



N° d'ordre : 4424

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

PAR

Fabien NANEIX

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE NEUROSCIENCES

DOPAMINE ET CONTRÔLE DE L'ACTION :
IMPLICATION ET MATURATION
DE LA VOIE MÉSOCORTICALE CHEZ LE RAT

Thèse soutenue le : 9 décembre 2011

Après avis de :

Mme Sylvie GRANON, PR, CNRS UMR 8195, Univ. Paris-Sud XI

Mr François TRONCHE, DR, CNRS UMR 7224, Univ. PMC Paris VI

Devant la commission d'examen formée de :

Mme Catherine LE MOINE, DR, CNRS UMR 5287, Univ. Bordeaux.....Présidente

Mme Sylvie GRANON, PR, CNRS UMR 8195, Univ. Paris-Sud XI Rapporteur

Mr François TRONCHE, DR, CNRS UMR 7224, Univ. PMC, Paris VI..... Rapporteur

Mme Patricia GASPARD, DR, INSERM UMRS 839, Univ. PMC Paris VI..... Examineur

Mr Etienne COUTUREAU, CR, CNRS UMR 5287, Univ. Bordeaux..... Examineur

Mr Jean-Rémi PAPE, MCU, CNRS UMR 5287, Univ. Bordeaux..... Directeur de thèse

AVANT-PROPOS

Ce travail de thèse a été effectué dans un premier temps au sein du Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives (CNIC, CNRS UMR 5228), devenu par la suite l'Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCIA, CNRS UMR 5287) à l'Université de Bordeaux, sous la co-direction des Drs Jean-Rémi Pape et Etienne Coutureau. Ce travail a fait l'objet d'une publication acceptée, d'une publication en préparation et de communications affichées et orales.

Publications

Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E. A role for medial prefrontal dopaminergic innervation in instrumental conditioning (2009). *Journal of Neuroscience* 29(18): 6599-6606.

Naneix F, Marchand AR, Pichon A, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E. Dopamine-dependent maturation of action control during adolescence (*soumis*).

Communications orales

Naneix F. Adolescence and behavioral control in Rat. 6^{ième} conférence du Groupement de recherche NeuroMem (GDR 2905), Oléron, France, 17-19 mai 2010.

Naneix F. Dopamine and action control in adult and adolescent Rat. 11^{ième} Journée de l'École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, Arcachon, France, 7 avril 2011.

Communications affichées

Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E. A role for rat medial prefrontal dopaminergic innervation in goal-directed behavior. 9^{ième} congrès de la Société des Neurosciences française, Bordeaux, France, 26-29 mai 2009.

Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E. Specific contribution of medial prefrontal dopamine in goal-directed behavior in the Rat. 41^{ième} congrès de l'European Brain and Behaviour Society, Rhodes, Greece, 14-18 septembre 2009.

Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E. Changes in response control across adolescence in the Rat. Journée scientifique de l'Institut des Neurosciences de Bordeaux, France, 15 avril 2010.

Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E. Changes in response control across adolescence in the Rat. Journée scientifique de l'Ecole Doctorale Science de la Vie et de la Santé, Arcachon, France, 28 avril 2010.

Naneix F, Marchand AR, Di Scala G, Pape JR, Coutureau E. Action control and maturation of dopaminergic system in adolescent Rat. 41^{ème} congrès de la Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 11-16 novembre 2011.

REMERCIEMENTS

Je ne suis pas doué avec les remerciements, les gens qui me connaissent un peu le savent. C'est sans doute pour cela que je me suis longtemps demandé comment j'allais commencer cette partie de mon manuscrit. Je trouve que c'est d'autant plus difficile pour résumer en quelques lignes tout ce qui a pu se passer en 4 ans de vie dans un labo.

Je vais donc commencer par quelque chose d'assez classique en remerciant celui qui eu la lourde tâche de diriger pendant 4 ans le Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives (ou CNIC pour les intimes), je veux bien entendu parler de Georges Di Scala. Georges étant de plus directeur de l'équipe de recherche dans laquelle j'ai eu la chance de préparer ma thèse, je tiens à le remercier doublement. Merci Georges de m'avoir accueilli comme tu l'as fait, de l'intérêt que tu as toujours porté à mon travail, de nos longues conversations dans ton bureau et surtout de ta bonne humeur constante, et ce malgré les aléas inhérents au monde merveilleux de la recherche.

Je profite également de l'occasion qui m'est donnée pour remercier l'ensemble des personnes qui ont accepté de juger mon travail de thèse. Je tiens ainsi à remercier le Pr. Sylvie Granon et le Dr. François Tronche pour avoir bien voulu décortiquer mon manuscrit, ainsi que le Dr. Patricia Gaspar pour avoir bien voulu m'écouter pendant cette longue après-midi de décembre que fût ma soutenance. Je remercie enfin le Pr. Catherine Le Moine pour avoir accepté de présider ce jury. Mon sujet de thèse abordant à la fois des aspects cognitifs, moléculaires et développementaux, nous avons voulu prendre un jury qui reflétait cette diversité. La discussion qui a suivie ma présentation n'en fut que plus intéressante et je tiens vraiment à remercier tout les membres du jury pour cela.

Mes principaux remerciements vont bien sûr à mes deux directeurs de thèse : Etienne Coutureau et Jean-Rémi Pape. Etienne, tu as été celui avec qui j'ai découvert le monde de la recherche. C'est grâce à toi que j'ai désiré aller jusque là quand, à l'issue de ce stage de fin de DUT, tu m'as dit « Si tu continues à la fac et que tu veux revenir en stage au labo, ça sera un plaisir. ». Depuis, tu m'as toujours soutenu, tu t'es toujours impliqué dans ma formation et dans mon travail tout en me laissant l'autonomie et l'indépendance que je recherchais. Je te remercie pour la confiance qui tu m'as accordé en soutenant les initiatives que j'ai pu prendre

et en me laissant participer à l'encadrement des étudiants qui ont pu travailler avec toi, ainsi que pour les nombreuses conversations scientifo-politiques que j'ai toujours plaisir à avoir avec toi. Plusieurs fois pendant ces dernières années, je me suis fait la réflexion que je considérais avant tout comme un ami avant de te voir comme mon « boss ».

Jean-Rémi tu as été mon autre « chef ». Je sais que ça n'a pas toujours été évident pour toi de suivre toutes les petites subtilités de neurosciences cognitives que nous pouvions avoir mais tu as su t'accrocher et je sais que tu maîtrises à présent sur le bout des doigts des concepts tels que la contingence instrumentale ou le PIT. J'ai eu un grand plaisir à travailler avec toi pendant ces longues après-midi à faire de l'immuno et de la bio mol. J'ai toujours grandement apprécié tes conseils et ton aide constante, et ce malgré ton emploi du temps d'enseignant-chercheur overbooké !

Je tiens également à remercier les autres personnes de l'équipe GDS. Je pense particulièrement à Alain Marchand qui a toujours su faire avancer mon travail de manière constructive et a toujours su mettre le doigt sur ce qui n'allait pas. Alain sait vraiment s'investir à 200% dans l'équipe et dans son travail, ce qui fait que c'est toujours un grand plaisir de travailler avec lui. Je tiens aussi à remercier Frédéric Esclassan et Aurore San-Galli que j'ai eu le plaisir de côtoyer avant qu'ils soutiennent leurs thèses et partent vers d'autres horizons. Je remercie également Nathan Holmes, notre post-doc australien, qui décroche le titre de mec le plus gentil du monde (en 1 an au labo, je n'ai pas trouvé la faille !).

Je tiens également à adresser un grand merci à un certain nombre d'étudiants qui ont traversé avec moi les déboires et les fous rires de la vie de labo et de la vie de thésard. Merci particulièrement à Laurent, Yves et Malorie pour l'ambiance qui a pu régner la plupart du temps dans ce petit bureau du 3^{ième} étage Est. Merci aussi aux M&M's avec qui je me suis beaucoup amusé lors de ce congrès à Washington à errer dans les rues afin de trouver un resto ou un pub (et non il ne faut pas toujours aller là où il y a de la lumière !).

Je tiens aussi à remercier des gens extérieurs au labo (car il n'y a pas que ça dans la vie malgré ce qu'on peut croire). Je tiens notamment à remercier Aude, qui malgré sa vie tumultueuse et sa propre thèse a toujours trouvé un petit peu de temps pour qu'on se voit J'ai toujours passé de supers moments avec toi et te considère vraiment comme une amie. J'espère qu'on arrivera à se voir plus par la suite. Merci également à Estelle, ma binôme de l'IUT

Génie Bio qui s'est toujours intéressé à ce que je devenais et qui a su me soutenir malgré la distance et mon isolement social de thésard.

Je ne pouvais pas faire des remerciements sans oublier Benjamin ! Avec Benj, on se connaît depuis 10 ans et on peut dire que ça a de suite accroché. Merci pour les grands moments de détente (plus ou moins alcoolisés), les fous rires, les débats politique, ton intérêt constant pour la science (et ce malgré ton parcours littéraire), nos parties de JdR ou de Gears jusqu'à 5h du mat', tout les comics que tu as pu me passer, les chapitres du Journal de Karwaan que j'ai pu lire, et pour nos débats de savoir « De qui était le plus fort en Hulk et Dark Vador ? ». On est vraiment deux gros geeks dans le sens le plus nobles du terme et ça fait plaisir !

Merci également à ma famille : mes deux parents et mon frère. Papa, Maman vous m'avez toujours soutenu dans mes études et vous m'avez poussé à faire en priorité ce qui me plaisait. Pour cela, je vous serai toujours reconnaissant et c'est un peu grâce à vous (ou de votre faute au choix) si j'en suis arrivé là. Vincent, on n'est pas toujours d'accord (mais je pense que c'est le cas pour la plupart des frères) mais je sais que tu aurais aimé être là.

Pour finir, mes années de thèse n'auraient pas été pareilles sans la présence à mes côtés de Nadia. Nos débats scientifiques ont rapidement dérivés vers une relation plus personnelle. J'ai vécu (ou subi) ta rédaction de thèse et ton foutu papier avec un intérêt constant malgré tout et tu sais que quoiqu'il arrive je prendrai toujours du temps pour t'aider. Quand mon tour fut venu de me mettre à l'écriture, tu as toujours su m'écouter, m'aider au mieux et m'apporter ton soutien. Pour tout ce que tu m'apportes au quotidien et pour les moments que nous avons partagés je pense que je ne te remercierai jamais assez. Ce serait par contre une bonne idée qu'on essaye d'avoir une vie plus calme et de ne plus passer des soirées entières à écrire des articles et à faire des stats (tu me diras c'est mal parti, vu que tu t'en vas d'ici quelques jours pour bosser en Autriche). Encore une fois, merci d'avoir été là.

RÉSUMÉ

La prise de décision est une capacité cognitive essentielle à l'adaptation de l'individu aux changements de son environnement, et résulte de l'intégration de processus émotionnels, motivationnels et exécutifs. Le contrôle de l'action nécessite notamment l'intégration de la représentation du but de l'action et les relations causales entre une action et ses conséquences. Ces processus sont dépendants de plusieurs circuits préfronto-striataux et des données récentes indiquent que le système dopaminergique serait un élément central de leur modulation. Par ailleurs, ces circuits pourraient également se développer tardivement au moment de l'adolescence. Mon travail de thèse s'est donc employé à déterminer, d'une part, l'implication de la voie dopaminergique mésocorticale dans le contrôle de l'action, et d'autre part, le développement de ce système et de ces processus cognitifs au moment de l'adolescence.

En utilisant des procédures d'apprentissage instrumental permettant de dégrader la contingence instrumentale ou de dévaluer la récompense, nous avons mis en évidence que la perturbation du système dopaminergique au sein du cortex préfrontal médian altère la capacité des animaux à s'adapter à des changements des relations action-récompense, mais non à des changements de la valeur de celle-ci. Par la suite, nous avons montré que les processus de contrôle de l'action lors de changements des relations causales action-conséquence apparaissaient tardivement au cours de l'adolescence, en relation avec le développement de la voie dopaminergique mésocorticale. De plus, l'altération du système dopaminergique lors de l'adolescence modifie également le développement des processus de contrôle des réponses instrumentales.

Mots-clés : Prise de décision / Développement / Adolescence / Conditionnement instrumental / Cortex préfrontal / Dopamine / Contingence / Récompense

ABSTRACT

Decision making is an essential cognitive ability which allows a correct adaptation to an ever changing environment. This function results from the integration of emotional, motivational and executive processes. In particular, action control requires the encoding of both action goal value and action-outcome causal relationships. Previous studies have established that these processes are dependent on activity within segregated prefronto-striatal circuits whom activity might be tightly modulated by dopamine. In addition, the neurobehavioral maturation of these processes is not well understood but may occur during adolescence. Therefore, the aim of this work was to determinate the role of the mesocortical dopamine pathway in action control and the maturation of these neurobiological and cognitive processes during adolescence.

Using instrumental conditioning tasks, allowing us to manipulate selectively the action-outcome contingency or the value of the outcome, we have demonstrated that alteration of the mesocortical dopamine pathway disrupts animals' adaptation to changes in action-outcome relationships but not to changes in the outcome value. Interestingly, we provided evidence for the emergence of these cognitive abilities during adolescence in association with the delayed maturation of the mesocortical dopamine pathway. Finally, the alteration of the dopamine system maturation during adolescence also disrupts the development of action control processes.

Key words: Decision making / Development / Adolescence / Instrumental conditioning / Prefrontal cortex / Dopamine / Contingency / Reward

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	3
REMERCIEMENTS	5
RÉSUMÉ	9
SOMMAIRE	11
INDEX DES TABLES ET FIGURES	17
INTRODUCTION	21
PARTIE I : LA PRISE DE DECISION	23
A. MECANISMES DE LA PRISE DE DECISION	23
I. Définition	23
II. Processus cognitifs élémentaires du contrôle de l'action	24
III. Modulation des processus de contrôle de l'action	25
IV. Pathologies de la prise de décision	26
B. ETUDES EXPERIMENTALES DES PROCESSUS DE PRISE DE DECISION	27
I. Contrôle de l'action dans une situation complexe : le cas de l'IGT	27
II. Détermination et mise à jour de la représentation des règles	29
III. Etude de l'influence du coût de l'action	30
IV. Prédiction et contrôle de l'action : les apprentissages associatifs	31
PARTIE II : BASES NEUROBIOLOGIQUES DU CONTROLE DE L'ACTION	33
A. LE CORTEX PREFRONTAL	33
I. Définition et anatomie	33
II. Connectivité du cortex préfrontal	37
III. Boucles cortico-striatales	38
IV. PFC, boucles cortico-striatales et contrôle de l'action	39
B. LA DOPAMINE	43
I. Définition	43
II. Biosynthèse et métabolisme	43

III. Organisation anatomique des voies dopaminergiques dans le système nerveux central _____	45
IV. Développement du système dopaminergique _____	47
V. Récepteurs dopaminergiques _____	48
VI. Propriétés électrophysiologiques des cellules dopaminergiques _____	52
VII. Action de la dopamine sur le système nerveux central _____	53
PARTIE III : ADOLESCENCE ET MATURATION DU CONTROLE DE L'ACTION _____	63
A. L'ADOLESCENCE _____	63
I. Définition _____	63
II. L'adolescence : une période non spécifique à l'Homme _____	63
B. ASPECTS COMPORTEMENTAUX ET COGNITIFS DE L'ADOLESCENCE _____	65
I. Comportements sociaux _____	65
II. Contrôle de l'action _____	66
C. ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES DE L'ADOLESCENCE _____	69
I. Matière blanche _____	69
II. Matière grise _____	69
III. Développement du PFC _____	70
IV. Développement du système dopaminergique pendant l'adolescence _____	71
D. L'ADOLESCENCE : UNE PERIODE DE VULNERABILITE _____	75
PARTIE IV : LE CONDITIONNEMENT INSTRUMENTAL : MODELE D'ETUDE DU CONTROLE DE L'ACTION _____	77
A. CONCEPTION HISTORIQUE DU CONDITIONNEMENT INSTRUMENTAL : LES THEORIES S-R _____	77
B. LES ACTIONS DIRIGÉES VERS UN BUT ET LES HABITUDES _____	79
I. Les actions dirigées vers un but (R-O) _____	79
II. Les habitudes (S-R) _____	83
III. Influence des processus pavloviens (S-O) _____	85
IV. Structures associatives des réponses instrumentales _____	86
C. BASES NEUROBIOLOGIQUES DES REPONSES INSTRUMENTALES _____	87
I. Substrats neurobiologiques des actions dirigées vers un but _____	87
II. Substrats neurobiologiques des habitudes _____	89
III. Substrats neurobiologiques des processus pavloviens _____	90
IV. Rôle de la dopamine dans les réponses instrumentales _____	91

OBJECTIFS DES TRAVAUX DE THESE	93
CHAPITRE 1: ROLE DE L'INNERVATION DOPAMINERGIQUE MESOCORTICALE DANS LES PROCESSUS DE CONTROLE DE L'ACTION CHEZ L'ADULTE	95
CHAPITRE 2 : MATURATION DU SYSTEME DOPAMINERGIQUE ET DES PROCESSUS DE CONTROLE DE L'ACTION AU COURS DE L'ADOLESCENCE	107
DISCUSSION GÉNÉRALE	155
A. CONDITIONNEMENT INSTRUMENTAL ET CONTROLE DE L'ACTION	158
I. Phase initiale d'entraînement instrumental	159
II. Dévaluation de la récompense	161
III. Dégradation de la contingence	163
B. DOPAMINE MESOCORTICALE ET CONTROLE DE L'ACTION	166
I. Codage des valeurs	166
II. Dopamine et relations action-conséquence	169
C. L'ADOLESCENCE : ETAPE CRUCIALE DE LA MATURATION DU CONTROLE DE L'ACTION	173
I. Maturation des structures frontales et limbiques et développement cognitif	174
II. Vulnérabilité cognitive et neurobiologique	178
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	181

INDEX DES TABLES ET FIGURES

INDEX DES TABLES ET FIGURES

- Figure 1.** Organisation des processus cognitifs impliqués dans le contrôle de l'action.
- Figure 2.** Principes d'organisation de l'Iowa Gambling Task utilisé chez l'Homme ou chez le rongeur.
- Figure 3.** Principes d'organisation du WSCT ou d'une tâche d'*attentional set-shifting* chez le rongeur.
- Figure 4.** Organisation laminaire du cortex préfrontal et des microcircuits préfrontaux.
- Figure 5.** Organisation du cortex préfrontal chez l'Homme.
- Figure 6.** Organisation du cortex préfrontal chez le rongeur.
- Figure 7.** Principales efférences des cortex prélimbique et infralimbique.
- Figure 8.** Organisation topographique des projections cortico-striatales chez le primate et chez le rongeur.
- Figure 9.** Organisation des différents circuits préfronto-striataux chez le primate.
- Figure 10.** Organisation des relations striato-nigro-striatales chez le primate.
- Figure 11.** Structure chimique de la dopamine.
- Figure 12.** Biosynthèse des catécholamines.
- Figure 13.** Voies de dégradation de la DA.
- Figure 14.** Principales voies dopaminergiques dans le système nerveux central de l'Homme et du rongeur.
- Figure 15.** Structure du récepteur dopaminergique au sein de la membrane plasmique.
- Figure 16.** Cycle des protéines G.
- Figure 17.** Principales voies de signalisation des récepteurs dopaminergiques.
- Figure 18.** Action de la DA sur les microcircuits préfrontaux.
- Figure 19.** Codage de l'erreur de prédiction de la récompense par les neurones dopaminergiques.
- Figure 20.** Comparaison des stades de développement de l'Homme et du rongeur.
- Figure 21.** Maturation du volume de matière grise au niveau de la surface corticale entre 5 et 20 ans.
- Figure 22.** Maturation de l'action de la DA sur les microcircuits préfrontaux au cours de l'adolescence.
- Figure 23.** Adaptation d'une réponse instrumentale aux changements de valeur de la récompense.

- Figure 24.** Adaptation d'une réponse instrumentale aux changements de valeur de la récompense en situation de choix.
- Figure 25.** Adaptation d'une réponse instrumentale à la dégradation de la contingence.
- Figure 26.** Adaptation des réponses instrumentales lors d'une dégradation de contingence en situation de choix.
- Figure 27.** Représentation des corrélations entre le taux de réponses instrumentales et le taux de récompenses obtenues selon des programmes de renforcement en ratio ou en intervalles.
- Figure 28.** Schématisation d'une procédure de transfert pavlovien-instrumental (PIT).
- Figure 29.** Structures associatives sous-tendant la sélection et l'initiation des réponses instrumentales.
- Figure 30.** Bases neurobiologiques des différents systèmes de contrôle des réponses instrumentales.
- Figure 31.** Organisation des processus impliqués dans l'expression des réponses instrumentales.
- Figure 32.** Modélisation de la maturation et des interactions préfronto-sous-corticales au cours de développement postnatal.
- Table 1.** Changements d'expression des récepteurs dopaminergiques au moment de l'adolescence.

INTRODUCTION

Partie I : La prise de décision

La survie d'un individu dans un environnement en perpétuel changement est liée à sa capacité d'adaptation. Au plan cognitif, ceci est assuré par les **fonctions exécutives**, qui regroupent l'ensemble des processus permettant la sélection d'informations pertinentes, le rappel et le maintien d'informations en mémoire de travail et les processus de planification, de contrôle et de flexibilité de l'action. L'intégration de l'ensemble de ces capacités cognitives permet à l'individu d'exprimer un comportement flexible, c'est-à-dire de **prendre une décision** et de faire un choix entre plusieurs options possibles en fonctions de ses motivations (Fuster, 2001; Ridderinkhof *et al.*, 2004; Chudasama and Robbins, 2006).

A. Mécanismes de la prise de décision

I. Définition

Les capacités de prise de décision se réfèrent à **l'ensemble des processus cognitifs permettant le contrôle des actions**. Ceci est rendu possible par l'intégration de nombreux processus attentionnels, sensoriels et motivationnels, permettant à l'individu d'attribuer des valeurs à chaque action, de les comparer entre elles et de sélectionner l'action la plus pertinente. Ces capacités représentent un processus adaptatif fondamental et elles sont retrouvées aussi bien chez l'Homme que chez les autres animaux. Cependant, faire un choix n'est pas toujours simple. L'environnement de l'individu est souvent très complexe et dynamique. Celui-ci peut comporter plusieurs choix possibles dont les conséquences peuvent être plus ou moins définies et à plus ou moins long terme. L'expérience d'un choix permet d'en appréhender les conséquences et ainsi orienter les décisions futures en tenant compte des erreurs du passé. Ces mécanismes de prise de décisions adaptées peuvent être altérés et conduire à une prise de décisions inadaptées, amenant l'individu à faire le plus souvent des choix défavorables pour lui-même ou à perpétuer l'exécution d'une action non pertinente. C'est notamment le cas dans plusieurs pathologies psychiatriques telles que l'addiction, la schizophrénie ou les troubles obsessionnels compulsifs (Ernst and Paulus, 2005; Paulus, 2007).

Les processus de prise de décision sont étudiés depuis de nombreuses années par des domaines de recherche très divers tels que la neurologie et la neuropsychiatrie (Bechara *et al.*,

1994), les neurosciences cognitives et comportementales (Platt and Glimcher, 1999; Glimcher, 2002) ou encore les sciences robotiques et l'économie comportementale. Très récemment, l'apparition de nouvelles champs transdisciplinaires tels que la neuroéconomie, a permis de fédérer les concepts et de disséquer les processus cognitifs et computationnels à la base de la prise de décision, ainsi que leurs substrats neurobiologiques (Glimcher *et al.*, 2008).

II. Processus cognitifs élémentaires du contrôle de l'action

Les théories récentes suggèrent que le choix entre plusieurs actions ne représente pas un processus cognitif unique mais pourrait être décomposé en une succession de sous-processus élémentaires agissant de concert afin de permettre à l'individu de prendre une décision (Fellows, 2004; Doya, 2008; Rangel *et al.*, 2008). La nature exacte de ces processus est encore sujette à débat, notamment entre les différents champs de recherche. Néanmoins, un certain nombre de processus communs à plusieurs théories ont été conceptualisés et structurés sous la forme d'une boucle (**Figure 1**).

La première étape nécessaire pour prendre une décision correspond à la **représentation de la situation** nécessitant un choix. Cette notion de représentation regroupe trois aspects principaux. Tout d'abord, elle implique la représentation des différentes options et actions possibles et entre lesquelles le sujet va devoir choisir. Ensuite, la représentation de la situation intègre également la représentation des états externes et internes de l'individu. Les états externes représentent notamment l'ensemble des éléments du contexte dans lequel se présente la situation de choix. Les états internes représentent quant à eux les états motivationnels du sujet. Si on prend l'exemple d'un prédateur en train de chasser, son comportement de chasse va dépendre du type de proies à proximité (options disponibles), de son état de satiété (état interne) et des éléments de l'environnement (état externe : nature du terrain, conditions environnementales, *etc...*).

Dans un second temps, l'individu **évalue chaque action possible**. L'attribution d'une valeur à une action particulière intègre de nombreux éléments relatifs à l'action elle-même mais également à ses conséquences *attendues*. D'une part, l'évaluation des actions dépend essentiellement de leurs coûts au plan énergétique et du niveau de risque que représente l'action. D'autre part, l'évaluation des conséquences *attendues* de chacune des actions intègre

la valence (positive/négative), la magnitude (rapport coût/bénéfice), la probabilité d'obtention (incertitude), ainsi que le délai d'obtention.

Le troisième processus consiste à **sélectionner l'action** la plus en adéquation avec le but recherché par l'individu. Cette sélection se fait à partir de la comparaison entre elles des valeurs des différentes actions. Cette étape représente également la phase d'expression comportementale de la prise de décision.

Une fois la décision prise et l'action effectuée, les processus de contrôle de l'action ne s'arrêtent cependant pas là. En effet, l'expression d'un comportement flexible dépend également de la capacité à apprendre des expériences passées. Ainsi, l'individu **évalue les conséquences réelles de son action** et peut les comparer aux conséquences *attendues* au préalable. La différence entre les deux valeurs pourrait alors servir de **signal d'apprentissage** (voir **Partie II-B-VII**) permettant la mise à jour des représentations des différentes actions afin d'optimiser les décisions futures.

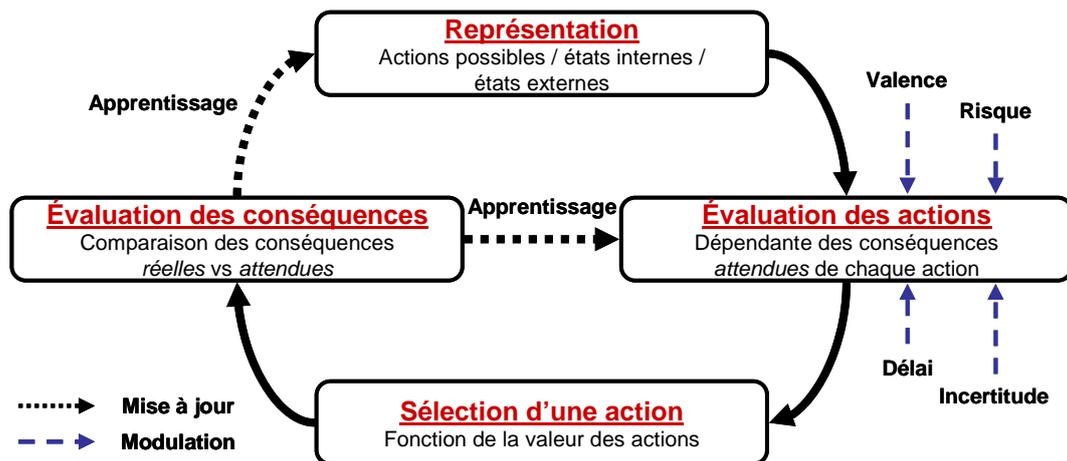


Figure 1 : Organisation des processus cognitifs impliqués dans le contrôle de l'action. (adapté de Rangel *et al.*, 2008)

III. Modulation des processus de contrôle de l'action

Comme nous venons de l'évoquer, les processus de prise de décision, et notamment l'évaluation des valeurs des actions, peuvent être influencés par de nombreux facteurs. Trois paramètres sont notamment pris en compte : l'incertitude, le risque et le délai d'obtention de la récompense associée à l'exécution de l'action (Doya, 2008).

La majorité des choix auxquels un individu doit faire face comprend une part d'incertitude. Lors d'un choix initial, le niveau d'incertitude peut être élevé car le sujet n'a pas une entière connaissance des conséquences de son action, ce qui le pousse à explorer son

environnement et ses possibilités. Par la suite, les processus d'apprentissage lui permettent de diminuer l'incertitude quant à l'effet d'une action. Les actions dont la valence est positive et possédant l'incertitude la plus faible vont être favorisées lors du choix (Rushworth and Behrens, 2008).

Le risque constitue une forme particulière d'incertitude sur lequel le sujet ne peut agir. En effet, même lorsqu'un individu possède une connaissance précise des relations action-conséquence, ces dernières peuvent néanmoins présenter un caractère aléatoire. Le risque reflète donc le degré de probabilité d'obtention des effets *attendus* en exécutant une action. Lors du processus de choix, on parle alors de prise de risque lorsque le sujet exécute les actions associées à une plus faible probabilité d'obtention des conséquences *attendues*.

Le dernier paramètre est l'influence du délai entre l'action et ses conséquences. Dans la nature, la présence d'un délai entre une action et ses conséquences peut représenter un paramètre central pour la survie du sujet car il représente une source de danger potentiel (ex : lors de la recherche de nourriture, l'animal est potentiellement exposé à des prédateurs lors du délai). Ainsi, une valeur plus importante va être attribuée à des actions dont le résultat est obtenu le plus rapidement (Cardinal *et al.*, 2004; Cardinal, 2006).

IV. Pathologies de la prise de décision

L'étude des capacités de prise de décision et des processus cognitifs sous-jacents a également un intérêt clinique considérable. En effet de nombreuses psychopathologies ont pour base des altérations des capacités de prise de décision. Bien que la connaissance précise des bases de ces pathologies soit encore incomplète, les altérations des processus cognitifs du contrôle de l'action ne semblent pas identiques entre les différentes pathologies (Ernst and Paulus, 2005; Paulus, 2007; Paus *et al.*, 2008).

Un premier ensemble de pathologies a comme caractéristique commune une perte de contrôle des actions. On retrouve dans ce groupe en premier lieu les phénomènes d'addiction aux drogues, dont les caractéristiques principales sont une perte du contrôle de la prise de drogue associée à un déficit de la représentation des risques et des bénéfices (Deroche-Gamonet *et al.*, 2004; Everitt and Robbins, 2005; Koob and Volkow, 2010). D'autres pathologies telles que les troubles du comportement alimentaire (TCA) et les troubles du déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH) présentent également des déficits de contrôle de l'action.

La schizophrénie est caractérisée par une altération des processus de perception de la réalité. Elle se caractérise par deux catégories de symptômes : les symptômes positifs (pensées délirantes, hallucinations, dépersonnalisation, trouble de l'organisation de la pensée) et les symptômes négatifs (déficit de concentration, du comportement moteur et du langage, anhédonie). Au plan cognitif, certaines études suggèrent que la schizophrénie aurait pour base une altération des processus de représentation et d'évaluation, ce qui biaiserait alors les processus de sélection de l'action adéquate (Lesh *et al.*, 2011).

Enfin, les capacités de prise de décision sont également altérées à différents niveaux dans les troubles anxieux : perturbation de l'évaluation des conséquences positives de l'action (dépression) ; perturbation de la représentation de la situation et sensibilité à l'incertitude (anxiété) ; altérations de la perception des conséquences de l'action et des processus de mise à jour de la situation (troubles obsessionnels compulsif ou TOC) (Graybiel, 2008).

B. Etudes expérimentales des processus de prise de décision

Les mécanismes à la base du contrôle de l'action ont historiquement été étudiés de manière intensive chez l'Homme par le biais de tests neuropsychologiques. Ces tests permettent de modéliser en laboratoire des situations de choix complexes entre plusieurs actions et d'étudier les substrats neurobiologiques sous-jacents, notamment par des techniques d'imagerie. Chez l'animal, les tests développés sont généralement des versions simplifiées des tests utilisés chez l'Homme. De par cette simplification, ils permettent d'étudier les processus cognitifs sous-jacents et leurs substrats neurobiologiques de manière plus fine que chez l'Homme. Sans vouloir dresser une liste détaillée de toutes les procédures utilisées chez l'Homme et l'animal, nous nous concentrerons dans cette partie sur certains tests particuliers reflétant les analogies inter-espèces concernant les processus cognitifs fondamentaux à la base de la prise de décision.

I. Contrôle de l'action dans une situation complexe : le cas de l'IGT

L'*Iowa Gambling Task* (IGT) a été développé par A. Bechara afin d'étudier les déficits de prise de décision dans une situation complexe et risquée dont souffraient certains patients cérébrolésés (Bechara *et al.*, 1994). Le test met en jeu des processus de choix entre plusieurs actions dans une situation à la fois incertaine, risquée et conflictuelle (**Figure 2A**).

Lors du test, le sujet doit choisir de tirer une carte parmi quatre tas disponibles. Chaque carte permet au sujet de gagner immédiatement une somme d'argent définie, le but de la tâche étant de maximiser ces gains. Cependant, chaque carte peut également être associée à une perte d'argent selon une probabilité définie. Ainsi, les choix de deux des tas de cartes (C et D) représentent des options *favorables* car ils permettent des gains plus faibles à court terme mais avec des pertes également plus faibles à long terme. A l'inverse, les choix des deux autres tas (A et B) représentent des options *défavorables* car ils permettent l'obtention de sommes plus importantes dans l'immédiat mais sont associés à des pertes plus importantes sur la totalité du test. Afin de maximiser ses gains, le sujet doit dans un premier temps déterminer la règle du jeu puis choisir préférentiellement les tas de cartes favorables. Ce test permet notamment d'explorer l'effet du risque et l'incertitude créés par la variabilité des gains et des pertes, et du conflit entre gains à court terme et pertes à long terme.

Récemment, des versions de ce test ont été mises au point chez le rongeur (van den Bos *et al.*, 2006; Rivalan *et al.*, 2009; Zeeb *et al.*, 2009; Rivalan *et al.*, 2011) (**Figure 2B**). Au cours de ces tâches, l'animal a accès à 4 actions possibles. Chaque action est associée à l'obtention de nourriture mais peut également entraîner des conséquences négatives (punitions) pour l'animal telles qu'un délai entre l'obtention de deux récompenses (Rivalan *et al.*, 2009; Zeeb *et al.*, 2009; Rivalan *et al.*, 2011) ou l'obtention d'une nourriture aversive (van den Bos *et al.*, 2006). On peut ainsi faire varier la quantité de récompenses obtenues par une action, la probabilité d'occurrence des punitions et leur intensité, ce qui crée alors un conflit entre l'obtention d'une plus grande quantité de nourriture immédiatement et des gains moins importants sur l'ensemble de la séance.

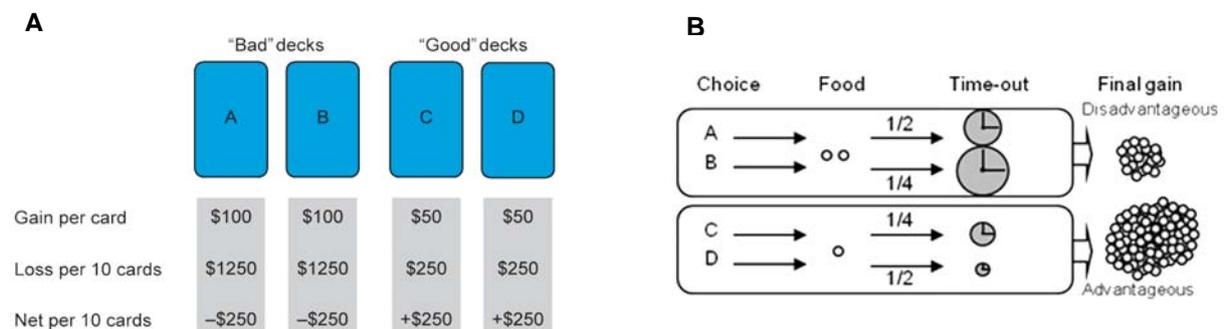


Figure 2 : Principes d'organisation de l'Iowa Gambling Task utilisé chez l'Homme (adapté de Bechara *et al.*, 1994) (**A**) ou chez le rongeur (adapté de Rivalan *et al.*, 2011) (**B**). Les choix A et B permettent des gains importants (100 \$ ou 2 granules) mais représentent également des risques importants (perte de 1250 \$ ou délai important). A l'inverse, les choix C et D donnent des récompenses plus faibles (50 \$ ou 1 granule) mais représentent moins de risques (perte de 250 \$ ou délai court).

II. Détermination et mise à jour de la représentation des règles

Chez l'Homme, le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) est le test le plus classiquement utilisé en recherche clinique afin de déterminer les capacités de flexibilité comportementale d'un individu (Grant and Berg, 1948). Le sujet a devant lui quatre cartes. Ces cartes diffèrent par la forme, le nombre et la couleur des items représentés dessus (**Figure 3A**). Le sujet a les autres cartes dans la main et doit découvrir par lui-même la règle à suivre pour classer les cartes (ex : classer les cartes selon la couleur). Le sujet est libre de son choix mais l'examineur lui signale cependant si le choix est bon. Dans un second temps, l'examineur change la règle et le sujet va devoir alors adapter son comportement afin de continuer à classer correctement les cartes. On observe alors dans quelle mesure le sujet continue à organiser les cartes selon l'ancienne règle (erreurs persévératives), ce qui refléterait un comportement inflexible avec un déficit de mise à jour des représentations de la situation.

Une tâche identique mettant en jeu l'adaptation à des changements de règles a tout d'abord été mise au point chez le primate (Roberts *et al.*, 1988; Dias *et al.*, 1996, 1997). Au cours de cette tâche d'*attentional set-shifting*, on présente à un singe deux stimuli visuels composites, formés de lignes superposées sur une forme géométrique. Dans un premier temps, le singe doit discriminer les stimuli en ne tenant compte que d'une des deux dimensions (ex : toujours choisir le losange). Ensuite, la règle est changée et l'animal doit alors faire attention soit à une autre forme géométrique (ex : toujours choisir le carré ; *shift* intra-dimensionnel), soit à l'autre dimension du stimulus visuel (ex : toujours choisir le stimulus avec la ligne verticale ; *shift* extra-dimensionnel). Par la suite, ces tâches ont également été transposées chez le rongeur (Floresco and Jentsch, 2011). L'animal doit retrouver de la nourriture en fouillant dans une des deux cupules qu'on lui présente en se basant soit sur l'odeur de la sciure, soit sur la texture de la cupule (**Figure 3B**). Tout comme lors du WCST, l'adaptation de l'animal dans ce type de tâche nécessite une représentation correcte des règles de la tâche ainsi qu'une mise à jour de ces dernières par des processus attentionnels.

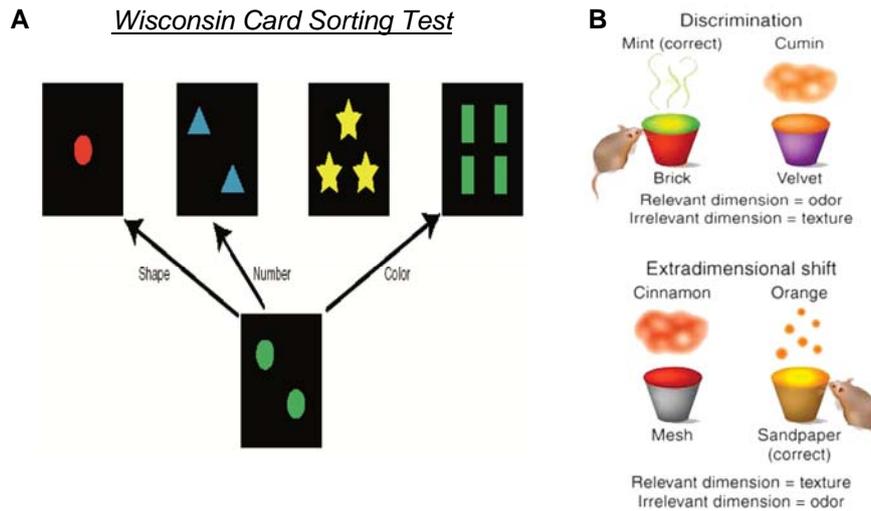


Figure 3 : Principes d'organisation du WSCT (A) ou d'une tâche d'*attentional set-shifting* chez le rongeur (B). Lors du WCST, le sujet peut classer les cartes selon la forme, le nombre ou la couleur des items (adapté de Grant and Berg, 1948). Chez le rongeur, l'animal doit discriminer dans un premier temps deux cupules selon leur odeur (menthe vs cumin) pour retrouver de la nourriture. Lors du *shift*, l'animal ne doit plus suivre l'odeur mais se référer à la texture des cupules (grillage vs papier de verre) (adapté de Floresco and Jentsch, 2011).

III. Etude de l'influence du coût de l'action

Comme nous l'avons présenté précédemment, l'évaluation du coût des actions est sous l'influence de plusieurs facteurs. La majorité des tâches utilisées chez l'Homme telles que l'IGT intègrent plusieurs de ces facteurs, ce qui peut rendre plus difficile l'étude des bases neurobiologiques sous-jacentes (Prevost *et al.*, 2010). Toutefois, de nombreuses procédures intégrant un nombre moins important de facteur ont été développées chez l'animal. Ici, nous nous intéresserons principalement à trois types de facteurs modulateurs du coût de l'action : l'effort, le risque et le délai.

L'effort physique nécessaire pour exécuter l'action entre en compte dans les processus d'évaluation et la sélection d'une action. Chez l'animal, deux types de tâches basées sur des principes identiques sont classiquement utilisés (*effort-based decision making tasks*). Dans la première procédure, les animaux sont placés dans un labyrinthe en T et doivent choisir entre deux bras contenant des quantités différentes de récompense. Cependant, l'obtention d'une quantité importante de récompense nécessite le franchissement d'un obstacle (Salamone *et al.*, 1994). Dans la seconde tâche, la modulation de l'effort sur le contrôle de l'action correspond au nombre d'appuis à effectuer par l'animal sur différents leviers pour obtenir différents niveaux de récompense (Floresco *et al.*, 2008).

Le deuxième type de tests implique l'évaluation du risque que comporte l'exécution de l'action, c'est-à-dire la probabilité d'obtention des conséquences désirées. Lors des tâches prenant en compte le risque associé à l'action (*risk-based decision making tasks*), l'animal doit choisir entre plusieurs actions associées à différentes probabilités d'obtention d'une même quantité de nourriture (Floresco *et al.*, 2008). Ainsi, le choix de l'animal n'est guidé que par sa sensibilité au risque et non par la quantité de nourriture accessible.

Le dernier type de procédures se base sur le délai entre l'action et ses conséquences (*delay-based decision making task*). Au cours de ces tâches, l'animal doit choisir entre obtenir une petite quantité de récompense immédiatement ou une quantité plus importante à l'issue d'un délai (Cardinal *et al.*, 2004; Cardinal, 2006). La préférence des animaux pour les récompenses immédiates reflèterait alors l'impulsivité des animaux.

IV. Prédiction et contrôle de l'action : les apprentissages associatifs

Ces dernières années, un nombre croissant de travaux, dans un premier temps chez l'animal puis plus récemment chez l'Homme, ont mis en évidence que les apprentissages associatifs pouvaient constituer un bon modèle pour l'étude de certaines caractéristiques de la prise de décision : les processus de **prédiction** des évènements d'une part et les processus de **contrôle de l'occurrence** de ces derniers d'autre part (de Wit and Dickinson, 2009; Balleine and O'Doherty, 2010).

Les apprentissages associatifs ont été définis au début du XX^e siècle et peuvent se diviser en deux grandes catégories. D'une part, le conditionnement classique ou pavlovien permet d'associer plusieurs stimuli entre eux (ex : un son annonce la distribution de nourriture) (Pavlov, 1927). D'autre part, le conditionnement instrumental ou opérant nécessite la participation active du sujet et permet l'association d'une action avec ses conséquences (ex : l'appui sur un levier permet d'obtenir la nourriture) (Thorndike, 1911). Ces deux types d'apprentissage sont sous la dépendance d'un paramètre important : la contingence, c'est-à-dire la relation de probabilité d'occurrence d'un élément en présence ou en l'absence d'un autre (Rescorla, 1968). Ainsi, les contingences pavloviennes permettent à l'individu de prédire l'occurrence d'un évènement par rapport aux éléments présents dans l'environnement. A l'inverse, les contingences instrumentales représentent la probabilité d'obtenir un élément en réalisant ou non une action. Ceci permet notamment à l'individu **d'évaluer et de comparer une action par rapport à une autre afin d'atteindre un but**. Les nombreuses

études à ce sujet ont permis de mettre en évidence deux systèmes potentiels de contrôle et d'évaluation des réponses opérantes : d'une part, un système régulé par la représentation du but qui correspondrait aux actions intentionnelles, et d'autre part, un système régulé par les stimuli de l'environnement qui correspondrait à des réponses habituelles.

Ces types d'apprentissage étant à la base de ces travaux de thèse, leurs bases cognitives et neurobiologiques seront détaillés par la suite (voir **Partie IV**).

Partie II : Bases neurobiologiques du contrôle de l'action

L'étude des bases neurobiologiques impliquées dans les différents processus cognitifs de la prise de décision a révélé l'implication majeure du cortex préfrontal (PFC) et des interactions cortico-sous-corticales. Au cours de cette partie, nous présenterons l'organisation anatomique du PFC et son implication fonctionnelle dans les processus de contrôle de l'action. Nous nous intéresserons également à un élément important de la modulation des circuits préfrontaux : le système dopaminergique.

A. Le cortex préfrontal

I. Définition et anatomie

Chez les mammifères, le néocortex, zone externe des hémisphères cérébraux, peut se diviser en quatre lobes : occipital, temporal, pariétal et frontal. Le cortex préfrontal correspond à la partie la plus antérieure du lobe frontal, qui comporte également le cortex prémoteur et le cortex moteur. Au plan anatomique, il est classiquement défini comme un cortex possédant une couche IV granulaire (présence de cellules pyramidales) (Benton, 1991) recevant les projections du thalamus médiodorsal (Rose and Woolsey, 1948). Cette définition reste cependant sujette à débat, notamment du fait que toutes les zones du PFC chez l'Homme et le primate non-humain ne présentent pas une couche IV granulaire (Fuster, 2001).

Le PFC présente un patron d'organisation cellulaire comparable aux autres régions corticales. En effet, il est organisé en six couches cellulaires parallèles (**Figure 4A**). La couche I, ou couche moléculaire, est essentiellement composée de fibres parallèles à la surface corticale et de dendrites des cellules situées dans les couches plus profondes. La couche II, ou couche granulaire externe, contient des cellules pyramidales de petite taille qui reçoivent principalement des afférences en provenance des autres zones corticales. La couche III, ou couche pyramidale externe, contient une grande concentration de cellules pyramidales dont les dendrites s'étendent vers la surface corticale. De plus, ces cellules projettent majoritairement vers d'autres régions corticales (connexions cortico-corticales efférentes). La couche IV, ou couche granulaire interne, est particulièrement développée chez l'Homme et correspond à la zone de projection principale des axones en provenance du thalamus médiodorsal (MD). Cette couche n'est cependant pas retrouvée chez le rongeur mais serait

regroupée avec la couche V. La couche V, ou couche pyramidale, contient une grande concentration de grands neurones pyramidaux qui envoient leurs axones vers les zones sous-corticales. Enfin la couche VI, ou couche polymorphe, contient notamment des cellules pyramidales projetant directement vers le thalamus.

Le PFC est essentiellement composé de deux types de cellules neuronales (**Figure 4B**). On trouve tout d'abord les cellules pyramidales qui sont des cellules glutamatergiques de taille variable en fonction de la couche. Ces cellules présentent de nombreuses collatérales et projettent à la fois localement au sein du PFC mais également vers d'autres structures corticales et sous-corticales. Les cellules non pyramidales sont essentiellement des interneurons GABAergiques qui régulent localement l'activité des cellules pyramidales adjacentes. Ces interneurons GABAergiques présentent une forte hétérogénéité en fonction de leurs caractéristiques morphologiques (chandeliers, double bouquet...), physiologiques (*fast-spiking*), moléculaires (expression de protéines de liaison calcique comme la parvalbumine, calbindine...) ou de leurs sites d'action (axonal ou dendritique) (Kawaguchi and Kondo, 2002; Gabbott *et al.*, 2005; Lewis *et al.*, 2005). Ces différentes populations sont organisées en microcircuits dont l'activité dépendrait notamment de l'action des systèmes de neuromodulation, comme le système dopaminergique, leurs conférant ainsi des propriétés fonctionnelles particulières (voir **Partie II-B-VII**) (Seamans and Yang, 2004).

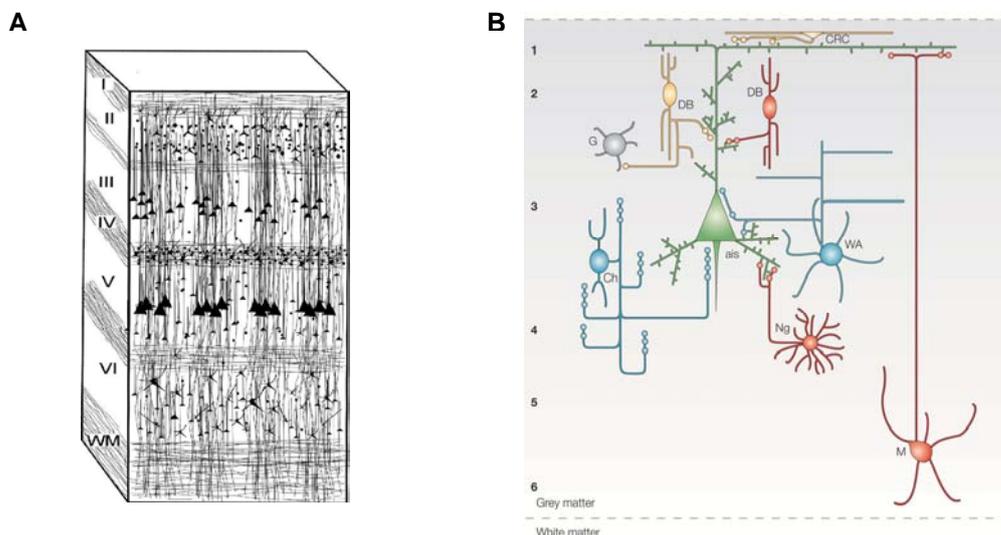


Figure 4 : A. Organisation laminaire du cortex préfrontal. I à VI : couches corticales ; WM : matière blanche. **B. Organisation des microcircuits préfrontaux.** Les cellules pyramidales (vert) sont modulées par différents types d'interneurones. Les interneurons peuvent être classés selon leur profil morphologique : cellules en chandelier (Ch), en panier (WA), de Martinotti (M), neurogliaformes (Ng), en double bouquet (DB) ou de Cajal-Retzius (CRC). Ils peuvent également être dissociés selon l'expression de certaines protéines de liaison calcique telles que la parvalbumine (bleu), la calbindine (rouge) ou la calrétinine (jaune) (adapté de Lewis *et al.*, 2005).

Au plan phylogénétique, le PFC apparaît comme la zone cérébrale qui se développe le plus chez l'Homme (29 % de la surface corticale contre 11 % chez le macaque). Selon la cartographie cytoarchitectonique de Brodmann (Brodmann, 1909), le PFC du primate peut se diviser en trois grandes zones : le PFC ventral, dorsal et médian. La partie dorsale est composée essentiellement du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC, Aires de Brodmann AB 8, 9 et 46). La partie ventrale comprend le cortex ventrolatéral (vlPFC, AB 44, 45 et 47) ainsi que le cortex orbitofrontal (OFC, AB 11, 12 et 47). La partie médiane du PFC comprend notamment le cortex cingulaire antérieur (ACC, AB 24, 25, 32, 33). A cela, il faut également rajouter le cortex rostral ou frontopolaire (AB 10) situé dans la partie la plus antérieure du PFC (Fuster, 2001) (**Figure 5**).

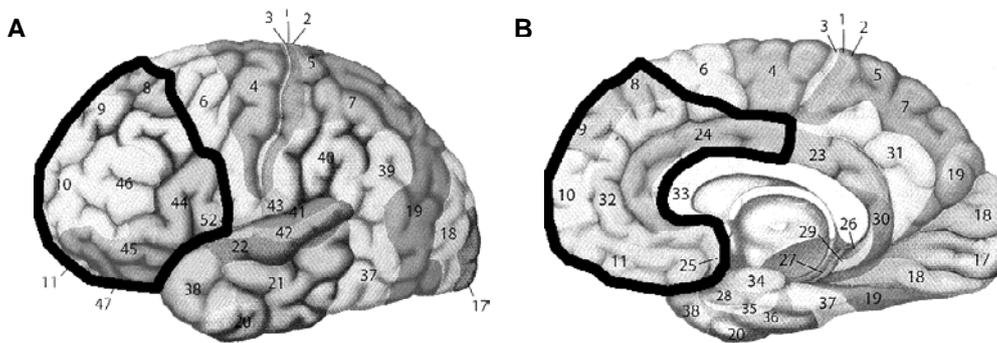


Figure 5 : Organisation du cortex préfrontal chez l'Homme. Représentations en vue latérale (A) et sagittale (B) du cerveau humain avec les différentes aires corticales selon la classification de Brodmann. Le cortex préfrontal (zone entourée en noir) est composé de l'ensemble des aires corticales situées en avant des aires motrices et prémotrices (aires 4 et 6).

L'existence du PFC chez les autres mammifères et notamment chez les rongeurs a longtemps été sujette à débat (Preuss, 1995; Preuss and Kaas, 1999; Wise, 2008). Il a cependant été proposé par Uylings *et al.* (2003) que les critères architectoniques et de connectivité ne soient pas suffisants pour étudier les homologies des régions cérébrales, du fait notamment des différences cytoarchitectoniques entre les espèces. Ainsi, ces auteurs ont proposé les critères suivants : (1) les afférences et efférences de la structure (connectivité), (2) les propriétés fonctionnelles (électrophysiologiques, comportementales...), (3) la présence de neurotransmetteurs et de leurs récepteurs, (4) le développement embryonnaire de la structure, et (5) l'organisation cytoarchitectonique mais seulement pour les espèces proches au plan phylogénétique (Uylings *et al.*, 2003).

A partir de ces critères, le PFC du Rat a été défini comme l'ensemble des structures se situant entre le bulbe olfactif et le cortex moteur primaire M1. Chez le rongeur, le PFC peut se

subdiviser en trois grandes régions (Ongur and Price, 2000; Heidbreder and Groenewegen, 2003; Dalley *et al.*, 2004) (**Figure 6**) :

- au niveau latéral : le cortex insulaire antérieur (IC), impliqué dans le traitement des informations gustatives et olfactives (Sewards and Swards, 2001), et le cortex orbital latéral (LO).
- au niveau ventral : le cortex orbitofrontal (OFC) composé du cortex orbital ventral (VO) et ventrolatéral (VLO). Ces régions sont impliquées dans les processus de contrôle de l'action et notamment dans les processus de prédiction des récompenses par rapport aux stimuli de l'environnement (Ostlund and Balleine, 2007b; Schoenbaum *et al.*, 2009).
- au niveau médian : le **cortex préfrontal médian** (mPFC) composé selon l'axe dorso-ventral par le cortex précentral médian (PcM), qui correspond au cortex moteur secondaire selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (Paxinos and Watson, 1998), le cortex cingulaire antérieur (ACC), le cortex prélimbique (PLC), le cortex infralimbique (ILC) et le cortex orbital médian (MO). Par la suite, nous nous intéresserons plus particulièrement au mPFC en raison de son implication importante dans les processus cognitifs de contrôle de l'action.

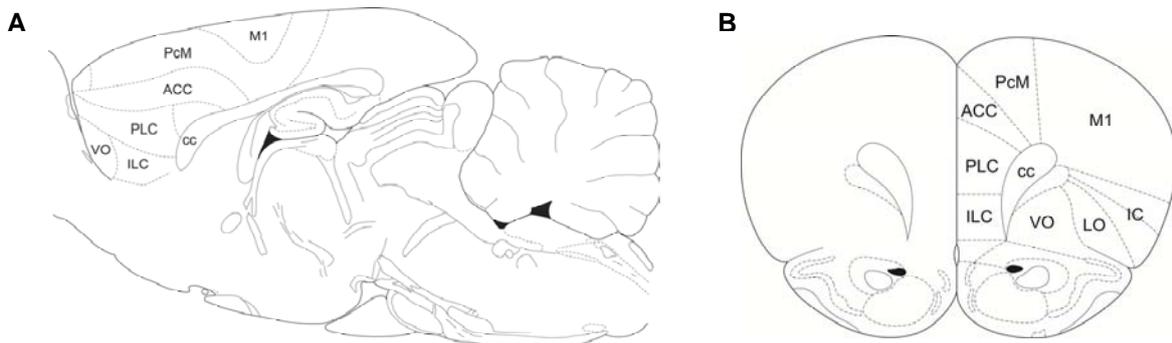


Figure 6 : Organisation du cortex préfrontal chez le rongeur. Représentations du cerveau en vue sagittale (A) et du cortex frontal en vue coronale (B) du Rat selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). Abréviations : ACC : cortex cingulaire antérieur ; cc : corps calleux ; IC : cortex insulaire ; ILC : cortex infralimbique ; LO : cortex orbital latéral ; M1 : cortex moteur primaire ; PcM : cortex précentral médian ; PLC : cortex prélimbique ; VO : cortex orbital ventral.

Néanmoins, le PFC du rongeur, et notamment sa partie médiane, apparaît moins différencié que celui de l'Homme et partage des caractéristiques anatomo-fonctionnelles de plusieurs régions du PFC humain. Ainsi, au plan fonctionnel, le mPFC du rongeur pourrait s'apparenter à une version primitive du dlPFC, au vue de son implication importante dans les processus de contrôle de l'action. Cependant, au plan anatomique, son organisation est plus proche de celle du cortex préfrontal ventromédian humain (aires 24, 25, 32 de l'ACC) (Rushworth *et al.*, 2004; Vertes, 2004; Seamans *et al.*, 2008).

II. Connectivité du cortex préfrontal

1. Afférences

Les différentes régions du PFC sont fortement interconnectées entre elles et reçoivent des axones en provenance d'un grand nombre de structures corticales et sous-corticales (Hoover and Vertes, 2007). Il est cependant intéressant de noter des différences de profil d'innervation entre la partie dorsale (PcM et ACC) et la partie ventrale (PLC, ILC et MO) du mPFC (Heidbreder and Groenewegen, 2003). En effet, la partie dorsale reçoit majoritairement des connexions en provenance des zones corticales sensorimotrices, tandis que la partie ventrale est fortement interconnectée avec le cortex orbitofrontal et les zones corticales temporales (cortex entorhinal et périrhinal). De plus, les zones ventrales sont les seules régions du PFC à recevoir des projections directes en provenance de l'hippocampe.

Par ailleurs, le mPFC est sous l'influence des principaux systèmes de neuromodulation et reçoit des projections en provenance du noyau basal magnocellulaire (acétylcholine), du *locus caeruleus* (noradrénaline), des noyaux du raphé (sérotonine) et de l'aire tegmentale ventrale (dopamine). De manière intéressante, la densité d'innervation dopaminergique du mPFC présente un gradient dorso-ventral, avec une plus grande concentration des fibres dans le PLC et l'ILC. Par ailleurs, ces fibres vont innover préférentiellement les couches profondes du cortex, tandis que le système noradrénergique et sérotoninergique innervent majoritairement les couches superficielles (Berger *et al.*, 1991).

2. Efférences

Le mPFC projette vers une grande variété de régions cérébrales (**Figure 7**). Toutes les structures du mPFC envoient des projections vers le thalamus médiodorsal et l'hypothalamus latéral. Cependant, des différences de projection vers les zones striatales et limbiques sont retrouvées selon l'axe dorso-ventral (Vertes, 2004; Gabbott *et al.*, 2005). Les parties dorsales du mPFC (PcM, ACC) projettent principalement vers la partie latérale du striatum dorsal (DLS). Le PLC projette principalement sur la partie médiane du striatum dorsal (DMS), ainsi que vers des zones du système limbique telles que le cœur du noyau accumbens (NAC *core*), l'amygdale ou l'aire tegmentale ventrale (VTA). Enfin, l'ILC projette majoritairement sur des zones du système limbique telles que la coquille du noyau accumbens (NAC *shell*) ou

l'amygdale, mais également sur des structures impliquées dans les fonctions viscérales telles que le noyau parabrachial, le noyau du tractus solitaire ou la substance grise périaqueducale.

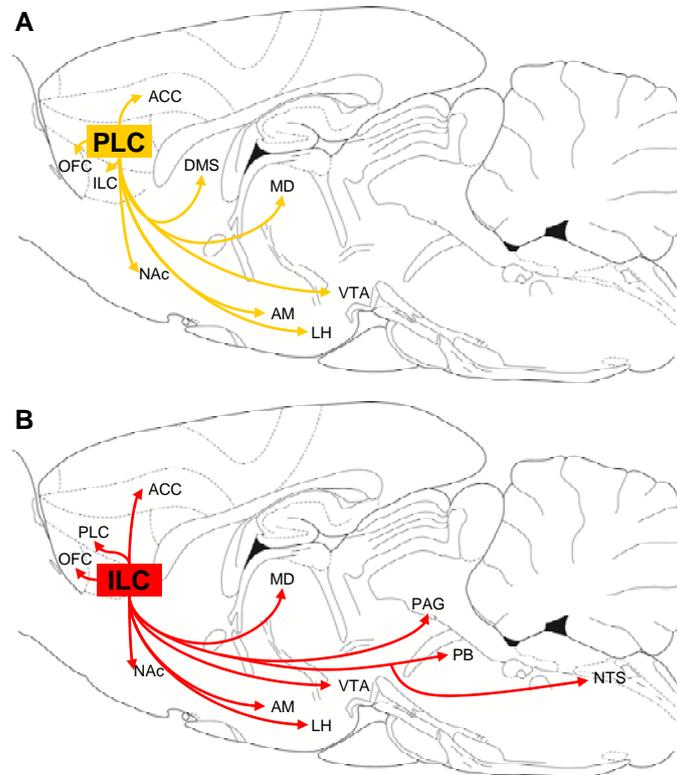


Figure 7 : Principales efférences des cortex prélimbique (A) et infralimbique (B). Abréviations : ACC : cortex cingulaire antérieur ; AM : amygdale ; DMS : striatum dorsomédian ; ILC : cortex infralimbique ; LH : hypothalamus latéral ; MD : thalamus médiodorsal ; NAc : noyau accumbens ; NTS : noyau du tractus solitaire ; PAG : substance grise périaqueducale ; PB : noyau parabrachial ; PLC : cortex prélimbique ; OFC : cortex orbitofrontal ; VTA : aire tegmentale ventrale. (adapté de Vertes, 2004)

III. Boucles cortico-striatales

Le striatum est l'un des principaux sites de projections du PFC. Cette structure, et notamment sa partie dorsale (noyaux caudé et putamen chez le primate) représente également la principale structure d'entrée des ganglions de la base. Cet ensemble de régions est constitué par le striatum, le pallidum, le noyau sous-thalamique et la substance noire réticulée. Les ganglions de la base sont reliés entre eux par des projections unidirectionnelles allant du striatum vers le thalamus et formant une boucle en revenant vers les zones corticales.

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, les projections préfrontales vers le striatum présentent une organisation topographique selon un gradient dorso-ventral. Cette topographie se retrouve au niveau striatal où l'on observe un gradient d'organisation dorso-ventral et médio-latéral (**Figure 8**). Cette organisation apparaît conservée au cours de

l'évolution et, bien que classiquement décrite chez le primate (Haber, 2003; Haber and Knutson, 2010), se retrouve également chez le rongeur (Voorn *et al.*, 2004; Pan *et al.*, 2010).

Ainsi, la mise en évidence d'une organisation topographique ségréguée des relations cortico-sous-corticales a conduit à la conception de l'existence de plusieurs systèmes de boucles cortico-striatales, fonctionnant en parallèle et traitant de processus distincts, mais pouvant également interagir dans le cadre d'un comportement adapté (Alexander *et al.*, 1986) (voir **Partie II-A-IV**).

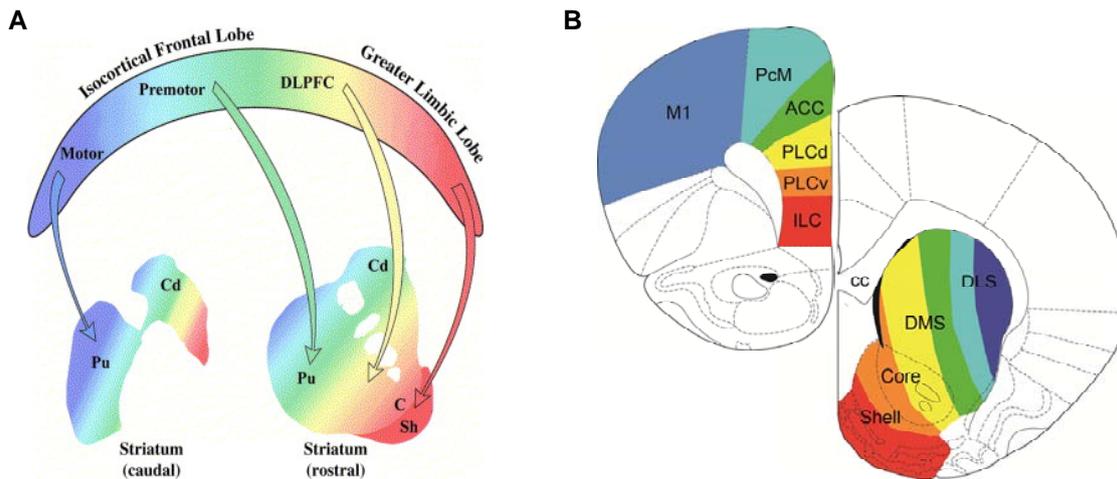


Figure 8 : Organisation topographique des projections cortico-striatales chez le primate (A) et chez le rongeur (B). Abréviations : C : NAc core ; Cd : noyau caudé ; Pu : noyau putamen ; Sh : NAc shell (adapté de Haber, 2003; Voorn *et al.*, 2004).

IV. PFC, boucles cortico-striatales et contrôle de l'action

1. PFC et contrôle de l'action

Le rôle du PFC dans les processus cognitifs a été largement exploré notamment par des études neuropsychologiques chez des patients présentant des lésions préfrontales et/ou souffrant de troubles psychiatriques, ainsi que par des études de neuroimagerie (Damasio *et al.*, 1994; D'Esposito *et al.*, 2000). L'un des cas célèbres est celui de Phinéas Gage, qui, à la suite d'une explosion sur un chantier ferroviaire en 1848, reçut une barre à mine à travers le crâne. Phinéas Gage survécut mais son comportement changea radicalement, avec notamment une altération des processus de prise de décision et des processus émotionnels. Ce n'est qu'au début des années 1990 que les travaux princeps menés par Antonio et Hanna Damasio en firent un cas d'école de l'étude du PFC. La reconstitution tridimensionnelle du cerveau de Gage mit en évidence des lésions sélectives au niveau du cortex orbital et ventromédian

(Damasio *et al.*, 1994). Des déficits analogues ont été observés chez de nombreux autres patients, mais il est clairement apparu que les déficits cognitifs dépendaient de la zone préfrontale atteinte. Ces données ont conduit à proposer que le PFC est impliqué dans la **gestion de processus cognitifs de haut niveau communément regroupés sous le terme de fonctions exécutives, à la base du contrôle de la réponse à un environnement changeant** (voir **Partie I**) (Fuster, 2001).

Afin de rendre compte de l'implication du PFC dans les processus de contrôle de l'action, Miller et Cohen (2001) ont proposé que le PFC pourrait moduler le traitement de l'information par des **processus de type top-down**. Comme nous l'avons vu, le PFC est à la fois une importante zone de convergence des informations sensorimotrices et une zone de projections vers les régions motrices et limbiques. De plus, il possède la propriété de pouvoir maintenir son activité (Fuster and Alexander, 1971; Curtis and Lee, 2010), ce qui est indispensable afin de pouvoir se représenter les règles de contrôle de l'action pendant le temps nécessaire. Ainsi, à partir des informations qu'il reçoit, le PFC pourrait moduler l'activité des structures efférentes afin de sélectionner les réseaux permettant d'atteindre le but actuel (Miller and Cohen, 2001).

Chez le rongeur, le mPFC semble regrouper les fonctions de contrôle de l'action attribuées chez l'Homme à l'ACC (sélection des réponses et gestion des séquences d'action) et au dlPFC (planification de l'action, mémoire de travail, processus attentionnels, identification des relations action-conséquence, flexibilité comportementale) au sein respectivement de ses division dorsale (PcM et ACC) et ventrale (PLC/ILC) (Dalley *et al.*, 2004).

2. Boucles cortico-striatales et contrôle de l'action

Les processus du contrôle de l'action ne sont pas dépendants de l'activité du PFC seul mais de l'interaction de ce dernier avec des structures sous-corticales formant plusieurs réseaux dévolus à des processus spécifiques. Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs régions du PFC se retrouvent engagées dans différentes boucles cortico-striatales. Bien qu'initialement proposées comme étant à la base des fonctions motrices et sensorimotrices (Nauta and Mehler, 1966), il apparaît aujourd'hui que les boucles cortico-striatales ont un rôle plus complexe englobant des fonctions motrices, émotionnelles, motivationnelles et cognitives permettant la sélection, la planification, l'expression et le contrôle des actions (Alexander *et al.*, 1986; Haber, 2003; Haber and Knutson, 2010). Ainsi,

au moins cinq systèmes cortico-striataux distincts ont été identifiés chez le primate. Parmi ces systèmes, quatre sous-tendent des processus reliés au contrôle de l'action, et un système est impliqué dans les saccades oculomotrices et reste essentiellement décrit chez le primate (Alexander *et al.*, 1986; Chudasama and Robbins, 2006) (**Figure 9**). Bien que ces boucles reposent sur l'anatomie du primate, l'existence de dissociations anatomiques des relations préfronto-striatales comparables chez le rongeur (Voorn *et al.*, 2004; Pan *et al.*, 2010) suggère une organisation fonctionnelle similaire (Belin *et al.*, 2009).

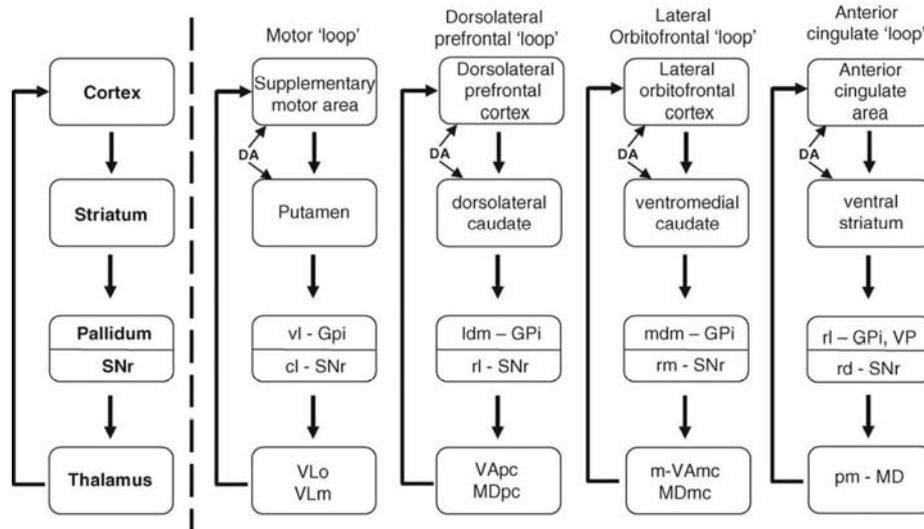


Figure 9 : Organisation des différents circuits préfronto-striataux chez le primate. Chaque boucle se compose d'une région corticale spécifique qui projette sur différents niveaux du striatum puis du globus pallidus ou pallidum (GPI) et de la substance noire *pars reticulata* (SNr). Le retour vers les zones corticales se fait par le thalamus. De plus, le cortex et le striatum sont modulés par le système dopaminergique (DA) (adapté de Alexander *et al.*, 1986; Chudasama and Robbins, 2006).

La boucle « motrice » est la boucle la plus classiquement décrite. Elle met en jeu l'interaction entre les aires motrices et prémotrices du cortex frontal avec le putamen (striatum dorsolatéral chez le Rat) et est impliquée dans le contrôle moteur et dans les processus de mémoire procédurale. Les deux boucles « associatives » mettent en jeu l'interaction du DIPFC et de l'OFC latéral avec le noyau caudé (striatum dorsomédian chez le Rat). Ces boucles seraient impliquées dans les processus de planification de l'action, d'attention et de mémoire spatiale ainsi que le guidage de l'action par des stimuli de l'environnement. Enfin, la boucle « motivationnelle » implique les relations entre l'ACC et le striatum ventral, ou noyau accumbens. Cette boucle permet de moduler les actions selon les besoins et les désirs de l'organisme.

Bien que fonctionnant en parallèles, les différentes boucles cortico-striatales peuvent interagir *via* le système dopaminergique mésencéphalique en provenance de la substance

noire *pars compacta* et de l'aire tegmentale ventrale. En effet, le cortex préfrontal et les zones striatales reçoivent une importante innervation en provenance du système dopaminergique qui forme les voies dopaminergiques mésocorticales, mésolimbique et nigrostriée (voir **Partie II-B-III**). Cependant, ces noyaux dopaminergiques ne font pas qu'envoyer des projections vers les zones corticales et les ganglions de la base mais reçoivent également des projections en provenance de ces mêmes zones (Haber, 2003; Haber and Knutson, 2010). De manière intéressante, ce système de projections réciproques entre le système dopaminergique et les zones striatales présente également une organisation topographique particulière. Ainsi, le noyau accumbens reçoit des afférences dopaminergiques en provenance de l'aire tegmentale ventrale, et projette en retour vers la substance noire médiodorsale, qui projette vers le striatum dorsomédian (voir **Figure 10** pour une illustration de cette organisation chez le primate). L'interaction entre les boucles cortico-striatales pourrait permettre l'association des différents aspects motivationnels et moteurs de l'action afin d'en assurer le contrôle. Enfin, cette organisation particulière en spirales et les processus de plasticité au sein de celles-ci pourraient être à la base des processus de perte du contrôle volontaire de l'action comme observée dans l'addiction (Everitt and Robbins, 2005; Belin *et al.*, 2009; Koob and Volkow, 2010).

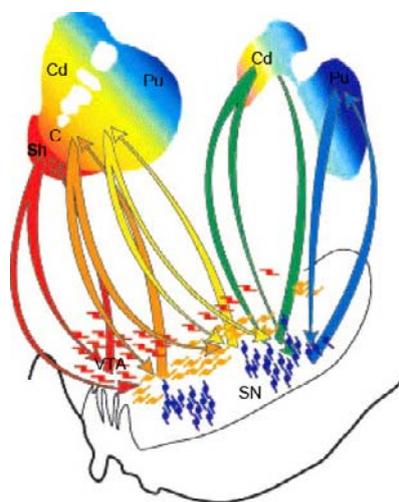


Figure 10 : Organisation des relations striato-nigro-striatales chez le primate. La coquille du noyau accumbens (Sh, rouge) forme une boucle fermée avec l'aire tegmentale ventrale (VTA). Le cœur du noyau accumbens (C, orange) reçoit également des projections de l'aire tegmentale ventrale mais projette en retour vers la substance noire (SN) médiodorsale. Celle-ci projette à son tour vers le noyau caudé (Cd, jaune). Enfin, les boucles striato-nigrales projettent vers la substance noire ventrolatérale qui innerve elle-même le putamen (Pu, vert et bleu) (adapté de Haber, 2003).

Par ailleurs, les processus de contrôle de l'action font intervenir d'autres structures cérébrales, extérieures aux boucles cortico-striatales. Deux structures du système limbique ont

notamment un rôle important dans la prise de décision : l'amygdale et l'hippocampe. L'amygdale reçoit un grand nombre d'informations sensorielles et va permettre d'attribuer une valeur émotionnelle à certains stimuli pertinents de l'environnement (Baxter and Murray, 2002). De par les projections de l'amygdale vers l'OFC, le mPFC ou le NAc, ces stimuli émotionnellement chargés peuvent alors influencer sur le contrôle de l'action. L'hippocampe, quant à lui, est notamment impliqué dans la formation de représentations élaborées de l'expérience (Eichenbaum and Cohen, 1988). Cette représentation de l'environnement influencerait alors sur le PFC, le NAc ou l'amygdale auxquels l'hippocampe est directement connecté. Ceci permettrait notamment au PFC de sélectionner et de maintenir l'ensemble des règles et des représentations de l'action adéquates dans un contexte donné.

B. La dopamine

I. Définition

La dopamine (DA), identifiée par Arvid Carlsson en 1959, est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines (Carlsson, 1959). Tout comme l'adrénaline et la noradrénaline, appartenant également à la famille des catécholamines, la dopamine est composée d'un noyau aromatique et d'un groupement amine (**Figure 11**).

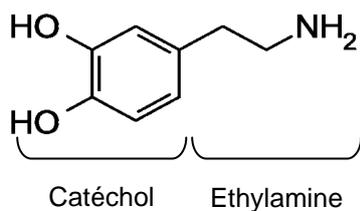


Figure 11 : Structure chimique de la dopamine. Cette structure est composée d'un groupement aromatique (catéchol) et d'un groupement amine (éthylamine).

II. Biosynthèse et métabolisme

La DA est synthétisée à partir de l'acide aminé tyrosine. La première étape consiste en la transformation de la tyrosine en 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) par l'action de la tyrosine hydroxylase (TH). Le niveau d'activité enzymatique de la TH constitue l'étape limitante de la synthèse de DA. Par la suite, la L-DOPA est transformée en DA sous l'action de la DOPA décarboxylase (**Figure 12**). Dans les neurones noradrénergiques et adrénérgiques, la DA peut être par la suite hydroxylée en noradrénaline par la dopamine-β-

hydroxylase (DBH), puis méthyliée en adrénaline par la phenéthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT).

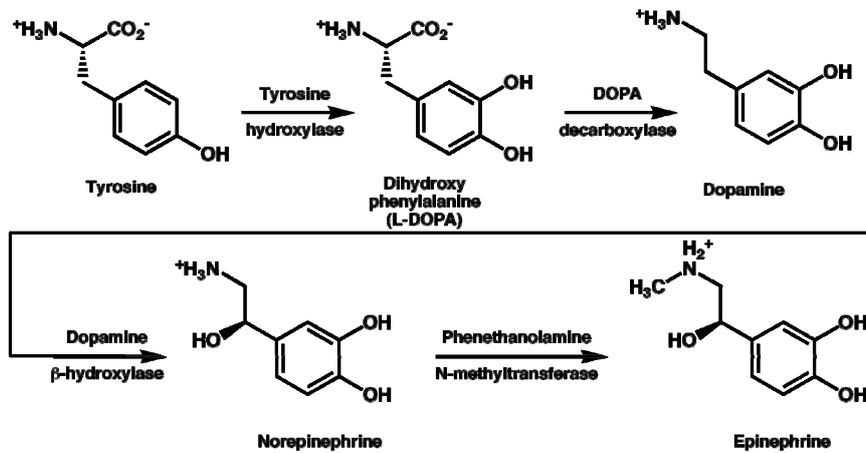


Figure 12 : Biosynthèse des catécholamines.

Une fois synthétisée, la DA est incorporée dans les vésicules synaptiques par l'action du VMAT-2 (*vesicular monoamine transporter 2* ; le VMAT-1 étant exprimé au niveau du système nerveux périphérique et permettant la recapture de la noradrénaline dans le cytoplasme pour y être transformée en adrénaline). Lorsque la DA est libérée dans la fente synaptique, elle agit sur les récepteurs dopaminergiques aux niveaux pré- et post-synaptiques (voir **Partie II-B-V**) mais peut également être recapturée par un transporteur membranaire pré-synaptique, le DAT (*Dopamine Transporter*). La densité et la localisation synaptique ou extrasynaptique du DAT en fonction des zones de projections du système dopaminergique joueraient un rôle important dans le contrôle de la durée de l'action de la dopamine (Hoffman *et al.*, 1998). Il a notamment été montré que, dans le PFC et à l'inverse du striatum, le DAT est peu exprimé au niveau synaptique, ce qui permettrait un niveau de recapture plus faible et une action volumique de la DA plus importante (Sesack *et al.*, 1998). De plus, la recapture de la DA pourrait également intervenir par l'action du transporteur de la noradrénaline, le NET (*Norepinephrine Transporter*), qui présente une forte affinité pour la DA (Carboni *et al.*, 1990; Pozzi *et al.*, 1994).

La dégradation de la dopamine est réalisée par l'action de deux enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). La MAO, dont on connaît deux isoformes (MAO-A et MAO-B), est exprimée au niveau de la membrane externe des mitochondries. Elle va permettre la transformation de la DA en acide 3,4-dihydroxyphenylacétique (DOPAC). La COMT, quant à elle, est exprimée au niveau intracellulaire de la membrane plasmique et permet la dégradation de la DA en 3-

methoxytyramine (3-MT). Enfin, la MAO et la COMT vont permettre la synthèse d'acide homovanillique (HVA) à partir respectivement du 3-MT ou du DOPAC (**Figure 13**). Par ailleurs, les deux enzymes sont retrouvées au niveau des neurones catécholaminergiques mais également au niveau des astrocytes, ce qui suggèrent un rôle des cellules gliales dans le métabolisme de la DA (Hansson and Sellstrom, 1983). Plus que les concentrations de métabolites, les rapports entre les niveaux de dopamine et les niveaux de métabolites reflètent l'activité du métabolisme du système dopaminergique et permettent d'évaluer le niveau de dopamine basal pouvant agir dans les différentes zones de projection.

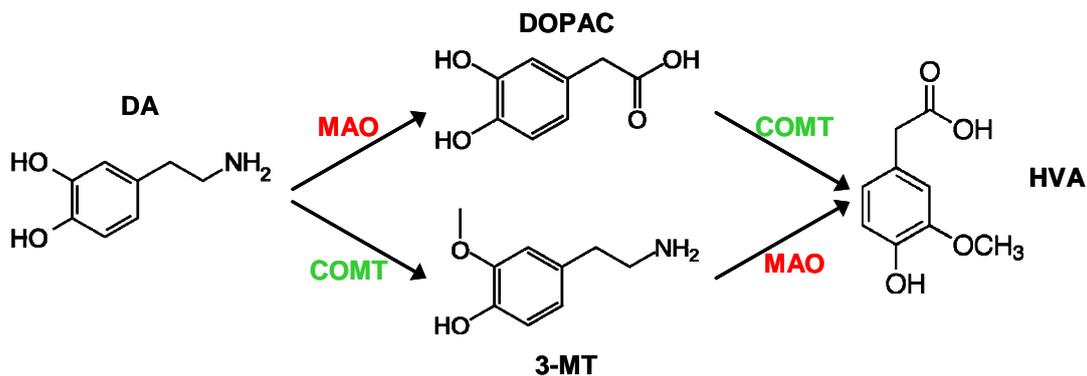


Figure 13 : Voies de dégradation de la DA.

III. Organisation anatomique des voies dopaminergiques dans le système nerveux central

Au sein du système nerveux central, les cellules dopaminergiques sont classiquement divisées en 5 groupes distincts de A8 à A12 chez l'Homme et le rongeur, les groupes A1-A7 correspondant aux groupes de neurones noradrénergiques (Dahlstrom and Fuxe, 1964). Par la suite, 5 groupes supplémentaires de neurones dopaminergiques (A13-A17) ont été identifiés (Bjorklund and Dunnett, 2007) (**Figure 14**). Parmi ces groupes, les groupes A8/A9/A10 situés au niveau du mésencéphale restent les mieux décrits et les plus étudiés :

- La substance noire *pars compacta* (SN) constitue le noyau A9. Ces neurones projettent vers le striatum dorsal et constituent **la voie nigrostriée**. La dégénérescence de cette voie dopaminergique est impliquée dans les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.
- L'aire tegmentale ventrale (VTA, groupe A10) projette en majorité vers les structures du système limbique dont notamment le noyau accumbens (NAc, ou striatum ventral), l'amygdale, le tubercule olfactif ou la formation hippocampique. Ces projections constituent **la voie mésolimbique**.

- Une partie des neurones de la VTA ainsi que ceux du champ rétrosubstantiel (RRF, groupe A8) constituent la **voie mésocorticale** et projettent vers le PFC. Au sein de la VTA, les populations neuronales projetant sur différentes zones se retrouvent ségréguées. Ainsi la partie latérale de la VTA contient majoritairement des cellules projetant sur la coquille du NAc et dont les caractéristiques moléculaires et électrophysiologiques sont proches des cellules de la SN. Les cellules projetant vers l'amygdale, le cœur du NAc et le PFC se retrouvent concentrées dans la partie médiane de la VTA mais également au sein de populations distinctes en fonction de leur site de projection. De plus, les cellules projetant vers les zones corticales présentent un profil moléculaire particulier avec notamment une faible expression d'autorécepteurs, ce qui leur confère des propriétés électrophysiologiques particulières (Lammel *et al.*, 2008; Margolis *et al.*, 2008)

Comparativement à ces trois voies dopaminergiques majeures, la localisation et la fonction précise des autres groupes de cellules dopaminergiques restent moins étudiées :

- Le groupe A11 est situé au niveau du diencephale et projette vers la moelle épinière (**voie diencéphalospinale**) et serait impliqué dans des processus sensorimoteurs.
- Les neurones du groupe A12 et A14 sont situés au niveau des noyaux arqués et périventriculaires de l'hypothalamus et projettent vers l'éminence médiane (**voie tubéroinfundibulaire**). La DA libérée est impliquée dans le contrôle de la synthèse et de la libération de la prolactine par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Le groupe A15 se retrouve dans certaines espèces (notamment chez les ovins) au niveau du noyau supraoptique de l'hypothalamus
- Le groupe A13 situé dans la *zona incerta* projetterait sur l'hypothalamus, notamment l'aire préoptique, et serait impliqué dans le comportement maternel (**voie incertohypothalamique**)
- Enfin les groupes A16 et A17 sont retrouvés respectivement au niveau du bulbe olfactif et de la rétine.

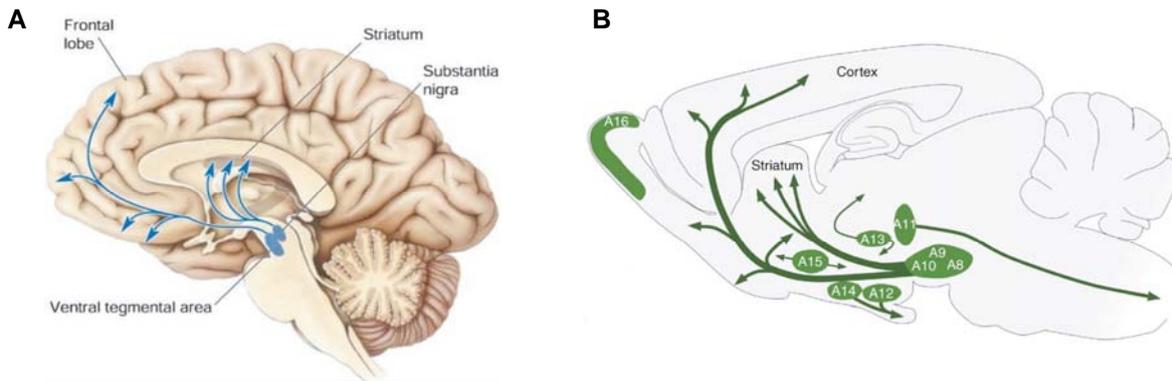


Figure 14 : Principales voies dopaminergiques dans le système nerveux central de l'Homme (A) et du rongeur (B) (adapté de Bjorklund and Dunnett, 2007).

IV. Développement du système dopaminergique

Le développement au cours de la vie embryonnaire du système dopaminergique est essentiellement connu chez le rongeur (Prakash and Wurst, 2006). Il suit la même cinétique chez le Rat ou la Souris avec néanmoins quelques jours de décalage, la souris présentant un développement plus précoce d'un ou deux jours. Les précurseurs dopaminergiques sont produits au niveau de la zone sous-ventriculaire et migrent vers les zones embryonnaires qui deviendront le mésencéphale. Les premières cellules dopaminergiques apparaissent aux environs du dixième jour de vie embryonnaire (E10) et commencent à exprimer la TH à E11,5. La neurogénèse des cellules dopaminergiques est particulièrement importante lors des premiers jours et présente un pic de production à E12,5. Par ailleurs, la neurogénèse du système dopaminergique au niveau du mésencéphale présente une organisation topographique selon l'axe médio-dorsal et l'axe antéro-postérieur. Ainsi, les premières cellules apparaissent au niveau de la SN et de la VTA latérale (E10-E13 avec un pic à E11) tandis que la neurogénèse au niveau de la VTA médiane et postérieure est plus tardive (E11-14 avec un pic à E12).

Dès l'expression de TH par les cellules dopaminergiques, celles-ci commencent à émettre des neurites (axones et dendrites). Les fibres vont dans un premier temps migrer vers les zones dorsales, puis vont s'orienter dans un second temps vers les zones antérieures vers E13 commençant à former le faisceau médian du télencéphale (Nakamura *et al.*, 2000; Kolk *et al.*, 2009). Les premières fibres sont observées vers E15 au niveau du striatum et du NAc (Voorn *et al.*, 1988), et vers E18,5 au niveau des zones frontales (Kalsbeek *et al.*, 1988; Kolk *et al.*, 2009). De plus, il est apparu chez l'embryon qu'une même cellule dopaminergique peut projeter de manière collatérale à la fois au niveau du striatum et au niveau du NAc.

Cependant, ces voies apparaissent majoritairement ségréguées au moment de la naissance (E21-P0), suggérant une élimination des synapses et des axones supplémentaires (Hu *et al.*, 2004). Ces dernières années, de plus en plus de travaux se sont penchés sur les mécanismes à la base du développement des différentes voies dopaminergiques. Bien qu'encore mal défini, il apparaît que celui-ci est sous le contrôle d'un certain nombre de facteurs de guidage (pour revue voir Smidt and Burbach, 2007). Ces facteurs sont des molécules diffusibles qui sont libérées par les cellules des zones de projections et qui vont interagir avec des récepteurs spécifiques exprimés au niveau des fibres dopaminergiques afin d'avoir un effet chemoattracteur ou chemorépulseur sur ces dernières. Ainsi, les molécules de la famille des éphrines semblent impliquées spécifiquement dans la mise en place de l'innervation dopaminergique du striatum (Sun *et al.*, 2010), tandis que celles de la famille des sémaphorines sont impliquées dans le développement de l'innervation mésocorticale (Hernandez-Montiel *et al.*, 2008; Kolk *et al.*, 2009).

A l'inverse du développement embryonnaire, la maturation postnatale du système dopaminergique reste à ce jour moins explorée. Ces processus seront le sujet d'un autre paragraphe lorsque nous aborderons le développement cérébral au moment de l'adolescence (voir **Partie III-C-IV**).

V. Récepteurs dopaminergiques

1. Classification

L'action de la DA dépend de son interaction avec différents types de récepteurs. Les récepteurs dopaminergiques appartiennent à la famille des récepteurs métabotropiques à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (**Figure 15**). Les premières études divisèrent les récepteurs à la DA en deux familles, D1 et D2, en fonction de leur capacité à moduler l'activité de l'adénylate cyclase (Spano *et al.*, 1978; Keabian *et al.*, 1979). Par la suite, les outils de génétique et de clonage ont permis l'identification de cinq types de récepteurs à la dopamine : D1, D2, D3, D4 et D5 (Bunzow *et al.*, 1988; Deary *et al.*, 1990; Monsma *et al.*, 1990; Sokoloff *et al.*, 1990; Zhou *et al.*, 1990; Sunahara *et al.*, 1991; Tiberi *et al.*, 1991; Van Tol *et al.*, 1991). Le séquençage des gènes a montré une forte homologie entre les domaines transmembranaires de certains récepteurs qui ont été alors regroupés en deux familles : les récepteurs *D1-like* (D1 et D5) et les récepteurs *D2-like* (D2, D3 et D4)

(Sunahara *et al.*, 1991; Missale *et al.*, 1998). Les récepteurs D1-like présentent une longue partie C-terminale et une petite troisième boucle intracellulaire, à l'inverse des récepteurs D2-like.

Par ailleurs, les gènes des récepteurs D2-like sont les seuls à présenter des introns au sein de leurs régions codantes, ce qui induit l'existence de variants d'épissage. Le récepteur D2 possède deux variants d'épissage, D2L (*long*) et D2S (*short*) (Giros *et al.*, 1989). Ces deux isoformes diffèrent par la transcription de l'exon situé entre l'intron 4 et 5 pour le D2L, ce qui se traduit au niveau protéique par la présence de 29 acides aminés supplémentaires au niveau de la troisième boucle intracellulaire, impliquée dans le couplage aux protéines G (Guiramand *et al.*, 1995). Le récepteur D3 possède plusieurs variants d'épissage mais les protéines ne sont pas fonctionnelles (Giros *et al.*, 1991). Plusieurs variants d'épissage du récepteur D4 ont été décrits chez l'Homme, et présentent une séquence de 48 paires de base répétées dans la troisième boucle intracellulaire (Van Tol *et al.*, 1992).

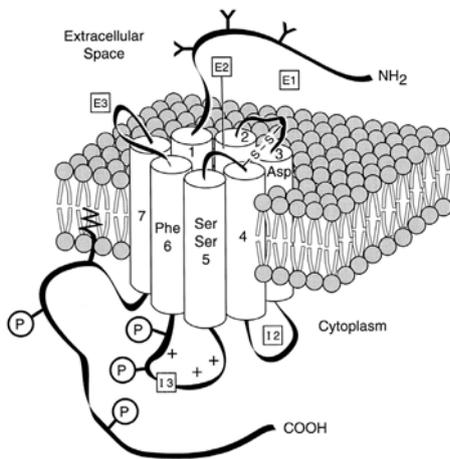


Figure 15 : Structure du récepteur dopaminergique au sein de la membrane plasmique. Les résidus impliqués dans la liaison de la dopamine sont signalés dans les domaines transmembranaires. Les sites (P) représentent quant à eux les sites possibles de phosphorylation du récepteur au niveau intracellulaire.

Comme évoqué précédemment, les récepteurs dopaminergiques sont des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G au niveau de la troisième boucle intracellulaire. L'activation du récepteur entraîne une transduction du signal par l'activation de cascades moléculaires *via* les protéines G. Les protéines G appartiennent à la famille des GTPases qui transforment la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine diphosphate (GDP). A l'état inactif, la protéine G est constituée de trois sous-unités : $G\alpha$ lié au GDP, $G\beta$ et $G\gamma$. La fixation de la dopamine sur son récepteur entraîne un changement d'affinité de la sous-unité $G\alpha$ pour la GDP qui peut donc se lier à la GTP (Neer, 1995). La fixation de la GTP entraîne la dissociation du complexe hétérotrimérique avec d'une part $G\alpha$ -GTP et d'autre part le complexe $G\beta\gamma$. Les deux complexes agissent alors sur des éléments spécifiques. Le cycle des protéines G s'achève par l'action d'une RGS (*Regulator of G-protein Signaling*) qui

déphosphoryle la GTP en GDP, et permettre ainsi la reconstitution du complexe $G\alpha\beta\gamma$ (Figure 16).

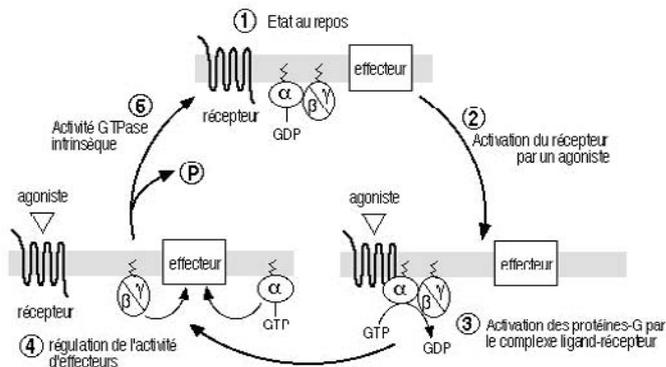


Figure 16 : Cycle des protéines G. (adapté de Neer, 1995).

La différenciation principale des récepteurs dopaminergiques a été classiquement définie par leur couplage à différentes protéines $G\alpha$. Ces différences de couplage ont pour conséquences une modulation positive ou négative par la DA des voies de transduction de la cellule en fonction du type de récepteur (Figure 17) (Missale *et al.*, 1998; Beaulieu and Gainetdinov, 2011).

Les récepteurs *D1-like* sont couplés à une protéine $G\alpha_s$ et leurs stimulations entraînent l'augmentation de la production d'AMPC (adenosine monophosphate cyclique) par l'adénylate cyclase. L'accumulation d'AMPC permet l'activation de la protéine kinase A (PKA), qui peut phosphoryler à son tour un ensemble d'effecteurs notamment la DARPP-32 (*Dopamine and cyclic Adenosine monophosphate-Regulated PhosphoProtein 32 kDa*). Cette dernière joue un rôle central dans l'intégration et la transduction du signal dopaminergique (Svenningsson *et al.*, 2004). Par ailleurs, les récepteurs *D1-like* peuvent également être couplés à des protéines de type $G\alpha_q$ et ainsi agir à la fois sur la libération calcique *via* la production d'IP3 (inositol triphosphate) et sur la voie des MAP Kinase (*Mitogen-Activated Protein*) *via* la voie DAG (diacylglycerol)/PKC (*Protein Kinase C*).

A l'inverse, les récepteurs *D2-like* sont couplés à une protéine $G\alpha_{i/o}$ et inhibent donc la production d'AMPC, ce qui empêche la phosphorylation de DARPP-32 par la PKA. De plus, il a été démontré que l'activation de ces récepteurs peut inhiber l'entrée de calcium dans la cellule par l'action des sous-unités $G\beta\gamma$, soit directement sur les canaux calciques, soit par l'activation de courants potassiques GIRK2 (*G protein-coupled Inwardly Rectifying Potassium Channel*) (Beckstead *et al.*, 2004).

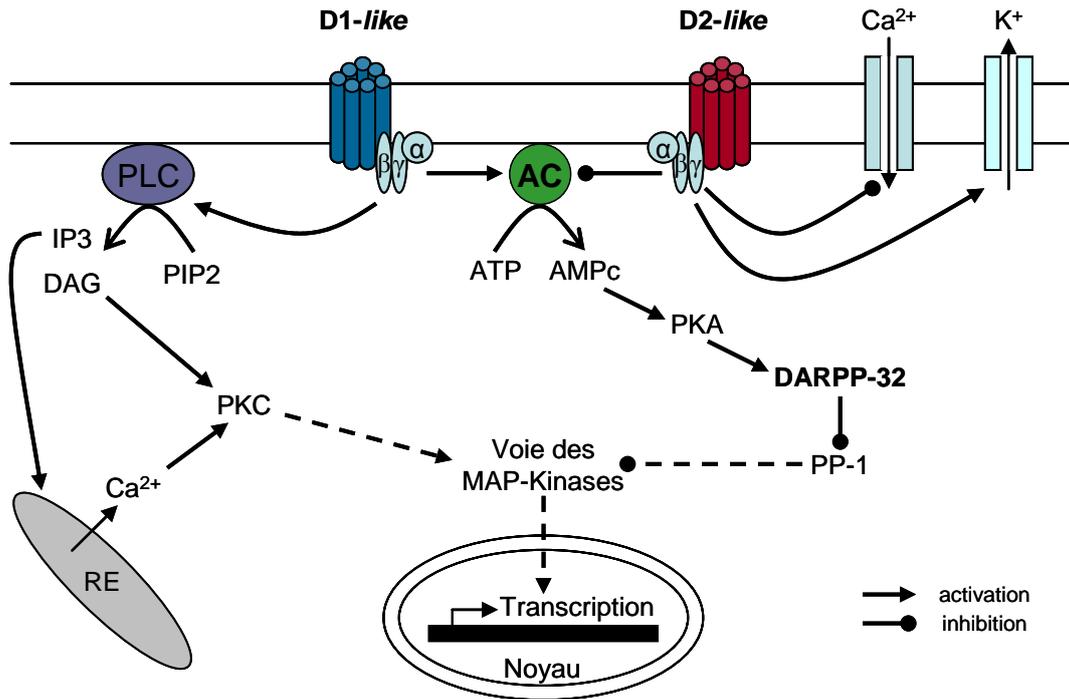


Figure 17 : Principales voies de signalisation des récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs D1-like stimulent l'activité de l'adénylate cyclase (AC), ce qui augmente la synthèse d'AMPc. L'AMPc active la PKA qui phosphoryle la DARPP-32. Cette dernière agit comme un inhibiteur de la protéine phosphatase 1 (PP-1), qui normalement inhibe la voie des MAP Kinases. Ces récepteurs peuvent également stimuler la synthèse d'IP3 et de DAG par la PLC. L'IP3 stimule la libération des stocks calciques du réticulum endoplasmique (RE). L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire ainsi que le DAG peuvent activer la PKC qui peut alors activer la voie des MAP Kinases. A l'opposé, les récepteurs D2-like inhibent la synthèse d'AMPc et par conséquent les voies de signalisation en aval. De plus, ces récepteurs peuvent également inhiber l'entrée de calcium dans la cellule et à l'inverse activer la sortie de potassium, ce qui va se traduire par une baisse de l'excitabilité cellulaire (adapté de Missale *et al.*, 1998; Beaulieu and Gainetdinov, 2011).

2. Distribution anatomique des récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont exprimés dans un nombre important de régions du système nerveux central. Cependant, des différences de pattern d'expression des récepteurs existent entre les zones cérébrales. De plus, il existe une certaine variabilité du profil d'expression entre les espèces (rongeur / primate non-humain / Homme).

Le récepteur D1 est le récepteur dopaminergique le plus exprimé et le plus répandu dans le système nerveux central (Dearry *et al.*, 1990; Fremeau *et al.*, 1991; Weiner *et al.*, 1991). Il est le plus exprimé au niveau du striatum dorsal, du noyau accumbens, des tubercules olfactifs et dans le PFC. Il est également retrouvé à des niveaux plus modestes au niveau du thalamus et de l'hypothalamus.

Le récepteur D5 est exprimé de manière beaucoup moins importante que le récepteur D1. Il est retrouvé principalement au niveau du thalamus, de l'hippocampe et du cortex. Il est très faiblement exprimé au niveau striatal.

Le récepteur D2 est principalement retrouvé dans le striatum, le noyau accumbens et les tubercules olfactifs. Il est également retrouvé à des niveaux importants dans le cortex, l'amygdale, la formation hippocampique et l'hypothalamus. Le récepteur D2 est également exprimé par les cellules dopaminergiques de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale où il jouerait le rôle d'autorécepteur. L'action de la dopamine sur l'isoforme D2S semble notamment moduler l'activité du DAT et de la TH (Usiello *et al.*, 2000; Lindgren *et al.*, 2003).

Le récepteur D3 a une expression limitée aux zones limbiques telles que le noyau accumbens, les tubercules olfactifs et dans les îlots de Calleja, mais n'est pas retrouvé au niveau du striatum dorsal ou des zones corticales (Landwehrmeyer *et al.*, 1993b, a). L'expression du D3 varie cependant selon les espèces et il est retrouvé au niveau du striatum dorsal chez le primate (Morissette *et al.*, 1998).

Le récepteur D4 est fortement exprimé au niveau du cortex de l'amygdale et de l'hypothalamus mais plus faiblement au niveau du striatum et du noyau accumbens (Van Tol *et al.*, 1991). Il est également retrouvé au niveau de la rétine (Cohen *et al.*, 1992).

VI. Propriétés électrophysiologiques des cellules dopaminergiques

De nombreuses études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les cellules dopaminergiques possèdent des propriétés électrophysiologiques particulières qui se traduisent par deux modes de décharge : un mode **tonique** et un mode **phasique** (Grace and Bunney, 1984b, a).

A l'état basal, les cellules dopaminergiques déchargent spontanément et irrégulièrement à une fréquence comprise entre 3 et 8 Hz. Ce pattern est sous la dépendance de canaux ioniques particuliers dont des courants de type *pacemaker* (Grace and Bunney, 1984a; Grace and Onn, 1989). L'activité de ces courants est fortement dépendante de l'action des afférences et des interneurons GABAergiques (Grace and Bunney, 1979), ainsi que de l'action de la DA sur les autorécepteurs D2 (Pucak and Grace, 1996). L'activité tonique des cellules dopaminergiques sous-tend le niveau basal de DA dans les zones de projections dopaminergiques, soit environ 0.3 nM dans le PFC et 15 nM dans le striatum (Garris *et al.*, 1993; Keefe *et al.*, 1993; Floresco *et al.*, 2003). Récemment, il a néanmoins été montré que

des populations spécifiques de cellules dopaminergiques projetant vers le PFC ou l'amygdale pouvaient décharger à l'état basal à des fréquences supérieures à 10 Hz, en relation avec l'absence d'autorécepteurs D2 sur ces cellules (Lammel *et al.*, 2008; Margolis *et al.*, 2008).

Les cellules dopaminergiques déchargent également en mode phasique sous la forme de bouffées de potentiels d'action à une fréquence d'environ 20 Hz (Grace and Bunney, 1984b). Ce mode d'action des cellules dopaminergiques est régulé par les afférences glutamatergiques (Grace and Bunney, 1984b; Floresco *et al.*, 2003) en provenance du noyau pédunculopontin et du noyau tegmental latéral (Scarnati *et al.*, 1984; Lodge and Grace, 2006). Ce mode de décharge permettrait une libération de dopamine définie dans le temps et dans l'espace en lien avec des changements de l'environnement (Grace, 1991).

VII. Action de la dopamine sur le système nerveux central

De par sa diffusion anatomique large, la dopamine est impliquée dans un nombre important de processus neurobiologiques et cognitifs et est au centre de la modulation des boucles cortico-striatales. De plus, la dopamine n'est pas un neurotransmetteur exciteur ou inhibiteur mais agit plutôt comme un neuromodulateur. Ainsi, son action sur des récepteurs post-synaptiques permet de moduler l'excitabilité neuronale et la plasticité synaptique. Par ailleurs, ces effets ne sont pas identiques d'une région cérébrale à une autre. Ainsi, nous nous concentrerons ici principalement sur les effets neurobiologiques de la dopamine dans le PFC et le striatum, ainsi que l'implication du système dopaminergique dans les processus sous-tendant la prise de décision.

1. Excitabilité cellulaire et plasticité neuronale

a. Striatum

Une grande majorité des études s'est concentrée sur l'action de la dopamine au niveau du striatum dorsal et ventral. Les effets de la dopamine au sein du striatum sont complexes et dépendent du type de récepteur dopaminergique impliqué ainsi que du décours temporel de la stimulation dopaminergique. De manière intéressante, les récepteurs D1 et D2 sont majoritairement ségrégués au sein de deux populations différentes de neurones épineux moyens (*Medium Spiny Neurons*) au sein du striatum : les neurones de la voie directe striato-nigrale (D1) et les neurones de la voie indirecte striato-pallidale (D2) (Bloch and Le Moine,

1994; Gerfen, 2000). L'augmentation de la libération de la DA permettrait son action sur les récepteurs D1, dont l'affinité pour la DA est plus faible que celle des récepteurs D2. L'effet de la dopamine sur les cellules exprimant le récepteur D1 dépend de l'état d'excitabilité de la cellule. A l'état basal, les neurones moyens épineux sont hyperpolarisés avec un potentiel de membrane proche de -85 mV, on parle alors d'état « bas » (*down-state*). En réponse à une stimulation glutamatergique corticale, les neurones passent alors dans un état « haut » (*up-state*), avec un potentiel de membrane d'environ -55 mV proche du potentiel d'émission de potentiels d'action. L'action de la DA permettrait de favoriser l'émission de potentiels d'action par les cellules de la voie directe qui sont déjà activées par les afférences corticales (signal), tout en diminuant l'activité des cellules non engagées dans la tâche en cours (bruit). A l'inverse, un faible niveau de dopamine agirait sur les récepteurs D2 ce qui réduirait l'excitabilité des cellules de la voie indirecte, inhibant alors les réponses motrices (Surmeier *et al.*, 2007; Bromberg-Martin *et al.*, 2010).

Par ailleurs, la DA joue également un rôle important dans les processus de plasticité synaptique au niveau des synapses cortico-striatales (Calabresi *et al.*, 2007; Costa, 2007; Wickens, 2009). En effet, la DA intervient à la fois dans les processus de dépression et de potentialisation à long terme (LTD et LTP). Lors d'une forte stimulation glutamatergique en provenance du cortex et activant les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), l'action de la DA sur les récepteurs D1 est requise pour induire la facilitation de la transmission synaptique *via* la LTP (Calabresi *et al.*, 1997). A l'inverse, lorsque la stimulation corticale est faible, la DA agit sur les récepteurs D2 et participe à l'induction d'une LTD (Centonze *et al.*, 1999).

b. Cortex préfrontal

Chez le rongeur, l'innervation dopaminergique mésocorticale est essentiellement concentrée au niveau du mPFC avec l'existence d'un gradient dorso-ventral, les structures ventrales telles que l'ILC présentant une innervation plus dense que les structures dorsales comme l'ACC (Heidbreder and Groenewegen, 2003). De plus, cette innervation se retrouve également plus concentrée au niveau des couches profondes. La DA peut agir à la fois sur les cellules pyramidales glutamatergiques et sur les interneurons GABAergiques (Gaspar *et al.*, 1995; Le Moine and Gaspar, 1998) (Tzschentke, 2001). Au sein du PFC, le récepteur D1 est exprimé majoritairement et est retrouvé au sein des couches superficielles et profondes. A l'inverse, le récepteur D2 est essentiellement retrouvé au niveau des couches profondes. Les récepteurs D4 et D5 sont également retrouvés dans le PFC du rongeur mais à des niveaux très

inférieurs de ceux observés chez l'Homme (Sokoloff *et al.*, 1990; Sunahara *et al.*, 1991; Van Tol *et al.*, 1991).

La DA augmente principalement l'excitabilité des cellules pyramidales en agissant sur les récepteurs D1/D5 exprimés au niveau dendritique (Goldman-Rakic, 1996; Goldman-Rakic *et al.*, 2000; Seamans and Yang, 2004). De plus, la DA peut également agir en synergie avec l'action du glutamate sur les récepteurs NMDA (Tseng and O'Donnell, 2005). Ainsi, l'action de la DA sur les récepteurs D1 favoriserait un état de dépolarisation des cellules pyramidales (*up-state*), au cours duquel ces cellules émettraient des potentiels d'action. Par ailleurs, la DA agirait également sur les interneurons GABAergiques *via* les récepteurs D1 et D2, ce qui modulerait l'activité des cellules pyramidales adjacentes (Tseng and O'Donnell, 2004). Au final, l'action de la DA dans le PFC permettrait d'augmenter l'activité de certaines populations de cellules pyramidales impliquées dans les processus cognitifs en cours, tout en diminuant l'activité des autres cellules par l'intermédiaire des interneurons. L'augmentation du rapport signal/bruit permettrait alors une meilleure sélection des réponses comportementales (**Figure 18**).

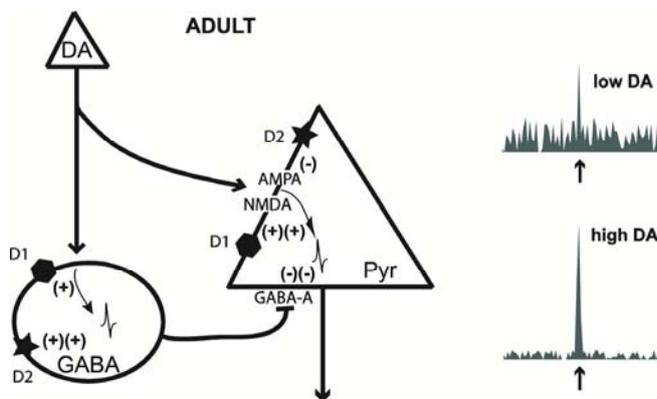


Figure 18 : Action de la DA sur les microcircuits préfrontaux. Le schéma de gauche représente les différents mécanismes d'action de la DA sur les cellules pyramidales (Pyr) ou les interneurons GABAergiques (GABA) du PFC. Le graphique de droite schématise l'activité d'une population de neurones pyramidaux en présence de faibles ou de fortes concentrations de DA. La DA peut augmenter l'activité de certaines cellules pyramidales (augmentation du signal) *via* son action synergique avec les récepteurs au glutamate (AMPA et NMDA). De plus, l'action de la DA sur les interneurons GABAergiques entraîne la diminution de l'activité des cellules adjacentes (diminution du bruit de fond) (adapté de O'Donnell, 2010).

2. Contrôle de l'action

Comme nous venons de le voir, le système dopaminergique exerce un rôle modulateur sur le fonctionnement cérébral. A l'heure actuelle, de nombreux travaux tant expérimentaux

que théoriques tentent de décrire le rôle des différents systèmes dans un certain nombre de processus cognitifs liés au contrôle de l'action.

a. Dopamine : processus émotionnels ou motivationnels ?

Pendant longtemps, la DA fut placée au centre de processus émotionnels impliquant les récompenses. En effet, les récompenses naturelles, telles que la nourriture ou le sexe, mais également de nombreuses drogues d'abus, telles que la cocaïne ou l'amphétamine, impliquent le système dopaminergique (Hernandez and Hoebel, 1988; Melis and Argiolas, 1995). De plus, les études d'autostimulation cérébrale ont permis de montrer l'existence de « centres du plaisir » au sein du système nerveux central (Olds *et al.*, 1956). Au cours de ces expériences, les animaux préfèrent s'autostimuler certaines zones cérébrales plutôt que de consommer des récompenses primaires, telles que la nourriture ou l'eau. De manière intéressante, ces « centres du plaisir » se retrouvent particulièrement au sein du système dopaminergique tel que la VTA ou encore le faisceau médian du télencéphale constitué par les fibres projetant vers le noyau accumbens. L'ensemble de ces données a conduit à **l'hypothèse anhédonique de la DA** (Wise, 1980). Cette hypothèse stipulait que la DA coderait **la valeur hédonique** (plaisir ou *liking*) produit par une récompense naturelle (nourriture, sexe...) ou artificielle (drogue, stimulation).

Cependant, cette hypothèse a été depuis fortement remise en question à la lumière des profils comportementaux des animaux présentant des altérations du système dopaminergique. En effet, ces animaux continuent d'exprimer des réponses hédoniques, telles que des réactions orofaciales en présence de récompense primaire (Berridge *et al.*, 1989) ou une préférence pour une solution sucrée par rapport à de l'eau (Palmiter, 2008), indiquant alors que l'absence de DA n'altère pas l'évaluation de la valeur des récompenses. Par ailleurs, les perturbations du système dopaminergique n'altèrent pas non plus le niveau de consommation de récompense alimentaire, ce qui indique que la DA n'est pas impliquée dans l'évaluation de l'appétence d'une récompense, c'est-à-dire le désir d'obtenir cette récompense sur la base de ses propriétés sensorielles (Ikemoto and Panksepp, 1996; Barbano and Cador, 2006, 2007). Cependant, l'altération du système dopaminergique diminue les performances instrumentales associées à l'obtention d'une récompense. Ces résultats ont conduit Berridge et Robinson à proposer **l'implication de la DA dans l'attribution d'une valeur motivationnelle/incitative à des stimuli ou à des actions liés à la récompense (*wanting* ou *incentive salience*)** (Berridge and Robinson, 1998). Ainsi, le signal dopaminergique permettrait de relier le

niveau de motivation pour obtenir une récompense avec la préparation et l'exécution des comportements permettant de l'obtenir.

Cette hypothèse a été renforcée par les travaux de Salamone *et al.* (1994) démontrant que la DA dans le noyau accumbens était nécessaire lorsque l'exécution d'une action représente un certain « coût ». Ainsi, l'injection d'antagoniste dopaminergique ne perturbe pas les performances des animaux lorsque le niveau de réponse nécessaire pour obtenir la récompense est faible. A l'inverse, les animaux sont moins motivés pour effectuer une action nécessitant un effort plus important tel qu'un nombre d'appuis sur un levier plus important ou le franchissement d'un obstacle dans un labyrinthe en T (Salamone *et al.*, 1994). L'ensemble de ces données a conduit Niv à proposer l'hypothèse du contrôle du niveau de réponse par les fluctuations du niveau basal de DA (Niv, 2007; Niv *et al.*, 2007). En particulier, le système dopaminergique mésolimbique permettrait d'adapter le niveau de performance d'une action en fonction du coût et du bénéfice de celle-ci.

b. Dopamine et erreur de prédiction

En parallèle avec les travaux précédents, Schultz et son équipe (1997) ont démontré chez le primate que les neurones dopaminergiques possédaient des propriétés électrophysiologiques particulières au cours d'un apprentissage. En effet, lors des premières phases de l'apprentissage d'une discrimination renforcée, les neurones dopaminergiques augmentent leur fréquence de décharge lors de la présentation de la récompense. Ce premier résultat pourrait indiquer, contrairement à ce que nous avons discuté précédemment, que la DA code la valeur hédonique de la récompense. Cependant, ces bouffées de potentiels d'action sont par la suite retrouvées au moment de la présentation des stimuli associés à la récompense et non plus lors de la distribution de la récompense elle-même. Ce résultat indique que : d'une part, une récompense en soi ne stimule pas le système dopaminergique si elle est prédite ; et d'autre part, les stimuli associés à l'obtention de la récompense peuvent acquérir la propriété de stimuler le système dopaminergique, en accord avec l'hypothèse de Berridge et Robinson.

Par ailleurs, l'augmentation d'activité des cellules dopaminergiques est également observée lorsqu'on présente à l'animal des récompenses non prédites par ses actions et par les stimuli de l'environnement. A l'inverse, l'omission d'une récompense prédite se traduit par un arrêt transitoire de la décharge des cellules dopaminergiques (**Figure 19**). Ces données ont conduit Schultz à poser l'hypothèse selon laquelle **les neurones dopaminergiques**

coderaient pour une erreur de prédiction de la récompense : le mode de décharge phasique en bouffées de potentiels d'action signalerait une erreur positive (« ce qui arrive est mieux que prévu ») tandis que l'arrêt de l'activité signalerait une erreur négative (« ce qui arrive est pire que prévu ») (Schultz *et al.*, 1997; Schultz, 1998). Ces données initialement obtenues chez le primate non-humain ont par la suite été retrouvées chez le rongeur (Phillips *et al.*, 2003; Day *et al.*, 2007) ainsi que chez l'Homme (McClure *et al.*, 2003; O'Doherty *et al.*, 2003; O'Doherty *et al.*, 2004).

Ainsi, le changement de l'activité des cellules dopaminergiques permettrait de sélectionner les programmes moteurs au sein du striatum permettant d'obtenir une récompense et d'inhiber les autres par des processus de plasticité cortico-striatales (Calabresi *et al.*, 2007; Costa, 2007; Wickens, 2009). L'augmentation de l'activité dopaminergique permettrait notamment de renforcer les actions précédant l'obtention de la récompense, c'est-à-dire d'augmenter la probabilité de répéter ces actions.

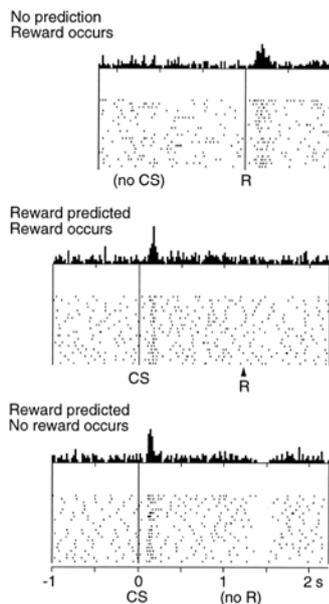


Figure 19 : Codage de l'erreur de prédiction de la récompense par les neurones dopaminergiques. *Haut* : la distribution de la récompense (jus de fruit, **R**) non prédictible à ce stade de l'apprentissage déclenche l'augmentation de la décharge des cellules dopaminergiques (erreur de prédiction positive). *Milieu* : après une phase d'apprentissage, les neurones dopaminergiques n'augmentent plus leur décharge lors de la présentation de la récompense mais lors de la présentation des stimuli (CS) qui prédisent l'occurrence de la récompense. *Bas* : si la récompense n'est pas distribuée alors qu'elle est prédite par le stimulus, les neurones dopaminergiques arrêtent transitoirement leur activité (erreur de prédiction négative) (adapté de Schultz *et al.*, 1997).

Le rôle du signal dopaminergique en tant qu'erreur de prédiction de la récompense reste cependant discuté. Tout d'abord, la prédiction de l'occurrence d'une récompense nécessite un traitement complexe des informations de l'environnement. Il apparaît que la latence de réponse des cellules dopaminergiques est trop rapide pour qu'il y ait un traitement de l'information au niveau cortical. Au contraire, ces données sont cohérentes avec le contrôle des bouffées dopaminergiques par des zones sous-corticales (Scarnati *et al.*, 1984; Lodge and Grace, 2006). Il a par exemple été observé que le colliculus supérieur, impliqué dans le traitement rapide des informations visuelles, présentait une augmentation de son activité

précédant celle des cellules dopaminergiques de la substance noire et pouvait en être la source d'activation (Coizet *et al.*, 2003). Par ailleurs, la réponse des neurones dopaminergiques apparaît très stéréotypée quelle que soit la valeur de la récompense associée au stimulus (Schultz, 1998) et s'atténue lorsque le stimulus est habituel (Tobler *et al.*, 2005). De plus, le système dopaminergique ne répond pas seulement à des stimuli appétitifs ou à des récompenses mais également à des stimuli aversifs, au stress ou aux glucocorticoïdes (Piazza and Le Moal, 1997; Ambroggi *et al.*, 2009).

L'ensemble de ces données a conduit Redgrave (1999) à proposer que la DA permettrait **le renforcement d'actions précédant la survenue d'un évènement saillant non prédit par le sujet** (Redgrave *et al.*, 1999; Redgrave and Gurney, 2006). Ainsi **les neurones dopaminergiques seraient activés par des éléments saillants, non prédits ou nouveaux de l'environnement**. Dans ce cadre, l'obtention de récompense non prédite constituerait également un élément saillant qui pourrait déclencher une décharge dopaminergique. Cette hypothèse peut également être mise en relation avec l'hypothèse énoncée par Berridge et Robinson car une valeur motivationnelle est attribuée à l'action/stimulus précédant la récompense afin de pouvoir guider le comportement à la suite de l'apprentissage (Flagel *et al.*, 2011). Cependant, cette hypothèse n'explique pas l'arrêt d'activité des cellules dopaminergiques lors de l'omission d'une récompense prédite (**Figure 19**, panel du bas).

De manière intéressante, il a été récemment proposé que ces différentes fonctions du système dopaminergique (codage de la valeur incitative, de la saillance) pouvaient être dépendantes de différentes populations de neurones dopaminergiques au sein du complexe VTA/SN (Bromberg-Martin *et al.*, 2010).

c. Fonctions exécutives

La libération de DA lors d'évènements saillants de l'environnement ou lors de l'obtention de récompense aurait également un rôle dans l'adaptation des actions dans le cadre des fonctions exécutives. Comme nous l'avons déjà évoqué, ces fonctions sont largement dépendantes du PFC et permettent au sujet de rappeler, maintenir et manipuler des informations (mémoire de travail) afin de comparer diverses options possibles et d'adapter ses actions (flexibilité comportementale) et ceci en accord avec les informations pertinentes de l'environnement (processus attentionnels). Nous avons vu précédemment que la DA modulait l'activité des microcircuits préfrontaux, notamment en augmentant le rapport entre les

activités pertinentes pour achever le but (signal) et les activités parasites (bruit). Ces effets électrophysiologiques peuvent sous-tendre plusieurs types de processus exécutifs.

L'un des rôles majeurs attribué au système dopaminergique mésocortical est son implication dans **les processus de mémoire de travail**, et ce à partir de l'ensemble de travaux conduit par Patricia Goldman-Rakic dans des tâches de réponse différée (*delayed responding task*) chez le primate. Au cours de cette tâche, on présente brièvement à un primate un stimulus dans un coin défini d'un écran. Après un certain délai, l'animal doit alors effectuer une saccade oculomotrice afin de fixer son regard sur l'endroit où a été présenté le stimulus pour obtenir une récompense alimentaire. Il doit donc maintenir en mémoire la localisation du stimulus pendant le délai afin de répondre correctement lors du test. Sawaguchi et Goldman-Rakic (1988) ont montré que l'action de la DA sur les récepteurs D1 dans le PFC permettait de stabiliser l'activité des neurones du PFC pendant le délai (Sawaguchi *et al.*, 1988; Williams and Goldman-Rakic, 1995). Ainsi, le blocage de ces récepteurs perturbe les performances de mémoire de travail (Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991). Chez l'Homme, il a également été montré que les performances de mémoire de travail pouvaient être corrélées avec le génotype de certains gènes liés au système dopaminergique tels que le DAT ou la COMT (Diamond, 2007).

La mémoire de travail ne se limite pas au maintien actif d'informations pendant un court délai mais permet également le rappel et la manipulation d'informations acquises précédemment, et ce afin de répondre correctement à un problème (Baddeley, 1988). La DA mésocorticale semble également impliquée dans ces processus comme l'ont montré plusieurs travaux conduits par Floresco dans une tâche d'alternance spatiale différée (*delayed spatial win-shift task*) en labyrinthe radiaire (Seamans *et al.*, 1998). La phase de délai durant en moyenne trente minutes, cette tâche ne met pas en jeu le maintien en ligne des informations au sein du PFC mais plutôt une forme de stockage dépendant de l'hippocampe. Au cours de cette tâche, on observe une augmentation transitoire de la libération de DA dans le PFC au moment de la phase d'apprentissage et de test (Phillips *et al.*, 2004). De plus, le blocage des récepteurs D1 préfrontaux au moment du test entraîne une augmentation du nombre d'erreurs. Ainsi, **la DA mésocorticale apparaît ici nécessaire pour le rappel et l'utilisation correcte d'informations précédemment acquises** et ceci en modulant les afférences thalamiques et hippocampiques du PFC (Floresco *et al.*, 1999).

Les processus de **flexibilité comportementale** nécessitent à la fois le désengagement d'une stratégie comportementale précédente, la détermination de nouvelles règles et l'engagement d'une nouvelle stratégie. Chez le rongeur, il a été montré que le mPFC et son

innervation dopaminergique étaient nécessaires pour le contrôle du comportement locomoteur lors de l'exploration d'un environnement nouveau, ainsi que pour le contrôle du comportement de *freezing* lors de l'extinction des réponses conditionnées de peur (Pezze and Feldon, 2004). Par ailleurs, le changement, mais non l'acquisition, de stratégies spatiales ou indicées dans un labyrinthe en T apparaît également dépendant de l'action de la DA sur les récepteurs D1 et D2 du PFC (Floresco and Magyar, 2006; Floresco *et al.*, 2006). Ceci a également été montré chez l'Homme, où il a pu être observé que des patients schizophrènes ou souffrant de TDAH (trouble du déficit de l'attention/hyperactivité), dont le système dopaminergique est altéré, n'arrivent pas à déterminer les règles dans une d'une tâche de *Wisconsin Card Sorting Task* (Pantelis *et al.*, 1999).

La DA mésocorticale pourrait également intervenir dans les processus attentionnels de **sélection de stimuli pertinents et de résistance aux distracteurs** (Robbins and Roberts, 2007), mis en jeu dans des tâches faisant appel à la flexibilité comportementale. Ainsi, l'injection d'un agoniste dopaminergique D1 dans le PFC permet d'améliorer les performances attentionnelles à des stimuli lumineux permettant d'obtenir une récompense alimentaire (Granon *et al.*, 2000; Chudasama and Robbins, 2004). De la même manière, des lésions de l'innervation dopaminergique par la 6-OHDA augmentent le niveau de distraction du sujet et perturbent la formation « d'ensemble attentionnels » (*attentional set*), c'est-à-dire d'ensemble de règles permettant de guider l'action (Crofts *et al.*, 2001).

Afin d'unifier l'ensemble des données comportementales et électrophysiologiques, Cohen et Durstewitz ont proposé un modèle dans lequel la voie dopaminergique mésocorticale permettrait de **contrôler les informations reçues par le PFC (*gating*)** (Cohen and Servan-Schreiber, 1993; Durstewitz *et al.*, 2000; Montague *et al.*, 2004). Le recrutement des circuits préfrontaux dépendrait alors du mode de décharge des neurones dopaminergiques (tonique ou phasique). Ainsi, la décharge tonique de la voie mésocorticale permettrait d'activer préférentiellement les récepteurs D2. Cette activation est connue pour diminuer l'inhibition des neurones pyramidaux, ce qui permet d'activer plusieurs microcircuits, comme lors d'un changement de règles. A l'inverse, la décharge phasique des neurones dopaminergiques permettrait l'activation des récepteurs D1 et le recrutement préférentiel de certains microcircuits permettant d'adapter correctement la réponse comportementale (Seamans and Yang, 2004). Ainsi ce modèle permet à la fois de rendre compte de l'influence de la DA mésocorticale dans les processus de changement de stratégie comportementale mais également dans le maintien et la manipulation d'informations en mémoire de travail.

Partie III : Adolescence et maturation du contrôle de l'action

A. L'adolescence

I. Définition

L'adolescence correspond à la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. C'est une période de changements importants et rapides au plan physique, physiologique, neurobiologique et comportemental. Cette période aurait pour but de permettre à l'individu d'acquérir un certain nombre de caractéristiques comportementales et physiologiques lui permettant de développer son indépendance et son autonomie.

La notion d'adolescence fut longtemps associée à celle de puberté. Bien que chez l'Homme les deux notions puissent coïncider au plan temporel, elles se réfèrent plutôt à des phénomènes distincts (Spear, 2000). La puberté se situe entre 9 et 18 ans (le début et la fin varient selon le sexe) et correspond à des processus neuroendocriniens bien particuliers tels que l'augmentation de la production des hormones sexuelles conduisant au développement des caractères sexuels. Au terme de cette phase, l'individu est considéré comme sexuellement mature, c'est-à-dire capable de se reproduire. A l'inverse, l'adolescence fait référence à un ensemble de phénomènes de maturation à la fois physiologique, cognitive et comportementale, distribués de manière diffuse et s'étendant sur une période allant de 10-11 ans (périadolescence) à 20-21 ans. Ainsi, la puberté ne constituerait qu'un des éléments composant le stade de l'adolescence et pourrait, selon certains auteurs, en signaler le début (Blakemore *et al.*, 2010). Au niveau comportemental, l'adolescence est particulièrement caractérisée par des changements des comportements sociaux, une augmentation des comportements à risque et de recherche de la nouveauté (Spear, 2000).

II. L'adolescence : une période non spécifique à l'Homme

Pendant longtemps, l'adolescence fut décrite comme une période du développement propre à l'Homme, voire même propre à la société occidentale (Bogin, 1994). Pour cette raison, les études de l'adolescence chez les modèles animaux restent encore peu nombreuses.

Ainsi, la majorité des études chez le rongeur se concentre essentiellement sur des animaux non sevrés (avant P21) et leur comparaison à des animaux adultes. Les études sur le primate non adulte sont, quant à elles, encore plus marginales (Pereira and Fairbanks, 1993). Néanmoins, il est à présent admis que les autres mammifères présentent également un stade de la vie qui peut s'apparenter à l'adolescence humaine. Il y est notamment retrouvé une poussée de croissance importante ainsi que de nombreux changements comportementaux et neurobiologiques caractéristiques que nous allons détailler par la suite (voir **Partie III-B** et **III-C**).

Chez le rongeur, on considère que le cœur de l'adolescence se situe entre 28 et 45 jours après la naissance (P28-P45). Néanmoins, les limites temporelles de l'adolescence restent peu précises et varient en fonction des auteurs. Par exemple, Spear situe l'adolescence entre P28-P42 (Spear, 2000), tandis que Andersen, quant à elle, la place entre P30 et P50 (Andersen, 2003). De plus, certains phénomènes de maturation liés à l'adolescence et à la puberté peuvent également être observés au-delà de P50. Dans notre étude, **nous avons choisi de parler d'adolescence pour la période large comprise entre P28 et P50**, et comprenant une phase précoce (vers P30) et une phase tardive (vers P45) (**Figure 20**).

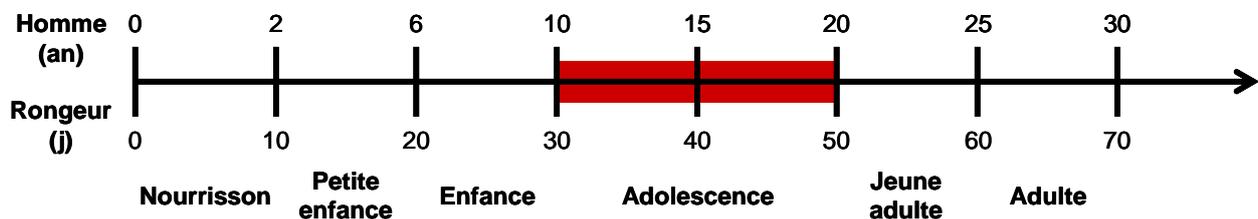


Figure 20 : Comparaison des stades de développement de l'Homme et du rongeur. (adapté de Andersen, 2003).

La définition de l'adolescence chez le primate non-humain est moins claire et essentiellement basée sur des critères se référant à la puberté, tels que le développement des caractères sexuels (Pereira and Fairbanks, 1993). De plus, le terme de primate *jeune* (*juvenile*) est plus communément employé que celui de primate *adolescent*, et fait référence à un stade situé entre le sevrage et la maturité sexuelle. La définition de l'adolescence reste néanmoins sujette à controverse, et sa durée semble dépendre des espèces et des facteurs environnementaux, tels que le mode de vie sauvage ou en captivité.

B. Aspects comportementaux et cognitifs de l'adolescence

L'adolescence est avant tout caractérisée par des changements comportementaux drastiques, reflétant des changements cognitifs importants. Ces changements peuvent se diviser en deux catégories majeures : les comportements sociaux d'une part et les comportements liés aux processus cognitifs du contrôle de l'action d'autre part (impulsivité, prise de risque, recherche de la nouveauté, fonctions exécutives).

I. Comportements sociaux

L'un des changements comportementaux les plus visibles chez l'adolescent est sans doute celui concernant les comportements sociaux. Au cours de cette période, les individus modifient leurs interactions sociales et vont notamment passer de plus en plus de temps avec d'autres adolescents (*peers*) (Csikszentmihalyi *et al.*, 1977). A l'inverse, le temps passé avec leurs parents diminue progressivement, tandis que le nombre de conflits avec ces derniers augmente (Steinberg and Morris, 2001). Ces changements ont dans un premier temps un caractère adaptatif et permettraient à l'individu de développer son indépendance en dehors du cadre parental, mais également ses aptitudes sociales.

Néanmoins, l'augmentation des interactions sociales avec les autres adolescents peut également présenter des effets négatifs. En effet, plusieurs processus impliqués dans les comportements sociaux ne sont pas encore matures chez l'adolescent. Les adolescents présentent notamment des difficultés de reconnaissance faciale et de reconnaissance émotionnelle. Ainsi, l'activation de l'amygdale en réponse à des visages exprimant la peur est plus faible chez les adolescents que chez les adultes. A l'inverse, l'activation du noyau accumbens est plus forte en réponse à des visages exprimant la joie chez les adolescents (Batty and Taylor, 2006). Par ailleurs, le comportement des adolescents apparaît très sensible aux influences sociales (Steinberg and Morris, 2001; Pfeifer *et al.*, 2011). Des études montrent par exemple que l'activation du NAc liée à des performances de reconnaissance émotionnelle est corrélée positivement avec les performances des individus à un test de résistance aux influences sociales (Pfeifer *et al.*, 2011).

Chez les primates adolescents, on constate également une augmentation des comportements d'affiliation (ex : toilette, rapprochements) avec les autres primates du même groupe d'âge (Pereira and Fairbanks, 1993). Ce type de comportement permet de limiter les

interactions avec les adultes qui deviennent plus violentes. De plus, la formation de groupes de même âge peut également permettre la survie des primates s'ils doivent quitter le groupe natal.

Enfin, chez les rongeurs, on observe une augmentation importante des comportements de jeux (Primus and Kellogg, 1989). Par ailleurs, les rats adolescents ne font pas qu'augmenter ce type de comportements mais changent également la nature de ces comportements. Ils passent ainsi de stratégies comportementales majoritairement défensives vers des stratégies plus offensives (*play fighting*) (Pellis and Pellis, 1997).

II. Contrôle de l'action

1. Impulsivité et contrôle inhibiteur

Chez l'Homme, les processus de contrôle inhibiteur permettent d'inhiber les réponses spontanées à des stimuli interférents ou lors de délais entre l'action et ses conséquences, favorisant ainsi l'exécution des actions appropriées à la situation. Des études ont montré un développement linéaire de l'inhibition des réponses spontanées dans plusieurs tâches comportementales (*Go-No-go*, *stop-signal reaction time*, suppression des saccades oculaires réflexes et anti-saccades oculaires) (Paus, 2005; Geier and Luna, 2009). Au cours de la majorité de ces tâches comportementales, la maturation du contrôle inhibiteur se situe au tout début de l'adolescence, l'évolution significative des performances se situant entre 8 et 10 ans.

Chez l'animal, peu d'études se sont intéressées à ce type de comportement. Néanmoins, les rats adolescents présentent une intolérance au délai entre une action et l'obtention de la récompense associée (Adriani and Laviola, 2003).

Au plan neurobiologique, la maturation de l'inhibition des réponses spontanées est corrélée positivement avec le développement du PFC au cours de l'adolescence (Casey *et al.*, 2005). De manière intéressante, les adolescents peuvent également présenter des niveaux de performance identiques à ceux des adultes dans certaines tâches mais les études d'imagerie révèlent un recrutement des structures cérébrales différent de celui des adultes, avec notamment un recrutement plus large des zones non matures telles que le PFC (Luna *et al.*, 2001).

2. Prise de risque et recherche de la nouveauté

L'une des grandes caractéristiques du comportement des adolescents est une prise de risque (*risk taking*) importante associée à une augmentation de la recherche de la nouveauté (Spear, 2000). Le comportement de prise de risque se réfère à une mauvaise appréciation des coûts et des bénéfices d'une action. Ce déficit d'appréciation pourrait notamment être guidé par une recherche de stimuli ou de sensations nouvelles accrue (*novelty seeking*). Ces comportements peuvent avoir un aspect adaptatif en permettant à l'individu d'explorer son environnement et ses possibilités et ainsi de former ses préférences futures. Cependant, ces comportements présentent également des aspects négatifs. En effet, les études épidémiologiques révèlent que les adolescents ont plus de conduites à risque que les adultes (conduite en état d'ivresse, pratiques sexuelles sans protection, prise de drogues ou d'alcool, violences) (Arnett, 1992) et les morts violentes (homicides, suicides, accidents mortels) peuvent représenter jusqu'à 85 % des causes de décès dans cette tranche d'âge

Chez les rongeurs, les souris adolescentes présentent des niveaux d'exploration dans un environnement nouveau plus importants que ceux des adultes (Darmani *et al.*, 1996). Ces souris présentent également une préférence plus élevée pour l'exploration d'un compartiment nouveau dans une cage à deux compartiments (Adriani *et al.*, 1998), indiquant une recherche de la nouveauté plus importante. De la même manière, des rats adolescents vont passer plus de temps dans les bras ouverts (sans paroi) d'un labyrinthe en croix surélevé que des rats adultes, ce qui indique un niveau d'anxiété plus faible mais également une prise de risque plus élevée.

Chez les primates, l'exploration d'environnements nouveaux constitue une étape nécessaire pour la survie de l'animal. En effet, bien souvent le jeune singe peut être chassé du groupe natal par les adultes, notamment dans le cas des mâles, pour des raisons de compétition et de hiérarchie (Pereira and Fairbanks, 1993). Ce comportement est extrêmement dangereux pour la survie de l'animal à cause des risques de prédation et de malnutrition.

Les processus cognitifs et les facteurs favorisant la prise de risque restent encore mal définis. Les études d'imagerie fonctionnelle révèlent une implication des structures associées au contrôle des processus motivationnels (NAc, amygdale, OFC, PFC) mais de manière différente que pour l'adulte (Bjork *et al.*, 2004; Ernst *et al.*, 2005; Galvan *et al.*, 2006). Il est notamment observé une activation plus importante du NAc et de l'amygdale, ce qui suggère une forte sensibilité à la valeur des stimuli de l'environnement chez les adolescents dont ils se serviraient pour guider leurs actions (Casey *et al.*, 2008; Somerville and Casey, 2010;

Somerville *et al.*, 2010). De manière intéressante, l'évolution de ces comportements présente une courbe en U inversé par rapport à l'âge, notamment en réponse à des stimuli connotés positivement (Cauffman *et al.*, 2010). Ainsi, l'augmentation de la prise de risque au moment de l'adolescence pourrait être sous-tendue par des comportements d'approches exacerbés vis-à-vis d'éléments associés à des récompenses. Ces processus sont à mettre en parallèle avec les déficits d'appréciation émotionnelle et au développement linéaire du contrôle inhibiteur.

Comme nous l'avons discuté précédemment, le contexte et les interactions sociales peuvent biaiser les capacités de jugement de l'individu et ainsi orienter son choix sous la pression du groupe. C'est par exemple le cas dans le cadre de la consommation de drogue, d'alcool ou de tabac que les adolescents commencent majoritairement à expérimenter entre eux afin d'assouvir leur curiosité (Zuckerman and Bresnahan, 1991).

3. Autres fonctions exécutives

Hormis les nombreuses études sur la maturation du contrôle inhibiteur et sur l'augmentation de la prise de risque, les autres processus impliqués dans le contrôle de l'action n'ont été que peu ou pas étudiés dans le cadre de l'adolescence. Quelques études chez l'Homme suggèrent que les processus de mémoire de travail seraient encore immatures au moment de l'adolescence (Swanson, 1999), probablement en relation avec le développement des capacités d'inhibition des interférences.

Une étude s'est également intéressée aux processus de flexibilité en utilisant le *Wisconsin card sorting task* (Weinberger *et al.*, 2005). Lors du changement de règle, les adolescents font plus d'erreurs de persévération que les adultes, ce qui suggère un déficit de flexibilité comportementale.

L'ensemble de ces études reste encore à approfondir afin de déterminer les processus cognitifs précis sous-tendant ces comportements et de préciser la nature des substrats neurobiologiques sous-jacents de manière plus directe. A ce jour, peu de travaux se sont concentrés sur l'étude de ces processus chez l'animal, bien que de telles études soient nécessaires pour reconstituer précisément les relations entre développement cognitif et développement neurobiologique.

C. Aspects neurobiologiques de l'adolescence

Les importants changements comportementaux et cognitifs que nous venons d'évoquer pourraient être sous-tendus par des phénomènes de maturation cérébrale spécifique à l'adolescence. Au cours de cette partie, nous allons dans un premier temps nous intéresser aux changements neurobiologiques observés dans l'ensemble du cerveau. Dans un second temps, nous nous concentrerons sur les données disponibles sur la maturation des zones frontales et du système dopaminergique, en raison de leurs implications dans les processus du contrôle de l'action.

I. Matière blanche

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'Homme a notamment mis en évidence une augmentation linéaire de la matière blanche au cours du développement jusqu'à atteindre un plateau vers l'âge de 30 ans (Giedd *et al.*, 1999; Paus *et al.*, 1999; Sowell *et al.*, 1999; Lenroot and Giedd, 2006). Des changements d'orientation de la matière blanche ont également été observés grâce à l'imagerie par tenseur de diffusion, indiquant ainsi une restructuration de l'organisation des axones en faisceaux de fibres. Ces changements pourraient sous-tendre le développement de la connectivité cérébrale permettant une meilleure transmission des informations entre les zones cérébrales (Snook *et al.*, 2005). L'origine de ces changements de matière blanche est encore mal connue mais pourrait résulter d'une augmentation de la myélinisation ou du diamètre axonal (Paus *et al.*, 2008). De manière intéressante, une augmentation du volume de matière blanche pendant l'adolescence a également été observée chez le Rat (Juraska and Markham, 2004; Markham *et al.*, 2007).

II. Matière grise

En parallèle à l'augmentation linéaire de la substance blanche, des changements ont également été rapportés pour la substance grise. Pendant l'enfance, le volume de matière grise augmente progressivement pour atteindre un pic coïncidant avec le début de la puberté. Par la suite, ce volume diminue progressivement entre 12 et 20 ans (**Figure 21**) (Giedd *et al.*, 1999; Lenroot and Giedd, 2006). De manière intéressante, cette évolution n'apparaît pas identique au sein de toutes les zones cérébrales. En effet, la diminution du volume de matière grise est

particulièrement observée au niveau des zones pariétales et frontales, mais pas dans les zones occipitales et temporales (Giedd *et al.*, 1999).

La diminution du volume de matière grise au moment de l'adolescence est classiquement interprétée comme étant le reflet d'un élagage synaptique (*pruning*), c'est-à-dire l'élimination des synapses qui ont été produites en surnombre pendant l'enfance. Ce processus a été tout d'abord observé dans des études *post-mortem* chez l'Homme (Huttenlocher, 1984), puis également chez le primate (Bourgeois and Rakic, 1993; Bourgeois *et al.*, 1994). Il a également été proposé que la diminution du volume de matière grise soit en fait une diminution relative due à l'augmentation du volume de matière blanche alors que volume cérébral total varie peu à partir de l'âge de 5 ans (Giedd *et al.*, 1999). Enfin, il a également été observé chez le Rat, et notamment chez les femelles, une légère perte du nombre de neurones dans les zones frontales au cours de l'adolescence (Juraska and Markham, 2004; Markham *et al.*, 2007).

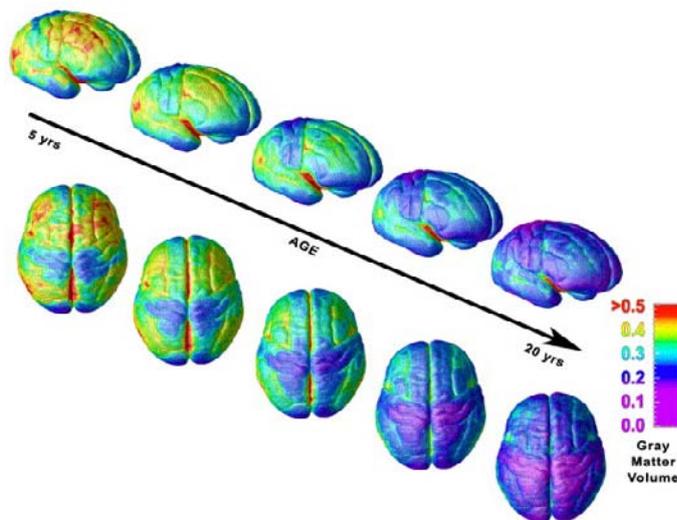


Figure 21 : Maturation du volume de matière grise au niveau de la surface corticale entre 5 et 20 ans. Les couleurs chaudes (rouge, jaune) signalent un important volume de matière grise tandis les couleurs froides (bleu, violet) signalent un volume faible (adapté de Lenroot and Giedd, 2006).

III. Développement du PFC

Les changements neurobiologiques que nous venons d'évoquer sont particulièrement observés dans les zones frontales, qui apparaissent comme l'une des dernières zones cérébrales à maturer pendant l'adolescence. Il est rapporté une diminution du volume de matière grise dans le PFC de l'Homme (Giedd *et al.*, 1999; Sowell *et al.*, 1999) mais aussi chez le rongeur (van Eden *et al.*, 1990). De plus, l'élimination synaptique au niveau du PFC lors de l'adolescence semble plus particulièrement concerner les synapses glutamatergiques (Huttenlocher, 1984; Bourgeois *et al.*, 1994). Cette perte synaptique se traduit notamment par

une diminution du nombre d'épines dendritiques au niveau des cellules pyramidales du PFC. Chez le Rat, des études d'autoradiographie ont montré un pic d'expression des récepteurs glutamatergiques de type NMDA à P28, suivi d'une diminution de 30 % de cette expression entre P28 et P60 (Insel *et al.*, 1990). Récemment, une étude a mis en évidence des changements au niveau de la composition moléculaire des synapses dans le PFC au cours de l'adolescence, avec notamment une diminution des protéines impliquées dans la libération synaptique (Counotte *et al.*, 2010). Par ailleurs, la connectivité du PFC est également en plein développement avec notamment une augmentation des connexions du PFC avec l'amygdale (Cressman *et al.*, 2010) et avec le NAc (Brenhouse *et al.*, 2008). De plus, l'expression des récepteurs D1 par les fibres projetant du PFC vers le NAc augmente spécifiquement au moment de l'adolescence (44 % des fibres préfronto-accumbales expriment le récepteur à P40 contre 2 % à P27 et 6 % à P100).

IV. Développement du système dopaminergique pendant l'adolescence

Plusieurs études démontrent que le système dopaminergique n'est pas mature au moment de la naissance, mais qu'au contraire il continuerait à se développer jusqu'à tardivement au cours de la vie post-natale et notamment au cours de l'adolescence. Par ailleurs, les différences de cinétique de développement entre les voies dopaminergiques nigrostriée et mésocorticale précédemment rapportées lors de la vie embryonnaire (voir **Partie II-B-IV**) se retrouvent également au moment de l'adolescence. Ainsi, chez le primate et le rongeur, il semblerait que la densité des fibres dopaminergiques continue à augmenter jusqu'à l'âge adulte au niveau des zones frontales (Kalsbeek *et al.*, 1988; Rosenberg and Lewis, 1994; Benes *et al.*, 2000) mais pas au niveau des zones striatales (Voorn *et al.*, 1988).

Au-delà du développement des voies dopaminergiques, le niveau basal de dopamine semble plus bas chez les adolescents par rapport aux adultes. Cependant, la capacité de synthèse de la dopamine en réponse à une stimulation semble plus importante au moment de l'adolescence, ce qui pourrait représenter un mécanisme de compensation à une innervation immature (Teicher *et al.*, 1993). De manière intéressante, lors du passage à l'âge adulte, les neurones dopaminergiques présentent une diminution de leur régulation par des agonistes des récepteurs D2, ce qui pourrait sous-tendre l'augmentation du niveau basal de synthèse de dopamine (Hedner and Lundborg, 1985). A l'inverse, les adolescents semblent présenter un niveau de métabolites dopaminergiques plus importants que les adultes, ce qui suggère une

dégradation importante de la dopamine produite. Ces résultats restent néanmoins controversés et d'autres études ont rapporté des niveaux de *turnover* dopaminergique plus bas chez les adolescents (Leslie *et al.*, 1991).

Nous avons vu précédemment que l'adolescence se caractérisait par des processus importants d'élimination synaptique ou *pruning*. Plusieurs études suggèrent que ces processus ne concernent pas le système dopaminergique dans un premier temps, qui au contraire présenterait une surproduction des récepteurs dopaminergiques au moment de l'adolescence puis plus tardivement une élimination des récepteurs surnuméraires. Ainsi, il est rapporté chez l'Homme et le primate un pic d'expression des récepteurs à la DA au niveau cortical lors de la puberté (Seeman *et al.*, 1987; Lidow *et al.*, 1991). Ces études restent cependant parcellaires et demandent à être développées en augmentant notamment le nombre de sujets.

Les études chez le rongeur, bien que plus nombreuses, laissent apparaître des résultats contradictoires en fonction des auteurs. L'ensemble des résultats est résumé dans le **Tableau 1**. Ainsi, le groupe d'Andersen rapporte un pic d'expression des récepteurs D1 et D2 vers la fin de l'adolescence (P40) au niveau du striatum dorsal et du PFC mais pas au niveau du NAc (Teicher *et al.*, 1995; Andersen *et al.*, 2000). Ce pic d'expression est suivi d'une diminution jusqu'à l'âge adulte. Par ailleurs, la diminution de l'expression des récepteurs D2 dans le PFC apparaît retardée par rapport aux autres structures et n'est observée qu'après P60.

Bien qu'observant également un pic d'expression des récepteurs dopaminergiques au moment de l'adolescence, le groupe de Tarazi rapporte des résultats différents en fonctions des zones cérébrales. Ainsi, ils observent un pic d'expression des récepteurs plus précoce (P28) à la fois dans le striatum dorsal et le NAc. De plus, ils observent également une augmentation linéaire du niveau d'expression des récepteurs dans le PFC jusqu'à P40 mais sans diminution de celle-ci par la suite (Tarazi and Baldessarini, 2000).

Enfin, le groupe de Leslie observe, quant à lui, une stabilisation très précoce de l'expression des récepteurs dans le striatum et le NAc (P14), associée à un pic d'expression du D1 dans le PFC vers P21. Ces études ne comportent cependant pas d'animaux d'âge supérieur à P40, ce qui peut expliquer l'absence d'observation de diminution du niveau d'expression des récepteurs (Leslie *et al.*, 1991).

Par ailleurs, les changements d'expression lors de l'adolescence des autres récepteurs dopaminergiques (D3, D4 et D5) restent méconnus.

Ainsi, le décours de la maturation du système dopaminergique et de ses différentes voies apparaît encore mal défini et nécessite de nouvelles investigations. Il est également

intéressant de noter que toutes les études que nous venons de citer utilisent des techniques d'autoradiographie quantitative et restent par conséquent largement dépendantes de l'utilisation de ligands spécifiques du type de récepteur. Ainsi, il n'est pas exclu que l'affinité de ces derniers pour les ligands utilisés puisse changer au cours du développement (Cumming, 2011).

Article	Récepteurs	Structure	Niveaux d'expression / adultes (> P70)			Pic d'expression
			P20	P40	P70	
Teicher et al., 1995 Andersen et al., 2000	D1	NAc	-	=	=	∅
	D1	PFC	+	+++	=	P40
	D1	STR	=	++	=	P40
	D2	NAc	-	=	=	∅
	D2	PFC	+	+++	=	P40
	D2	STR	-	+++	=	P40
Tarazi et al., 2000	D1	NAc	-	=	=	P28
	D1	PFC	--	-	=	∅
	D1	STR	-	=	=	P28
	D2	NAc	=	=	=	∅
	D2	PFC	-	=	=	∅
	D2	STR	=	=	=	P28
Leslie et al., 1991	D1	NAc	?	?	?	stable à P14
	D1	PFC	++	?	?	P21 > P40
	D1	STR	?	?	?	stable à P14

Tableau 1 : Changements d'expression des récepteurs dopaminergiques au moment de l'adolescence. Le niveau d'expression des différents récepteurs est symbolisé par rapport au niveau observé chez les animaux adultes (P70) : - expression plus faible ; + expression plus importante ; = expression identique aux adultes ; ? structure ou groupe d'âge non exploré au cours de l'étude ; ∅ pas de pic d'expression rapporté.

Au plan fonctionnel, peu d'études se sont intéressées aux changements des effets cellulaires et électrophysiologiques de la DA au cours du développement. Néanmoins, les travaux de Tseng et O'Donnell ont pu mettre en évidence des changements dans la modulation dopaminergique des circuits préfrontaux entre les rats adolescents (P28-P35) et adultes (O'Donnell, 2010). Ainsi, la modulation de l'excitabilité des cellules pyramidales préfrontales par la dopamine apparaît plus faible chez les adolescents que chez les adultes (Tseng and O'Donnell, 2004). De plus, l'état de dépolarisation de ces cellules (*up-state*, voir **Partie II-B-VII**) induit par l'action synergique de la DA sur les récepteurs D1 et du glutamate sur les récepteurs NMDA n'est pas observé lors de l'adolescence (Tseng and O'Donnell, 2005). A l'inverse, la diminution de l'excitabilité de ces cellules par l'action directe de la DA sur leurs récepteurs D2 est déjà observée au moment de l'adolescence (Tseng and O'Donnell,

2007a). Par ailleurs, l'augmentation de l'excitabilité des interneurones par l'action de la DA sur les récepteurs D2 n'est pas observée chez les adolescents, ce qui pourrait se traduire par une modulation moins importante de l'activité des cellules pyramidales par les interneurones (Tseng and O'Donnell, 2007b).

L'ensemble de ces résultats électrophysiologiques indique que, chez les adolescents, la modulation dopaminergique de l'activité des microcircuits préfrontaux est moins efficace qu'à l'âge adulte, ce qui pourrait avoir d'importantes conséquences comportementales, en particulier en ce qui concerne les processus de sélection des informations pertinentes (**Figure 22**).

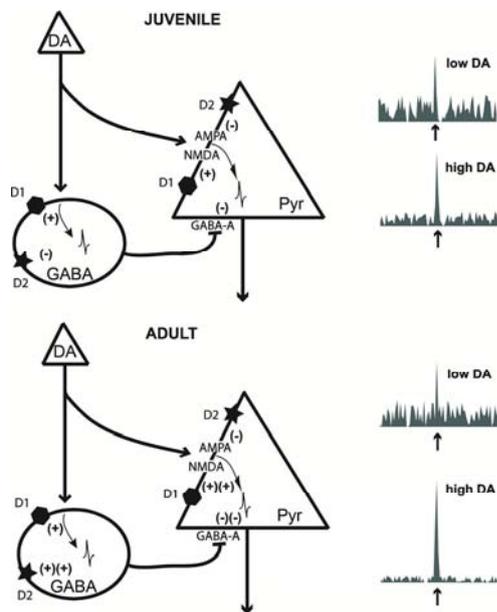


Figure 22 : Maturation de l'action de la DA sur les microcircuits préfrontaux au cours de l'adolescence. Lors de l'adolescence (JUVENILE, schéma du haut), la modulation dopaminergique des cellules pyramidales (Pyr) et des interneurones GABAergiques est moins efficace qu'à l'âge adulte (ADULT, schéma du bas). Ceci se traduit au niveau de l'activité globale des cellules dopaminergiques par une augmentation moins importante de l'activité des cellules pyramidales, ainsi qu'un bruit de fond plus important chez les adolescents (rapport signal/bruit adulte > adolescent ; graphiques de droite) (adapté de O'Donnell, 2010).

A l'inverse des mécanismes prénataux à la base du développement du système dopaminergique chez l'embryon, les processus de maturation de ce système lors de l'adolescence restent majoritairement inconnus. Ces dernières années néanmoins, quelques études conduites par le groupe de Flores se sont intéressées à l'implication de facteurs trophiques identiques à ceux identifiés chez l'embryon dans la maturation des différentes voies dopaminergiques chez l'adolescent (Flores, 2011). Ils ont ainsi montré que la mise en place de la voie dopaminergique mésocorticale par rapport à la voie mésolimbique serait due à un gradient d'expression du facteur trophique Netrin-1 entre le PFC et les zones striatales. De plus, les fibres dopaminergiques du NAc expriment fortement le récepteur DCC (*deleted in colorectal cancer receptor*), dont l'interaction avec la Netrin-1 est chemoréulsive (Manitt *et al.*, 2011). L'organisation de la mise en place des voies dopaminergiques au cours de la vie

postnatale serait donc aussi dépendante de l'interaction des cellules dopaminergiques avec leur environnement, tout comme lors de la vie embryonnaire, ce qui pourrait également vulnérabiliser cette population à des atteintes extérieures.

D. L'adolescence : une période de vulnérabilité

De par l'ensemble des changements cognitifs et neurobiologiques que nous venons de présenter, l'adolescence représente une période de vulnérabilité importante pour l'individu. Ainsi, des études épidémiologiques américaines indiquent que le taux de décès annuel augmente de plus de 500% entre l'âge de 12 et 19 ans (Minino, 2010). Au plan neurologique, l'adolescence se caractérise également par la présence d'un pic d'apparition d'un certain nombre de troubles psychiatriques (schizophrénie, addictions, troubles de l'humeur,...) vers l'âge de 14 ans (Kessler *et al.*, 2005). De manière intéressante, la plupart de ces pathologies mettent en jeu des dysfonctionnements des processus de prise de décision (voir **Partie I-A-IV**). Les théories actuelles suggèrent que l'émergence de ces pathologies pourrait être notamment due à l'interaction entre un cerveau dont le développement est encore en cours, des phénomènes psychosociaux (relations sociales, stress) et des facteurs environnementaux (changements hormonaux, exposition à certaines substances). Ceci aurait alors pour conséquences des altérations ou des exagérations des processus de maturation observés à l'adolescence (Ernst and Paulus, 2005; Thirthalli and Benegal, 2006; Paus *et al.*, 2008).

De nombreuses études chez l'animal suggèrent également une vulnérabilité de l'individu à des facteurs environnementaux lors de l'adolescence. Ainsi, l'exposition pendant l'adolescence à des drogues telles que la cocaïne ou le THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) mais également l'alcool entraîne des altérations des fonctions cognitives à l'âge adulte, et prédispose notamment à la consommation ultérieure de drogues (Spear, 2000; Andersen, 2003; Crews *et al.*, 2007). Récemment, il a été montré que cette sensibilité du développement neuronal et cognitif lors de l'adolescence ne se limitait pas aux drogues mais pouvait s'observer lors d'exposition à des récompenses riches en sucres (Vendruscolo *et al.*, 2010a; Vendruscolo *et al.*, 2010b).

L'ensemble des données que nous venons de présenter indique que l'adolescence est caractérisée par (1) un **déficit potentiel dans les processus de contrôle de l'action** associé à des déficits d'inhibition des réponses précédemment acquises et (2) une sensibilité importante aux récompenses et aux processus motivationnels. Ces processus cognitifs pourraient être dépendants de **l'état d'immaturité des structures cérébrales** sous-tendant le contrôle de l'action, et notamment de l'état du PFC. Par ailleurs, la maturation des différentes voies dopaminergique et le rôle de la DA dans ces processus et leur maturation restent également à préciser.

Partie IV : Le conditionnement instrumental : modèle d'étude du contrôle de l'action

La prise de décision et l'exécution de l'action peuvent dépendre de trois types de contrôle : un système de contrôle pavlovien basé sur des processus de prédiction et permettant l'exécution de comportements préparatoires tels que l'approche des stimuli annonçant la récompense, un système de contrôle intentionnel permettant l'expression de comportements flexibles et dirigés vers un but, et enfin un système de contrôle habituel permettant l'expression de comportements inflexibles, seulement guidés par les stimuli de l'environnement et par l'expérience antérieure de ces comportements dans un environnement stable (**voir Partie I**).

De nombreuses études expérimentales mettent en avant plusieurs éléments, que nous allons détailler par la suite, indiquant que le conditionnement instrumental constitue un modèle pertinent pour l'étude du contrôle intentionnel et habituel de l'action (Balleine *et al.*, 2008; de Wit and Dickinson, 2009; Balleine and O'Doherty, 2010). Le conditionnement instrumental ou opérant est une forme d'**apprentissage associatif** dans lequel le sujet associe l'exécution d'une action à l'obtention d'un stimulus comme une récompense. Ce type d'apprentissage associatif se distingue notamment du conditionnement pavlovien, au cours duquel le sujet apprend que la présentation d'un stimulus prédit l'occurrence d'un événement particulier. A l'inverse du conditionnement pavlovien, le conditionnement instrumental nécessite la participation active du sujet, via l'exécution de l'action, afin de permettre l'apprentissage. De plus, alors que les processus d'associations pavloviennes permettent de prédire l'occurrence d'un événement, **les processus de conditionnement instrumental permettent d'agir et de contrôler** l'occurrence de ces événements.

A. Conception historique du conditionnement instrumental : les théories S-R

Le conditionnement instrumental fut initialement observé par Edward L. Thorndike au début du XX^e siècle. Les expériences de Thorndike consistaient à observer le comportement de chats placés dans des « boîtes à problèmes » dont ils devaient sortir en effectuant une action afin d'obtenir de la nourriture. Thorndike remarqua qu'au cours du temps, les animaux

diminuaient progressivement le nombre de réponses inefficaces (Thorndike, 1911). Selon Thorndike, ce type de comportement est dépendant d'**associations entre des stimuli S et des réponses R (S-R)** et de la **Loi de l'Effet** : l'obtention d'une récompense (ex : sortie de la cage, obtention de la nourriture) après l'exécution d'une action R (ex : appui sur un levier) en présence de stimuli S (ex : contexte de la cage) augmenterait la probabilité de répéter cette action dans une situation identique.

Les travaux de Thorndike ont par la suite été notamment repris par Skinner, qui fut le premier à définir la notion de conditionnement opérant et à le dissocier du conditionnement pavlovien (Skinner, 1938). Ainsi, reprenant la Loi de l'Effet, Skinner introduit la notion de **renforcement**, c'est-à-dire un évènement qui modifie la probabilité de répéter l'action qui le précède. Un renforcement peut être soit positif (obtention de nourriture) ou négatif (arrêt de chocs électriques). Ainsi, dans une situation particulière, un sujet déclenche une réponse à partir d'une association S-R qui a été auparavant renforcée par des conséquences positives.

Par la suite, Hull a introduit l'influence de processus motivationnels dans les processus d'apprentissage instrumental (Hull, 1943). Selon lui, lorsqu'un animal est par exemple privé de nourriture ou d'eau, cette privation crée un besoin, une motivation (*drive*) qui déclenche l'exécution d'un comportement. Une fois ce besoin assouvi (diminution du *drive*), le comportement s'arrête. Ainsi, les processus motivationnels serviraient à renforcer la relation S-R afin d'augmenter la probabilité de répéter les réponses permettant de réduire les besoins.

Néanmoins, l'ensemble de ces théories n'intègre pas dans les processus associatifs la représentation du renforcement, que nous appellerons par la suite O (*outcome*), qui intervient seulement afin d'accroître la force associative entre S et R. Ainsi, selon ces premières théories, le contrôle de l'action serait sous le contrôle de stimuli et non de la représentation du but de l'action, et ne serait pas affecté par des changements de valeur de la récompense. Cette conception, bien que pouvant rendre compte d'un système de contrôle habituel, ne constitue pas un modèle pertinent pour l'étude du contrôle intentionnel de l'action.

B. Les actions dirigées vers un but et les habitudes

I. Les actions dirigées vers un but (R-O)

1. Représentation de la valeur du but et de la valeur des actions

L'un des virages importants dans la conception de l'apprentissage instrumental date de la fin du XXe siècle avec les travaux princeps réalisés par Adams et Dickinson (1981). Au cours de ces études, des rats étaient placés dans des cages de conditionnement et apprenaient dans un premier temps à appuyer sur un levier pour obtenir un peu de solution sucrée (sucrose). Dans un second temps, la consommation libre de cette récompense était associée à une injection intra-péritonéale de chlorure de lithium (LiCl). Cette injection induit un malaise digestif chez l'animal, qui va l'associer à la consommation de la récompense. Cette procédure d'aversion gustative conditionnée diminue la valeur de la nourriture aux yeux de l'animal. On parle alors de **dévaluation de la récompense**. A l'issue de cette phase de dévaluation, Adams et Dickinson ont observé que les animaux diminuent leur niveau de réponse instrumentale lorsqu'on leur représente le levier (**Figure 23**) (Adams and Dickinson, 1981; Adams, 1982). De plus, cette diminution de performance se fait au cours d'un test en extinction, c'est-à-dire en absence de l'obtention de récompense et de son *feedback* sensoriel. Ces résultats ont démontré que les rats **encodent la valeur de la récompense ainsi que ces changements afin d'adapter leurs performances instrumentales**. Ainsi, la réponse instrumentale ne dépendrait pas simplement de relations de type S-R, mais intégrerait la représentation de O en association avec la réponse (relations R-O).

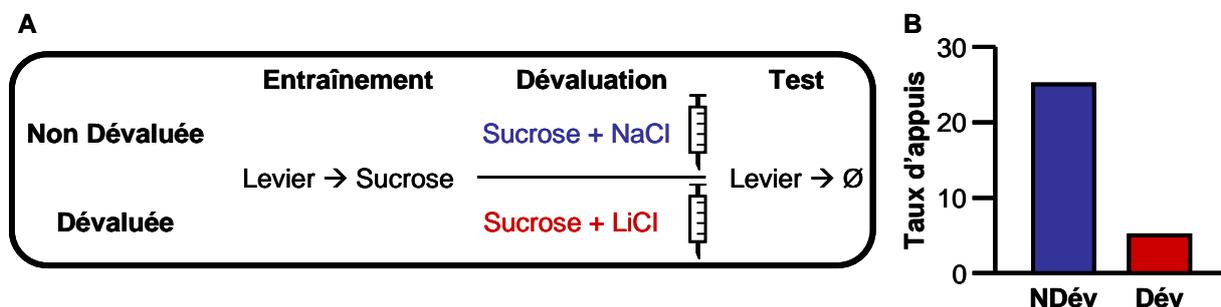


Figure 23 : Adaptation d'une réponse instrumentale aux changements de valeur de la récompense. **A.** Après avoir appris à appuyer pour obtenir une solution sucrée (sucrose) dans une première phase, la consommation de celle-ci est appariée à une injection i.p. de NaCl ou de LiCl. L'appariement au LiCl va induire un malaise digestif à l'origine d'une aversion gustative conditionnée. L'impact de la dévaluation sur les réponses instrumentales est testé lors d'une phase de test. **B.** Le taux d'appui sur le levier pendant la phase de test est diminué lorsque la récompense a été dévaluée (Dév) par rapport à la condition contrôle (NDév) (adapté de Adams and Dickinson, 1981).

Par la suite, l'effet de la dévaluation de la récompense a également été observé lorsque l'animal est placé en situation de choix (**Figure 24**) (Colwill and Rescorla, 1985). Au cours de ces procédures, l'animal apprend de manière séparée deux types d'action : l'appui sur un levier 1 permet d'obtenir des granules de nourriture et l'appui sur un levier 2 permet d'obtenir de la solution sucrée. Au cours de la phase de dévaluation, la moitié des animaux reçoit des injections de LiCl associées à la consommation de sucrose et des injections de solvant (NaCl) associées à la consommation de granules. L'autre moitié des animaux reçoit la combinaison inverse. Lors de la phase de test, les animaux se retrouvent en situation de choix entre les deux leviers qui sont alors présentés en concurrence. Ils diminuent alors sélectivement leur niveau de réponse pour le levier associé à la récompense dévaluée.

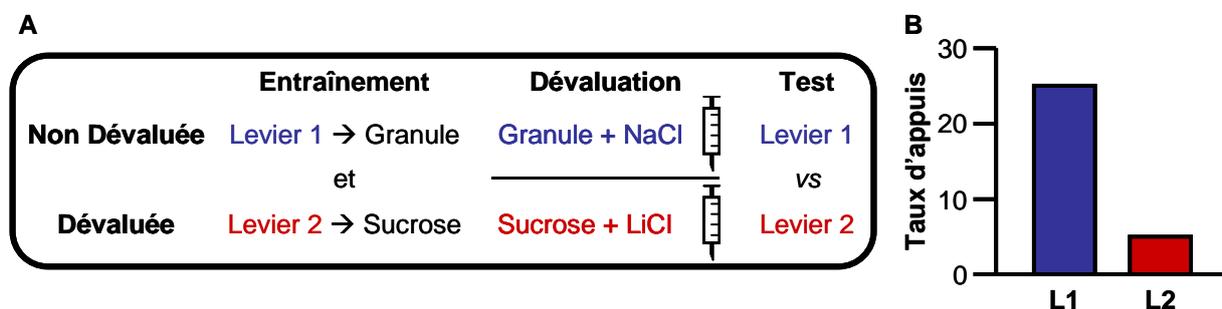


Figure 24 : Adaptation d'une réponse instrumentale aux changements de valeur de la récompense en situation de choix. A. Les rats apprennent à appuyer sur deux leviers différents. L'un permet d'obtenir des granules et l'autre d'obtenir de la solution sucrée. Par la suite, la consommation de l'une des récompenses est appariée à l'injection i.p. de NaCl, tandis que l'autre récompense est appariée à l'injection de LiCl. Lors du test, les animaux doivent choisir sur quel levier appuyer. **B.** Lors du test, les rats appuient plus sur le levier dont la récompense n'a pas été dévaluée (adapté de Colwill and Rescorla, 1985).

Ces effets ont également été observés en utilisant une procédure de dévaluation de la récompense par satiété sélective. Cette procédure consiste à donner un libre accès à la récompense jusqu'à ce que l'animal n'en consomme plus. Une fois encore, l'animal diminue sélectivement sa réponse d'appui sur le levier associé à la récompense qu'il vient de consommer (Balleine and Dickinson, 1998). Bien que les deux procédures de dévaluation induisent une diminution des propriétés hédoniques de la récompense, la procédure de satiété sélective le fait de manière transitoire, tandis que l'aversion gustative implique la consolidation de l'association nourriture-malaise digestif (Berridge, 1991; Berridge and Robinson, 1998).

Ce n'est que très récemment que des études utilisant des paradigmes expérimentaux identiques ont été conduites chez l'Homme. Ces études rapportent que des actions

intentionnelles humaines sont également sensibles à des procédures de dévaluation de la récompense (Valentin *et al.*, 2007; Tricomi *et al.*, 2009). Ainsi, les processus à la base du contrôle des actions instrumentales semblent conservés entre les espèces, ce qui en justifie l'étude par des procédures de conditionnement instrumental chez le rongeur.

2. Représentation des relations action-récompense

La représentation de la valeur de l'action à elle seule n'est cependant pas suffisante pour assurer le contrôle intentionnel de l'action. En effet, selon les théories béhavioristes énoncées précédemment, le conditionnement instrumental serait dépendant de la contiguïté entre la performance de la réponse R et l'obtention de la récompense. Cependant, les études d'Hammond (1980) ont permis de démontrer que la réponse instrumentale des animaux dépend également des **relations de contingence instrumentale**, traduisant le caractère causal de l'action. La contingence peut se définir comme la différence entre la probabilité d'obtenir la récompense en effectuant l'action ($P_{O/R}$) et la probabilité d'obtenir cette récompense sans effectuer l'action ($P_{O/\bar{R}}$). Après une phase d'acquisition d'une réponse instrumentale, Hammond a fait varier la contingence sans pour autant modifier la relation de contiguïté R-O. Ainsi, les rats pouvaient toujours obtenir la nourriture en appuyant sur le levier, mais ils pouvaient également l'obtenir sans effectuer l'action. Dans cette situation, les rats diminuent leurs niveaux de réponse en fonction du niveau de **dégradation de la contingence** (Figure 25) (Hammond, 1980).

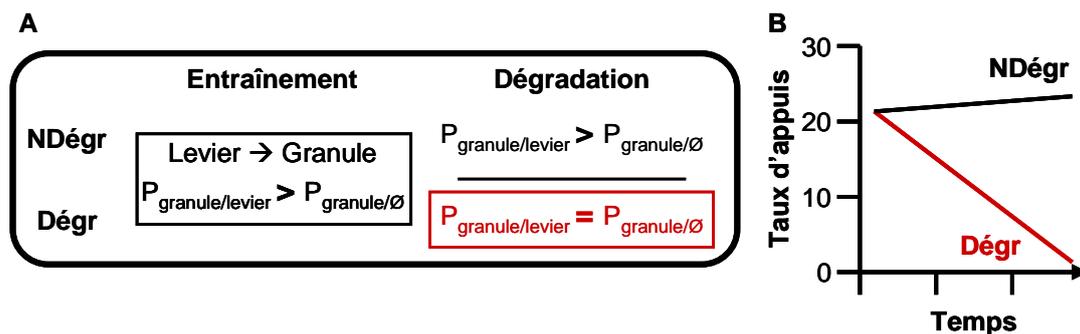


Figure 25 : Adaptation d'une réponse instrumentale à la dégradation de la contingence. A. Lors de la phase d'entraînement, la probabilité d'obtenir les granules est plus importante en appuyant sur le levier ($P_{\text{granule/levier}}$) qu'en n'effectuant pas cette action ($P_{\text{granule}/\emptyset}$) : la contingence est donc positive. Lors de la phase de dégradation, la contingence est nulle lorsque l'animal a autant de chance d'obtenir la récompense en appuyant ou non sur le levier (Dégr). B. Lorsque la contingence est dégradée, les animaux diminuent progressivement leur taux d'appuis. A l'inverse, si la contingence est maintenue (NDégr), le niveau de réponses reste stable. (adapté de Hammond, 1980)

Cette procédure peut néanmoins induire un biais car l'obtention de récompenses non contingentes pourrait induire une compétition entre la réponse d'appui sur le levier et la réponse de visite à la mangeoire. Afin de pallier à cela, Balleine et Dickinson (1998) ont amélioré la procédure en équilibrant l'obtention de récompenses non contingentes entre les différentes conditions (**Figure 26**). Dans un premier temps, les animaux apprennent deux associations R-O tel que nous l'avons décrit précédemment. Lors de la phase de dégradation de contingence, les animaux sont soumis à deux sessions différentes au cours desquelles ils peuvent obtenir des récompenses non contingentes avec leurs actions. Au cours d'une séance, les récompenses non contingentes sont *identiques* à celles qu'ils peuvent obtenir en appuyant sur le levier (ex : l'appui sur le levier 2 permet l'obtention de la solution sucrée et l'absence d'appui permet également d'obtenir la solution sucrée). Dans ce cas, la contingence action-récompense est dégradée car il n'est plus nécessaire de faire l'action (appui sur le levier 2) pour obtenir cette récompense particulière, et les animaux diminuent leur niveau de réponse. A l'inverse, au cours de l'autre séance, les récompenses non contingentes sont *différentes* de celles qu'ils peuvent avoir en appuyant sur le levier présent (ex : l'appui sur le levier 1 permet d'obtenir des granules tandis que l'absence d'appui permet d'obtenir de la solution sucrée). Ici, la relation action-récompense est maintenue car il est toujours nécessaire d'exécuter l'action (appui sur le levier 1) pour pouvoir obtenir la récompense associée (granules) (Dickinson and Mulatero, 1989; Williams, 1989; Balleine and Dickinson, 1998). La sensibilité des réponses instrumentales à cette procédure de dégradation de la contingence confirme que la réponse instrumentale n'est pas simplement guidée par des relations S-R mais implique l'encodage d'associations R-O.

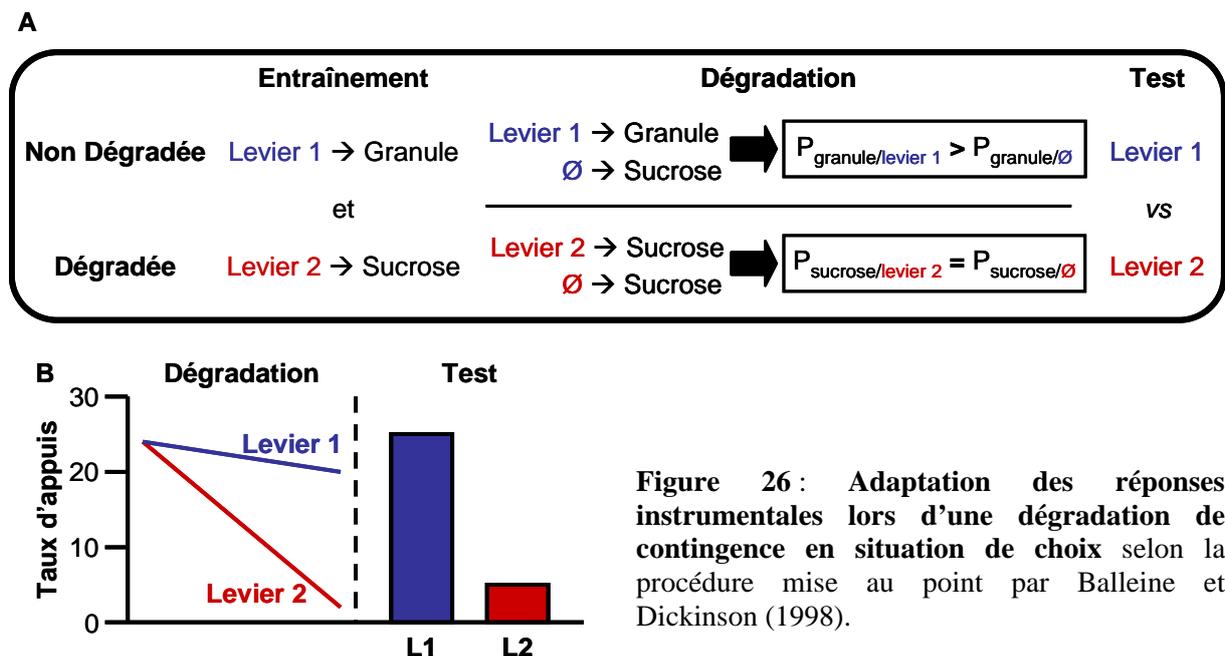


Figure 26 : Adaptation des réponses instrumentales lors d'une dégradation de contingence en situation de choix selon la procédure mise au point par Balleine et Dickinson (1998).

Ces différentes observations laissent apparaître que les réponses instrumentales peuvent dépendre de deux critères importants pour l'expression d'un comportement flexible: **la représentation du but de l'action** et **la représentation des relations action-conséquence**. Les réponses instrumentales répondant aux deux critères ont été définies comme des **actions dirigées vers un but** (*goal-directed actions*) et constituent un bon modèle d'étude des processus de prise de décision.

II. Les habitudes (S-R)

Les nombreuses études indiquant que les réponses instrumentales sont sous le contrôle d'associations de type R-O n'excluent cependant pas que celles-ci puissent également impliquer des processus de type S-R, comme ce qui avait été initialement décrit.

Les études d'Adams et Dickinson ont notamment permis de montrer que des actions initialement dirigées vers un but peuvent devenir insensibles à leurs conséquences. En effet, dans une procédure identique à celle que nous avons décrite précédemment, des rats ayant reçu un fort niveau d'apprentissage n'adaptent plus leurs réponses instrumentales lorsque la récompense est dévaluée. De manière identique, un entraînement instrumental intensif induit une insensibilité des réponses à des changements de contingence (Balleine and Dickinson, 1998). L'ensemble de ces observations indiquent que, dans certaines conditions, les actions instrumentales ne sont pas dépendantes des conséquences de l'action mais apparaissent au contraire comme des actions réflexes contrôlées par des associations de type S-R. On parle alors de **réponses habituelles** ou simplement d'**habitudes** (*habits*).

Les réponses habituelles restent à ce jour moins étudiées que les actions dirigées vers un but. Il apparaît cependant que l'expression de ces réponses est sous la dépendance de certains facteurs.

Le premier facteur à prendre en compte est le niveau d'entraînement. En effet, comme nous venons de l'exposer, des animaux ayant reçu un niveau intensif d'entraînement instrumental présentent des réponses habituelles (Adams and Dickinson, 1981; Adams, 1982). Ces résultats ont conduit Anthony Dickinson à proposer un contrôle séquentiel de l'action tout d'abord par le système R-O puis par le système S-R. Ainsi, dans un environnement stable, les actions dirigées vers un but seraient remplacées progressivement par les habitudes, ces dernières nécessitant une mobilisation moins importante des ressources cognitives

(Dickinson, 1985). L'effet du surentraînement sur le développement des habitudes a également été récemment observé chez l'Homme (Tricomi *et al.*, 2009).

Par ailleurs, le type de programme d'entraînement utilisé joue également un rôle dans la mise en place des habitudes (Dickinson *et al.*, 1983; Dickinson, 1985; Yin and Knowlton, 2006; Hilario and Costa, 2008). Au sein de la littérature, on trouve deux grands types de programme d'entraînement : les programmes de renforcement basés sur **les ratios de réponses** et ceux basés sur des **intervalles temporels** entre la réponse et l'obtention de la récompense. L'apprentissage par un programme de renforcement en ratio consiste à effectuer un nombre défini de réponses d'appuis afin de pouvoir obtenir la récompense. A l'inverse, lors d'un programme d'entraînement basé sur des intervalles, la récompense est obtenue un certain temps après avoir effectué l'action. Les actions réalisées dans cet intervalle n'entraînent quant à elles aucune conséquence. De plus, les ratios tout comme les intervalles peuvent être fixes (ex : 5 appuis nécessaires pour obtenir une récompense / la récompense est délivrée 5 s après l'appui sur le levier) ou bien variables (ex : 5 appuis nécessaire *en moyenne* pour obtenir la récompense / la récompense est délivrée *en moyenne* 5 s après l'appui). Selon Dickinson, l'utilisation d'un programme en ratio permet de conserver une forte corrélation entre le niveau de réponses et le niveau de récompenses obtenues (plus l'animal appuie et plus il obtient de récompenses, **Figure 27**), ce qui permettrait de maintenir une forte contingence entre l'action et la récompense. A l'inverse, concernant les programmes de renforcement en intervalle, la corrélation entre taux de réponses et taux de récompenses est importante pour des taux d'appuis faibles (au début de l'apprentissage) mais devient faible pour des performances instrumentales élevées. La performance de l'action se retrouve alors dissociée de l'obtention de la récompense, ce qui favoriserait la mise en place des habitudes et des relations S-R.

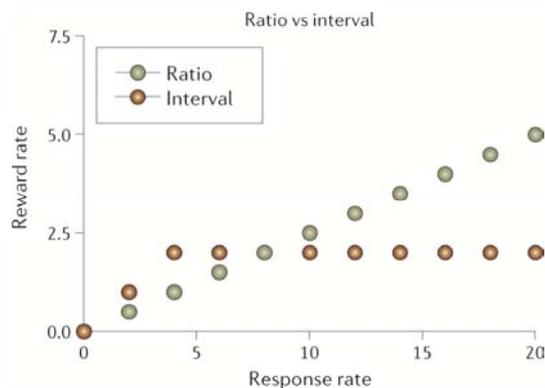


Figure 27 : Représentation des corrélations entre le taux de réponses instrumentales et le taux de récompenses obtenues selon des programmes de renforcement en ratio ou en intervalles. (adapté de Yin and Knowlton, 2006)

La conception graduelle du passage des réponses en mode habituel (Dickinson, 1985) a depuis été remise en cause. En effet, de nombreuses études utilisant des lésions ou manipulant l'activité de certaines zones cérébrales ont montré que les animaux pouvaient exprimer des réponses de type habitude après un faible niveau d'entraînement (Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003; Yin *et al.*, 2005b). A l'inverse, des réponses dirigées vers un but peuvent être restaurées et ce malgré un entraînement instrumental intensif (Coutureau and Killcross, 2003; Faure *et al.*, 2005; Yin *et al.*, 2006; Hitchcott *et al.*, 2007). L'ensemble de ces données suggère que, lors de l'apprentissage instrumental, les deux systèmes de contrôle fonctionneraient en parallèle. Les processus de prise de décision impliqueraient donc l'intégration et l'interaction des différentes représentations de l'action (Balleine and O'Doherty, 2010).

III. Influence des processus pavloviens (S-O)

Bien que les processus de choix entre plusieurs actions possibles puissent seulement dépendre de la valeur du but et des relations actions-conséquences, ces processus peuvent également être guidés par la présence d'indices associés aux conséquences de l'action selon des processus de contrôle pavlovien S-O. Cette influence peut notamment être explorée par des procédures de **transfert pavlovien-instrumental** ou PIT (Balleine and Ostlund, 2007; Holmes *et al.*, 2010). Au cours de ce type de procédures, les sujets apprennent dans un premier temps que des stimuli (stimulus conditionnel CS), comme l'émission d'un son, prédisent l'obtention de récompenses selon des associations S-O. Dans un second temps, les animaux doivent apprendre de manière active à effectuer une action, telle que l'appui sur un levier, pour obtenir cette récompense, selon des associations R-O. Lors de la phase de transfert, on constate alors que la présentation du stimulus S précédemment associé à la récompense peut induire l'exécution de l'action permettant d'obtenir cette récompense par des associations S-O-R (**Figure 28**). Ainsi, le contrôle des actions pourrait à la fois dépendre de la valeur du but mais également de valeurs pavloviennes attribuées aux stimuli de l'environnement (Colwill and Rescorla, 1988; Balleine *et al.*, 2008).

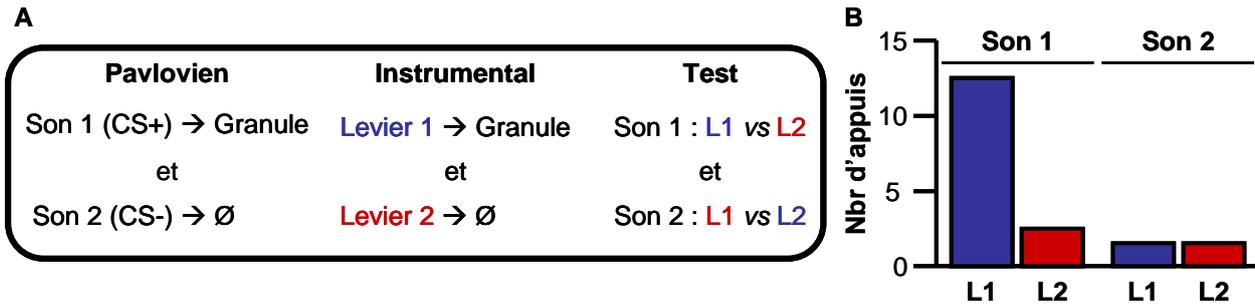


Figure 28 : Schématisation d'une procédure de transfert pavlovien-instrumental (PIT). Lors de l'entraînement pavlovien, les rats apprennent à discriminer deux sons, dont un prédit la distribution de nourriture (CS+). Lors de l'entraînement instrumental, les animaux apprennent que l'appui sur le levier actif (levier 1) permet alors d'obtenir la nourriture. Lors du test de transfert, la présentation du son 1 (CS+) doit induire une augmentation des réponses d'appuis sur le levier 1, et ce par des associations « son 1/granule/levier 1 ». A l'inverse, la présentation du son 2 (CS-) n'induit normalement pas d'augmentation des réponses instrumentales.

IV. Structures associatives des réponses instrumentales

L'ensemble de ces observations indiquent que les réponses instrumentales sont sous le contrôle de plusieurs systèmes associatifs permettant d'intégrer l'influence des stimuli et des buts dans les processus de sélection et d'initiation de l'action (Balleine *et al.*, 2008; de Wit and Dickinson, 2009; Balleine and O'Doherty, 2010). Ainsi, la récompense peut agir à deux niveaux (**Figure 29**). Elle peut tout d'abord agir comme étant la conséquence de l'action (O^G , *goal*). Ainsi, les différentes actions possibles à un moment donné seraient rappelées et évaluées par rapport au but actuel de l'individu. Ceci permettrait l'**initiation de l'action** et sa performance (R^E) par des associations $R-O^G$ et ce en fonction de la valeur de ces conséquences (V), ce qui en assure le caractère intentionnel.

Par ailleurs, la récompense peut également être utilisée en amont afin de permettre la **sélection de l'action**. Ainsi, la théorie idéomotrice de l'action stipule que l'activation de la représentation mentale des conséquences de l'action précéderait l'exécution de celle-ci (James, 1890). La récompense serait alors utilisée pour ses propriétés de stimulus (O^S) afin de sélectionner l'action par des associations O^S-R . De plus, les associations pavloviennes entre des stimuli environnementaux conditionnés (S^{CS}) et la récompense O^S permettraient à ces stimuli d'influencer la performance de l'action, tel qu'il est observé dans les phénomènes de transfert par des associations $S-O-R$. Cependant, l'association O^S-R ne peut rendre compte à elle seule d'une action dirigée car elle ne prend pas en compte la valeur actuelle de la récompense. A l'inverse, le renforcement des associations $S-O-R$ pourrait être à la base de la

mise en place d'un comportement habituel au cours du temps, et ainsi permettre l'exécution de l'action sans pour autant tenir compte de la valeur actuelle de son résultat.

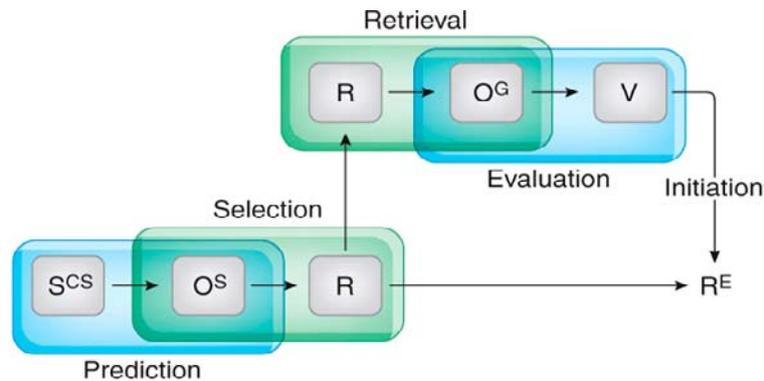


Figure 29 : Structures associatives sous-tendant la sélection et l'initiation des réponses instrumentales. (adapté de Balleine and O'Doherty, 2010).

C. Bases neurobiologiques des réponses instrumentales

Un nombre important d'études s'est porté sur les bases neurobiologiques des réponses instrumentales et leurs systèmes de contrôle. Ces études ont notamment montré une implication centrale des régions frontales et des interactions préfronto-striatales. Elles ont également pu mettre en évidence une dissociation des circuits neurobiologiques sous-tendant les différents systèmes de contrôle (R-O / S-R).

I. Substrats neurobiologiques des actions dirigées vers un but

Au niveau du cortex préfrontal, de nombreuses études chez le rongeur ont mis en avant l'implication de la partie prélimbique du mPFC. Ainsi, des lésions excitotoxiques du PLC entraînent une diminution de la sensibilité des réponses instrumentales à des procédures de dévaluation de la récompense et de dégradation de la contingence (Balleine and Dickinson, 1998; Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003; Coutureau *et al.*, 2009). Par ailleurs, le PLC interviendrait de manière transitoire dans le contrôle des actions dirigées vers un but et ne serait pas impliqué dans le stockage à long terme de la relation R-O. Ainsi, la lésion ou l'inactivation du PLC après la phase d'apprentissage n'abolit pas la sensibilité des réponses à la dévaluation de la récompense (Ostlund and Balleine, 2005; Tran-Tu-Yen *et al.*, 2009). En revanche, l'altération du fonctionnement de la partie infralimbique du mPFC n'a

pas d'effet sur le contrôle des réponses dirigées vers un but (Coutureau and Killcross, 2003; Killcross and Coutureau, 2003).

Au niveau des boucles cortico-striatales, il apparaît que le DMS, et notamment sa partie postérieure, est nécessaire pour l'acquisition mais également pour l'expression de réponses dirigées vers un but (Yin *et al.*, 2005b; Corbit and Janak, 2010). Ainsi, le DMS pourrait être impliqué dans le stockage de la relation R-O, et ce par des phénomènes de plasticité synaptique. Il a notamment été rapporté que le blocage au sein du DMS des récepteurs NMDA, impliqués dans les phénomènes de LTP cortico-striatales, altérait l'encodage des relations R-O (Yin *et al.*, 2005a). Récemment, il a été observé que l'apprentissage et l'expression de réponses dirigées vers un but induisait une augmentation de la phosphorylation de ERK (*Extra-Cellular Signal Regulated protein Kinase*) dans le DMS (Shiflett *et al.*, 2010; Shiflett and Balleine, 2011a, b). Par ailleurs, l'activation de la voie striato-pallidale semble particulièrement importante pour l'expression de réponses dirigées vers un but. Ainsi, des souris *knock-out* pour la GPR6, une protéine G spécifique de la voie directe striato-pallidale et régulant la synthèse d'AMPC, présentent des déficits d'adaptation des réponses instrumentales à la dévaluation de la récompense et à la dégradation de la contingence (Lobo *et al.*, 2007). Enfin, des études montrent également un rôle du thalamus médiodorsal dans l'expression de réponses dirigées vers un but (Corbit *et al.*, 2003; Ostlund and Balleine, 2008).

Au-delà des interactions cortico-striatales, les régions temporales jouent également un rôle dans le contrôle des réponses dirigées vers un but. Ainsi, des lésions de la formation hippocampique, et notamment du cortex entorhinal, abolissent la sensibilité des réponses aux changements de contingence instrumentale, suggérant l'implication de ce cortex dans la détection de ces changements afin de les signaler aux zones frontales et striatales (Corbit and Balleine, 2000; Corbit *et al.*, 2002; Lex and Hauber, 2010c). De plus, le noyau basolatéral de l'amygdale (BLA) semble nécessaire aux processus d'apprentissage incitatif, permettant d'attribuer la valeur de récompense (*reward value*) aux conséquences de l'action en intégrant leurs caractéristiques sensorielles avec des *feedbacks* émotionnels (Balleine and Killcross, 2006). Ainsi, la lésion du BLA abolit la sensibilité des réponses à la dévaluation de la récompense (Balleine *et al.*, 2003; Ostlund and Balleine, 2008; Coutureau *et al.*, 2009).

Les études chez l'Homme ne se sont que très récemment intéressées à ces processus. Celles-ci ont montré une activation du cortex préfrontal ventromédian en relation avec l'encodage de la valeur des récompenses (Daw *et al.*, 2006; Hampton *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2006). De plus, la dévaluation de la récompense module l'activité du PFC ventromédian et de

la partie médiane de l'OFC (Valentin *et al.*, 2007; de Wit *et al.*, 2009). Glasscher *et al.* (2009) ont permis de préciser ces données en démontrant que l'activité du PFC ventromédian était directement reliée à l'encodage de la valeur des actions et non à l'encodage de la valeur pavlovienne de stimuli discriminatifs (Glascher *et al.*, 2009). Par ailleurs, les activités du cortex préfrontal ventromédian et du noyau caudé, équivalent chez l'Homme du DMS, dépendent également de la contingence action-récompense et de ses changements (Tanaka *et al.*, 2008; Liljeholm *et al.*, 2011).

II. Substrats neurobiologiques des habitudes

Les substrats neuronaux des habitudes sont encore mal définis. Néanmoins, un certain nombre de données indiquent que le contrôle habituel de l'action est sous la dépendance de la boucle cortico-striatale « motrice ». Cette boucle met en jeu les relations entre les cortex moteur et prémoteur et le DLS et est notamment impliquée dans les processus de mémoire procédurale. Il apparaît notamment des changements de plasticité synaptique et d'expression génique au sein de ces zones en fonction du niveau d'entraînement dans une tâche motrice (Costa *et al.*, 2004; Hernandez *et al.*, 2006; Tang *et al.*, 2007). De plus, la formation des habitudes est dépendante de l'intégrité du DLS (Yin *et al.*, 2006) et se caractérise par une réorganisation de l'activité synaptique du DMS vers le DLS en fonction du niveau d'entraînement de la tâche (Yin *et al.*, 2009). Cette réorganisation pourrait impliquer l'action des endocannabinoïdes, impliqués dans les phénomènes de LTD au sein du striatum, dont l'inhibition abolit la mise en place des habitudes (Hilario *et al.*, 2007). De manière identique, chez l'Homme, l'activité du putamen, analogue au DLS, augmente au fur et à mesure de la mise en place des habitudes (Tricomi *et al.*, 2009).

Bien que n'appartenant pas à cette boucle, la partie infralimbique du mPFC semble également jouer un rôle dans le maintien des habitudes. En effet, l'altération de l'activité de l'ILC chez des animaux exprimant des réponses habituelles semblent réactiver le contrôle intentionnel de l'action et rétablir la sensibilité des réponses à la dévaluation de la récompense (Coutureau and Killcross, 2003; Killcross and Coutureau, 2003; Hitchcott *et al.*, 2007).

Au niveau temporal, à l'inverse du BLA dont nous avons vu précédemment l'implication dans les processus d'attribution de la valeur des récompenses, la mise en place des réponses habituelles seraient quant elle dépendante de l'activité du noyau central de l'amygdale (CeA). A l'inverse des autres noyaux amygdalien, le CeA reçoit majoritairement

ses afférences de zones viscérales du tronc cérébral ce qui lui permettrait de coder l'état émotionnel général du sujet. Balleine et Killcross (2006) ont ainsi proposé que la régulation des neurones dopaminergiques de la substance noire (SN) par le CeA puisse servir à renforcer les interactions entre le cortex moteur et le striatum dorsolatéral.

III. Substrats neurobiologiques des processus pavloviens

Les circuits sous-tendant l'attribution de valeurs pavloviennes (*pavlovian values*) aux stimuli associés à l'obtention de la récompense constitue le troisième circuit mis en jeu dans le contrôle des réponses instrumentales. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'attribution des valeurs aux récompense est sous la dépendance du BLA (Balleine and Killcross, 2006). Cette valeur peut être par la suite transmise aux différentes zones auxquelles est connecté le BLA, notamment le PLC, l'OFC, le cortex insulaire et le NAc. De nombreuses études ont ainsi démontré le rôle central de l'OFC dans l'attribution des valeurs pavloviennes spécifiques (Schoenbaum *et al.*, 2009). Ostlund et Balleine (2007) ont ainsi entraîné des rats porteurs d'une lésion de l'OFC dans une procédure de discrimination pavlovienne dans laquelle un son 1 prédit la distribution de granules et un son 2 prédit la distribution de solution sucrée. Lors de la dégradation sélective d'une de ces deux contingences pavloviennes, les animaux dont l'OFC est lésé diminuent de manière générale leur réponses conditionnées d'approche de la mangeoire, ce qui indique une altération de l'évaluation des valeurs prédictives de chaque stimuli (Ostlund and Balleine, 2007a). L'OFC et le BLA sont également tous deux connectés au NAc. De par ses afférences des zones corticales et limbiques et ses efférences vers le globus pallidus et la substance noire, le NAc est classiquement considéré comme situé à l'interface des processus émotionnels et cognitifs (Goto and Grace, 2008) et serait nécessaire pour permettre la modulation des performances instrumentales par les stimuli pavloviens. Ainsi, des lésions de la coquille du NAc induisent des déficits de PIT (Corbit *et al.*, 2001).

L'ensemble des données que nous venons de présenter va dans le sens d'une ségrégation et d'une interaction des circuits neurobiologiques impliqués dans les différents systèmes de contrôle. Contrairement au contrôle des réponses dirigées sous-tendu par une boucle « associative » PLC/DMS, les habitudes sont, quant à elles, dépendantes d'une boucle cortex moteur/DLS (**Figure 30**). Par ailleurs, les données montrant que l'altération d'un système permet le contrôle des réponses par l'autre système supportent la théorie d'un

fonctionnement en parallèle et en compétition/coopération des processus R-O et S-R. De plus ces deux boucles sont modulées par des informations motivationnelles sur la valeur des récompenses et des stimuli pavloviens par l'interaction avec l'amygdale et la boucle OFC/NAc

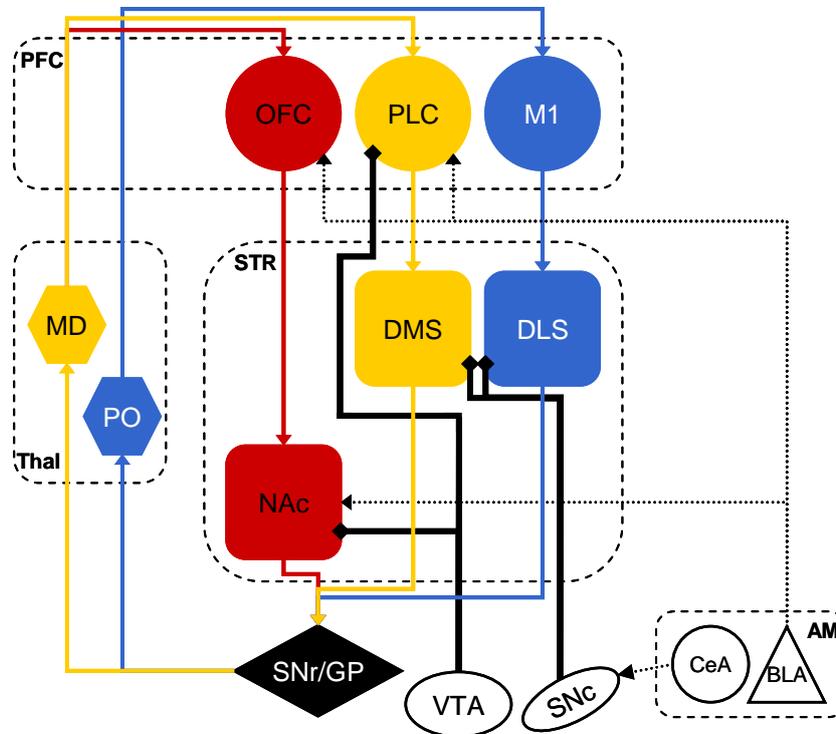


Figure 30 : Bases neurobiologiques des différents systèmes de contrôle des réponses instrumentales. Le contrôle des actions dirigées vers un but est assuré par les interactions entre le cortex prélimbique (PLC) et le striatum dorsomédian (DMS ; circuit jaune/orange). Le contrôle des réponses habituelles dépend pour sa part des interactions entre le cortex moteur (M1) et le striatum dorsolatéral (DLS ; circuit bleu). Ces deux systèmes sont sous l'influence de processus motivationnels (circuit rouge) dépendant de l'amygdale (BLA et CeA), du cortex orbitofrontal (OFC) et du striatum ventral ou noyau accumbens (NAc). Ces circuits projettent ensuite vers des parties distinctes de la substance noire *pars reticulata* (SNr) et du globus pallidus (GP) pour revenir vers les zones corticales *via* différents noyaux thalamique (MD : médiodorsal ; PO : postérieur). Le système dopaminergique en provenance de la substance noire *pars compacta* (SNC) et de l'aire tegmentale ventrale (VTA) innerve les trois circuits dont il est un important modulateur (adapté de Balleine and O'Doherty, 2010).

IV. Rôle de la dopamine dans les réponses instrumentales

Bien que de nombreuses données et théories soient disponibles au sein de la littérature pour décrire les rôles du système dopaminergique, relativement peu d'études se sont penchées à ce jour sur l'implication de ce système dans la modulation des réponses instrumentales. Il a néanmoins été montré que la sensibilisation d'animaux à des psychostimulants tels que l'amphétamine accélère la mise en place d'un comportement de type habitude (Nelson and Killcross, 2006; Nordquist *et al.*, 2007). Jusqu'à présent, le rôle attribué à la DA dans le

contrôle des réponses instrumentales était le codage du renforcement de l'action, basé sur la théorie de l'erreur de prédiction de la récompense énoncée par W. Schultz (voir **Partie II-B-VII**). Ainsi, la DA et particulièrement la voie dopaminergique nigrostriée, permettrait d'induire le renforcement synaptique des connexions préfronto-striatales et donc la consolidation des réponses instrumentales (Costa, 2007; Wickens *et al.*, 2007). Dans le même sens, la lésion de l'innervation dopaminergique du DLS abolit le développement de réponses habituelles lors d'un apprentissage instrumental intensif (Faure *et al.*, 2005). Le rôle joué par la voie mésocorticale reste quant à lui largement inexploré. Seule l'étude de Hitchcott et al (2007) montre que l'injection de DA dans la partie ventrale du mPFC restaure la sensibilité des réponses à la dévaluation de la récompense chez des animaux surentraînés.

L'ensemble des données disponibles sur le rôle de la DA mésocorticale suggère néanmoins que **l'innervation dopaminergique mésocorticale pourrait être impliquée dans les processus d'adaptation et de flexibilité des réponses instrumentales.**

Objectifs des travaux de thèse

Cet ensemble de données démontre que le système dopaminergique constitue un modulateur central des circuits neuronaux contrôlant les fonctions cognitives et motivationnelles. Néanmoins, peu de données sont disponibles à ce jour sur son rôle dans le cadre du contrôle de l'action.

Ainsi, ce travail de thèse a pour but de caractériser **le rôle exact joué par la voie dopaminergique mésocorticale dans le contrôle des réponses dirigées vers un but chez le Rat, ainsi que dans la maturation de ces processus au cours de l'adolescence.**

Dans un premier temps, nous avons déterminé **si la voie dopaminergique mésocorticale est nécessaire au contrôle de l'action (Chapitre 1)**. Pour cela, nous avons évalué l'effet de lésions ou d'inactivations pharmacologiques du système dopaminergique mésocortical sur l'expression de réponses dirigées vers un but.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à **la maturation des processus de contrôle de l'action au cours de l'adolescence en relation avec le système dopaminergique (Chapitre 2)**. Dans ce but, nous avons étudié tout d'abord le développement des trois principales voies dopaminergiques (nigrostriée, mésolimbique et mésocorticale) au cours de l'adolescence, en termes d'innervation, d'expression de récepteurs et de profil neurochimique. De plus, nous avons caractérisé les capacités de rats adolescents à acquérir et exprimer des réponses dirigées vers un but, ainsi que l'évolution de ces capacités au cours du passage à l'âge adulte. Enfin, nous avons évalué l'impact d'une altération du développement du système dopaminergique lors de l'adolescence sur les capacités de contrôle de l'action chez l'animal adulte.

CHAPITRE 1

Rôle de l'innervation dopaminergique mésocorticale dans les processus de contrôle de l'action chez l'adulte

**Article 1 : A role for medial prefrontal dopaminergic innervation
in instrumental conditioning**

CHAPITRE 1

Rôle de l'innervation dopaminergique mésocorticale dans les processus de contrôle de l'action chez l'adulte

(Article 1)

RÉSUMÉ

L'ensemble des données de la littérature démontrent que les processus de contrôle des réponses instrumentales dépendent de l'activité au sein de boucles cortico-striatales, impliquant notamment chez le rongeur le cortex préfrontal médian (mPFC) et le striatum dorsomédian (DMS). De plus, des données plus récentes suggèrent un rôle central du système dopaminergique dans ces processus. En effet, des manipulations systémiques du système dopaminergique (Nelson and Killcross, 2006; Nordquist *et al.*, 2007), ou sélectives de la voie nigrostriée (Faure *et al.*, 2005) modifient les relations entre le contrôle dirigé des réponses instrumentales et le contrôle habituel. Cependant, le rôle précis joué par la voie mésocorticale reste encore à définir.

Ainsi, dans cette première série d'expériences, nous avons cherché à déterminer **l'implication de la voie DA mésocorticale dans le contrôle de l'action lors de changement des relations action-conséquence ou de la valeur des conséquences de l'action.**

Effet de lésions de l'innervation mésocorticale par la 6-OHDA

Dans un premier temps, nous avons lésé les terminaisons dopaminergiques avec des injections locales de 6-hydroxy-dopamine (6-OHDA) soit dans la partie prélimbique (PLC), soit dans la partie infralimbique (ILC) du cortex préfrontal médian (mPFC). L'étendue des lésions a été vérifiée *post-mortem* par un marquage à la tyrosine hydroxylase (TH). Cette analyse montre une perte des fibres immunomarquées pour la TH spécifiquement dans la zone ciblée chez les animaux lésés par rapport aux rats pseudo-lésés (SHAM). Par ailleurs, nous avons vérifié que la lésion n'affectait pas le système noradrénergique par un immunomarquage à la dopamine- β -hydroxylase (DBH).

Après une période de récupération, les rats ont été entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture. Les résultats montrent que l'absence de DA dans le PLC ou l'ILC n'altère ni la capacité des rats à apprendre la tâche, ni leur vitesse d'apprentissage. De

plus, la lésion n'a aucun effet sur la sensibilité de ces réponses à une procédure de dévaluation de la récompense. Cependant, lors de la procédure de dégradation de la contingence, les animaux ayant reçu la 6-OHDA dans le PLC, mais pas dans l'ILC, n'arrivent pas à adapter leur action et maintiennent leur réponse d'appui sur le levier même lorsque celle-ci n'est plus nécessaire pour obtenir la récompense.

Effet d'injections locales de flupenthixol dans le PLC

Dans un second temps, nous avons vérifié si la perturbation du système DA dans le PLC sélectivement lors de changement des relations action-conséquences était suffisante pour perturber le contrôle de l'action. Pour cela, des rats ont reçu des injections locales dans le PLC de flupenthixol, un antagoniste des récepteurs DA D1/D2, au moment de la procédure de dégradation de contingence. Ainsi, les animaux ont un système DA mésocortical intact et fonctionnel lors de la phase d'apprentissage instrumental, mais non lors de la phase de dégradation de la contingence.

Les résultats montrent que l'injection de flupenthixol dans le PLC entraîne un maintien de la réponse d'appui des animaux lorsque la contingence appui-récompense est dégradée. Ce résultat renforce celui obtenu par l'approche lésionnelle et montre que l'action de la DA dans le PLC est requise pour contrôler les réponses instrumentales face à des changements des relations action-conséquences.

CONCLUSIONS

- **Implication de la voie dopaminergique mésocorticale** dans le contrôle de l'action lors de **changements des relations causales action-conséquence**.
- **Dissociation des mécanismes neurobiologiques** sous-tendant le contrôle de l'action lors de changements **des relations causales action-conséquence** (dépendant de la DA mésocorticale) ou lors de changements de **la valeur de la récompense** (non dépendante de la DA mésocorticale)
- **Dissociation au sein du mPFC** dans **l'implication du PLC ou de l'ILC** dans le contrôle des actions dirigées vers un but.

Behavioral/Systems/Cognitive

A Role for Medial Prefrontal Dopaminergic Innervation in Instrumental Conditioning

Fabien Naneix,^{1,2} Alain R. Marchand,^{1,2} Georges Di Scala,^{1,2} Jean-Rémi Pape,^{1,2*} and Etienne Coutureau^{1,2*}¹Centre National de la Recherche Scientifique and ²Université de Bordeaux, Unité Mixte de Recherche 5228, Talence F-33405, France

To investigate the involvement of dopaminergic projections to the prelimbic and infralimbic cortex in the control of goal-directed responses, a first experiment examined the effect of pretraining 6-OHDA lesions of these cortices. We used outcome devaluation and contingency degradation procedures to separately assess the representation of the outcome as a goal or the encoding of the contingency between the action and its outcome. All groups acquired the instrumental response at a normal rate, indicating that dopaminergic activity in the medial prefrontal cortex is not necessary for the acquisition of instrumental learning. Sham-operated animals showed sensitivity to both outcome devaluation and contingency degradation. Animals with dopaminergic lesions of the prelimbic cortex, but not the infralimbic cortex, failed to adapt their instrumental response to changes in contingency, whereas their response remained sensitive to outcome devaluation. In a second experiment, aimed at determining whether dopamine was specifically needed during contingency changes, we performed microinfusions of the dopamine D₁/D₂ receptor antagonist flupenthixol in the prelimbic cortex only before contingency degradation sessions. Animals with infusions of flupenthixol failed to adapt their response to changes in contingency, thus replicating the deficit of animals with dopaminergic lesions in Experiment 1. These results demonstrate that dissociable neurobiological mechanisms support action–outcome relationships and goal representation, dopamine signaling in the prelimbic cortex being necessary for the former but not the latter.

Introduction

Decision making in an ever changing environment requires the selection of actions and constant monitoring of their consequences. Many of the basic cognitive mechanisms of selection processes can be identified during instrumental conditioning in both rodents (Dickinson, 1985; Balleine and Dickinson, 1998) and primates, including humans (Valentin et al., 2007; Tanaka et al., 2008).

In rats pressing a lever to gain access to a food reward, action is thought to be mediated by goal-directed action–outcome (A–O) associations, requiring both the encoding of the contingency between the action and its specific outcome and the representation of the outcome as the goal. These two aspects can be specifically assessed by using contingency degradation and outcome devaluation procedures (Dickinson, 1985; Balleine and Dickinson, 1998). Recent advances have demonstrated that the sensitivity of instrumental responses to both contingency degradation and outcome devaluation requires the integrity of a circuit involving the posterior part of the dorsomedial striatum (Yin et al., 2005a,b), the mediodorsal thalamus (Corbit et al., 2003), the

basolateral nucleus of the amygdala (Balleine et al., 2003), and the prelimbic region (PLC) of the medial prefrontal cortex (Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003; Ostlund and Balleine, 2005; Coutureau et al., 2009).

Considerable evidence points to a role of the dopaminergic system in reward-based learning (Costa, 2007), but much less is known about its contribution to goal-directed behavior (Wickens et al., 2007). Sensitization of the dopaminergic system with amphetamine promotes responding that is insensitive to outcome devaluation, i.e., mediated by a stimulus–response (S–R) habit system (Nelson and Killcross, 2006; Nordquist et al., 2007). In contrast, microinfusion of dopamine directly into the infralimbic cortex (ILC; a more ventral part of the medial prefrontal cortex) (Hitchcott et al., 2007), or damage to the nigrostriatal dopamine system using 6-hydroxy-dopamine (6-OHDA) (Faure et al., 2005) promotes the expression of A–O associations in conditions under which performance is normally mediated by S–R system.

The present study examined the role of the mesoprefrontal dopaminergic system in goal-directed responding. In a first experiment, we assessed the effects of pretraining 6-OHDA lesions of dopaminergic fibers in the medial prefrontal cortex (mPFC) on the rats' performance in outcome devaluation and contingency degradation procedures, to evaluate both the representation of the outcome as the goal and the encoding of the relationship between action and outcome. In addition, we contrasted the effects of dopaminergic loss within the prelimbic or the infralimbic cortices, to further dissociate different neuroanatomical systems within the medial prefrontal cortex. In a second experiment, we assessed the ability of rats to perform goal-directed behavior

Received March 13, 2009; revised April 15, 2009; accepted April 19, 2009.

This work was supported by grants from the Centre National de la Recherche Scientifique (Programme Interdisciplinaire Neuroinformatique) and Conseil Régional d'Aquitaine. F.N. is a fellow of the Ministère de l'Enseignement Supérieur. We thank L. Decorte and A. Faugère for their technical assistance and D. Panzeri, N. Argenta, and J. Huard for their help in animal breeding and care.

*J.-R.P. and E.C. contributed equally to this work.

Correspondence should be addressed to Etienne Coutureau, Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives (Unité Mixte de Recherche 5228), Avenue des Facultés, Talence F-33405, France. E-mail: e.coutureau@cnic.u-bordeaux1.fr.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.1234-09.2009

Copyright © 2009 Society for Neuroscience 0270-6474/09/296599-08\$15.00/0

under pharmacological blockade of dopaminergic D₁/D₂ receptors in the prelimbic cortex.

Materials and Methods

Subjects

Male naive Long–Evans rats (Centre d'Élevage Janvier, France), weighing between 250 and 300 g, were used. On their arrival at the laboratory, they were housed in pairs in polycarbonate cages (46 × 26 × 20 cm) in a temperature- and humidity-controlled room, and maintained under a 12 h light/dark cycle (light on at 7:00 A.M.). The experiments took place during the light phase of the cycle. Before the experiments, animals were given *ad libitum* access to food and water for 1 week and were handled every day. After recovery from surgery and throughout the duration of the experiments, rats were maintained at 90% of their original weight by restricting their food intake to ~12 g/d. All experiments were conducted in agreement with the French (Directive 87-148, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) and international (Directive 86-609, November 24th, 1986, European Community) legislation.

Experiment 1: effect of pretraining 6-OHDA lesion

Surgical procedures

Animals were divided into three groups: SHAM group (sham-operated controls, $n = 12$), PL group (6-OHDA-injected in the prelimbic cortex, $n = 12$), and IL group (6-OHDA-injected in the infralimbic cortex, $n = 12$). Before surgery, animals were pretreated with the noradrenaline uptake blocker, desipramine hydrochloride (Sigma-Aldrich, 25 mg/kg, i.p.). Thirty minutes later, they were anesthetized with isoflurane and placed in a stereotaxic frame (Kopf Instruments) in a flat skull position. The bone above the mPFC was removed using a high-speed drill. The toxin 6-OHDA (Sigma-Aldrich, 4 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) was dissolved in a vehicle solution containing NaCl 0.9% and 0.1% of ascorbic acid. Intracerebral injections were performed through a elongated glass pipette (tip diameter, 30 μm) using a pressure ejection system (Picospritzer II, General Valve Corporation). For the lesioned groups, 0.2 μl of 6-OHDA were injected at the following coordinates from bregma: anteroposterior (AP), +3.8 mm; lateral (L), ± 0.6 mm; dorsoventral (DV), -3.8 mm/AP, +3.2 mm; L, ± 0.6 mm; DV, -3.6 mm/AP, +2.5 mm; L, ± 0.6 mm; DV, -3.4 mm for the prelimbic cortex, and AP, +3 mm; L, ± 0.7 mm; DV, -5.4 mm for the infralimbic cortex (Paxinos and Watson, 1998). Rats in the SHAM group received a similar surgical procedure with injections of vehicle. Half of the SHAM group received vehicle in the prelimbic cortex and the other received vehicle in the infralimbic cortex. Injections were made at the rate of 0.1 $\mu\text{l}/\text{min}$ and the pipette was left in place for 5 min after the injection to allow diffusion of the solution into the tissue. After surgery, animals were returned to the vivarium and left to recover for 2 weeks with *ad libitum* access to food and water.

Behavioral apparatus

Animals were trained in eight identical conditioning chambers (40 cm wide × 30 cm deep × 35 cm high, Imetronic), each located inside a sound and light-attenuating wooden chamber (74 × 46 × 50 cm). Each chamber had a ventilation fan producing a background noise of 55 dB and four light-emitting diodes on the ceiling for illumination of chamber. Each chamber had two opaque panels on the right and left sides, two clear Perspex walls on the back and front sides, and a stainless-steel grid floor (rod diameter: 0.5 cm; interrod distance: 1.5 cm). In the middle of the left wall, a magazine (6 × 4.5 × 4.5 cm) received food pellets (45 mg, F0165, Bio-Serv) from a dispenser located outside the operant chamber. In the middle of the right wall, an alternative magazine (7.9 × 5.6 × 9.7 cm) could receive fluid reinforcement (0.1 ml; sucrose solution 10%, Sigma-Aldrich) from a syringe pump located outside the operant chamber. Each magazine was equipped with infrared cells to detect the animal's visits. A retractable lever (4 × 1 × 2 cm) could be inserted next to each of the magazines. A personal computer connected to the operant chambers via an Imetronic interface and equipped with SKAA_PROG software (Imetronic) controlled the equipment and recorded the data.

To measure consumption behavior, eight Perspex cages (42 × 28 × 20 cm) located in a separate room were used. A glass dish (7.5 cm in diam-

eter) containing food pellets could be fixed on the floor of each cage, or a bottle containing the sucrose solution could be inserted into the cage.

Immunohistochemistry

At the end of behavioral testing, rats were killed with an overdose of pentobarbital sodium (Ceva Santé Animale) and perfused transcardially with 300 ml of NaCl 0.9% solution, followed by 300 ml of paraformaldehyde (PFA) 4% solution in 0.1 M phosphate buffer (PB). The brains were removed, postfixed overnight in PFA 4% and transferred to a PB 0.1 M/sucrose 30% solution for 48 h at 4°C. Serial coronal sections (50 μm thick) were cut on a freezing microtome (Leica SM 2400), collected, and stored in a cryoprotective solution (PBS 0.1 M/azide 0.03%). The following primary antibodies were used: mouse monoclonal anti-tyrosine hydroxylase (TH; 1/500 in PBST 0.3% and normal goat serum 2%, Millipore Bioscience Research Reagents) and mouse monoclonal anti-dopamine- β -hydroxylase (DBH; 1/10,000 in PBST 0.3% and normal goat serum 2%, Millipore Bioscience Research Reagents). Free-floating sections were incubated with TH antibody or DBH antibody for 48 h at 4°C on a shaker. Sections were then incubated with biotinylated goat anti-mouse secondary antibody (1/1000 in PBST 0.3%, Jackson ImmunoResearch) for 90 min at room temperature. They were then incubated with avidin-biotin-peroxydase complex (1/200 in PBS, Vector Laboratories) for 90 min at room temperature. The final staining was made with a diaminobenzidine (DAB, Sigma-Aldrich) and hydrogen peroxide solution. Sections were rinsed with Tris buffer, collected on gelatin-coated slides, dehydrated with toluene, and mounted in Eukitt mounting medium.

Evaluation of fiber loss

To provide an evaluation of fiber loss, we performed examination of labeled sections under an Olympus BX50 microscope with 10× lens, connected to a Sony DXC-950 camera. Microphotographs of two sections for the prelimbic cortex (+4.2 and +2.2 mm from bregma) and one section for the infralimbic cortex (+2.2 mm from bregma) were examined. For each section, two adjacent square areas of 1600 μm^2 per hemisphere were considered. Quantification of TH- and DBH-positive fibers was performed using an automated method developed in the laboratory using ImageJ software. To determine the area covered by fibers in a central area of interest, a black and white digitized version of the microphotograph was smoothed with a Gaussian filter (diameter 24 pixels) and subtracted from the original picture to isolate high spatial frequencies. The picture was then subjected to a fixed threshold to identify stained elements. The surface covered by fibers was evaluated as the proportion of detected pixels in the region of interest. The results were expressed as a relative value with respect to the SHAM group and were submitted to an ANOVA with Lesion as factor, followed by Student–Newman–Keuls (SNK) *post hoc* analysis.

Behavioral procedures

Magazine training. Initially, all rats were trained for 2 d to collect rewards (sucrose solution or pellets) during two 30 min magazine training sessions per day (one session for each reward, separated by ~2 h). Rewards were delivered on a random time 60 s schedule. The order of presentation of rewards was alternated each day and counterbalanced across animals.

Instrumental training. All rats were then trained to press a lever to obtain a reward during two 30-min-long instrumental training sessions each day for 8 d (one session for each lever–reward association, in alternating order, with a 2 h break between them). The cage was illuminated and the lever inserted during the duration of the whole session. Different reinforcement schedules were used. The rats first received training under a continuous reinforcement, fixed ratio schedule FR1, for 2 d (i.e., each lever press was rewarded) until they had earned 100 of each outcome. Animals were then shifted to a random ratio schedule 5 for 2 d (RR-5; i.e., each response was rewarded with a probability of 0.2 on average) and then to a random ratio 10 schedule for 4 d (RR-10, i.e., each response was rewarded with a probability of 0.1 on average).

Outcome devaluation. To familiarize the animals to the novel consumption cage, each rat was placed for 30 min in an individual consumption cage after the completion of the last session of instrumental training. On the following day, rats were given free access in their home cages to

one of the two rewards (half receiving food pellet and half receiving sucrose solution) for 60 min. Immediately after the prefeeding treatment, rats were placed in their operant chambers for a 5 min test. During the test, both levers were inserted in the chamber, but no reward was delivered. The test session began with the illumination of the chamber and the insertion of both levers at the same time. Presses on each of the levers were then recorded for 5 min. To evaluate the effectiveness of prefeeding procedure, animals were then transferred to the consumption cages and allowed access to 10 g of each of the two rewards successively (the order of the prefeed and the nonprefed reward being counterbalanced across animals) for 15 min. Their overall consumption was measured. The following day, animals received two 30 min retraining sessions identical to those given at the end of training (RR-10 schedule). A second test was conducted on the final day. This was identical to the first one, except rats were prefed with the alternative reward before the test. The consumption test was again conducted, counterbalanced for type of reward and order.

Contingency degradation. After the devaluation procedure, rats received 2 d of retraining on RR-10 schedule (average probability of reward: 0.1), followed by contingency degradation for 4 d. Two 20 min sessions were given each day (one for each reward separated by ~2 h) and the order of sessions was alternated. One of these sessions (nondegraded condition) was identical to the RR-10 instrumental training. In the other session (degraded condition), animals earned a reward (pellets or sucrose solution) as in RR-10 instrumental training, but additional deliveries of the same reward occurred independently of lever presses, so that the instrumental contingency was degraded. The noncontingent rewards were delivered with the same probability of 0.1 after each second without a lever press. For half the rats, the response–pellet contingency was degraded, and for the other half the response–sucrose contingency was degraded.

Data analysis

Instrumental performance was expressed as the ratio of the rate of lever presses to the baseline rate measured on the last day of training. A consumption index (i.e., amount of consumed reward/total amount available) was used to evaluate the effectiveness of satiety specific devaluation. Statistical analyses were performed using ANOVAs with Lesion (SHAM, PL, IL) and Devaluation (Devalued or Nondevalued) as factors during the satiety specific test, and Lesion and Session as factors for the contingency degradation procedures. Student–Newman–Keuls *post hoc* tests were also performed when required. Analyses were performed using StatView (version 5.0.1) and the α risk for rejection of the null hypothesis was fixed at 0.05.

Experiment 2: effect of dopamine D₁/D₂ receptors blockade

Surgical and histological procedures

For implantation of guide cannulae, rats were anesthetized with isoflurane and placed in a stereotaxic frame (Kopf Instruments) in flat skull position. Guide cannulae (8 mm long, 36 gauge, Le Guellec) were lowered above the PLC at the following coordinates (in mm from bregma): anteroposterior, +3.2; lateral, \pm 0.6; ventral, –2.5. Guide cannulae were held in place by a block of dental cement (PalavitG) overlaying three small skull-screws. Removable stylets were inserted in the cannulae to protect them from dust. Rats were left in a warm postsurgical room for 24 h with *ad libitum* access to food and water. Then, they were replaced in the vivarium for 1 week of recovery and were individually handled every day. After behavioral testing, animals received a lethal dose of sodium pentobarbital (Ceva Santé Animale) and were perfused transcardially with 60 ml of a NaCl 0.9% solution, followed by 120 ml of a 10% formaldehyde solution. Brains were stored in a 30% sucrose-formalin solution for 72 h before being cut in 60 μ m sections with a freezing microtome (Leica SM2400). After being collected onto gelatin-coated slides, brain sections were left to dry for 48 h and finally they were stained with thionin. Infusion sites were located under microscope. Section reconstructions were drawn in reference to the atlas of Paxinos and Watson (1998).

Microinfusions

During the last days of instrumental training, in the afternoon after the last session, rats were brought to the microinfusion room. There, they were familiarized with being wrapped in a cloth. The day before microinfusion, stylets were removed and cannulae were cleaned using an 8 mm long dental nerve broach (Micro-Mega). On the day of injection, intracerebral microinfusions were made bilaterally into the PLC. The rats were wrapped and gently handled, to insert stainless steel injection cannulae (39 gauge and 9.5 mm long; Le Guellec) into the guides. These cannulae were connected through catheters to two Hamilton syringes placed on a dual-syringe infusion pump (2.2 model, Harvard Apparatus). Microinfusions were made at the rate of 0.5 μ l/min. Depending on the group, the rats received either 0.5 μ l of a dopamine D₁/D₂ receptor antagonist, *cis*-(z)-flupenthixol dihydrochloride (Sigma-Aldrich) diluted at 30 μ g/ μ l (FLU group) in phosphate buffer (Sigma-Aldrich), or 0.5 μ l of phosphate buffer (VEH group). The injection cannulae were maintained in place for 2 min after microinfusion to allow diffusion of the solution.

Behavioral apparatus and procedures

In experiment 2, slight procedural changes were introduced. We used two sets of eight conditioning chambers identical to the ones of experiment 1 and located in two adjacent rooms. A distinctive type of food pellets served as reward in each set of conditioning chambers, providing similar but easily discriminable situations: one type of reward was identical to the one of experiment 1 (normal pellets: 45 mg, F0165, Bio-Serv) and the other one was alternative pellets (45 mg, AIN-76A pellets, TestDiet) that simply served to test for nonspecific effects of the drug. To minimize irreversible tissue damage, the number of microinfusions was limited and no attempt was made to compare degraded and nondegraded conditions in the same subjects. Initial conditioning training (magazine training, instrumental training) was conducted as in experiment 1. Each day, animals received one session in each set of operant chambers, with a break of 2 h between them. The order of presentation of rewards was alternated each day. On the day after the last session of instrumental training, to test whether flupenthixol might influence lever press performance (drug test), animals received microinjections immediately followed by an instrumental session on RR-10 schedule for alternative pellets.

In the following sessions, all rats were submitted to the contingency degradation procedure in the chambers that delivered the normal pellets, and therefore the other set of chambers was not used anymore. The contingency degradation procedure was identical to experiment 1. The rats received the infusion appropriate to their group just before each of the four sessions. The sessions were separated by a break of 72 h to allow for the elimination of the drug (half-life of 19 h). An additional 5 min test session in the absence of drug and without food delivery was performed 72 h after the last degradation session. Finally, to rule out any more changes in primary motivation resulting from flupenthixol infusion, a food consumption test was conducted: rats were given access to 20 g of the food pellets for 1 h in consumption cages, and the amount consumed by each animal was recorded.

Data analysis

Instrumental performance was expressed as the ratio of the rate of response (lever presses or magazine entries) to the baseline rate measured on the last day of training. Statistical analyses were performed using ANOVAs with Drug (VEH, FLU) and Session as factors for the contingency degradation procedure. Analyses were performed using StatView (version 5.0.1) and the α risk for rejection of the null hypothesis was fixed at 0.05.

Results

Experiment 1: effect of pretraining 6-OHDA lesion

After behavioral and histological procedures, six rats that did not acquire instrumental performance and one hydrocephalic rat were excluded from the analyses. SHAM animals which had received vehicle injection in either the prelimbic or the infralimbic cortex displayed similar patterns of behavioral responses. Be-

cause they did not significantly differ at any stage of the experiment, they were pooled to provide a SHAM group. The final group sizes were as follows: SHAM ($n = 8$); PL ($n = 10$); IL ($n = 11$).

6-OHDA lesions

Figure 1a shows immunostaining for TH fibers in the prefrontal cortex for a representative rat from each group. A large number of TH-immunoreactive fibers can be observed in both the prelimbic and infralimbic cortices of the SHAM animal. These are known to originate from the ventral tegmental area (VTA) (Heidbreder and Groenewegen, 2003, Hoover and Vertes, 2007, Lammel et al., 2008). Injections of 6-OHDA in the PL group drastically reduced TH staining in the prelimbic cortex but not in the infralimbic cortex. Injections of 6-OHDA in the IL group reduced TH staining in the infralimbic cortex, but also in the posterior part of the prelimbic cortex, thus suggesting a spread of the toxin to more dorsal regions. In fact, the loss was less important in the anterior part of prelimbic cortex which was more distant from the IL site of injection. Quantification of these effects in each group confirms these partially overlapping effects of injections in the PL and IL (Fig. 1b).

In the prelimbic cortex, the effects of injection were significantly different in the SHAM, PL, and IL groups ($F_{(2,26)} = 28.5$; $p < 0.001$), but depended on the rostro-caudal position ($F_{(2,26)} = 5.86$; $p < 0.01$). At the most posterior level (+2.2 mm with respect to bregma), the loss of TH immunostaining was similar (approximately -72%) in the PL and IL groups [SNK *post hoc* test, nonsignificant (ns)]. However, at the more anterior level (+4.2 mm with respect to bregma), the loss was more important (SNK test, $p < 0.05$) in the PL group (-91%) than in the IL group (-59%), indicating that a significant amount of dopamine activity was spared in the IL group.

Within the infralimbic region, the drastic loss of TH immunostaining ($F_{(2,26)} = 7.2$; $p < 0.01$) was specific to the IL group (Fig. 1b, right). The *post hoc* test indicates significantly lower TH immunoreactivity in the IL group than in the two other groups ($p < 0.01$), confirming that the PL group displayed normal levels of TH immunoreactivity in this region.

TH immunoreactivity characterizes both dopaminergic and noradrenergic fibers, so that it was important to evaluate the loss of DBH-immunoreactive, noradrenergic fibers. The quantification of DBH immunostaining (Fig. 1c) shows a modest decrease in both the prelimbic and the infralimbic cortices for PL and IL group (23 and 33% of maximum loss, respectively), indicating that the protection of noradrenergic fibers using desipramine was not complete (Morrow et al., 1999). Although this decrease was not globally significant ($F_{(2,26)} = 2.34$; ns), a significant loss was detected in the infralimbic cortex ($F_{(2,26)} = 4.87$; $p < 0.05$). The loss of DBH immunoreactivity in this region was similar in the PL

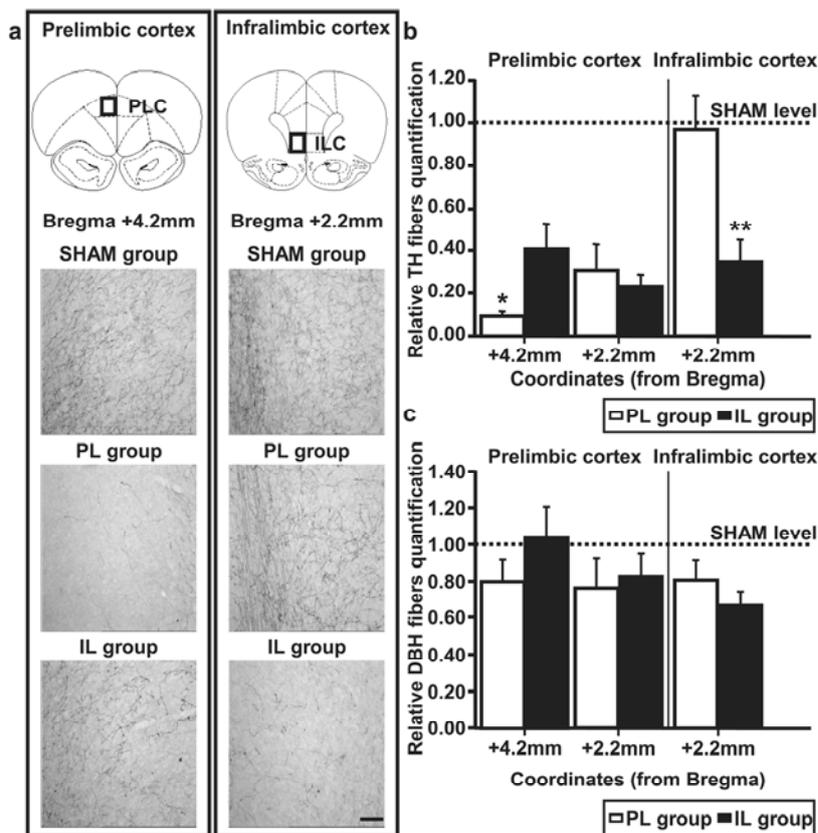


Figure 1. a, Microphotographs of tyrosine-hydroxylase-stained fibers, in the prelimbic cortex (left column)/infralimbic cortex (right column), for representative rats with bilateral injection of vehicle (SHAM group) or 6-hydroxy-dopamine in the prelimbic cortex (PL group)/infralimbic cortex (IL group). Top, Schematic representation of coronal sections in which photographs were taken (Paxinos and Watson, 1998); scale bar, 100 μ m. Orientation of each photograph is from deep (left) to superficial layers (right). b, Quantification of tyrosine hydroxylase-stained fibers (relative to SHAM group, mean + SE) for the PL group (white bars) and the IL group (black bars) in prelimbic and infralimbic cortices. c, Quantification of dopamine- β -hydroxylase-stained fibers (relative to SHAM group, mean + SE) for PL group (white bars) and IL group (black bars) in prelimbic and infralimbic cortices. Dotted lines correspond to baseline levels in SHAM group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

and IL groups, which both differed from the SHAM group. However, this limited reduction cannot explain the important loss of TH staining in lesioned groups, so that the behavioral effects observed in our study can be mostly attributed to the destruction of dopaminergic fibers.

Behavioral results

Instrumental training. The three groups of animals acquired the instrumental response at the same rate (data not shown). A mixed ANOVA with Session and Lesion as factors showed an effect of Session ($F_{(3,55)} = 53.4$; $p < 0.001$), but no effect of Lesion ($F_{(2,55)} = 0.002$; ns) nor any significant Lesion \times Session interaction ($F_{(6,165)} = 1.5$; ns), indicating that dopaminergic loss within the prelimbic or infralimbic areas had no effect on the acquisition of the instrumental response. Mean response rates of the SHAM, PL, and IL groups at the completion of training were 29 ± 4 , 25 ± 3 , and 24 ± 2 , respectively.

Devaluation test. Figure 2a shows the instrumental performance during the 5 min devaluation test for the three experimental groups, as a proportion of their baseline. For both the SHAM and lesioned groups, the results are clear: the performance in the devalued condition (black bars) was markedly reduced compared with the nondevalued condition (white bars), indicating that

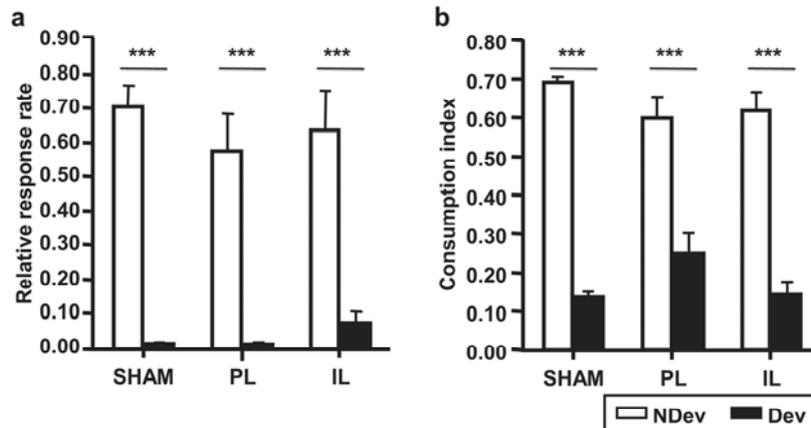


Figure 2. *a*, Devaluation test. Rates of lever pressing relative to baseline (mean + SE) during the 5 min test after specific-satiety devaluation, for the nondevalued condition (NDev; white bars) and the devalued condition (Dev; black bars) for SHAM, PL, and IL groups. *b*, Consumption test. Consumption index (mean + SE) during the consumption test, for the nondevalued reward (white bars) and the devalued reward (black bars) for SHAM, PL and IL groups. *** $p < 0.001$.

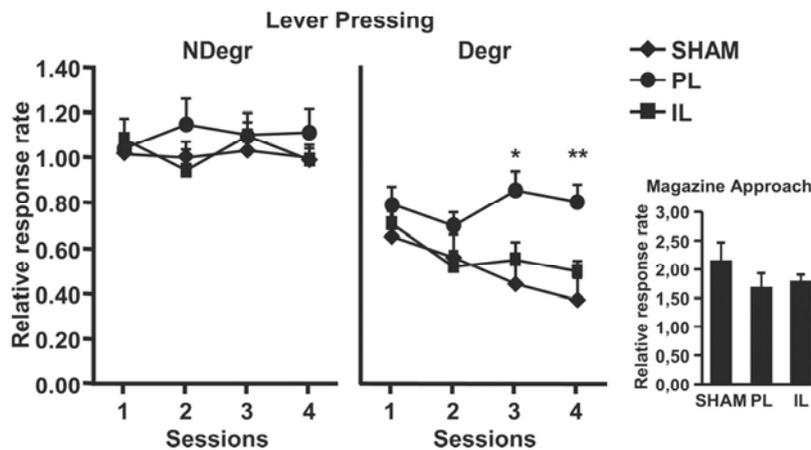


Figure 3. Contingency degradation. Rates of lever presses relative to baseline (mean + SE) during the 4 d of contingency degradation in the nondegraded condition (NDegr, left) and the degraded condition (Degr, middle) for SHAM, PL, and IL groups. Inset (right) shows the rate of magazine entries relative to baseline (mean of the 4 sessions of contingency degradation procedure + SE) in the degraded condition for SHAM, PL, and IL groups. SNK test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

satiety-induced devaluation was efficient in decreasing instrumental performance. The large difference between the devalued and the nondevalued conditions in the PL and IL groups indicates that dopaminergic loss within these two regions did not alter the sensitivity of instrumental performance to changes in the value of the outcome. This description of the data was confirmed by an ANOVA with Lesion (SHAM, PL, or IL) and Devaluation (Nondevalued or Devalued) as factors, showing a significant effect of Devaluation ($F_{(1,55)} = 75.86; p < 0.001$) but no significant effect of Lesion ($F_{(2,55)} = 0.28; ns$) and, importantly, no Lesion \times Condition interaction ($F_{(2,55)} = 0.34; ns$).

Consumption test. The result of the consumption test confirmed that the prefeeding treatment induced a specific satiety that devalued the rewards in all three groups (Fig. 2*b*). All animals rejected the sated reward (black bars) but consumed high quantities of the nonsated reward (white bars). The ANOVA shows a significant effect of the Devaluation factor ($F_{(1,55)} = 137.77; p < 0.001$), but no significant effect of Lesion ($F_{(2,55)} = 0.58; ns$), as well as no significant Lesion \times Devaluation interaction ($F_{(2,55)} =$

2.19; ns). This indicates that dopamine depletion did not alter satiety.

Contingency degradation. Figure 3 shows the effect of contingency degradation on instrumental responses. As shown on the left, all three groups continued to press readily in the nondegraded condition across the four training sessions. A repeated-measures ANOVA shows no effect related to Lesion or Session in this condition (largest $F_{(6,78)} = 1.12; ns$).

The results of the degraded condition (middle) stand in marked contrast to those of the Nondegraded condition. Indeed, both the SHAM and IL groups showed an important decrease in lever pressing, thus indicating that these animals correctly adapted their responding to the change of the action–outcome contingency. However, responding of the PL group remained stable and close to the baseline throughout training (mean of 0.81 ± 0.08 on the fourth day of training), a result suggesting that the dopaminergic lesion within the prelimbic region prevented adaptation of instrumental responses to contingency changes. The ANOVA with Session and Lesion as factors confirms this dissociation between PL and IL dopaminergic innervation. It reveals a significant effect of Session ($F_{(3,26)} = 5.21; p < 0.05$) and Lesion ($F_{(2,26)} = 5.07; p < 0.05$) and an significant interaction between Session and Lesion, $F_{(6,78)} = 2.49; p < 0.05$), indicating that the contingency degradation procedure was acquired differently across groups. Specifically, the SHAM, PL, and IL groups did not differ from one another during the first day of contingency degradation training, but the PL group differed from the others during the last 2 d (SNK test, $p < 0.01$), confirming that dopamine depletion in the prelimbic cortex leads to an impaired adaptation to contingency changes.

This deficit cannot be an indirect consequence of lesion-induced alterations in food cup behavior since the three groups presented a similar mean rate of magazine entries during the degraded condition (Fig. 3, right). An ANOVA on the rate of visits to the magazine confirms the absence of significant effect of Lesion ($F_{(2,26)} = 1.70; ns$).

Experiment 2: effect of dopamine D₁/D₂ receptors blockade

Histology

Figure 4 provides a schematic representation of the infusion sites within the prelimbic cortex. Twenty-one animals presented infusion sites located in the dorsal prelimbic cortex, allowing the diffusion into this region. Final group sizes were as follows: VEH group ($n = 13$) and FLU group ($n = 8$).

Behavioral results

Instrumental training. Throughout training, the two groups of animals planned to receive either vehicle or flupenthixol acquired the two instrumental responses at the same rate (data not shown).

Separate repeated-measures ANOVAs for the two instrumental responses with Session and Drug as factors showed an effect of Session ($F_{(3,19)} = 24.24$ and $F_{(3,19)} = 23.90$; $p < 0.001$) but no Drug effect ($F_{(2,19)} = 0.01$ and $F_{(2,19)} = 0.30$ respectively; ns) and no interaction between these two factors ($F_{(3,57)} = 0.68$ and $F_{(3,57)} = 1.17$ respectively; ns).

Contingency degradation. Infusion of flupenthixol or vehicle in prelimbic cortex had no effect on instrumental performance per se since both groups displayed similar levels of instrumental responding indicating an absence of effect of the drug treatment [VEH $m = 0.67 \pm 0.06$; FLU mean (m) = 0.69 ± 0.09 ; $F_{(1,19)} = 0.06$; ns], although responding in both groups was reduced relative to the baseline. Thus, there was no specific influence of flupenthixol infusion on instrumental performance

Figure 5 (left) shows the effect of contingency degradation on instrumental response. The vehicle group showed an important decrease in lever pressing across sessions, indicating that these animals adapted their instrumental behavior to the modification of the action–outcome contingency. However, the FLU group displayed a more persistent and stable response than the VEH group throughout the degradation procedure. A repeated-measures ANOVA with Drug and Session as factors shows a significant effect of Drug ($F_{(1,19)} = 4.83$; $p < 0.05$), Session ($F_{(3,19)} = 3.33$; $p < 0.05$), and a significant interaction between the two factors ($F_{(3,57)} = 3.04$; $p < 0.05$). Separate analyses for each day show that the FLU group significantly differed from VEH group from the second day of procedure ($F_{(1,19)} = 6.27$; $p < 0.05$ / $F_{(1,19)} = 9.25$; $p < 0.01$ / $F_{(1,19)} = 5.12$; $p < 0.05$ for each day, respectively). This result strongly suggests that the blockade of dopamine transmission in the prelimbic cortex only during the contingency degradation procedure prevented the adaptation of instrumental response to contingency modifications. Moreover, the difference in response between the FLU and VEH groups persisted in the subsequent test in the absence of drug (VEH $m = 0.56 \pm 0.07$; FLU $m = 0.96 \pm 0.11$; $F_{(1,19)} = 9.57$; $p < 0.01$).

This effect cannot be a consequence of drug-induced alterations in magazine approach behavior since the two groups displayed similar mean rate of magazine entries during the four sessions of contingency degradation stage (VEH $m = 1.76 \pm 0.11$; FLU $m = 2.21 \pm 0.29$). An ANOVA with Drug as factor shows no significant effect of Drug ($F_{(1,19)} = 2.78$; ns). In addition, this behavioral effect does not result from alterations in primary motivation for reward, because VEH and FLU groups consumed equally high quantities of reward during the consumption test (11 and 12 g, respectively), where there was no significant effect of Drug ($F_{(1,19)} = 0.24$; ns).

Discussion

The present study clearly demonstrates the involvement of dopaminergic innervation of the prefrontal cortex in the control of goal-directed behavior. Experiment 1 demonstrates that the loss of dopaminergic signaling in the prelimbic cortex abolished the sensitivity of instrumental response to contingency degradation but not to devaluation of the outcome by sensory-specific satiety.

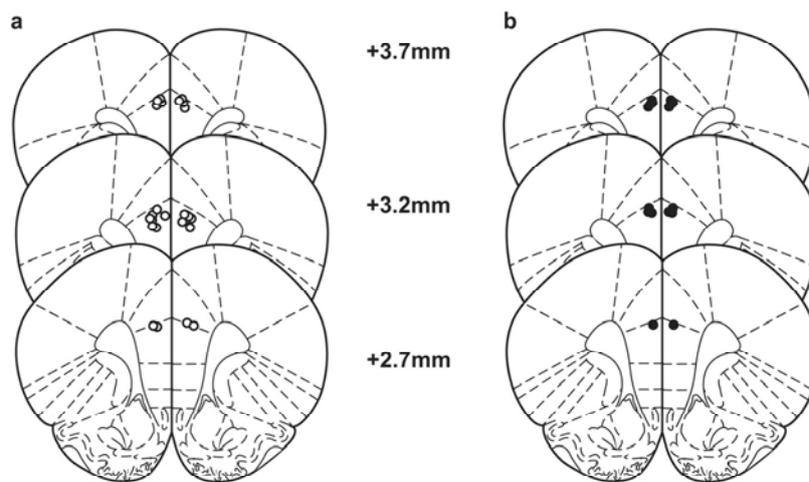


Figure 4. Schematic representation of infusion sites within the medial prefrontal cortex. *a*, Open circles: vehicle group. *b*, Filled circles: flupenthixol group. Outlines of the coronal sections are taken from +3.7 mm to +2.7 mm relative to bregma (Paxinos and Watson, 1998).

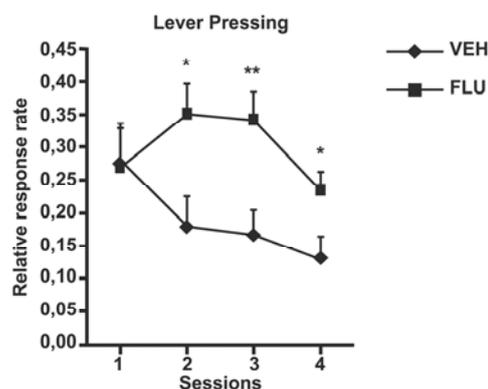


Figure 5. Contingency degradation. Rates of lever presses relative to baseline (mean + SE) during the 4 d of contingency degradation for VEH and FLU groups. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

The effects of dopaminergic depletion therefore differ from those reported for cell body lesions, as earlier experiments have shown that both processes were disrupted in rats with pretraining cell body lesions of the PLC (Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003). In contrast, the loss of dopaminergic signaling in the infralimbic cortex had no effect on the sensitivity of instrumental response in these two procedures, thereby confirming important functional dissociations within the medial prefrontal cortex (Killcross and Coutureau, 2003). Experiment 2 further showed that the dopamine D_1/D_2 receptor antagonist flupenthixol, injected locally in the prelimbic cortex during contingency degradation, sufficed to disrupt goal-directed behavior, although normal functioning was preserved during both the acquisition of instrumental task and test.

It may be necessary to rule out alternative behavioral interpretations of our data. For instance, a different level of reward-elicited approach in lesioned/flupenthixol groups might compete with lever press behavior. We, however, showed that magazine activity in lesioned/flupenthixol or control rats did not significantly differ. Alternatively, the DA-lesioned or flupenthixol-injected rats might show an alteration in their response to satiety, but the results of the consumption test show that they consume

the same amounts as control rats of sated food or nonsated food, as described in other PFC-lesion studies (Killcross and Coutureau, 2003). Thus, neither changes in magazine approach behavior nor an alteration in satiety-related processes are likely to explain our pattern of results.

There is evidence that encoding of the outcome depends on dopaminergic mechanisms outside the medial prefrontal cortex. For example, lesions of the nucleus accumbens (NAC) core, which receives dense dopaminergic projection from the VTA, have been shown to reduce sensitivity to outcome devaluation but not to contingency degradation (Corbit et al., 2001). In addition, Montague et al. (2004) have shown that VTA inhibition or dopamine antagonist infusions in NAC diminished the animal capacity to adapt their behavior according to reward value. These data suggest that dopaminergic innervation in the NAC, in contrast to the PLC, is involved in modulating instrumental response according to changes in the value of the outcome. Together, these results show that outcome devaluation and contingency degradation can be doubly dissociated, i.e., that the two processes are implemented through distinct neural substrates. These might include brain areas such as the basolateral amygdala or the NAC (Heidbreder and Groenewegen, 2003; Vertes, 2004; Hoover and Vertes, 2007), which have strong reciprocal connections with the mPFC. The two processes also appear to require processing in the PLC during separate phases of the experiment since mPFC lesions have been shown to affect outcome devaluation only when performed during the acquisition of the instrumental task (Ostlund and Balleine, 2005), whereas the present results indicate a later involvement of dopaminergic mechanisms when contingency changes. Moreover, the dorsomedial striatum may integrate these various aspects of goal-directed performance, since outcome devaluation and contingency degradation are affected by both pretraining and posttraining lesions, as well as by pharmacological manipulations of this region (Yin et al., 2005a,b).

In the rat, the PLC has been shown to be necessary to adapt to changes in instrumental contingency (Balleine and Dickinson, 1998; Corbit and Balleine, 2003; Dalley et al., 2004). Our study is focused on the acquisition phase of contingency degradation and directly addresses the updating of action–outcome relationships. We demonstrate here that dopaminergic signaling in the PLC plays a critical role in the detection of contingency changes. Moreover, when rats had acquired the task with an intact brain function, blocking dopaminergic receptors during the contingency degradation stage clearly impaired adaptation in experiment 2. This deficit is therefore not attributable to a long-lasting adaptation to dopaminergic denervation, but rather to a specific contribution of dopamine to the detection of contingency changes. This result is consistent with a putative role of dopamine neurons in encoding reward-prediction error (Schultz, 1998; McClure et al., 2003; Montague et al., 2004). Indeed, dopaminergic neurons display a phasic increase of their firing rate when reward occurrence exceeds expectations. Thus, in the degraded condition, the delivery of noncontingent rewards that are not caused by lever pressing and therefore not expected by the animals are likely to induce a positive dopaminergic error signal. This signal could then be used by the rats to adapt their behavior according to the new situation. In the PL group, the reduction or loss of such a signal precisely in the cortical area associated with contingency detection would prevent the animals from updating their action–outcome representation to guide behavior. In contrast, in the outcome devaluation procedure, there is no unexpected reward so that a role of this error signal is unlikely. This might account for the absence of effect of denervation in the

devaluation test. The fact that in groups PL and IL equivalent levels of dopaminergic denervation were induced in the posterior part of the PLC suggests that the critical role in these processes is played by the more anterior region of the PLC, which was also the region displaying the most dramatic loss of dopaminergic fibers. The PL group indeed presented both an extreme loss of fibers in the more anterior parts of the prelimbic cortex and a nearly complete preservation of dopaminergic innervation in the infralimbic region.

Conversely, the absence of behavioral effects of the dopaminergic loss in the IL group confirms the existence of important dorsoventral dissociations within the mPFC (Peters et al., 2008). These behavioral results are consistent with previous reports showing that lesions of the ILC, unlike those of the PLC, do not impair goal-directed instrumental responses (Killcross and Coutureau, 2003). One may argue that the partial prelimbic denervation present in the IL group might have masked a deficit of a different kind, but there is at present no evidence for an effect of dopaminergic denervation in the ILC. Previous research has shown that infusions of dopamine into the ILC could restore the sensitivity of an overtrained instrumental response to posttraining devaluation of the outcome (Hitchcott et al., 2007), thus suggesting that dopamine within the ILC might be involved in the coordination of actions and habits. On this basis, habit-based responding, i.e., a response not sensitive to outcome devaluation, might have been expected after a dopamine lesion of the ILC. This hypothesis was not supported by experiment 1 that instead replicated the effects of excitotoxic lesions (Killcross and Coutureau, 2003). Nevertheless, because of procedural differences, such as the devaluation being conducted using sensory-specific satiety (Killcross and Coutureau, 2003) versus conditioned food aversion (Hitchcott et al., 2007), this issue would warrant further investigations.

The impact of dopaminergic lesions on adaptive instrumental behavior may also be viewed in relation with the general role of dopamine in the PFC. This region is especially important for working memory and behavioral flexibility (Miller and Cohen, 2001; Seamans and Yang, 2004; Ragozzino, 2007). Learning a new pattern of contingency requires the ability to flexibly update previously acquired representations and select new response strategies. Contingency degradation could therefore constitute a novel way to assess behavioral flexibility. A few studies suggest the importance of mesocortical dopaminergic projections in these processes (Floresco and Magyar, 2006; Van der Meulen et al., 2007). In particular, antagonists of either D₁ or D₂ dopaminergic receptors can impair attentional set shifting performance (Floresco and Magyar, 2006). When dopaminergic activity is reduced, the errors appear to be mostly perseverative, indicating a reduced ability of the animals to flexibly adapt their behavior. It could therefore be possible that animals were not able to alter their response strategy in response to the altered contingencies, as a result of dopamine depletion in the prelimbic cortex. Whether the deficit observed in dopamine-depleted animals results from an altered perception of the contingency change or an inability to acquire and maintain a new response strategy still remains to be elucidated.

In summary, the current findings provide evidence for a specific role of prefrontal dopaminergic innervation in instrumental learning. These results extend previous work suggesting the implication of prelimbic and infralimbic cortex in two dissociable neural networks for goal-directed actions and habits, respectively (Coutureau and Killcross, 2003), by showing that dopaminergic innervation of the prelimbic cortex is indeed essential in goal-

directed actions to allow the detection of changes in action–outcome relationships, but not for goal representation. These findings have important implications for our understanding of the cognitive and neural processes underlying decision making (Rangel et al., 2008).

References

- Balleine BW, Dickinson A (1998) Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37:407–419.
- Balleine BW, Killcross AS, Dickinson A (2003) The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *J Neurosci* 23:666–675.
- Corbit LH, Balleine BW (2003) The role of prefrontal cortex in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 146:145–157.
- Corbit LH, Muir JL, Balleine BW (2001) The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *J Neurosci* 21:3251–3260.
- Corbit LH, Muir JL, Balleine BW (2003) Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 18:1286–1294.
- Costa RM (2007) Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann N Y Acad Sci* 1104:172–191.
- Coutureau E, Killcross S (2003) Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. *Behav Brain Res* 146:167–174.
- Coutureau E, Marchand AR, Di Scala G (2009) Goal-directed responding is sensitive to lesions to the prelimbic cortex or basolateral nucleus of the amygdala but not to their disconnection. *Behav Neurosci* 123:443–448.
- Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW (2004) Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 28:771–784.
- Dickinson A (1985) Actions and habits: the development of behavioural autonomy. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 308:67–78.
- Faure A, Haberland U, Condé F, El Massoufi N (2005) Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci* 25:2771–2780.
- Floresco SB, Magyar O (2006) Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology* 188:567–585.
- Heidbreder CA, Groenewegen HJ (2003) The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27:555–579.
- Hitchcott PK, Quinn JJ, Taylor JR (2007) Bidirectional modulation of goal-directed actions by prefrontal cortical dopamine. *Cereb Cortex* 17:2820–2827.
- Hoover WB, Vertes RP (2007) Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct Funct* 212:149–179.
- Killcross S, Coutureau E (2003) Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cereb Cortex* 13:400–408.
- Lammel S, Hetzel A, Häckel O, Jones I, Liss B, Roeper J (2008) Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57:760–773.
- McClure SM, Daw ND, Montague PR (2003) A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 26:423–428.
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167–202.
- Montague PR, Hyman SE, Cohen JD (2004) Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature* 431:760–767.
- Morrow BA, Elsworth JD, Rasmusson AM, Roth RH (1999) The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience* 92:553–564.
- Nelson A, Killcross S (2006) Amphetamine exposure enhances habit formation. *J Neurosci* 26:3805–3812.
- Nordquist RE, Voorn P, de Mooij-van Malsen JG, Joosten RN, Pennartz CM, Vanderschuren LJ (2007) Augmented reinforcer value and accelerated habit formation after repeated amphetamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 17:532–540.
- Ostlund SB, Balleine BW (2005) Lesions of medial prefrontal cortex disrupt the acquisition but not the expression of goal-directed learning. *J Neurosci* 25:7763–7770.
- Paxinos G, Watson C (1998) The rat brain in stereotaxic coordinates, Ed 4. San Diego: Academic.
- Peters J, LaLumiere RT, Kalivas PW (2008) Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *J Neurosci* 28:6046–6053.
- Ragozzino ME (2007) The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Ann N Y Acad Sci* 1121:355–375.
- Rangel A, Camerer C, Montague PR (2008) A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9:545–556.
- Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1–27.
- Seamans JK, Yang CR (2004) The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74:1–58.
- Tanaka SC, Balleine BW, O'Doherty JP (2008) Calculating consequences: brain systems that encode the causal effects of actions. *J Neurosci* 28:6750–6755.
- Valentin VV, Dickinson A, O'Doherty JP (2007) Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *J Neurosci* 27:4019–4026.
- van der Meulen JA, Joosten RN, de Bruin JP, Feenstra MG (2007) Dopamine and noradrenaline efflux in the medial prefrontal cortex during serial reversals and extinction of instrumental goal-directed behavior. *Cereb Cortex* 17:1444–1453.
- Vertes RP (2004) Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 51:32–58.
- Wickens JR, Horvitz JC, Costa RM, Killcross S (2007) Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 27:8181–8183.
- Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW (2005a) Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action–outcome learning in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci* 22:505–512.
- Yin HH, Ostlund SB, Knowlton BJ, Balleine BW (2005b) The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci* 22:513–523.

CHAPITRE 2

Maturation du système dopaminergique et des processus de contrôle de l'action au cours de l'adolescence

**Article 2 : Dopamine-dependent maturation of action control
during adolescence**

CHAPITRE 2

Maturation du système dopaminergique et des processus de contrôle de l'action au cours de l'adolescence

(Article 2)

Dans la suite de notre travail, nous avons cherché à étudier dans quelles mesures les capacités de contrôle de l'action changeaient au cours de l'adolescence. En effet, lors de cette période, les individus présentent certains comportements caractéristiques, tels qu'une augmentation de la prise de risque ou de comportement de recherche de la nouveauté, pouvant être le reflet de déficits des processus de contrôle de l'action. Cependant, peu d'études à ce jour se sont concentrées sur le développement des processus précis du contrôle de l'action et ont pu montrer un lien direct entre maturation cognitive et maturation neurobiologique. En raison de nos résultats précédents chez l'animal adulte (voir **Chapitre 1**) et les données de la littérature montrant une maturation tardive des régions frontales, le système dopaminergique nous est apparu comme un acteur potentiel de la maturation cognitive au cours de l'adolescence.

Ainsi, nous avons déterminé quel était **le développement des capacités de contrôle de l'action au cours de l'adolescence en relation avec la maturation des voies dopaminergiques**.

Développement du système DA au cours de l'adolescence

Dans un premier temps, nous avons exploré la maturation des voies DA mésocorticale, mésolimbique et nigrostriée chez des rats préadolescents (âgés de 25 j, P25), en début (P30) ou en fin (P45) d'adolescence, par rapport à des rat adultes (P70), et ce à trois niveaux d'analyse : la densité de fibres dopaminergiques (immunomarquage à la TH), la concentration tissulaire de DA et de ses métabolites (dosage par HPLC), et le niveau d'expression génique des différents récepteurs dopaminergiques (quantification par qPCR).

Nous avons montré que l'innervation DA continue à se développer au cours de l'adolescence au niveau des zones frontales. Ce développement de la voie dopaminergique mésocorticale s'accompagne d'une augmentation progressive de la concentration en DA. De plus, nous avons également observé une surexpression des ARNm des différents récepteurs à la DA au cours de l'adolescence, suivi d'une baisse importante entre la fin de l'adolescence et

l'âge adulte. A l'inverse, les voies dopaminergiques mésolimbique et nigrostriée se développent plus précocement.

Altération du développement du système DA au cours de l'adolescence

Dans un second temps, nous avons testé si l'exposition chronique à un agoniste dopaminergique des récepteurs D2, le quinpirole, pendant l'adolescence pouvait altérer le développement correct de ce système. En effet, les autorécepteurs D2 participent au contrôle de la synthèse et de la libération de la DA mais également au contrôle de la croissance et de la synaptogenèse des fibres dopaminergiques (Parish *et al.*, 2002; Fasano *et al.*, 2008; Fasano *et al.*, 2010). Ainsi, des rats ont reçu des injections chroniques de quinpirole à deux doses (0,1 mg/kg ou 0,5 mg/kg) à partir du sevrage (P21) jusqu'à l'âge adulte (P70). Le niveau de maturation du système DA a été évalué à l'âge adulte de manière identique à l'expérience précédente.

Nous avons montré que l'exposition chronique à une forte dose de quinpirole (0.5 mg/kg) pendant l'adolescence induit une altération des processus de maturation du système dopaminergique. En effet, les animaux présentent un niveau d'innervation, de concentration de DA et de récepteurs à la DA plus faible que chez des rats non traités. Par ailleurs, cet effet est essentiellement observé au niveau de la voie mésocorticale, dont nous avons pu voir précédemment qu'elle mûrit pendant l'adolescence. Ce résultat suggère une plus grande vulnérabilité de la voie dopaminergique mésocorticale pendant l'adolescence à des atteintes pharmacologiques, par rapport aux autres voies.

Maturation des processus de contrôle de l'action au cours de l'adolescence

Afin d'évaluer l'évolution des capacités de contrôle de l'action pendant l'adolescence, nous avons testé les capacités de rats adolescents, entre P25 et P40, à acquérir et exprimer des actions dirigées vers un but. Bien que leurs performances d'apprentissage soient similaires, les rats adolescents, contrairement à des rats adultes, maintiennent une forte réponse d'appui sur le levier lors d'une procédure de dégradation de la contingence alors qu'elle n'est plus nécessaire pour obtenir la récompense. De manière intéressante, ces mêmes animaux, une fois adultes présentent une réponse instrumentale sensible à la dégradation de la contingence.

Par ailleurs, les rats adolescents présentent une réponse instrumentale sensible à la dévaluation de la récompense et diminuent leur réponse d'appui spécifiquement sur le levier associé à la récompense dévaluée. Enfin, grâce à une procédure de transfert pavlovien-

instrumental, nous avons montré que des stimuli émotionnellement connotés pouvaient guider et influencer la réponse instrumentale des rats adolescents.

Altération de la maturation du contrôle de l'action lors de l'adolescence

Dans une dernière partie, nous avons évalué si des altérations de la maturation du système dopaminergique au cours de l'adolescence altéraient également la maturation des processus de contrôle de l'action.

Nous avons montré que l'exposition chronique au quinpirole pendant l'adolescence n'altère pas la capacité des rats à apprendre une tâche de conditionnement instrumental à l'âge adulte. De plus, les animaux adaptent également leurs actions à des changements de valeur de la récompense. Cependant, les rats traités avec une forte dose de quinpirole (0,5 mg/kg) n'adaptent pas leur réponse d'appui sur le levier à des changements de contingence appui-récompense.

CONCLUSIONS

- **Maturation tardive de la voie dopaminergique mésocorticale** pendant l'adolescence.
- **Dissociation de la maturation des processus de contrôle de l'action.**
- **Maturation précoce** (avant l'adolescence) des processus d'adaptation à des **changements de la valeur de la récompense.**
- **Maturation tardive** (fin de l'adolescence) des processus d'adaptation à des **changements des relations causales action-conséquence.**
- **L'altération de la maturation du système dopaminergique** au cours de l'adolescence altère également **la maturation du contrôle de l'action.**

Title: Dopamine-dependent maturation of action control during adolescence

Research Article

Abbreviated title: Dopamine, action control and adolescence

Highlights: Differential development of dopamine pathways during adolescence / Mesocortical dopamine pathway is last to mature / Cognitive aspects of action control emerge late in adolescence / Action control is vulnerable to alteration of dopamine activity during adolescence

Authors: Fabien Naneix^{1,2}, Alain R. Marchand^{1,2}, Anaïs Pichon^{1,2}, Georges Di Scala^{1,2}, Jean-Rémi Pape^{1,2§} and Etienne Coutureau^{1,2§*}

1. CNRS, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, UMR 5287, F-33400 Talence, France

2. Univ. Bordeaux, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, UMR 5287, F-33400 Talence, France

§ Equally contributing authors

*Correspondence and reprint requests should be addressed to Etienne Coutureau

Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCLIA)

UMR 5287 CNRS/Univ. Bordeaux

Avenue des Facultés, Talence, F-33400, France

E-mail address: etienne.coutureau@u-bordeaux1.fr

ABSTRACT

Adolescence is a crucial developmental period characterized by major brain reorganizations and specific behaviors reflecting immature decision-making processes. The underlying mechanisms of this cognitive maturation are largely unknown. In this study, we analyze cellular and molecular aspects of the development of dopamine pathways throughout adolescence and demonstrate that the mesocortical dopamine pathway is last to mature, associated with the emergence of action control according to the causal status of actions. By contrast, value-based action control and limbic/striatal dopamine systems are already mature at adolescence. Moreover, an alteration of dopamine system during adolescence precludes the development of adult action control. These findings highlight the relationship between the mesocortical dopamine pathway and higher cognition and the vulnerable nature of this system during the transition to adulthood.

INTRODUCTION

Adolescence is a crucial period of physiological, neurobiological and cognitive development. This distinct stage of life is characterized by an increase in impulsivity, risk-taking or sensation-seeking behaviors, which are all the hallmarks of immature decision-making and action control processes (Somerville and Casey, 2010; Spear, 2000). Important neurobiological changes, including synaptic overproduction and pruning or axon myelination, occur in the adolescent brain (Giedd et al., 1999; Lenroot and Giedd, 2006; Paus, 2005). Thus, adolescence-related behaviors may result from the relative immaturity of regions subserving cognitive versus motivational processes (prefrontal areas and striatum/limbic areas, respectively) (Casey et al., 2008; Ernst et al., 2009; Somerville and Casey, 2010). Adolescence is also a period of vulnerability associated with a dramatic rise in the incidence of psychiatric disorders including schizophrenia, drug abuse and mood disorders, which probably reflect alterations in brain maturation (Kessler et al., 2005; Paus et al., 2008). Efficient cognitive functioning in the adult therefore appears to depend on correct neurobiological maturation during adolescence, allowing the progressive development of action control in the context of a complex and changing environment.

The developmental aspects of action control remain largely unknown. Action control is at the core of goal-directed behavior, requiring the integration of a causal representation of action-outcome relationships with the value of outcomes (Balleine and O'Doherty, 2010). In adults, action control relies upon dynamic functional interactions between prefrontal (Killcross and Coutureau, 2003; Ostlund and Balleine, 2005; Valentin et al., 2007) and striatal (Tanaka et al., 2008; Yin and Knowlton, 2006) regions. Dopamine (DA) systems tightly modulate the activity of corticostriatal loops (Costa, 2007) by differentially innervating the prefrontal cortex (mesocortical pathway), the striatum (nigrostriatal pathway) and the nucleus accumbens (mesolimbic pathway) (Bjorklund and Dunnett, 2007; Lammel et al., 2008), thereby carrying various types of reward-related information (Bromberg-Martin et al., 2010; Montague et al., 2004; Schultz, 2007). Recent work has emphasized the differential contribution of striatal and cortical DA pathways to adult action control (Faure et al., 2005; Naneix et al., 2009; Wickens et al., 2007). A full description of the maturation of DA systems is still lacking but several studies suggest that the various pathways undergo different developmental trajectories during postnatal life (Andersen et al., 2000; Voorn et al., 1988). The final maturation of DA systems during adolescence might therefore constitute a crucial milestone in the transition towards adult cognitive functioning.

In order to address these issues, we investigate the relationship between the maturation of the DA system during adolescence and the development of adult action control. Using a dual descriptive/interventional approach, we provide here evidence for a major regional- and age-dependent evolution of DA systems during adolescence, including profound changes in DA innervation, DA receptors expression and DA content. These developmental modifications are directly related to the ability to control actions according to their consequences, providing insight into the neurobiological processes underlying the normal or pathological maturation of decision-making abilities during adolescence.

RESULTS

Maturation of DA system during adolescence

To investigate the development of the DA system during adolescence, we first quantified the density of tyrosine hydroxylase (TH) immunoreactive fibers in juvenile (postnatal day 25, P25), early (P30) and late (P45) adolescent rats in comparison with adult rats (P70). The presence of TH, the rate-limited enzyme in the dopamine biosynthesis, is directly related to the maturation state of dopamine axons terminals (Benes et al., 2000). In prefrontal areas (mesocortical dopamine pathway), the density of TH-immunoreactive fibers gradually increased across adolescence in the anterior cingulate (ACC), prelimbic (PLC) and infralimbic (ILC) cortices (**Figure 1A**). This increase mostly occurred in the anterior part of the prefrontal cortex, suggesting the existence of an anteroposterior gradient in the development of prefrontal cortex, with posterior regions displaying a smaller density and an earlier maturation of DA innervation. Interestingly, the increase in dopamine fiber density was restricted to the medial prefrontal cortex (mPFC) and was not observed in the orbital prefrontal cortex (OFC) during the same period (**Figure S1A**). In striatal regions, TH density reached adult levels much earlier than in the mPFC, by P25 both in the mesolimbic (NAc) and nigrostriatal (dorsal striatum) DA pathways (**Figures 1B** and **S1A**). To verify that these effects reflected changes in dopaminergic innervation and not in noradrenergic (NE) fibers which also express TH, we quantified dopamine β -hydroxylase (DBH) immunostaining and confirmed that the NE innervation of prefrontal areas had already reached its adult levels in juvenile and adolescent rats (**Figure S1B**) (Levitt and Moore, 1979).

Maturation of the dopamine system does not only involve fiber growth but also an increase in DA synthesis and metabolism (Benes et al., 2000). Consistent with the gradual development of DA fibers, whole tissue DA content increased while the turnover ratios DOPAC/DA and HVA/DA, which reflect the relative rate of DA degradation, decreased in

the mPFC between the juvenile and adult stages (**Figure 1C**). This developmental pattern was more precocious in the dorsal striatum and NAc (**Figure 1C** and **Table S2**) as adult levels were reached before the end of adolescence. Interestingly, a comparable evolution was observed for serotonin (5-HT) and NE systems (**Table S2**).

Dopaminergic modulation of a variety of behavioral processes, such as locomotor activity, working memory, decision-making or reinforcement learning, is largely dependent on the expression pattern of postsynaptic DA receptors (Floresco and Magyar, 2006; Nieoullon, 2002). In relation to the increase in DA innervation and tissue content observed during adolescence, we explored the changes in mRNA expression of D1-like receptors (D1/D5) and D2-like receptors (D2L/D2S/D3/D4) using quantitative real-time PCR. Globally, as compared to adult rats, adolescent rats presented higher levels of DA receptors mRNA in both the mPFC and the dorsal striatum (**Figure 1D**). In addition, a majority of the receptors subtypes in these brain areas exhibited a peak of expression at the end of adolescence (mean increase of +200% at P45 with respect to P70 in the mPFC; +70% in the dorsal striatum). However, this was not the case in the OFC and the NAc (**Figure S1C**) in which the peak of mRNA expression occurred at P25 and P30 respectively. The substantia nigra (SN) and the ventral tegmental area (VTA) initially presented high mRNA levels for DAT, D2 autoreceptors and TH at P25 which decreased during the adolescence (**Figure S1D**).

Taken together, these results demonstrate a delayed maturation of mesocortical pathways with respect to mesolimbic/nigrostriatal pathways, in line with the earlier development of subcortical areas and the delayed maturation of prefrontal areas during adolescence (Casey et al., 2008; Somerville and Casey, 2010). These profound changes are likely to reflect various maturational processes, including axonal growth, synaptic overproduction and subsequent synaptic pruning (Juraska and Markham, 2004; Lenroot and Giedd, 2006).

Quinpirole exposure during adolescence affects the maturation of the DA system

In the mature brain, D2 autoreceptors are key regulatory elements of DA synthesis and release. These receptors likely also participate to the control of DA cells development and growth. Their stimulation inhibits fibers growth *in vitro* and *in vivo* whereas their blockade induces fiber sprouting and synaptogenesis (Fasano et al., 2008; Parish et al., 2002). Given that our results indicate an initial overexpression of D2 autoreceptors in the VTA and SN (see **Figure S1D**), we next tested the hypothesis that the maturation of DA system during adolescence is highly sensitive to the stimulation of these receptors. We therefore chronically

administered the D2-agonist quinpirole at two doses (0.1 mg/kg or 0.5 mg/kg i.p.) from weaning to adult age (P21-P70), an injection schedule that includes the adolescence period (**Figure 2A**). At the end of this treatment, we explored the effects of quinpirole exposure on DA fibers density, DA receptors expression and brain tissue DA content.

Chronic quinpirole exposure during adolescence dose-dependently affected the growth of DA fibers previously observed in all subregions of the mPFC, and also reduced fiber density in the OFC (**Figure 2B** and **Figure S2A**). The reduction in TH fibers density induced by quinpirole was especially prominent in the anterior part of the prefrontal cortex, where we previously observed the most important growth during adolescence. Quinpirole treatment also tended to decrease TH fibers density in the dorsal striatum and NAc (**Figure S2A**) but did not induce any loss of DA cells in the VTA and SN (**Figure S2B**). Alterations in TH fibers density appear to be specific to the DA system, as no changes in NE innervation were observed after quinpirole treatment (**Figure S2C**). This pattern of alterations was also observed after behavioral testing in a different group of rats submitted to the quinpirole treatment (see below).

Consistent with the effect of quinpirole on TH fibers density and its action on DA autoreceptors, we found a global dose-dependent decrease of DA and its metabolites in all DA brain targets (**Figure 2C** and **Table S3**). Once again, the reduction in DA content was more important in the mPFC than in the dorsal striatum and the NAc. DA turnover ratios were not modified by quinpirole treatments, indicating that metabolic enzymes were not affected. Quinpirole treatment altered neither NE nor 5-HT content (**Table S3**).

In addition, we observed a dose- and region-dependent decrease in the mRNA levels for DA receptors. The high dose of quinpirole had a higher impact in prefrontal regions (both mPFC and OFC) than in the other DA projection areas. Indeed, the expression of all DA receptor mRNAs was decreased by about one third in the mPFC and in the OFC (**Figure 2D** and **S2C**). In the dorsal striatum and the NAc, quinpirole treatment produced a marginally significant decrease in expression (**Figure 2D** and **Figure S2D**). Finally, our results also show that quinpirole treatment induced a dramatic decrease in the expression of DA-related markers in the midbrain (DAT, D2 autoreceptors and TH, -47 % and -50 % of control levels for the SN and the VTA, **Figure S2E**).

Taken together, these results show that a chronic pharmacological stimulation of the D2 receptors during adolescence strongly affects normal DA system development. Interestingly, our results show that these alterations were stronger in areas which undergo the

most important changes during adolescence and may therefore be more vulnerable to external insults.

Maturation of action control during adolescence

Action control is an essential feature of adapted behavior in a changing environment since it allows efficient choice and decision making. In order to investigate the maturation of action control during adolescence, we used specific instrumental conditioning tasks designed to explore cognitive mechanisms of goal-directed actions, *i.e.* the selection of action based on action-outcome relationships and the regulation of action by a representation of outcome value (Balleine and O'Doherty, 2010).

Rats were first trained and tested during the beginning of adolescence (P25 to P40, adolescent group). They were then raised to the adult age (adult group) and trained and tested in a similar task (**Figure 3A**). During training, rats learned to press one lever to obtain a particular food reward and to press another lever for a different reward. Adolescent rats were able to acquire instrumental conditioning like adults, as they gradually increased their lever press rate (for both rewards) across sessions and reinforcement schedules. Their learning rates at both ages did not differ from those of control rats trained only as adults (**Figure S3A** and **S3B**) indicating that instrumental training during adolescence did not facilitate subsequent learning of a similar task at the adult age.

After the training stage, we tested whether performance of the instrumental action was controlled by its consequences. Therefore, the contingency between one of the two actions and its associated outcome was degraded by letting the animals obtain the reward without performing the action. Meanwhile, the other lever-reward contingency was maintained. Adolescent rats failed to correctly adapt their behavior since they exhibited similar response rates on the two levers throughout the contingency degradation procedure (**Figure 3C**) and the subsequent choice extinction test (**Figure 3D**), indicating that they did not distinguish degraded from non-degraded actions. Importantly, the same animals tested as adults showed correct adaptation *i.e.* they maintained a high response rate when contingency was intact and they reduced their response when contingency was degraded (**Figure 3C** and **3D**), as observed in the control adult group (**Figure S3C** and **S3D**). Notably, the absence of adaptation to contingency changes did not result from a global difference in inhibitory control since, as compared to adult animals, adolescent rats showed a normal habituation to a novel environment as well as a comparable level of amphetamine-induced hyperlocomotion (**Figure S3E**). Adolescent rats are furthermore able to correctly adapt their responses according to the

current outcome value. Indeed, we devalued the reward associated with one of the lever press actions by means of sensory-specific satiety. In this case, both adolescent and adult rats specifically reduced their response on the lever associated with the devalued outcome reward (**Figure 3E and Figure S3F**), indicating that their response was controlled by a representation of the food value. On a subsequent consumption test, all rats also correctly discriminated the devalued from the non-devalued food reward (**Figure 3F and S3G**).

In addition, we tested the impact of a Pavlovian incentive on instrumental responding (PIT: Pavlovian-to-Instrumental Transfer) in a separate group of rats. In adolescent rats, as in adults, an auditory stimulus previously associated with the food outcome acquired incentive properties, as evidenced by approach behavior (not shown). Furthermore, it markedly enhanced lever pressing in extinction whereas a stimulus predicting no food tended to depress responding (**Figure 3G**).

Altogether, these results shed new light on the specific cognitive maturational processes that take place during adolescence. Whereas value-based decision making seems already mature in adolescent rats, the ability to adapt actions according to their causal status is not present at the beginning of adolescence and only appears in adult subjects. These differences in cognitive maturation may be related to the delayed dynamics of maturation of prefrontal areas during adolescence.

Action control deficits in rats exposed to quinpirole during adolescence

Previous research in adult animals has demonstrated the role of the mesocortical DA pathway in the adaptation to contingencies changes (Naneix et al., 2009). Our results demonstrate major changes in this pathway across adolescence, through processes highly sensitive to external insult (quinpirole treatment). We thereafter investigated the impact of quinpirole treatment during adolescence on the ability to adapt to contingency changes as adults. Rats chronically treated with quinpirole were trained and tested as adults in the instrumental task under drug-free conditions (**Figure 4A**). Quinpirole treatment during adolescence did not affect general growth as adult body weight was comparable in the three groups (**Figure S4A**).

During instrumental training, all rats learned the task at the same rate (**Figure 4C**), demonstrating that chronic stimulation of DA system by quinpirole did not affect the acquisition of an instrumental task and motor performance.

During the contingency degradation procedure, both the control VEH (vehicle) and low QUIN (quinpirole 0.1 mg/kg) groups adapted their action when action-outcome

relationships changed. While continuing to perform the non-degraded action, they decreased their responding in the degraded contingency condition. However, the high QUIN-treated group (quinpirole 0.5 mg/kg) failed to differentially respond to the degraded and non-degraded action-outcome contingency (**Figure 4C**), as previously shown with adolescent rats. Similar results were observed during the subsequent test in extinction, clearly demonstrating that action control was impaired in the high QUIN group (**Figure 4D**). All animals presented an identical locomotor response and habituation to a novel environment as well as a comparable level of amphetamine-induced hyperlocomotion (**Figure S4B**).

We next examined the sensitivity of the instrumental response to changes in action value using the specific-satiety devaluation procedure. Quinpirole treatment had no effect on rats' ability to control their action according to change in outcome value since all groups significantly diminished their response rate for the lever associated with the devalued reward (**Figure 4E**). Moreover, quinpirole did not affect the amount of food intake during pre-feeding (**Figure 4F**) and did not alter the discrimination between the devalued and valued foods (**Figure 4G**).

DISCUSSION

Little is known about the relationship between adolescent brain maturation and cognitive capabilities in adulthood. The results of the present study lead to the conclusion that the profound changes of the dopaminergic systems occurring at the time of adolescence are directly related to the adult subjects' ability to select and execute actions according to their predicted consequences.

Unique properties of mesocortical DA maturation

Our analysis of the maturation of DA markers during adolescence demonstrates region and age-specific distinctive profiles of maturation. More precisely, it reveals a delayed maturation of the DA mesocortical pathway, which contrasts with the early maturation of mesolimbic and nigrostriatal systems.

In the adult mammalian brain, the DA projection systems are multiple (Bjorklund and Dunnett, 2007), and recent evidence supports the existence of a remarkable topographic organization and dissociation of DA cell populations within both the VTA and SN according to their projection areas (Lammel et al., 2008). Interestingly, our results highlight a similar dissociation between the developmental time-course of DA pathways during adolescence. Indeed, the late maturation of the DA projections to medial prefrontal areas contrasts with the

more rapid maturation of both nigrostriatal and mesolimbic pathways, but also of orbitofrontal cortex innervation. It involves a regular increase in DA fiber density throughout adolescence, as previously observed in rodents (Benes et al., 2000; Kalsbeek et al., 1988; Voorn et al., 1988) and primates (Rosenberg and Lewis, 1994, 1995). Remarkably, our data indicate that this increase mostly concerns the anterior portion of the mPFC, which appears to be more densely innervated than the posterior region.

The differential dynamic of the DA axon growth between prefrontal and striatal areas during adolescence suggests that complex processes regulate fibers trajectories. In the embryonic brain, these processes are tightly regulated by ligand-receptors complexes which interact with the cytoskeleton of growing axons and guide their paths toward specific target areas (Smidt and Burbach, 2007). A remarkable specificity of these ligand-receptors complexes has recently been demonstrated since compounds of the ephrin and semaphorin families respectively control nigrostriatal and mesocortical fibers position (Kolk et al., 2009; Sun et al., 2010). In the adolescent brain, the molecular actors of axonal path finding are an emerging issue, but recent results indicate that the balance of receptors for the axon-guidance factor Netrin-1 shifts at adolescence and is involved in the late establishment of the DA mesocortical circuitry (Manitt et al., 2011).

Our results identify a second distinctive feature in the development of DA systems, *i.e.* important changes in the expression of DA receptors during adolescence. These findings, based on a quantitative approach using qPCR, confirm and extend previous observations that used a more traditional autoradiography approach (Andersen et al., 2000; Tarazi and Baldessarini, 2000; Teicher et al., 1995). The regional distribution of these changes deserves comments. Indeed, our data identify two brain areas, the medial prefrontal cortex and the dorsal striatum, which simultaneously overexpress both D1-like and D2-like receptors during the late portion (P45) of the adolescence period before a decrease at the adult stage. This late overexpression in prefrontal and dorsal striatal areas contrasts with the earlier maturation of the same receptors in the nucleus accumbens and the orbitofrontal cortex. Moreover, the changes in the expression levels of DA receptors in the prefrontal cortex likely reflect general synaptic overproduction and subsequent pruning that have consistently been reported in cortical areas during adolescence in humans (Giedd et al., 1999; Lenroot and Giedd, 2006; Paus, 2005), non-human primates (Bourgeois et al., 1994; Bourgeois and Rakic, 1993) and rodents (Cressman et al., 2010; Juraska and Markham, 2004). The mechanism underlying this synaptic maturation is not yet fully understood. Interestingly, recent evidence shows that synaptic development is under the tight regulation of both microglia (Paolicelli et al., 2011)

and glucocorticoids (Liston and Gan, 2011), and involves major changes in the molecular composition of synaptic vesicles (Counotte et al., 2010).

A third developmental characteristic of DA systems reported here is the presence of important metabolic changes. Indeed, we observed that DA tissue content displays a dramatic increase in the medial prefrontal cortex and the dorsal striatum during late adolescence (P45 until adulthood). Meanwhile, the concentration of DA metabolites increases in a much smaller proportion, indicating a reduction in DA turnover. Interestingly these neurochemical changes occur at the same time as an increase in DA cells spontaneous firing (McCutcheon et al., 2009) and may be related to the decrease of the expression of genes regulating DA signaling such as DAT or D2 autoreceptors that we observe in midbrain areas. Taken together, the results suggest that DA availability steadily increases between the adolescent and adult stages.

DA acts as an important neuromodulator of the excitation/inhibition balance and changes occurring during adolescence could have several physiological consequences. DA especially controls the sustained activity of prefrontal microcircuits, which results in an increase in signal to noise ratio (Gruber et al., 2010; Seamans and Yang, 2004). Recently, several studies have demonstrated major changes in the DA-dependent modulation of the prefrontal cortex including both the D1- and NMDA-dependant support to the plateau depolarization of pyramidal cells and the inhibition of AMPA pyramidal responses through the D2-mediated recruitment of local GABA interneurons (O'Donnell, 2011; Tseng and O'Donnell, 2005, 2007).

These developing DA systems appear highly sensitive to external manipulations. Indeed, our results show that chronic administration of the D2 agonist quinpirole throughout adolescence dramatically alters the normal development of the DA systems. Most remarkably, the prefrontal regions, which display the most important developmental changes, also appear the most vulnerable to quinpirole exposure. The mechanisms of this alteration are not entirely clear, but several *in vitro* and *in vivo* studies have reported that DA itself might control axonal growth and synaptogenesis *via* D2 autoreceptors (Fasano et al., 2008; Parish et al., 2002). As a consequence, it is likely that quinpirole stimulation of D2 autoreceptors mimicked the action of dopamine on midbrain DA cells in the final stages of maturation and prematurely reduced fiber growth and DA cell function, a process which could also account for the impact of early exposure to DA-mediated drugs of abuse (Carlezon and Konradi, 2004).

Dopamine–dependent emergence of consequence-based action control

The present study establishes a direct link between the protracted maturation of the dopaminergic system in prefrontal regions and the subjects' ability to select and execute actions according to their predicted consequences.

Action control in goal-directed behavior requires the integration of motivational processes involved in evaluating the goal with cognitive processes assessing the causal relationship between the action and its consequences (Rangel et al., 2008). In recent years, it has become clear that distinct, yet interactive sets of neuronal circuits (Balleine and O'Doherty, 2010) implement these processes through both Pavlovian and instrumental influences. In particular, Pavlovian learning of stimulus values directly contributes to the selection of instrumental actions by enhancing responses leading to a particular reward. In the present study, we demonstrate in a Pavlovian to Instrumental transfer (PIT) procedure (Holmes et al., 2010) that in adolescent animals, a learned Pavlovian appetitive incentive can enhance instrumental responding. This result confirms that the neural circuitry of PIT, which involves limbic areas such as the nucleus accumbens (Corbit et al., 2001), the amygdala (Balleine and Killcross, 2006; Corbit and Balleine, 2005), and the orbitofrontal cortex (Ostlund and Balleine, 2007) is already mature at adolescence. The presence of Pavlovian learning and PIT in adolescent animals also strongly suggests that DA-dependent reward learning processes (Schultz, 1998) associated with the phasic DA activity of midbrain DA cells (Day et al., 2007) also mature before the onset of adolescence.

The performance of goal-directed actions directly depends on the value of their consequences. In both primates and rodents, the neural circuit of value-based action control comprises the medial prefrontal cortex, and specifically the prelimbic area (Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003; Tran-Tu-Yen et al., 2009; Valentin et al., 2007), as well as the dorsomedial part of the striatum (Tanaka et al., 2008; Yin and Knowlton, 2006). We observe here that adolescent animals are able to adapt their action to changes in reward value induced by sensory specific satiety. In addition, altering DA development with quinpirole had little impact on this task. Therefore, the value-based aspects of action control do not seem to display the same sensitivity to dopaminergic manipulations as the causal aspects of action control (see below). This agrees with other evidence that the adaptation to outcome devaluation and contingency changes involve dissociable processes (Corbit et al., 2001; Corbit et al., 2002; Naneix et al., 2009). Furthermore, we did not observe any effect of age on food consumption behavior following sensory specific satiety, in agreement with the view that motivational aspects of value attribution are already mature at adolescence.

A final, most important, feature of action control is the continuous updating of the causal status of actions in response to changes in the environment. We demonstrate here using a contingency degradation procedure that rats fail to adapt their response to changes of action-outcome (A-O) relationships as adolescent, but succeed once adult. In the adult, the integrity of the medial prefrontal cortex is clearly required to adapt actions to contingency changes (Corbit and Balleine, 2003; Dalley et al., 2004). Furthermore, we previously demonstrated that lesions or pharmacological alterations of mesocortical DA functioning result in a deficit of adaptation to contingency changes (Naneix et al., 2009). The present results allow us to directly relate the emergence of this aspect of adult action control to the maturation of the mesocortical DA pathway during adolescence. Indeed, adolescents do not adapt their actions to contingency changes and a similar result was observed in adults after alteration of DA development by quinpirole exposure during adolescence.

The precise nature of DA-related neuronal mechanisms underlying such a cognitive deficit remains at present elusive. However, DA release in the mPFC is known to mediate uncertainty about reward delivery and to be positively correlated to the rapidity of shift between instrumental rules (Stefani and Moghaddam, 2006). In addition, the delivery of non-expected rewards during contingency changes is likely to induce a DA-dependent reward prediction error signal (Montague et al., 2004; Schultz, 2007), and this salient information may be used by the prefrontal cortex to update the representation of A-O contingencies.

The role of mesocortical DA activity in monitoring causal relationships fits the more general function of the prefrontal cortex, namely orchestrating brain activity according to rules and goals (Miller and Cohen, 2001). The late maturation of the mesocortical pathway is therefore likely to condition the emergence of an ensemble of related DA-dependent cognitive abilities, such as behavioral flexibility (Floresco and Magyar, 2006), attention and working memory (Chudasama and Robbins, 2004; Phillips et al., 2004), and decision making (Schweimer et al., 2005; Winstanley et al., 2006). Through the modulation of various corticostriatal loops (Costa, 2007), DA activity within the different projection areas could mediate distinct cognitive functions, that differentially mature during adolescence and early adulthood (Galinanes et al., 2009).

Remarkably, our study identifies also a rostro-caudal dynamic in the maturation of mesocortical pathway, with the more rostral projections maturing last during adolescence. Such an observation fits well with recent human research which relates the rostro-caudal organization of the prefrontal cortex to a specific cognitive architecture, from concrete action

representations in the caudal part to more abstract representations in the rostral part (Badre, 2008).

Our research demonstrates the dynamic nature of adolescent neurobehavioral development, paving the way towards an understanding of the vulnerable period associated with adolescence. This vulnerability is reflected in a number of teenage specific risk-taking behaviors that include heavy binge drinking (Nixon and McClain, 2010), drug of abuse exposure (Chambers et al., 2003), as well as inadequate behavioral responses to stressful events (Andersen and Teicher, 2008), which all corresponds to a loss of control with respect to action consequences. Importantly, prefrontal loss of action control is also a hallmark of major psychiatric diseases emerging at adolescence or early adulthood.

In summary, this study highlights the differential maturation of DA projection systems during adolescence, which condition the cognitive maturation during the transition from childhood to adulthood (Geier and Luna, 2009; Spear, 2000). Our data support recent models attributing adolescent specific behaviors to the delayed development of prefrontal-related cognitive processes of action control with respect to striatal-dependent motivational processes (Ernst et al., 2009; Somerville and Casey, 2010). Such a differential maturation of cognitive function should gradually lead to the emergence of an essential cognitive feature of adulthood, namely abstract reasoning. Since a number of major psychiatric disorders emerge during adolescence (Paus et al., 2008), these results should constitute a major step toward our understanding of normal and pathological development trajectories.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Subjects

Litters of Long Evans rats (Centre d'Élevage Janvier, France) were received between postnatal day 3 (P3) to 7 (P7) and culled to 6 pups *per* dam. Only the male offspring was used in these experiments. Pups were housed with their mother in polycarbonate cages (45 x 30 x 20 cm) in a temperature- and humidity-controlled room, and maintained under a 12 h light/dark cycle (light on at 7:00 A.M.). Rats weaned at P21 were randomly assigned to each experimental group and housed in pairs in polycarbonate cages (46 x 26 x 20 cm). Two rats *per* litter were used in each experimental group. The experiments took place during the light phase of the cycle. Before the behavioral experiments, animals were given *ad libitum* access to food and water and were handled every day. For quinpirole experiment, Quinpirole HCl

(Sigma-Aldrich, i.p.; 0.1 g/kg or 0.5 mg/kg) or water vehicle was administered every two days from weaning (P21) to adult stage (P70). All experiments were conducted in agreement with the French (Directive 87-148, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) and international (Directive 86-609, November 24th 1986, European Community) legislation.

Immunochemistry

Immunochemistry and analysis of immunoreactive fibers density were performed essentially as previously described (Naneix et al., 2009). Briefly, brain sections labelled using mouse monoclonal antibody anti-tyrosine hydroxylase (1/1,000 Millipore Corporation) or anti-dopamine- β -hydroxylase (1/10,000 Millipore Corporation) were scanned by a NanoZoomer (Hamamatsu Photonics, France) with a 20x lens. Regions of interest were isolated before high-pass filtering and thresholding using ImageJ software. Stereological counts of DA neurons were performed manually under 50 x magnification. For a detailed description, see **Supplemental Data**.

Neurotransmitters and metabolites levels

Brains were quickly removed and each region of interest was dissected on ice and snap-frozen. Tissue were weighted, homogenized, sonicated for 2 x 15 s and centrifuged at 14000 rpm at +4°C for 20 min. Monoamine contents (DA, NE and 5-HT) and their metabolites (DOPAC, HVA and 5-HIAA) were then determined using high performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ED). For a more detailed description, see **Supplemental Data**.

Quantitative Real-Time PCR

Total RNA was extracted (RNeasy Lipid Tissue Kit, Quiagen, France) from 300 μ m-thick frozen punches of regions of interest, and 50 ng of RNA were reverse transcribed using iScript cDNA Synthesis kit (Bio-Rad, France). Real-Time PCR for genes of interest was performed on a CFX96 thermal cycler using iQ SYBR Green Supermix (Bio-Rad, France). The PCR protocol comprised a denaturation step (95°C, 5 min), followed by 50 cycles of denaturation/amplification (95°C, 20 sec ; 60°C, 30 sec) and finally a melting curve analysis. Primers for qPCR analyses were synthesized by PrimerDesign Ltd (UK) and Eurogentec (Belgium) and sequences are reported in Supplemental Table 1. Relative expression of genes of interest was normalized using *beta-2-microglobulin* (B2M) and *ubiquitin c* (UBC) as reference genes. For a more detailed description, see **Supplemental Data**.

Behavioral procedures

Adolescent rats were trained and tested from P25 to P40 and adult rats from P70 to P85 in conditioning chambers of appropriate size. For a more detailed description, see **Supplemental Data**.

Contingency degradation

After a training phase during which rats were trained to press two levers for two different food rewards, contingency degradation was performed during 8 days as previously described (Balleine and Dickinson, 1998). Briefly, two 20 min sessions were given each day, one for each lever. As at the end of instrumental training, each lever allowed the delivery of its specific reward contingently, with a probability of 0.05 (on average one reward every 20 lever presses). In addition, one of the two rewards was also delivered non-contingently with the same probability of 0.05 but in each second *without* a lever press. The non-contingent reward was the same in the two sessions. Therefore, one of the action-outcome relationships was degraded whereas the other one was preserved. Responses were subsequently tested in a choice extinction test with both levers present and no reward delivered. Adaptive responding required a representation of learned action-outcome contingencies.

Outcome devaluation by sensory specific satiety

Rats were given free access to one of the two rewards for 60 min (Devalued reward). Immediately after, rats were tested in a choice extinction test (see before). Then the rats were given free access to each of the two rewards successively for a consumption test. After one day of retraining, the other reward was devalued using a similar procedure.

Pavlovian to Instrumental transfer (PIT)

Rats were given first Pavlovian then instrumental training over 4 days, according to a procedure (Holmes et al., 2010) modified to fit into the short window of adolescence. During these Pavlovian (4 sessions) and instrumental (12 sessions) phases, respectively one of two stimuli and one of two levers was reinforced with food. Facilitation of response by each Pavlovian conditioned stimulus was then tested with both levers present and no reward.

Novelty- and amphetamine-induced locomotor activity

All rats were first given a single injection of D-amphetamine (Sigma-Aldrich, 1 mg/kg, i.p.) in their homecages. On the next day, spontaneous locomotor activity was

measured during 1 h in an activity cage. Rats were immediately re-tested for 1 h under amphetamine (1 mg/kg).

Statistics

Statistical analyses on behavioral and immunohistochemistry data were performed using Student's t-test with Bonferroni correction or analyses of variance (ANOVAs) followed, when required, by Dunnett's *post-hoc* test. Analyses were performed using StatView[®] (version 5.0.1). The alpha risk for rejection of the null hypothesis was fixed at 0.05.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants from the CNRS (PIR Neuroinformatique and Projets Exploratoires Pluridisciplinaires Inter Instituts) and Conseil Régional d'Aquitaine. F.N. is a fellow of the Ministère de l'Enseignement Supérieur. We thank Dr N. Kaouane for corrections of the manuscript and helpful discussions, L. Decorte and A. Faugère for their technical assistance, D. Panzeri, N. Argenta and J. Huard for their help in animal breeding and care, G. Courtand for his assistance on the NanoZommer and Dr S. Parrot from NeuroChem facility (Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028 – CNRS UMR5292, Université Claude Bernard Lyon 1, France) for tissue extraction and analyses by high performance liquid chromatography.

REFERENCES

- Andersen, S.L., and Teicher, M.H. (2008). Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci* 31, 183-191.
- Andersen, S.L., Thompson, A.T., Rutstein, M., Hostetter, J.C., and Teicher, M.H. (2000). Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse* 37, 167-169.
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci* 12, 193-200.
- Balleine, B.W., and Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37, 407-419.
- Balleine, B.W., and Killcross, S. (2006). Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci* 29, 272-279.

- Balleine, B.W., and O'Doherty, J.P. (2010). Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 35, 48-69.
- Benes, F.M., Taylor, J.B., and Cunningham, M.C. (2000). Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implications for the development of psychopathology. *Cereb Cortex* 10, 1014-1027.
- Bjorklund, A., and Dunnett, S.B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 30, 194-202.
- Bourgeois, J.P., Goldman-Rakic, P.S., and Rakic, P. (1994). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex* 4, 78-96.
- Bourgeois, J.P., and Rakic, P. (1993). Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *J Neurosci* 13, 2801-2820.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68, 815-834.
- Carlezon, W.A., Jr., and Konradi, C. (2004). Understanding the neurobiological consequences of early exposure to psychotropic drugs: linking behavior with molecules. *Neuropharmacology* 47 Suppl 1, 47-60.
- Casey, B.J., Getz, S., and Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev* 28, 62-77.
- Chambers, R.A., Taylor, J.R., and Potenza, M.N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 160, 1041-1052.
- Chudasama, Y., and Robbins, T.W. (2004). Dopaminergic modulation of visual attention and working memory in the rodent prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 29, 1628-1636.
- Corbit, L.H., and Balleine, B.W. (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 146, 145-157.
- Corbit, L.H., and Balleine, B.W. (2005). Double dissociation of basolateral and central amygdala lesions on the general and outcome-specific forms of pavlovian-instrumental transfer. *J Neurosci* 25, 962-970.
- Corbit, L.H., Muir, J.L., and Balleine, B.W. (2001). The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: Evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *J Neurosci* 21, 3251-3260.
- Corbit, L.H., Ostlund, S.B., and Balleine, B.W. (2002). Sensitivity to instrumental contingency degradation is mediated by the entorhinal cortex and its efferents via the dorsal hippocampus. *J Neurosci* 22, 10976-10984.

- Costa, R.M. (2007). Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann N Y Acad Sci* 1104, 172-191.
- Counotte, D.S., Li, K.W., Wortel, J., Gouwenberg, Y., Van Der Schors, R.C., Smit, A.B., and Spijker, S. (2010). Changes in molecular composition of rat medial prefrontal cortex synapses during adolescent development. *Eur J Neurosci* 32, 1452-1460.
- Cressman, V.L., Balaban, J., Steinfeld, S., Shemyakin, A., Graham, P., Parisot, N., and Moore, H. (2010). Prefrontal cortical inputs to the basal amygdala undergo pruning during late adolescence in the rat. *J Comp Neurol* 518, 2693-2709.
- Dalley, J.W., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 771-784.
- Day, J.J., Roitman, M.F., Wightman, R.M., and Carelli, R.M. (2007). Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 10, 1020-1028.
- Ernst, M., Romeo, R.D., and Andersen, S.L. (2009). Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. *Pharmacol Biochem Behav* 93, 199-211.
- Fasano, C., Poirier, A., DesGroseillers, L., and Trudeau, L.E. (2008). Chronic activation of the D2 dopamine autoreceptor inhibits synaptogenesis in mesencephalic dopaminergic neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 28, 1480-1490.
- Faure, A., Haberland, U., Conde, F., and El Massioui, N. (2005). Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci* 25, 2771-2780.
- Floresco, S.B., and Magyar, O. (2006). Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 188, 567-585.
- Galinanes, G.L., Taravini, I.R., and Murer, M.G. (2009). Dopamine-dependent periadolescent maturation of corticostriatal functional connectivity in mouse. *J Neurosci* 29, 2496-2509.
- Geier, C., and Luna, B. (2009). The maturation of incentive processing and cognitive control. *Pharmacol Biochem Behav* 93, 212-221.
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C., and Rapoport, J.L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2, 861-863.
- Gruber, A.J., Calhoun, G.G., Shusterman, I., Schoenbaum, G., Roesch, M.R., and O'Donnell, P. (2010). More is less: a disinhibited prefrontal cortex impairs cognitive flexibility. *J Neurosci* 30, 17102-17110.

- Holmes, N.M., Marchand, A.R., and Coutureau, E. (2010). Pavlovian to instrumental transfer: a neurobehavioural perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 1277-1295.
- Juraska, J.M., and Markham, J.A. (2004). The cellular basis for volume changes in the rat cortex during puberty: white and gray matter. *Ann N Y Acad Sci* 1021, 431-435.
- Kalsbeek, A., Voorn, P., Buijs, R.M., Pool, C.W., and Uylings, H.B. (1988). Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J Comp Neurol* 269, 58-72.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., and Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62, 593-602.
- Killcross, S., and Coutureau, E. (2003). Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cereb Cortex* 13, 400-408.
- Kolk, S.M., Gunput, R.A., Tran, T.S., van den Heuvel, D.M., Prasad, A.A., Hellemons, A.J., Adolfs, Y., Ginty, D.D., Kolodkin, A.L., Burbach, J.P., *et al.* (2009). Semaphorin 3F is a bifunctional guidance cue for dopaminergic axons and controls their fasciculation, channeling, rostral growth, and intracortical targeting. *J Neurosci* 29, 12542-12557.
- Lammel, S., Hetzel, A., Hackel, O., Jones, I., Liss, B., and Roeper, J. (2008). Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57, 760-773.
- Lenroot, R.K., and Giedd, J.N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 718-729.
- Levitt, P., and Moore, R.Y. (1979). Development of the noradrenergic innervation of neocortex. *Brain Res* 162, 243-259.
- Liston, C., and Gan, W.B. (2011). Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 16074-16079.
- Manitt, C., Mimee, A., Eng, C., Pokinko, M., Stroh, T., Cooper, H.M., Kolb, B., and Flores, C. (2011). The netrin receptor DCC is required in the pubertal organization of mesocortical dopamine circuitry. *J Neurosci* 31, 8381-8394.
- McCutcheon, J.E., White, F.J., and Marinelli, M. (2009). Individual differences in dopamine cell neuroadaptations following cocaine self-administration. *Biol Psychiatry* 66, 801-803.
- Miller, E.K., and Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24, 167-202.
- Montague, P.R., Hyman, S.E., and Cohen, J.D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature* 431, 760-767.

- Naneix, F., Marchand, A.R., Di Scala, G., Pape, J.R., and Coutureau, E. (2009). A role for medial prefrontal dopaminergic innervation in instrumental conditioning. *J Neurosci* 29, 6599-6606.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 67, 53-83.
- Nixon, K., and McClain, J.A. (2010). Adolescence as a critical window for developing an alcohol use disorder: current findings in neuroscience. *Curr Opin Psychiatry* 23, 227-232.
- O'Donnell, P. (2011). Adolescent onset of cortical disinhibition in schizophrenia: insights from animal models. *Schizophr Bull* 37, 484-492.
- Ostlund, S.B., and Balleine, B.W. (2005). Lesions of medial prefrontal cortex disrupt the acquisition but not the expression of goal-directed learning. *J Neurosci* 25, 7763-7770.
- Ostlund, S.B., and Balleine, B.W. (2007). Orbitofrontal cortex mediates outcome encoding in Pavlovian but not instrumental conditioning. *J Neurosci* 27, 4819-4825.
- Paolicelli, R.C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., Giustetto, M., Ferreira, T.A., Guiducci, E., Dumas, L., *et al.* (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333, 1456-1458.
- Parish, C.L., Stanic, D., Drago, J., Borrelli, E., Finkelstein, D.I., and Horne, M.K. (2002). Effects of long-term treatment with dopamine receptor agonists and antagonists on terminal arbor size. *Eur J Neurosci* 16, 787-794.
- Paus, T. (2005). Mapping brain development and aggression. *Can Child Adolesc Psychiatr Rev* 14, 10-15.
- Paus, T., Keshavan, M., and Giedd, J.N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 9, 947-957.
- Phillips, A.G., Ahn, S., and Floresco, S.B. (2004). Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *J Neurosci* 24, 547-553.
- Rangel, A., Camerer, C., and Montague, P.R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9, 545-556.
- Rosenberg, D.R., and Lewis, D.A. (1994). Changes in the dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex during late postnatal development: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Biol Psychiatry* 36, 272-277.
- Rosenberg, D.R., and Lewis, D.A. (1995). Postnatal maturation of the dopaminergic innervation of monkey prefrontal and motor cortices: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol* 358, 383-400.

- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80, 1-27.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 30, 203-210.
- Schweimer, J., Saft, S., and Hauber, W. (2005). Involvement of catecholamine neurotransmission in the rat anterior cingulate in effort-related decision making. *Behav Neurosci* 119, 1687-1692.
- Seamans, J.K., and Yang, C.R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74, 1-58.
- Smidt, M.P., and Burbach, J.P. (2007). How to make a mesodiencephalic dopaminergic neuron. *Nat Rev Neurosci* 8, 21-32.
- Somerville, L.H., and Casey, B.J. (2010). Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr Opin Neurobiol* 20, 236-241.
- Spear, L.P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 417-463.
- Stefani, M.R., and Moghaddam, B. (2006). Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum. *J Neurosci* 26, 8810-8818.
- Sun, J.H., Gao, Q., Zhang, J., Bao, L.H., Dong, H.M., Liang, N., Li, G.B., Li, Z.H., and Gao, Y.M. (2010). Ephrinb3 induces mesostriatal dopaminergic projection to the striatum. *Biochem Biophys Res Commun* 400, 194-199.
- Tanaka, S.C., Balleine, B.W., and O'Doherty, J.P. (2008). Calculating consequences: brain systems that encode the causal effects of actions. *J Neurosci* 28, 6750-6755.
- Tarazi, F.I., and Baldessarini, R.J. (2000). Comparative postnatal development of dopamine D(1), D(2) and D(4) receptors in rat forebrain. *Int J Dev Neurosci* 18, 29-37.
- Teicher, M.H., Andersen, S.L., and Hostetter, J.C., Jr. (1995). Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Brain Res Dev Brain Res* 89, 167-172.
- Tran-Tu-Yen, D.A., Marchand, A.R., Pape, J.R., Di Scala, G., and Coutureau, E. (2009). Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *Eur J Neurosci* 30, 464-471.
- Tseng, K.Y., and O'Donnell, P. (2005). Post-pubertal emergence of prefrontal cortical up states induced by D1-NMDA co-activation. *Cereb Cortex* 15, 49-57.
- Tseng, K.Y., and O'Donnell, P. (2007). D2 dopamine receptors recruit a GABA component for their attenuation of excitatory synaptic transmission in the adult rat prefrontal cortex. *Synapse* 61, 843-850.

Valentin, V.V., Dickinson, A., and O'Doherty, J.P. (2007). Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *J Neurosci* 27, 4019-4026.

Voorn, P., Kalsbeek, A., Jorritsma-Byham, B., and Groenewegen, H.J. (1988). The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience* 25, 857-887.

Wickens, J.R., Horvitz, J.C., Costa, R.M., and Killcross, S. (2007). Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 27, 8181-8183.

Winstanley, C.A., Theobald, D.E., Dalley, J.W., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2006). Double dissociation between serotonergic and dopaminergic modulation of medial prefrontal and orbitofrontal cortex during a test of impulsive choice. *Cereb Cortex* 16, 106-114.

Yin, H.H., and Knowlton, B.J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 7, 464-476.

SUPPLEMENTAL DATA

SUPPLEMENTAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

Immunohistochemistry

Rats were killed with an overdose of pentobarbital sodium (Ceva Santé Animale, France) and perfused transcardially with 300 ml of NaCl 0.9% solution, followed by 300 ml of paraformaldehyde 4% solution (PFA) in 0.1 M phosphate buffer (PB). The brains were removed, post-fixed overnight in PFA 4% and transferred to a PB 0.1 M / sucrose 30% solution for 48 h at 4°C. Serial coronal sections (50 µm thick) were cut on a freezing microtome (Leica SM 2400, Germany), collected and stored in a cryoprotective solution (glycerol, ethylene glycol, PBS 0.1M, azide 0.03%). The following primary antibodies were used: mouse monoclonal anti-tyrosine hydroxylase, mouse monoclonal anti-dopamine-β-hydroxylase (TH 1/1,000; DBH 1/10,000 in PBST 0.3% and normal goat serum 2%, Millipore Corporation, MA, USA). Free floating sections were incubated with primary antibody for 48 h at 4°C on a shaker. Sections were then incubated with biotinylated goat anti-mouse (1/1,000 in PBST 0.3%, Jackson ImmunoResearch, PA, USA) for 90 min at room temperature. They were then incubated with avidin-biotin-peroxydase complex (1/200 in PBS, Vector Laboratories, CA, USA) for 2 h at room temperature. The final staining was obtained after passage in a solution of diaminobenzidine (DAB 0.02%, Sigma-Aldrich, France) and hydrogen peroxide (0.07%). Finally, sections were rinsed with Tris buffer, collected on gelatin-coated slides, dehydrated with toluene and mounted in Eukitt mounting medium.

Evaluation of fiber density

In order to provide an estimate of fiber density, we scanned labeled sections using a NanoZoomer (Hamamatsu Photonics, France) with 20x lens. Digital slides were examined with 5x virtual lens to take microphotographs of region of interest in each hemisphere. For each microphotograph, the region of interest was outlined according to the Paxinos and Watson atlas (Paxinos and Watson, 1998), and isolated by smoothing the background using ImageJ software. Quantification was performed using an automated method developed in the laboratory with ImageJ software (Naneix et al., 2009). The digitized microphotograph was smoothed with a Gaussian filter (diameter 20 pixels) and subtracted from the original picture (background) in order to isolate high spatial frequencies. The picture was then subjected to a

fixed threshold in order to extract stained elements. The relative volume occupied by fibers was estimated by the proportion of detected pixels in the region of interest then normalized with respect to control group levels.

Evaluation of DA cells density

Unbiased stereological estimates of TH immunoreactive cell density were obtained by the optical fractionator method on every twelfth section along the rostrocaudal axis of the midbrain. The region of interest (ROI) was first outlined according to the Paxinos and Watson atlas (1998) under a 2.5x lens using Mercator software (Explora Nova, France). Then TH immunoreactive cells were manually counted under 50x magnification (immersion lens) in 100 x 100 μm squares spaced by 150 x 150 μm intervals for the SN or 300 x 300 μm intervals for the VTA. Neurons were counted within a 25 μm -thick zone within the section if they did not touch any of the 3 rejection boundary planes. Cell density was estimated as the ratio of the number of TH cells in the ROI over the area of the ROI measured by the Mercator software. All data were then normalized with respect to the control group.

Measure of neurotransmitters and metabolites tissue levels

Brains were quickly removed and each region of interest was dissected on ice and snap-frozen. Tissues, previously weighed, were homogenized in 10 volumes of ice-cold 0.1 N perchloric acid containing 1.34 mmol/L EDTA and 0.05% w/v sodium bisulphite. Sonication was applied twice for 15 seconds. After homogenization, extracts were centrifuged at 14000 rpm at +4°C for 20 min. Supernatants were analysed the same day to determine monoamine contents. High performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ED) was used to analyse noradrenaline, dopamine and its metabolites, dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) and its metabolite, 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA). Briefly, the HPLC system was composed of a Prominence degasser; a LC-30 AD pump; a SIL-30 AC autosampler thermostated at 10°C; and a CTO-20 AC column oven thermostated at 25°C (Shimadzu). The electrochemical detection was set to 35°C using a Decade II electrochemical detector fitted with a 2 mm glass carbon working electrode, an Ag/AgCl reference electrode and a 25 μm spacer (Antec, Leyden, The Netherlands). Separations were performed using a 100 x 4.6mm i.d. Kinetex 2.6 μm C18 column equipped with a C18 filter in a security guard system (Phenomenex). The mobile phase was pumped at a flow rate of 1.6 mL/min and composed of 0.07 mol/L potassium phosphate, 0.1 mmol/L EDTA, 1.1 mmol/L OSA, 3.1 mmol/L

triethylamine, 14% methanol, pH adjusted to 3.12 with 1 mmol/L citric acid, it was filtered with 0.22 µm cellulose acetate membranes before use. Elutes were detected at an oxidation potential of 800mV versus reference electrode. Samples were placed undiluted in the autosampler and kept at +10 °C before injection. The left volumes were used in case of overloading peaks and diluted 10- fold for a second HPLC analysis (mainly for DA determination in striatum and nucleus accumbens). Data were expressed in ng *per g* of brain tissue then normalized with respect to control group levels.

Quantitative real-time PCR

Brains were quickly removed, snap-frozen in liquid nitrogen cooled isopentan, and 300 µm-thick sections were cut using a cryostat. Regions of interest were punched and kept frozen until RNA extraction. Total RNA was isolated by using an RNeasy Lipid Tissue Kit (Qiagen, France). Concentration of the RNA was measured using a Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, DE, USA) and RNA integrity was checked by capillary electrophoresis using the Experion RNA HighSens Analysis kit and Experion station (Bio-Rad, France). Then, 50 ng of RNA were reverse transcribed using iScript cDNA Synthesis kit (Bio-Rad, France). Reaction with RNA without reverse transcriptase was performed to check for genomic DNA contamination. The expression levels of genes of interest were determined by quantitative real-time PCR (qPCR) on a CFX96 thermal cycler using iQ SYBR Green Supermix (Bio-Rad, France). qPCR protocol comprised a denaturation step (95°C, 5 min), followed by 50 cycles of denaturation/amplification (95°C, 20 sec ; 60°C, 30 sec) and finally a melting curve analysis. Primers for qPCR analyses (sequences reported in Supplemental Table 1) were synthesized by PrimerDesign Ltd (UK) and Eurogentec (Belgium). Assays were performed in duplicate and a standard curve from consecutive 2-fold dilutions of a cDNA pool for the brain areas of interest was included for each quantification. Relative expression was determined using CFX manager software (Bio-Rad, France). Briefly, the relative expression of a gene of interest (GOI) was calculated based on qPCR reaction efficiency (E) and the difference (Δ) between the average quantification cycle of control group (Cq_{control}) and the average quantification cycle of the sample (Cq_{sample}). Then, the relative expression of a GOI was normalized (see formula below) with respect to the geometric mean of the relative expression of two reference genes *beta-2-microglobulin* (B2M) and *ubiquitin c* (UBC) (Pfaffl, 2001), selected for exhibiting minimal variation with age.

$$\text{Normalized expression (sample)}_{\text{GOI}} = [(E_{\text{GOI}})^{\Delta Cq_{\text{GOI}}}] / [(E_{\text{GOI}})^{\Delta Cq_{\text{B2M}}} \times (E_{\text{GOI}})^{\Delta Cq_{\text{UBC}}}]^{1/2}$$

Instrumental conditioning

Behavioral apparatus

Conditioning chambers

Adolescent and adult animals were trained in two sets of conditioning chambers (22 cm wide x 16 cm deep x 19.5 cm high or 40 x 30 x 35 cm for adolescent and adult rats respectively, Imetronic, France) each located inside a sound and light-attenuating wooden chamber (51 x 35 x 23 cm or 74 x 46 x 50 cm). Each chamber had a ventilation fan producing a background noise of 55 dB and four LEDs on the ceiling for illumination of chamber. Each chamber had two opaque panels on the right and left sides, two clear Perspex walls on the back and front sides and a stainless-steel grid floor (rod diameter: 0.3 cm or 0.5 cm ; spacing: 0.3 cm or 1 cm). In the middle of the left wall, a magazine (3 x 2.5 x 3 cm or 6 x 4.5 x 4.5 cm) received grain-based pellets (20 mg or 45 mg, F0163, Bio-Serv, NJ, USA) from a dispenser located outside the operant chamber. In the middle of the right wall, another magazine received purified food pellets (F0071, Bio-Serv) or fluid reinforcement (0.1 ml of 20% sucrose solution; Sigma-Aldrich). Each magazine was equipped with infra-red cells to detect the animal's visits. Retractable levers (2 x 1 x 0.5 cm or 4 x 1 x 2 cm) could be inserted next to each of the magazines. A personal computer connected to the operant chambers *via* an Imetronic interface and equipped with SKAA_PROG software (Imetronic, France) controlled the equipment and recorded the data.

Consumption cages

To measure consumption behavior, eight Perspex cages (42 x 28 x 20 cm) located in a separate room were used. A glass dish (7.5 cm in diameter) containing food pellets could be fixed on the floor of each cage, or a bottle containing the sucrose solution could be inserted into the cage.

Behavioral procedures

Instrumental learning

Throughout the duration of the experiments, rats were maintained at $\approx 90\%$ of their original weight by restricting their food intake to about 8 g/day for adolescents or 12 g/day for adults. Adolescent rats were trained from P25 to P40 and adult rats from P70 to P85 using a procedure adapted to the short window of adolescence.

Initially, all rats were trained for one day to collect rewards during four 30 min magazine training sessions *per* day (two sessions for each reward, separated by approximately 1 h). Rewards were delivered on a random time 60 s schedule. The order of presentation of rewards was counterbalanced across animals. During the next 6 days of instrumental training, all rats were trained to press a lever to obtain a reward during four 30 min instrumental training sessions each day (two sessions for each lever-reward association, in alternating order, with a 1 h break in between). The cage was illuminated and the lever inserted during the duration of the whole session. Different reinforcement schedules were used. The rats first received training under a continuous reinforcement, fixed ratio schedule FR-1, for 1 day (*i.e.* each lever press was rewarded) until they earned 30 rewards for each outcome. Animals were then shifted to a random ratio schedule 5 for 1 day (RR-5, *i.e.* on average one reward every 5 lever presses), to a random ratio 10 schedule for 1 day (RR-10, *i.e.* on average one reward every 10 lever presses) and then to a random ratio 20 for 2 days (RR-20, *i.e.* on average one reward every 20 lever presses). For subsequent procedures, instrumental performance was expressed as the lever pressing rate normalized with respect to the baseline rate measured on the last day of training.

Instrumental contingency degradation

Procedures for contingency degradation were conducted as previously described (Balleine and Dickinson, 1998). At the end of instrumental training, rats were trained on contingency degradation procedure during 8 days to assess their response to changes in action-outcome relationships. Two 20 min sessions were given each day (one for each lever separated by approximately 2 h) and the order of sessions was counterbalanced. During the two sessions, like in RR-20 schedule, the probability to obtain the reward associated with the lever was 0.05 for each press. In addition, one of the two rewards was also delivered non-contingently with the same probability of 0.05 but in each second *without* a lever press. The non-contingent reward was the same in the two sessions,. Therefore, one action-outcome relation was degraded (Degraded condition) whereas the other one was preserved (Non Degraded condition). The degraded action-outcome relationship was counterbalanced across the animals. The day following the end of contingency degradation procedure, rats were placed in their operant chambers for a 5 min choice extinction test. During the test, both levers were inserted in the chamber, but no reward was delivered. Adaptive responding required a representation of learned action-outcome contingencies. The test session began with the illumination of the chamber and the insertion of both levers at the same time. Presses on each of the levers were then recorded for 5 min.

Outcome devaluation by sensory specific satiety

To investigate response adaptation to changes in the outcome value, outcome devaluation was performed using a sensory specific satiety procedure. Because of the limited duration of adolescence period, for the adolescent/adult experiment, the devaluation and contingency degradation procedures were performed just after instrumental training on separate batches of rats. For the quinpirole experiment, the devaluation procedure was performed after the contingency degradation procedure following 2 days of retraining on an RR-20 schedule. In order to familiarize the animals to the novel consumption cage, each rat was placed for 30 min in an individual consumption cage after the completion of the last session of instrumental training. On the following day, rats were given free access in their home cages to one of the two rewards for 60 min (Devalued condition). The devalued reward was counterbalanced across the animals. Immediately after pre-feeding, rats were placed in their operant chambers for a 5 min choice extinction test (no reward delivered, see before). In order to evaluate the effectiveness of pre-feeding procedure, animals were then transferred to the consumption cages and allowed access to 10 g of each of the two rewards successively for 15 min (the order of the pre-fed and the non-pre-fed reward being counterbalanced across animals). Their overall consumption was measured and a consumption index (*i.e.* amount of consumed reward / total amount available) was used to evaluate the effectiveness of the satiety procedure. The following day, animals received two 30 min retraining sessions identical to those given at the end of training (RR-20 schedule). A second test was conducted on the final day, identical to the first one, except that rats were pre-fed with the alternative reward prior to the test. The consumption test was again conducted, counterbalanced for type of reward and order.

Pavlovian-to-instrumental transfer (PIT)

A separate group of rats was tested for PIT. They were trained from P25 to P33 as adolescents and again from P70 to P78 as adults, using a previously described procedure (Holmes et al., 2010) adapted to the short window of adolescence.

Rats were food restrained as in instrumental conditioning procedures. Initially, all rats were trained for one day to collect food pellets during two 30 min magazine training sessions separated by approximately 1 h. Rewards were delivered on a random time 60 s schedule. During the next 2 days of Pavlovian conditioning, all rats received two daily sessions, each involving 12 presentations of a 2 min stimulus CS+ (tone or clicker counterbalanced). During

each CS+, four food pellets were delivered on a random time 30 s schedule. The next day, the other stimulus CS- was presented 12 times without food during a single session.

Pavlovian conditioning was followed by 3 days of instrumental conditioning (four 30 min sessions each day). The cage was illuminated and levers were inserted on each side of the magazine during the whole session. Only one lever (active lever) was rewarded, the other one (inactive lever) was without effect. Rats first received training under a continuous reinforcement, fixed ratio FR-1 schedule, for 1 session and then they were shifted to a variable interval 30 s schedule for the remaining of instrumental training.

On the final day, all rats were tested for PIT under extinction. Both levers were inserted into the chamber and instrumental response was extinguished for 24 min. Then, to assess facilitation of the instrumental response, each stimulus (CS+ or CS-) was presented four times in a pseudo-random order, separated by a 2 min inter-trial interval (ITI). No food was delivered at any stages of the test.

Novelty- and amphetamine-induced locomotor activity

Behavioral apparatus

Locomotor activity was recorded using a rack of 8 clear Perspex cages (23 x 36 x 19 cm), using two grids of photo beam sensors (3 x 37 x 3 cm located 3 and 9 cm above the chamber floor). A personal computer connected to the activity cages *via* an interface (Imetronic, France) controlled the equipment and recorded the data.

Behavioral procedures

To measure amphetamine (AMPH)-induced locomotor activity, each rat first received a single injection of D-amphetamine (Sigma-Aldrich, 1 mg/kg, i.p.) 24 h before testing and was immediately replaced in its home cage. On the day of testing, each rat was first placed in an individual activity cage for 1 h and the exploration of the novel environment was recorded. Immediately after, the animals received an injection of D-amphetamine (1 mg/kg, i.p.) and were replaced in the same activity cages for 1 h to measure amphetamine-induced enhancement of locomotor activity.

SUPPLEMENTAL REFERENCES

Balleine, B.W., and Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37, 407-419.

Holmes, N.M., Marchand, A.R., and Coutureau, E. (2010). Pavlovian to instrumental transfer: a neurobehavioural perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 1277-1295.

Naneix, F., Marchand, A.R., Di Scala, G., Pape, J.R., and Coutureau, E. (2009). A role for medial prefrontal dopaminergic innervation in instrumental conditioning. *J Neurosci* 29, 6599-6606.

Paxinos, G., and Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 4 edn (San Diego, CA: Academic Press).

Pfaffl, M.W. (2001). A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 29, e45.

FIGURE 1

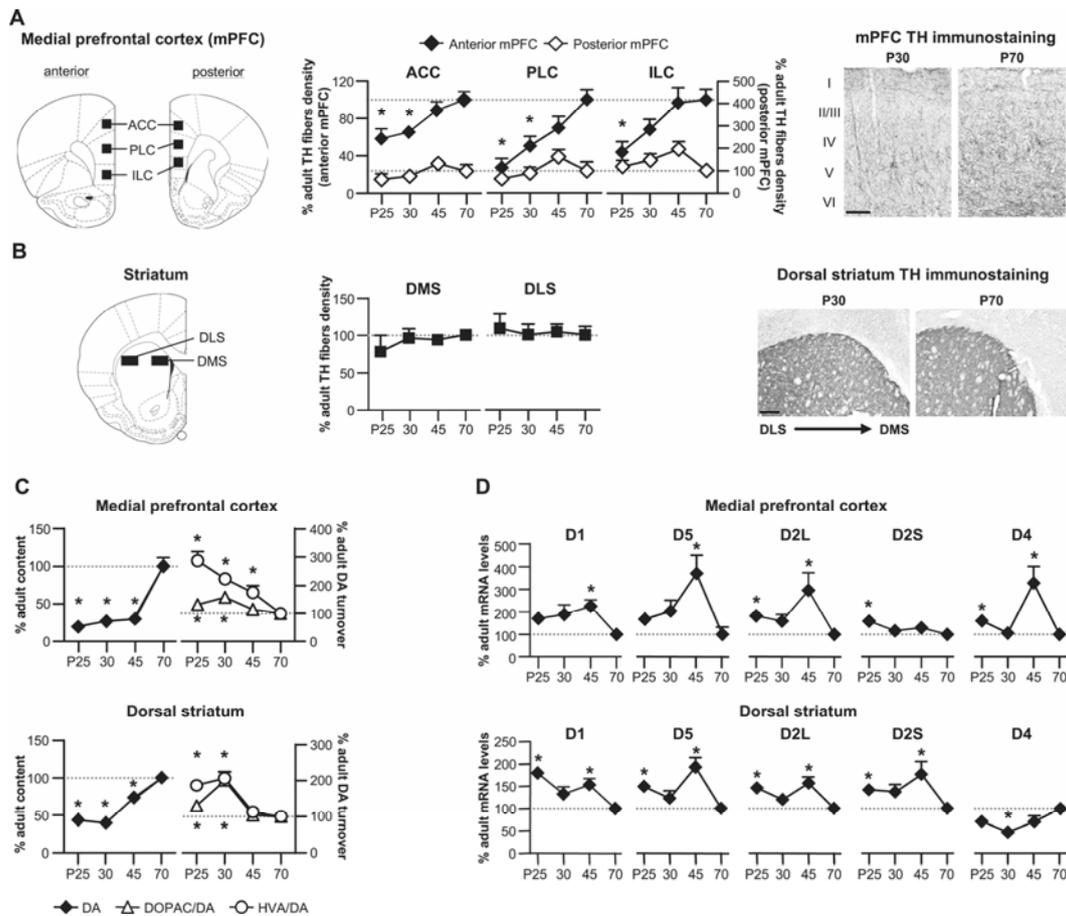


Figure 1. Maturation of the dopamine (DA) system during adolescence

(A) During adolescence, the density of tyrosine hydroxylase (TH) immunoreactive fibers progressively increased in the anterior part (black symbols) but not in the posterior part (white symbols) of the medial prefrontal cortex (mPFC, including ACC, PLC and ILC; Student's t-test with Bonferroni correction * $p < 0.01$ vs. P70; $n = 5$ per group). Right microphotographs illustrate TH fibers density in superficial and deep layers (I to VI) of the PLC in adolescent (P30) and adult (P70) rats. Scale bar = 200 μ m. (B) By contrast, in the dorsomedial and dorsolateral striatum (DMS and DLS), TH fibers density was already close to adult level by P25. Right microphotographs illustrate TH fibers density in the dorsal striatum in adolescent and adult rats. (C) DA tissue content in mPFC and dorsal striatum increased during adolescence, while the turnover ratio between DA and its metabolites (DOPAC and HVA) progressively decreased (* $p < 0.01$ vs. P70; $n = 8$ for P25, P30 and P45 groups and $n = 6$ for P70 group). (D) DA receptor mRNAs (D1/D5 and D2L/D2S/D4) in the mPFC and the dorsal striatum were overexpressed during adolescence with a peak observed at the end of adolescence (P45) (* $p < 0.01$ vs. P70; $n = 6$ per group). Note that D3 receptors are not expressed in the mPFC and very weakly in the dorsal striatum

All data are expressed as mean \pm SEM relative to P70 group (adult rats). Dotted lines indicate adult levels.

FIGURE 2

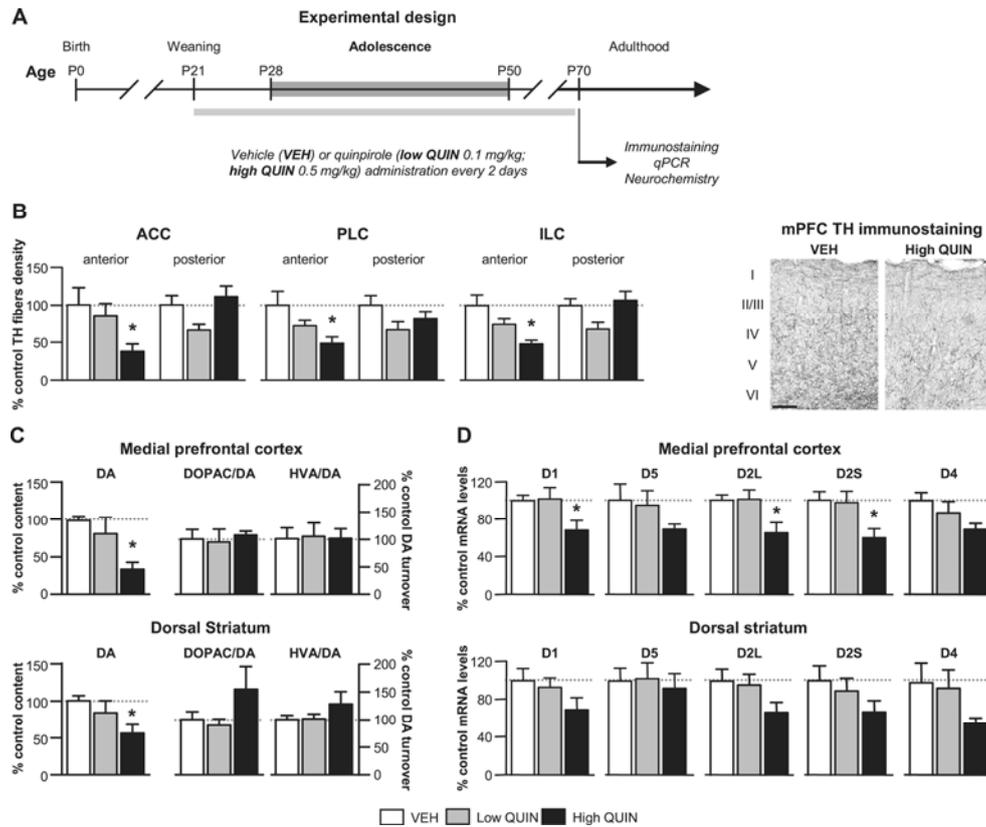


Figure 2. Quinpirole exposure during adolescence alters maturation in the mesocortical DA pathway

(A) Rats received chronic administration of D2-agonist quinpirole at the dose of 0.1 mg/kg (low QUIN group, grey bars) or 0.5 mg/kg (high QUIN group, black bars) every two days from P21 to P70. Effects on DA system maturation were explored once the rats were adults and compared to a control group that received vehicle (VEH group, white bars). (B) Chronic exposure to quinpirole during adolescence dose-dependently altered the normal growth of TH fibers in the mPFC (especially in its anterior part), as illustrated in the right photomicrographs (Dunnett's *post-hoc* test * $p < 0.05$ vs. VEH; $n = 5$ per group). Scale bar = 200 μ m. (C) Dopamine tissue content was decreased in high QUIN rats compared to control VEH rats in the mPFC and the dorsal striatum, whereas no effect of the treatment was observed on DA turnover ratios (* $p < 0.05$ vs. VEH; $n = 5$ per group). (D) Levels of DA receptors mRNA (D1/D5 and D2L/D2S/D4) in the mPFC and the dorsal striatum were diminished in the high QUIN group (* $p < 0.05$ vs. VEH; $n = 5$ per group).

Data are expressed as mean \pm SEM relative to control VEH group. Dotted lines correspond to VEH control group levels.

FIGURE 3

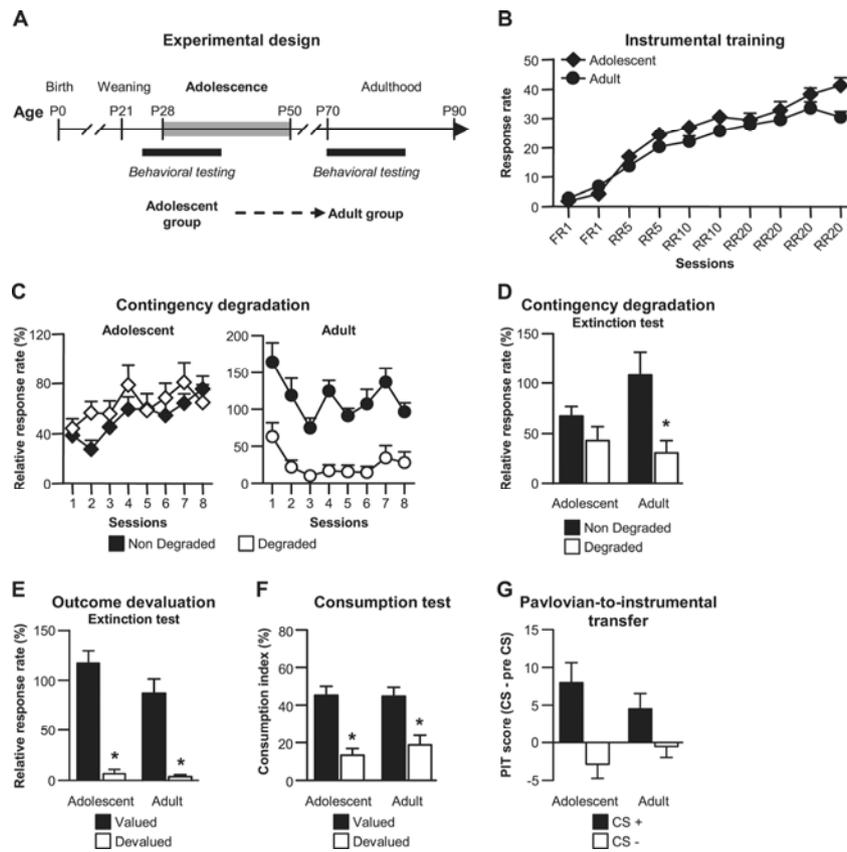


Figure 3. Maturation of action control during adolescence

(A) To explore the development of cognitive processes of action control, rats were first trained and tested in an instrumental conditioning task at the beginning of adolescence (P25 to P40; Adolescent group). The same animals were trained and similarly tested as adults (P70 to P85; Adult group). (B) Both adolescent and adult rats acquired the instrumental task and progressively increased their lever press rate to obtain food rewards across reinforcement schedules. Initial instrumental training during adolescence did not facilitate subsequent training at the adult stage, as the adult group presented a lower response rate ($F_{\text{Age} \times \text{Sessions}} = 3.43$, $p < 0.001$; $n = 8$). (C) As adolescents, rats did not adapt their action to contingency changes and maintained high response rates on both the non-degraded (black symbols) and the degraded levers (white symbols). By contrast, the same animals correctly dissociated the two contingency conditions when tested as adults and decreased their responding on the degraded lever ($F_{\text{Age} \times \text{Degradation}} = 22.42$, $p < 0.001$) (D) This difference in action control between adolescent and adult rats was also observed in the subsequent choice extinction test. (E) Like adults, adolescent rats diminished their response rate when the reward was devalued by sensory-specific satiety ($F_{\text{Age} \times \text{Devaluation}} = 2.06$, $p > 0.1$; $n = 9$ per group). (F) The same animals correctly discriminated the two outcomes associated with actions and selectively consumed the non-devalued reward ($F_{\text{Age} \times \text{Devaluation}} = 0.51$, $p > 0.1$). (G) Adolescent rats show normal facilitation of lever-pressing by an auditory conditioned stimulus in the Pavlovian-to-Instrumental Transfer test (PIT; $F_{\text{Stimulus}} = 9.71$, $p < 0.05$ and $F_{\text{Stimulus} \times \text{Age}} = 1.32$, $p > 0.1$). Data are expressed as mean \pm SEM. Relative response rates were normalized to the lever press rate observed during the last session of instrumental training. * $p < 0.05$ vs. non-degraded or valued conditions

FIGURE 4

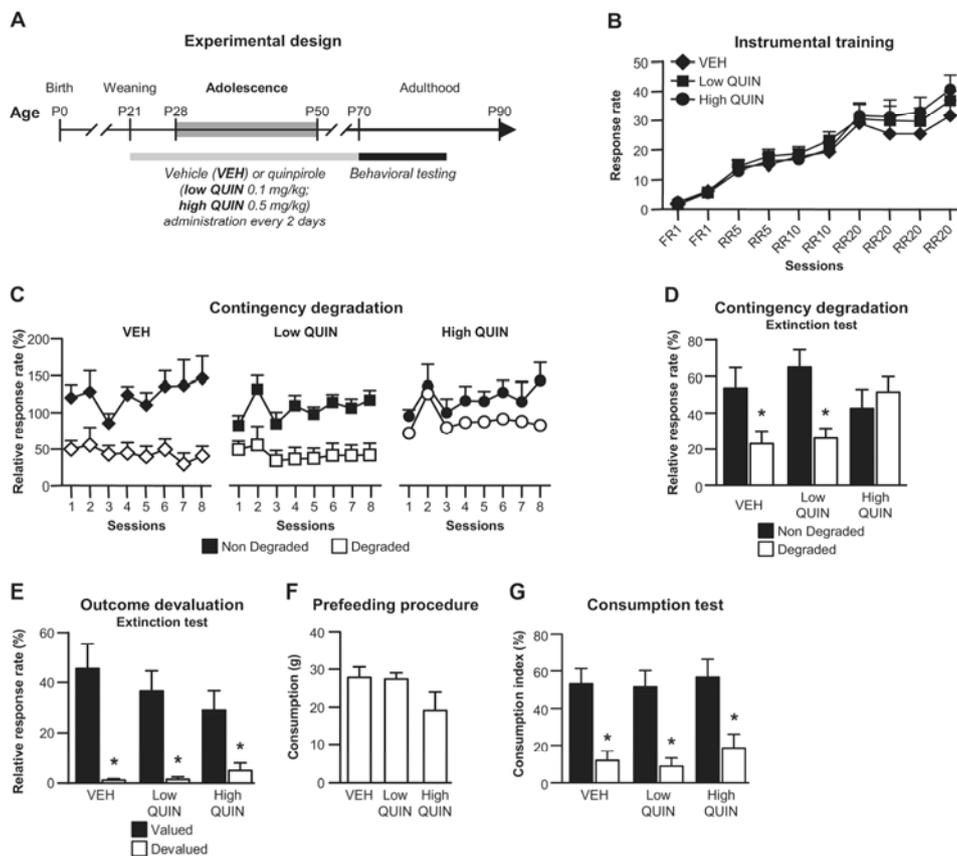


Figure 4. Quinpirole exposure during adolescence affects the maturation of action control.

(A) Rats exposed from the age of P21 to P70 to quinpirole at two doses (0.1 mg/kg, low QUIN group, grey bars; $n = 7$ / 0.5 mg/kg, high QUIN group, black bars; $n = 6$) were compared to a control group that received vehicle (VEH group, white bars; $n = 5$). As adults, rats were trained and tested in drug-free conditions. (B) Quinpirole treated and control groups all acquired the instrumental task and progressively increased their response rates across reinforcement schedules ($F_{\text{Group} \times \text{Sessions}} = 0.61$, $p > 0.1$). (C) When the action-outcome contingency relationships were degraded (white symbols), control VEH and low QUIN groups adapted their action and diminished their response rates compared to the non-degraded action (black symbols, all $F_{\text{Degradation}} > 10.76$, $p < 0.01$). By contrast, the high QUIN group maintained similar high levels of responding for the degraded and the non-degraded actions ($F_{\text{Degradation}} = 3.81$, $p = 0.08$). (D) Quinpirole induced deficits in action control were also observed in the subsequent choice extinction test ($F_{\text{Group} \times \text{Degradation}} = 4.37$, $p < 0.05$). (E) No differences in action control were observed between the three groups after the outcome devaluation procedure by sensory-specific satiety. All groups selectively diminished their response rates on the lever associated with the devalued reward (white bars, $F_{\text{Group} \times \text{Devaluation}} = 1.27$; $p > 0.1$). (F) Amounts of reward consumed during the prefeeding procedure were similar between the three groups, indicating that quinpirole treatment had no effect on consumption behavior. (G) Quinpirole exposure did not affect the discrimination between the two rewards. All groups consumed selectively less of the (devalued) prefed reward than the other (non-devalued) reward ($F_{\text{Group} \times \text{Devaluation}} = 0.13$, $p > 0.1$).

Data are expressed as mean \pm SEM. Response rate were normalized to the lever press rate observed during the last session of instrumental training. * $p < 0.05$ vs non-degraded or valued conditions.

FIGURE S1

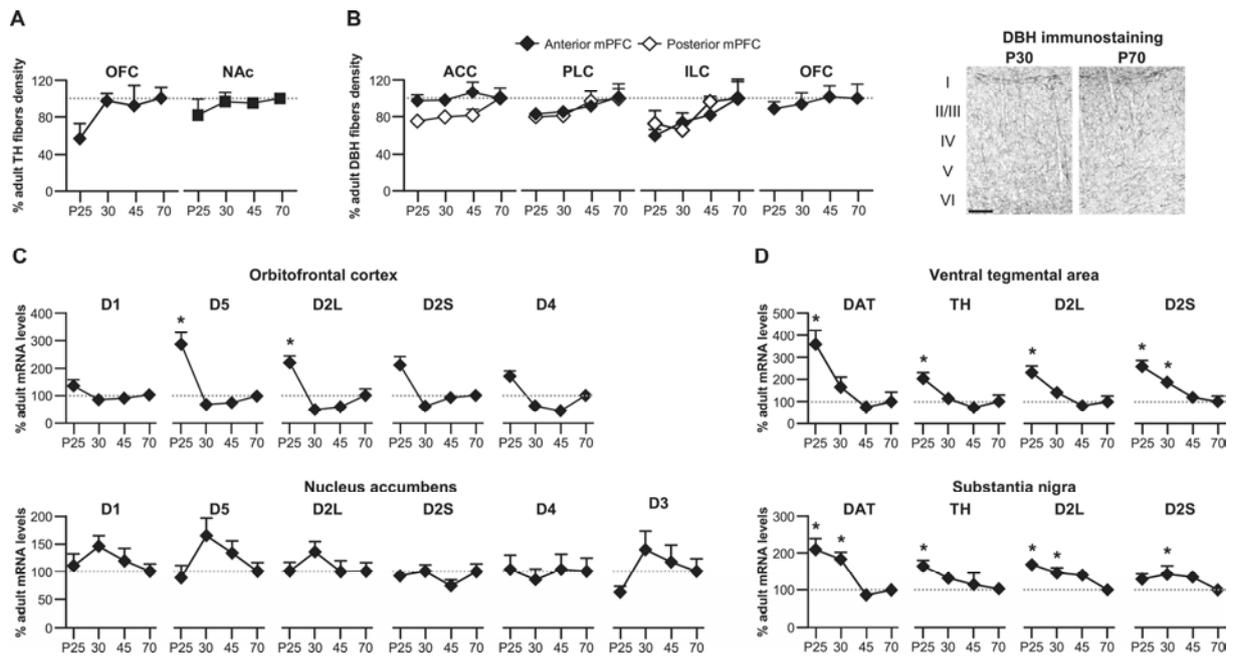


Figure S1, related to Figure 1. Early maturation of the DA and NE systems.

(A) Density of TH immunoreactive fibers reached adult levels before the beginning of adolescence in the OFC and the NAc ($n = 5$ per group). (B) Noradrenergic (NE) innervation of the mPFC (ACC, PLC and ILC) and the OFC did not significantly change during adolescence, as illustrated by dopamine- β -hydroxylase (DBH) immunostaining in the right microphotographs ($n = 5$ per group). Scale bar = 200 μ m. (C) DA receptors mRNAs in the OFC were overexpressed during the juvenile stage (P25; Student's t -test with Bonferroni correction * $p < 0.01$ vs P70; $n = 6$ per group). In the NAc, a non significant peak of mRNA expression was observed at the beginning of adolescence (P30). D3 receptors were not expressed in the OFC. (D) VTA and SN showed an overexpression of mRNAs for the dopamine transporter (DAT), TH and dopamine autoreceptors (D2) during juvenile and early adolescence stage (P25, P30) (* $p < 0.01$ vs P70; $n = 6$ per group). Data are expressed as mean \pm SEM relative to P70 group (adult rats). Dotted lines correspond to adult levels.

FIGURE S2

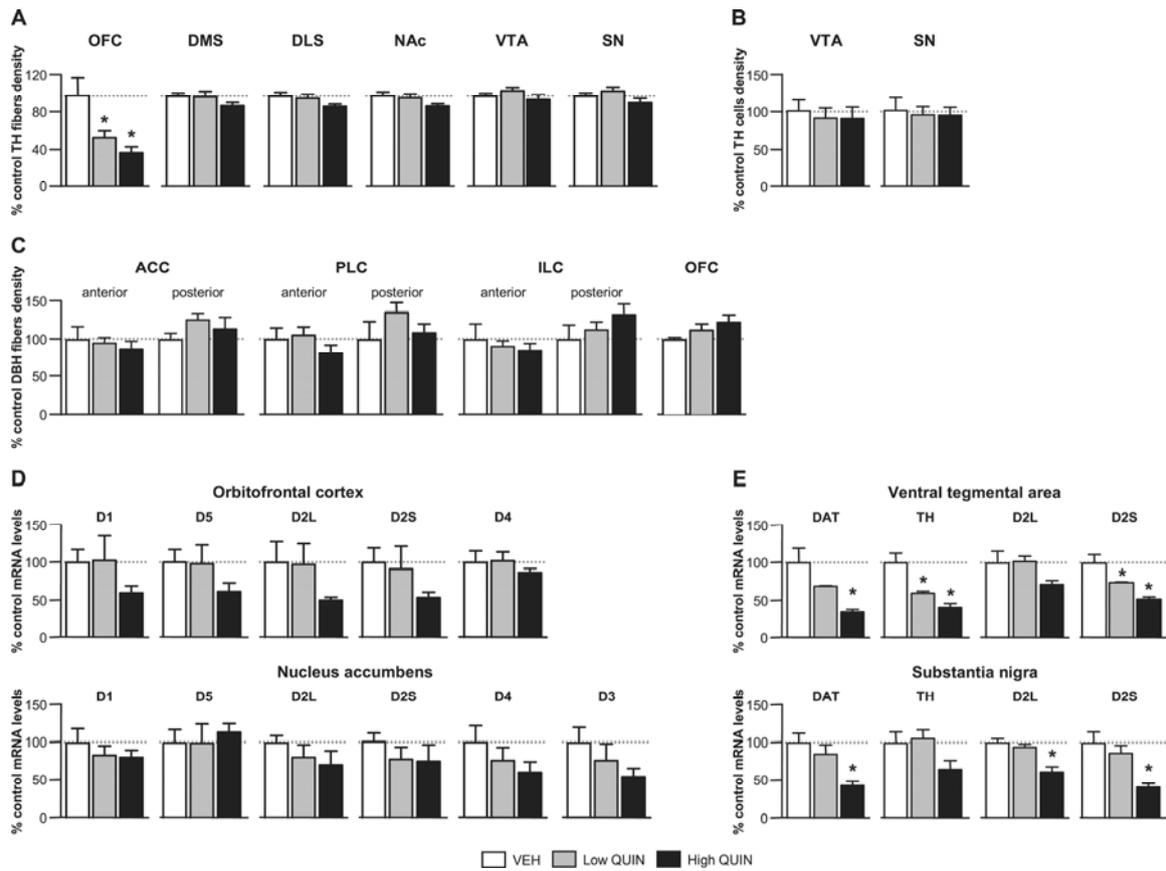


Figure S2, related to Figure 2. Quinpirole exposure during adolescence affects DA maturation but not NE prefrontal innervation.

(A) Exposure to quinpirole during adolescence significantly decreased TH fibers density in the OFC of adult rats (* $p < 0.05$ vs VEH; $n = 5$ per group). Treatment also produced a small, non significant decrease in TH fibers density in dorsal and ventral striatum (DMS, DLS and NAc). (B) This treatment did not affect the density of TH immunoreactive cells in the VTA and the SN nor (C) the NE innervation of the mPFC and OFC (DBH immunostaining; $n = 5$ per group). (D) A non-significant decrease of DA receptor transcripts was observed in the OFC and the NAc, especially in the high QUIN group ($n = 5$ per group). (E) In the midbrain DA areas, quinpirole treatment during adolescence strongly decreased expression levels of DAT, TH and DA autoreceptors at the adult stage (Dunnett's *post-hoc* test * $p < 0.05$ vs VEH; $n = 5$ per group).

Data are expressed as mean \pm SEM relative to P70 group (adult rats). Dotted lines correspond to VEH control group levels.

FIGURE S3

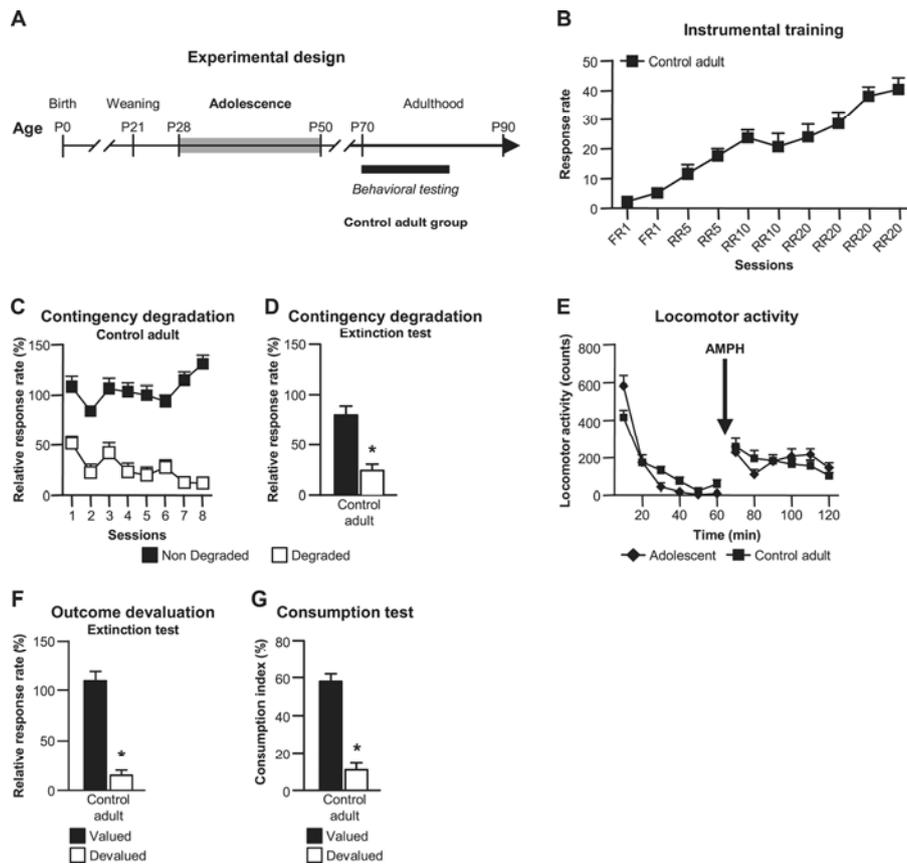


Figure S3, related to Figure 3. Action control in control adult rats and locomotor activity in adolescent and adult rats.

(A) Control naïve rats were trained in the instrumental task as adults (P70 to P85; Control adult group, $n = 10$). (B) These rats acquired the instrumental task and progressively increased their lever press rate to obtain food rewards across the reinforcement schedules. (C) They adapted their action to contingency changes and decreased their responding on the degraded lever. (D) Control adult rats distinguished the degraded from non-degraded action in the subsequent choice extinction test. (E) Adolescent and adult rats presented a similar locomotor response to a novel environment but with a higher rate of habituation in the adolescent group ($F_{\text{Age} \times \text{Time}} = 6.28$; $p < 0.001$). The two groups presented a similar increase in locomotor activity in response to amphetamine injection ($F_{\text{Age} \times \text{Time}} = 1.58$; $p > 0.1$). (F) Control adult rats diminished their response rates when the reward was devalued by sensory-specific satiety devaluation. (G) The same animals discriminated the non-devalued and the devalued reward and selectively consumed the non-devalued reward.

Data are expressed as mean \pm SEM. Response rate were normalized to the lever press rate observed during the last session of instrumental training. * $p < 0.05$ vs non-degraded or valued conditions.

FIGURE S4

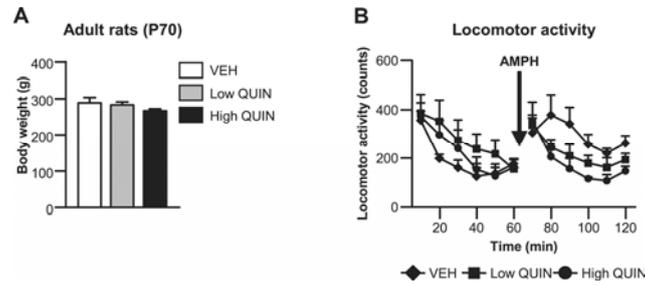


Figure S4, related to Figure 4. Body weight and locomotor responses in quinpirole-treated groups.

(A) Quinpirole exposure during adolescence did not alter body weight growth (VEH group, $n = 5$; low QUIN group, $n = 7$; high QUIN group, $n = 6$). (B) There was no difference in spontaneous locomotor activity between control VEH group and quinpirole-treated groups ($F_{\text{Group} \times \text{Time}} = 1.24$; $p > 0.1$). No difference was observed in locomotor response to amphetamine injection (AMPH, 1 mg/kg; $F_{\text{Group} \times \text{Time}} = 1.37$; $p > 0.1$).

Data are expressed as mean \pm SEM.

TABLE S1

Genes	Sense primer	Anti-sense primer	Supplier
D1 (dopamine receptor D1, <i>Drd1</i>)	ACCGAGGATGACAACCTGTGA	TAGATACTGGTGTAGGTGACGAT	Primerdesign
D2L (dopamine receptor D2 isoform long, <i>Drd2L</i>)	AACCTGAAGACACCACTCAAGGAT	TGCTTGACAGCATCTCCATTTTC	Eurogentec
D2S (dopamine receptor D2 isoform short, <i>Drd2S</i>)	CCCACCCTGAGGACATGAAA	CCGCCTGTTCACCTGGGAA	Eurogentec
D3 (dopamine receptor D3, <i>Drd3</i>)	GCACCCACCTCAACTCCA	GGCTAGGATGAGAGCACAGTA	Primerdesign
D4 (dopamine receptor D4, <i>Drd4</i>)	TATGTCAACAGTGCCCTCAAC	AGACATCAGCGGTTCTTTTCAG	Primerdesign
D5 (dopamine receptor D5, <i>Drd5</i>)	GGGAGAGGAGGAGGAGGAG	GGGGTGAGAGGTGAGATTTTG	Primerdesign
DAT (dopamine transporter, <i>Slc6a3</i>)	TCCAGTTACAATAAGTTCCACCAATAA	CGACGAAGCCAGAGGAGAA	Primerdesign
TH (tyrosine hydroxylase, <i>Th</i>)	CCCTACCAAGATCAAACCTACC	CTGGATACGAGAGGCATAGTTC	Primerdesign

Table S1. Forward and reverse primers for real-time qPCR experiments

TABLE S2

	P25		P30		P45		P70	
	ng/mg tissu	% adult content						
mPFC								
DA	43.2±2.8*	19.61.3*	59.5±4.5*	26.9±2.0*	65.4±10.8*	29.7±4.9*	220.4±36.6	100±16.6
DOPAC	33.9±3.2*	27.6±2.6*	54.9±5.3*	44.7±4.5*	39.9±5.6*	32.5±4.5*	122.9±14.4	100±11.7
HVA	78.9±11.5*	61.4±8.9*	82.7±7.9*	64.3±6.2*	62.2±8.7*	48.4±6.7*	128.5±14.6	100±11.3
NE	122.7±4.3*	41.5±1.5*	137.4±3.6*	46.5±1.2*	197.4±3.7	66.8±1.3	295.4±51.3	100±17.4
5-HT	132.3±4.3*	37.7±1.2*	124.6±7.3*	35.5±2.1*	224.0±19.0	63.9±5.4	350.8±81.5	100±23.2
5-HIAA	102.5±6.2*	56.1±3.4*	139.2±10.0	76.2±5.5	123.3±5.8*	67.5±3.2*	182.8±17.3	100±9.5
DOPAC/DA	0.71±0.04*	132.1±6.7*	0.85±0.07*	158.2±13.1*	0.62±0.06	115.0±11.7	0.54±0.04	100±7.8
HVA/DA	1.52±0.17*	287.4±31.9*	1.18±0.10*	222.8±19.5*	0.93±0.13*	174.5±24.6*	0.53±0.06	100±11.9
5-HIAA/5-HT	0.72±0.04*	135.5±8.3*	1.07±0.12*	202.1±23.3*	0.55±0.07	103.1±13.3	0.53±0.05	100±8.6
Striatum								
DA	3483.5±267.8*	43.3±3.3*	3203.9±417.4*	39.9±5.2*	5910.6±564.3*	73.4±7.0*	8052.6±273.8	100±3.4
DOPAC	1192.8±101.9*	56.6±4.8*	1585.0±141.3	75.3±6.7	1499.6±113.2*	71.2±5.4*	2106.2±146.6	100±6.9
HVA	1001.3±51.8*	79.9±4.1*	975.3±75.7*	77.8±6.0*	1007.8±57.5*	80.4±4.6*	1253.5±41.4	100±3.3
5-HT	139.2±2.7*	55.2±1.1*	117.2±6.6*	46.7±2.6*	201.8±17.5	80.0±6.9	252.3±15.4	100±6.1
5-HIAA	143.5±5.6	84.1±3.3	156.9±9.7	91.9±5.7	160.9±8.2	94.3±4.8	170.7±8.7	100±5.1
DOPAC/DA	0.31±0.02*	131.2±7.1*	0.48±0.06*	201.6±23.4*	0.25±0.04	104.4±14.9	0.24±0.02	100±6.6
HVA/DA	0.25±0.01*	187.4±8.5*	0.27±0.02*	207.3±18.4*	0.15±0.01	113.5±8.0	0.13±0.01	100±4.3
5-HIAA/5-HT	1.02±0.05*	152.1±7.7*	1.31±0.06*	197.1±8.3*	0.81±0.06	121.9±9.6	0.67±0.03	100±4.4
NAc								
DA	2781.7±361.5*	60.7±7.9*	2845.9±101.8*	62.1±2.2*	4459.6±624.6	97.3±13.6	4581.9±260.61	100±5.7
DOPAC	1148.5±104.2*	68.1±6.2*	1638.6±133.5	97.1±7.9	1652.0±114.1	97.9±6.8	1686.9±151.8	100±9.0
HVA	631.4±53.9	83.8±7.2	677.3±39.7	89.9±5.3	738.2±53.6	98.0±7.1	753.1±80.4	100±10.7
5-HT	342.6±31.4*	61.1±5.6*	268.4±18.6*	47.9±3.3*	396.5±56.2	70.7±10.0	560.6±36.1	100±6.4
5-HIAA	493.2±15.8*	75.1±2.4*	533.7±33.3	81.2±5.1	558.4±30.1	85.0±4.6	657.0±44.8	100±6.8
DOPAC/DA	0.40±0.03	117.5±7.8	0.52±0.04*	154.9±11.6*	0.44±0.11	129.2±33.9	0.34±0.03	100±9.2
HVA/DA	0.20±0.02*	128.5±8.4*	0.20±0.01*	149.3±6.1*	0.17±0.03	157.6±9.6	0.14±0.02	100.15.9
5-HIAA/5-HT	1.40±0.13	127.6±11.4	1.87±0.13*	170.2±12.1*	1.53±0.28	139.4±25.7	1.10±0.09	100±8.0

Table S2, related to Figure 1. Evolution of DA, NE and 5-HT and their metabolites (DOPAC, HVA and 5-HIAA) tissue content in the medial prefrontal cortex, dorsal striatum and nucleus accumbens during adolescence.

Data are expressed as mean ± SEM. * p < 0.01 vs P70 group

TABLE S3

	VEH		Low QUIN		High QUIN	
	ng/mg tissu	% VEH content	ng/mg tissu	% VEH content	ng/mg tissu	% VEH content
mPFC						
DA	140.4±8.3	100±5.9	115.9±31.3	82.5±22.3	47.9±12.9*	34.1±9.2*
DOPAC	124.1±14.8	100±11.9	92.3±26.2	74.6±21.1	43.1±12.2*	34.8±9.8*
HVA	146.0±11.8	100±8.1	105.0±25.9	71.9±17.8	41.9±10.7*	28.7±7.3*
NE	263.7±14.1	100±5.4	238.4±19.4	90.4±7.4	287.8±60.2	109.1±22.8
5-HT	307.6±22,3	100±7,2	271,2±39,1	88,1±12,7	271,5±39,0	88,2±12,5
5-HIAA	211,3±16,6	100±7,9	173,5±32,4	82,1±15,3	204,8±26,8	97,0±12,7
DOPAC/DA	0,79±0,14	100±18,1	0,76±0,18	95,3±22,8	0,86±0,05	107,9±6,8
HVA/DA	0,85±0,17	100±20,2	0,89±0,20	105,0±24,1	0,86±0,15	101,1±17,7
5-HIAA/5-HT	0,65±0,07	100±10,4	0,65±0,16	100,1±24,5	0,74±0,14	114,3±21,5
Striatum						
DA	7636.0±534.5	100±7.0	6438.5±1211.6	84.3±15.9	4289.2±894.7*	56.2±11.7*
DOPAC	3256.0±464.1	100±14.3	2567.4±631.9	78.9±19.4	2265.6±103.8	69.6±3.2
HVA	1357.5±63.8	100±4.7	1149.5±231.2	84.7±17.0	868.2±110.5	64.0±8.1
5-HT	236.9±12.3	100±5.2	277.6±19.4	117.2±8.2	195.8±16.2	82.6±6.8
5-HIAA	170.7±9.5	100±5.6	180.5±14.3	105.8±8.4	169.7±17.1	99.4±10.0
DOPAC/DA	0.39±0.06	100±14.4	0.35±0.04	89.7±11.1	0.60±0.16	154.3±41.4
HVA/DA	0.15±0.01	100±7.8	0.15±0.01	101.4±8.4	0.20±0.03	128.0±22.3
5-HIAA/5-HT	0.67±0.04	100±5.6	15±0.	91.2±8.8	0.82±0.12	123.4±17.4
NAc						
DA	5385.4±229.6	100±4.3	3823.6±906.4	71.0±16.8	2914.7±317.8*	54.1±5.9*
DOPAC	2769.5±162.7	100±5.9	1953.3±455.1	70.5±16.4	1817.1±234.8	65.6±8.5
HVA	1119.8±57.6	100±5.1	763.1±183.9	68.2±16.4	636.1±64.4*	56.8±5.7*
5-HT	581.5±102.8	100±17.7	637.7±79.9	109.7±13.7	544.9±116.4	93.7±20.0
5-HIAA	185.9±43.0	100±10.3	200.3±32.7	107.8±17.6	201.0±24.3	108.1±13.1
DOPAC/DA	0.48±0.04	100±8.7	0.49±0.08	103.8±17.4	0.57±0.05	120.1±10.9
HVA/DA	0.18±0.01	100±7.8	0.17±0.01	96.9±7.8	0.19±0.01	105.9±8.2
5-HIAA/5-HT	0.32±0.05	100±14.8	0.29±0.03	89.4±7.7	0.37±0.05	114.8±14.8

Table S3, related to Figure 2. Impact of quinpirole exposure during adolescence on DA, NE and 5-HT and their metabolites (DOPAC, HVA and 5-HIAA) tissue content in the medial prefrontal cortex, dorsal striatum and nucleus accumbens at the adult stage.

Data are expressed as mean ± SEM. * $p < 0.05$ vs VEH group

DISCUSSION GÉNÉRALE

DISCUSSION GÉNÉRALE

Ces dernières années, de nombreuses données ont démontré que le cadre théorique et méthodologique des apprentissages associatifs permettait l'étude d'un ensemble de processus cognitifs à la base de la prise de décision (de Wit and Dickinson, 2009; Balleine and O'Doherty, 2010). Ces travaux ont en particulier démontré que ces processus cognitifs dépendaient de l'activité au sein de différentes boucles cortico-striatales (Costa, 2007; Wickens *et al.*, 2007; Yin *et al.*, 2009). Cependant, plusieurs questions demeurent quant au fonctionnement précis de ces circuits. En effet, bien qu'étant connu comme un modulateur important des boucles cortico-striatales, le rôle du système dopaminergique dans ces processus cognitifs reste encore mal défini. De plus, à ce jour, aucune étude ne s'est penchée sur l'ontogénèse de ces processus et de leurs substrats neurobiologiques.

Dans ce cadre, l'ensemble de ces travaux de thèse avait pour objectif de déterminer (1) l'implication de la voie dopaminergique mésocorticale dans les processus de contrôle des réponses instrumentales, ainsi que (2) son rôle dans la maturation de ces processus au cours de l'adolescence.

Au cours de la première partie de ce travail, nous avons démontré que la lésion sélective de l'innervation dopaminergique du cortex prélimbique (PLC) par l'injection de 6-OHDA altérait spécifiquement la capacité des rats à s'adapter à des changements des relations causales action-conséquence (dégradation des contingences instrumentales). Cependant la lésion n'altère par leurs capacités à, d'une part, acquérir des niveaux adaptés de réponses instrumentales lors de la phase d'entraînement, et d'autre part, à adapter ces réponses à des changements de valeur des conséquences de l'action, tels qu'appréhendés par la dévaluation de la récompense. Nous avons par la suite précisé, par l'injection locale d'un antagoniste dopaminergique, que l'action de la DA au sein du PLC était spécifiquement requise au moment des changements de contingence pour permettre au sujet de s'adapter. A l'inverse, aucun effet ne fut observé lors de lésions de l'innervation dopaminergique du cortex infralimbique (ILC), structure plus ventrale du cortex préfrontal médian (mPFC).

Lors de la deuxième partie de ce travail, nous avons mis en évidence le développement de la voie dopaminergique mésocorticale au cours de l'adolescence. Plus particulièrement, nous avons observé au cours de cette période une augmentation de la densité de fibres

dopaminergiques et de la concentration de DA au sein du mPFC. Dans le même temps, les différents récepteurs dopaminergiques sont fortement surexprimés chez les adolescents par rapport aux adultes. À l'inverse du système dopaminergique mésocortical, les voies mésolimbique et nigrostriée présentent une cinétique de maturation plus précoce, soit avant l'adolescence (voie mésolimbique), soit vers le début de celle-ci (voie nigrostriée). En parallèle de ces modifications neurobiologiques, nous avons également montré une maturation des processus de contrôle de l'action au cours de l'adolescence, et plus particulièrement des capacités d'adaptation à des changements des relations action-conséquence. Nous avons par la suite démontré que ces processus de maturation neurobiologique et cognitive étaient directement en relation. En effet, nous avons observé que l'altération du développement de la voie dopaminergique mésocorticale entraînait, à l'âge adulte, des déficits de contrôle des réponses instrumentales lors de changements de contingence.

A. Conditionnement instrumental et contrôle de l'action

Chez l'Homme, les capacités de prise de décision permettent au sujet de contrôler ses actions afin de s'adapter à son environnement et d'exprimer ainsi des comportements flexibles. On parle également d'actions intentionnelles ou dirigées vers un but. Ces dernières années, de nombreux travaux, chez l'animal dans un premier temps (Adams and Dickinson, 1981; Dickinson, 1985) puis chez l'Homme (Valentin *et al.*, 2007; Tanaka *et al.*, 2008; Glascher *et al.*, 2009), ont utilisé le cadre expérimental de l'apprentissage instrumental afin d'étudier les processus neurobiologiques sous-tendant le contrôle des actions (de Wit and Dickinson, 2009; Balleine and O'Doherty, 2010). Il est à présent admis que, dans certaines conditions, les réponses instrumentales peuvent être considérées comme dirigées vers un but. Une grande partie des mes travaux de thèse utilisant des procédures de conditionnement instrumental, il semble donc important dans un premier temps de discuter de la pertinence de l'utilisation de telles procédures. Les processus cognitifs mis en jeu lors de l'apprentissage et de l'expression des réponses instrumentales sont schématisés en **Figure 31**. Ce schéma, adapté de Rangel (2008), montre que la réponse instrumentale correspond à l'intégration des processus suivants : représentation et évaluation des actions, sélection d'une action, évaluation des conséquences de l'action et mise à jour des représentations par l'apprentissage (Rangel *et al.*, 2008) (voir **Introduction-Partie I**). Il convient alors d'intégrer nos différentes procédures expérimentales au sein de cette organisation.

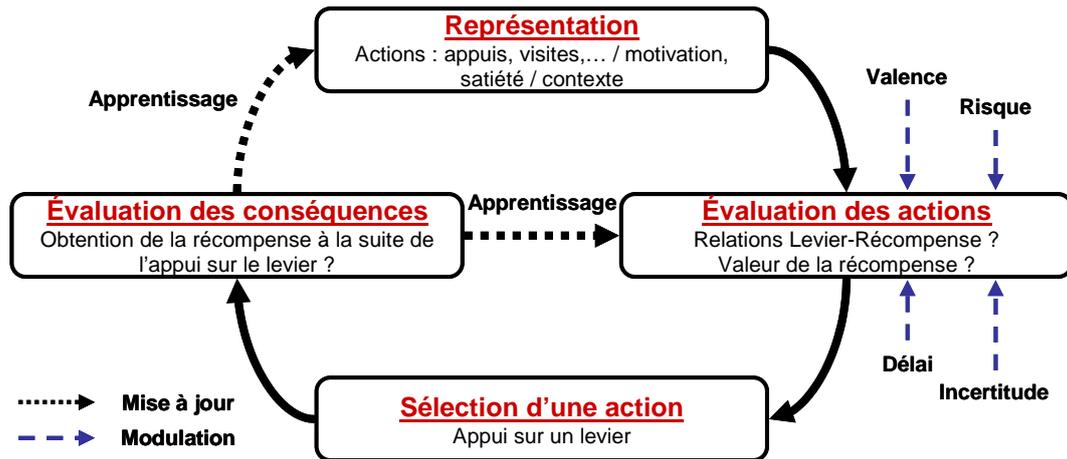


Figure 31 : Organisation des processus impliqués dans l'expression des réponses instrumentales.

I. Phase initiale d'entraînement instrumental

Lors de nos procédures, les animaux apprennent dans un premier temps à effectuer certaines actions, dans notre cas l'appui sur différents leviers, pour obtenir des récompenses alimentaires. Ce type d'apprentissage est défini comme une situation libre (*free operant behavior*) car il est entièrement dépendant des actions réalisées par l'animal, par opposition à des apprentissages instruits impliquant la présentation de stimuli et l'acquisition d'associations pavloviennes. Ceci permet notamment à l'animal de construire une représentation de la situation expérimentale et d'attribuer des valeurs aux différentes actions qu'il lui est possible de réaliser. Plusieurs données de la littérature indiquent que les paramètres de cette phase sont déterminants pour la performance future d'actions dirigées vers un but car ils influencent les processus d'évaluation des actions.

Le premier paramètre évident est l'exploration des différentes actions possibles. Ainsi, lors des premières séances de conditionnement, les animaux présentent un faible niveau de réponse car celle-ci possède une valeur initialement faible. Par la suite, le renforcement des réponses d'appuis sur le levier par l'obtention de nourriture a pour effet de diminuer le niveau d'incertitude associée aux réponses instrumentales. Nous avons ainsi observé chez tous nos animaux une augmentation progressive de leurs niveaux de réponse au fur et à mesure de l'apprentissage. Il est intéressant de noter qu'à l'inverse des réponses d'appuis, les niveaux de visites à la mangeoire (non détaillés dans ce manuscrit) restent relativement stables au cours de l'apprentissage. Ce type de réponse est par ailleurs considéré comme étant de nature pavlovienne, dont la sélection résulterait de l'obtention de la récompense (Pickens and

Holland, 2004), et dont la valeur serait donc uniquement dépendante de celle attribuée à la récompense.

Plusieurs études indiquent également que la nature des programmes de renforcement utilisés lors de l'apprentissage définit la valeur d'une action et son caractère intentionnel (Dickinson *et al.*, 1983; Dickinson, 1985; Yin and Knowlton, 2006; Hilario and Costa, 2008). Au cours de nos procédures d'apprentissage, nous avons choisi d'utiliser des programmes de renforcement basés sur les ratios de réponses (*random ratio*). Les programmes en ratio permettent la perception par le sujet d'une forte corrélation entre l'action et la récompense car les niveaux de récompenses obtenues sont directement liés aux niveaux de réponses instrumentales, ce qui favorise l'expression d'actions dirigées vers un but (Dickinson, 1985). Les données comportementales observées au cours de notre étude chez des animaux contrôles (groupe SHAM et VEH, **Chapitre 1** / groupe Adulte et Contrôle adulte, **Chapitre 2**) reproduisent celles disponibles dans la littérature et indiquent que notre procédure d'apprentissage induit la mise en place de **réponses dirigées vers un but sensibles à la dévaluation de la récompense ainsi qu'à la dégradation de la contingence**.

Nous avons également choisi d'utiliser une procédure intégrant l'apprentissage de deux types d'actions ayant des conséquences différentes. Bien qu'initialement décrite dans le cadre de conditionnement avec une seule association levier-récompense (Hammond, 1980; Adams and Dickinson, 1981; Adams, 1982), l'expression d'actions dirigées vers un but fut par la suite également observée dans des situations de choix entre deux associations levier-récompense (Colwill and Rescorla, 1985; Balleine and Dickinson, 1998). L'un des aspects les plus intéressants de ce type de procédure est qu'il confronte le sujet à un choix entre deux actions acquises de manière distincte et ayant des conséquences différentes. Ce type de choix apparaît donc plus complexe qu'un choix simple entre « appuyer/ne pas appuyer » sur un même levier, ce qui présente une validité d'apparence plus grande par rapport aux décisions prises dans la vie « réelle » par un individu face à plusieurs options ne possédant pas forcément les mêmes caractéristiques (Fellows, 2004; Doya, 2008; Rushworth and Behrens, 2008).

La représentation de la situation dépend également de l'état motivationnel de l'individu. Au cours de nos travaux, nous avons mis en œuvre une privation alimentaire modérée (90 % de leur consommation journalière), ce qui induit chez les animaux une motivation primaire vers les comportements de recherche alimentaire. Ces processus motivationnels ne contrôlent cependant pas directement les performances instrumentales mais sont intégrés dans les processus d'évaluation de la récompense, qui eux participent au

contrôle des actions pour obtenir la nourriture (Balleine, 1992; Balleine and Dickinson, 1992). Ainsi, l'exposition à la nourriture lorsque l'animal n'est plus en privation entraîne une baisse de la valeur de celle-ci, ce qui influe alors sur l'évaluation et la performance des actions (Balleine, 2005). Nous reviendrons par la suite sur ces processus d'apprentissage incitatif lorsque nous discuterons des procédures de dévaluation de la récompense.

Le dernier élément pris en compte dans la représentation de la situation expérimentale est le contexte expérimental qui représente l'état externe. A ce jour, encore peu de données sont disponibles sur le rôle joué par le contexte dans le contrôle des réponses instrumentales. Certains auteurs proposent néanmoins, en se basant notamment sur les procédures de transfert pavlovien-instrumental (PIT), que la présentation de stimuli prédictifs évoque, par des associations pavloviennes stimulus-récompense (S-O), une représentation de la récompense qui à leur tour permettent l'évaluation et la sélection d'une action particulière (association S-O-R) (Balleine and Ostlund, 2007; Balleine and O'Doherty, 2010). Une autre théorie propose que les stimuli contextuels agissent de manière hiérarchique sur la sélection des actions par des associations complexes S-(R-O) (Rescorla, 1991). Des données récentes obtenues au sein de l'équipe montrent qu'une même récompense peut posséder une valeur positive dans le contexte d'apprentissage mais également une valeur négative dans le contexte de dévaluation. Ainsi, les informations contextuelles présentes au moment du choix permettraient de sélectionner la valeur de la récompense correspondante et la réponse appropriée (Jonkman *et al.*, 2010; Tran-Tu-Yen *et al.*, 2010). De manière similaire, nous avons observé que des rats adultes présentent une courbe et une vitesse d'apprentissage identiques même lorsque ces derniers ont été entraînés dans une tâche identique, mais dans un autre contexte, lors de l'adolescence (**Chapitre 2**). Cette observation suggère que des actions identiques peuvent avoir des valeurs différentes en fonction du contexte. Le faible niveau d'appui sur les leviers au début de l'apprentissage à l'âge adulte indiquerait que ces actions ont alors une valeur faible, tandis qu'elles avaient une valeur importante à la fin de l'entraînement dans la cage de conditionnement utilisée pour les animaux adolescents.

II. Dévaluation de la récompense

L'expression d'un comportement flexible et la sélection adaptée d'une action par rapport à une autre dépend tout d'abord de la représentation du but. La valeur attribuée aux conséquences de l'action comprend à la fois ses caractéristiques hédoniques et

motivacionnelles et représente un élément important de l'évaluation de l'action. Dans le cadre du conditionnement instrumental, ces processus peuvent être mis en évidence par des procédures de dévaluation de la récompense. Deux procédures sont classiquement utilisées : la dévaluation par aversion gustative conditionnée (CTA, *conditioned taste aversion*) et la dévaluation par satiété sélective. Lors de d'une procédure de CTA, la consommation de nourriture est suivie d'une injection intra-péritonéale d'un agent nauséux (majoritairement le chlorure de lithium). L'injection induit un malaise gastrique que l'animal associe à la consommation de la nourriture, ce qui induit alors l'aversion gustative. La dévaluation par satiété sélective, quant à elle, consiste à fournir à volonté à l'animal la récompense alimentaire jusqu'à ce qu'il arrive à satiété et qu'il arrête de la consommer. Diverses données de la littérature suggèrent que ces deux procédures de dévaluation induisent toutes deux des changements de la valeur hédonique des récompenses (Berridge, 1991). En effet, alors que la présentation d'une récompense alimentaire induit généralement des réponses orofaciales positives, la présentation de cette même récompense induit des réponses orofaciales négatives après dévaluation par CTA ou satiété.

Au premier abord néanmoins, l'impact de la dévaluation par satiété spécifique sur la réponse instrumentale peut apparaître comme le résultat d'une diminution du niveau de privation alimentaire des animaux et donc de leur motivation primaire pour rechercher la nourriture (Hull, 1943). Diverses données réfutent cette analyse. Tout d'abord, nos résultats, en accord avec les données de la littérature (Colwill and Rescorla, 1985), montrent que l'effet de la satiété sur les réponses instrumentales est sélectif car il ne concerne que les réponses permettant d'obtenir la nourriture que les sujets viennent de consommer. D'autre part, l'impact de la dévaluation de la récompense est également dépendant de l'état motivationnel dans lequel l'animal a appris la tâche. Ainsi, au cours d'une étude, Balleine (1992) a tout d'abord entraîné des animaux en privation alimentaire dans une tâche d'apprentissage instrumental. Leurs niveaux de réponse sont testés par la suite lors d'un test en extinction (sans obtention de nourriture) en fonction de leur niveau de privation alimentaire. De manière surprenante, des rats non privés au moment du test, présentent un niveau identique de réponse à celui de rats en privation. Cependant, la consommation de la récompense lorsque les animaux ne sont pas en privation suffit à ce qu'ils adaptent alors leurs réponses dans un test identique, ce qui indique qu'il est nécessaire que l'individu expérimente la récompense dans son nouvel état motivationnel pour lui attribuer une nouvelle valeur.

L'ensemble de ces données a conduit Balleine et Dickinson à proposer que la dévaluation de la récompense, qu'elle soit effectuée par CTA ou par satiété, correspond à l'apprentissage d'une valeur actualisée de la récompense : on parle alors d'apprentissage incitatif (*incentive learning*) (Balleine and Dickinson, 1992; Balleine and Dickinson, 1998; Balleine, 2005). La diminution sélective de la valeur d'une des récompenses dans nos procédures est par la suite confirmée lors des tests de consommation où l'on observe également une consommation sélective de la nourriture dont la valeur reste intacte. De manière intéressante, des procédures identiques d'entraînement et de dévaluation par satiété sont également utilisées chez les sujets humain, à qui on demande alors de consommer la nourriture (jus de fruit, bonbons, chocolat) jusqu'à ce qu'ils ne la trouvent plus agréable (Valentin *et al.*, 2007; Tricomi *et al.*, 2009).

III. Dégradation de la contingence

La représentation de la valeur du but ne suffit pas à l'expression d'un comportement flexible. Il apparaît ainsi que les réponses dirigées vers un but intègrent, d'une part, l'encodage de la représentation des relations causales entre une action et ces conséquences *attendues*, et d'autre part, la mise à jour de ces représentations par l'expérience du choix de l'action et des conséquences *obtenues*. Dans ce type d'apprentissage, les relations action-conséquence sont modélisées par la contingence instrumentale. Celle-ci intègre à la fois la probabilité d'obtenir la récompense en effectuant l'action et celle d'obtenir cette même récompense sans effectuer l'action.

1. Compétitions des différents types de réponses

Au sein de la littérature, plusieurs types de procédures différentes de changement des contingences instrumentales sont mises en œuvre. Hammond (1980) fut le premier à mettre au point une procédure de dégradation de la contingence instrumentale au cours de laquelle les animaux avaient la même probabilité d'obtenir la récompense en appuyant ou non sur un levier. Récemment, une étude réalisée par le groupe de Costa a utilisé une procédure semblable mais dans laquelle l'obtention des récompenses devient alors complètement indépendante de la réponse d'appui (Dias-Ferreira *et al.*, 2009). Bien qu'efficaces pour diminuer les niveaux de réponses d'appui sur le levier, ces procédures présentent néanmoins

l'inconvénient de générer des conflits entre les réponses instrumentales d'appui sur le levier et les réponses pavloviennes de visite à la mangeoire. Il devient alors difficile d'interpréter la diminution d'activité d'appui car elle pourrait résulter d'une augmentation de l'activité de visite et non de l'adaptation des réponses instrumentales (voir Holmes *et al.*, 2010).

Afin de contourner ce biais, Balleine et Dickinson (1998) ont mis au point une procédure utilisant deux types de réponses et dont nous utilisons une version au cours de ces travaux de thèse. Dans cette procédure, les animaux reçoivent des récompenses non contingentes au cours des deux sessions. Néanmoins, la récompense est dans un cas *identique* à celle obtenue par l'appui sur le levier, ce qui induit alors la dégradation de la contingence, mais est *différente* lors de l'autre session, ce qui maintient la contingence instrumentale intacte. Ainsi, le conflit de réponse entre appui sur le levier et visite à la mangeoire est identique dans les deux conditions. La diminution du niveau de réponse d'appui ne peut être alors due qu'à l'adaptation des réponses instrumentales aux changements de contingence.

Le niveau de conflit entre les différentes réponses lors de la dégradation de la contingence reste encore une question importante de la littérature (Balleine and Dickinson, 1998; Corbit and Balleine, 2000; Corbit *et al.*, 2001; Corbit *et al.*, 2002). Récemment, des études de l'équipe ont montré que la diminution des réponses instrumentales lorsque la contingence est dégradée n'était pas systématiquement corrélée avec une augmentation des réponses pavloviennes de visites à la mangeoire (Dutech *et al.*, 2011; Coutureau *et al.*, soumis).

2. Initiations des réponses par les associations O-R

Durant la phase de dégradation de la contingence, les récompenses non contingentes sont délivrées indépendamment de l'appui sur le levier. De fait, ces récompenses « gratuites » pourraient être utilisées par l'animal comme un signal pour sélectionner et initier la réponse par un mécanisme d'amorçage sous-tendu par des associations O-R, c'est à dire entre la récompense et la réponse. Ce mécanisme pourrait notamment être favorisé chez des animaux qui ne s'adaptent pas à la dégradation de contingence et expliquer ainsi le maintien de leurs réponses. Ainsi, dans nos expériences, nous avons également testé les animaux en extinction, c'est-à-dire dans une situation où la récompense est absente. Ce test permet de s'assurer que l'action de l'animal correspond réellement à l'activation de sa représentation des relations entre l'action et la récompense (R-O). Ainsi, un animal qui présente un taux de réponse élevé

lors du test en extinction démontre un déficit de mise à jour des relations R-O lors de la phase de dégradation.

3. Processus neurocognitifs de l'adaptation à la dégradation de contingence

Les mécanismes sous-tendant l'adaptation des actions aux changements de contingence restent encore mal définis. La connaissance des relations action-conséquence lors de la phase d'apprentissage permet à l'individu de diminuer l'incertitude quant à la valeur de l'action. A l'inverse, la dégradation de la contingence augmente le niveau d'incertitude quant à l'effet de l'action. Il a ainsi été proposé que l'augmentation du niveau d'incertitude liée à l'action diminue la valeur de celle-ci et permet alors au sujet de mettre en place une autre stratégie comportementale (Rushworth and Behrens, 2008). Les études lésionnelles conduites dans le cadre du conditionnement instrumental ont par ailleurs montré que l'adaptation à la dégradation de la contingence dépendait de l'intégrité du PLC (Corbit and Balleine, 2003), du striatum dorsomédian (DMS) (Yin *et al.*, 2005b) et de la formation hippocampique (Corbit and Balleine, 2000; Corbit *et al.*, 2002). Ces résultats ont conduit notamment Corbit et Balleine à proposer que les relations action-récompense sont rappelées et maintenues en mémoire notamment par l'action du PFC. La détection des récompenses non contingentes (non prédites) agirait alors comme un signal d'erreur afin de mettre à jour la représentation et la valeur des actions. De plus, ces auteurs suggèrent également que les indices contextuels (S) pourraient devenir plus prédictifs que l'action de l'occurrence des récompenses. Une étude récente vient appuyer cette théorie en utilisant une procédure de dévaluation nécessitant l'adaptation des réponses par rapport à la valeur de la récompense. Lors d'un apprentissage pavlovien, où une récompense est associée à un contexte particulier, des lésions hippocampiques altèrent l'adaptation des réponses d'approches démontrant que les rats n'arrivent pas à former des associations S-O. A l'inverse, lors d'une tâche instrumentale semblable à la notre, la lésion n'a aucun effet sur l'adaptation des réponses d'appuis à la dévaluation prouvant que l'hippocampe ne permet pas la mise à jour d'associations R-O (Reichelt *et al.*, 2011). Les auteurs suggèrent notamment que les associations S-O pourraient être intégrées dans les processus de représentation et d'évaluation des actions *via* notamment les connexions hippocampo-amygdalo-préfrontales et hippocampo-striatales.

B. Dopamine mésocorticale et contrôle de l'action

L'ensemble de nos données démontrent que le système dopaminergique mésocortical joue un rôle central dans le contrôle de l'action lors de changements des relations action-conséquence, mais non dans l'adaptation des réponses à des changements de valeur des récompenses.

I. Codage des valeurs

L'encodage de la récompense en tant que but de l'action implique deux paramètres : sa valeur hédonique et ses propriétés motivationnelles. Le système dopaminergique est connu pour être un élément clé des processus liés à la récompense mais son rôle exact reste encore largement débattu. Bien que tout d'abord proposé comme étant au centre des processus d'attribution d'une valeur hédonique à une récompense (Wise, 1980), ce rôle a depuis été largement remis en question par un ensemble de d'approches lésionnelles et pharmacologiques (Berridge *et al.*, 1989; Ikemoto and Panksepp, 1996; Barbano and Cador, 2006, 2007; Palmiter, 2008).

1. Motivation

En revanche, la DA jouerait un rôle majeur dans l'encodage des propriétés motivationnelles/incitatives de la récompense et dans l'association de ces propriétés avec le comportement (Berridge and Robinson, 1998). De nombreuses études démontrent ainsi que l'altération du système dopaminergique perturbe l'acquisition de réponses instrumentales présentant un certain « coût », comme l'exécution de plusieurs appuis sur un levier pour obtenir une récompense, et nécessitant ainsi un niveau plus important de motivation. Cet effet est néanmoins essentiellement observé lors d'atteinte de la voie dopaminergique mésolimbique (Salamone *et al.*, 1994; Salamone *et al.*, 2005; Salamone *et al.*, 2007) et n'est pas observé lors de lésion dopaminergique de la partie dorsale du striatum (Faure *et al.*, 2005; Lex and Hauber, 2010a). De plus, nos données indiquent que le système dopaminergique mésocortical n'intervient pas dans ces mécanismes motivationnels dans la mesure où nous n'observons aucun déficit de vitesse et de niveaux d'apprentissage des différentes réponses instrumentales lié à des atteintes de la voie dopaminergique mésocorticale. De plus, les rats

adolescents présentent également des courbes d'apprentissage instrumental comparables à celles d'animaux adultes, en accord avec la maturation précoce de la voie dopaminergique mésolimbique.

2. Valeur des actions et des habitudes

Comme indiqué précédemment, l'adaptation aux changements de valeur de la récompense est un élément clé des processus de contrôle de l'action. Au plan neurobiologique, la sensibilité des réponses instrumentales à la dévaluation de la récompense dépend notamment de l'amygdale basolatérale (BLA) (Balleine and Killcross, 2006) en interaction avec le PLC (Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003) et le noyau accumbens (NAc) (Corbit *et al.*, 2001). De manière intéressante, le PLC ne présente qu'un rôle transitoire dans le contrôle des actions en fonction de la valeur des récompenses et apparaît requis pour permettre l'acquisition des réponses mais non pour leur expression. En effet, la lésion post-apprentissage (Ostlund and Balleine, 2005) ou l'inactivation au moment du test (Tran-Tu-Yen *et al.*, 2009) de cette zone ne permet pas d'observer des déficits de sensibilité des réponses instrumentales à la dévaluation de la récompense. D'autre part, nous montrons que ni l'altération du système dopaminergique mésocortical chez l'adulte, ni l'immaturité de ce dernier chez l'adolescent, n'altèrent les capacités des animaux à la fois à encoder des changements de valeurs des récompenses mais également à utiliser ces valeurs pour contrôler ses actions. De manière intéressante, il a également été mis en évidence que des injections d'antagonistes dopaminergiques par voie systémique (Dickinson *et al.*, 2000), ou des lésions dopaminergiques réalisées au niveau du DMS (Lex and Hauber, 2010a) ou au niveau du NAc (Lex and Hauber, 2010b) sont sans effet sur la sensibilité des réponses instrumentales à une procédure de dévaluation de la récompense. L'ensemble de ces données semble ainsi indiquer que **le système dopaminergique ne joue pas un rôle central dans les processus de représentation de la valeur du but de l'action.**

Cependant, la voie dopaminergique nigrostriée pourrait être impliquée dans la mise en place du contrôle habituel de l'action par le renforcement d'associations stimulus-réponse (S-R). En effet, des lésions de l'innervation dopaminergique du striatum dorsolatéral (DLS) inhibent la mise en place de réponses habituelles, insensible à des procédures de dévaluation de la récompense (Faure *et al.*, 2005). Bien que de nombreuses données mettent en évidence un système de coopération/compétition des processus de contrôle de l'action dirigé *vs* habituel, la lésion pré-apprentissage de la voie dopaminergique mésocorticale n'induit pas

l'acquisition des réponses instrumentales sous un mode habituel, les réponses restant sensibles à une procédure de dévaluation de la récompense.

3. Valeur des stimuli

A l'inverse des réponses instrumentales, un nombre important d'études place le système dopaminergique au centre des processus de codage pavlovien de la valeur des stimuli. En se basant sur les travaux princeps de Schultz, de nombreux modèles proposent ainsi que les neurones dopaminergiques comparent les récompenses *obtenues* par rapport aux récompenses *prédites* par l'environnement et émettent un signal codant pour une erreur de prédiction de la récompense (Schultz *et al.*, 1997; Montague *et al.*, 2004; Balleine *et al.*, 2008). Ce signal serait par la suite utilisé pour attribuer une valeur incitative aux stimuli les plus prédictifs de l'obtention de la récompense. Ainsi, Schultz observe que les neurones dopaminergiques augmentent leur niveau d'activité phasique lors de la présentation de stimuli prédictifs de l'obtention d'une récompense (Schultz *et al.*, 1997; Schultz, 1998). Ce rôle est classiquement attribué à la voie mésolimbique, le NAc étant considéré comme un élément important de l'interface entre processus limbiques et moteurs. Ainsi, on observe chez l'Homme une augmentation de l'activité de cette structure lors de la présentation d'un stimulus précédemment associé à une récompense (McClure *et al.*, 2003; O'Doherty *et al.*, 2003; O'Doherty *et al.*, 2004), et il a récemment été mis en évidence par voltammétrie cyclique chez l'animal une augmentation transitoire de la libération de DA dans cette structure au cours d'un apprentissage pavlovien (Phillips *et al.*, 2003; Carelli and Wightman, 2004; Day *et al.*, 2007). De manière identique, des injections par voie systémique d'antagonistes dopaminergiques ou des lésions 6-OHDA du NAc altèrent la capacité des animaux à discriminer la valeur de deux stimuli conditionnels lors d'une procédure de dévaluation de la récompense (Dickinson *et al.*, 2000; Lex and Hauber, 2010b) ou à utiliser ces stimuli pour guider leurs actions lors d'une procédure de PIT (Lex and Hauber, 2008). Bien que nous n'ayons pas étudié directement l'implication de la voie dopaminergique mésocorticale dans les processus d'apprentissage pavlovien, les résultats obtenus chez les rats adolescents lors du test de PIT montrent qu'ils sont capables, de manière similaire aux adultes, de discriminer des associations pavloviennes et de s'en servir pour guider leurs actions.

II. Dopamine et relations action-conséquence

La représentation et la mise à jour des relations action-conséquence sont nécessaires pour que l'animal évalue si l'action est pertinente pour atteindre un but. L'ensemble de nos résultats indique que l'innervation dopaminergique du mPFC est nécessaire pour l'adaptation correcte des actions à des changements de règles. En effet, des atteintes de cette voie dopaminergique chez l'adulte ou son immaturité chez l'adolescent entraînent des déficits d'adaptation des réponses instrumentales lors d'une procédure de dégradation de la contingence, les animaux continuant à effectuer l'action alors qu'elle n'est plus nécessaire pour obtenir la récompense. Au regard de la littérature, plusieurs aspects de ces résultats méritent d'être discutés.

1. Représentation des valeurs vs représentation des relations causales

Comme indiqué précédemment, le maintien des réponses lors de la phase de dégradation pourrait résulter de mécanismes autres que ceux correspondant à l'altération de la représentation des liens causaux R-O. En particulier, ils pourraient être dus, d'une part, à des processus de compétition entre réponses instrumentales et réponses pavloviennes, et d'autre part, des processus d'amorçage de la réponse par des associations O-R. Ces interprétations alternatives à nos résultats sont néanmoins peu plausibles dans la mesure où nous n'observons tout d'abord pas de différence de niveaux de conflit de réponse entre nos groupes. En effet, les animaux ne s'adaptant pas aux nouvelles contingences présentent néanmoins des taux de visites à la mangeoire similaires à ceux d'animaux arrivant à s'adapter. De plus, nous observons des performances identiques lors de la phase d'acquisition des nouvelles contingences et lors du test en extinction ultérieur. Ce test se réalisant en absence d'obtention des récompenses, les performances des animaux sont alors seulement guidées par la représentation des actions.

Par ailleurs, nos résultats indiquent une dissociation entre les mécanismes neuronaux sous-tendant l'adaptation à des changements de valeur par rapport à ceux impliqués dans l'adaptation à des changements de contingence. De manière intéressante, des études précédentes ont démontré que le cortex préfrontal médian (mPFC), et notamment sa partie prélimbique, aurait un rôle dans l'acquisition des réponses dirigées vers un but mais ne serait plus nécessaire lorsque celles-ci sont acquises pour l'adaptation à des changements de valeur

des récompenses (Ostlund and Balleine, 2005; Tran-Tu-Yen *et al.*, 2009). Ces études n'ont cependant pas testé la sensibilité des réponses instrumentales aux changements de contingence, et nos propres résultats suggèrent que le mPFC pourrait être toujours engagé pour permettre l'adaptation des réponses à la dégradation de la contingence. Cette hypothèse est notamment en accord avec le rôle général attribué au cortex préfrontal dans le maintien *en ligne* des informations et la manipulation des règles (Fuster, 2001; Miller and Cohen, 2001; Dalley *et al.*, 2004). En effet, la procédure de dégradation de contingence peut être assimilée à un changement des règles de l'action et nécessite de l'animal qu'il mette à jour en continu les relations action-récompense R-O et qu'il adapte son comportement en conséquence. A l'inverse, lors la dévaluation de la récompense, la relation action-récompense est préservée et l'individu doit utiliser *a posteriori* la nouvelle représentation de la valeur afin de guider son action. Ainsi, **dévaluation et dégradation correspondent à des mécanismes présentant une temporalité différente.**

2. Maintien en ligne des informations

Au plan neurobiologique, diverses données de la littérature suggèrent que les circuits préfrontaux sont capables d'activité persistante, c'est-à-dire de maintenir leur activité pendant un certain temps. **Cette activité permettrait de maintenir en ligne les informations à traiter et à manipuler, telles que la représentation des relations R-O lors de la dégradation de contingence** (Fuster and Alexander, 1971; Curtis and Lee, 2010). Bien que l'origine précise de ces activités persistantes ne soit pas encore totalement déterminée, les nombreux travaux utilisant des tâche de mémoire de travail ont mis en évidence un rôle central de la DA (Sawaguchi *et al.*, 1988; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991; Williams and Goldman-Rakic, 1995), notamment par son action sur les récepteurs D1 afin de maintenir un état « haut » de l'activité du réseau (Tseng and O'Donnell, 2004). Cependant, l'adaptation des réponses instrumentales à la dégradation de la contingence nécessite également des processus de flexibilité comportementale afin que l'animal se désengage de sa précédente stratégie et en détermine une nouvelle. A l'inverse du maintien de l'activité du PFC largement dépendant de l'action des récepteurs D1, les processus de flexibilité dépendent de l'action conjointe de la DA sur les récepteurs D1 et D2 et impliqueraient notamment le recrutement des interneurons préfrontaux afin de permettre l'inhibition des microcircuits précédemment recrutés (Tseng and O'Donnell, 2004; Floresco and Magyar, 2006). A l'heure actuelle, nos

travaux ne nous permettent pas de statuer entre ces deux mécanismes, même s'il est probable qu'ils agissent en synergie afin de permettre l'adaptation des réponses instrumentales.

3. Erreur de prédiction

L'implication de la DA mésocorticale lors de changements des relations action-récompense peut également être abordée sous l'angle des théories du signal d'erreur de prédiction (Schultz, 1998; Redgrave and Gurney, 2006). En effet, l'obtention de récompenses non contingentes constitue à la fois la présentation d'un élément saillant mais aussi une récompense non prédite par les actions de l'animal, ce qui peut représenter un signal d'erreur de prédiction positif. L'occurrence d'éléments non prédits est connue pour induire une augmentation de l'activité des cellules dopaminergiques et il a été observé une augmentation transitoire de la libération de DA dans les zones de projections (Schultz *et al.*, 1997; Schultz, 1998; Phillips *et al.*, 2003; Carelli and Wightman, 2004; Day *et al.*, 2007). Cependant, les signaux d'erreur de prédiction ont essentiellement été observés à ce jour au niveau des zones striatales dorsales et ventrales (NAc). Par ailleurs, il est intéressant de noter que les cellules dopaminergiques appartenant à la voie mésocorticale présentent un taux de décharge tonique ainsi qu'une augmentation de fréquence plus importants que les profils électrophysiologiques classiquement décrits pour les cellules dopaminergiques du complexe aire tegmentale ventrale/substance noire (Grace and Bunney, 1984b, a), et n'apparaissent pas régulées par l'action des autorécepteurs D2 et du DAT (Sesack *et al.*, 1998; Lammel *et al.*, 2008). **La voie dopaminergique mésocorticale constitue donc un système particulier et le codage d'une erreur de prédiction pourrait se présenter de manière différente** de celui observé dans les zones striatales, avec notamment une dynamique de libération plus longue.

4. Incertitude

Une dernière interprétation concerne l'implication du système dopaminergique dans le codage de l'incertitude. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'arrivée de récompenses non contingentes avec les actions de l'animal augmente l'incertitude, c'est-à-dire la variabilité de son environnement (Rushworth and Behrens, 2008). De plus, certains modèles suggèrent que les processus de gestion de l'incertitude liée à l'action représentent la différence fondamentale entre les circuits neurobiologiques sous-tendant les actions dirigées vers un but et ceux des réponses habituelles (Daw *et al.*, 2005). De manière intéressante, le groupe de Schultz a

récemment mis en évidence un rôle potentiel du système dopaminergique dans ces processus (Fiorillo *et al.*, 2003; Fiorillo *et al.*, 2008). En effet, lors d'un apprentissage pavlovien, Fiorillo *et al.* (2003) ont constaté que certains neurones dopaminergiques présentent une augmentation progressive de leur activité durant le délai entre un stimulus et une récompense. De plus, cette augmentation d'activité apparaît dépendante des relations de contingence stimulus-récompense, c'est-à-dire du degré de probabilité d'obtenir la récompense après l'obtention d'un stimulus conditionnel. A la suite de ce travail, des activités en lien avec l'incertitude ont également été observées au sein des zones de projections dopaminergiques, et notamment au niveau des zones frontales (Volz *et al.*, 2003; Schultz *et al.*, 2008). A ce jour cependant, aucune donnée n'est disponible sur l'existence de tels signaux lors de l'exécution de réponses instrumentales. Cependant, de récents travaux au sein de l'équipe ont mis en évidence l'implication différentielle du mPFC lors d'adaptation des réponses instrumentales en fonction du degré d'incertitude (Coutureau *et al.*, soumis). Comme nous venons de le présenter, dans une procédure de dégradation, la contingence instrumentale passe de positive à nulle et le niveau d'incertitude augmente car l'animal peut obtenir la récompense qu'il effectue ou non l'action. A l'inverse, lors d'une procédure d'omission, la contingence passe de positive à négative et on passe alors d'une condition certaine (l'action *doit* être faite pour avoir la récompense) à une autre condition certaine (l'action *ne doit pas* être faite pour avoir la récompense) (Dickinson *et al.*, 1998). On constate alors que des lésions du mPFC altèrent la capacité des animaux à s'adapter dans la condition incertaine (dégradation de la contingence) mais non dans une condition certaine (omission). De manière intéressante, il a récemment été mis en évidence que la libération de DA dans le PFC était directement relié avec la présence de récompense non contingence et corrélée avec la cinétique de changement de stratégie comportementale, à l'inverse de celle dans le NAc ou le striatum dorsal (Stefani and Moghaddam, 2006). Ainsi, nous pouvons faire l'hypothèse que **l'altération ou l'immaturité de la voie dopaminergique mésocorticale observée dans nos études empêche les animaux de percevoir l'augmentation du niveau d'incertitude de la situation**, ce qui servirait de signal pour réévaluer les actions en cours.

En conclusion, nos travaux ont permis d'identifier un rôle central du système dopaminergique mésocortical dans le contrôle des actions. Des études ultérieures apparaissent néanmoins nécessaires afin de mieux caractériser les mécanismes neurobiologiques sous-tendant nos résultats. En particulier, il serait important de mesurer directement la libération de dopamine lors la phase de dégradation de contingence et de déterminer le rôle précis des

différents récepteurs dopaminergiques. A ce jour, ce type d'analyse apparaît néanmoins complexe à mettre en œuvre car les techniques de microdialyse présentent une résolution temporelle qui reste faible et les approches de voltammétrie ne permettent pas encore de dissocier précisément la libération de la noradrénaline de celle de la DA.

C. L'adolescence : étape cruciale de la maturation du contrôle de l'action

Notre travail met non seulement en avant l'implication de la voie dopaminergique mésocorticale dans le contrôle des actions face à des changements des relations action-récompense, mais il démontre également une maturation tardive de ces processus au moment de l'adolescence (**Chapitre 2**). En effet, nos résultats mettent en évidence un développement spécifique de cette voie dopaminergique entre l'enfance et l'âge adulte, tandis que les voies nigrostriée et mésolimbique apparaissent matures plus précocement. En accord avec ces changements neurobiologiques, nous démontrons également que les processus cognitifs permettant d'adapter les actions à des changements de contingence instrumentale n'apparaissent que chez l'animal adulte.

L'adolescence est une période majeure du développement de l'individu présentant de nombreux changements, notamment aux plans neurobiologique et cognitif, et se caractérise par l'augmentation de comportements spécifiques (prise de risque, recherche de nouveauté...) et dont le rôle serait de permettre à l'individu de devenir autonome et indépendant vis-à-vis de son environnement (Spear, 2000; Andersen, 2003). Depuis quelques années, de nombreuses études, notamment chez l'Homme, se sont penchées sur l'étude des processus précis sous-tendant cette transition entre l'enfance et l'âge adulte. Cependant, le peu de données disponibles à l'heure actuelle sur l'animal de laboratoire ne permet encore qu'une connaissance incomplète des mécanismes neurobiologiques impliqués et des processus de maturation mis en œuvre. Dans ce cadre, l'originalité du travail que nous présentons ici repose, d'une part, sur la dimension longitudinale des changements comportementaux et cognitifs que nous rapportons, et d'autre part, de la mise en relation de ces changements comportementaux avec des modifications neurobiologiques.

I. Maturation des structures frontales et limbiques et développement cognitif

Les données que nous avons obtenues au cours du **Chapitre 2** démontrent que le système dopaminergique présente un long processus de développement qui s'étend jusqu'à l'âge adulte. De manière très intéressante, nous mettons en évidence des différences importantes dans la dynamique temporelle des processus de maturation entre les zones frontales et les zones sous-corticales. En effet, le PFC ne finit son développement qu'au cours de l'adolescence. A l'inverse, le NAc présente quant à lui un profil dopaminergique « adulte » déjà en place lors des stades préadolescents. Enfin, le striatum dorsal présente un profil intermédiaire avec une mise en place de l'innervation dopaminergique précoce mais avec une évolution du patron d'expression des récepteurs dopaminergiques semblable à celui du PFC.

1. Développement du cortex préfrontal à l'adolescence

De nombreuses théories neurocognitives font l'hypothèse qu'un hypofonctionnement des zones frontales sous-tendrait l'expression du profil comportemental et cognitif spécifique de l'adolescence, tel que l'augmentation des comportements de prise de risque ou de recherche de la nouveauté (Yurgelun-Todd, 2007). En particulier, ces théories proposent que la maturation différée du PFC aurait pour conséquence un système de contrôle cognitif *top-down* moins efficace sur les zones sous-corticales telles que le NAc ou l'amygdale.

En accord avec cette proposition, de nombreuses études chez l'Homme ont mis en évidence que les zones frontales étaient dans les dernières zones cérébrales à maturer. Il est notamment observé une diminution importante du volume de matière grise (Giedd *et al.*, 1999; Sowell *et al.*, 1999), qui serait dû à des processus d'élimination synaptique (*pruning*). Bien que ces études mettent l'accent sur l'élimination des synapses glutamatergiques (Huttenlocher, 1984; Insel *et al.*, 1990; Bourgeois *et al.*, 1994), nos résultats indiquent que ce phénomène pourrait concerner d'autres systèmes de neurotransmission. En effet, nous observons que les récepteurs dopaminergiques dans le PFC sont fortement surexprimés lors de toute l'adolescence et présentent même un pic d'expression vers la fin de l'adolescence (P45) avant de décroître à l'âge adulte. De manière intéressante, l'élimination des synapses glutamatergiques préfrontales rapportées chez le Rat est, quant à elle, observée plus précocement avec un pic d'expression vers P30 (Insel *et al.*, 1990). Ainsi, il serait possible

qu'au sein du PFC, les connexions cortico-corticales glutamatergiques soient matures avant les afférences dopaminergiques, ce qui impacterait alors sur le fonctionnement des microcircuits préfrontaux.

Au plan fonctionnel, plusieurs études chez l'Homme ont mis en évidence qu'au cours d'une tâche cognitive, les zones frontales chez l'adolescent présentent une activation plus diffuse que chez l'adulte (Durstun *et al.*, 2006). Chez l'adulte, l'action de la DA sur les microcircuits préfrontaux est connue pour participer à l'augmentation de l'activité de certaines populations de cellules pyramidales impliquées dans les processus cognitifs en cours tout en diminuant l'activité des cellules adjacentes *via* les interneurons (augmentation du rapport signal/bruit). En accord avec des données électrophysiologiques obtenues chez le Rat (O'Donnell, 2010), nos résultats permettent de proposer que l'immaturité des afférences dopaminergiques corticales serait à l'origine d'une activité plus diffuse des réseaux préfrontaux, ce qui sous-tendrait certaines réponses comportementales particulières, telles que les déficits de fonctions cognitives dépendantes du PFC.

2. Développement des structures sous-corticales à l'adolescence

A l'inverse des zones frontales, les changements au sein des zones sous-corticales lors de l'adolescence restent moins explorés, classiquement considérées comme déjà matures. Ainsi, plusieurs études suggèrent que les processus de surproduction et d'élimination synaptique que nous avons évoqués précédemment se déroulent plus précocement au sein de ces zones par rapport aux structures corticales (Huttenlocher, 1984; Giedd *et al.*, 1996b; Giedd *et al.*, 1996a). En accord avec ces données, nous n'observons pas de maturation importante de la voie dopaminergique mésolimbique innervant le NAc. Quelques études chez le Rat ont cependant récemment mis en évidence des changements de la densité d'innervation au sein du NAc et de l'amygdale. De manière intéressante, ces changements concernent les fibres connectant les zones frontales à ces zones limbiques et sont observés préférentiellement entre la fin de l'adolescence (P40-P45) et l'âge adulte (P70-P90). Plus particulièrement, on observe une augmentation des connexions préfronto-accumbens (Brenhouse *et al.*, 2008), tandis qu'à l'inverse les connexions préfronto-amygdaliennes sont diminuées (Cressman *et al.*, 2010), ce qui pourrait être le reflet de la mise en place du contrôle préfrontal sur ces zones vers la fin de l'adolescence.

Par ailleurs, les études d'imagerie fonctionnelle rapportent chez les adolescents une activation plus importante de l'amygdale et du NAc en présence de stimuli émotionnellement

connotés que chez les adultes (Bjork *et al.*, 2004; Ernst *et al.*, 2005; Galvan *et al.*, 2006; Somerville *et al.*, 2010). De plus, les études chez l'animal montrent une plus grande sensibilité à la récompense chez les adolescents (Laviola *et al.*, 2003; Tirelli *et al.*, 2003). Ainsi, ces zones cérébrales seraient fonctionnelles mais présenteraient néanmoins des différences par rapport à leur activité à l'âge adulte probablement dû à leur modulation par le PFC. Les données comportementales que nous observons chez les adolescents sont en partie en accord avec ces données. L'amygdale et le NAc sont fortement impliqués dans les processus d'attribution de valeur à des récompenses et à des stimuli (voir **Introduction-Partie IV**). Au cours de nos travaux, nous avons montré que les adolescents étaient capables, tout comme les animaux adultes, de contrôler leurs actions par rapport à la valeur des récompenses ou des stimuli présent dans l'environnement, mais nous n'observons cependant pas de réponses exacerbées chez les adolescents par rapport aux adultes. Il apparaît cependant complexe d'observer des différences d'amplitude de réponse entre les groupes lors de changement de valeur de la récompense, celle-ci entraînant un arrêt quasi-total des comportements orientés vers la recherche de nourriture. En revanche, nous semblons observer une augmentation plus importante chez les adolescents des réponses instrumentales lors de la présentation du stimulus renforcé lors de la procédure de transfert pavlovien-instrumental.

3. Vers un nouveau modèle du développement cognitif de l'adolescent

La conception classique du développement cognitif ne prend en compte que le degré de maturation des zones frontales et suggère que les capacités de contrôle de l'action présentent un développement linéaire, parallèle à celui du PFC (Yurgelun-Todd, 2007). Selon cette théorie, les enfants et les préadolescents devraient présenter des comportements risqués et des déficits de prise de décision encore plus importants que les adolescents. Les différentes études épidémiologiques réalisées chez l'Homme vont à l'encontre de cette hypothèse (Kessler *et al.*, 2005; Weinberger *et al.*, 2005) et montrent par exemple une augmentation des taux de décès annuel spécifiquement au moment de l'adolescence (Minino, 2010), ce qui suggère un développement non linéaire des comportements à risques.

Récemment, l'ensemble de ces données a conduit certains auteurs à réviser la conception classique et à proposer de nouveaux modèles afin d'expliquer notamment l'apparition de déficits de contrôle de l'action spécifiquement lors de l'adolescence (Ernst *et al.*, 2006; Casey *et al.*, 2008; Somerville and Casey, 2010). Ainsi, Casey *et al.* (2008) proposent de prendre en compte les développements non linéaires des structures striatales et

limbiques (**Figure 32**). Ainsi, lors de l'enfance, les zones frontales et striatales sont toutes les deux immatures, ce qui se traduirait par un certain état d'équilibre. Cependant, au cours de l'adolescence, les zones striatales/limbiques, à l'inverse du PFC, sont déjà pleinement développées. Ceci se traduirait alors par un moindre contrôle *top-down* de la part du PFC, laissant le contrôle de l'action en grande partie modulé par des processus motivationnels et émotionnels dépendant des structures sous-corticales, favorisant alors l'expression de comportements de prise de risque. Ce profil comportemental disparaîtrait lors du passage à l'âge adulte du fait de la maturation du PFC et de son contrôle des zones sous-corticales.

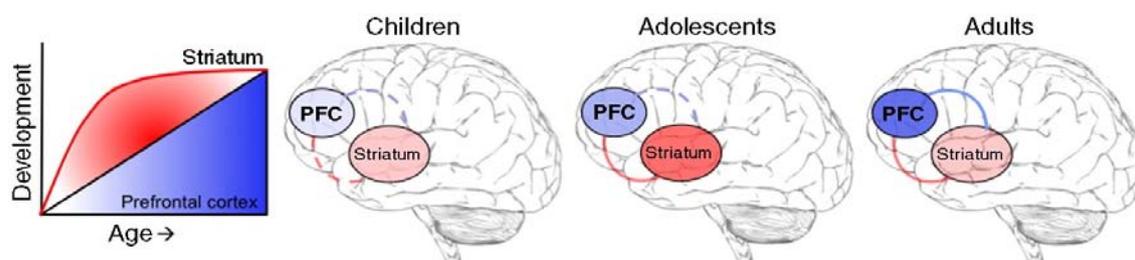


Figure 32 : Modélisation de la maturation et des interactions préfronto-sous-corticales au cours de développement postnatal. L'intensité des couleurs représente l'activité de la structure tandis que les lignes pointillées représentent les connexions non matures (adapté de Somerville and Casey, 2010).

Le modèle triadique proposé par Ernst *et al.* (2006) s'appuie sur les interactions entre trois grandes structures, le PFC, le NAc et l'amygdale, représentant respectivement trois grandes classes de processus : le contrôle, l'approche et l'évitement. Ces auteurs proposent qu'à l'âge adulte, le contrôle de l'action résulte de l'équilibre entre les processus sous-tendus par le NAc et ceux sous-tendus par l'amygdale. Cet équilibre est notamment maintenu par leurs interactions avec le PFC. A l'inverse, pendant l'adolescence, l'immaturité du PFC par rapport aux deux autres structures conduit à une modulation moins importante du NAc et de l'amygdale, induisant ainsi des réponses exacerbées dans une situation appétitive ou aversive chez les adolescents. De manière similaire au modèle proposé par Casey *et al.* (2008), le déficit de maturation du PFC par rapport au NAc serait à la base des comportements à risque de l'adolescent (Ernst *et al.*, 2006; Ernst and Fudge, 2009; Ernst *et al.*, 2009).

En accord avec ces modèles, nos résultats démontrent des différences entre les cinétiques de maturation entre la voie dopaminergique mésocorticale et les voies nigrostriée et mésolimbique. De plus, nous démontrons également que ces différences neurodéveloppementales sont à la base de déficits cognitifs spécifiques dans les processus de haut niveau tels que le contrôle de l'action basé sur la représentation des relations causales action-conséquence.

II. Vulnérabilité cognitive et neurobiologique

Enfin, l'ensemble de nos données démontre également que l'adolescence constitue une importante période de vulnérabilité pour le développement de l'individu. Cette vulnérabilité se décline sur deux aspects : une vulnérabilité comportementale et une vulnérabilité neurobiologique.

L'adolescence est caractérisée par la présence d'un profil comportemental particulier incluant notamment une augmentation des comportements de prise de risque et de recherche de la nouveauté (Spear, 2000). Ces types de comportements ont tout d'abord une portée évolutive et permettent à l'individu de devenir autonome. Comme nous l'avons discuté, nos résultats mettent notamment en évidence l'immaturation du système dopaminergique mésocortical comme un des acteurs centraux des comportements de prise de risque, c'est-à-dire de l'exécution d'actions sans en évaluer les conséquences (Doya, 2008; Rushworth and Behrens, 2008).

Un élément intéressant à prendre en compte est néanmoins l'existence de différences inter-individuelles entre les adolescents humains dans l'expression de comportements risqués. Chez l'adulte, l'existence de différences inter-individuelles dans les processus de prise de décision sont connus chez l'Homme (voir par exemple Bechara and Damasio, 2002) et chez l'animal (voir par exemple Rivalan *et al.*, 2009). Récemment, des études chez l'Homme ont également montré l'existence de différences inter-individuelles de prise de risque chez les adolescents, en relation avec l'activité de certaines zones cérébrales telles que le NAc ou le PFC (Galvan *et al.*, 2007). A ce jour cependant, peu d'études se sont penchées sur l'origine développementale et neurobiologique de ces différences. Il serait par conséquent intéressant de prendre en compte cette dimension pour la suite de nos études afin de rechercher des différences possibles dans le développement des voies dopaminergiques et des structures associées.

Bien que les comportements de prise de risque aient tendance à s'atténuer à l'âge adulte, ils peuvent néanmoins conduire l'individu à s'exposer à certains risques au cours de l'adolescence. Ces risques comportent notamment l'augmentation d'accidents mortels ou les pratiques sexuelles à risque mais également l'exposition à certains agents extérieurs tels que l'alcool ou les drogues d'abus (Spear, 2000; Minino, 2010). Il est à présent admis que le développement de l'organisme et notamment du cerveau comporte des périodes dites sensibles au cours desquelles l'environnement peut agir fortement sur les processus de

maturation (Hensch, 2005). Bien qu'encore peu exploré, plusieurs études présentent l'adolescence comme une de ces périodes sensibles (Andersen, 2003; Chambers *et al.*, 2003). Il a notamment été montré chez l'animal que l'exposition à certaines substances (alcool, cocaïne, cannabis, sucre) induit une sensibilité plus importante à ces substances à l'âge adulte (Spear, 2000; Andersen, 2003; Crews *et al.*, 2007; Vendruscolo *et al.*, 2010a; Vendruscolo *et al.*, 2010b). En accord avec ces données, nous montrons que l'exposition à un agoniste dopaminergique, c'est-à-dire une substance psychostimulante, induit d'une part des déficits comportementaux à l'âge adulte mais également une altération du développement neuronal, notamment dans les zones présentant le développement le plus important. Bien qu'il puisse être très intéressant de répéter l'étude avec des substances psychoactives plus classiques telles que la cocaïne ou les amphétamines, ces résultats démontrent néanmoins que la stimulation excessive du système dopaminergique lors de l'adolescence entraîne des altérations des processus de prise de décision à l'âge adulte, sous-tendues par une maturation incomplète du système dopaminergique. Ces résultats ont ainsi une possible implication clinique car de nombreux troubles psychiatriques (schizophrénie, addiction, troubles anxieux...) apparaissent pendant l'adolescence (Kessler *et al.*, 2005) et semblent reliés à une maturation anormale de certaines zones cérébrales comme le PFC au cours de l'adolescence (Paus *et al.*, 2008). De plus, certaines études cliniques montrent un lien entre la consommation de drogues d'abus pendant l'adolescence et le développement de ces pathologies (Thirhalli and Benegal, 2006).

En conclusion, nos résultats démontrent qu'au cours de l'adolescence, le développement de certaines structures cérébrales comprenant notamment les régions préfrontales et son innervation dopaminergique présentent une vulnérabilité importante à des atteintes environnementales, pouvant conduire à des déficits neurobiologiques à long terme et induire un ensemble de déficits cognitifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Adams CD (1982) Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *Q J Exp Psychol B* 34B:77-98.
- Adams CD, Dickinson A (1981) Instrumental responding following reinforcer devaluation. *Q J Exp Psychol B* 33B:109-121.
- Adriani W, Laviola G (2003) Elevated levels of impulsivity and reduced place conditioning with d-amphetamine: two behavioral features of adolescence in mice. *Behav Neurosci* 117:695-703.
- Adriani W, Chiarotti F, Laviola G (1998) Elevated novelty seeking and peculiar d-amphetamine sensitization in periadolescent mice compared with adult mice. *Behav Neurosci* 112:1152-1166.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357-381.
- Ambroggi F, Turiault M, Milet A, Deroche-Gamonet V, Parnaudeau S, Balado E, Barik J, van der Veen R, Maroteaux G, Lemberger T, Schutz G, Lazar M, Marinelli M, Piazza PV, Tronche F (2009) Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons facilitates cocaine seeking. *Nat Neurosci* 12:247-249.
- Andersen SL (2003) Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 27:3-18.
- Andersen SL, Thompson AT, Rutstein M, Hostetter JC, Teicher MH (2000) Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse* 37:167-169.
- Arnett J (1992) Reckless behavior in adolescence: a developmental perspective. *Dev Review* 12:339-373.

B

- Baddeley A (1988) Cognitive psychology and human memory. *Trends Neurosci* 11:176-181.
- Balleine B (1992) Instrumental performance following a shift in primary motivation depends on incentive learning. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 18:236-250.

- Balleine B, Dickinson A (1992) Signalling and incentive processes in instrumental reinforcer devaluation. *Q J Exp Psychol B* 45:285-301.
- Balleine BW (2005) Neural bases of food-seeking: affect, arousal and reward in corticostriatolimbic circuits. *Physiol Behav* 86:717-730.
- Balleine BW, Dickinson A (1998) Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37:407-419.
- Balleine BW, Killcross S (2006) Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci* 29:272-279.
- Balleine BW, Ostlund SB (2007) Still at the choice-point: action selection and initiation in instrumental conditioning. *Ann N Y Acad Sci* 1104:147-171.
- Balleine BW, O'Doherty JP (2010) Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 35:48-69.
- Balleine BW, Killcross AS, Dickinson A (2003) The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *J Neurosci* 23:666-675.
- Balleine BW, Daw ND, O'Doherty JP (2008) Multiple forms of value learning and the function of dopamine. In: *Neuroeconomics - Decision making and the brain* (Glimcher PW, Camerer CF, Fehr E, Poldrack RA, eds), pp 367-388. San Diego, CA: Academic Press.
- Barbano MF, Cador M (2006) Differential regulation of the consummatory, motivational and anticipatory aspects of feeding behavior by dopaminergic and opioidergic drugs. *Neuropsychopharmacology* 31:1371-1381.
- Barbano MF, Cador M (2007) Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology (Berl)* 191:497-506.
- Batty M, Taylor MJ (2006) The development of emotional face processing during childhood. *Dev Sci* 9:207-220.
- Baxter MG, Murray EA (2002) The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 3:563-573.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63:182-217.
- Bechara A, Damasio H (2002) Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 40:1675-1689.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.

- Beckstead MJ, Grandy DK, Wickman K, Williams JT (2004) Vesicular dopamine release elicits an inhibitory postsynaptic current in midbrain dopamine neurons. *Neuron* 42:939-946.
- Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ (2009) Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res* 199:89-102.
- Benes FM, Taylor JB, Cunningham MC (2000) Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implications for the development of psychopathology. *Cereb Cortex* 10:1014-1027.
- Benton AL (1991) The prefrontal region: its early history. In: *Frontal lobe function and dysfunction* (Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds), pp 3-32. New York: Oxford University Press.
- Berger B, Gaspar P, Verney C (1991) Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci* 14:21-27.
- Berridge KC (1991) Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 16:103-120.
- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28:309-369.
- Berridge KC, Venier IL, Robinson TE (1989) Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci* 103:36-45.
- Bjork JM, Knutson B, Fong GW, Caggiano DM, Bennett SM, Hommer DW (2004) Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. *J Neurosci* 24:1793-1802.
- Bjorklund A, Dunnett SB (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 30:194-202.
- Blakemore SJ, Burnett S, Dahl RE (2010) The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum Brain Mapp* 31:926-933.
- Bloch B, Le Moine C (1994) Neostriatal dopamine receptors. *Trends Neurosci* 17:3-4; author reply 4-5.
- Bogin B (1994) Adolescence in evolutionary perspective. *Acta Paediatr Suppl* 406:29-35; discussion 36.
- Bourgeois JP, Rakic P (1993) Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *J Neurosci* 13:2801-2820.

- Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS, Rakic P (1994) Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex* 4:78-96.
- Brenhouse HC, Sonntag KC, Andersen SL (2008) Transient D1 dopamine receptor expression on prefrontal cortex projection neurons: relationship to enhanced motivational salience of drug cues in adolescence. *J Neurosci* 28:2375-2382.
- Brodmann K (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig: Johann Ambrosius Bart.
- Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O (2010) Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68:815-834.
- Bunzow JR, Van Tol HH, Grandy DK, Albert P, Salon J, Christie M, Machida CA, Neve KA, Civelli O (1988) Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature* 336:783-787.

C

- Calabresi P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G (1997) Synaptic plasticity and physiological interactions between dopamine and glutamate in the striatum. *Neurosci Biobehav Rev* 21:519-523.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M (2007) Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 30:211-219.
- Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G (1990) Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem* 55:1067-1070.
- Cardinal RN (2006) Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Netw* 19:1277-1301.
- Cardinal RN, Winstanley CA, Robbins TW, Everitt BJ (2004) Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 1021:33-50.
- Carelli RM, Wightman RM (2004) Functional microcircuitry in the accumbens underlying drug addiction: insights from real-time signaling during behavior. *Curr Opin Neurobiol* 14:763-768.
- Carlsson A (1959) The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 11:490-493.
- Casey BJ, Galvan A, Hare TA (2005) Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Curr Opin Neurobiol* 15:239-244.

- Casey BJ, Jones RM, Hare TA (2008) The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 1124:111-126.
- Cauffman E, Shulman EP, Steinberg L, Claus E, Banich MT, Graham S, Woolard J (2010) Age differences in affective decision making as indexed by performance on the Iowa Gambling Task. *Dev Psychol* 46:193-207.
- Centonze D, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P (1999) Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 31:1-5.
- Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN (2003) Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 160:1041-1052.
- Chudasama Y, Robbins TW (2004) Dopaminergic modulation of visual attention and working memory in the rodent prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 29:1628-1636.
- Chudasama Y, Robbins TW (2006) Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol* 73:19-38.
- Cohen AI, Todd RD, Harmon S, O'Malley KL (1992) Photoreceptors of mouse retinas possess D4 receptors coupled to adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:12093-12097.
- Cohen JD, Servan-Schreiber D (1993) A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:85-104.
- Coizet V, Comoli E, Westby GW, Redgrave P (2003) Phasic activation of substantia nigra and the ventral tegmental area by chemical stimulation of the superior colliculus: an electrophysiological investigation in the rat. *Eur J Neurosci* 17:28-40.
- Colwill RM, Rescorla RA (1985) Postconditioning devaluation of a reinforcer affects instrumental responding. *J Exp Psychol* 11:120-132.
- Colwill RM, Rescorla RA (1988) Associations between the discriminative stimulus and the reinforcer in instrumental learning. *J Exp Psychol* 14:155-164.
- Corbit LH, Balleine BW (2000) The role of the hippocampus in instrumental conditioning. *J Neurosci* 20:4233-4239.
- Corbit LH, Balleine BW (2003) The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 146:145-157.
- Corbit LH, Janak PH (2010) Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *Eur J Neurosci* 31:1312-1321.

- Corbit LH, Muir JL, Balleine BW (2001) The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: Evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *J Neurosci* 21:3251-3260.
- Corbit LH, Ostlund SB, Balleine BW (2002) Sensitivity to instrumental contingency degradation is mediated by the entorhinal cortex and its efferents via the dorsal hippocampus. *J Neurosci* 22:10976-10984.
- Corbit LH, Muir JL, Balleine BW (2003) Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 18:1286-1294.
- Costa RM (2007) Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann N Y Acad Sci* 1104:172-191.
- Costa RM, Cohen D, Nicolelis MA (2004) Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice. *Curr Biol* 14:1124-1134.
- Counotte DS, Li KW, Wortel J, Gouwenberg Y, Van Der Schors RC, Smit AB, Spijker S (2010) Changes in molecular composition of rat medial prefrontal cortex synapses during adolescent development. *Eur J Neurosci* 32:1452-1460.
- Coutureau E, Killcross S (2003) Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. *Behav Brain Res* 146:167-174.
- Coutureau E, Marchand AR, Di Scala G (2009) Goal-directed responding is sensitive to lesions to the prelimbic cortex or basolateral nucleus of the amygdala but not to their disconnection. *Behav Neurosci* 123:443-448.
- Coutureau E, Esclassan F, Di Scala G, Marchand AR (soumis) The role of the Rat medial prefrontal cortex in adapting to changes in instrumental contingency.
- Cressman VL, Balaban J, Steinfeld S, Shemyakin A, Graham P, Parisot N, Moore H (2010) Prefrontal cortical inputs to the basal amygdala undergo pruning during late adolescence in the rat. *J Comp Neurol* 518:2693-2709.
- Crews F, He J, Hodge C (2007) Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 86:189-199.
- Crofts HS, Dalley JW, Collins P, Van Denderen JC, Everitt BJ, Robbins TW, Roberts AC (2001) Differential effects of 6-OHDA lesions of the frontal cortex and caudate nucleus on the ability to acquire an attentional set. *Cereb Cortex* 11:1015-1026.
- Csikszentmihalyi M, Larson R, Prescott S (1977) The ecology of adolescent activity and experience. *J Youth and Adolescence* 6:281-294.

Cumming P (2011) Absolute abundances and affinity states of dopamine receptors in mammalian brain: A review. *Synapse* 65:892-909.

Curtis CE, Lee D (2010) Beyond working memory: the role of persistent activity in decision making. *Trends Cogn Sci* 14:216-222.

D

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

Dahlstrom A, Fuxe K (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 20:398-399.

Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW (2004) Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 28:771-784.

Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994) The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264:1102-1105.

Darmani NA, Shaddy J, Gerdes CF (1996) Differential ontogenesis of three DOI-induced behaviors in mice. *Physiol Behav* 60:1495-1500.

Daw ND, Niv Y, Dayan P (2005) Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat Neurosci* 8:1704-1711.

Daw ND, O'Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ (2006) Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 441:876-879.

Day JJ, Roitman MF, Wightman RM, Carelli RM (2007) Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 10:1020-1028.

de Wit S, Dickinson A (2009) Associative theories of goal-directed behaviour: a case for animal-human translational models. *Psychol Res* 73:463-476.

de Wit S, Corlett PR, Aitken MR, Dickinson A, Fletcher PC (2009) Differential engagement of the ventromedial prefrontal cortex by goal-directed and habitual behavior toward food pictures in humans. *J Neurosci* 29:11330-11338.

Dearry A, Gingrich JA, Falardeau P, Fremeau RT, Jr., Bates MD, Caron MG (1990) Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor. *Nature* 347:72-76.

- Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV (2004) Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 305:1014-1017.
- Diamond A (2007) Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 17 Suppl 1:i161-170.
- Dias-Ferreira E, Sousa JC, Melo I, Morgado P, Mesquita AR, Cerqueira JJ, Costa RM, Sousa N (2009) Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* 325:621-625.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1996) Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behav Neurosci* 110:872-886.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1997) Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from "on-line" processing. *J Neurosci* 17:9285-9297.
- Dickinson A (1985) Actions and habits: the development of behavioural autonomy. *Philos Trans R Soc Lond B* 308:67-78.
- Dickinson A, Mulatero CW (1989) Reinforcer specificity of the suppression of instrumental performance on a non-contingent schedule. *Behav Process* 19:167-180.
- Dickinson A, Nicholas DJ, Adams CD (1983) The effect of the instrumental training contingency on susceptibility to reinforcer devaluation. *Q J Exp Psychol B* 35B:35-51.
- Dickinson A, Smith J, Mirenowicz J (2000) Dissociation of Pavlovian and instrumental incentive learning under dopamine antagonists. *Behav Neurosci* 114:468-483.
- Dickinson A, Squire S, Varga Z, Smith JW (1998) Omission learning after instrumental pretraining. *Q J Exp Psychol B* 51:271-286.
- Doya K (2008) Modulators of decision making. *Nat Neurosci* 11:410-416.
- Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ (2000) Neurocomputational models of working memory. *Nat Neurosci* 3 Suppl:1184-1191.
- Durston S, Davidson MC, Tottenham N, Galvan A, Spicer J, Fossella JA, Casey BJ (2006) A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Dev Sci* 9:1-8.
- Dutech A, Coutureau E, Marchand AR (2011) A reinforcement learning approach to instrumental contingency degradation in rats. *J Physiol Paris*.

E

- Eichenbaum H, Cohen NJ (1988) Representation in the hippocampus: what do hippocampal neurons code? *Trends Neurosci* 11:244-248.
- Ernst M, Paulus MP (2005) Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry* 58:597-604.
- Ernst M, Fudge JL (2009) A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neurosci Biobehav Rev* 33:367-382.
- Ernst M, Pine DS, Hardin M (2006) Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med* 36:299-312.
- Ernst M, Romeo RD, Andersen SL (2009) Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. *Pharmacol Biochem Behav* 93:199-211.
- Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, Blair J, Pine DS (2005) Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage* 25:1279-1291.
- Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8:1481-1489.

F

- Fasano C, Kortleven C, Trudeau LE (2010) Chronic activation of the D2 autoreceptor inhibits both glutamate and dopamine synapse formation and alters the intrinsic properties of mesencephalic dopamine neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 32:1433-1441.
- Fasano C, Poirier A, DesGroseillers L, Trudeau LE (2008) Chronic activation of the D2 dopamine autoreceptor inhibits synaptogenesis in mesencephalic dopaminergic neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 28:1480-1490.
- Faure A, Haberland U, Conde F, El Massioui N (2005) Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci* 25:2771-2780.
- Fellows LK (2004) The cognitive neuroscience of human decision making: a review and conceptual framework. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3:159-172.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898-1902.

- Fiorillo CD, Newsome WT, Schultz W (2008) The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nat Neurosci*.
- Flagel SB, Clark JJ, Robinson TE, Mayo L, Czuj A, Willuhn I, Akers CA, Clinton SM, Phillips PE, Akil H (2011) A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature* 469:53-57.
- Flores C (2011) Role of netrin-1 in the organization and function of the mesocorticolimbic dopamine system. *J Psychiatry Neurosci* 36:296-310.
- Floresco SB, Magyar O (2006) Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 188:567-585.
- Floresco SB, Jentsch JD (2011) Pharmacological enhancement of memory and executive functioning in laboratory animals. *Neuropsychopharmacology* 36:227-250.
- Floresco SB, Braaksma DN, Phillips AG (1999) Thalamic-cortical-striatal circuitry subserves working memory during delayed responding on a radial arm maze. *J Neurosci* 19:11061-11071.
- Floresco SB, St Onge JR, Ghods-Sharifi S, Winstanley CA (2008) Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci* 8:375-389.
- Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA (2003) Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 6:968-973.
- Floresco SB, Magyar O, Ghods-Sharifi S, Vexelman C, Tse MT (2006) Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting. *Neuropsychopharmacology* 31:297-309.
- Fremeau RT, Jr., Duncan GE, Fornaretto MG, Dearry A, Gingrich JA, Breese GR, Caron MG (1991) Localization of D1 dopamine receptor mRNA in brain supports a role in cognitive, affective, and neuroendocrine aspects of dopaminergic neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:3772-3776.
- Fuster JM (2001) The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* 30:319-333.
- Fuster JM, Alexander GE (1971) Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173:652-654.

G

- Gabbott PL, Warner TA, Jays PR, Salway P, Busby SJ (2005) Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol* 492:145-177.
- Galvan A, Hare T, Voss H, Glover G, Casey BJ (2007) Risk-taking and the adolescent brain: who is at risk? *Dev Sci* 10:F8-F14.
- Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ (2006) Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *J Neurosci* 26:6885-6892.
- Garris PA, Collins LB, Jones SR, Wightman RM (1993) Evoked extracellular dopamine in vivo in the medial prefrontal cortex. *J Neurochem* 61:637-647.
- Gaspar P, Bloch B, Le Moine C (1995) D1 and D2 receptor gene expression in the rat frontal cortex: cellular localization in different classes of efferent neurons. *Eur J Neurosci* 7:1050-1063.
- Geier C, Luna B (2009) The maturation of incentive processing and cognitive control. *Pharmacol Biochem Behav* 93:212-221.
- Gerfen CR (2000) Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci* 23:S64-70.
- Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Lange N, Rajapakse JC, Kaysen D, Vauss YC, Rapoport JL (1996a) Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *J Comp Neurol* 366:223-230.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2:861-863.
- Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL (1996b) Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex* 6:551-560.
- Giros B, Martres MP, Pilon C, Sokoloff P, Schwartz JC (1991) Shorter variants of the D3 dopamine receptor produced through various patterns of alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun* 176:1584-1592.

- Giros B, Sokoloff P, Martres MP, Riou JF, Emorine LJ, Schwartz JC (1989) Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms. *Nature* 342:923-926.
- Glascher J, Hampton AN, O'Doherty JP (2009) Determining a role for ventromedial prefrontal cortex in encoding action-based value signals during reward-related decision making. *Cereb Cortex* 19:483-495.
- Glimcher P (2002) Decisions, decisions, decisions: choosing a biological science of choice. *Neuron* 36:323-332.
- Glimcher PW, Camerer CF, Fehr E, Poldrack RA (2008) *Neuroeconomics - Decision making and the brain*. San Diego, CA: Academic Press.
- Goldman-Rakic PS (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13473-13480.
- Goldman-Rakic PS, Muly EC, 3rd, Williams GV (2000) D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 31:295-301.
- Goto Y, Grace AA (2008) Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends Neurosci* 31:552-558.
- Grace AA (1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41:1-24.
- Grace AA, Bunney BS (1979) Paradoxical GABA excitation of nigral dopaminergic cells: indirect mediation through reticulata inhibitory neurons. *Eur J Pharmacol* 59:211-218.
- Grace AA, Bunney BS (1984a) The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *J Neurosci* 4:2866-2876.
- Grace AA, Bunney BS (1984b) The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *J Neurosci* 4:2877-2890.
- Grace AA, Onn SP (1989) Morphology and electrophysiological properties of immunocytochemically identified rat dopamine neurons recorded in vitro. *J Neurosci* 9:3463-3481.
- Granon S, Passetti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2000) Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 20:1208-1215.
- Grant DA, Berg EA (1948) A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38:404-411.

- Graybiel AM (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 31:359-387.
- Guiramand J, Montmayeur JP, Ceraline J, Bhatia M, Borrelli E (1995) Alternative splicing of the dopamine D2 receptor directs specificity of coupling to G-proteins. *J Biol Chem* 270:7354-7358.

H

- Haber SN (2003) The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 26:317-330.
- Haber SN, Knutson B (2010) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4-26.
- Hammond LJ (1980) The effect of contingency upon the appetitive conditioning of free-operant behavior. *J Exp Anal Behav* 34:297-304.
- Hampton AN, Bossaerts P, O'Doherty JP (2006) The role of the ventromedial prefrontal cortex in abstract state-based inference during decision making in humans. *J Neurosci* 26:8360-8367.
- Hansson E, Sellstrom A (1983) MAO COMT, and GABA-T activities in primary astroglial cultures. *J Neurochem* 40:220-225.
- Hedner T, Lundborg P (1985) Development of dopamine autoreceptors in the postnatal rat brain. *J Neural Transm* 62:53-63.
- Heidbreder CA, Groenewegen HJ (2003) The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27:555-579.
- Hensch TK (2005) Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 6:877-888.
- Hernandez-Montiel HL, Tamariz E, Sandoval-Minero MT, Varela-Echavarria A (2008) Semaphorins 3A, 3C, and 3F in mesencephalic dopaminergic axon pathfinding. *J Comp Neurol* 506:387-397.
- Hernandez L, Hoebel BG (1988) Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci* 42:1705-1712.
- Hernandez PJ, Schiltz CA, Kelley AE (2006) Dynamic shifts in corticostriatal expression patterns of the immediate early genes Homer 1a and Zif268 during early and late phases of instrumental training. *Learn Mem* 13:599-608.
- Hilario MR, Costa RM (2008) High on habits. *Front Neurosci* 2:208-217.

- Hilario MR, Clouse E, Yin HH, Costa RM (2007) Endocannabinoid signaling is critical for habit formation. *Front Integr Neurosci* 1:6.
- Hitchcott PK, Quinn JJ, Taylor JR (2007) Bidirectional modulation of goal-directed actions by prefrontal cortical dopamine. *Cereb Cortex* 17:2820-2827.
- Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M (1998) Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol* 19:187-231.
- Holmes NM, Marchand AR, Coutureau E (2010) Pavlovian to instrumental transfer: a neurobehavioural perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 34:1277-1295.
- Hoover WB, Vertes RP (2007) Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct Funct* 212:149-179.
- Hu Z, Cooper M, Crockett DP, Zhou R (2004) Differentiation of the midbrain dopaminergic pathways during mouse development. *J Comp Neurol* 476:301-311.
- Hull CL (1943) *Principles of behavior*. New York: Appleton-Century.
- Huttenlocher PR (1984) Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic* 88:488-496.

I-J

- Ikemoto S, Panksepp J (1996) Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behav Neurosci* 110:331-345.
- Insel TR, Miller LP, Gelhard RE (1990) The ontogeny of excitatory amino acid receptors in rat forebrain--I. N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. *Neuroscience* 35:31-43.
- Jonkman S, Kosaki Y, Everitt BJ, Dickinson A (2010) The role of contextual conditioning in the effect of reinforcer devaluation on instrumental performance by rats. *Behav Processes* 83:276-281.
- Juraska JM, Markham JA (2004) The cellular basis for volume changes in the rat cortex during puberty: white and gray matter. *Ann N Y Acad Sci* 1021:431-435.

K

- Kalsbeek A, Voorn P, Buijs RM, Pool CW, Uylings HB (1988) Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J Comp Neurol* 269:58-72.
- Kawaguchi Y, Kondo S (2002) Parvalbumin, somatostatin and cholecystokinin as chemical markers for specific GABAergic interneuron types in the rat frontal cortex. *J Neurocytol* 31:277-287.
- Kebabian JW, Chen TC, Cote TE (1979) Endogenous guanyl nucleotides: components of the striatum which confer dopamine-sensitivity to adenylate cyclase. *Commun Psychopharmacol* 3:421-428.
- Keefe KA, Zigmond MJ, Abercrombie ED (1993) In vivo regulation of extracellular dopamine in the neostriatum: influence of impulse activity and local excitatory amino acids. *J Neural Transm Gen Sect* 91:223-240.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:593-602.
- Killcross S, Coutureau E (2003) Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cereb Cortex* 13:400-408.
- Kim H, Shimojo S, O'Doherty JP (2006) Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biol* 4:e233.
- Kolk SM, Gunput RA, Tran TS, van den Heuvel DM, Prasad AA, Hellemons AJ, Adolfs Y, Ginty DD, Kolodkin AL, Burbach JP, Smidt MP, Pasterkamp RJ (2009) Semaphorin 3F is a bifunctional guidance cue for dopaminergic axons and controls their fasciculation, channeling, rostral growth, and intracortical targeting. *J Neurosci* 29:12542-12557.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35:217-238.

L

- Lammel S, Hetzel A, Hackel O, Jones I, Liss B, Roeper J (2008) Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57:760-773.

- Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM (1993a) Differential visualization of dopamine D2 and D3 receptor sites in rat brain. A comparative study using in situ hybridization histochemistry and ligand binding autoradiography. *Eur J Neurosci* 5:145-153.
- Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM (1993b) Dopamine D3 receptor mRNA and binding sites in human brain. *Brain Res Mol Brain Res* 18:187-192.
- Laviola G, Macri S, Morley-Fletcher S, Adriani W (2003) Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neurosci Biobehav Rev* 27:19-31.
- Le Moine C, Gaspar P (1998) Subpopulations of cortical GABAergic interneurons differ by their expression of D1 and D2 dopamine receptor subtypes. *Brain Res Mol Brain Res* 58:231-236.
- Lenroot RK, Giedd JN (2006) Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 30:718-729.
- Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Carter CS (2011) Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 36:316-338.
- Leslie CA, Robertson MW, Cutler AJ, Bennett JP, Jr. (1991) Postnatal development of D1 dopamine receptors in the medial prefrontal cortex, striatum and nucleus accumbens of normal and neonatal 6-hydroxydopamine treated rats: a quantitative autoradiographic analysis. *Brain Res Dev Brain Res* 62:109-114.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 6:312-324.
- Lex A, Hauber W (2008) Dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens core and shell mediate Pavlovian-instrumental transfer. *Learn Mem* 15:483-491.
- Lex B, Hauber W (2010a) The role of dopamine in the prelimbic cortex and the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Cereb Cortex* 20:873-883.
- Lex B, Hauber W (2010b) The role of nucleus accumbens dopamine in outcome encoding in instrumental and Pavlovian conditioning. *Neurobiol Learn Mem* 93:283-290.
- Lex B, Hauber W (2010c) Disconnection of the entorhinal cortex and dorsomedial striatum impairs the sensitivity to instrumental contingency degradation. *Neuropsychopharmacology* 35:1788-1796.
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P (1991) Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* 40:657-671.

- Liljeholm M, Tricomi E, O'Doherty JP, Balleine BW (2011) Neural correlates of instrumental contingency learning: differential effects of action-reward conjunction and disjunction. *J Neurosci* 31:2474-2480.
- Lindgren N, Usiello A, Gojny M, Haycock J, Erbs E, Greengard P, Hokfelt T, Borrelli E, Fisone G (2003) Distinct roles of dopamine D2L and D2S receptor isoforms in the regulation of protein phosphorylation at presynaptic and postsynaptic sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:4305-4309.
- Lobo MK, Cui Y, Ostlund SB, Balleine BW, Yang XW (2007) Genetic control of instrumental conditioning by striatopallidal neuron-specific S1P receptor Gpr6. *Nat Neurosci* 10:1395-1397.
- Lodge DJ, Grace AA (2006) The laterodorsal tegmentum is essential for burst firing of ventral tegmental area dopamine neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5167-5172.
- Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, Keshavan MS, Genovese CR, Eddy WF, Sweeney JA (2001) Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *Neuroimage* 13:786-793.

M

- Manitt C, Mimee A, Eng C, Pokinko M, Stroh T, Cooper HM, Kolb B, Flores C (2011) The netrin receptor DCC is required in the pubertal organization of mesocortical dopamine circuitry. *J Neurosci* 31:8381-8394.
- Margolis EB, Mitchell JM, Ishikawa J, Hjelmstad GO, Fields HL (2008) Midbrain dopamine neurons: projection target determines action potential duration and dopamine D(2) receptor inhibition. *J Neurosci* 28:8908-8913.
- Markham JA, Morris JR, Juraska JM (2007) Neuron number decreases in the rat ventral, but not dorsal, medial prefrontal cortex between adolescence and adulthood. *Neuroscience* 144:961-968.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38:339-346.
- Melis MR, Argiolas A (1995) Dopamine and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 19:19-38.
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202.

- Minino A (2010) Mortality among teenagers aged 12-19 years: United States, 1999-2006. NCHS Data Brief:1-8.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78:189-225.
- Monsma FJ, Jr., Mahan LC, McVittie LD, Gerfen CR, Sibley DR (1990) Molecular cloning and expression of a D1 dopamine receptor linked to adenylyl cyclase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:6723-6727.
- Montague PR, Hyman SE, Cohen JD (2004) Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature* 431:760-767.
- Morissette M, Goulet M, Grondin R, Blanchet P, Bedard PJ, Di Paolo T, Levesque D (1998) Associative and limbic regions of monkey striatum express high levels of dopamine D3 receptors: effects of MPTP and dopamine agonist replacement therapies. *Eur J Neurosci* 10:2565-2573.

N

- Nakamura S, Ito Y, Shirasaki R, Murakami F (2000) Local directional cues control growth polarity of dopaminergic axons along the rostrocaudal axis. *J Neurosci* 20:4112-4119.
- Nauta WJ, Mehler WR (1966) Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 1:3-42.
- Neer EJ (1995) Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 80:249-257.
- Nelson A, Killcross S (2006) Amphetamine exposure enhances habit formation. *J Neurosci* 26:3805-3812.
- Niv Y (2007) Cost, benefit, tonic, phasic: what do response rates tell us about dopamine and motivation? *Ann N Y Acad Sci* 1104:357-376.
- Niv Y, Daw ND, Joel D, Dayan P (2007) Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology (Berl)* 191:507-520.
- Nordquist RE, Voorn P, de Mooij-van Malsen JG, Joosten RN, Pennartz CM, Vanderschuren LJ (2007) Augmented reinforcer value and accelerated habit formation after repeated amphetamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 17:532-540.

O

- O'Doherty JP, Dayan P, Friston K, Critchley H, Dolan RJ (2003) Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron* 38:329-337.
- O'Doherty JP, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004) Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304:452-454.
- O'Donnell P (2010) Adolescent maturation of cortical dopamine. *Neurotox Res* 18:306-312.
- Olds J, Killam KF, Bach-Y-Rita P (1956) Self-stimulation of the brain used as a screening method for tranquilizing drugs. *Science* 124:265-266.
- Ongur D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206-219.
- Ostlund SB, Balleine BW (2005) Lesions of medial prefrontal cortex disrupt the acquisition but not the expression of goal-directed learning. *J Neurosci* 25:7763-7770.
- Ostlund SB, Balleine BW (2007a) Orbitofrontal cortex mediates outcome encoding in Pavlovian but not instrumental conditioning. *J Neurosci* 27:4819-4825.
- Ostlund SB, Balleine BW (2007b) The contribution of orbitofrontal cortex to action selection. *Ann N Y Acad Sci* 1121:174-192.
- Ostlund SB, Balleine BW (2008) Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *J Neurosci* 28:4398-4405.

P

- Palmiter RD (2008) Dopamine signaling in the dorsal striatum is essential for motivated behaviors: lessons from dopamine-deficient mice. *Ann N Y Acad Sci* 1129:35-46.
- Pan WX, Mao T, Dudman JT (2010) Inputs to the dorsal striatum of the mouse reflect the parallel circuit architecture of the forebrain. *Front Neuroanat* 4:147.
- Pantelis C, Barber FZ, Barnes TR, Nelson HE, Owen AM, Robbins TW (1999) Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophr Res* 37:251-270.
- Parish CL, Stanic D, Drago J, Borrelli E, Finkelstein DI, Horne MK (2002) Effects of long-term treatment with dopamine receptor agonists and antagonists on terminal arbor size. *Eur J Neurosci* 16:787-794.
- Paulus MP (2007) Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing? *Science* 318:602-606.

- Paus T (2005) Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 9:60-68.
- Paus T, Keshavan M, Giedd JN (2008) Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 9:947-957.
- Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL, Evans AC (1999) Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science* 283:1908-1911.
- Pavlov I (1927) *Conditioned reflex*. Oxford: Oxford University Press.
- Paxinos G, Watson C (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 4 Edition. San Diego, CA: Academic Press.
- Pellis SM, Pellis VC (1997) The prejuvenile onset of play fighting in laboratory rats (*Rattus norvegicus*). *Dev Psychobiol* 31:193-205.
- Pereira ME, Fairbanks LA, eds (1993) *Juvenile primates*. New York, NY: Oxford University Press.
- Pezze MA, Feldon J (2004) Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol* 74:301-320.
- Pfeifer JH, Masten CL, Moore WE, 3rd, Oswald TM, Mazziotta JC, Iacoboni M, Dapretto M (2011) Entering adolescence: resistance to peer influence, risky behavior, and neural changes in emotion reactivity. *Neuron* 69:1029-1036.
- Phillips AG, Ahn S, Floresco SB (2004) Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *J Neurosci* 24:547-553.
- Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM (2003) Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 422:614-618.
- Piazza PV, Le Moal M (1997) Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Brain Res Rev* 25:359-372.
- Pickens CL, Holland PC (2004) Conditioning and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 28:651-661.
- Platt ML, Glimcher PW (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400:233-238.
- Pozzi L, Invernizzi R, Cervo L, Vallebuona F, Samanin R (1994) Evidence that extracellular concentrations of dopamine are regulated by noradrenergic neurons in the frontal cortex of rats. *J Neurochem* 63:195-200.

- Prakash N, Wurst W (2006) Development of dopaminergic neurons in the mammalian brain. *Cell Mol Life Sci* 63:187-206.
- Preuss TM (1995) Do rats have a prefrontal cortex? The Rose–Woolsey–Akert program reconsidered. *J Cogn Neurosci* 7:1-24.
- Preuss TM, Kaas JH (1999) Human brain evolution. In: *Fundamental of neuroscience* (Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, eds), pp 1283-1311. San Diego, CA: Academic Press.
- Prevost C, Pessiglione M, Metereau E, Clery-Melin ML, Dreher JC (2010) Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J Neurosci* 30:14080-14090.
- Primus RJ, Kellogg CK (1989) Pubertal-related changes influence the development of environment-related social interaction in the male rat. *Dev Psychobiol* 22:633-643.
- Pucak ML, Grace AA (1996) Effects of haloperidol on the activity and membrane physiology of substantia nigra dopamine neurons recorded in vitro. *Brain Res* 713:44-52.

R

- Rangel A, Camerer C, Montague PR (2008) A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9:545-556.
- Redgrave P, Gurney K (2006) The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat Rev Neurosci* 7:967-975.
- Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K (1999) Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends Neurosci* 22:146-151.
- Reichelt AC, Lin TE, Harrison JJ, Honey RC, Good MA (2011) Differential role of the hippocampus in response-outcome and context-outcome learning: evidence from selective satiation procedures. *Neurobiol Learn Mem* 96:248-253.
- Rescorla RA (1968) Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning. *J Comp Physiol Psychol* 66:1-5.
- Rescorla RA (1991) Associative relations in instrumental learning: the eighteenth barlett memorial lecture. *Q J Exp Psychol B* 47:27-37.
- Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS (2004) Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn* 56:129-140.

- Rivalan M, Ahmed SH, Dellu-Hagedorn F (2009) Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biol Psychiatry* 66:743-749.
- Rivalan M, Coutureau E, Fitoussi A, Dellu-Hagedorn F (2011) Inter-individual decision-making differences in the effects of cingulate, orbitofrontal, and prelimbic cortex lesions in a rat gambling task. *Front Behav Neurosci* 5:22.
- Robbins TW, Roberts AC (2007) Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cereb Cortex* 17 Suppl 1:i151-160.
- Roberts AC, Robbins TW, Everitt BJ (1988) The effects of intradimensional and extradimensional shifts on visual discrimination learning in humans and non-human primates. *Q J Exp Psychol B* 40:321-341.
- Rose JE, Woolsey CN (1948) The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 27 (1 vol.):210-232.
- Rosenberg DR, Lewis DA (1994) Changes in the dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex during late postnatal development: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Biol Psychiatry* 36:272-277.
- Rushworth MF, Behrens TE (2008) Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat Neurosci* 11:389-397.
- Rushworth MF, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:410-417.

S

- Salamone JD, Cousins MS, Bucher S (1994) Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res* 65:221-229.
- Salamone JD, Correa M, Mingote SM, Weber SM (2005) Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Curr Opin Pharmacol* 5:34-41.
- Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM (2007) Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 191:461-482.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991) D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251:947-950.

- Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K (1988) Dopamine enhances the neuronal activity of spatial short-term memory task in the primate prefrontal cortex. *Neurosci Res* 5:465-473.
- Scarnati E, Campana E, Pacitti C (1984) Pedunculo-pontine-evoked excitation of substantia nigra neurons in the rat. *Brain Res* 304:351-361.
- Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA, Takahashi YK (2009) A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nat Rev Neurosci* 10:885-892.
- Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1-27.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593-1599.
- Schultz W, Preusschoff K, Camerer C, Hsu M, Fiorillo CD, Tobler PN, Bossaerts P (2008) Explicit neural signals reflecting reward uncertainty. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3801-3811.
- Seamans JK, Yang CR (2004) The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74:1-58.
- Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG (1998) D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J Neurosci* 18:1613-1621.
- Seamans JK, Lapish CC, Durstewitz D (2008) Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: insights from electrophysiology. *Neurotox Res* 14:249-262.
- Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, Bergeron C, Becker LE, Reynolds GP, Bird ED, Riederer P, Jellinger K, Watanabe S, et al. (1987) Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1:399-404.
- Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI (1998) Dopamine axon varicosities in the prefrontal division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci* 18:2697-2708.
- Sewards TV, Sewards MA (2001) Cortical association areas in the gustatory system. *Neurosci Biobehav Rev* 25:395-407.
- Shiflett MW, Balleine BW (2011a) Molecular substrates of action control in cortico-striatal circuits. *Prog Neurobiol* 95:1-13.
- Shiflett MW, Balleine BW (2011b) Contributions of ERK signaling in the striatum to instrumental learning and performance. *Behav Brain Res* 218:240-247.

- Shiflett MW, Brown RA, Balleine BW (2010) Acquisition and performance of goal-directed instrumental actions depends on ERK signaling in distinct regions of dorsal striatum in rats. *J Neurosci* 30:2951-2959.
- Skinner BF (1938) *The behavior of organisms: an experimental analysis*. New York: Appleton-Century.
- Smidt MP, Burbach JP (2007) How to make a mesodiencephalic dopaminergic neuron. *Nat Rev Neurosci* 8:21-32.
- Snook L, Paulson LA, Roy D, Phillips L, Beaulieu C (2005) Diffusion tensor imaging of neurodevelopment in children and young adults. *Neuroimage* 26:1164-1173.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347:146-151.
- Somerville LH, Casey BJ (2010) Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr Opin Neurobiol* 20:236-241.
- Somerville LH, Jones RM, Casey BJ (2010) A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn* 72:124-133.
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW (1999) In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 2:859-861.
- Spano PF, Govoni S, Trabucchi M (1978) Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 19:155-165.
- Spear LP (2000) The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 24:417-463.
- Stefani MR, Moghaddam B (2006) Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum. *J Neurosci* 26:8810-8818.
- Steinberg L, Morris AS (2001) Adolescent development. *Annu Rev Psychol* 52:83-110.
- Sun JH, Gao Q, Zhang J, Bao LH, Dong HM, Liang N, Li GB, Li ZH, Gao YM (2010) Ephrinb3 induces mesostriatal dopaminergic projection to the striatum. *Biochem Biophys Res Commun* 400:194-199.

- Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Ng G, George SR, Torchia J, Van Tol HH, Niznik HB (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 350:614-619.
- Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W (2007) D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci* 30:228-235.
- Svenningsson P, Nishi A, Fisone G, Girault JA, Nairn AC, Greengard P (2004) DARPP-32: an integrator of neurotransmission. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:269-296.
- Swanson HL (1999) What develops in working memory? A life span perspective. *Dev Psychol* 35:986-1000.

T

- Tanaka SC, Balleine BW, O'Doherty JP (2008) Calculating consequences: brain systems that encode the causal effects of actions. *J Neurosci* 28:6750-6755.
- Tang C, Pawlak AP, Prokopenko V, West MO (2007) Changes in activity of the striatum during formation of a motor habit. *Eur J Neurosci* 25:1212-1227.
- Tarazi FI, Baldessarini RJ (2000) Comparative postnatal development of dopamine D(1), D(2) and D(4) receptors in rat forebrain. *Int J Dev Neurosci* 18:29-37.
- Teicher MH, Andersen SL, Hostetter JC, Jr. (1995) Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Brain Res Dev Brain Res* 89:167-172.
- Teicher MH, Barber NI, Gelbard HA, Gallitano AL, Campbell A, Marsh E, Baldessarini RJ (1993) Developmental differences in acute nigrostriatal and mesocorticolimbic system response to haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 9:147-156.
- Thirthalli J, Benegal V (2006) Psychosis among substance users. *Curr Opin Psychiatry* 19:239-245.
- Thorndike EL (1911) *Animal Intelligence: experimental studies*. New York: Macmillan.
- Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeau P, Gingrich JA, Godinot N, Bertrand L, Yang-Feng TL, Fremeau RT, Jr., Caron MG (1991) Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:7491-7495.

- Tirelli E, Laviola G, Adriani W (2003) Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 27:163-178.
- Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W (2005) Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307:1642-1645.
- Tran-Tu-Yen DA, Marchand AR, Pape JR, Di Scala G, Coutureau E (2009) Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *Eur J Neurosci* 30:464-471.
- Tran-Tu-Yen DA, Holmes NM, Di Scala G, Marchand AR, Coutureau E (2010) The role of context in action and habits. In: IBNS 19th Annual Meeting. Villasimius, Sardinia, Italy.
- Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP (2009) A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur J Neurosci* 29:2225-2232.
- Tseng KY, O'Donnell P (2004) Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci* 24:5131-5139.
- Tseng KY, O'Donnell P (2005) Post-pubertal emergence of prefrontal cortical up states induced by D1-NMDA co-activation. *Cereb Cortex* 15:49-57.
- Tseng KY, O'Donnell P (2007a) Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cereb Cortex* 17:1235-1240.
- Tseng KY, O'Donnell P (2007b) D2 dopamine receptors recruit a GABA component for their attenuation of excitatory synaptic transmission in the adult rat prefrontal cortex. *Synapse* 61:843-850.
- Tzschenke TM (2001) Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 63:241-320.

U

- Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E (2000) Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 408:199-203.
- Uylings HB, Groenewegen HJ, Kolb B (2003) Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* 146:3-17.

V

- Valentin VV, Dickinson A, O'Doherty JP (2007) Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *J Neurosci* 27:4019-4026.
- van den Bos R, Lasthuis W, den Heijer E, van der Harst J, Spruijt B (2006) Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav Res Methods* 38:470-478.
- van Eden CG, Kros JM, Uylings HB (1990) The development of the rat prefrontal cortex. Its size and development of connections with thalamus, spinal cord and other cortical areas. *Prog Brain Res* 85:169-183.
- Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350:610-614.
- Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V (1992) Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 358:149-152.
- Vendruscolo LF, Gueye AB, Darnaudery M, Ahmed SH, Cador M (2010a) Sugar overconsumption during adolescence selectively alters motivation and reward function in adult rats. *PLoS One* 5:e9296.
- Vendruscolo LF, Gueye AB, Vendruscolo JC, Clemens KJ, Mormede P, Darnaudery M, Cador M (2010b) Reduced alcohol drinking in adult rats exposed to sucrose during adolescence. *Neuropharmacology* 59:388-394.
- Vertes RP (2004) Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 51:32-58.
- Volz KG, Schubotz RI, von Cramon DY (2003) Predicting events of varying probability: uncertainty investigated by fMRI. *Neuroimage* 19:271-280.
- Voorn P, Kalsbeek A, Jorritsma-Byham B, Groenewegen HJ (1988) The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience* 25:857-887.
- Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM (2004) Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci* 27:468-474.

W

- Weinberger DR, Elvevag B, Giedd JN (2005) The adolescent brain : a work in progress. In: *The National Campaign to Prevent Teen Pregnancy.*

- Weiner DM, Levey AI, Sunahara RK, Niznik HB, O'Dowd BF, Seeman P, Brann MR (1991) D1 and D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:1859-1863.
- Wickens JR (2009) Synaptic plasticity in the basal ganglia. *Behav Brain Res* 199:119-128.
- Wickens JR, Horvitz JC, Costa RM, Killcross S (2007) Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 27:8181-8183.
- Williams BA (1989) The effect of response contingency and reinforcement identity on response suppression by alternative reinforcement. *Learn Motivation* 20:204-224.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS (1995) Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376:572-575.
- Wise RA (1980) The dopamine synapse and the notion of "pleasure centers" in the brain. *Trends Neurosci* 3:91-95.
- Wise SP (2008) Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci* 31:599-608.

Y

- Yin HH, Knowlton BJ (2006) The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 7:464-476.
- Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW (2005a) Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci* 22:505-512.
- Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW (2006) Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 166:189-196.
- Yin HH, Ostlund SB, Knowlton BJ, Balleine BW (2005b) The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci* 22:513-523.
- Yin HH, Mulcare SP, Hilario MR, Clouse E, Holloway T, Davis MI, Hansson AC, Lovinger DM, Costa RM (2009) Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat Neurosci* 12:333-341.
- Yurgelun-Todd D (2007) Emotional and cognitive changes during adolescence. *Curr Opin Neurobiol* 17:251-257.

Z

- Zeeb FD, Robbins TW, Winstanley CA (2009) Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology* 34:2329-2343.
- Zhou QY, Grandy DK, Thambi L, Kushner JA, Van Tol HH, Cone R, Pribnow D, Salon J, Bunzow JR, Civelli O (1990) Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. *Nature* 347:76-80.
- Zuckerman B, Bresnahan K (1991) Developmental and behavioral consequences of prenatal drug and alcohol exposure. *Pediatr Clin North Am* 38:1387-1406.