnement enrichi aurait des effets préventifs et curatifs sur l'addiction aux drogues (Bardo et al., 2001; Gipson et al., 2011; Solinas et al., 2010a), en réduisant notamment le risque de rechute (Chauvet et al., 2009, 2012; Green et al., 2010; Stairs et al., 2006).

6.3. L'influence de la drogue

Comme mentionné précédemment, une unique exposition aux drogues ne constitue pas l'élément déclencheur de la mise en place de l'addiction. C'est au contraire une exposition répétée et l'augmentation de la consommation qui seraient à l'origine de la transition entre une prise récréationnelle vers une prise chronique constituant l'élément clé de la mise en place de l'addiction aux drogues. L'utilisation de modèles animaux a permis de mettre en évidence une augmentation de consommation de cocaïne induite par un accès prolongé et répété à la drogue. C'est ce que l'on appelle le phénomène d'escalade (Ahmed and Koob, 1998). Cette prise répétée de drogue est à l'origine d'un processus de tolérance donnant lieu à une perte de contrôle sur la prise (Robinson and Berridge, 2003b). L'augmentation de la consommation n'est pas sans conséquence puisqu'elle induit des neuro-adaptations persistantes, sur le plan moléculaire et cellulaire, au sein de nombreuses structures

cérébrales telles que l'ATV, le NAc, le striatum dorsal, ou le CPF (Everitt and Wolf, 2002; Hyman and Malenka, 2001b; Leshner, 1997b; Robinson and Berridge, 2003b).

La mise en place de ces neuro-adaptations va donc, dans un premier temps, augmenter la vulnérabilité des individus aux drogues et biaiser le comportement et les décisions des individus de sorte à augmenter leur consommation et faciliter la transition vers l'addiction (Bechara, 2005; Bickel et al., 2016; Stalnaker et al., 2009; Verdejo-Garcia et al., 2018; de Wit, 2009). Ces modulations cérébrales persistantes vont, dans un second temps, participer à l'entretien et au maintien de la consommation de drogues même après une période de sevrage, à l'origine, dans de nombreux cas, d'une rechute.

6.4. Traits comportementaux

L'étape initiale d'entrée dans le cycle de l'addiction aux drogues reste, sans conteste, la décision prise par les individus de consommer la drogue pour la première fois (Ahmed, 2018). Ainsi, si l'on considère que chaque individu est libre de faire ses propres choix tout en ayant conscience des risques liés à la consommation de substances illicites, mais également de sa potentielle vulnérabilité face aux drogues, chaque individu est en mesure de choisir, ou non, de consommer de la drogue et donc de se protéger contre une éventuelle addiction (Ahmed, 2018). Malgré les tentations extérieures (pressions sociales, facilité de l'accès aux drogues, …) la décision d'expérimenter, ou non, pour la première fois une drogue reste subjective, et dépend de la volonté de l'individu lui-même (Vohs and Baumeister, 2009). En ce sens, l'addiction peut être considérée comme une pathologie du choix détournant les capacités de prise de décision des individus vers une recherche et une prise compulsive de drogues en dépit des conséquences négatives (Hyman, 2007; Montague et al., 2004; Redish et al., 2008; Schultz, 2011). De plus, comme mentionné précédemment, la prise de drogues va induire une multitude de modulations cérébrales persistantes pouvant altérer le jugement et les processus de prise de décision qui, à terme, peuvent orienter le choix en faveur d'une consommation plus régulière (Hyman and Malenka, 2001b; Leshner, 1997b). En ce sens, cette prise de décision constitue un facteur de vulnérabilité à l'addiction (Verdejo-Garcia et al., 2018).

De nombreuses études relatent l'existence de déficits de prise de décision chez des sujets atteints de troubles de l'addiction (Bechara, 2005; Bickel et al., 2016; Verdejo-Garcia et al., 2018; de Wit, 2009). Toutefois, il est extrêmement difficile de déterminer la contribution d'une quelconque altération d'une fonction cognitive dans la vulnérabilité à l'addiction chez l'Homme, c'est pourquoi l'utilisation de modèles animaux est essentielle dans ce type d'approche (Grant and Chamberlain, 2014). Ces modèles ont ainsi permis de démontrer le caractère prédictif de certaines fonctions cognitives telles que la prise de décision (impulsivité, prise de risque, …) voire encore la flexibilité comportementale sur la sensibilité aux drogues et la vulnérabilité à l'addiction (Dalley et al., 2007; Istin et al., 2017; Mitchell et al., 2014; Perry et al., 2008a). Dans la suite de ce paragraphe nous avons choisi de nous intéresser principalement à l'impulsivité et à la flexibilité comportementale qui sont au centre de mon travail de thèse.

6.4.1. Impulsivité et addiction

L'impulsivité, ainsi que la relation avec l'addiction sera plus amplement décrite dans la suite de ce manuscrit, toutefois, nous pouvons d'ores et déjà mentionner que ce trait de comportement peut se définir comme une prédisposition aux réactions rapides et non planifiées sans tenir compte des potentielles futures conséquences négatives (Evenden, 1999; Moeller et al., 2001; Potenza and de Wit, 2010; Winstanley, 2011). Au vue de cette définition, un trait de caractère impulsif semble contraindre les individus à consommer de la drogue malgré une connaissance des risques encourus et ce, dans le but de percevoir les effets euphorisants immédiats de la drogue.

Les données précliniques ont permis de valider cette hypothèse et mettre en évidence l'existence d'une corrélation positive entre le niveau d'impulsivité et les comportements addictifs (Pattij and De Vries, 2013). Ainsi, que ce soit pour la cocaïne (Anker et al., 2009a, 2009b; Broos et al., 2012; Perry et al., 2005, 2008a), la nicotine (Diergaarde et al., 2008, 2012), ou l'héroïne (Schippers et al., 2012), ces études montrent que le caractère impulsif des animaux prédit le comportement de prise de drogue (acquisition, maintenance et escalade de la prise de drogue, rechute) (Ahmed, 2018).

6.4.2. Flexibilité comportementale et addiction

La flexibilité comportementale sera également plus amplement décrite dans la suite de ce manuscrit. Brièvement, la flexibilité comportementale reflète la capacité à s'adapter aux modifications environnementales et à la mise en place de stratégies alternatives. Dans le cadre de l'addiction, la flexibilité comportementale semble être impliquée dans la transition d'une consommation occasionnelle vers une consommation compulsive. En effet, comme mentionné précédemment, l'addiction peut se caractériser par une étape charnière où les puissants effets euphorisants de la drogue sont contrecarrés par les conséquences de cette consommation (Koob and Volkow, 2010). Alors que les individus flexibles sont supposés arrêter leur consommation de drogues dès que les effets négatifs liés à l'usage de substances deviennent plus importants que les effets positifs, les individus inflexibles quant à eux ne sembleraient pas pouvoir prendre en compte cette information et adapter leur comportement. C'est ainsi que des études précliniques ont permis de démontrer l'existence d'une résistance à la consommation excessive de méthamphétamines chez des rats caractérisés comme étant flexibles, en comparaison à des animaux moins flexibles (Istin et al., 2017).

7. Influence de l'addiction sur les fonctions cognitives et exécutives

Comme mentionné précédemment, la consommation chronique de drogues va induire aussi bien chez l'Homme que chez l'animal des neuro-adaptations durables notamment au niveau des structures frontales, limbiques et striatales (Baler and Volkow, 2006; Goldstein and Volkow, 2002; Jentsch and Taylor, 1999; Nicolas et al., 2017; Sjoerds et al., 2014) impliquées dans la plupart des fonctions exécutives. Ces modulations semblent soit exacerber, soit être à l'origine de l'ensemble des déficits cognitifs observés (Albein-Urios et al., 2012; Vonmoos et al., 2014). Elles semblent également contribuer à l'augmentation de la valeur subjective des drogues, biaisant ainsi la prise de décision dans le but d'entretenir cette consommation de drogues (Verdejo-Garcia et al., 2018). L'addiction aux drogues étant très souvent associée à un ensemble de processus cognitifs (Stalnaker et al., 2009; Verdejo-García and Bechara, 2009; Winstanley et al., 2010a), un déficit global a ainsi pu être mis en

évidence chez des consommateurs d'alcool, de méthamphétamine et d'opiacés (Baldacchino et al., 2012; Dean et al., 2013; Stavro et al., 2013) mais également de cocaïne (Spronk et al., 2013). Les études révèlent en effet que la consommation à long terme de cocaïne altère, entre autres, la capacité d'inhibition (Fernández-Serrano et al., 2012; Verdejo-García et al., 2007), la mémoire de travail (van der Plas et al., 2009; Verdejo-García et al., 2006), la flexibilité comportementale (Colzato et al., 2009; van der Plas et al., 2009; Woicik et al., 2011), la prise de décision (Winstanley et al., 2010b) et l'impulsivité (de Wit, 2009). Ces déficits semblent être corrélés avec la sévérité et la fréquence de consommation (Bechara et al., 2001; Monterosso et al., 2001; Whitlow et al., 2004).

L'altération de la prise de décision chez les personnes addictes (alcool, cannabis, cocaïne, opioïdes, MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine), méthamphétamine se traduit très souvent par des comportements plus risqués et désavantageux (Bechara, 2005; Bechara and Damasio, 2002; Bechara et al., 2001; Bickel et al., 2016; Biernacki et al., 2016; Grant et al., 2000; Petry et al., 1998; de Wit, 2009) induisant ainsi une difficulté à prendre en considération les conséquences de leurs actions en vue d'orienter et guider leurs comportements futurs (Bechara et al., 2001; Grant et al., 2000; Hanson et al., 2008; Quednow et al., 2007; Verdejo-García et al., 2007; Whitlow et al., 2004). De tels déficits peuvent dus à une diminution de la sensibilité (voire un désintérêt) pour les conséquences futures, soit une sensibilité accrue pour les récompenses immédiates (Bechara and Damasio, 2002).

Les études précliniques démontrent également une augmentation de l'impulsivité persistante (pouvant néanmoins être réversée après une période d'abstinence, en fonction de la durée d'exposition et de la quantité de drogue consommée) suite à la consommation ou à l'exposition à différents types de psychostimulants comme la cocaïne (Anker et al., 2009a; Dandy and Gatch, 2009; Hernandez et al., 2014; Mendez et al., 2010; Mitchell et al., 2014; Roesch et al., 2007), la nicotine (Anderson and Diller, 2010; Kayir et al., 2014; Kolokotroni et al., 2014), ou les amphétamines (Gipson and Bardo, 2009; Stanis et al., 2008). De la même façon, une exposition prolongée à la cocaïne et aux amphétamines, altère la flexibilité comportementale aussi bien chez l'Homme que chez l'animal (Calu et al., 2007; Ersche et al., 2008; Jentsch et al., 2002; Kosheleff et al., 2012; McCracken and Grace, 2013; O'Malley et al., 1992; Schoenbaum et al., 2004).

L'altération de l'ensemble de ces fonctions semble impacter sur les différentes étapes du cycle de l'addiction (Domínguez-Salas et al., 2016). Ainsi la transition d'un comportement flexible vers un comportement inflexible et automatique (Lucantonio et al., 2015) semble par exemple faciliter la transition d'une consommation de drogues contrôlée vers une consommation compulsive et inadaptée mais semble également constituer un facteur favorisant le risque de rechute (Kalivas and Volkow, 2005; Lucantonio et al., 2012; Volkow and Fowler, 2000). De tels déficits affectent donc le quotidien de ces individus dépendants et contribuent à entretenir ce comportement de prise de drogue puisqu'ils limitent l'efficacité des traitements et entravent le maintien de l'abstinence tout en augmentant le risque de rechute (Domínguez-Salas et al., 2016; Goldstein and Volkow, 2002; Stevens et al., 2014). En effet, un dysfonctionnement exécutif pourrait interférer avec la capacité d'assimiler et de participer activement à la prise en charge thérapeutique (pour revue: Bickel et al., 2012; Verdejo-García et al., 2004). Une altération de la prise de décision, de la capacité d'inhibition, de la mémoire de travail, voire même de la flexibilité comportementale pourrait entraîner l'apparition de frustration et d'impatience vis-à-vis de la prise en charge thérapeutique, réduisant ainsi la possibilité de mettre en place un nouveau mode de vie plus adapté et donc diminuant les chances de réussite (Bickel et al., 2012).

L'ensemble de ces résultats révèle donc le rôle crucial des fonctions cognitives et notamment des fonctions exécutives dans les phénomènes d'addiction, rendant compte d'une modification des processus cognitifs à la suite de modulations neuronales pouvant être soit innées, soit induites par une consommation abusive de drogues. Ces neuro-modulations altèrent donc les capacités de jugement et semblent ainsi biaiser la balance décisionnelle en faveur de la consommation de drogues. L'étude des modifications cognitives induites par la consommation permettrait à terme d'aider à 1) identifier des biomarqueurs pouvant prédire le risque de développer une addiction ainsi que le risque de rechute et 2) améliorer les traitements et la prise en charge de cette pathologie (Spronk et al., 2013).

8. Interventions cognitives et conditionnement dans le traitement de l'addiction

Bien que l'intérêt pour l'utilisation de procédures visant à renforcer certaines des fonctions exécutives dans le but de faciliter l'abstinence semble s'être accru ces dernières années, ces approches restent néanmoins encore à un stade précoce. Toutefois, depuis le siècle dernier, ces approches thérapeutiques allient de plus en plus les aspects comportementaux et les aspects cognitifs, afin de mieux prendre en charge l'addiction.

8.1. Thérapies Cognitivo-Comportementales

Ces dernières années des thérapies cognitivo-comportementales ont été mise en place dans le but de faciliter le traitement et la prise en charge de l'addiction. En effet, l'addiction est considérée comme une pathologie cérébrale associée à des comportements inadaptés pouvant être induits par un dysfonctionnement des fonctions cognitives. Bien que basées sur une approche cognitive, ces thérapies sont une approche différente du renforcement et de l'entraînement des fonctions exécutives, visant, dans le cadre de l'addiction à réduire le désir de consommation et apprendre à mieux gérer la tentation de consommer par le biais d'un entraînement cognitif. Ce type d'approche vise donc à déconditionner certaines des associations mises en place entre les pensées, les émotions et les comportements de façon à les réorganiser et mettre en place de nouvelles façons de penser et d'agir vis-à-vis des substances d'abus et ce par la pratique d'un entrainement spécifique (Carroll et al., 1998). Grâce à l'ensemble de ces approches, les thérapies cognitivo-comportementales sont reconnues comme pouvant réduire et atténuer la sensation de *craving*, diminuer la consommation de substances d'abus mais également de prévenir le risque de rechute (Dutra et al., 2008).

8.2. « Cognitive Bias Modification »

Outre les thérapies cognitivo-comportementales, une autre approche connue sous le nom de « *Cognitve Bias Modification »* est également utilisée dans le cadre du traitement de l'addiction. Basée sur le principe du conditionnement, cette approche vise à associer des signaux liés à la consommation de substances à un comportement d'évitement. Lors de cette procédure, les patients sont par exemple mis en présence d'indices associés soit à la consommation d'alcool soit à la consommation d'une boisson non-alcoolisée. Ils doivent émettre une réponse motrice sur un joystick soit en le poussant (évitement) soit en le tirant (approche). En effet, les patients doivent alors répondre à l'apparition d'un indice relatif à l'alcool par un comportement d'évitement, en poussant le joystick, et à l'inverse lorsqu'un indice associé à une boisson non-alcoolisée est présenté, ils doivent répondent par un mouvement d'approche en tirant le joystick vers eux. L'utilisation de ce type de conditionnement s'est révélé fructueux puisqu'il a permis de réduire le risque de rechute jusqu'à un an après l'arrêt de la thérapie ((Eberl et al., 2014; Verdejo-Garcia, 2016; Wiers et al., 2011).

Chapitre 2 : Les Fonctions Exécutives

1. Caractérisation des fonctions exécutives

1.1. Définition

Dans les années 1995, Lezak définit le concept de fonctions exécutives, également appelées contrôle exécutif ou contrôle cognitif, comme un ensemble de capacités cognitives de haut niveau permettant de contrôler, réaliser et adapter les actions et les pensées en fonction du contexte (situation non-routinière) (Baddeley, 1998; Miyake et al., 2000a, 2000b; Norman and Shallice, 1986; Riggs et al., 2006).

Pour bien comprendre le rôle des fonctions exécutives il est important de distinguer les processus automatiques des processus volontaires. La plupart des activités quotidiennes, telles que se brosser les dents ou se rendre à son travail, relèvent de processus automatiques, ne nécessitant que peu de ressources cognitives car issues de comportements répétés et appris. Les processus volontaires, à l'inverse, sont plus couteux en ressources cognitives et nécessitent un contrôle conscient, comme par exemple lorsque l'on décide de prendre un nouvel itinéraire pour se rendre sur un lieu de rendez-vous. Le système exécutif est donc un système complexe, mis en jeu dès lors que l'utilisation des habitudes et des automatismes n'est plus suffisante pour la gestion de situations spécifiques et que la mise en œuvre de processus contrôlés est recommandée. Il favorise ainsi l'apparition de nouveaux comportements. Ce contrôle complexe, qu'est le système exécutif, participe, entre autres, à la planification, l'initiation, la supervision et l'exécution d'un ensemble d'actions dans le but d'atteindre un objectif fixé. Le recrutement des fonctions exécutives favorise donc, d'une part la genèse des réflexions, mais également le renouvellement et la mise à jour des informations.

De par ces nombreuses facettes, le contrôle exécutif permet donc de contrôler la coordination des processus mentaux et d'adapter au mieux le comportement face à des situations lors desquelles les automatismes sont inappropriés. Pour imager et mieux comprendre l'organisation et le fonctionnement complexe du système exécutif, il est

possible de l'assimiler aux fonctions d'un contrôleur aérien. En effet, le rôle de ce dernier est de planifier, d'organiser et de coordonner le trafic aérien tout en restant vigilant aux éléments environnementaux, de sorte à être capable de s'adapter aux imprévus et mettre en place de nouvelles stratégies. L'ensemble de ces processus cérébraux interagissent et collaborent étroitement dans le but de fournir un raisonnement et un jugement adapté, permettant la prise de décision (Collins and Koechlin, 2012; Diamond, 2013; Lunt et al., 2012). Le bon fonctionnement de ces capacités exécutives est donc essentiel à une bonne qualité de vie et à une réussite socio-professionnelle (pour revue (Buttelmann and Karbach, 2017a).

1.2. Emergence de l'intérêt pour les fonctions exécutives

La description des cas cliniques dans le domaine des fonctions exécutives débuta en 1868 avec l'étude du célèbre cas de Phineas Gage par le docteur Harlow. Celui-ci retrace l'histoire d'un jeune contremaître des chemins de fers ayant survécu à un traumatisme crânien majeur dû à l'impact d'une barre de fer perforant son lobe frontal (**Figure 5**). Malgré la gravité de l'accident, le docteur Harlow ne décrit que de très faibles séquelles physiques. Cependant il observe un changement majeur dans la personnalité de Phineas Gage. En effet, ce dernier, qui jusque-là avait un comportement sérieux, responsable, fiable et socialement équilibré, s'est transformé en une personne totalement imprévisible, émotionnellement et socialement instable (Damasio, 1994). Il est alors décrit comme une personne lunatique, inconstante, désinhibée, avec un tempérament grossier et capricieux. Il est également sujet à des troubles du jugement, de prise de décision et de planification. Grâce à ce diagnostic, les médecins parlent alors pour la première fois de ce qu'ils appellent le « syndrome frontal ». Malgré l'importance de ces découvertes, elles tombent néanmoins dans l'oubli. Ce n'est qu'à la suite de la seconde guerre mondiale, face à la multitude de blessés de guerre, que l'intérêt pour le syndrome frontal ressurgit. Par ses travaux, Luria démontre dans les années 60 le rôle clé des régions frontales dans le contrôle du comportement (Luria, 1980). Par la suite, de nombreuses études menées sur des patients présentant des troubles comportementaux similaires à ceux rapportés par Luria, permettront de développer le rôle de ces régions frontales mais également le rôle d'autres régions corticales dans ces processus (Bowen, 1976; Milner, 1982).

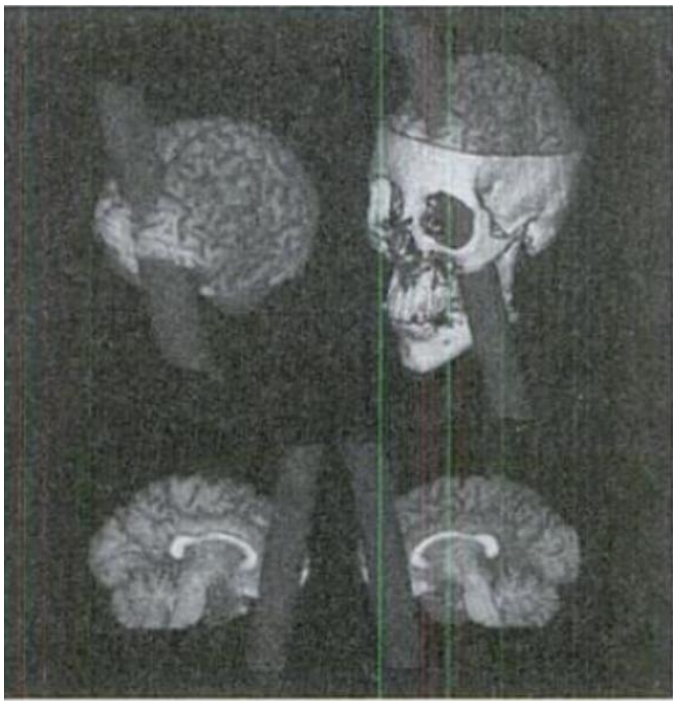


Figure 5: Représentation informatique de la trajectoire potentielle de la barre de fer ayant traversée le crâne de Phineas Cage entrainant la lésion de certaines structures des lobes frontaux.
D'après Damasio, 1994

2. Organisation tridimensionnelle des fonctions exécutives

Au vu de la complexité du système exécutif, nombreux chercheurs se sont attelés à la description et la décomposition de ce système. Grâce à une analyse approfondie des études en neuroimagerie et en neuropsychologie, l'équipe de Miyake propose, au cours des années 2000, une vision modulaire, dynamique et indépendante du système exécutif (Miyake et al., 2000b). Miyake et ses collaborateurs suggèrent une organisation tridimensionnelle simplifiée du système exécutif formé de trois composantes indépendantes et distinctes : 1) la mise à jour de la mémoire de travail (qui ne fait non pas référence à un lieu de stockage des informations mais plutôt à un lieu de traitement des informations), 2) le contrôle inhibiteur et 3) la flexibilité comportementale (également appelée « *set shifting* », flexibilité mentale) (Alexander and Stuss, 2000; Fisk and Sharp, 2004; Garon et al., 2008; Miyake et al., 2000b). Ces fonctions, impliquées dans la majorité des actions, seront plus amplement décrites dans la suite de ce chapitre (**Figure 6**). Cette décomposition du système exécutif a

permis une meilleure appréhension de ces différentes fonctions grâce à l'élaboration d'un large panel de procédures expérimentales permettant l'étude, plus ou moins isolée, de chacune de ces composantes.

Bien que chacune des fonctions du système exécutif soient indépendantes, Miyake et ses collaborateurs mettent néanmoins l'accent sur l'existence d'une forte interaction fonctionnelle entre ces différentes composantes lors de la réalisation d'une action (Diamond, 2013; Fisk and Sharp, 2004; Miyake et al., 2000b)). Alors que le recrutement de chacune de ces trois composantes reste difficilement dissociable au quotidien, de nombreuses approches ont été élaborées afin de tenter de mesurer ces différents aspects. Toutefois, la réalisation des procédures mises en place nécessite très souvent une collaboration entre ces différentes fonctions. Ainsi, l'étude de la mémoire de travail, de l'inhibition et de la flexibilité comportementale est rendue possible de nos jours grâce à l'utilisation de nombreuses procédures telles que le « Go/No-Go Task » (Miller et al, 1991) ou le « Wisconsin Sorting Card Task » (Eriksson et al., 2015)Heaton et al., 1993) qui seront décrites dans la suite de ce chapitre. Les études d'imagerie cérébrale illustrent également ce phénomène en montrant que chacune de ces fonctions est dépendante d'un réseau cortical différent mais également de structures communes telles que le sillon intrapariétal droit, le gyrus pariétal gauche et le cortex préfrontal (2000; Collette et al., 2005a, 2006).

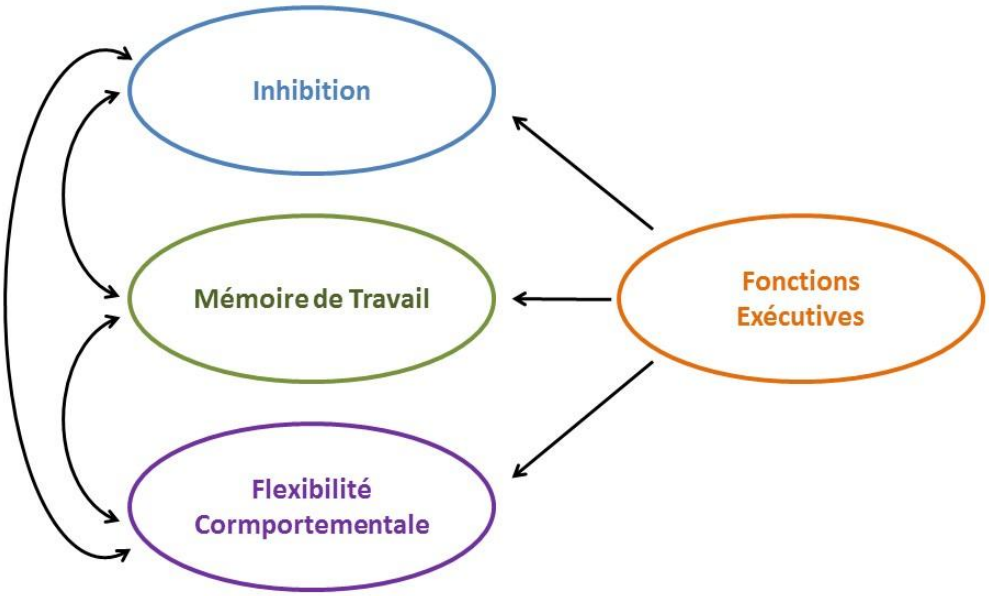


Figure 6: Interactions fonctionnelles entre les différentes composantes des fonctions exécutives

3. Composantes des fonctions exécutives

3.1. La mémoire de travail

3.1.1 Définition

La mémoire de travail est l'une des composantes de la mémoire à court terme. Comme son nom l'indique, elle permet de stocker temporairement et contrôler le codage des informations nécessaires à la réalisation d'une activité cognitive. La mémoire de travail est un processus en constante fluctuation. Elle permet de manipuler les informations de façon consciente et autorise la mise à jour progressive et volontaire d'un ensemble d'évènements pour permettre la formation de nouvelles représentations (Baddeley et al., 1986; Levy and Goldman-Rakic, 2000). En effet, cette capacité de mise à jour et d'actualisation permet de traiter la pertinence des informations en fonction des situations. Ceci de sorte à permettre un remaniement constant au sein de la mémoire de travail en remplaçant et supprimant les informations devenues obsolètes par des nouvelles informations plus appropriées. Le caractère dynamique de la mémoire de travail met donc en lumière la relation avec le système inhibiteur. De par sa capacité à garder une trace active des informations

essentielles, la mémoire de travail participe à un grand nombre de processus cognitifs tels que la planification et la prise de décision. La mémoire de travail peut, par exemple, être mise en jeu lorsque nous devons retenir un numéro de téléphone avant de pouvoir être en mesure de le noter sur une feuille. Par ailleurs, on note l'existence d'une variabilité interindividuelle stable dans le temps concernant cette capacité (Kane and Engle, 2002) pouvant prédire les performances dans une large variété de processus cognitifs tels que le raisonnement, les mathématiques, le langage, voire même les performances académiques (Eriksson et al., 2015).

3.1.2 Modèles d'étude de la mémoire de travail

Nombreux paradigmes ont été proposés dans le but d'étudier la mémoire de travail et notamment la fonction de mise à jour que ce soit dans des modèles animaux ou humains. Nous avons choisi de décrire quelques une des nombreuses procédures utilisées à ce jour en laboratoire. Certaines de ces procédures sont adaptées à la fois pour une utilisation chez l'Homme mais également chez l'animal.

3.1.1.1. Modèles humains d'étude de la mémoire de travail

- **« Letter Memory Task »**

Les travaux de Morris et Jones ont permis de mettre en évidence la fonction de mise à jour de la mémoire de travail dans les années 90 par l'élaboration d'une nouvelle procédure connue sous le nom de « *Letter Memory* Task» (Miyake et al., 2000b; Morris and Jones, 1990). Cette procédure consiste à présenter aux participants plusieurs séries de lettres d'une longueur inconnue. Les participants doivent alors se souvenir des 4 dernières lettres de chacune de ces séries.

- **« N-back Task »**

Lors de cette procédure, développée en 1958 par Kirchner, différentes lettres sont présentées successivement aux participants. Il leur est ensuite demandé de répondre lorsque qu'une lettre particulière a été présentée « n » positions auparavant. Par exemple, la série de lettre suivante : N, G, N, B, L, Z, L est présentée successivement aux participants. Il

leur est demandé de répondre dès lors qu'une même lettre leur est présentée 2 essais auparavant (2-back task). Ainsi, les participants doivent répondre lorsque les lettres N et L apparaissent pour la seconde fois car ces mêmes lettres leur étaient présentées 2 essais auparavant (**Figure 7**).

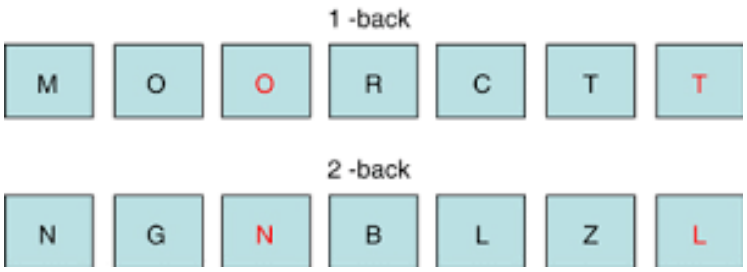


Figure 7: N-back Task.

Une série de lettre est présentée au participants qui doivent indiquer lorsqu'une même lettre est identique à celle présentée "n" essais auparavant (n=1 (1-back task) ; n=2 (2-back task)).

3.1.1.2. Modèles animaux d'étude de la mémoire de travail

- **« Delay matching to sample »**

Pour cette procédure, les animaux sont placés dans des cages opérantes où ils ont accès à deux leviers. La première étape de ce test consiste à mettre l'animal en présence d'un seul levier sur lequel il doit appuyer. L'animal doit par la suite effectuer une action différente et indépendante (comme par exemple explorer un orifice situé sur le mur opposé au levier) tout en maintenant activement en mémoire la position du levier lui ayant été présenté lors de la première phase et ce, pendant une durée variable. La difficulté réside donc dans l'introduction d'un délai progressif qui constitue la phase de rétention. Les deux leviers sont par la suite présentés à l'animal qui doit alors sélectionner le levier qui lui a été présenté en premier lieu en vue d'obtenir une récompense. Cette procédure fait appel à la mémoire de travail car il est nécessaire que les animaux maintiennent une information spatiale et directionnelle pour permettre la localisation de la récompense (Burk and Mair, 1998).

- **« Delayed non-matching sample »**

Cette procédure est relativement similaire à celle décrite précédemment à la différence qu'après l'étape de rétention de durée variable, les animaux doivent actionner le levier opposé à celui qui leur a été présenté lors de la première étape (Burk and Mair, 1998).

3.2. Le contrôle inhibiteur

3.2.1 Définition

Par définition, le contrôle inhibiteur fait référence à la capacité de contrôler et d'inhiber un comportement, une attention, une pensée ou une émotion dans le but de prioriser une action et fournir une réponse adéquate (Nigg, 2017). Il permet d'outrepasser les puissantes prédispositions internes et les tentations externes, et de limiter les processus rapides en vue de privilégier l'élaboration de raisonnements plus lents et plus réfléchis, tout en laissant place au libre-arbitre. Au quotidien, la capacité d'inhiber une action ou une pensée permet d'avoir un comportement plus adapté (Bari and Robbins, 2013; Barkley, 1997a). En l'absence de contrôle inhibiteur, les individus opteraient pour des comportements irréfléchis et seraient tributaires de leurs habitudes et de leurs pulsions souvent dictées par les stimulations environnementales. Le contrôle inhibiteur peut donc être conceptualisé comme une balance entre les facteurs facilitants et les facteurs refreinants un comportement.

Bien que la distinction ne soit pas encore entièrement claire (pour revue : Bari and Robbins, 2013), le contrôle inhibiteur peut être décomposé en deux catégories : l'inhibition motrice et l'inhibition cognitive.

3.2.1.1. Inhibition motrice

La notion d'inhibition motrice, encore appelée inhibition de réponse, repose principalement sur la distinction entre des comportements automatiques et des comportements contrôlés, que l'on pourrait appeler « sur-mesure » (Norman and Shallice, 1986). Alors que la première catégorie ne nécessite pas l'intervention du contrôle inhibiteur, la seconde, plus couteuse en ressources cognitives, sollicite, à l'inverse, l'intervention

volontaire et active du contrôle inhibiteur afin de générer une réponse plus adaptée en cas de conflit ou lors d'une situation nouvelle. L'inhibition motrice permet donc de refreiner les réponses automatiques, habituelles et précédemment apprises, qu'elles soient déjà initiées ou en cours d'initiation, aussitôt que leur utilisation devient inadaptée (Burgess and S. Simons, 2005; Espy, 2004; Miller and Cohen, 2001a) . Ce type d'inhibition est souvent assimilé à une forme d'impulsivité, qui, comme nous l'avons déjà mentionné, fait référence à un attrait envers les actions rapides et non-planifiées qui tend à limiter l'importance des conséquences futures (Keilp et al., 2005; Reynolds, 2006). L'impulsivité, et notamment l'impulsivité d'action, résulte en effet d'un déficit d'inhibition de réponse (Friedman and Miyake, 2004). Le concept d'impulsivité sera traité dans le chapitre 4.

Bien que la présence de déficits d'inhibition semble avoir des effets négatifs et être associé à de nombreuses pathologies (trouble de l'attention et hyperactivité, trouble obsessionnel compulsif, maladie de Parkinson, schizophrénie, addiction, …) (pour revue Bari and Robbins, 2013), une capacité d'inhibition inefficace peut également avoir des effets bénéfiques sur les individus. Ainsi, Harnishfeger et Bjorklund suggèrent, dans les années 90, qu'une inhibition inefficace pourrait caractériser un esprit créatif capable de trouver des solutions à des problèmes non-évidents (Harnishfeger and Bjorklund, 1994). En effet les individus impulsifs montrent de meilleures performances que des individus non-impulsifs dans des situations où le temps nécessaire à une prise de décision est restreint ou lors de la résolution de problèmes considérés comme étant faciles (pour revue: Bari and Robbins, 2013).

- **Le self-control**

Le self-control, ou contrôle de soi, constitue une forme particulière d'inhibition motrice. En effet, le self-control est défini comme la capacité à résister à la tentation et à maîtriser ou inhiber des comportements, des émotions, des pulsions ou des désirs, qu'ils soient automatiques, habituels ou innés. Le but étant de limiter les potentielles interférences avec les objectifs fixés, dans le but de maximiser les intérêts à long terme (Barkley, 1997b; Diamond, 2013; Kanfer and Karoly, 1972). Le self-control permet donc de maitriser volontairement son comportement en permettant aux individus de résister aux tentations et de limiter leurs réactions impulsives. Il s'agit donc d'un processus délibéré, volontaire et couteux en énergie. Ce processus est, par exemple, mobilisé lors d'une

situation conflictuelle entre un objectif à long terme, tel qu'une envie de maigrir, et des plaisirs immédiats comme la tentation de manger des friandises ou bien lorsqu'un ancien fumeur est en situation de conflit avec une envie et un désir de fumer. Dans une telle situation, le self-control est donc nécessaire afin d'éviter d'entraver les objectifs fixés.

Le self-control, qui vise à limiter et atténuer les comportements impulsifs, est étroitement lié au concept de gratification retardée (*delay discounting*), faisant lui-même référence à la notion d'impulsivité de choix (Diamond, 2013; Mischel et al., 1989a). Le concept de gratification retardée est donc un principe selon lequel les individus préfèreraient une grande récompense retardée au détriment d'une plus petite récompense immédiate (notion traité dans la suite du manuscrit) (Louie and Glimcher, 2010; Rachlin et al., 1991a). Le self-control semble donc être mobilisé afin d'orienter un choix lors d'une situation conflictuelle entre deux envies différentes (Hofmann et al., 2009). Ce processus peut également être utilisé en l'absence de situation conflictuelle pour éviter, par exemple, de faire immédiatement part des pensées pouvant traverser l'esprit (ce qui peut être blessant, voire embarrassant) et, d'au contraire, permettre la mise en place d'un processus de réflexion.

Le self-control étant une capacité fondamentale, une altération de cette fonction s'avère être problématique. En effet des études ont révélé qu'une altération des capacités d'inhibition, et notamment du self-control, était entre autres, associée à l'obésité, la criminalité, des comportements sexuels à risque, ou bien encore à la consommation d'alcool et de drogues (Baumeister et al., 2007; Gailliot and Baumeister, 2007a; Muraven et al., 2002a). A l'inverse, une bonne capacité de self-control semble être associée à de meilleures habitudes alimentaires, un meilleur contrôle des émotions, une meilleure réussite scolaire et moindre taux de psychopathologies (Gailliot and Baumeister, 2007a; Oaten and Cheng, 2006; Tangney et al., 2004). Le self-control a fait l'objet de nombreuses études et est au cœur d'une théorie développée par Baumeister et ses collègues qui sera très largement décrite dans le chapitre 5.

3.2.1.2. Inhibition cognitive

L'inhibition cognitive, souvent appelée inhibition attentionnelle, contrôle attentionnel, attention sélective ou encore « *interference control* », permet un contrôle mental des informations à traiter. En effet, cette capacité permet de se focaliser spécifiquement sur une situation ou un objectif en supprimant toutes attentions envers les potentielles distractions et stimuli interférents (Friedman and Miyake, 2004; Nigg, 2000)). L'inhibition cognitive ne fait donc strictement référence qu'au processus mentaux (Friedman and Miyake, 2004). L'exemple le plus couramment cité pour illustrer ce processus est le phénomène de « *cocktail party* » qui entraine l'utilisation de l'inhibition attentionnelle pour se concentrer sur une seule et unique conversation dans un lieu bondé (Diamond, 2013). En effet, que ce soit de manière involontaire ou non, divers stimuli externes (visuels ou sonores) peuvent attirer l'attention et détourner l'individu de son objectif principal. En ce sens, l'usage du contrôle attentionnel est indispensable puisqu'il permet d'ignorer activement et volontairement les stimuli environnants.

L'inhibition attentionnelle participe également à la suppression de représentations mentales, en facilitant, entre autres, l'inhibition des pensées et des souvenirs indésirables, les oublis intentionnels ou bien en limitant les interférences issues d'éléments préalablement acquis (Anderson and Levy, 2009; Diamond, 2013; Friedman and Miyake, 2004; Kanfer and Karoly, 1972; Postle et al., 2004). L'inhibition cognitive permet donc de réorganiser les priorités et diriger volontairement son attention sur les informations pertinentes. L'inhibition cognitive est donc un processus permettant de faciliter les processus mnésiques et limiter la surcharge de la mémoire de travail en supprimant les interférences liées aux informations non pertinente.

3.2.2 Méthodes d'étude du contrôle inhibiteur

3.2.2.1 Modèles humains de l'étude du contrôle inhibiteur

De nombreuses procédures ont été mise en place pour étudier le contrôle inhibiteur. Les plus connues sont le test de Stroop, le Go/No-Go Task, le test de Flanker, le Stop Signal Task ainsi que le Simon Task. Bien que l'objectif de ce type de procédures soit d'étudier individuellement chacune des composantes du contrôle inhibiteur, il est très souvent difficile de dissocier ces composantes. En effet, chacune de ces procédures ne peut donc pas être spécifique d'un seul aspect du contrôle inhibiteur mais nécessite, au contraire, une collaboration entre les différentes facettes de ce processus voire même des autres composantes des fonctions exécutives.

Les procédures utilisées peuvent être classées en deux catégories ; 1) les procédures nécessitant l'inhibition d'une réponse afin de permettre la mise en place d'une autre réponse (test de Stroop, Simon Task, Flanker Task,) et 2) les procédures ne nécessitant uniquement l'inhibition d'une réponse (Go/NoGo Task, Stop Signal Task, Delay of Gratification).

- **Inhibition d'une action et mise en place d'une autre action**
  - **Test de Stroop**

Pour ce test, des noms de couleurs projetés sur un écran sont écrit d'une couleur correspondant soit à la signification du mot (mot « rouge » écrit en rouge, association congruente), soit ne correspondant pas à la signification du mot (mot « rouge » écrit en vert, association non congruente). Les participants doivent alors identifier et nommer la couleur avec laquelle le mot est écrit et ignorer sa signification. Dans le cas d'une association non congruente, la signification du mot peut alors représenter une interférence. Cette tâche vise donc à évaluer l'attention sélective et les capacités d'inhibition des réponses automatiques (lecture du mot) (**Figure 8**).

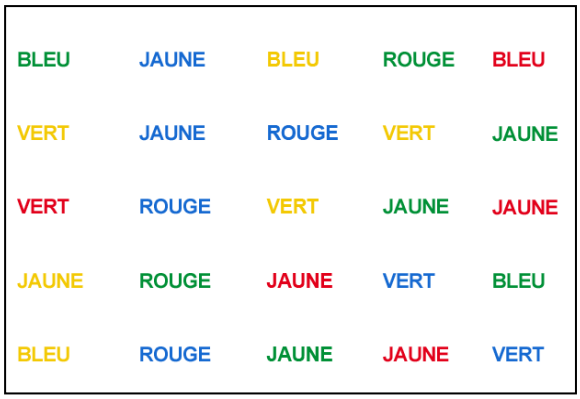


Figure 8: Test de Stroop.

Une série de mots sont présentés aux participants qui doivent nommer la couleur avec laquelle est écrit le mot en ignorant la signification de ce mot.

- **Test de Flanker**

Lors de cette procédure, une multitude de stimuli (flèche, rond, carré, …) sont présentés sur un écran. Il est demandé aux patients d'indiquer la direction de la flèche centrale tout en ignorant les stimuli adjacents. La réalisation de cette tâche fait donc appel à la capacité d'attention sélective et nécessite d'inhiber les interférences puisqu'il est demandé aux participants de se concentrer sur le stimulus central. De façon générale, la latence de réponse est augmentée lorsque la direction des stimuli adjacents est opposée au stimulus central (stimuli non congruent) (Eriksen et al., 1974) (**Figure 9**). Ainsi, tout comme le test de Stroop, le test de Flanker est élaboré de sorte à créer un conflit entre un stimulus et les distracteurs environnants qui doivent être filtrés.

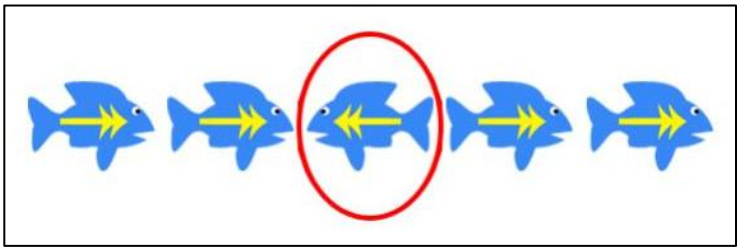


Figure 9: Test de Flanker.

Les participants doivent se concentrer sur le stimulus central et ignorer les stimulis adjacents

- **Simon task**

Cette tâche se compose de règles simples ; lorsque le stimulus A apparaît, le patient doit appuyer à droite, et lorsque le stimulus B apparaît, il doit appuyer à gauche. Un seul stimulus apparait à la fois, toutefois il peut se trouver soit à droite, soit à gauche (**Figure 10**). Bien que la localisation du stimulus soit sans importance, il s'avère que la latence de réponse est plus grande lorsque le stimulus apparait du côté opposé à la réponse qui lui est associée, suggérant ainsi une prédisposition à répondre du même côté que la position du stimulus (Hommel, 2011; Lu and Proctor, 1995). En effet, des études réalisées chez le primate humain et non humain révèlent que, lorsqu'il est demandé de signaler une direction opposée à un stimulus, la réponse primaire tend à répondre en fonction de la position du stimulus mais se réoriente vers la direction requise.

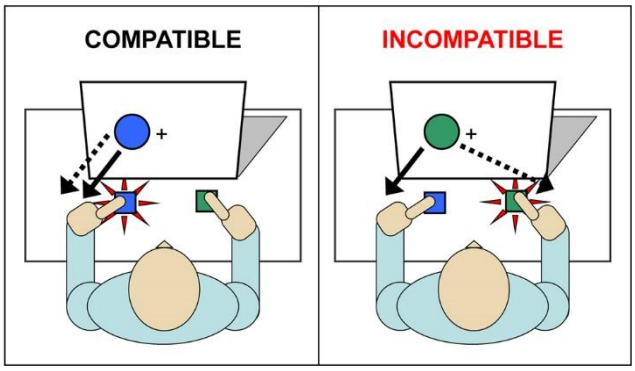


Figure 10: Simon Task.

Le participant est mis en présence de stimuli. Il lui est demandé d'appuyer à droite lorsque le stimulus bleu apparait et à gauche lorsque le stimulus vert apparait, tout en ignorant la position du stimulus sur l'écran.

- **Inhibition d'une action**
  - **« Go-NoGo task »:**

A l'inverse des procédures citées ci-dessus, la réalisation d'une tâche de Go/NoGo (Sternberg, 1969) ne nécessite pas d'inhiber une réponse en faveur d'une autre mais uniquement d'inhiber une réponse (agir ou ne pas agir). En effet, pour cette procédure, deux types de stimuli différents sont présentés aux participants. Les participants doivent dans un premier temps apprendre à associer le stimulus « Go » à une action. Le stimulus « Go » est

présenté un certain nombre de fois de sorte à mettre en place une réponse pouvant être considérée comme automatisée. Le stimulus « No Go » est ensuite introduit dans la procédure indiquant aux participants d'inhiber leur réponse précédemment apprise. Cette procédure fait donc intervenir l'inhibition motrice dans le but d'inhiber une action volontaire et inappropriée (**Figure 11**).

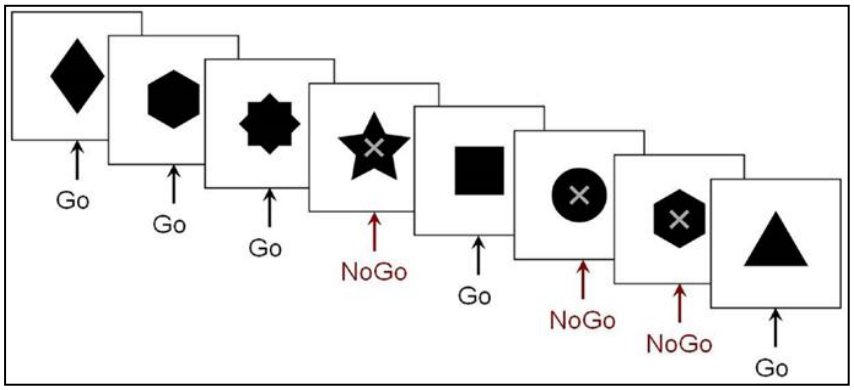


Figure 11: Go/ No-Go Task.

Les participants sont invités à emmètre une réponse lorsque le signal « Go » leur est présenté et à inhiber cette réponse lorsque le signal « No-Go » leur est présenté. La présentation du signal « Go » est en proportion plus importante que la présentation du signal « No-Go »

- **« Stop-Signal Task» :**

De façon similaire à la procédure de Go/NoGo, lors du Stop Signal Task, un signal « Go » est présenté à chaque essai indiquant aux patients qu'ils doivent répondre à ce signal (D. Logan and B. Cowan, 1984). La répétition des essais permet, une fois encore, de mettre en place un comportement automatisé. Une faible proportion d'essais est suivie d'un signal « STOP » dans la fenêtre de temps correspondant à la latence de réponse au signal « Go », indiquant, à l'inverse, qu'ils ne doivent pas répondre au signal « Go » malgré le fait qu'il leur soit présenté. Cette procédure permet donc de mesurer la capacité d'inhibition motrice (**Figure 12**).

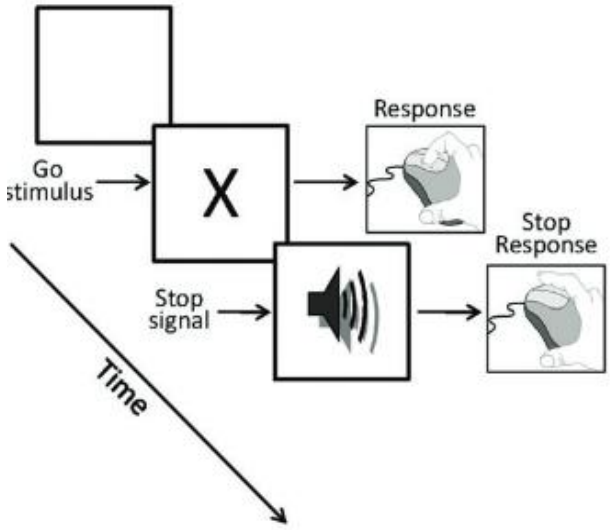


Figure 12: Stop Signal Task.

Les participants doivent répondre aussi vite que possible lorsque le signal « Go » (lettre X) apparait. En condition « stop », un signal « Stop » (stimulus sonore) est présenté un certain temps après l'apparition du signal « GO » indiquant aux participants qu'ils doivent stopper la réponse qu'ils ont commencé à initier. D'après Frontali and Bignami, 1973)

3.2.2.2 Modèles animaux d'étude du contrôle inhibiteur

Tout comme les différentes procédures utilisées pour mesurer la mémoire de travail, les méthodes utilisées dans le cadre du contrôle inhibiteur chez l'Homme peuvent très souvent être transposables chez l'animal.

- **« Go-NoGo task »:**

Tout comme la procédure utilisée chez l'Homme, les animaux sont mis en présence de deux stimuli ; « Go » et « NoGo ». Lorsque le signal « Go » est émis, l'animal doit émettre une réponse sur un levier pour obtenir une récompense. A l'inverse, lorsque le signal « No Go » est émis, l'animal doit inhiber sa réponse afin d'être récompensé (Frontali and Bignami, 1973).

- **« Stop-Signal Task »:**

L'une des premières adaptations de la procédure de « *Stop-Signal Task* » chez le rat fut développée par Feola et ses collaborateurs (Feola et al., 2000). De façon similaire au

paradigme utilisé chez l'Homme, les animaux doivent émettre une réponse aussi rapidement que possible sur un levier aussitôt qu'un signal « Go » est émis. Dans une faible proportion d'essais, le signal « Go » est suivit d'un signal « Stop » informant les animaux qu'ils doivent alors inhiber leur réponse.

- **« Detour-reaching Task »:**

Pour cette procédure, l'expérimentateur dépose une récompense derrière un obstacle transparent. L'animal, placé face à cet obstacle, doit alors inhiber son envie d'atteindre directement sa récompense et au contraire détourner et contourner cet obstacle pour obtenir sa récompense (Diamond, 1990; Wallis et al., 2001). Ce type de procédure permet d'étudier le processus de self-control en mesurant la capacité de l'animal à inhiber une réponse initiale, simple, et directe pour se concentrer sur une stratégie indirecte plus efficace.

3.3. La Flexibilité comportementale

3.3.1 Définition

Le concept de flexibilité comportementale émergea dans les années 20 grâce aux travaux de Jersild qui mirent en évidence la capacité d'alternance entre plusieurs tâches chez l'Homme (pour revue: Pashler, 2000). La flexibilité comportementale, également appelée flexibilité cognitive constitue l'une des composantes exécutives la plus complexe (Diamond, 2013). Elle peut se définir comme la capacité à adapter son comportement en réponse à des modifications extérieures (Floresco et al., 2009; M. Grattan and Eslinger, 1989; Ragozzino et al., 1999). Elle permet d'alterner entre la gestion de plusieurs tâches, objectifs ou registres mentaux différents (Jurado and Rosselli, 2007; Miyake et al., 2000b). Autrement dit, la flexibilité comportementale est un processus dynamique permettant un désengagement volontaire de l'attention envers une stratégie devenue inadaptée, vers une stratégie plus pertinente. Cette capacité d'alternance, reposant en grande partie sur la prise en compte des expériences précédentes et des conséquences des actions, donne lieu à la mise en place d'une nouvelle stratégie. En ce sens, la flexibilité comportementale permet de profiter des opportunités inattendues dès lors qu'il est possible d'admettre ses erreurs et de changer sa vision des choses et ses perspectives. La flexibilité comportementale est donc

dépendante du contrôle inhibiteur et de la mémoire de travail puisqu'elle permet, d'une part, d'inhiber un état ou un comportement en se détachant des informations inutiles pour se concentrer sur les informations pertinentes (contrôle inhibiteur) et, d'autre part, permet la mise à jour d'informations plus adaptées (mémoire de travail) (Buttelmann and Karbach, 2017a; Chevalier et al., 2012; Diamond, 2013; Monsell, 2003). Bien que dépendantes, la flexibilité comportementale et l'inhibition reste tout de même des processus bien distincts. La flexibilité comportementale peut également être perçue comme un processus favorisant la résolution de problèmes et l'innovation (Audet and Lefebvre, 2017; Huebner and Fichtel, 2015; Reader and Laland, 2002; Tebbich et al., 2010). L'innovation est, dans ce contexte définie, comme la solution à un problème ou l'élaboration d'une nouvelle solution pour un problème de longue date (Audet and Lefebvre, 2017). Au quotidien, la flexibilité comportementale peut, par exemple, être mise en jeu lorsque l'on veut se rendre dans un magasin pour faire une course et que celui-ci est fermé. Il faut donc adopter une nouvelle stratégie et se rendre dans un autre lieu.

Cette propriété exécutive permet donc de 1) raisonner de manière différente, 2) changer de perspectives et ajuster ses priorités en fonction des opportunités et 3) s'adapter à un environnement en perpétuel changement. Tout comme l'ensemble des fonctions exécutives, la flexibilité comportementale contribue activement au développement d'une bonne qualité de vie. En effet, de bonnes capacités de flexibilité comportementale sont, entre autres, associées à de meilleures performances académiques, une meilleure résistance au stress, une plus grande créativité et une meilleure qualité de vie. A l'inverse, une inflexibilité comportementale est associée à de nombreux troubles psychiatriques (addiction, autisme, trouble de l'attention et d'hyperactivité, trouble obsessionnel compulsif, …) (Dajani and Uddin, 2015).

3.3.2 Méthodes d'étude de la flexibilité comportementale

La flexibilité comportementale constitue un vaste domaine que l'on peut simplifier en deux paradigmes spécifiques, à savoir, le « *reversal learning* » et le « *set-shifting* (ou *task switching*) ». Le *reversal learning* constitue l'un des paradigmes de la flexibilité comportementale le plus communément étudié car il se base uniquement sur la capacité

d'adaptation du comportement à la modification d'une simple association contingente entre un stimulus et une récompense (Clark et al., 2004). Le *set shifting* est un paradigme plus complexe sollicitant l'attention des sujets sur des stimuli de dimensions différentes, les forçant à jongler entre des stratégies et des règles différentes.

Bien que quelque peu similaire, ces deux types de paradigmes mesurent néanmoins des aspects bien distincts de la flexibilité comportementale, telle que la capacité à s'adapter à l'inversion d'une association (*reversal learning*), ou l'attention envers des signaux de dimensions différentes (*attentional set-shifting*) (Audet and Lefebvre, 2017).

3.3.2.1 Modèle d'étude de la flexibilité comportementale chez l'Homme

- **« Reversal-learning »**

Lors de ce type de procédure, le sujet est mis en présence de deux stimuli différents, A et B. Dans les conditions initiales le stimulus A est associé à une récompense (Stimulus Conditionnant Positif, SC+), alors que le stimulus B n'est associé à aucune récompense (Stimulus Conditionnant Négatif, SC-). Les conditions initiales sont conservées sur une période suffisamment conséquente de sorte à encourager la formation d'une réponse dominante avec le stimulus A. Sans en informer le sujet, les contingences stimulus-récompense sont inversées, la réponse dominante n'est plus renforcée, autrement dit le stimulus A, auparavant associé à la récompense ne l'est plus, et le stimulus B est alors associé à la récompense. Ceci constitue la phase de *reversal learning*. Le sujet doit dès lors adapter ses réponses et utiliser le précédent SC- en guise de SC+. Le *reversal learning* engendre donc une modification soudaine de l'association entre 2 stimuli et une récompense, de sorte à inverser le stimulus prédictif de la récompense et le stimulus non prédictif. Ainsi le *reversal learning* permet d'étudier les capacités de flexibilité cognitives, et plus précisément la persévérance, dès lors que les associations sont inversées (pour revue: Audet and Lefebvre, 2017).

- **« Attentional Set-Shifting »**

Lors des procédures d'*attentional set shifting,* les sujets sont amenés à alterner entre différentes stratégies de réponses en fonction de la présence de stimuli de dimensions différentes. En fonction de la procédure utilisée, le stimulus peut être visuel, tactile ou spatial. Les sujets doivent en premier lieu se consacrer à un seul type de stimulus pour obtenir une récompense avant d'alterner et se consacrer à un stimulus de dimension différente. Ils doivent, par exemple, commencer par être attentif à la couleur du stimulus afin d'être récompensé (couleur A, SC+ / couleur B, SC -) et orienter par la suite leur attention vers une position spatiale (droite, SC+ / gauche, SC -) en ignorant la couleur A associée précédemment à la récompense (Dias et al., 1996; Floresco et al., 2009; McAlonan and Brown, 2003). L'utilisation d'une telle procédure permet donc de mesurer la capacité des sujets à alterner entre différentes stratégies plutôt que de simplement apprendre une nouvelle association et d'inverser les contingences de l'association initiale, comme dans le cadre du *reversal learning*. L'une des principales procédures d'*attentionnal set-shifting* utilisée chez l'Homme est le *Winsconsin Card Sorting Task*.

- **«Wisconsin Card Sorting Task (WCST) »**

Le WCST développé par Gant et Berg à la fin des années 40 (Grant and Berg, 1948) est de nos jours utilisé pour étudier la fonctionnalité des lobes frontaux. Lors de cette procédure, les participants sont invités à classer une série de cartes en fonction de leur couleur, de leur valeur ou bien de leur symbole. La difficulté de cette tâche réside, d'une part dans le fait que les règles d'association des cartes ne sont pas explicitement indiquées aux participants, et d'autre part du changement et de l'alternance des règles d'association au cours de la procédure. Les participants doivent donc déduire quelle stratégie d'association adopter en fonction des indications données par les expérimentateurs (association correcte ou incorrecte). La réussite à cette épreuve exige donc que les individus soient 1) attentifs aux signaux extérieurs et aux conséquences de leur action, 2) capable d'inhiber les stratégies précédemment acquises et les signaux interférents afin de les aider à mettre en place une stratégie optimale. Cette procédure est donc l'une des plus complexes puisqu'elle nécessite le recrutement de différents types de fonctions cognitives (Jurado and Rosselli, 2007).

Outre cette procédure complexe, de nombreuses autres tâches sont utilisées afin de mesurer les capacités de flexibilité comportementale chez l'Homme. La plupart de ces procédures impliquent une alternance entre deux règles différentes. En fonction de la procédure, les participants doivent par exemple indiquer: 1) soit si la lettre leur étant présentée est une consonne ou une voyelle, soit si le nombre présenté est pair ou impair, 2) la position d'un stimulus sur un écran en mentionnant si celui-ci se trouve soit à droite ou à gauche, soit en haut ou en bas), et 3) soit la couleur soit la forme d'un stimulus (Monsell, 2003; Wylie and Allport, 2000). Les participants sont alors munis d'un clavier comprenant deux flèches de réponses (droite et gauche), chacune associée à un élément de ces différentes règles. La flèche gauche permettant, par exemple, d'indiquer à la fois une consonne, et un nombre pair, et la flèche droite permettant d'indiquer une voyelle et un nombre impair. La difficulté vient du fait que les stimuli présentés sont bivalents. Autrement dit, ils correspondent à chacune des deux règles de la procédure. Toutefois une réponse correcte lors de la première règle correspond à une réponse incorrecte lors de la seconde règle. Prenons l'exemple du stimulus « A2 », lors de la règle « Lettre », il faudrait actionner la flèche droite car le stimulus correspond à une voyelle, cependant lors de la règle « Nombre », il faudrait actionner la flèche gauche car le stimulus correspond à un chiffre pair.

3.3.2.2 Modèles animaux d'étude de la flexibilité comportementale

- **« Attentional Set-Shifting »**

La procédure la plus communément utilisée dans les modèles animaux correspond à la procédure d'*Attentionnal Set Shifting* utilisé dans des cages opérantes (**Figure 13**). Lors de cette procédure, les animaux doivent discriminer deux stimuli visuels et deux localisations spatiales. De façon plus spécifique, les animaux sont mis en présence de deux leviers, l'un à droite, l'autre à gauche, surmontés chacun d'un stimulus visuel. Ces derniers s'allument de manière aléatoire au-dessus donc de l'un ou de l'autre des leviers. Afin d'obtenir une récompense, les animaux doivent sélectionner l'un des deux leviers en fonction de deux stratégies de réponses différentes ; une stratégie de dimension spatiale ou une stratégie de dimension visuelle. Lors de la règle de dimension visuelle, les animaux doivent sélectionner le levier associé au stimulus visuel pour obtenir une récompense. En d'autres termes, les

animaux doivent appuyer sur le levier situé au-dessous de la lumière. A l'inverse, lors de la stratégie de dimension spatiale, ils doivent ignorer la position du stimulus visuel et sélectionner uniquement l'un des deux leviers, soit à droite, soit à gauche, indépendamment de la lumière, pour être récompensés. En fonction de la procédure utilisée, les deux stratégies peuvent s'alterner soit au cours d'une même session soit lors de sessions différentes. La difficulté de cette tâche réside donc dans le fait que les animaux doivent adapter leur stratégie de réponse en fonction des conséquences de leur choix précédent.

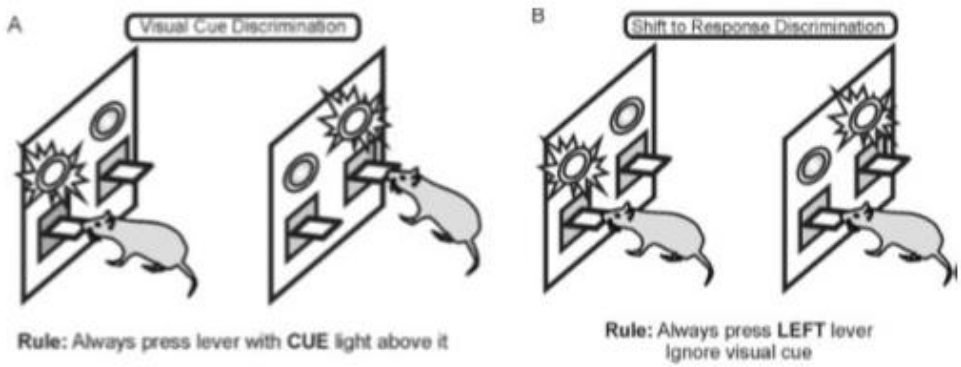


Figure 13: Attentional set Shifting.

Les animaux doivent répondre sur les leviers en fonctions de 2 stratégies de réponse. (A) Lors de la stratégie de dimension visuelles, ils doivent appuyer sur le levier associé au stimulus visuel pour être récompensé. (B) Lors de la stratégie de dimension spatiale, ils doivent ignorer la position du stimulus visuel et continuer à répondre sur un seul des deux leviers. D'après Brady and Floresco, 2015.

- **«** Reversal learning **»**

Tout comme dans la procédure d'*Attentional Set-Shifting*, les animaux sont entraînés à discriminer soit deux stimuli visuels soit deux localisations spatiales en percevant une récompense. De façon similaire aux procédures employées chez l'Homme lors de la phase de *reversal learning,* l'association précédemment établie entre le stimulus et la récompense est inversée et les animaux doivent adapter leur stratégie de réponse afin de pouvoir être à nouveau récompensés (Schoenbaum et al., 2000).

4. Dérégulation des fonctions exécutives et troubles neuropsychiatriques

Au vue de l'étendue du champ d'action des fonctions exécutives, la maîtrise de ces différents processus se révèle être essentielle et indispensable à la vie quotidienne et donc au développement psychologique, au maintien d'une santé physique et mentale, à une bonne qualité de vie et à une réussite socio-professionnelle (Diamond, 2013). Ainsi des situations pouvant être à l'origine de perturbations émotionnelles (tristesse, solitude,…) (Baumeister et al., 2002; Cacioppo and Patrick, 2008; Campbell et al., 2006; Hirt et al., 2008; Tun et al., 2013), de stress (Liston et al., 2009; Oaten and Cheng, 2006), de manque de sommeil (Barnes et al., 2012) ou d'un manque de forme physique (Chaddock et al., 2011) peuvent directement impacter sur le fonctionnement du système exécutif et du cortex préfrontal et altérant, de fait, le comportement général (oubli, altération des capacités de raisonnement, perte du self-control,…) (Diamond, 2013). Un environnement stable est donc indispensable au fonctionnement optimal des fonctions exécutives.

D'autre part, des dérégulations du système exécutif ont également pu être mises en évidence dans une large variété de troubles mentaux, tels que, les troubles d'attention et d'hyperactivité (Diamond, 2005; Lui and Tannock, 2007), les dépressions (Taylor Tavares et al., 2007), les troubles obsessionnels compulsifs (Penadés et al., 2007), les troubles bipolaires, la schizophrénie (Barch, 2005) ou les addictions (Baler and Volkow, 2006)(cf. chapitre 1).

5. Renforcement des fonctions exécutives par la pratique d'un entrainement

Au vu des relations existantes entres les fonctions exécutives et de nombreux troubles neuropsychiatriques, des études ont tenté d'améliorer et renforcer ces capacités dans le but de pouvoir réhabiliter ces pathologies. Ces dernières années il a ainsi été prouvé que la mémoire de travail était en mesure d'être améliorée et renforcée par la pratique d'un entrainement régulier (Eriksson et al., 2015). Cette amélioration des performances se

répercute également au niveau neurobiologique puisque l'on note des modifications de l'activation des structures corticales et sous corticales (Dahlin et al., 2009; Klingberg, 2010).

L'un des aspects primordiaux de l'entrainement de la mémoire de travail concerne le transfert des effets bénéfiques à d'autres fonctions. Alors que Dahlin et ses collaborateurs démontrent que les bénéfices de l'entrainement à une tâche de mise à jour (*letter memory task*) peuvent se répercuter sur les performances lors d'une autre procédure de mise à jour (*n-back task*), ils remarquent que ces effets ne peuvent à l'inverse se transférer aux performances lors d'une procédure impliquant une autre fonction, à savoir la fonction d'inhibition (test de Stroop) (Dahlin et al., 2008a). Les auteurs suggèrent alors que le transfert des effets bénéfiques de l'entrainement cognitif est fortement restrictif et dépendant des procédures utilisées (Dahlin et al., 2008b, 2008a). Des effets similaires ont pu être retrouvés à la suite d'un entrainement à une procédure de flexibilité comportementale. En effet, alors que les auteurs notent une amélioration des performances lors d'une autre procédure de flexibilité comportementale, de tels effets ne sont par exemple pas transférés à la capacité d'inhibition (Zinke et al., 2012).

Toutefois, ces résultats semblent très hétérogènes puisque certaines études remettent en question le caractère spécifique et restrictif du transfert des effets d'un entrainement cognitif à d'autres fonctions cognitives (Buttelmann and Karbach, 2017b; Eriksson et al., 2015). En effet, certaines études semblent à l'inverse démontrer que les bénéfices cognitifs liés à l'entrainement d'un aspect particulier des fonctions exécutives peuvent se transférer de manière plus générale à d'autres composantes des fonctions exécutives. On note par exemple que l'entraînement de la mémoire de travail peut induire une amélioration de la flexibilité comportementale (Jaeggi et al., 2008) mais également réduire les problèmes d'inattention au quotidien (Spencer-Smith and Klingberg, 2015). Un tel entrainement permet donc d'améliorer l'ensemble des fonctions exécutives (Klingberg, 2010). Des effets relativement similaires sur la mémoire de travail et l'inhibition ont également pu être mis en évidence suite à un entrainement à une tâche de flexibilité comportementale (pour revue: Buttelmann and Karbach, 2017b, 2017b; Kray et al., 2009). De plus, il a été démontré que la pratique d'un entrainement de la mémoire de travail induisait une meilleure performance lors d'une procédure *delay discounting* (Bickel et al., 2011a). Outre les résultats nombreux et variés concernant la capacité de transfert des effets

bénéfiques de la pratique d'un entraînement cognitif, il semblerait que les effets de ce type de pratique varient également d'un individu à l'autre. En d'autres termes, les individus dont les performances basales sont les plus faibles bénéficieraient d'une amélioration des performances plus conséquentes que les individus dont les performances basales sont plus élevées (Bherer et al., 2008; Cepeda et al., 2001; Kray et al., 2009; Zinke et al., 2012).

Au vue de l'hétérogénéité de ces résultats, une étude plus approfondie des mécanismes sous-jacents aux effets du renforcement des fonctions exécutives par la pratique d'un entrainement régulier semble indispensable pour améliorer la compréhension de ce phénomène.

6. Neurobiologie du cortex frontal

De nombreuses études chez l'Homme et l'animal mettent en évidence le rôle essentiel du cortex préfrontal dans les fonctions exécutives (Baddeley et al., 1986; Euston et al., 2012; García-Fuster et al., 2008; Miller and Cohen, 2001b), notamment de par sa capacité de supervision et de contrôle d'autres structures corticales, mais également sous-corticales (« top-down control ») (Bissonette et al., 2008; Collette et al., 2005b; Miyake et al., 2000b; Monchi et al., 2007; Rabinovici et al., 2015). En se basant sur les propriétés fonctionnelles, et neuroanatomique du CPF humain, il a été possible de déterminer par homologie un CPF chez le rongeur (Uylings et al., 2003; Van De Werd et al., 2010). Sur le plan neuroanatomique le cortex préfrontal se constitue de deux types de populations neuronales, à savoir des neurones activateurs glutamatergiques et des interneurones inhibiteurs GABAergique (Seamans et al., 2001) en relation avec de nombreuses structures corticales et sous-corticales (Fuster, 2001). Grâce à l'ensemble de ces interactions, le CPF se place comme un centre intégrateur des informations permettant entre autres la réalisation de l'ensemble des processus exécutifs ainsi que la prise de décision.

Le CPF se divise généralement en trois principales sous-régions que sont : le cortex cingulaire antérieur (ACC), le cortex orbito-frontal (COF) ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) chez l'Homme et le CPF médian (CPFm) chez le rat (Granon and Poucet, 2000; Uylings et al., 2003). Le CPFm chez le rongeur peut à nouveau se subdivisé en trois sous-régions chez

le rat, à savoir le cortex prélimbique (PrL) et le cortex infralimbique (IL) ainsi que l'ACC (Granon and Poucet, 2000).

6.1. Le cortex cingulaire antérieur (ACC)

L'ACC correspond chez l'Homme aux aires de Brodmann 24, 25 et 32, et projette principalement vers des structures motrices telles que le cortex moteur, les ganglions de la base ou la moelle épinière (Picard and Strick, 1996). Grâce à ces interactions avec le structures motrices, l'ACC peut être considéré comme une zone de convergence permettant la modulation des commandes motrices par les commandes cognitives (Picard and Strick, 1996). Cette structure semble être principalement impliquée dans le contrôle des actions dirigées vers un but en évaluant les coûts et bénéfices attendus, afin de déterminer, ou non si une action mérite d'être réalisée (Cai and Padoa-Schioppa, 2012; Luk and Wallis, 2013; Schweimer and Hauber, 2006). L'ACC joue donc un rôle primordiale dans l'association entre une action et sa valeur (Camille et al., 2011; Rushworth et al., 2011). Il participe ainsi à l'initiation d'une réponse et l'alternance entre les actions et les options, à mesure que la valeur leur étant associée varie. (Kawai et al., 2015; Tervo et al., 2014; Thaler et al., 1995). Les études chez l'animal ont par exemple montré une préférence pour les petites récompenses associées à des faibles coûts au détriment de plus grandes récompenses plus couteuses à la suite d'une lésion de cette même région (Rushworth et al., 2004). Grâce à l'évaluation des coûts et bénéfices relatifs à chaque action, l'ACC participerait au traitement des conflits.

Outre ses relations avec le système moteur, l'ACC est également étroitement lié au système limbique ainsi qu'au COF et participe ainsi au traitement des émotions (Drevets and Raichle, 1998; Vogt et al., 1997). Ce rôle permettrait entre autres à l'ACC d'attribuer une valeur émotionnelle à l'évaluation des bénéfices et des coûts. Parmi ses nombreuses fonctions, l'ACC participerait à l'inhibition, au contrôle des fonctions autonomes et automatiques, ainsi qu'à l'allocation des ressources, notion qui sera plus amplement traité dans le chapitre 5 (Botvinick et al., 2004; Bush et al., 2000). Cette structure semble également être impliquée dans la maturation du self-control de l'enfance à l'âge adulte (Posner and Rothbart, 1998)

mais également dans la reconnaissance et le traitement des erreurs ainsi que l'adaptation des réponses au changements de conditions (Allman et al., 2001).

6.2. Le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl)

Le CPFdl correspond chez l'Homme aux aires de Brodmann 9 et 46. Cette région correspondrait à ce que l'on appelle communément le CPFm chez le rongeur (Farovik et al., 2008; Uylings et al., 2003; Vertes, 2004, 2006). Le CPFdl a reçu beaucoup d'attention ces dernières années notamment de par son implication dans une très large variété de processus cognitifs de haut niveau relatif aux fonctions exécutives (Granon and Poucet, 2000). Le CPFdl et le CPFm participeraient entre autre à la mise à jour de la mémoire de travail, à la récupération de souvenir issus de la mémoire à long terme, aux comportements dirigés vers un but, à la flexibilité comportementale et au changement de stratégies, ainsi qu'à la résolution de problèmes (Fuster, 2001). Ces régions participeraient notamment à la représentation des informations concernant les règles et les options lors d'un choix (Bengtsson et al., 2009; Crescentini et al., 2011; Mian et al., 2014). En effet, le CPFdl permettrait de maintenir et de mettre à jour les informations en fonction du contexte et de la tâche demandée (D'Esposito et al., 1995, 2000; Mansouri et al., 2009).

Le CPFm semble participer à d'intégration des informations concernant le contexte et l'environnement afin de fournir la réponse la plus adaptée notamment lors de la prise de décision ou lors de l'utilisation de la mémoire de travail, en se basant sur les expériences passées (Euston et al., 2012). En effet le CPFm serait entre autres impliqué dans les processus de prise de décision, la détection des erreurs (Holroyd et al., 2005), le contrôle exécutif ainsi que l'apprentissage guidé par les récompenses (Rushworth et al., 2011).

Chez le rongeur, le CPFm peut se subdiviser en trois sous-régions : l'ACC, que nous avons déjà traité, le cortex prélimbique (PrL) et le cortex infralimbique (IL). Le PrL et l'IL sont beaucoup moins différencier chez l'Homme (Granon and Poucet, 2000). Alors qu'aucune distinction entre ces deux structures n'a longtemps été faites, le rôle spécifique de chacune de ces deux régions est de plus en plus investigué. Il semblerait en effet que le PrL soit impliqué dans le maintien d'une stratégie alors que l'IL semble être impliqué dans la sélection d'une stratégie (Oualian and Gisquet-Verrier, 2010; Rich and Shapiro, 2009). Ces

deux régions participent entre autre à l'intégration d'informations spatiales mais également d'informations relatives à la mémoire de travail, au processus de flexibilité comportementale et d'attention (Delatour and Gisquet-Verrier, 2000; Granon and Changeux, 2012; Granon and Poucet, 1995; Oualian and Gisquet-Verrier, 2010).

6.3. Le cortex orbito-frontal (COF)

Le COF est une région ventrale, qui correspond chez l'Homme aux aires de Brodmann 12 et 13. Grace à ces interactions avec le système limbique, le COF est fortement impliqué dans le filtrage et l'évaluation d'informations motivationnelles, émotionnelles et sociales (Ongür and Price, 2000; Wallis, 2007). Cette structure participe également à l'attribution d'une valeur subjective à une récompense ou un stimulus (Wallis, 2007). De par l'ensemble de ses connections sous-corticales avec notamment le NAc, l'ATV, l'amygdale ou bien l'hippocampe, le COF permet d'actualiser la valeur des stimuli en fonctions des évènements récents (Coricelli et al., 2007; Volkow and Fowler, 2000). Des études ont par ailleurs démontré une différence d'activation de cette structure chez des cocaïnomanes notamment lors d'une procédure de prise de décision, suggérant une altération de la perception et de la représentation des récompenses chez ce type de patients (Bolla et al., 2003; Kalivas and Volkow, 2005; Volkow and Fowler, 2000). De façon similaires, l'utilisation de modèles animaux a également permis de mettre en évidence une préférence pour les choix inadaptés et risqués à la suite d'une lésion spécifique de cette (Pais-Vieira et al., 2007; Zeeb et al., 2010). Ces données révèlent ainsi le rôle primordial du COF dans la prise de décision. Outre son implication directe dans la prise de décision, le COF participerait également aux processus d'inhibition, au contrôle des actions basées les récompenses, à la personnalité et au comportement social, ainsi qu'à l'humeur (Bechara et al., 2000; Rolls, 2000).

Chapitre 3 : La prise de décision

1. La prise de décision

1.1. Concepts généraux de la prise de décision

La prise de décision est une opération cognitive complexe définie comme étant un processus délibératif se traduisant par un engagement envers une proposition (Gold and Shadlen, 2007). Autrement dit, la prise de décision consiste à sélectionner une alternative parmi plusieurs autres grâce à l'élaboration d'un processus de réflexion et de délibération. La mise en œuvre des fonctions exécutives (cf. chapitre 2) participe à l'élaboration d'une prise de décision adaptée. De manière générale, nous sommes quotidiennement confrontés à des choix entre plusieurs options. Ces options sont associées à un résultat, et diffèrent donc de par les conséquences qu'elles engendrent et le coût nécessaire à leurs mises en œuvre.

Afin de choisir l'alternative la plus adaptée en fonction du contexte et des attentes, une analyse coût-bénéfice s'avère être nécessaire. Ce type d'analyse vise à évaluer et comparer les avantages, les bénéfices et les conséquences ultérieures aux coûts liés à l'obtention du résultat. L'intégration et l'évaluation de ces paramètres permettent donc d'estimer une valeur subjective pour chaque option facilitant, grâce à des comparaisons, la prise de décision. De ce fait, une prise de décision basée sur une analyse coût-bénéfice conduit à une prise de décision basée sur la valeur subjective attribuée à chaque alternative. L'évaluation, la comparaison et l'intégration de chacune des informations relatives à ces différentes alternatives est donc indispensable afin de prendre la décision la plus adaptée. L'objectif d'une telle analyse coût-bénéfice est donc de maximiser les gains en choisissant l'option dont la valeur subjective est la plus importante (Fobbs and Mizumori, 2014; Gold and Shadlen, 2007). En ce sens, il est possible d'assimiler les différentes étapes de la prise de décision au travail d'un juge ou d'un jury qui doit prendre le temps de mesurer et d'évaluer les preuves pour chacune des alternatives avant de statuer et prononcer son verdict.

La prise de décision requière la prise en compte de nombreuses variables, pouvant chacune avoir un effet distinct sur la représentation de la valeur de l'action. De manière générale, il est possible de distinguer deux catégories de facteurs pouvant influencer la prise de décision. D'une part les facteurs motivationnels internes qui prennent notamment en compte l'état émotionnel, les besoins du sujet et la mémoire d'une précédente expérience, et d'autre part les facteurs environnementaux externes avec notamment l'implication du contexte. L'évaluation et l'analyse de chacun de ces paramètres participe donc à l'orientation des comportements futurs, permettant de prendre la décision la plus adaptée et bénéfique dans le temps, que ce soit à court ou plus long terme.

1.2. Les différentes étapes du processus de prise de décision

Le quotidien peut être perçu comme un enchainement de décisions. Ainsi, afin d'illustrer au mieux le nombre remarquable de facteurs pouvant influencer une prise de décision, il est plus facile de prendre l'exemple de situations du quotidien (Doya, 2008; Kennerley and Walton, 2011; Rangel et al., 2008). De ce fait, si on s'intéresse aux facteurs pouvant influencer le choix du lieu d'un déjeuner, il faut considérer une large variété de facteurs intrinsèques et extrinsèques pouvant influencer ce choix (Doya, 2008). En premier lieu, le sujet est amené à évaluer son état interne instantané, à savoir son état de satiété ou de soif. La décision de dépenser de l'énergie pour trouver de la nourriture sera de fait influencée par les besoins nutritifs de l'individu à un instant donné. En admettant que le sujet envisage de se nourrir, le choix concernant l'alimentation est alors influencé par ; 1) le niveau d'appétit et de satiété (quelle quantité devrais-je manger ?), 2) le type de nourriture envisagé (susceptible d'être influencé par les choix alimentaires récents), 3) l'objectif (dépenser peu d'argent, manger de plus faibles quantités/plus sainement,…), 4) les coûts « non-physiques » associés à chacune des options alimentaires (incertitude concernant la saveur de l'aliment, durée du délai précédent la réception de la nourriture, risques potentiels), 5) les coûts physiques (quantité d'énergie à dépenser en vue d'obtenir la nourriture). Bien que la prise de décision semble être un processus bien organisé, il est important de mentionner le caractère variable d'un choix. En effet, une décision prise un jour donné peut être considérablement différente de la décision prise un autre jour, et ce du fait de la variabilité des besoins et des objectifs ainsi que de la mémoire des décisions

passées. Au regard du nombre considérable de paramètres pouvant affecter la prise de décision, il semble évident que les processus d'évaluation soient essentiels à l'établissement d'une prise de décision optimale (Kennerley and Walton, 2011).

Au cours des années 2000, certains chercheurs (Doya, 2008; Kennerley and Walton, 2011; Penner and Mizumori, 2012; Rangel and Hare, 2010; Rangel et al., 2008) ont tenté de fractionner de manière générale le processus de prise de décision afin de comprendre au mieux le déroulement des stratégies mises en œuvre par le sujet permettant la prise de décision. Autrement dit de diviser l'ensemble des processus évaluatifs en différents évènements permettant de donner une valeur subjective à chaque option, afin d'aboutir à une prise de décision optimale (**Figure 14**).

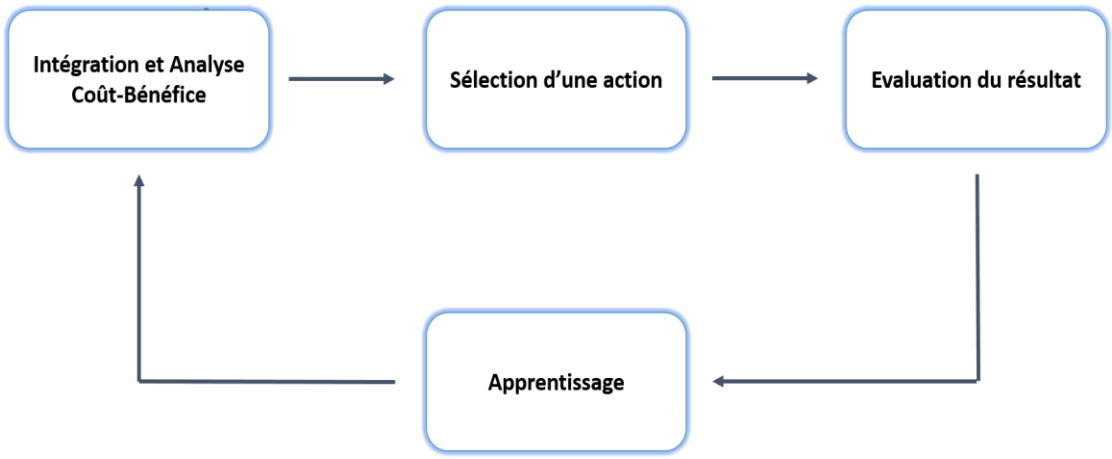


Figure 14:Diagramme représentant les différentes étapes du processus de prise de décision impliquant une analyse coût-bénéfice.

Face à un choix, la valeur subjective de chaque action est estimée grâce à l'intégration des coûts et récompenses potentiels de chacune des options. L'option associée à la valeur subjective la plus élevée est ensuite sélectionnée. Il s'en suit une comparaison entre le résultat obtenu et le résultat escompté. Enfin, l'apprentissage et la mémoire des conséquences de cette action vont permettre d'adapter l'estimation de la valeur subjective de chaque action lors de décision futures. Adapté de Fobbs and Mizumori 2014

1.2.1 Intégration et Analyse des différents états

La première étape correspond à la représentation de la situation de choix. Dans un premier temps le cerveau intègre donc d'une part les différentes options et leurs paramètres

associés (coût nécessaire à leur réalisation, et bénéfices engendrés) et détermine d'autre part l'état interne immédiat et à venir du sujet (niveau de satiété, préférence, ...). En parallèle, le cerveau évalue les variables externes pouvant influencer la valeur de l'issue du choix (contexte, risque, probabilité, incertitude, délai, ...). Il s'opère donc une analyse coût-bénéfice de chacune des actions (Rangel et al., 2008).

1.2.2 Sélection d'une action en fonction de sa valeur subjective

Par la suite, le sujet assigne à chacune des potentielles actions réalisables une valeur subjective, indicatrice des avantages susceptibles de résulter de chaque action dans le but de prendre la décision la plus appropriée. L'estimation de ces valeurs se fait bien entendu en tenant compte de l'analyse 1) des bénéfices envisagés et coûts (physiques, temporels, émotionnels, …) devant être endurés pour obtenir le résultat et 2) des états internes et externes déterminés au préalable. Cette valeur, une fois déterminée, permet de distinguer ces différentes actions, de comparer et de délibérer afin de procéder à une sélection optimale (Rangel et al., 2008).

1.2.3 Evaluation du résultat

Une fois la décision prise, des signaux neuronaux associés aux conséquences de cette option sont intégrés. Il s'en suit alors une comparaison entre le résultat obtenu à celui envisagé initialement. Dans l'éventualité où le résultat escompté ne correspondrait pas au résultat obtenu, un signal d'erreur permettant de modifier et réajuster la valeur de l'alternative est alors généré dans le but de garantir une adaptation des choix futurs. (Floresco et al., 2008a; Rangel and Hare, 2010; Rangel et al., 2008).

1.2.4 Apprentissage

Enfin, les processus d'apprentissage et de mémoire sont requis dans le but d'adapter la planification des stratégies futures et d'améliorer la représentation et l'estimation des valeurs lors des prochaines prises de décisions. A titre d'exemple, si l'on considère la probabilité d'obtenir une récompense à la suite d'une action comme étant faible, mais que

celle-ci est tout de même obtenue, la valeur subjective attribuée à cette action sera de fait revue à la hausse lors des décisions futures. A l'inverse, si une action associée à une récompense de plus forte probabilité n'aboutit pas, les attentes futures concernant la valeur de cette action seront revues à la baisse. Cette étape d'apprentissage est donc à terme, une étape cruciale permettant au sujet, par une boucle de rétroaction, de moduler et d'adapter ses actions à venir en fonction des conséquences des décisions passées (Rushworth et al., 2009).

1.2.5 Résumé

Un tel séquençage du processus de prise de décision ne peut être considéré comme étant stable. En effet, la prise de décision étant un processus dynamique, chacune de ces étapes reste modulable (Doya, 2008; Fobbs and Mizumori, 2014; Kennerley and Walton, 2011; Penner and Mizumori, 2012; Rangel et al., 2008). Néanmoins, il est admis que lors d'une prise de décision, l'individu est confronté à chacune de ces situations et donc que les fondements essentiels à la prise de décision restent identiques. Ainsi, prendre une décision implique à la fois 1) un examen des conséquences futures (évaluation des bénéfices et inconvénients en vue d'estimer la valeur subjective de l'action), mais également 2) un examen réfléchi des conséquences antérieures. Chacun de ces facteurs devant également être intégré à d'autres facteurs environnementaux et motivationnels afin d'exécuter ou d'inhiber le comportement (Orsini *et al.,* 2015). Au regard de ces différents éléments, il semble donc que la prise de décision nécessitant une analyse coût-bénéfice corresponde à un processus adaptatif fondamental permettant l'intégration d'une multitude de fonctions cognitives et exécutives telles que l'apprentissage, la mémoire, la motivation, ainsi que la planification et que l'initiation du comportement (Ernst and Paulus, 2005; Fellows, 2004; Rangel et al., 2008).

1.3. Modulation de la valeur assignée à une option

De manière générale, la valeur que l'on accorde à une action est subjective et dépendante de la magnitude de la récompense, du délai associé à la réception de la récompense et de la probabilité d'occurrence de la récompense. Bien qu'il n'y ait aucune

garantie sur le fait que ces différents facteurs soient totalement indépendants, il est supposé qu'ils fonctionnent de manière multiplicative (Doya, 2008 ; Rangel et al., 2008).

1.3.1 Modulation induite par l'incertitude et le risque associé à une option

De nombreux choix sont associés à un risque. Le risque peut se modéliser soit sous la forme d'une incertitude soit sous la forme d'une conséquence négative. Au quotidien, l'incertitude peut se révéler sous différentes formes allant du caractère aléatoire de la dynamique environnementale et de ses variations inattendues (situations ambiguës et incertaines) au caractère limité de la connaissance du sujet. Ce caractère stochastique de la dynamique de l'environnement limite de ce fait la prédictibilité des différents états de l'environnement, conséquence d'une action, affectant de fait la prise de décision (Doya, 2008). A l'inverse d'une situation incertaine, dans une situation purement risquée, le sujet a connaissance des différentes probabilités et donc du caractère prédictible de la situation (Rangel *et al.,* 2008). Cette prédictibilité dépend, non seulement des caractéristiques de l'environnement mais également des connaissances et actions du sujet. Ainsi, même un environnement stable peut, dans certaines conditions, paraître tout à fait aléatoire si le sujet ne parvient pas à percevoir les indices essentiels rendant compte de l'état de l'environnement. Il en va de même dans le cas contraire où des sujets habitués pourraient devenir plus aptes à déceler les indices les plus subtils. Prenons l'exemple d'un bon chauffeur qui peut être en mesure de planifier et anticiper ses manœuvres en fonction des paramètres de l'environnement, à la différence d'un novice qui se retrouvera pris au dépourvus. De manière générale des études comportementales chez l'Homme ont révélé l'existence d'une aversion aux choix considérés comme étant ambigus (Bechara et al., 1994), suggérant de ce fait que le cerveau pourrait détecter le niveau d'ambiguïté associé à un choix et de ce fait, moduler la valeur associée à ce choix.

1.3.2 Modulation induite par le délai associé aux conséquences d'une option

Dans toutes situations du quotidien, il est possible d'observer une latence entre une décision et son issue, ou entre une action et sa conséquence. Les approches expérimentales ont révélé l'existence d'un phénomène qualifié de *« delay-discounting »* que nous avons déjà

mentionné dans les chapitres précédents. Brièvement, ce phénomène repose sur le principe selon lequel, la valeur d'une récompense diminue plus le délai associé à son obtention augmente (Rangel et al., 2008). Autrement dit que la valeur d'une récompense est discriminée en fonction du délai lui étant associé (Odum, 2011a). Ce phénomène sera étudié plus en détail dans le chapitre sur l'impulsivité.

Ainsi, toutes sortes de décisions, aussi simple qu'elles puissent être impliquent une forme d'analyse coût-bénéfice, et nécessitent un certain nombre de processus cognitifs, relatifs notamment à l'apprentissage, la mémoire et les motivations. L'objectif principal de ce type de prise de décision est donc de maximiser les gains, en choisissant l'option permettant des gains optimaux. Cette sélection se fait par l'estimation de la valeur subjective de chaque option (Fobbs and Mizumori, 2014).

2. Procédures d'études de la prise de décision

2.1 Etude de la prise de décision chez l'Homme

Les travaux précurseurs de Bechara et Damasio ont fournis les premières pistes concernant les mécanismes neurobiologiques de la prise de décision en condition d'incertitude chez l'Homme (Bechara et al., 1994). Depuis, l'intérêt des scientifiques pour les processus neuropsychologiques de la prise de décision ne cesse de croître. L'élaboration de procédures permettant de simuler les décisions de la vie quotidienne, notamment en termes de récompenses, punitions et incertitudes a donc participé à l'essor des connaissances dans ce domaine et sont utilisées en clinique pour évaluer la prise de décision chez l'Homme. Dans la suite de ce paragraphe, nous développerons très brièvement trois catégories de procédures très largement utilisées dans la littérature, permettant d'évaluer différents aspects de la prise de décision : la prise de décision en condition d'incertitude (Iowa Gambling Task), en condition de risque (*probability-discounting task*), et en présence de délai (*delay-discounting)*.

2.1.1 « Iowa Gambling Task » et prise de décision en conditions d'incertitudes

La procédure initialement développée par Bechara et Damasio, connue sous le nom de « *Iowa Gambling Task* » est utilisée de nos jours comme référence en clinique pour étudier la prise de décision car elle permet de simuler des situations de choix de la vie réelle. Anciennement, cette procédure fut utilisée pour évaluer les altérations de prise de décision chez des patients suite à une atteinte du cortex préfrontal (Bechara et al., 1994). La procédure de l'*Iowa Gambling Task* offre la possibilité aux individus de choisir entre deux catégories de cartes qui diffèrent de par leur rentabilité à long terme, c'est-à-dire par la magnitude des gains et des pertes fictives qui leurs sont associés. Certains lots de cartes leur permettent d'acquérir des gains monétaires élevés mais néanmoins désavantageux à long terme et ce dû à la présence de larges pénalités imprévisibles, tandis que les autres lots de cartes permettent d'acquérir des gains plus avantageux à long terme du fait de la présence de plus faibles pénalités associées à des gains de moins grande ampleur (**Figure 15**).

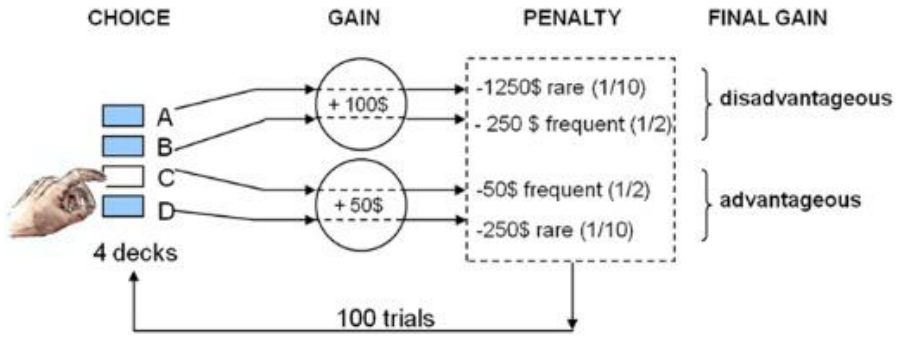


Figure 15: Schématisation de la procédure d'Iowa Gambling Task. (Visser et al., 2011)

Les auteurs ont révélé la mise en place d'une stratégie optimale chez les sujets sains se traduisant par le choix de cartes issues des lots conférant des gains instantanément de plus petite quantité et associés à des pertes moindres à plus long terme puisque cette stratégie implique l'obtention de gains plus importants à long (Bechara et al., 1994, 1999). Ainsi, une incapacité à choisir les options conférant des gains à long terme plutôt qu'une gratification plus grande et immédiate reflèterait une altération de la prise de décision.

Depuis sa création, la procédure de l'*Iowa Gambling Task* a été largement utilisée en psychiatrie pour étudier la prise de décision au sein d'un large panel de patients. Ainsi, une altération des performances lors de cette procédure a pu être mise en évidence dans de nombreux troubles neuropsychiatriques, tels que la maladie de Huntington (Stout et al., 2001)), les troubles obsessionnels compulsifs (Cavedini et al., 2002; Kodaira et al., 2012; Nielen et al., 2002; da Rocha et al., 2011), la schizophrénie (Wilder et al., 1998), ou bien l'addiction (Bechara and Damasio, 2002; Bechara et al., 2001; Grant et al., 2000; Petry et al., 1998; van der Plas et al., 2009; Verdejo-García et al., 2006). De la même façon, les études ont révélé une altération des performances lors de cette procédure chez des patients souffrant d'atteintes de certaines régions cérébrales telles que l'amygdale (Bechara et al., 1999; Brand et al., 2007) et le cortex préfrontal ventromédian (Bechara et al., 1994; Fellows and Farah, 2005).

2.1.2 Prise de décision en condition de risque

Comme mentionné précédemment, la plupart des décisions impliquent un certain degré de risque. Des procédures ont été mise en place en vue d'évaluer spécifiquement la prise de décision risquée. Ainsi la procédure de « *probability discounting* » développée par Rachlin *et collaborateurs,* (Rachlin et al., 1991b) permet de faire un choix entre une petite récompense monétaire (fictive) garantie (autrement dit certaine) et une plus grande récompense monétaire (fictive) dont l'obtention est imprévisible. Au cours de cette procédure, la valeur de la récompense certaine, obligatoirement délivrée évolue progressivement mais reste inférieure à la plus grande récompense. A l'inverse, la valeur de la plus grande récompense reste fixe, bien que la probabilité de sa livraison évolue (variation croissante ou décroissante) au cours de la procédure. Dans ce type de procédure il s'agit donc de savoir si l'on préfère obtenir 60 € garantis, ou avoir 50% de chance d'obtenir 100 € ? (Lindbergh et al., 2014). L'utilisation de ce type de paradigme permet de déterminer un index de prise de risque reflétant le degré auquel chaque individu dévalue et discrimine une récompense en fonction de la probabilité de sa réception (Rachlin et al., 1991b)

2.1.3 Prise de décision en présence de délai

La tolérance au délai est également l'un des paramètres étudié sen clinique dans la prise de décision. Ce type de procédure connue sous le nom de « *delay-discounting »* sera développé dans le chapitre suivant. Cependant nous pouvons brièvement la présenter : cette procédure permet d'évaluer la préférence entre une petite récompense monétaire immédiate et une plus grande délivrée de manière différée, autrement dit après un délai prédéfini (Jones and Rachlin, 2009; Kirby et al., 1999; Rachlin et al., 1991b). Au même titre que la procédure décrite précédemment, la valeur subjective de la grande récompense décroît à mesure que le délai lui étant associé augmente (Odum, 2011b). En effet, une préférence pour les petites récompenses immédiates devient à terme moins avantageuse que les grandes récompenses différées. Ce type de procédure est sans conteste la plus utilisée à l'heure actuelle pour modéliser une incapacité à prioriser les récompenses futures par rapport aux gratifications plus immédiates (Ainslie, 1975).

2.2 Etude de la prise de décision dans des modèles animaux

En dépit des avancées permises par l'utilisation de modèles humains, l'utilisation de modèles animaux confère de nombreux avantages et permet notamment une étude plus approfondie des substrats neuronaux sous-jacents au processus de prise de décision (Floresco et al., 2008a). Les modèles animaux semblent donc être une très bonne alternative pour l'étude des mécanismes neurobiologiques impliqués dans différentes formes de prise de décision basées sur une évaluation de type coût-bénéfice, que ce soit à l'état basal ou pathologique. Les modèles animaux de prise de décision et de choix sont très variés et peuvent notamment différer en fonction du type de choix qu'elles impliquent. Alors que certains modèles proposent aux animaux d'émettre un choix entre 2 options de nature similaire mais de quantité différente (nourriture vs. nourriture) (Evenden and Ryan, 1996), d'autres modèles de choix proposent aux animaux d'émettre un choix entre deux options de nature différentes (drogue vs. Nourriture) (Lenoir et al., 2007; Madsen and Ahmed, 2015). Dans la suite de ce manuscrit nous nous intéresserons uniquement au choix impliquants des options de nature similaire.

La prise de décision impliquant une analyse de type coût-bénéfice peut être modélisée par trois procédures de prise de décision chez l'animal, à savoir la prise de décision basée sur l'effort, sur le délai ou encore sur le risque. Dans la procédure de prise de décision basée sur l'effort, l'animal doit effectuer un effort physique intense pour obtenir sa récompense (Walton et al., 2002). Dans la procédure basée sur le risque, la réception de la récompense est risquée et peut donc être associée soit à une incertitude (« non réception » de la récompense) soit à une punition (administration d'un choc électrique) (Shimp et al., 2015; St Onge and Floresco, 2009). Dans la dernière procédure basée sur le délai, l'obtention de la récompense est retardée et se fait après un certain délai (Evenden and Ryan, 1996). Cette procédure sera développée plus en détails dans le chapitre 4.

Dans chacune de ces procédures de prise de décision, les animaux sont mis en présence de deux options, l'une permettant au sujet d'obtenir une petite récompense facilement accessible, associée soit à un coût moindre soit à une absence de coût, et l'autre, plus attractive, permettant d'obtenir une récompense plus grande mais néanmoins associée à un coût plus élevé. Les études sont majoritairement réalisées au sein de cages opérantes, ou bien de labyrinthes en forme de « T » (*T-maze*) (**Figure 16**). Dans les procédures réalisées au sein de cages opérantes, deux leviers associés à chacune des deux options sont disposés de part et d'autre d'une mangeoire permettant aux animaux d'obtenir leurs récompenses. L'utilisation d'un labyrinthe en forme de « T » pour évaluer la prise de décision permet de disposer les deux récompenses dans les deux bras opposés. Quelle que soit la procédure utilisée, il est admis que la préférence pour la grande récompense décroît au profit de la petite récompense moins coûteuse à mesure que le coût associé à la grande récompense augmente (Floresco et al., 2008a). Un phénomène de dévaluation et de discrimination de la grande récompense se met donc en place en raison du coût élevé lui étant associé (**Figure 16**). Comme mentionné précédemment, de nombreuses informations telles que la représentation de la localisation des récompenses, l'état émotionnel, motivationnel (état de satiété, appréhension des coûts de l'action, …) ou encore la mémoire des choix précédents participent à l'élaboration et l'exécution d'une stratégie comportementale.

Ainsi, dans ces procédures de prise de décision nécessitant une analyse coût-bénéfice, la mise en place d'un coût associé à la plus grande récompense permet de restreindre et limiter la préférence pour cette dernière. Ceci reflétant une dévaluation de la

grande récompense et donc de la valeur subjective de l'action en fonction du coût (Fobbs and Mizumori, 2014).

Pour conclure, la prise de décision est donc un processus cognitif intégrant un grand nombre de fonctions à savoir entre autres la mémoire, l'apprentissage, et les motivations. Chacun de ces paramètres couplés aux traits de caractère de l'individu tendent à moduler la prise de décision. Le processus de prise de décision peut être modulé à différents niveaux et de différentes manières étant donné les multiples facteurs régissant ce processus. Une altération de la prise de décision peut entraîner de fortes répercussions sur le bien-être quotidien et, peut également être impliqué dans des nombreuses maladies neuropsychiatriques. Il est clair que l'identification précise des mécanismes de la prise de décision demeure un enjeu clé dans la compréhension et, à terme, dans le traitement de certaines pathologies.

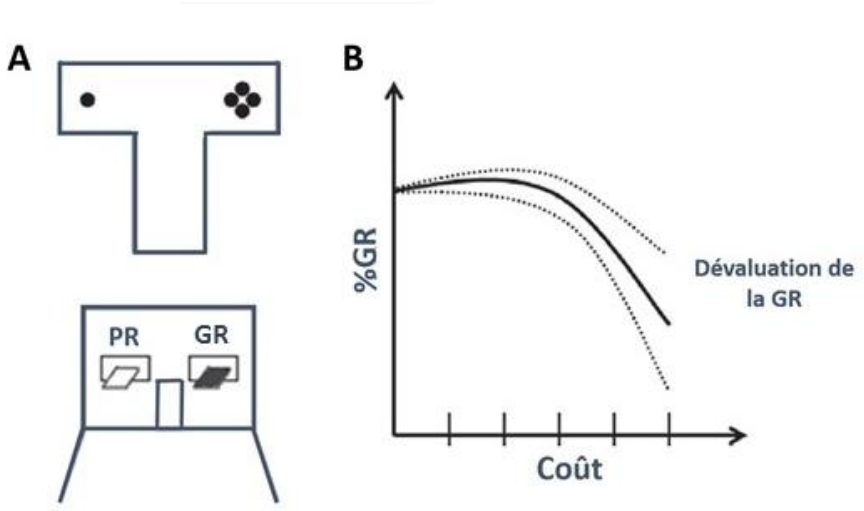


Figure 16: Modélisation de la prise de décision nécessitant une analyse coût-bénéfice chez l'animal.

(A) Schématisation des procédures de prise de décision au sein d'un labyrinthe en forme de « T » (T-maze), et d'une cage opérante. Dans le labyrinthe en T, si l'animal choisit le bras gauche, il obtiendra une petite récompense (PR) de 1 pastille de nourriture sans être confronté à un coût. A l'inverse, si l'animal choisit le bras droit, il sera confronté à un coût avant d'obtenir une grande récompense (GR) de 4 pastilles. Dans la cage opérante, l'animal doit choisir entre deux leviers. Le levier gauche confère une petite récompense à l'animal tandis que le choix du levier droit permet à l'animal d'obtenir une grande récompense tout en étant confronté à un coût. (B) Représentation graphique du profil de choix typique lors d'une prise de décision nécessitant une analyse coût-bénéfice. Ce graphique met en évidence la relation entre la magnitude du coût associé à la grande récompense et le pourcentage de choix de cette grande récompense coûteuse (% GR). Plus le coût associé à la grande récompense est important plus on observe une dévaluation de la grande récompense coûteuse. La courbe en trait plein représente la courbe de discrimination typique de la prise de décision et les courbes en pointillés représentent une augmentation et une diminution de la discrimination. D'après Fobbs et Mizumori 2014

Chapitre 4 : Impulsivité de choix

1. L'impulsivité, une entité multidimensionnelle

L'impulsivité est un trait de caractère complexe pouvant se définir comme une prédisposition aux réactions (action et prise de décision) rapides, non planifiées et irréfléchies limitant l'intérêt pour les conséquences à long terme (Evenden, 1999; Moeller et al., 2001; Potenza and de Wit, 2010; Winstanley, 2011). L'impulsivité est souvent considérée comme avantageuse et bénéfique puisqu'elle permettrait de saisir plus facilement les opportunités et de s'enrichir de nouvelles expériences. A l'inverse, elle peut, dans certaines situations (notamment en cas d'excès), être considérée comme inadaptée et désavantageuse. Souvent considérée comme une entité multidimensionnelle dépendant d'une large variété de processus psychologiques et neurobiologiques différents (Evenden, 1999), l'impulsivité prend en compte de nombreux comportements différents allant d'une désinhibition motrice à une prise de décision inadaptée (Brunner and Hen, 1997; Evenden, 1999; Moeller et al., 2001; Winstanley, 2011).

Deux formes d'impulsivité peuvent être distinguées ; l'impulsivité motrice ou d'action et l'impulsivité de choix. Alors que la première est associée à une inhibition motrice, la seconde semble être plus associée à l'importance de la valeur d'une récompense lors d'un choix (pour revue Dalley and Robbins, 2017). Ainsi, l'impulsivité d'action renvoie à la notion de rapidité de réponse et d'incapacité de supprimer des actions inappropriées alors que l'impulsivité de choix renvoie à accorder une plus grande importance aux récompenses immédiates et donc à un manque de patience.

Bien que l'on puisse distinguer deux formes d'impulsivité, cette apparente dichotomie reste dans certains cas problématiques notamment lorsque l'on s'intéresse aux mécanismes neuronaux sous-jacents à ces deux types d'impulsivité (Dalley and Robbins, 2017).

1.1 L'impulsivité d'action

La plupart de nos actions sont régies par des comportements habituels et sont souvent générés de façon rapide et automatique sans besoin de délibération au préalable. L'impulsivité d'action entre en jeu dès lors que l'on se retrouve dans l'incapacité de supprimer une réponse automatique inappropriée. Autrement dit, lorsque le contrôle et l'inhibition d'un comportement deviennent difficiles. En ce sens, l'impulsivité d'action constitue une forme de désinhibition (Evenden, 1999; Winstanley et al., 2010b). A titre d'exemple, l'impulsivité d'action peut refléter le comportement et le caractère d'un individu qui, face à une question, émet une réponse rapide et anticipée avant même que la question ne soit finie d'être posée. L'impulsivité d'action ne sera pas développée dans la suite de ce manuscrit qui traitera principalement de l'impulsivité de choix.

1.2 L'impulsivité de choix

L'impulsivité de choix implique la notion de prise de décision et peut être perçue comme une incapacité à prendre en considération le facteur temps lors d'un choix (de Wit, 2009 ; Kim et Lee, 2011). Cette forme d'impulsivité fait référence à l'un des aspects fondamentaux de la définition générale de l'impulsivité, à savoir, le manque d'intérêt vis-à-vis des conséquences futures (Blakemore and Robbins, 2012; Grant and Chamberlain, 2014; Hamilton and Potenza, 2012; Hamilton et al., 2015). L'impulsivité de choix fait directement référence à une forme d'insensibilité envers les récompenses à long terme et peut se définir comme une réduction de la préférence pour les grandes récompenses retardées au profit des petites récompenses immédiates (Ainslie, 1974).

2. Etude de l'impulsivité de choix

Comme mentionné précédemment, l'impulsivité est un trait comportemental complexe constitué d'une large variété de composantes différentes. Chacun de ces aspects sont impliqués de manière coordonnée lors de situations du quotidien. Cependant aucun modèle mis en place en laboratoire, qu'il soit humain ou animal, n'est à ce jour en mesure de

prendre en compte chacun des différents aspects de l'impulsivité en même temps. C'est pourquoi des modèles plus simples visant à caractériser individuellement et indépendamment chacun de ces aspects ont été développés.

Chez l'Homme, l'impulsivité est très largement mesurée grâce à l'utilisation de questionnaires. Toutefois, ces questionnaires étant subjectifs, ils ne sont que très peu corrélés avec les mesures plus objectives obtenues en laboratoire (Dalley and Robbins, 2017). De nombreux tests comportementaux ont également été développés chez l'Homme afin de faciliter la quantification des différents degrés d'impulsivité. Il est d'usage de combiner l'utilisation des questionnaires (associés à une mesure subjective) à des tests comportementaux (associés à une mesure objective) afin d'améliorer la précision du diagnostic clinique, notamment dans le cadre de troubles psychiatriques (Solanto et al., 2001; Winstanley, 2011).

2.1 Mesures subjectives de l'impulsivité

En clinique, l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-11) (Patton et al., 1995), constitue le questionnaire le plus couramment utilisé pour mesurer l'impulsivité (**Figure 17**). Cette échelle permet d'étudier différents aspects de l'impulsivité, à savoir l'impulsivité motrice, l'impulsivité de choix mais également la difficulté de planification. Les participants sont invités à lire une série de 30 déclarations concernant l'impulsivité de choix (items 5, 6, 9, 11, 20, 24, 26, 28), l'impulsivité motrice (items 2, 3, 4, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 30) et la planification (items 1, 7, 8, 10, 12, 16, 14, 15, 18, 27, 29) et répondre de la façon la plus appropriée en sélectionnant une réponse parmi les quatre leur étant proposées : « rarement/jamais » ; « occasionnellement » ; « souvent » ; « presque toujours/toujours ». Un score est attribué à chacune des réponses, respectivement 1, 2, 3, ou 4 ; 4 étant considéré comme la réponse la plus impulsive. Le score peut ainsi s'étendre de 34 à 136. Ainsi, plus le score obtenu par le participant est élevé, plus il est considéré comme étant impulsif. L'utilisation de ce type de questionnaire permet donc de percevoir un niveau subjectif d'impulsivité.

Instructions : Les gens agissent et réfléchissent différemment devant des situations variées. Ce questionnaire a pour but d'évaluer certaines de vos façons d'agir et de réfléchir. Lisez chaque énoncé et NOIRCISSEZ LE CERCLE APPROPRIÉ situé à droite de l'affirmation. **Répondez vite et honnêtement.**	RAREMENT/JAMAIS	OCCASIONNELLEMENT	SOUVENT	PRESQUE TOUJOURS
1. Je prépare soigneusement les tâches à accomplir	④	③	②	①
2. Je fais les choses sans réfléchir	①	②	③	④
3. Je me décide rapidement	①	②	③	④
4. Je suis insouciant	①	②	③	④
5. Je ne fais pas attention	①	②	③	④
6. Mes pensées défilent très vite	①	②	③	④
7. Je programme mes voyages longtemps à l'avance	④	③	②	①
8. Je suis maître de moi	④	③	②	①
9. Je me concentre facilement	④	③	②	①
10. Je met de l'argent de côté raisonnablement	④	③	②	①
11. Je ne tiens pas en place aux spectacles ou aux conférences	①	②	③	④
12. Je réfléchis soigneusement	④	③	②	①
13. Je veille à ma sécurité d'emploi	④	③	②	①
14. Je dis les choses sans réfléchir	①	②	③	④
15. J'aime réfléchir à des problèmes complexes	④	③	②	①
16. Je change d'emploi	①	②	③	④
17. J'agis sur un "coup de tête"	①	②	③	④
18. Réfléchir sur un problème m'ennuie vite	①	②	③	④
19. J'agis selon l'inspiration du moment	①	②	③	④
20. Je réfléchis posément	④	③	②	①
21. Je change de logement	①	②	③	④
22. J'achète les choses sur un "coup de tête"	①	②	③	④
23. Je ne peux penser qu'à un problème à la fois	①	②	③	④
24. Je change de loisir	①	②	③	④
25. Je dépense ou paye à crédit plus que je ne gagne	①	②	③	④
26. Lorsque je réfléchis d'autres pensées me viennent à l'esprit	①	②	③	④
27. Je m'intéresse plus au présent qu'à l'avenir	①	②	③	④
28. Je m'impatiente lors de conférences ou de discussions	①	②	③	④
29. J'aime les "casse-têtes"	④	③	②	①
30. Je fais des projets pour l'avenir	④	③	②	①

Figure 17: Echelle d'Impulsivité de Barratt (BIS-11)

2.2 Mesure objective de l'impulsivité de choix

Les procédures de *delay discounting* représentent sans conteste les procédures les plus utilisées à l'heure actuelle pour modéliser une incapacité à prioriser les récompenses futures par rapport aux gratifications plus immédiates (Ainslie, 1974). Comme nous l'avons déjà mentionné dans le chapitre précédent, les procédures de *delay discounting* permettent de choisir entre une petite récompense immédiate et une grande récompense délivrée après un certain retard (cf. chapitre 3).

2.2.1 Le paradigme du « delay discounting »

Le *delay discounitng* suggère une diminution de la préférence et de la valeur subjective attribuée aux récompenses retardées à mesure que le délai leur étant associé augmente (Ainslie, 1974; Fineberg et al., 2010, 2014; Mazur and Coe, 1987). En effet, toute récompense perd de sa valeur subjective dès lors que le délai associé à son obtention augmente (Mazur and Coe, 1987; Odum, 2011b). L'augmentation du délai associé à la grande récompense retardée conduit à une dévaluation de la grande récompense. Autrement dit, l'attribution d'un délai court à une récompense a un plus grand impact sur la valeur subjective attribuée à cette récompense comparée à un délai plus long (Odum, 2011a). L'impulsivité de choix permet donc de cette façon, de discriminer plus rapidement une grande récompense quand le coût lui étant associé augmente. Il existe donc une relation directe entre le délai associé à une grande récompense et la valeur subjective lui étant attribuée (**Figure 18**).

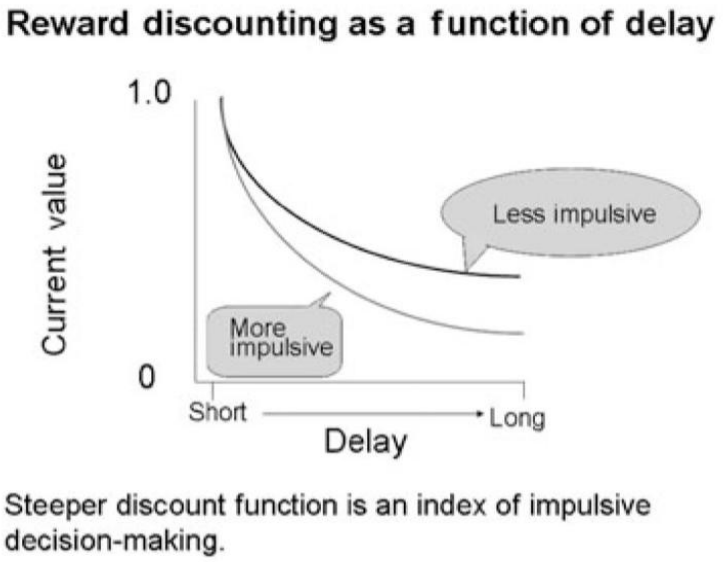


Figure 18: Schématisation du paradigme de delay discounting.

Les individus plus impulsifs dévaluent plus rapidement la grande récompense en fonction du délai lui étant associé que les individus moins impulsifs. (de Wit, 2009).

Toutefois, l'impact de ce délai sur la valeur de la récompense n'est pas le même en fonction de la durée de ce délai. Ce concept peut être modélisé par la formule suivante :

$$V = A / (1+kD)$$

Dans cette équation, **V** représente la valeur subjective attribuée à la récompense, la variable **A** représente la magnitude de la récompense, **D** représente le délai et ***k*** représente la variable faisant référence à la manière dont le délai dévalue et discrimine la valeur de la récompense. Cette variable décrit donc la façon dont la valeur est affectée par le délai. Ainsi, si la valeur numérique de ***k*** est importante, l'impact du délai sur la dégradation de la valeur sera plus important que si ***k*** était petit. Le chiffre 1 au dénominateur permet d'éviter que **V** soit équivalent à une valeur infinie lorsque le délai est proche de 0 (Odum, 2011a).

Le paradigme de *delay discounting* permet donc de refléter le caractère impulsif des individus et des animaux. En effet, plus la vitesse de la dévaluation de la grande récompense est rapide plus les sujets peuvent être considérés comme étant impulsifs. Autrement dit, on peut considérer que le coût associé au délai a un plus grand impact sur la valeur de cette récompense chez les individus impulsifs induisant de ce fait une discrimination plus rapide de cette grande récompense retardée au profit de la petite récompense immédiate. Ainsi, une personne très impulsive aura tendance à être plus rapidement affectée par la durée du délai et détournera plus rapidement sa préférence de la grande récompense retardée vers la plus petite récompense immédiate. Si l'on se base sur la **figure 18**, on peut considérer que plus la courbe de discrimination de la grande récompense se déplace vers la gauche et plus la pente de celle-ci est importante, plus le sujet est impulsif.

2.2.2 Procédures d'étude du « delay discounting » chez l'Homme

Les procédures de *delay discounting* utilisées chez l'Homme se basent sur une série de questions permettant d'évaluer la préférence des participants entre une petite récompense monétaire (fictive) immédiate et une plus grande délivrée après un délai (Jones and Rachlin, 2009; Kirby et al., 1999; Rachlin et al., 1991b). Ainsi, les participants doivent répondre à des questions de ce type : « Préféreriez-vous obtenir 30$ immédiatement ou 50$ dans 30 jours ? ». Tout au long de la série de questions posées aux participants, les modalités, à savoir la magnitude des récompenses proposées et le délai associé à la grande récompense varient. Le comportement de choix des sujets lors de cette procédure permet donc de définir un index d'impulsivité de choix reflétant le degré selon lequel le sujet dévalue une récompense en fonction du temps nécessaire à son obtention. Une préférence excessive pour la petite récompense immédiate reflète donc une impulsivité de choix.

2.2.3 Procédures d'étude du « delay discounting » chez l'animal

L'étude de l'impulsivité de choix chez l'animal se fait par le biais de paradigmes de «*delay discounting* différents. La principale différence entre ces paradigmes concerne la manière dont le délai associé à la grande récompense varie.

2.2.3.1 Variation automatique du délai associé à la récompense retardée

Parmi les nombreux modèles de « *delay discounting* » mis en place chez le rat, le plus communément utilisé fut développé par Evenden et Ryan au cours des années 1990 (Evenden and Ryan, 1996). Lors de cette procédure, le délai associé à la grande récompense varie de façon arbitraire selon des paramètres définis par l'expérimentateur. Ceci constitue l'élément essentiel de ce type de procédure pouvant donc être qualifiée d'« automatique ». Ainsi, les auteurs prennent le parti d'augmenter progressivement le délai tout du long de la session expérimentale, indépendamment des choix et du comportement des animaux. S'inspirant de cette procédure, des variations de ce modèle ont vu le jour. En effet, à défaut d'imposer une augmentation progressive du délai associé à la grande récompense, il est par exemple possible d'imposer une diminution progressive de ce délai (Mobini et al., 2002; Slezak and Anderson, 2009). De même, en fonction des choix de l'expérimentateur, la variation du délai peut soit se dérouler au cours d'une même session (Evenden et Ryan, 1996) soit d'une session à une autre (Adriani and Laviola, 2006). Il est toutefois important de mentionner que la modification de ces paramètres peut influencer les choix des animaux (Craig et al., 2014).

2.2.3.2 Variation du délai associé à la récompense retardée et ajustée en fonction de l'animal

Hormis les procédures de « *delay discounting* » de type « automatique », des procédures qualifiées de « self-adjusting » sont également utilisées dans les modèles animaux.

La première étude ayant mis en place une telle procédure fut réalisée chez le pigeon à la fin des années 80 (Mazur and Coe, 1987). Depuis, les études se sont étendues à des modèles de rongeurs, permettant l'utilisation de récompenses liquides (Richards et al., 1997, 1999) ou solides (pastilles de nourriture) (Cardinal et al., 2002; Perry et al., 2005). À la différence des procédures de *« delay-discounting »* de type « automatique » dans lesquelles les animaux sont exposés à des délais définis de manière arbitraire par l'expérimentateur, le principe fondamental de ces procédures de « *self-adjusting* » (ou ajustable) repose sur l'influence du comportement des animaux sur le déroulement de la procédure. Autrement

dit, les animaux ont la capacité de varier le délai associé à la grande récompense en fonction de leurs choix (Cardinal et al., 2002; Mazur and Coe, 1987; Perry et al., 2005; Richards et al., 1997). Par conséquent, dans ce type de paradigme un choix répété de la grande récompense retardée entraîne une augmentation de la durée du délai avant la réception de cette récompense retardée, tandis que le choix répété de la petite récompense immédiate entraîne une diminution de la durée de ce délai.

Au même titre que les procédures « automatiques », les procédures « self-adjusting » sont nombreuses et variées. Ainsi, la modulation du délai par les animaux peut avoir lieu soit d'une session à une autre (Richards et al., 1997, 1999) soit au cours d'une même session (Cardinal et al., 2002; Perry et al., 2005). Le nombre d'essais nécessaires pour moduler la durée du délai peut également varier en fonction de la procédure employée. En général deux choix consécutifs permettent de moduler ce paramètre (Perry et al., 2005 ; Cardinal et al., 2002). De la même façon, le niveau de variation du délai associé à la grande récompense dépend de la procédure utilisée, et peut, par exemple, être modulé seconde par seconde (Perry et al., 2005).

La modulation du délai par les animaux permet de déterminer une valeur d'équilibre (point d'indifférence) qui correspond au délai pour lequel les animaux ne développent aucune préférence entre la petite récompense immédiate et la grande récompense retardée (Cardinal et al., 2002). C'est à dire que le point d'équilibre correspond au délai permettant d'attribuer la même valeur subjective à la petite récompense immédiate qu'à la plus grande récompense retardée. Les procédures de *delay discounting* de type « *self-adjusting* » utilisées actuellement ne permettent cependant pas de mettre en évidence un comportement de choix très stable (Cardinal et al. 2002). Les limites de ce type de procédure seront plus amplement traitées dans le premier projet de cette thèse visant à mettre en place une version améliorée de la procédure de « *self-adjusting* » du *delay discounting*.

3. Neurobiologie de l'impulsivité de choix

3.1 Réseaux neuronaux impliqués dans l'impulsivité de choix

Les récentes avancées de la recherche concernant l'impulsivité de choix ont permis une dissection plus approfondie des substrats neurobiologiques sous-jacents aux comportements impulsifs, notamment grâce à des études en neuro-imagerie chez l'Homme et des études comportementales chez l'animal. Au vue de la complexité des mécanismes de l'impulsivité de choix, les substrats neuronaux impliqués dans l'impulsivité se doivent d'intégrer à la fois les informations concernant la magnitude des récompenses et le délai associé à leur obtention.

Parmi les nombreux candidats, les études convergent principalement vers le striatum ventral comme potentiel médiateur des comportements impulsifs (Dalley and Robbins, 2017). Grâce à ses interactions avec les structures limbiques, incluant notamment le CPF (principalement la région orbitofrontale et le cortex préfrontal latéral), le NAc permet d'exercer un contrôle « *top-down* » sur l'impulsivité de choix (Ballard and Knutson, 2009; Bickel et al., 2009; Cardinal et al., 2001; Hariri et al., 2006; Kable and Glimcher, 2007; Weber and Huettel, 2008; Wittmann et al., 2007).

Les études en imagerie chez l'Homme ont ainsi permis de révéler l'implication du striatum ventral (notamment le NAc) ainsi que du CPF médian dans la préférence pour les récompenses immédiates (Dalley and Robbins, 2017; McClure et al., 2004; Tanaka et al., 2004). Ces régions semblent, de plus, être impliquées dans le codage de la magnitude des récompenses (Ballard and Knutson, 2009). Ainsi, il semblerait que les individus impulsifs présentent une réduction de l'activation du striatum ventral (Ballard and Knutson, 2009). A l'inverse les régions dorsolatérales et ventrolatérales du CPF, de même que le cortex pariétal, semblent être recrutés lors de décisions impliquant des gratifications retardées (Dalley and Robbins, 2017; McClure et al., 2004) et pourraient participer au codage du délai (Ballard and Knutson, 2009). Bien que le codage de ces différentes informations dépende de structures distinctes, il semblerait que l'intégration de l'ensemble de ces composantes permettant la prise de décision finale ait lieu au sein du CPF latéral et notamment au sein de sa région inférieure droite (Ballard and Knutson, 2009; Rangel et al., 2008).

L'utilisation de modèles animaux a également permis de mettre en évidence le rôle central du NAc dans l'impulsivité de choix. En effet, de la même façon qu'une réduction de l'activité du striatum ventral chez l'Homme soit associée à un comportement impulsif (Ballard and Knutson, 2009), il semblerait qu'une lésion de la sous-région core du NAc dans les modèles animaux augmente la préférence pour les petites récompenses immédiates, suggérant également une augmentation de l'impulsivité (Basar et al., 2010; Cardinal et al., 2001; Diergaarde et al., 2008).

Outre le striatum ventral, le COF semble également jouer un rôle important dans l'impulsivité de choix aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. En effet de nombreuses études rapportent une augmentation de l'impulsivité de choix suite à une atteinte du cortex orbitofrontal (Bechara et al., 1999; Berlin et al., 2005; Fellows and Farah, 2005; Mobini et al., 2002). Le COF participerait ainsi à l'attribution d'une valeur subjective à chacune des options en fonction de la durée du délai (Roesch et al., 2006; Rolls, 2013).

3.2 La dopamine comme médiateur de l'impulsivité de choix

L'utilisation de psychostimulants à visée thérapeutique a permis une avancée majeure dans la compréhension des bases neurochimiques de l'impulsivité de choix. De par son étendue, le réseau neuronal sous-jacent au processus d'impulsivité de choix se trouve être très largement modulé par des projections monoaminergiques (*bottom-up signals*). Parmi l'ensemble des neurotransmetteurs pouvant être impliqués dans l'impulsivité de choix (dopamine, sérotonine, noradrénaline), la dopamine semble jouer un rôle essentiel dans ce processus notamment grâce à ses interactions avec le NAc (Dalley and Robbins, 2017).

L'utilisation de molécules interagissant avec le système monoaminergique, telles que le méthylphénidate (ou Ritaline® (Novartis)), inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline) ou encore l'amphétamine (agoniste dopaminergique indirect) s'est révélée avoir de profonds effets sur l'impulsivité, autant chez l'Homme que dans des modèles animaux (Pattij and Vanderschuren, 2008; Shiels et al., 2009). Chez des patients sains, l'administration aigüe d'amphétamine et de méthylphénidate est connue pour réduire l'impulsivité de choix dans une procédure de *delay discounting* (Shiels et al., 2009; de Wit et al., 2002). Bien que certaines études cliniques présentent des résultats quelque peu

différents avec soit une absence d'effet de ces molécules soit un effet opposé (Hamidovic et al., 2008; Pine et al., 2010; Winstanley, 2011) il semblerait que ces variations soient dues à l'administration de doses insuffisantes ou à des variations du comportement basal des participants.

Les données issues d'études chez le rongeur semblent être plus controversées. En effet, si on s'intéresse aux effets de l'amphétamine qui ont été très largement étudiés, il s'avère que la littérature présente des résultats très différents. En fonction du paradigme de *delay discounting* utilisé, les effets de l'amphétamine semblent être diamétralement opposés. Ainsi, alors que les études menées par Winstanley et Van Gaalen (van Gaalen et al., 2006; Winstanley et al., 2003, 2005) révèlent une diminution de l'impulsivité de choix sous l'influence d'amphétamines, les travaux réalisés au sein d'autres laboratoires mettent à l'inverse en évidence une augmentation de l'impulsivité de choix (Cardinal et al., 2000; Evenden and Ryan, 1996; Stanis et al., 2008). Ces résultats opposés semblent être la conséquence de différences méthodologiques, notamment dans la structure du paradigme de *delay discounting* utilisé (Winstanley et al., 2003, 2010b). De plus, il semblerait que les amphétamines soient à l'origine d'un effet dose-dépendant sur le comportement lors d'une procédure de *delay discounting* avec notamment une plus forte dévaluation de la grande récompense retardée induite de faibles doses d'amphétamine et une moins bonne dévaluation de cette récompense induite par des plus fortes doses (D'Amour-Horvat and Leyton, 2014).

D'un point de vue purement pharmacologique un certain nombre d'agents dopaminergiques (agonistes et antagonistes des récepteurs) ont été testés dans ces paradigmes afin de mieux identifier les mécanismes d'action de ce type de psychostimulants sur l'impulsivité de choix. Il a ainsi été démontré que l'administration de GBR 12909, un inhibiteur sélectif du transporteur de la dopamine, aurait les mêmes effets que l'administration aigüe d'amphétamines et induirait une diminution de l'impulsivité de choix dans une procédure de *delay discounting* (van Gaalen et al., 2006). De plus, alors que l'administration d'antagonistes D_1 (SCH23390) (van Gaalen et al., 2006)et $D_{1/2}$ (flupenthixol) (Cardinal et al., 2000)augmentent l'impulsivité de choix, l'administration d'antagonistes D2 ne semble pas influencer le comportement d'impulsivité de choix (Evenden and Ryan, 1996; van Gaalen et al., 2006).

Bien que les données concernant les effets de la modulation du système dopaminergique dans l'impulsivité de choix soient variées, l'ensemble de ces études démontre néanmoins une implication du système dopaminergique. Cependant, il est encore à ce jour difficile de définir les mécanismes d'action précis par lesquelles la dopamine module l'impulsivité de choix. Au vu de l'implication du système dopaminergique dans ce type d'impulsivité de choix, nous nous sommes intéressés aux effets de la modulation du système dopaminergique dans notre premier projet visant à mettre en place une procédure d'étude de l'impulsivité de choix, afin de mieux caractériser notre modèle.

4. Addiction et impulsivité de choix

L'impulsivité peut être considérée comme un trait de caractère universel, cependant, comme mentionné précédemment, un déséquilibre du niveau d'impulsivité peut devenir délétère et être associé à des comportements risqués et inadaptés, comme c'est le cas dans un certain nombre de pathologies cérébrales, telle que l'addiction aux drogues (Leeman and Potenza, 2012; MacKillop et al., 2011; Madden et al., 1997; Monterosso et al., 2001; de Wit and Richards, 2004). L'addiction aux drogues est donc une pathologie étroitement liée au comportement impulsif et notamment à l'impulsivité de choix. En effet il est possible de faire un parallèle entre l'addiction et l'impulsivité de choix puisque l'addiction aux drogues peut être conceptualisée comme une préférence pour une récompense immédiate (à savoir les effets euphorisants immédiats de la drogue) au détriment d'une récompense de plus grande ampleur à long terme liée à une abstinence (à savoir une meilleure qualité de vie et une meilleure vie socio-professionnelle) (Madden et al., 1997; de Wit and Richards, 2004). Ainsi, on peut considérer qu'un individu addict a tendance à dévaluer les conséquences de l'abstinence en faveur des effets immédiats que lui procurent la consommation de drogues (de Wit and Richards, 2004).

Comme c'est le cas pour la plupart des processus cognitifs (cf. chapitre1), l'interaction existante entre l'addiction et l'impulsivité peut être considérée comme étant d'ordre bidirectionnelle. En effet, il a d'une part été démontré qu'un fort degré d'impulsivité de choix pouvait être considéré comme facteur de risque pour le développement de

l'addiction aux drogues et d'autre part que l'usage de drogues pouvait, à l'inverse, induire une augmentation de l'impulsivité de choix (Petry, 2001; Sweitzer et al., 2008; Winstanley et al., 2010b; de Wit, 2009).

4.1 L'influence de l'impulsivité de choix sur l'addiction

De nombreuse études ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'impulsivité choix chez des consommateurs d'héroïne (Kirby and Petry, 2004), de cocaïne (Coffey et al., 2003; Heil et al., 2006; Kirby and Petry, 2004), de méthamphétamines (Hoffman et al., 2006), d'alcool (Lejuez et al., 2010; Vuchinich and Simpson, 1998) et de tabac (Mitchell, 1999; Sweitzer et al., 2008) en comparaison à des non-consommateurs. Il semblerait par exemple que l'on puisse mesurer une augmentation plus importante de l'impulsivité de choix chez des consommateurs de crack en comparaison à des consommateurs d'héroïne (Bornovalova et al., 2005) qui eux-mêmes présenteraient une impulsivité plus élevée que des individus sains (Kirby et al., 1999). Ces variations de degrés d'impulsivité pourraient être induites par les mécanismes pharmacologiques de chacune de ces drogues, mais également par l'existence d'un niveau basal d'impulsivité de choix plus élevé chez ces individus (Winstanley et al., 2010b)). Autrement dit, il semblerait qu'un degré élevé d'impulsivité de choix soit un facteur de prédisposition au développement et au maintien de l'addiction (de Wit, 2009).

Bien que l'étude de facteurs de prédisposions à l'addiction chez l'Homme semble être contrainte à des limites techniques, les travaux de Ersche ont permis une avancée considérable dans ce domaine. En effet, en se basant sur des fratries composées d'un individu diagnostiqué comme étant addict et d'un individu naïf n'ayant jamais consommé de drogue, les auteurs démontrent dans un premier temps que les individus addicts présentent un niveau d'impulsivité plus élevé que leurs frères et sœurs ainsi que celui des volontaires sains. Dans un second temps les auteurs mettent en évidence l'existence d'un niveau d'impulsivité plus élevé chez les frères et sœurs des individus addicts comparé aux volontaires sains ((Ersche et al., 2010, 2012). Ainsi les auteurs suggèrent que l'impulsivité peut être considérée comme un endophénotype ou comme un trait de vulnérabilité à l'addiction.

Le caractère prédictif de l'impulsivité de choix a également été démontré de nombreuses fois dans des modèles précliniques (Anker et al., 2009a; Dalley et al., 2007, 2011; Diergaarde et al., 2008; Perry and Carroll, 2008). En effet, il a par exemple été montré que l'acquisition du comportement d'auto-administration de cocaïne était plus rapide chez des animaux considérés comme très impulsifs comparés à des animaux moins impulsifs ((Perry et al., 2005, 2008a)). L'impulsivité de choix semble également être associée à une consommation plus importante d'alcool chez le rat (Poulos et al., 1995)), une augmentation de l'auto-administration de nicotine (Diergaarde et al., 2008) ainsi qu'à un risque plus élevé de rechute (Diergaarde et al., 2008).

L'ensemble de ces données cliniques et précliniques suggère donc un rôle clé du degré d'impulsivité dans la prédiction du risque de vulnérabilité à l'addiction ((Dalley et al., 2007; Economidou et al., 2009).

4.2 L'influence de l'addiction sur l'impulsivité de choix

Il est connu que la consommation de drogue peut affecter l'impulsivité de choix (cf. chapitre 1). En effet, il semblerait que la consommation de cocaïne (Heil et al., 2006 ; Petry, 2003), d'alcool (Petry, 2001), ou d'héroïne (Petry, 2003) induise une dévaluation plus rapide de la perception du délai et donc une augmentation de l'impulsivité de choix comparé à des individus contrôles. En effet les études révèlent l'existence d'une corrélation entre le taux d'exposition à la nicotine chez des fumeurs chroniques et le degrés d'impulsivité de choix mesuré par une procédure de *delay discounting* (Ohmura et al., 2005; Reynolds et al., 2004). Ces effets sont également retrouvés chez des adolescents fumeurs qui sont donc plus impulsifs que des adolescents contrôles non-fumeurs (Giordano et al., 2002)(Reynolds et al., 2008). Tout comme la consommation de drogues influence l'impulsivité de choix, il semblerait que l'absence de drogue affecte également ce type de comportement. En effet, des études rapportent que la privation légère d'opioïde chez des individus dépendants augmente l'impulsivité de choix (Giordano et al., 2002). De la même façon, on note une augmentation de l'impulsivité de choix chez les fumeurs abstinents ((Field et al., 2006).

Les études précliniques ont également permis de confirmer l'influence de la consommation de drogues sur l'impulsivité de choix. Ainsi l'administration chronique de

nombreuses drogues d'abus telles que la méthamphétamine (Richards et al., 1999)) ou la cocaïne (al; Koffarnus and Woods, 2013; Logue et al., 1992) induirait une augmentation de l'impulsivité de choix chez le rat.

Au vue de ces interactions entre addiction et impulsivité, l'utilisation de traitements visant à réduire l'impulsivité chez les individus addicts semble être d'un intérêt certain pour les avancées cliniques.

Chapitre 5: « Self-Control Strength Model » et Addiction

1. Le "Self-Control Strength Model"

Le self-control est une forme d'inhibition cognitive qui correspond à la capacité de contrôler son comportement, ses pensées et ses désirs de sorte à ne pas se laisser guider par des automatismes et des pulsions. Ceci en vue de favoriser ses intérêts à long terme; (Kanfer and Karoly, 1972; Mischel et al., 1989b) (cf. chapitre 2 sur les fonctions exécutives). Cela suggère donc la présence d'un conflit interne qui nécessite une énergie et un effort particulier afin de parvenir à ses fins (Muraven and Baumeister, 2000a). De par son implication dans les processus de raisonnement, d'exploration et de contrôle volontaire cette fonction exécutive semble jouer un rôle essentiel dans le bon déroulement de la vie quotidienne.

En 1994, Baumeister et ses collaborateurs proposent la théorie du « Self-Control Strength Model » selon laquelle la pratique du self-control, et donc de la capacité à contrôler son comportement, dépendrait d'une ressource ou d'une énergie qui serait limitée, consommable mais pouvant néanmoins se recharger(Baumeister et al., 1998 ;Muraven and Baumeister, 2000a). Par ce modèle qui se compose de deux versants, les auteurs tendent à assimiler le self-control à un muscle. Dans un premier temps les auteurs suggèrent que la pratique du self-control, et plus généralement la pratique d'une procédure faisant appel au contrôle inhibiteur, consomme une ressource qui, à la manière d'un muscle, entraîne à court terme une fatigue à l'origine d'un déclin de cette capacité. Cet état correspondant à une diminution des ressources est également appelé « *Ego depletion »* ou fatigue mentale voire encore fatigue cognitive. Le second aspect de cette théorie suggère que de la même façon qu'il est possible de renforcer les propriétés et la force d'un muscle, il serait possible à plus

long terme, d'améliorer et de renforcer les capacités de self-control grâce à une pratique et un entraînement régulier (Muraven et al., 1999).

1.1. « Ego depletion »

1.1.1. Principe de l'« Ego Depletion »

Pour confirmer ce modèle, Baumeister et ses collaborateurs démontrent que lors d'une situation nécessitant la pratique consécutive de deux actions faisant appel à la capacité de self-control, les performances lors de la seconde tâche (différente de la première) sont très souvent altérées (Baumeister et al., 1998a ;Muraven et al., 1998). Ceci suggérant donc que la pratique du self-control nécessite de puiser et de consommer une partie des ressources qui deviennent donc indisponibles pour la réalisation d'un second effort (Baumeister et al., 1994 ; Baumeister et al., 1994 Baumeister et al., 1998a; Muraven et al., 1998). Outre le self-control, cette fatigue mentale ou « ego depletion » affecte également d'autres types de comportements volontaires et peut ainsi altérer temporairement la prise de décision mais également le contrôle inhibiteur, la mémoire de travail et la flexibilité comportementale (Baumeister and Vohs, 2016c; Vohs et al., 2008). La pratique initiale du self-control peut donc également altérer les décisions des individus et les rendre plus malhonnêtes et agressifs (Mead et al., 2009; Nathan DeWall et al., 2007).

Ce phénomène a pu être observé en laboratoire chez des participants recrutés dans le but d'étudier les effets de la pratique d'une tâche de self-control (résistance à la tentation ou d'une prise de décision et de responsabilité), sur la capacité de self-control lors d'une seconde procédure consécutive totalement indépendante de la première, mesurant un comportement différent (persistance face à une activité difficile et frustrante) (Baumeister et al., 1998a). Ainsi, dans les premières études menées pour mettre en évidence ce phénomène, les participants ont été privés de nourriture pendant quelques heures puis mis en présence de nourriture appétissante (cookies, chocolats,…). Alors que certains participants ont l'autorisation de manger cette nourriture, d'autres au contraire doivent résister à cette tentation et faire preuve de self-control. Par la suite, il est demandé à l'ensemble des participants de résoudre un casse-tête non solvable(notion qui ne leur a pas été précisée). Dans cette seconde partie de l'étude l'expérimentateur s'intéresse à la

persévérance des participants dans la réalisation de ce casse-tête. En effet, le self-control serait nécessaire pour surmonter le désir d'abandonner et persévérer dans la réalisation de cette tâche. L'étude révèle que les participants ayant dû résister à la tentation passent moins de temps à tenter de résoudre le casse-tête et abandonnent plus rapidement (Baumeister et al., 1998a). Ainsi, en démontrant que la pratique d'une première tâche nécessitant le self-control induit une fatigue cognitive altérant la réalisation d'une seconde tâche de self-control totalement indépendante, les auteurs mettent en évidence que la réalisation de ces deux tâches est dépendante d'une seule et unique source d'énergie limitée (Baumeister et al., 1998a). De même Vohs et Heatherton montrent que des personnes au régime mises en présence de sucreries sont plus aptes à rompre leur régime que des personnes n'ayant pas été mises en présence de nourriture (Vohs and Heatherton, 2000). Une telle altération des performances lors de la seconde tâche nécessitant la pratique du self-control peut se généraliser à différentes sortes de procédures (Blain et al., 2016a; Muraven and Baumeister, 2000a). En effet, bon nombre de comportements et de procédures peuvent induire une déplétion du self–control et être à l'origine du phénomène de l'« *Ego depletion* ». L'élément limitant étant le fait que les procédures utilisées doivent obligatoirement impliquer la pratique d'un effort cognitif. Ainsi, hormis les situations nécessitant de résister à la tentation et aux pulsions, des procédures impliquant l'utilisation de différentes fonctions exécutives telle que la flexibilité comportementale, la prise de décision et l'inhibition sont également très utilisées pour induire une fatigue cognitive (Baumeister et al., 1998a; Blain et al., 2016a, 2016a; Christiansen et al., 2012a; Otten et al., 2014a; Vohs et al., 2008).

Pour résumer, le « *Self-Control Strength Model* » suggère que la pratique d'un effort cognitif intense induit un état de déplétion (« *Ego Depletion »)* se manifestant par une fatigue cognitive. Celle-ci peut se traduire par une altération des capacités et des processus intellectuels de haut niveau faisant entre autres appel à un raisonnement logique. En effet, une situation de fatigue cognitive, induit une diminution du contrôle inhibiteur favorisant ainsi le contrôle du comportement par les pulsions. En conditions normale, lorsque les ressources sont rechargées, le contrôle central permet de tempérer et modérer les impulsions de sorte à maintenir un comportement approprié.

1.1.2. « Ego Depletion » et théorie du glucose

Selon la théorie du « *Self Control Strength Model* », la pratique d'un effort cognitif dépendrait d'une ressource ou d'une énergie limitée (Baumeister et al., 2007; Muraven and Baumeister, 2000a). L'hypothèse la plus populaire concernant la nature de cette énergie a été proposé par Gailliot et ses collaborateurs qui suggèrent que le glucose sanguin correspondrait à cette ressource limitée qui serait épuisée suite à la pratique d'un effort cognitif (Gailliot and Baumeister, 2007b; Gailliot et al., 2007a). Dans leur étude les auteurs démontrent que la glycémie semble être réduite suite à la pratique d'une procédure de self-control, que ce faible taux de glucose sanguin pourrait prédire les déficits comportementaux lors d'une seconde tâche et enfin que l'ingestion d'une boisson sucrée permettrait de restaurer le taux de glucose et d'améliorer les performances lors de la seconde tâche (Gailliot et al., 2007a). Cette hypothèse semble toutefois être controversée. En effet, alors que certaines études semblent démontrer une augmentation des performances cognitives lors d'une tâche de mémoire de travail ainsi qu'une augmentation des capacités d'inhibition suite à une consommation de glucose (Denson et al., 2010; Owen et al., 2012), de nombreux travaux réfutent cette théorie (Boyle et al., 2016; Dang, 2016; Vadillo et al., 2016a). D'un point de vue théorique tout d'abord, l'hypothèse du glucose semble présenter quelques incohérences puisque le modèle suggère que la pratique du self-control réduirait le taux de glucose par une consommation d'énergie par le cerveau. Or les travaux de Gailliot ne démontrent qu'une variation de glucose sanguin qui ne semble pas refléter le métabolisme cérébral (Vadillo et al., 2016a; [CSL STYLE ERROR: reference with no printed form.]). De plus il semblerait que malgré la déplétion, il soit possible de trouver suffisamment d'énergie pour contrecarrer les effets de celle-ci et parvenir à exercer un acte de self-control (pour revue (Baumeister and Vohs, 2016a). De nombreuses études ont d'autre part échoué dans la réplication des travaux de Gailliot et ne montrent pas de diminution de la glycémie suite à la pratique d'un effort cognitif (Job et al., 2013; Lange and Eggert, 2014; Lange et al., 2014; Vadillo et al., 2016a). De plus, de nombreux travaux et méta-analyses ont par la suite démontré l'absence de lien entre le glucose et la théorie de Baumeister invalidant ainsi l'hypothèse d'une diminution des ressources énergétiques dans le cerveau (Dang, 2016; Vadillo et al., 2016a).

1.1.3. "Ego depletion", et ressources résiduelles

Les mécanismes sous-jacents au phénomène d'« *Ego Depletion »* étant encore méconnus, de nouvelles théories ont vu le jour. En 2015, Evans et ses collaborateurs proposent un potentiel mécanisme pouvant expliquer le phénomène de fatigue cognitive en se basant sur des théories concernant la fatigue musculaire (Evans et al., 2015). Après un exercice physique, les muscles perçoivent ce que l'on considère comme étant de la fatigue musculaire alors que d'un point de vue physiologique ils n'ont pas encore atteint leur limite de fonctionnement puisqu'il semblerait qu'ils conservent une certaine quantité d'énergie (pour revue : Baumeister and Vohs, 2016a). Se basant sur cette théorie, Evans et ses collaborateurs proposent que le phénomène d'« *Ego Depletion* » proviendrait de la directive d'un gouverneur central qui, ayant perçu la réalisation d'un effort cognitif, ordonnerait de conserver les ressources énergétiques restantes (Evans et al., 2015). Cette théorie de la conservation des ressources résiduelles permet d'expliquer les résultats d'une étude réalisée au début des années 2000 lors de laquelle les auteurs montrent qu'une récompense sociale et financière constitue une motivation suffisante pour permettre aux participants de maintenir une bonne performance lors d'une seconde procédure de self–control malgré la pratique d'une première tâche (Muraven and Slessareva, 2003). Ainsi, bien que les participants soient en situation d'« *Ego Depletion* » leur motivation est suffisamment forte pour contrecarrer les effets de la fatigue cognitive en puisant dans les ressources résiduelles qu'ils avaient conservés. De plus, en rapport avec cette théorie de conservation des ressources, Muraven et collaborateurs, ont également montré que la sévérité des déficits et de la déplétion induite suite à la pratique d'un effort cognitif variait en fonction des attentes des individus, à savoir la connaissance de futurs conflits ou d'autres demandes. De ce fait, si des individus ont conscience de devoir réaliser une seconde tâche de self-control dans un futur proche ils auront tendance à réduire sévèrement leurs performances et leurs capacités lors de la première tâche et induire une très forte déplétion de sorte à pouvoir anticiper la réalisation de la seconde (Baumeister et al., 2007; Muraven et al., 2006). Un processus de conservation des ressources semble donc se mettre en place dans ce genre de situations. Les individus semblent donc être plus aptes à fournir une meilleure performance lorsqu'ils n'anticipent pas les demandes futures, car ils auraient donc moins besoin de conserver leurs ressources énergétiques. De même, Weeb et Sheeran démontrent qu'il est également

possible de moduler la sévérité de cette déplétion en indiquant aux individus la meilleure façon de se comporter dans telle ou telle situation. De cette manière ces intentions peuvent être perçues comme des plans et des règles à suivre ce qui semble donc réduire l'utilisation du control exécutif (Webb and Sheeran, 2003). Ainsi, outre les limites physiologiques, la motivation et la dimension mentale jouent un rôle important dans le phénomène d' « *Ego Depletion* » (Dang, 2016; Inzlicht et al., 2014).

1.2. Entrainement et renforcement du self-control

De par l'ensemble de ses propriétés le self-control peut donc être assimilable à un muscle qui lors d'un effort consomme une énergie en quantité limité entrainant par la suite une fatigue musculaire le rendant moins performant (Muraven and Baumeister, 2000a). L'épuisement des ressources, et donc la fatigue cognitive induite par la pratique d'un effort cognitif, pourrait être temporaire et se recharger si les conditions sont favorables (repos). Bien que la capacité du self-control et donc la quantité des ressources varie d'un individu à l'autre, Muraven et Baumeister suggèrent alors qu'il serait possible, toujours à la manière d'un muscle, d'améliorer cette capacité et d'augmenter sa résistance à la fatigue grâce à un entraînement régulier (Friese et al., 2017; Muraven and Baumeister, 2000a). En effet, bien que la pratique de self-control induise des déficits à court terme, sur le long terme ces capacités pourraient au contraire être renforcées. D'un point de vue théorique, l'entraînement du self-control permettrait donc d'améliorer les performances dans toutes sortes d'activités nécessitant du self-control (pour revue (Baumeister et al., 2006, 2007). Ces améliorations pourraient se traduire par une forme de résistance au phénomène de déplétion. En effet, les performances cognitives, à la suite de la pratique d'une tâche de self-control, pourraient se détériorer beaucoup plus lentement (Baumeister et al., 2007). Dans la pratique, cela pourrait donc avoir des effets bénéfiques sur des individus ne parvenant pas à atteindre un objectif qu'ils s'étaient fixé (exemple : réduction ou arrêt de la consommation de drogues ou sucreries). L'entrainement du self-control pourrait ainsi fournir à ces individus une motivation plus forte leur permettant de parvenir à leur but. Ainsi, les études révèlent une amélioration des performances des individus lors d'une procédure d'inhibition (« *stop signal task* ») grâce à un renforcement de leur capacité de self-control induit par la pratique

d'un entrainement de leur contrôle inhibiteur par des procédures différentes pendant deux semaines (Muraven, 2010a). La procédure employée en vue de renforcer le self-control entraine donc une amélioration globale et générale pouvant être mesurée par une procédure différente de celle utilisée lors de l'entrainement. De la même façon, on note une amélioration de la capacité de self-control chez des individus qui tentent de renforcer leur self-control en se forçant soit à étudier soit à pratiquer un exercice physique (Oaten and Cheng, 2006). La pratique quotidienne d'un effort mental (exercice de self-control nécessitant d'améliorer une posture, de modifier un comportement verbal ou d'utiliser sa main non-dominante pour réaliser une tâche) améliore progressivement les performances des participants lors de procédures différentes étudiées en laboratoire (pour revue: Baumeister et al., 2007)). De plus, il semblerait qu'un entrainement du self-control sur une période de 2 semaines permette de réduire les comportements impulsifs et donc de diminuer la colère et l'agressivité en réponse à une provocation (Denson et al., 2010). De la même façon, la pratique d'un entrainement de la mémoire de travail s'est révélé avoir des effets bénéfiques sur la consommation d'alcool en réduisant celle-ci (Houben et al., 2011a).

De façon plus générale, l'entrainement de la mémoire de travail s'avère réduire l'aversion au délai mesuré par une procédure de « *delay discounting »* et donc augmenter la valeur des récompenses retardées (Bickel et al., 2011a). L'amélioration des performances de self-control se fait donc de manière très générale et peut donc se mesurer dans une large variété de procédures différentes.

2. « Self-Control Strength model » et Addiction

Un fonctionnement inapproprié du self-control est associé à de nombreux troubles comportementaux incluant la violence, le crime, les troubles d'impulsivité et de compulsivité ou bien encore l'addiction (Muraven and Baumeister, 2000b; Tangney et al., 2004).

2.1. Phénomène d'« Ego depletion » dans le cadre de l'addiction

Le self-control est un processus fortement impliqué dans l'addiction et dans le phénomène d'abstinence puisqu'il réduit la capacité des individus à inhiber leur désir et leur envie de consommer la substance entrainant ainsi une rechute. (Baumeister and Vonasch, 2015a; Daly et al., 2014; Quinn and Fromme, 2010). Au vue de la relation existante entre le self-control et l'addiction des études se sont intéressées à l'application du *« Self-Control Strength »* dans le cadre de l'addiction. Ainsi, au cours des années 2000, Muraven et ses collaborateurs appliquent le phénomène d'« *Ego depletion »* à un comportement de consommation d'alcool (Muraven et al., 2002a). Les auteurs démontrent alors que la pratique d'une tâche de self-control induit une augmentation de la consommation d'alcool chez les participants bien qu'ils aient conscience de devoir pratiquer un test de conduite par la suite (Muraven et al., 2002a). De façon relativement similaire, Otten et ses collaborateurs montrent également qu'une diminution des capacités de self-control augmente la consommation d'alcool chez les individus (Otten et al., 2014a). D'autre part, les études suggèrent que lorsque les individus doivent utiliser leur self-control plus que d'usage (en cas de stress au travail ou de conflit familial), ils auraient tendance à contourner les propres limites qu'ils s'étaient fixées concernant leur comportement de consommation d'alcool (Muraven et al., 2005). Ce phénomène est également observé lorsque des participants consommant de l'alcool doivent effectuer un test nécessitant l'utilisation de self-control, après avoir été mis en présence de stimuli associés à l'alcool. En effet, la présence des stimuli semble entrainer un désir puissant de consommation d'alcool que les participants doivent limiter et réguler en faisant donc preuve de volonté et de self-control (Gauggel et al., 2010; Muraven and Shmueli, 2006). Les participants semblent donc se retrouver en situation d'« *Ego depletion »* ce qui a pour conséquence de réduire leurs performances lors du test leur étant proposé par la suite (Muraven and Shmueli, 2006). A ce jour, l'ensemble des données concernant la relation entre l'addiction et le « *Self-Control Strength* » ont uniquement été réalisées chez l'Homme. En effet, aucun modèle animal n'a ce jour été utilisé pour investiguer ce type de relation.

2.2. Entraînement et renforcement du self-control dans le cadre de l'addiction

Outre les effets négatifs de la pratique d'un exercice de self-control sur l'addiction, il semblerait qu'un renforcement du self-control pourrait avoir des effets bénéfiques sur cette pathologie et pourrait réduire le risque de rechute. Se basant sur le model du « *Self-Control Strength* », Muraven s'intéresse donc aux effets de la pratique régulière du self-control sur le sevrage tabagique (Muraven, 2010a, 2010b). L'auteur montre alors que les participants ayant pratiqué régulièrement une activité de self-control ont plus de facilité à arrêter de fumer que les participants ayant pratiqué une tâche ne nécessitant pas de self-control. De façon plus générale, l'étude démontre que la théorie du renforcement du self-control développée par l'équipe de Baumeister dans le modèle du « Self-Control Strength » s'applique également dans le cadre de l'addiction et donc que le renforcement du self-control par un entrainement régulier améliore cette capacité de façon plus générale. D'autre part, les études révèlent qu'un entrainement du contrôle inhibiteur par la pratique d'une procédure de Go/NoGo permet également de réduire la consommation d'alcool au cours de la semaine suivant la pratique de cet entrainement (Houben et al., 2011a).

Comme mentionné précédemment, les effets bénéfiques de l'entrainement et du renforcement des fonctions exécutives peuvent se répercuter sur d'autres fonctions et améliorer ainsi la capacité de self-control. Ainsi, les études révèlent que la pratique d'un entrainement de la mémoire de travail pendant 25 jours réduit la consommation d'alcool chez des individus souffrant de troubles liés à la consommation d'alcool (Houben et al., 2011a).

Pour conclure, l'ensemble de ces données permet de mettre en évidence l'existence de deux effets diamétralement opposés suite à l'utilisation d'approche cognitive dans le cadre de l'addiction chez l'Homme. En effet, alors que certaines études suggèrent que la pratique d'un exercice cognitif peut dans certaines conditions induire une augmentation de la consommation de substance d'abus, d'autres études montrent au contraire que l'entrainement des fonctions exécutives aiderait à réduire les conduites addictives. Au vue de ces résultats divergents, nous nous sommes intéressés dans notre second projet aux effets de la pratique d'un exercice cognitif sur la consommation de drogue.

OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif principal de ma thèse était d'étudier les interactions bidirectionnelles entre addiction et cognition. En effet, il a été démontré que la consommation de drogues, qu'elle soit chronique ou aigüe altère un grand nombre de processus cognitifs qui participent par la suite au maintien, à l'augmentation de la consommation de drogue ou au risque de rechute. Parallèlement, la présence de déficits cognitifs préexistants ou de traits comportementaux spécifiques constitue un facteur de risque pour le développement de l'addiction. Mon travail de thèse s'est articulé en deux temps. Nous avons, dans un premier temps, mis en place une nouvelle procédure d'étude de l'impulsivité de choix chez le rat dans le but d'étudier les interactions entre une prise de décision impulsive et la consommation de drogue. Par la suite, nous sommes intéressés aux effets de la pratique d'un exercice cognitif sur le comportement d'auto-administration de cocaïne.

Dans notre premier projet, qui fait l'objet d'un article en révision dans « Psychopharmacology », intitulé **« An improved self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats »**, nous nous sommes attachés à améliorer les procédures de *Delay Discounting* de type « *self-adjusting »* déjà existantes dans le but de mettre en place un modèle permettant d'étudier au mieux la prise de décision et l'impulsivité de choix chez le rat. Cette procédure ouvre de nouvelles possibilités d'étude des effets de manipulations pharmacologiques, neurobiologiques et environnementales sur l'impulsivité et l'addiction.

Dans notre second projet, qui fait l'objet d'un article en préparation, intitulé «**Exerting a cognitive effort before cocaine self-administration increases drug seeking and drug taking: evidences for self-control exhaustion effects in rats** », nous nous sommes intéressés aux effets de la pratique d'un exercice cognitif sur la consommation de cocaïne chez le rat. Pour ce faire, nous avons mis en place un modèle permettant aux animaux de s'auto-administrer de la cocaïne lors de sessions immédiatement précédée et suivie d'une session cognitive permettant aux animaux de pratiquer un exercice de flexibilité comportementale. Nos résultats montrent que la pratique d'un exercice cognitif intense favorise le développement de comportements addictifs chez le rat.

RESULTATS

ARTICLE 1

An improved self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats

Mejda Wahab[a], Leigh V. Panlilio[b], Marcello Solinas[a]

En revision dans Psychopharmacology

Article 1 : Mise en place d'une procédure de type « Self-Adjusting » pour l'étude de l'impulsivité de choix chez le rat

L'impulsivité de choix, qui peut se définir comme préférence pour les petites récompenses immédiates au détriment des grandes récompenses retardées, peut être étudiée chez l'Homme et chez l'animal grâce à l'utilisation de procédures de *delay discounitng*. Bien que plusieurs procédures de ce type aient été développées, celles-ci font preuves d'un certain nombre de limitations qui pourraient rendre difficile l'interprétation du comportement des animaux. L'objectif de ce projet était de développer une nouvelle procédure de *delay discounting* permettant aux animaux d'ajuster la durée du délai associé à la grande récompense en fonction de leurs choix.

Contrairement aux procédures déjà utilisées, dans notre la prise de décision de l'animal est définie non pas sur la base de 2 choix consécutifs mais sur la base de 5 choix consécutifs, reflétant une réelle préférence et un choix délibéré de l'animal pour l'une des deux options. Ainsi, 5 choix consécutifs de la grande récompense entrainent une augmentation du délai lui étant associé, alors que 5 choix consécutifs de la petite récompense entrainent une diminution du délai associé à la grande récompense. De plus nous avons choisi d'utiliser des paliers de délais de 5 secondes, plutôt que des paliers de 1 seconde, dans le but de permettre une meilleure discrimination entre les délais. Afin de pouvoir caractériser au mieux ce modèle, nous avons par la suite procédé à des manipulations paramétriques, notamment en augmentant la durée des sessions, le nombre de choix consécutifs nécessaire afin de varier le délai, et en interrompant l'entrainement dans le but de tester la stabilité du comportement des animaux. Enfin, nous avons tester les effets de la modulation de la transmission dopaminergique afin de valider de cette procédure.

La mise en place de cette procédure nous a permis de déterminer une mesure journalière de l'impulsivité de choix (*Mean Adjustable Delay*) et d'obtenir un comportement de choix des animaux rapidement, stable dans le temps et sensible aux modulations dopaminergique.

Cette procédure semblerait donc être un outil intéressant dans l'étude de l'impulsivité de choix et des mécanismes neurobiologique sous-jacent à la prise de décision.

An improved self-adjusting delay discounting procedure for the study of choice impulsivity in rats

Mejda Wahab[a], Leigh V. Panlilio[b], Marcello Solinas[a]

[a] Université de Poitiers, INSERM, U1084, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques

[b] Real-World Assessment, Prediction and Treatment Unit, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, Baltimore, MD, USA

Corresponding Author:
Marcello Solinas
e-mail: marcello.solinas@univ-poitiers.fr
Tel: +33-(0)- 549-366343

Conflict of interest:

All authors declare no competing financial interests.

Abstract

Rational: Delay discounting procedures involving choice between small immediate rewards and large delayed rewards are used to study impulsivity in rodents. Improving existing procedures may provide new insights into the neurobiological mechanisms underlying decision-making processes. *Objectives:* To develop a novel delay discounting procedure that adjusts the delay value based on the rat's most recent choices. *Methods:* Compared to previously-developed procedures, we required a more consistent demonstration of preference, five consecutive choices of the large or small reward, a criterion that is more likely to reflect deliberate choice by the animal, as opposed to two consecutive choices. In addition, delays were changed in steps of 5 sec (rather than 1-sec), because 5-sec increments should be more easily discriminated and may produce a more distinct effect on choice. We characterized the procedure behaviorally by manipulating the duration of the session and the consecutive-choice criterion, and we investigated the stability of the behavior upon interruption of training. We also characterized the procedure pharmacologically, by investigating the effects of dopaminergic compounds. *Results:* Our procedures allowed obtaining two complementary measures of delay discounting: 1) the percentage of choices of the delay option and 2) the mean adjusting delay, an index of the delay that animals choose more frequently. We found that our procedure rapidly establishes a baseline of choice behavior that remains stable over time and is highly sensitive to manipulations of the dopaminergic system. *Conclusions:* This procedure may provide a useful tool for investigating the neurobiology of inter-temporal choice and decision-making.

Keywords: Decision-making, cognition, intertemporal discounting, dopamine, addiction, psychostimulants,

Introduction

All else being equal, a reward that can only be received after a delay is considered less valuable (i.e., discounted) relative to a reward that can be received immediately (Ainslie, 1974). When potential rewards vary not only in the amount of temporal delay but also in the magnitude of reward value, decisions are based on a tradeoff between these qualities. Individuals that are more sensitive to delay and show excessive discounting of delayed rewards are considered to be impulsive (Ainslie, 1974; Broos *et al*, 2012; Evenden and Ryan, 1996; Mazur and Coe, 1987; Odum, 2011), showing a sort of time myopia (Monterosso *et al*, 2001).

Impulsive choice is associated with neuropsychiatric conditions such as drug addiction (de Wit and Richards, 2004; Leeman and Potenza, 2012; Madden *et al*, 1997; Monterosso *et al*, 2001). Animal studies have shown that individual differences in impulsive choice influence the risk of developing addiction-like behavior (Perry *et al*, 2005) and relapsing to drug use after a period of abstinence (Broos *et al*, 2012; Diergaarde *et al*, 2008). Conversely, chronic administration of drugs has been shown to induce long-term increases in impulsive choice (Mitchell *et al*, 2014; Simon *et al*, 2007). Therefore, a better characterization of the neurobehavioral mechanisms involved in impulsive choice behavior may improve our understanding of addiction and other psychiatric disorders, eventually leading to new therapeutic strategies.

In laboratory animals, choice between small immediate reward and large delayed reward is usually studied by providing two response levers in an operant-conditioning chamber. Pressing one lever results in the immediate delivery of a single food pellet, and pressing the other lever produces a delay period followed by the delivery of several food pellets. In a widely-used approach initially developed by Evenden *et al* (1996), the delay associated with the large reward progressively increases from 0 to 60 sec over the course of each daily session. This general approach of progressively increasing the delay is used in many different laboratories to investigate the pharmacology and neurobiology of impulsivity (Cardinal *et al*, 2000; Evenden *et al*, 1996; Evenden and Ryan, 1999; Ghods-Sharifi and Floresco, 2010; Pattij *et al*, 2009; St Onge and Floresco, 2009; Winstanley *et al*, 2004). However, several studies have shown that choices made by animals in this paradigm can be

biased by the order in which delays were presented within a session (i.e., progressively increasing vs. progressively decreasing), potentially leading to inaccurate estimation of the level of delay discounting (Craig *et al*, 2014; Slezak and Anderson, 2009).

An alternative strategy to assess impulsive choice is to use a self–adjusting approach that was initially developed in pigeons (Mazur *et al*, 1987) and then adapted for rats (Cardinal *et al*, 2002; Mazur and Biondi, 2011; Perry *et al*, 2005). In this adjusting approach, the delay associated with the large reward is determined by the animals' choice behavior in the most recent trials, gradually increasing if the animal has been choosing the large delayed reward, and gradually decreasing if the animal has been choosing the small immediate reward. For example, in the procedure used by Perry in rats, the delay to the large reward increases or decreases in 1 sec steps based on the last two choices (Perry *et al*, 2005). On the other hand, 1-sec changes in delays may be too small to be detected (i.e., less than a just-notable difference), especially when the delays are 10 sec or more (Namboodiri *et al*, 2014), and this could reduce the sensitivity and efficiency of the procedure. In another self-adjusting procedure, delays were incremented or decremented by a percentage of the delay (20 or 30 %), if animals make two consecutive choices on either the delay or immediate lever (Cardinal *et al*, 2002). However, patterns of choice in this procedure do not appear to be very stable, and choices do not appear very sensitive to delay (Cardinal *et al*, 2002). Moreover, computer simulations indicated that "apparent stability cannot be taken as evidence of subjects' titrating their preference between the two alternatives" (Cardinal *et al*, 2002).

Analyzing these self-adjusting procedures, we identified two aspects that could be targeted to obtain behavior that is even more sensitive to delay and more clearly based on decision-making processes. First, we considered that a 2 consecutive-choice criterion might be ineffective for establishing deliberate choice. Indeed, once a response has been made on one lever the animal has a 50% of probability of responding on the same lever simply by chance. Furthermore, if the delay can change after every second response, the animal might not be exposed to the given delay enough times to fully sense its effect on the value of the delayed reward. Therefore, we required 5 consecutive choices on the same lever before the delay would adjust. Increasing this criterion from 2 consecutive responses to 5 leads to only a 6% chance of meeting the criterion strictly by chance (probability of choosing one lever

over four consecutive choices = 0.5^4 if there is a 50% chance of choosing one lever at random). This increases the likelihood that maintaining a stable delay reflects the real preference and choice of the animal. Second, small changes in delay might be more difficult to detect than changes that are closer to the reinforcer half-life (i.e., the delay at which a reinforcer's value decreases by half) in rats which has been estimated to be 5-10 sec (Mazur *et al*, 2011). Therefore, delays were adjusted in discrete steps of 5 sec.

The aim of the present study was to obtain a procedure in which 1) a stable baseline would be obtained quickly and would remain stable over time; 2) animals' choices would be discrete and the decision-making process could be visualized (and eventually manipulated); 3) pharmacological and neurobiological manipulation could be easily implemented. We describe the behavioral characterization and pharmacological validation of the procedure with administration of dopaminergic compounds (Floresco *et al*, 2008; van Gaalen *et al*, 2006).

Materials and Methods

Subjects

Thirty-six (350-375g) male Sprague-Dawley rats (Janvier Labs, France) experimentally naive at the start of the study were used. After one week of habituation, animals were individually housed in a temperature- and humidity-controlled room and maintained on a 12-hour light/dark cycle (light on at 7:00 AM) with free access to food and water. One week before the beginning of the experiments, food was restricted to approximately 15 – 18g per day (4RF21, Mucedola, Italy) for a caloric intake of approximately 60-70 kcal/day, which maintained rats at 85-90% of their weight (approximately 350g). Feeding occurred in their home cages 1h after the experimental sessions. Rats had unlimited access to water. A few days before their first exposure to the operant chamber, rats were given three to five 45mg sucrose pellets (5TUT, TestDiet, USA) in their home cage to avoid neophobia during testing. All experiments were conducted during the light phase. All experiments were conducted in accordance with European Union directives (2010/63/EU) for the care of laboratory animals and approved by the local ethics committee (COMETHEA).

Apparatus

Behavioral testing was conducted in operant chambers (Coulbourn Instruments, Allentown,PA, USA; www.coulbourn.com) within sound attenuating cubicles. Each chamber was equipped with a recessed food pellet delivery tray into which 45mg food pellets were delivered, located 2 cm above the floor in the center of the right wall. The tray was equipped with a photobeam to detect head entries and a diode light to illuminate it. Two levers were located 11 cm above the floor to the left and right of the food delivery tray at initial stages of training or on the opposite side during later stages of training. Diode stimulus lights installed above each lever served as discriminative stimuli. A 1.12-W house light was mounted on the wall opposite to the food tray and levers. Test chambers were interfaced with a computer running Graphic State 4.1.14 software (Coulbourn Instruments), which controlled all events and data collection.

Behavioral Procedure

Lever Press Training

Rats were first trained to lever press during 4 sessions in which only one lever (either left or right, counterbalanced between subjects) was available in the chamber, on the same wall as the food tray. In these sessions a pellet was delivered after a single press (fixed ratio 1 or FR1) or after a 30sec interval (fixed time schedule), whichever occurred first. Subsequently, both levers were located on the wall opposite the food tray during 4 more sessions in order to reinitialize behavioral sequences and avoid side biases. Presses on either lever were reinforced with a single food pellet delivery according to an FR1 schedule. All these training sessions ended after 30min or when 100 pellets were obtained, whichever occurred first.

Then, rats were trained in an amount-discrimination procedure, where no delay was implemented. Each trial started when a head entry into the food tray occurred. Then, a single press on the small reward lever (associated with a red light cue) resulted in the immediate delivery of a single pellet, whereas a press on the large reward lever (associated with a green flashing light cue) resulted in the immediate delivery of four pellets. Pellet delivery was followed by a 30sec time-out leading to a new trial. The position of each lever was counterbalanced between subjects and was alternated every 2 sessions. Rats were trained on this procedure for approximately 10 sessions, until they developed a sensitivity to reward magnitude (i.e. a preference for the large reward over the small reward when both rewards were delivered immediately). The position of the levers associated with small and large rewards was counterbalanced between rats, but, from this point on, it was kept constant for each individual rat throughout the remainder of the experiments.

Self-Adjusting Delay Discounting Procedure

The standard self-adjusting delay discounting procedure (Fig. 1) consisted of a daily 45-minute session. Sessions were performed five times a week. A session was composed of a succession of trials in which the delay required to receive the larger rewards changed depending on the behavior of the individual animal. Increases and decreases of delay occurred in 5 sec discrete steps if animals showed a consistent preference for the large or small reward lever, respectively, as described below.

Each trial began with the illumination of the food tray. A head entry into the food tray switched off the food tray light and started the choice phase. During this phase, the

houselight was turned on and a red light cue was illuminated above the Immediate Lever and a flashing green light cue was illuminated above the Delayed Lever. A press on either lever switched off the houselight and led to the delivery of food pellets (one or four) in the illuminated food tray with or without delay. Following any pellet delivery, the food tray's light was extinguished and rats remained in the dark for a time-out period until the beginning of a new trial. The duration of the time-out was adjusted in order to keep the total duration of a trial constant at 60 seconds and to avoid immediate choices becoming economically convenient. The maximum number of sucrose pellets that could be obtained in a session was 4 X 45 = 180 pellets for a caloric intake of approximately 27 kcal.

The duration of the delay associated with the larger reward increased or decreased in 5-sec steps (0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 sec) each time the rat consistently chose one lever for 5 consecutive trials, increasing when the rat consistently chose the Delayed Lever, and decreasing when the rat consistently chose the Immediate Lever. This essentially allowed the rat to adjust the delay. Since each session started with a 0-sec delay, the delay was expected to increase until it approached an indifference point, where a constant delay could be maintained if the rat did not consistently choose either the Delayed Lever or the Immediate Lever; if the rat came to consistently choose the Immediate Lever (presumably because the delay had increased beyond the indifference point), the delay was decreased. Modifications of this basic procedure were implemented in experiment 1 and 3 as described in the following sections. Although the software was capable of presenting delays as long as 60 sec, note that in practice no rat reached a delay longer than 45 sec.

Experiment 1: Behavioral Characterization of the self-adjusting delay discounting paradigm

This experiment was designed to investigate how modifications of the basic paradigm would affect behavioral performance.

Effect of switching the lever associated with the large delayed reward

In order to verify the sensitivity of rats to reward magnitude and delay and their ability to adapt behavior accordingly, after 18 training sessions the lever associated with the large delayed reward was switched for 13 session and then it was switched back to the original configuration for 25 additional sessions.

Effect of increasing the duration of the sessions

To investigate whether the measure of impulsivity assessed with the self-adjusting delay-discounting paradigm depended on the duration of the task, animals were then tested in a 90 minutes version of the procedure instead of 45 minutes for 4 sessions. The average values of these 4 sessions were used for the analysis. In these sessions, the maximum number of sucrose pellets that could be obtained in a session was 4 X 90 = 360 pellets for a caloric intake of approximately 54 kcal.

Effect of increasing the number of consecutive choices to change the delay step

To investigate whether the arbitrary 5-choice cut-off of the self-adjusting delay-discounting paradigm had a significant effect on impulsivity measure, animals were tested for the next 4 sessions in a procedure in which 8 consecutive choices of the same reward were required to change the delay level. This arbitrary 8 consecutive choice criterion was chosen because this has a probability close to 1% (0.5^7), which resonates well with commonly accepted thresholds of statistical significance. Because the 8-choice criterion is, by default, associated with longer times to complete a step, the duration of the session was increased to 90 minutes. Even in these sessions, the maximum number of sucrose pellets that could be obtained in a session was 360 pellets for a caloric intake of approximately 54 kcal. The average values of the 4 sessions were used for the analysis.

Effect of the interruption of training on the stability of impulsive choice

To investigate the stability of the baseline impulsive-choice parameters, animals underwent a 3-week pause without any training. After this interruption, animals were re-exposed to the original self-adjusting delay discounting procedure (45 minutes, 5-choice criterion) for 10 sessions. The average values of the last 4 sessions were used for the analysis.

Experiment 2: Pharmacological validation of the self-adjusting delay discounting procedure

This experiment was designed to verify whether our self-adjusting procedure would be sensitive to manipulation of the dopaminergic system, as has been shown for other delay

discounting procedures in animals and humans (de Wit *et al*, 2002; Floresco *et al*, 2008; van Gaalen *et al*, 2006). When animals showed stable baseline levels of choice, treatment with saline vehicle or dopaminergic compounds was started and continued for several weeks. Each test consisted of a two day sequence in which animals received intraperitoneal saline (day 1) and then drug (day 2) injections before the session. Following a drug test day, rats were retrained until they again displayed stable pattern of choice, after which subsequent drug tests were administered (at least 2 days).

Amphetamine was tested at doses of 0.1, 0.3 and 1 mg/kg, given 10 min before testing. The D1 antagonist SCH23390 and the D2 antagonist Raclopride were administered at 0.01 and 0.03 mg/kg, 20 min before testing. For combination testing with dopamine antagonists, we selected the 0.3mg/kg dose of amphetamine, which was the lowest dose that had significant effects on delay discounting.

Experiment 3: Training and pharmacological manipulation using a self-adjusting delay discounting procedure with 10-sec step changes

This experiment was designed to investigate whether a procedure using 10-sec step changes in delay would provide profiles in delay-discounting behavior similar to those obtained with 5-sec steps. All phases of this experiment were performed with a procedure that was similar to the standard procedures described earlier in all aspects except that the increases and decreases in delays were imposed in 10-sec steps (0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 sec). When a stable baseline was obtained animals were treated with amphetamine (0.1, 0.3 and 1 mg/kg), SCH23390 **(**0.01 and 0.03 mg/kg) or raclopride **(**0.01 and 0.03 mg/kg). Given that these drugs alone did not produce significant effects on delay discounting, their combinations were not tested.

Drugs

Amphetamine sulphate (Research Triangle Park, NC,USA)**,** SCH23390 and raclopride (Sigma-Aldrich, www.sigma-aldrich.com) were dissolved in 0.9% saline and injected intraperitoneally at a volume of 1ml/kg.

Data Analysis

Percent choice of the large delayed reward was analyzed as a function of delay value and the condition manipulated within each experiment (e.g., session duration, drug treatment dose) using Proc Mixed (SAS Institute, Cary, SC, USA). A measure of choice indifference delay (CID) was used to estimate the indifference point, comparable to the measure obtained from delay curves in non-adjusting delay discounting procedures. CID was interpolated for each rat in each condition as the point where the rat's percent choice curve crossed 50% within the session; this involved graphing the percent choice at each delay value, connecting the points with a line, and measuring the delay value where the line crossed 50%. If the line crossed 50% more than once, the CID was measured as the midpoint between the crossings. The Holm correction procedure was used to maintain a 0.05 family-wise error level for all paired comparisons. For the CID measure (which was derived from percent choice data), Holm correction was applied to p values obtained from Proc Mixed to maintain a 0.05 significance level across all experiments in the study simultaneously; since the validity of these comparisons are not dependent on the omnibus F values for these analyses (Hancock and Klockars, 1996), the F values are not shown.

The mean adjusting delay (MAD) was used to provide an indication of how choice behavior affected the adjusting delay in each session. MAD was calculated by multiplying the delay of each step by the number of trials at that step and dividing by the total number of trials. Differences in MAD were assessed by paired Student t-Test or one-way ANOVA for repeated measures. Results showing significant overall changes were subjected to Student-Newman-Keuls post-hoc test. Differences were considered significant when $p<0.05$.

RESULTS

Experiment 1: Behavioral characterization of the self-adjusting delay discounting paradigm

Initial training, lever switch and baseline levels of impulsive choice behavior

Two of the twelve rats failed to show consistent preference for the large reward (< 80%) at delay 0 sec and were excluded from the analysis. Animals were trained on the standard self-adjusting delay-discounting task keeping constant the lever associated to the large delayed reward and the lever associated with the small immediate reward for 18 sessions. During this period, rats increased their MAD and tended to stabilize their behavior after approximately 15 session around 10-11 seconds (Fig. S1). We then switched levers, and rats adapted their behavior by switching their preference according to the size of the reward and the delay; after about 10 sessions, they increased their MAD to levels that were slightly lower than those shown initially (Fig. S1). It should be noticed that this was mostly due to two rats that had problems adapting their behavior and kept showing a bias for the lever that had initially been associated with the larger reward. Starting at session 32, the position of the levers was switched back to the initial configuration and rats were trained for 25 additional sessions. Again, within 10 sessions rats completely adapted their behavior (Fig. S1) and exhibited sensitivity to reward delay and discounted the value of the large reward as a function of the delay duration. At the end of training, the mean CID value was 18.3 ± 1.7 seconds and the MAD was 10.5 ± 1.1.

Effects of increasing the duration of the session

To investigate whether the measures of impulsivity depend on the duration of the task, animals were tested on a longer version of the procedure (90 minutes vs. 45 minutes). Similar to the performance obtained with the original version of the task, animals showed sensitivity to delay with decreased preferences for the delayed reward as the delay increased [Fig. 2A, main effect of delay: $F(11,99)=63.7$, $p<.0001$], with no significant difference between the two curves at any delay value. The CID (Fig.2A, Table 1) obtained with this longer version of the self-adjusting delay discounting did not differ from those found in the 45 minutes version of the procedure. On the other hand, the MAD was significantly higher in this longer version of the procedure [$T(9)=3.66$, $p=0.005$] (Fig.2B).

Effect of increasing the number of consecutive choices to change the delay step

To investigate the effect of the arbitrary choice cut-off on impulsivity measures animals were tested in a procedure in which the criterion to change the delay was increased from 5 to 8, keeping the duration of the session to 90 min to compensate for the additional time required to produce the responses. The curve obtained under this condition had a steeper slope compared to the curve obtained under the normal 5-consecutive choice procedure, suggesting that sensitivity to delay was increased [Fig. 2C, criterion x delay interaction: $F(11,99)=4.33$, $p<.0001$; main effect of delay: $F(11,99)=81.74$, $p<.0001$], with significant differences between the curves at the 15, 20 and 25 second delays. The CID (Table 1) and MAD [$T(9)=5.16$, $p=0.0006$] values for the 8-choice procedure were significantly decreased compared to the long version of the 5-choice procedure (fig. 2D).

Effect of the interruption of training on the stability of impulsive choice

After a 3-week period of interruption of training, rats were re-exposed to the initial procedure (45 minutes, 5 consecutive choices criterion) in order to test the stability of the impulsive choice behavior. We found a similar pattern of choice of the delayed reward after three weeks of cessation of training (Fig. 2E). There were no significant differences in CID (Table 1) or MAD over time (Fig. 2F).

Experiment 2: Pharmacological validation of the self-adjusting delay discounting procedure

For experiment 2, we chose the initial procedure with the criterion of 5 consecutive choices and the 45 min duration because it prodeuced consistent behavior and appeared more appropriate to perform pharmacological manipulations.

Initial training and baseline levels of impulsive choice behavior

Two of the 12 rats were excluded from the data analyses because they did not show consistent preference (< 80 %) for the large over the small reward at delay 0. Animals showed sensitivity to delay by displaying an orderly discounting curve and demonstrating a stable baseline level of choice behavior after an average of 20 sessions which was similar to

animals from the experiment one (Fig.S2 and S3). At the end of training the mean CID value was 16.0 ± 2.4 seconds and the MAD was 13.0 ± 1.2.

Effects of amphetamine on impulsive choice

To investigate the effect of increased dopamine transmission on impulsive choice, rats received three doses of amphetamine (0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg and 1 mg/kg). Fig 3A-B shows a dose-dependent effect of amphetamine with a significantly increased proportion of choice of the delayed lever at the doses of 0.3 mg/kg and 1 mg/kg compared to the saline condition, whereas the dose of 0.1 mg/kg failed to alter impulsive choice [Fig. 3A, dose x delay interaction: $F(27,243)=2.3$, $p<.0005$; main effect of amphetamine: $F(3,27)=5.5$, $p<.005$; main effect of delay: $F(9,81)=70.7$, $p<.0001$], with significant differences between the saline curve and the amphetamine curves at delays of 20, 25 and 30 sec for the 1 mg/kg dose and at the 20 sec delay for the 0.3 mg/kg dose. Both CID (Table 1) and MAD [$F(3, 27) = 6.90$, $p = 0.0013$] (Fig. 3B) increased significantly at the two highest doses of amphetamine.

Effects of the dopamine D1 and D2 receptor antagonists on impulsive choice

Animals were tested with different doses of dopamine D1 and D2 antagonists to determine the contribution of these two dopaminergic receptors on the modulation of impulsive choice induced by amphetamine administration.

Administration of either 0.01 mg/kg or 0.03 mg/kg of SCH23390 induced a significant reduction of preference for the large delayed reward, as depicted in Figure 3C [main effect of dose: $F(2,18)=4.8$, $p<.03$; main effect of delay: $F(9,81)=67.8$, $p<.0001$], with significant differences between the saline curve and the SCH23390 curves at delays of 15 and 20 sec for the 0.03 mg/kg dose and at the 15 sec delay for the 0.1 mg/kg. CID (Table 1) and MAD [$F(2, 18)= 7.722$, $p= 0.0019$] (Fig. 3D) were decreased by the 0.03 mg/kg dose of SCH23390. Similar to SCH23390, both doses of raclopride (0.01 mg/kg and 0.03mg/kg) decreased the proportion of choice of the large delayed reward and shifted the delay-discounting curve to the left [Fig. 3E, main effect of dose: $F(2,18)=3.8$, $p<.05$; main effect of delay: $F(9,81)=61.4$, $p<.0001$], with a significant difference between the saline curve and the raclopride curve at delays of 15 sec for the 0.03 mg/kg dose. CID (Table 1) was decreased by the 0.01 mg/kg

dose of raclopride and MAD [$F(2, 18)= 4.74$, $p= 0.022$)] (Fig. 3F) was decreased by the 0.03 mg/kg dose of raclopride

Effects of the combination of amphetamine and dopaminergic antagonists on impulsive choice

For combination studies, we used the 0.3 mg/kg dose of amphetamine, which was the lowest dose to produce significant decreases in impulsive choices. Pretreatment with D1 receptor antagonist SCH23390 dose-dependently blocked amphetamine-induced increases of the preference for the delayed reward [Fig. 4A, main effect of dose: $F(2,18)=4.4$, $p<.04$; main effect of delay: $F(9,81)=60.3$, $p<.0001$], with significant differences between the amphetamine curve and the amphetamine + SCH23390 curve at delays of 20 and 25 sec for the 0.03 mg/kg dose of SCH23390. CID (Table 1) was affected by the 0.03 mg/kg dose of SCH23390 and MAD [$F(2, 18)= 3.619$, $p = 0.0477$] was affected by both the 0.01 and the 0.03 mg/kg dose of SCH23390 (Fig. 4B). Similarly, pretreatment with D2 receptor antagonist raclopride dose-dependently blocked amphetamine-induced increases of preference for the delayed reward [Fig. 4C, main effect of dose: $F(2,18)=5.2$, $p<.02$; main effect of delay: $F(9,81)=67.0$, $p<.0001$], with significant differences between the amphetamine curve and the amphetamine + raclopride curves at delays 15, 20 and 25 sec for the 0.03 mg/kg dose of raclopride and at the 20-sec delay for the 0.01 mg/kg dose of raclopride. CID (Table 1) and MAD [$F(2, 18)= 3.72$, $p = 0.045$] (Fig. 4D) were both affected by the 0.03 mg/kg dose of raclopride. These results suggest that the decrease of impulsive choice induced by amphetamine depend on both D1 and D2 receptors.

Event records

Figure 5 shows event records of a representative rat after administration of saline, amphetamine and combination of amphetamine and the D1 antagonist and the D2 antagonist. After saline treatment, the rat initially selected the delay lever consistently, leading to increases in delays until the delays reached the 10 sec step value; then, the rat started alternating between the delay and immediate levers maintaining a constant delay for a period before eventually choosing the immediate lever 5 consecutive times, leading to a

decrease in the delay. In contrast, after amphetamine administration, the rat chose the delay lever consistently until the delay reached the 25 sec step, and only then started alternating between levers and maintaining a constant delay before eventually decreasing the delay by one step. When D1 or D2 agonists were administered along with amphetamine, the maximum delay step was reduced to levels similar to those observed after saline administration.

Experiment 3: Training and pharmacological manipulations using a self-adjusting delay discounting procedure with 10-sec step changes

Initial training and baseline levels of impulsive choice behavior

Behavioral performance in this version using steeper 10-sec steps in delays was much less reliable than in the standard 5-sec step version and we had to exclude six out of the 12 rats initially trained because they did not show consistent preference (< 80 %) for the large over the small reward at delay 0. After about 30 sessions, the six remaining animals reached a stable baseline level of choice behavior (Fig. S4) and showed sensitivity to delay by displaying a discounting curve. In this procedure, the discounting was steeper than the standard procedure, the mean CID value was 16.0 ± 2.4 seconds and the MAD was 17.9 ± 2.2.

Effects of dopaminergic compounds on impulsive choice

Amphetamine increased choice of the delayed lever [Fig. 6A; dose x delay interaction: $F(10,49)=2.7$, $p<.02$; main effect of amphetamine: $F(2,10)=7.0$, $p<.002$; main effect of delay: $F(5,25)=66.2$, $p<.0001$], with significant differences between the saline curve and the amphetamine curves at delays of 20, 30 and 40 sec for the 1 mg/kg dose and at the 20 and 30 sec delays for the 0.1 mg/kg dose. For the CID measure, only the highest dose of amphetamine had a significant effect (Table 1) whereas no significant effect was found for the MAD (Fig. 6B). Administration of either dose of SCH23390 did not significantly alter the CID (Table 1) or choice of the large delayed reward [Fig. 6C; main effect of delay:

F(5,25)=80.4, *p*<.0001], with no significant differences between the saline curve and the SCH23390 curves at any delay value and no effect on the MAD (Fig. 6D). Similarly, administration of raclopride did not alter CID (Table 1) or choice of the large delayed reward [Fig. 6E; main effect of delay: F(5,25)=84.8, *p*<.0001], with no significant differences between the saline curve and the raclopride curves at any delay value and no effect on the MAD (Fig. 6F). Therefore, using a 10-sec step change in delay led to increases in the variability of behavior and decreases in the sensitivity of the procedure to detect reductions in impulsive behavior.

DISCUSSION

This manuscript describes a modified self-adjusting delay discounting procedure to investigate choice impulsivity in rats. The procedure produced stable baseline responding that remained stable over time even when training was interrupted for several weeks. Similarly to what was found with previous delay discounting experiments in animals and humans (Cardinal *et al*, 2000; de Wit *et al*, 2002; Floresco *et al*, 2008; van Gaalen *et al*, 2006), this procedure is sensitive to dopaminergic manipulations, with agonists decreasing choice impulsivity and antagonists increasing it. In addition, this procedure highlights decision-making processes as they occur, and it appears appropriate for probing underlying mechanisms using modern tools such as optogenetics.

Our procedure was modified (compared to previously developed self-adjusting procedures) by changing two discrete variables: 1) the number of consecutive choices to adjust the delay was set at 5; and 2) the time step of increases and decreases in delays was set at 5 seconds. Under these conditions, rats showed excellent sensitivity to delays and rapidly achieved a stable baseline in 20-25 sessions. The behavioral characterization of the procedure (experiment 1) established that, within the range tested, the session duration of the procedure has limited influence on the impulsivity measures obtained. On the other hand, as expected, the adjustment criterion did have a significant effect on the impulsivity measures when the adjustment criterion was changed from 5 consecutive choices of the same lever to 8. At the 8-choice criterion, fewer animals reached long delays, and the values of the impulsivity measures were decreased, suggesting that this criterion was too stringent. That is, the 8-choice criterion was associated with a steeper delay-discounting curve, which may reduce sensitivity to pharmacological and neurobiological manipulations. In addition, with the more stringent adjustment criterion, the duration of the session had to be increased to compensate for the increased number of trial in each delay. Comparison between baseline behaviors in the two experiments (Fig. S2) demonstrates that the behavior was reproducible across different batches of animals. Results obtained in experiment 2 demonstrate this procedure is well suited for pharmacological investigation and that baseline behavior remains stable upon multiple test-retest conditions. Finally, using a steeper 10-sec step change in delays (experiment 3) made it more difficult for rats to learn the task and to maintain stable behavior and it decreased the sensitivity to pharmacological

manipulations of the procedure. Although the absolute values of the 5 consecutive choice and 5 sec step criteria were chosen arbitrarily, the obtained results suggest that these parameters produced very good behavioral performance and that increasing them further produced diminishing returns.

An interesting common finding of previous self-adjusting procedures is that when animals have the possibility to adjust their delay, under baseline conditions, the MAD is typically within 10 and 20 seconds (Cardinal *et al*, 2002; Perry *et al*, 2005). In addition, using a non-operant procedure Redish and colleagues have also found that self-chosen delays are in the order of 10-20 seconds (Kurth-Nelson and Redish, 2009; Papale *et al*, 2012; Wikenheiser *et al*, 2013). This is consistent with the data suggesting that the reinforcer's half-life in rats is 5-10 seconds (Mazur *et al*, 2011). Indeed, after 15 seconds about 2 half-lives would have elapsed and 4 pellets would be expected to be valued about as much as 1 pellet. Importantly, in the delay of reinforcement procedure developed by Evenden and Ryan and used by many laboratories, animals' delays can be up to 4 times higher than this value (Evenden *et al*, 1999). In our experiments, no rat reached 60 seconds of delay under any of the experimental conditions tested. This suggests that testing delays much longer than 15 seconds in this kind of procedure may not be optimal for assessing indifference points.

Experiment 2 was designed to pharmacologically validate the procedure. In fact, one of the most reproducible findings in delay discounting procedures in humans and rats is that they are sensitive to manipulation of the dopaminergic system (Cardinal *et al*, 2000; de Wit *et al*, 2002; Floresco *et al*, 2008; van Gaalen *et al*, 2006). Consistent with our study, in indirect dopaminergic agonists such as amphetamine have been shown to decreased delay discounting (Cardinal *et al*, 2000; de Wit *et al*, 2002; Floresco *et al*, 2008; van Gaalen *et al*, 2006). Concerning the effects dopaminergic antagonists, previous studies have shown increases in impulsivity with the D1 antagonist SCH23390 (van Gaalen *et al*, 2006) and the non-selective antagonist flupenthixol (Cardinal *et al*, 2000; Floresco *et al*, 2008) but not the D2 antagonist eticlopride (van Gaalen *et al*, 2006), which suggests that impulsivity is mediated by D1. However, Van Gaalen et al. found that the effects of amphetamine are

blocked by D2 but not D1 antagonists (van Gaalen *et al*, 2006), which would indicate that, depending on the direction (increase or increase), different dopamine receptors would be involved in choice impulsivity. In our study, both D1 and D2 antagonists increased impulsive choice and they both blocked the effects of amphetamine. These results suggest that our procedure is highly sensitive to detect effects of pharmacological manipulations and that, more generally, both D1 and D2 receptors play a role in choice impulsivity.

Our procedure allowed obtaining two main measures of delay discounting, CID (choice indifference delay) and MAD. CID provides a measure of the actual choice that animals make as a function of the delay and is essentially similar to percentage choice data used in standard progressive procedures (Cardinal *et al*, 2000; Evenden *et al*, 1996, 1999; Ghods-Sharifi *et al*, 2010; Pattij *et al*, 2009; St Onge *et al*, 2009; Winstanley *et al*, 2004). MAD represents a simple index of the delay at which animals spent most of the sessions regardless of their choice at this delay as in other self-adjusting procedures (Cardinal *et al*, 2002; Mazur *et al*, 2011; Perry *et al*, 2005). These two measures mostly show similar changes in direction and in intensity but they consistently differed in the actual delay measured in seconds with CID values being higher than MAD values. These differences reflect the fact that they measure two inter-related but slightly different aspects of delay discounting behavior. Each of these two measures may provide interesting and complementary information. CID may be a better measure of actual delay discounting, but MAD may be a more useful to investigate day-to-day changes in behavior. For example, MAD may be used to measure stabilization of baseline responding, and it could be of interest when investigating impulsivity during the transition from adolescence to adulthood when changes in impulsivity occur rapidly over time and a stable baseline is not established.

Delay discounting procedures have often been used to highlight individual differences in delay discounting by classifying animals as either high impulsive or low impulsive (Diergaarde *et al*, 2008; Perry *et al*, 2008; Stanis *et al*, 2008). In the present experiments, we did not attempt to classify individual subjects, and indeed the number of animals trained in each experiment was too low to allow separation into sub-groups to investigate differential effects of manipulation as a function of individual levels of baseline impulsivity. However, distribution of MAD under basal conditions in rats from experiment 1

and 2 appears to be Gaussian (Fig. S5) with a slight positive skew, which suggests that this procedure can identify individuals that are prone to impulsive behavior.

Our procedure was designed on the basis of previous procedures with the goal of improving them. At the present moment, it is difficult to determine whether the procedure represents a real improvement over previous procedures because, in most instances, extensive characterizations of previous procedures have not been published. An exception to this, is the procedure used by Cardinal et al. (2002), which presents data over several sessions measuring choice between delayed and immediate reward. Compared to that procedure, which found changes in mean adjusting delay of more than 10 sec between consecutive sessions, our procedures appears to engender behavior that is more stable. In addition, preference for the delayed reward in the earlier procedure was slightly higher than 50% and did not appear sensitive to changes in delay (Cardinal et al. 2002), whereas preferences for the delayed reinforcer in our procedure were 100% at delays up to 5 sec and consistently decreased as the delay increased. Finally, our procedure seems to be at least as fast as other procedures in establishing a stable baseline and at least as sensitive as others in detecting the effects of pharmacological agents that alter discounting. Future studies and replications by other laboratories are needed to determine whether the procedure has advantages over the others.

In conclusion, we have developed an improved self-adjusting procedure to investigate impulsive choice in rats. Compared to progressive delay of reinforcement procedures, delays are not imposed by the experimenter but they are individually chosen by each rat. In addition, our procedure appears reliable, replicable, stable over time and sensitive to behavioral and pharmacological manipulations. Finally, the 5 consecutive choices criterion might highlight discrete choices that can be manipulated with modern neurobiological techniques such as optogenetics.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank David Redish for helpful discussion on inter-temporal discounting and NIDA-IRP and Research Triangle Park for kind donation of amphetamine. This work was supported by the Institute National de la Santé et de la Recherche Medicale, the Centre National pour la Recherche Scientifique and the University of Poitiers. MW is recipient of a PhD fellowship from the French Minister of Research. LVP was supported by the Intramural Research Program of the NIH, National Institute on Drug Abuse.

REFERENCES

Ainslie GW (1974). Impulse control in pigeons. *J Exp Anal Behav* **21**(3): 485-489.

Broos N, Schmaal L, Wiskerke J, Kostelijk L, Lam T, Stoop N*, et al* (2012). The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PLoS One* **7**(5): e36781.

Cardinal RN, Daw N, Robbins TW, Everitt BJ (2002). Local analysis of behaviour in the adjusting-delay task for assessing choice of delayed reinforcement. *Neural Netw* **15**(4-6): 617-634.

Cardinal RN, Robbins TW, Everitt BJ (2000). The effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide, alpha-flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **152**(4): 362-375.

Craig AR, Maxfield AD, Stein JS, Renda CR, Madden GJ (2014). Do the adjusting-delay and increasing-delay tasks measure the same construct: delay discounting? *Behav Pharmacol* **25**(4): 306-315.

de Wit H, Enggasser JL, Richards JB (2002). Acute administration of d-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* **27**(5): 813-825.

de Wit H, Richards JB (2004). Dual determinants of drug use in humans: reward and impulsivity. *Nebr Symp Motiv* **50**: 19-55.

Diergaarde L, Pattij T, Poortvliet I, Hogenboom F, de Vries W, Schoffelmeer AN*, et al* (2008). Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biol Psychiatry* **63**(3): 301-308.

Evenden JL, Ryan CN (1996). The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* **128**(2): 161-170.

Evenden JL, Ryan CN (1999). The pharmacology of impulsive behaviour in rats VI: the effects of ethanol and selective serotonergic drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* **146**(4): 413-421.

Floresco SB, Tse MT, Ghods-Sharifi S (2008). Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology* **33**(8): 1966-1979.

Ghods-Sharifi S, Floresco SB (2010). Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behav Neurosci* **124**(2): 179-191.

Hancock GR, Klockars AJ (1996). The quest for alpha: Developments in multiple comparison procedures in the quarter century since Games. *Review of Educational Research* **66**(3): 269-306.

Kurth-Nelson Z, Redish AD (2009). Temporal-difference reinforcement learning with distributed representations. *PLoS One* **4**(10): e7362.

Leeman RF, Potenza MN (2012). Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* **219**(2): 469-490.

Madden GJ, Petry NM, Badger GJ, Bickel WK (1997). Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: drug and monetary rewards. *Exp Clin Psychopharmacol* **5**(3): 256-262.

Mazur JE, Biondi DR (2011). Effects of time between trials on rats' and pigeons' choices with probabilistic delayed reinforcers. *J Exp Anal Behav* **95**(1): 41-56.

Mazur JE, Coe D (1987). Tests of transitivity in choices between fixed and variable reinforcer delays. *J Exp Anal Behav* **47**(3): 287-297.

Mitchell MR, Weiss VG, Ouimet DJ, Fuchs RA, Morgan D, Setlow B (2014). Intake-dependent effects of cocaine self-administration on impulsive choice in a delay discounting task. *Behav Neurosci* **128**(4): 419-429.

Monterosso J, Ehrman R, Napier KL, O'Brien CP, Childress AR (2001). Three decision-making tasks in cocaine-dependent patients: do they measure the same construct? *Addiction* **96**(12): 1825-1837.

Namboodiri VM, Mihalas S, Hussain Shuler MG (2014). A temporal basis for Weber's law in value perception. *Front Integr Neurosci* **8**: 79.

Odum AL (2011). Delay discounting: trait variable? *Behav Processes* **87**(1): 1-9.

Papale AE, Stott JJ, Powell NJ, Regier PS, Redish AD (2012). Interactions between deliberation and delay-discounting in rats. *Cogn Affect Behav Neurosci* **12**(3): 513-526.

Pattij T, Schetters D, Janssen MC, Wiskerke J, Schoffelmeer AN (2009). Acute effects of morphine on distinct forms of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **205**(3): 489-502.

Perry JL, Larson EB, German JP, Madden GJ, Carroll ME (2005). Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* **178**(2-3): 193-201.

Perry JL, Stairs DJ, Bardo MT (2008). Impulsive choice and environmental enrichment: effects of d-amphetamine and methylphenidate. *Behav Brain Res* **193**(1): 48-54.

Simon NW, Mendez IA, Setlow B (2007). Cocaine exposure causes long-term increases in impulsive choice. *Behav Neurosci* **121**(3): 543-549.

Slezak JM, Anderson KG (2009). Effects of variable training, signaled and unsignaled delays, and d-amphetamine on delay-discounting functions. *Behav Pharmacol* **20**(5-6): 424-436.

St Onge JR, Floresco SB (2009). Dopaminergic modulation of risk-based decision making. *Neuropsychopharmacology* **34**(3): 681-697.

Stanis JJ, Burns RM, Sherrill LK, Gulley JM (2008). Disparate cocaine-induced locomotion as a predictor of choice behavior in rats trained in a delay-discounting task. *Drug Alcohol Depend* **98**(1-2): 54-62.

van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelmeer AN, Vanderschuren LJ (2006). Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biol Psychiatry* **60**(1): 66-73.

Wikenheiser AM, Stephens DW, Redish AD (2013). Subjective costs drive overly patient foraging strategies in rats on an intertemporal foraging task. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**(20): 8308-8313.

Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW (2004). Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci* **24**(20): 4718-4722.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. Schematic of the self-adjusting delay discounting procedure.

Contingencies associated with choice of the delay lever or immediate lever, and effects of meeting consecutive response criterion for adjustment of delay.

Fig. 2. Effect of parameter modifications in the self-adjusting delay discounting procedure. Effects of increasing from 45 to 90 min in the duration of the session on (A) percent choice of the delay lever as a function of the delay and (B) on the Mean Adjusting Delay (MAD). Effects of increasing the consecutive choice criterion from 5 to 8 on (C) percent choice and (D) the MAD. Effect of interruption of training for 3 weeks on (E) percent choice and (F) the MAD. Data are expressed as mean ± SEM (N = 10). * $P<0.05$ and ** $P<0.01$ compared to control condition.

Fig.3. Effect of dopaminergic compounds on impulsive choice. Effects of the indirect dopaminergic agonist amphetamine (0.1, 0.3, and 1mg/kg) on (A) percent choice of the delay lever as a function of the delay and (B) on the Mean Adjusting Delay (MAD). Effects of D1 antagonist SCH23390 (0.01 and 0.03mg/kg) on (C) percent choice and (D) the MAD. Effects of D2 antagonist raclopride (0.01 and 0.03mg/kg) on (E) percent choice and (F) the MAD. Data are expressed as mean SEM (N = 10). * and **, $P<0.05$ and $P<0.01$ compared to saline.

Fig. 4. **Effect of combination of amphetamine and dopamine receptor antagonists on impulsive behavior.** Administration of SCH23390 (0.01 and 0.03mg/kg), raclopride (0.01 and 0.03mg/kg) and amphetamine (0.3 mg/kg) on (A,C) percent choice of the delay lever as a function of the delay and (B,D) the Mean Adjusting Delay (MAD). Data are expressed as mean ± SEM (N = 10). * and **, $P<0.05$ and $P<0.01$ compared to amph 0.3.

Fig. 5: **Representative event records of a rat performing in the self-adjusting delay discounting procedure and the effects of dopaminergic treatments.** The graph show event records of the same rat across multiple sessions in which it received either a pretreatment injection of saline, amphetamine (0.3 mg/kg), amphetamine (0.3 mg/kg) combined with SCH23390 (0.01 mg/kg) or amphetamine (0.3 mg/kg) combined with raclopride (0.01 mg/kg). The x axis shows the time in the session (limited to 3600 sec) and the y axis represents the delay in sec associated with the large delayed reward (LDR). Vertical upward ticks show the time of responses on the LDR lever whereas downward ticks show the time of responses on the immediate small reward (ISR) lever.

Fig.6: Effect of dopaminergic compounds on impulsive choice in the 10-sec step procedure. Effects of the indirect dopaminergic agonist amphetamine (0.1, 0.3, and 1mg/kg) on (A) percent choice of the delay lever as a function of the delay and (B) the Mean Adjusting Delay (MAD). Effects of D1 antagonist SCH23390 (0.01 and 0.03mg/kg) on (C) percent choice of the delay lever (as a function of the delay) and (D) the MAD. Effects of D2 antagonist Raclopride (0.01 and 0.03mg/kg) on (E) percent choice and (F) the MAD. Data are expressed as mean ± SEM (N = 6). *, $P<0.05$ compared to saline

Fig. 1

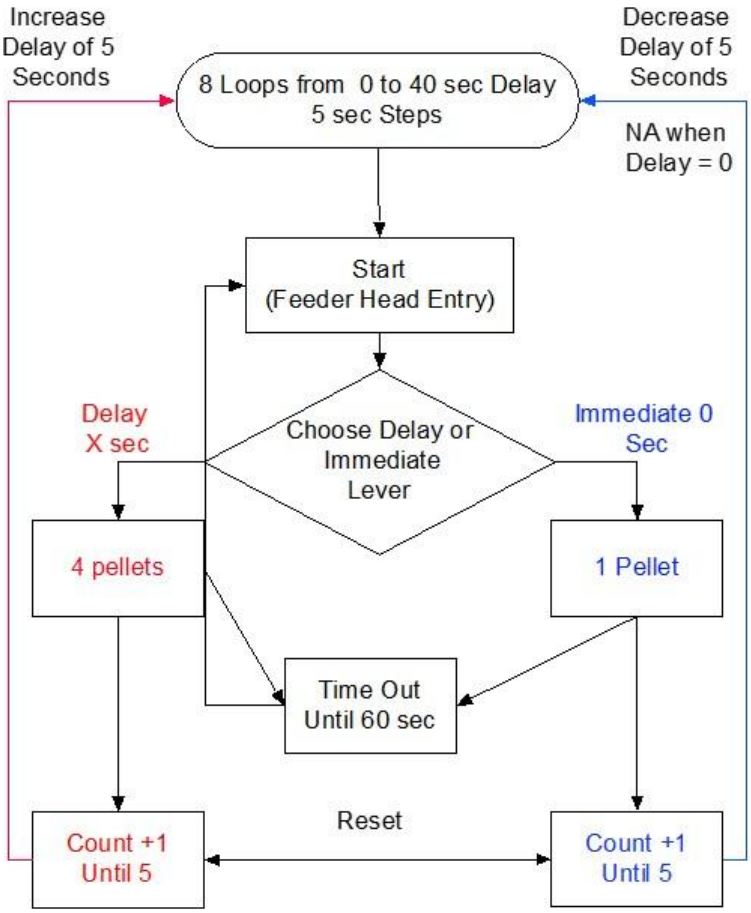

Increase
Delay of 5
Seconds
Decrease
Delay of 5
Seconds
8 Loops from 0 to 40 sec Delay
5 sec Steps
NA when
Delay = 0
Start
(Feeder Head Entry)
Delay
X sec
Choose Delay or
Immediate
Lever
Immediate 0
Sec
4 pellets
1 Pellet
Time Out
Until 60 sec
Reset
Count +1
Until 5
Count +1
Until 5

Fig. 2

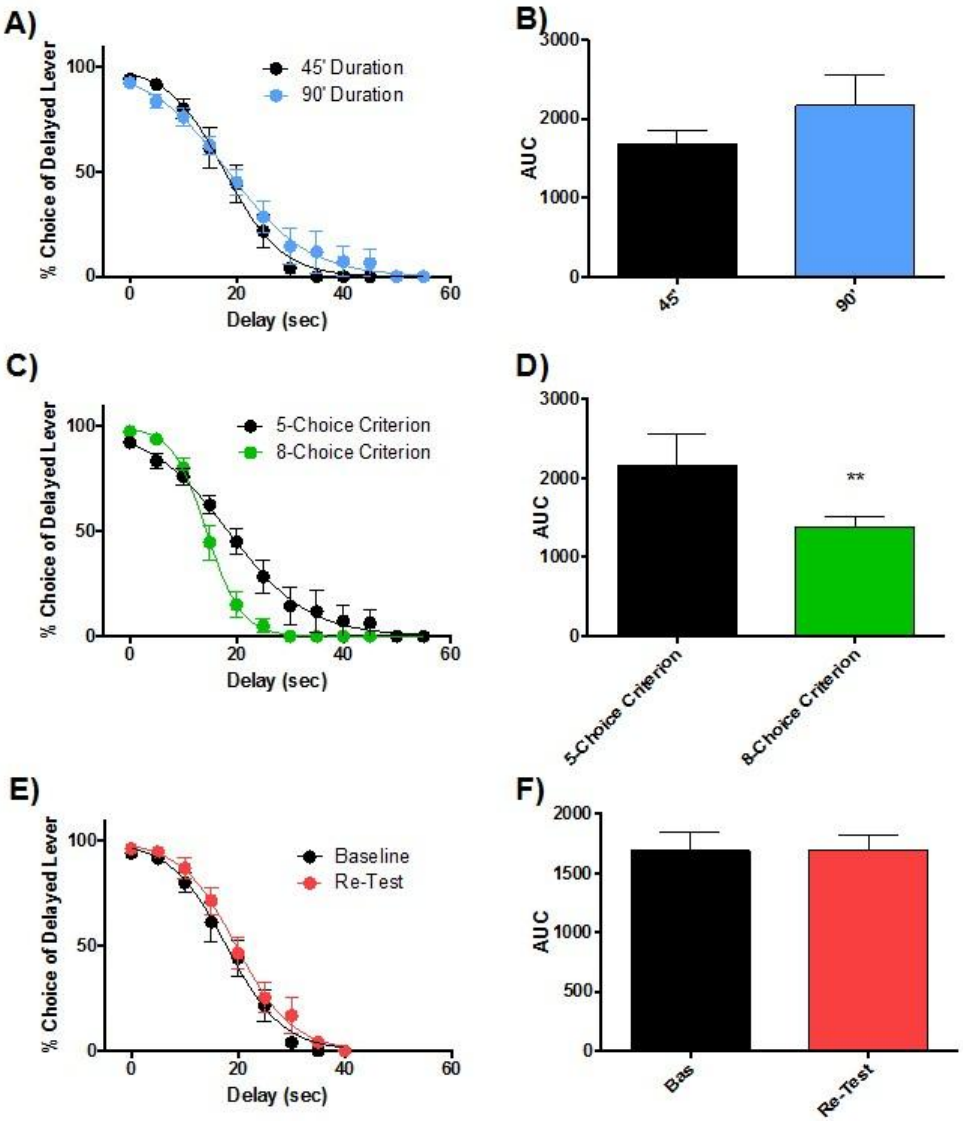

A)
% Choice of Delayed Lever
100
50
0
0
20
40
60
Delay (sec)
45' Duration
90' Duration
B)
AUC
3000
2000
1000
0
45'
90'
C)
% Choice of Delayed Lever
100
50
0
0
20
40
60
Delay (sec)
5-Choice Criterion
8-Choice Criterion
D)
AUC
3000
2000
1000
0
**
5-Choice Criterion
8-Choice Criterion
E)
% Choice of Delayed Lever
100
50
0
0
20
40
60
Delay (sec)
Baseline
Re-Test
F)
AUC
2000
1500
1000
500
0
Bas
Re-Test

Fig. 3

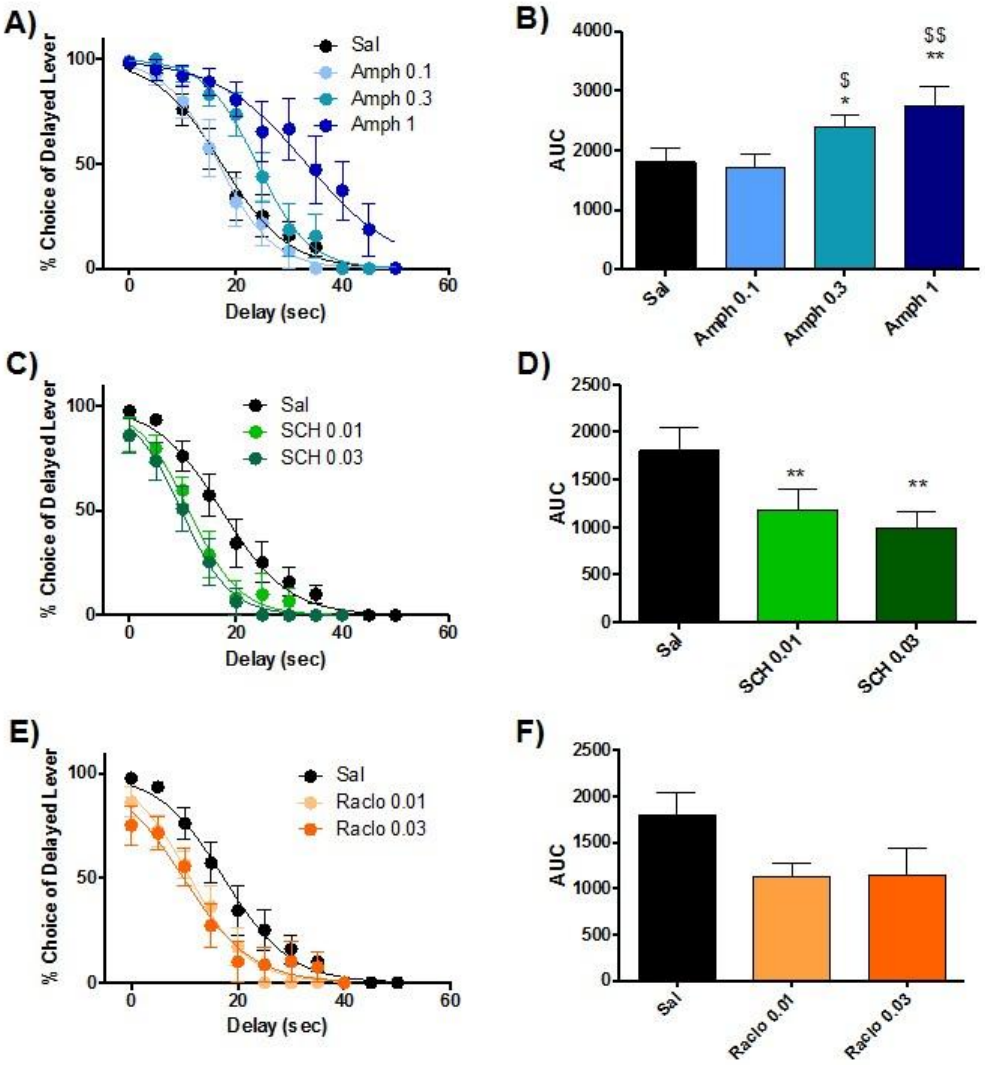

A)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
Sal
Amph 0.1
Amph 0.3
Amph 1
B)
AUC
$
*
$$
**
Sal
Amph 0.1
Amph 0.3
Amph 1
C)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
Sal
SCH 0.01
SCH 0.03
D)
AUC
**
**
Sal
SCH 0.01
SCH 0.03
E)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
Sal
Raclo 0.01
Raclo 0.03
F)
AUC
Sal
Raclo 0.01
Raclo 0.03

Fig. 4

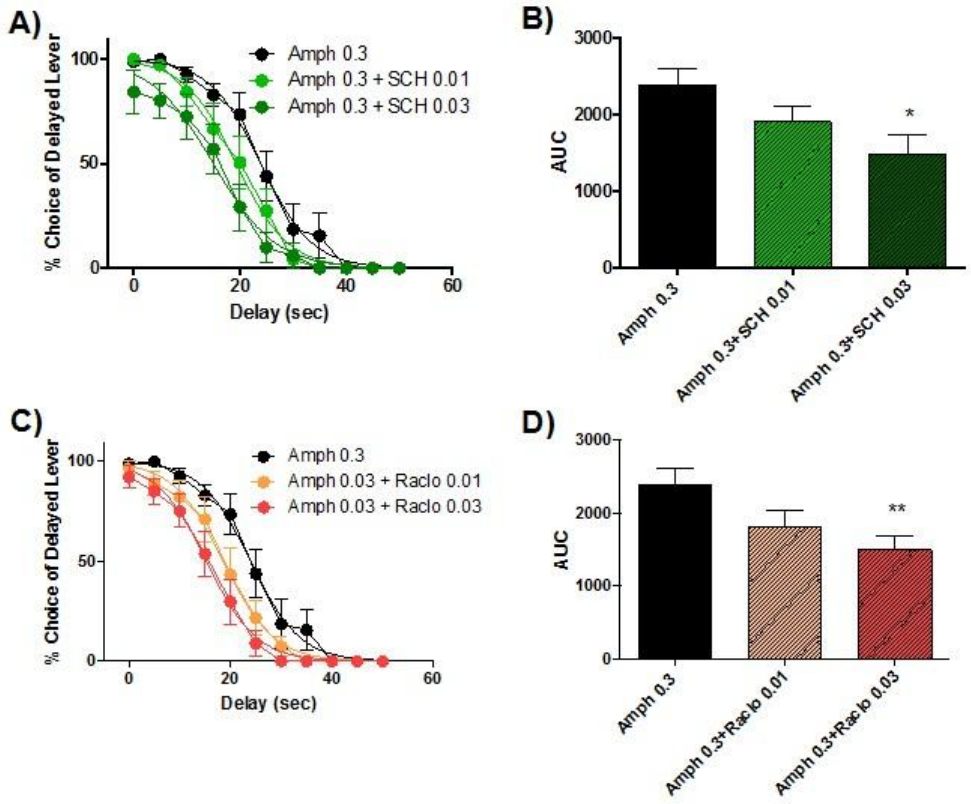

A)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
Amph 0.3
Amph 0.3 + SCH 0.01
Amph 0.3 + SCH 0.03
B)
AUC
*
Amph 0.3
Amph 0.3+SCH 0.01
Amph 0.3+SCH 0.03
C)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
Amph 0.3
Amph 0.03 + Raclo 0.01
Amph 0.03 + Raclo 0.03
D)
AUC
**
Amph 0.3
Amph 0.3+Raclo 0.01
Amph 0.3+Raclo 0.03

Fig. 5

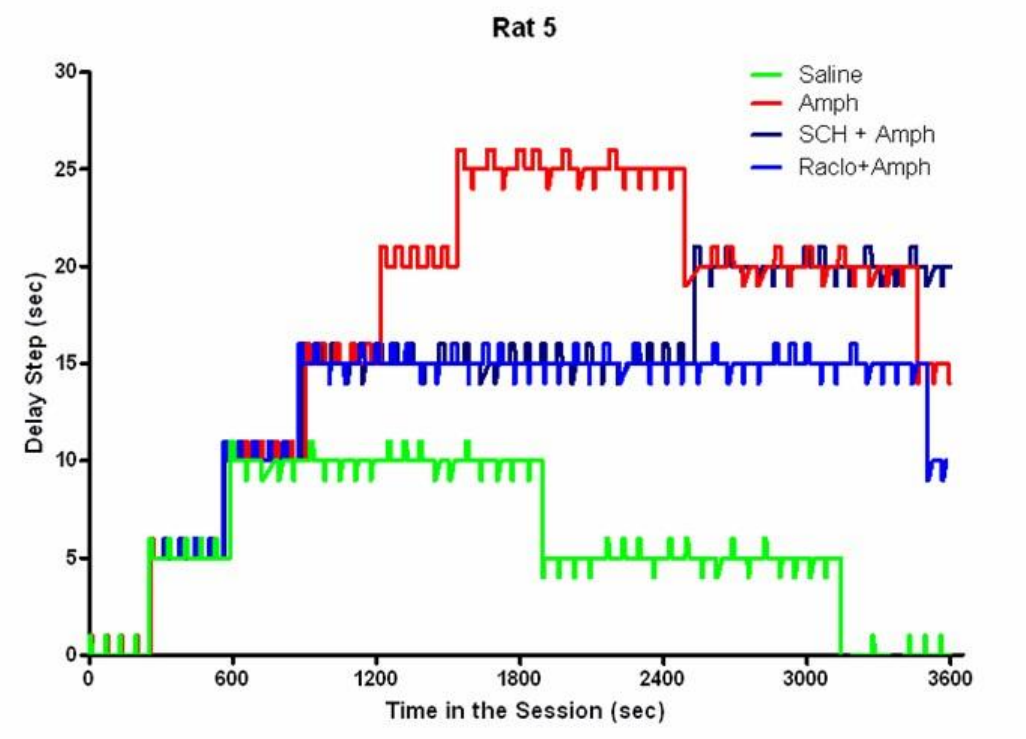

Rat 5
Saline
Amph
SCH + Amph
Raclo+Amph
Delay Step (sec)
0
5
10
15
20
25
30
0
600
1200
1800
2400
3000
3600
Time in the Session (sec)

Fig. 6

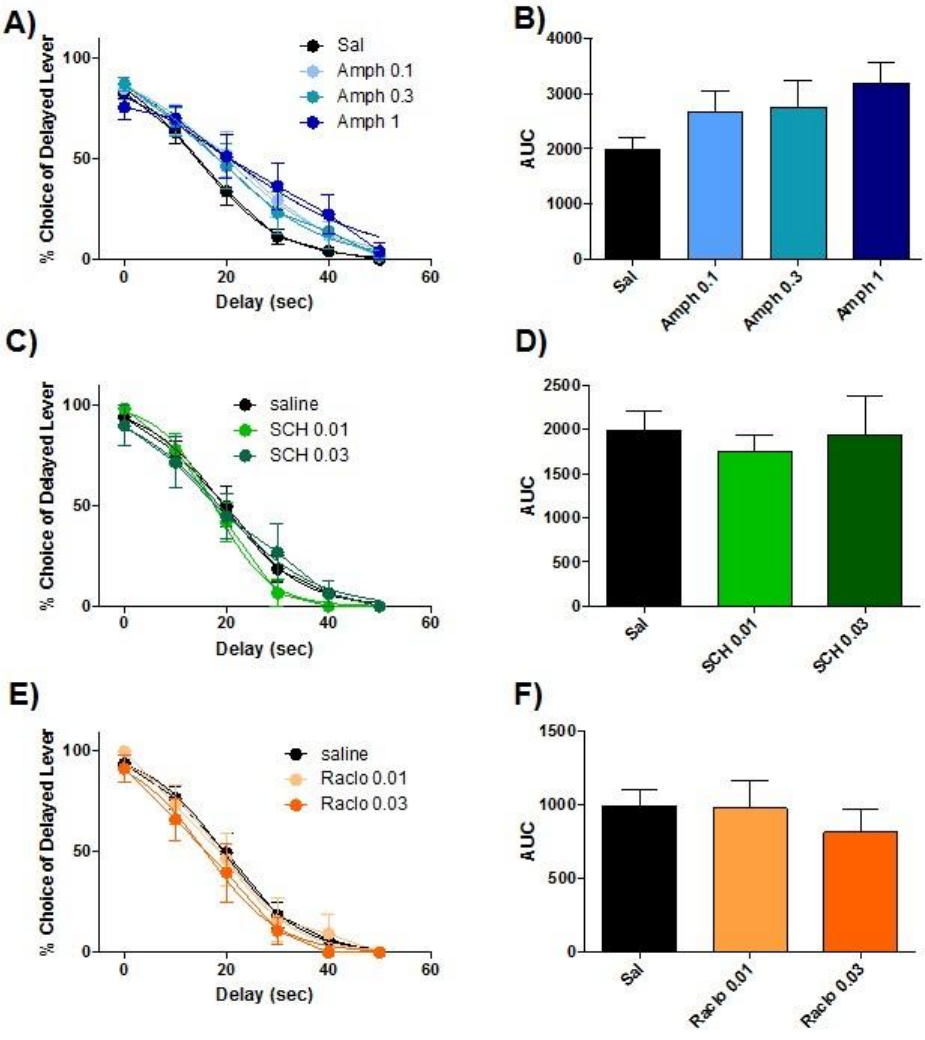

A)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
Sal
Amph 0.1
Amph 0.3
Amph 1
B)
AUC
Sal
Amph 0.1
Amph 0.3
Amph 1
C)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
saline
SCH 0.01
SCH 0.03
D)
AUC
Sal
SCH 0.01
SCH 0.03
E)
% Choice of Delayed Lever
Delay (sec)
saline
Raclo 0.01
Raclo 0.03
F)
AUC
Sal
Raclo 0.01
Raclo 0.03

Fig. S1

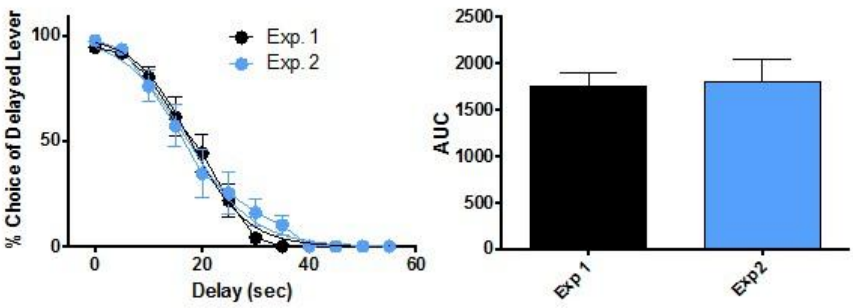


Fig. S2: Comparison between baseline behavior in experiment 1 and 2. The left panel shows the choice of the delay lever as a function of the delay and the right panel shows the pondered chosen delay.

Fig. S2

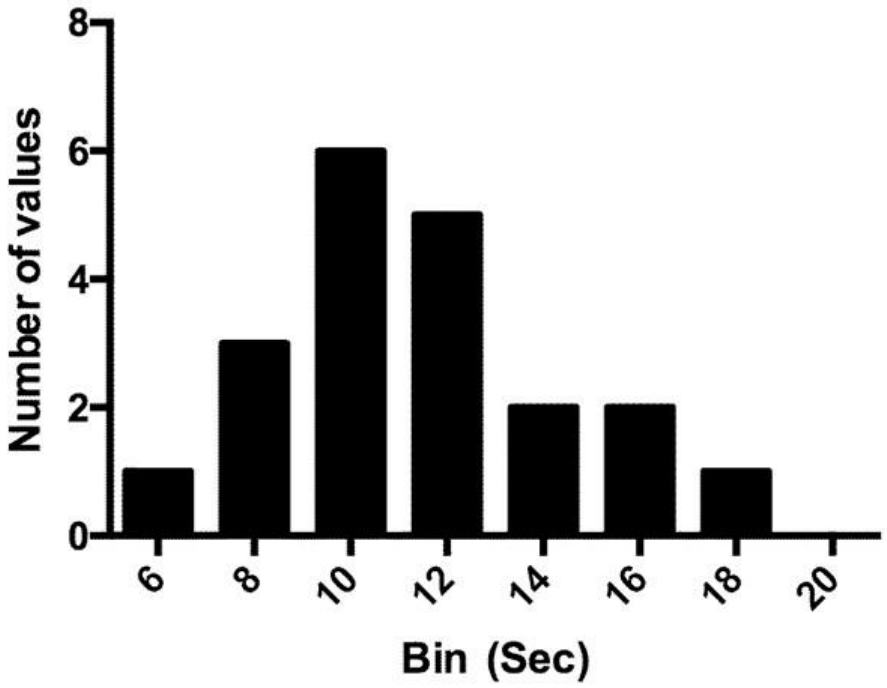


Fig. S2: Frequency distribution of baseline behavior of rats from experiment 1 and 2. Pondered Chosen delay shows a Gaussian distribution.

ARTICLE 2

Exerting a cognitive effort before cocaine self-administration increases drug seeking and drug taking: evidences for self-control exhaustion effects in rats

Mejda Wahab[a], Virginie Lardeux[a], Marcello Solinas[a]

En préparation

Projet 2 : La pratique d'un exercice cognitif avant l'auto-administration de cocaïne augment le comportement de recherche et de prise de drogue chez le rat

Les processus cognitifs sont connus pour jouer un rôle majeur dans les pathologies psychiatriques telles que l'addiction. En effet, il est supposé que l'entrainement du contrôle cognitif pourrait aider les individus à limiter et contrôler leur consommation de drogue, et faciliter de ce fait la prise en charge thérapeutique des patients. Cependant, il a également été montré que la pratique d'un effort cognitif « aigu » et ponctuel peut épuiser les ressources nécessaires au self-control et à une prise de décision adapté entrainant ainsi une altération de la prise de décision, à l'origine d'une consommation excessive de drogue. L'objectif de ce projet était d'étudier les effets immédiats de la pratique d'un exercice cognitif sur la consommation de cocaïne. Pour ce faire, nous avons mis en place un modèle permettant aux animaux de s'auto-administrer de la cocaïne lors de sessions immédiatement précédés et suivies d'un exercice de flexibilité comportementale.

Nous avons démontré que la pratique d'un exercice cognitif avant l'accès à la drogue augmentait le comportement de prise cocaïne mais également de recherche de drogue lorsque celle-ci est inaccessible. Ainsi, de façon similaires aux résultats obtenus chez l'Homme, il semblerait que la pratique d'un exercice cognitif, dans certaines conditions, puisse avoir un effet délétère sur les comportements addictifs. Ceci suggère que les comportements cognitivement coûteux pourraient être considérés comme facteurs de risque pour le développement de l'addiction

Exerting a cognitive effort before cocaine self-administration increases drug seeking and drug taking: evidences for self-control exhaustion effects in rats

Mejda Wahab[a], Virginie Lardeux[a], Marcello Solinas[a]

[a] Université de Poitiers, INSERM, U1084, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques

ABSTRACT

In the last two decades it has been recognized that cognition plays a major role in drug addiction. In fact, it has been proposed that training of cognitive control could help individuals to refrain from use drugs and it could be useful in the treatment of addiction. However, an important body of literature has shown that self-control is a limited resource and that exerting a cognitive effort could exhaust this resource and lead to bad decision-making including excessive drug intake. Here, we investigated the effects of cognitive exercise immediately before cocaine self-administration on drug intake. For this, rats were allowed to self-administer either cocaine or saline in sessions that were immediately preceded and followed by sessions in which rats had to perform a cognitive task that involves behavioral flexibility. We found that rats in the cognitive exercise group took more cocaine than controls and continued to seek for cocaine even when cocaine was not available. Thus, similar to humans, it appears that in rats exerting a cognitive effort before a situation in which drug is available increases rather than decreases drug consumption. These results suggest that excessive cognitive load may be a risk factor for the development of addiction.

INTRODUCTION

Executive functions can be defined as the set of high-level cognitive processes that allow planning, controlling, realizing and adapting actions and thoughts as function of the context. These functions are critical for guiding behavior and in fact, their deficits have been associated with a variety of psychiatric disorders, such as addiction (Baler and Volkow, 2006), attention deficit and hyperactive disorder (Diamond, 2005; Lui and Tannock, 2007), depression (Taylor Tavares *et al*, 2007), obsessive compulsive disorder (Penades *et al*, 2007) and schizophrenia (Barch, 2005).

It has been suggested that chronic exposure to drugs of abuse produces neuroadaptations in cortical regions that are critical for executive functions that reduce the ability of addicts to control their impulses and refrain from drug taking (Baler *et al*, 2006; Goldstein and Volkow, 2002; Jentsch and Taylor, 1999). As a matter of fact, several studies have shown that cocaine addiction is associated with reduced activity of frontal regions in both humans and animals (Baler *et al*, 2006; Calipari *et al*, 2013; Goldstein *et al*, 2002; Gozzi *et al*, 2011; Nicolas *et al*, 2017; Porrino *et al*, 2007) and this hypoactivity can persist long after discontinuation of drug taking (Baler *et al*, 2006; Goldstein *et al*, 2002; Nicolas *et al*, 2017).

The deficits in cognitive functions and the associated cortical hypoactivity have lead to the suggestion that cognitive exercise, especially exercise that uses cognitive control, could help reactivating brain areas involved in cognition and strengthening cognition, which in turn may have positive effects on addiction (Baumeister and Vonasch, 2015; Regier and Redish, 2015; Zilverstand *et al*, 2016). Importantly, it has been shown that restoring normal activity in the prefrontal of rats allows them to regain control over their compulsive behavior towards the drug (Chen *et al*, 2013). In addition, behavioral studies in humans have shown that training people in cognitive tasks such as working may be effective in reducing alcohol drinking (Houben *et al*, 2011).

A parallel body of literature has shown that when people undergo cognitive tasks that imply inhibitory control they show suboptimal decision making in subsequent cognitive tasks (Baumeister *et al*, 1998; Muraven and Baumeister, 2000). These results have lead to the idea that self-control is a limited resource and that spending it on a task decrease the amount left to spend in subsequent tasks (Baumeister *et al*, 1998; Muraven *et al*, 2000). This

phenomenon has been named “ego depletion” or “self-control exhaustion” and has received quite a lot of attention in psychological sciences. Modern reformulations on the phenomenon have reframed the idea of exhaustion of resources with more general concept of allocation of resources (Baumeister and Vohs, 2016; Inzlicht *et al*, 2014) and recently scientists have started to investigate the neurobiological underpinnings of this phenomenon (Blain *et al*, 2016; Wagner and Heatherton, 2013). However, no preclinical study has been performed to investigate whether similar behavior occurs in other animals.

Here, we designed a multiple task in which animals had first to perform a cognitive task involving behavioral flexibility for 45 min and, immediately after, they had access to cocaine for 150 min. Finally, a second, cognitive session was performed.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Forty-five (325-350g) male Sprague-Dawley rats (Janvier Labs and Charles Rivers, France) experimentally naive at the start of the study were used. Animals were individually housed in a temperature- and humidity-controlled room and maintained on a 12-hour light/dark cycle (light on at 7:00 AM) with free access to food and water. All experiments were conducted in accordance with European Union directives (2010/63/EU) for the care of laboratory animals and approved by the local ethics committees (COMETHEA).

Apparatus

Behavioral testing was conducted in operant chambers (Coulbourn Instruments, Allentown, PA, USA; www.coulbourn.com) within sound attenuating cubicles. Each chamber was equipped with a recessed food pellet delivery tray into which 45mg food pellets were delivered, located 2 cm above the floor in the center of the right wall. The tray was equipped with photobeam to detect head entries and a diode light to illuminate it. Two levers were located 11 cm above the floor to the left and right of the food delivery tray at initial stages of training or on the opposite side during later stages of training. Diode stimulus lights were installed above each lever and served as discriminative stimuli. A 1.12-W house light was mounted on the wall opposite to the food tray and levers. At the start of the self-administration phase, a nose-poke equipped with a diode light was installed on the left side of the food tray. Test chambers were interfaced with a computer running Graphic State 4.1.14 software (Coulbourn Instruments), which controlled all events and data collection.

General Experimental Design

Rats were pre-trained for 20 daily sessions on the set-shifting procedure in order to obtain a stable level of flexibility. Then, rats were divided into 4 experimental groups: cocaine cognitive effort (Coc CE, n=14), cocaine non-cognitive effort (Coc NoCE, n= 14), saline cognitive effort (Sal CE, n=14), saline non-cognitive effort (Sal NoCE, n=10). The general design of the experiment is schematized in Fig. 1a.

After catheter implantation and recovery, animals were placed in the same operant chambers for 4 hours to perform a multiple-task procedure in which three sessions occurred

subsequently: 1) a first cognitive session of 45 min; 2) a cocaine self-administration session of 150 min and 3) a second cognitive session of 45 min (Fig. 1b). During cognitive session 1 and 2, depending on the experimental group they were assigned to, animals performed either the Attentional Set-Shifting task or a control operant task and were rewarded with sucrose pellets. The change from the cognitive session to the self-administration session was simply signaled by the illumination of a light inside the nose-poke that served as operandum for cocaine self-administration. Rats were allowed to self-administer cocaine according to an FR1 for the first 7 sessions and according to an FR3 for the following 16 sessions.

Of the 28 rats that were initially allowed to self-administer cocaine, seven rats (four in the Coc CE group and three in the Coc NoCE group) did not show consistent self-administration of cocaine (< 10 injections per session). These rats were excluded from further analysis and the final n for each group: Coc CE, n=10, Coc NoCE, n= 11, Sal CE, n=14, Sal NoCE, n=10.

AutoShaping and pre-training in the Set-Shifting task

In a pilot experiment, we found that connection to the injection system during self-administration disrupts operant behavior for food. Therefore, to avoid this disruption, rats were implanted with a plastic screw in their back and were habituated to the connection to the metal spring used for self-administration during auto-shaping and pre-training.

Food was restricted to approximately 15 – 18g per day, which maintained rats at 85-90% of their weight during the entire experiment except for a few days before and after surgeries. Feeding occurred in rats' home cages 1h after the experimental sessions. Rats had unlimited access to water. A few days before their first exposure to the operant chamber, rats were given 3-5 45mg sucrose pellets (TestDiet, USA) in their home cage to avoid neophobia during testing. All experiments were conducted during the light phase. Rats were trained to lever press during approximately 10 sessions in a fixed ratio 1 (FR1) procedure where presses on either lever were reinforced with a single food pellet. Sessions ended after 30min or when 100 pellets were obtained, whichever occurred first.

The attentional set-shifting task used for this study was similar to the one developed by Darrah et al (Darrah *et al*, 2008; Istin *et al*, 2017), with the main difference that the duration of the sessions was fixed to 45 minutes. In order to obtain food pellet, animals had to choose between the two levers in each trials, based on two rules in different sensory dimensions: a

visual dimension and an egocentric spatial dimension. For the visual rule dimension animals had to follow the position of a light above one of the two levers, which indicated which lever was active in a given trial. For the egocentric rule dimension, animals had to keep responding on the same side (right or left lever) and to ignore the position of the light. In each session, if a rat produced 10 consecutive correct responses the rule was changed from one dimension to the other until the end of the session. If animals did not reach the 10 consecutive responses criterion, the trial continued with the same rule until the end of the session. Four different sets are possible for the sessions (rule light (L), rule side right (SR), rule light (L) and rule side left (SL)), which produces four different possible configurations: L-SR-L-SL, SR-L-SL-L, L-SL-L-SR, SL-L-SR-L. The starting set was counterbalanced among rats and changed daily for each rat so the four configurations were presented every four sessions in order. Importantly, if animals completed the sequence of 4 sets within 45 min, then the sequence was reinitialized and continued until the end of the 45 min. The house-light was off during trials and was switched on during time-out and errors. Session started with random illumination of one of the two lights above the levers according on the rule of the trial, a single press on the correct lever resulted the delivery of a single food pellet whereas a press on the incorrect lever resulted in 15 seconds of time out that served as a punishment. Both correct and incorrect trials terminated with 15 seconds of time out before the start of a new trial. During time outs, responses on the levers had no programmed effects but were recorded. The number of correct and incorrect responses were measured and % of correct responses was calculated.

Control rats were trained in a procedure that was similar to the attentional set-shifting task except that every lever press during trials was reinforced with a pellet delivery so that they didn't have to follow a rule and exert a cognitive effort in order to get rewards. In brief, every trials of the operant control task started with random illumination of one of the two cue light. A press on either of the levers triggered the delivery of one sucrose pellet followed by 15 seconds of time out.

Responding on the nose-poke during the cognitive sessions and the self-administration sessions were recorded but had no programmed consequences.

The multiple-task procedure used in this study, required pre-training in the cognitive task. All rats were trained in the set-shifting task regardless of the group to which they were subsequently assigned.

Self-Administration Procedure

Rats were allowed to self-administer cocaine or saline for sessions that lasted 150 minutes, according to Fixed Ratio (FR) schedule of reinforcement using a single nose-poke as operandum. The start of the self-administration session was signaled only by the intermittent illumination of the nose-poke. Initially, FR value was set at 1 and, after 7 sessions, it was increased to 3. During the self-administration, completion of the FR resulted in the immediate delivery of an i.v. injection of cocaine (0.15mg/inj) or saline (0.9% NaCl). Following the i.v. injection, the nose-poke cue light pulsed for 10 seconds and was followed by 20 seconds time-out indicated by the illumination of the houselight. During the time-out period, responding on the nose-poke was recorded but had no programmed consequences. Responding on the levers during the self-administration sessions were recorded but had no programmed consequences. At the end of the self-administration phase, the light inside the nose-poke was switched off.

Data Analysis

Behavioral flexibility was measured as % of correct responses (Darrah *et al*, 2008; Istin *et al*, 2017). In the second cognitive session, on some days, cocaine self-administration induced disruption of operant behavior and some animals did not produce any response preventing us from calculating daily flexibility. Therefore, the average value over 2 days was calculated and used for statistical analysis.

Differences in flexibility were assessed by two-way ANOVA for repeated measures with drug (saline or cocaine) and session as factors. Differences in cocaine taking and cocaine seeking behavior were assessed by three-way ANOVA for repeated measures with drug (saline or cocaine), exercise (yes or not) and day as factors. Results showing significant overall changes were subjected to Student-Newman-Keuls post-hoc test. Differences were considered significant when $p<0.05$.

For correlation analysis, the average values over the last five days of the experiments were calculated for % of correct responses during cognitive session 1 and 2 drug taking, drug

seeking during cognitive session 1 and 2. Correlation matrix and analysis of significant differences were performed by Statview SAS software.

RESULTS

Effects of cocaine intake on behavioral flexibility

Self-administration of cocaine produced a mild but significant reduction in behavioral flexibility measured during the cognitive session 1 that preceded the cocaine self-administration (Fig.2A-B). Self-administration of cocaine produced a significant reduction in the number of trials completed during the cognitive session (Fig.S1) probably because of its anorexigenic effects (Blavet *et al*, 1982). Importantly, cocaine induced a marked reduction in behavioral flexibility (Fig.2C-D). Statistical analysis demonstrated a significant effect of day [$F(22, 396) = 1.97$); $p < 0.01$] and a day X drug interaction [$F(22, 396) = 1.60$; $p < 0.05$] for the first cognitive session and a significant effect of drug [$F(1, 18) = 4.51$; $p < 0.05$] but no significant interaction for the second cognitive session.

Effects of cognitive exercise on cocaine intake

Contrary to our expectations, animals that performed a cognitive exercise before the self-administration took significantly more cocaine that control animals that could obtain food under similar conditions but did not have to make a cognitive effort for it (Fig. 3). This was evident from a higher number of cocaine injections (Fig. 3A-B) and the number of active nose-pokes (Fig. 3C-D). As expected animals that were allowed to self-administer saline responded significantly less and obtained less injections than the two cocaine groups. Importantly, rats that performed a cognitive exercise did not differ from control suggesting that the effects of cognitive effort are not simply due to non-specific effects of previous operant behavior or access to sweet food. For injections, statistical analysis demonstrated a significant effect of day [$F(22, 902) = 10.96$; $p < 0.0001$], of drug [$F(1, 41) = 36.17$; $p < 0.0001$], of cognitive exercise $F(1, 41) = 6.75$; $p < 0.05$], a cognitive exercise X drug interaction [$F(1, 41) = 8.04$; $p < 0.01$], a cognitive exercise X day [$F(22, 902) = 1.74$; $p < 0.05$], a drug X day interaction [$F(22, 902) = 3.26$; $p < 0.0001$] and a cognitive exercise X drug X day interaction [$F(22, 902) = 1.71$; $p < 0.05$]. For nose-pokes, statistical analysis demonstrated a significant effect of day [$F(22, 902) = 7.66$; $p < 0.0001$], of drug [$F(1, 41) = 30.28$; $p < 0.0001$], of cognitive exercise $F(1, 41) = 6.98$; $p < 0.05$], a cognitive exercise X drug

interaction [F (1, 41) = 7.70; p < 0.01] and a drug X day interaction [F (22, 902) = 3.10; p < 0.0001] .

Seeking for cocaine when cocaine is not available

In our design, operanda for food and cocaine were present in the cage during the entire multiple-task session. Therefore, it was possible to determine whether rats showed seeking for food when food was not available (cocaine session) and/or seeking for cocaine when cocaine was not available (cognitive sessions and time-outs). Fig. S2 shows that seeking for food during cocaine self-administration was very low in all groups for most of the sessions. Coc CE rats show more of responses during the very first days but after a few sessions food seeking decreased to levels similar to the other groups. In general, these results suggest that rats learn to discriminate easily the periods of food availability and unavailability and they adjust the behavior accordingly by inhibiting food seeking.

Concerning cocaine seeking, Coc NoCE showed very low levels of nose-poking in both the cognitive session 1 and 2 and during self-administration, (about 3 nose-pokes/session in session 1 and 10 nose-pokes/session in session 2) that was similar to saline rats, suggesting that they did not seek for cocaine when they knew that cocaine was not available (Fig. 4). In contrast, Coc CE rats show cocaine seeking even in the absence of the drug. Cocaine seeking in Coc CE rats was about 3 times higher than Coc-NoCE controls during the first cognitive session (about 10 nose-pokes/session, Fig. 4A-B), and became very high (about 100 nose-pokes/session) during the time-outs of the self-administration session (Fig. 4C-D) and the second cognitive session (Fig. 4E_F). For the first cognitive session, statistical analysis demonstrated a significant effect of session [F (22, 902) = 2.47; p < 0.01], of drug [F (1, 41) = 12.29; p < 0.01], of cognitive exercise F (1, 41) = 11.47; p < 0.01], a cognitive exercise X drug interaction [F (1, 41) = 10.97; p < 0.01] and a drug X session interaction [F (22, 902) = 1.63; p < 0.05]. For the nose-pokes during time-outs of the self-administration session, statistical analysis demonstrated a significant effect of session [F (22, 851) = 3.26; p < 0.0001], of drug [F (1, 22) = 4.52; p < 0.05], of cognitive exercise F (1, 22) = 5.88; p < 0.05] and a session X drug interaction [F (22, 851) = 1.71; p < 0.05] and cognitive exercise X drug interaction [F (1, 22) = 3.89; p < 0.05]. For the second cognitive session, statistical analysis demonstrated a

significant effect of drug [$F(1, 41) = 21.84$; $p < 0.0001$], of cognitive exercise $F(1, 41) = 11.57$; $p < 0.01$] and a cognitive exercise X drug interaction [$F(1, 41) = 10.97$; $p < 0.01$]. Seeking drugs when their absence is signaled has been considered as symptom of drug addiction (Deroche-Gamonet *et al*, 2004) and actually, it appears to be the first symptom to appear that predicts the development of addiction (Kasanetz *et al*, 2010). Therefore, these results suggest that excessive cognitive loads may increase the risks to develop addiction.

Correlations between cognitive and addiction-related behaviors

In an attempt to gain insights into the relationships between the behaviors observed in Coc CE rats, we performed correlational analysis between average values of the last 5 days of the experiment for two cognitive measures (% of correct responses during cognitive session 1 and 2) and four addiction related measures (drug taking, drug seeking during TOs and during cognitive session 1 and 2) (Table 1). We found that flexibility during session 1 did not correlate with any of other measures suggesting that flexibility at the beginning of the daily session did not influence cocaine addiction-related behaviors. On the other hand, the number of nose-pokes during the first cognitive session was correlated with the number of injection, cocaine seeking during time-outs and cocaine seeking in the 2nd cognitive session suggesting that the more rats anticipated cocaine availability the more cocaine taking and seeking they showed in subsequent phases. Finally, nose-poke responding during each phase correlated with nose-poke responding during other phases, suggesting that this a common feature of excessive drug seeking that develop in Coc CE rats.

DISCUSSION

The aim of the present study was to investigate the effects of cognitive exercise on cocaine self-administration. Based on the literature, two opposite outcomes could be expected: 1) cognitive exercise would have beneficial effects and decrease cocaine self-administration (Baumeister *et al*, 2015; Regier *et al*, 2015; Zilverstand *et al*, 2016) or 2) cognitive exercise would have negative effects and increase cocaine self-administration (Baumeister *et al*, 1998; Muraven *et al*, 2000). Our results demonstrate that when animal perform a cognitive task before a session of cocaine availability, then they take more cocaine and show more maladaptive cocaine seeking than control animals. Thus, cognitive load could result in increased risks of vulnerability to develop addiction.

In the 1990s, Baumeister and colleagues proposed the "self-control strength model" according to which self-control is a limited resource and using this resource on a given self-control task, leaves the individual depleted and limited in its capacity to exert self-control in subsequent tasks (Baumeister *et al*, 1998; Muraven *et al*, 2000). Importantly, it has been shown that self-control exhaustion applies to substance abuse. For example, after a self-control effort, people increased their consumption of alcoholic beverages even though they were expected to have a driving test (Muraven *et al*, 2002). In addition, social drinkers have been found to consume more alcohol in days in which self-control demands were higher (Muraven *et al*, 2005). Conversely, both in social drinkers and in people with previous alcohol problems, the exposure to alcohol cues impaired cognitive performance (Gauggel *et al*, 2010; Muraven and Shmueli, 2006). Our results show that in rats similar to humans, exerting a cognitive effort increases the intake of drugs.

An interesting finding of our study was that Coc CE rats not only showed increased cocaine-taking but they also show increased cocaine seeking during cognitive sessions when cocaine is not available. Importantly, this kind of maladaptive cocaine seeking has been used as criterion of cocaine addiction (Deroche-Gamonet *et al*, 2004) and actually, among other markers of addiction-like behavior, this is the first to develop (Kasanetz *et al*, 2010). Already in cognitive session 1 (before self-administration), cocaine seeking was higher in Coc CE rats and correlated with the intensity of subsequent self-administration suggesting that rats were anticipating cocaine availability. This may be seen as some kind of intrusive thinking that has

been shown in humans addicts and has been proposed to play a role in the development and maintenance of addiction (Kalivas and Kalivas, 2016).

The cognitive task that we used in this study was a set-shifting procedure that has been used to investigate behavioral flexibility in rats (Darrah *et al*, 2008; Istin *et al*, 2017). In this task, rats have to use internal and external cues to guide their behavior and they have to adapt their behavior according to the experimental contingencies by suppressing ongoing behavior (Darrah *et al*, 2008; Istin *et al*, 2017). This task was chosen it requires the utilization of several cognitive functions such as attention, inhibition and flexibility and therefore, it is quite demanding. In addition, it has been shown to produce stable behavioral performance (Darrah *et al*, 2008; Istin *et al*, 2017) and to predict excessive self-administration of methamphetamine in rats (Istin *et al*, 2017). Future studies will be required to determine whether performing tasks that imply specific cognitive functions such as attention or behavioral inhibition produce similar effects on cocaine self-administration.

Control rats in our study were exposed to similar conditions as rats in the cognitive effort group. Thus, they were trained in the task before the multiple-task procedure was implemented and they were daily exposed to the same stimuli during the operant sessions but they did not have to perform any cognitive effort to obtain pellets. This group learned to self-administer cocaine similarly to Coc CE rats but they show lower levels of self-administration and they did not show cocaine seeking when cocaine was not available. Therefore, it appears that cognitive effort and not simply exposure to operant behavior before availability of cocaine, increased the risks to develop excessive cocaine-taking and cocaine-seeking behavior.

In this study, we did not investigate neurobiological mechanisms involved in the negative effects of cognitive training on cocaine self-administration. Studies in humans have found that regions of the prefrontal cortex appears to be involved in the effects of cognitive fatigue on bad decision making (Blain *et al*, 2016). Set-shifting has been shown to depend on the integrity to the prefrontal cortex *(Darrah et al, 2008; Floresco et al, 2008).* Conversely, it has been shown that cocaine induces neuroadaptations in the prefrontal cortex (Chen *et al*, 2013; Kasanetz *et al*, 2010) that results mostly in the hypoactivity of this area (Calipari *et al*, 2013; Chen *et al*, 2013; Gozzi *et al*, 2011; Nicolas *et al*, 2017) and that restoring its normal functioning by optogenetic stimulation completely block compulsive drug seeking and taking

(Chen *et al*, 2013). Therefore, it could be speculated that cognitive effort leads to temporary decrease in the activity of the prefrontal cortex and that if, during this period of vulnerability, individuals have access to cocaine, they will be more susceptible to indulge in cocaine taking. Future studies will be needed to verify this hypothesis.

Whereas on the one hand, the self-control strength model predicts that cognitive effort would lead to excessive self-administration of drugs, on the other hand, it also predicts that cognitive exercise, performed under appropriate conditions, should have beneficial effects on addiction (Baumeister *et al*, 2015; Muraven *et al*, 2000). Indeed, the models predicts that, like a muscle, self-control resources could be increased over time by cognitive training leading a higher stock of energy to be spent to resist drugs (Baumeister *et al*, 2015; Muraven *et al*, 2000). In agreement with this hypothesis, Houben et al. found that, in problematic drinkers, training in working memory decreased the reported daily use of alcohol in course of the previous week (Houben *et al*, 2011). Although that study could not assess the sequence of cognitive sessions and alcohol drinking because it was performed using an online platform (Houben *et al*, 2011), it is likely that alcohol use was not in contiguity with cognitive sessions. Therefore, future studies will be needed to determine whether cognitive training separated from cocaine self-administration would have beneficial effects against drug addiction.

In conclusion, in this study, we demonstrated that exerting a cognitive effort immediately before having access to cocaine increases drug taking and drug seeking even when cocaine was not available. Moreover, we found that cocaine seeking could become maladaptive and decrease the ability of rats to perform a cognitive task and receive rewards. These results suggest that like in humans, the ability to control behavior is limited and using self-control on a task can reduce the ability to refrain from excessive behavior later on. Thus, excessive cognitive load could become a risk factor for the development of addiction. Finally, this animal model may be a valuable tool to investigate the behavioral and neurobiological mechanisms underlying the phenomenon of self-control exhaustion found in humans.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Institute National de la Santé et de la Recherche Medicale, the Centre National pour la Recherche Scientifique and the University of Poitiers. MW is recipient of a PhD fellowship from the French Minister of Research.

REFERENCES

Baler RD, Volkow ND (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med* **12**(12): 559-566.

Barch DM (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* **1**: 321-353.

Baumeister RF, Bratslavsky E, Muraven M, Tice DM (1998). Ego depletion: is the active self a limited resource? *J Pers Soc Psychol* **74**(5): 1252-1265.

Baumeister RF, Vohs KD (2016). Strength Model of Self-Regulation as Limited Resource: Assessment, Controversies, Update. *ADVANCES IN EXPERIMENTAL SOCIAL PSYCHOLOGY* **54**: 67-127.

Baumeister RF, Vonasch AJ (2015). Uses of self-regulation to facilitate and restrain addictive behavior. *Addict Behav* **44**: 3-8.

Blain B, Hollard G, Pessiglione M (2016). Neural mechanisms underlying the impact of daylong cognitive work on economic decisions. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**(25): 6967-6972.

Blavet N, DeFeudis FV, Clostre F (1982). Studies on food intake in the fasted rat. *Gen Pharmacol* **13**(4): 293-297.

Calipari ES, Beveridge TJ, Jones SR, Porrino LJ (2013). Withdrawal from extended-access cocaine self-administration results in dysregulated functional activity and altered locomotor activity in rats. *Eur J Neurosci* **38**(12): 3749-3757.

Chen BT, Yau HJ, Hatch C, Kusumoto-Yoshida I, Cho SL, Hopf FW*, et al* (2013). Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking. *Nature* **496**(7445): 359-362.

Darrah JM, Stefani MR, Moghaddam B (2008). Interaction of N-methyl-D-aspartate and group 5 metabotropic glutamate receptors on behavioral flexibility using a novel operant set-shift paradigm. *Behav Pharmacol* **19**(3): 225-234.

Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV (2004). Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* **305**(5686): 1014-1017.

Diamond A (2005). Attention-deficit disorder (attention-deficit/ hyperactivity disorder without hyperactivity): a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). *Dev Psychopathol* **17**(3): 807-825.

Floresco SB, Block AE, Tse MT (2008). Inactivation of the medial prefrontal cortex of the rat impairs strategy set-shifting, but not reversal learning, using a novel, automated procedure. *Behav Brain Res* **190**(1): 85-96.

Gauggel S, Heusinger A, Forkmann T, Boecker M, Lindenmeyer J, Cox WM*, et al* (2010). Effects of alcohol cue exposure on response inhibition in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* **34**(9): 1584-1589.

Goldstein RZ, Volkow ND (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* **159**(10): 1642-1652.

Gozzi A, Tessari M, Dacome L, Agosta F, Lepore S, Lanzoni A*, et al* (2011). Neuroimaging evidence of altered fronto-cortical and striatal function after prolonged cocaine self-administration in the rat. *Neuropsychopharmacology* **36**(12): 2431-2440.

Houben K, Wiers RW, Jansen A (2011). Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol abuse. *Psychol Sci* **22**(7): 968-975.

Inzlicht M, Schmeichel BJ, Macrae CN (2014). Why self-control seems (but may not be) limited. *Trends Cogn Sci* **18**(3): 127-133.

Istin M, Thiriet N, Solinas M (2017). Behavioral flexibility predicts increased ability to resist excessive methamphetamine self-administration. *Addict Biol* **22**(4): 958-966.

Jentsch JD, Taylor JR (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* **146**(4): 373-390.

Kalivas BC, Kalivas PW (2016). Corticostriatal circuitry in regulating diseases characterized by intrusive thinking. *Dialogues Clin Neurosci* **18**(1): 65-76.

Kasanetz F, Deroche-Gamonet V, Berson N, Balado E, Lafourcade M, Manzoni O*, et al* (2010). Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. *Science* **328**(5986): 1709-1712.

Lui M, Tannock R (2007). Working memory and inattentive behaviour in a community sample of children. *Behav Brain Funct* **3**: 12.

Muraven M, Baumeister RF (2000). Self-regulation and depletion of limited resources: does self-control resemble a muscle? *Psychol Bull* **126**(2): 247-259.

Muraven M, Collins RL, Nienhaus K (2002). Self-control and alcohol restraint: an initial application of the self-control strength model. *Psychol Addict Behav* **16**(2): 113-120.

Muraven M, Collins RL, Shiffman S, Paty JA (2005). Daily fluctuations in self-control demands and alcohol intake. *Psychol Addict Behav* **19**(2): 140-147.

Muraven M, Shmueli D (2006). The self-control costs of fighting the temptation to drink. *Psychol Addict Behav* **20**(2): 154-160.

Nicolas C, Tauber C, Lepelletier FX, Chalon S, Belujon P, Galineau L*, et al* (2017). Longitudinal Changes in Brain Metabolic Activity after Withdrawal from Escalation of Cocaine Self-Administration. *Neuropsychopharmacology* **42**(10): 1981-1990.

Penades R, Catalan R, Rubia K, Andres S, Salamero M, Gasto C (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* **22**(6): 404-410.

Porrino LJ, Smith HR, Nader MA, Beveridge TJ (2007). The effects of cocaine: a shifting target over the course of addiction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **31**(8): 1593-1600.

Regier PS, Redish AD (2015). Contingency Management and Deliberative Decision-Making Processes. *Front Psychiatry* **6**: 76.

Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* **62**(8): 917-924.

Wagner DD, Heatherton TF (2013). Self-regulatory depletion increases emotional reactivity in the amygdala. *Soc Cogn Affect Neurosci* **8**(4): 410-417.

Zilverstand A, Parvaz MA, Moeller SJ, Goldstein RZ (2016). Cognitive interventions for addiction medicine: Understanding the underlying neurobiological mechanisms. *Prog Brain Res* **224**: 285-304.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. Schematic representation of the experimental design and the procedure. A) Timeline of the experiment. Rats were first trained in the set-shifting task and, after intrajugular catheterization, they were assigned to one of four group: 1) a group that performed a cognitive exercise and self-administered cocaine (Coc CE); 2) a group that performed a control operant task and self-administer cocaine (Coc NoCE); 3) a group that performed a cognitive exercise and self-administered saline (Sal CE); and 4) 1) a group that performed a control operant task and self-administered saline (Coc NoCE). B) Timeline of daily multi-phase sessions. Daily sessions started with a 45 min phase in which rats performed a cognitive task (attentional set-shifting) or a control operant task using two levers as operanda. Then, rats could self-administer cocaine (or saline) for 150 min using a nose-poke as operandum. Finally, rats performed again the same cognitive (or control) task for additional 45 min. It should be noted that rats had access to cocaine according to an FR1 schedule for the first seven self-administration sessions and then the FR requirement was increased to 3 for the subsequent 16 sessions.

Fig. 2. Effects of cocaine on cognitive performance. Behavioral flexibility was measured by the % of Correct Responses during the first (A-B) and the second (C-D) cognitive session in Coc CE and Sal CE rats. **.** A) and C) Time course and B and D) average values of the last five sessions. It should be noticed that for the second cognitive session, we needed to average flexibility over 2-day periods because, on some days, some rats did not produce any response and flexibility could not be assessed. Data are the mean ± SEM of 10 rats. Mann-Whitney test: * and **, $P < 0.05$ and $P < 0.01$ compared to saline control.

Fig. 3. Effects of cognitive exercise on cocaine self-administration. A) Time course and B) average of the last five sessions for number of injection and C) time course and D) average of the last five sessions for number of responses (nose-pokes) in Coc CE, Coc NoCE, Sal CE and Sal NoCE groups. Cognitive exercise significantly increased cocaine self-administration both under FR1 and FR3 schedules. Data are the mean ± SEM of 10-14 rats. Two-Way ANOVA

followed by Student-Neuman-Keuls post-hoc test: **, P < 0.01 compared to saline control; #, P < 0.05 compared to no cognitive exercise control.

Fig. 4. Effects of cognitive exercise on cocaine seeking in the absence of cocaine. Number of nose-pokes in Coc CE, Coc NoCE, Sal CE and Sal NoCE groups during periods in which cocaine was not available. A) Time course and B) average of the last five sessions for nose-pokes during the first cognitive session. C) time course and D) average of the last five sessions for number of nose-pokes during the time outs of the cocaine self-administration session. E) Time course and F) average of the last five sessions for nose-pokes during the first second session. Cognitive exercise significantly increased maladaptive cocaine seeking in each phase of the task. Data are the mean ± SEM of 10-14 rats. Two-Way ANOVA followed by Student-Neuman-Keuls post-hoc test: * and **, P< 0.05 and P < 0.01 compared to saline control; # and ##, P < 0.05 and P < 0.01 compared to no cognitive exercise control.

Table 1. Correlations matrix between cognitive performance and addiction-related behavior.

	Flexibility Cog Ses 1	Flexibility Cog Ses 2	Injections	Seeking Cog Ses 1	Seeking SA TO	Seeking Cog Ses 2
Flexibility Cog Ses 1	-	0.17	0.58	0.46	0.34	0.46
Flexibility Cog Ses 2	0.17	-	- 0.41	-0.47	**-0.80****	-0.50
Injections	0.58	- 0.41	-	**0.72***	**0.79****	**0.81****
Seeking Cog Ses 1	0.46	-0.47	**0.72***	-	**0.80****	**0.81****
Seeking SA TO	0.34	-**0.80****	**0.79****	**0.80****	-	**0.80****
Seeking Cog Ses 2	0.46	-0.50	**0.81****	**0.81****	**0.80****	-

* and **, P < 0.05 and P < 0.01

Fig. 1

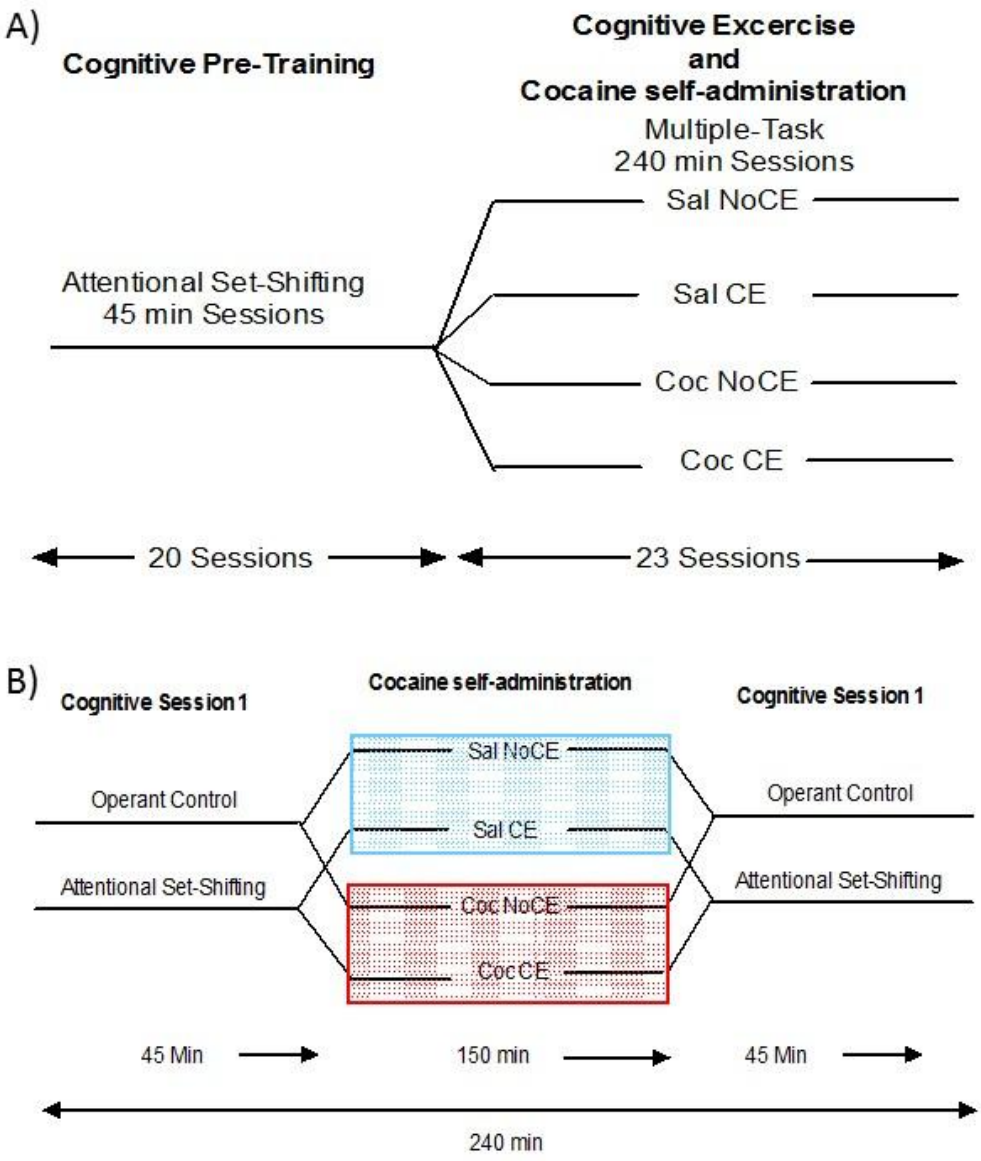

A)
Cognitive Pre-Training
Cognitive Excercise
and
Cocaine self-administration
Multiple-Task
240 min Sessions
Sal NoCE
Sal CE
Coc NoCE
Coc CE
Attentional Set-Shifting
45 min Sessions
20 Sessions
23 Sessions
B)
Cognitive Session 1
Cocaine self-administration
Cognitive Session 1
Sal NoCE
Sal CE
Coc NoCE
Coc CE
Operant Control
Attentional Set-Shifting
Operant Control
Attentional Set-Shifting
45 Min
150 min
45 Min
240 min

Fig. 2

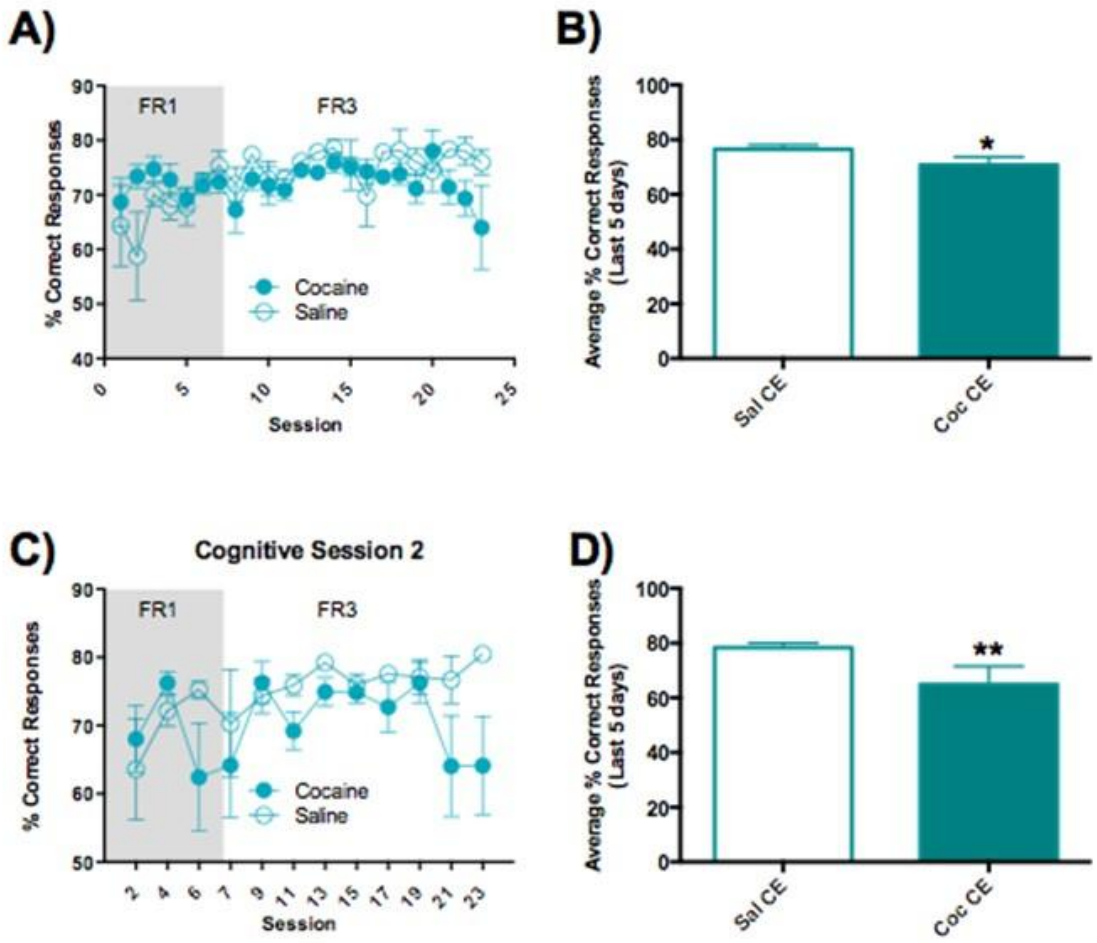

A)
FR1
FR3
% Correct Responses
Cocaine
Saline
Session
B)
Average % Correct Responses (Last 5 days)
*
Sal CE
Coc CE
C)
Cognitive Session 2
FR1
FR3
% Correct Responses
Cocaine
Saline
Session
D)
Average % Correct Responses (Last 5 days)
**
Sal CE
Coc CE

Fig. 3

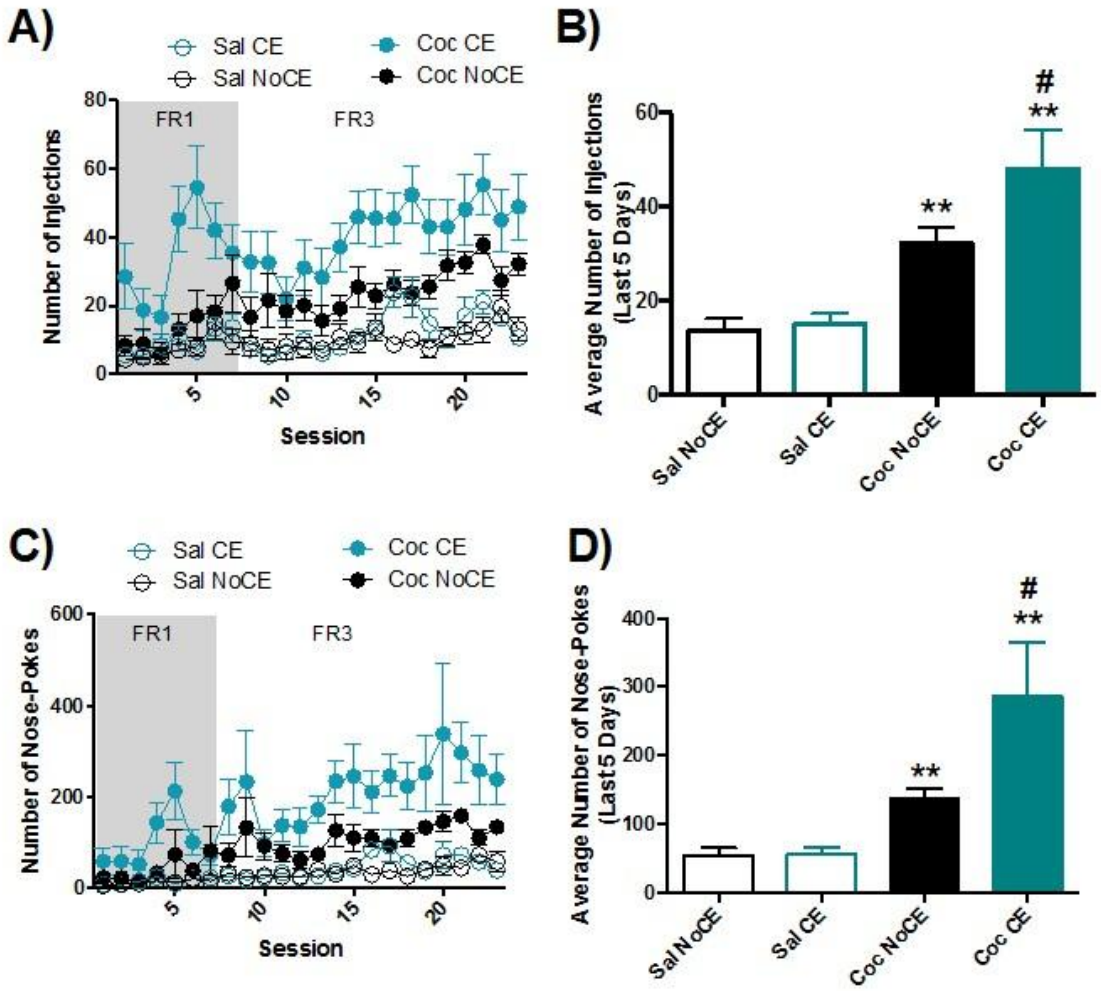

A)
Sal CE
Sal NoCE
Coc CE
Coc NoCE
FR1
FR3
Number of Injections
Session
B)
Average Number of Injections (Last 5 Days)
**
#
Sal NoCE
Sal CE
Coc NoCE
Coc CE
C)
Number of Nose-Pokes
Session
D)
Average Number of Nose-Pokes (Last 5 Days)

Fig. 4

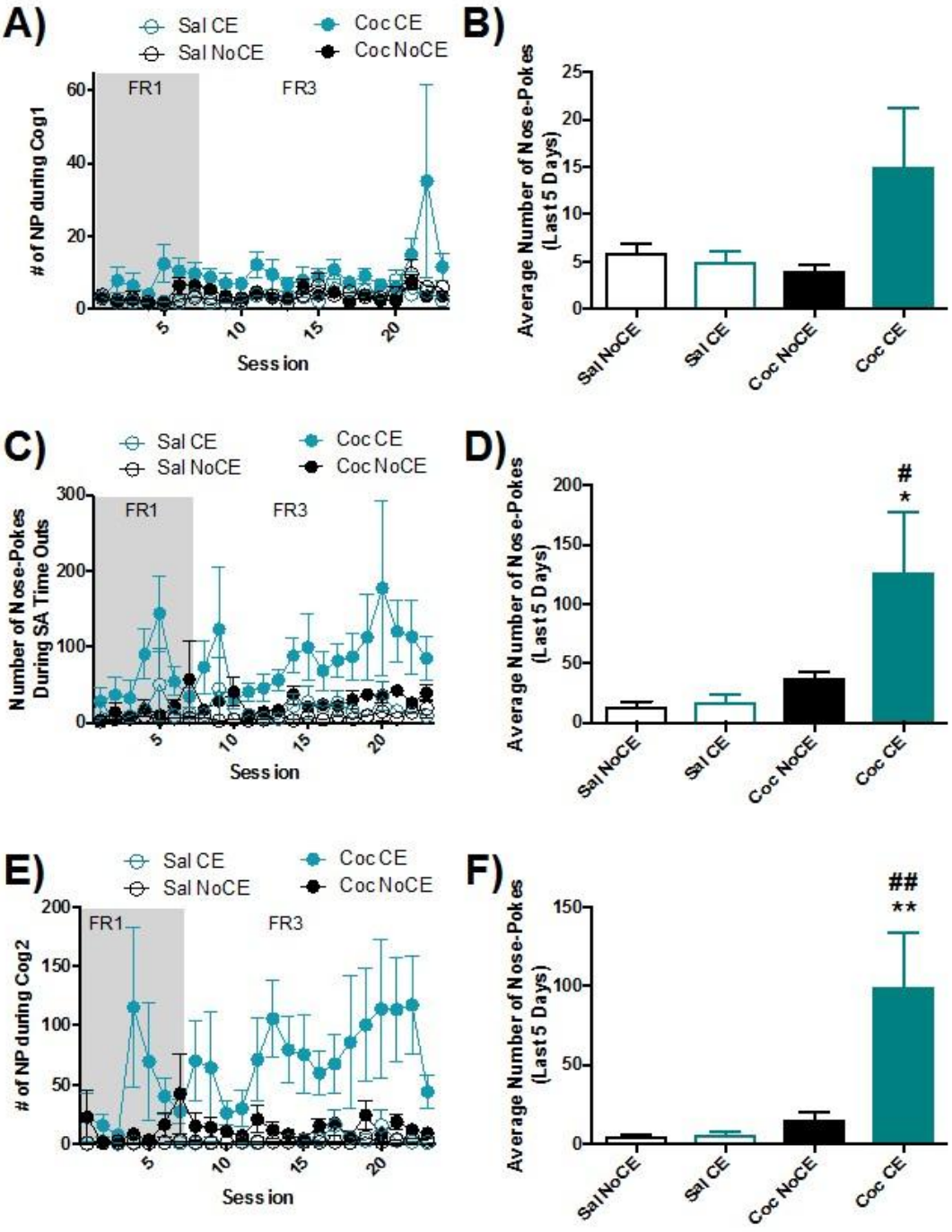

A)
Sal CE
Sal NoCE
Coc CE
Coc NoCE
FR1
FR3
# of NP during Cog1
Session
B)
Average Number of Nose-Pokes (Last 5 Days)
Sal NoCE
Sal CE
Coc NoCE
Coc CE
C)
Number of Nose-Pokes During SA Time Outs
D)
#
*
E)
# of NP during Cog2
F)
##
**

Fig. S1

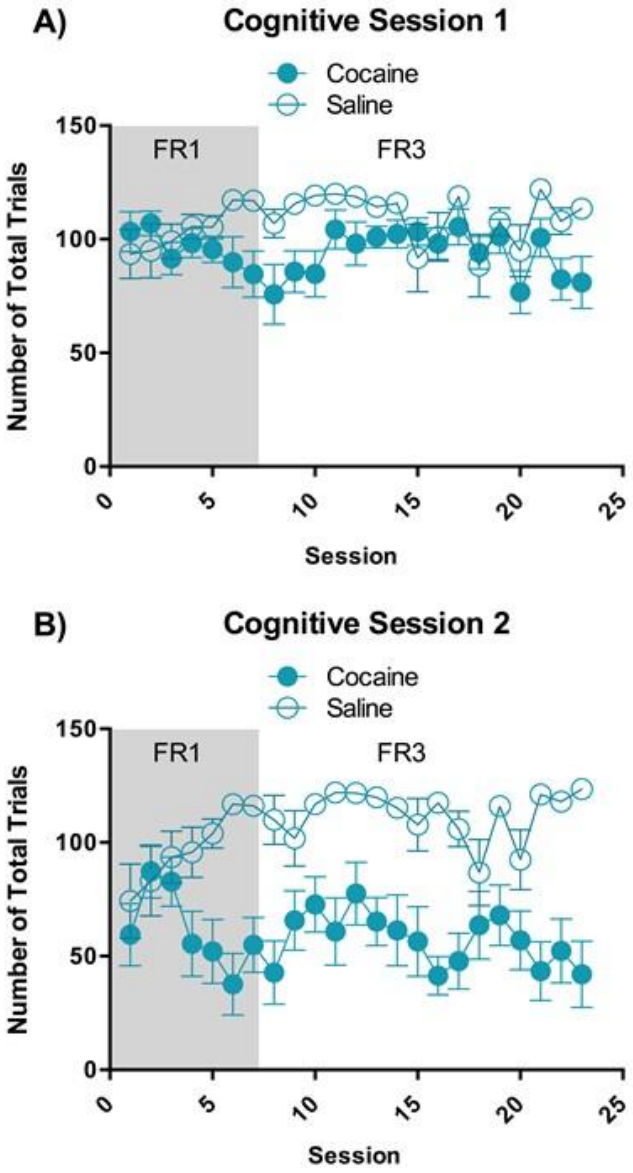


Fig. S1. Number of trial completed during cognitive sessions in Coc CE and Sal CE rats. Self-administration of Cocaine significantly reduced the number of trial completed and the effects was stronger in the second cognitive session. Data are the mean ± SEM of 10 rats.

Fig. S2

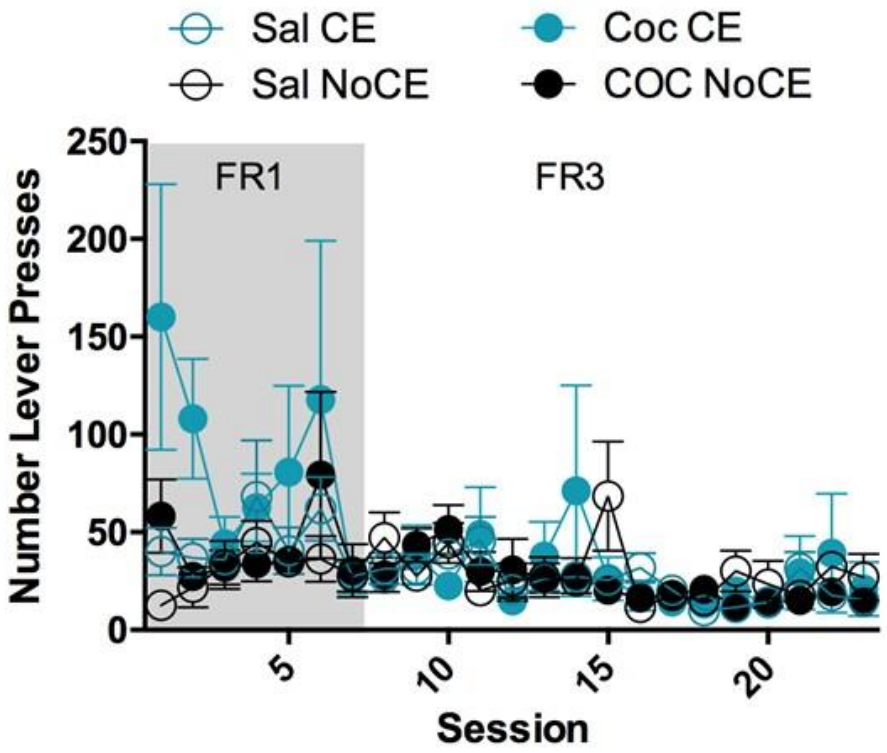


Fig. S2. Food seeking in the absence of food. Number of lever presses during the cocaine self-administration phase in Coc CE, Coc NoCE, Sal CE and Sal NoCE groups. Food seeking was mostly similar among all groups. Data are the mean ± SEM of 10-14 rats.

DISCUSSION GENERALE

L'addiction aux drogues est une maladie psychiatrique chronique étroitement dépendante des processus cognitifs. En effet, il existe une interaction de type bidirectionnelle entre l'addiction et la cognition. Autrement dit, la consommation de drogue, qu'elle soit chronique ou aigüe influence et altère une grande partie des processus cognitifs de façon à entretenir le comportement de recherche et de prise compulsive de drogue (Albein-Urios et al., 2012; Verdejo-Garcia et al., 2018; Vonmoos et al., 2014). A l'inverse, des traits comportementaux spécifiques et donc la présence de déficits cognitifs pré-existant peuvent influencer le risque de développer une addiction et donc être considérés comme des facteurs de prédisposition à l'addiction (Dalley et al., 2007; Istin et al., 2017; Mitchell et al., 2014; Perry et al., 2008a). L'objectif de mon projet de thèse visait à modéliser et étudier les interactions bidirectionnelles existantes entre l'addiction et la cognition.

Parmi l'ensemble des processus cognitifs influencés par la prise de drogue, notre intérêt s'est porté sur l'impulsivité de choix et la flexibilité comportementale qui semblent jouer un rôle primordial dans la mise en place de l'addiction. En effet, l'impulsivité de choix favorise l'intérêt pour les récompenses immédiates, à savoir les effets euphorisants des drogues, au détriment des récompenses à long terme suite à une période d'abstinence, notamment sur le plan socio-professionnel, sur la qualité de vie ainsi que sur la santé. L'altération de la flexibilité comportementale pourrait quant à elle favoriser entre autres la transition entre une prise récréationnelle et une prise chronique de drogue. En effet, alors que la consommation initiale de drogue est associée à une sensation de plaisir, ces effets sont par la suite contrecarrés par les conséquences négatives de l'addiction (Koob and Volkow, 2010). En ce sens, les individus peu flexibles sembleraient avoir des difficultés à arrêter leur consommation de drogues dès lors qu'apparaissent les premiers aspects négatifs liés à cette consommation.

Etude 1 : Mise en place d'un nouveau modèle d'étude de l'impulsivité de choix chez le rat.

Dans la première partie de ce projet de thèse, nous avons tenté d'améliorer les procédures de *delay discounting* existantes chez le rat, dans le but de mieux étudier la prise de décision et l'impulsivité de choix. En effet, les procédures précédemment utilisées avaient certaines

caractéristiques limitant leur potentiel et leur utilisation. Pour le procédures « progressive », comme celle développée par Evenden et Ryan et utilisée par beaucoup de laboratoires (Cardinal et al., 2000; Eubig et al., 2014; Evenden, 1999; Evenden and Ryan, 1996; Floresco et al., 2008b; Pattij et al., 2009; St Onge and Floresco, 2009; Winstanley et al., 2004), le désavantage principal correspond au fait que le délai associé à la grande récompense augmente progressivement tout au long de la session sans tenir compte du comportement et des choix des animaux. Les animaux sont alors confrontés à des choix impliquant des délais qu'ils ne choisiraient peut-être pas en condition normale, ce qui pourrait diminuer la sensibilité de la procédure mais également l'interprétation du comportement des animaux. De plus, il a été démontré que l'ordre d'apparition des délais (apparition croissante ou décroissante) joue un rôle critique dans le comportement de choix des animaux puisqu'il influencerait la prise de décision des animaux et biaiserait de ce fait l'estimation et la dévaluation de la grande récompense en fonction du délai lui étant associé (Craig et al., 2014; Maguire et al., 2014; Slezak and Anderson, 2009). Bien que le comportement dans cette procédure semble être stable, plusieurs mois d'entraînement sont nécessaires pour obtenir une ligne de base stable (Perry et al., 2007). Enfin, dans ces procédures, il est difficile d'obtenir une valeur indicative journalière du comportement de l'animal. En effet, le comportement de « *delay discounting »* mesuré grâce à ces procédures donne lieu à des courbes de caractéristiques (formes et pentes) variées, dont l'analyse reste difficile et ne permet pas d'obtenir une valeur journalière telle que le point d'indifférence (*Choice Indiffrence Delay*, CID).

Les procédures de *delay discounting « self-adjusting »* existantes, développées à partir de la procédure de Mazur (Mazur and Coe, 1987), constituent une alternative intéressante pour mesurer l'impulsivité de choix. En effet, dans ces procédures, les animaux sont « libres » de choisir leur délai, car il s'ajuste de manière automatique en fonction du comportement de l'animal : s'il choisit la grande récompense retardée le délai augmente et s'il choisit la petite récompense immédiate, le délai diminue. Ainsi, le choix des animaux se situe toujours dans un intervalle de délai adapté à leur nature et qui ne devient jamais artificiellement excessif. De plus, il apparaît que ces procédures permettent d'obtenir une ligne de base stable plus rapidement que les procédures progressives (Perry et al., 2008b) ainsi qu'une valeur, le *mean adjusting delay*, qui correspond à la moyenne des délais auxquels l'animal a été

confronté au cours d'une session. Cette valeur est donc indicative du comportement journalier de l'animal.

Malgré ces avantages, les procédures « *self-adjusting »* possèdent certains désavantages qui ont de ce fait, limité leur utilisation dans la communauté scientifique. L'une de ces limitations concerne la stabilité de la procédure. En effet, ces procédures apparaissent moins stables que les procédures progressives. Par exemple, la procédure de Perry (M.T. Bardo, communication personnelle) ainsi que celle développée par Cardinal (Cardinal et al., 2002) ne permettraient pas toujours d'obtenir des comportements individuels stables dans le temps (il faut noter que Mazur ne s'est jamais intéressé à cet aspect), ce qui limite énormément la possibilité de faire des manipulations pharmacologiques (ou autres) lors de la prise décision. Une autre limitation de ces procédures concerne le fait qu'elles ne semblent pas être capable de montrer de changement de choix (de la grande récompense retardée à la petite récompense immédiate) quand le délai augmente (Cardinal et al., 2000).

Au début de ma thèse, nous avons analysé ces procédures et nous avons identifié 2 aspects pouvant améliorer les procédures « *self-adjusting* », à savoir le critère nécessaire au changement de délai et l'intervalle entre chaque changement de délai.

<u>Choix du critère nécessaire au changement du délai</u>

Nous avons noté que les procédures « *self-adjusting »* classiques requièrent seulement 2 réponses consécutives sur un levier pour déterminer si l'animal a « fait un choix » et donc pour changer le délai (Cardinal et al., 2002; Perry et al., 2005). Néanmoins, d'un point de vue statistique, dès lors que l'animal a fait un choix sur un levier, il a 50% de chances d'appuyer sur le même levier. Il est donc possible que la chance, plutôt qu'une véritable décision de l'animal puisse influencer les changements de délais. Pour avoir une plus forte probabilité que l'animal choisisse l'une des options, nous avons augmenté le nombre de réponses consécutives à émettre sur un levier à 5. Ceci donne une probabilité de $(1/2)^4 = 0.6125$ qui est très proche de la valeur de 5%, acceptée dans la communauté scientifique comme assez improbable pour ne pas être due à la chance (dans notre papier nous avons aussi utilisé un critère plus sévère proche de 1% sans améliorer considérablement la procédure).

Choix de l'intervalle entre chaque changement de délai

Nous avons noté que dans les procédures *« self-adjusting »* classiques, le délai varie selon des intervalles de seulement 1 seconde (Perry et al., 2005). Ces intervalles paraissent trop courts pour pouvoir être facilement discriminés par les rats (Namboodiri et al., 2014). Par exemple, il apparaît difficile pour un individu de faire la différence entre 15 secondes et 16 secondes (6,6 % de différence). Donc, malgré le fait que les procédures « *self-adjusting* » montrent clairement une sensibilité au délai, il est possible que la valeur d'équilibre obtenue (*Mean Adjusting Delay*) ne soit pas optimale et soit liée à un effet cumulé des délais, plutôt qu'à un véritable choix de l'animal. Nous avons donc considéré les données obtenues par Mazur, qui indiquent que chez le rat la valeur subjective attribuée à une quantité de sucrose est réduite de moitié (demi-vie de la valeur) toutes les 5-10 secondes, et nous avons ainsi pris le parti de faire varier les délais suivant un intervalle de 5 secondes.

Principaux résultats obtenus avec la nouvelle procédure « *self-adjusting* »

La procédure de *« self-adjusting » delay discounting* que nous avons mise en place permet : 1) d'avoir une ligne de base stable après une nombre relativement faible (20) de sessions, 2) d'avoir un comportement stable dans le temps 3) même après une interruption de l'entraînement durant plusieurs semaines, 4) se révèle être très sensible aux manipulations pharmacologiques et 5) permet de mettre en évidence le processus de prise de décision. Ainsi, nos choix paramétriques ont permis d'obtenir une procédure solide, qui semble avoir des avantages importants, comparés aux procédures précédentes, pouvant devenir un outil intéressant pour étudier la prise de décision inter-temporelle et l'impulsivité chez le rat.

Cette procédure pourrait se révéler particulièrement utile pour étudier l'impulsivité de choix lors de périodes critiques, comme par exemple lors de la transition entre la période de l'adolescence et l'âge adulte. En effet, il est bien connu que la période de l'adolescence, qui est une période charnière dans le développement cérébral, est associée à une plus forte vulnérabilité à l'addiction et aux comportements risqués aussi bien chez l'Homme que chez le rat (Barron et al., 2005; Chambers et al., 2003; Laviola et al., 1999; Spear, 2000). Toutefois, les relations entre l'adolescence, l'impulsivité et l'addiction ne sont pas claires. L'impulsivité est-il un trait comportementale stable et non-variable tout au long de la vie? Le niveau

d'impulsivité déterminé à l'adolescence peut-il prédire le niveau d'impulsivité à l'âge adulte ? Est-il possible d'identifier précocement les individus à risques ? Est-il possible d'influencer le processus de maturation et changer les niveaux d'impulsivité ?

Notre procédure de « *self-adjusting » delay discounting* peut permettre d'adresser ces questions d'un point de vue expérimental. En particulier, la rapidité avec laquelle il est possible d'obtenir un comportement stable chez l'adulte suggère qu'il est possible d'obtenir des résultats exploitables pour la préadolescence chez le rat qui a une durée approximative de 21 jours. De plus, l'utilisation du *Mean Adjusting Delay*, nous permettrait 1) d'avoir un index journalier de l'impulsivité, 2) d'étudier l'évolution de l'impulsivité dans le temps et enfin 3) étudier l'influence de différents types de manipulations (environnementales, pharmacologiques ou autres) sur l'impulsivité.

L'un des autres aspects notables de cette procédure concerne sa stabilité suite à l'interruption du traitement. En effet, cette caractéristique semble être importante afin de pour pouvoir combiner cette procédure à des chirurgies, des injections des vecteurs viraux ou plus simplement à l'auto-administration de drogue. Par exemple, l'une des raisons pour laquelle nous avons développé cette procédure est de de pouvoir étudier l'impulsivité suite à l'AA l'auto-administration de drogue, après plusieurs semaines d'abstinence en environnement enrichi ou non.

Enfin, grâce au critère de 5 choix consécutifs que nous avons instauré, nous pensons que notre procédure, plus que les précédentes, permet de mettre évidence une véritable prise de décision de l'animal et donc un choix délibéré, reflétant une réelle préférence pour l'option choisie et non plus un choix pouvant être considéré comme aléatoire. Cette approche nous permet également de suivre le processus comportemental conduisant à cette décision. En effet, grâce à un tel design il semble plus facile d'étudier en temps réel le comportement des animaux ainsi que les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à ce phénomène. Autrement dit il serait probable d'identifier, notamment par des techniques d'électrophysiologies, l'instant réel correspondant à la prise de décision de l'animal, et d'étudier les modifications de transmissions synaptiques et les processus neuronaux impliqués lors de la prise de décision. Une fois les processus neuronaux impliqués dans ce type de prise de décision identifiés, il serait possible de mieux comprendre cette dynamique, notamment en modulant l'activité des régions cibles par des procédures d'optogénétiques.

Utilisation de l'approche « *self-adjusting* » pour l'étude d'autres aspects cognitifs

Les caractéristiques fondamentales de ce modèle ne semblent pas être uniquement applicable aux procédures de *delay discounting.* En effet, ce concept de « *self-adjusting »* semble pouvoir être transposable à d'autres modèles d'études de la prise de décision et d'autres processus cognitifs. Si l'on s'intéresse par exemple à la prise de décision en condition de risque, et notamment en condition d'incertitude, les procédures de *probabilistic discounting* permettent aux animaux de choisir entre une petite récompense sûre (dont la probabilité d'obtention est de 100%) et une plus grande récompense dont la probabilité d'obtention est variable. Tout comme pour les procédures de *delay discounting* standard, la probabilité associée à la grande récompense varie de manière progressive en fonction des conditions déterminées par l'expérimentateur (tout au long de la session ou entre chaque session), pouvant à nouveau biaiser le choix des animaux et l'interprétation du comportement par l'expérimentateur. Il semble donc possible de transposer ce concept de « *self-adjusting* » à une telle procédure. De ce fait, les animaux pourraient moduler et titrer le niveau de risque associé à la grande récompense. L'utilisation d'une telle procédure permettrait d'avoir une mesure journalière du degré de risque que les animaux sont prêts à subir pour obtenir leur récompense. Il serait de ce fait possible de déterminer le niveau de risque pour lequel les animaux ne présenteraient aucune préférence pour l'une ou l'autre des deux options et comprendre comment ce comportement peut être manipulé. Nous avons d'ores et déjà obtenu des résultats préliminaires montrant qu'il est possible d'obtenir un comportement stable de prise de décision dans une procédure de *« self-adjusting » probabilistic discounting.*

Hormis les procédures de prise de décision, le concept de *« self-adjusting »* pourrait également être transposé à une procédure d'étude d'une autre fonction cognitive. Il serait par exemple intéressant d'appliquer ce concept à une procédure d'étude de la mémoire de travail, comme par exemple la procédure de *Delay to Match Sample*. L'animal aurait ainsi la possibilité de moduler la durée de la phase de rétention de mémoire. Une telle modulation faciliterait l'étude de l'effet de l'administration de drogues sur la mémoire de travail. Nous avons également obtenu des résultats préliminaires reflétant un comportement stable de prise de décision dans une procédure « *self-adjusting* » *delay to match sample*.

Ainsi, le concept de « *self-adjusting* » que nous avons initialement appliqué à la procédure de *delay discounting* semble 1) faciliter l'étude de l'impulsivité de choix, 2) être utilisable dans le cadre de l'addiction afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'addiction et approfondir la compréhension de la relation existante entre addiction et impulsivité et notamment les effets de l'administration de drogue sur ce phénomène, 3) être un concept universel que l'on pourrait appliquer à toute sorte de procédures différentes en vue d'améliorer l'analyse et l'interprétation du comportement des animaux et enfin 4) permettre une meilleure analogie avec les études cliniques de l'impulsivité de choix, qui utilisent pour la plupart des procédures de type «*self-adjusting »*.

Etude 2 : Effets de la pratique d'un exercice cognitif sur la prise de cocaïne

A travers notre deuxième projet, nous nous sommes intéressés aux effets de la pratique d'un exercice cognitif sur le comportement d'auto-administration de cocaïne chez le rat. De façon relativement surprenante, nous avons pu montrer que la pratique d'un exercice cognitif avant l'auto-administration augmentait la consommation de cocaïne. Ces travaux semblent être en accord avec la théorie du « *Self-control Strengh model* » et de « *l'Ego depletion* » développée par Baumeister (Baumeister et al., 1998b; Muraven and Baumeister, 2000b) et mis en évidence dans le cadre de la consommation d'alcool, avec notamment une augmentation de la consommation d'alcool chez les participants suite à la pratique d'un effort cognitif (Christiansen et al., 2012b; Muraven et al., 2002b, 2005).

Notre étude nous a permis de montrer que les animaux pratiquant un exercice cognitif développaient un comportement semblable à l'addiction notamment en démontrant une augmentation de la prise de cocaïne, pouvant être assimilable à l'escalade (Ahmed and Koob, 1998), et une augmentation de la recherche de drogue lorsque cette dernière est inaccessible, semblable à une perte de contrôle (Deroche-Gamonet et al., 2004a).

Le choix de la tâche cognitive

Pour mener cette expérience, nous avons choisi d'utiliser la procédure d'a*ttentional set-shifting* comme exercice cognitif. Cette tâche, qui mesure la flexibilité comportementale est cognitivement coûteuse puisqu'elle nécessite que les animaux 1) soient attentifs aux indices

externes et internes ainsi qu'aux conséquences de leur propre comportement ; 2) inhibent un comportement auparavant renforcé, en ignorant les indices pouvant être source de confusion et 3) mettent en place un nouveau comportement et une nouvelle stratégie de réponse (Istin et al., 2017). Nous avons choisi cette tâche pour plusieurs raisons. Tout d'abord, d'un point de vue pratique, sur la base de notre expérience, nous savions que cette procédure permet de mettre rapidement en place un comportement stable, et qui se maintient pendant une longue période. D'un point de vue conceptuel, nous savions également que cette procédure nécessitait l'intégrité du cortex préfrontal (Darrah et al., 2008) et qu'elle permettait de mettre en évidence des interactions entre flexibilité comportementale et addiction (Istin et al., 2017). De plus, par rapport à d'autres tâches plus simples qui impliquent plus spécifiquement certaines fonctions cognitives telles que la mémoire de travail ou l'inhibition comportementale, la procédure que nous avons utilisée possède plusieurs avantages, notamment en considérant que cette étude était initialement fondée sur deux hypothèses bien distinctes, à savoir que l'exercice cognitif aurait pu avoir soit des effets positifs soit des effets négatifs sur la prise de cocaïne. Ainsi, notre but était d'utiliser une procédure permettant de comparer l'exercice entre les animaux. En effet, une procédure telle que le Go/No-Go peut par exemple être affectée par la prise de risque des animaux (Brown et al., 2015). Autrement dit, il est possible que certains animaux, possédant un attrait particulier pour le risque (« *risk-seekers* »), puissent accepter le risque associé à l'absence de renforcement lors de réponses émises durant les phases No-Go et donc, moins s'impliquer dans la réalisation de la tâche cognitive. Par ailleurs, l'utilisation d'une tâche de mémoire de travail comme le *delay to match (*ou *not to match) sample*, aurait également pu constituer un exercice cognitivement coûteux. Cependant cette procédure n'implique pas l'utilisation du contrôle inhibiteur, à la base de la théorie de l'« *Ego Depletion* ». Ainsi, le choix de la procédure d'*attentional set-shifting* nous a permis de mettre en évidence un effet assimilable à une « fatigue mentale », toutefois il sera intéressant dans le futur de voir si des effets similaires peuvent être reproduits par l'utilisation d'autres tâches cognitives.

Flexibilité et risque d'addiction

Alors qu'il a été démontré que le niveau de flexibilité comportementale pouvait prédire le comportement de prise de méthamphétamine chez le rat (Istin et al., 2017), notre étude ne

montre pas de corrélation significative entre le niveau de flexibilité dans la première session cognitive et la prise ainsi que la recherche de cocaïne. Néanmoins, il serait inapproprié de conclure, sur la base de ces données, que le trait de flexibilité comportementale influence différemment le risque de développer une addiction à la cocaïne. En effet, notre étude et celle d'Istin et ses collaborateurs diffèrent considérablement, notamment dans la question adressée par l'étude et le design expérimental. En effet, dans leur étude, Istin et ses collaborateurs, en entraînant un nombre important d'animaux (N = 32) à la tâche de *set-shifting*, avaient pu mettre en évidence l'existence de deux catégories d'animaux dont le niveau basal de flexibilité différait (flexibles et inflexibles) avant toute exposition à la drogue. Par la suite, l'ensemble des animaux avaient subi le même traitement, et avaient donc eu la possibilité de s'auto-administrer de la méthamphétamine pendant vingt très longues (14 h/jour) sessions. Les auteurs ont ainsi pu démontrer que la capacité de résister à une consommation excessive de méthamphétamine est dépendante du niveau de flexibilité : plus les animaux sont inflexibles plus leur consommation de méthampétamine est élevée (Istin et al., 2017). De manière importante, la corrélation entre la flexibilité et la prise de méthamphétamine n'était pas significative dans le premières dix sessions d'auto-administration mais seulement dans les dernières dix sessions, lorsque la consommation de méthamphétamine augmentait et montrait une véritable escalade. Ces résultats indiquent que la flexibilité comportementale ne prédit pas forcement la mise en place d'une addiction, mais plutôt le passage d'une consommation relativement contrôlée à une consommation excessive et compulsive (Istin et al., 2017). Dans notre étude, après l'entraînement à la tâche de flexibilité comportementale les animaux ont été divisés en quatre groupes différents, tout en assurant des niveaux de flexibilité similaires entre chacun de ces groupes. Une telle séparation des animaux a de ce fait réduit le nombre d'animaux de chaque groupe à 10-14, diminuant ainsi considérablement la capacité de mettre en évidences des corrélations significatives. Par la suite, seul un groupe d'animaux a eu la possibilité de réaliser la tâche de flexibilité ainsi que l'auto-administration de cocaïne, comme mentionné auparavant, aucune relation significative n'a été mise en évidence entre la flexibilité dans la session cognitive avant l'auto-administration (niveau basal) et la prise de cocaïne. Néanmoins, il est difficile de déterminer, dans notre étude, si ces niveaux sont indicatifs d'un « trait » de flexibilité, ou non, et dans quelle mesure ils sont influencés par les interactions avec les sessions d'auto-administration de cocaïne. Enfin, dans notre étude, les rats ont eu accès à la cocaïne

pendant 2.5 heures durant 23 sessions d'auto-administration ce qui est de fait considérablement inférieur au niveau d'exposition à la drogue de l'étude d'Istin et collaborateurs. Ainsi, il est possible que nous ne soyons pas arrivés à un niveau de perte de contrôle sur la prise de drogue suffisamment important pour révéler l'influence de la flexibilité comportementale sur l'auto-administration de cocaïne. Dans le futur, il serait important de tester les relations entre la flexibilité comportementale et le développement d'une addiction à la cocaïne avec un design expérimental similaire à celui utilisé par Istin et al.

Exercice physique et perte de contrôle sur la prise de cocaïne

Le modèle d'addiction développé par Deroche-Gamonet et ses collaborateurs se base sur la présence de 3 critères sur les 11 critères de diagnostic de l'addiction énumérés dans le DSM-V (Deroche-Gamonet et al., 2004b). Ces 3 critères sont a) une difficulté à limiter, contrôler et arrêter la consommation de drogue, b) une très forte motivation pour la drogue associée à une augmentation du temps passé dans la recherche et la consommation de celle-ci et enfin c) un maintien de la consommation en dépit des conséquences négatives. Ainsi, afin de mieux caractériser le comportement des animaux à la suite de la pratique d'un exercice cognitif, il serait intéressant d'évaluer dans un premier temps la motivation des animaux pour la drogue, par la pratique d'un test de *ratio progressif* visant à augmenter progressivement le nombre de réponse à effectuer par l'animal en vue d'obtenir une injection de cocaïne (Roberts et al., 1989). Par ailleurs, il nous semble nécessaire d'étudier le caractère compulsif et la résistance à la punition de ces animaux notamment par la pratique d'un test de punition. Si d'un point de vue conceptuel ces expériences apparaissent évidentes et relativement simples, d'un point de vue pratique, leur réalisation peut se révéler très complexe et les facteurs à contrôler pour l'interprétation des données multiples. Par exemple, les expériences de *ratio progressif* pour la cocaïne sont le plus souvent réalisées au cours de sessions de 5h (Roberts et al., 1989), ce qui facilite l'atteinte du point de rupture (*break point*), correspondant à l'index de motivation de l'animal pour la drogue (*i.e.* le nombre maximal de réponse qu'un animal est prêt à faire afin d'obtenir une seule injection). Ainsi les interactions entre un exercice cognitif de 45 minutes et la motivation pour la drogue mesurées plusieurs heures plus tard peuvent être complexes. De manière

similaire, les sessions de punition, notamment si elles sont répétées sur plusieurs jours, peuvent altérer le comportement des animaux lors des sessions cognitives (diminuer par exemple le comportement de prise de nourriture à cause de l'immobilisation de l'animal induite par la punition (*freezing)*), ce qui rendrait également l'interprétation des résultats plus complexe. Malgré ces complications, nous souhaiterions dans le futur réaliser ces mesures afin de mieux caractériser le comportement des animaux.

Exercice cognitif et stimulation environnementale

De manière générale, notre étude confirme le rôle de l'environnement dans la vulnérabilité à l'addiction. En effet, la pratique d'un exercice cognitif peut être considérée comme un facteur environnemental. Des études ont révélé, notamment au sein de notre laboratoire, que l'exposition des animaux à un environnement enrichi, se modélisant par la combinaison de stimulations visuelles, motrices et cognitives, avait un effet préventif mais également curatif sur l'addiction (Solinas et al., 2010b). Partant de ce postulat, la pratique d'un exercice et d'un entraînement cognitif pourrait être considérée comme enrichissante. Ainsi, nous aurions pu nous attendre une diminution de la prise de cocaïne. En effet, la pratique d'un entraînement cognitif semble avoir des effets bénéfiques sur la plupart des fonctions exécutives mais également sur l'addiction s'il est prodigué dans des conditions favorables et appropriées (Baumeister and Vonasch, 2015b; Houben et al., 2011b; Muraven and Baumeister, 2000b). Contrairement à cette hypothèse, dans nos conditions expérimentales, celui-ci constitue à l'inverse un environnement négatif favorisant le développement de l'addiction. Bien qu'initialement inattendus, ces résultats peuvent notamment s'expliquer par la relation temporelle existante entre la pratique de l'exercice cognitif et la prise de drogue, de la même façon que Baumeister et ses collaborateurs ont fait le parallèle entre un effort cognitif et un effort musculaire (Muraven and Baumeister, 2000b). En effet, la pratique d'un exercice cognitif ponctuel peut temporairement épuiser les réserves cognitives nécessaires au self-control et réduire la capacité des individus à contrôler leur prise de drogue (Muraven et al., 2002b). A l'inverse, la pratique répétée d'un exercice cognitif permet de renforcer les capacités de self-control, et d'augmenter la capacité des réserves cognitives. Un tel phénomène permettrait aux individus de mieux contrôler sur le long terme, leur comportement face aux drogues. Il est donc primordial de tester s'il est

possible de réduire la consommation de cocaïne chez les animaux, en séparant l'étape de l'entraînement cognitif de l'étape d'accès à la cocaïne. En effet cette séparation constituerait une phase de récupération permettant aux effets de la fatigue cognitive de se dissiper. De ce fait, l'entraînement pourrait avoir des conséquences positives sur la consommation de drogues. De la même façon, il serait intéressant de tester si la pratique d'un entraînement cognitif durant la période d'abstinence pourrait réduire le risque de rechute chez les animaux.

Exercice cognitif et fatigue mentale

Cette étude étant la première en son genre, plusieurs questions restent donc ouvertes et méritent d'être testées dans le futur. Par exemple, si comme nous le proposons, l'augmentation de la prise de cocaïne est liée à une fatigue cognitive, on peut se demander si le niveau de fatigue est modulable : serait-il possible de diminuer ou d'augmenter les effets de cette fatigue cognitive sur la prise de drogue en diminuant soit en augmentant la durée ou bienla difficulté de la tâche cognitive? Ce type de modulation de l'effet de l'exercice cognitive sur la prise de décision a notamment été montré chez l'Homme (Blain et al., 2016b). Par ailleurs, dans notre procédure expérimentale, les animaux pratiquaient l'exercice de flexibilité comportementale chaque jour avant et après la phase d'auto-administration dans le but d'assurer une performance élevée et constante lors de cet exercice cognitif. Néanmoins, il serait important de tester l'effet d'un exercice cognitif, présenté de manière aigüe ou ponctuelle, sur la consommation de cocaïne et déterminer si l'absence d'exercice cognitif permettrait aux animaux d'avoir un comportement de prise de drogue similaire à celui observé chez les animaux contrôles.

Généralisation du phénomène d'« *Ego Depletion* » à d'autres drogues d'abus

Bien que les drogues d'abus aient des effets communs notamment au sein du système de récompense, il existe des différences importantes quant aux mécanismes d'action de ces drogues ainsi qu'aux effets des manipulations pharmacologiques et environnementales sur la prise et sur la recherche de drogues. Il serait donc important d'étudier si la pratique d'exercice cognitif peut avoir des effets similaires à ceux observés avec la cocaïne pour

d'autres drogues d'abus telles que l'héroïne, la nicotine, le THC et l'alcool. En effet, il faut noter que toutes les démonstrations de fatigues cognitives et d' « ego depletion » réalisées chez l'Homme ont été mises en évidence pour l'alcool (Christiansen et al., 2012b; Muraven et al., 2002b; Otten et al., 2014b) et non pas pour la cocaïne. Par ailleurs, les effets bénéfiques de l'entraînement cognitif ont été aussi mis en évidence pour l'alcool (Houben et al., 2011a; Muraven, 2010c, 2010d)) et indirectement pour la nicotine (Bickel et al., 2011b).

Généralisation des effets de la pratique d'un exercice cognitif sur l'inhibition et la prise de décision

Initialement, le modèle d' « *ego depletion* » n'a pas été proposé pour les situations relatives à la consommation de drogues mais pour la pratique de tâches cognitives nécessitant un certain niveau de contrôle cognitif inhibiteur (Baumeister et al., 1998b). En effet, c'est seulement après quelques années qu'il a été proposé que ce modèle puisse s'appliquer à l'addiction (Muraven and Baumeister, 2000b) et que les premiers résultats ont conforté cette hypothèse (Christiansen et al., 2012b; Muraven et al., 2002b; Otten et al., 2014b). Ce modèle d'« *ego depletion* » a également été appliqué à d'autres tâches impliquant les fonctions exécutives et la prise de décision (Baumeister and Vohs, 2016b). En effet, il a par exemple, été montré chez l'Homme que la fatigue cognitive, induite par la pratique d'un exercice cognitif intense, peut par exemple, se traduire par une augmentation de l'impulsivité de choix (Blain et al., 2016b). Il serait donc intéressant d'étudier si notre modèle de fatigue cognitive permet également d'induire des déficits de prise de décision par exemple en combinant la tâche de *set-shifting* avec la procédure de « *self-adjusting » delay discounitng* que nous avons développé dans l'étude 1.

Glucose et « *ego depletion* »

Dans des papiers moins récents, Baumeister émettait l'hypothèse selon laquelle le niveau de glucose dans le cerveau était impliqué dans le phénomène de fatigue cognitive et notamment, que le phénomène d'« *ego depletion* » était liée à une diminution du glucose dans les régions corticale (Gailliot et al., 2007b). Ces résultats sont fortement controversés (Vadillo et al., 2016b), et dans des papiers plus récents, Baumeister lui-même semble ne plus mettre en avant cette hypothèse (Baumeister and Vohs, 2016b). Bien que nous considérions que l'implication du glucose dans ce modèle soit limitée, il semble tout de même intéressant d'étudier son rôle dans ce modèle afin de valider ou d'infirmer définitivement cette théorie. Il est important de mentionner que lors de la pratique de l'exercice cognitif, les animaux sont récompensés par des pastilles de saccharose, constituées d'une molécule de fructose et d'une molécule de glucose. La digestion du saccarose commence dans la bouche et la consommation de pastilles pendant l'exercice cognitif devrait donc être associée à une augmentation du niveau sanguin de glucose ce qui pourrait limiter l'épuisement des ressources cognitives. Il serait donc intéressant d'étudier les effets de la pratique d'un exercice cognitif en récompensant les animaux, non pas par des pastilles de saccharose, mais par des pastilles de saccharine ne contenant aucune trace de glucose (ou autres molécules calorifiques). Ainsi, si le glucose joue un rôle dans les effets de la fatigue cognitive sur l'addiction, la consommation des pastilles de saccharine devrait induire une consommation plus importante de cocaïne. Il serait par la suite intéressant d'étudier si l'administration de glucose peut induire une diminution de la fatigue cognitive, se traduisant par une diminution de la prise de cocaïne. Il est a noté que des effets positifs sur la prise de décision ont notamment été montrés chez l'Homme grâce à la consommation d'une boisson sucrée (Gailliot et al., 2007b). A l'inverse, il serait aussi possible d'étudier les effets d'une réduction de la glycémie induite par l'administration d'insuline sur la fatigue cognitive.

Neurobiologie et « *ego depletion* »

L'un des aspects les plus intéressants de ce modèle animal d' « *ego depletion »* concerne le fait qu'il puisse permettre d'étudier les processus neurobiologiques impliqués dans le phénomène de fatigue cognitive. En effet, les études chez l'Homme ont démontré

l'implication du cortex préfrontal avec notamment une diminution de son activité lors d'une fatigue cognitive (Blain et al., 2016b; Persson et al., 2013). Cependant, les modèles animaux possèdent un plus fort potentiel quant à l'étude directe du rôle des différentes structures cérébrales dans le phénomène d'*« ego depletion* ». Ainsi, il est envisageable dans un premier temps, d'étudier les modulations d'activité des structures cérébrales immédiatement après la réalisation d'un exercice cognitif induisant une fatigue cognitive. Ceci est notamment réalisable grâce à l'utilisation d'une technique d'immunohistochimie ciblant les facteurs de transcriptions c-FOS et le zif-268, reflétant le niveau d'activation des différentes structures. Il serait donc intéressant de tester si l'exercice cognitif, et notamment si la tâche de *set-shifting* que nous avons utilisée, induit une augmentation ou une inhibition de l'activité des régions du cortex préfrontal chez le rat. Ce type d'expérience permettrait uniquement de donner une information indirecte sur le rôle des structures cérébrales dans le comportement complexe que nous avons mesuré, impliquant à la fois le comportement cognitif et la prise de drogue. De plus, les manipulations d'immunohistochimie pour quantifier ces gènes précoces ne semblent pas être optimales pour avoir une idée de la dynamique de l'activité cérébrale. En effet, d'un point de vue théorique on devrait dans un premier temps s'attendre à ce que le cortex cérébral soit activé par l'exercice cognitif. Par la suite, et tout au long de la durée de l'exercice, cette activation devrait être suivie d'une diminution progressive de l'activité cérébrale ou d'une incapacité à activer davantage ces régions face à une situation de conflit. Les mesures d'expression de gènes précoces peuvent seulement donner une idée de l'activité à un instant *t* (ou au mieux de l'activité cumulée pendant une période donnée), qui se situe approximativement 120 minutes avant le sacrifice (autrement dit le pic d'expression de FOS a lieu 90-120 minutes après une stimulation). Ainsi, ces manipulations serviraient surtout à identifier des régions cibles pour mettre en place des mesures plus sophistiquées et dynamiques. D'autre part, l'utilisation d'une technique d'imagerie cérébrale, notamment la TEP (Tomographie par Emission de Positons) pourrait aussi être utilisée pour identifier les régions impliquées dans la fatigue cognitive. Cette approche permet d'étudier l'activité cérébrale par l'intermédiaire d'un suivi du métabolisme du glucose par l'administration de ^{18}FDG (fluoro-déoxy glucose), un analogue radioactif du glucose, qui n'est pas métabolisé par les cellules. L'utilisation de la technique de TEP nous permettrait également d'étudier à nouveau le métabolisme du glucose(Gailliot et al., 2007b)(Gailliot et al., 2007)(Gailliot et al. 2007)(51)(Gailliot et al. 2007)(Gailliot et al.

2007). Cette technique, qui a déjà été utilisée au sein du laboratoire pour étudier les modifications du métabolisme cérébral pendant l'abstinence à la cocaïne (Nicolas et al., 2017) possède l'avantage, par rapport aux techniques d'immunohistochimie, de permettre des mesures répétées au sein d'un même animal, et donc de suivre les changements du métabolisme cérébral sur plusieurs jours. Toutefois, cette technique liée à l'accumulation du glucose dans des cellules cérébrales, possède des limitations similaires à l'immunohistochimie en termes de dynamique de l'activité cérébrale. En effet, avec cette technique, il serait possible de mesurer seulement l'accumulation du glucose dans les 45 minutes précédant le début du scan (Schiffer et al., 2007) et donc d'estimer l'activité moyenne d'une région dans cet intervalle de temps.

Une fois les régions cibles identifiées, il serait intéressant de mettre en place des techniques pour mesurer directement l'activité cérébrale de manière dynamique au cours des différentes phases de notre procédures notamment par des techniques telles que l'électrophysiologie (Takahashi et al., 2017) ou l'imagerie calcique (Wang et al., 2017). Enfin, il serait envisageable de moduler l'activité cérébrale, notamment l'activité du cortex préfrontal et en étudier les conséquences sur la fatigue cognitive ainsi que sur la prise de drogue. On pourrait par exemple imaginer qu'une stimulation du cortex préfrontal mimant l'activité cérébrale ayant lieu lors de la pratique d'un effort cognitif, pourrait induire dans un second temps, l'épuisement de cette région cérébrale se traduisant par une diminution de son activité et donc une potentielle fatigue cognitive.

Enfin, une fois les substrats neuronaux sous-jacents au phénomène de fatigue cognitive identifiés, il serait possible de prévenir et restaurer cet état afin de limiter les conséquences sur la consommation de drogue. En effet, alors que l'hypoactivation du cortex préfrontal semble impliqué dans la fatigue cognitive, elle semble également être induite par la consommation de cocaïne (Calipari et al, 2013; Chen et al, 2013; Gozzi et al, 2011; Nicolas et al, 2017). Ainsi, la pratique d'un exercice cognitif semblerait induire un état de fatigue cognitive se traduisant par une hypoactivation temporaire du cortex préfrontal pouvant augmenter, lors de cette période, la vulnérabilité à l'addiction. De ce fait, en modulant et en restaurant l'activité du cortex préfrontal et donc les capacités cognitives, il serait possible dans un premier temps de limiter ce phénomène de fatigue cognitive et par conséquent de lutter contre la consommation excessive de cocaïne.

BIBLIOGRAPHIE

Adriani, W., and Laviola, G. (2006). Delay aversion but preference for large and rare rewards in two choice tasks: implications for the measurement of self-control parameters. BMC Neurosci. *7*, 52.

Ahmed, S.H. (2018). Individual decision-making in the causal pathway to addiction: contributions and limitations of rodent models. Pharmacol. Biochem. Behav. *164*, 22–31.

Ahmed, S.H., and Koob, G.F. (1998). Transition from Moderate to Excessive Drug Intake: Change in Hedonic Set Point. Science *282*, 298–300.

Ainslie, G. (1975). Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. Psychol. Bull. *82*, 463–496.

Ainslie, G.W. (1974). Impulse control in pigeons. J. Exp. Anal. Behav. *21*, 485–489.

al, P.T., et Effects of chronic cocaine on impulsivity: relation to cortical serotonin mechanisms. - PubMed - NCBI.

Albein-Urios, N., Martinez-González, J.M., Lozano, O., Clark, L., and Verdejo-García, A. (2012). Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. Drug Alcohol Depend. *126*, 1–6.

Alexander, M.P., and Stuss, D.T. (2000). Disorders of frontal lobe functioning. Semin. Neurol. *20*, 427–437.

Alheid, G.F. (2003). Extended amygdala and basal forebrain. Ann. N. Y. Acad. Sci. *985*, 185–205.

Allman, J.M., Hakeem, A., Erwin, J.M., Nimchinsky, E., and Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. Ann. N. Y. Acad. Sci. *935*, 107–117.

Anderson, K.G., and Diller, J.W. (2010). Effects of acute and repeated nicotine administration on delay discounting in Lewis and Fischer 344 rats. Behav. Pharmacol. *21*, 754–764.

Anderson, M.C., and Levy, B.J. (2009). Suppressing Unwanted Memories. Curr. Dir. Psychol. Sci. *18*, 189–194.

Anker, J.J., Perry, J.L., Gliddon, L.A., and Carroll, M.E. (2009a). Impulsivity predicts the escalation of cocaine self-administration in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. *93*, 343–348.

Anker, J.J., Zlebnik, N.E., Gliddon, L.A., and Carroll, M.E. (2009b). Performance under a Go/No-go task in rats selected for high and low impulsivity with a delay-discounting procedure. Behav. Pharmacol. *20*, 406–414.

Audet, J.-N., and Lefebvre, L. (2017). What's flexible in behavioral flexibility? Behav. Ecol. *28*, 943–947.

Baarendse, P.J.J., Limpens, J.H.W., and Vanderschuren, L.J.M.J. (2014). Disrupted social development enhances the motivation for cocaine in rats. Psychopharmacology (Berl.) *231*, 1695–1704.

Baddeley, A. (1998). The central executive: a concept and some misconceptions. J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS *4*, 523–526.

Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., and Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. Q. J. Exp. Psychol. A *38*, 603–618.

Baldacchino, A., Balfour, D.J.K., Passetti, F., Humphris, G., and Matthews, K. (2012). Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis. Neurosci. Biobehav. Rev. *36*, 2056–2068.

Baler, R.D., and Volkow, N.D. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. Trends Mol. Med. *12*, 559–566.

Ballard, K., and Knutson, B. (2009). Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. NeuroImage *45*, 143–150.

Barch, D.M. (2005). The relationships among cognition, motivation, and emotion in schizophrenia: how much and how little we know. Schizophr. Bull. *31*, 875–881.

Bardo, M., Klebaur, J., Valone, J., and Deaton, C. (2001). Environmental enrichment decreases intravenous self-administration of amphetamine in female and male rats. Psychopharmacology (Berl.) *155*, 278–284.

Bari, A., and Robbins, T.W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. Prog. Neurobiol. *108*, 44–79.

Barkley, R.A. (1997a). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychol. Bull. *121*, 65–94.

Barkley, R.A. (1997b). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychol. Bull. *121*, 65–94.

Barnes, M.E., Gozal, D., and Molfese, D.L. (2012). Attention in children with obstructive sleep apnoea: an event-related potentials study. Sleep Med. *13*, 368–377.

Barron, S., White, A., Swartzwelder, H.S., Bell, R.L., Rodd, Z.A., Slawecki, C.J., Ehlers, C.L., Levin, E.D., Rezvani, A.H., and Spear, L.P. (2005). Adolescent vulnerabilities to chronic alcohol or nicotine exposure: findings from rodent models. Alcohol. Clin. Exp. Res. *29*, 1720–1725.

Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H.W.M., Visser-Vandewalle, V., and Temel, Y. (2010). Nucleus accumbens and impulsivity. Prog. Neurobiol. *92*, 533–557.

Baumeister, R.F., and Vohs, K. (2016a). Strength Model of Self-Regulation as Limited Resource: Assessment, Controversies, Update. In Advances in Experimental Social Psychology, p.

Baumeister, R.F., and Vohs, K. (2016b). Strength Model of Self-Regulation as Limited Resource: Assessment, Controversies, Update. In Advances in Experimental Social Psychology, p.

Baumeister, R.F., and Vohs, K.D. (2016c). Misguided Effort With Elusive Implications. Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci. *11*, 574–575.

Baumeister, R.F., and Vonasch, A.J. (2015a). Uses of self-regulation to facilitate and restrain addictive behavior. Addict. Behav. *44*, 3–8.

Baumeister, R.F., and Vonasch, A.J. (2015b). Uses of self-regulation to facilitate and restrain addictive behavior. Addict. Behav. *44*, 3–8.

Baumeister, R.F., Bratslavsky, E., Muraven, M., and Tice, D.M. (1998a). Ego depletion: is the active self a limited resource? J. Pers. Soc. Psychol. *74*, 1252–1265.

Baumeister, R.F., Bratslavsky, E., Muraven, M., and Tice, D.M. (1998b). Ego depletion: is the active self a limited resource? J. Pers. Soc. Psychol. *74*, 1252–1265.

Baumeister, R.F., Twenge, J.M., and Nuss, C.K. (2002). Effects of social exclusion on cognitive processes: anticipated aloneness reduces intelligent thought. J. Pers. Soc. Psychol. *83*, 817–827.

Baumeister, R.F., Gailliot, M., DeWall, C.N., and Oaten, M. (2006). Self-regulation and personality: how interventions increase regulatory success, and how depletion moderates the effects of traits on behavior. J. Pers. *74*, 1773–1801.

Baumeister, R.F., Vohs, K.D., and Tice, D.M. (2007). The Strength Model of Self-Control. Curr. Dir. Psychol. Sci. *16*, 351–355.

Baxter, M.G., and Murray, E.A. (2002). The amygdala and reward. Nat. Rev. Neurosci. *3*, 563–573.

Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. Nat. Neurosci. *8*, 1458–1463.

Bechara, A., and Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. Neuropsychologia *40*, 1675–1689.

Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., and Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. Cognition *50*, 7–15.

Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., and Lee, G.P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *19*, 5473–5481.

Bechara, A., Damasio, H., and Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *10*, 295–307.

Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S.W., and Nathan, P.E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. Neuropsychologia *39*, 376–389.

Beckstead, R.M., Domesick, V.B., and Nauta, W.J. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. Brain Res. *175*, 191–217.

Benarroch, E.E. (2015). The amygdala: functional organization and involvement in neurologic disorders. Neurology *84*, 313–324.

Bengtsson, S.L., Haynes, J.-D., Sakai, K., Buckley, M.J., and Passingham, R.E. (2009). The representation of abstract task rules in the human prefrontal cortex. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *19*, 1929–1936.

Berlin, H.A., Rolls, E.T., and Iversen, S.D. (2005). Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. Am. J. Psychiatry *162*, 2360–2373.

Berman, S.M., Kuczenski, R., McCracken, J.T., and London, E.D. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. Mol. Psychiatry *14*, 123–142.

Bherer, L., Kramer, A.F., Peterson, M.S., Colcombe, S., Erickson, K., and Becic, E. (2008). Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. Exp. Aging Res. *34*, 188–219.

Bickel, W.K., Pitcock, J.A., Yi, R., and Angtuaco, E.J.C. (2009). Congruence of BOLD response across intertemporal choice conditions: fictive and real money gains and losses. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *29*, 8839–8846.

Bickel, W.K., Yi, R., Landes, R.D., Hill, P.F., and Baxter, C. (2011a). Remember the future: working memory training decreases delay discounting among stimulant addicts. Biol. Psychiatry *69*, 260–265.

Bickel, W.K., Yi, R., Landes, R.D., Hill, P.F., and Baxter, C. (2011b). Remember the future: working memory training decreases delay discounting among stimulant addicts. Biol. Psychiatry *69*, 260–265.

Bickel, W.K., Jarmolowicz, D.P., Mueller, E.T., Gatchalian, K.M., and McClure, S.M. (2012). Are executive function and impulsivity antipodes? A conceptual reconstruction with special reference to addiction. Psychopharmacology (Berl.) *221*, 361–387.

Bickel, W.K., Snider, S.E., Quisenberry, A.J., Stein, J.S., and Hanlon, C.A. (2016). Competing neurobehavioral decision systems theory of cocaine addiction: From mechanisms to therapeutic opportunities. Prog. Brain Res. *223*, 269–293.

Biernacki, K., McLennan, S.N., Terrett, G., Labuschagne, I., and Rendell, P.G. (2016). Decision-making ability in current and past users of opiates: A meta-analysis. Neurosci. Biobehav. Rev. *71*, 342–351.

Bissonette, G.B., Martins, G.J., Franz, T.M., Harper, E.S., Schoenbaum, G., and Powell, E.M. (2008). Double dissociation of the effects of medial and orbital prefrontal cortical lesions on attentional and affective shifts in mice. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *28*, 11124–11130.

Blain, B., Hollard, G., and Pessiglione, M. (2016a). Neural mechanisms underlying the impact of daylong cognitive work on economic decisions. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *113*, 6967–6972.

Blain, B., Hollard, G., and Pessiglione, M. (2016b). Neural mechanisms underlying the impact of daylong cognitive work on economic decisions. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *113*, 6967–6972.

Blakemore, S.-J., and Robbins, T.W. (2012). Decision-making in the adolescent brain. Nat. Neurosci. *15*, 1184–1191.

Blum, K., Noble, E., Sheridan, P., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A., and Cohn, J. (1990). Allelic Association of Human Dopamine D2 Receptor Gene in Alcoholism-Reply. JAMA J. Am. Med. Assoc. *264*, 1808.

Bolla, K.I., Eldreth, D.A., London, E.D., Kiehl, K.A., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J.A., Kurian, V., Cadet, J.L., Kimes, A.S., et al. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. NeuroImage *19*, 1085–1094.

Bornovalova, M.A., Daughters, S.B., Hernandez, G.D., Richards, J.B., and Lejuez, C.W. (2005). Differences in impulsivity and risk-taking propensity between primary users of crack cocaine and primary users of heroin in a residential substance-use program. Exp. Clin. Psychopharmacol. *13*, 311–318.

Botvinick, M.M., Cohen, J.D., and Carter, C.S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. Trends Cogn. Sci. *8*, 539–546.

Bowen, F.P. (1976). Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions. Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. *55*, 169–180.

Boyle, N.B., Lawton, C.L., Allen, R., Croden, F., Smith, K., and Dye, L. (2016). No effects of ingesting or rinsing sucrose on depleted self-control performance. Physiol. Behav. *154*, 151–160.

Bradberry, C.W., and Roth, R.H. (1989). Cocaine increases extracellular dopamine in rat nucleus accumbens and ventral tegmental area as shown by in vivo microdialysis. Neurosci. Lett. *103*, 97–102.

Brand, M., Grabenhorst, F., Starcke, K., Vandekerckhove, M.M.P., and Markowitsch, H.J. (2007). Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. Neuropsychologia *45*, 1305–1317.

Broos, N., Diergaarde, L., Schoffelmeer, A.N., Pattij, T., and De Vries, T.J. (2012). Trait impulsive choice predicts resistance to extinction and propensity to relapse to cocaine seeking: a bidirectional investigation. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *37*, 1377–1386.

Brown, M.R.G., Benoit, J.R.A., Juhás, M., Lebel, R.M., MacKay, M., Dametto, E., Silverstone, P.H., Dolcos, F., Dursun, S.M., and Greenshaw, A.J. (2015). Neural correlates of high-risk behavior tendencies and impulsivity in an emotional Go/NoGo fMRI task. Front. Syst. Neurosci. *9*, 24.

Brunner, D., and Hen, R. (1997). Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. Ann. N. Y. Acad. Sci. *836*, 81–105.

Burgess, P., and S. Simons, J. (2005). Theories of frontal lobe executive function: Clinical applications. Eff. Rehabil. Cogn. Deficits 211–231.

Burk, J.A., and Mair, R.G. (1998). Thalamic amnesia reconsidered: excitotoxic lesions of the intralaminar nuclei, but not the mediodorsal nucleus, disrupt place delayed matching-to-sample performance in rats (Rattus norvegicus). Behav. Neurosci. *112*, 54–67.

Bush, null, Luu, null, and Posner, null (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn. Sci. *4*, 215–222.

Buttelmann, F., and Karbach, J. (2017a). Development and Plasticity of Cognitive Flexibility in Early and Middle Childhood. Front. Psychol. *8*, 1040.

Buttelmann, F., and Karbach, J. (2017b). Development and Plasticity of Cognitive Flexibility in Early and Middle Childhood. Front. Psychol. *8*, 1040.

Cacioppo, J.T., and Patrick, W. (2008). Loneliness: Human Nature and the Need for Social Connection (W. W. Norton & Company).

Cadoret, R., Troughton, E., and Woodworth, G. (1994). Evidence of Heterogeneity of Genetic Effect in Iowa Adoption Studiesa. Ann. N. Y. Acad. Sci. *708*, 59–71.

Cai, X., and Padoa-Schioppa, C. (2012). Neuronal encoding of subjective value in dorsal and ventral anterior cingulate cortex. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *32*, 3791–3808.

Calu, D.J., Stalnaker, T.A., Franz, T.M., Singh, T., Shaham, Y., and Schoenbaum, G. (2007). Withdrawal from cocaine self-administration produces long-lasting deficits in orbitofrontal-dependent reversal learning in rats. Learn. Mem. Cold Spring Harb. N *14*, 325–328.

Camille, N., Tsuchida, A., and Fellows, L.K. (2011). Double dissociation of stimulus-value and action-value learning in humans with orbitofrontal or anterior cingulate cortex damage. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *31*, 15048–15052.

Campbell, W.K., Krusemark, E.A., Dyckman, K.A., Brunell, A.B., McDowell, J.E., Twenge, J.M., and Clementz, B.A. (2006). A magnetoencephalography investigation of neural correlates for social exclusion and self-control. Soc. Neurosci. *1*, 124–134.

Cao, D.-N., Shi, J.-J., Hao, W., Wu, N., and Li, J. (2016). Advances and challenges in pharmacotherapeutics for amphetamine-type stimulants addiction. Eur. J. Pharmacol. *780*, 129–135.

Cardinal, R.N., Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2000). The effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide, alpha-flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. Psychopharmacology (Berl.) *152*, 362–375.

Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Sugathapala, C.L., Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. Science *292*, 2499–2501.

Cardinal, R.N., Daw, N., Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2002). Local analysis of behaviour in the adjusting-delay task for assessing choice of delayed reinforcement. Neural Netw. Off. J. Int. Neural Netw. Soc. *15*, 617–634.

Carroll, K.M., Nich, C., Ball, S.A., McCance, E., and Rounsavile, B.J. (1998). Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. Addict. Abingdon Engl. *93*, 713–727.

Carvalho, M., Carmo, H., Costa, V.M., Capela, J.P., Pontes, H., Remião, F., Carvalho, F., and Bastos, M. de L. (2012). Toxicity of amphetamines: an update. Arch. Toxicol. *86*, 1167–1231.

Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annucci, A., Belotti, P., Cisima, M., and Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. Neuropsychologia *40*, 205–211.

Cepeda, N.J., Kramer, A.F., and Gonzalez de Sather, J.C. (2001). Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. Dev. Psychol. *37*, 715–730.

Chaddock, L., Pontifex, M.B., Hillman, C.H., and Kramer, A.F. (2011). A review of the relation of aerobic fitness and physical activity to brain structure and function in children. J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS *17*, 975–985.

Chambers, R.A., Taylor, J.R., and Potenza, M.N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. Am. J. Psychiatry *160*, 1041–1052.

Chauvet, C., Lardeux, V., Goldberg, S.R., Jaber, M., and Solinas, M. (2009). Environmental enrichment reduces cocaine seeking and reinstatement induced by cues and stress but not by cocaine. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *34*, 2767–2778.

Chauvet, C., Goldberg, S.R., Jaber, M., and Solinas, M. (2012). Effects of environmental enrichment on the incubation of cocaine craving. Neuropharmacology *63*, 635–641.

Chevalier, N., Sheffield, T.D., Nelson, J.M., Clark, C.A.C., Wiebe, S.A., and Espy, K.A. (2012). Underpinnings of the costs of flexibility in preschool children: the roles of inhibition and working memory. Dev. Neuropsychol. *37*, 99–118.

Christiansen, P., Cole, J.C., and Field, M. (2012a). Ego depletion increases ad-lib alcohol consumption: investigating cognitive mediators and moderators. Exp. Clin. Psychopharmacol. *20*, 118–128.

Christiansen, P., Cole, J.C., and Field, M. (2012b). Ego depletion increases ad-lib alcohol consumption: investigating cognitive mediators and moderators. Exp. Clin. Psychopharmacol. *20*, 118–128.

Clark, L., Cools, R., and Robbins, T.W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. Brain Cogn. *55*, 41–53.

Coffey, S.F., Gudleski, G.D., Saladin, M.E., and Brady, K.T. (2003). Impulsivity and rapid discounting of delayed hypothetical rewards in cocaine-dependent individuals. Exp. Clin. Psychopharmacol. *11*, 18–25.

Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., and Salmon, E. (2005a). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. Hum. Brain Mapp. *25*, 409–423.

Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., and Salmon, E. (2005b). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. Hum. Brain Mapp. *25*, 409–423.

Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., and Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. Neuroscience *139*, 209–221.

Collins, A., and Koechlin, E. (2012). Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making. PLoS Biol. *10*, e1001293.

Colzato, L.S., Huizinga, M., and Hommel, B. (2009). Recreational cocaine polydrug use impairs cognitive flexibility but not working memory. Psychopharmacology (Berl.) *207*, 225–234.

Comings, D.E., and Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral. Cogn. Emot. Auton. Responses Integr. Role Prefrontal Cortex Limbic Struct. Proc. 21st Int. Summer Sch. Brain Res. Held R. Neth. Acad. Sci. Amst. Neth. 23-27 August 1999 *126*, 325.

Coricelli, G., Dolan, R.J., and Sirigu, A. (2007). Brain, emotion and decision making: the paradigmatic example of regret. Trends Cogn. Sci. *11*, 258–265.

Courtney, K.E., and Ray, L.A. (2014). Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. Drug Alcohol Depend. *143*, 11–21.

Craig, A.R., Maxfield, A.D., Stein, J.S., Renda, C.R., and Madden, G.J. (2014). Do the adjusting-delay and increasing-delay tasks measure the same construct: delay discounting? Behav. Pharmacol. *25*, 306–315.

Crescentini, C., Seyed-Allaei, S., De Pisapia, N., Jovicich, J., Amati, D., and Shallice, T. (2011). Mechanisms of rule acquisition and rule following in inductive reasoning. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *31*, 7763–7774.

D. Logan, G., and B. Cowan, W. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. Psychol. Rev. *91*.

Dahlin, E., Neely, A.S., Larsson, A., Bäckman, L., and Nyberg, L. (2008a). Transfer of learning after updating training mediated by the striatum. Science *320*, 1510–1512.

Dahlin, E., Nyberg, L., Bäckman, L., and Neely, A.S. (2008b). Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. Psychol. Aging *23*, 720–730.

Dahlin, E., Bäckman, L., Neely, A.S., and Nyberg, L. (2009). Training of the executive component of working memory: subcortical areas mediate transfer effects. Restor. Neurol. Neurosci. *27*, 405–419.

Dajani, D.R., and Uddin, L.Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. Trends Neurosci. *38*, 571–578.

Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2017). Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. Nat. Rev. Neurosci. *18*, 158–171.

Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., Robinson, E.S.J., Theobald, D.E.H., Lääne, K., Peña, Y., Murphy, E.R., Shah, Y., Probst, K., et al. (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. Science *315*, 1267–1270.

Dalley, J.W., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. Neuron *69*, 680–694.

Daly, M., Baumeister, R.F., Delaney, L., and MacLachlan, M. (2014). Self-control and its relation to emotions and psychobiology: evidence from a Day Reconstruction Method study. J. Behav. Med. *37*, 81–93.

Damasio, A.R. (1994). Descartes' error and the future of human life. Sci. Am. *271*, 144.

D'Amour-Horvat, V., and Leyton, M. (2014). Impulsive actions and choices in laboratory animals and humans: effects of high vs. low dopamine states produced by systemic treatments given to neurologically intact subjects. Front. Behav. Neurosci. *8*, 432.

Dandy, K.L., and Gatch, M.B. (2009). The effects of chronic cocaine exposure on impulsivity in rats. Behav. Pharmacol. *20*, 400–405.

Dang, J. (2016). Testing the role of glucose in self-control: A meta-analysis. Appetite *107*, 222–230.

Darrah, J.M., Stefani, M.R., and Moghaddam, B. (2008). Interaction of N-methyl-D-aspartate and group 5 metabotropic glutamate receptors on behavioral flexibility using a novel operant set-shift paradigm. Behav. Pharmacol. *19*, 225–234.

Dean, A.C., Groman, S.M., Morales, A.M., and London, E.D. (2013). An evaluation of the evidence that methamphetamine abuse causes cognitive decline in humans. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *38*, 259–274.

Delatour, B., and Gisquet-Verrier, P. (2000). Functional role of rat prelimbic-infralimbic cortices in spatial memory: evidence for their involvement in attention and behavioural flexibility. Behav. Brain Res. *109*, 113–128.

Deminière, J.M., Piazza, P.V., Guegan, G., Abrous, N., Maccari, S., Le Moal, M., and Simon, H. (1992). Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. Brain Res. *586*, 135–139.

Denson, T.F., von Hippel, W., Kemp, R.I., and Teo, L.S. (2010). Glucose consumption decreases impulsive aggression in response to provocation in aggressive individuals. J. Exp. Soc. Psychol. *46*, 1023–1028.

Deroche-Gamonet, V., Belin, D., and Piazza, P.V. (2004a). Evidence for addiction-like behavior in the rat. Science *305*, 1014–1017.

Deroche-Gamonet, V., Belin, D., and Piazza, P.V. (2004b). Evidence for addiction-like behavior in the rat. Science *305*, 1014–1017.

D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R.K., Atlas, S., and Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. Nature *378*, 279–281.

D'Esposito, M., Postle, B.R., and Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. Exp. Brain Res. *133*, 3–11.

Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. Behav. Brain Res. *137*, 75–114.

Di Chiara, G., and Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *85*, 5274–5278.

Di Chiara, G., Acquas, E., Tanda, G., and Cadoni, C. (1993). Drugs of abuse: biochemical surrogates of specific aspects of natural reward? Biochem. Soc. Symp. *59*, 65–81.

Diamond, A. (1990). The development and neural bases of higher cognitive functions. Introduction. Ann. N. Y. Acad. Sci. *608*, xiii–lvi.

Diamond, A. (2005). Attention-deficit disorder (attention-deficit/ hyperactivity disorder without hyperactivity): a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). Dev. Psychopathol. *17*, 807–825.

Diamond, A. (2013). Executive functions. Annu. Rev. Psychol. *64*, 135–168.

Dias, R., Robbins, T.W., and Roberts, A.C. (1996). Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. Behav. Neurosci. *110*, 872–886.

Diergaarde, L., Pattij, T., Poortvliet, I., Hogenboom, F., de Vries, W., Schoffelmeer, A.N.M., and De Vries, T.J. (2008). Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. Biol. Psychiatry *63*, 301–308.

Diergaarde, L., van Mourik, Y., Pattij, T., Schoffelmeer, A.N.M., and De Vries, T.J. (2012). Poor impulse control predicts inelastic demand for nicotine but not alcohol in rats. Addict. Biol. *17*, 576–587.

Domínguez-Salas, S., Díaz-Batanero, C., Lozano-Rojas, O.M., and Verdejo-García, A. (2016). Impact of general cognition and executive function deficits on addiction treatment outcomes: Systematic review and discussion of neurocognitive pathways. Neurosci. Biobehav. Rev. *71*, 772–801.

Doya, K. (2008). Modulators of decision making. Nat. Neurosci. *11*, 410–416.

Dutra, L., Stathopoulou, G., Basden, S.L., Leyro, T.M., Powers, M.B., and Otto, M.W. (2008). A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. Am. J. Psychiatry *165*, 179–187.

Eberl, C., Wiers, R.W., Pawelczack, S., Rinck, M., Becker, E.S., and Lindenmeyer, J. (2014). Implementation of approach bias re-training in alcoholism-how many sessions are needed? Alcohol. Clin. Exp. Res. *38*, 587–594.

Economidou, D., Pelloux, Y., Robbins, T.W., Dalley, J.W., and Everitt, B.J. (2009). High impulsivity predicts relapse to cocaine-seeking after punishment-induced abstinence. Biol. Psychiatry *65*, 851–856.

Egervari, G., Ciccocioppo, R., Jentsch, J.D., and Hurd, Y.L. (2018). Shaping vulnerability to addiction - the contribution of behavior, neural circuits and molecular mechanisms. Neurosci. Biobehav. Rev. *85*, 117–125.

Eriksen, B.A., Eriksen, C.W., Eriksen, B., Eriksen, C.W., and Eriksen, C.W. (1974). Effects of noise letters upon identification of a target letter in a nonsearch task.

Eriksson, J., Vogel, E.K., Lansner, A., Bergström, F., and Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. Neuron *88*, 33–46.

Ernst, M., and Paulus, M.P. (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. Biol. Psychiatry *58*, 597–604.

Ersche, K.D., Roiser, J.P., Robbins, T.W., and Sahakian, B.J. (2008). Chronic cocaine but not chronic amphetamine use is associated with perseverative responding in humans. Psychopharmacology (Berl.) *197*, 421–431.

Ersche, K.D., Turton, A.J., Pradhan, S., Bullmore, E.T., and Robbins, T.W. (2010). Drug Addiction Endophenotypes: Impulsive Versus Sensation-Seeking Personality Traits. Biol. Psychiatry *68*, 770–773.

Ersche, K.D., Turton, A.J., Chamberlain, S.R., Müller, U., Bullmore, E.T., and Robbins, T.W. (2012). Cognitive dysfunction and anxious-impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence. Am. J. Psychiatry *169*, 926–936.

Espy, K.A. (2004). Using developmental, cognitive, and neuroscience approaches to understand executive control in young children. Dev. Neuropsychol. *26*, 379–384.

Eubig, P.A., Noe, T.E., Floresco, S.B., Sable, J.J., and Schantz, S.L. (2014). Sex differences in response to amphetamine in adult Long-Evans rats performing a delay-discounting task. Pharmacol. Biochem. Behav. *118*, 1–9.

Euston, D.R., Gruber, A.J., and McNaughton, B.L. (2012). The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. Neuron *76*, 1057–1070.

Evans, D.R., Boggero, I.A., and Segerstrom, S.C. (2015). The Nature of Self-Regulatory Fatigue and "Ego Depletion": Lessons From Physical Fatigue. Personal. Soc. Psychol. Rev. Off. J. Soc. Personal. Soc. Psychol. Inc.

Evenden, J.L. (1999). Varieties of impulsivity. Psychopharmacology (Berl.) *146*, 348–361.

Evenden, J.L., and Ryan, C.N. (1996). The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. Psychopharmacology (Berl.) *128*, 161–170.

Everitt, B.J., and Wolf, M.E. (2002). Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *22*, 3312–3320.

Farovik, A., Dupont, L.M., Arce, M., and Eichenbaum, H. (2008). Medial prefrontal cortex supports recollection, but not familiarity, in the rat. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *28*, 13428–13434.

Fatehi, F., Monajemi, A., Sadeghi, A., Mojtahedzadeh, R., and Mirzazadeh, A. (2016). Quality of Life in Medical Students With Internet Addiction. Acta Med. Iran. *54*, 662–666.

Fellows, L.K. (2004). The cognitive neuroscience of human decision making: a review and conceptual framework. Behav. Cogn. Neurosci. Rev. *3*, 159–172.

Fellows, L.K., and Farah, M.J. (2005). Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *15*, 58–63.

Feola, T.W., de Wit, H., and Richards, J.B. (2000). Effects of d-amphetamine and alcohol on a measure of behavioral inhibition in rats. Behav. Neurosci. *114*, 838–848.

Fernandez, L., and Sztulman, H. (1999). [Dependence disorders in psychopathology]. L'Encephale *25*, 233–243.

Fernández-Serrano, M.J., Perales, J.C., Moreno-López, L., Pérez-García, M., and Verdejo-García, A. (2012). Neuropsychological profiling of impulsivity and compulsivity in cocaine dependent individuals. Psychopharmacology (Berl.) *219*, 673–683.

Field, M., Santarcangelo, M., Sumnall, H., Goudie, A., and Cole, J. (2006). Delay discounting and the behavioural economics of cigarette purchases in smokers: the effects of nicotine deprivation. Psychopharmacology (Berl.) *186*, 255–263.

Fineberg, N.A., Potenza, M.N., Chamberlain, S.R., Berlin, H.A., Menzies, L., Bechara, A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Bullmore, E.T., and Hollander, E. (2010). Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *35*, 591–604.

Fineberg, N.A., Chamberlain, S.R., Goudriaan, A.E., Stein, D.J., Vanderschuren, L.J.M.J., Gillan, C.M., Shekar, S., Gorwood, P.A.P.M., Voon, V., Morein-Zamir, S., et al. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. CNS Spectr. *19*, 69–89.

Fischman, M.W., Schuster, C.R., and Hatano, Y. (1983). A comparison of the subjective and cardiovascular effects of cocaine and lidocaine in humans. Pharmacol. Biochem. Behav. *18*, 123–127.

Fisk, J.E., and Sharp, C.A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. J. Clin. Exp. Neuropsychol. *26*, 874–890.

Floresco, S.B., Tse, M.T.L., and Ghods-Sharifi, S. (2008a). Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *33*, 1966–1979.

Floresco, S.B., Tse, M.T.L., and Ghods-Sharifi, S. (2008b). Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *33*, 1966–1979.

Floresco, S.B., Zhang, Y., and Enomoto, T. (2009). Neural circuits subserving behavioral flexibility and their relevance to schizophrenia. Behav. Brain Res. *204*, 396–409.

Fobbs, W.C., and Mizumori, S.J.Y. (2014). Cost-benefit decision circuitry: proposed modulatory role for acetylcholine. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. *122*, 233–261.

Friedman, N.P., and Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. J. Exp. Psychol. Gen. *133*, 101–135.

Friese, M., Frankenbach, J., Job, V., and Loschelder, D.D. (2017). Does Self-Control Training Improve Self-Control? A Meta-Analysis. Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci. *12*, 1077–1099.

Frontali, M., and Bignami, G. (1973). Go-no go avoidance discriminations in rats with simple “go” and compound “no go” signals: Stimulus modality and stimulus intensity. Anim. Learn. Behav. *1*, 21–24.

Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. Neuron *30*, 319–333.

van Gaalen, M.M., van Koten, R., Schoffelmeer, A.N.M., and Vanderschuren, L.J.M.J. (2006). Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. Biol. Psychiatry *60*, 66–73.

Gailliot, M.T., and Baumeister, R.F. (2007a). Self-regulation and sexual restraint: dispositionally and temporarily poor self-regulatory abilities contribute to failures at restraining sexual behavior. Pers. Soc. Psychol. Bull. *33*, 173–186.

Gailliot, M.T., and Baumeister, R.F. (2007b). The physiology of willpower: linking blood glucose to self-control. Personal. Soc. Psychol. Rev. Off. J. Soc. Personal. Soc. Psychol. Inc *11*, 303–327.

Gailliot, M.T., Baumeister, R.F., DeWall, C.N., Maner, J.K., Plant, E.A., Tice, D.M., Brewer, L.E., and Schmeichel, B.J. (2007a). Self-control relies on glucose as a limited energy source: willpower is more than a metaphor. J. Pers. Soc. Psychol. *92*, 325–336.

Gailliot, M.T., Baumeister, R.F., DeWall, C.N., Maner, J.K., Plant, E.A., Tice, D.M., Brewer, L.E., and Schmeichel, B.J. (2007b). Self-control relies on glucose as a limited energy source: willpower is more than a metaphor. J. Pers. Soc. Psychol. *92*, 325–336.

García-Fuster, M.J., Ramos-Miguel, A., Rivero, G., La Harpe, R., Meana, J.J., and García-Sevilla, J.A. (2008). Regulation of the extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in the prefrontal cortex of short- and long-term human opiate abusers. Neuroscience *157*, 105–119.

Garon, N., Bryson, S.E., and Smith, I.M. (2008). Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. Psychol. Bull. *134*, 31–60.

Gauggel, S., Heusinger, A., Forkmann, T., Boecker, M., Lindenmeyer, J., Cox, W.M., and Staedtgen, M. (2010). Effects of alcohol cue exposure on response inhibition in detoxified alcohol-dependent patients. Alcohol. Clin. Exp. Res. *34*, 1584–1589.

Giordano, L.A., Bickel, W.K., Loewenstein, G., Jacobs, E.A., Marsch, L., and Badger, G.J. (2002). Mild opioid deprivation increases the degree that opioid-dependent outpatients discount delayed heroin and money. Psychopharmacology (Berl.) *163*, 174–182.

Gipson, C.D., and Bardo, M.T. (2009). Extended access to amphetamine self-administration increases impulsive choice in a delay discounting task in rats. Psychopharmacology (Berl.) *207*, 391–400.

Gipson, C.D., Beckmann, J.S., El-Maraghi, S., Marusich, J.A., and Bardo, M.T. (2011). Effect of environmental enrichment on escalation of cocaine self-administration in rats. Psychopharmacology (Berl.) *214*, 557–566.

Goeders, N.E. (2002). Stress and cocaine addiction. J. Pharmacol. Exp. Ther. *301*, 785–789.

Goeders, N.E., and Guerin, G.F. (1994). Non-contingent electric footshock facilitates the acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats. Psychopharmacology (Berl.) *114*, 63–70.

Gold, J.I., and Shadlen, M.N. (2007). The neural basis of decision making. Annu. Rev. Neurosci. *30*, 535–574.

Goldstein, R.Z., and Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. Am. J. Psychiatry *159*, 1642–1652.

Goldstein, R.Z., and Volkow, N.D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. Nat. Rev. Neurosci. *12*, 652–669.

Goodwin, D.W. (1973). Alcohol Problems in Adoptees Raised Apart From Alcoholic Biological Parents. Arch. Gen. Psychiatry *28*, 238.

Granon, S., and Changeux, J.-P. (2012). Deciding between conflicting motivations: what mice make of their prefrontal cortex. Behav. Brain Res. *229*, 419–426.

Granon, S., and Poucet, B. (1995). Medial prefrontal lesions in the rat and spatial navigation: evidence for impaired planning. Behav. Neurosci. *109*, 474–484.

Granon, S., and Poucet, B. (2000). Involvement of the rat prefrontal cortex in cognitive functions: A central role for the prelimbic area. Psychobiology *28*, 229–237.

Grant, D.A., and Berg, E.A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. J. Exp. Psychol. *38*, 404–411.

Grant, J.E., and Chamberlain, S.R. (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: cause or consequence? Addict. Behav. *39*, 1632–1639.

Grant, S., Contoreggi, C., and London, E.D. (2000). Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. Neuropsychologia *38*, 1180–1187.

Green, T.A., Alibhai, I.N., Roybal, C.N., Winstanley, C.A., Theobald, D.E.H., Birnbaum, S.G., Graham, A.R., Unterberg, S., Graham, D.L., Vialou, V., et al. (2010). Environmental enrichment produces a behavioral phenotype mediated by low cyclic adenosine monophosphate response element binding (CREB) activity in the nucleus accumbens. Biol. Psychiatry *67*, 28–35.

Hamidovic, A., Kang, U.J., and de Wit, H. (2008). Effects of low to moderate acute doses of pramipexole on impulsivity and cognition in healthy volunteers. J. Clin. Psychopharmacol. *28*, 45–51.

Hamilton, K.R., and Potenza, M.N. (2012). Relations among delay discounting, addictions, and money mismanagement: implications and future directions. Am. J. Drug Alcohol Abuse *38*, 30–42.

Hamilton, K.R., Mitchell, M.R., Wing, V.C., Balodis, I.M., Bickel, W., Fillmore, M., Lane, S.D., Lejuez, C.W., Littlefield, A.K., Luijten, M., et al. (2015). Choice impulsivity: Definitions, measurement issues, and clinical implications. Personal. Disord. Theory Res. Treat. *6*, 182–198.

Hanson, T., Alessi, S.M., and Petry, N.M. (2008). Contingency management reduces drug-related human immunodeficiency virus risk behaviors in cocaine-abusing methadone patients. Addict. Abingdon Engl. *103*, 1187–1197.

Hariri, A.R., Brown, S.M., Williamson, D.E., Flory, J.D., de Wit, H., and Manuck, S.B. (2006). Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *26*, 13213–13217.

Hearing, M.C., Zink, A.N., and Wickman, K. (2012). Cocaine-induced adaptations in metabotropic inhibitory signaling in the mesocorticolimbic system. Rev. Neurosci. *23*, 325–351.

Heath, A.C., Bucholz, K.K., Madden, P.A.F., Dinwiddie, S.H., Slutske, W.S., Bierut, L.J., Statham, D.J., Dunne, M.P., Whitfield, J.B., and Martin, N.G. (1997). Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. Psychol. Med. *27*, 1381–1396.

Heikkila, R.E., Orlansky, H., Mytilineou, C., and Cohen, G. (1975). Amphetamine: evaluation of d- and l-isomers as releasing agents and uptake inhibitors for 3H-dopamine and 3H-norepinephrine in slices of rat neostriatum and cerebral cortex. J. Pharmacol. Exp. Ther. *194*, 47–56.

Heil, S.H., Johnson, M.W., Higgins, S.T., and Bickel, W.K. (2006). Delay discounting in currently using and currently abstinent cocaine-dependent outpatients and non-drug-using matched controls. Addict. Behav. *31*, 1290–1294.

Hernandez, G., Oleson, E.B., Gentry, R.N., Abbas, Z., Bernstein, D.L., Arvanitogiannis, A., and Cheer, J.F. (2014). Endocannabinoids promote cocaine-induced impulsivity and its rapid dopaminergic correlates. Biol. Psychiatry *75*, 487–498.

Hirt, E.R., Devers, E.E., and McCrea, S.M. (2008). I want to be creative: exploring the role of hedonic contingency theory in the positive mood-cognitive flexibility link. J. Pers. Soc. Psychol. *94*, 214–230.

Hoffman, W.F., Moore, M., Templin, R., McFarland, B., Hitzemann, R.J., and Mitchell, S.H. (2006). Neuropsychological function and delay discounting in methamphetamine-dependent individuals. Psychopharmacology (Berl.) *188*, 162–170.

Hofmann, W., Friese, M., and Strack, F. (2009). Impulse and Self-Control From a Dual-Systems Perspective. Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci. *4*, 162–176.

Holroyd, C.B., Yeung, N., Coles, M.G.H., and Cohen, J.D. (2005). A mechanism for error detection in speeded response time tasks. J. Exp. Psychol. Gen. *134*, 163–191.

Hommel, B. (2011). Attention and spatial stimulus coding in the Simon task: a rejoinder to van der Lubbe and Abrahamse (2010). Acta Psychol. (Amst.) *136*, 265–268.

Houben, K., Wiers, R.W., and Jansen, A. (2011a). Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol abuse. Psychol. Sci. *22*, 968–975.

Houben, K., Wiers, R.W., and Jansen, A. (2011b). Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol abuse. Psychol. Sci. *22*, 968–975.

Hrubec, Z., and Omenn, G.S. (1981). Evidence of Genetic Predisposition to Alcoholic Cirrhosis and Psychosis: Twin Concordances for Alcoholism and Its Biological End Points by Zygosity among Male Veterans. Alcohol. Clin. Exp. Res. *5*, 207–215.

Huebner, F., and Fichtel, C. (2015). Innovation and behavioral flexibility in wild redfronted lemurs (Eulemur rufifrons). Anim. Cogn. *18*, 777–787.

Hyman, S.E. (2007). The neurobiology of addiction: implications for voluntary control of behavior. Am. J. Bioeth. AJOB *7*, 8–11.

Hyman, S.E., and Malenka, R.C. (2001a). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nat. Rev. Neurosci. *2*, 695–703.

Hyman, S.E., and Malenka, R.C. (2001b). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nat. Rev. Neurosci. *2*, 695–703.

Inzlicht, M., Schmeichel, B.J., and Macrae, C.N. (2014). Why self-control seems (but may not be) limited. Trends Cogn. Sci. *18*, 127–133.

Istin, M., Thiriet, N., and Solinas, M. (2017). Behavioral flexibility predicts increased ability to resist excessive methamphetamine self-administration. Addict. Biol. *22*, 958–966.

Jaeggi, S.M., Buschkuehl, M., Jonides, J., and Perrig, W.J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *105*, 6829–6833.

Jentsch, J.D., and Taylor, J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. Psychopharmacology (Berl.) *146*, 373–390.

Jentsch, J.D., Olausson, P., De La Garza, R., and Taylor, J.R. (2002). Impairments of reversal learning and response perseveration after repeated, intermittent cocaine administrations to monkeys. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *26*, 183–190.

Jessor, R., and Jessor, S. (1980). A social-psychological framework for studying drug use. NIDA Res. Monogr. *30*, 102–109.

Job, V., Walton, G.M., Bernecker, K., and Dweck, C.S. (2013). Beliefs about willpower determine the impact of glucose on self-control. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *110*, 14837–14842.

Johnson, E.O., van den Bree, M.B.M., and Pickens, R.W. (1996). Subtypes of Alcohol-Dependent Men: A Typology Based on Relative Genetic and Environmental Loading. Alcohol. Clin. Exp. Res. *20*, 1472–1480.

Jones, B.A., and Rachlin, H. (2009). Delay, probability, and social discounting in a public goods game. J. Exp. Anal. Behav. *91*, 61–73.

Juli, G., and Juli, L. (2015). Genetic of addiction: common and uncommon factors. Psychiatr. Danub. *27*, 383–390.

Jurado, M.B., and Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. Neuropsychol. Rev. *17*, 213–233.

Kable, J.W., and Glimcher, P.W. (2007). The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. Nat. Neurosci. *10*, 1625–1633.

Kalivas, P.W., and Volkow, N.D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. Am. J. Psychiatry *162*, 1403–1413.

Kane, M.J., and Engle, R.W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. Psychon. Bull. Rev. *9*, 637–671.

Kanfer, F.H., and Karoly, P. (1972). Self-control: A behavioristic excursion into the lion's den. Behav. Ther. *3*, 398–416.

Kawai, T., Yamada, H., Sato, N., Takada, M., and Matsumoto, M. (2015). Roles of the Lateral Habenula and Anterior Cingulate Cortex in Negative Outcome Monitoring and Behavioral Adjustment in Nonhuman Primates. Neuron *88*, 792–804.

Kayir, H., Semenova, S., and Markou, A. (2014). Baseline impulsive choice predicts the effects of nicotine and nicotine withdrawal on impulsivity in rats. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry *48*, 6–13.

Keilp, J.G., Sackeim, H.A., and Mann, J.J. (2005). Correlates of trait impulsiveness in performance measures and neuropsychological tests. Psychiatry Res. *135*, 191–201.

Kennerley, S.W., and Walton, M.E. (2011). Decision making and reward in frontal cortex: complementary evidence from neurophysiological and neuropsychological studies. Behav. Neurosci. *125*, 297–317.

Kirby, K.N., and Petry, N.M. (2004). Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. Addict. Abingdon Engl. *99*, 461–471.

Kirby, K.N., Petry, N.M., and Bickel, W.K. (1999). Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. J. Exp. Psychol. Gen. *128*, 78–87.

Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. Trends Cogn. Sci. *14*, 317–324.

Kodaira, M., Iwadare, Y., Ushijima, H., Oiji, A., Kato, M., Sugiyama, N., Sasayama, D., Usami, M., Watanabe, K., and Saito, K. (2012). Poor performance on the Iowa gambling task in children with obsessive-compulsive disorder. Ann. Gen. Psychiatry *11*, 25.

Koffarnus, M.N., and Woods, J.H. (2013). Individual differences in discount rate are associated with demand for self-administered cocaine, but not sucrose. Addict. Biol. *18*, 8–18.

Kolokotroni, K.Z., Rodgers, R.J., and Harrison, A.A. (2014). Trait differences in response to chronic nicotine and nicotine withdrawal in rats. Psychopharmacology (Berl.) *231*, 567–580.

Koob, G.F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol. Sci. *13*, 177–184.

Koob, G.F., and Le Moal, M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science *278*, 52–58.

Koob, G.F., and Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *24*, 97–129.

Koob, G.F., and Volkow, N.D. (2010). Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *35*, 217–238.

Koob, G.F., Sanna, P.P., and Bloom, F.E. (1998). Neuroscience of addiction. Neuron *21*, 467–476.

Kosheleff, A.R., Rodriguez, D., O'Dell, S.J., Marshall, J.F., and Izquierdo, A. (2012). Comparison of single-dose and extended methamphetamine administration on reversal learning in rats. Psychopharmacology (Berl.) *224*, 459–467.

Kray, J., Kipp, K.H., and Karbach, J. (2009). The development of selective inhibitory control: the influence of verbal labeling. Acta Psychol. (Amst.) *130*, 48–57.

Kreek, M.J., LaForge, K.S., and Butelman, E. (2002). Pharmacotherapy of addictions. Nat. Rev. Drug Discov. *1*, 710–726.

Kreek, M.J., Nielsen, D.A., Butelman, E.R., and LaForge, K.S. (2005). Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. Nat. Neurosci. *8*, 1450–1457.

Kuhar, M.J., Ritz, M.C., and Boja, J.W. (1991). The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. Trends Neurosci. *14*, 299–302.

Lange, F., and Eggert, F. (2014). Sweet delusion. Glucose drinks fail to counteract ego depletion. Appetite *75*, 54–63.

Lange, F., Seer, C., Rapior, M., Rose, J., and Eggert, F. (2014). Turn It All You Want: Still No Effect of Sugar Consumption on Ego Depletion. J. Eur. Psychol. Stud. *5*.

Laviola, G., Adriani, W., Terranova, M.L., and Gerra, G. (1999). Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. Neurosci. Biobehav. Rev. *23*, 993–1010.

Laviola, G., Hannan, A.J., Macrì, S., Solinas, M., and Jaber, M. (2008). Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. Neurobiol. Dis. *31*, 159–168.

Leeman, R.F., and Potenza, M.N. (2012). Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. Psychopharmacology (Berl.) *219*, 469–490.

Lejuez, C.W., Magidson, J.F., Mitchell, S.H., Sinha, R., Stevens, M.C., and de Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. Alcohol. Clin. Exp. Res. *34*, 1334–1345.

Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., and Ahmed, S.H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. PloS One *2*, e698.

Leshner, A.I. (1997a). Addiction is a brain disease, and it matters. Science *278*, 45–47.

Leshner, A.I. (1997b). Addiction is a brain disease, and it matters. Science *278*, 45–47.

Levran, O., Peles, E., Randesi, M., Correa da Rosa, J., Ott, J., Rotrosen, J., Adelson, M., and Kreek, M.J. (2014). Dopaminergic pathway polymorphisms and heroin addiction: further support for association of CSNK1E variants. Pharmacogenomics *15*, 2001–2009.

Levy, R., and Goldman-Rakic, P.S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. Exp. Brain Res. *133*, 23–32.

Lindbergh, C.A., Puente, A.N., Gray, J.C., Mackillop, J., and Miller, L.S. (2014). Delay and probability discounting as candidate markers for dementia: an initial investigation. Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol. *29*, 651–662.

Liston, C., McEwen, B.S., and Casey, B.J. (2009). Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *106*, 912–917.

Logue, A.W., Tobin, H., Chelonis, J.J., Wang, R.Y., Geary, N., and Schachter, S. (1992). Cocaine decreases self-control in rats: a preliminary report. Psychopharmacology (Berl.) *109*, 245–247.

Louie, K., and Glimcher, P.W. (2010). Separating value from choice: delay discounting activity in the lateral intraparietal area. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *30*, 5498–5507.

Lu, C., and Proctor, R.W. (1995). The influence of irrelevant location information on performance: A review of the Simon and spatial Stroop effects. Psychon. Bull. Rev. *2*, 174–207.

Lucantonio, F., Stalnaker, T.A., Shaham, Y., Niv, Y., and Schoenbaum, G. (2012). The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. Nat. Neurosci. *15*, 358–366.

Lucantonio, F., Kambhampati, S., Haney, R.Z., Atalayer, D., Rowland, N.E., Shaham, Y., and Schoenbaum, G. (2015). Effects of prior cocaine versus morphine or heroin self-administration on extinction learning driven by overexpectation versus omission of reward. Biol. Psychiatry *77*, 912–920.

Lui, M., and Tannock, R. (2007). Working memory and inattentive behaviour in a community sample of children. Behav. Brain Funct. BBF *3*, 12.

Luk, C.-H., and Wallis, J.D. (2013). Choice coding in frontal cortex during stimulus-guided or action-guided decision-making. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *33*, 1864–1871.

Lunt, L., Bramham, J., Morris, R.G., Bullock, P.R., Selway, R.P., Xenitidis, K., and David, A.S. (2012). Prefrontal cortex dysfunction and "Jumping to Conclusions": bias or deficit? J. Neuropsychol. *6*, 65–78.

Luria, A.R. (1980). Higher Cortical Functions in Man (Springer US).

M. Grattan, L., and Eslinger, P. (1989). Higher cognition and social behavior: Changes in cognitive flexibility and empathy after cerebral lesions. Neuropsychology *3*, 175–185.

MacKillop, J., Amlung, M.T., Few, L.R., Ray, L.A., Sweet, L.H., and Munafò, M.R. (2011). Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. Psychopharmacology (Berl.) *216*, 305–321.

MacNicol, B. (2017). The biology of addiction. Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth. *64*, 141–148.

Madden, G.J., Petry, N.M., Badger, G.J., and Bickel, W.K. (1997). Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: drug and monetary rewards. Exp. Clin. Psychopharmacol. *5*, 256–262.

Madsen, H.B., and Ahmed, S.H. (2015). Drug versus sweet reward: greater attraction to and preference for sweet versus drug cues. Addict. Biol. *20*, 433–444.

Maguire, D.R., Henson, C., and France, C.P. (2014). Effects of amphetamine on delay discounting in rats depend upon the manner in which delay is varied. Neuropharmacology *87*, 173–179.

Maisonneuve, I.M., and Kreek, M.J. (1994). Acute tolerance to the dopamine response induced by a binge pattern of cocaine administration in male rats: an in vivo microdialysis study. J. Pharmacol. Exp. Ther. *268*, 916–921.

Maisonneuve, I.M., Keller, R.W., and Glick, S.D. (1990). Similar effects of D-amphetamine and cocaine on extracellular dopamine levels in medial prefrontal cortex of rats. Brain Res. *535*, 221–226.

Mansouri, F.A., Tanaka, K., and Buckley, M.J. (2009). Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. Nat. Rev. Neurosci. *10*, 141–152.

Mantle, T.J., Tipton, K.F., and Garrett, N.J. (1976). Inhibition of monoamine oxidase by amphetamine and related compounds. Biochem. Pharmacol. *25*, 2073–2077.

Mazur, J.E., and Coe, D. (1987). Tests of transitivity in choices between fixed and variable reinforcer delays. J. Exp. Anal. Behav. *47*, 287–297.

McAlonan, K., and Brown, V.J. (2003). Orbital prefrontal cortex mediates reversal learning and not attentional set shifting in the rat. Behav. Brain Res. *146*, 97–103.

McClure, S.M., Laibson, D.I., Loewenstein, G., and Cohen, J.D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. Science *306*, 503–507.

McCracken, C.B., and Grace, A.A. (2013). Persistent cocaine-induced reversal learning deficits are associated with altered limbic cortico-striatal local field potential synchronization. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *33*, 17469–17482.

McEwen, B.S. (2000). Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol. Psychiatry *48*, 721–731.

McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol. Rev. *87*, 873–904.

Mead, N.L., Baumeister, R.F., Gino, F., Schweitzer, M.E., and Ariely, D. (2009). Too Tired to Tell the Truth: Self-Control Resource Depletion and Dishonesty. J. Exp. Soc. Psychol. *45*, 594–597.

Mendez, I.A., Simon, N.W., Hart, N., Mitchell, M.R., Nation, J.R., Wellman, P.J., and Setlow, B. (2010). Self-administered cocaine causes long-lasting increases in impulsive choice in a delay discounting task. Behav. Neurosci. *124*, 470–477.

Mian, M.K., Sheth, S.A., Patel, S.R., Spiliopoulos, K., Eskandar, E.N., and Williams, Z.M. (2014). Encoding of rules by neurons in the human dorsolateral prefrontal cortex. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *24*, 807–816.

Miller, E.K., and Cohen, J.D. (2001a). An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu. Rev. Neurosci. *24*, 167–202.

Miller, E.K., and Cohen, J.D. (2001b). An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu. Rev. Neurosci. *24*, 167–202.

Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. *298*, 211–226.

Mischel, W., Shoda, Y., and Rodriguez, M.I. (1989a). Delay of gratification in children. Science *244*, 933–938.

Mischel, W., Shoda, Y., and Rodriguez, M.I. (1989b). Delay of gratification in children. Science *244*, 933–938.

Mitchell, S.H. (1999). Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. Psychopharmacology (Berl.) *146*, 455–464.

Mitchell, M.R., Weiss, V.G., Ouimet, D.J., Fuchs, R.A., Morgan, D., and Setlow, B. (2014). Intake-dependent effects of cocaine self-administration on impulsive choice in a delay discounting task. Behav. Neurosci. *128*, 419–429.

Miyake, A., Emerson, M.J., and Friedman, N.P. (2000a). Assessment of executive functions in clinical settings: problems and recommendations. Semin. Speech Lang. *21*, 169–183.

Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., and Wager, T.D. (2000b). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. Cognit. Psychol. *41*, 49–100.

Mobini, S., Body, S., Ho, M.-Y., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., Deakin, J.F.W., and Anderson, I.M. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. Psychopharmacology (Berl.) *160*, 290–298.

Moeller, F.G., Dougherty, D.M., Barratt, E.S., Schmitz, J.M., Swann, A.C., and Grabowski, J. (2001). The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. J. Subst. Abuse Treat. *21*, 193–198.

Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., and Strafella, A.P. (2007). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. Brain J. Neurol. *130*, 233–244.

Monsell, S. (2003). Task switching. Trends Cogn. Sci. *7*, 134–140.

Montague, P.R., Hyman, S.E., and Cohen, J.D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. Nature *431*, 760–767.

Monterosso, J., Ehrman, R., Napier, K.L., O'Brien, C.P., and Childress, A.R. (2001). Three decision-making tasks in cocaine-dependent patients: do they measure the same construct? Addict. Abingdon Engl. *96*, 1825–1837.

Morris, N., and Jones, D.M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. Br. J. Psychol. *81*, 111–121.

Muraven, M. (2010a). Building Self-Control Strength: Practicing Self-Control Leads to Improved Self-Control Performance. J. Exp. Soc. Psychol. *46*, 465–468.

Muraven, M. (2010b). Practicing self-control lowers the risk of smoking lapse. Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav. *24*, 446–452.

Muraven, M. (2010c). Building Self-Control Strength: Practicing Self-Control Leads to Improved Self-Control Performance. J. Exp. Soc. Psychol. *46*, 465–468.

Muraven, M. (2010d). Practicing self-control lowers the risk of smoking lapse. Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav. *24*, 446–452.

Muraven, M., and Baumeister, R.F. (2000a). Self-regulation and depletion of limited resources: does self-control resemble a muscle? Psychol. Bull. *126*, 247–259.

Muraven, M., and Baumeister, R.F. (2000b). Self-regulation and depletion of limited resources: does self-control resemble a muscle? Psychol. Bull. *126*, 247–259.

Muraven, M., and Shmueli, D. (2006). The self-control costs of fighting the temptation to drink. Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav. *20*, 154–160.

Muraven, M., and Slessareva, E. (2003). Mechanisms of self-control failure: motivation and limited resources. Pers. Soc. Psychol. Bull. *29*, 894–906.

Muraven, M., Tice, D.M., and Baumeister, R.F. (1998). Self-control as limited resource: regulatory depletion patterns. J. Pers. Soc. Psychol. *74*, 774–789.

Muraven, M., Baumeister, R.F., and Tice, D.M. (1999). Longitudinal improvement of self-regulation through practice: building self-control strength through repeated exercise. J. Soc. Psychol. *139*, 446–457.

Muraven, M., Collins, R.L., and Nienhaus, K. (2002a). Self-control and alcohol restraint: an initial application of the self-control strength model. Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav. *16*, 113–120.

Muraven, M., Collins, R.L., and Nienhaus, K. (2002b). Self-control and alcohol restraint: an initial application of the self-control strength model. Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav. *16*, 113–120.

Muraven, M., Collins, R.L., Shiffman, S., and Paty, J.A. (2005). Daily fluctuations in self-control demands and alcohol intake. Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav. *19*, 140–147.

Muraven, M., Shmueli, D., and Burkley, E. (2006). Conserving self-control strength. J. Pers. Soc. Psychol. *91*, 524–537.

Namboodiri, V.M.K., Mihalas, S., Marton, T.M., and Hussain Shuler, M.G. (2014). A general theory of intertemporal decision-making and the perception of time. Front. Behav. Neurosci. *8*, 61.

Nathan DeWall, C., F. Baumeister, R., Stillman, T., and T. Gailliot, M. (2007). Violence restrained: EVects of self-regulation and its depletion on aggression. J. Exp. Soc. Psychol. *43*, 62–76.

Nicolas, C., Tauber, C., Lepelletier, F.-X., Chalon, S., Belujon, P., Galineau, L., and Solinas, M. (2017). Longitudinal Changes in Brain Metabolic Activity after Withdrawal from Escalation of Cocaine Self-Administration. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *42*, 1981–1990.

Nielen, M.M.A., Veltman, D.J., de Jong, R., Mulder, G., and den Boer, J.A. (2002). Decision making performance in obsessive compulsive disorder. J. Affect. Disord. *69*, 257–260.

Nigg, J.T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. Psychol. Bull. *126*, 220–246.

Nigg, J.T. (2017). Annual Research Review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology. J. Child Psychol. Psychiatry *58*, 361–383.

Nithianantharajah, J., and Hannan, A.J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. Nat. Rev. Neurosci. *7*, 697–709.

Noble, E.P. (2000). The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. Pharmacogenomics *1*, 309–333.

Norman, D., and Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior.

Oaten, M., and Cheng, K. (2006). Longitudinal gains in self-regulation from regular physical exercise. Br. J. Health Psychol. *11*, 717–733.

Odum, A.L. (2011a). Delay discounting: I'm a k, you're a k. J. Exp. Anal. Behav. *96*, 427–439.

Odum, A.L. (2011b). Delay discounting: trait variable? Behav. Processes *87*, 1–9.

Ohmura, Y., Takahashi, T., and Kitamura, N. (2005). Discounting delayed and probabilistic monetary gains and losses by smokers of cigarettes. Psychopharmacology (Berl.) *182*, 508–515.

Olds, J., and Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J. Comp. Physiol. Psychol. *47*, 419–427.

O'Malley, S., Adamse, M., Heaton, R.K., and Gawin, F.H. (1992). Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. Am. J. Drug Alcohol Abuse *18*, 131–144.

Ongür, D., and Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *10*, 206–219.

Otten, R., Cladder-Micus, M.B., Pouwels, J.L., Hennig, M., Schuurmans, A.A.T., and Hermans, R.C.J. (2014a). Facing temptation in the bar: counteracting the effects of self-control failure on young adults' ad libitum alcohol intake. Addict. Abingdon Engl. *109*, 746–753.

Otten, R., Cladder-Micus, M.B., Pouwels, J.L., Hennig, M., Schuurmans, A.A.T., and Hermans, R.C.J. (2014b). Facing temptation in the bar: counteracting the effects of self-control failure on young adults' ad libitum alcohol intake. Addict. Abingdon Engl. *109*, 746–753.

Oualian, C., and Gisquet-Verrier, P. (2010). The differential involvement of the prelimbic and infralimbic cortices in response conflict affects behavioral flexibility in rats trained in a new automated strategy-switching task. Learn. Mem. Cold Spring Harb. N *17*, 654–668.

Owen, L., Scholey, A.B., Finnegan, Y., Hu, H., and Sünram-Lea, S.I. (2012). The effect of glucose dose and fasting interval on cognitive function: a double-blind, placebo-controlled, six-way crossover study. Psychopharmacology (Berl.) *220*, 577–589.

Pais-Vieira, M., Lima, D., and Galhardo, V. (2007). Orbitofrontal cortex lesions disrupt risk assessment in a novel serial decision-making task for rats. Neuroscience *145*, 225–231.

Partilla, J.S., Dempsey, A.G., Nagpal, A.S., Blough, B.E., Baumann, M.H., and Rothman, R.B. (2006). Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter. J. Pharmacol. Exp. Ther. *319*, 237–246.

Pashler, H. (2000). Task switching and multitask performance. Monsell J Driv.

Pattij, T., and De Vries, T.J. (2013). The role of impulsivity in relapse vulnerability. Curr. Opin. Neurobiol. *23*, 700–705.

Pattij, T., and Vanderschuren, L.J.M.J. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. Trends Pharmacol. Sci. *29*, 192–199.

Pattij, T., Schetters, D., Janssen, M.C.W., Wiskerke, J., and Schoffelmeer, A.N.M. (2009). Acute effects of morphine on distinct forms of impulsive behavior in rats. Psychopharmacology (Berl.) *205*, 489–502.

Patton, J.H., Stanford, M.S., and Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J. Clin. Psychol. *51*, 768–774.

Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., and Gastó, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. *22*, 404–410.

Penner, M.R., and Mizumori, S.J.Y. (2012). Neural systems analysis of decision making during goal-directed navigation. Prog. Neurobiol. *96*, 96–135.

Perry, J.L., and Carroll, M.E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. Psychopharmacology (Berl.) *200*, 1–26.

Perry, J.L., Larson, E.B., German, J.P., Madden, G.J., and Carroll, M.E. (2005). Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. Psychopharmacology (Berl.) *178*, 193–201.

Perry, J.L., Nelson, S.E., Anderson, M.M., Morgan, A.D., and Carroll, M.E. (2007). Impulsivity (delay discounting) for food and cocaine in male and female rats selectively bred for high and low saccharin intake. Pharmacol. Biochem. Behav. *86*, 822–837.

Perry, J.L., Nelson, S.E., and Carroll, M.E. (2008a). Impulsive choice as a predictor of acquisition of IV cocaine self- administration and reinstatement of cocaine-seeking behavior in male and female rats. Exp. Clin. Psychopharmacol. *16*, 165–177.

Perry, J.L., Stairs, D.J., and Bardo, M.T. (2008b). Impulsive choice and environmental enrichment: effects of d-amphetamine and methylphenidate. Behav. Brain Res. *193*, 48–54.

Persson, J., Larsson, A., and Reuter-Lorenz, P.A. (2013). Imaging fatigue of interference control reveals the neural basis of executive resource depletion. J. Cogn. Neurosci. *25*, 338–351.

Petry, N.M. (2001). Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. Psychopharmacology (Berl.) *154*, 243–250.

Petry, N.M., Bickel, W.K., and Arnett, M. (1998). Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. Addict. Abingdon Engl. *93*, 729–738.

Piazza, P.V., and Moal, M.L. (1996). Pathophysiological Basis of Vulnerability to Drug Abuse: Role of an Interaction Between Stress, Glucocorticoids, and Dopaminergic Neurons. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. *36*, 359–378.

Picard, N., and Strick, P.L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *6*, 342–353.

Pine, A., Shiner, T., Seymour, B., and Dolan, R.J. (2010). Dopamine, time, and impulsivity in humans. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *30*, 8888–8896.

van der Plas, E.A.A., Crone, E.A., van den Wildenberg, W.P.M., Tranel, D., and Bechara, A. (2009). Executive control deficits in substance-dependent individuals: a comparison of alcohol, cocaine, and methamphetamine and of men and women. J. Clin. Exp. Neuropsychol. *31*, 706–719.

Posner, M.I., and Rothbart, M.K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. *353*, 1915–1927.

Postle, B.R., Brush, L.N., and Nick, A.M. (2004). Prefrontal cortex and the mediation of proactive interference in working memory. Cogn. Affect. Behav. Neurosci. *4*, 600–608.

Potenza, M.N., and de Wit, H. (2010). Control yourself: alcohol and impulsivity. Alcohol. Clin. Exp. Res. *34*, 1303–1305.

Poulos, C.X., Le, A.D., and Parker, J.L. (1995). Impulsivity predicts individual susceptibility to high levels of alcohol self-administration. Behav. Pharmacol. *6*, 810–814.

Quednow, B.B., Kühn, K.-U., Hoppe, C., Westheide, J., Maier, W., Daum, I., and Wagner, M. (2007). Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). Psychopharmacology (Berl.) *189*, 517–530.

Quinn, P.D., and Fromme, K. (2010). Self-regulation as a protective factor against risky drinking and sexual behavior. Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav. *24*, 376–385.

Rabinovici, G.D., Stephens, M.L., and Possin, K.L. (2015). Executive dysfunction. Contin. Minneap. Minn *21*, 646–659.

Rachlin, H., Raineri, A., and Cross, D. (1991a). Subjective probability and delay. J. Exp. Anal. Behav. *55*, 233–244.

Rachlin, H., Raineri, A., and Cross, D. (1991b). Subjective probability and delay. J. Exp. Anal. Behav. *55*, 233–244.

Ragozzino, M.E., Detrick, S., and Kesner, R.P. (1999). Involvement of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *19*, 4585–4594.

Ramsey, N.F., and Van Ree, J.M. (1993). Emotional but not physical stress enhances intravenous cocaine self-administration in drug-naive rats. Brain Res. *608*, 216–222.

Rangel, A., and Hare, T. (2010). Neural computations associated with goal-directed choice. Curr. Opin. Neurobiol. *20*, 262–270.

Rangel, A., Camerer, C., and Montague, P.R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. Nat. Rev. Neurosci. *9*, 545–556.

Reader, S.M., and Laland, K.N. (2002). Social intelligence, innovation, and enhanced brain size in primates. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *99*, 4436–4441.

Redish, A.D., Jensen, S., and Johnson, A. (2008). A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. Behav. Brain Sci. *31*, 415-437; discussion 437-487.

Reith, M.E., Li, M.Y., and Yan, Q.S. (1997). Extracellular dopamine, norepinephrine, and serotonin in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of freely moving rats during intracerebral dialysis following systemic administration of cocaine and other uptake blockers. Psychopharmacology (Berl.) *134*, 309–317.

Reynolds, B. (2006). A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling. Behav. Pharmacol. *17*, 651–667.

Reynolds, B., Richards, J.B., Horn, K., and Karraker, K. (2004). Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. Behav. Processes *65*, 35–42.

Rich, E.L., and Shapiro, M. (2009). Rat prefrontal cortical neurons selectively code strategy switches. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *29*, 7208–7219.

Richards, J.B., Mitchell, S.H., de Wit, H., and Seiden, L.S. (1997). Determination of discount functions in rats with an adjusting-amount procedure. J. Exp. Anal. Behav. *67*, 353–366.

Richards, J.B., Zhang, L., Mitchell, S.H., and de Wit, H. (1999). Delay or probability discounting in a model of impulsive behavior: effect of alcohol. J. Exp. Anal. Behav. *71*, 121–143.

Riggs, N.R., Greenberg, M.T., Kusché, C.A., and Pentz, M.A. (2006). The mediational role of neurocognition in the behavioral outcomes of a social-emotional prevention program in elementary school students: effects of the PATHS Curriculum. Prev. Sci. Off. J. Soc. Prev. Res. *7*, 91–102.

Roberts, D.C., Loh, E.A., and Vickers, G. (1989). Self-administration of cocaine on a progressive ratio schedule in rats: dose-response relationship and effect of haloperidol pretreatment. Psychopharmacology (Berl.) *97*, 535–538.

Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (2003a). Addiction. Annu. Rev. Psychol. *54*, 25–53.

Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (2003b). Addiction. Annu. Rev. Psychol. *54*, 25–53.

da Rocha, F.F., Alvarenga, N.B., Malloy-Diniz, L., and Corrêa, H. (2011). Decision-making impairment in obsessive-compulsive disorder as measured by the Iowa Gambling Task. Arq. Neuropsiquiatr. *69*, 642–647.

Roesch, M.R., Taylor, A.R., and Schoenbaum, G. (2006). Encoding of time-discounted rewards in orbitofrontal cortex is independent of value representation. Neuron *51*, 509–520.

Roesch, M.R., Takahashi, Y., Gugsa, N., Bissonette, G.B., and Schoenbaum, G. (2007). Previous cocaine exposure makes rats hypersensitive to both delay and reward magnitude. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *27*, 245–250.

Rolls, E.T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *10*, 284–294.

Rolls, E.T. (2013). A biased activation theory of the cognitive and attentional modulation of emotion. Front. Hum. Neurosci. *7*, 74.

Rosenzweig, M.R., and Bennett, E.L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. Behav. Brain Res. *78*, 57–65.

Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., Hebert, M., and Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. Brain Res. *153*, 563–576.

Rushworth, M.F.S., Walton, M.E., Kennerley, S.W., and Bannerman, D.M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. Trends Cogn. Sci. *8*, 410–417.

Rushworth, M.F.S., Mars, R.B., and Summerfield, C. (2009). General mechanisms for making decisions? Curr. Opin. Neurobiol. *19*, 75–83.

Rushworth, M.F.S., Noonan, M.P., Boorman, E.D., Walton, M.E., and Behrens, T.E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. Neuron *70*, 1054–1069.

Schiffer, W.K., Mirrione, M.M., and Dewey, S.L. (2007). Optimizing experimental protocols for quantitative behavioral imaging with 18F-FDG in rodents. J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. *48*, 277–287.

Schippers, M.C., Binnekade, R., Schoffelmeer, A.N.M., Pattij, T., and De Vries, T.J. (2012). Unidirectional relationship between heroin self-administration and impulsive decision-making in rats. Psychopharmacology (Berl.) *219*, 443–452.

Schoenbaum, G., Chiba, A.A., and Gallagher, M. (2000). Changes in functional connectivity in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during learning and reversal training. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *20*, 5179–5189.

Schoenbaum, G., Saddoris, M.P., Ramus, S.J., Shaham, Y., and Setlow, B. (2004). Cocaine-experienced rats exhibit learning deficits in a task sensitive to orbitofrontal cortex lesions. Eur. J. Neurosci. *19*, 1997–2002.

Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. Curr. Opin. Neurobiol. *7*, 191–197.

Schultz, W. (2011). Potential vulnerabilities of neuronal reward, risk, and decision mechanisms to addictive drugs. Neuron *69*, 603–617.

Schweimer, J., and Hauber, W. (2006). Dopamine D1 receptors in the anterior cingulate cortex regulate effort-based decision making. Learn. Mem. Cold Spring Harb. N *13*, 777–782.

Seamans, J.K., Gorelova, N., Durstewitz, D., and Yang, C.R. (2001). Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *21*, 3628–3638.

Shiels, K., Hawk, L.W., Reynolds, B., Mazzullo, R.J., Rhodes, J.D., Pelham, W.E., Waxmonsky, J.G., and Gangloff, B.P. (2009). Effects of methylphenidate on discounting of delayed rewards in attention deficit/hyperactivity disorder. Exp. Clin. Psychopharmacol. *17*, 291–301.

Shimada, S., Kitayama, S., Lin, C.L., Patel, A., Nanthakumar, E., Gregor, P., Kuhar, M., and Uhl, G. (1991). Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter complementary DNA. Science *254*, 576–578.

Shimp, K.G., Mitchell, M.R., Beas, B.S., Bizon, J.L., and Setlow, B. (2015). Affective and cognitive mechanisms of risky decision making. Neurobiol. Learn. Mem. *117*, 60–70.

Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse? Psychopharmacology (Berl.) *158*, 343–359.

Sjoerds, Z., van den Brink, W., Beekman, A.T.F., Penninx, B.W.J.H., and Veltman, D.J. (2014). Response inhibition in alcohol-dependent patients and patients with depression/anxiety: a functional magnetic resonance imaging study. Psychol. Med. *44*, 1713–1725.

Slezak, J.M., and Anderson, K.G. (2009). Effects of variable training, signaled and unsignaled delays, and d-amphetamine on delay-discounting functions. Behav. Pharmacol. *20*, 424–436.

Solanto, M.V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G.D., Wigal, T., Hechtman, L., Hinshaw, S., and Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. J. Abnorm. Child Psychol. *29*, 215–228.

Solinas, M., Chauvet, C., Thiriet, N., El Rawas, R., and Jaber, M. (2008). Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *105*, 17145–17150.

Solinas, M., Thiriet, N., Chauvet, C., and Jaber, M. (2010a). Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. Prog. Neurobiol. *92*, 572–592.

Solinas, M., Thiriet, N., Chauvet, C., and Jaber, M. (2010b). Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. Prog. Neurobiol. *92*, 572–592.

Spanagel, R., and Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. Trends Neurosci. *22*, 521–527.

Spear, L.P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neurosci. Biobehav. Rev. *24*, 417–463.

Spencer-Smith, M., and Klingberg, T. (2015). Benefits of a working memory training program for inattention in daily life: a systematic review and meta-analysis. PloS One *10*, e0119522.

Spronk, D.B., van Wel, J.H.P., Ramaekers, J.G., and Verkes, R.J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 1838–1859.

St Onge, J.R., and Floresco, S.B. (2009). Dopaminergic modulation of risk-based decision making. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *34*, 681–697.

Stairs, D.J., Klein, E.D., and Bardo, M.T. (2006). Effects of environmental enrichment on extinction and reinstatement of amphetamine self-administration and sucrose-maintained responding. Behav. Pharmacol. *17*, 597–604.

Stalnaker, T.A., Takahashi, Y., Roesch, M.R., and Schoenbaum, G. (2009). Neural substrates of cognitive inflexibility after chronic cocaine exposure. Neuropharmacology *56 Suppl 1*, 63–72.

Stanis, J.J., Burns, R.M., Sherrill, L.K., and Gulley, J.M. (2008). Disparate cocaine-induced locomotion as a predictor of choice behavior in rats trained in a delay-discounting task. Drug Alcohol Depend. *98*, 54–62.

Stavro, K., Pelletier, J., and Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. Addict. Biol. *18*, 203–213.

Sternberg, S. (1969). The discovery of processing stages: Extensions of Donders' method. Acta Psychol. (Amst.) *30*, 276–315.

Stevens, L., Verdejo-García, A., Goudriaan, A.E., Roeyers, H., Dom, G., and Vanderplasschen, W. (2014). Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes: a review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. J. Subst. Abuse Treat. *47*, 58–72.

Stout, J.C., Rodawalt, W.C., and Siemers, E.R. (2001). Risky decision making in Huntington's disease. J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS *7*, 92–101.

Sweitzer, M.M., Allen, P.A., and Kaut, K.P. (2008). Relation of individual differences in impulsivity to nonclinical emotional decision making. J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS *14*, 878–882.

Takahashi, Y.K., Batchelor, H.M., Liu, B., Khanna, A., Morales, M., and Schoenbaum, G. (2017). Dopamine Neurons Respond to Errors in the Prediction of Sensory Features of Expected Rewards. Neuron *95*, 1395–1405.e3.

Tanaka, S., Ogura, M., Nishibayashi, H., and Itakura, T. (2004). [Functional neuroanatomy for the deep brain stimulation]. No To Shinkei *56*, 821–826.

Tangney, J.P., Baumeister, R.F., and Boone, A.L. (2004). High self-control predicts good adjustment, less pathology, better grades, and interpersonal success. J. Pers. *72*, 271–324.

Taylor Tavares, J.V., Clark, L., Cannon, D.M., Erickson, K., Drevets, W.C., and Sahakian, B.J. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. Biol. Psychiatry *62*, 917–924.

Tebbich, S., Sterelny, K., and Teschke, I. (2010). The tale of the finch: adaptive radiation and behavioural flexibility. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. *365*, 1099–1109.

Teixeira-Gomes, A., Costa, V.M., Feio-Azevedo, R., Bastos, M. de L., Carvalho, F., and Capela, J.P. (2015). The neurotoxicity of amphetamines during the adolescent period. Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci. *41*, 44–62.

Tervo, D.G.R., Proskurin, M., Manakov, M., Kabra, M., Vollmer, A., Branson, K., and Karpova, A.Y. (2014). Behavioral variability through stochastic choice and its gating by anterior cingulate cortex. Cell *159*, 21–32.

Thaler, D., Chen, Y.C., Nixon, P.D., Stern, C.E., and Passingham, R.E. (1995). The functions of the medial premotor cortex. I. Simple learned movements. Exp. Brain Res. *102*, 445–460.

Tun, P.A., Miller-Martinez, D., Lachman, M.E., and Seeman, T. (2013). Social strain and executive function across the lifespan: the dark (and light) sides of social engagement. Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn. *20*, 320–338.

Uylings, H.B.M., Groenewegen, H.J., and Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? Behav. Brain Res. *146*, 3–17.

Vadillo, M.A., Gold, N., and Osman, M. (2016a). The Bitter Truth About Sugar and Willpower: The Limited Evidential Value of the Glucose Model of Ego Depletion. Psychol. Sci. *27*, 1207–1214.

Vadillo, M.A., Gold, N., and Osman, M. (2016b). The Bitter Truth About Sugar and Willpower: The Limited Evidential Value of the Glucose Model of Ego Depletion. Psychol. Sci. *27*, 1207–1214.

Van De Werd, H.J.J.M., Rajkowska, G., Evers, P., and Uylings, H.B.M. (2010). Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the mouse. Brain Struct. Funct. *214*, 339–353.

Verdejo-Garcia, A. (2016). Cognitive training for substance use disorders: Neuroscientific mechanisms. Neurosci. Biobehav. Rev. *68*, 270–281.

Verdejo-García, A., and Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. Neuropharmacology *56 Suppl 1*, 48–62.

Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Giménez, C.O., and Pérez-García, M. (2004). Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. Neuropsychol. Rev. *14*, 1–41.

Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E.C., and Pérez-García, M. (2006). Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS *12*, 405–415.

Verdejo-Garcia, A., Chong, T.T.-J., Stout, J.C., Yücel, M., and London, E.D. (2018). Stages of dysfunctional decision-making in addiction. Pharmacol. Biochem. Behav. *164*, 99–105.

Verdejo-García, A.J., Perales, J.C., and Pérez-García, M. (2007). Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. Addict. Behav. *32*, 950–966.

Vertes, R.P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. Synap. N. Y. N *51*, 32–58.

Vertes, R.P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. Neuroscience *142*, 1–20.

Vohs, K.D., and Baumeister, R.F. (2009). Addiction and free will. Addict. Res. Theory *17*, 231–235.

Vohs, K.D., and Heatherton, T.F. (2000). Self-regulatory failure: a resource-depletion approach. Psychol. Sci. *11*, 249–254.

Vohs, K.D., Baumeister, R.F., Schmeichel, B.J., Twenge, J.M., Nelson, N.M., and Tice, D.M. (2008). Making choices impairs subsequent self-control: a limited-resource account of decision making, self-regulation, and active initiative. J. Pers. Soc. Psychol. *94*, 883–898.

Volkow, N.D., and Fowler, J.S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *10*, 318–325.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Fischman, M.W., Foltin, R.W., Fowler, J.S., Abumrad, N.N., Vitkun, S., Logan, J., Gatley, S.J., Pappas, N., et al. (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. Nature *386*, 827–830.

Vonmoos, M., Hulka, L.M., Preller, K.H., Minder, F., Baumgartner, M.R., and Quednow, B.B. (2014). Cognitive impairment in cocaine users is drug-induced but partially reversible: evidence from a longitudinal study. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *39*, 2200–2210.

Vsevolozhskaya, O.A., and Anthony, J.C. (2016). Transitioning from First Drug Use to Dependence Onset: Illustration of a Multiparametric Approach for Comparative Epidemiology. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *41*, 869–876.

Vuchinich, R.E., and Simpson, C.A. (1998). Hyperbolic temporal discounting in social drinkers and problem drinkers. Exp. Clin. Psychopharmacol. *6*, 292–305.

Wallis, J.D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. Annu. Rev. Neurosci. *30*, 31–56.

Wallis, J.D., Dias, R., Robbins, T.W., and Roberts, A.C. (2001). Dissociable contributions of the orbitofrontal and lateral prefrontal cortex of the marmoset to performance on a detour reaching task. Eur. J. Neurosci. *13*, 1797–1808.

Walton, M.E., Bannerman, D.M., and Rushworth, M.F.S. (2002). The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *22*, 10996–11003.

Wang, W., Wildes, C.P., Pattarabanjird, T., Sanchez, M.I., Glober, G.F., Matthews, G.A., Tye, K.M., and Ting, A.Y. (2017). A light- and calcium-gated transcription factor for imaging and manipulating activated neurons. Nat. Biotechnol. *35*, 864–871.

Weber, B.J., and Huettel, S.A. (2008). The neural substrates of probabilistic and intertemporal decision making. Brain Res. *1234*, 104–115.

Whitlow, C.T., Liguori, A., Livengood, L.B., Hart, S.L., Mussat-Whitlow, B.J., Lamborn, C.M., Laurienti, P.J., and Porrino, L.J. (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. Drug Alcohol Depend. *76*, 107–111.

Wiers, R.W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E.S., and Lindenmeyer, J. (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. Psychol. Sci. *22*, 490–497.

Wilder, K.E., Weinberger, D.R., and Goldberg, T.E. (1998). Operant conditioning and the orbitofrontal cortex in schizophrenic patients: unexpected evidence for intact functioning. Schizophr. Res. *30*, 169–174.

Will, B., Galani, R., Kelche, C., and Rosenzweig, M.R. (2004). Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002). Prog. Neurobiol. *72*, 167–182.

Winstanley, C.A. (2011). The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. Br. J. Pharmacol. *164*, 1301–1321.

Winstanley, C.A., Dalley, J.W., Theobald, D.E.H., and Robbins, T.W. (2003). Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. Psychopharmacology (Berl.) *170*, 320–331.

Winstanley, C.A., Theobald, D.E.H., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2004). Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *24*, 4718–4722.

Winstanley, C.A., Theobald, D.E.H., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2005). Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *30*, 669–682.

Winstanley, C.A., Olausson, P., Taylor, J.R., and Jentsch, J.D. (2010a). Insight Into the Relationship Between Impulsivity and Substance Abuse From Studies Using Animal Models. Alcohol. Clin. Exp. Res. *34*, 1306–1318.

Winstanley, C.A., Olausson, P., Taylor, J.R., and Jentsch, J.D. (2010b). Insight into the relationship between impulsivity and substance abuse from studies using animal models. Alcohol. Clin. Exp. Res. *34*, 1306–1318.

de Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. Addict. Biol. *14*, 22–31.

de Wit, H., and Richards, J.B. (2004). Dual determinants of drug use in humans: reward and impulsivity. Neb. Symp. Motiv. Neb. Symp. Motiv. *50*, 19–55.

de Wit, H., Enggasser, J.L., and Richards, J.B. (2002). Acute administration of d-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *27*, 813–825.

Wittmann, M., Leland, D.S., and Paulus, M.P. (2007). Time and decision making: differential contribution of the posterior insular cortex and the striatum during a delay discounting task. Exp. Brain Res. *179*, 643–653.

Woicik, P.A., Urban, C., Alia-Klein, N., Henry, A., Maloney, T., Telang, F., Wang, G.-J., Volkow, N.D., and Goldstein, R.Z. (2011). A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin Card Sorting Test. Neuropsychologia *49*, 1660–1669.

Wylie, G., and Allport, A. (2000). Task switching and the measurement of "switch costs." Psychol. Res. *63*, 212–233.

Zeeb, F.D., Floresco, S.B., and Winstanley, C.A. (2010). Contributions of the orbitofrontal cortex to impulsive choice: interactions with basal levels of impulsivity, dopamine signalling, and reward-related cues. Psychopharmacology (Berl.) *211*, 87–98.

Zinke, K., Einert, M., Pfennig, L., and Kliegel, M. (2012). Plasticity of Executive Control through Task Switching Training in Adolescents. Front. Hum. Neurosci. *6*, 41.

Chapter 1 - Cocaine: Usage, Misuse, and Addiction Processes. An Overview [PDF] - Online free publishing.

Does the Brain Consume Additional Glucose during Self-Control Tasks? - Robert Kurzban, 2010.

RESUME

L'addiction aux drogues est une pathologie psychiatrique chronique qui se caractérise par une prise et une recherche compulsive de drogue malgré des conséquences négatives. Ces dernières années il a été établi que les processus cognitifs (impulsivité, flexibilité comportementale, mémoire de travail, …) jouent un rôle majeur dans cette pathologie. En effet, d'un côté la présence de déficits cognitifs semble être un facteur favorisant le développement et la mise en place de l'addiction, et de l'autre la consommation répétée de drogue induirait des déficits cognitifs. L'objectif de ce travail de thèse a consisté en l'étude des interactions bidirectionnelles existantes entre l'addiction et les processus cognitifs. Dans la première partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à la mise en place d'une nouvelle procédure d'étude de l'impulsivité de choix chez le rat permettant d'améliorer les procédures de *Delay Discounting* déjà existantes. Notre procédure peut représenter un nouvel outil permettant de faciliter la compréhension des processus neurobiologiques sous-jacents à la prise de décision et les conséquences de la prise de drogue sur celle-ci. La seconde partie de ce travail a consisté en l'étude des effets d'un exercice cognitif sur le comportement d'auto-administration de cocaïne chez le rat. De façon surprenante, nous avons mis en évidence que la pratique d'un effort cognitif avant une session d'auto-administration de cocaïne augmente la consommation de drogue. Ainsi, il semblerait que chez le rat comme chez l'Homme, l'effort cognitif peut induire l'apparition d'une « fatigue mentale » ayant des effets néfastes sur l'addiction.

Mots clés : addiction, cocaïne, cognition, prise de décision, impulsivité de choix, effort cognitif, fatigue mentale, ego depletion

ABSTRACT

Drug addiction is a chronic psychiatric disorder characterized by compulsive drug seeking and drug taking in spite of negative consequences. In the last years, it has been clearly shown that cognitive processes (impulsivity, behavioral flexibility, working memory, etc.) play a major role in this disorder. In fact, on the one hand, cognitive deficits appear to be risk factors for the development and maintenance of addiction and, on the other hand, repeated drug taking induces cognitive deficits. The objective of this thesis has been to investigate the bidirectional interactions between addiction and cognitive processes. In the first part of this work, we have been worked at developing a new procedure to study choice impulsivity in rats allowing improving existing *Delay Discounting* procedures. Our procedure could represent a new tool to gain insights into neurobiological processes underlying decision-making and the consequences of drugs on it. The second part of my thesis has consisted in investigating the effects of cognitive exercise on cocaine self-administration in rats. Surprisingly, we found that making a cognitive effort before a cocaine self-administration session increases drug consumption. Therefore, it appears that similarly to what described in humans, in rats, cognitive effort could induce a sort of "mental fatigue" that has negative effects on addiction.

Key words : addiction, cocaine, cognition, decision making, choice impulsivity, cognitive effort, mental fatigue, ego depletion