

UNIVERSITE DE LILLE 2, DROIT ET SANTE

**THESE**

**Troubles du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson,  
étude électro-encéphalographique de l'intégration de la récompense  
et modifications de la connectivité fonctionnelle cérébrale de repos  
en imagerie par résonance magnétique.**

**Pour obtenir le grade de**

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2**

**Discipline : Physiologie, physiopathologie, biologie systémique médicale**

**Spécialité : Neurosciences**

**Présentée publiquement et soutenue**

**Par**

**Nicolas Carrière**

**Le 11 décembre 2015**

**JURY**

**M. le Docteur Mathias PESSIGLIONE  
M. le Professeur Stéphane THOBOIS  
Mme le Professeur Kathy DUJARDIN  
Mme le Docteur Christine DELMAIRE  
M. le Professeur Franck DURIF  
M. le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Rapporteur  
Rapporteur  
Directeur  
Examineur  
Examineur  
Examineur**



Thèse réalisée au sein de l'unité de recherche INSERM U1171 « Troubles cognitifs  
dégénératifs et vasculaires »

## *Remerciements*

*Je tiens à remercier les membres du jury :*

Monsieur le Docteur Mathias Pessiglione

*Je suis très honoré et reconnaissant que vous ayez accepté de participer à cette thèse en tant que rapporteur. L'éclairage que vous pourrez apporter à ce travail me sera riche d'enseignement.*

Monsieur le Professeur Stéphane Thobois

*Vous avez accepté le rôle de rapporteur pour cette thèse. Je vous en remercie et suis très honoré. Vos remarques et commentaires seront précieux.*

Madame le Professeur Kathy Dujardin

*Je vous remercie de m'avoir encadré et soutenu tout au long de ce travail. Votre disponibilité et votre rigueur m'ont permis de continuer à avancer malgré les difficultés rencontrées.*

Madame le Docteur Christine Delmaire

*Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir pu m'intéresser, dès ma thèse de médecine, au traitement des données d'IRM.*

Monsieur le Professeur Franck Durif

*Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger mon travail et je vous en remercie. Votre expertise, vos commentaires et remarques seront d'une grande valeur.*

Monsieur le Professeur Luc Defebvre

*Je vous remercie d'être présent pour juger ce travail et de m'avoir accueilli au sein de votre équipe. Votre enseignement depuis le début de l'internat, qui se poursuit au quotidien est d'une très grande richesse.*

*Je souhaite aussi remercier :*

Marie Delliaux et Anne-Sophie Carette qui ont participé aux évaluations des patients

Renaud Lopes pour son aide en IRM, qui a été essentielle, Julien Dumont, Pierre Besson

Pour leurs aide et avis éclairés, Céline Tard, Arnaud Delval, Jean-Louis Bourriez, Benham Molae, Ernesto Palmero Soler, Agnès Annic, Perrine Bocquillon, le Professeur Philippe Derambure

Mes collègues, Eugénie Mutez, Alexandre Kreisler, Lucie Hopes, Clémence Simonin, Guillaume Grolez, Caroline Moreau, David Devos, le Professeur Alain Destée et l'ensemble de la clinique neurologique

Elise Deveaux pour sa relecture attentive

Les patients et témoins qui ont accepté de participer à ce protocole. Aucun résultat n'aurait bien sûr été obtenu sans eux !

A Eve et Noémie,



## Résumé

Contexte : Au cours de la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques sont associés à la survenue de troubles du contrôle des impulsions (TCI). Leur physiopathologie est supposée liée à une dérégulation du circuit dopaminergique méso-limbique, impliqué dans l'intégration des conséquences d'une action afin d'adapter les comportements ultérieurs. Les agonistes dopaminergiques, par la stimulation tonique qu'ils entraînent, conduiraient à une surestimation des conséquences positives des actions antérieures et la poursuite de comportements aux conséquences néfastes.

Méthode : Nous avons exploré (i) la connectivité fonctionnelle striato-corticale en IRM fonctionnelle de repos, (ii) des marqueurs électro-encéphalographiques (EEG) d'intégration du feedback au cours d'une tâche de pari : feedback-related negativity (FRN), feedback-related positivity (FRP) et oscillations dans la bande de fréquence thêta (4-7 Hz) chez 20 patients parkinsoniens avec TCI actif, 19 patients parkinsoniens sans TCI et 19 contrôles sains.

*IRM fonctionnelle* : Le striatum ventral, le noyau caudé dorsal, le putamen antérieur et postérieur étaient segmentés semi-automatiquement. Pour chaque région d'intérêt, une analyse de connectivité fonctionnelle était réalisée sur les données d'IRM fonctionnelle projetées sur la surface corticale.

*Approche neurophysiologique* : les sujets réalisaient une tâche composée de paris répétés, couplée à un enregistrement EEG. Le signal EEG était moyenné pour chaque condition et pour chaque sujet. L'amplitude de la FRP était mesurée en Cz et l'amplitude de la FRN en Fz sur la courbe de différence entre les potentiels évoqués par les pertes et les potentiels évoqués par les gains. Les spectres de puissance ont été calculés en utilisant une transformation en ondelettes sinusoïdales de Morlet et moyennés par condition. La puissance maximale du signal, dans la bande de fréquence thêta, entre 200 et 500 millisecondes après l'affichage du feedback était mesurée.

## Résultats :

*Analyse de la connectivité striato-corticale :* Chez les patients parkinsoniens, l'existence d'un TCI était associée à une déconnexion fonctionnelle entre le putamen antérieur gauche et les gyrus cingulaire antérieur et temporal inférieur gauche. Il existait chez ces patients une tendance à une déconnexion fonctionnelle entre (i) le putamen antérieur gauche et le gyrus frontal inférieur, (ii) le putamen postérieur et les gyrus temporal inférieur, frontal supérieur, cingulaire postérieur et frontal médial à gauche, ainsi que les gyrus frontal médial, cingulaire et frontal moyen à droite, (iii), le noyau caudé dorsal et le gyrus rectus, le gyrus frontal moyen et le gyrus temporal inférieur à gauche.

*Potentiels évoqués :* Chez les patients parkinsoniens sans TCI et chez les contrôles, mais pas chez les patients parkinsoniens avec TCI, la FRP était plus ample après les gains qu'après les pertes suite à un choix peu risqué.

*Analyse temps-fréquence :* En Cz, les gains étaient associés à une augmentation plus importante de la puissance thêta que les pertes chez les patients parkinsoniens sans TCI et chez les contrôles, mais pas chez les patients parkinsoniens avec TCI. Il existait une augmentation de la puissance thêta après un résultat ample inattendu (boost), en Fz chez les contrôles et en FCz chez les parkinsoniens avec TCI, mais pas chez les patients parkinsoniens sans TCI.

Conclusions : Il existe chez les patients parkinsoniens ayant un TCI une altération de marqueurs EEG d'intégration de la récompense compatible avec une moins bonne discrimination des gains et des pertes et une plus grande sensibilité aux résultats amples, inattendus (boost), supposés entraîner une activation importante des voies dopaminergiques méso-limbiques. Il semble donc bien exister, chez les patients ayant un TCI une dysfonction des mécanismes d'intégration du feedback. Cette dysfonction s'associe, au repos, à une altération de la connectivité striato-corticale qui va au-delà du seul système limbique.



## Title:

Impulse control disorders in Parkinson's disease: electro-encephalographic study of reward processing and modifications of resting-state cerebral functional connectivity using magnetic resonance imaging.

## Abstract:

Background: In Parkinson's disease, dopamine agonists are associated with an increased risk of impulse control disorders (ICD). Their occurrence is supposed to be related with a deregulation of the dopaminergic meso-limbic pathway, involved in the processing of the consequences of previous action to adapt future behaviors. Dopamine agonists, through a tonic stimulation of the dopamine receptors would lead to an overestimation of the positive consequences of actions, and therefore, continuation of a harmful behavior.

Method: We investigated (i) the resting-state striato-cortical functional connectivity using functional MRI, and (ii) electro-encephalographic (EEG) markers of feedback processing during a gambling task : the feedback related negativity (FRN), the feedback related positivity, (FRP), and the theta band oscillations (4-7 Hz) in 20 Parkinson's disease patients with an active ICD, 19 Parkinson's disease patients without ICD, and 19 healthy subjects.

*Functional MRI:* The ventral striatum, dorsal caudate, and anterior and posterior putamen were semi-automatically segmented. For each region of interest, a seed-based connectivity analysis was performed on preprocessed fMRI data mapped on the ipsilateral cortical surface.

*Neurophysiological approach:* The subjects underwent an EEG while performing a gambling task. The EEG was averaged for each condition and each subject. The FRP amplitude was measured in Cz, and the FRN amplitude was measured in Fz on the difference wave between the potential evoked by losses and by gains. The power spectra were computed by using a sinusoidal Morlet wavelet transform and averaged by condition. The maximum power in the theta frequency band was computed for each participant and each condition

## Results:

*Cortico-striatal connectivity analysis:* The presence of an ICD in patients with PD was associated with functional disconnection between the left anterior putamen and both the left inferior temporal and anterior cingulate gyrus. ICD patients also displayed a trend toward a functional disconnection between (i) the left anterior putamen and the inferior frontal gyrus, (ii) the posterior putamen and the inferior temporal gyrus, superior frontal gyrus, posterior cingulate, and medial frontal gyrus on the left, as well as the medial frontal gyrus, middle frontal gyrus, and cingulate gyrus on the right, (iii) the dorsal caudate and the gyrus rectus and orbitofrontal cortex, and the middle frontal and inferior temporal gyrus on the left.

*Evoked potentials:* In Parkinson's disease patients without ICD and healthy controls, the FRP was greater after gains than after losses following a non-risky choice. There was no difference in FRP amplitude after losses and gains in Parkinson's disease patients with ICD.

*Time-frequency analysis:* At Cz, positive outcomes (gains) were associated with greater theta power than negative outcomes (losses) in Parkinson's disease patients without ICD and in healthy controls, but not in Parkinson's disease patients with ICD. There was an increase in theta power after unexpectedly high outcomes, at Fz in healthy controls and in FCz in Parkinson's disease patients with ICD, whereas theta power was not modulated by the magnitude of the outcome in PD patients without ICDs.

Conclusions: Parkinson's disease patients with ICD have an alteration in EEG markers of reward in line with an altered discrimination of gains and losses and a greater sensitivity to unexpectedly high outcomes, supposed to lead to a significant activation in the dopaminergic meso-limbic pathways. These findings are in line with a dysfunction in reward processing in ICD in Parkinson's disease. This dysfunction is associated, at rest, with an alteration in striato-cortical connectivity that goes beyond a pure dopaminergic meso-limbic dysfunction.

# Table des matières

1 - Introduction.....	8
1.1 - Les troubles du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson .....	10
A - Manifestations cliniques .....	10
B - Epidémiologie .....	11
C - Prise en charge .....	13
1.2 - Physiopathologie des troubles du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson .....	15
A - Le système dopaminergique méso-limbique .....	15
B - Moyens d'étude de l'intégration de la récompense .....	17
C - Effets de l'administration d'agonistes dopaminergiques sur l'intégration de la récompense.....	18
D - Impulsivité, prise de risque, agonistes dopaminergiques et TCI.....	19
E - Modifications fonctionnelles au cours des TCI de la MP .....	21
F – Facteurs prédisposant à la survenue d'un TCI .....	26
1.3 - Moyen d'étude de l'intégration de la récompense : Approche neurophysiologique ....	28
A - Activité évoquée par l'affichage d'un <i>feedback</i> .....	31
B - Modification des rythmes corticaux liés à l'affichage d'un <i>feedback</i> .....	46
1.4 - Etude de l'activité cérébrale au repos : intérêt de l'IRM fonctionnelle de repos .....	51
A - Principe .....	52
B - Les méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle de repos .....	53
C - Intérêt de l'analyse surfacique .....	55
D - L'IRM fonctionnelle de repos dans la maladie de Parkinson .....	55
2 - Objectifs et hypothèses.....	60
3 - Méthode.....	61
3.1 - Population.....	61
A - Groupe TCI.....	61
B - Groupe sans TCI .....	61
C - Groupe contrôle.....	61
3.2 - Procédure .....	62
A - Evaluation clinique.....	62
4 - Première partie – Analyse de la connectivité fonctionnelle de repos .....	64
4.1 - Introduction .....	65
4.2 – Expérimentation.....	66
4.4 - Conclusion.....	66
5 - Deuxième partie – Approche neurophysiologique – potentiels évoqués.....	67

5.1 - Introduction .....	68
5.2 - Méthode.....	69
A - Sujets .....	69
B - Acquisition de l'EEG .....	69
C - Tâche.....	69
D - Analyse des données .....	71
E - Analyse statistique.....	72
5.4 - Résultats.....	73
A - Données cliniques et démographiques .....	73
B - Données comportementales .....	75
C - Potentiels évoqués .....	77
5.5 - Discussion .....	86
A - La FRP .....	87
B - La FRN.....	88
C - Résultats cliniques et comportementaux.....	90
D - Limites de l'étude .....	92
5.6 - Conclusions .....	93
6 – Troisième partie - Approche neurophysiologique - Analyse temps-fréquence.....	94
6.1 - Introduction .....	95
6.2 – Expérimentation.....	96
6.3 - Conclusion.....	96
7 - Discussion générale.....	97
7.1 – Connectivité striato-corticale au repos .....	97
7.2 – Marqueurs neurophysiologiques d'intégration de la récompense.....	101
7.3 – Limites de l'étude.....	105
7.4 - Perspectives .....	110
8 – Conclusions .....	111
9 - Bibliographie.....	112
Annexe 1.....	135
Données supplémentaires.....	144
Annexe 2.....	146

# 1 - Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième pathologie neuro-dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, avec une prévalence estimée récemment en France entre 0,3 et 0,4% de la population totale. L'incidence augmente avec l'âge et il existe une légère prédominance masculine<sup>1</sup>. L'âge médian de début de la maladie est de 60 ans. Les symptômes cardinaux associent une akinésie ou bradykinésie, une rigidité plastique, un tremblement de repos et des troubles posturaux<sup>2-4</sup>. Cette symptomatologie motrice est principalement en rapport avec la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée, qui entraîne une dénervation dopaminergique striatale et un dysfonctionnement des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales<sup>3</sup>. Au niveau anatomopathologique, cette dégénérescence des neurones dopaminergiques s'associe à la présence d'inclusions intracytoplasmiques éosinophiles composées entre autre d' $\alpha$ -synucléine, les corps de Lewy. Ces lésions sont aussi mises en évidence dans la maladie à corps de Lewy et dans l'atrophie multi-systématisée et on regroupe ces différentes pathologies sous le terme de synucléinopathies<sup>5</sup>.

L'étiologie reste incomplètement connue. Elle semble en partie déterminée par des facteurs génétiques. Plusieurs gènes ont en effet été identifiés comme responsables de formes familiales de MP, de transmission autosomique dominante (LRRK2,  $\alpha$ -synucléine, UCH-L1) ou récessive (Parkin, Pink-1, DJ-1)<sup>6-8</sup>. La mutation LRRK2 est également parfois retrouvée dans des cas sporadiques de la maladie. D'autres arguments plaident pour une implication de facteurs environnementaux dans la genèse de la maladie. Une exposition à certaines toxines (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine [MPTP]<sup>9</sup>, cyanide<sup>10</sup>, disulfure de carbone<sup>11</sup>, toluène<sup>12</sup>) peut notamment être responsable d'un tableau clinique proche de la MP. Il semble actuellement que la MP, en dehors de formes génétiques rares suivant une transmission mendélienne, soit le plus souvent secondaire à l'association d'une susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux. L'hypothèse d'un mécanisme de type « prion » permet d'intégrer l'existence de formes génétiques ainsi que toxiques. De l' $\alpha$ -synucléine mal conformée s'accumulerait au sein des neurones exerçant une toxicité directe sur la cellule

avant d'être captée par d'autres neurones, les lésions pathologiques se propageant dès lors de proche en proche<sup>13,14</sup>. Cette hypothèse permet de rejoindre les constatations de Braak<sup>15</sup> qui a mis en évidence la présence de lésions anatomopathologiques typiques d'une MP (corps de Lewy positifs pour l' $\alpha$ -synucléine) s'étendant selon une progression stéréotypée au niveau du système nerveux central en fonction de la sévérité et de la durée d'évolution de la maladie.

Le traitement est symptomatique et repose en premier lieu sur des traitements visant à pallier le déficit dopaminergique. Les principales molécules utilisées comprennent la lévodopa et les agonistes dopaminergiques. Chez les sujets jeunes, les agonistes dopaminergiques sont souvent utilisés initialement malgré leur moins bonne tolérance car ils permettent à long terme de retarder l'apparition des complications motrices (fluctuations et dyskinésies)<sup>16</sup>. Chez les patients fluctuants non équilibrés par les traitements par voie orale, des techniques « de stimulation dopaminergique continue » peuvent être proposées, telles la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques ou du globus pallidus interne, et les pompes de perfusion sous-cutanée d'apomorphine ou d'infusion intra-jéjunale de lévodopa<sup>17</sup>.

La MP ne se limite pas à ces symptômes moteurs et s'accompagne aussi de symptômes neurovégétatifs, sensitifs, cognitifs ou psychoaffectifs. Ces troubles, regroupés sous le terme de troubles non-moteurs ont un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients, et leur prise en charge est essentielle à tous les stades de la maladie<sup>18</sup>. Parmi les troubles psychoaffectifs a été identifiée la survenue d'addictions comportementales (jeu pathologique, achats impulsifs, compulsions alimentaires, hypersexualité, conduites à risque, hyperactivité), regroupées sous le terme de « troubles du contrôle des impulsions » (TCI)<sup>19</sup>. Ces troubles s'associent parfois à une addiction au traitement dopaminergique proche des addictions aux substances psychotropes et on parle alors de « syndrome de dysrégulation dopaminergique »<sup>20</sup>. Le *punding*, caractérisé par la répétition stéréotypée de tâches sans but et décrit initialement chez des patients ayant présenté une addiction aux amphétamines, survient parfois au cours de la MP<sup>21</sup> et est rapproché des TCI par certains auteurs.

## 1.1 - Les troubles du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson

### A - Manifestations cliniques

Dans la MP, les TCI regroupent différentes manifestations qui peuvent survenir isolément ou en association. Le jeu pathologique est probablement la mieux connue et une des premières identifiée<sup>22,23</sup>. Comme dans la population générale, il est caractérisé par une préoccupation excessive pour le jeu (remémoration d'épisodes passés, ou prévision de tentatives prochaines), une augmentation progressive des sommes d'argent mises en jeu, les patients ayant souvent tendance à jouer à nouveau après une perte afin de la compenser. Le caractère addictif du comportement est souligné par l'existence d'efforts répétés, infructueux, de contrôler le comportement ; efforts qui peuvent entraîner une agitation ou une irritabilité. Le jeu sert parfois à soulager une humeur dysphorique, un sentiment de culpabilité. La dissimulation du comportement ou du moins de son ampleur vis-à-vis de l'entourage ou du médecin n'est pas exceptionnelle et certains patients peuvent commettre des actes illégaux (vols, falsifications, fraudes) pour continuer à jouer<sup>24</sup>. Le jeu pathologique au cours de la MP a été rapporté avec de nombreux jeux différents. Ainsi, dans une revue de la littérature réalisée en 2007 et regroupant 177 patients, le jeu pathologique concernait l'utilisation de machines à sous (33,3% des cas), la fréquentation du casino (21,3%), la loterie ou le jeu de grattage (16%), les paris sur internet (20%), les courses de chevaux (13,3%), de « Bingo » (5,3%), la télévision interactive (2,7%) ou les cotations en bourse (1,3%)<sup>25</sup>. La survenue d'un comportement sexuel compulsif (ou « hypersexualité ») est rapportée de longue date au cours de la MP<sup>26,27</sup> mais n'a été rapprochée du TCI que secondairement<sup>28</sup>. Elle est caractérisée par une augmentation du désir sexuel et une modification significative du comportement sexuel par rapport aux habitudes antérieures et à ce qui est généralement considéré comme habituel dans une population donnée. Là encore, les manifestations sont variables (préoccupations sexuelles inadaptées, demandes inappropriées ou excessives vis-à-vis du conjoint ou d'autres personnes, masturbation compulsive, intérêt soutenu pour la pornographie, paraphilies)<sup>29</sup> et

peuvent conduire à des actes criminels. Les autres comportements classiquement intégrés aux TCI comprennent les achats pathologiques et les compulsions alimentaires. Des achats répétés, inadaptés, ressentis par le patient comme irrésistibles, intrusifs, dénués de sens ou excessifs sont ainsi rapportés. Leur caractère pathologique est confirmé par l'existence d'un retentissement fonctionnel, qu'il soit financier ou psychologique<sup>30</sup>. Les compulsions alimentaires sont quant à elles caractérisées par une perte de contrôle sur l'alimentation conduisant à des épisodes répétés au cours desquels les patients mangent une quantité importante de nourriture, rapidement, malgré l'absence de faim et une possible sensation d'inconfort liée aux quantités ingérées. Le patient peut préférer manger seul ou en cachette en raison d'une gêne liée aux regards extérieurs et il peut s'y associer un sentiment de culpabilité<sup>24</sup>. D'autres comportements ont été rapprochés de ces manifestations, mais en l'absence de critères diagnostiques définis, leur fréquence est inconnue. Il s'agit principalement de la kleptomanie, de conduites à risques (conduite automobile à grande vitesse, pratique de sports « extrêmes », etc...), d'un surinvestissement des hobbies, d'une créativité « excessive », d'addiction à internet.

## B - Epidémiologie

Dans une large étude transversale multicentrique (DOMINION) regroupant 3090 patients parkinsoniens répartis dans 46 centres en Amérique du Nord, la prévalence des principaux TCI (regroupant jeu pathologique, hypersexualité, compulsions alimentaires et achats pathologiques) était globalement de 13,6%<sup>31</sup>. Les patients traités par agonistes dopaminergiques avaient un risque près de trois fois plus important que les autres patients d'avoir un TCI (odds ratio 2,72 [2,08-3,54]), soit une prévalence, dans la population des patients traités par agoniste dopaminergique de 17,1% (contre 6,9% chez les patients sous lévodopa uniquement). Dans cette étude, la prévalence du jeu pathologique, de l'hypersexualité, des achats pathologiques et des compulsions alimentaires était respectivement de 5,0%, 3,5%, 5,7% et 4,3% pour l'ensemble de la population, mais la prévalence était différente selon le genre des sujets ; l'hypersexualité étant plus fréquente



chez les hommes et les achats pathologiques chez les femmes. Parmi les patients ayant un TCI, 28,7% souffraient de l'association de plusieurs troubles. La prévalence des TCI chez les patients traités par pramipexole et ropinirole (les deux agonistes dopaminergiques actuellement les plus prescrits) n'était pas significativement différente. En dehors du traitement par agoniste dopaminergique, les principaux facteurs associés à la survenue d'un TCI étaient un âge inférieur à 65 ans, un tabagisme actif, des antécédents familiaux de jeu pathologique et le fait de vivre aux Etats-Unis (par rapport au Canada), ce qui suggère l'implication de facteurs socio-culturels. La prévalence des TCI au cours de la MP a été ainsi estimée à 7% parmi 213 patients en Chine<sup>32</sup>, 8,1% parmi 805 patients en Italie<sup>33</sup>, 11,8% parmi 297 patients<sup>34</sup> et 10,1% parmi 1167 patients<sup>35</sup> en Corée, 12,9% parmi 121 patients au Japon<sup>36</sup>, 14,9% parmi 490 patients au Danemark<sup>37</sup>, 18,4% parmi 152 patients au Brésil<sup>38</sup>, 34,8% parmi 575 patients en Finlande<sup>39</sup>. Ces résultats sont cependant difficiles à comparer car les critères diagnostiques et les modes d'évaluation diffèrent entre les études. Par ailleurs, la proportion de patients traités par agoniste dopaminergique est aussi variable selon les études. En France, la prévalence des TCI a été estimée à 25% dans une cohorte de 203 patients (avec une prévalence respective de l'hypersexualité de 10%, des achats pathologiques de 6%, du jeu pathologique de 3% et des compulsions alimentaires de 14%)<sup>40</sup>. Une autre étude recherchant de manière systématique un jeu pathologique ou une hypersexualité chez 115 patients parkinsoniens a cependant retrouvé une prévalence moindre de 12,2% de jeu « à risque », 0,9% de jeu pathologique et 1,7% d'hypersexualité, soit une prévalence non différente d'une population contrôle sans pathologie neurologique<sup>41</sup>.

L'incidence des TCI chez les patients traités par agoniste dopaminergique a pu être étudiée chez 46 patients traités par agoniste dopaminergique et suivis de façon prospective pendant 4 ans<sup>42</sup>. Dix-huit patients (39,1%) ont développé un TCI au cours du suivi, soit une incidence de près de un pour 100 personnes-mois. La durée entre le début du traitement par agoniste dopaminergique et le début du TCI était très variable, allant dans cette étude de trois à 114

mois. Les TCI sont par contre rares au début de la maladie de Parkinson chez des patients n'ayant jamais été traités<sup>43</sup>.

Les facteurs de risque identifiés sont un traitement par agoniste dopaminergique, un traitement avec des doses élevées de lévodopa, un traitement par amantadine, un âge jeune, le sexe masculin, un début précoce de la MP, un tabagisme, une consommation de caféine, des antécédents familiaux d'alcoolisme ou de jeu pathologique, des traits de personnalité impulsifs ou d'intérêt pour la nouveauté, une alexithymie<sup>31,38,42,44-46</sup>.

### C - Prise en charge

Il existe peu d'études publiées portant sur la prise en charge des TCI. Au vu de l'association entre leur survenue et le traitement par agoniste dopaminergique, on propose le plus souvent de diminuer la dose d'agoniste, voire d'arrêter le traitement<sup>47</sup>, ce qui permet le plus souvent de faire céder le TCI<sup>48-50</sup>. Cette réduction de dose peut avoir pour conséquence une aggravation des symptômes moteurs, nécessitant d'introduire ou majorer la dose de lévodopa, mais aussi entraîner un syndrome de sevrage<sup>51</sup> proche des syndromes de sevrage aux drogues psychoactives avec l'apparition d'attaques de paniques, d'une anxiété, d'une agoraphobie, de symptômes dépressifs et dysphoriques, une fatigue, des douleurs, une hypersudation, une hypotension orthostatique et une recherche compulsive du traitement (*craving*). Ce syndrome de sevrage surviendrait chez 15 à 33% des patients chez qui la dose d'agoniste dopaminergique est diminuée<sup>42,51-53</sup>, et limite parfois les possibilités d'interrompre le traitement. Il a été suggéré que la rotigotine, un agoniste dopaminergique administré par voie transdermique pourrait entraîner moins de TCI que les agonistes dopaminergiques par voie orale : dans une population de 233 patients sous agonistes dopaminergiques, la prévalence des TCI chez les patients traités par agoniste dopaminergique par voie orale était significativement supérieure à celle des patients traités par rotigotine (42% versus 19%)<sup>54</sup>. On notera cependant que le groupe des patients sous rotigotine n'incluait que 36 patients et que le taux de TCI dans ce groupe était proche de ce qui est observé dans de plus larges cohortes.

L'intérêt du passage d'une forme orale d'agoniste à une forme transcutanée lors de la survenue d'un TCI reste actuellement à évaluer.

Plusieurs essais ont porté sur l'efficacité d'un traitement spécifique des TCI : dans une étude en *cross-over* de quatre semaines chez 17 patients parkinsoniens souffrant de jeu pathologique, l'amantadine diminuait les scores de sévérité du jeu pathologique par rapport au placebo<sup>55</sup>. Ces résultats sont toutefois débattus en raison du faible effectif de l'essai et de la constatation, suite à la publication de ces résultats, qu'un traitement par amantadine était, dans l'étude DOMINION et dans une cohorte coréenne, associé à une prévalence plus importante de TCI, y compris après ajustement sur la dose de lévodopa et la durée d'évolution de la maladie<sup>44,56</sup>. La naltrexone, un antagoniste compétitif non sélectif des récepteurs aux opioïdes ayant déjà démontré une efficacité dans l'alcoolisme et la dépendance aux opiacés, ne s'est pas révélée plus efficace que le placebo dans le traitement des TCI chez 50 patients traités pendant huit semaines dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle<sup>57</sup>. On notera cependant que si le traitement n'était pas efficace sur une échelle clinique globale (*Clinical Global Impression of Change*), critère de jugement principal, la sévérité du TCI évaluée par une échelle spécifique (*Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease–Rating Scale*<sup>58</sup>) était réduite par le traitement. D'autres évaluations seraient nécessaires afin de préciser si la naltrexone est efficace pour la prise en charge des TCI au cours de la MP.

En dehors de traitements pharmacologiques, une prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale (TCC) semble être efficace : vingt-sept patients qui avaient participé à des séances hebdomadaire de TCC pendant douze semaines ont vu la sévérité du TCI diminuer de manière plus importante que les patients d'un groupe contrôle, inscrits sur liste d'attente pendant la même période<sup>59</sup>. Les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse au traitement étaient un nombre plus faible de TCI, l'absence de comorbidité psychiatrique, un meilleur fonctionnement social et une plus faible dose quotidienne totale d'équivalent lévodopa<sup>60</sup>. Ici aussi, d'autres études incluant un échantillon plus important de patients seraient souhaitables.

L'effet de la stimulation cérébrale profonde sur les troubles du contrôle des impulsions est controversé. Des cas de TCI ont été rapportés dans les suites de l'instauration d'une stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques<sup>61-63</sup>. Cependant, la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques permet une réduction de dose des traitements dopaminergiques<sup>64,65</sup> et pourrait par ce biais améliorer les TCI. Les résultats de plusieurs études vont dans ce sens<sup>66-72</sup>, mais le nombre de patients inclus était en général faible et les TCI fréquemment associés à un syndrome de dysrégulation dopaminergique. Par ailleurs, la diminution des doses de traitement dans les suites de la chirurgie pourrait être responsable d'un syndrome de sevrage<sup>51</sup>, mais aussi de l'installation d'une apathie invalidante<sup>66,73</sup>. D'autres études n'ont pas retrouvé d'amélioration nette du TCI après la chirurgie, voire une aggravation<sup>74,75</sup>. La stimulation des noyaux subthalamiques peut donc probablement avoir un intérêt dans la prise en charge des TCI, mais des études prospectives sont nécessaires afin d'identifier au mieux les patients qui en tireront un bénéfice.

Enfin, d'autres molécules ont été rapportées comme efficaces dans des études de cas ou de petites séries de patients, tels le valproate de sodium<sup>76</sup>, la clozapine<sup>77</sup>, le zonisamide<sup>78</sup>, le topiramate<sup>79</sup>, la quetiapine<sup>80</sup>, la carbamazépine<sup>81</sup> ou les infusions intra-jéjunales de lévodopa-carbidopa<sup>82</sup>, mais ces données doivent être interprétées avec prudence, ce d'autant que le traitement par agoniste dopaminergique était parfois diminué de manière concomitante chez ces patients.

## 1.2 - Physiopathologie des troubles du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson

### A - Le système dopaminergique méso-limbique

La principale hypothèse sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des TCI au cours de la MP est celle d'un dysfonctionnement du système dopaminergique méso-limbique. Ce réseau de neurones associe notamment l'aire tegmentale ventrale au striatum ventral et aux aires limbiques (gyrus cingulaire, amygdale, cortex pré-frontal) (figure 1).

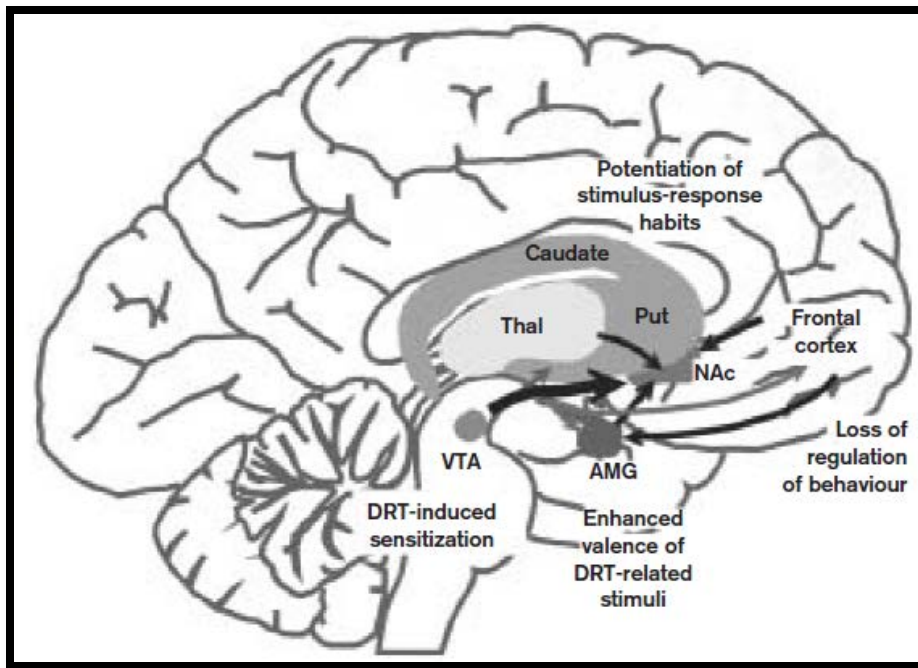


Figure 1 : le système dopaminergique méso-limbique. Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) projettent sur le noyau accumbens (NAc), l'amygdale (AMG) et le cortex préfrontal. Le NAc reçoit quant à lui des afférences glutamatergiques issues du cortex frontal, de l'AMG, de l'hippocampe et du thalamus. D'après Evans *et al.*<sup>83</sup>

Des études chez le primate ont démontré l'implication des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale dans la prise de décision lors d'un apprentissage instrumental. Ces neurones ont en effet la propriété de s'activer lors de l'obtention d'une récompense inattendue ou lorsqu'une récompense est plus importante que celle attendue<sup>84</sup>. Cette activation favoriserait le maintien de comportements permettant l'obtention de telles récompenses et permettrait l'apprentissage selon un modèle de renforcement positif. Si les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale codent les erreurs de prédiction de la récompense, d'autres zones cérébrales sont également activées par la récompense, en particulier le cortex orbito-frontal et le striatum ventral<sup>85</sup>. Ces régions sont activées au moment de l'obtention d'une récompense mais aussi dans la période qui précède celle-ci et lors de la présentation d'indices annonçant la récompense attendue<sup>86</sup>. Elles semblent donc impliquées, entre autres, dans la prédiction de l'issue favorable d'une action, nécessaire à la réalisation de comportements dirigés vers un but.

**Au cours de la MP, la dégénérescence des neurones dopaminergiques touche préférentiellement les neurones de la substance noire pars compacta. Les neurones de l'aire tegmentale ventrale, initialement épargnés, ne sont touchés que plus tardivement. Une hypothèse physiopathologique concernant les TCI est celle d'une stimulation anormale par les agonistes dopaminergiques de la voie dopaminergique méso-cortico-limbique, à l'origine d'un biais dans l'intégration de la récompense.**

## B - Moyens d'étude de l'intégration de la récompense

Les études évoquées ci-dessus, réalisées chez le primate et permettant l'enregistrement direct de l'activité des neurones, sont basées sur des tâches d'apprentissage instrumental plus ou moins élaborées au cours desquelles l'animal obtient une récompense (ou punition) suite à un comportement.

Chez l'homme, la majorité des études actuellement disponibles sont basées sur des tâches d'apprentissage probabiliste. Au cours de celles-ci, le sujet doit choisir entre plusieurs options dont il ignore la probabilité qu'elles entraînent une issue favorable (gain) ou défavorable (perte). Une des options étant plus avantageuse que les autres, la répétition des essais permet un apprentissage implicite et le choix du sujet s'oriente progressivement vers l'option dont l'issue est la plus favorable. Il est alors possible de mesurer pour chaque sujet une vitesse d'apprentissage, que celui-ci soit lié à une issue favorable ou défavorable. Ces tâches sont le plus souvent couplées à l'acquisition d'une IRM fonctionnelle (IRMf). Celle-ci repose sur l'utilisation de séquences sensibles aux inhomogénéités de champs magnétiques et en particulier à celles induites par les modifications de rapport entre oxy- et désoxy-hémoglobine secondaires à la vasodilatation locale, liée à l'activation d'une région cérébrale. On parle de signal dépendant du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD pour *blood oxygen level dependant*), qui est donc un reflet indirect de l'activité cérébrale.

## C - Effets de l'administration d'agonistes dopaminergiques sur l'intégration de la récompense

### 1 - Chez le sujet sain

Des modifications comportementales secondaires à l'administration d'agonistes dopaminergiques sont rapportées, y compris chez le sujet sain. Ainsi, Riba *et al.*<sup>87</sup> ont montré que la prise d'un agoniste dopaminergique (le pramipexole) entraînait une prise de risque plus importante que le placebo au cours d'une tâche simulant des paris répétés. La différence d'activation cérébrale entre les gains et les pertes, mesurée en IRMf, était diminuée lorsque les sujets étaient traités par pramipexole. Dans une autre étude, utilisant une tâche d'apprentissage probabiliste, la vitesse d'apprentissage était diminuée chez les sujets sains ayant reçu du pramipexole par rapport aux sujets ayant reçu un placebo<sup>88</sup>. **Il semble donc, chez le sujet sain, que le pramipexole diminue la capacité à discriminer les gains et les pertes et perturbe l'apprentissage basé sur la récompense.**

### 2 - Chez le patient parkinsonien sans TCI

En pathologie, chez des patients parkinsoniens en début d'évolution, l'apprentissage probabiliste par renforcement positif est plus lent chez les patients non traités comparativement aux témoins sains et aux patients parkinsoniens traités par agoniste dopaminergique<sup>89</sup>. Ces derniers présentaient en outre un déficit de l'apprentissage par renforcement négatif, ces données plaidant donc pour une plus grande sensibilité au gain et une moins grande sensibilité à la perte lors d'un traitement par agoniste dopaminergique. Parallèlement, Van Eimeren *et al.*<sup>90</sup> ont montré, chez des sujets parkinsoniens sans TCI, que la prise d'agoniste dopaminergique entraînait une réduction de la corrélation entre l'erreur de prédiction de la récompense (c'est-à-dire le fait d'obtenir un gain ou une perte plus importante qu'attendue) et l'activation du cortex orbito-frontal mesurée en IRMf. **Le traitement, par la stimulation tonique des récepteurs dopaminergiques qu'il entraîne, empêcherait la désactivation des projections dopaminergiques limbiques lors d'une erreur de**

**prédiction négative. Ce phénomène serait responsable du déficit d'apprentissage par renforcement négatif.**

D - Impulsivité, prise de risque, agonistes dopaminergiques et TCI

Le jeu pathologique, l'hypersexualité, les compulsions alimentaires, les achats pathologiques et les autres addictions comportementales survenant au cours de la MP sont caractérisés par le maintien d'un comportement malgré ses conséquences délétères et sont regroupés sous le terme de « trouble du contrôle des impulsions », ce qui souligne le caractère impulsif de tels comportements. L'impulsivité est en effet caractérisée par un comportement ou des décisions hâtives, potentiellement néfastes, mais c'est une notion large, qui regroupe plusieurs composantes bien distinctes. On distingue en particulier (i) des difficultés à inhiber une action ou un comportement aux conséquences potentiellement délétères, (ii) la préférence de récompenses immédiates peu importantes plutôt qu'une récompense plus importante mais ultérieure, (iii) une prise de décision rapide, avant que les informations nécessaires ne soient réunies, ou encore (iiii) une recherche de sensations et de nouveauté conduisant à une prise de risque<sup>91</sup>. L'effet des agonistes dopaminergiques sur différents types d'impulsivité a pu être évalué chez les patients parkinsoniens avec et sans TCI. Ainsi, chez les patients parkinsoniens sans TCI, l'administration d'un agoniste dopaminergique entraîne des choix plus impulsifs au cours d'une tâche de *delay discounting* (qui explore la tendance à favoriser l'obtention de récompenses faibles mais immédiates aux dépens de récompenses importantes et plus tardives) et une augmentation de la perfusion cérébrale mesurée en tomographie par émission de positron (TEP) à l'eau marquée ( $H_2^{15}O$ ) au niveau du cortex préfrontal médial et du cortex cingulaire postérieur au cours de la tâche<sup>92</sup>. Au cours de cette étude, l'impulsivité « motrice », définie comme la capacité à inhiber une action motrice apprise (évaluée par une tâche « *go – no go* ») n'était pas modifiée par l'administration d'un agoniste dopaminergique. Par contre, les performances d'inhibition, évaluées au moyen d'une tâche combinant l'inhibition d'une réponse (« *go – no go* ») et l'interruption d'une réponse déjà initiée (« *stop signal* ») chez les patients parkinsoniens peuvent être améliorées par la prise de citalopram, un inhibiteur de



recapture de la sérotonine (IRS) qui accroît parallèlement l'activation du cortex frontal inférieur droit suite à l'affichage du stimulus indiquant que l'action devait être inhibée<sup>93</sup>. Si les agonistes dopaminergiques entraînent des choix plus impulsifs chez les patients parkinsoniens, cet effet est plus marqué chez les patients ayant un TCI. Ainsi, lors d'une tâche de *delay discounting*, les patients avec TCI faisaient des choix plus impulsifs par rapport aux patients sans TCI, uniquement sous traitement et non lorsque les traitements étaient interrompus<sup>94</sup>. Dans cette étude, le contrôle inhibiteur était meilleur chez les patients avec que sans TCI, ce qui souligne que l'impulsivité au cours des TCI est liée à une perturbation dans la prise de décision (favorisant les comportements associés à des récompenses immédiates) plutôt qu'à un défaut d'inhibition. A côté d'une impulsivité « d'attente », correspondant à des difficultés à différer une action générant une récompense, les patients parkinsoniens avec TCI présenteraient une plus grande impulsivité « cognitive », définie comme le fait de prendre une décision rapidement, en ne regroupant que peu d'informations avant de réaliser une action. Ainsi, au cours d'une tâche évaluant le nombre d'informations recueillies avant une prise de décision (*beads task*), la réalisation de choix impulsifs et irrationnels est plus fréquente chez les patients parkinsoniens que chez les contrôles et plus fréquente chez les patients avec que sans TCI<sup>95</sup>. Enfin, l'impulsivité peut être caractérisée par une tendance à une prise de risque plus importante. Au cours d'une tâche composée de paris répétés et évaluant la prise de risque, les patients avec TCI avaient tendance à effectuer des choix plus risqués dans la condition où la prise de risque permettait d'obtenir un gain plus important par rapport à la condition où la prise de risque limitait la perte. L'activité cérébrale au niveau du cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur induite par la prise de risque était diminuée chez les patients avec TCI<sup>96</sup>. De même, l'activation cérébrale estimée en IRMf était diminuée au niveau du striatum ventral au cours d'une autre tâche de prise de risque chez des parkinsoniens avec TCI<sup>97</sup>. **L'impulsivité, au cours des TCI dans la MP ne semble donc pas liée à un défaut d'inhibition, mais surtout à une prise de décision plus rapide, une préférence pour les choix risqués et permettant l'obtention de récompenses immédiates plutôt que retardées. Ces modifications comportementales semblent être en rapport avec des modifications de l'activité**

**cérébrale au niveau du système limbique (striatum ventral, cortex orbitofrontal, cingulaire antérieur).**

E - Modifications fonctionnelles au cours des TCI de la MP

### *1 - Le métabolisme cérébral au repos au cours des TCI*

L'étude en tomographie d'émission monophotonique (TEM) de la perfusion cérébrale de repos chez des patients parkinsoniens a permis de mettre en évidence une augmentation du débit sanguin au niveau du cortex orbito-frontal, de l'hippocampe, de l'amygdale, de l'insula et du pallidum ventral chez les patients joueurs pathologiques par rapport aux patients sans TCI<sup>98</sup>, ce qui plaide pour une hyperactivité du réseau limbique à l'état basal chez les patients avec TCI. On notera cependant que Rao *et al.*<sup>97</sup>, utilisant une mesure de la perfusion cérébrale par IRM-Arterial Spin Labelling, ont trouvé des résultats opposés : le débit sanguin cérébral était diminué au niveau du striatum ventral droit chez des patients souffrant de TCI. Il a par ailleurs été mis en évidence à partir de données de perfusion cérébrale au repos en TEM une déconnexion fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur et le striatum chez les patients avec TCI<sup>99</sup>. Ces résultats restent cependant d'interprétation difficile quant aux mécanismes sous-jacents à cette déconnexion, mais **l'ensemble de ces études souligne une perturbation du métabolisme au sein des régions méso-limbiques au cours des TCI.**

### *2 - Evaluation des voies dopaminergiques*

#### *2.1 - Récepteurs dopaminergiques*

En s'intéressant plus spécifiquement au réseau de neurones dopaminergiques au moyen d'une tomographie par émission de positon (TEP) au [<sup>11</sup>C]-(1)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin, un ligand se fixant préférentiellement sur les récepteurs dopaminergiques D3, Payer *et al.*<sup>100</sup> ont retrouvé une plus faible fixation basale du traceur au niveau du striatum ventral chez les patients parkinsoniens avec TCI. Ces résultats sont à rapprocher de ceux antérieurement rapportés par Steeves *et al.*<sup>101</sup>, qui ont démontré en TEP une fixation basale de raclopride (antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2) plus faible au niveau du striatum ventral chez des sujets parkinsoniens présentant un jeu pathologique que chez des

patients sans TCI. Ce résultat peut être interprété soit comme une diminution du nombre de récepteurs soit comme une augmentation du relargage endogène de dopamine à ce niveau entraînant par compétition une diminution de la fixation du traceur. Lors de la même étude, la réalisation d'une tâche mimant un jeu de pari au moment de l'injection du raclopride entraînait une diminution de la fixation du traceur au niveau du striatum ventral, qui pourrait refléter la libération de dopamine et l'activation du circuit limbique. Chez les sujets présentant un jeu pathologique, cette diminution de fixation était plus importante que chez les témoins, en faveur donc d'une augmentation de libération de dopamine au niveau du striatum ventral chez les sujets joueurs lors de la réalisation d'une tâche impliquant l'intégration des gains et des pertes. Des résultats proches sont rapportés chez des sujets parkinsoniens avec TCI, chez qui la visualisation de stimulus évoquant une récompense entraîne une plus grande diminution de la fixation de raclopride au niveau du striatum ventral, en faveur d'un plus grand relargage de dopamine<sup>102</sup>. En utilisant la même approche, mais un autre radio-ligand, le [<sup>11</sup>C] FLB-457, qui a une haute affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2/D3 extra-striataux chez des patients parkinsoniens joueurs pathologiques, Ray *et al.*<sup>103</sup> ont quant à eux mis en évidence une augmentation du potentiel de liaison du traceur, au niveau du cortex cingulaire antérieur gauche lors d'une tâche mimant un jeu de pari mais aussi lors d'une tâche contrôle, en faveur donc d'une augmentation du nombre de récepteurs ou un plus faible relargage endogène de dopamine à ce niveau. **Ces résultats suggèrent ainsi un plus grand relargage de dopamine au niveau du striatum ventral contrastant avec un plus faible relargage au niveau extrastriatal et, en particulier, du cortex cingulaire antérieur au cours des TCI.**

## 2.2 - Transporteurs de la dopamine

En explorant spécifiquement les voies dopaminergiques présynaptiques, il a par ailleurs été démontré que les patients avec TCI ont une diminution de fixation du 123I-2β-carbométhoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)-nortropane (DATscan®) aux transporteurs de la dopamine au niveau du striatum ventral comparativement à des patients sans TCI<sup>104</sup>. Une seconde étude, dans une population plus large retrouvait une diminution de fixation au niveau

striatal de façon globale chez les patients avec TCI<sup>105</sup>. Ce résultat peut être en rapport avec une plus grande dénervation dopaminergique, une *downregulation* des transporteurs de la dopamine ou une expression membranaire des transporteurs diminuée de manière constitutive. Comme indiqué précédemment, il existe au repos une hyperactivité du striatum ventral ainsi qu'un relargage plus important de dopamine à ce niveau, ce qui rend l'hypothèse d'une plus grande dénervation dopaminergique peu probable. Une internalisation des récepteurs liée à l'hyperactivité du circuit méso-limbique ou des différences d'expression membranaire des transporteurs de la dopamine d'origine génétique sont plus crédibles mais restent à démontrer. Par ailleurs, en étudiant spécifiquement la fixation aux transporteurs de la dopamine extra-striataux à l'aide d'une TEP dynamique au N-(3-[<sup>18</sup>F]fluoropropyl)-2-carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)nortropane ([<sup>18</sup>F]FP-CIT), il a été montré que les patients avec TCI ont une fixation plus faible du traceur au niveau du striatum ventral, contrastant avec une fixation plus importante au niveau du cortex cingulaire postérieur droit et un plus grand potentiel de fixation du traceur au niveau du cortex ventromédial préfrontal droit<sup>106</sup>, suggérant soit qu'une relative préservation des voies dopaminergiques méso-corticales serait un facteur de risque de TCI, soit qu'il existe une *upregulation* des transporteurs de la dopamine à ce niveau. On notera cependant que l'interprétation de ces résultats doit rester prudente car le [<sup>18</sup>F]FP-CIT a une affinité croisée avec les transporteurs de la sérotonine. **Ces études portant sur les transporteurs de la dopamine sont donc compatibles avec une hyperactivité des voies dopaminergiques méso-striatales responsable d'une internalisation des transporteurs dopaminergiques.**

### *3- Activité cérébrale induite par la récompense*

Ces études d'imagerie fonctionnelle centrées sur l'analyse des voies dopaminergiques soulignent l'implication d'une stimulation anormale du réseau dopaminergique méso-limbique dans la survenue des TCI au cours de la MP. Cette dérégulation entraînerait une perturbation de l'intégration de la récompense. Ainsi, la visualisation passive d'une vidéo présentant l'affichage progressif des résultats d'un jeu de grattage s'accompagne, chez des parkinsoniens

présentant un jeu pathologique, d'un besoin de jouer (*craving*) associé à une activation en IRMf plus importante que chez les patients sans TCI au niveau du gyrus frontal, du précuneus, du lobule pariétal inférieur droit, du striatum ventral gauche, du cortex préfrontal mésial droit et du cortex cingulaire antérieur bilatéral<sup>107</sup>. De la même manière, chez des sujets présentant une hypersexualité au cours de la MP, l'affichage d'images à caractère sexuel est associé à une augmentation de l'activité cérébrale au niveau du cortex orbitofrontal, cingulaire antérieur, cingulaire postérieur, de l'amygdale, du striatum ventral et de l'hypothalamus<sup>108</sup>. A l'aide d'une tâche d'apprentissage probabiliste, réalisée chez des patients parkinsoniens avec et sans TCI, Voon *et al.*<sup>109</sup> ont montré que la prise d'agoniste dopaminergique permettait un apprentissage par le gain plus rapide qu'en l'absence de traitement chez les patients souffrant d'un TCI alors que chez les parkinsoniens sans TCI, la prise d'agoniste dopaminergique ralentissait la vitesse d'apprentissage par la perte. Dans cette même étude, en IRMf, la prise d'agoniste dopaminergique était associée à une augmentation de l'activité striatale ventrale liée à une erreur de prédiction positive chez les patients avec TCI. L'hyperactivité du circuit méso-cortico- limbique au cours des TCI entraînerait donc une modification de l'intégration du gain, celui-ci étant perçu comme plus élevé qu'il ne l'est réellement. Ces données sont confortées par les résultats rapportés par Piray *et al.*<sup>110</sup> qui ont comparé les performances lors d'une tâche d'apprentissage probabiliste chez des sujets sains, des patients parkinsoniens sans TCI (*off* et *on* traitement) et des patients parkinsoniens avec TCI *on* traitement. Les patients avec TCI présentaient un meilleur apprentissage par la récompense et un moins bon apprentissage par la punition que les trois autres groupes de sujets. Par ailleurs, dans cette étude, la stratégie d'apprentissage chez ces sujets était le mieux représentée par le modèle computationnel dit de « l'Acteur-Critique », mettant en jeu deux protagonistes dans la prise de décision : le critique calcule l'erreur de prédiction et apprend la valeur du stimulus tandis que l'acteur évalue et sélectionne l'action. L'erreur de prédiction est donc calculée en fonction du stimulus, mais non de l'action qui a été effectuée précédemment. Dans ce modèle, le striatum ventral correspondrait au critique et le striatum dorsal à l'acteur. Dans l'étude de Piray *et al.*<sup>110</sup>, les paramètres liés au critique étaient associés aux TCI, en particulier la vitesse d'apprentissage

du critique par la perte était diminuée et la valeur des stimuli de punition était moins négative chez les patients avec TCI que dans les autres groupes. Ces résultats suggèrent donc une sous-estimation des conséquences négatives d'une action au cours des TCI. Ce biais de traitement de l'information serait à l'origine des troubles comportementaux, la surestimation de la récompense et la sous-estimation des punitions favorisant le maintien de réponses comportementales, même délétères. Le circuit méso-limbique, dont l'implication dans la capacité à discriminer gains et pertes est perturbée par les agonistes dopaminergiques chez le sujet sain et le parkinsonien sans TCI, semble donc anormalement activé chez les patients souffrant d'un TCI. Ces patients réagissent en effet différemment des patients sans TCI lors de l'administration d'agoniste dopaminergique. Ainsi, le débit sanguin cérébral, mesuré en TEP à l'eau marquée au cours d'une tâche de pari est augmenté au niveau du cortex orbito-frontal latéral, du cortex cingulaire antérieur, de l'amygdale et du pallidum externe chez les parkinsoniens sans TCI après administration d'apomorphine (un agoniste dopaminergique), tandis qu'il est diminué dans ces mêmes régions après prise du traitement chez les patients souffrant d'un TCI<sup>111</sup>. **Les agonistes dopaminergiques entraînent donc, lors des TCI, une perturbation de l'intégration de la récompense responsable d'un biais de traitement cognitif du feedback favorisant la poursuite d'actions aux conséquences potentiellement délétères.**

#### *4 - Implication des noyaux subthalamiques*

D'autres structures que le striatum ventral, les cortex cingulaires et orbito-frontaux semblent impliquées dans la survenue des TCI. En effet, en enregistrant l'activité électrique des noyaux subthalamiques lors de la pose d'électrodes de stimulation cérébrale profonde chez des patients parkinsoniens, Rodriguez-Oroz *et al.*<sup>112</sup> ont pu démontrer l'existence de rythmes spécifiques thêta-alpha (4-10 Hz) lors de l'administration d'un traitement dopaminergique au niveau de la partie la plus ventrale des noyaux subthalamiques chez les patients avec TCI. Les sujets ne souffrant pas de TCI avaient une activité de fréquence légèrement plus élevée et de topographie plus dorsale. Par ailleurs, les oscillations enregistrées dans une partie de la

bande de fréquence gamma (55-75 Hz) au niveau de la partie dorsale des noyaux subthalamiques n'étaient pas diminués lors de l'inhibition d'une réponse chez des patients avec TCI, alors qu'elles l'étaient chez des patients sans TCI<sup>113</sup>. Cela pourrait refléter une plus grande impulsivité liée à un défaut des mécanismes d'inhibition chez les patients avec TCI. Enfin, chez des patients présentant un jeu pathologique, la réalisation d'une tâche de pari était associée à une augmentation des oscillations de basse fréquence (2-12 Hz) au niveau des noyaux subthalamiques lors d'une prise de décision en situation conflictuelle par rapport à une situation non conflictuelle, cette modulation n'étant pas retrouvée chez les patients non joueurs pathologiques<sup>114</sup>. Si la signification de ces modifications de rythmes reste à ce jour méconnue, **les altérations fonctionnelles au sein du réseau des noyaux gris centraux au cours des TCI semblent ne pas se limiter au seul striatum mais concerner l'ensemble du réseau des noyaux gris centraux.**

#### F – Facteurs prédisposant à la survenue d'un TCI

Tous les patients parkinsoniens sous agoniste dopaminergique ne développent pas de TCI. Il existe donc probablement des prédispositions à développer ce type de trouble. Certains facteurs de risque ont été identifiés, notamment le sexe masculin ou un âge de début de la maladie précoce, mais n'expliquent pas tous les cas. Des prédispositions psychologiques peuvent être envisagées mais n'ont pas été clairement démontrées, même si une tendance à la recherche de nouveauté ou des antécédents d'alcoolisme ont été décrits par certains auteurs. Ces prédispositions pourraient être en rapport avec une topographie différente des lésions de la MP ou l'existence de prédispositions génétiques.

##### *1 - Extension des lésions de la maladie*

L'hypothèse d'une plus ou moins grande extension de la maladie aux voies dopaminergiques limbiques a déjà été évoquée précédemment, mais l'interprétation des modifications de fixation des traceurs au niveau des récepteurs dopaminergiques ou des transporteurs de la dopamine peut être multiple (internalisation des récepteurs, plus grande dénervation dopaminergique, plus faible nombre de récepteurs, plus grand relargage de dopamine etc...)

et potentiellement secondaire aux modifications fonctionnelles induites par les TCI. Une étude rétrospective des résultats de DATscan® au moment du diagnostic de la maladie a cependant démontré une association entre une plus grande diminution de la fixation du traceur au niveau du striatum ventral, du striatum dorsal antérieur et putamen postérieur droit et la survenue ultérieure d'un TCI<sup>115</sup>. Ces résultats iraient à l'encontre d'une internalisation des transporteurs de la dopamine secondaire à un « surdosage » dopaminergique méso-limbique mais suggèrent une vulnérabilité au TCI liée à une plus grande dénervation dopaminergique, en particulier au niveau du striatum limbique. Ces données nécessitent toutefois d'être confirmées prospectivement sur une plus grande population. Par ailleurs, l'épaisseur du cortex est diminuée chez les patients parkinsoniens avec TCI au niveau de différentes régions corticales, principalement frontales associatives (gyrus frontal supérieur et partie rostrale du gyrus frontal moyen gauche, partie caudale des gyrus frontaux médians bilatéraux), limbiques (gyrus orbitofrontal gauche), sensori-motrices (gyrus précentral et post-central gauche), mais aussi d'autres régions associatives (pariétales supérieures et inférieures, gyrus lingual et parahippocampiques gauches, gyrus supramarginal)<sup>116</sup>. Au niveau sous-cortical, le volume du noyau accumbens droit est diminué chez les patients parkinsoniens avec TCI alors que volume de l'amygdale gauche est augmentée par rapport aux patients sans TCI<sup>116</sup>. Ces résultats soulignent l'implication de nombreuses régions cérébrales dans les TCI, et amènent l'hypothèse que les TCI seraient secondaires à une extension des lésions histologiques de la MP à ces régions ou qu'un cortex constitutionnellement moins épais à ce niveau constituerait un facteur de risque de développer un TCI lors de l'introduction d'un agoniste dopaminergique. L'hypothèse d'une extension corticale de la maladie semble peu probable car il n'a pas été rapporté d'association entre des troubles cognitifs sévères et la survenue d'un TCI. Par ailleurs, l'hypothèse d'une vulnérabilité constitutionnelle favorisant la survenue d'un TCI nécessiterait d'être confirmée par des études prospectives. On pourrait à l'inverse, faire l'hypothèse d'une atrophie corticale secondaire aux altérations fonctionnelles associées aux TCI, mais les mécanismes sous-jacents conduisant à une telle atrophie sont difficiles à expliquer.



## 2 - Une prédisposition génétique ?

Au niveau génétique, Lee *et al.*<sup>117</sup> ont démontré que des polymorphismes des gènes GRIN2B, codant pour une sous-unité du récepteur au glutamate N-méthyl D-aspartate (NMDA) et DRD3, codant pour le récepteur à la dopamine D3 étaient associés à la survenue de TCI dans une population de 404 patients parkinsoniens (dont 58 souffrant de TCI). Le fait d'avoir un génotype AA pour DRD3 ou CC pour GRIN2B était associé à un risque 2,57 fois supérieur de développer un TCI. Au sein de la même cohorte, l'allèle c.102T du gène codant pour le récepteur à la sérotonine 2A (HTR2A) a été identifié comme associé à la survenue d'un TCI au cours de la MP, chez les patients traités par une faible dose totale d'équivalent lévodopa (<750 mg/j)<sup>118</sup>. Il n'a par contre pas été noté d'association entre la survenue d'un TCI et des polymorphismes des gènes COMT, DAT1 et de la longueur du fragment de restriction *Taq1A* du gène DRD2, tous trois impliqués dans la transmission du signal dopaminergique et associés à l'existence d'une addiction chez les sujets non parkinsoniens<sup>119</sup>.

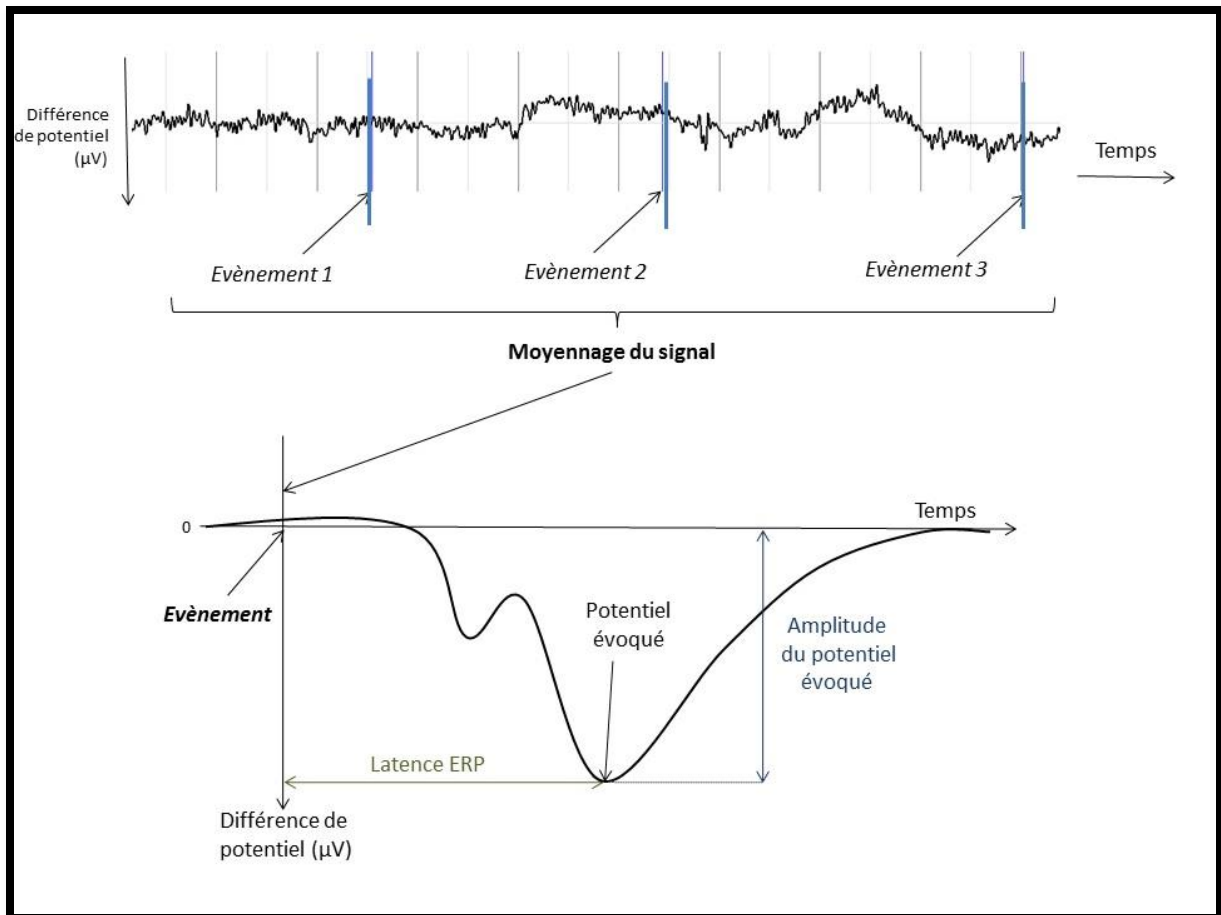
**L'association aux TCI de la MP de ces différents gènes, liés à la transmission synaptique dopaminergique, sérotoninergique et glutamatergique, souligne l'importance centrale du réseau dopaminergique mesolimbique mais suggère aussi que d'autres systèmes puissent être impliqués.**

Afin s'approfondir l'étude des mécanismes d'intégration de la récompense, d'autres approches, complémentaires de l'IRM fonctionnelle et de l'imagerie fonctionnelle métabolique pourraient être utilisées.

### 1.3 - Moyen d'étude de l'intégration de la récompense : Approche neurophysiologique

A côté des techniques d'IRM fonctionnelle, basées sur l'analyse du signal BOLD, et d'imagerie métabolique l'enregistrement du signal électro-encéphalographique (EEG) au niveau du scalp est un autre moyen d'étudier les modifications de l'activité cérébrale au cours de la réalisation de tâches impliquant un processus cognitif. Une telle approche permet de mesurer de façon

plus directe l'activité neuronale que l'IRM fonctionnelle, puisque c'est le signal électrique émis directement par un groupe de neurones qui est étudié et non une mesure indirecte liée à la perfusion et à la consommation énergétique des neurones. Elle offre par ailleurs une meilleure résolution temporelle que l'IRM fonctionnelle, au détriment d'une moins bonne résolution spatiale. Le signal EEG correspond à l'enregistrement en continu, au niveau du scalp, du signal électrique émis par les neurones. Ce signal correspond à la sommation des potentiels post-synaptiques au niveau des dendrites d'un grand nombre de neurones organisés parallèlement (neurones pyramidaux). Plusieurs méthodes d'analyse de ce signal existent : les potentiels évoqués par un événement (ou *event-related potentials* ERP) correspondent aux modifications de potentiel électrique liées dans le temps à la survenue d'un événement. Ces modifications sont de faible amplitude, mais le moyennage de l'EEG dans la période qui entoure immédiatement l'évènement permet d'améliorer le rapport signal sur bruit et d'extraire le potentiel évoqué (figure 2).



**Figure 2 :** Principe des potentiels évoqués. Le signal EEG lié dans le temps à la survenue d'un évènement est moyenné entre les différents essais.

Les ERP sont caractérisés par leur polarité (négative ou positive), leur amplitude, leur latence et leur distribution sur le scalp. Les composantes précoces des ERP reflètent le traitement sensoriel et perceptif de l'information. Les composantes plus tardives (au-delà de 200 ms) permettent d'appréhender l'intégration cognitive du stimulus. Par exemple, le traitement sélectif d'une information pertinente pour la tâche en cours est classiquement associé à une onde positive, large, survenant environ 300 ms après le stimulus, appelée P300. Sa latence est corrélée à la vitesse de traitement de l'information et son amplitude à l'importance des ressources attentionnelles allouées à la tâche<sup>120</sup>. Cette approche a été utilisée lors de la réalisation de tâches mettant en jeu l'intégration d'une récompense.

## A - Activité évoquée par l'affichage d'un *feedback*

La majorité des études portant sur les potentiels évoqués par l'intégration d'un feedback concernent la négativité associée au feedback (*feedback related negativity*, FRN), qui correspond à un potentiel négatif, de topographie fronto-centrale médiane, survenant entre 250 et 350 millisecondes après l'affichage d'un résultat, plus ample pour les résultats négatifs que positifs<sup>121,122</sup>. Ce potentiel est rapproché de la négativité évoquée par l'erreur (*error related negativity*, ERN), un potentiel de topographie proche, évoqué par la commission d'une erreur et décrit antérieurement<sup>123,124</sup>.

### 1 - La négativité évoquée par l'erreur

Les premiers travaux identifiant l'ERN ont utilisé des tâches de temps de réaction au cours desquelles les sujets devaient identifier le plus rapidement possible un stimulus. L'EEG enregistré lors de ces tâches était moyenné en se basant sur le moment de la réponse (*response-locked evoked potential*), et l'analyse de la différence des potentiels évoqués par les réponses correctes et les erreurs a permis d'identifier une négativité fronto-centrale médiane (Figure 3) survenant précocement après les erreurs (moins de 100 ms après que la réponse)<sup>123</sup>.

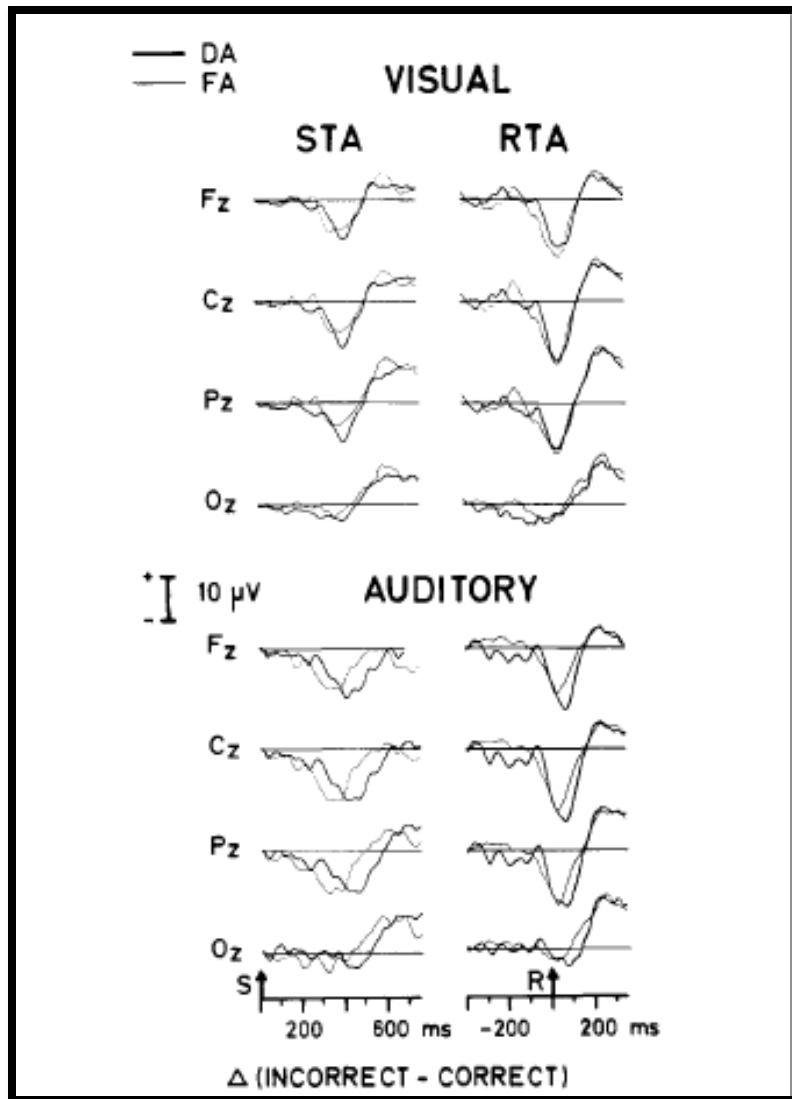


Figure 3 : *Error-related negativity*. Grand moyennage de la différence des potentiels évoqués par les essais corrects et incorrects (incorrects moins corrects) dans une tâche de temps de réaction à deux choix. En haut : feedback visuel ; en bas : feedback auditif. STA : potentiel évoqué par le stimulus ; RTA : potentiel évoqué par la réponse. D'après Falkenstein *et al.*<sup>123</sup>

Cette négativité est d'autant plus ample que la tâche utilisée favorise l'exactitude<sup>124</sup> et plus faible lorsque la vitesse est privilégiée<sup>125</sup>. L'amplitude de l'ERN est aussi augmentée lorsque l'erreur commise est importante (différence plus importante entre l'action à réaliser et l'action effectuée par erreur)<sup>125,126</sup>. Enfin, l'amplitude de l'ERN décroît avec l'âge<sup>127</sup>, en parallèle aux modifications comportementales (temps de réaction plus long, mais taux d'erreur plus faible chez les sujets âgés). L'ensemble de ces données suggère que l'ERN est l'expression d'un mécanisme de détection de l'erreur et de compensation<sup>128</sup>. Dans toutes les tâches induisant une ERN (tâche de temps de réaction simple, GO-noGO), l'erreur est liée à la survenue d'une

réponse impulsive et le caractère erroné de la réponse peut être déduit d'un stimulus précédant la réponse, en cours de traitement. Dans d'autres tâches où les erreurs sont liées à une incertitude plutôt qu'à l'impulsivité de la réponse, les sujets ne peuvent déterminer si la réponse est correcte que selon le feedback externe qu'ils perçoivent. La mesure des potentiels évoqués par l'affichage du feedback et non plus de la réponse a permis de mettre en évidence une négativité suivant l'affichage d'une perte, dont les caractéristiques sont proches de l'ERN, la *feedback related negativity* (FRN).

## 2 - La négativité liée au feedback

La FRN a été décrite pour la première fois par Miltner *et al.*<sup>121</sup>, lors d'une tâche d'estimation du temps. Les sujets devaient estimer un intervalle de temps d'une seconde après un stimulus. La tolérance acceptée pour que la réponse soit considérée comme correcte était adaptée au cours de la tâche en fonction de la performance des sujets pour maintenir un taux de succès de 50%. Les sujets ne prenaient donc connaissance de l'exactitude de leur réponse que lors de l'affichage du feedback. L'analyse de la différence entre les potentiels évoqués par un échec et ceux évoqués par une réussite a mis en évidence une négativité frontocentrale médiane survenant entre 140 et 400 millisecondes après l'affichage d'un feedback négatif, quelle que soit la modalité de présentation du feedback (visuelle, auditive ou tactile). En utilisant une tâche d'apprentissage probabiliste, Holroyd et Coles<sup>129</sup> ont mesuré au cours de la même tâche les potentiels évoqués par la commission d'une erreur (ERN) et l'affichage du résultat (FRN). Ils ont par ailleurs comparé les résultats observés à des données simulées issues d'un modèle computationnel. Les résultats expérimentaux, en bonne concordance avec les résultats de la simulation, ont montré que lorsqu'un stimulus est associé de façon déterminée à un résultat, les premières erreurs donnent lieu à une FRN dont l'amplitude décroît au fur et à mesure de l'apprentissage tandis que les erreurs ultérieures entraînent une ERN. Cette observation supporte l'hypothèse que l'ERN et la FRN reflèteraient un même processus et correspondraient à un signal de renforcement négatif, c'est-à-dire qu'elles

reflèteraient un processus codant l'erreur de prédiction négative, selon un modèle d'apprentissage par renforcement.

Gehring et Willoughby<sup>130</sup>, ont utilisé une tâche permettant de dissocier l'erreur commise de la valence du feedback (c'est-à-dire son caractère positif ou négatif). Au cours d'une tâche composée de paris répétés, les sujets pouvaient commettre une erreur tout en obtenant un gain (mais celui-ci était inférieur au gain qui aurait été reçu si le choix alternatif avait été fait), et inversement, faire le bon choix tout en obtenant une perte (moins importante qu'elle n'aurait été en choisissant l'option opposée). Une négativité fronto-centrale (dénommée MFN -*medial frontal negativity* par les auteurs) était identifiée après l'affichage d'une perte, que le sujet ait fait une erreur ou non. Par ailleurs, le caractère erroné de la réponse n'avait pas d'effet sur ce potentiel dont les caractéristiques semblaient par ailleurs superposables à celles de la FRN. Ces résultats, en apparence contradiction avec l'hypothèse d'Holroyd et Coles<sup>129</sup> suggèrent que la FRN ne reflète pas l'évaluation de la performance en soi, mais plutôt de l'impact motivationnel du résultat de l'action. Une étude ultérieure, utilisant une tâche identique, mais au cours de laquelle les caractéristiques du *feedback* soulignaient soit la valeur utilitaire (c'est-à-dire la valence du résultat, comme dans l'étude de Gehring et Willoughby), soit la performance, a permis de confirmer que **la MFN et la FRN reflètent en fait le même processus qui, plutôt qu'évaluer la valence d'un résultat ou le caractère erroné ou exact d'une réponse, évalue rapidement le résultat d'une action selon une dimension « bon-mauvais » sur la base des informations les plus saillantes dans un environnement donné**<sup>131</sup>.

## 2.1 - Effet de la probabilité du résultat sur l'amplitude de la FRN

Plusieurs autres arguments viennent supporter l'hypothèse que la FRN reflèterait l'erreur de prédiction du résultat d'une action. Selon cette hypothèse, l'amplitude de la FRN dépendrait de la différence entre la valeur réelle et la valeur attendue d'un résultat. Cette valeur attendue correspond à la magnitude de la récompense pondérée par sa probabilité. Plusieurs études se sont donc attachées à étudier l'effet de la probabilité d'un résultat sur l'amplitude de la FRN

faisant l'hypothèse que la FRN serait d'autant plus ample que la probabilité du résultat serait faible (puisque l'erreur de prédiction serait alors plus importante). Cette hypothèse s'est révélée exacte dans des études utilisant une tâche d'apprentissage probabiliste<sup>129,132-142</sup> parfois composée de choix séquentiels<sup>143</sup>, une tâche simulant un jeu de Blackjack<sup>144</sup>, une tâche de pari<sup>133,145-147</sup> ou encore la visualisation passive de récompenses<sup>147-152</sup>. La modulation de l'amplitude de la FRN par la probabilité du résultat n'a cependant pas été retrouvée dans une autre étude utilisant une tâche de pari au cours de laquelle aucun apprentissage n'était possible<sup>153</sup>. Par ailleurs, la modulation de l'amplitude de la FRN par la probabilité du résultat semble varier en fonction du délai entre la prédiction effectuée par le sujet et l'affichage du résultat. En effet, lorsqu'on demande aux sujets d'exprimer ouvertement leur prédiction concernant le résultat à venir au cours d'une tâche d'apprentissage probabiliste, la probabilité du résultat ne module la FRN que si la prédiction est exprimée après que le choix ait été effectué et donc juste avant l'affichage du feedback et non lorsque la prédiction est exprimée avant le choix<sup>154</sup>. Ceci suggère que le résultat attendu par les sujets peut varier au cours du délai entre la réponse et le résultat. Par ailleurs, si la FRN reflétait l'erreur de prédiction du résultat d'une action, les potentiels évoqués par une perte inattendue devraient être plus négatifs que ceux évoqués par une perte attendue et les potentiels évoqués par un gain inattendu devraient être plus positifs (ou moins négatifs) que ceux évoqués par un gain attendu. Cet effet de la probabilité est effectivement bien retrouvé pour les gains comme pour les pertes mais la taille de l'effet est plus importante pour les gains que pour les pertes<sup>122</sup>. **La FRN est donc habituellement plus ample lors d'un résultat peu probable, ce qui est en accord avec l'hypothèse selon laquelle la FRN refléterait l'erreur de prédiction négative, mais l'effet de la probabilité du résultat sur l'amplitude de la FRN est plus ample pour les gains que pour les pertes, ce qui suggère que le traitement cognitif des erreurs de prédiction positives et négatives serait différent.**



## 2.2 - Effet de la magnitude du résultat sur l'amplitude de la FRN

Le deuxième facteur qui influence l'erreur de prédiction et qui est donc supposé influencer l'amplitude de la FRN est la magnitude de la récompense. En effet, l'erreur de prédiction suite à la survenue d'une perte ou d'un gain important serait supérieure à celle survenant suite à la survenue d'une perte ou d'un gain faible. En contradiction avec cette hypothèse, plusieurs études ont montré au cours de tâches de pari que si la valence du résultat modulait l'amplitude de la FRN, sa magnitude n'influçait pas l'amplitude de la FRN, mais une positivité plus tardive dont la latence et la topographie sont proches d'une onde P300, appelée selon les auteurs P300, *Feedback Related Positivity* (FRP), *Outcome Related Positivity* (ORP)<sup>155-159</sup>. Nous choisirons ici l'appellation FRP, par analogie avec la FRN. Une modulation inverse de celle attendue (c'est à dire, une plus grande amplitude de la FRN pour des résultats faibles) a même été retrouvée<sup>160</sup>. A l'inverse, d'autres études utilisant aussi une tâche de pari, ont mis en évidence une modulation de la FRN par la valence et la magnitude du résultat, avec une FRN plus ample pour un résultat important que pour un résultat faible<sup>161-164</sup>. On note toutefois que l'effet de la valence est plus important sur la FRN et celui de la magnitude sur la FRP<sup>161</sup>. Une modulation similaire de l'amplitude de la FRN par la valence et la magnitude du résultat a pu être mise en évidence au cours de tâche d'apprentissage probabiliste<sup>137,165</sup>. Ces résultats discordants pourraient être liés au fait que la magnitude du résultat modulerait différemment l'amplitude de la FRN selon la valence du résultat : dans une étude utilisant une tâche d'apprentissage probabiliste, l'amplitude de la FRN était en effet modulée par la magnitude du résultat lors d'un gain et celle de la FRP était modulée par la magnitude du résultat lors d'une perte<sup>166</sup>. **L'effet de la magnitude du résultat sur les potentiels évoqués par le *feedback* ne se limite donc pas à une augmentation de l'amplitude de la FRN lors d'un résultat plus important, et d'autres mécanismes que ceux générant la FRN semblent donc impliqués dans l'évaluation de l'erreur de prédiction de la récompense.**

### 2.3 - Effet de l'apprentissage sur l'amplitude de la FRN

Une troisième conséquence de l'hypothèse selon laquelle la FRN refléterait l'erreur de prédiction de la récompense est que l'apprentissage entraînerait une meilleure prédiction et donc diminuerait l'amplitude de la FRN parallèlement aux modifications comportementales. Plusieurs études ont confirmé cette hypothèse : au cours de l'apprentissage de l'association entre un stimulus et une catégorie et lorsque cette association est déterminée (100% d'association entre le stimulus et une catégorie), l'amplitude de la FRN décroît et parallèlement, on enregistre une ERN lors de réponses erronées impulsives<sup>129,167</sup>. Lorsqu'aucun apprentissage n'est possible (le stimulus est associé de façon aléatoire à une catégorie), aucune ERN n'est enregistrée et l'amplitude de la FRN reste constante<sup>129</sup>. Lorsque le stimulus et la catégorie sont associés à une probabilité plus ou moins importante de récompense, l'amplitude de la FRN devient progressivement au cours de la tâche d'autant plus ample que le résultat est peu probable<sup>132,168,169</sup>. De la même manière, lors de tâches d'apprentissage probabiliste, l'amplitude de la FRN après un gain s'accroît au cours de l'apprentissage lorsque les gains sont peu probables, mais diminue lorsque les gains sont fort probables<sup>135</sup>. Ces résultats sont renforcés par la constatation que les modifications d'amplitude de la FRN au cours de la réalisation de la tâche n'apparaissent que chez les sujets dont les résultats comportementaux démontraient l'existence d'un apprentissage<sup>136,170,171</sup>. Ce parallèle entre modifications comportementales liées à l'apprentissage et modifications de l'amplitude de la FRN n'est cependant pas retrouvé dans toutes les études, certaines mettant en évidence une stabilité de la FRN alors que le taux de bonnes réponses augmente<sup>129,169,172</sup> ou à l'inverse, un taux de réponses correctes stable dès le début de la tâche (lorsque les associations entre stimulus et réponse ainsi que leur probabilité sont explicitées aux sujets) alors que l'amplitude de la FRN s'adapte progressivement à la probabilité du résultat<sup>132</sup>. **Ces résultats démontrent donc que si l'évolution de l'amplitude de la FRN au cours de l'apprentissage est compatible avec l'hypothèse d'un codage de l'erreur de prédiction dans un modèle d'apprentissage par renforcement, il peut exister dans certaines conditions une**

## **dissociation entre l'adaptation des processus générant la FRN et les modifications comportementales.**

### 2.4 - Sources de la FRN

Sur le scalp, la FRN est localisée au niveau fronto-central médian. En utilisant des techniques de modélisation de dipôles sources, de nombreuses études ont identifié une origine probable de ce potentiel au niveau du cortex cingulaire antérieur<sup>121,130,144,148,173-176</sup>. D'autres études, utilisant des modèles de sources distribuées de type LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography)<sup>177</sup> ont aussi retrouvé le cortex cingulaire antérieur comme source probable de la FRN<sup>136,178-183</sup>. Cependant, les générateurs de la FRN ont aussi été localisés par d'autres auteurs au niveau du cortex cingulaire postérieur<sup>184,185</sup> ou des noyaux gris centraux<sup>186,187</sup>. L'interprétation des localisations des sources de ces potentiels évoqués doit cependant rester prudente. En effet, la localisation des sources de potentiels évoqués nécessite de résoudre le « problème inverse », c'est-à-dire de calculer la topographie et l'orientation du ou des générateurs entraînant la distribution observée des voltages au niveau du scalp. Or, ce problème admet plusieurs solutions, ce d'autant que le nombre de générateurs n'est pas connu *a priori*. Il est dès lors nécessaire à l'observateur d'utiliser des contraintes (nombre de dipôles source, localisation des sources limitée au cortex etc...) permettant de limiter le nombre de solutions, mais rien ne permet de démontrer de façon formelle que les sources identifiées sont bien celles qui ont généré le potentiel évoqué. De plus, en IRM fonctionnelle, les tâches d'estimation du temps connues pour entraîner une FRN ample après un résultat négatif n'entraînent pas de différence d'activation entre les gains et les pertes au niveau du cortex cingulaire antérieur<sup>188</sup>. L'activité cérébrale enregistrée par l'IRM fonctionnelle et les potentiels évoqués correspondent toutefois à des phénomènes différents (mesure indirecte de l'activité des neurones liée à la perfusion cérébrale et enregistrement direct de l'activité électrique d'un groupe de neurones). Ce résultat a été répliqué dans une deuxième étude au cours de laquelle les sujets réalisaient la même tâche couplée à l'enregistrement de la FRN<sup>173</sup>. Si la tâche entraînait bien une FRN, il n'y avait pas de différence d'activation

cérébrale en IRMf entre les gains et les pertes au niveau du cortex cingulaire antérieur mais dans d'autres régions, en particulier le cortex cingulaire postérieur, le gyrus frontal supérieur droit, le striatum. L'utilisation de ces régions pour contraindre les résultats de l'analyse de source de la FRN a permis de mettre en évidence que celle-ci pouvait être générée par 3 dipôles placés au sein de chacune de ces régions. D'autres études ont également couplé une IRM fonctionnelle et un enregistrement des potentiels évoqués au cours de la même tâche afin de mieux préciser les régions impliquées dans la génération de la FRN. Ainsi, il existe une différence en IRMf entre l'activation du cortex cingulaire antérieur liée à l'obtention d'une récompense inattendue et l'absence d'une récompense attendue<sup>151</sup>. L'utilisation de cette information pour contraindre la localisation du dipôle source de la FRN générée au cours de la même tâche permet de rendre compte d'une grande partie de la variance des potentiels évoqués au niveau du scalp et en fait donc une source plausible de la FRN. Carlson *et al.*<sup>187</sup> ont quant à eux mis en évidence l'implication d'un réseau plus large à l'origine de la FRN en mettant en évidence une corrélation entre l'amplitude de la FRN (dont la source était localisée dans cette étude au niveau du striatum dorsal) et la différence d'activation en IRMf entre les gains et les pertes au niveau du striatum ventral, du noyau caudé, de l'amygdale, du cortex orbitofrontal gauche et préfrontal médian. Enfin, en enregistrant simultanément IRMf et EEG, au cours d'une tâche d'apprentissage probabiliste, Hauser *et al.*<sup>189</sup> ont localisé l'activité corrélée à l'amplitude de la FRN au niveau de la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur, mais aussi au niveau de l'insula antérieure, du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex pariétal postérieur. Si la majorité des études ont identifié le cortex cingulaire antérieur comme source probable de la FRN, il est donc possible qu'elle soit en fait générée par un réseau plus large, impliquant d'autres structures corticales et sous-corticales.

**Ces différentes études suggèrent donc que l'ERN et la FRN correspondraient à un même processus et seraient générées lorsqu'un signal de renforcement négatif est adressé au cortex cingulaire antérieur. Ce signal serait généré suite à la survenue d'un résultat moins bon qu'attendu, entraînant une diminution phasique de l'activité des neurones**

**dopaminergiques méso-corticaux projetant au niveau du cortex cingulaire antérieur. Cette diminution de la stimulation dopaminergique entraînerait une désinhibition des neurones du cortex cingulaire antérieur à l'origine de l'ERN et de la FRN mesurées au niveau du scalp<sup>129</sup>. On notera toutefois que certains résultats expérimentaux vont à l'encontre de cette hypothèse, en particulier le fait que l'amplitude du résultat ne module que peu ou pas l'amplitude de la FRN. Ces constatations ont conduit à l'élaboration d'hypothèses alternatives sur les mécanismes sous-jacents à la FRN.**

## 2.5 - Hypothèses alternatives sur l'origine de la FRN

2.5.1 - La négativité évoquée par le feedback négatif correspond en fait à une positivité évoquée par un feedback positif

Il a ainsi été évoqué que la FRN et l'ERN correspondraient en fait à la superposition d'une positivité évoquée par les gains avec d'autres potentiels présents quel que soit le résultat de l'action<sup>190</sup>. En effet, lors d'études mesurant la différence d'amplitude entre un gain et une perte, dès lors que l'on soustrait le potentiel évoqué par le gain à celui évoqué par la perte, on obtient une négativité, tandis que la soustraction inverse donne lieu logiquement à une positivité (figure 4).

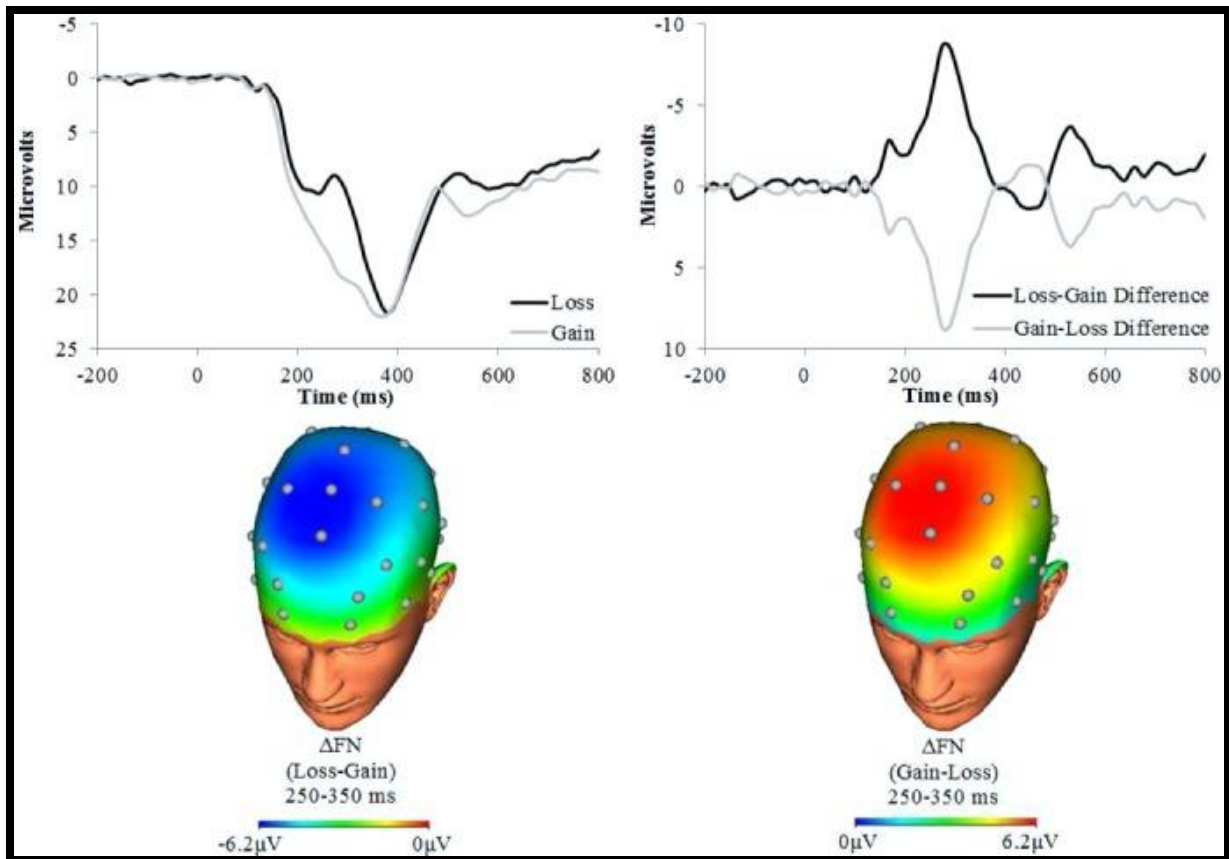


Figure 4 : Grand moyennage des ERP liés à l'affichage du feedback en FCz (en haut à gauche) pour les pertes (trait foncé) et les gains (trait clair) au cours d'une tâche de pari chez 32 étudiants. Les courbes de différence (en haut à droite), en FCz suggèrent une négativité ou une positivité selon que les gains sont soustraits des pertes (trait foncé) ou que les pertes sont soustraits des gains. Les figures en bas à gauche et à droite représentent les distributions sur le scalp des différences de potentiels pertes moins gains (à gauche) et gains moins pertes (à droite). D'après Proudfit *et al.*<sup>190</sup>

Afin d'identifier si un processus surajouté à la réponse « basale » liée à l'affichage d'un résultat survient lors des gains ou lors des pertes, il est possible d'intégrer un troisième résultat possible, dit neutre. Ce résultat « neutre » entraîne une négativité identique à celle évoquée par une perte lorsqu'il est comparé aux gains<sup>191</sup>. Lorsqu'un indice est donné aux sujets quant au résultat possible d'une action (gain/neutre ou perte/neutre), les résultats neutres entraînent une négativité identique à celle évoquée par les pertes, y compris lorsque l'autre résultat possible est une perte, c'est-à-dire lorsque le résultat neutre est le meilleur résultat possible<sup>192</sup>. Dans cette étude, seule l'amplitude de la FRN après les résultats positifs était différente des autres conditions, ce qui plaide pour le fait que les gains sont associés à un processus surajouté à la réponse « basale », évoquée par les résultats neutres et les pertes. L'utilisation

d'analyses en composantes principales des potentiels évoqués a permis d'apporter plus d'arguments en faveur de cette hypothèse. Cette approche permet de décomposer les potentiels évoqués en différentes composantes qui les constituent et résoudre les difficultés de mesures liées à la superposition de différents processus dans l'enregistrement de l'EEG<sup>193</sup>. En utilisant une telle approche, il a été démontré, au cours de tâches de pari que le facteur expliquant la différence entre les gains et les pertes correspondait en fait à une positivité plus ample pour les gains<sup>186,194-197</sup> ou l'association d'une positivité associée aux gains et une négativité associée aux pertes<sup>198</sup>. La source de cette positivité associée aux gains a été localisée au niveau du putamen<sup>186,195</sup>. Les potentiels évoqués par l'affichage d'un résultat comprendraient alors une positivité fronto-centrale précoce (P200) et une positivité plus tardive (P300) entre lesquelles on identifierait une négativité correspondant en fait à un creux entre ces deux positivités. Cette négativité disparaîtrait lors d'un gain suite à la superposition d'une troisième positivité survenant entre ces deux potentiels<sup>186</sup>. L'utilisation d'une tâche de pari identique, chez les mêmes sujets, lors d'une IRMf et d'un EEG, a permis de confirmer l'existence d'une activité cérébrale plus importante après la survenue d'un gain qu'après une perte en particulier au niveau du striatum ventral, de l'amygdale, du cortex orbito-frontal et du cortex frontal médian. L'amplitude de la positivité liée à la récompense était par ailleurs dans cette étude corrélée à l'activité BOLD au sein du striatum ventral et du cortex préfrontal médian<sup>187</sup>. **Selon ces études, les potentiels évoqués par le résultat d'un pari sont donc mieux décrits par l'existence d'une positivité suivant les gains plutôt qu'une négativité suivant les pertes, mais les propriétés de cette positivité liée à la récompense et les mécanismes neuronaux qui la sous-tendent restent à préciser.**

#### 2.5.2 - La FRN coderait la surprise plutôt que l'erreur de prédiction négative

D'autres hypothèses ont été formulées quant aux mécanismes générant la FRN et l'ERN. Selon l'une d'entre elles, l'ERN et la FRN sont évoquées par la survenue d'un résultat inattendu, quelle que soit sa valence<sup>199-201</sup>. Les erreurs lors de tâches de temps de réaction simple entraîneraient une ERN car elles sont plus rares que les succès. De la même manière,

au cours de tâches d'apprentissage probabiliste, les résultats positifs seraient plus fréquents que les résultats négatifs au fur et à mesure de l'apprentissage, expliquant une FRN plus ample après la survenue d'un résultat négatif. Enfin, au cours de tâches de pari au cours desquelles les gains et pertes ont la même fréquence, la FRN serait plus ample après une perte car les sujets auraient tendance à être excessivement optimistes quant au résultat du pari, les résultats négatifs entraîneraient alors une plus grande erreur de prédiction<sup>200</sup>. Cette hypothèse est supportée par les résultats d'études étudiant les variations de l'amplitude des potentiels évoqués à l'échelon de l'essai (*single-trial*), parallèlement au calcul de l'erreur de prédiction issue de la modélisation du comportement du sujet. C'est alors l'erreur de prédiction non signée (ou la valeur absolue de l'erreur de prédiction), c'est-à-dire le caractère inattendu du résultat, quelle que soit sa valence, qui module le plus l'amplitude de la FRN<sup>189,202</sup>. Par ailleurs, lors de la visualisation passive d'un jeu de pari, la survenue d'un résultat entraînant l'absence d'un gain attendu ou d'une perte attendue entraîne une négativité de topographie identique à la FRN<sup>152</sup>. De la même manière, l'absence de survenue d'une punition (un stimulus sensitif douloureux), c'est-à-dire un résultat favorable, entraîne une négativité similaire à celle entraînée par l'absence de survenue d'une récompense monétaire, c'est-à-dire un résultat défavorable<sup>203</sup>. Enfin, des résultats similaires ont été rapportés lors d'une tâche d'estimation de temps combinant différentes conditions (gain/neutre, perte/neutre ou neutre quelle que soit la performance) : la FRN était plus ample lorsqu'une perte avait été évitée ou lorsqu'un gain avait été manqué que lors d'une perte ou d'un gain<sup>181</sup>. Cette hypothèse selon laquelle la FRN coderait la surprise plutôt que l'erreur de prédiction négative est par contre contredite par plusieurs données expérimentales, en particulier par le fait que lors de certaines tâches entraînant des pertes plus fréquentes que les gains, l'amplitude de la FRN est plus importante après les pertes qu'après les gains<sup>204</sup>, ainsi que par le fait que les potentiels évoqués suivant des pertes probables sont plus négatifs qu'après un gain peu probable au cours de tâches d'apprentissage probabiliste<sup>132,133,135,143,150</sup>.



**Au total, s'il persiste des incertitudes quant aux mécanismes sous-jacents à la FRN et à l'ERN, ces potentiels évoqués constituent les principaux marqueurs EEG étudiés explorant l'intégration d'un feedback et présumés en lien avec l'activation des voies dopaminergiques méso-limbiques et méso-corticales suspectées d'être impliquées dans la genèse des TCI au cours de la MP. A côté de ces potentiels, d'autres marqueurs ont toutefois été étudiés, en particulier une positivité plus tardive, de topographie et de latence proche d'une onde P300, classiquement évoquée lors de la détection volontaire d'un stimulus au cours d'une tâche.**

2.6 - La positivité liée au feedback, un autre marqueur d'intégration de la récompense

Les potentiels évoqués par l'affichage d'un résultat ne se limitent donc pas à la survenue d'une négativité fronto-centrale survenant entre 200 et 300 millisecondes après l'affichage du résultat, mais comprennent aussi une positivité plus tardive et plus postérieure (FRP). Si ces caractéristiques sont moins connues que celles de la FRN et de l'ERN, elles semblent modulées par certaines caractéristiques du feedback, en particulier par la magnitude du résultat au cours de tâches de pari<sup>153,155,156,161,168</sup>. Ces études suggèrent donc que la FRN est modulée par la valence et la FRP par l'amplitude du résultat, information qui serait donc traitée plus tardivement. En analysant le signal EEG, non plus moyenné, mais essai par essai au cours d'une tâche d'apprentissage probabiliste, Philiastides *et al.*<sup>205</sup> ont quant à eux mis en évidence qu'une composante précoce du signal EEG, proche de la FRN, était modulée par la valence de l'erreur de prédiction et qu'une composante plus tardive (300 ms après le *feedback*) était modulée par la valence et l'amplitude de celle-ci. Dans cette étude, la représentation de l'erreur de prédiction semblait donc séquentielle, avec une première évaluation rapide, 200 millisecondes après la perception du résultat, selon une dimension binaire *positif-négatif* suivie secondairement, près de 100 millisecondes plus tard d'une évaluation plus complète de la valence et de la magnitude du résultat. Cette représentation de l'erreur de prédiction semblait par ailleurs distribuée au sein d'un réseau cortical plus étendu que le seul cortex cingulaire antérieur, les composantes tardives modulées par la valence et l'amplitude du résultat ayant

des topographies différentes. Plus récemment, en utilisant une approche similaire d'analyse des potentiels évoqués à l'échelle de l'essai en modélisant l'erreur de prédiction, d'autres auteurs suggèrent que la FRN comme la FRP reflèteraient l'erreur de prédiction, mais respectivement pour les pertes et pour les gains<sup>166</sup>.

**Si les mécanismes qui sous-tendent la FRN et la FRP restent débattus, ces potentiels évoqués semblent de bons marqueurs d'intégration cognitive de la récompense et donc d'activation du système dopaminergique méso-limbique. Ils ont à ce titre déjà été évalués en pathologie, en particulier dans la MP et dans l'addiction.**

### *3 - ERN, FRN et FRP dans la maladie de Parkinson*

L'amplitude de l'ERN a été retrouvée diminuée chez des patients parkinsoniens traités par rapport à des témoins sains du même âge<sup>206,207</sup>, tandis qu'elle n'était pas modifiée dans une autre étude chez sept patients dont le traitement dopaminergique avait été arrêté depuis plus de 12 heures<sup>208</sup>. Ce résultat contradictoire ne semble pas être expliqué par l'arrêt du traitement dopaminergique dans cette étude, puisqu'il a par la suite été démontré que l'amplitude de l'ERN chez des patients ayant reçu et n'ayant pas reçu leur traitement dopaminergique était identique et inférieure à l'amplitude de l'ERN chez des témoins<sup>209</sup>. Par ailleurs, les patients parkinsoniens de novo, c'est-à-dire n'ayant jamais été traités, ont une amplitude de l'ERN semblable à celle de patients parkinsoniens sous traitement dopaminergique, mais ces deux groupes ont bien une ERN moins ample que des témoins sains appariés du même âge<sup>210</sup>.

La FRN a été moins étudiée au cours de la MP et, à notre connaissance, seule une étude rapporte une diminution d'amplitude de la FRN chez des patients parkinsoniens apathiques lorsqu'ils sont comparés à des témoins ou des patients parkinsoniens non apathiques. Dans cette étude, la FRN n'était pas altérée chez les patients ne présentant pas d'apathie<sup>211</sup>.

### *4 - ERN, FRN et FRP dans l'addiction*

Si peu d'articles rapportent l'étude de l'ERN, de la FRN et de la FRP au cours de la MP, ces marqueurs ont fréquemment été étudiés dans les addictions. Il a ainsi été démontré une diminution de l'amplitude de la FRN et de la FRP chez des adolescents présentant une

utilisation excessive d'internet (*at risk problematic internet use*)<sup>212</sup> et chez des sujets alcooliques<sup>213</sup>, ainsi qu'une diminution de l'amplitude de l'ERN et d'une positivité associée, proche de la FRP chez des sujets présentant une addiction à la cocaïne<sup>214,215</sup>. Les sujets présentant une addiction à la cocaïne présentent par ailleurs un défaut de modulation de la FRN par la probabilité du résultat comparativement aux témoins<sup>216</sup>, résultat interprété par les auteurs de l'étude comme le reflet d'un défaut de traitement de l'erreur de prédiction chez ces patients. Chez des sujets joueurs pathologiques, les données sont hétérogènes et il a été mis en évidence une diminution de l'amplitude de la FRN et de la FRP au cours d'une tâche simulant une machine à sous<sup>198</sup>, une amplitude plus importante d'une positivité semblant correspondre à la FRP suivant l'affichage du résultat d'une tâche simulant un jeu de Blackjack<sup>217</sup>, ou une augmentation de l'amplitude et une diminution de la latence de la FRN associée à une diminution d'amplitude de la FRP au cours d'une tâche d'apprentissage probabiliste<sup>218</sup>. Une altération de ces potentiels a aussi été mise en évidence chez des individus à risque de développer une addiction. Ainsi, une diminution de l'amplitude de l'ERN est notée chez des adolescents à risque de développer une addiction de par leurs antécédents familiaux<sup>219</sup> et l'existence d'antécédents familiaux d'addiction est associée à une FRN moins ample chez des sujets alcooliques<sup>220</sup>.

**L'ensemble de ces données souligne donc l'intérêt de la FRN et de la FRP comme marqueurs d'une altération des mécanismes d'intégration de la récompense dans différents types d'addiction.**

#### B - Modification des rythmes corticaux liés à l'affichage d'un *feedback*

Une autre approche consiste à étudier les modifications des rythmes corticaux enregistrés au niveau du scalp. En effet, le signal électro-encéphalographique peut être interprété comme une superposition d'ondes sinusoïdales de différentes fréquences variant dans le temps (figure 5).

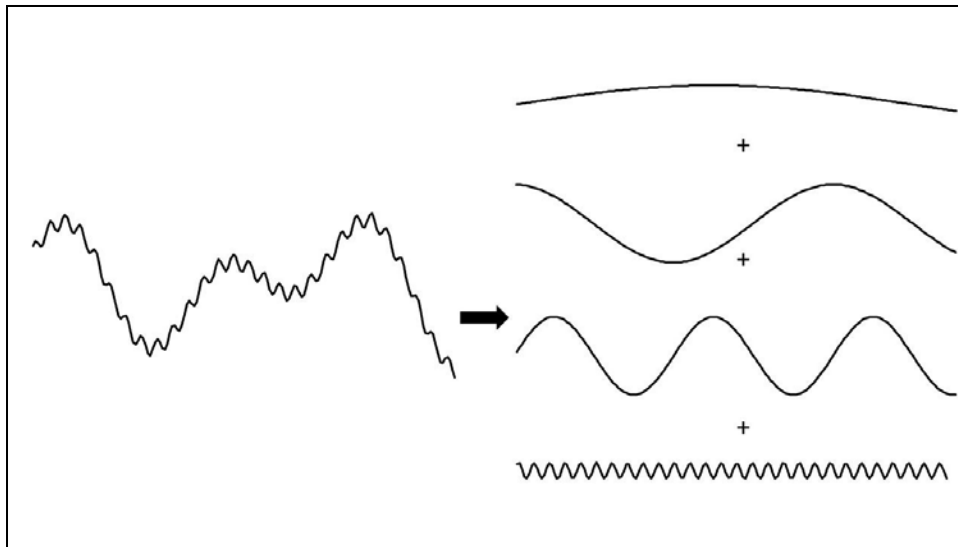


Figure 5 : Exemple de décomposition d'un signal en sommes de fonction sinusoïdales de fréquences, phase et amplitudes différentes

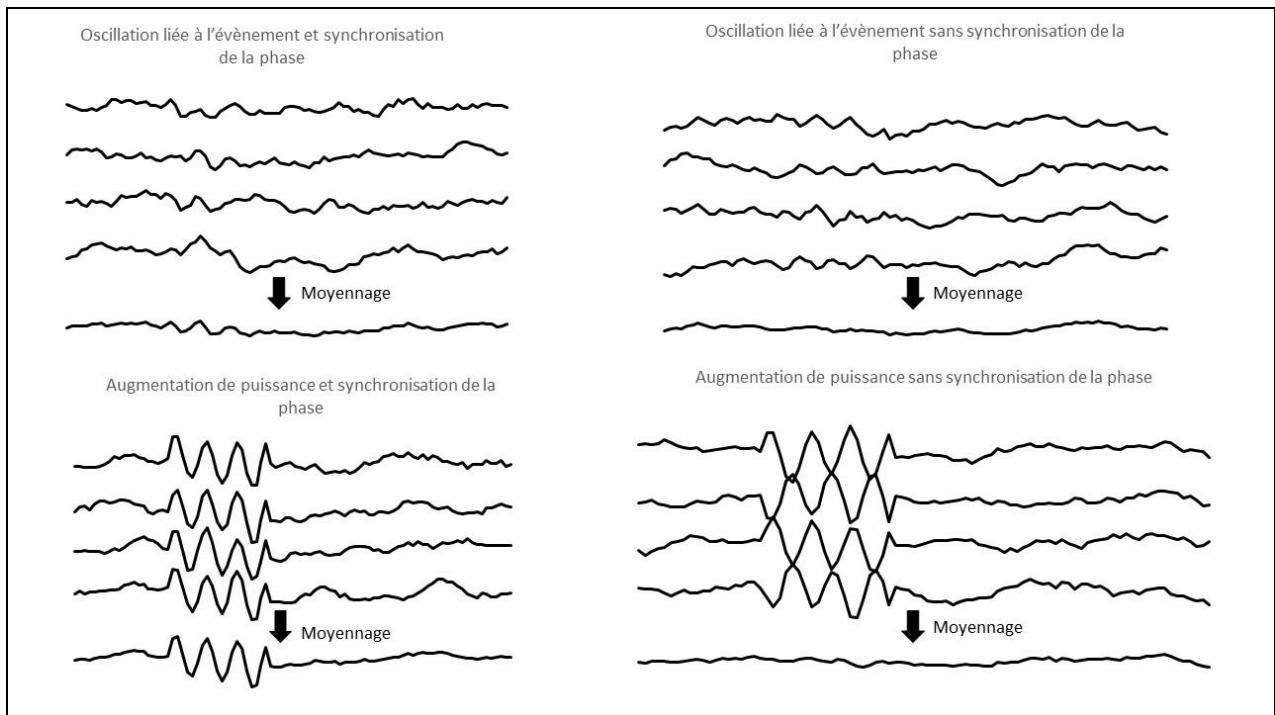


Figure 6 exemples de données simulées. Dans chaque situation, les quatre courbes supérieures correspondent à des essais différents. La courbe du bas correspond au moyennage des quatre essais. En haut à gauche, il existe une synchronisation de la phase dans une bande de fréquence donnée. Le moyennage met en évidence un potentiel évoqué. En haut à droite, il existe dans la même fenêtre temporelle après l'évènement une oscillation dans la même bande de fréquence, sans synchronisation de la phase, aucun potentiel évoqué n'est alors mis en évidence. Les deux schémas du bas présentent des données identiques mais associées cette fois à une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence. Ici encore, lorsqu'il n'y a pas de synchronisation de la phase, aucun potentiel évoqué n'est mis en évidence.

L'analyse des modifications de potentiel induites par un évènement ne met pas en évidence les modifications de fréquence du signal si elles ne sont pas associées à une synchronisation de la phase (Figure 6).

La décomposition du signal enregistré en somme de signaux sinusoïdes de différentes fréquences, à l'aide d'une transformée de Fourier sur une fenêtre glissante, ou d'une analyse en ondelettes, permet de mettre en évidence pour chaque fréquence dans laquelle le signal est décomposé, les modifications de puissance liées à la survenue d'un évènement (ou perturbation spectrale liée à un évènement – ERSP : *event related spectral perturbation*), ainsi, que la cohérence de la phase du signal entre les différents essais (cohérence inter-essais – ITC : *inter-trial coherence*) (figure 7).

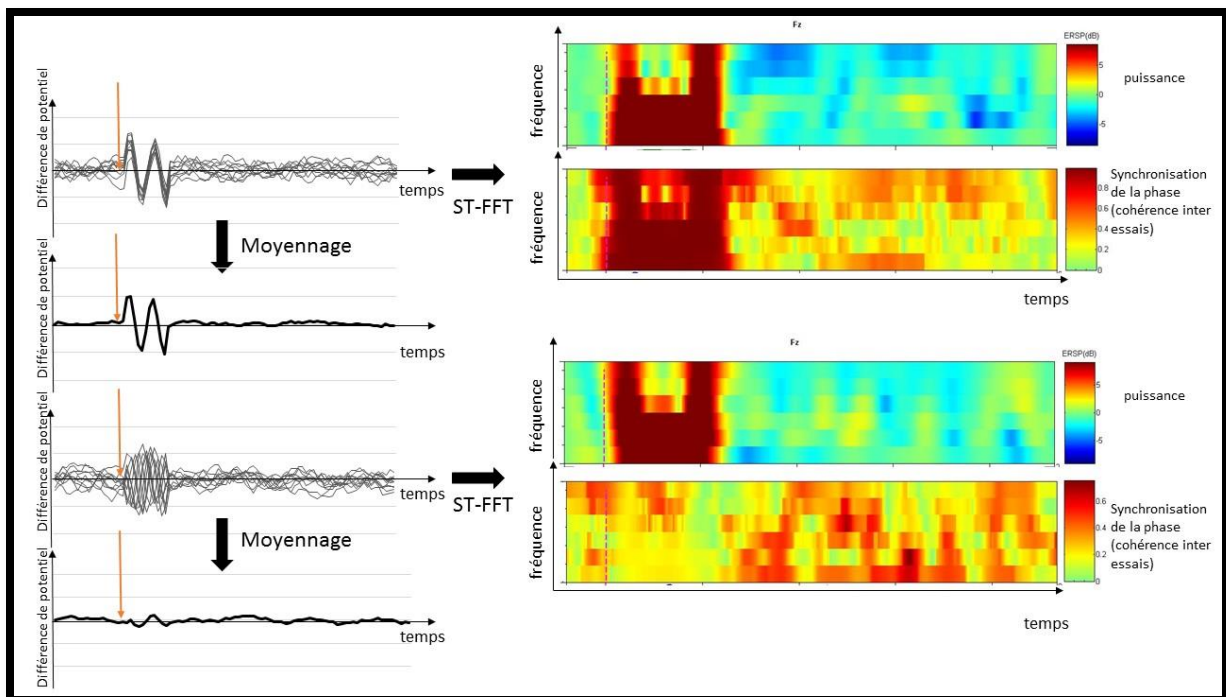


Figure 7 : Exemple d'analyse temps fréquence sur des données simulées. En haut à gauche, tracés EEG enregistré au cours de 10 essais, superposés. Il existe après l'essai (flèche rouge) une augmentation de puissance dans une fréquence donnée, associée à une synchronisation de la phase. Le moyennage (en dessous) met en évidence des potentiels évoqués. L'analyse temps-fréquence par transformée de Fourier à court terme sur une fenêtre glissante (*short term fast fourier transform* – ST-FFT) suivi d'un moyennage des nappes de temps-fréquence entre les essais met en évidence une augmentation de puissance dans la bande de fréquence donnée et une augmentation de la cohérence de phase inter-essais. En bas, à gauche, tracés enregistrés au cours de 10 essais, superposés. Il existe après l'essai (flèche rouge) une augmentation de puissance dans une fréquence donnée, mais sans synchronisation de la phase. Le moyennage n'identifie aucun potentiel évoqué par l'évènement. L'analyse temps-fréquence par transformée de Fourier à court terme sur une fenêtre glissante (*short term fast fourier transform* – ST-FFT) suivi d'un moyennage entre les essais met en évidence une

augmentation de puissance dans la bande de fréquence donnée, mais pas d'augmentation de la cohérence de phase entre les essais.

A côté de l'étude des potentiels évoqués par l'affichage d'un *feedback*, il est ainsi possible d'analyser lors de tâches similaires couplées à un enregistrement EEG les modifications de rythme des oscillations électriques enregistrées au niveau du scalp. Ces analyses ont initialement été réalisées afin de résoudre la problématique de la superposition de l'ERN et de la FRN à des potentiels plus lents et plus tardifs rendant la mesure de leur amplitude difficile et dépendante de l'amplitude des composantes de fréquence inférieure associées. Ainsi, Gehring *et al.*<sup>221</sup> ont réalisé une analyse fréquentielle lors d'une tâche d'interférence (*Flanker task*) induisant une ERN et lors d'une tâche de pari simple induisant une FRN. Ils ont pu mettre en évidence, dans la fenêtre temporelle de l'ERN et de la FRN, une augmentation de la puissance du signal dans la bande de fréquence thêta (4-7 Hz) après les erreurs et après les pertes. Ces résultats ont confirmé des données antérieures associant l'ERN à une synchronisation et une augmentation de puissance dans la bande de fréquence thêta<sup>222,223</sup>.

**L'affichage d'un feedback est donc associé, parallèlement à la FRN et la FRP à une augmentation de puissance du signal dans la bande de fréquence thêta, plus importante après un résultat négatif**

#### *1 - Modification dans la bande de fréquence thêta suite à l'affichage d'un feedback*

Au-delà de la possibilité d'analyser séparément la FRN et la FRP, l'analyse spectrale de l'EEG (temps-fréquence) permet de mettre en évidence des modifications EEG liées dans le temps à la survenue d'un évènement qui ne peuvent être détectées par l'analyse des potentiels évoqués, notamment une augmentation de puissance dans une bande de fréquence sans synchronisation de phase associée. Pour cela, il est nécessaire de réaliser une analyse fréquentielle à l'échelon de l'essai avant de moyenner la nappe de fréquence plutôt que d'effectuer l'analyse fréquentielle sur le potentiel déjà moyenné. En utilisant une telle approche lors d'une tâche de pari, Marco-Pallares *et al.*<sup>224</sup> ont confirmé l'existence d'une augmentation de puissance dans la bande de fréquence thêta, plus importante pour les pertes et survenant

entre 100 et 500 millisecondes après l'affichage du résultat. Cette augmentation de la puissance thêta après les pertes a été confirmée par de nombreux auteurs<sup>195,225-233</sup>, une étude retrouvant un résultat inverse, c'est-à-dire une puissance du signal dans la bande thêta plus importante après les gains qu'après les pertes<sup>234</sup>. L'influence de l'amplitude du résultat, ainsi que sa probabilité sur l'augmentation de puissance dans la bande thêta suivant l'affichage d'un résultat est moins connue. Dans une étude utilisant une tâche de pari, la puissance du signal dans la bande de fréquence thêta entre 200 et 500 millisecondes après l'affichage du *feedback* était plus importante pour des gains faibles qu'amples<sup>232</sup>.

L'utilisation d'une analyse fréquentielle à l'échelon de l'essai permet de plus l'utilisation de modèles computationnels modélisant les comportements des sujets au cours de tâches d'apprentissage et d'estimer pour chaque essai la valeur de l'erreur de prédiction et les modifications de fréquence qui y sont associées. En utilisant une telle approche, Cavanagh *et al.*<sup>233</sup> ont pu démontrer que les erreurs de prédiction positives comme négatives entraînaient une augmentation de la puissance du signal EEG dans la bande thêta, mais la topographie de ces oscillations était différente selon la valence de l'erreur de prédiction. La localisation en était frontale médiale pour les erreurs de prédiction négatives et latérale pour les erreurs de prédiction positives. Ces oscillations dans la bande de fréquence thêta étaient bien en lien avec les modifications comportementales, puisque la puissance dans la bande thêta au niveau frontal médian et frontal latéral permettait dans cette étude de prédire le temps de réponse à l'essai suivant, indépendamment de l'erreur de prédiction. Ces données suggèrent donc que les oscillations dans la bande de fréquence thêta au niveau du cortex frontal sont impliquées dans l'évaluation du feedback en vue d'un apprentissage et de l'adaptation du comportement. L'évaluation d'une punition et l'adaptation comportementale immédiate nécessaire sont traitées au niveau du cortex frontal médian, tandis que les processus sous-tendant la mémoire de travail et permettant de réduire le temps de réaction lors des essais suivants impliquent le cortex préfrontal latéral. L'association entre la puissance du signal dans la bande de fréquence thêta au cours d'un essai et le comportement lors de l'essai suivant a été confirmée dans une

étude utilisant une tâche de pari simple : lorsque les sujets changent de choix à l'essai suivant, l'amplitude du signal dans la bande thêta, ainsi que l'amplitude de la FRP sont plus importantes<sup>235</sup>. **Les oscillations dans la bande de fréquence thêta sont donc modulées par la valence du résultat et en rapport avec l'erreur de prédiction de la récompense. L'amplitude de ces oscillations est par ailleurs liée aux modifications comportementales lors de l'essai suivant.**

## *2 - Modifications dans les autres bandes de fréquence*

A côté d'une augmentation de puissance dans la bande de fréquence thêta après l'affichage d'un feedback indiquant une perte, des modifications dans d'autres bandes de fréquence, en particulier delta (1 à 4 Hz) et beta (14 – 30 Hz), ont aussi été identifiées. Plusieurs études ont ainsi identifié qu'il existait une augmentation de la puissance du signal dans la bande de fréquence delta<sup>195,227</sup> ou beta<sup>224,226,230</sup> après les gains, ou encore une diminution de la puissance du signal dans la bande de fréquence delta après les pertes<sup>228,229</sup>.

**Dans l'ensemble, ces données indiquent que l'amplitude des oscillations dans la bande de fréquence thêta et suivant l'affichage d'un *feedback* est le reflet d'un processus proche à celui qui génère la FRN. Elle est plus importante après une perte qu'après un gain et pourrait correspondre à l'évaluation de l'erreur de prédiction selon un modèle d'apprentissage par renforcement. Les modifications dans d'autres bandes de fréquences sont moins bien connues, mais il semble exister des perturbations spectrales induites par le *feedback*, en particulier dans les bandes delta et beta.**

### 1.4 - Etude de l'activité cérébrale au repos : intérêt de l'IRM fonctionnelle de repos

Les approches neurophysiologiques évoquées ci-dessus, ainsi que celles basées sur l'IRM fonctionnelle d'activation cherchent à mettre en évidence des anomalies au cours de tâches mettant le plus souvent en jeu l'intégration d'une récompense. Cependant, la susceptibilité à développer un TCI peut aussi se refléter ou résulter d'une altération d'états fonctionnels « de



base », enregistrés au repos et non liés à une tâche particulière. Des anomalies de perfusion cérébrale ont ainsi été identifiées, comme on l'a déjà vu, chez des patients parkinsoniens avec TC<sup>98,99</sup>. Ce fonctionnement cérébral « au repos » peut aussi être étudié au moyen d'une IRM fonctionnelle par différentes techniques, le plus souvent basées sur l'étude de la connectivité fonctionnelle.

## A - Principe

L'activation d'une région cérébrale entraîne une vasodilatation locale et une modification du rapport en oxy- et désoxy-hémoglobine. Ce phénomène a pour conséquence une inhomogénéité locale du champ magnétique qui peut être mesurée en IRM lors de l'utilisation de séquences pondérées en T2\*. Le contraste utilisé dans ces séquences dépend donc du contenu en oxygène du sang et on parle de contraste BOLD. Ce principe, initialement utilisé pour analyser les régions cérébrales activées lors de la réalisation d'une tâche donnée, a été plus récemment utilisé pour estimer la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales. En effet, deux régions connectées fonctionnellement ont tendance, lorsqu'on analyse les fluctuations de basse fréquence (<0,1 Hz) à être activées de façon synchrone, ou du moins, leur activité fonctionnelle a tendance à être corrélée. Il est donc possible d'estimer la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales en mesurant l'importance de la corrélation de leurs activités BOLD respectives<sup>236</sup>. De nombreuses études ont utilisé ce principe lors de l'enregistrement d'IRM fonctionnelles de repos, c'est-à-dire lors de l'acquisition d'une séquence d'IRM fonctionnelle au cours de laquelle il est demandé aux sujets de n'avoir aucune activité particulière. Plusieurs méthodes d'analyse des données ont été développées, en particulier l'identification de réseaux fonctionnels de repos par analyse en composantes indépendantes<sup>237</sup>, la mesure de la connectivité fonctionnelle à partir d'une région d'intérêt<sup>238</sup>, ou encore la construction et la comparaison d'un graphe de connectivité représentant la connectivité fonctionnelle entre l'ensemble des différentes régions cérébrales étudiées<sup>239</sup>.

## B - Les méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle de repos

### 1 - Identification des réseaux fonctionnels de repos par analyse en composantes indépendantes

L'analyse en composantes indépendantes permet l'identification, à l'échelle d'un groupe, de composantes du signal correspondant à une cartographie spatiale associée à un décours temporel<sup>237,240</sup>. Certaines composantes correspondent à des artefacts ou du bruit physiologique, tandis que d'autres représentent des réseaux fonctionnels présents au repos, puisque les variations du signal BOLD au sein de ces réseaux sont corrélées et indépendantes des variations du signal au sein des autres réseaux. Il a ainsi été décrit de nombreux réseaux, le plus étudié étant le mode par défaut (*default mode network*) qui a la particularité d'être présent au repos et l'activité au sein de ce réseau est anti-corrélée à l'activité au sein des régions activées lors de la réalisation de tâches<sup>241</sup>. Les principaux autres réseaux fréquemment identifiés correspondent au réseau sensori-moteur, visuel, du langage, attentionnel dorsal, attentionnel ventral et frontopariétal<sup>242</sup> (figure 8).

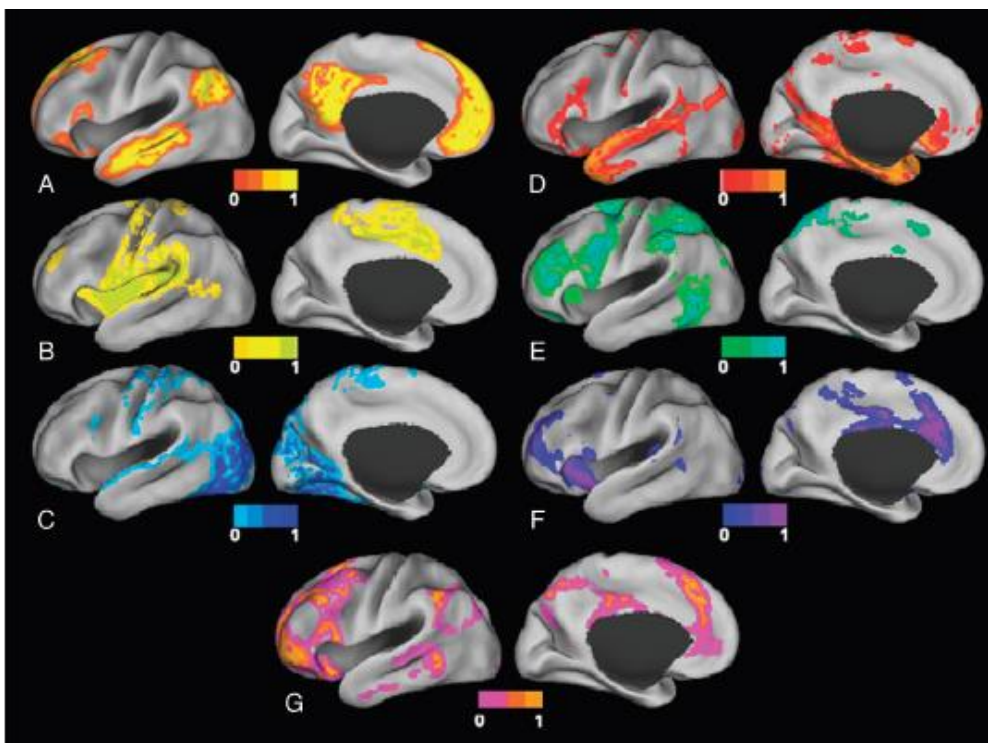


Figure 8 : Principaux réseaux identifiés lors d'analyses en composantes indépendantes d'IRM fonctionnelles de repos : A : mode par défaut ; B : réseau sensori-moteur ; C : réseau visuel ; D : réseau du langage ; E : réseau attentionnel dorsal ; F : réseau attentionnel ventral ; G : réseau de contrôle fronto-pariétal. D'après Lee *et al.*<sup>242</sup>

Des perturbations de la connectivité au sein de ces réseaux ont été identifiées dans de nombreuses pathologies telles la maladie d'Alzheimer<sup>243</sup>, la maladie de Huntington<sup>244</sup>, la dépression<sup>245</sup>, la schizophrénie<sup>246</sup> et la maladie de Parkinson<sup>247,248</sup>. Le principal avantage de cette méthode est la possibilité de réaliser une analyse sur l'ensemble du cerveau sans restreindre l'analyse à une région déterminée. Les résultats reposent donc uniquement sur les données acquises et non sur une hypothèse a priori. Il est par contre nécessaire d'identifier de façon fiable les composantes correspondant au bruit physiologique et aux artéfacts, ainsi que celles correspondant aux composantes d'intérêt et bien que des méthodes d'analyse automatisées aient été développées, une sélection visuelle des composantes reste le plus souvent nécessaire et subjective.

### *2 - Connectivité fonctionnelle, analyse basée sur une région d'intérêt*

Les analyses basées sur une région d'intérêt ont été les premières développées<sup>238</sup> et reposent sur une analyse de la corrélation du décours temporel du signal BOLD d'une région donnée et d'une ou de plusieurs autres régions. Lorsque l'on cherche à établir la cartographie de connectivité d'une région d'intérêt donnée vis-à-vis de l'ensemble de l'encéphale, on peut utiliser le décours temporel moyen du signal BOLD au sein de la région d'intérêt comme régresseur dans une analyse statistique appliquant un modèle linéaire général à chacun des voxels de l'encéphale. On obtient alors la cartographie statistique des voxels significativement connectés avec la région d'intérêt. Cette cartographie statistique peut ensuite, lors d'une analyse ultérieure, être comparée entre différents sujets<sup>249</sup>. Le principal inconvénient de cette méthode est la nécessité de définir a priori une région d'intérêt et, par conséquent, l'impossibilité d'explorer sans a priori la connectivité fonctionnelle à l'échelle de l'ensemble du cerveau.

### *3 - Analyse de graphe de connectivité fonctionnelle*

Cette approche étudie l'ensemble de l'encéphale, sans a priori, en le modélisant sous la forme d'un graphe, c'est-à-dire que des régions cérébrales sont identifiées comme nœuds et la connectivité entre chacun de ces nœuds va être mesurée. Une matrice de connectivité

fonctionnelle (ou connectome fonctionnel) peut ainsi être générée en représentant pour chaque paire de nœuds du graphe la valeur de la connectivité entre les régions (estimée par exemple par le coefficient de corrélation du décours temporel moyen du signal BOLD au sein de ces régions). Si plusieurs sujets sont analysés en utilisant la même parcellisation cérébrale pour définir les différents nœuds du graphe, cette matrice peut ensuite être comparée entre des groupes de sujets afin d'identifier des perturbations dans la connectivité fonctionnelle<sup>250</sup>.

### C - Intérêt de l'analyse surfacique

Un problème majeur lors de la comparaison interindividuelle de données d'imagerie est de s'assurer que les régions qui sont comparées sont bien les mêmes entre les différents sujets. Afin d'améliorer le recalage dans un même espace des données individuelles, une approche consiste à aligner la surface corticale entre les sujets et à comparer des données (fonctionnelles ou structurelles) projetées sur cette surface<sup>251-254</sup>. Les différents sillons et gyrus peuvent ainsi être mieux alignés entre les sujets tout en respectant la topologie corticale<sup>255</sup>. L'analyse est restreinte aux régions corticales et le signal extra-cérébral, ainsi que celui de la substance blanche n'est pas intégré dans l'analyse, ce qui permet de limiter l'analyse aux régions d'intérêt pour la connectivité fonctionnelle et ainsi augmenter la puissance statistique<sup>256</sup>. Par ailleurs, le lissage nécessaire à la réalisation de l'analyse statistique a tendance lors d'une analyse basée sur le volume à mixer des données localisées au niveau de deux gyrus différents, tandis que le lissage appliqué en surface rend moins probable un tel phénomène. Par ailleurs, d'un point de vue technique, l'analyse surfacique est plus économe en termes de taille des données et de temps de traitement informatique. Enfin, la représentation des résultats sur la surface corticale permet une meilleure visualisation des régions impliquées.

### D - L'IRM fonctionnelle de repos dans la maladie de Parkinson

De nombreuses études ont porté sur l'analyse de la connectivité fonctionnelle chez les patients parkinsoniens, dans le cadre d'études (i) visant à mettre en évidence les anomalies constatées chez des patients parkinsoniens par rapport à des témoins, (ii) comparant la connectivité

fonctionnelle à différents stades évolutifs de la maladie et (iii) recherchant des anomalies présentes spécifiquement chez les patients ayant des troubles cognitifs.

### *1 – Anomalies de connectivité fonctionnelle liées à la maladie de Parkinson*

Il a ainsi pu être démontré, en étudiant les réseaux de repos identifiés par analyse en composantes indépendantes, une altération de la connectivité, partiellement améliorée par la lévodopa, au sein d'un réseau intégrant les ganglions de la base et entre ce réseau et des régions corticales principalement frontales<sup>257</sup>, une altération de la connectivité au sein du réseau sensorimoteur (et en particulier de l'aire motrice supplémentaire) chez des patients de novo, améliorée par l'administration de lévodopa<sup>247</sup> et une altération de la connectivité au sein du mode par défaut<sup>248</sup>. Ce défaut de connectivité au sein du mode par défaut n'a pas été retrouvé dans une seconde étude au cours de laquelle il était noté que la prise de lévodopa était associée à une augmentation de la connectivité au sein de ce réseau<sup>258</sup>, pouvant expliquer l'absence d'anomalie mise en évidence chez des patients traités. En analysant la connectivité entre les différents réseaux, il a pu être démontré une diminution de la connectivité entre un réseau regroupant des régions orbito-frontales médianes et cingulaires antérieures (défini comme « réseau de la saillance ») et un réseau regroupant des régions frontales et pariétales (décrit comme « réseau central exécutif » par les auteurs), ainsi qu'une plus grande connectivité entre le réseau central exécutif et le mode par défaut qui sont normalement anti-corrélés<sup>259</sup>.

Les approches basées sur l'analyse de la connectivité d'une région d'intérêt prédéterminée ont exploré les perturbations de la connectivité de différentes régions : la connectivité du striatum a ainsi été évaluée dans plusieurs études qui ont mis en évidence une augmentation de la connectivité entre le putamen et l'aire motrice supplémentaire<sup>260</sup>, entre des sous-régions striatales (putamen antérieur, postérieur et striatum ventral) et différentes régions corticales et sous-corticales (thalamus et gyrus préfrontal dorso-médian pour le striatum ventral, cortex cingulaire antérieur, gyrus temporal inférieur et gyrus frontal supérieur pour le putamen antérieur, et gyrus préfrontal ventro-médial, cingulaire antérieur et temporal moyen et inférieur

pour le putamen postérieur)<sup>261</sup>. Cette augmentation de la connectivité striato-corticale était réduite par l'administration de lévodopa. L'augmentation de la connectivité entre le putamen antérieur et le cortex sensori-moteur s'associe chez des patients évolués à une diminution de la connectivité entre le striatum et le thalamus, le mésencéphale, le pont et le cervelet<sup>262</sup>, et chez des patients moins évolués à une diminution de la connectivité entre le putamen postérieur et le cortex sensori-moteur, ce dernier résultat plaidant pour une réorganisation topographique des connexions fonctionnelles cortico-striatales<sup>263</sup>. Cette diminution de la connectivité entre le putamen postérieur et le cortex sensorimoteur a été confirmée chez des patients non traités dont la maladie venait de débuter<sup>264</sup>. Dans cette étude, il n'existait par contre pas d'augmentation de la connectivité striato-corticale chez les sujets parkinsoniens, mais une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le striatum et différentes régions corticales, principalement méso-limbiques. Cette diminution de la connectivité striato-corticale a été retrouvée dans une autre étude portant sur l'analyse de la connectivité fonctionnelle de sept sous-régions striatales et mettant en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le striatum et le thalamus ainsi que le réseau sensorimoteur. Cette étude mettait par ailleurs en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle intra-striatale améliorée par la prise de lévodopa<sup>265</sup>.

En utilisant d'autres régions d'intérêt comme sources de l'analyse de connectivité fonctionnelle, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le noyau dentelé et le lobe cérébelleux postérieur a été mis en évidence chez les patients trémulants<sup>266</sup>, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre la substance noire et le putamen, le pallidum et le thalamus<sup>267,268</sup>, mais aussi le noyau caudé, le noyau subthalamique, l'aire motrice supplémentaire, le cortex préfrontal dorso-latéral, l'insula, le lobe temporal, le cervelet et le pont<sup>268</sup>, une augmentation de la connectivité entre le noyau subthalamique et le cortex moteur primaire<sup>269</sup>. L'implication des réseaux moteurs est soulignée par la mise en évidence d'une diminution de la connectivité entre la pré-aire motrice supplémentaire et le putamen, l'insula, le cortex moteur primaire et le lobule pariétal inférieur<sup>270</sup>.

A côté de ces études basées sur l'identification de réseaux à l'aide d'une analyse en composantes indépendantes ou sur la comparaison de la connectivité de certaines régions d'intérêt prédéterminées, certains auteurs ont évalué les connexions fonctionnelles cérébrales à large échelle en utilisant des mesures issues de la théorie des graphes. Il a ainsi été montré que la connectivité, c'est-à-dire la somme des degrés de connexion d'un nœud donné avec l'ensemble des nœuds du réseau, était diminuée au sein du réseau moteur, au niveau de l'aire motrice supplémentaire, du cortex préfrontal dorsolatéral et du putamen gauche chez les patients parkinsoniens<sup>271</sup>. En étudiant le fonctionnement de l'ensemble des réseaux cérébraux au moyen d'un « connectome » issu de la parcellisation de l'encéphale en 343 régions, une diminution globale de l'efficacité du réseau a été objectivée chez les parkinsoniens et plus précisément une augmentation de la connectivité au sein du module sensorimoteur et une diminution de la connectivité entre le module visuel et les autres modules du graphe<sup>272</sup>. En utilisant une autre approche pour construire le graphe, permettant d'obtenir des connexions asymétriques entre les nœuds et donc d'évaluer le sens des connexions (l'analyse de causalité multivariée de Granger), des résultats similaires ont été obtenus en faveur d'une diminution de l'efficacité globale d'un réseau composé du noyau caudé, du putamen, du pallidum, du thalamus, du cervelet, de l'hippocampe et du cortex moteur (aire motrice primaire, cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire) chez les patients parkinsoniens<sup>273</sup>.

## *2 - Evolutivité de la connectivité fonctionnelle au cours de la maladie*

Au-delà de l'évaluation de la connectivité au repos chez les patients parkinsoniens comparés à des témoins, certains auteurs ont comparé ces mesures à différents stades évolutifs de la maladie, faisant l'hypothèse d'une altération progressive de la connectivité fonctionnelle. Il a ainsi été mis en évidence une plus grande déconnexion (plus précisément, une plus grande anti-corrélation du décours temporel moyen du signal BOLD) entre le cortex cingulaire postérieur et différentes régions extérieures au mode par défaut (aire motrice supplémentaire, aire motrice primaire, insula, cortex pariétal inférieur) chez les patients parkinsoniens, plus marquée dans le groupe de patients dont la maladie était peu évoluée (stade de Hoehn et

Yahr : II) qu'au stade débutant (stade de Hoehn et Yahr : I) ou plus tardif (stade de Hoehn et Yahr : III)<sup>274</sup>. De la même manière, l'augmentation de connectivité entre le noyau sous-thalamique et le cortex sensorimoteur constatée chez les patients parkinsoniens était plus marquée chez les patients *de novo* que chez les patients au stade modéré, même évalués sans traitement<sup>275</sup>

### *3 – Complications liées à la maladie de Parkinson et connectivité fonctionnelle*

Les analyses de connectivité fonctionnelle ont aussi été utilisées pour mettre en évidence les anomalies fonctionnelles qui sous-tendent la survenue de complications de la maladie, au premier rang desquelles les troubles cognitifs. La connectivité du cortex cingulaire postérieur a ainsi été comparée entre des patients parkinsoniens déments et des patients sans troubles cognitifs. Il existe chez les patients parkinsoniens déments une déconnexion entre le cortex cingulaire postérieur et la région para-hippocampique droite<sup>276</sup>. Par ailleurs, l'apparition de troubles cognitifs au cours d'un suivi prospectif de trois ans était associée à une plus grande diminution de la connectivité cérébrale globale<sup>277</sup>. Les patients parkinsoniens ayant un trouble cognitif léger avaient une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le réseau attentionnel dorsal et les régions fronto-insulaires droites<sup>278</sup>. L'utilisation de mesures issues de la théorie des graphes révèle chez ces sujets un indice d'organisation en réseau « petit monde » plus élevé que chez les patients sans trouble cognitif léger, c'est-à-dire une organisation du réseau permettant que n'importe quelle paire de nœuds soit connectée par un chemin empruntant un faible nombre de connexions, ainsi qu'un plus grand indice de modularité (qui reflète la caractéristique du réseau à être organisé en modules indépendants regroupant des nœuds densément interconnectés)<sup>279</sup>. Des altérations de la connectivité fonctionnelle ont par ailleurs été mises en évidence au cours de la MP dans l'apathie<sup>280</sup>, la dépression<sup>264,281</sup>, les enrayages cinétiques<sup>282,283</sup>. L'effet de la stimulation cérébrale profonde<sup>284</sup> et de la réhabilitation cognitive<sup>285</sup> sur la connectivité fonctionnelle a par ailleurs été évalué.



## 2 - Objectifs et hypothèses

Plusieurs arguments, issus d'études en IRM fonctionnelle d'activation et de données d'imagerie des voies dopaminergiques supportent donc l'hypothèse d'une stimulation anormale du système dopaminergique méso-limbique au cours des TCI de la MP responsable d'un biais de traitement dans l'intégration des conséquences des actions favorisant le maintien de comportements délétères. Les potentiels évoqués, en particulier l'étude de la FRN, et l'analyse des oscillations corticales sont de bons marqueurs de l'intégration d'un feedback, et permettent l'enregistrement direct de l'activité électrique des neurones, générée probablement au niveau du cortex cingulaire antérieur en réponse au signal dopaminergique codant l'erreur de prédiction de la récompense. Ces marqueurs n'ont cependant jamais été étudiés au cours des TCI de la MP. Les TCI sont par ailleurs associés à une perturbation du fonctionnement cérébral « au repos » lorsqu'il est étudié en SPECT de perfusion. L'IRM fonctionnelle de repos permet d'analyser la connectivité cérébrale et de mettre en évidence d'éventuelles perturbations au sein de réseaux fonctionnels. Notre objectif était donc dans un premier temps d'étudier, chez des patients parkinsoniens ayant TCI actif, la connectivité fonctionnelle au repos des sous-régions striatales. Notre hypothèse était qu'il existe au cours des TCI de la MP une perturbation au repos des connexions striato-corticales en particulier limbiques, qui sous-tendrait les perturbations fonctionnelles lors de la réalisation d'actions nécessitant la prise en compte des conséquences des actions précédentes. Dans un deuxième temps, nous avons pour objectif d'étudier le fonctionnement du circuit dopaminergique méso-limbique à l'aide de marqueurs EEG d'intégration de la récompense, la FRN, la FRP et l'amplitude des oscillations dans la bande de fréquence thêta suivant l'affichage d'un *feedback*. Notre hypothèse était qu'il existe un dysfonctionnement de l'intégration de la récompense au cours des TCI de la MP qui serait reflété par une diminution de l'amplitude de la FRN, de la FRP et de l'amplitude des oscillations dans la bande thêta.

## 3 - Méthode

### 3.1 - Population

Cinquante-huit sujets ont participé à l'étude. Ils étaient répartis en trois groupes : un groupe de patients parkinsoniens avec un TCI actif (groupe TCI), un groupe de patients n'ayant jamais présenté de TCI (groupe sans TCI) et un groupe de sujets sains (groupe contrôle). Ces groupes étaient appariés sur le sexe et l'âge ( $\pm 5$  ans), ainsi que la durée d'évolution de la maladie ( $\pm 1$  an) pour les groupes de patients parkinsoniens.

#### A - Groupe TCI

Vingt patients parkinsoniens ont été inclus dans ce groupe. Ils répondaient aux critères de diagnostic de MP de Gibb et Lees<sup>286</sup> ainsi qu'à au moins un des critères de TCI suivants : (1) jeu pathologique selon les critères du DSMIV-TR<sup>24</sup>, (2) compulsions alimentaires selon les critères du DSMIV-TR<sup>24</sup>, (3) hypersexualité selon les critères proposés par Voon *et al.*<sup>29</sup>, (4) achats compulsifs selon les critères proposés par McElroy *et al.*<sup>30</sup>.

#### B - Groupe sans TCI

Dix-neuf patients parkinsoniens sans TCI ont été recrutés de manière consécutive. Ils répondaient aux critères diagnostiques de MP idiopathique de Gibb et Lees<sup>286</sup> et ne répondaient pas aux critères de trouble du contrôle des impulsions. Par ailleurs, l'absence de TCI était confirmée par l'absence de réponse positive au *questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP)*<sup>287</sup>.

#### C - Groupe contrôle

Dix-neuf témoins sains sans antécédent neurologique ou psychiatrique ont été recrutés dans l'étude.

Pour l'ensemble des groupes, les sujets déments selon les critères du DSMIV-TR ainsi que ceux présentant une co-morbidité neurologique étaient exclus. Les patients parkinsoniens (groupe TCI et sans TCI) devaient être traités par agoniste dopaminergique.

Tous les sujets ont reçu une notice d'information et ont donné leur consentement écrit. Le comité de protection des personnes de la région Nord-Ouest IV a donné un avis favorable pour la réalisation de cette étude (arrêté 2010-A00594-35 du 08/02/2011). La participation à l'étude n'était pas rémunérée.

### 3.2 - Procédure

Tous les sujets ont été évalués au cours d'une demi-journée au sein des services de neuroradiologie et de neurophysiologie clinique de l'hôpital Roger Salengro, au CHRU de Lille. L'évaluation clinique était réalisée en début de matinée ou d'après-midi (durée : 1 heure), suivie de l'IRM cérébrale (durée : 1 heure, dont 30 minutes d'acquisition), puis de l'enregistrement EEG réalisé entre 11h et 12h ou entre 16 et 17h afin de réduire l'impact de la somnolence.

#### A - Evaluation clinique

Les évaluations suivantes étaient réalisées :

- recueil des informations démographiques, antécédents et traitements en cours.
- examen clinique.
- dépistage rapide d'éventuels troubles cognitifs par *Mini-Mental State Examination* (MMSE)<sup>288</sup>.
- recherche de comorbidité psychiatrique au moyen du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)<sup>289</sup>.
- évaluation de la personnalité par une version informatisée de l'inventaire de Cloninger<sup>290</sup>.

Pour les patients parkinsoniens :

- évaluation de la sévérité de la MP par les parties 1, 2, 3 et 4 de l'échelle Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)<sup>291</sup> et du stade évolutif par le score de Hoehn et Yahr<sup>292</sup>.
- dépistage des TCI au moyen de l'échelle d'auto-évaluation QUIP<sup>287</sup>.

- Calcul de l'équivalent de la dose quotidienne de lévodopa (mg/j) pour les agonistes dopaminergiques uniquement ainsi que pour la totalité des traitements anti-parkinsoniens<sup>293</sup>.

*Les méthodes d'acquisition et le traitement des données d'IRM fonctionnelle de repos et d'EEG seront traitées respectivement dans les parties suivantes : Première partie – analyse de la connectivité fonctionnelle de repos, Deuxième partie – approche neurophysiologique – potentiels évoqués et Troisième partie – approche neurophysiologique – analyse temps-fréquence.*

## 4 - Première partie – Analyse de la connectivité fonctionnelle de repos

## 4.1 - Introduction

Notre premier objectif a donc été d'étudier le fonctionnement cérébral au repos chez les patients parkinsoniens avec TCI, sans TCI et les sujets contrôles appariés. La maladie de Parkinson étant associée à une dénervation dopaminergique entraînant une dysfonction des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales, nous avons fait l'hypothèse d'une perturbation de ces boucles fonctionnelles. Pour tester cette hypothèse, nous avons choisi d'utiliser une approche basée sur des régions d'intérêt en analysant les différences de connectivité fonctionnelle de sous-régions striatales : le striatum ventral (impliqué principalement dans les fonctions limbiques), le noyau caudé dorsal et le putamen antérieur (impliqués principalement dans les fonctions cognitives) et le putamen postérieur (impliqué principalement dans les fonctions motrices). Les séquences IRM utilisées ne permettent pas de segmenter de façon fiable les structures mésencéphaliques et en particulier la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, nous avons restreint l'analyse à la connectivité striato-corticale. Nous avons utilisé une approche basée sur la surface, qui permet un meilleur alignement interindividuel, une optimisation de la puissance statistique et une meilleure représentation des résultats.

Le détail de la méthode ainsi que et les résultats sont publiés dans l'article « *Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease* » (N Carriere, R Lopes, L Defebvre, C Delmaire, K Dujardin, *Neurology* 2015;84:2116–212), reproduit en annexe.

Contribution personnelle : Conception de l'étude, recrutement des patients, recueil des données, analyse des données, rédaction du manuscrit.

## 4.2 – Expérimentation

Les matériels, méthodes et une partie de la discussion sont présentés en annexe 1.

## 4.4 - Conclusion

Nous avons donc mis en évidence que les patients avec un TCI avaient une déconnexion fonctionnelle entre :

- le putamen antérieur gauche et
  - le gyrus temporal inférieur
  - le gyrus cingulaire.

Il existait par ailleurs une tendance à une déconnexion fonctionnelle entre :

- le putamen antérieur gauche et
  - le gyrus frontal inférieur,
- le putamen postérieur et
  - le gyrus temporal inférieur gauche
  - le gyrus frontal supérieur gauche
  - le gyrus cingulaire postérieur gauche
  - le gyrus frontal médial gauche
  - le gyrus frontal médial droit
  - le gyrus cingulaire droit
  - le gyrus frontal moyen droit
- le noyau caudé dorsal et
  - le gyrus rectus gauche
  - le gyrus frontal moyen gauche
  - le gyrus temporal inférieur gauche.

Contrairement à notre hypothèse, la connectivité fonctionnelle du striatum ventral (limbique) n'était pas différente entre les patients avec et sans TCI. Les résultats plaident donc en faveur

de l'existence de dysfonctions plus larges qu'une simple sur-stimulation du circuit dopaminergique méso-limbique lors des TCI, avec l'implication de régions corticales limbiques mais aussi associatives ainsi que du striatum associatif.

## 5 - Deuxième partie – Approche neurophysiologique – potentiels évoqués



## 5.1 - Introduction

Dans un second temps, nous avons cherché à mettre en évidence les perturbations fonctionnelles induites par l'affichage d'un feedback au moyen d'un enregistrement EEG réalisé au cours d'une tâche mimant un jeu de paris. Dans une première analyse, les données ont été analysées par moyennage des potentiels évoqués, avec pour objectif d'évaluer deux marqueurs d'intégration du feedback : la FRN, qui correspond à une négativité fronto-centrale, survenant 275 millisecondes après l'affichage du feedback et la FRP, une positivité plus tardive, survenant entre 300 et 600 millisecondes après l'affichage du feedback. Nos hypothèses étaient que les patients parkinsoniens avec TCI auraient tendance à faire des choix plus risqués au cours de la tâche de pari et que ces modifications comportementales seraient associées à un dysfonctionnement des marqueurs d'intégration de la récompense et plus précisément une diminution de l'amplitude de la FRN et de la FRP.

## 5.2 - Méthode

### A - Sujets

Les critères d'inclusion et la procédure de recrutement des sujets sont détaillés précédemment. Afin de limiter les artéfacts de mouvement liés à l'existence d'un éventuel tremblement, tous les patients étaient évalués en période « ON » sans dyskinésie invalidante.

### B - Acquisition de l'EEG

L'EEG était enregistré en continu au moyen d'un casque haute densité (128 électrodes) Quick-cap 128 AgCl (ANT Software BV, Encheden The Netherlands) placé selon le système international 10/05<sup>294</sup> et d'un amplificateur à couplage direct (ANC Software BV). La référence utilisée correspondait aux mastoïdes liées. Un électro-oculogramme vertical (EOG) était enregistré en utilisant deux électrodes placées 1,5 cm au-dessus et en dessous de l'axe de la pupille droite afin de détecter les artéfacts liés aux mouvements oculaires. Le logiciel *Advanced Source Analysis* (ASA) (ANT Software BV, Enschede, the Netherlands) était utilisé pour l'acquisition des données. Les signaux EEG et EOG étaient numérisés avec un taux d'échantillonnage de 1024 Hz. L'impédance des électrodes était maintenue en dessous de 5 KOhms. Tous les EEG étaient inspectés visuellement afin de s'assurer d'une qualité d'acquisition suffisante. Un sujet dans le groupe parkinsonien avec TCI, trois sujets dans le groupe parkinsonien sans TCI et deux sujets dans le groupe contrôle ont été exclus de l'analyse du fait d'artéfacts de mouvements nécessitant le rejet d'un trop grand nombre d'évènements pour permettre d'extraire les potentiels évoqués du bruit de fond.

### C - Tâche

Les sujets réalisaient ensuite une tâche informatisée mimant un jeu de hasard, adaptée de la tâche utilisée par Gehring *et al.*<sup>130</sup> et modifiée par Riba *et al.*, Martinez-Horta *et al.* et Marco-Pallares *et al.*<sup>87, 211,224</sup>. Ils étaient confortablement assis à 1m d'un écran d'ordinateur (15 pouces). Après affichage et explication de la consigne, deux cartes étaient affichées sur l'écran. Au centre de chacune des cartes se trouvait un nombre représentant la somme à parier. La carte de gauche correspondait à 25 points, celle de droite à 5 points. Les sujets

avaient pour consigne de choisir une des deux cartes en appuyant sur un bouton réponse se situant du même côté que la carte choisie. Immédiatement après le choix, le résultat s'affichait pendant 2 secondes au centre de l'écran. Un gain était affiché en vert, une perte en rouge et la somme totale gagnée depuis le début de la tâche était affichée en blanc (figure 9). Il leur était demandé de cumuler le plus de points possible, l'objectif étant de dépasser un « record » de 200 points. Ils n'étaient pas informés du caractère aléatoire de la tâche mais savaient qu'à chaque essai, ils risquaient de perdre ou gagner la somme pariée. Dans 80% des essais, les sujets gagnaient ou perdaient 5 ou 25 points (essais *standard*) conformément à la somme pariée. Dix pourcent des essais (essais *boost*) étaient associés à un gain (5%) ou une perte (5%) plus important qu'attendu (plus ou moins 125 points). Afin de contrôler l'effet de surprise lié à ce gain inattendu, 10% des essais correspondaient aussi à un résultat inattendu (essais *surprise*) mais dont la valeur variait peu de la somme pariée (plus 7, moins 7, plus 27 ou moins 27). L'ordre des gains et des pertes était déterminé à l'avance pour l'ensemble des essais. Quatre manches de 100 essais étaient réalisées. L'ordre des gains, pertes et essais *boost* variait entre les quatre manches. Par ailleurs, l'ordre des manches était randomisé dans chacun des groupes. L'ensemble de la tâche durait approximativement 35 minutes.

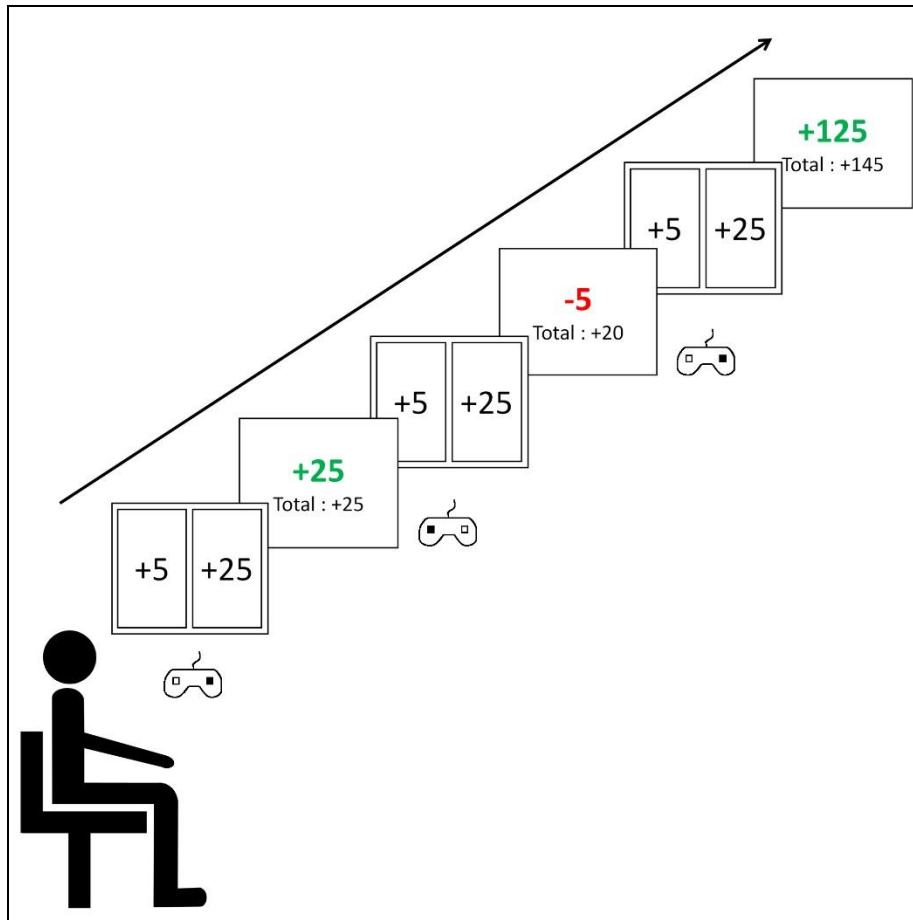


Figure 9 : Tâche de pari – Deux cartes sont proposées aux sujets représentant un montant à parier. Immédiatement après le choix, le résultat (gain/perte du montant parié ; gain ou perte de 125 (boost) ou gain ou perte surprise de 7 ou 27) est affiché.

## D - Analyse des données

### 1 - Données comportementales

Au niveau comportemental, la fréquence de choix 25 (considéré comme choix « risqué ») était mesurée pour chaque sujet et pour chacune des issues possibles de l'essai précédent : gain de 125 points (+125), 27 points (+27), 25 points (+25), 7 points (+7), cinq points (+5) et perte de 125 points (-125), 27 points (-27), 25 points (-25), 7 points (-7), cinq points (-5).

### 2 - Potentiels évoqués

Le signal EEG était filtré avec une bande passante de 0,1-30 Hz. Les époques EEG contenant des artéfacts oculaires étaient détectées automatiquement et corrigées en utilisant un algorithme de régression : dix périodes contenant un artéfact oculaire étaient sélectionnées

manuellement. Une analyse en composantes principales permettait de définir la topographie de l'artéfact oculaire et de régresser cette composante du signal EEG. L'ensemble des époques étaient ensuite examinées visuellement et rejetées en cas de persistance d'artéfacts. Les signaux résultants étaient moyennés par époques de 900 ms (100 ms avant jusqu'à 800 ms après l'affichage du résultat du pari) pour chaque condition et pour chaque sujet. Une correction de la ligne de base était réalisée sur la période de 100 ms précédant l'affichage du résultat. L'amplitude de la FRP était mesurée au niveau de l'électrode Cz comme la différence de voltage entre la ligne de base et le pic positif le plus ample dans la fenêtre de 275 à 600 ms après l'affichage du résultat. Pour mesurer la FRN, un moyennage était réalisé entre l'ensemble des essais aboutissant à une perte duquel était soustrait le moyennage des essais aboutissant à un gain dans la même condition (gain et perte de 25, gains et perte de 5 et ensemble des gains et des pertes). L'amplitude de la FRN était mesurée au niveau de l'électrode Fz comme la différence de voltage entre la ligne de base et la plus grande négativité de cette différence de potentiel dans la fenêtre allant de 200 à 300 ms après le stimulus. Les latences des FRP et FRN étaient définies comme la différence de temps entre la survenue du résultat et le pic (FRP) ou le creux (FRN). Seules les conditions standards (gains et pertes de 5 ou 25) ont pu être analysées, car le nombre d'essais conservés pour les conditions « boost » et « surprise » était insuffisant pour mettre en évidence le potentiel évoqué.

## E - Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes et écarts-types. Un test de Kolmogorov-Smirnov a été réalisé pour chacune des variables quantitatives afin de vérifier si leur distribution différait significativement d'une loi normale. Certaines variables n'étant pas gaussiennes, des statistiques non paramétriques ont été utilisées. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées par un test de Kruskal-Wallis. Les comparaisons entre les conditions ont été réalisées par un test des rangs signés de Wilcoxon. Pour les données comportementales, afin de chercher si le choix effectué dans une condition donnée différait

significativement d'un choix aléatoire, un test de rang signé de Wilcoxon à un échantillon, comparant la probabilité de faire un choix risqué à la valeur 0.5 était utilisé.

## 5.4 - Résultats

### A - Données cliniques et démographiques

Les données cliniques et démographiques sont présentées dans le tableau 1. Les groupes ne différaient pas en termes d'âge, de durée de scolarité, de sex-ratio, de statut cognitif (mesuré par le score au MMSE). Les deux groupes de patients parkinsoniens ne différaient pas en termes de durée d'évolution de la maladie de Parkinson, de dose quotidienne d'équivalent lévodopa totale ou pour les agonistes dopaminergiques uniquement, de score UPDRS I, II, III et IV, ainsi que de score de Hoehn et Yahr. Onze patients parkinsoniens présentaient un TCI dans un seul domaine, tandis que huit présentaient un TCI touchant plusieurs domaines. Six patients présentaient un jeu pathologique, cinq patients présentaient des achats pathologiques, six des compulsions alimentaires et 15 une hypersexualité.

Les scores sur les différentes composantes de la personnalité évaluées au moyen du *Temperament and Character Inventory* de Cloninger<sup>290,295</sup> sont présentés dans le tableau 2. Il existait une différence significative entre les trois groupes pour les dimensions « évitement du danger » et « coopération ». L'analyse post-hoc n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes parkinsoniens, mais un score plus faible pour le tempérament « évitement du danger » ( $p=0,001$  et  $p=0,002$ ) et un score plus important pour le caractère « coopération » ( $p=0,001$  et  $p=0,023$ ) chez les témoins lorsqu'ils étaient comparés respectivement aux patients parkinsoniens avec et sans TCI.

	Patients parkinsoniens avec TCI	Patients parkinsoniens sans TCI	groupe contrôle	p
<b>n (M/F)</b>	19 (15/4)	16 (12/4)	17 (12/5)	ns
<b>Age (ans)</b>	57,8 ± 8,9	57,4 ± 8,3	58,8 ± 7,3	ns
<b>Durée de scolarisation</b>	12,1 ± 2,7	12,5 ± 3,0	12,4 ± 2,6	ns
<b>Durée de la maladie de Parkinson (ans)</b>	6,9 ± 3,8	6,2 ± 3,9		ns
<b>LEDD-DA (mg)</b>	252 ± 110	334 ± 230		ns
<b>LEDD (mg)</b>	937 ± 517	781 ± 476		ns
<b>UPDRS-I</b>	1,7 ± 1,0	2,0 ± 1,3		ns
<b>UPDRS-II-ON</b>	8,4 ± 7,5	6,3 ± 4,3		ns
<b>UPDRS-II-OFF</b>	13,4 ± 6,1	13,4 ± 6,1		ns
<b>UPDRS-III</b>	20,5 ± 7,7	19 ± 7,7		ns
<b>UPDRS-IV</b>	4,5 ± 3,4	3,9 ± 4,4		ns
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,5		ns
<b>MMSE</b>	28,4 ± 1,1	28,9 ± 1,1	28,4 ± 1,5	ns
<b>Nb de patients traités par IRS</b>	0	2	0	
<b>Nb de patients traités par Amantadine</b>	0	3	0	
<b>Patients dépistés positifs sur le MINI</b>	<b>Total</b>	5	5	0
	Hypomanie :	2	0	0
	Trouble panique avec agoraphobie	1	1	0
	Agoraphobie sans trouble panique	2	1	0
	Phobie sociale	3	2	0
	Anxiété généralisée	0	2	0

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques et démographiques des participants (moyenne et écart-type ou effectif). LEDD : dose quotidienne en équivalence lévodopa. LEDD-ago : dose quotidienne en équivalence lévodopa pour les agonistes dopaminergiques uniquement. UPDRS : score à l'échelle *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. MMSE : score au *Minimal mental state examination*. IRS : inhibiteur de recapture de la sérotonine. MINI : *Mini International Neuropsychiatric Interview*

	Normes	Patients parkinsoniens avec TCI	Patients parkinsoniens sans TCI	groupe contrôle	p
<b>Recherche de nouveauté (/40)</b>	16,1 ± 5,3	17,9 ± 6,5	14,4 ± 4,3	17,2 ± 5,9	ns
<b>Evitement du danger (/35)</b>	15,8 ± 7,4	17,4 ± 5,9	16,3 ± 6,8	10,2 ± 4,4	p=0,001
<b>Dépendance à la récompense (/24)</b>	14,7 ± 3,9	14,8 ± 2,7	14,9 ± 2,8	15,6 ± 3,5	ns
<b>Persistance (/8)</b>	4,9 ± 1,8	5,0 ± 1,9	5,8 ± 1,8	5,4 ± 1,5	ns
<b>Auto-détermination (/44)</b>	30,8 ± 7,1	31,7 ± 7,1	35,1 ± 3,7	36 ± 5,9	ns
<b>Coopération (/42)</b>	32,0 ± 6,1	31,8 ± 5,2	34,2 ± 3,5	36,7 ± 2,4	p=0,003
<b>Transcendance (/33)</b>	13,2 ± 5,5	15,5 ± 5,8	12,3 ± 4,1	14,5 ± 6,9	ns

Tableau 2 : Moyenne (et écart type) des scores aux différentes composantes de la personnalité (*Temperament and Character Inventory* de Cloninger) chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles. Plus le score est élevé, plus cette composante est présente. La deuxième colonne présente les scores normatifs établis par Hansenne *et al.*<sup>296</sup>

## B - Données comportementales

A la tâche de pari, le score total à l'issue des quatre manches n'était pas différent entre les trois groupes (131 ± 292, 97 ± 323 et 15 ± 208, respectivement chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI, et les sujets contrôles).

Les patients parkinsoniens avec TCI ont fait un choix risqué lors de 53,1 ± 7,7 % des essais, les patients parkinsoniens sans TCI lors de 52,7 ± 8,3 % des essais et les sujets contrôles lors de 52,8 ± 8,3 % des cas. La probabilité d'effectuer un choix risqué en fonction du résultat précédent est présenté dans la figure 10. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes dans la proportion de choix risqué après chacun des résultats possibles. Globalement, les sujets avaient tendance à faire un choix risqué (25) plus fréquemment après un gain qu'après une perte (56,4 ± 12,9 % après un gain, 49,7 ± 8,8 % après une perte ; p=0,001). La probabilité de changer de choix (choisir 25 après avoir choisi 5 et inversement) était plus élevée après une perte qu'après un gain (48,3 ± 13,7 après une perte, 25,7 ± 12,1



après un gain ;  $p < 0,001$ ). Ce résultat était lié au fait que les sujets répétaient plus fréquemment un choix gagnant qu'ils ne changeaient de choix après celui-ci (comportement « *win-stay* »), mais choisissaient « au hasard » après une perte (c'est-à-dire faisaient un choix risqué ou prudent 50% du temps). Lors des essais « boost », les sujets avaient tendance à répéter un choix gagnant et à changer de choix après une perte (comportement « *win-stay - loose-shift* »). Lors des essais « surprise », on retrouvait, comme lors des essais « standards », une tendance à répéter des choix gagnants et à effectuer des choix aléatoires après une perte.

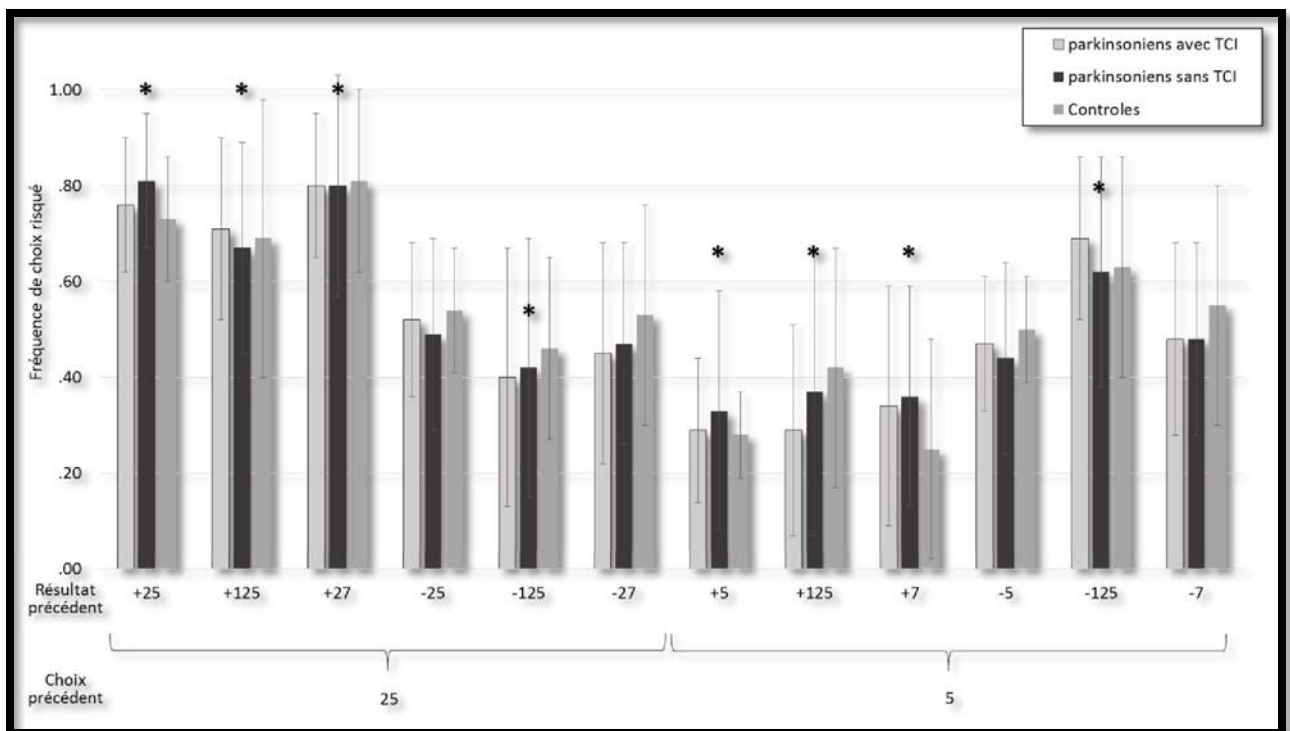


Figure 10 : Fréquence de choix risqué (25) en fonction du résultat à l'essai précédent. \* : fréquence de choix significativement différente du hasard (0,5). Seuil de significativité  $p < 0,05$

La fréquence de choix risqué en fonction du score, par tranche de 50 points entre moins 200 et plus 200 points, est présentée dans la figure 11. Il n'y avait pas de différence entre les trois groupes en termes de fréquence de choix risqué (25) en fonction du score.

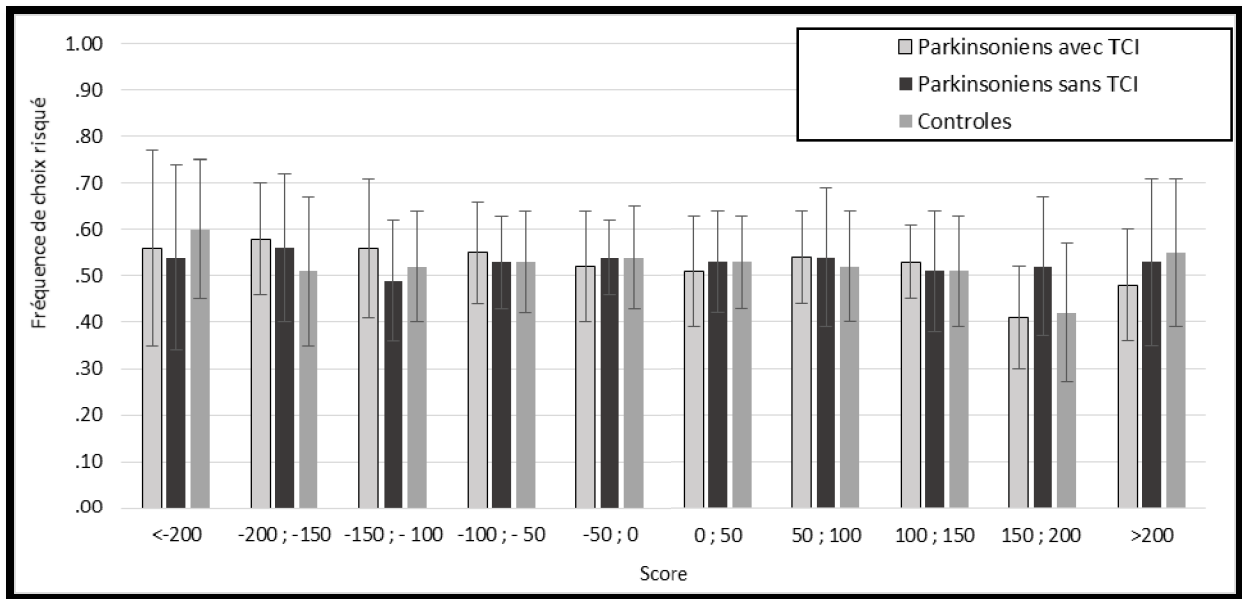


Figure 10 : Fréquence de choix risqué (25) en fonction du score par tranche de 50 points entre moins 200 et plus 200 points.

## C - Potentiels évoqués

### 1 - FRN

Le grand moyennage de la FRN en Fz pour chacun des groupes est présenté à la figure 11. Une négativité précoce, survenant 175 millisecondes après l'affichage du *feedback* est identifiée, d'aspect similaire dans les trois groupes. Elle est suivie d'une deuxième négativité plus tardive dont l'amplitude maximale survient à une latence proche de 300 ms. Cette négativité semble plus ample chez les patients parkinsoniens sans TCI, en particulier lors d'un résultat ample (25). La figure 12 présente l'amplitude de la FRN en fonction de la condition (totalité des essais, essais risqués et non risqués). Il existe une tendance à une différence d'amplitude de la FRN au cours des essais risqués entre les groupes ( $-1,41 \pm 1,35 \mu\text{V}$ ;  $-2,17 \pm 1,43 \mu\text{V}$  et  $-1,36 \pm 0,96 \mu\text{V}$  respectivement, chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles ;  $p=0,074$ ). L'analyse post-hoc mettait en évidence que l'amplitude de la FRN lors des essais risqués était plus importante chez les patients parkinsoniens sans TCI que chez les contrôles ( $p=0,049$ ). La cartographie de scalp à la latence moyenne de la FRN est présentée dans la figure 13. On note, dans chacun des groupes une négativité dont l'amplitude maximale est localisée au niveau fronto-central et

légèrement latéralisée à droite. La figure 14 présente pour chacun des groupes, les différences de potentiels entre les gains et les pertes, pour chaque sujet, superposées. Malgré la variabilité interindividuelle, mais une négativité précoce, survenant près de 175 ms après l'affichage du feedback et une négativité plus tardive, survenant 300 ms après l'affichage du feedback sont identifiées.

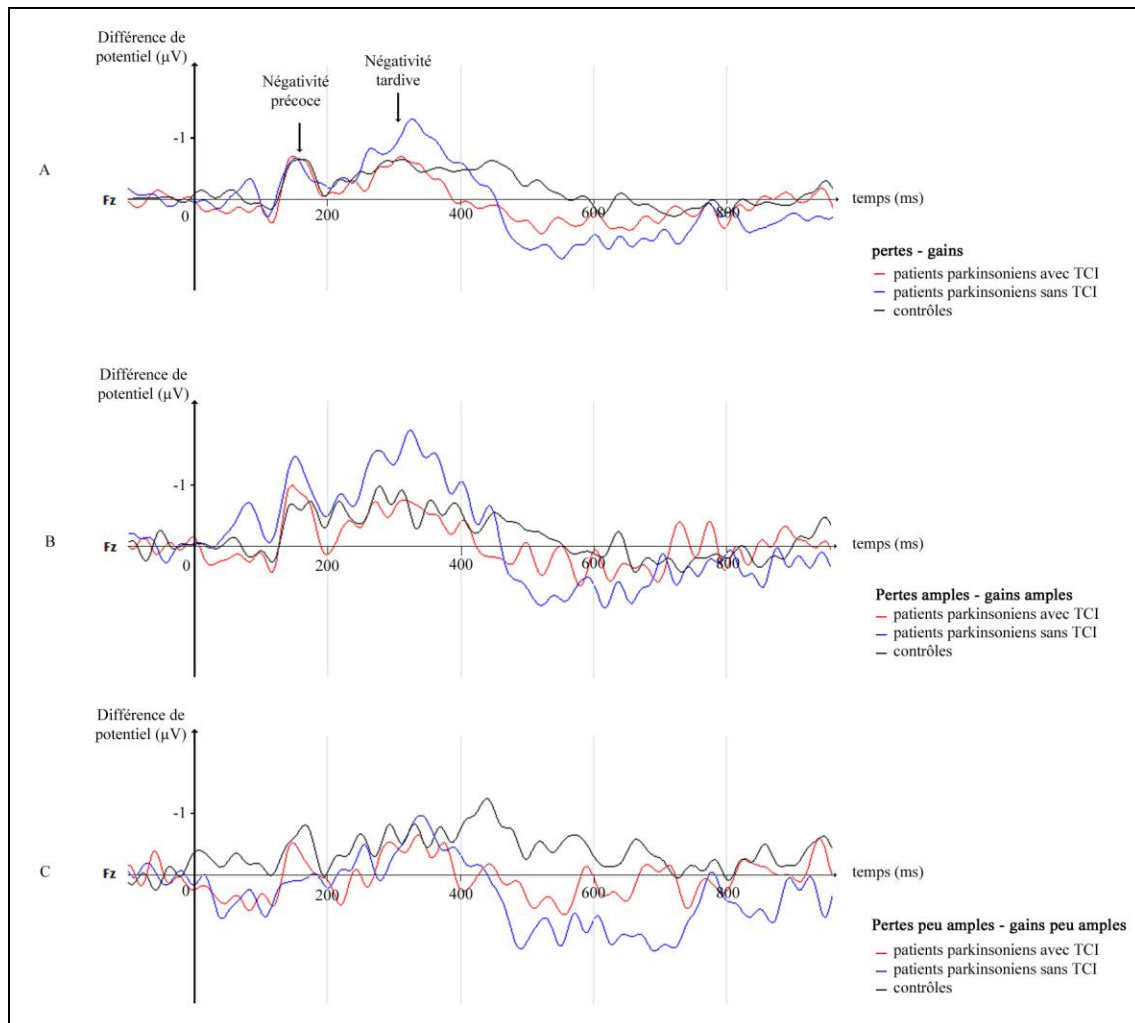


Figure 11 : FRN. A : Différence de potentiels entre les potentiels évoqués par les pertes et les potentiels évoqués par les gains chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles. B : différence de potentiels entre les potentiels évoqués par les gains importants (+25) et les pertes importantes (-25). et les potentiels évoqués par les gains peu amples (+5) et les pertes peu amples (-5) en traits continus.

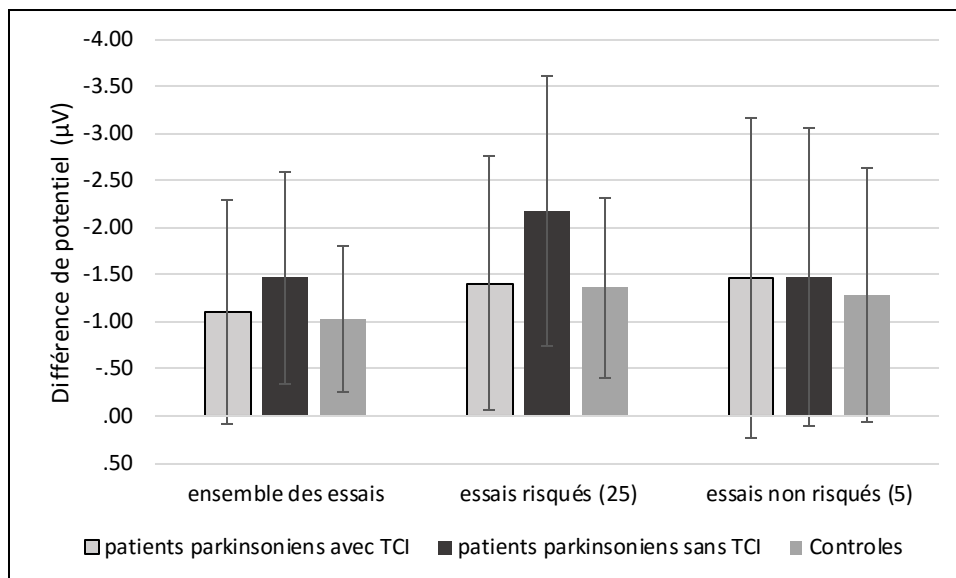


Figure 12 : Amplitude moyenne ( $\pm$  écart-type) de la FRN pour l'ensemble des essais, après les essais risqués (25) et non risqués (5) chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles.

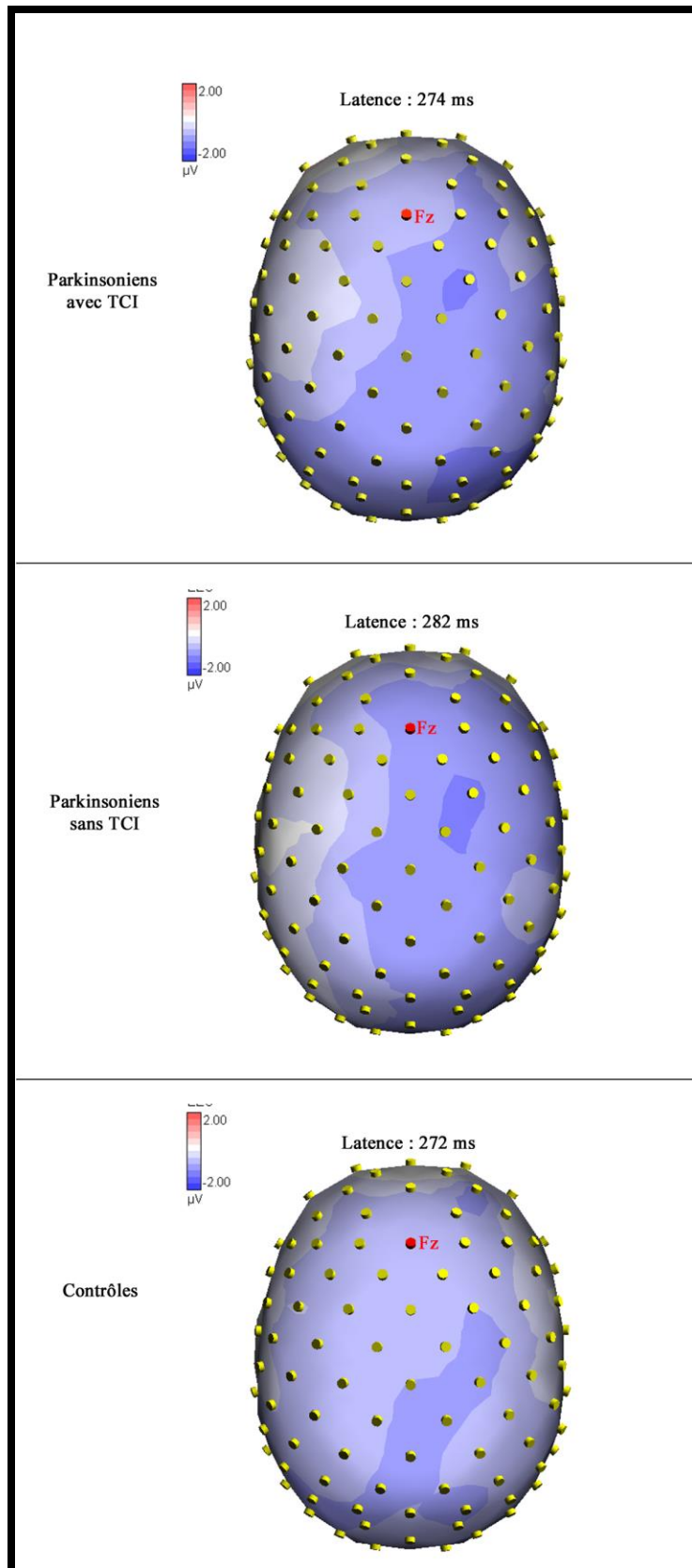


Figure 13 : Cartographie de scalp du grand moyennage de la différence de potentiel entre les pertes et les gains chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles, à la latence moyenne du creux le plus ample entre 250 et 300 ms après l'affichage du feedback

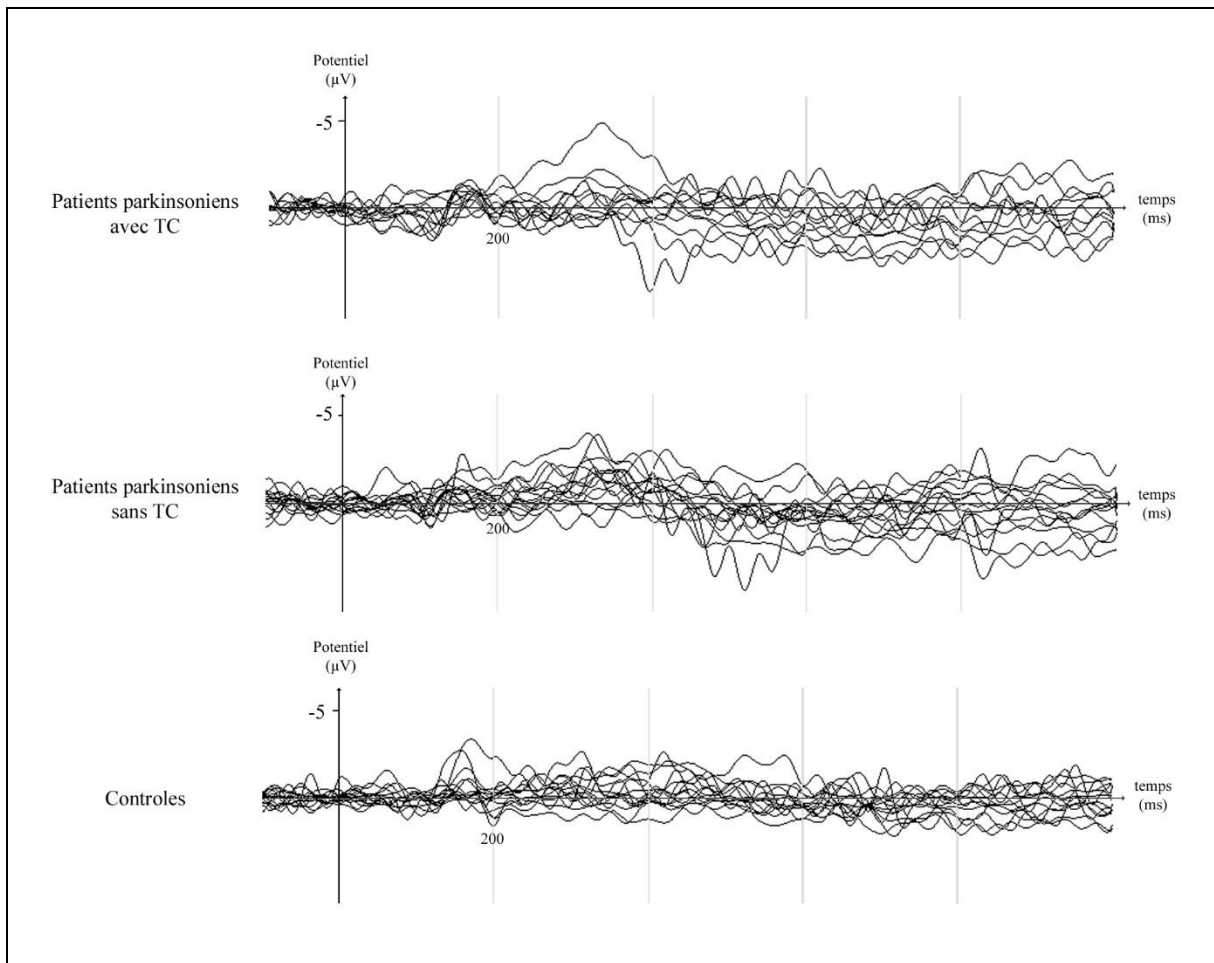


Figure 14 : Différence de potentiels entre les potentiels évoqués par les pertes et les potentiels évoqués par les gains chez l'ensemble des sujets chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles.

## 2 - FRP

Le grand moyennage des potentiels évoqués par les pertes et par les gains en Cz pour chacun des groupes est présenté dans la figure 15. Il existe dans chacun des groupes une positivité ample, dont le maximum survient à une latence proche de 350 millisecondes après l'affichage du feedback (FRP). Il existe par ailleurs dans chacun des groupes et chacune des conditions une négativité plus précoce, d'amplitude plus faible, dont le minimum survient près de 275 millisecondes après l'affichage du feedback. La figure 16 présente l'amplitude de la FRP évoquée par les pertes et par les gains en fonction de la condition (totalité des essais, essais risqués et non risqués). Il n'existait pas de différence significative d'amplitude entre les groupes dans chacune des conditions. L'amplitude de la FRP était plus importante après les gains qu'après les pertes pour l'ensemble des groupes ( $10,8 \pm 5,71 \mu\text{V}$  et  $10,28 \pm 5,64 \mu\text{V}$

respectivement, après les gains et les pertes ;  $p= 0,027$ ). Cette amplitude plus importante après un gain qu'après une perte était identifiée suite à un choix peu risqué ( $11,31 \pm 5,91 \mu\text{V}$  et  $10,09 \pm 5,39 \mu\text{V}$  respectivement après un gain et une perte de 5 points ;  $p= 0,001$ ), mais pas suite à un choix risqué ( $11,33 \pm 6,11 \mu\text{V}$  et  $10,92 \pm 6,17 \mu\text{V}$  respectivement après un gain et une perte de 25 points ; ns). Une amplitude plus importante après les gains qu'après les pertes suite à un choix peu risqué était retrouvée chez les patients parkinsoniens sans TCI ( $12,75 \pm 6,83 \mu\text{V}$  et  $11,05 \pm 5,94 \mu\text{V}$  respectivement après un gain et une perte de 5 points ;  $p= 0,044$ ) et chez les contrôles ( $10,22 \pm 5,54 \mu\text{V}$  et  $8,72 \pm 4,8 \mu\text{V}$  respectivement après un gain et une perte de 5 points ;  $p= 0,009$ ), mais pas chez les patients parkinsoniens sans TCI. Il n'y avait pas de différence d'amplitude de la FRP selon que l'amplitude du résultat était importante (25) ou faible (5) et ce, quelle que soit la valence du résultat. La cartographie de scalp à la latence moyenne de la FRP pour les pertes et pour les gains est présentée dans la figure 17. Le potentiel évoqué est symétrique, centré sur la ligne médiane au niveau des régions centro-pariétales. La figure 18 présente pour chacun des groupes, les potentiels évoqués par les gains et par les pertes, pour chaque sujet, superposés.

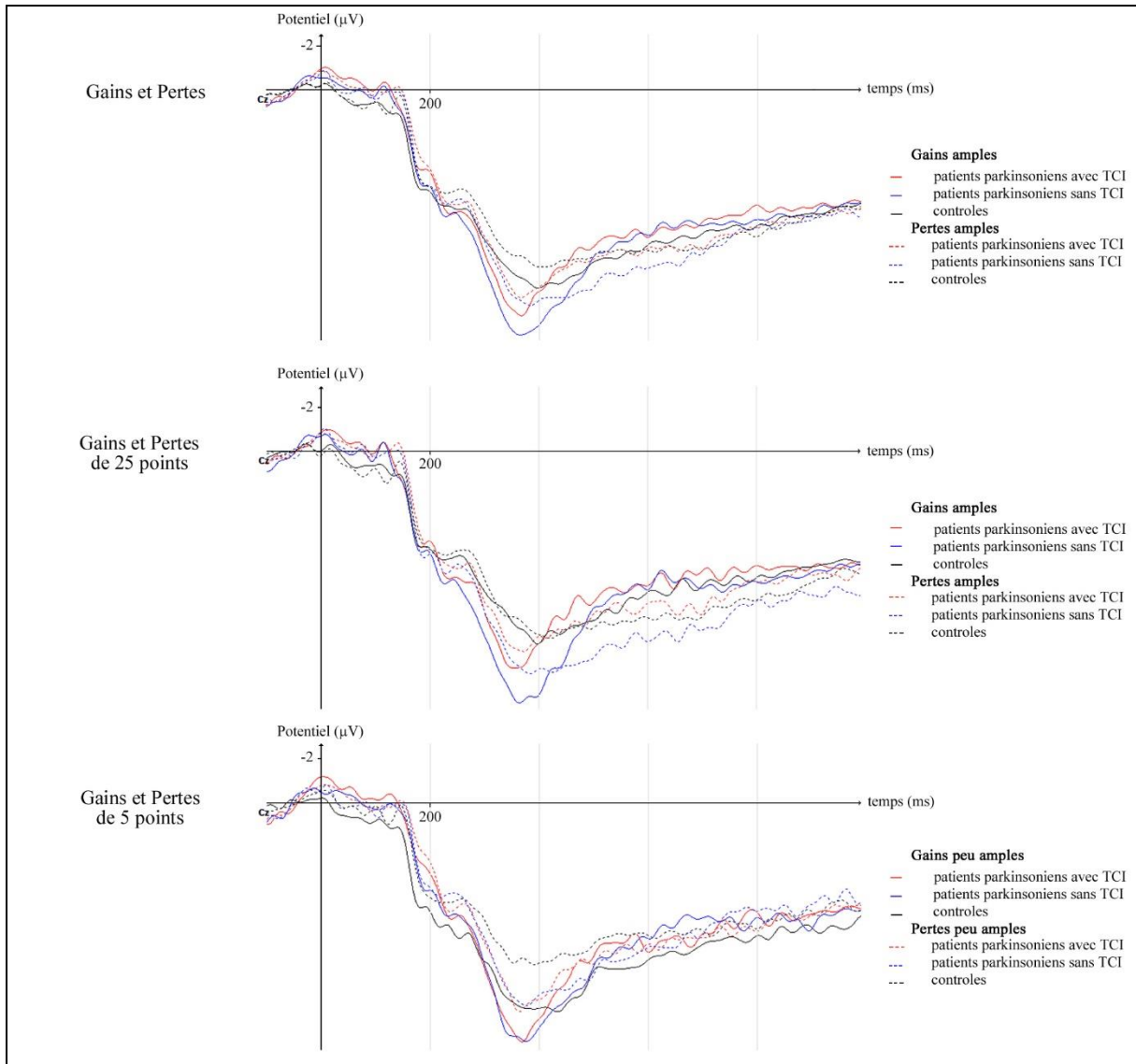


Figure 15 : Potentiels évoqués par les gains (traits pleins) et les pertes (pointillés) chez les patients parkinsoniens avec TCI (en rouge), les patients parkinsoniens sans TCI (en bleu) et les témoins, suite à l'affichage de l'ensemble des essais (en haut), des essais risqués (25) et des essais peu risqués (en bas).



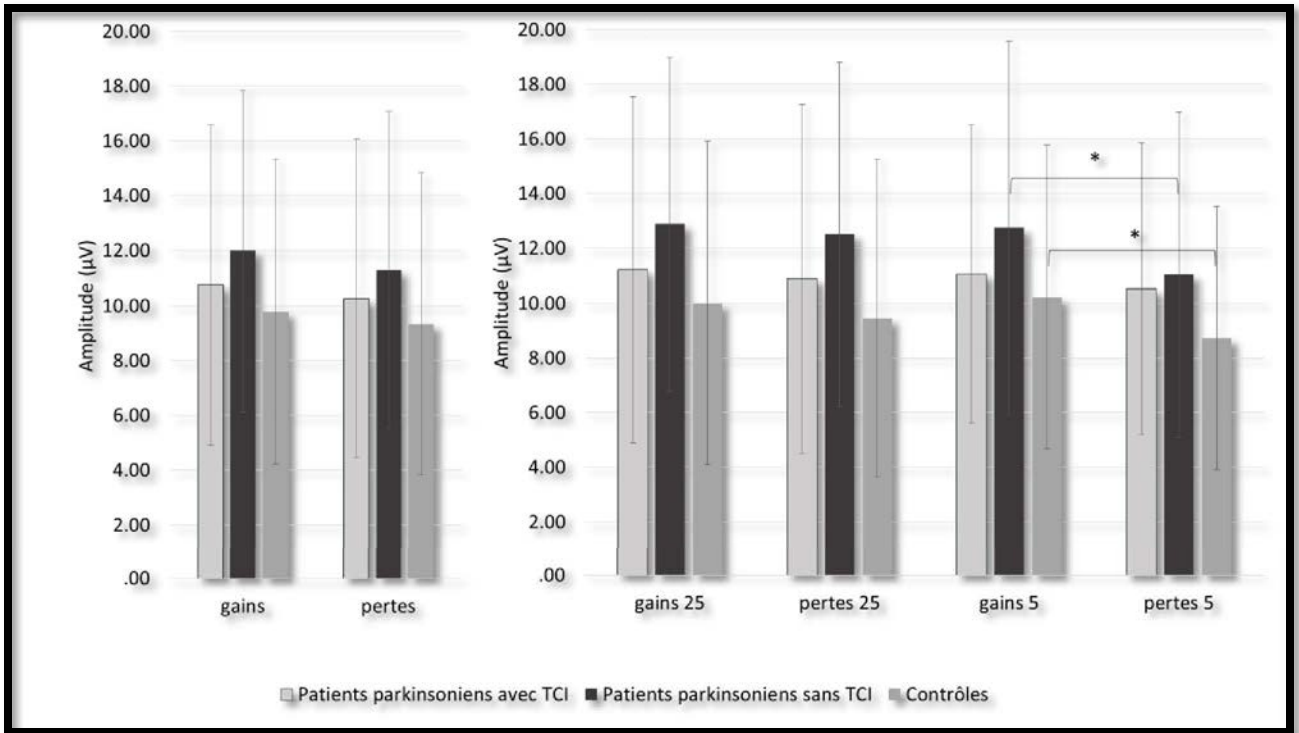


Figure 16 : Amplitude moyenne ( $\pm$  écart-type) de la FRP pour l'ensemble des gains et des pertes à gauche, et pour les gains et les pertes lors des essais risqués (25) et non risqués (5), à droite, chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles.

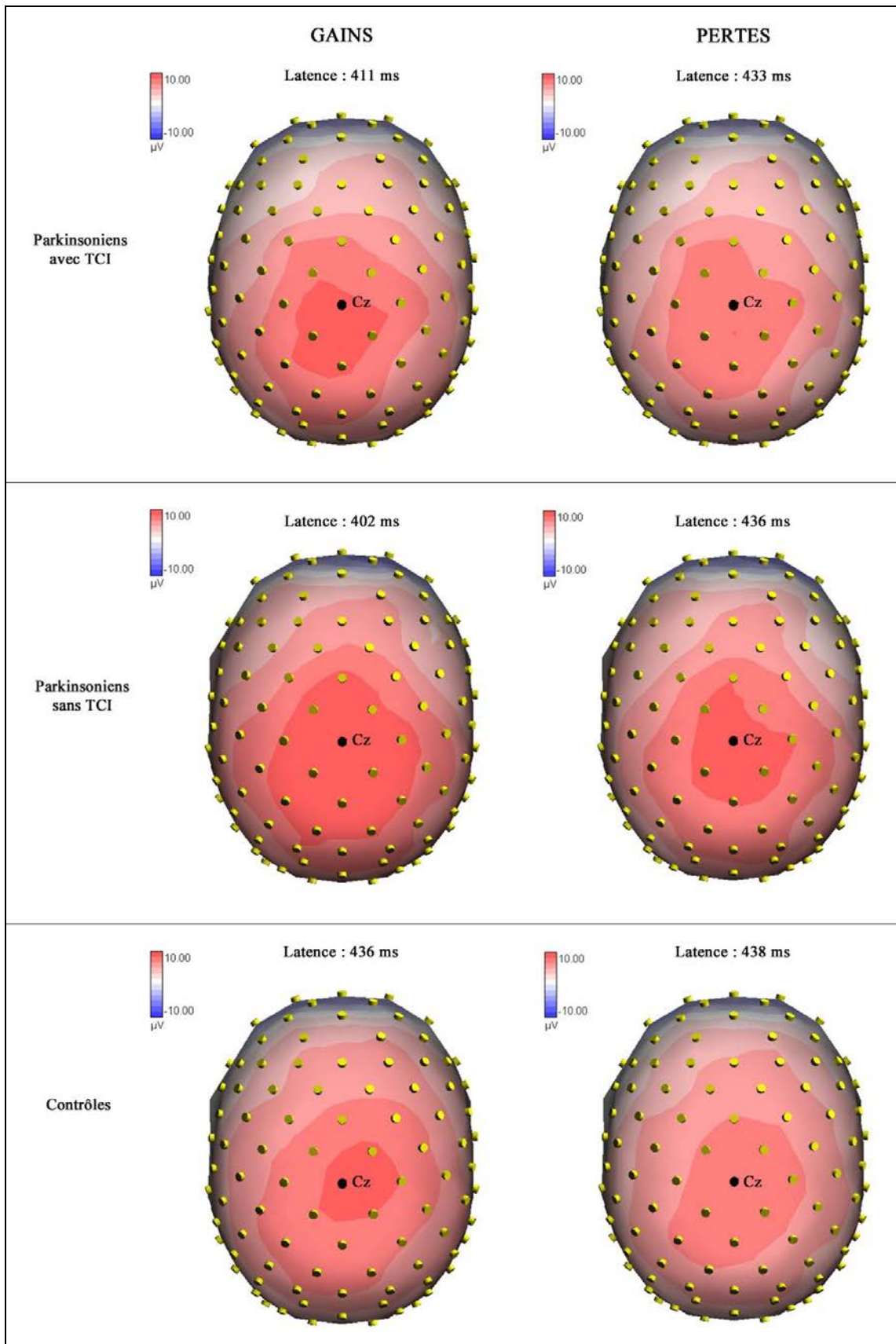


Figure 17 : Cartographie de scalp du grand moyennage du potentiel évoqué par les gains (à gauche) et les pertes (à droite) chez les patients parkinsoniens avec TCI, les patients parkinsoniens sans TCI et les contrôles, à la latence moyenne du pic le plus ample entre 300 et 600 ms après l'affichage du feedback

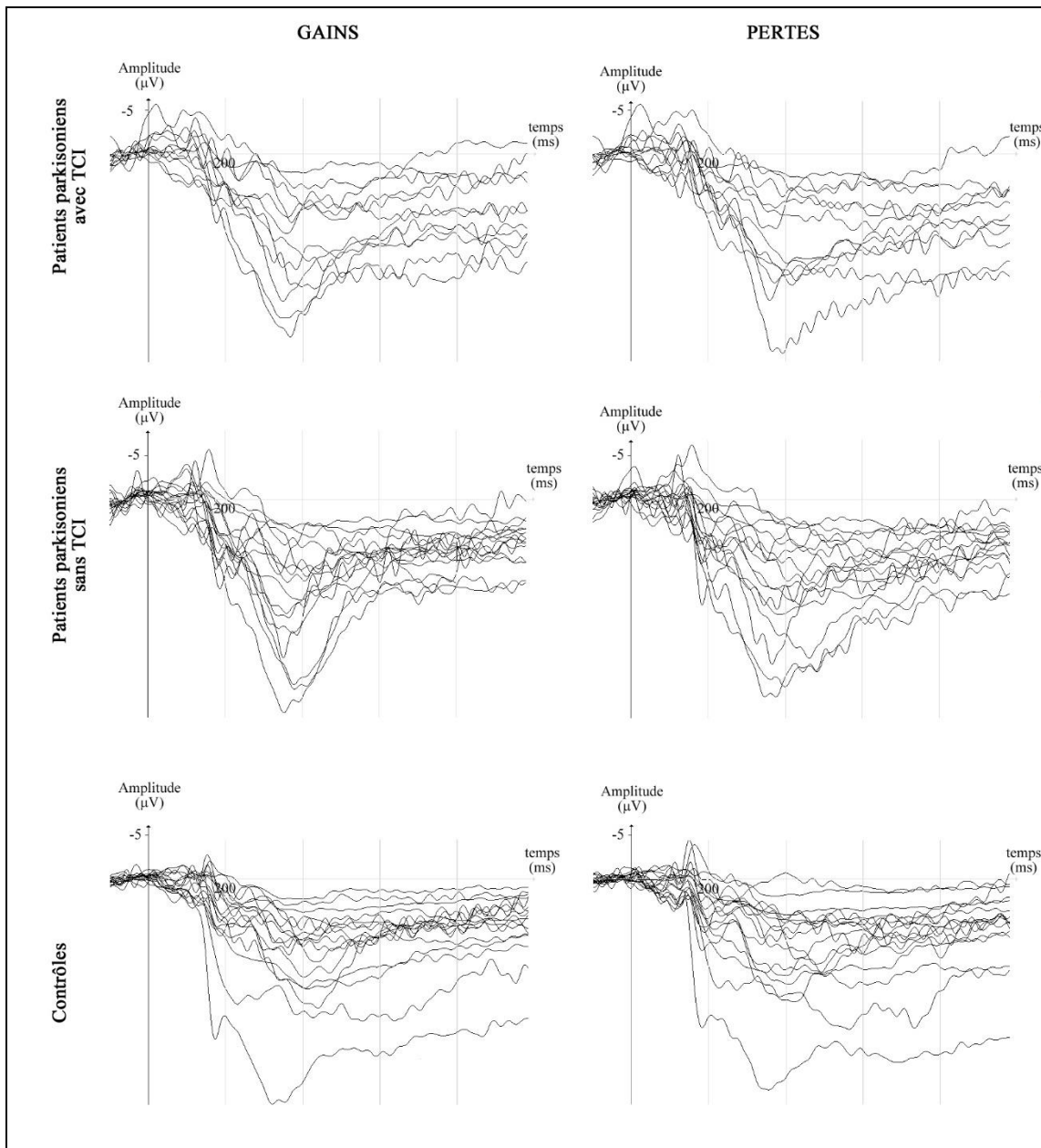


Figure 18 : Potentiels évoqués par les gains (à gauche) et par les pertes (à droite) chez l'ensemble des sujets pour les patients parkinsoniens avec TCI (en haut), les patients parkinsoniens sans TCI (au milieu) et les contrôles (en bas).

## 5.5 - Discussion

Nous avons étudié les potentiels évoqués par les pertes et par les gains, au cours d'une tâche composée de paris répétés chez des patients parkinsoniens avec et sans TCI et chez des contrôles et mis en évidence une FRP plus ample après les gains qu'après les pertes lors des essais peu risqués chez les patients parkinsoniens sans TCI et chez les contrôles, mais pas chez les patients parkinsoniens avec TCI. Par ailleurs, la FRN, mesurée comme la différence

de potentiels entre les potentiels évoqués par les pertes et par les gains, était plus importante chez les patients parkinsoniens sans TCI que chez les contrôles, mais il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes de patients parkinsoniens.

#### A - La FRP

La plupart des études portant sur les potentiels évoqués par le feedback au cours de tâches de paris ont analysé la FRN et les facteurs modifiant son amplitude. Les études mesurant l'amplitude d'une positivité plus tardive et plus postérieure (nommée ici FRP, mais parfois rapportée comme P300, ou « *outcome related positivity* ») ont mis en évidence une modulation de l'amplitude de cette onde par l'amplitude et la valence du résultat<sup>161</sup>, l'amplitude du résultat mais pas sa valence<sup>155,156</sup> ou encore la probabilité du résultat mais pas sa valence<sup>153</sup>. Philiastides *et al.*<sup>205</sup> ont mis en évidence au cours d'une tâche d'apprentissage probabiliste, couplée à une modélisation des comportements des sujets, que les composantes précoces des potentiels évoqués par le feedback (la FRN) étaient modulées par la valence de l'erreur de prédiction, tandis que les composantes plus tardives (la FRP) étaient modulées par la valence et l'amplitude de celle-ci. Bai *et al.*<sup>166</sup>, utilisant une approche similaire, ont confirmé ce résultat et mis en évidence une corrélation entre la magnitude de l'erreur de prédiction et l'amplitude de la FRN pour les pertes et une corrélation entre la magnitude de l'erreur de prédiction et l'amplitude de la FRP pour les gains, suggérant que l'erreur de prédiction était traitée différemment selon sa valence et que la FRN et la FRP reflétaient respectivement le traitement des erreurs de prédiction négatives et positives. Selon cette hypothèse, le fait que la modulation de l'amplitude de la FRP par la valence du résultat était retrouvée dans notre étude chez les sujets contrôles et les patients parkinsoniens sans TCI, mais pas chez les patients parkinsoniens avec TCI, suggérerait l'existence d'une dysfonction des mécanismes d'intégration des gains chez ces derniers. Nous n'avons pas identifié de modulation de l'amplitude de la FRP par la magnitude du résultat. Il est possible que cette absence d'effet soit liée en partie au fait que la magnitude du résultat dépendait, dans la tâche utilisée, uniquement des choix faits par les sujets, c'est-à-dire du risque pris au cours de l'essai.

## B - La FRN

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mesurer l'amplitude de la FRN, qui est plus précoce, moins ample et superposée à la FRP. Elle peut, comme rapporté initialement dans les premières études portant sur l'ERP<sup>123</sup>, être mesurée à partir des différences de potentiels entre les gains et les pertes. Cette définition, simple, permet une mesure simple de la FRN comme la négativité la plus ample, dans la fenêtre temporelle attendue (entre 250 et 300 millisecondes après l'affichage du feedback). L'interprétation de ce potentiel évoqué est cependant difficile puisqu'il ne correspond dès lors plus à un processus physiologique mesuré directement mais à un potentiel construit reflétant la différence entre deux processus distincts. Elle peut aussi être mesurée sur le potentiel évoqué par le feedback, séparément pour les gains et les pertes, comme la différence de potentiel entre la négativité la plus ample dans la fenêtre temporelle d'intérêt et la positivité qui la précède ou la ligne de base. Ces deux possibilités permettent une mesure plus directe du processus étudié, mais l'amplitude de la FRN ainsi mesurée est dès lors très dépendante de l'amplitude et de la latence de la FRP avec laquelle la FRN est partiellement superposée. Afin de limiter l'influence de la FRP sur la mesure de la FRN, il a été proposé de filtrer le signal EEG afin d'éliminer les composantes les plus lentes (et donc la FRP qui correspond à une onde de fréquence plus lente que la FRN)<sup>213</sup>. Les résultats dépendent alors des paramètres de filtrage choisis (un seuil trop élevé ne permettant pas d'éliminer totalement la FRP, et un seuil trop bas pouvant entraîner un filtrage partiel de la FRN). L'utilisation d'une analyse en composantes principales permet d'identifier les différentes composantes du signal et de les mesurer indépendamment. Une telle approche nécessite cependant une sélection subjective des composantes d'intérêt<sup>194</sup>. Dans notre étude, nous avons opté pour une approche basée sur l'analyse de la différence de potentiel entre les gains et les pertes afin d'utiliser une mesure automatisée, définie a priori, et reproductible, ainsi que de limiter l'influence de la FRP sur la mesure de la FRN. Les résultats obtenus permettent bien d'identifier, en Fz, une négativité dans la fenêtre temporelle d'intérêt chez la majorité des sujets. L'analyse de la cartographie de scalp du grand moyennage de cette différence de potentiel montre toutefois un aspect différent de celui attendu, avec une

négativité plus postérieure et légèrement latéralisée à droite. La FRP étant plus ample pour les gains que pour les pertes dans cette étude, la courbe de différence entre les potentiels évoqués par les gains et par les pertes inclut la FRN mais aussi la FRP, de localisation plus postérieure. La négativité correspondant à la FRN débute ainsi (figure 15) 250 millisecondes après l'affichage du feedback et se termine aux environs de 300 millisecondes, alors que la négativité identifiée sur la courbe de différence (figure 11) débute bien 250 millisecondes après l'affichage du feedback mais se prolonge jusque 400 millisecondes. Cette négativité correspond dès lors à l'effet de la valence du résultat sur l'amplitude du potentiel et regroupe la FRN et la FRP, ce qui peut expliquer la topographie constatée sur la cartographie de scalp et ce qui limite les possibilités d'interprétation quant aux mécanismes neuronaux impliqués dans la génération de ce potentiel. On identifie par ailleurs sur la courbe de différence une autre négativité, plus précoce, dont l'amplitude semble identique entre les groupes. La latence à laquelle survient ce potentiel pourrait faire évoquer une ERN, ce d'autant que dans la tâche utilisée, les potentiels évoqués étaient liés à la fois au feedback mais aussi à la réponse puisque l'affichage du feedback survenait immédiatement après que le sujet avait appuyé sur la touche de son choix. Les potentiels évoqués sont donc à la fois *feedback-locked*, ce qui génère une FRN et *response-locked*, ce qui génère habituellement une ERN. L'ERN correspond cependant par définition au potentiel évoqué par la commission d'une erreur, c'est-à-dire qu'elle survient après un apprentissage ou lorsque les règles sont explicites et que le sujet peut savoir, sans dépendre du feedback, qu'il est en train de commettre une erreur. Une analyse, dans une population plus importante de sujets sains, de cette négativité précoce, au cours de la même tâche modifiée pour inclure un temps de latence entre réponse et *feedback*, suivie d'une tâche élicitant une ERN (Go-No Go par exemple) et de la comparaison des caractéristiques et topographies de ces potentiels pourrait permettre de mieux préciser leurs significations respectives.

## C - Résultats cliniques et comportementaux

Sur le plan comportemental, contrairement à notre hypothèse, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les groupes dans la proportion de choix risqués dans chacune des conditions, ni selon le score au moment du choix. Dans chacun des groupes, les sujets avaient tendance à répéter un choix gagnant, et à choisir au hasard après une perte (*win-stay*) sauf après les « boost », suite auxquels il existait une tendance à répéter un choix gagnant et à modifier un choix perdant (*win-stay / loose-shift*). Un tel comportement a déjà été rapporté au cours d'une tâche similaire dans une étude portant sur des sujets sains évalués dans une condition standard et une condition « stressé »<sup>232</sup>. Ces résultats comportementaux suggèrent donc que l'ensemble des sujets a tenu compte des gains (et donc des erreurs de prédiction positive) mais ils ont eu tendance à négliger les pertes pour effectuer leurs choix ultérieurs.

Sur le plan clinique, nous avons évalué au cours de cette étude les différentes dimensions de la personnalité afin de rechercher des facteurs associées à la survenue d'un TCI. Pour cela, nous nous sommes basés sur le modèle biosocial de Cloninger et avons administré aux participants le *Temperament and Character Inventory* qui permet d'évaluer quatre tempéraments (recherche de la nouveauté, évitement du danger et dépendance à la récompense, persistance) et trois caractères (autodétermination, coopération et transcendance). Par rapport aux normes établies chez 322 sujets belges francophones, les patients parkinsoniens avaient tendance à avoir un score plus élevé sur la dimension « évitement du danger ». Les patients parkinsoniens avec TCI avaient tendance à avoir un score plus élevé sur la dimension « recherche de nouveauté » et « transcendance ». Les patients parkinsoniens sans TCI avaient tendance à avoir un score plus faible pour la dimension « recherche de nouveauté », et plus élevé pour les dimensions « autodétermination » et « coopération ». Enfin, les témoins de notre étude avaient tendance à avoir un score plus faible pour la dimension « évitement du danger » et des scores plus élevés que les normes pour les dimensions « recherche de nouveauté », « dépendance à la récompense », « autodétermination », « coopération » et « transcendance ». En comparant

entre eux les groupes ayant participé à l'étude, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes de patients parkinsoniens. Les parkinsoniens avaient par contre un score plus élevé que les contrôles sur la dimension « évitement du danger » et un score plus faible sur la dimension « coopération ». Un score plus élevé sur la dimension « évitement du danger », associée aux troubles anxieux et dépressifs<sup>297</sup>, reflète probablement la présence d'une symptomatologie anxieuse et dépressive plus importante chez ces patients ayant une maladie chronique. Par ailleurs, des scores plus faibles pour la dimension « coopération » ont été associés aux troubles de la personnalité. Les scores des patients parkinsoniens ne sont cependant pas ici inférieurs aux normes, mais les témoins sains inclus dans l'étude ont tendance à être plus enclins à la solidarité, l'indulgence et l'empathie que les parkinsoniens. . Une étude antérieure, nord-américaine, utilisant la même échelle a retrouvé des scores plus importants de « recherche de nouveauté » chez les patients parkinsoniens ayant un TCI<sup>46</sup>, mais la puissance de l'étude était bien supérieure, puisqu'elle incluait 282 patients avec TCI et 282 patients sans TCI. Au-delà d'un effectif moindre, il est possible que des différences culturelles expliquent en partie l'absence d'association entre « recherche de nouveauté » et TCI dans notre étude. En effet, en population générale, les scores diffèrent entre les populations américaines et européennes, notamment en ce qui concerne la dimension de « recherche de nouveauté », avec des scores plus élevés chez les américains<sup>296</sup>, reflétant une plus grande tendance à l'exploration et à l'extravagance. En utilisant une autre échelle d'évaluation de la personnalité, la NEO-Personality Inventory revisited<sup>298</sup> fondée sur le modèle des *big five*<sup>299</sup>, d'autres auteurs ont identifié chez les patients parkinsoniens avec TCI : un score plus élevé de « névrosisme » (*neuroticism*) et une plus faible « agréabilité » (*agreeableness*)<sup>37</sup>. Ici encore, la puissance statistique était plus importante que dans notre étude, avec 490 patients inclus dont 176 avec un TCI, et les résultats sont difficilement comparables du fait des différences entre les modèles de personnalité utilisés.



## D - Limites de l'étude

Au-delà d'une puissance statistique possiblement insuffisante pour mettre en évidence des différences entre les patients parkinsoniens avec TCI et les patients parkinsoniens sans TCI, plusieurs limites doivent être prises en compte dans l'interprétation de nos résultats. Sur le plan clinique tout d'abord, il existe dans le groupe des patients avec TCI une surreprésentation de l'hypersexualité par rapport aux autres TCI (79% des patients avec TCI présentaient une hypersexualité et seulement 31,6% un jeu pathologique). La tâche que nous avons utilisée aurait possiblement été plus adaptée à l'étude du jeu pathologique uniquement puisqu'elle mime la réalisation d'un jeu de pari. Par ailleurs, si les bases physiopathologiques des TCI sont supposées communes, il existe vraisemblablement des différences entre les mécanismes qui sous-tendent la survenue d'une hypersexualité, d'un jeu pathologique, de compulsions alimentaires ou d'achats pathologiques. Le nombre de patients inclus et la fréquence des TCI touchant plusieurs domaines ne permettaient cependant pas d'effectuer une analyse de sous-groupes par type de TCI.

Sur le plan technique, l'EEG est sensible aux artéfacts de mouvement et de sudation, qui sont fréquents chez les patients parkinsoniens. Afin de limiter ceux-ci, l'ensemble des enregistrements a été réalisé alors que les patients étaient sous traitement, et une correction des artéfacts, ainsi qu'une inspection visuelle et une sélection manuelle des essais aux cours desquels le tracé n'était pas artéfacté ont été réalisées. Par ailleurs, seules les conditions aux cours desquelles le nombre d'essais était suffisant pour mettre en évidence le potentiel évoqué étaient analysées. Les potentiels évoqués par les résultats rares (« essais boost » et « essais surprise ») n'ont ainsi pas pu être analysés. La présence de ces « boost » dans la tâche peut cependant avoir diminué l'amplitude de la FRN lors des essais standards. En effet, il a été démontré que l'amplitude de la FRN ne dépend pas de l'amplitude absolue du résultat mais de l'étendue des résultats possibles<sup>163</sup>. L'inclusion de « boost » dont l'amplitude (125) représentait cinq fois la valeur d'un résultat standard ample (25) peut avoir entraîné une diminution de la valeur subjective des gains standards amples et une diminution de la valeur

aversive des pertes standards amples. Par ailleurs, la survenue des TCI au cours de la maladie de Parkinson est liée au traitement dopaminergique et une mesure de l'effet de celui-ci en évaluant les patients sans puis avec traitement aurait apporté plus de précision sur l'effet du traitement dopaminergique sur l'intégration d'une récompense. Une telle approche nous semble cependant problématique du fait de l'augmentation des artéfacts liés aux tremblements et aux symptômes non moteurs (sudation).

## 5.6 - Conclusions

Au cours d'une tâche composée de paris répétés, la FRP était plus ample après les gains qu'après les pertes chez les patients parkinsoniens sans TCI et chez les sujets contrôles, mais pas chez les patients parkinsoniens avec TCI, ce qui suggère, conformément à notre hypothèse, une dysfonction des mécanismes d'intégration des gains chez ces derniers. Nous n'avons, par contre, pas mis en évidence de différences comportementales au cours de la tâche ni de différences d'amplitude de la FRN entre les patients parkinsoniens avec TCI et les deux autres groupes. Les potentiels évoqués ne reflètent toutefois qu'une partie des modifications de l'EEG induites par le *feedback* et l'étude des modifications spectrales induites par celui-ci pourrait apporter des informations complémentaires, non identifiables sur les potentiels évoqués.

6 – Troisième partie - Approche neurophysiologique - Analyse  
temps-fréquence

## 6.1 - Introduction

Afin de compléter l'analyse des modifications EEG induites par l'affichage d'un feedback, nous avons, au cours de la même tâche et dans la même population, étudié les perturbations spectrales induites par le feedback, en analysant en particulier les modifications de puissance dans la bande thêta (4-7 Hz). Cette approche spectrale est complémentaire de l'analyse des potentiels évoqués. Celle-ci ne met en effet en évidence les modifications induites par un événement que si elles sont associées à une synchronisation de phase, alors que l'analyse temps-fréquence permet de révéler les modifications de la puissance du signal dans une bande de fréquence donnée indépendamment de celle-ci. Elle permet par ailleurs d'analyser les modifications EEG dans différentes bandes de fréquence à un instant donné et peut potentiellement permettre de mesurer la puissance du signal dans la bande de fréquence correspondant à la FRN et à la FRP de façon indépendante alors même qu'elles sont partiellement superposées.

Dans cette partie de l'étude, nous avons utilisé des critères plus stricts de contrôle des artefacts et plusieurs sujets supplémentaires ont été exclus de l'analyse en raison de la persistance d'artefacts résiduels.

Le détail de la méthode ainsi que les résultats sont rapportés dans l'article « *Impulse control disorders in Parkinson disease are associated with alteration in reward-related theta band oscillations* » (N Carriere, JL Bourriez, A Delval, P Derambure, L Defebvre, K Dujardin), actuellement soumis à *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, et reproduit en annexe.

Contribution personnelle : Conception de l'étude, recrutement des patients, recueil des données, analyse des données, rédaction du manuscrit.

## 6.2 – Expérimentation

Les matériels, méthodes et une partie de la discussion sont présentés en annexe 1.

## 6.3 - Conclusion

Chez les patients parkinsoniens avec TCI, nous avons donc mis en évidence lors de paris standards fréquents une absence de modulation de la puissance du signal EEG dans la bande thêta par la valence du résultat alors qu'elle était plus importante après les gains qu'après les pertes chez les patients parkinsoniens sans TCI et chez les contrôles. Par ailleurs, chez les patients parkinsoniens avec TCI, mais pas chez les patients sans TCI, la puissance du signal dans la bande de fréquence thêta était plus importante lors d'un choix risqué que lors d'un choix non risqué et lorsque le résultat était important et inattendu (« *boost* ») que lorsqu'il était inattendu mais d'amplitude peu différente du montant parié. Les TCI au cours de la maladie de Parkinson semblent donc associés à une plus faible sensibilité à la valence du résultat comme le révèlent les oscillations corticales dans la bande thêta, mais à une plus grande sensibilité au risque et à la survenue d'un résultat important et inattendu. Ces résultats supportent donc l'hypothèse d'une dysfonction des mécanismes d'évaluation de l'erreur de prédiction, possiblement secondaire à une dérégulation des voies dopaminergiques méso-limbiques.

## 7 - Discussion générale

Nous avons dans cette étude évalué la connectivité striato-corticale au repos au moyen d'une IRM fonctionnelle et de marqueurs neurophysiologiques d'intégration du feedback (FRN, FRP, oscillations thêta) chez des patients parkinsoniens avec et sans TCI, comparativement à des sujets sains. Nous faisons l'hypothèse d'une altération de la connectivité striato-corticale chez les patients parkinsoniens avec TCI, en particulier au niveau du striatum ventral (limbique), ainsi que d'une perturbation de l'intégration de la récompense chez ces patients, qui se manifesterait par une diminution de l'amplitude de la FRN, de la FRP et des oscillations corticales dans la bande de fréquence thêta. Contrairement à notre hypothèse, les perturbations de la connectivité fonctionnelle de repos chez les patients parkinsoniens avec TCI ne concernaient pas le striatum ventral, mais les autres sous-régions striatales, plus impliquées dans les processus cognitifs que limbiques, en particulier le putamen antérieur gauche. Par ailleurs, lors de l'intégration des résultats d'un pari, il existait au cours des TCI de la MP une perturbation de l'activité EEG, avec en particulier une absence de modulation de la FRP et des oscillations dans la bande de fréquence thêta par la valence du feedback ainsi qu'une augmentation de la puissance du signal dans la bande thêta suite à la survenue de résultats très amples, inattendus.

### 7.1 – Connectivité striato-corticale au repos

Les noyaux gris centraux sont organisés en voies à la fois parallèles et convergentes, le striatum en étant la principale structure d'entrée<sup>300</sup>. Le striatum ventral (limbique) est impliqué dans l'intégration de la récompense et le renforcement, le noyau caudé et le putamen antérieur ont un rôle cognitif en assurant le contrôle cognitif de l'action, tandis que le putamen dorso-latéral est impliqué dans le contrôle moteur<sup>301</sup>. Nos résultats révèlent que chez les patients parkinsoniens avec TCI, il existe principalement un défaut de connectivité entre une région striatale impliquée dans la cognition, le **putamen antérieur** et le cortex cingulaire antérieur (Aire de Brodman 32), impliqué dans le contrôle cognitif, l'intégration de la récompense, le monitoring de la performance, ou encore la prise de décision<sup>302,303</sup>, ainsi que le gyrus temporal

inférieur gauche (Aire de Brodman 20). Cette dernière région est impliquée dans la reconnaissance visuelle, la mémoire et le langage<sup>304,305</sup>, mais est aussi en rapport avec le réseau limbique. Chez le singe en effet, une étude anatomopathologique a mis en évidence des connexions entre le gyrus temporal inférieur et l'amygdale ainsi que le striatum ventral<sup>306</sup>. Par ailleurs, chez des patients alcooliques, l'activité cérébrale au niveau du gyrus temporal inférieur diminue lorsque l'exposition répétée d'images évoquant la consommation d'alcool et induisant un *craving* est associée à la présentation de l'activité fonctionnelle en cours au sein des régions activées par le stimulus (*neurofeedback*)<sup>307</sup>. Dans cette étude, l'activité cérébrale diminuait aussi dans de nombreuses autres régions cérébrales dont le cortex cingulaire antérieur. Le cortex cingulaire antérieur occupe une place centrale dans la prise de décision, le monitoring des conséquences des actions antérieures et l'intégration de la récompense. Il semble ainsi jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de l'addiction. Au cours des TCI de la maladie de Parkinson, une déconnexion fonctionnelle au repos a ainsi déjà été mise en évidence entre le cortex cingulaire antérieur et le striatum chez quinze patients ayant un jeu pathologique, au moyen d'une tomographie par émission mono-photonique en perfusion<sup>99</sup>. Dans la première partie de cette étude, une analyse de corrélation avait mis en évidence les régions dont l'activité était corrélée à la sévérité du jeu pathologique chez ces sujets. Dans un deuxième temps, une analyse de covariance entre ces différentes régions était réalisée chez ces patients avec jeu pathologique, des patients sans TCI et des sujets contrôles qui leur étaient appariés. Un modèle de réseau directionnel unissant ces différentes régions était construit par modélisation en équations structurelles (*Structural Equation Modelling*), et l'ajustement du modèle aux données observées était comparé entre les groupes. La connectivité était donc estimée au niveau interindividuel (les régions connectées sont les régions dont l'activité a tendance à varier de la même façon chez les différents sujets), et non au niveau du sujet comme dans notre étude (les régions connectées, chez un sujet donné, sont celles dont l'activité est corrélée dans le temps). Les résultats rapportés étaient toutefois proches de ceux que nous avons mis en évidence, avec l'existence d'une connexion fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur et le striatum gauche chez les patients

parkinsoniens sans TCI et les témoins, alors que cette connexion n'était pas significative chez les patients avec TCI.

Nous avons par ailleurs mis en évidence une tendance à une déconnexion fonctionnelle chez les patients avec TCI entre le **putamen antérieur** gauche et le gyrus frontal inférieur. Cette région est habituellement impliquée dans le contrôle inhibiteur<sup>308-310</sup>, et une déconnexion fonctionnelle entre le striatum et le gyrus frontal inférieur a été mise en évidence chez des adolescents présentant une addiction à internet<sup>311</sup>. Par ailleurs, la **partie dorsale du noyau caudé**, impliquée elle aussi dans les processus cognitifs avait tendance à être déconnectée du gyrus rectus, qui constitue, avec la partie médiale du cortex orbitofrontal, l'aire de Brodmann 11, impliquée dans l'intégration de la récompense et la prise de décision<sup>312</sup>. La partie dorsale du noyau caudé avait aussi tendance à être déconnectée du gyrus frontal moyen (situé au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et impliqué dans le contrôle inhibiteur<sup>309</sup>) et du gyrus temporal inférieur gauche dans les TCI. Dans notre étude, le **putamen postérieur** (sous-région motrice du striatum) avait tendance à être moins connectée à différentes régions corticales associatives impliquées dans le contrôle inhibiteur (gyrus frontal médial<sup>302</sup> et gyrus frontal moyen) ainsi qu'avec le gyrus temporal inférieur gauche pour lequel nous avons déjà souligné l'existence d'une déconnexion fonctionnelle avec le putamen antérieur et le noyau caudé. Le putamen postérieur avait aussi tendance à être déconnecté du cortex cingulaire postérieur, qui, en raison de sa place centrale dans le réseau « mode par défaut », est supposé jouer un rôle dans la genèse de pensées internes, indépendantes du stimulus, et la régulation du focus attentionnel (interne vs. externe)<sup>313</sup>.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent une perturbation des connexions entre différentes régions impliquées dans le monitoring des conséquences des actions antérieures (cortex cingulaire antérieur) et le contrôle inhibiteur (cortex préfrontal dorsolatéral) et le striatum, en particulier ses régions cognitives et motrices, impliqué dans la planification et l'exécution des programmes moteurs. Ces déconnexions fonctionnelles, en perturbant l'adaptation des



comportements aux conséquences des actions antérieures pourraient favoriser la poursuite d'actions aux conséquences délétères au cours des TCI.

Les déconnexions fonctionnelles que nous avons mises en évidence chez les patients parkinsoniens avec TCI sont principalement latéralisées à gauche. Il a été suggéré, au cours d'une étude comparant 19 patients dont la maladie avait débuté à gauche par rapport à 19 patients dont la maladie avait débuté à droite, que ces derniers (qui ont donc une plus grande dénervation dopaminergique à gauche) ont des scores plus élevés pour le tempérament « recherche de nouveauté » du *Temperament and Character Inventory* de Cloninger<sup>314</sup>, cette dimension de la personnalité ayant été associée à un plus grand risque de survenue de TCI<sup>46,315</sup>. Par ailleurs, au cours d'une tâche évaluant séparément les efforts faits par les sujets pour maximiser des gains et minimiser des pertes, il a été démontré que les patients ayant une plus grande dénervation dopaminergique à gauche (n=20) faisaient moins d'effort pour maximiser les gains que pour minimiser les pertes lorsque leur traitement dopaminergique était interrompu, tandis que l'inverse était observé chez les patients ayant une plus grande dénervation dopaminergique à droite (n=19). La prise du traitement entraînait une diminution des efforts pour minimiser les pertes et une augmentation des efforts pour maximiser les gains chez les patients avec une plus grande dénervation dopaminergique gauche et inversement chez les patients dont la dénervation prédominait à droite<sup>316</sup>. Ces résultats suggèrent donc que les patients dont les symptômes prédominent à droite auraient plus tendance à éviter les pertes qu'à maximiser les gains en l'absence de traitement, et plus tendance à maximiser les gains, en tenant moins compte des pertes lorsqu'ils sont traités. On peut dès lors supposer que les patients dont les symptômes prédominent à droite seraient plus à risque de développer un TCI, les anomalies de connectivité que nous avons mises en évidence et qui prédominent à gauche seraient alors en rapport avec une plus grande dénervation dopaminergique au sein de cet hémisphère. Dans notre étude toutefois, le groupe TCI était composé de sept patients dont la symptomatologie prédominait à droite et onze dont la maladie prédominait à gauche, deux patients ayant des symptômes symétriques et le groupe sans TCI était composé de 10

patients dont la symptomatologie prédominait à droite et huit dont la maladie prédominait à gauche, un patient ayant des symptômes symétriques, la répartition n'étant pas significativement différente entre les deux groupes. Par ailleurs, lors d'une étude rétrospective de la dénervation dopaminergique striatale (évaluée par DATscan® au moment du diagnostic), chez des patients ayant ou non développé par la suite un TCI, il existait une plus grande dénervation dopaminergique au niveau du striatum droit chez les patients qui ont développé un TCI ultérieurement<sup>115</sup>. Chez des patients déjà traités, évalués de façon prospective, une prédominance droite de la dénervation dopaminergique a aussi été notée<sup>105,106</sup>. Les résultats concernant une éventuelle latéralisation prédominante des anomalies fonctionnelles au cours des TCI de la maladie de Parkinson sont donc hétérogènes. L'analyse de la latéralité des symptômes moteurs de la maladie dans les cohortes de patients parkinsoniens avec TCI pourrait permettre d'explorer plus largement cette hypothèse.

## 7.2 – Marqueurs neurophysiologiques d'intégration de la récompense

Lors de la réalisation de paris répétés, nous avons mis en évidence une perturbation de marqueurs EEG d'intégration du feedback chez les patients parkinsoniens ayant un TCI, avec en particulier une diminution de la modulation de l'amplitude de la FRP et de la puissance des oscillations dans la bande thêta par la valence du feedback. Ces marqueurs n'avaient à notre connaissance jamais été étudiés dans la maladie de Parkinson, en dehors d'une étude portant sur des parkinsoniens avec et sans apathie<sup>211</sup>. Dans cette étude, la différence d'amplitude de la FRN entre les gains et les pertes était plus faible lorsque les patients étaient apathiques. La FRN était ici mesurée comme l'amplitude moyenne de l'EEG dans la fenêtre temporelle comprise en 250 et 450 millisecondes après l'affichage du feedback. Le potentiel évoqué regroupait donc probablement la FRN et une partie de la FRP, dont les fenêtres temporelles de mesure sont habituellement différentes (voir pages 98). Il n'est donc pas possible de comparer directement les résultats de cette étude avec ceux que nous avons obtenus. Il est cependant probable que les potentiels évoqués mesurés dans cette étude correspondent en partie à ce que nous avons défini comme la FRP. En effet, les potentiels évoqués par le

feedback regroupent une positivité ample dont le pic survient aux alentours de 400 ms, précédée par une négativité nettement moins ample et en partie superposée (figure 19). La mesure de l'amplitude moyenne dans la fenêtre de 250 à 450 ms après l'affichage du feedback est dès lors déterminée essentiellement par l'amplitude de la positivité plus tardive. Par conséquent, l'absence de différence d'amplitude de la FRP entre les gains et les pertes chez les patients parkinsoniens avec TCI peut être mise en rapport avec une diminution de la différence d'amplitude de la FRN entre gains et pertes chez les patients apathiques dans l'étude de Martinez-Horta *et al.*<sup>211</sup> Les deux phénotypes de patients présentent une perturbation des marqueurs EEG d'intégration de la récompense allant dans le sens d'une moins bonne discrimination entre gains et pertes. Il a déjà été suggéré que la survenue d'une apathie ou d'un trouble du contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson pourrait avoir des bases physiopathologiques communes en rapport avec une plus grande dénervation dopaminergique méso-limbique qui serait responsable de la survenue d'une apathie lorsque les patients sont insuffisamment traités et d'un TCI en cas de « surdosage » dopaminergique limbique<sup>73,317</sup>.

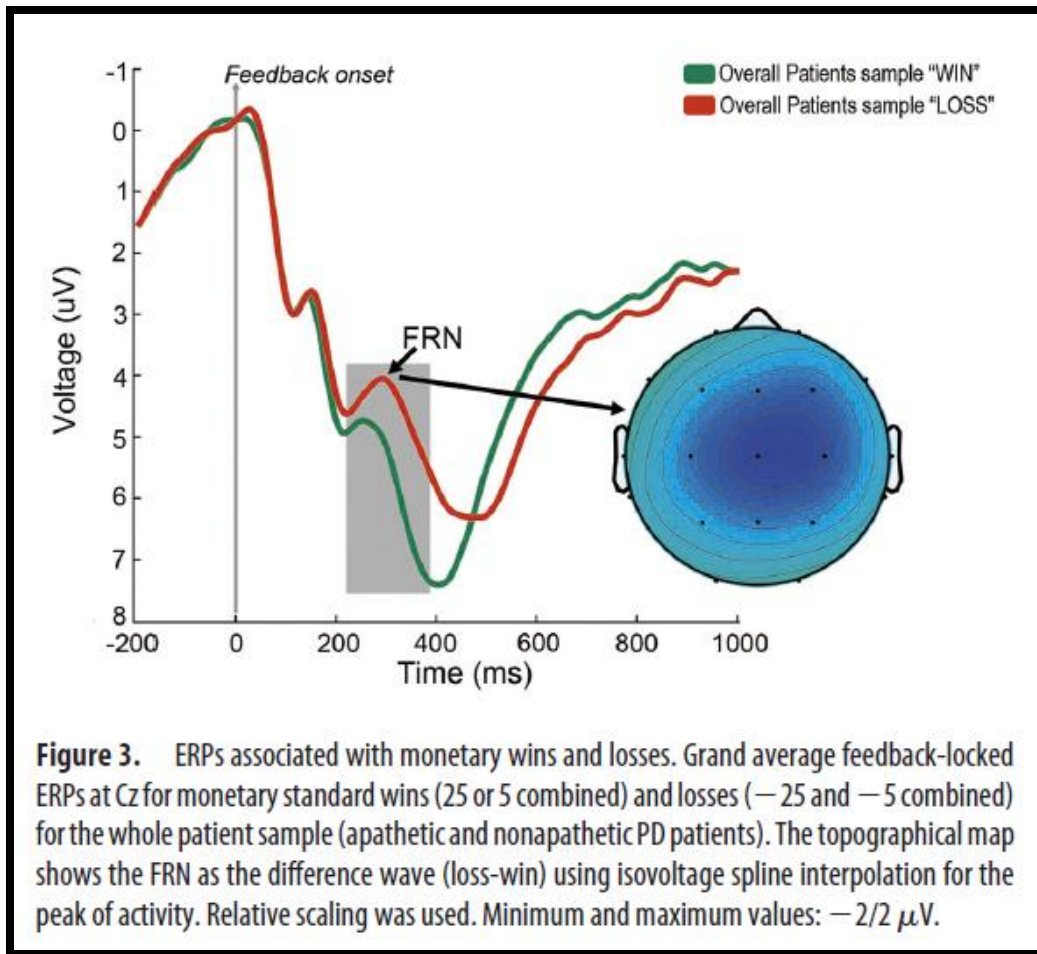


Figure 19 : d'après Martinez-Horta *et al.*<sup>211</sup>. Grand moyennage des potentiels évoqués par les gains (en vert) et les pertes (en rouge) chez douze patients parkinsoniens.

Les études chez les sujets sains des potentiels évoqués par le feedback suggèrent un traitement séquentiel de celui-ci, la valence étant évaluée dans un premier temps, reflété sur l'EEG par la FRN et l'amplitude dans un seconds temps, reflété par la FRP<sup>155–159,161</sup>. La mesure de l'amplitude de ces deux potentiels évoqués se heurte toutefois à des difficultés techniques, liées à la superposition spatiale et temporelle de la FRN et de la FRP. Nous avons choisi, a priori, de mesurer la FRN sur la courbe de différence entre les gains et les pertes, afin de limiter l'influence de la FRP sur la FRN et de mesurer, spécifiquement la différence de potentiel induite par la valence du résultat. Cette approche a cependant pour conséquence une plus grande difficulté dans l'analyse de la FRN, qui ne correspond plus alors à la mesure directe de l'enregistrement de l'activité des neurones, mais à une activité construite, issue de la

différence entre deux processus. Les cartographies de scalp que nous avons ainsi établies ne mettent pas en évidence une négativité fronto-centrale médiane, mais plus postérieure et latéralisée à droite qui ne correspond pas à la topographie habituellement rapportée pour la FRN. La différence de potentiels entre les gains et les pertes que nous avons mesurée peut donc correspondre à un potentiel construit, regroupant à la fois la FRN et le début de la FRP puisque ce potentiel était dans notre étude modulé par la valence du résultat. Une analyse en composantes principales des potentiels évoqués pourrait permettre de dissocier ces deux composantes du signal et de mesurer la FRN indépendamment pour les gains et pour les pertes<sup>193</sup>. Une telle approche nécessite cependant un choix de l'expérimentateur sur les composantes à retenir dans l'analyse. Nous avons donc utilisé une troisième approche, en étudiant, de façon plus globale les modifications de rythmes dans la bande de fréquence thêta, dans la fenêtre correspondant à la FRN et à la FRP (de 200 à 500 ms après l'affichage du feedback). Cette analyse nous a permis de mettre en évidence chez les patients parkinsoniens avec TCI une diminution de la modulation des oscillations thêta par la valence du feedback, mais aussi une augmentation de l'amplitude de ces oscillations suite à la survenue d'un résultat très ample, inattendu. Il existe donc, chez les patients avec TCI une altération des marqueurs EEG d'intégration du feedback allant dans le sens d'une diminution de la discrimination gain-perte, associée à une plus grande sensibilité aux résultats amples inattendus (*boost*), qui correspondent à des erreurs de prédiction importantes et sont supposées entraîner une adaptation comportementale en rapport avec l'activité de la voie dopaminergique méso-limbique. Nous avons constaté en effet, lors de la tâche, qu'il existait bien une modification comportementale induite par ces boost puisque seules les pertes amples inattendues (-125 points) entraînaient lors du choix suivant un comportement d'évitement (*loose-shift*), alors que les sujets avaient tendance à choisir au hasard (probabilité de choix risqué non différente de 0,5) après une perte standard ou ne différant que peu du montant parié.

L'inclusion de « boost » dans notre tâche a donc permis, comme présupposé, d'entraîner une modification des marqueurs EEG d'intégration du feedback chez les patients avec TCI ainsi que des modifications comportementales par rapport aux autres conditions. Elle a cependant pour inconvénient de diminuer la différence de valeur subjective entre les résultats amples qui surviennent après une prise de risque et les résultats peu amples, survenant après un choix non risqué, et peut donc possiblement expliquer l'absence de différence comportementale entre les groupes. De même, l'amplitude de la FRN dépend de l'amplitude des résultats possibles au cours de la tâche<sup>163</sup> et l'inclusion de « boost », qui n'ont pas pu être étudiés lors de l'analyse des potentiels évoqués en raison d'un nombre d'essais trop faible pour identifier le potentiel évoqué, a pu entraîner une diminution de l'amplitude de la FRN lors des essais standard. Par ailleurs, l'affichage du résultat du pari survenait immédiatement après que le choix ait été effectué. Cette absence de délai entre la réponse du sujet et l'affichage du résultat avait pour objectif de diminuer la durée de la tâche et ainsi favoriser une meilleure participation des sujets. Cependant, les potentiels évoqués étaient par conséquent non seulement liés au feedback, mais aussi au choix et à l'exécution de la réponse. La ligne de base précédant l'affichage du feedback, utilisée pour mesurer l'amplitude des potentiels évoqués et pour normaliser la puissance du signal lors de l'analyse temps-fréquence, n'était donc pas enregistrée au repos, mais lors de la préparation et la réalisation de l'action.

### 7.3 – Limites de l'étude

D'autres limites doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Premièrement, le fait d'avoir inclus des patients ayant un TCI, quelle qu'en soit la modalité (jeu pathologique, hypersexualité, achats compulsifs, compulsions alimentaires, simples ou multiples) peut avoir augmenté la variabilité interindividuelle dans ce groupe et diminué la puissance de l'étude. Il est en effet probable que la physiopathologie des différents types de TCI ne soit pas strictement superposable. Le nombre de sujets inclus, bien qu'important pour ce type d'étude compte tenu des critères d'inclusions contraignants, était cependant insuffisant pour stratifier les analyses statistiques en fonction du type de TCI. Par ailleurs, il existait parmi

les participants à l'étude une surreprésentation de l'hypersexualité par rapport aux autres types de TCI (14 sur 20 patients) et seuls sept patients souffraient de jeu pathologique. Ce nombre important de patients souffrant d'hypersexualité est lié au caractère prospectif de l'étude et au fait que la participation au protocole était proposée de manière systématique chez tous les patients présentant un TCI et correspondant aux critères d'inclusion. La tâche utilisée simulait un jeu de pari et était probablement plus appropriée pour l'étude spécifique du jeu pathologique au cours de la maladie de Parkinson. Toutefois, la physiopathologie des différents troubles du contrôle des impulsions semble proche et les facteurs de risque connus en sont identiques. Les facteurs qui influencent, chez un patient développant un TCI, le type de celui-ci restent à ce jour à déterminer. Une deuxième limite, inhérente au caractère prospectif de l'étude, est que certains patients parkinsoniens sans TCI peuvent avoir développé un TCI après la réalisation de l'étude, la survenue de ce type de trouble pouvant survenir à distance de l'introduction des agonistes dopaminergiques<sup>42</sup>. Les analyses réalisées ont recherché des modifications fonctionnelles, au repos ou lors de la réalisation d'une tâche, dont les résultats sont supposés se modifier avec l'apparition d'un TCI chez ces patients, mais ces anomalies fonctionnelles pourraient précéder l'apparition du TCI. Par ailleurs, on constate en pratique clinique que certains patients dissimulent l'existence d'un TCI alors même qu'ils sont informés du risque et interrogés sur le sujet lors de chaque consultation. Il est donc possible que des patients inclus dans le groupe sans TCI en aient en réalité souffert. Afin de limiter ce risque, les sujets ont tous été évalués à l'aide de l'échelle de dépistage QUIP<sup>287</sup> dont la sensibilité a été évaluée à 0,96. En consultant les dossiers médicaux, il est apparu qu'au cours du suivi habituel des patients après leur participation à l'étude, un TCI est apparu chez six des 19 patients du groupe sans TCI (31,6%). Le suivi moyen était de  $32 \pm 14,5$  mois entre la participation à l'étude et la dernière consultation. Pour les six patients chez qui un TCI a été identifié, les symptômes ont débuté après leur participation à l'étude (après 19, 23, 26, 28, 35 et 52 mois, respectivement). Pour chacun de ces patients, le TCI était considéré comme non sévère. Les tableaux 3 et 4 présentent les caractéristiques démographiques, cliniques, et

l'amplitude de la FRN, de la FRP chez les patients qui ont et qui n'ont pas présenté un TCI dans la suite de leur suivi. Il n'existait pas de différence significative entre ces deux groupes.

		<b>Patients ayant développé un TCI au cours du suivi</b>	<b>Patients n'ayant pas développé de TCI au cours du suivi</b>	
<b>n (H/F)</b>		6 (6/0)	13 (8/5)	ns
<b>Age (ans)</b>		56 ± 6,6	57, 8 ± 6,5	ns
<b>Durée des études (ans)</b>		13,3 ± 3,0	11,8 ± 2,9	ns
<b>Durée du suivi après l'évaluation (mois)</b>		30,5 ± 11,8	32,7 ± 16,0	ns
<b>Durée de la maladie de Parkinson (ans)</b>		5,8 ± 3,7	7,1 ± 4,5	ns
<b>LEDD-DA (mg)</b>		297 ± 111	335 ± 251	ns
<b>LEDD (mg)</b>		817 ± 341	765 ± 529	ns
<b>UPDRS-I</b>		2,2 ± 1,2	1,9 ± 1,5	ns
<b>UPDRS-II-ON</b>		5,3 ± 2,3	6,9 ± 4,9	ns
<b>UPDRS-II-OFF</b>		11,8 ± 5,8	13,3 ± 6,4	ns
<b>UPDRS-III</b>		17,8 ± 7,1	19,9 ± 8,0	ns
<b>UPDRS-IV</b>		3,7 ± 5,7	3,6 ± 3,7	ns
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>		2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,6	ns
<b>MMSE</b>		29,2 ± 0,8	28,9 ± 1,2	ns
<b>Nb de patients traités par IRS</b>		0	2	ns
<b>Nb de patients traités par Amantadine</b>		1	4	ns
<b>Patients dépistés positifs sur le MINI</b>	Total	1	4	ns
	Trouble panique avec agoraphobie	0	1	ns
	Agoraphobie sans trouble panique	0	1	ns
	Phobie sociale	0	2	ns
	Anxiété généralisée	1	1	ns
<b>Temperament and character inventory (Cloninger)</b>	Recherche de nouveauté (/40)	15,5 ± 3,6	14,3 ± 4,3	ns
	Evitement du danger (/35)	15,2 ± 5,1	17,2 ± 7,7	ns
	Dépendance à la récompense (/24)	14,7 ± 2,8	15,2 ± 3,1	ns
	Persistance (/8)	5,2 ± 1,6	5,8 ± 1,8	ns
	Détermination (/44)	33,3 ± 5,7	33,9 ± 4,9	ns
	Coopération (/42)	32,7 ± 5,1	34,6 ± 3,9	ns
	Transcendance (/33)	13,2 ± 4,0	12,5 ± 4,5	ns

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients du groupe sans TCI qui ont et qui n'ont pas développé un TCI lors de leur suivi habituel (moyenne ± écart-type)



			Patients ayant développé un TCI au cours du suivi	Patients n'ayant pas développé de TCI au cours du suivi	
tâche de pari - fréquence de choix risqué (%)	Globale		59,1 ± 9,6	52,2 ± 10,1	ns
	choix précédent 25	+25	81,8 ± 18,1	79,7 ± 15,7	ns
		+125	63,5 ± 28,0	68,7 ± 21,5	ns
		+27	84,8 ± 19,7	77,5 ± 24,4	ns
		-25	54,5 ± 23,5	49,7 ± 18,6	ns
		-125	37,4 ± 34,2	46,0 ± 23,6	ns
		-27	48,7 ± 23,1	47,4 ± 19,6	ns
	Choix précédent 5	+5	42,7 ± 33,6	31,4 ± 18,6	ns
		+125	44,0 ± 35,2	36,8 ± 28,3	ns
		+7	33,7 ± 28,5	34,1 ± 21,1	ns
		-5	51,2 ± 22,0	44,8 ± 20,6	ns
		-125	70,4 ± 17,8	58,3 ± 24,0	ns
		-7	47,2 ± 32,7	47,0 ± 24,0	ns
	<b>Nombre de sujets</b>			4	12
amplitude FRN (µV)	ensemble des essais		-1,33 ± 0,78	-1,52 ± 1,23	ns
	essais risqués		-1,74 ± 1,38	-2,31 ± 1,48	ns
	essais non risqués		-1,86 ± 1,97	-1,35 ± 1,51	ns
amplitude FRP (µV)	ensemble des essais	gains	9,17 ± 4,51	12,91 ± 6,12	ns
		pertes	8,71 ± 3,77	12,16 ± 6,20	ns
	essais risqués	gains	8,79 ± 3,46	13,75 ± 6,63	ns
		pertes	8,78 ± 4,15	14,25 ± 6,17	ns
	essais non risqués	gains	9,40 ± 4,18	11,60 ± 6,48	ns
		pertes	10,79 ± 5,47	13,41 ± 7,32	ns

Tableau 4 : Fréquence de choix risqué au cours de la tâche de pari en fonction du résultat de l'essai précédent, amplitude de la FRN et de la FRP chez les patients du groupe sans TCI qui ont et qui n'ont pas développé un TCI lors de leur suivi habituel (moyenne ± écart-type)

En ce qui concerne l'analyse de la puissance du signal dans la bande de fréquence thêta, seules les données de deux patients ayant par la suite développé un TCI sont analysables. Chez ces deux patients, contrairement aux résultats retrouvés chez les patients ayant un TCI actif, la puissance du signal EEG en Cz dans la bande de fréquence thêta après l'affichage du feedback était plus importante après les gains qu'après les pertes (0,26 dB et -0,22 dB respectivement après un gain et une perte chez le premier patient, +0,82 dB et -0,25 dB respectivement après un gain et une perte chez le premier patient).

Ces éléments suggèrent que les modifications fonctionnelles que nous avons mises en évidence ne précèderaient pas l'apparition du TCI, bien que la faible puissance de l'analyse et l'absence d'évaluation clinique systématique des sujets ne permettent pas d'écarter cette hypothèse. Seule une étude prospective, comprenant une évaluation contemporaine de l'introduction du traitement par agoniste dopaminergique puis un suivi systématique des sujets permettrait de mettre en évidence d'éventuelles perturbations fonctionnelles favorisant l'apparition d'un TCI.

Troisièmement, toutes les évaluations ont été réalisées alors que les patients prenaient leurs traitements habituels ; or, les traitements dopaminergiques modifient la connectivité corticale<sup>318</sup> et les réponses comportementales au cours de tâches de pari<sup>319</sup>. Une évaluation au cours d'un sevrage médicamenteux ne nous apparaissait cependant pas souhaitable en raison de la majoration des artéfacts de mouvement qui en résulterait et perturberait aussi bien les résultats de l'IRM fonctionnelle de repos que l'EEG. Par ailleurs, les TCI étant liés aux agonistes dopaminergiques, nous faisons l'hypothèse que les anomalies fonctionnelles chez les patients avec TCI seraient plus probablement mises en évidence sous traitement. Enfin, il n'existait pas de différence significative dans les traitements pris par les patients parkinsoniens sans et avec TCI, et tous les patients sans TCI étaient traités par agonistes dopaminergiques. Les effets liés aux traitements sur les données d'IRM fonctionnelle et d'EEG sont donc supposés identiques entre les groupes.

**En résumé, nous avons donc mis en évidence, une déconnexion fonctionnelle au repos entre le striatum et différentes régions corticales impliquées dans l'intégration de la récompense, le monitoring de la performance et le contrôle inhibiteur, ainsi qu'une perturbation des mécanismes d'intégration de la récompense chez les patients parkinsoniens ayant un TCI. Il est ainsi possible, qu'un dysfonctionnement global de l'intégration de l'information entre les différentes boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales limbiques, cognitives et motrices, associé à une « sur-stimulation » dopaminergique ventrale soit à l'origine des troubles du contrôle des impulsions.**

## 7.4 - Perspectives

Dans cette étude, nous avons constaté une fréquence importante de l'hypersexualité. Or, ce trouble pose des problèmes spécifiques de prise en charge en raison de sa fréquente dissimulation, de son hétérogénéité clinique et de son retentissement fonctionnel, à la fois sur le patient et son entourage. Des études ciblées permettant de mieux caractériser cliniquement l'hypersexualité afin d'en améliorer le dépistage et la prise en charge semblent nécessaires. Sur le plan physiopathologique, si les mécanismes qui sont à l'origine de la survenue d'un TCI sont de mieux en mieux connus, les facteurs qui différencient le domaine dans lequel le TCI va se manifester restent inconnus. Il est probable que des facteurs sociaux et psychologiques jouent un rôle, mais les mécanismes neuronaux mis en jeu sont possiblement différents et des études d'imagerie fonctionnelle métabolique et d'IRM fonctionnelle de repos et d'activation comparant les résultats de patients souffrant de jeu pathologique, d'hypersexualité, de compulsions alimentaires et d'achats pathologiques permettraient d'identifier les éventuels dysfonctionnements spécifiques d'un type de trouble.

Par ailleurs, il est suggéré qu'il existe un spectre clinique comportemental allant de l'apathie au TCI selon la plus ou moins grande importance de la stimulation dopaminergique des voies limbiques. La comparaison de la connectivité fonctionnelle de repos, ainsi que des marqueurs EEG d'intégration du feedback, ou de l'activation cérébrale en IRM fonctionnelle lors d'une tâche de pari telle celle que nous avons utilisée pourrait permettre d'affiner cette hypothèse. Plus simplement, sur le plan clinique, l'étude à long terme du devenir des patients ayant souffert d'un TCI pourrait confirmer un éventuel sur-risque de développer une apathie.

Nous avons, en IRM fonctionnelle de repos étudié la connectivité striato-corticale, comme marqueur d'un dysfonctionnement des boucles entre le cortex et les noyaux gris centraux. L'étude de la connectivité entre l'ensemble des structures corticales et sous-corticales, y compris l'aire tegmentale ventrale, la substance noire pars compacta, le noyau subthalamique, permettrait une analyse plus fine, proche des modèles théoriques d'organisation des noyaux gris centraux, mais nécessiterait d'améliorer la résolution des séquences de diffusion et

d'utiliser des séquences complémentaires, permettant de segmenter de façon fiable ces différentes structures.

Par ailleurs, si une perturbation des voies dopaminergiques méso-limbiques entraînant un biais dans le traitement de la récompense semble centrale dans la genèse des TCI, les dysfonctionnements que nous avons mis en évidence suggèrent l'implication de réseaux plus larges. Le système sérotoninergique, impliqué dans l'impulsivité<sup>320</sup>, pourrait ainsi jouer un rôle. L'étude des voies sérotoninergiques chez les patients parkinsoniens avec TCI, permettrait de tester l'hypothèse d'un déséquilibre chez ces patients, entre les voies dopaminergiques impliquées dans le signalement de la récompense et les voies sérotoninergiques impliquées dans le contrôle inhibiteur. Le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, présent entre autres dans les régions préfrontales, a en particulier été associé à un défaut d'inhibition chez l'animal<sup>321</sup> et chez l'homme<sup>322</sup>. La fixation d'un radio-ligand spécifique ([<sup>11</sup>C]WAY-100635), utilisable en tomographie par émission de positrons<sup>323</sup>, pourrait ainsi être comparée entre les patients parkinsoniens avec et sans TCI.

## 8 – Conclusions

Les TCI au cours de la maladie de Parkinson sont associés à une diminution de la connectivité fonctionnelle de repos entre le striatum cognitif et moteur et des régions corticales limbiques et cognitives impliquées en particulier dans l'intégration de la récompense et le contrôle inhibiteur. Par ailleurs, il existe au cours des TCI de la maladie de Parkinson, un déficit d'intégration de la récompense allant dans le sens d'une moins bonne discrimination entre les gains et les pertes et d'une sensibilité accrue aux résultats très amples, inattendus.

## 9 - Bibliographie

1. Blin, P. *et al.* Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* (2014). doi:10.1111/ene.12592
2. Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 368–376 (2008).
3. Donaldson, I., Marsden, C. D., Schneider, S. A. & Bhatia, K. P. in *Marsden's Book of Movement Disorders* (Oxford University Press, 2012).
4. Moreau, C. & Defebvre, L. in *La maladie de Parkinson* (Luc Defebvre et Marc Vérin, 2015).
5. Kahle, P. J. alpha-Synucleinopathy models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **115**, 87–95 (2008).
6. Trinh, J. & Farrer, M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 445–454 (2013).
7. Bonifati, V. Genetics of Parkinson's disease – state of the art, 2013. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, **Supplement 1**, S23–S28 (2014).
8. Anheim, M., Lohmann, E. & Dürr, A. in *La maladie de Parkinson* (Luc Defebvre et Marc Vérin, 2015).
9. Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W. & Irwin, I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* **219**, 979–980 (1983).
10. Di Filippo, M. *et al.* Parkinsonism and cognitive impairment following chronic exposure to potassium cyanide. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 468–470 (2008).
11. Peters, H. A., Levine, R. L., Matthews, C. G. & Chapman, L. J. Extrapyrarnidal and other neurologic manifestations associated with carbon disulfide fumigant exposure. *Arch. Neurol.* **45**, 537–540 (1988).
12. Hageman, G. *et al.* Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *J. Neurol.* **246**, 198–206 (1999).
13. Olanow, C. W. & Brundin, P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **28**, 31–40 (2013).
14. Chauhan, A. & Jeans, A. F. Is Parkinson's disease truly a prion-like disorder? An appraisal of current evidence. *Neurol. Res. Int.* **2015**, 345285 (2015).
15. Braak, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **24**, 197–211 (2003).
16. Goetz, C. G. & Pal, G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ* **349**, g6258–g6258 (2014).

17. Ossig, C. & Reichmann, H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **120**, 523–529 (2013).
18. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **17**, 60–67 (2002).
19. Weintraub, D. *et al.* Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **63**, 969–973 (2006).
20. Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J. & Lees, A. J. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 423–428 (2000).
21. Friedman, J. H. Punding on levodopa. *Biol. Psychiatry* **36**, 350–351 (1994).
22. Molina, J. A. *et al.* Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **15**, 869–872 (2000).
23. Seedat, S., Kesler, S., Niehaus, D. J. & Stein, D. J. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress. Anxiety* **11**, 185–186 (2000).
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. (American Psychiatric Pub, 2000).
25. Gallagher, D. A., O'Sullivan, S. S., Evans, A. H., Lees, A. J. & Schrag, A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **22**, 1757–1763 (2007).
26. Uitti, R. J. *et al.* Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin. Neuropharmacol.* **12**, 375–383 (1989).
27. Vogel, H. P. & Schiffter, R. Hypersexuality--a complication of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatry* **16**, 107–110 (1983).
28. Weintraub, D. & Potenza, M. N. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **6**, 302–306 (2006).
29. Voon, V. *et al.* Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* **67**, 1254–1257 (2006).
30. McElroy, S. L., Keck, P. E., Pope, H. G., Smith, J. M. & Strakowski, S. M. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry* **55**, 242–248 (1994).
31. Weintraub, D. *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* **67**, 589–595 (2010).
32. Auyeung, M. *et al.* Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: the effect of ergot derived dopamine agonist. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 635–637 (2011).

33. Poletti, M. *et al.* A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J. Clin. Psychopharmacol.* **33**, 691–694 (2013).
34. Kim, J. *et al.* Clinical characteristics of impulse control and repetitive behavior disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **260**, 429–437 (2013).
35. Lee, J.-Y. *et al.* Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **16**, 202–207 (2010).
36. Tanaka, K., Wada-Isoe, K., Nakashita, S., Yamamoto, M. & Nakashima, K. Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **331**, 76–80 (2013).
37. Callesen, M. B., Weintraub, D., Damholdt, M. F. & Møller, A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 22–26 (2014).
38. Valença, G. T. *et al.* Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **19**, 698–700 (2013).
39. Joutsa, J., Martikainen, K., Vahlberg, T., Voon, V. & Kaasinen, V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 155–160 (2012).
40. Perez-Lloret, S. *et al.* Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* **35**, 261–265 (2012).
41. De Chazeron, I. *et al.* Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **26**, 2127–2130 (2011).
42. Bastiaens, J., Dorfman, B. J., Christos, P. J. & Nirenberg, M. J. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **28**, 327–333 (2013).
43. Dujardin, K. *et al.* Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **29**, 1796–1801 (2014).
44. Weintraub, D. *et al.* Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann. Neurol.* **68**, 963–968 (2010).
45. Goerlich-Dobre, K. S. *et al.* Alexithymia-an independent risk factor for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **29**, 214–220 (2014).

46. Voon, V. *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann. Neurol.* **69**, 986–996 (2011).
47. Samuel, M. *et al.* Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **30**, 150–159 (2015).
48. Carrière, N., Kreisler, A., Dujardin, K., Destée, A. & Defebvre, L. [Impulse control disorders in Parkinson's disease: A cohort of 35 patients]. *Rev. Neurol. (Paris)* **168**, 143–151 (2012).
49. Ávila, A., Cardona, X., Martín-Baranera, M., Bello, J. & Sastre, F. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: a one-year follow-up study. *J. Neurol. Sci.* **310**, 197–201 (2011).
50. Mamikonyan, E. *et al.* Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 75–80 (2008).
51. Rabinak, C. A. & Nirenberg, M. J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **67**, 58–63 (2010).
52. Cunnington, A.-L., White, L. & Hood, K. Identification of possible risk factors for the development of dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 1051–1052 (2012).
53. Pondal, M. *et al.* Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **84**, 130–135 (2013).
54. Garcia-Ruiz, P. J. *et al.* Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 840–844 (2014).
55. Thomas, A., Bonanni, L., Gambi, F., Di Iorio, A. & Onofrj, M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann. Neurol.* **68**, 400–404 (2010).
56. Lee, J.-Y., Kim, H.-J. & Jeon, B. S. Is pathological gambling in Parkinson's disease reduced by amantadine? *Ann. Neurol.* **69**, 213–214; author reply 214–215 (2011).
57. Papay, K. *et al.* Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology* **83**, 826–833 (2014).
58. Weintraub, D. *et al.* Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **27**, 242–247 (2012).
59. Okai, D. *et al.* Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology* **80**, 792–799 (2013).
60. Okai, D., Askey-Jones, S., Samuel, M., David, A. S. & Brown, R. G. Predictors of response to a cognitive behavioral intervention for impulse control behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* (2014). doi:10.1002/mds.26108



61. Smeding, H. M. M. *et al.* Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 517–519 (2007).
62. Romito, L. M. *et al.* Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **17**, 1371–1374 (2002).
63. Sensi, M. *et al.* Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism Relat. Disord.* **10**, 247–251 (2004).
64. Odekerken, V. J. J. *et al.* Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* **12**, 37–44 (2013).
65. Weaver, F. M. *et al.* Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* **79**, 55–65 (2012).
66. Lhommée, E. *et al.* Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain J. Neurol.* **135**, 1463–1477 (2012).
67. Eusebio, A. *et al.* Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **84**, 868–874 (2013).
68. Ardouin, C. *et al.* Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **21**, 1941–1946 (2006).
69. Amami, P. *et al.* Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2014). doi:10.1136/jnnp-2013-307214
70. Witjas, T. *et al.* Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **20**, 1052–1055 (2005).
71. Knobel, D., Aybek, S., Pollo, C., Vingerhoets, F. J. G. & Berney, A. Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report. *Cogn. Behav. Neurol. Off. J. Soc. Behav. Cogn. Neurol.* **21**, 187–189 (2008).
72. Bandini, F., Primavera, A., Pizzorno, M. & Cocito, L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **13**, 369–371 (2007).
73. Thobois, S. *et al.* Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain J. Neurol.* **133**, 1111–1127 (2010).
74. Lim, S.-Y. *et al.* Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **16**, 1148–1152 (2009).

75. Hälbig, T. D. *et al.* Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* **16**, 493–497 (2009).
76. Hicks, C. W., Pandya, M. M., Itin, I. & Fernandez, H. H. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 379–381 (2011).
77. Rotondo, A., Bosco, D., Plastino, M., Consoli, A. & Bosco, F. Clozapine for medication-related pathological gambling in Parkinson disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **25**, 1994–1995 (2010).
78. Bermejo, P. E., Ruiz-Huete, C. & Anciones, B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **257**, 1682–1685 (2010).
79. Bermejo, P. E. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 448–449 (2008).
80. Sevincok, L., Akoglu, A. & Akyol, A. Quetiapine in a case with Parkinson disease and pathological gambling. *J. Clin. Psychopharmacol.* **27**, 107–108 (2007).
81. Bach, J.-P., Oertel, W. H., Dodel, R. & Jessen, F. Treatment of hypersexuality in Parkinson's disease with carbamazepine—a case report. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **24**, 1241–1242 (2009).
82. Gerschlager, W. & Bloem, B. R. Managing pathological gambling in Parkinson's disease with enteral levodopa/carbidopa infusions. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **24**, 1858–1860 (2009).
83. Evans, A. H. & Lees, A. J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* **17**, 393–398 (2004).
84. Schultz, W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav. Brain Funct. BBF* **6**, 24 (2010).
85. Peters, J. & Büchel, C. Neural representations of subjective reward value. *Behav. Brain Res.* **213**, 135–141 (2010).
86. Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J. R. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* **10**, 272–284 (2000).
87. Riba, J., Krämer, U. M., Heldmann, M., Richter, S. & Münte, T. F. Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward-related brain activity. *PLoS One* **3**, e2479 (2008).
88. Pizzagalli, D. A. *et al.* Single dose of a dopamine agonist impairs reinforcement learning in humans: behavioral evidence from a laboratory-based measure of reward responsiveness. *Psychopharmacology (Berl.)* **196**, 221–232 (2008).
89. Bódi, N. *et al.* Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain J. Neurol.* **132**, 2385–2395 (2009).

90. Van Eimeren, T. *et al.* Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **34**, 2758–2766 (2009).
91. Bari, A. & Robbins, T. W. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog. Neurobiol.* **108**, 44–79 (2013).
92. Antonelli, F. *et al.* Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 2499–2506 (2014).
93. Ye, Z. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibition modulates response inhibition in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* **137**, 1145–1155 (2014).
94. Leroi, I. *et al.* Dopaminergic influences on executive function and impulsive behaviour in impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neuropsychol.* **7**, 306–325 (2013).
95. Djamshidian, A. *et al.* Decision making, impulsivity, and addictions: do Parkinson's disease patients jump to conclusions? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **27**, 1137–1145 (2012).
96. Voon, V. *et al.* Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* **134**, 1438–1446 (2011).
97. Rao, H. *et al.* Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **25**, 1660–1669 (2010).
98. Cilia, R. *et al.* Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **65**, 1604–1611 (2008).
99. Cilia, R. *et al.* Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **26**, 225–233 (2011).
100. Payer, D. E. *et al.* [<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO PET imaging of dopamine D(2/3) receptors in Parkinson's disease with impulse control disorders. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **30**, 160–166 (2015).
101. Steeves, T. D. L. *et al.* Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [<sup>11</sup>C] raclopride PET study. *Brain J. Neurol.* **132**, 1376–1385 (2009).
102. O'Sullivan, S. S. *et al.* Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain J. Neurol.* **134**, 969–978 (2011).
103. Ray, N. J. *et al.* Extrastriatal dopaminergic abnormalities of DA homeostasis in Parkinson's patients with medication-induced pathological gambling: a [<sup>11</sup>C] FLB-457 and PET study. *Neurobiol. Dis.* **48**, 519–525 (2012).
104. Cilia, R. *et al.* Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol. Dis.* **39**, 98–104 (2010).

105. Voon, V. *et al.* Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 148–152 (2014).
106. Lee, J.-Y. *et al.* Extrastriatal dopaminergic changes in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 23–30 (2014).
107. Frosini, D. *et al.* Parkinson's disease and pathological gambling: results from a functional MRI study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **25**, 2449–2453 (2010).
108. Politis, M. *et al.* Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* **136**, 400–411 (2013).
109. Voon, V. *et al.* Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* **65**, 135–142 (2010).
110. Piray, P. *et al.* Impulse control disorders in Parkinson's disease are associated with dysfunction in stimulus valuation but not action valuation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **34**, 7814–7824 (2014).
111. Van Eimeren, T. *et al.* Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology* **75**, 1711–1716 (2010).
112. Rodriguez-Oroz, M. C. *et al.* Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* **134**, 36–49 (2011).
113. Alegre, M. *et al.* The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* **239**, 1–12 (2013).
114. Rosa, M. *et al.* Pathological gambling in Parkinson's disease: subthalamic oscillations during economics decisions. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **28**, 1644–1652 (2013).
115. Vriend, C. *et al.* Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **29**, 904–911 (2014).
116. Biundo, R. *et al.* Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* (2015). doi:10.1002/mds.26154
117. Lee, J.-Y. *et al.* Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **24**, 1803–1810 (2009).
118. Lee, J.-Y., Jeon, B. S., Kim, H.-J. & Park, S.-S. Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 76–78 (2012).

119. Vallenga, A. *et al.* Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 397–399 (2012).
120. Polich, J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **118**, 2128–2148 (2007).
121. Miltner, W. H., Braun, C. H. & Coles, M. G. Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task: evidence for a 'generic' neural system for error detection. *J. Cogn. Neurosci.* **9**, 788–798 (1997).
122. Walsh, M. M. & Anderson, J. R. Learning from experience: event-related potential correlates of reward processing, neural adaptation, and behavioral choice. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **36**, 1870–1884 (2012).
123. Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J. & Blanke, L. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **78**, 447–455 (1991).
124. Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E. & Donchin, E. A Neural System for Error Detection and Compensation. *Psychol. Sci.* **4**, 385–390 (1993).
125. Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S. & Hohnsbein, J. ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biol. Psychol.* **51**, 87–107 (2000).
126. Bernstein, P. S., Scheffers, M. K. & Coles, M. G. 'Where did I go wrong?' A psychophysiological analysis of error detection. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* **21**, 1312–1322 (1995).
127. Band, G. P. & Kok, A. Age effects on response monitoring in a mental-rotation task. *Biol. Psychol.* **51**, 201–221 (2000).
128. Coles, M. G., Scheffers, M. K. & Holroyd, C. B. Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biol. Psychol.* **56**, 173–189 (2001).
129. Holroyd, C. B. & H, G. The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol. Rev.* **109**, 679–709 (2002).
130. Gehring, W. J. The Medial Frontal Cortex and the Rapid Processing of Monetary Gains and Losses. *Science* **295**, 2279–2282 (2002).
131. Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Holroyd, C. B., Schurger, A. & Cohen, J. D. Sensitivity of electrophysiological activity from medial frontal cortex to utilitarian and performance feedback. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* **14**, 741–747 (2004).
132. Walsh, M. M. & Anderson, J. R. Modulation of the feedback-related negativity by instruction and experience. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 19048–19053 (2011).

133. Holroyd, C. B., Krigolson, O. E., Baker, R., Lee, S. & Gibson, J. When is an error not a prediction error? An electrophysiological investigation. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **9**, 59–70 (2009).
134. Nieuwenhuis, S. *et al.* A computational account of altered error processing in older age: dopamine and the error-related negativity. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **2**, 19–36 (2002).
135. Cohen, M. X., Elger, C. E. & Ranganath, C. Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *NeuroImage* **35**, 968–978 (2007).
136. Bellebaum, C. & Daum, I. Learning-related changes in reward expectancy are reflected in the feedback-related negativity. *Eur. J. Neurosci.* **27**, 1823–1835 (2008).
137. Kreussel, L. *et al.* The influence of the magnitude, probability, and valence of potential wins and losses on the amplitude of the feedback negativity. *Psychophysiology* **49**, 207–219 (2012).
138. Morris, S. E., Heerey, E. A., Gold, J. M. & Holroyd, C. B. Learning-related changes in brain activity following errors and performance feedback in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **99**, 274–285 (2008).
139. Ohira, H. *et al.* Brain and autonomic association accompanying stochastic decision-making. *NeuroImage* **49**, 1024–1037 (2010).
140. Pfabigan, D. M., Alexopoulos, J., Bauer, H., Lamm, C. & Sailer, U. All about the Money - External Performance Monitoring is Affected by Monetary, but Not by Socially Conveyed Feedback Cues in More Antisocial Individuals. *Front. Hum. Neurosci.* **5**, 100 (2011).
141. Pfabigan, D. M., Alexopoulos, J., Bauer, H. & Sailer, U. Manipulation of feedback expectancy and valence induces negative and positive reward prediction error signals manifest in event-related brain potentials. *Psychophysiology* **48**, 656–664 (2011).
142. Smillie, L. D., Cooper, A. J. & Pickering, A. D. Individual differences in reward-prediction-error: extraversion and feedback-related negativity. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **6**, 646–652 (2011).
143. Walsh, M. M. & Anderson, J. R. Learning from delayed feedback: neural responses in temporal credit assignment. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **11**, 131–143 (2011).
144. Hewig, J. *et al.* Decision-making in Blackjack: an electrophysiological analysis. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* **17**, 865–877 (2007).
145. Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N. & Cohen, J. D. Errors in reward prediction are reflected in the event-related brain potential. *Neuroreport* **14**, 2481–2484 (2003).
146. Liao, Y., Gramann, K., Feng, W., Deák, G. O. & Li, H. This ought to be good: brain activity accompanying positive and negative expectations and outcomes. *Psychophysiology* **48**, 1412–1419 (2011).

147. Martin, L. E. & Potts, G. F. Medial frontal event-related potentials and reward prediction: do responses matter? *Brain Cogn.* **77**, 128–134 (2011).
148. Potts, G. F., Martin, L. E., Burton, P. & Montague, P. R. When things are better or worse than expected: the medial frontal cortex and the allocation of processing resources. *J. Cogn. Neurosci.* **18**, 1112–1119 (2006).
149. Potts, G. F., Martin, L. E., Kamp, S.-M. & Donchin, E. Neural response to action and reward prediction errors: Comparing the error-related negativity to behavioral errors and the feedback-related negativity to reward prediction violations. *Psychophysiology* (2010). doi:10.1111/j.1469-8986.2010.01049.x
150. Holroyd, C. B., Krigolson, O. E. & Lee, S. Reward positivity elicited by predictive cues. *Neuroreport* **22**, 249–252 (2011).
151. Martin, L. E., Potts, G. F., Burton, P. C. & Montague, P. R. Electrophysiological and hemodynamic responses to reward prediction violation. *Neuroreport* **20**, 1140–1143 (2009).
152. Donkers, F. C. L. & van Boxtel, G. J. M. Mediofrontal Negativities to Averted Gains and Losses in the Slot-Machine Task. *J. Psychophysiol.* **19**, 256–262 (2005).
153. Hajcak, G., Holroyd, C. B., Moser, J. S. & Simons, R. F. Brain potentials associated with expected and unexpected good and bad outcomes. *Psychophysiology* **42**, 161–170 (2005).
154. Hajcak, G., Moser, J. S., Holroyd, C. B. & Simons, R. F. It's worse than you thought: the feedback negativity and violations of reward prediction in gambling tasks. *Psychophysiology* **44**, 905–912 (2007).
155. Yeung, N. & Sanfey, A. G. Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **24**, 6258–6264 (2004).
156. Sato, A. *et al.* Effects of value and reward magnitude on feedback negativity and P300. *Neuroreport* **16**, 407–411 (2005).
157. Toyomaki, A. & Murohashi, H. Discrepancy between feedback negativity and subjective evaluation in gambling. *Neuroreport* **16**, 1865–1868 (2005).
158. Yu, R. & Zhou, X. Brain responses to outcomes of one's own and other's performance in a gambling task. *Neuroreport* **17**, 1747–1751 (2006).
159. Hajcak, G., Moser, J. S., Holroyd, C. B. & Simons, R. F. The feedback-related negativity reflects the binary evaluation of good versus bad outcomes. *Biol. Psychol.* **71**, 148–154 (2006).
160. Santesso, D. L., Dzyundzyak, A. & Segalowitz, S. J. Age, sex and individual differences in punishment sensitivity: factors influencing the feedback-related negativity. *Psychophysiology* **48**, 1481–1489 (2011).

161. Kamarajan, C. *et al.* Brain signatures of monetary loss and gain: outcome-related potentials in a single outcome gambling task. *Behav. Brain Res.* **197**, 62–76 (2009).
162. Goyer, J. P., Woldorff, M. G. & Huettel, S. A. Rapid electrophysiological brain responses are influenced by both valence and magnitude of monetary rewards. *J. Cogn. Neurosci.* **20**, 2058–2069 (2008).
163. Holroyd, C. B., Larsen, J. T. & Cohen, J. D. Context dependence of the event-related brain potential associated with reward and punishment. *Psychophysiology* **41**, 245–253 (2004).
164. Masaki, H., Takeuchi, S., Gehring, W. J., Takasawa, N. & Yamazaki, K. Affective-motivational influences on feedback-related ERPs in a gambling task. *Brain Res.* **1105**, 110–121 (2006).
165. Bellebaum, C., Polezzi, D. & Daum, I. It is less than you expected: the feedback-related negativity reflects violations of reward magnitude expectations. *Neuropsychologia* **48**, 3343–3350 (2010).
166. Bai, Y., Katahira, K. & Ohira, H. Valence-separated representation of reward prediction error in feedback-related negativity and positivity. *Neuroreport* **26**, 157–162 (2015).
167. Pietschmann, M., Simon, K., Endrass, T. & Kathmann, N. Changes of performance monitoring with learning in older and younger adults. *Psychophysiology* **45**, 559–568 (2008).
168. Eppinger, B., Kray, J., Mock, B. & Mecklinger, A. Better or worse than expected? Aging, learning, and the ERN. *Neuropsychologia* **46**, 521–539 (2008).
169. Eppinger, B., Mock, B. & Kray, J. Developmental differences in learning and error processing: evidence from ERPs. *Psychophysiology* **46**, 1043–1053 (2009).
170. Krigolson, O. E., Pierce, L. J., Holroyd, C. B. & Tanaka, J. W. Learning to become an expert: reinforcement learning and the acquisition of perceptual expertise. *J. Cogn. Neurosci.* **21**, 1834–1841 (2009).
171. Sailer, U., Fischmeister, F. P. S. & Bauer, H. Effects of learning on feedback-related brain potentials in a decision-making task. *Brain Res.* **1342**, 85–93 (2010).
172. Bellebaum, C., Kobza, S., Thiele, S. & Daum, I. It was not MY fault: event-related brain potentials in active and observational learning from feedback. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* **20**, 2874–2883 (2010).
173. Nieuwenhuis, S., Slagter, H. A., von Geusau, N. J. A., Heslenfeld, D. J. & Holroyd, C. B. Knowing good from bad: differential activation of human cortical areas by positive and negative outcomes. *Eur. J. Neurosci.* **21**, 3161–3168 (2005).
174. Ruchsow, M., Grothe, J., Spitzer, M. & Kiefer, M. Human anterior cingulate cortex is activated by negative feedback: evidence from event-related potentials in a guessing task. *Neurosci. Lett.* **325**, 203–206 (2002).



175. Zhou, Z., Yu, R. & Zhou, X. To do or not to do? Action enlarges the FRN and P300 effects in outcome evaluation. *Neuropsychologia* **48**, 3606–3613 (2010).
176. Bediou, B., Koban, L., Rosset, S., Pourtois, G. & Sander, D. Delayed monitoring of accuracy errors compared to commission errors in ACC. *NeuroImage* **60**, 1925–1936 (2012).
177. Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. & Lehmann, D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* **18**, 49–65 (1994).
178. Cohen, M. X. & Ranganath, C. Reinforcement learning signals predict future decisions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **27**, 371–378 (2007).
179. Gruendler, T. O. J., Ullsperger, M. & Huster, R. J. Event-related potential correlates of performance-monitoring in a lateralized time-estimation task. *PloS One* **6**, e25591 (2011).
180. Mathewson, K. J., Dywan, J., Snyder, P. J., Tays, W. J. & Segalowitz, S. J. Aging and electrocortical response to error feedback during a spatial learning task. *Psychophysiology* **45**, 936–948 (2008).
181. Pfabigan, D. M. *et al.* Context-sensitivity of the feedback-related negativity for zero-value feedback outcomes. *Biol. Psychol.* **104**, 184–192 (2015).
182. Crowley, M. J. *et al.* A developmental study of the feedback-related negativity from 10-17 years: age and sex effects for reward versus non-reward. *Dev. Neuropsychol.* **38**, 595–612 (2013).
183. Mueller, E. M., Pechtel, P., Cohen, A. L., Douglas, S. R. & Pizzagalli, D. A. Potentiated processing of negative feedback in depression is attenuated by anhedonia. *Depress. Anxiety* **32**, 296–305 (2015).
184. Badgaiyan, R. D. & Posner, M. I. Mapping the cingulate cortex in response selection and monitoring. *NeuroImage* **7**, 255–260 (1998).
185. Müller, S. V., Möller, J., Rodriguez-Fornells, A. & Münte, T. F. Brain potentials related to self-generated and external information used for performance monitoring. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **116**, 63–74 (2005).
186. Foti, D., Weinberg, A., Dien, J. & Hajcak, G. Event-related potential activity in the basal ganglia differentiates rewards from nonrewards: temporospatial principal components analysis and source localization of the feedback negativity. *Hum. Brain Mapp.* **32**, 2207–2216 (2011).
187. Carlson, J. M., Foti, D., Mujica-Parodi, L. R., Harmon-Jones, E. & Hajcak, G. Ventral striatal and medial prefrontal BOLD activation is correlated with reward-related electrocortical activity: a combined ERP and fMRI study. *NeuroImage* **57**, 1608–1616 (2011).

188. Van Veen, V., Holroyd, C. B., Cohen, J. D., Stenger, V. A. & Carter, C. S. Errors without conflict: implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn.* **56**, 267–276 (2004).
189. Hauser, T. U. *et al.* The feedback-related negativity (FRN) revisited: new insights into the localization, meaning and network organization. *NeuroImage* **84**, 159–168 (2014).
190. Proudfit, G. H. The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology* **52**, 449–459 (2015).
191. Holroyd, C. B., Hajcak, G. & Larsen, J. T. The good, the bad and the neutral: electrophysiological responses to feedback stimuli. *Brain Res.* **1105**, 93–101 (2006).
192. Kujawa, A., Smith, E., Luhmann, C. & Hajcak, G. The feedback negativity reflects favorable compared to nonfavorable outcomes based on global, not local, alternatives. *Psychophysiology* **50**, 134–138 (2013).
193. Dien, J. Evaluating two-step PCA of ERP data with Geomin, Infomax, Oblimin, Promax, and Varimax rotations. *Psychophysiology* **47**, 170–183 (2010).
194. Foti, D. & Hajcak, G. Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials. *Biol. Psychol.* **81**, 1–8 (2009).
195. Foti, D., Weinberg, A., Bernat, E. M. & Proudfit, G. H. Anterior cingulate activity to monetary loss and basal ganglia activity to monetary gain uniquely contribute to the feedback negativity. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* (2014). doi:10.1016/j.clinph.2014.08.025
196. Weinberg, A., Riesel, A. & Proudfit, G. H. Show me the Money: the impact of actual rewards and losses on the feedback negativity. *Brain Cogn.* **87**, 134–139 (2014).
197. Liu, W. *et al.* The influence of anhedonia on feedback negativity in major depressive disorder. *Neuropsychologia* **53**, 213–220 (2014).
198. Lole, L., Gonsalvez, C. J. & Barry, R. J. Reward and punishment hyposensitivity in problem gamblers: A study of event-related potentials using a principal components analysis. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* (2014). doi:10.1016/j.clinph.2014.10.011
199. Alexander, W. H. & Brown, J. W. Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nat. Neurosci.* **14**, 1338–1344 (2011).
200. Oliveira, F. T. P., McDonald, J. J. & Goodman, D. Performance monitoring in the anterior cingulate is not all error related: expectancy deviation and the representation of action-outcome associations. *J. Cogn. Neurosci.* **19**, 1994–2004 (2007).
201. Jessup, R. K., Busemeyer, J. R. & Brown, J. W. Error Effects in Anterior Cingulate Cortex Reverse when Error Likelihood Is High. *J. Neurosci.* **30**, 3467–3472 (2010).

202. Chase, H. W., Swainson, R., Durham, L., Benham, L. & Cools, R. Feedback-related negativity codes prediction error but not behavioral adjustment during probabilistic reversal learning. *J. Cogn. Neurosci.* **23**, 936–946 (2011).
203. Talmi, D., Atkinson, R. & El-Deredy, W. The feedback-related negativity signals salience prediction errors, not reward prediction errors. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **33**, 8264–8269 (2013).
204. Holroyd, C. B. & Krigolson, O. E. Reward prediction error signals associated with a modified time estimation task. *Psychophysiology* **44**, 913–917 (2007).
205. Philiastides, M. G., Biele, G., Vavatzanidis, N., Kazzer, P. & Heekeren, H. R. Temporal dynamics of prediction error processing during reward-based decision making. *NeuroImage* **53**, 221–232 (2010).
206. Falkenstein, M. *et al.* Action monitoring, error detection, and the basal ganglia: an ERP study. *Neuroreport* **12**, 157–161 (2001).
207. Ito, J. & Kitagawa, J. Performance monitoring and error processing during a lexical decision task in patients with Parkinson's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **19**, 46–54 (2006).
208. Holroyd, C. B., Praamstra, P., Plat, E. & Coles, M. G. H. Spared error-related potentials in mild to moderate Parkinson's disease. *Neuropsychologia* **40**, 2116–2124 (2002).
209. Willemsen, R., Müller, T., Schwarz, M., Hohsbein, J. & Falkenstein, M. Error processing in patients with Parkinson's disease: the influence of medication state. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **115**, 461–468 (2008).
210. Stemmer, B., Segalowitz, S. J., Dywan, J., Panisset, M. & Melmed, C. The error negativity in nonmedicated and medicated patients with Parkinson's disease. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **118**, 1223–1229 (2007).
211. Martínez-Horta, S. *et al.* Apathy in Parkinson's disease: neurophysiological evidence of impaired incentive processing. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **34**, 5918–5926 (2014).
212. Yau, Y. H. C., Potenza, M. N., Mayes, L. C. & Crowley, M. J. Blunted feedback processing during risk-taking in adolescents with features of problematic Internet use. *Addict. Behav.* **45**, 156–163 (2015).
213. Kamarajan, C. *et al.* Dysfunctional reward processing in male alcoholics: an ERP study during a gambling task. *J. Psychiatr. Res.* **44**, 576–590 (2010).
214. Franken, I. H. A., van Strien, J. W., Franzek, E. J. & van de Wetering, B. J. Error-processing deficits in patients with cocaine dependence. *Biol. Psychol.* **75**, 45–51 (2007).
215. Sokhadze, E., Stewart, C., Hollifield, M. & Tasman, A. Event-Related Potential Study of Executive Dysfunctions in a Speeded Reaction Task in Cocaine Addiction. *J. Neurother.* **12**, 185–204 (2008).

216. Parvaz, M. A. *et al.* Impaired neural response to negative prediction errors in cocaine addiction. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **35**, 1872–1879 (2015).
217. Hewig, J. *et al.* Hypersensitivity to reward in problem gamblers. *Biol. Psychiatry* **67**, 781–783 (2010).
218. Oberg, S. A. K., Christie, G. J. & Tata, M. S. Problem gamblers exhibit reward hypersensitivity in medial frontal cortex during gambling. *Neuropsychologia* **49**, 3768–3775 (2011).
219. Euser, A. S., Evans, B. E., Greaves-Lord, K., Huizink, A. C. & Franken, I. H. A. Diminished error-related brain activity as a promising endophenotype for substance-use disorders: evidence from high-risk offspring. *Addict. Biol.* **18**, 970–984 (2013).
220. Fein, G. & Chang, M. Smaller feedback ERN amplitudes during the BART are associated with a greater family history density of alcohol problems in treatment-naïve alcoholics. *Drug Alcohol Depend.* **92**, 141–148 (2008).
221. Gehring, W. J. & willoughby, A. R. Are all medial frontal negativities created equal? Toward a richer empirical basis for theories of action monitoring. in 14–20 (M. Ullsperger & M. Falkenstei, 2004).
222. Luu, P., Tucker, D. M. & Makeig, S. Frontal midline theta and the error-related negativity: neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **115**, 1821–1835 (2004).
223. Luu, P. & Tucker, D. M. Regulating action: alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **112**, 1295–1306 (2001).
224. Marco-Pallares, J. *et al.* Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task. *Neuropsychologia* **46**, 241–248 (2008).
225. De Pascalis, V., Varriale, V. & Rotonda, M. EEG oscillatory activity associated to monetary gain and loss signals in a learning task: Effects of attentional impulsivity and learning ability. *Int. J. Psychophysiol.* **85**, 68–78 (2012).
226. Van de Vijver, I., Ridderinkhof, K. R. & Cohen, M. X. Frontal oscillatory dynamics predict feedback learning and action adjustment. *J. Cogn. Neurosci.* **23**, 4106–4121 (2011).
227. Cohen, M. X., Elger, C. E. & Fell, J. Oscillatory activity and phase–amplitude coupling in the human medial frontal cortex during decision making. *J. Cogn. Neurosci.* **21**, 390–402 (2009).
228. Bernat, E. M., Nelson, L. D., Steele, V. R., Gehring, W. J. & Patrick, C. J. Externalizing psychopathology and gain–loss feedback in a simulated gambling task: Dissociable components of brain response revealed by time-frequency analysis. *J. Abnorm. Psychol.* **120**, 352–364 (2011).

229. Nelson, L. D., Patrick, C. J., Collins, P., Lang, A. R. & Bernat, E. M. Alcohol impairs brain reactivity to explicit loss feedback. *Psychopharmacology (Berl.)* **218**, 419–428 (2011).
230. HajiHosseini, A., Rodríguez-Fornells, A. & Marco-Pallarés, J. The role of beta-gamma oscillations in unexpected rewards processing. *NeuroImage* **60**, 1678–1685 (2012).
231. Kamarajan, C. *et al.* Topography, power, and current source density of  $\theta$  oscillations during reward processing as markers for alcohol dependence. *Hum. Brain Mapp.* **33**, 1019–1039 (2012).
232. Banis, S., Geerligs, L. & Lorist, M. M. Acute Stress Modulates Feedback Processing in Men and Women: Differential Effects on the Feedback-Related Negativity and Theta and Beta Power. *PLoS ONE* **9**, e95690 (2014).
233. Cavanagh, J. F., Frank, M. J., Klein, T. J. & Allen, J. J. B. Frontal theta links prediction errors to behavioral adaptation in reinforcement learning. *NeuroImage* **49**, 3198–3209 (2010).
234. Kamarajan, C. *et al.* Theta oscillations during the processing of monetary loss and gain: A perspective on gender and impulsivity. *Brain Res.* **1235**, 45–62 (2008).
235. Zhang, D. *et al.* Linking brain electrical signals elicited by current outcomes with future risk decision-making. *Front. Behav. Neurosci.* **8**, 84 (2014).
236. Biswal, B. B., Van Kylen, J. & Hyde, J. S. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* **10**, 165–170 (1997).
237. Calhoun, V. D., Kiehl, K. A. & Pearlson, G. D. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum. Brain Mapp.* **29**, 828–838 (2008).
238. Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M. & Hyde, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* **34**, 537–541 (1995).
239. Smith, S. M. *et al.* Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage* **80**, 144–168 (2013).
240. Beckmann, C. F. Modelling with independent components. *NeuroImage* **62**, 891–901 (2012).
241. Raichle, M. E. The Brain's Default Mode Network. *Annu. Rev. Neurosci.* (2015). doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014030
242. Lee, M. H., Smyser, C. D. & Shimony, J. S. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *Am. J. Neuroradiol.* **34**, 1866–1872 (2013).
243. Dennis, E. L. & Thompson, P. M. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol. Rev.* **24**, 49–62 (2014).

244. Quarantelli, M. *et al.* Default-mode network changes in Huntington's disease: an integrated MRI study of functional connectivity and morphometry. *PloS One* **8**, e72159 (2013).
245. Wang, L., Hermens, D. F., Hickie, I. B. & Lagopoulos, J. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *J. Affect. Disord.* **142**, 6–12 (2012).
246. Yu, Q. *et al.* Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr. Top. Med. Chem.* **12**, 2415–2425 (2012).
247. Esposito, F. *et al.* Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa. *Brain J. Neurol.* **136**, 710–725 (2013).
248. Tessitore, A. *et al.* Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology* **79**, 2226–2232 (2012).
249. Cole, D. M. *et al.* Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Front. Syst. Neurosci.* **4**, 8 (2010).
250. Smith, S. M. *et al.* Functional connectomics from resting-state fMRI. *Trends Cogn. Sci.* **17**, 666–682 (2013).
251. Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* **9**, 179–194 (1999).
252. Fischl, B., Sereno, M. I. & Dale, A. M. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage* **9**, 195–207 (1999).
253. Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. & Dale, A. M. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum. Brain Mapp.* **8**, 272–284 (1999).
254. Greve, D. N. & Fischl, B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage* **48**, 63–72 (2009).
255. Fischl, B. *et al.* Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb. Cortex N. Y. N* **1991** **18**, 1973–1980 (2008).
256. Tucholka, A., Fritsch, V., Poline, J.-B. & Thirion, B. An empirical comparison of surface-based and volume-based group studies in neuroimaging. *NeuroImage* **63**, 1443–1453 (2012).
257. Szewczyk-Krolikowski, K. *et al.* Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls. *Neurology* **83**, 208–214 (2014).
258. Krajcovicova, L., Mikl, M., Marecek, R. & Rektorova, I. The default mode network integrity in patients with Parkinson's disease is levodopa equivalent dose-dependent. *J. Neural Transm. Vienna Austria* **1996** **119**, 443–454 (2012).
259. Putcha, D., Ross, R. S., Cronin-Golomb, A., Janes, A. C. & Stern, C. E. Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* **7**, 449–455 (2015).

260. Yu, R., Liu, B., Wang, L., Chen, J. & Liu, X. Enhanced functional connectivity between putamen and supplementary motor area in Parkinson's disease patients. *PLoS One* **8**, e59717 (2013).
261. Kwak, Y. *et al.* Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. *Front. Syst. Neurosci.* **4**, 143 (2010).
262. Hacker, C. D., Perlmutter, J. S., Criswell, S. R., Ances, B. M. & Snyder, A. Z. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain* **135**, 3699–3711 (2012).
263. Helmich, R. C. *et al.* Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* **20**, 1175–1186 (2010).
264. Luo, C. *et al.* Resting-state fMRI study on drug-naive patients with Parkinson's disease and with depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 675–683 (2014).
265. Bell, P. T. *et al.* Dopaminergic basis for impairments in functional connectivity across subdivisions of the striatum in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* **36**, 1278–1291 (2015).
266. Liu, H. *et al.* Altered resting-state functional connectivity of the dentate nucleus in Parkinson's disease. *Psychiatry Res.* **211**, 64–71 (2013).
267. Sharman, M. *et al.* Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **28**, 447–454 (2013).
268. Wu, T. *et al.* Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. *Neurosci. Lett.* **524**, 55–59 (2012).
269. Baudrexel, S. *et al.* Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage* **55**, 1728–1738 (2011).
270. Wu, T. *et al.* Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* **32**, 1443–1457 (2011).
271. Wu, T. *et al.* Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* **460**, 6–10 (2009).
272. Göttlich, M. *et al.* Altered resting state brain networks in Parkinson's disease. *PLoS One* **8**, e77336 (2013).
273. Ghasemi, M. & Mahloojifar, A. Disorganization of Equilibrium Directional Interactions in the Brain Motor Network of Parkinson's disease: New Insight of Resting State Analysis Using Granger Causality and Graphical Approach. *J. Med. Signals Sens.* **3**, 69–78 (2013).
274. Luo, C. *et al.* The trajectory of disturbed resting-state cerebral function in Parkinson's disease at different Hoehn and Yahr stages. *Hum. Brain Mapp.* (2015). doi:10.1002/hbm.22831

275. Kurani, A. S. *et al.* Subthalamic nucleus--sensorimotor cortex functional connectivity in de novo and moderate Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **36**, 462–469 (2015).
276. Chen, B., Fan, G. G., Liu, H. & Wang, S. Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *Eur. J. Radiol.* **84**, 1318–1324 (2015).
277. Olde Dubbelink, K. T. E. *et al.* Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology* **83**, 2046–2053 (2014).
278. Baggio, H.-C. *et al.* Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* **36**, 199–212 (2015).
279. Baggio, H.-C. *et al.* Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 4620–4634 (2014).
280. Baggio, H. C. *et al.* Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **30**, 671–679 (2015).
281. Sheng, K. *et al.* Altered spontaneous brain activity in patients with Parkinson's disease accompanied by depressive symptoms, as revealed by regional homogeneity and functional connectivity in the prefrontal-limbic system. *PLoS One* **9**, e84705 (2014).
282. Fling, B. W. *et al.* Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PLoS One* **9**, e100291 (2014).
283. Tessitore, A. *et al.* Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 781–787 (2012).
284. Kahan, J. *et al.* Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on 'effective' connectivity. *Brain J. Neurol.* **137**, 1130–1144 (2014).
285. Cerasa, A. *et al.* Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: an explorative study. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **35**, 1173–1180 (2014).
286. Gibb, W. R. & Lees, A. J. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **15**, 27–44 (1989).
287. Weintraub, D. *et al.* Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **24**, 1461–1467 (2009).
288. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
289. Sheehan, D. V. *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* **59 Suppl 20**, 22–33;quiz 34–57 (1998).



290. Pelissolo, A. *et al.* The Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R): psychometric characteristics of the French version. *Acta Psychiatr. Scand.* **112**, 126–133 (2005).
291. Fahn, S., Elton, R. & UPDRS program member. in *Recent Developments in Parkinsons Disease* **2**, 153–163 (Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, 1987).
292. Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* **17**, 427–442 (1967).
293. Tomlinson, C. L. *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **25**, 2649–2653 (2010).
294. Oostenveld, R. & Praamstra, P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **112**, 713–719 (2001).
295. *The temperament and character inventory (TCI): a guide to its development and use.* (Center for Psychobiology of Personality, Washington University, 1994).
296. Hansenne, M., Le Bon, O., Gauthier, A. & Ansseau, M. Belgian normative data of the Temperament and Character Inventory. *Eur. J. Psychol. Assess.* **17**, 56–62 (2001).
297. Hansenne, M. Le modèle biosocial de la personnalité de Cloninger. *Année Psychol.* **101**, 155–181 (2001).
298. Costa, P. T. & McCrae, R. R. The Five-Factor Model of Personality and Its Relevance to Personality Disorders. *J. Personal. Disord.* **6**, 343–359 (1992).
299. Goldberg, L. R. An alternative 'description of personality': the big-five factor structure. *J. Pers. Soc. Psychol.* **59**, 1216–1229 (1990).
300. Alexander, G. E., DeLong, M. R. & Strick, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* **9**, 357–381 (1986).
301. Obeso, J. A. *et al.* Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23 Suppl 3**, S548–559 (2008).
302. Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A. & Nieuwenhuis, S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* **306**, 443–447 (2004).
303. Silvetti, M., Alexander, W., Verguts, T. & Brown, J. W. From conflict management to reward-based decision making: Actors and critics in primate medial frontal cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **46, Part 1**, 44–57 (2014).
304. Dien, J., Brian, E. S., Molfese, D. L. & Gold, B. T. Combined ERP/fMRI evidence for early word recognition effects in the posterior inferior temporal gyrus. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **49**, 2307–2321 (2013).

305. Noppeney, U. & Price, C. J. Retrieval of visual, auditory, and abstract semantics. *NeuroImage* **15**, 917–926 (2002).
306. Cheng, K., Saleem, K. S. & Tanaka, K. Organization of corticostriatal and corticoamygdalar projections arising from the anterior inferotemporal area TE of the macaque monkey: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **17**, 7902–7925 (1997).
307. Karch, S. *et al.* Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder. *PLoS One* **10**, e0133034 (2015).
308. Chambers, C. D., Garavan, H. & Bellgrove, M. A. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **33**, 631–646 (2009).
309. Swick, D., Ashley, V. & Turken, U. Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage* **56**, 1655–1665 (2011).
310. Swick, D., Ashley, V. & Turken, A. U. Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci.* **9**, 102 (2008).
311. Lin, F. *et al.* Aberrant corticostriatal functional circuits in adolescents with Internet addiction disorder. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, (2015).
312. O’doherly, J. P. Lights, Camembert, Action! The Role of Human Orbitofrontal Cortex in Encoding Stimuli, Rewards, and Choices. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1121**, 254–272 (2007).
313. Leech, R. & Sharp, D. J. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain J. Neurol.* **137**, 12–32 (2014).
314. Harris, E., McNamara, P. & Durso, R. Novelty seeking in patients with right- versus left-onset Parkinson disease. *Cogn. Behav. Neurol. Off. J. Soc. Behav. Cogn. Neurol.* **28**, 11–16 (2015).
315. Voon, V. *et al.* Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **64**, 212–216 (2007).
316. Porat, O., Hassin-Baer, S., Cohen, O. S., Markus, A. & Tomer, R. Asymmetric dopamine loss differentially affects effort to maximize gain or minimize loss. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **51**, 82–91 (2014).
317. Sierra, M. *et al.* Apathy and Impulsive Control Disorders: Yin & Yang of Dopamine Dependent Behaviors. *J. Park. Dis.* (2015). doi:10.3233/JPD-150535
318. Kelly, C. *et al.* L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **29**, 7364–7378 (2009).

319. Santesso, D. L. *et al.* Single dose of a dopamine agonist impairs reinforcement learning in humans: evidence from event-related potentials and computational modeling of striatal-cortical function. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 1963–1976 (2009).
320. Dalley, J. W. & Roiser, J. P. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* **215**, 42–58 (2012).
321. Pattij, T. & Schoffeleers, A. N. M. Serotonin and inhibitory response control: focusing on the role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **753**, 140–145 (2015).
322. Witte, A. V. *et al.* Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 2558–2570 (2009).
323. Passchier, J. & van Waarde, A. Visualisation of serotonin-1A (5-HT<sub>1A</sub>) receptors in the central nervous system. *Eur. J. Nucl. Med.* **28**, 113–129 (2001).

## Annexe 1

# Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease

Nicolas Carriere, MD  
Renaud Lopes, PhD  
Luc Defebvre, MD, PhD  
Christine Delmaire, MD,  
PhD  
Kathy Dujardin, PhD

Correspondence to  
Dr. Carriere:  
nicolas.carriere@chru-lille.fr

## ABSTRACT

**Objectives:** To compare the striatum's resting-state functional connectivity in patients with Parkinson disease (PD) with and without impulse control disorders (ICDs).

**Methods:** Twenty patients with PD and ICDs, 19 patients with PD but no ICDs, and 19 healthy controls underwent fMRI in the resting state. The ventral striatum, dorsal caudate, and anterior and posterior putamen were segmented semiautomatically. For each region of interest, a seed-based connectivity analysis was performed on preprocessed fMRI data mapped on the ipsilateral cortical surface. An additional cortical thickness analysis was used to assess and compare gray matter atrophy in the 3 study subgroups.

**Results:** The presence of an ICD in patients with PD was associated with functional disconnection between the left anterior putamen and both the left inferior temporal gyrus and the left anterior cingulate gyrus, as well as a trend toward a functional disconnection between several motor and associative striatal regions and limbic, associative, and motor cortical regions. Patients without ICDs did not differ from healthy controls in corticostriatal connectivity. The cortical thickness analysis did not reveal any significant differences among the 3 study subgroups.

**Conclusions:** In PD, ICDs are associated with altered connectivity between an associative striatal area (the left anterior putamen) and associative and limbic cortical regions (the left inferior temporal gyrus and the left anterior cingulate gyrus). *Neurology*® 2015;84:2116-2123

## GLOSSARY

**AC-PC** = anterior commissure–posterior commissure; **BOLD** = blood oxygen level–dependent; **CompCor** = component-based correction; **HC** = healthy control; **ICD** = impulse control disorder; **MMSE** = Mini-Mental State Examination; **PD** = Parkinson disease; **ROI** = region of interest.

Impulse control disorders (ICDs), such as gambling, binge eating, compulsive shopping, and hypersexuality,<sup>1</sup> are observed in 13.6% of patients with Parkinson disease (PD).<sup>2</sup> The development of ICDs is strongly associated with the use of dopamine agonists, and the disorders usually resolve after these drugs are discontinued. Furthermore, not all patients on dopamine agonists develop ICDs; known risk factors include younger age at onset, unmarried status, cigarette smoking, caffeine use, a family history of gambling problems, a novelty-seeking temperament, and impulsivity.<sup>2,3</sup> The pathophysiology of ICDs in PD has mainly been investigated by using activation fMRI during the performance of tasks involving risk-taking,<sup>4</sup> probabilistic learning,<sup>5</sup> or passive visualization of reward cues.<sup>6,7</sup> These fMRI studies have highlighted disturbances in limbic cortical or striatal regions during task performance and suggest that ICDs in PD are due to dysregulation of dopaminergic mesolimbic pathways. This hypothesis was reinforced by the results of metabolic neuroimaging studies at rest<sup>8,9</sup> or during task performance.<sup>10,11</sup> Resting brain activity has also been investigated with perfusion SPECT<sup>12,13</sup>; the results suggest that ICDs may be related to a more general resting-state dysfunction that goes beyond the sole disturbance of the mesolimbic pathway during certain activities. In the present study, we used a surface-based fMRI approach to investigate the resting-state functional connectivity between striatal regions and the cortex in patients with PD with and without ICDs. Our starting hypothesis was that

Supplemental data  
at [Neurology.org](http://Neurology.org)

From the Université Lille Nord de France (N.C., R.L., L.D., C.D., K.D.), U1171, Lille; Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement (N.C., L.D., K.D.) and Service de Neuroradiologie (R.L., C.D.), Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille, France.

Go to [Neurology.org](http://Neurology.org) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

ICDs would be associated with alterations in corticostriatal connectivity and especially the connectivity between the ventral striatum and cortical limbic regions.

**METHODS Participants.** Thirty-nine patients with PD (defined according to international criteria<sup>14</sup>) participated in the study. All were outpatients at Lille University Medical Center's Neurology and Movement Disorders Department. Twenty of the patients had ICDs, according to their answers to the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD.<sup>15</sup> This diagnosis was confirmed during a semistructured interview with a trained clinician (K.D.), using standardized criteria for compulsive gambling,<sup>16</sup> buying,<sup>17</sup> sexual behavior,<sup>18</sup> and eating.<sup>16</sup> Patients with ICDs were matched with (1) 19 patients with PD who had never experienced an ICD (as confirmed in an interview and by the absence of a "yes" answer in the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD), and (2) 19 healthy controls (HCs). Participants were matched for sex, age ( $\pm 5$  years), and PD duration ( $\pm 1$  year). None of the participants in these 2 control groups had a history of psychiatric disorders or addiction. None of the patients had a neurologic disease other than PD.

**Standard protocol approvals, registrations, and patient consents.** All participants gave their informed consent to participation in the study, which had been approved by the local institutional review board (CPP Nord-Ouest IV, Lille, France; reference 2010-A00594-35).

**Clinical assessment.** The severity of PD was rated on the Hoehn and Yahr<sup>19</sup> scale. Motor disability and cognitive status were rated using the motor part of the Unified Parkinson's

Disease Rating Scale<sup>20</sup> and the Mini-Mental State Examination (MMSE),<sup>21</sup> respectively. Participants were excluded if they scored less than 27 in the MMSE. The Mini-International Neuropsychiatric Interview was used to screen for psychiatric comorbidities.<sup>22</sup>

All patients were assessed after having received their usual antiparkinsonian medication. The mean L-dopa equivalent daily dose was calculated according to recent guidelines.<sup>23</sup> Patients with ICDs were assessed during an ICD episode and before any treatment changes. The dopamine agonist dose in all patients with PD and ICDs was immediately reduced after the study. All patients with PD who did not have ICDs were being treated with a dopamine agonist.

**MRI.** MRI was performed on a 3T scanner (Achieva; Philips Medical Imaging, Best, the Netherlands) with an 8-channel head coil. Volumetric T1-weighted images were acquired with a magnetization-prepared gradient echo sequence (voxel size:  $0.750 \times 0.727 \times 0.727$  mm<sup>3</sup>; repetition time: 10.4 milliseconds [ms]; echo time: 4.76 ms; matrix size:  $214 \times 352 \times 352$  voxels). Resting-state functional imaging was performed with a T2\*-weighted echo planar imaging sequence (voxel size:  $3 \times 3 \times 3$  mm<sup>3</sup>; repetition time: 2,400 ms; echo time: 30 ms; matrix size:  $64 \times 64 \times 40$  voxels; flip angle: 90°). Participants were required to remain quiet, stay awake, and close their eyes. To reduce movement-related artifacts, patients were scanned in on-state. All images were inspected visually by an investigator. Three patients with PD (1 with an ICD and 2 without) and 3 HCs were excluded from the image analysis because of movement artifacts or abnormal MRI results (e.g., noticeable subcortical atrophy in one of the HCs).

**Cortical thickness and striatal connectivity.** Volumetric T1 images were processed using FreeSurfer software (version 5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). This included several preprocessing steps: bias field correction, signal normalization, spatial normalizations, skull stripping, and brain tissue segmentation. Triangulated surface models of the inner and outer cortical surfaces were obtained for each participant. After inflation, topological correction, and parameterization, cortical surface models were registered against a common surface template ("fsaverage") using a multiscale, nonrigid, spherical registration procedure that minimizes folding pattern differences from one individual to another.<sup>24,25</sup> Cortical thickness was measured along the entire cortical ribbon and blurred at 6 mm full width at half maximum.

The following regions of interest (ROIs) were automatically extracted by FreeSurfer's segmentation for each participant: the nucleus accumbens, caudate, and putamen. All segmented volumes were visually inspected and manually corrected to rule out segmentation error. The ROIs were then subdivided into the ventral striatum (by merging the nucleus accumbens, the caudate, and putamen below the anterior commissure–posterior commissure [AC-PC] line), the anterior putamen (the part of the putamen above the AC-PC line and in front of a line that is perpendicular to the AC-PC line and passes through the AC), the posterior putamen (the part of the putamen above the AC-PC line and behind a line that is perpendicular to the AC-PC line and passes through the AC), and the dorsal caudate (above the AC-PC line).

Preprocessing of the fMRI data included the removal of the first 3 image volumes (to avoid T1 equilibration effects), realignment, slice-timing correction (using the middle slice as the reference frame), and registration against the structural data using boundary-based registration.<sup>25</sup> To correct residual motion artifacts, 2 additional steps were performed. First, "scrubbing frames"

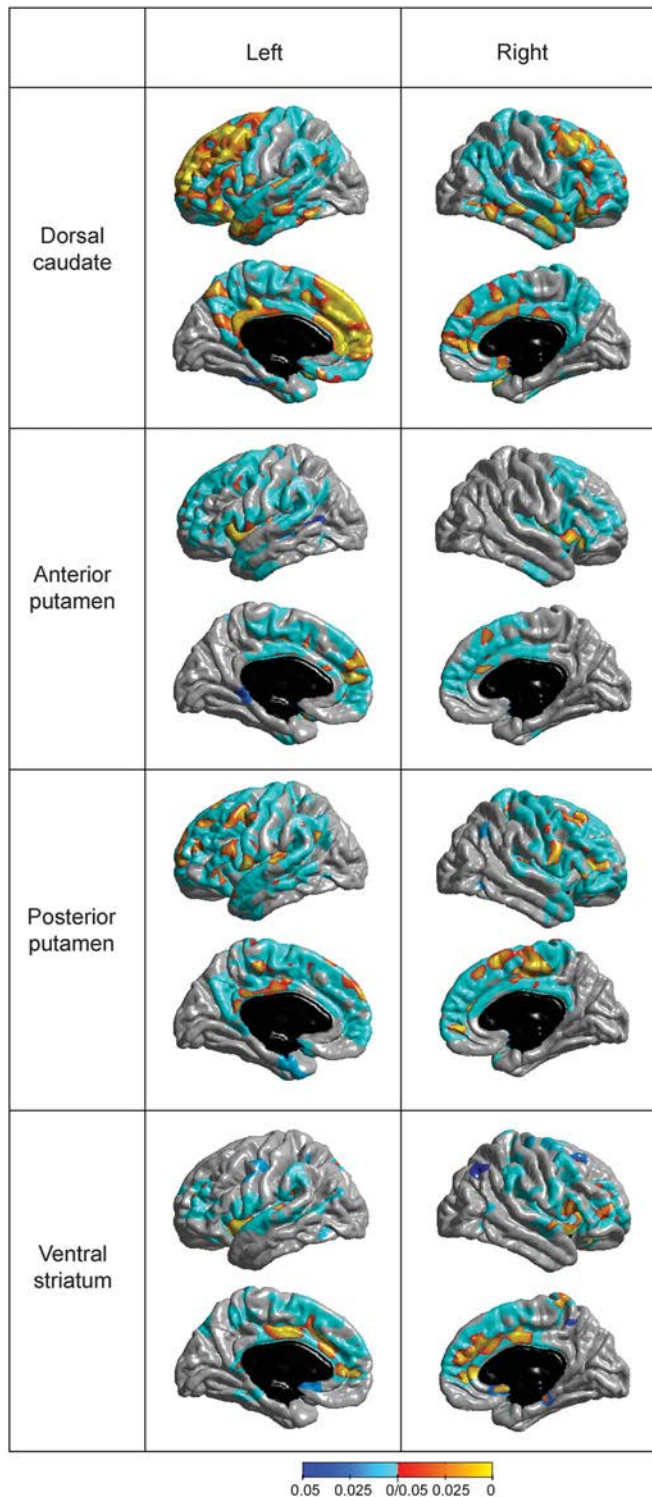
**Table 1** Demographic and clinical data of the study groups

	PD with ICDs	PD without ICDs	Healthy controls	p
No. (M/F)	19 (15/4)	17 (13/4)	16 (12/4)	NS
Age, y	57.4 $\pm$ 8.9	57.4 $\pm$ 8	56 $\pm$ 7.9	NS
Duration of PD, y	6.9 $\pm$ 3.8	7.2 $\pm$ 4.2		NS
LEDD-DA, mg	243 $\pm$ 114	336 $\pm$ 223		NS
LEDD, mg	908 $\pm$ 492	817 $\pm$ 463		NS
UPDRS-I	1.7 $\pm$ 0.99	2.1 $\pm$ 1.3		NS
UPDRS-II	8.3 $\pm$ 7.5	6.2 $\pm$ 4.4		NS
UPDRS-III	20.5 $\pm$ 7.7	19.6 $\pm$ 7.9		NS
UPDRS-IV	4.5 $\pm$ 3.4	3.8 $\pm$ 4.5		NS
Hoehn and Yahr	2.4 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.5		NS
MMSE	28.4 $\pm$ 1	28.9 $\pm$ 1	28.6 $\pm$ 1.4	NS
SSRI treatment, no. of patients	1	2	0	
MINI patients screened positive	Hypomania 2, panic disorder 2, agoraphobia 2, social anxiety 4	Panic disorder 1, social anxiety 2, generalized anxiety 2	0	

Abbreviations: ICD = impulse control disorder; LEDD = L-dopa equivalent daily dose; LEDD-DA = L-dopa equivalent daily dose for agonist only; MINI = Mini-International Neuropsychiatric Interview; MMSE = Mini-Mental State Examination; NS = not significant; PD = Parkinson disease; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Data are mean  $\pm$  SD unless otherwise indicated.

**Figure 1** Cortical connectivity maps of striatal regions in the group of patients with Parkinson disease but without impulse control disorders



Regions in which clusters of vertices were significantly connected with the seed are shown in blue. Regions in which one or more individual vertices were significantly connected with the seed (peak) are shown in yellow or red. The maps were thresholded at  $p < 0.05$  after correction for multiple comparisons using the random field theory rate.

(i.e., frames for which the displacements were greater than 2 SDs from the mean displacement) were identified and participants were excluded if scrubbing frames represented more than 15% of all frames. No patient was excluded after this step. Second, the

component-based correction (CompCor) method was used to remove motion artifacts on each blood oxygen level-dependent (BOLD) signal.<sup>26</sup> After a first regression to remove linear/quadratic trends (to account for scanner drift) and 6 motion parameters, the top 5 principal components from white matter and the top 5 from CSF were regressed from each BOLD signal. The use of CompCor removes motion artifacts more effectively than tissue-mean signal regression.<sup>27</sup> We did not discard problematic frames (“scrubbing”) because it provides no additional benefit in motion artifact reduction or connectivity specificity when using the CompCor method.<sup>27</sup> Residual data were low-pass filtered, so that only frequencies below 0.1 Hz were selected.

To improve the accuracy of intersubject registration, first- and second-level statistical analyses were performed on data projected onto the cortical surface (rather than on volumes). Preprocessed fMRI data were mapped to native surface space with a 0.5 projection fraction (half the distance between inner and outer cortical surfaces) using the `mri_vol2surf` routine in FreeSurfer. A surface-based smoothing process was applied to reduce the variance of the data (a 6-mm full width at half maximum gaussian kernel in 2 dimensions).

Seed-based functional connectivity was analyzed for each of the 8 ROIs (4 per hemisphere) in native space. Based on the general linear model, surface-based connectivity maps were created by taking the mean fMRI time course in the given ROI as the design matrix and each vertex of the ipsilateral hemisphere (i.e., the intersection of the edges modeling the surface) as the measurement. We assumed that there were no direct connections with contralateral cortical regions, and that connectivity would probably result from indirect connections through the contralateral ROI; hence, surface-based t-maps were generated separately for each hemisphere.

Lastly, connectivity maps were transformed onto the common surface template by using the above-mentioned, nonrigid, spherical transformation technique.

**Statistical analyses.** Because the differences between groups and the variance of the data could not be estimated from the literature, no a priori power calculation was possible. The number of participants included therefore represents a convenience sample.

Intergroup comparisons of clinical and demographic data were performed with a 1-way analysis of variance after the normality of the data distribution had been checked in a Kolmogorov-Smirnov test.

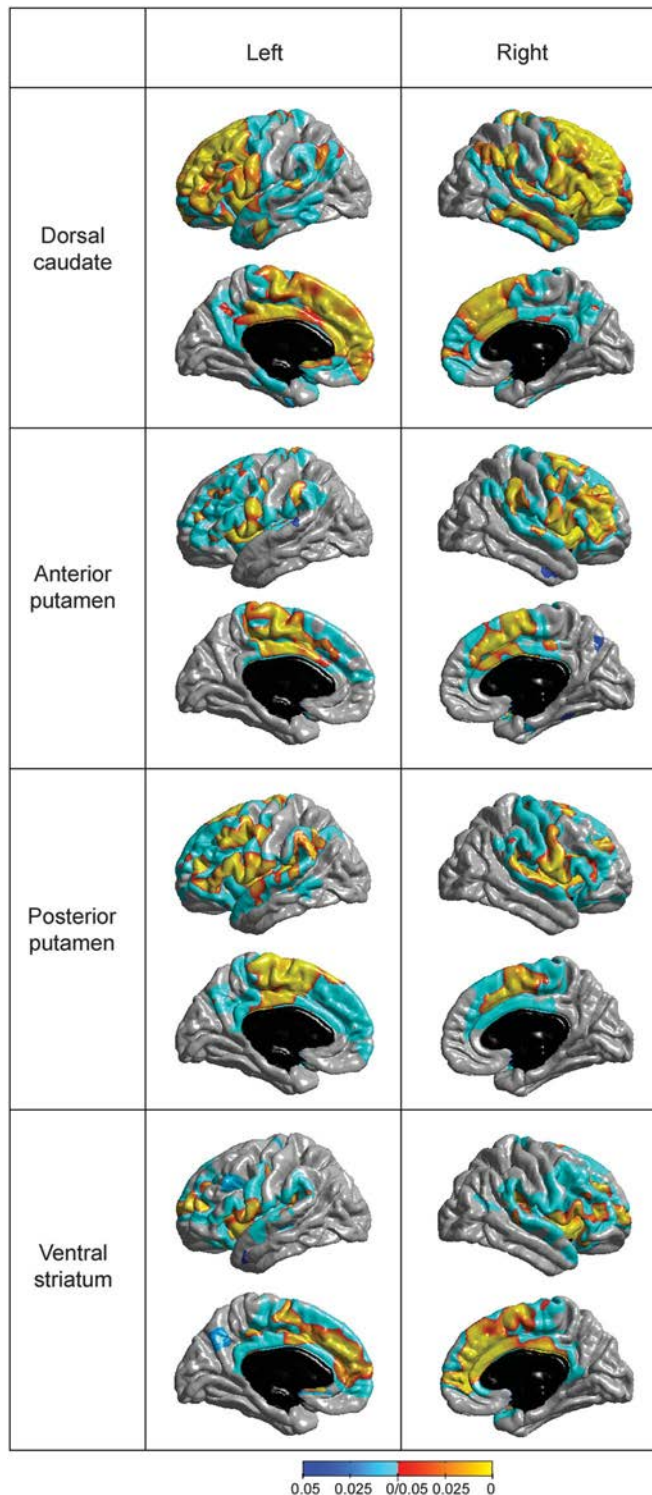
For the resting-state connectivity analysis, 2 second-level analyses were performed with the SurfStat toolbox.<sup>28</sup> ROI connectivity p-maps were generated for each group using a 1-sample  $t$  test, and group comparison p-maps were generated using a 2-sample  $t$  test. In each of these second-level analyses, the surface-based parametric maps were corrected for multiple comparisons using random field theory.

Pearson correlations were used to assess the strength of the intrastriatal connectivity between the mean time course of a striatal ROI and the mean time courses of each of the 3 other ipsilateral ROIs, as well as the interstriatal connectivity between each of the striatal ROIs and the corresponding contralateral region. The different groups’ correlation coefficients were compared in a 1-way analysis of variance after the normality of the data distribution had been checked in a Kolmogorov-Smirnov test.

Intergroup comparisons of cortical thickness were assessed using a vertex-wise general linear model running in SurfStat software. The surface-based parametric maps were corrected for multiple comparisons using random field theory.

The statistical threshold was set at  $p < 0.05$  for all analyses, except for intra- and interstriatal connectivity intergroup

**Figure 2** Cortical connectivity maps of striatal regions in the group of patients with Parkinson disease and impulse control disorders



Regions in which clusters of vertices were significantly connected with the seed are shown in blue. Regions in which one or more individual vertices were significantly connected with the seed are shown in yellow or red. The maps were thresholded at  $p < 0.05$  after correction for multiple comparisons using random field theory.

comparisons. In these 2 analyses, as 8 different seeds were used, the threshold was set at  $p < 0.005$  in a first, conservative analysis. A second exploratory analysis used a less stringent threshold ( $p < 0.05$ ) to look for other possible alterations in connectivity.

**RESULTS** The study groups' clinical and demographic characteristics are summarized in table 1. The groups of patients with PD with and without ICDs did not differ in age, PD duration, L-dopa equivalent daily dose, Unified Parkinson's Disease Rating Scale score, or MMSE score. In the ICD-PD group, 14 patients had compulsive sexual behavior, 7 pathologic gambling, 7 compulsive eating, and 5 compulsive buying.

Resting-state ipsilateral cortical connectivity maps for each striatal region in the patients without and with ICDs are shown in figures 1 and 2, respectively. Connectivity maps in HCs are shown in figure e-1 on the *Neurology*<sup>®</sup> Web site at Neurology.org. Regions in which the resting-state corticostriatal connectivity differed between the 2 PD groups are described in table 2 (peak differences) and figure 3. HCs and patients without ICDs did not differ in corticostriatal connectivity. Compared with the patients without ICDs, patients with ICDs displayed a functional disconnection between the left anterior putamen and the left inferior temporal and anterior cingulate gyrus. Using a less stringent threshold value, patients with ICDs also displayed a tendency toward a functional disconnection between (1) the left dorsal caudate and the left gyrus rectus and orbitofrontal cortex, and the middle frontal and inferior temporal gyrus, (2) the left anterior putamen and the inferior frontal gyrus, (3) the left posterior putamen and the left inferior temporal gyrus, superior frontal gyrus, posterior cingulate, and medial frontal gyrus, and (4) the right posterior putamen and the right medial frontal gyrus, middle frontal gyrus, and cingulate gyrus. Intra- and interstriatal connectivity analyses revealed only a trend toward a difference in connectivity between the left and right dorsal caudate regions (table e-1). The mean Pearson correlation coefficient between right and left dorsal caudate BOLD time courses were respectively  $0.50 \pm 0.11$  and  $0.64 \pm 0.17$  for patients with and without ICDs (not significant,  $p = 0.011$ ). The cortical thickness analysis did not reveal any significant intergroup differences.

**DISCUSSION** Our results showed that patients with PD who experienced ICDs had altered functional connectivity between the left anterior putamen and the inferior temporal and anterior cingulate regions. With a less stringent threshold, we observed an altered functional connectivity between the left associative striatum (i.e., dorsal caudate and anterior putamen) on one hand and several associative cortical regions (middle frontal, inferior temporal, inferior frontal gyrus) and limbic regions (the orbitofrontal cortex and the anterior cingulate) on the other. We also identified a tendency toward a disconnection between the right and left dorsal caudate nuclei.



**Table 2** Sites of the maximum differences in functional connectivity between the striatal regions and the ipsilateral cortex in each of the significant clusters

Seed	Contrast	Site	BA	p	x	y	z
<b>Dorsal caudate</b>							
<b>Left side</b>	No ICDs > ICDs	Gyrus rectus	11	NS (0.025)	-9	37	-21
		Inferior temporal gyrus	20	NS (0.025)	-64	-25	-16
		Middle frontal gyrus	8	NS (0.038)	-31	24	39
<b>Anterior putamen</b>							
<b>Left side</b>	No ICDs > ICDs	Inferior temporal gyrus	20	0.0002	-50	-13	-35
		Anterior cingulate	32	0.0003	-8	42	-1
		Inferior frontal gyrus	47	NS (0.011)	-22	11	-18
<b>Posterior putamen</b>							
<b>Left side</b>	No ICDs > ICDs	Inferior temporal gyrus	20	NS (0.014)	-65	-25	-14
		Superior frontal gyrus	6	NS (0.039)	-13	27	50
		Posterior cingulate	30	NS (0.048)	-6	-49	17
		Medial frontal gyrus	10	NS (0.049)	-17	61	5
<b>Right side</b>	No ICDs > ICDs	Medial frontal gyrus	10	NS (0.03)	10	55	-8
		Cingulate gyrus	24	NS (0.044)	8	-6	41
		Middle frontal gyrus	6	NS (0.047)	38	13	53

Abbreviations: BA = Brodmann area; ICD = impulse control disorder; NS = not significant. The x, y, and z are coordinates in Talairach space.

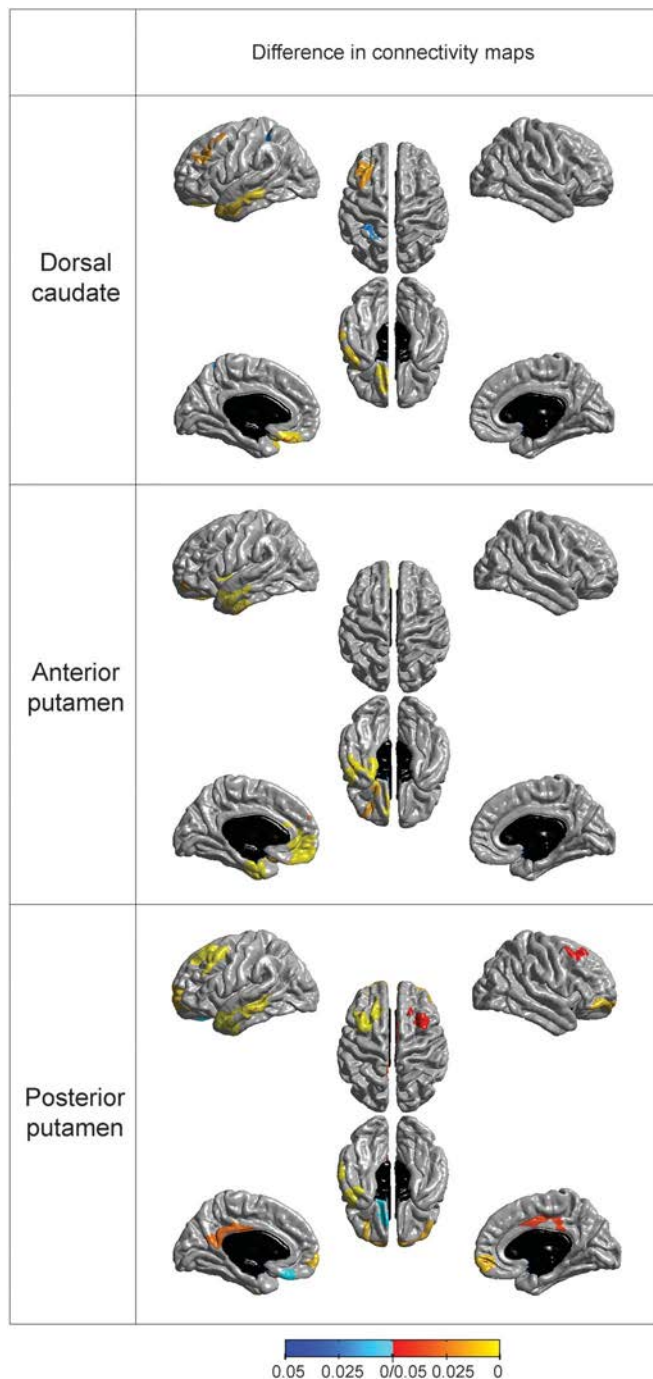
The connectivity between the motor striatum (i.e., the posterior putamen) and the premotor cortex, associative regions, and limbic regions (the cingulate gyrus) tended also to be altered. However, contrary to our main hypothesis, there was no difference in the corticostriatal connectivity of the ventral (limbic) part of the striatum.

Functional imaging studies of tasks designed to activate the dopaminergic mesolimbic pathway (gambling,<sup>6,10,29</sup> probabilistic learning,<sup>5</sup> risk-taking,<sup>4</sup> or passive visualization of reward cues<sup>7</sup>) have suggested that the limbic corticostriatal network has a key role in the physiopathology of ICDs in PD. Research based on metabolic imaging of the dopamine pathway (using [<sup>11</sup>C]raclopride<sup>10,11</sup> or [<sup>123</sup>I]N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)nortropine<sup>8,9,30,31</sup>) suggests that dopamine agonists can cause dysregulation of the dopaminergic mesolimbic pathway in patients with PD who experience ICDs. In turn, this dysregulation leads to difficulties in reward valuation (since the outcomes of actions are perceived to be better than they really are) and thus in risk-taking and probabilistic learning. However, the majority of patients with PD taking dopaminergic drugs do not develop ICDs. There is a need for further investigation of the factors that predispose to dysregulation of the reward pathway and the development of ICDs. In the present study, we used resting-state fMRI to examine whether changes in resting brain connectivity are associated with ICD and thus might

underlie the dysfunction in reward processing identified inactivation studies.

To our knowledge, the few studies that have compared resting-state brain activity in patients with PD with and without ICDs have yielded contradictory results. In one study, brain perfusion (measured with technetium Tc 99m ethylcysteinate dimer bicate SPECT) was elevated in several regions (mainly in the limbic network) in 11 pathologic gamblers with PD (relative to 40 matched PD controls).<sup>12</sup> Second, a perfusion SPECT study used path modeling analysis to reveal a disconnection between the anterior cingulate cortex and the striatum in 15 patients with PD who were pathologic gamblers.<sup>13</sup> Here, we used a different approach to evaluate the resting-state corticostriatal networks, based on the fact that the BOLD signal fluctuations of functionally connected regions tend to be correlated. Although most ROI-based connectivity analyses are based on volumetric data, analyses based on a cortical surface model offer several advantages. First, a cortical surface model has better intersubject alignment, since it is based on the cortex's folding patterns rather than the typical affine transformation.<sup>32</sup> Second, non-gray matter signals are excluded from the statistical analysis, and surface smoothing maintains the topology of the cortical surface. Indeed, surface smoothing does not mix signals from distinct cortical areas as much as the equivalent volumetric gaussian smoothing does.<sup>33,34</sup> Third, surface models show

**Figure 3** Differences in cortical connectivity maps when comparing patients with and without impulse control disorders



Regions in which clusters of vertices had a tendency to be more connected with the seed in patients without impulse control disorders (ICDs) than in patients with ICDs are shown in blue. Regions in which one or more individual vertices had a tendency to be more connected with the seed in patients without ICDs than in patients with ICDs are shown in yellow or red. The maps were thresholded at  $p < 0.05$  after correction for multiple comparisons using the random field theory. The only comparison in which the difference remains significant with a threshold at  $p < 0.005$  is the connectivity between the left anterior putamen and the inferior temporal and anterior cingulate gyrus.

activation more clearly and provide a better overall view than single slices.

Of note, there were no differences in the striato-cortical connectivity between patients with PD

without ICDs and HCs. Several studies investigated resting-state functional connectivity in patients with PD and found evidence of alterations in the PD groups, but the localization and type of alteration (increased or decreased connectivity) were heterogeneous.<sup>35–38</sup> Several studies used a seed-based connectivity approach, close to the one used in this study, and yielded different results, such as an increased connectivity between the striatum and the motor and visual cortices, as well as a functional disconnection with the brainstem,<sup>35</sup> a decreased connectivity between the posterior putamen and the inferior parietal cortex, as well as an increased connectivity between the anterior putamen and the inferior parietal cortex,<sup>36</sup> a disconnection between the left putamen and the pre-SMA (supplementary motor area),<sup>37</sup> or alterations in the striato-cortical connectivity in the motor and limbic loops.<sup>38</sup> The discrepancy between these results and ours could have several explanations. Patients with PD were assessed on medication whereas patients were off-dopa in all the above-mentioned studies except one.<sup>35</sup> Strong evidence suggests that L-dopa modulates the functional connectivity in the striatal cognitive and motor network even in healthy subjects.<sup>39</sup> Several arguments support the on-dopa scanning in this study. Technically, treatments reduce shaking in patients and therefore limit possible movement-related artifacts. Moreover, ICDs are supposed to be a functional perturbation and are strongly associated with treatment use; therefore, a difference between ICD and no-ICD patients with PD was likely to be identified while patients with PD were on-dopa. In the only study that also reports on-dopa scanning, patients were older and had more advanced disease.<sup>35</sup> This may explain the discrepancies.

We did not observe morphologic changes in patients with ICD-PD but did find evidence for a functional disconnection at rest between a striatal associative area (the left putamen) and cortical associative (inferior temporal) and limbic regions (anterior cingulate). These findings could be the consequence of either increased striatal<sup>28</sup> and extrastriatal<sup>8</sup> dopaminergic denervation in patients with ICD-PD or a more global, basal dysfunction of the associative corticostriatal loops at rest. The latter dysfunction might give rise to an imbalance between reward integration and control mechanisms and thus account for the hyperactivity of the dopaminergic mesolimbic system identified in activation studies. This hypothesis is supported by the results of a recent activation fMRI study, which demonstrated that (1) the serotonin reuptake inhibitor citalopram modulated response inhibition and frontal inferior activation in patients with PD, and (2) this modulation was correlated with frontostriatal connectivity.<sup>40</sup> Greater

loss of serotonin projections would then account for greater impulsivity and frontostriatal disconnection. ICDs might therefore result from an imbalance between (1) greater dopaminergic activation in the limbic pathway during reward integration and (2) perturbation of the corticostriatal associative loops. Further studies of the pathophysiology of ICD in PD (with a focus on nondopaminergic pathways) might help to refine this hypothesis. In patients with PD, the presence of an ICD was associated with alterations in the resting-state connectivity between the associative and motor striatum and the cortical associative, premotor, and limbic regions. Patients with ICDs had no cortical atrophy or alterations in the connectivity between the ventral striatum and the cortex. ICDs in PD are unlikely to be related to limbic dopaminergic dysregulation alone.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nicolas Carriere was involved in design of the study, patient selection and evaluation, analysis and interpretation of the data, and drafting of the manuscript. Renaud Lopes was involved in analysis and interpretation of the data and revision of the manuscript. Luc Defebvre was involved in conceptualization of the study and revision of the manuscript. Christine Delmaire was involved in conceptualization of the study, interpretation of the data, and revision of the manuscript. Kathy Dujardin was involved in conceptualization and design of the study, patient evaluation, interpretation of the data, and revision of the manuscript.

### ACKNOWLEDGMENT

David Fraser provided editorial support, Marie Delliaux and Anne-Sophie Carette helped with the clinical evaluations, and the Clinical Research Federation at Lille University Medical Center provided technical support.

### STUDY FUNDING

No targeted funding reported.

### DISCLOSURE

N. Carriere and R. Lopes report no disclosures relevant to the manuscript. L. Defebvre has received honoraria for service on scientific advisory boards for AbbVie Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals, and GlaxoSmithKline France. C. Delmaire reports no disclosures relevant to the manuscript. K. Dujardin has received research funding from the Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research and from France Parkinson. Go to [Neurology.org](http://Neurology.org) for full disclosures.

Received December 4, 2014. Accepted in final form February 18, 2015.

### REFERENCES

1. Ferrara JM, Stacy M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr* 2008;13:690–698.
2. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67:589–595.
3. Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol* 2011;69:986–996.
4. Voon V, Gao J, Brezing C, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:1438–1446.
5. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, et al. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 2010;65:135–142.

6. Van Eimeren T, Pellecchia G, Cilia R, et al. Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology* 2010;75:1711–1716.
7. Politis M, Loane C, Wu K, et al. Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:400–411.
8. Cilia R, Ko JH, Cho SS, et al. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis* 2010;39:98–104.
9. Lee JY, Seo SH, Kim YK, et al. Extrastriatal dopaminergic changes in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:23–30.
10. Steeves TDL, Miyasaki J, Zurowski M, et al. Increased striatal dopamine release in parkinsonian patients with pathological gambling: a [<sup>11</sup>C] raclopride PET study. *Brain* 2009;132:1376–1385.
11. O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011;134:969–978.
12. Cilia R, Siri C, Marotta G, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008;65:1604–1611.
13. Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, et al. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov Disord* 2011;26:225–233.
14. Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989;15:27–44.
15. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1461–1467.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
17. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994;55:242–248.
18. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254–1257.
19. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
20. Fahn S, Elton R; UPDRS Program Members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987:153–163.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
22. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 20):22–33.
23. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649–2653.
24. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 1999;8:272–284.

25. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage* 2009;48:63–72.
26. Behzadi Y, Restom K, Liao J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage* 2007;37:90–101.
27. Muschelli J, Nebel MB, Caffo BS, Barber AD, Pekar JJ, Mostofsky SH. Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *Neuroimage* 2014; 96:22–35.
28. Worsley KJ. SurfStat: a Matlab toolbox for the statistical analysis of univariate and multivariate surface and volumetric data using linear mixed effects models and random field theory [online]. Available at: <http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>. Accessed November 10, 2014.
29. Ray NJ, Miyasaki JM, Zurowski M, et al. Extrastriatal dopaminergic abnormalities of DA homeostasis in Parkinson's patients with medication-induced pathological gambling: a [11C] FLB-457 and PET study. *Neurobiol Dis* 2012;48:519–525.
30. Voon V, Rizos A, Chakravarthy R, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:148–152.
31. Vriend C, Nordbeck AH, Booij J, et al. Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:904–911.
32. Frost MA, Goebel R. Measuring structural-functional correspondence: spatial variability of specialised brain regions after macro-anatomical alignment. *Neuroimage* 2012;59: 1369–1381.
33. Formisano E, Esposito F, Di Salle F, Goebel R. Cortex-based independent component analysis of fMRI time series. *Magn Reson Imaging* 2004;22:1493–1504.
34. Andrade A, Kherif F, Mangin JF, et al. Detection of fMRI activation using cortical surface mapping. *Hum Brain Mapp* 2001;12:79–93.
35. Hacker CD, Perlmutter JS, Criswell SR, Ances BM, Snyder AZ. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain* 2012;135: 3699–3711.
36. Helmich RC, Derix LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 2010; 20:1175–1186.
37. Wu T, Long X, Wang L, et al. Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2011;32:1443–1457.
38. Luo C, Song W, Chen Q, et al. Reduced functional connectivity in early-stage drug-naive Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. *Neurobiol Aging* 2014;35:431–441.
39. Kelly C, de Zubicaray G, Di Martino A, et al. L-Dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study. *J Neurosci* 2009;29:7364–7378.
40. Ye Z, Altena E, Nombela C, et al. Selective serotonin reuptake inhibition modulates response inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 2014;137:1145–1155.

## **“EXTRA! Read All About the AAN—On Your New AANnews App!”**

Convenient, enriched, connected: The free *AANnews*<sup>®</sup> app that brings your membership news to your Android or iOS mobile device. Read about Academy events, products, and services, and connect directly to useful videos, resources, and *AAN.com*. Share articles with colleagues by email, Facebook, or Twitter. Download it today from your iTunes or Android app store.

## **Expanding the Discussion on Sports Concussion**

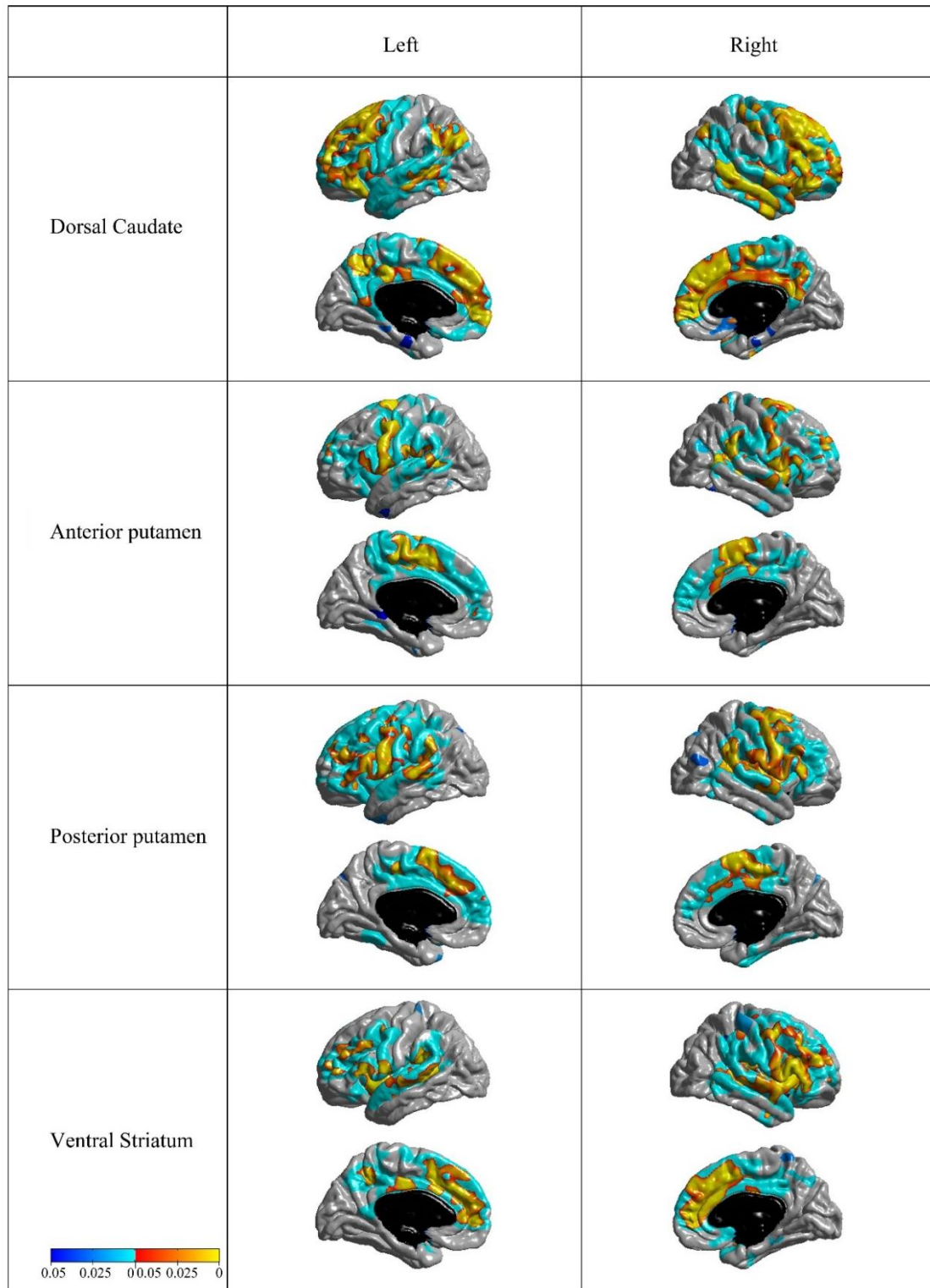
The American Academy of Neurology is expanding upon its hugely successful 2014 conference on sports concussion to make the 2015 Sports Concussion Conference even better! Brought to you by the world's leading experts on concussion, this premier three-day event will take place July 24 through 26, 2015, at the Colorado Convention Center in Denver. Early registration deadline savings end June 29, 2015. Visit [AAN.com/view/ConcussionConference](http://AAN.com/view/ConcussionConference) to learn more and register.

Données supplémentaires

		Patient group		
		ICDs	noICDs	p
left-right connectivity	dorsal caudate	0.50 ± 0.11	0.64 ± 0.17	0.011
	anterior putamen	0.31 ± 0.12	0.39 ± 0.22	ns
	posterior putamen	0.38 ± 0.13	0.44 ± 0.19	ns
	ventral striatum	0.44 ± 0.13	0.54 ± 0.23	ns
left	caudate - anterior putamen	0.27 ± 0.09	0.32 ± 0.15	ns
	caudate - posterior putamen	0.26 ± 0.10	0.33 ± 0.14	ns
	caudate - ventral striatum	0.27 ± 0.15	0.26 ± 0.24	ns
	anterior putamen - posterior putamen	0.34 ± 0.11	0.43 ± 0.19	ns
	anterior putamen - ventral striatum	0.23 ± 0.10	0.19 ± 0.13	ns
	posterior putamen - ventral striatum	0.24 ± 0.14	0.25 ± 0.16	ns
right	caudate - anterior putamen	0.22 ± 0.10	0.28 ± 0.14	ns
	caudate - posterior putamen	0.26 ± 0.10	0.33 ± 0.15	ns
	caudate - ventral striatum	0.25 ± 0.14	0.29 ± 0.20	ns
	anterior putamen - posterior putamen	0.38 ± 0.13	0.40 ± 0.19	ns
	anterior putamen - ventral striatum	0.28 ± 0.12	0.27 ± 0.13	ns
	posterior putamen - ventral striatum	0.27 ± 0.15	0.29 ± 0.15	ns

Table S1: intrastriatal connectivity.

Data are reported as the mean ± standard deviation of the Pearson correlation coefficient between the mean BOLD time-courses for the two striatal ROIs. ICD: impulse control disorder.



**Figure S2:** Cortical connectivity maps of striatal regions in the HC group.

Regions in which clusters of vertices were significantly connected with the seed are shown in blue. Regions in which one or more individual vertices were significantly connected with the seed are shown in yellow or red. The maps were thresholded at  $p < 0.05$  after correction for multiple comparisons using the FWE rate.

## Annexe 2

## Impulse control disorders in Parkinson's disease are associated with alterations in reward-related theta band oscillations

Nicolas Carriere, Jean-Louis Bourriez, Arnaud Delval, Philippe Derambure, Luc Defebvre and Kathy Dujardin

Journal Name:	Frontiers in Behavioral Neuroscience
ISSN:	1662-5153
Article type:	Original Research Article
First received on:	25 Jun 2015
Frontiers website link:	<a href="http://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a>



1 Impulse control disorders in Parkinson's disease are associated with  
2 alterations in reward-related theta band oscillations

3  
4 Nicolas Carriere<sup>1,2,\*</sup>, Jean-Louis Bourriez<sup>1,3</sup>, Arnaud Delval<sup>1,3</sup>, Philippe Derambure<sup>1,3</sup>, Luc  
5 Defebvre<sup>1,2</sup>, Kathy Dujardin<sup>1,2</sup>

6  
7 1 - U1171, INSERM, Université de Lille, Lille, France

8 2 - Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Centre Hospitalier Regional  
9 Universitaire, Lille, France

10 3 - Service de Neurophysiologie Clinique, Centre Hospitalier Regional Universitaire, Lille,  
11 France

12  
13 Correspondence:

14  
15 Dr. Nicolas Carriere

16 Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement,

17 Hôpital Roger Salengro, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

18 Rue Emile Laine

19 F-59037 Lille cedex, France

20 nicolas.carriere@chru-lille.fr

21  
22 Abstract (<2000 characters): 1846

23 Figures (<15): 9

24 Manuscript (<12000 words): 4377

25

26 **Abstract:**

27

28 *Context:* The occurrence of impulse control disorders (ICDs, such as pathological gambling,  
29 compulsive sexual behavior and compulsive eating) in Parkinson’s disease (PD) is related to  
30 treatment with dopamine agonists, which is thought to deregulate the dopaminergic  
31 mesolimbic pathway and thus impair reward evaluation. The results of EEG studies in healthy  
32 controls (HCs) have suggested that the increase in theta power observed after viewing a  
33 negative outcome is a marker of reward processing.

34

35 *Objectives:* to compare outcome-locked, event-related spectral perturbation in a gambling task  
36 in PD patients with and without impulse control disorders and in HCs.

37

38 *Methods:* Twelve PD patients with one or more ICDs, 12 PD patients without ICDs and 14  
39 HCs underwent EEG while performing a “two choice–single outcome” gambling task. Event-  
40 related spectral perturbation was computed. The three groups were compared in terms of (i)  
41 the peak EEG power in the theta frequency band (4-7 Hz) between 200 and 500 ms after the  
42 outcome, and (ii) time-frequency plots at Fz, FCz and Cz.

43

44 *Results:* At Cz, positive outcomes (gains) were associated with greater theta power than  
45 negative outcomes (losses) in PD patients without ICDs and in HCs, but not in PD patients  
46 with ICDs. Patients with ICDs and HCs displayed greater theta power following unexpectedly  
47 high outcomes, whereas theta power was not modulated by the magnitude of the outcome in  
48 PD patients without ICDs.

49

50 *Conclusion:* In PD, ICDs are associated with (i) weaker modulation of frontocentral theta  
51 power by the reward valence, and (ii) greater frontocentral theta power following unexpected,  
52 high outcomes. These observations are consistent with an impairment in prediction error  
53 computation in the medial prefrontal cortex, which is probably related to deregulation of the  
54 dopaminergic mesolimbic pathway.

55

56

57

58 Keywords: impulse control disorders, Parkinson’s disease, EEG, brain oscillations, gambling  
59 task, reward

## 1 – Introduction

Parkinson's disease (PD) is characterized by rest tremor, akinesia or bradykinesia and cogwheel rigidity. These symptoms result from dopaminergic nigrostriatal denervation. Patients with PD also often present with non-motor symptoms, including cognitive impairment and behavioral disorders (such as dementia, depression, apathy, anxiety, and impulse control disorders (ICDs)). The defining characteristic of ICDs is failure to resist an impulse or temptation to perform an act that is harmful to the person or to others, such as pathological gambling and compulsive shopping, eating or sexual behavior (Ferrara and Stacy, 2008). In a multicenter study of a large group of PD patients, the prevalence of ICDs was 13.6% (Weintraub et al., 2010). Impulse control disorders are strongly associated with the use of dopamine agonists and usually disappear after the latter are discontinued. Known risk factors for ICDs include young age at PD onset, unmarried status, cigarette smoking, caffeine use, a family history of gambling problems, a novelty-seeking temperament and impulsivity (Weintraub et al., 2010; Voon et al., 2011b).

The pathophysiology of ICDs in PD has been investigated in metabolic studies of the dopaminergic pathways at rest (Cilia et al., 2010) or during reward visualization (Steeves et al., 2009; O'Sullivan et al., 2011). These studies have highlighted deregulation of the dopaminergic mesolimbic pathway in ICDs. Activation functional MRI (fMRI) studies (in which adults perform tasks involving risk-taking (Voon et al., 2011a), probabilistic learning (Voon et al., 2010) or passive visualization of reward cues (van Eimeren et al., 2010; Politis et al., 2013)) have highlighted disturbances in limbic cortical or striatal regions. This suggests that mesolimbic dopaminergic deregulation by dopamine agonists leads to difficulties in reward evaluation (i.e. the outcomes of actions are perceived to be better than they really are). These impairments supposedly bias goal-directed behavior towards more immediate rewards with negative consequences, and thus cause ICDs.

Reward processing can also be investigated by analyzing event-related potentials (ERPs) or event-related spectral perturbation (ERSP). These time-domain approaches complement the fMRI approach and offer better time resolution (albeit at the expense of spatial resolution). Feedback-related negativity (FRN) is an ERP component that peaks between 200 to 300 ms after presentation of a negative outcome (Miltner et al., 1997). It is thought to reflect the impact of the dopamine signal on neurons in the anterior cingulate. According to the theory of reinforcement learning, FRN may reflect a quantitative reward prediction error (Walsh and Anderson, 2012). ERPs may reflect partial phase alignment, frequency synchronization or a power increase of cortical oscillations. Therefore, time-frequency analyses are able to more precisely discriminate between the various mechanisms underlying feedback-related changes in EEG signals. By using this type of approach, several groups have reported an increase in frontocentral theta power following a negative outcome (Banis et al., 2014; HajiHosseini et al., 2012; Nelson et al., 2011; Bernat et al., 2011; Kamarajan et al., 2012; Cohen et al., 2009; Cavanagh et al., 2010; Van de Vijver et al., 2011). This increase is thought to reflect prediction error calculations in the medial prefrontal cortex (Cavanagh et al., 2010). In some (but not all) studies, other spectral perturbations in the delta, beta and gamma frequency bands have been associated with the outcome's valence. The outcome's amplitude (Banis et al., 2014) and probability (HajiHosseini et al., 2012) are known to modulate brain oscillations. Surprisingly, very few time-frequency analyses have focused on pathological conditions (such as addictions). Only one study found that alcoholic patients displayed a smaller increase in theta power following a negative outcome than healthy controls (HCs) did (Kamarajan et al., 2012).

110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159

The primary objective of the present study was to determine whether changes in the characteristics of cortical oscillations may be a marker of changes in outcome processing in PD patients with ICDs. To this end, we compared outcome-related ERSP in PD patients with ICDs and without ICDs during the performance of a simple “two choice – single outcome” gambling task. Our starting hypothesis was that PD patients with ICDs would display alterations in cortical oscillations following the presentation of the outcome (i.e. reflecting impaired reward processing).

**2 – Material and Methods**

**2.1 - Participants**

Twenty-four patients with PD defined by international criteria (Gibb and Lees, 1989)) participated in the study. All were outpatients at Lille University Medical Center's Neurology and Movement Disorders Department (Lille, France). Twelve of the patients had one or more self-reported ICDs, as judged by their answers to the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD (QUIP)(Weintraub et al., 2009). This diagnosis was confirmed during a semi-structured interview with a trained clinician (KD), using standardized criteria for compulsive gambling and eating (American Psychiatric Association, 2000), buying (McElroy et al., 1994) or sexual behavior (Voon et al., 2006). Patients with ICDs were matched with (i) 12 PD patients who had never experienced an ICD (as judged by the absence of a “yes” answer in the QUIP, and confirmed in the semi-structured interview) and (ii) 14 HCs. Subjects were matched for gender, age ( $\pm 5$  years) and the duration of PD duration ( $\pm 1$  year). None of the participants in the two control groups had a history of psychiatric disorders or addiction. None of the patients had a neurological disease other than PD.

**2.2 – The clinical assessment**

The severity of PD was rated on the Hoehn and Yahr scale (Hoehn and Yahr, 1967). Motor disability and cognitive status were rated using the motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)(Fahn et al., 1987) and the Mini Mental State Examination (MMSE)(Folstein et al., 1975), respectively. Participants were excluded from the study if they scored less than 27 in the MMSE. The Mini-International Neuropsychiatric Interview was used to screen for psychiatric comorbidities (Sheehan et al., 1998).

All patients were assessed in the “on-drug” state, after having taken their usual antiparkinsonian medication(s). The mean L-dopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated according to international guidelines (Tomlinson et al., 2010). Patients with ICDs were assessed during an ICD episode and prior to any treatment changes. For all PD patients with ICDs, the dose of dopamine agonist was reduced immediately after the study. All PD patients without ICDs were being treated with a dopamine agonist.

**2.3 – The task**

The single-outcome gambling task used in the study is depicted in Figure 1. At the start of each trial, a choice stimulus with two numbers (“5” in the left box and “25” in the right box, corresponding to the value of the bet) was displayed in white against a black background until the participant pressed on the corresponding response button on a joystick (the left button for “5” and the right button for “25”). The outcome stimulus (the outcome of the bet) appeared

160 immediately after the button was pressed and remained on the screen for 2000 ms. The  
161 outcome stimulus was shown in green for a gain or in red for a loss, with the overall score  
162 displayed in white just below. During standard trials (which accounted for 80% of all trials),  
163 the outcome was either a gain or a loss corresponding to the value of the bet. Boost trials  
164 (accounting for 10% of all trials) were randomly intermixed within the standard trials. In a  
165 boost trial, the outcome was either a gain or a loss of 125. In order to control for the effect of  
166 surprise induced by the boost, a third type of trial (again accounting for 10% of all trials) was  
167 randomly intermixed. In this case, the outcome was either a gain or a loss of 7 or 27. In all  
168 types of trial, the probability of a gain or a loss was 0.50. The standard, boost and surprise  
169 trials and the trial valences were displayed in semi-random order. Patients were informed of  
170 neither the frequency of gains/losses nor the existence of boost trials and surprise trials.  
171 Patients were told that they would start with a score of zero and would have to accumulate as  
172 many points as possible (with the current best score being 200). The task was presented in  
173 four different runs of 100 trials each. Subjects were allowed a resting period between each run  
174 and the score was reset to zero at the beginning of each run.

175

176 For each participant, the frequency with which 25 was chosen (the “risky choice”) was  
177 computed for the task as a whole and as a function of the previous outcome (-5, -25, +5, +25,  
178 +125, -125, +7, -7, +27, -27).

179

## 180 **2.4 – EEG recording**

181

182 An EEG was recorded continuously at 128 scalp locations, using a DC amplifier (ANT  
183 Software BV, Enschede, The Netherlands) and a Quick-cap 128 AgCl electrode cap (ANT  
184 Software BV) placed according to the 10/05 international system (Oostenveld and Praamstra,  
185 2001) with a linked mastoid reference. A vertical electro-oculogram (EOG) was recorded  
186 using two electrodes placed 1.5 cm above and below the axis of the right pupil, in order to  
187 detect artifacts related to eye movements. We used Advanced Source Analysis (ASA)  
188 software (ANT Software BV, Enschede, the Netherlands) for data acquisition. The EEG and  
189 EOG signals were digitized with a sampling rate of 1024 Hz. Electrode impedances were kept  
190 below 5 kOhms.

191

## 192 **2.5 – EEG analysis**

193

194 The EEG signal was band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz and ocular artifacts were  
195 detected and removed off-line. The time-frequency analysis was computed using EEGLAB  
196 software (Delorme and Makeig, 2004). At the Fz, FCz and Cz electrodes, the power spectra  
197 were computed between 200 ms before the outcome to 600 ms after the outcome by using a  
198 sinusoidal Morlet wavelet transform (window length: 696 ms; 2.5 cycles). We focused on the  
199 theta band. The output frequencies from 4 Hz to 8 Hz were log-transformed. A baseline signal  
200 was measured over the 200 ms preceding the display of the outcome. For each participant,  
201 power spectra were averaged for each of the following conditions: standard gain (+5/+25),  
202 standard loss (-5/-25), high-amplitude outcome (+25/-25), low-amplitude outcome (+5/-5),  
203 boost (+125/-125) and surprise (+7/-7/+27/-27). The mean baseline log power spectrum was  
204 subtracted from each spectral estimate, to produce the baseline-normalized ERSP. The  
205 maximum power in the theta (4-7 Hz) frequency band between 200 and 500 ms after the  
206 outcome stimulus was computed for each participant and each condition. The mean ERSP  
207 values for each group were computed by averaging the individual ERSP values.

208

## 209 **2.6 – Statistical analysis**

210  
211 Given that the Kolmogorov-Smirnov test revealed that some variables had a significantly non-  
212 normal distribution, non-parametric statistical tests were applied. Intergroup comparisons  
213 were performed with a Kruskal-Wallis test. For behavioral and ERSP power data, within-  
214 group comparisons of conditions were also investigated using Wilcoxon's signed rank test.

215  
216 ERSP maps were compared across groups and conditions by applying a permutation test  
217 (Maris and Oostenveld, 2007): participants (for intergroup comparisons), conditions (for  
218 inter-condition comparisons) or participants and conditions (for assessments of group x  
219 condition interactions) were iteratively shuffled, and analyses of variance were computed for  
220 each data point in each of 1000 different permutations. A histogram was built from the most  
221 positive and most negative t-values in each random partition. A t-test was then performed on  
222 the original trial sets. The proportion of random partitions that resulted in a greater t-value  
223 (i.e. more negative or more positive) than the observed value was calculated and corresponded  
224 to the p-value.

225  
226 The threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$  for all analyses.

## 227 228 **3 – Results**

229  
230 All data are quoted as the mean  $\pm$  standard deviation (SD).

### 231 **3.1 Demographic and clinical characteristics**

232  
233 The three groups' mean clinical and demographic characteristics are shown in Table 1. The  
234 groups of PD patients with and without ICDs did not differ significantly in terms of age, PD  
235 duration, LEDD, UPDRS score or MMSE score. Of the 12 PD patients with ICDs, eight had  
236 one ICD and four had two or more ICDs. Nine patients had compulsive sexual behavior  
237 disorders, 4 presented with pathological gambling, 2 had binge-eating disorder and 3  
238 presented with compulsive buying.

### 239 240 **3.2 Behavioral variables**

241  
242 Figures 2 show the mean (SD) frequencies of making a risky choice (choosing 25) as a  
243 function of the outcome of the previous trials. There were no significant difference between  
244 the three groups.

245  
246 Overall, subjects changed their bet (e.g. choosing 25 after choosing 5, or choosing 5 after  
247 choosing 25) more frequently after a loss than after a gain (respectively  $22 \pm 11\%$ ,  $22 \pm 16\%$   
248 and  $27 \pm 11\%$  after a gain and  $48 \pm 17\%$ ,  $45 \pm 17\%$  and  $46 \pm 8\%$  after a loss in PD patients  
249 with ICDs, PD patients without ICDs and HCs;  $p=0.003$ ,  $p=0.012$  and  $p=0.001$ , respectively).  
250 Hence, participants displayed a win-stay strategy but not loss aversion; they made random  
251 choices because the likelihood of a risky choice did not differ significantly from 0.5 after a  
252 loss).

### 253 254 **3.3 ERSP**

#### 255 256 **3.3.1 – Effect of the outcome's valence**

257  
258 Figure 3 shows the grand average ERSP at Fz, FCz and Cz after "gain" trials and "loss" trials  
259 in the three groups. Overall, the power in the theta band increased after the outcome. In HCs

260 and in PD patients without ICDs, the outcome-related theta power was greater after a gain  
261 than after a loss. This was most obvious in the 4-5 Hz band at Cz (at between 300 and 600 ms  
262 after the outcome in HCs and between 200 and 400 ms after the outcome in PD patients  
263 without ICDs). In PD patients with ICDs, valence had no effect on the theta power, except for  
264 a small, borderline-significant difference at Fz 250 ms after the outcome. In HCs, an early  
265 decrease in theta power (around 150 ms after the outcome) and a late decrease (after 500 ms  
266 after the outcome) were observed at Fz and FCz. Figure 4 shows the maximum theta band  
267 power at Fz, FCz and Cz, as a function of the outcome's valence. In PD patients with ICDs,  
268 the maximum theta power was not significantly related to the outcome (i.e. gain or loss). PD  
269 patients without ICDs and/or HCs variously displayed a higher theta power following gain  
270 than following a loss at Cz (PD without ICDs:  $2.95 \text{ dB} \pm 1.35$  after a gain vs.  $1.94 \text{ dB} \pm 1.29$   
271 after a loss,  $p=0.019$ ; HCs:  $2.38 \text{ dB} \pm 1.27$  after a gain vs.  $1.79 \text{ dB} \pm 0.96$  after a loss,  $p=0.006$   
272 ), Fz (HCs:  $1.87 \text{ dB} \pm 1.16$  after a gain vs.  $1.26 \text{ dB} \pm 1.34$  after a loss,  $p=0.016$ ) and FCz  
273 (HCs:  $1.80 \text{ dB} \pm 1.18$  after a gain vs.  $1.26 \text{ dB} \pm 1.19$  after a loss,  $p=0.013$ ).

274

### 275 **3.3.2 – Effect of the outcome's amplitude**

276

277 Figure 5 shows the grand average ERSP at Fz, FCz and Cz in each of the three groups after  
278 trials with a high gain or loss (i.e. 25) or a low gain or loss (5). In all conditions, the power in  
279 the theta band increased after the outcome. In PD patients with ICDs, the increase in theta  
280 power was greater after high-amplitude (risky) trials than after low-amplitude (non-risky)  
281 trials at Fz, FCz, and Cz. The early increase in theta power after high-amplitude outcomes  
282 was greater in PD patients with ICDs than in the two other groups at FCz (with a significant  
283 *group* effect:  $p<0.02$ ) and resulted in a *group x amplitude* interaction effect at Fz. In HCs, the  
284 theta power 300 ms after the outcome increased more after high-amplitude outcomes than  
285 after low-amplitude outcomes at Fz and FCz. In PD patients without ICDs, the theta power  
286 was not significantly related to the outcome's amplitude. Figure 6 shows the maximum power  
287 in the theta band at Fz, FCz and Cz, as a function of the outcome's amplitude. There was no  
288 effect of *group* or *outcome amplitude*.

289

### 290 **3.3.3 – Effect of boost trials and surprise trials**

291

292 Figure 7 shows the grand average ERSP at Fz, FCz and Cz after boost trials (i.e. a gain or loss  
293 of 125) and surprise trials (i.e. a gain or loss of 7 or 27 when betting 5 or 25, respectively) in  
294 the three groups. In all groups, the theta band power increased after the outcome was  
295 presented. In HCs, the "surprise" outcomes were associated with a decrease in theta power at  
296 Fz and FCz between 300 and 400 ms, although the "boost" outcomes induced an increase. In  
297 PD patients with ICDs, the theta power was greater after boost outcomes than after "surprise"  
298 outcomes at Cz between 150 and 300 ms. The theta power was not significantly related to the  
299 outcome in PD patients without ICDs. Figure 8 shows the maximum theta band power at Fz,  
300 FCz and Cz in the boost trials and the surprise trials. In PD patients without ICDs, boost and  
301 surprise outcomes did not differ in terms of the maximum theta power. In PD patients with  
302 ICDs, the theta power at FCz was greater after boost outcomes than after surprise outcomes  
303 ( $2.82 \text{ dB} \pm 1.37$  after a gain vs.  $1.94 \text{ dB} \pm 1.07$  after a loss,  $p=0.023$ ), whereas HCs displayed  
304 greater theta power at Fz after boost outcomes than after surprise outcomes ( $2.17 \text{ dB} \pm 1.10$   
305 after a gain vs.  $1.44 \text{ dB} \pm 1.53$  after a loss,  $p=0.035$ ).

306

## 307 **4 – Discussion**

308

309 The primary objective of the present study was to compare outcome-locked, event-related  
310 spectral perturbation in a gambling task in PD patients with and without impulse control  
311 disorders and therefore to identify EEG markers of impaired reward processing in PD patients  
312 with ICDs. Our main finding was that in PD patients with ICDs, the theta band brain  
313 oscillations were less strongly modulated by the valence of the outcome in a gambling task  
314 (relative to PD patients without ICDs and to HCs). Secondly, PD patients without ICDs  
315 displayed a smaller increase (relative to HCs) in theta band power following unexpected high  
316 outcomes (i.e. boost trials). In PD patients with ICDs, the modulation by boost trials was  
317 similar to that observed in HCs.

318

#### 319 **4.1 - Effect of the outcome's valence**

320

321 We observed a greater increase in theta power following gains than following losses in PD  
322 patients without ICDs and in HCs but not in PD patients with ICDs. This finding was in line  
323 with our starting hypothesis and suggests that reward processing is impaired in PD patients  
324 with ICDs. All but one (Kamarajan et al., 2008) of the previous studies in this field reported  
325 that loss outcomes elicited higher theta power than gain outcomes (Banis et al., 2014;  
326 HajiHosseini et al., 2012; Nelson et al., 2011; Bernat et al., 2011; Kamarajan et al., 2012;  
327 Cohen et al., 2009; Cavanagh et al., 2010; Van de Vijver et al., 2011; Foti et al.; De Pascalis  
328 et al., 2012; Marco-Pallares et al., 2008). There are several possible explanations for this  
329 discrepancy. Firstly, none of the studies included PD patients. Secondly, our participants were  
330 older than those in other ERSP studies of outcome integration (most of which recruited  
331 undergraduate students). To the best of our knowledge, no study has reported that age has an  
332 impact on EEG spectral perturbation following the display of an outcome. However, ERP  
333 studies have clearly identified changes in cortical markers of reward monitoring with age,  
334 since older people having less marked FRN following losses than younger people do  
335 (Ferdinand and Kray, 2013; Eppinger et al., 2008; Nieuwenhuis et al., 2002; Hämmerer et al.,  
336 2011; Mathewson et al., 2008; Pietschmann et al., 2008). Moreover, the present study was  
337 based on a simple gambling task that included infrequent boost trials and surprise trials. To  
338 the best of our knowledge, the effect of boost trials has never been examined in time-  
339 frequency studies of reward processing. In ERP studies, the amplitude of the FRN depends on  
340 the range of possible outcomes in the task (Holroyd et al., 2004). Similarly, our inclusion of a  
341 boost that represented five times the high-amplitude bet may have reduced (i) the subjective  
342 value of the high-amplitude gains, (ii) the aversive value of the high-amplitude losses and thus  
343 (iii) the effect of valence in standard trials. Lastly, the inclusion of infrequent boost and  
344 surprise trials necessarily led to the use of a large number of trials (400), which could have  
345 induced fatigue and decreased motivation in the participants. However, to avoid this type of  
346 effect, the task was divided into four blocks of 100 trials and the participants were asked to try  
347 to improve their performance in each run.

348

#### 349 **4.2 - Effect of the outcome's amplitude**

350

351 Whereas many studies have reported that theta band EEG power is modulated by the  
352 outcome's valence, few have reported data on the effect of the outcome's amplitude. In a  
353 study of 61 young HCs, it was shown that theta power increased after a small-amplitude  
354 outcome and beta power increased after a high-amplitude outcome (Banis et al., 2014). In  
355 contrast, a study on 40 HCs found that high amplitude outcome yield higher theta power  
356 (Kamarajan et al., 2008). A third study of HCs and alcoholic patients failed to identify a  
357 significant effect of the outcome's amplitude (Kamarajan et al., 2012). In the present study,  
358 theta power increased more after high-amplitude outcomes than after low-amplitude outcomes



359 in PD patients with ICDs. This increase occurred soon after the outcome (within 100 ms). It is  
360 noteworthy that our high-amplitude and low amplitude outcomes corresponded to a risky  
361 choice and a non-risky choice, respectively. Early modulation of theta band oscillation by the  
362 reward amplitude in PD patients with ICDs might therefore constitute a marker of risk rather  
363 than of feedback processing. The increase in theta power after a risky choice (relative to a  
364 non-risky choice) was only observed in PD patients with ICDs (and, at a greater latency, in  
365 HCs) but not in PD patients without ICDs. These results suggest that risk modulates theta  
366 power less intensely in PD patients without ICDs than in PD patients with ICDs.

367

### 368 **4.3 - Effect of the boost trials**

369

370 Given that our starting hypothesis predicted an impairment in reward processing in PD  
371 patients with ICDs, we included unexpected, high-amplitude trials (boosts) because this type  
372 of rare gain or loss reportedly induces an increase in the phasic activity of midbrain  
373 dopaminergic neurons (Hollerman and Schultz, 1998). In PD patients with ICDs and HCs,  
374 theta band power was greater after boost trials than after surprise trials at Fz (HCs) or FCz  
375 (PD patients with ICDs). In contrast, there was no difference in theta power for PD patients  
376 without ICDs when comparing boost and surprise outcomes. Unlike surprise and standard  
377 trials, boost trials constitute highly salient signals and (according to models of reinforcement  
378 learning) induce major errors in reward prediction. The latter is known to be correlated with  
379 the theta band power after presentation of the outcome. This finding supports the hypothesis  
380 whereby theta band oscillations reflect prediction error calculations in the medial prefrontal  
381 cortex (Cavanagh et al., 2010) - presumably following activation of the mesolimbic  
382 dopaminergic pathway. Our results thus suggest that PD patients with ICDs are more sensitive  
383 to unexpected, salient outcomes (relative to PD patients without ICDs) and that PD patients  
384 without ICDs are less sensitive (relative to HCs).

385

386

### 387 **4.4 - Behavioral results**

388

389 In the present study, PD patients (regardless of the presence of ICDs) and HCs did not differ  
390 in their response patterns: all tended to adopt a win-stay strategy and made a more random  
391 choice after losses. This pattern is analogous to that observed in a previous study of a similar  
392 gambling task (Banis et al., 2014) in HCs under standard and stressed conditions.

393

### 394 **4.5 - Study limitations**

395

396 The present study had several limitations. Firstly, the number of participants in each group  
397 may have be too small to reliably identify intergroup differences. However, the absence of  
398 literature data on PD patients made an *a priori* power calculation impossible to perform.  
399 Moreover, the three groups were strictly matched for demographic characteristics, and this  
400 limited the enrollment rate. Secondly, EEG data are sensitive to artefacts - especially those  
401 related to movement, which is a major concern when evaluating PD patients. In order to limit  
402 movement-related artefacts, we evaluated patients in the on-drug state and applied strict,  
403 automatic procedures for the correction of visual artefact. Thirdly, the groups of PD patients  
404 with ICDs comprised various ICD subtypes, and the sample size was too small to enable  
405 stratification of the data for each of these. It is likely that the mechanisms underlying (for  
406 example) compulsive gambling and compulsive sexual behavior are not identical. The  
407 inclusion of patients with different ICDs probably introduced variability into our data.

408

409 Taken as a whole, our results show that PD patients with ICDs are (i) less sensitive to the  
410 outcome's valence, (ii) more sensitive to risk and (iii) more sensitive to reward prediction  
411 errors. Given that learning was not possible in the study's task and that the probability of a  
412 gain was set to 0.50, impaired prediction error monitoring did not induce behavioral  
413 modifications during the task. Although tasks based on probabilistic learning in fMRI  
414 experiment have already identified this type of alteration in reward learning (Voon et al.,  
415 2010), they involve working memory and executive functions – both of which are impaired in  
416 PD. Hence, we decided to use a simple gambling task to focus on reward integration and to  
417 avoid bias related to cognitive impairment in the patients. However, it would also be  
418 interesting to analyze EEG signals during more complex, reward-learning tasks.

419

## 420 **5 - Conclusion**

421

422 In patients with PD, ICDs are associated with (i) decreased modulation of cortical markers of  
423 reward by the outcome's valence and (ii) increased modulation of these markers by risk and  
424 an unexpected, salient outcome. Our results support the hypothesis whereby prediction error  
425 computation in the medial prefrontal cortex is impaired (as reflected by frontal theta band  
426 oscillations) – probably as a consequence of deregulation of the mesolimbic dopaminergic  
427 pathway.

428 List of abbreviations

429

430 EOG : electro-oculogram; ERP: Event-related potential; ERSP: Event-related spectral  
431 perturbation; FRN: feedback-related negativity; HC: healthy control; ICD: Impulse control  
432 disorders; LEDD: levodopa equivalent daily dose; MMSE: mini mental state examination;  
433 PD: Parkinson's disease; QUIP: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD;  
434 UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale

435

436 Conflict of interest

437

438 The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or  
439 financial relationships that could be considered as potential conflicts of interest.

440

441 Authors and Contributors

442

443 NC was involved in design of the study, patient selection and evaluation, analysis and  
444 interpretation of the data, and drafting of the manuscript. JLB was involved in design of the  
445 study, analysis of the data, and revision of the manuscript. AD was involved in analysis of the  
446 data and revision of the manuscript. LD was involved in conceptualization of the study, and  
447 revision of the manuscript. KD was involved in conceptualization and design of the study,  
448 patient evaluation, interpretation of the data, and revision of the manuscript.

449

450 Acknowledgments

451

452 David Fraser provided editorial support; Marie Delliaux and Anne-Sophie Carette helped with  
453 the clinical evaluations; the Clinical Research Federation at Lille University Medical Center  
454 provided technical support.

455

456

457 References:

- 458 American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*  
459 *Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*®. American Psychiatric Pub.
- 460 Banis, S., Geerligs, L., and Lorist, M. M. (2014). Acute Stress Modulates Feedback  
461 Processing in Men and Women: Differential Effects on the Feedback-Related  
462 Negativity and Theta and Beta Power. *PLoS ONE* 9, e95690.  
463 doi:10.1371/journal.pone.0095690.
- 464 Bernat, E. M., Nelson, L. D., Steele, V. R., Gehring, W. J., and Patrick, C. J. (2011).  
465 Externalizing psychopathology and gain–loss feedback in a simulated gambling task:  
466 Dissociable components of brain response revealed by time-frequency analysis. *J.*  
467 *Abnorm. Psychol.* 120, 352–364. doi:10.1037/a0022124.
- 468 Cavanagh, J. F., Frank, M. J., Klein, T. J., and Allen, J. J. B. (2010). Frontal theta links  
469 prediction errors to behavioral adaptation in reinforcement learning. *NeuroImage* 49,  
470 3198–3209. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.080.
- 471 Cilia, R., Ko, J. H., Cho, S. S., van Eimeren, T., Marotta, G., Pellecchia, G., Pezzoli, G.,  
472 Antonini, A., and Strafella, A. P. (2010). Reduced dopamine transporter density in the  
473 ventral striatum of patients with Parkinson’s disease and pathological gambling.  
474 *Neurobiol. Dis.* 39, 98–104. doi:10.1016/j.nbd.2010.03.013.
- 475 Cohen, M. X., Elger, C. E., and Fell, J. (2009). Oscillatory activity and phase–amplitude  
476 coupling in the human medial frontal cortex during decision making. *J. Cogn.*  
477 *Neurosci.* 21, 390–402.
- 478 Delorme, A., and Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-  
479 trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods*  
480 134, 9–21. doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.
- 481 Van Eimeren, T., Pellecchia, G., Cilia, R., Ballanger, B., Steeves, T. D. L., Houle, S.,  
482 Miyasaki, J. M., Zurowski, M., Lang, A. E., and Strafella, A. P. (2010). Drug-induced  
483 deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology*  
484 75, 1711–1716. doi:10.1212/WNL.0b013e3181fc27fa.
- 485 Eppinger, B., Kray, J., Mock, B., and Mecklinger, A. (2008). Better or worse than expected?  
486 Aging, learning, and the ERN. *Neuropsychologia* 46, 521–539.  
487 doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.001.
- 488 Fahn, S., Elton, R., and UPDRS program member (1987). “Unified Parkinsons Disease  
489 Rating Scale,” in *Recent Developments in Parkinsons Disease* (Florham Park, NJ:  
490 Macmillan Healthcare Information: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB),  
491 153–163.
- 492 Ferdinand, N. K., and Kray, J. (2013). Age-related changes in processing positive and  
493 negative feedback: Is there a positivity effect for older adults? *Biol. Psychol.* 94, 235–  
494 241. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.07.006.
- 495 Ferrara, J. M., and Stacy, M. (2008). Impulse-control disorders in Parkinson’s disease. *CNS*  
496 *Spectr.* 13, 690–698.

- 497 Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical  
498 method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*  
499 12, 189–198.
- 500 Foti, D., Weinberg, A., Bernat, E. M., and Proudfit, G. H. Anterior cingulate activity to  
501 monetary loss and basal ganglia activity to monetary gain uniquely contribute to the  
502 feedback negativity. *Clin. Neurophysiol.* doi:10.1016/j.clinph.2014.08.025.
- 503 Gibb, W. R., and Lees, A. J. (1989). The significance of the Lewy body in the diagnosis of  
504 idiopathic Parkinson’s disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 15, 27–44.
- 505 HajiHosseini, A., Rodríguez-Fornells, A., and Marco-Pallarés, J. (2012). The role of beta-  
506 gamma oscillations in unexpected rewards processing. *NeuroImage* 60, 1678–1685.  
507 doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.125.
- 508 Hämmerer, D., Li, S.-C., Müller, V., and Lindenberger, U. (2011). Life span differences in  
509 electrophysiological correlates of monitoring gains and losses during probabilistic  
510 reinforcement learning. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 579–592.
- 511 Hoehn, M. M., and Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality.  
512 *Neurology* 17, 427–442.
- 513 Hollerman, J. R., and Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal  
514 prediction of reward during learning. *Nat. Neurosci.* 1, 304–309. doi:10.1038/1124.
- 515 Holroyd, C. B., Larsen, J. T., and Cohen, J. D. (2004). Context dependence of the event-  
516 related brain potential associated with reward and punishment. *Psychophysiology* 41,  
517 245–253. doi:10.1111/j.1469-8986.2004.00152.x.
- 518 Kamarajan, C., Rangaswamy, M., Chorlian, D. B., Manz, N., Tang, Y., Pandey, A. K.,  
519 Roopesh, B. N., Stimus, A. T., and Porjesz, B. (2008). Theta oscillations during the  
520 processing of monetary loss and gain: A perspective on gender and impulsivity. *Brain*  
521 *Res.* 1235, 45–62. doi:10.1016/j.brainres.2008.06.051.
- 522 Kamarajan, C., Rangaswamy, M., Manz, N., Chorlian, D. B., Pandey, A. K., Roopesh, B. N.,  
523 and Porjesz, B. (2012). Topography, power, and current source density of theta  
524 oscillations during reward processing as markers for alcohol dependence. *Hum. Brain*  
525 *Mapp.* 33, 1019–1039. doi:10.1002/hbm.21267.
- 526 Marco-Pallarés, J., Cucurell, D., Cunillera, T., García, R., Andrés-Pueyo, A., Münte, T. F.,  
527 and Rodríguez-Fornells, A. (2008). Human oscillatory activity associated to reward  
528 processing in a gambling task. *Neuropsychologia* 46, 241–248.  
529 doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.016.
- 530 Maris, E., and Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-  
531 data. *J. Neurosci. Methods* 164, 177–190. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.03.024.
- 532 Mathewson, K. J., Dywan, J., Snyder, P. J., Tays, W. J., and Segalowitz, S. J. (2008). Aging  
533 and electrocortical response to error feedback during a spatial learning task.  
534 *Psychophysiology* 45, 936–948. doi:10.1111/j.1469-8986.2008.00699.x.

- 535 McElroy, S. L., Keck, P. E., Pope, H. G., Smith, J. M., and Strakowski, S. M. (1994).  
536 Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry* 55, 242–248.
- 537 Miltner, W. H., Braun, C. H., and Coles, M. G. (1997). Event-related brain potentials  
538 following incorrect feedback in a time-estimation task: evidence for a “generic” neural  
539 system for error detection. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 788–798.  
540 doi:10.1162/jocn.1997.9.6.788.
- 541 Nelson, L. D., Patrick, C. J., Collins, P., Lang, A. R., and Bernat, E. M. (2011). Alcohol  
542 impairs brain reactivity to explicit loss feedback. *Psychopharmacology (Berl.)* 218,  
543 419–428. doi:10.1007/s00213-011-2323-3.
- 544 Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Talsma, D., Coles, M. G., Holroyd, C. B., Kok, A., and  
545 Van der Molen, M. W. (2002). A computational account of altered error processing in  
546 older age: dopamine and the error-related negativity. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2,  
547 19–36.
- 548 Oostenveld, R., and Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-  
549 resolution EEG and ERP measurements. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin.*  
550 *Neurophysiol.* 112, 713–719.
- 551 O’Sullivan, S. S., Wu, K., Politis, M., Lawrence, A. D., Evans, A. H., Bose, S. K.,  
552 Djamshidian, A., Lees, A. J., and Piccini, P. (2011). Cue-induced striatal dopamine  
553 release in Parkinson’s disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain J.*  
554 *Neurol.* 134, 969–978. doi:10.1093/brain/awr003.
- 555 De Pascalis, V., Varriale, V., and Rotonda, M. (2012). EEG oscillatory activity associated to  
556 monetary gain and loss signals in a learning task: Effects of attentional impulsivity and  
557 learning ability. *Int. J. Psychophysiol.* 85, 68–78. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.06.005.
- 558 Pietschmann, M., Simon, K., Endrass, T., and Kathmann, N. (2008). Changes of performance  
559 monitoring with learning in older and younger adults. *Psychophysiology* 45, 559–568.  
560 doi:10.1111/j.1469-8986.2008.00651.x.
- 561 Politis, M., Loane, C., Wu, K., O’Sullivan, S. S., Woodhead, Z., Kiferle, L., Lawrence, A. D.,  
562 Lees, A. J., and Piccini, P. (2013). Neural response to visual sexual cues in dopamine  
563 treatment-linked hypersexuality in Parkinson’s disease. *Brain J. Neurol.* 136, 400–  
564 411. doi:10.1093/brain/aws326.
- 565 Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta,  
566 T., Baker, R., and Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric  
567 Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic  
568 psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 20, 22–  
569 33;quiz 34–57.
- 570 Steeves, T. D. L., Miyasaki, J., Zurovski, M., Lang, A. E., Pellecchia, G., Van Eimeren, T.,  
571 Rusjan, P., Houle, S., and Strafella, A. P. (2009). Increased striatal dopamine release  
572 in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study.  
573 *Brain J. Neurol.* 132, 1376–1385. doi:10.1093/brain/awp054.

- 574 Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., and Clarke, C. E. (2010).  
575 Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease.  
576 *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25, 2649–2653. doi:10.1002/mds.23429.
- 577 Van de Vijver, I., Ridderinkhof, K. R., and Cohen, M. X. (2011). Frontal oscillatory dynamics  
578 predict feedback learning and action adjustment. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 4106–4121.
- 579 Voon, V., Gao, J., Brezing, C., Symmonds, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Dolan, R. J.,  
580 and Hallett, M. (2011a). Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in  
581 Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 134, 1438–1446. doi:10.1093/brain/awr080.
- 582 Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., de Souza, M., Thomsen, T., Fox, S., Lang, A. E., and  
583 Miyasaki, J. (2006). Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in  
584 Parkinson disease. *Neurology* 67, 1254–1257.  
585 doi:10.1212/01.wnl.0000238503.20816.13.
- 586 Voon, V., Pessiglione, M., Brezing, C., Gallea, C., Fernandez, H. H., Dolan, R. J., and Hallett,  
587 M. (2010). Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive  
588 behaviors. *Neuron* 65, 135–142. doi:10.1016/j.neuron.2009.12.027.
- 589 Voon, V., Sohr, M., Lang, A. E., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Whetteckey, J., Weintraub,  
590 D., Wunderlich, G. R., and Stacy, M. (2011b). Impulse control disorders in Parkinson  
591 disease: a multicenter case--control study. *Ann. Neurol.* 69, 986–996.  
592 doi:10.1002/ana.22356.
- 593 Weintraub, D., Hoops, S., Shea, J. A., Lyons, K. E., Pahwa, R., Driver-Dunckley, E. D.,  
594 Adler, C. H., Potenza, M. N., Miyasaki, J., Siderowf, A. D., et al. (2009). Validation  
595 of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov.*  
596 *Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24, 1461–1467. doi:10.1002/mds.22571.
- 597 Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V.,  
598 Whetteckey, J., Wunderlich, G. R., and Lang, A. E. (2010). Impulse control disorders  
599 in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 67, 589–  
600 595. doi:10.1001/archneurol.2010.65.

601

602

	PD patients with ICDs	PD patients without ICDs	Healthy controls	p
n (M/F)	12 (9/3)	12 (8/4)	14 (9/5)	ns
Age (y)	58.7 ± 9.7	56 ± 6.8	57 ± 8.6	ns
PD duration (y)	6.7 ± 4.1	6.7 ± 4.6		ns
LEDD-DA (mg)	203 ± 90	273 ± 146		ns
LEDD (mg)	747 ± 464	682 ± 401		ns
UPDRS-I	1.7 ± 1.1	1.7 ± 1.3		ns
UPDRS-II	9.4 ± 8.9	6.7 ± 4.4		ns
UPDRS-III	21.3 ± 8.8	20.3 ± 8.0		ns
UPDRS-IV	3.3 ± 2.4	3.5 ± 3.2		ns
Hoehn &Yahr	1.8 ± 0.4	1.9 ± 0.4		ns
MMSE	28.2 ± 1.2	29.1 ± 1.1	28.3 ± 1.5	ns
SSRI treatment (n of patients)	0	1	0	
Patients screened positive in the MINI	Panic disorder: 1 Agoraphobia: 1 Social anxiety: 2	Panic disorder: 1 Social anxiety: 1 Generalized anxiety: 1	0	

604 Table 1: Demographic and clinical data for the study groups (mean ± standard deviation)

605 PD: Parkinson's disease. LEDD-DA: levodopa equivalent daily dose for agonist only; LEDD:  
606 levodopa equivalent daily dose. UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. MMSE:  
607 Mini Mental State Examination. SSRI: selective serotonin recapture inhibitor. MINI: Mini-  
608 International Neuropsychiatric Interview.



610 Figure 1: schematic representation of the gambling task. Two potential gains (+5 and +25)  
611 were presented to the participant until one was chosen by pressing the corresponding button  
612 on the joystick. The outcome was depicted immediately for two seconds, prior to presentation  
613 of the following stimulus. The outcome was variously a standard gain (+5 or +25) or standard  
614 loss (-5 or -25), a boost gain (+125) or boost loss (-125) or a surprise gain (+7 or +27) or  
615 surprise loss (-7 or -27).

616

617 Figure 2: Frequency (mean  $\pm$  SD) of making a risky choice, as a function of the previous  
618 trial's outcome in PD patients with ICDs, PD patients without ICDs and HC.

619

620 Figure 3: Grand average of the ERSP over the whole epoch (from 200 ms prior to the  
621 appearance of the outcome to 600 ms after the appearance of the outcome), on the x axis) and  
622 over the whole frequency spectrum (in Hz, on the y axis), showing the decibel change in  
623 spectral power at Fz, FCz and Fz in response to presentation of the outcome (t = 0ms), after a  
624 gain or after a loss in PD patients with ICDs, PD patients without ICDs and HCs.

625

626 Figure 4: Mean and SD maximum power in the theta (4-7 Hz) frequency band between 200  
627 and 500 ms after the appearance of the outcome (gain or loss) in PD patients with ICDs, PD  
628 patients without ICDs and HCs. \*:  $p < 0.05$

629

630 Figure 5: Grand average of the ERSP over the whole epoch (from 200 ms prior to the  
631 appearance of the outcome to 600 ms after the appearance of the outcome, on the x axis) and  
632 over the whole frequency spectrum (in Hz, on the y axis), showing the decibel change in  
633 spectral power at Fz, FCz and Fz in response to presentation of the outcome (t = 0ms), after a  
634 high-amplitude gain or loss (25) or a low amplitude gain or loss (5) in PD patients with ICDs,  
635 PD patients without ICDs and HCs.

636

637 Figure 6: Mean  $\pm$  SD maximum power in the theta (4-7 Hz) frequency band between 200 and  
638 500 ms after the appearance of the outcome following high-amplitude trials (gain or loss of  
639 25) and low-amplitude trials (gain or loss of 5) in PD patients with ICDs, PD patients without  
640 ICDs and HCs.

641

642 Figure 7: Grand average of the ERSP over the whole epoch (from 200 ms prior to the  
643 appearance of the outcome to 600 ms after the appearance of the outcome, on the x axis) and  
644 over the whole frequency spectrum (in Hz, on the y axis), showing the decibel change in  
645 spectral power at Fz, FCz and Fz in response to presentation of the outcome (t = 0ms), after  
646 boost or surprise outcomes in PD patients with ICDs, PD patients without ICDs and HCs.

647

648 Figure 8: Mean and SD maximum power in the theta (4-7 Hz) frequency band between 200  
649 and 500 ms after the appearance of the outcome following boost (+125 or -125) and surprise  
650 (+27, +7, -27, -7) trials in PD patients with ICDs, PD patients without ICDs and HCs. \*:  $p < 0.05$   
651

Figure 1.JPEG

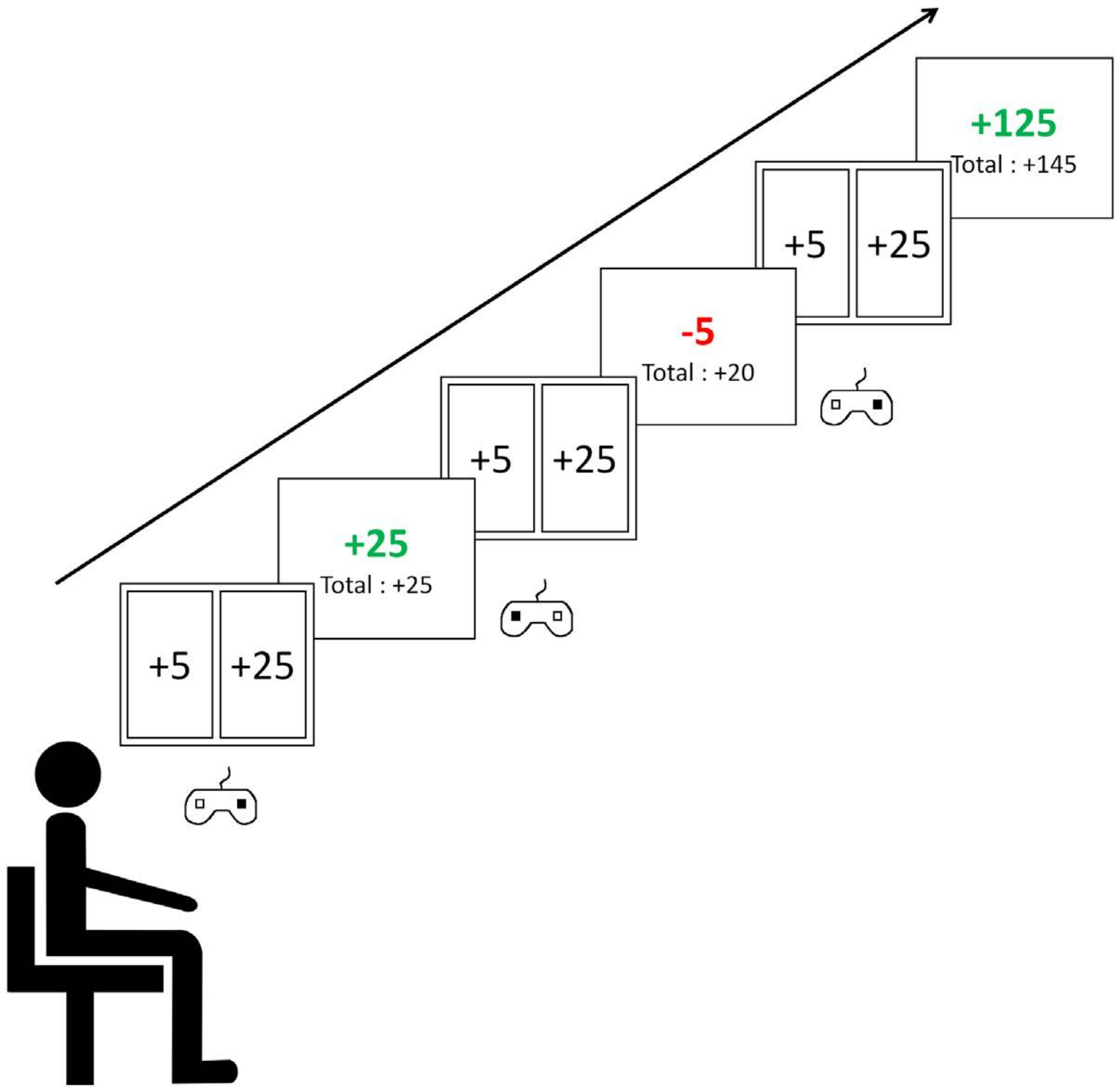


Figure 2.JPEG

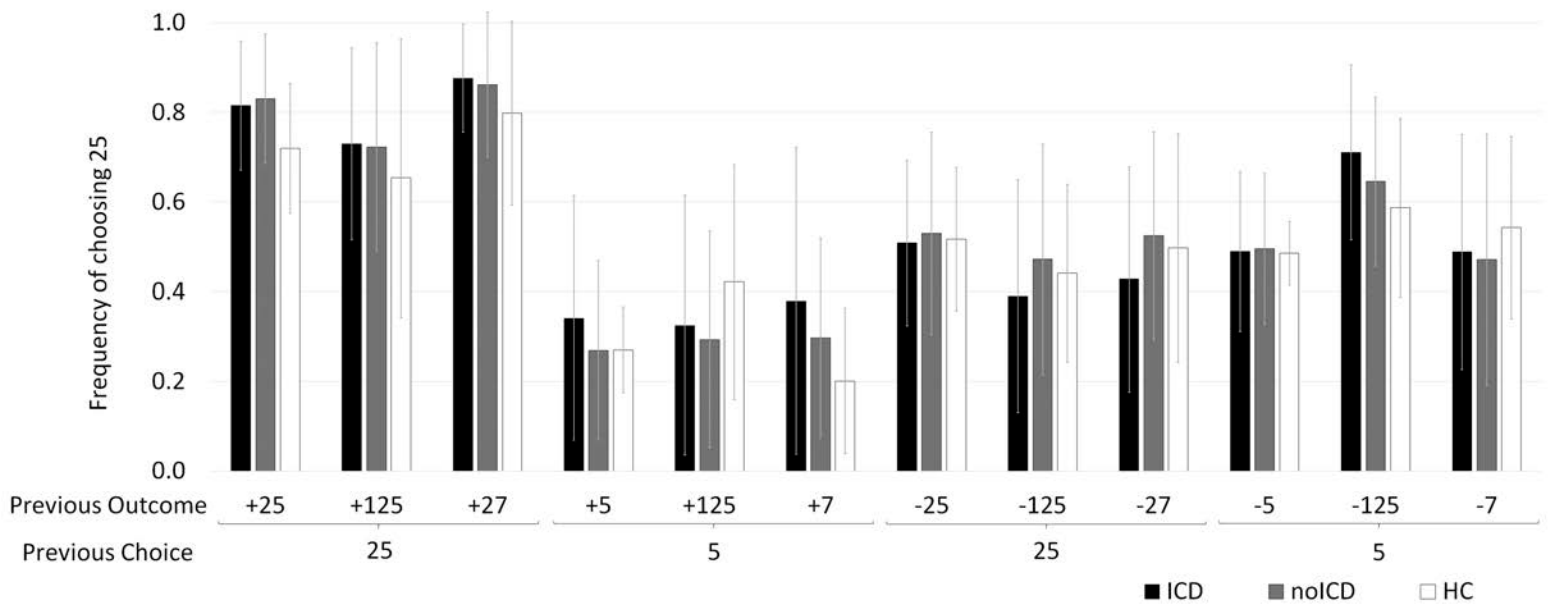


Figure 3.JPEG

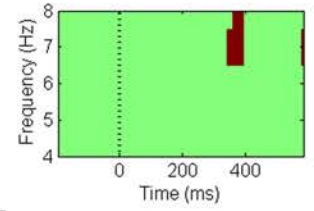
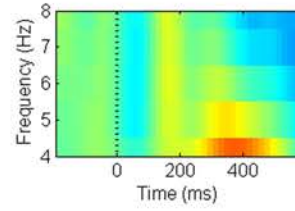
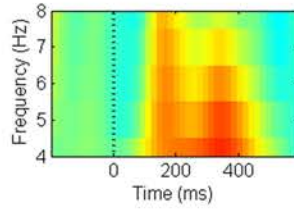
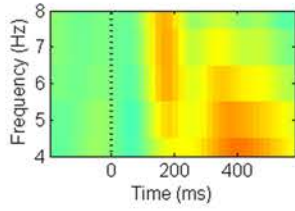
HC

PD with ICD

PD without ICD

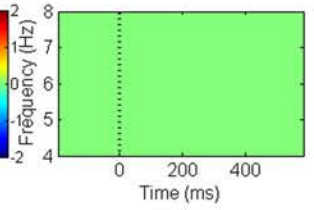
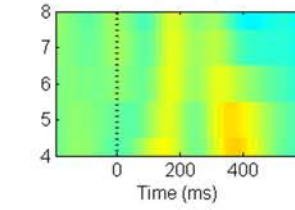
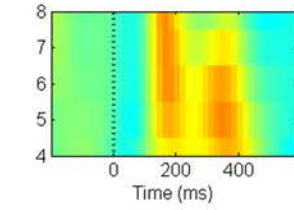
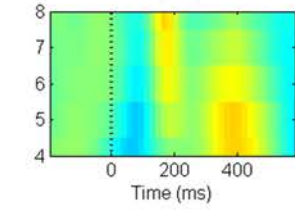
$p < 0.05$

Gain

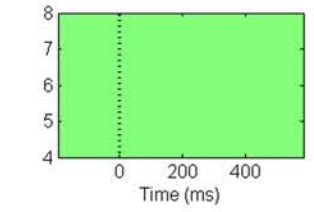
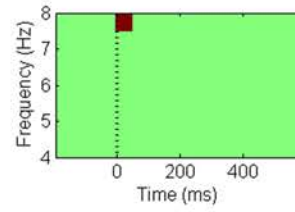
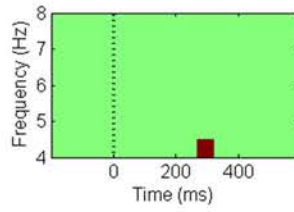
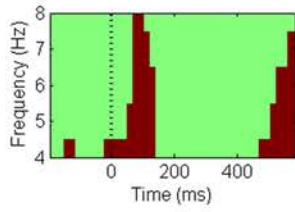


Fz

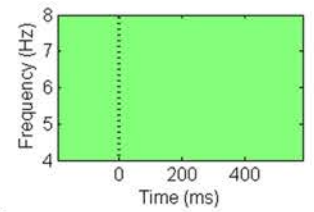
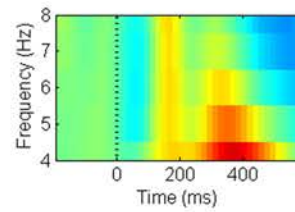
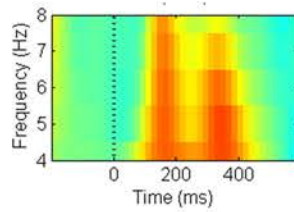
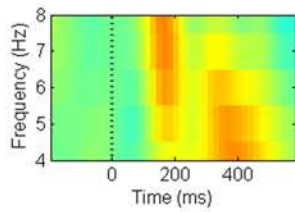
Loss



$p < 0.05$

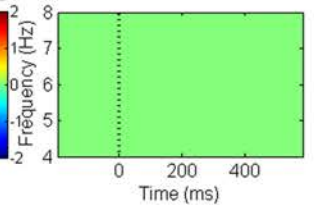
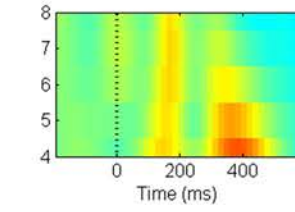
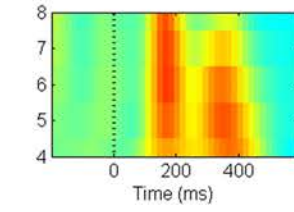
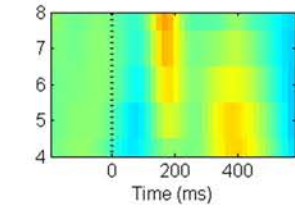


Gain

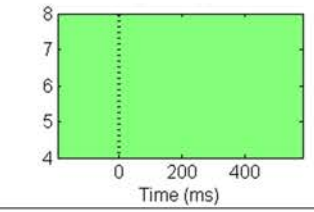
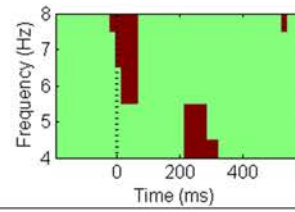
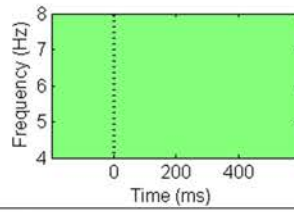
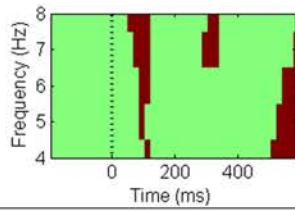


FCz

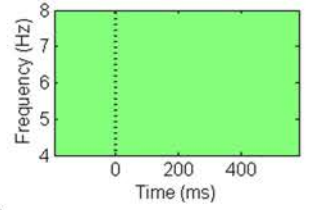
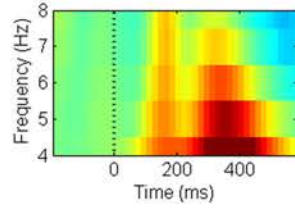
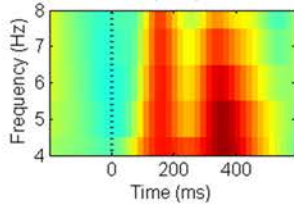
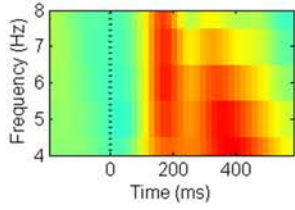
Loss



$p < 0.05$

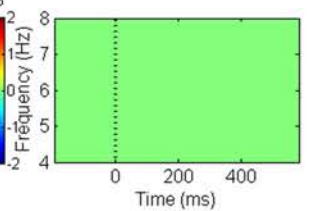
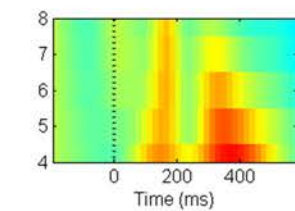
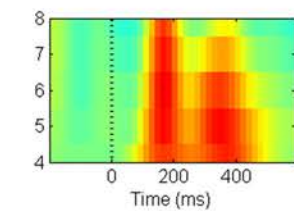
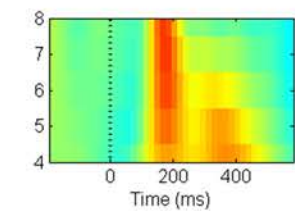


Gain



Cz

Loss



$p < 0.05$

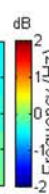
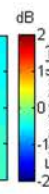
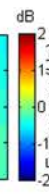
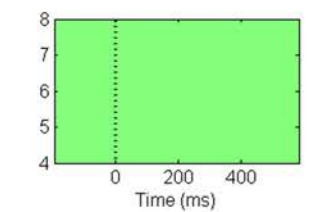
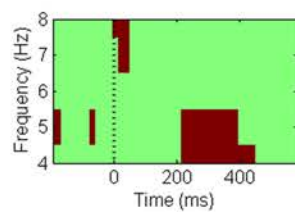
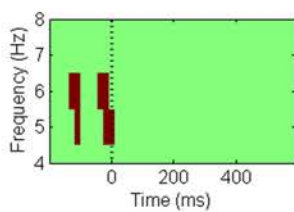
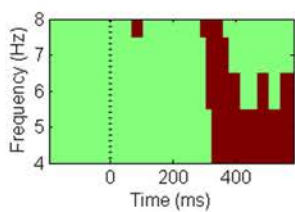


Figure 4.JPEG

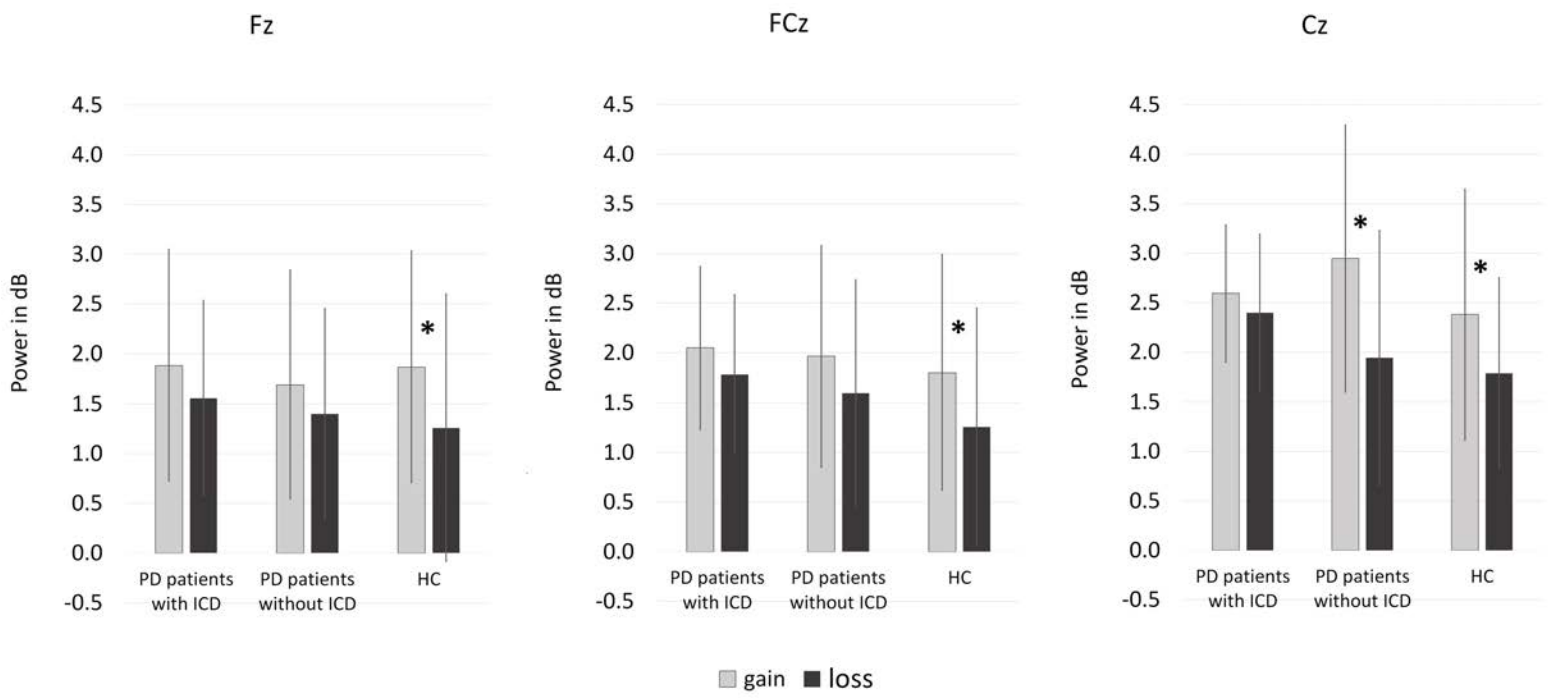


Figure 5.JPEG

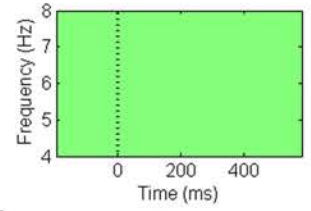
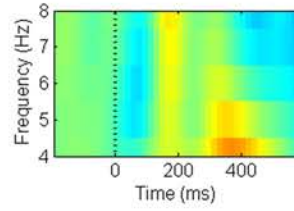
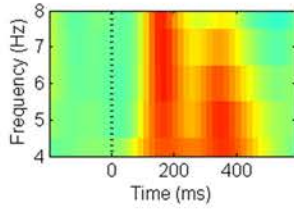
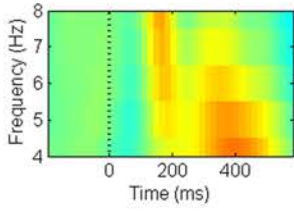
HC

PD with ICD

PD without ICD

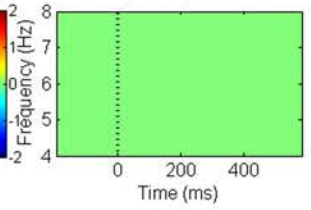
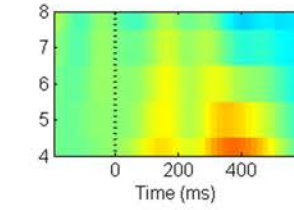
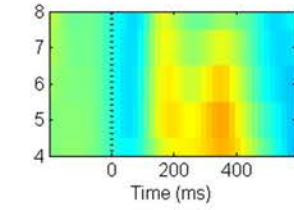
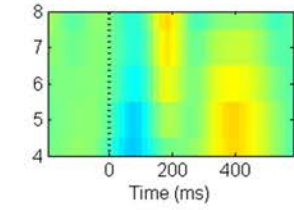
$p < 0.05$

High

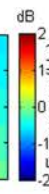
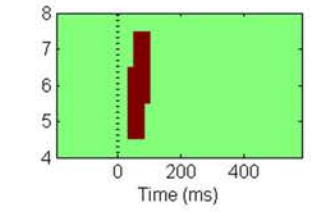
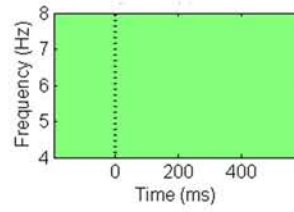
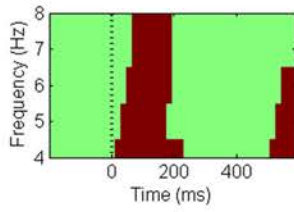
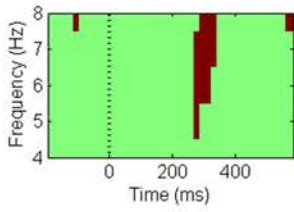


Fz

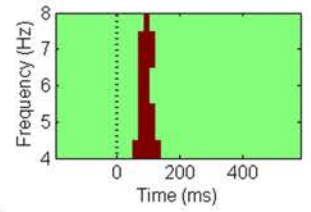
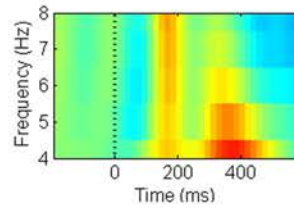
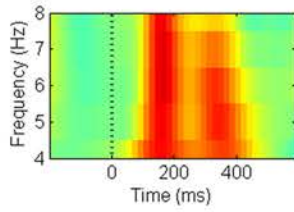
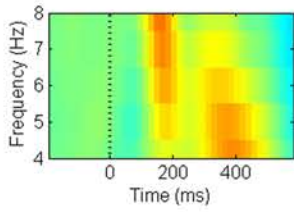
Low



$p < 0.05$

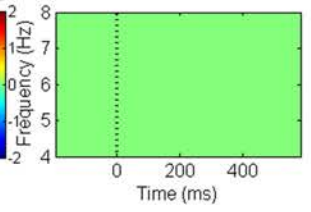
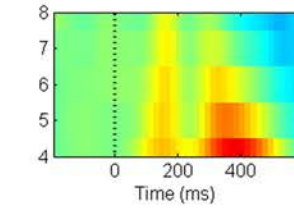
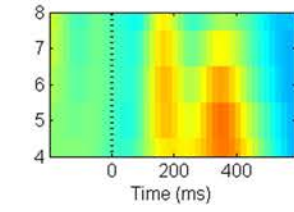
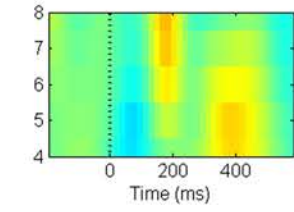


High

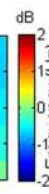
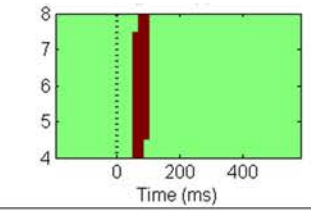
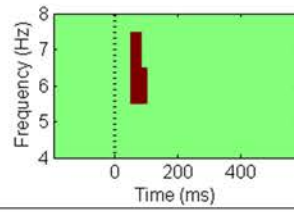
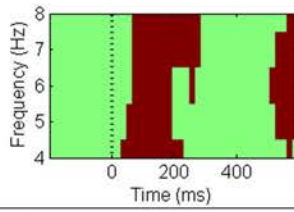
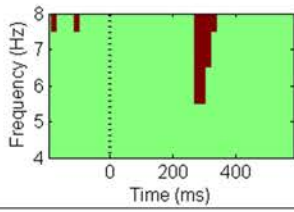


FCz

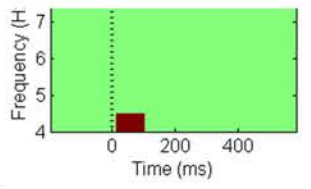
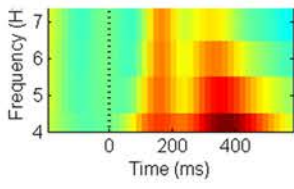
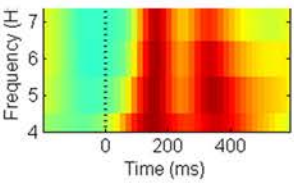
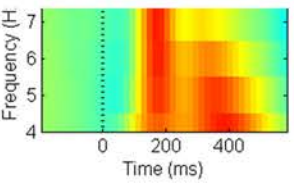
Low



$p < 0.05$

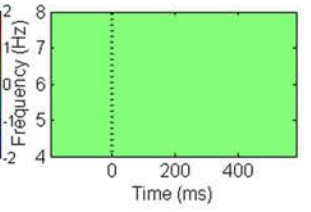
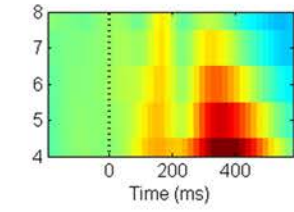
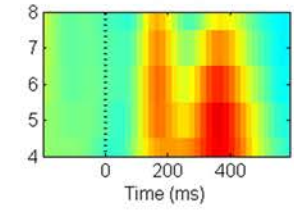
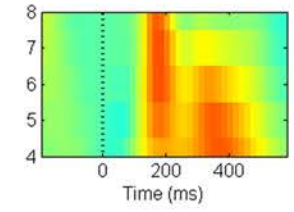


High



Cz

Low



$p < 0.05$

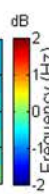
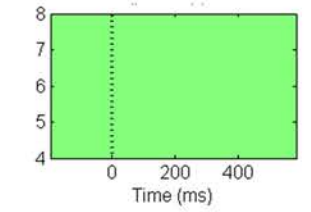
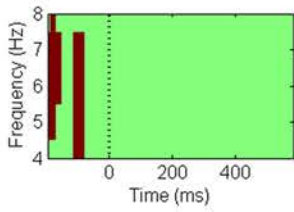
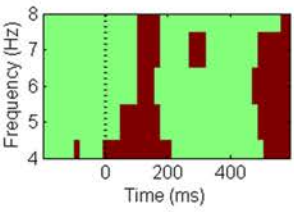
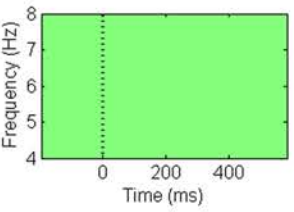


Figure 6.JPEG

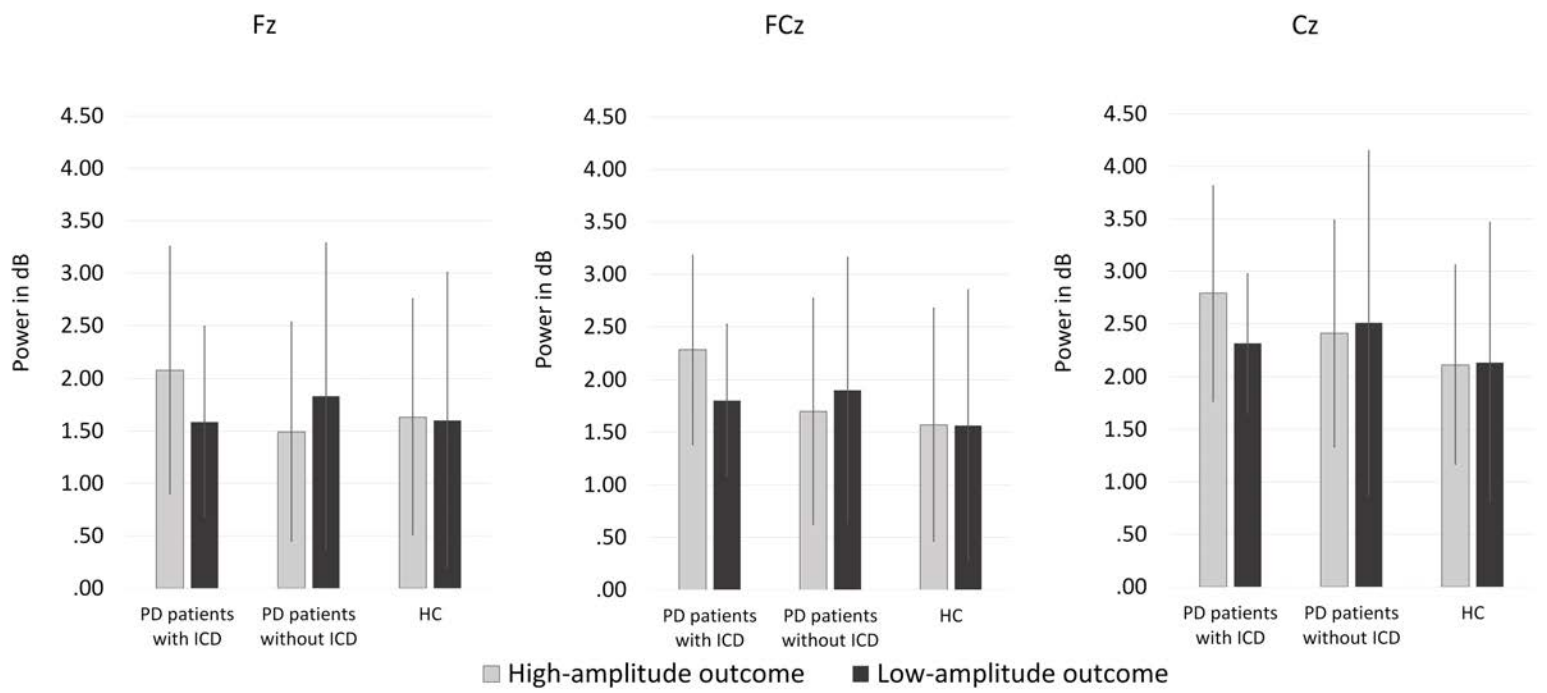


Figure 7.JPEG

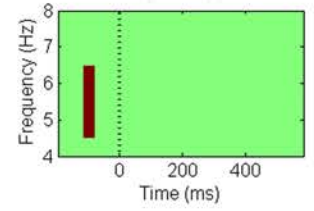
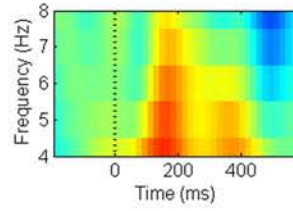
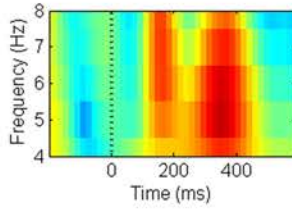
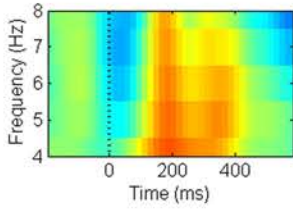
HC

PD with ICD

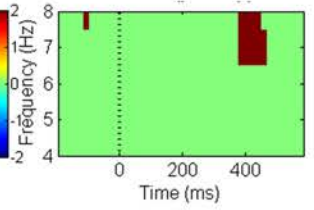
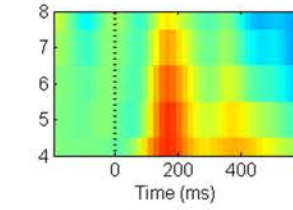
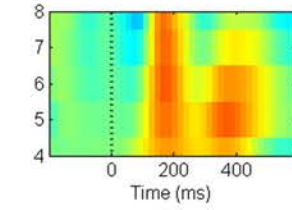
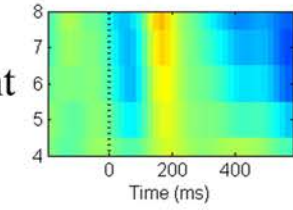
PD without ICD

p<0.05

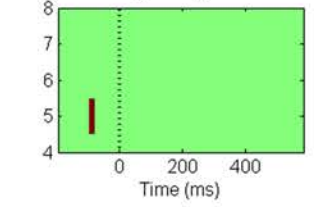
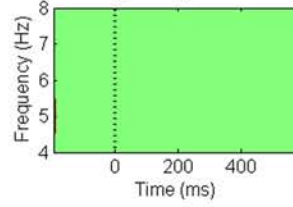
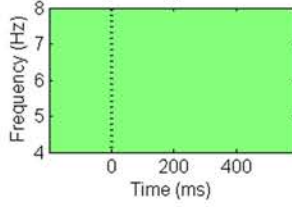
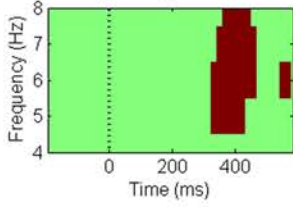
Boost



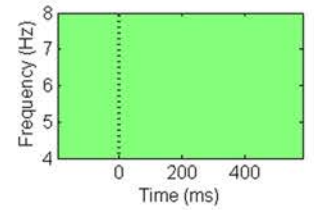
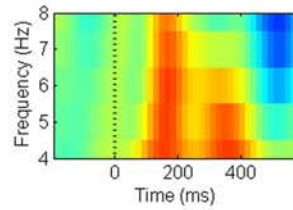
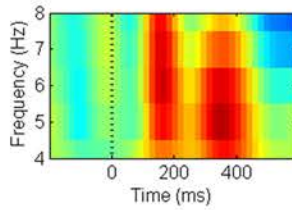
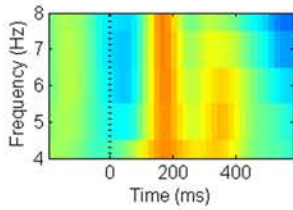
Fz Different



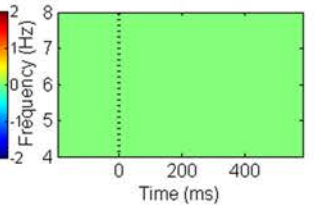
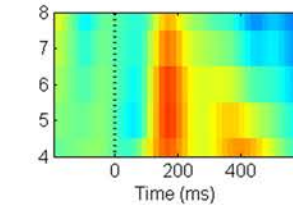
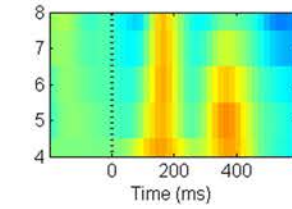
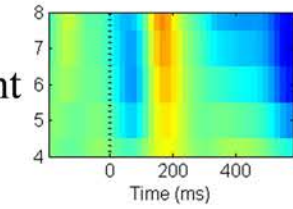
p<0.05



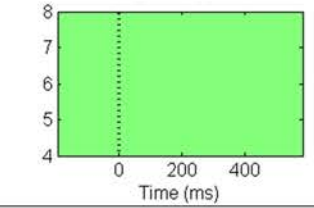
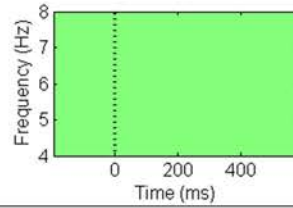
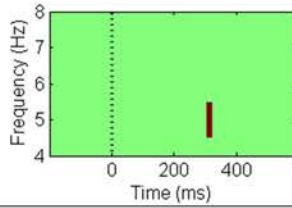
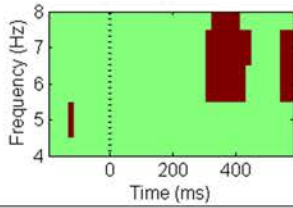
Boost



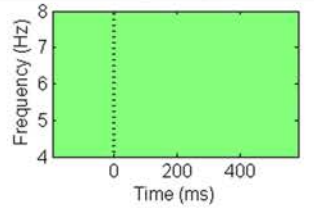
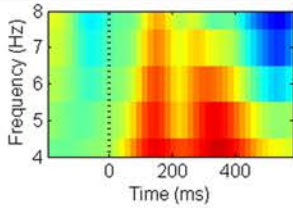
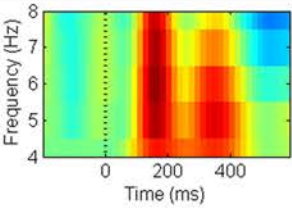
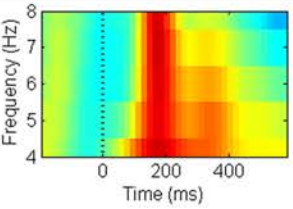
FCz Different



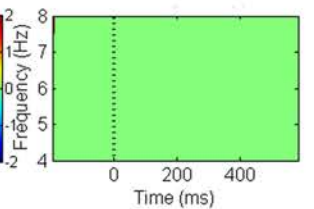
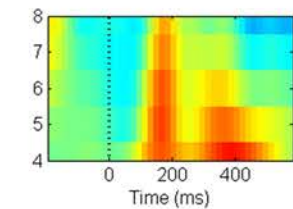
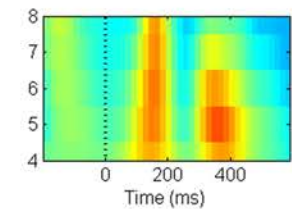
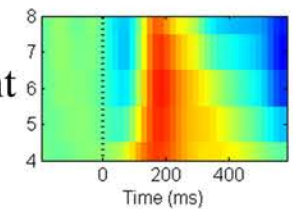
p<0.05



Boost



Cz Different



p<0.05

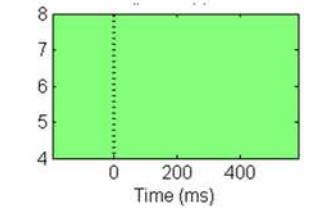
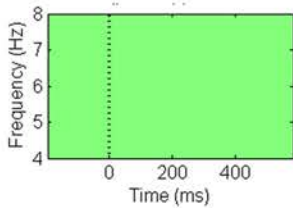
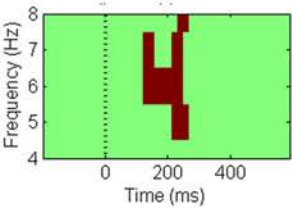
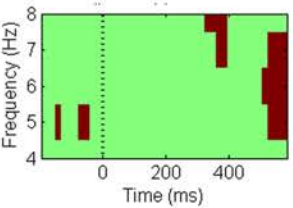




Figure 8.JPEG

