

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

EFFETS D'UN ANTAGONISTE D<sub>2</sub> (RACLOPRIDE) SUR L'APPRENTISSAGE  
DE MOUVEMENTS SÉQUENTIELS CHEZ LE PRIMATE *CEBUS APELLA*

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR  
MAXIME LÉVESQUE

AOÛT 2007

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Dr. Marc-André Bédard, professeur au département de psychologie de l'UQAM, pour avoir cru en mes capacités et pour m'avoir donné l'occasion de travailler dans le domaine de la recherche animale. Sa passion pour la recherche en neurosciences et son souci de la rigueur ont fait de cette étude quelque chose dont je suis fier. Merci pour toutes ces années passées dans ton laboratoire et merci de m'avoir transmis cette manière de penser et de résoudre les problèmes. Je veux aussi souligner la contribution de mon co-directeur, Dr. Pierre Blanchet, du département de stomatologie de l'Université de Montréal, pour m'avoir laissé travailler dans son laboratoire et avec ses animaux. Sans toi, je n'aurais pu apprendre autant sur la neuroanatomie et la pharmacologie. J'ai su reconnaître ton intérêt grandissant pour la recherche en neuropsychologie et c'est ce qui m'a poussé à ne jamais abandonner. Finalement, j'aimerais remercier mon deuxième co-directeur, Dr. Richard Courtemanche, professeur au département des sciences de l'exercice à l'Université Concordia. Son rôle initial était de fournir un apport théorique et technique pour les séances d'électrophysiologie, qui ont dû être abandonnées en raison de problèmes techniques. Malgré tout, le Dr. Courtemanche s'est fortement impliqué dans le projet en proposant de nouvelles analyses statistiques. Il est également à la base de l'analyse cinématique. J'aimerais te remercier pour toutes les heures que tu as passées avec moi à analyser les résultats, pour toutes les démarches que tu as entreprises pour cette étude et aussi pour mon

avenir. Travailler avec toi est quelque chose que j'ai apprécié au plus haut point. Je crois que nos intérêts communs pour l'électrophysiologie et pour la recherche vont mener à la réalisation de nombreux projets intéressants.

L'utilisation de primates aux fins de cette étude et le développement d'une tâche pouvant être apprise par ces animaux a requis le travail de plusieurs personnes sur un nombre important de semaines. J'aimerais notamment remercier Denis Richard de DOCO Microsystèmes inc., qui a conçu le logiciel BOX et fabriqué la boîte qui nous ont servi à évaluer les primates. Je te remercie pour toutes les heures que tu as passées sur ce projet et pour avoir reprogrammé à plusieurs reprises le logiciel suite à mes commentaires et suggestions. J'aimerais aussi souligner la contribution du Dr André Achim, professeur à l'UQAM. Dr. Achim a fourni les formules permettant l'analyse statistique des courbes de performances.

J'aimerais aussi remercier Marie-Thérèse Parent, technicienne au département de physiologie de l'Université de Montréal. Sa grande expérience avec les animaux de recherche est inestimable, et sans elle je n'aurais su comment m'y prendre pour faire de telles expériences. Merci pour tes bons conseils et ton assistance. J'aimerais aussi remercier le Dr. Stéphane Ménard, de même que Pierre, Réjean, France et Jocelyn qui se sont occupés quotidiennement des animaux et qui m'ont donné de précieux conseils.

Je veux aussi remercier les membres de ma famille et amis : Lucie, ma conjointe, pour son amour, ses encouragements, son écoute, sa patience. Félix, qui est venu au monde au moment de la rédaction et qui m'a fait prendre conscience de mes priorités. Mes parents, André et Francine, pour m'avoir supporté pendant toutes ces années. Vous m'avez transmis un intérêt pour la science et grâce à vous, j'ai accompli un travail dans un domaine qui me passionne. Corona Palazzo, ma grand-mère, pour son aide financière et son appui. Mon frère, Mathieu, pour m'avoir aidé à quelques reprises à résoudre des problèmes techniques. Mes amis, Pascal, Pierre-Luc, Maxime, Sébastien, Marc, Véronique, Katja, Walter et François pour leur support.

Je veux enfin souligner la contribution financière du Conseil de Recherche en Sciences et Génie du Canada (CRSNG), du Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), du Programme d'aide Financière à la Recherche et à la Création (PAFARC) et de la Fondation UQAM.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xii
RÉSUMÉ	xiii
INTRODUCTION	14
CHAPITRE I - CONTEXTE THÉORIQUE	
1.1. Organisation des mouvements	17
1.2. Bref historique de l'étude de l'apprentissage moteur	23
1.3. L'apprentissage moteur	25
1.4. Anatomie des noyaux gris centraux	
1.4.1. Organisation des projections corticostriatales	27
1.4.2. Voies directe et indirecte	30
1.4.3. Neurochimie des NGC	31
1.5. Neuroanatomie et neurochimie de l'apprentissage moteur	
1.5.1. Études cliniques et habiletés motrices	
1.5.1.1. Études chez les patients atteints de maladies neurodégénératives	35
1.5.1.2. Études chez les patients traités par une médication dopa-bloquante	39
1.5.2. Études en imagerie fonctionnelle	44
1.5.3. Études chez l'animal	48
1.5.4. Études électrophysiologiques	
1.5.4.1. Neurones de projection et interneurons striataux	52
1.5.4.2. Neurones dopaminergiques nigrostriés	59
1.6. Problématique	63
1.7. Hypothèses	64
CHAPITRE II - DÉMARCHE MÉTHODOLOGIQUE	
2.1. Sujets expérimentaux	66
2.2. Période de pré-entraînement	67

	6
2.5. Antagoniste dopaminergique	72
2.6. Variables dépendantes	
2.6.1. Score de fluctuation du temps total d'exécution	80
2.6.2. Score de fluctuation de la fragmentation	84
2.6.3. Score de dispersion des trajectoires	86
<b>CHAPITRE III - RÉSULTATS</b>	
3.1. Vérification de la distribution des variables et résultats des ANOVA sur les données comportementales et cinématiques	89
3.2. Résultats comportementaux	
3.2.1. Évaluation de la capacité des primates à apprendre une tâche de mouvements séquentiels (Séq. A)	91
3.2.2. Apprentissage d'une nouvelle séquence motrice sans drogue (Séq. B) et étude de l'effet d'interférence proactive	93
3.2.3. Rappel d'une séquence automatisée (Séq. A) sans drogue et étude de l'effet d'interférence rétroactive	95
3.2.4. Effet du raclopride sur le rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)	97
3.2.5. Effet du raclopride sur l'apprentissage d'une nouvelle séquence (Séq. C)	99
3.2.6. Comparaison des scores de fluctuation entre les stades d'apprentissage en fonction de la séquence apprise sans drogue (Séq. B) et sous raclopride (Séq. C)	101
3.2.7. Comparaison des scores de fluctuation de la fragmentation entre les stades d'apprentissage d'une nouvelle séquence sans drogue (Séq. B) et sous raclopride (Séq. C)	103
3.2.8. Comparaison des scores de fluctuation de la fragmentation entre les stades d'apprentissage en fonction de la séquence apprise sans drogue (Séq. B) et sous raclopride (Séq. C)	106
3.2.9. Effet du raclopride sur le second rappel d'une séquence automatisée (Séq. A) et effet d'une exposition prolongée au raclopride	109
3.3. Résultats des analyses cinématiques	
3.3.1. Déplacements de la main pour une nouvelle séquence apprise sans drogue (Séq. B) lors du stade 1	111

3.3.2. Déplacements de la main lors du rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A) sans drogue	115
3.3.3. Déplacements de la main lors du rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A) sous raclopride	118
3.3.4. Déplacements de la main lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence sous raclopride (Séq. C) lors du stade 1	121
3.3.5. Déplacements de la main lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence sous raclopride (Séq. C) lors du stade 2	125
3.3.6. Comparaison des scores de dispersion pour chacune des portions d'une nouvelle séquence apprise sous raclopride (C), en fonction du stade d'apprentissage (1 et 2)	128
3.3.7. Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions d'une nouvelle séquence apprise sans drogue (Séq. B) et sous raclopride (Séq. C) lors du stade 1	133
3.3.8. Comparaison des scores de dispersion entre le rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A) sans drogue et sous raclopride, pour les deux portions des séquences	138
<b>CHAPITRE IV - DISCUSSION</b>	
4.1. Effets d'interférence rétroactive et proactive	141
4.2. Effets du raclopride sur le rappel de séquences automatisées	145
4.3. Effets du raclopride sur la consolidation de nouvelles habiletés motrices séquentielles	
4.3.1. Effets sur l'apprentissage	146
4.3.2. Effets sur le regroupement des portions en séquences	148
4.3.3. Effets sur les variables cinématiques	152
4.3.4. Explications alternatives	154
4.4. Conclusion	157
4.5. Limites	159
NOTES	162
<b>ANNEXES</b>	
A. Échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux utilisée lors des périodes d'évaluation des doses de l'antagoniste	164



B. Formules de Matlab 6.5. utilisées pour le calcul des fluctuations de la performance	165
C. Formules de Matlab 6.5. utilisées pour l'analyse cinématique	167
D. Résultats préliminaires d'une étude des effets d'un antagoniste dopaminergique de type D <sub>1</sub> (SCH23390) sur l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice (Séq. D) et le rappel d'une séquence automatisée (Séq.A)	
D.1. Introduction	169
D.2. Démarche méthodologique	
D.2.1. Sujet	169
D.2.2. Antagoniste dopaminergique	170
D.2.3. Tâche	170
D.2.4. Analyses statistiques	170
D.3. Résultats	
D.3.1. Effet du SCH23390 sur le premier rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)	171
D.3.2. Effet du SCH23390 sur l'apprentissage d'une nouvelle séquence (Séq. D)	172
D.3.3. Effet du SCH23390 sur le second rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)	177
D.4. Discussion	178
E. Résultats préliminaires de l'étude du patron de décharge des interneurons du striatum lors du rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)	
E.1. Introduction	182
E.2. Démarche méthodologique	
E.2.1. Sujet	183
E.2.2. Chirurgie	183
E.2.3. Électrophysiologie	184
E.2.4. Analyses statistiques	186
E.3. Résultats	187
E.4. Discussion	189
BIBLIOGRAPHIE	192

## LISTE DES FIGURES

1.1.	Schéma illustrant la voie corticostriatale et les circuits sous-corticaux.	31
1.2.	Distribution des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau humain.	33
1.3.	Illustration de courbes d'apprentissage de patients traités avec divers types d'antipsychotiques.	42
1.4.	Corrélation entre trois variables relatives à l'apprentissage de la tâche de poursuite rotative et le taux de saturation des récepteurs de type D <sub>2</sub> .	44
2.1.	Illustration de la boîte-réponse.	69
2.2.	Illustration de la boîte-réponse et des séquences utilisées.	71
2.3.	Scores de cotation des SEP suite à l'administration de raclopride pour les deux primates.	75
2.4.	Pourcentage de temps passé dans chaque zone d'activité sous raclopride.	77
2.5.	Pourcentage de temps passé dans chaque zone d'activité sous injection de solution saline.	78
2.6.	Ordre dans lequel les séquences ont été présentées aux deux primates.	79
2.7.	Exemple du calcul utilisé pour déterminer les stades d'apprentissage.	82
3.1.	Courbes de performance pour la séquence A au cours des premiers et des derniers jours.	92
3.2.	Courbes de performance pour la séquence B apprise sans drogue.	94
3.3.	Courbes de performance pour le rappel de la séquence A sans drogue.	96
3.4.	Courbes de performance pour le premier rappel de la séquence A sous raclopride.	98
3.5.	Courbes de performance pour la séquence C apprise sous raclopride.	100

3.6.	Comparaison des scores de fluctuation pour la séquence B et C en fonction du stade.	102
3.7.	Courbes de différence entre le temps d'exécution de la portion 1 et de la portion 2 pour les séquences B et C.	104
3.8.	Comparaison des scores de fluctuation de la fragmentation pour chacun des stades en fonction de la séquence B et C.	105
3.9.	Comparaison des scores de fluctuation de la fragmentation pour chacune des séquences B et C en fonction du stade.	107
3.10.	Courbes de performance pour le second rappel de la séquence A sous raclopride.	110
3.11.	Représentation de la trajectoire de la main du primate pour la séquence B.	113
3.12.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions de la séquence B sur l'axe des X et des Y.	114
3.13.	Représentation de la trajectoire de la main du primate pour le rappel de la séquence A sans drogue.	116
3.14.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions de la séquence A rappelée sans drogue sur l'axe des X et des Y.	117
3.15.	Représentation de la trajectoire de la main du primate pour le rappel de la séquence A sous raclopride.	119
3.16.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions de la séquence A rappelée sous raclopride	120
3.17.	Représentation de la trajectoire de la main du primate pour le premier stade d'apprentissage de la séquence C apprise sous raclopride	123
3.18.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour la première et la seconde portion de la séquence C lors du premier stade d'apprentissage	124
3.19.	Représentation de la trajectoire de la main du primate pour le second stade de la séquence C apprise sous raclopride.	126

3.20.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour la première et la seconde portion de la séquence C lors du second stade d'apprentissage.	127
3.21.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour la première portion de la séquence C en fonction du stade d'apprentissage.	130
3.22.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour la seconde portion de la séquence C en fonction du stade d'apprentissage.	132
3.23.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour la première portion de la séquence B et C, lors du premier stade d'apprentissage.	135
3.24.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires pour la seconde portion de la séquence B et C, lors du premier stade d'apprentissage	137
3.25.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires entre la séquence A rappelée sans drogue et la séquence A rappelée sous raclopride pour la première portion de la séquence	139
3.26.	Comparaison des scores de dispersion des trajectoires entre la séquence A rappelée sans drogue et la séquence A rappelée sous raclopride pour la seconde portion de la séquence	140
D.1.	Courbes de performance pour le premier rappel de la séquence A sous SCH23390.	172
D.2.	Courbes de performance pour la séquence D apprise sous SCH23390.	175
D.3.	Comparaison des scores de fluctuation entre la séquence B et D	176
D.4.	Comparaison des scores de fluctuation de la fragmentation entre les séquences B et D.	176
D.5.	Courbes de performance pour le second rappel de la séquence A sous SCH23390.	178
E.1.	Histogrammes péri-événementiels d'un interneurone (TAN) durant l'exécution de la séquence A et en condition de repos.	188

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

DLT : dépotentialisation à long terme  
GP : globus pallidus  
GPe : globus pallidus externe  
GPi : globus pallidus interne  
MP : maladie de Parkinson  
MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine  
NGC : noyaux gris centraux  
PAN : *phasically active neuron*  
PLT : potentialisation à long terme  
S1 : aire somatosensorielle primaire  
SEP : symptômes extrapyramidaux  
SNc : substance noire pars compacta  
SNr : substance noire pars reticulata  
TANs : *tonically active neuron*

## RÉSUMÉ

L'apprentissage moteur consiste en l'acquisition, avec la pratique, d'habiletés motrices. Il se caractérise toujours par un premier stade, durant lequel la performance est instable d'un essai à l'autre mais tend à s'améliorer rapidement. Un second stade survient ensuite, durant lequel la performance s'améliore plus lentement et se stabilise à un niveau optimal. Ce dernier stade correspond à une phase de consolidation de l'apprentissage, qui requiert moins d'ajustements basés sur des informations visuelles ou proprioceptives. Le striatum est reconnu pour être impliqué tout au long de ce processus d'apprentissage et particulièrement pendant la consolidation. Certains auteurs suggèrent que le rôle du striatum serait plus particulièrement de regrouper en séquences les multiples fragments d'un mouvement, conduisant ainsi à l'exécution de mouvements stéréotypés pouvant être déclenchés en fonction des exigences de l'environnement. Par ailleurs, il a récemment été montré que l'apprentissage de nouveaux mouvements est perturbé par les agents antipsychotiques et suggéré que ces troubles sont attribuables à une occupation des récepteurs dopaminergiques de type  $D_2$  dans le striatum. Nous avons donc émis l'hypothèse que ce serait précisément le regroupement en séquences de mouvements qui serait affecté par l'administration aiguë d'antipsychotiques à forte affinité pour les récepteurs  $D_2$  du striatum. Un agent pharmacologique expérimental antagoniste de ces récepteurs, le raclopride, a été administré systématiquement à deux primates *Cebus Apella*, durant le rappel de séquences motrices déjà bien automatisées et durant l'apprentissage de nouvelles séquences. Les doses administrées ne provoquaient pas de signes extra-pyramidaux (SEP) pouvant affecter le mouvement. Les séquences, nécessitant l'appui sur trois boutons lumineux (BL), comportaient une première portion (boutons 1 et 2) invariable pour toutes les séquences et une seconde portion (bouton 2 et 3) variable selon la séquence. Les résultats montrent que le raclopride affecte l'apprentissage de nouvelles séquences en induisant de fortes fluctuations temporelles de la performance durant la totalité de l'apprentissage, mais surtout durant le second stade, où la performance devrait être automatisée et stable. En revanche, de telles fluctuations ne sont pas apparentes pour des séquences déjà bien automatisées avant l'administration de raclopride. De plus, ces fluctuations semblent être causées par une incapacité, durant le second stade, à regrouper les mouvements en séquences. L'analyse cinématique des trajectoires montre que ces fluctuations de la performance sont associées à une importante variabilité dans les trajectoires des mouvements, lorsque la séquence est apprise sous raclopride, surtout lors du premier stade. Ces dispersions diminuent significativement lors du second stade, malgré une préservation des fluctuations des temps totaux d'exécution. Ces résultats laissent croire que le regroupement en séquences des mouvements individuels lors de la phase de consolidation implique un mécanisme dopaminergique.

Mots clés : apprentissage moteur, séquences motrices, noyaux gris centraux, striatum, dopamine, primate

## INTRODUCTION

Cette étude porte sur l'effet d'une administration systémique d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub> (raclopride) sur l'apprentissage de séquences motrices chez le primate *Cebus Apella*. Elle constitue la première étude pharmaco comportementale centrée sur le rôle de la dopamine au cours de l'apprentissage et la consolidation (stabilisation) de la performance motrice. Son originalité repose sur la précision des processus fonctionnels qui sont mesurés, sur le nombre de conditions contrôles incluses au protocole, et sur la spécificité D<sub>2</sub> de la substance utilisée (raclopride). De plus, cette étude propose une nouvelle façon de quantifier, de façon opérationnelle, la consolidation de séquences motrices, à partir des fluctuations de la performance.

L'apprentissage moteur est généralement conçu comme un processus s'élaborant en deux stades (Doyon et al., 2003; Luft et al., 2005). Au cours d'un premier stade, les performances motrices fluctuent grandement d'un essai à l'autre, et s'améliorent rapidement. Dans le second stade, il y a consolidation, c'est-à-dire une stabilisation progressive des performances optimales. Le striatum est reconnu pour être impliqué durant toute la durée de l'apprentissage et de la consolidation (Floyer et al., 2004; 2004; Puttemans et al., 2005). Ainsi, il a déjà été montré que les patients ayant des atteintes striatales (maladie de Parkinson (MP) ou maladie de Huntington

(MH) n'arrivent pas à obtenir des niveaux de performance similaires aux sujets contrôles à des tâches d'apprentissage moteur (Harrington et al., 1990; Doyon et al., 1997; Sarazin et al., 2002). Il a aussi été montré récemment chez des patients schizophrènes que la stabilisation des performances lors d'un apprentissage moteur est affectée par les effets bloquants des neuroleptiques sur les récepteurs D<sub>2</sub> du striatum (Bédard et al., 1996; Scherer et al., 2004; Paquet et al., 2004). Cependant, ces études ne permettent pas de préciser les causes des fluctuations de la performance. De plus, il s'avère impossible de dissocier, dans ces études, les effets liés à la maladie, de ceux liés à l'administration chronique des neuroleptiques.

Des études animales suggèrent que le rôle du striatum serait de regrouper en séquences les différents mouvements composant une tâche motrice (Graybiel, 1998; Jog et al., 1999). D'autres études montrent aussi qu'une déplétion striatale en dopamine perturbe l'apprentissage de séquences motrices en affectant spécifiquement la nouvelle portion de mouvements d'une séquence apprise (Matsumoto et al., 1999). Nous évaluons donc dans cette thèse l'hypothèse selon laquelle les troubles d'apprentissage rencontrés suite à l'administration d'un antagoniste dopaminergique sont causés par une incapacité à regrouper les mouvements en séquences ou à intégrer les nouvelles portions d'une séquence motrice à des portions déjà apprises avant l'administration d'un tel antagoniste.



L'étude est réalisée chez le primate *Cebus Apella*, en raison de la nécessité d'évaluer la performance lors de l'exécution de séquences apprises sur plusieurs jours et la nécessité d'effectuer des administrations répétées d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques. Nous avons utilisé une tâche d'apprentissage de séquences motrices déjà validée dans la littérature chez l'animal et qui est reconnue pour être sensible à l'apprentissage et aux effets d'une modulation du système dopaminergique nigrostrié. Les objectifs à atteindre étaient de mieux comprendre les processus fonctionnels et neurochimiques de l'apprentissage moteur et de mieux caractériser les troubles de stabilisation de la performance suite à l'administration aiguë de faibles doses d'un antagoniste dopaminergique.

## CHAPITRE I

### CONTEXTE THÉORIQUE

#### 1.1. Organisation des mouvements

Le mouvement est essentiel à la survie de l'individu. Par le biais de ce comportement, l'homme interagit avec son environnement, se nourrit, se vêtit et se protège. L'exécution de mouvements constitue également la base de la pratique d'une variété d'activités sportives et de formes diverses de communication, telles le langage, l'écriture et les gestuelles symboliques. De plus, il constitue la finalité de processus cognitifs et motivationnels, puisque certains de ces processus sont transformés en mouvements complexes. Le mouvement est également un indice, sur le plan ontogénique, d'un développement cérébral normal ou pathologique. Sur le plan phylogénétique, la constante spécialisation et la complexité croissante des habiletés motrices ont pu être la conséquence directe d'un développement cérébral croissant, d'où l'importance de son étude.

Il existe plusieurs types de mouvement que nous pouvons regrouper en catégories distinctes selon un continuum de complexité et selon les bases neurobiologiques. La première catégorie comprend les réflexes, qui consistent en un ensemble de contractions et d'étirements musculaires involontaires, déclenchés par

des stimuli périphériques. Les réflexes sont déterminés génétiquement ou à travers le développement de l'individu et sont fortement stéréotypés à travers les membres d'une même espèce, en ce sens qu'un réflexe implique les mêmes structures nerveuses et est exécuté de manière similaire d'un individu à l'autre.

Toutefois, malgré leur caractère fixe, les réflexes peuvent être intégrés aux commandes motrices et modulés par les centres supraspinaux lors de l'exécution de mouvements volontaires. Par exemple, le degré d'étirement d'un muscle, fourni par les fibres intrafusales et extrafusales et ajusté grâce aux arcs réflexes de la moelle épinière, est utilisé par les centres supraspinaux pour s'assurer d'une exécution adéquate du mouvement volontaire. Les réflexes peuvent aussi être modifiés lorsque le sujet est entraîné à effectuer certains mouvements, comme par exemple marcher à reculons. Ces réflexes se modifient au fur et à mesure que le sujet gagne confiance en ses capacités ou lorsqu'on lui fournit un meilleur support et ce, indépendamment du niveau d'activité motrice (Schneider et al., 2003). Ceci montre que les réflexes constituent une part importante des performances associées aux mouvements volontaires et qu'ils peuvent être intégrés dans l'apprentissage de nouvelles habiletés.

La seconde catégorie de mouvements regroupe les mouvements rythmiques, qui consistent en des patrons moteurs répétitifs qui provoquent des contractions et des étirements en alternance des muscles fléchisseurs et extenseurs. Contrairement aux réflexes, ils peuvent survenir en l'absence d'afférences sensorielles (Grillner et al.,

1984; Wetzell et al., 1976; Goldberger et al., 1977). Ces circuits neuronaux, à la base de ces mouvements répétitifs, se situent également dans la moelle épinière. Ils sont générés par des populations d'interneurones spinaux excitateurs, pouvant opérer sans la présence d'interneurones inhibiteurs. Une ou plusieurs populations de ces interneurones forment des générateurs de patrons centraux ou « central pattern generators » (CPG), qui excitent des motoneurones excitateurs et des interneurones inhibiteurs dans la moelle épinière (Grillner et al., 2005). Les CPG permettent de contrôler des mouvements rythmiques tels la respiration, la mastication ou la locomotion (Thoby-Brisson et al., 2001; Grillner, 2006). Ils assurent également le contrôle de mouvements volontaires, en intégrant les commandes motrices de plusieurs sources, qui inhibent ou déclenchent le mouvement afin de rencontrer les exigences de l'environnement (Frigon et al., 2006). Par exemple, l'initiation et la modulation de la locomotion nécessitent une activité corticale qui ajuste l'amplitude et la vitesse en fonction d'afférences sensorielles, ce qui provoque éventuellement une adaptation des CPG, dans le contrôle des muscles extenseurs et fléchisseurs des hémicorps.

La troisième catégorie comprend les synergies de mouvement, qui représentent l'activation cohérente dans le temps et l'espace d'un groupe de muscles, en tant que modules de sorties du système moteur (d'Avella et al., 2005). Ces synergies permettent au système nerveux, par une organisation modulaire et

hiérarchique, d'utiliser les mêmes groupes de muscles pour atteindre différents buts. Par exemple, les mouvements de la main ont été décrits en termes de synergies musculaires synchronisées, soit de l'activation de certains groupes de muscles à des moments précis dans le temps et l'espace (Holdefer et al., 2002; Brochier et al., 2004; Weiss et al., 2004). Mais plusieurs combinaisons de synergies peuvent être utilisées pour produire une variété de mouvements volontaires et il existe des similarités entre les synergies extraites de différents mouvements (d'Avella et al., 2003). Sur le plan biologique, les réseaux spinaux contribueraient aussi aux aspects temporels des synergies mais il existe quelques évidences sur le rôle du cortex dans la genèse de tels processus (Gentner et al. 2006; Breteler et al., 200).

Les mouvements volontaires représentent la quatrième catégorie. Ils se distinguent des catégories de mouvement précédemment mentionnées par leur organisation autour d'un but précis. En effet, la sélection des patrons moteurs volontaires varie en fonction des objectifs poursuivis. De plus, l'efficacité de ces mouvements s'améliore avec l'apprentissage. Donc, contrairement aux réflexes, ils ne constituent pas exclusivement des réponses aux stimuli environnementaux mais sont, le plus souvent, déclenchés par des indices internes. Leur planification et leur organisation s'effectuent dans le cortex, dans les aires motrices primaires, pré-motrices et dans l'aire motrice supplémentaire (AMS). Les aires motrices primaires coderaient pour la direction et la force du mouvement à effectuer, quoiqu'il existe

actuellement un débat sur le rôle de cette région dans la planification cinétique (low-level planner) ou cinématique (high-level planner) du mouvement (Sergio et al., 2005). Les aires pré-motrices seraient impliqués dans l'exécution de mouvements complexes nécessitant l'activation de plusieurs groupes de muscles et articulations, et dans l'intégration de stimuli externes dans l'organisation du mouvement (Halsband et al., 1990; Debaere et al., 2003). Quant à l'AMS, quelques évidences suggèrent que son rôle se situerait davantage avant l'exécution du mouvement, dans la planification de séquences motrices complexes en l'absence d'indices sensoriels. (Jenkins et al., 2000; Ogawa et al., 2006).

Enfin, la dernière catégorie abordée regroupe les mouvements séquentiels. L'habileté à effectuer des séquences d'actions motrices constitue un élément critique à la réalisation d'une variété d'activités quotidiennes. Ces séquences motrices se définissent par un ensemble de mouvements exécutés successivement, dont l'ordre est déterminé avant leur exécution et dont l'organisation est invariable. À force d'exécutions répétées, elles deviennent fortement consolidées et stéréotypées, ce qui permet une exécution rapide de mouvements complexes sans un recours important aux processus attentionnels et de traitement proprioceptif. Elles permettent donc d'acquérir un vaste répertoire de mouvements ou d'actions.

Le service au tennis représente un exemple de telles séquences motrices, puisqu'il comprend un ensemble de mouvements séquentiels qui doivent toujours être

exécutés dans le même ordre et dont les contraintes temporelles et spatiales doivent demeurer presque inchangées d'un essai à l'autre. Les routines de gymnastique et la manipulation d'ustensiles sont d'autres exemples au cours desquelles s'effectue un regroupement en séquence d'un ensemble de mouvements volontaires et une modulation des réflexes, ce qui permet de les exécuter comme un seul mouvement. Le niveau de performance des séquences motrices, quoique peu variable chez un même sujet, peut différer d'un sujet à l'autre, en fonction des stratégies adoptées.

Les noyaux gris centraux (NGC) sont reconnus pour être impliqués dans l'exécution de telles séquences motrices. Les études cliniques montrent que les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP), dont la pathophysiologie se caractérise par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire, présentent des troubles lors de l'exécution de séquences motrices, tels des mouvements répétitifs du pouce et de l'index suivie d'une flexion du bras contralatéral ou ipsilatéral (Benecke et al., 1986; 1987). Malgré des temps de mouvement plus élevés lors de l'exécution des mouvements individuels, les sujets atteints de la MP montrent des déficits encore plus importants lorsque ces mouvements doivent être exécutés en séquence ou simultanément. Il a été suggéré que ces troubles pourraient être expliqués par une difficulté à effectuer la transition entre les programmes moteurs et que dans un tel cas, la séquence est exécutée comme un ensemble de différents programmes moteurs qui sont déclenchés à des intervalles variables (Weiss et al., 1997). Des déficits similaires ont aussi été observés dans une

tâche nécessitant l'exécution, dans un ordre déterminé, d'une série de pressions de boutons (Yàgüez et al., 2006). Ces troubles se manifestaient par une augmentation des temps de mouvement lors de l'augmentation de la complexité de la séquence. Des résultats similaires ont aussi été obtenus dans une tâche demandant l'exécution d'une série de flexion des doigts, ce qui laisse croire à des troubles de programmation des séquences chez les patients atteints de la MP (Stelmach et al., 1987).

Les patients atteints de la maladie de la MH (dont la pathophysiologie se caractérise entre autre par une dégénérescence du noyau caudé) présentent aussi des troubles d'exécution de séquences motrices. Ils présentent notamment des déficits dans la combinaison de plusieurs mouvements du bras en une seule séquence motrice (Thompson et al., 1988). De plus, tel qu'observé chez les patients atteints de la MP, les patients atteints de la MH présentent des troubles qui sont exacerbés avec l'augmentation de la complexité de la séquence, malgré une capacité à exécuter des mouvements individuels, non intégrés à des séquences (Curra et al., 2000; Jones et al., 1992).

## 1.2. Bref historique de l'étude de l'apprentissage moteur

Nous pouvons retracer les premiers travaux sur les habiletés motrices à la fin des années 1800 (Schmidt, 1988). Ces habiletés étaient étudiées sous prétexte qu'elles donnaient accès aux facultés mentales, préalablement uniquement accessibles par l'introspection. Ce n'est qu'au début des années 1900 qu'une approche



systematique et objective des habiletés motrices a émergé. L'apprentissage et la performance motrice étaient alors étudiés par une fragmentation des habiletés motrices en leurs composantes. On cherchait alors à améliorer l'habileté motrice par la pratique des multiples mouvements isolés qui la composaient. Nous avons ainsi vu naître les premiers travaux portant sur l'apprentissage moteur ainsi que sur l'amélioration de la performance d'athlètes.

L'intérêt pour l'apprentissage moteur, moindre au cours des années subséquentes, est cependant réapparu au début des années 1940 avec les théories développées par Hull (1943). Ces travaux ont ouvert la voie à l'étude de l'apprentissage moteur chez l'animal et l'humain et sont ainsi apparus les premiers travaux sur la pratique et la consolidation de mouvements (Pew, 1966; Adams, 1971). L'influence du cognitivisme s'est aussi fait ressentir puisque l'intérêt était maintenant porté sur les processus mentaux et neuronaux à la base de l'apprentissage. Les travaux visaient davantage à comprendre quelles variables permettaient d'optimiser l'apprentissage, de même que celles impliquées dans la perturbation de cet apprentissage (Keele, 1986).

Durant les années 1970 et 1980, une association entre les théories cognitives et neurophysiologiques a émergé, ce qui a conduit à une utilisation croissante des techniques électrophysiologiques et biochimiques pour comprendre le mouvement et le rôle du système nerveux dans ce comportement. Aujourd'hui, les habiletés

motrices sont étudiées selon leurs composantes anatomiques, biochimiques et cellulaires. Les groupes musculosquelettiques et les différentes structures du système nerveux central sont explorés de façon à connaître leurs rôles dans l'apprentissage et dans le contrôle du mouvement. Les maladies, les drogues ou les lésions du système nerveux font l'objet de plusieurs travaux dans le domaine puisqu'elles fournissent des pistes d'analyses dans l'étude des bases neuronales de l'apprentissage des habiletés motrices.

### 1.3. L'apprentissage moteur

L'apprentissage moteur constitue un ensemble de processus conduisant, avec l'expérience, à des changements relativement permanents des capacités à répondre à une situation ou un contexte particulier, avec un maximum d'efficacité et un minimum de temps ou d'énergie (Guthrie et al, 1952). Ce processus n'est pas directement observable, mais doit plutôt être inféré par l'observation du comportement de la personne ou plus spécifiquement par l'observation de sa performance à une tâche précise. L'apprentissage moteur vise donc l'acquisition optimale d'habiletés motrices avec la pratique, et s'observe par une amélioration progressive des paramètres cinématiques et cinétiques du mouvement tels la précision, l'amplitude, la vitesse et la force. Cette amélioration aboutit éventuellement vers l'atteinte d'une performance optimale et invariable dans le temps. Dans le cas de séquences motrices, il implique généralement, avec la pratique,

l'intégration de plusieurs fragments de mouvements, qu'ils soient de type réflexe, rythmique, synergique ou purement volontaires.

L'apprentissage d'habiletés s'effectue généralement en plusieurs stades, à travers lesquels il est possible d'observer différents patrons de performance. Les premiers stades d'apprentissage sont souvent caractérisés par des mouvements composés d'essais et erreurs, où le sujet dépend beaucoup des mécanismes de rétro-contrôle visuel et proprioceptif pour guider son mouvement. Durant ces périodes, le sujet tente, par exploration, d'adopter une stratégie efficace et adaptée au contexte. Une période d'amélioration graduelle du mouvement est donc observée, au cours de laquelle les performances varient grandement d'un essai à l'autre, en raison des erreurs commises et des réajustements requis (Fitts et al., 1964; Sailer et al., 2005; Brooks et al., 1995; Säfström et al., 2006). Le sujet est alors conscient de ses erreurs et peut les utiliser en tant que guides de la performance. Mais à force d'expositions répétées à la tâche, les différents mouvements s'organisent et se combinent pour former des séquences motrices complexes, qui sont exécutées avec un moins grand besoin de rétro-contrôle visuel ou proprioceptif. Le sujet atteint donc un stade de stabilisation de sa performance, caractérisée par des performances optimales, où le mouvement est automatisé et dont l'exécution comporte peu d'erreurs (Brooks et al., 1995). Par exemple, une routine de gymnastique peut comporter une vingtaine de mouvements isolés pour la personne étant exposée pour la première fois à ce type d'exercice. Pour un gymnaste d'expérience, l'ensemble de la routine peut être perçu

comme six ou sept habiletés séquentiellement unies. Les ressources attentionnelles, libérées en raison de la consolidation de la tâche, peuvent donc être allouées uniquement aux endroits critiques ou plus difficiles à exécuter où les paramètres cinématiques doivent être considérablement ajustés et non plus à l'exécution de chacun des vingt mouvements composant la routine (Schmidt, 1988).

D'après les études en neuropsychologie clinique, en neuroimagerie et en neurophysiologie animale, nous savons actuellement que l'intégrité du cortex frontal, du cervelet et des NGC est importante pour ce type d'acquisition (Bachevalier et al., 1984; Squire et al., 1993; Doyon et al., 1997; Jenkins et al., 1994; Laforce et al., 2002). Cependant, bien que différentes hypothèses aient été avancées, les mécanismes neurophysiologiques et neurochimiques qui pourraient rendre compte de ce type d'apprentissage demeurent encore mal connus. La présente étude vise plus particulièrement à comprendre la relation entre la neurochimie striatale et l'apprentissage d'habiletés motrices.

#### 1.4. Anatomie des noyaux gris centraux

##### 1.4.1. Organisation des projections corticostriatales

Les NGC représentent un ensemble de structures, incluant le striatum (noyau caudé et putamen), le globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi), la substance noire pars reticulata (SNr) et pars compacta (SNc) et le noyau sous-thalamique (fig. 1.1.). Ces structures reçoivent des afférences du cortex cérébral via un réseau de

fibres corticostriatales. Elles reçoivent des afférences du cortex pariétal, occipital, frontal et temporal et projettent en retour en forte majorité sur la partie rostrale du lobe frontal, dont l'AMS, l'aire oculomotrice du lobe frontal, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et le cortex orbitofrontal, via le thalamus. Nous parlons de boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales dont la conception repose sur une organisation parallèle de l'information, ainsi que sur une ségrégation et une intégration *a posteriori* dans les NGC de l'information provenant des aires corticales (Afifi, 1994; 2003; Aird, 2000; Baev et al., 2002; DeLong et al., 1984; Wise et al., 1996; Yelnik, 2002; Alexander et al., 1986). La première de ces boucles, la boucle motrice, est constituée des neurones de l'AMS, du cortex pariétal, prémoteur, cingulaire et moteur qui projettent vers les régions motrices du putamen. Une deuxième, la boucle associative, comprend les projections du cortex préfrontal dorsolatéral et des aires associatives vers le noyau caudé. La région ventromédiane du noyau caudé reçoit les afférences du cortex orbitofrontal, ce qui forme la troisième boucle, soit le circuit limbique. Enfin, la boucle oculomotrice relie l'aire oculomotrice du lobe frontal au noyau caudé et à la substance noire pars reticulata (SNr). L'organisation de ces voies suppose donc un traitement parallèle de l'information à travers les réseaux sous-corticaux et leur retour au cortex.

Une particularité intéressante de ces boucles consiste en la convergence et la divergence des projections corticostriatales. Par exemple, chez le primate, les projections des aires 3a, 3b et 1 du cortex somatosensoriel (S1) et de l'aire motrice

primaire (aire 4) convergent sur les mêmes régions du putamen. Cette convergence impliquerait des régions fonctionnellement reliées, puisqu'une région isolée du putamen reçoit des afférences des régions motrices et sensorielles représentant une seule partie du corps. Cette organisation des projections cortico-striatales pourrait permettre l'intégration de l'information en provenance de plusieurs régions corticales au sein du striatum par le biais d'une connectivité intrastriatale (Cavada et al., 1991; Ferry et al., 2000; Malach et al., 1986; Brown et al., 1992). Par ailleurs, une région corticale restreinte, telle l'aire 4, envoie également des projections sur plusieurs régions du putamen. Sur le plan fonctionnel, cette divergence pourrait permettre la formation de nouvelles associations entre les informations motrices et sensorielles au sein du striatum et pourrait être importante lors d'apprentissages associatifs.

En aval du striatum, cette divergence serait suivie d'une convergence des projections striato-pallidales, caractérisée par des projections en provenance de plusieurs régions striatales sur une même région du globus pallidus (GP). Il a même été montré que plusieurs neurones striataux anatomiquement distincts projettent sur les dendrites d'un seul neurone pallidal (Percheron et al., 1984). L'analyse des signaux corticaux effectuée par le striatum et le GP pourrait ainsi permettre la transmission d'un signal amplifié au cortex résultant d'une intégration multisensorielle et la production de comportements adaptés. Par exemple, l'exécution de mouvements appropriés au contexte suppose que l'information sensorielle soit intégrée, analysée et retransmise au cortex moteur et somesthésique (Chudler et al.,

1995). Cette organisation pourrait contribuer à la coordination des mouvements et à l'apprentissage d'habiletés motrices.

#### 1.4.2. Voies directe et indirecte

Toutes les projections issues du striatum sont GABAergiques et inhibitrices (Wilson, 2004). Bien que ceci ne fasse pas l'unanimité, ces voies sont classiquement divisées en deux voies distinctes (Farries et al., 2005). La voie directe relie le striatum au complexe GPi/SNr et contient principalement des neurones sécrétant les neuropeptides, telles la substance P et la dynorphine. La voie indirecte, en revanche, relie le striatum au GPi/SNr par le biais du GPe et contient principalement des neurones sécrétant de l'enképhaline. Le NST fait partie de la voie indirecte et reçoit aussi des afférences des aires corticales motrices et frontales (voie hyperdirecte). Les neurones du NST envoient des projections glutamatergiques excitatrices vers le GPe et le GPi/SNr. En retour, le GPe envoie des projections GABAergiques inhibitrices vers le NST. Enfin, le complexe GPi/SNr exerce une influence inhibitrice sur les noyaux intralaminaires et le noyau antérieur ventral du thalamus par des projections GABAergiques.

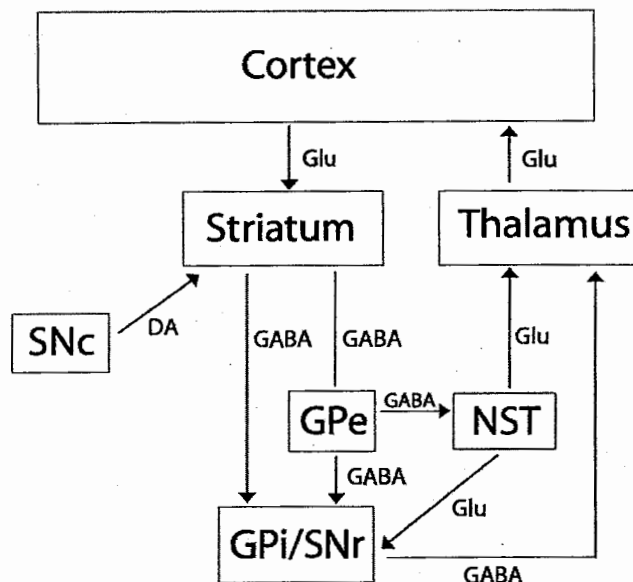


Fig. 1.1. Schéma illustrant la voie corticostriatale et les circuits sous-corticaux. DA : dopaminergique, GABA : GABAergique, Glu : Glutamatergique. La voie directe relie le striatum au Gpi/SNr, tandis que le voie indirecte relie le striatum au Gpi/SNr, en passant par le GPe et les NST.

#### 1.4.3. Neurochimie des NGC

Plusieurs circuits neurochimiques distincts modulent l'activité des voies corticostriatales. Le premier est issu de la SNc et comprend des fibres dopaminergiques projetant sur le noyau caudé et le putamen : il forme le circuit dopaminergique nigrostrié. Les cellules de projection naissent de la SNc (A9) et projettent principalement sur des neurones du striatum contenant des récepteurs de type D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, couplés à des protéines G (Meador-Woodruff et al., 1994). Les récepteurs de type D<sub>1</sub> sont couplés à une protéine G excitatrice, dont l'activation conduit à une élévation, par le biais de l'adénylate cyclase, des taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et ainsi à une dépolarisation membranaire. En



revanche, les récepteurs de type D<sub>2</sub> sont couplés à une protéine G inhibitrice dont l'activation inhibe l'adénylate cyclase et induit ainsi une hyperpolarisation membranaire (Cooper et al., 2003). Ils sont localisés en forte majorité à l'intérieur du striatum, bien qu'une quantité non négligeable se retrouve aussi dans le cortex limbique, le mésencéphale et l'hippocampe (fig 1.2.). Il est également intéressant de mentionner qu'un des principaux effets dans le striatum d'une activation des récepteurs de type D<sub>2</sub> est de provoquer une inhibition des interneurones cholinergiques (Maurice et al., 2004; Yan et al., 1997). Nous verrons ultérieurement que ces interneurones sont reconnus pour répondre à la présentation de stimuli conditionnels lors d'une tâche de conditionnement classique.

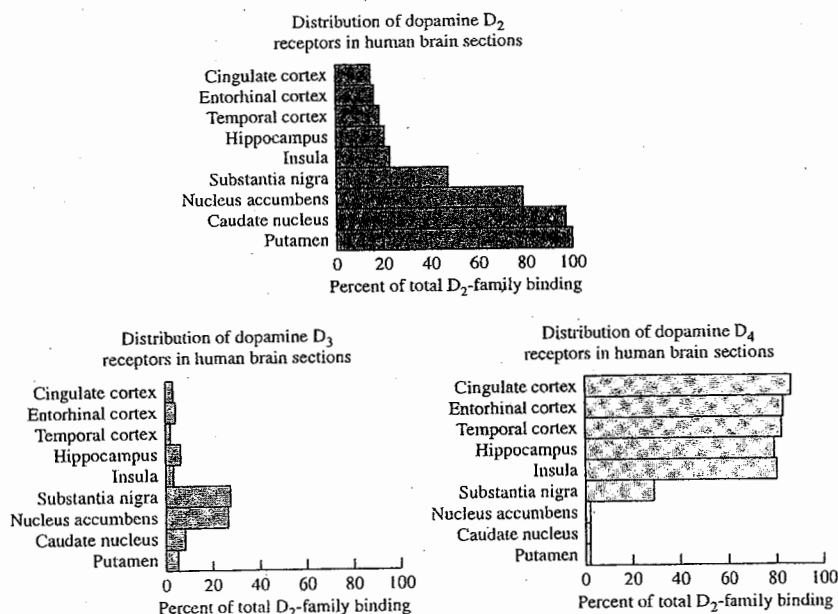


Fig. 1.2. Distribution des récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub> dans le cerveau humain. Le putamen contient la plus forte proportion de récepteurs de type D<sub>2</sub>. Les récepteurs de type D<sub>3</sub> sont contenus en plus forte proportion dans le noyau accumbens et la substance noire. Le cortex et l'hippocampe contiennent une forte majorité de récepteurs de type D<sub>4</sub>. (Lahti et al., 1995)

Outre le système nigrostriatal, on compte un second système dopaminergique, mésolimbique, originaire de l'aire tegmentaire ventrale (A8, A10) et projetant principalement vers le noyau accumbens, le striatum ventral, le noyau de la *stria terminalis*, l'amygdale, l'hippocampe, le noyau septal latéral, le cortex entorhinal, le cortex frontal médian, le cortex cingulaire antérieur et le cortex frontal (Haber et al., 1997). Un circuit mésocortical origine aussi dans l'aire tegmentaire ventrale mais projette essentiellement vers le cortex préfrontal, qui contient une forte densité de récepteurs de type D<sub>1</sub> (Hall et al., 1994; Hurd et al., 2001; Lidow et al., 1991; Williams et al., 1998). Enfin, un quatrième circuit dopaminergique, hypothalamo-

pituitaire, origine des groupes cellulaires A11 et A13 et projette sur la glande pituitaire, une région reconnue pour exercer un contrôle de fonctions autonomes et endocriniennes (Saper, 2000)

Quant aux circuits non dopaminergiques, un système sérotoninergique issu des noyaux du raphé rostral (B7-B9) projette sur le striatum, le GP et le noyau accumbens (Dray, 1981). Enfin, une circuiterie cholinergique est principalement contenue à l'intérieur du striatum et du noyau accumbens (Gerfen, 1988). L'acétylcholine est principalement sécrétée par les interneurons cholinergiques, formant 0.3% de la population striatale chez le rat mais représentant environ 2% de celle chez le primate (Aosaki et al., 1995). Ils reçoivent des projections excitatrices du cortex et du thalamus, ainsi que des projections GABAergiques inhibitrices des neurones de projection du striatum et des projections dopaminergiques de la SNc (Bolam et al., 2000; 1992; 2004). Le rôle précis de ces interneurons cholinergiques n'est pas encore connu, mais plusieurs études suggèrent qu'ils pourraient jouer un rôle dans la plasticité striatale et ainsi être impliqués dans les mécanismes d'apprentissage (Centonze et al., 1999a; Centonze et al., 2003a; Partridge et al., 2002).

Le système dopaminergique nigrostrié fera l'objet d'une attention particulière dans ce programme d'étude, en raison de son influence majeure sur les NGC et de son rôle mieux défini dans l'apprentissage moteur.

## 1.5. Neuroanatomie et neurochimie de l'apprentissage moteur

### 1.5.1. Études cliniques et habiletés motrices

#### 1.5.1.1. Études chez les patients atteints de maladies neurodégénératives

L'intérêt pour l'identification des structures cérébrales impliquées dans l'apprentissage moteur remonte aux études effectuées par Scoville et al. (1957) sur H.M., un patient devenu amnésique suite à une résection bi-hippocampique qui avait pour but de traiter une épilepsie réfractaire aux traitements pharmacologiques. Malgré une amnésie antérograde sévère, H.M. préservait une capacité d'apprentissage à des tâches motrices. Ce même phénomène a été montré chez des patients atteints du syndrome de Korsakoff, dont la pathologie se caractérise par des lésions des corps mammillaires et du thalamus, à la tâche de dessin en miroir<sup>1</sup> et à la tâche de poursuite rotative<sup>2</sup> (Cermak et al., 1973; Cohen et al., 1985). Ces patients manifestaient une préservation à long terme des habiletés motrices, malgré le fait qu'ils ne pouvaient se rappeler d'avoir effectué la tâche auparavant. Ces résultats établissaient donc une distinction nette entre la mémoire déclarative et la mémoire des habiletés motrices et permettaient le développement d'hypothèses quant aux systèmes neuroanatomiques qui leur étaient sous-jacents. Il était connu, grâce à ces études, que la mémoire déclarative dépendait de l'intégrité du thalamus et des hippocampes. L'activité d'un réseau neuroanatomique indépendant de celui relié à la mémoire déclarative devait toutefois être associée à la mémoire des habiletés motrices.

Les résultats obtenus chez l'animal suggéraient que les circuits cortico-striataux étaient sous-jacents à l'apprentissage d'habiletés motrices (Bachevalier et al., 1984). Des études cliniques subséquentes ont donc comparé des patients atteints de pathologies affectant les NGC à des patients atteints de pathologies affectant d'autres structures, telles le cortex, les structures diencephaliques ou le complexe hippocampique. Par exemple, Heindel et al. (1989) ont comparé des patients atteints de la MH à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) (dont la pathologie se caractérise par des lésions du néocortex et du complexe hippocampique) à une tâche de poursuite rotative. Les résultats ont montré que les patients atteints de la MH étaient sévèrement déficitaires lors de l'apprentissage de cette tâche motrice, comparativement aux sujets atteints de la MA et aux sujets contrôles. Chez ces derniers, le temps passé sur la cible augmentait avec l'apprentissage. En revanche, les sujets atteints de la MH présentaient une faible amélioration.

Les patients atteints de la MP représentent également un modèle d'atteinte des NGC. Les études effectuées avec ces patients ont fourni d'importantes données sur le rôle du striatum dans l'acquisition de gestes moteurs et sur l'implication de la dopamine. Par exemple, Sarazin et al. (2002) ont observé à la tâche de poursuite rotative que les patients atteints de la MP, malgré une amélioration significative de leur performance durant les premiers essais, n'arrivaient pas à atteindre un niveau asymptotique, c'est-à-dire optimal et invariable d'un essai à l'autre. De plus, ces derniers ont montré que les patients peu touchés par la MP montraient une

performance similaire aux sujets contrôles, alors que ceux aux stades plus avancés montraient une amélioration moindre.

Afin de mieux cerner l'impact d'une dysfonction striatale sur l'apprentissage moteur, Doyon et al. (1997) ont comparé des patients atteints de la MP à des patients ayant des lésions cérébelleuses, un groupe de patients ayant des lésions du lobe frontal et un groupe contrôle à une tâche de séquences motrices exécutées avec les doigts. Les résultats ont montré que les patients atteints de la MP dans les stades plus avancés (2 et 3 à l'échelle de Hoehn et Yahr) cessaient de s'améliorer à des stades plus précoces que les patients des autres groupes.

Dans une étude effectuée par Harrington et al. (1990), les résultats à la tâche de poursuite rotative ont montré que les patients atteints de la MP manifestaient plus de déficits lorsque certains paramètres de la tâche étaient modifiés à chaque essai. Lorsque la vitesse de rotation de la cible était maintenue stable au cours des essais, la performance des patients atteints de la MP était comparable à celle des sujets contrôles. En revanche, la performance de ces patients était déficitaire dans une condition où les vitesses de rotation de la cible étaient aléatoires. Une rigidité dans l'exécution des programmes moteurs pourraient donc rendre compte de ces résultats.

Certaines études n'ont toutefois observé aucun trouble d'apprentissage moteur chez des patients atteints de la MP. À une tâche de dessin en miroir, Agostino et al.

(1996) n'ont trouvé aucune différence significative entre le groupe expérimental et le groupe contrôle. Les patients atteints de la MP apprenaient à un rythme similaire et s'adaptaient aux nouvelles exigences de la tâche à la même vitesse que les sujets contrôles. Des résultats comparables ont aussi été obtenus à une tâche de poursuite rotative (Heindel et al., 1989).

L'hétérogénéité de ces résultats pourrait s'expliquer en partie par le fait que ces études n'ont pas catégorisé les patients en fonction de la forme de leur maladie. En effet, les patients atteints de la forme akinéto-rigide présentent une dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriés plus sévère que ceux atteints de la forme tremblante. La sévérité du tremblement de repos, en revanche, n'est toutefois pas corrélée avec le niveau de dégénérescence dopaminergique nigrostriée (Bernheimer et al., 1973; Rinne, 1991). Ainsi, les patients akinéto-rigides pourraient être plus susceptibles de présenter des troubles d'apprentissage des habiletés motrices.

Soliveri et al. (1997) ont précisé ces résultats en comparant des patients atteints de la MP traités (sous agonistes dopaminergiques) à des patients non traités (sans agonistes dopaminergiques), en utilisant une tâche informatisée dans laquelle les sujets devaient suivre, avec un curseur, un rectangle se déplaçant sur un écran d'ordinateur. Les patients atteints de la MP qui n'étaient pas traités manifestaient une pente d'apprentissage moins prononcée et une plus grande difficulté à maintenir les

gains après un certain délai, comparativement aux patients sous médication. Ces résultats pourraient indiquer que la dopamine striatale joue un rôle dans l'acquisition d'habiletés motrices et plus particulièrement dans la stabilisation de la performance durant les phases plus tardives de l'apprentissage.

#### 1.5.1.2. Études chez les patients traités par une médication dopa-bloquante

Cette hypothèse a aussi été explorée chez des patients atteints de la schizophrénie et traités par des neuroleptiques présentant des taux d'affinité variables pour les récepteurs dopaminergiques. Il existe actuellement deux catégories d'antipsychotiques, dont l'action pharmacologique se centre sur un blocage des récepteurs dopaminergiques, principalement de type  $D_2$ . La première catégorie d'antipsychotiques comprend les classiques, qui se caractérisent par une forte affinité pour les récepteurs  $D_2$  et  $D_3$ , mais aussi pour les récepteurs cholinergiques, sérotoninergiques ( $5HT_2$ ) et histaminiques (Gurevich et al., 1997; Xu et al., 2006; Ito et al., 1997). Ces antagonistes des récepteurs  $D_2$  atténuent les symptômes positifs de la schizophrénie (hallucinations, pensée fragmentée, incohérence) mais ont peu d'effets sur les symptômes négatifs (affect troublé, perte de motivation et d'intérêt, retrait social). L'atténuation des symptômes positifs apparaît à un taux de saturation de 70-80 % des récepteurs dopaminergiques (Tauscher et al. 2002). Toutefois, des SEP (dystonie, parkinsonisme, acathésie, dyskinésies tardives) sont aussi susceptibles d'apparaître à ces taux de saturation, ce qui complique le traitement chez ces patients (Farde et al., 1992a). Les SEP (dystonie, parkinsonisme, acathésie) peuvent être



immédiats ou apparaître après quelques semaines. Ils peuvent également survenir après un traitement chronique. Par exemple, il est possible d'observer des dyskinésies tardives chez environ 10 % des patients traités. Ces troubles sont caractérisés par des mouvements choréïques persistants et souvent irréversibles, qui impliquent principalement la musculature orobuccolinguale. Le blocage dopaminergique de ces médicaments dans le circuit hypothalamo-pituitaire engendrent également des effets secondaires telle une élévation des taux de prolactine, ce qui provoque de la galactorrhée, de la gynécomastie, des dysfonctions sexuelles et des perturbations des cycles menstruels chez la femme. L'halopéridol et la fluphénazine constituent des exemples type d'antipsychotiques classiques.

La seconde catégorie d'antipsychotiques est qualifiée d'atypique. L'action pharmacologique de ces substances se caractérise par un blocage des récepteurs de type  $D_2$  et  $5HT_2$ . L'administration, même prolongée, de ces médicaments est peu associée à l'apparition de SEP. Par exemple, le risque de développer des dyskinésies tardives suite à un traitement par la clozapine, un antipsychotique atypique, se situe autour de 0.8 %, comparativement à 5.4 % pour l'halopéridol (Correll et al., 2004). Ces antipsychotiques de nouvelle génération possèdent donc une meilleure fenêtre thérapeutique en raison de leur faible affinité pour les récepteurs de type  $D_2$ , ce qui rend possible une distinction nette entre les effets thérapeutiques et moteurs secondaires. Par exemple, à des doses thérapeutiques de clozapine, le taux de saturation des récepteurs  $D_2$  se situe entre 38 et 63 % (Farde et al., 1992b). Ces

antipsychotiques atténuent les symptômes positifs et négatifs. Ils possèdent aussi une affinité pour d'autres types de récepteurs, tels les récepteurs dopaminergiques de type  $D_4$ , sérotoninergiques de type  $5HT_{1C}$  et  $5HT_2$ , adrénergiques, muscariniques et histaminiques. La clozapine, la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine sont quelques exemples d'antipsychotiques atypiques.

Les études sur les effets de ce type de médication sur les fonctions cognitives ont montré qu'il existe une distinction entre les antipsychotiques typiques et atypiques. Plusieurs études montrent des améliorations significatives de la performance chez des patients schizophrènes nouvellement traités avec des antipsychotiques atypiques, sur une variété de tâches évaluant la mémoire de travail, la mémoire verbale, les fonctions exécutives, attentionnelles et visuospatiales (Cuesta et al., 2001; Gallhofer et al., 1996; Green et al., 1997; Hagger et al., 1993; Kern et al., 1999). Quant aux études sur l'apprentissage d'habiletés motrices, il a été montré que les antipsychotiques classiques ont un effet délétère significatif. Par exemple, dans une tâche de dessin en miroir, les patients traités avec de l'halopéridol présentent davantage de troubles d'apprentissage que ceux traités avec de la clozapine ou de la rispéridone. Ces troubles sont caractérisés par la présence de fluctuations de la performance au cours de l'apprentissage (fig 1.3.) (Bédard et al., 2000; Scherer et al., 2004). Ces résultats illustrent la relation entre l'activité dopaminergique et l'apprentissage moteur vont dans le sens de l'étude de Kumari et al. (1997), dans laquelle des sujets sains sous amphétamine, un bloqueur du site transporteur de la

dopamine stimulant la libération présynaptique du neurotransmetteur, étaient comparés à des sujets sous halopéridol et sous placebo à une tâche de poursuite rotative. La performance des sujets sous amphétamine était significativement meilleure que celle des autres groupes. Les temps de réaction étaient non seulement plus rapides, mais la pente d'apprentissage était plus prononcée. Les sujets sous halopéridol ne présentaient en revanche aucun apprentissage, mais plutôt une progression variable, composée de performances imprévisibles d'un essai à l'autre.

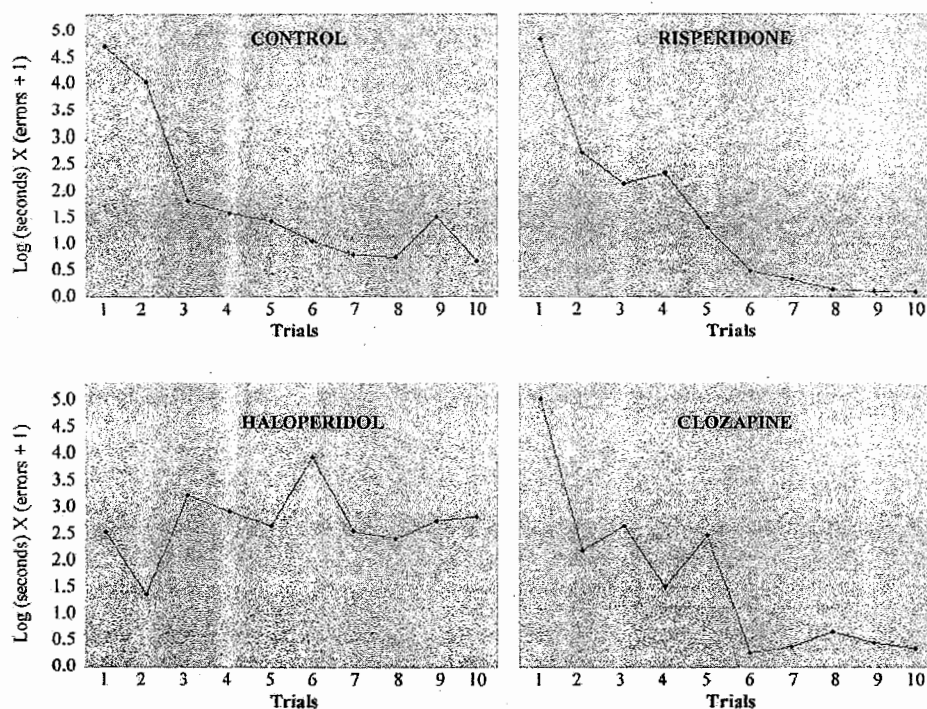


Fig 1.3. Illustration de courbes d'apprentissage individuelles tirées de chacun des groupes de sujets. Le score en Y représente une transformation logarithmique du temps requis pour exécuter un essai, multiplié par le nombre d'erreurs, plus 1. Ce score présente l'avantage de pouvoir comparer tous les sujets sur une base similaire. (Schérer et al., 2004).

L'apprentissage d'habiletés motrices pourrait donc être particulièrement affecté par le niveau d'activité dopaminergique et les troubles d'acquisition rencontrés chez les patients schizophrènes pourraient être causés par le degré d'affinité aux récepteurs dopaminergiques des neuroleptiques. Ceci a effectivement été montré récemment par l'observation d'une relation directe entre le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> du striatum et les déficits observés lors de l'apprentissage d'une tâche de poursuite rotative chez le patient schizophrène (fig. 1.4.) (Paquet et al., 2004).

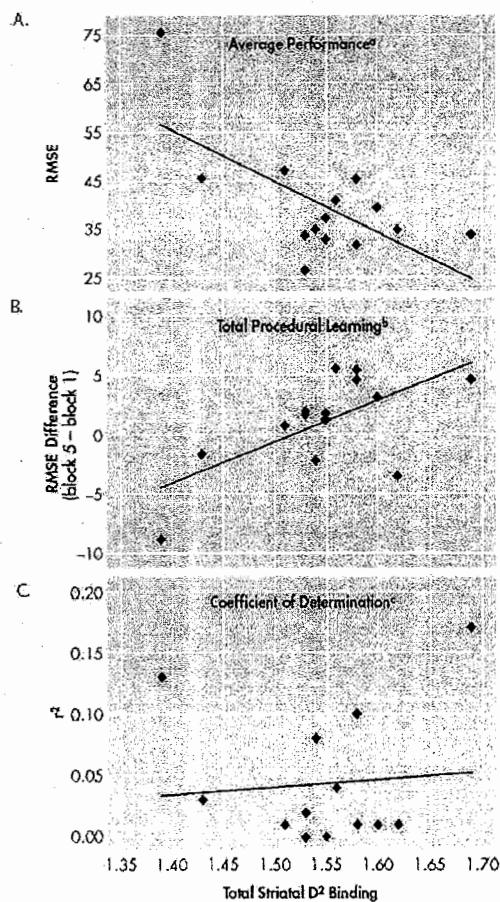


Fig. 1.4. Corrélation entre trois variables relatives à l'apprentissage de la tâche de poursuite rotative et le taux de saturation des récepteurs D<sub>2</sub> du striatum pour le groupe de patients traités à l'halopéridol. **A.** Nous observons une corrélation significative entre le taux de saturation des récepteurs D<sub>2</sub> du striatum et la performance moyenne, calculée par la distance moyenne entre le curseur et la cible (RMSE) sur 20 essais. **B.** L'apprentissage procédural total, obtenu par la différence du score RMSE pour le premier et le dernier bloc d'essais, présente aussi une corrélation significative avec le taux de saturation des récepteurs D<sub>2</sub>. **C.** Il n'existe pas de corrélation significative entre le taux de saturation des récepteurs D<sub>2</sub> et le coefficient de détermination, représentant la progression de l'apprentissage. (Paquet et al., 2004).

### 1.5.2. Études en imagerie fonctionnelle

Plusieurs études d'imagerie fonctionnelle ont confirmé non seulement les résultats obtenus par les études cliniques, mais ont permis l'analyse du décours temporel de l'activité cérébrale, soit le caractère dynamique de l'acquisition de

séquences motrices. Par exemple, Grafton et al. (1992) ont comparé l'activité associée à l'apprentissage initial et l'exécution automatique d'une tâche de poursuite rotative en utilisant la tomographie par émission de positons (TEP). Ils ont montré des variations de l'activité cérébrale en fonction de la performance à la tâche. Les erreurs et les mouvements imprécis rencontrés en début d'apprentissage étaient associés à l'activation d'un système de rétrocontrôle qui dépendait des erreurs perçues par les systèmes visuels et proprioceptifs pour générer des commandes correctrices. Ce système impliquait l'aire motrice supplémentaire (AMS), le cortex moteur primaire et le pulvinar. Ce réseau se distinguait de celui associé à l'exécution d'un mouvement sans apprentissage qui recrutait le cortex moteur, l'AMS, la partie postérieure du putamen et la substance noire. L'activité cérébrale associée au passage d'une phase d'essais et erreurs à une phase de consolidation complète n'a cependant pu être étudiée parce que les sujets n'ont pas exécuté suffisamment d'essais pour atteindre une performance asymptotique.

Les régions activées associées à l'atteinte d'une performance stable ont toutefois été étudiées par Jenkins et al. (1994), en utilisant la même méthode d'imagerie. Les sujets devaient apprendre des séquences complexes d'appui sur des touches selon un ordre prédéterminé et devaient atteindre des performances optimales avant d'être soumis au processus d'imagerie. Ces séquences étaient par la suite exécutées de nouveau lors de la séance d'imagerie et les sujets devaient apprendre de nouvelles séquences, afin de comparer l'activité cérébrale durant l'exécution des

séquences sur-apprises et automatisées à celle associée à de nouvelles acquisitions. Les résultats ont montré que la hausse de l'activité du cortex préfrontal, du cortex prémoteur latéral, du putamen et du cervelet était associée à l'apprentissage de nouvelles séquences. L'exécution de séquences sur-apprises était plutôt reliée à l'activation de l'AMS, du cervelet et du putamen. Ces résultats répliquent ceux de Grafton et al. (1992) et suggèrent que l'apprentissage initial et l'atteinte d'une performance optimale sont dépendants des changements de l'activité neuronale dans un circuit impliquant les régions corticales frontales et les structures sous-corticales.

Ces résultats indiquent aussi que le putamen est particulièrement actif pendant toute la durée de l'apprentissage. Tracy et al. (2001) ont toutefois montré une dissociation importante de l'activité du putamen durant les phases initiales et tardives de l'acquisition de séquences digitales en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). La tâche nécessitait du sujet l'appui rythmique du pouce de la main dominante sur un des quatre autres doigts de la même main, à un rythme d'environ 2 Hz. L'activité métabolique du putamen était beaucoup plus importante durant les premières phases que durant les phases plus tardives. En revanche, l'activité des régions préfrontales, cérébelleuses, temporales et pariétales présentait un degré de dissociation moins important entre les deux phases.

Toutefois, en comparant les phases d'apprentissage à court terme et à long terme, il a été observé que l'activité des NGC est plus importante durant les phases

tardives d'apprentissage, qui sont généralement associées à une rétention à long terme ou à une consolidation. Floyer-Lea et al. (2005) ont montré, dans une tâche de mouvements séquentiels des doigts, que l'apprentissage à court terme de la tâche était associé à l'activité d'un réseau cortical, tandis que la rétention à long terme dépendait d'une activité neuronale impliquant le cervelet et le putamen. Puttemans et al. (2005) ont obtenu des résultats similaires en utilisant une tâche de coordination bimanuelle. Tandis que l'activité corticale était davantage associée aux premières expositions à la tâche, les phases de consolidation impliquaient le striatum et le cervelet.

Une dissociation de l'activité de la partie antérieure et postérieure des NGC en fonction des stades d'apprentissage a même été observée lors de l'apprentissage de nouvelles séquences motrices et l'exécution de séquences automatisées, impliquant l'exécution de mouvements séquentiels des doigts (Lehéricy et al., 2005). L'apprentissage de nouvelles séquences était associé à une activation plus importante des territoires associatifs des NGC, tels le putamen dorsal et la partie antérodorsale du GP. En revanche, l'exécution de séquences automatisées impliquait la partie sensorimotrice, soit la partie postéroventrale du putamen et du globus pallidus.

L'ensemble de ces résultats laisse donc croire que l'apprentissage moteur est associé à des variations régionales de l'activité métabolique cérébrale, et qu'il peut même exister des variations à l'intérieur même de certaines régions. L'activité des NGC se prolonge toutefois tout au long des phases d'apprentissage et de



consolidation et son implication semble déterminante durant les stades plus tardifs où la performance devient optimale.

### 1.5.3. Études chez l'animal

Chez l'animal, les habiletés motrices sont étudiées sous l'angle des séquences motrices naturelles tels les comportements de toilettage. Ces comportements séquentiels naturels comportent l'avantage de toujours se manifester dans un ordre déterminé et sur un axe céphalocaudal. Par exemple, chez le rat, la chaîne syntaxique se compose de 25 mouvements exécutés en 4 phases d'une durée déterminée et toujours invariable (Berridge et al., 1992). Un autre avantage réside dans le fait que certains mouvements individuels composant les chaînes syntaxiques sont quelquefois exécutés dans un contexte différent, à l'extérieur des séquences de toilettage, selon un ordre imprévisible et en combinaisons flexibles. Le même mouvement peut donc être étudié dans deux contextes : en tant que partie intégrante d'une séquence rigide et en tant que combinaisons flexibles, imprévisibles et isolées. Le second avantage repose sur le fait que ces séquences ne dépendent pas de l'apprentissage ou de composantes mnésiques puisqu'elles constituent des comportements innés chez l'animal. Elles permettent donc l'étude du rôle du striatum dans l'exécution de comportements séquentiels indépendants de processus cognitifs.

Les études électrophysiologiques et lésionnelles ont fourni d'importantes évidences sur l'implication du striatum dans l'exécution de telles séquences. Par

exemple, Aldridge et al. (1998) ont évalué l'hypothèse selon laquelle les NGC sont impliqués dans le contrôle de l'exécution des séquences proprement dites, et non dans l'exécution de mouvements isolés. L'enregistrement du patron de décharge dans le putamen supporte effectivement l'idée selon laquelle le striatum serait davantage impliqué dans l'exécution de chaînes syntaxiques, puisque la fréquence de décharge de la majorité des neurones du striatum dorsolatéral augmente lors de l'exécution de séquences motrices. En revanche, peu de neurones striataux présentent une augmentation du patron de décharge lors de l'exécution de mouvements isolés exécutés à l'extérieur d'une séquence motrice.

Les études lésionnelles renforcent également l'hypothèse du rôle du striatum dans l'agencement de mouvements en séquences. Des lésions de la partie antérieure dorsolatérale du putamen induisent des déficits dans la coordination des séquences de toilettage (Cromwell et al., 1996). Ces déficits ne sont pas attribuables à des troubles moteurs puisque l'exécution isolée de ces mêmes mouvements demeure intacte. En revanche, des lésions du GP et du pallidum ventral affectent la réalisation de ces mouvements sans affecter l'organisation séquentielle des comportements de toilettage. Enfin, la réalisation d'actions syntaxiques semble prendre origine en grande partie dans le néostriatum puisque des lésions du cortex moteur, du cortex préfrontal ou de la totalité du néocortex n'affectent pas l'agencement séquentiel des mouvements (Berridge et al., 1992).

Ces données supportent l'hypothèse selon laquelle le striatum serait important pour l'agencement séquentiel des mouvements. Berridge et al. (1992) proposent que le rôle du néostriatum serait d'organiser ces séquences exécutées par l'animal, plutôt que de générer ces séquences proprement dites, en modulant l'interaction entre les différents signaux sensoriels et les processus centraux de contrôle moteur. Durant l'apprentissage de nouvelles séquences, ce rôle serait déterminant pour former de nouvelles règles entre les mouvements individuels, de façon à ce que diverses séquences automatisées puissent être intégrées au répertoire de mouvements de l'animal.

En ce qui a trait à l'apprentissage d'habiletés motrices chez l'animal, certaines évidences montrent que des lésions striatales affectent l'apprentissage de séquences motrices. Des lésions du striatum dorsolatéral chez la souris perturbent l'acquisition d'une tâche de temps de réaction sériels, dans laquelle la souris doit entrer sa tête successivement dans une série de trous associés à des diodes (Trueman et al., 2005). Quoique les souris lésées atteignent le même niveau de performance que les souris contrôles, la performance entre ces deux groupes de sujets diffère. Lors de l'exécution de séquences au cours desquelles la récompense n'est attribuée qu'après l'entrée successive de la tête dans deux trous, les souris lésées manifestent des troubles dans la précision du mouvement et une augmentation du temps de réaction surtout pour la seconde et dernière portion de la séquence. Les pourcentages d'erreurs

sont aussi significativement plus faibles pour l'apprentissage de séquences comportant trois et quatre stimuli, comparativement à deux.

Des troubles d'apprentissage comparables ont aussi été obtenus chez des rats avec des lésions du noyau caudé dans une tâche similaire (Christie et al., 2004). Comparativement aux rats contrôles et aux rats ayant été soumis à un protocole de lésions hippocampiques, les rats ayant des lésions striatales manifestaient des troubles d'apprentissage uniquement pour les séquences complexes composées de 8 à 12 entrées. La performance lors de l'apprentissage de séquences courtes composées de seulement 4 entrées était comparable entre les trois groupes.

Chez le primate, il a été montré que des lésions striatales unilatérales par injections locales de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) affectent aussi l'apprentissage de séquences motrices (Matsumoto et al., 1999). Dans cette tâche d'apprentissage moteur, les primates devaient exécuter des séquences d'appui sur des boutons illuminés en séquences, après une injection locale unilatérale de MPTP. En utilisant le bras ipsilatéral à la lésion, les primates pouvaient appuyer successivement sur trois boutons après avoir appris une séquence composée de deux appuis. Toutefois, en utilisant le bras controlatéral à la lésion, les primates continuaient d'appuyer uniquement sur le deuxième bouton et effectuaient des mouvements orofaciaux reliés à la consommation de la récompense après l'appui sur le deuxième bouton, même si la récompense n'était distribuée uniquement qu'après le

troisième appui. Les auteurs attribuent ces résultats à des déficits à regrouper en séquence des mouvements, lors de l'utilisation du bras controlatéral à une lésion MPTP.

#### 1.5.4. Études électrophysiologiques

##### 1.5.4.1. Neurones de projection et interneurons striataux

Les études *in vivo* et *in vitro* chez l'animal ont permis de mieux caractériser au niveau cellulaire les changements neuronaux survenant dans les NGC lors de l'apprentissage de séquences motrices. Chez le primate, l'enregistrement des neurones de projections ou « phasically active neurons » (PANs), qui composent près de 98 % de la population striatale, durant l'apprentissage de nouvelles séquences motrices ou le rappel de séquences motrices automatisées a révélé que ces neurones sont impliqués dans différentes phases de l'apprentissage (Miyachi et al., 2002). La tâche consistait en une tâche 2 x 5, dans laquelle le primate doit appuyer 5 fois de manière consécutive sur 2 boutons illuminés sur une possibilité de 10, présentés selon un ordre déterminé et invariable. Les enregistrements neuronaux montrent que l'activité d'une proportion de PANs est préférentiellement associée à l'exécution de séquences surappries, tandis qu'une population différente de ces mêmes cellules est plutôt associée à l'apprentissage de nouvelles séquences. L'étude de la localisation de ces neurones montre également que celles dont l'activité est corrélée avec l'apprentissage de nouvelles séquences se situent en forte majorité dans la partie associative du putamen (noyau caudé et putamen rostral), tandis que ceux dont

l'activité est corrélée avec l'exécution de séquences déjà bien consolidées se situent dans la partie sensorimotrice du striatum (partie postérieure du putamen). Les auteurs suggèrent que les neurones de projection dans la partie associative sont davantage impliqués dans les premiers stades de l'apprentissage de nouvelles séquences motrices, tandis que les neurones localisés dans la partie postérieure sont impliqués dans l'exécution optimale et stable de la performance. Ces résultats confirment les données qui avaient été obtenues par l'inhibition locale réversible de l'activité neuronale par un agoniste GABA (muscimol) dans la partie antérieure et postérieure du putamen. En utilisant la même tâche, il a été montré que l'injection locale de cet agoniste dans la partie antérieure perturbait l'apprentissage de nouvelles séquences motrices, tandis que l'injection dans la partie postérieure perturbait l'exécution de séquences surappries (Miyachi et al., 1997).

Chez le rat, l'enregistrement des PANs du striatum a révélé que les décharges neuronales sont couplées à des événements spécifiques, dans une tâche de labyrinthe en T où les rats devaient apprendre à répondre à un indice auditif qui leur indiquait de tourner à droite ou à gauche (Jog et al., 1999). Les auteurs ont observé une augmentation de la décharge neuronale associée au départ de l'exploration du labyrinthe, à la perception du stimulus auditif, à l'exécution du comportement de rotation vers la droite ou la gauche et à la consommation de la récompense. Toutefois, l'exécution répétitive de ce labyrinthe a entraîné des modifications du patron de décharge. La restructuration de ces patrons a abouti vers une diminution de la réponse

neuronale pour les comportements en milieu de parcours (passant de 65 à 13%) et une augmentation des réponses associées au départ de l'exploration du labyrinthe (passant de 44 à 88%) et à la consommation de la récompense à la fin du labyrinthe (passant de 29 à 88%). Des résultats similaires ont été observés dans l'apprentissage d'une tâche nécessitant l'appui sur un levier en réponse à un stimulus sonore.

L'enregistrement de l'activité de la partie dorsolatérale du striatum a révélé que la hausse de la fréquence de décharge des PANs est associée à l'exécution du mouvement dans les phases précoces de l'apprentissage, mais non dans les phases plus avancées, lorsque l'habileté devient automatisée (Carelli et al., 1997). Ces changements pourraient signifier qu'une reconfiguration de l'activité neuronale impliquée dans la production d'actions individuelles formant une habileté motrice est survenue. Au début de l'apprentissage, chaque composante de la séquence était représentée par une activité striatale. Avec la pratique, cette activité serait groupée (« chunking ») et une représentation compressée de cette activité apparaîtrait, ce qui provoquerait une diminution de l'activité striatale pour chaque composante d'un mouvement (Graybiel, 1998; 1995).

Ce processus de « chunking » permettrait la formation de séquences automatisées pouvant être déclenchées rapidement lors de la présentation d'un stimulus. Cette théorie de groupement par fragments, élaborée par Miller (1956), définit un fragment comme une trace mnésique comportant plusieurs éléments et pouvant être traitée comme une seule information. L'application de cette notion à

l'apprentissage des séquences motrices montre qu'avec l'expérience, les fragments (« chunks ») d'un mouvement sont progressivement réorganisés pour former une représentation efficace de la séquence. Ceci favoriserait l'exécution ultérieure rapide de la séquence de mouvements. Lors de l'exécution de tâches de séquences motrices, ces fragments peuvent être distingués selon l'organisation de la séquence et les critères physiques externes qui déterminent sa structure. Par exemple, une séquence motrice nécessitant des changements de direction, des transpositions, des inversions ou des répétitions de mouvements permet d'identifier plusieurs fragments distincts (Koch and Hoffmann, 2000). Plus concrètement, la limite entre deux fragments peut par exemple être établie par un changement de direction ou de vitesse.

Ces données de la littérature suggèrent que des circuits neuronaux comprenant les voies de sortie du striatum modifient leur activité lors d'un apprentissage moteur et lors de l'agencement séquentiel de mouvements. Il existe toutefois peu de données dans la littérature sur les facteurs responsables d'une telle plasticité de l'activité striatale. Certaines études suggèrent cependant que la modification des patrons de décharge des neurones de projection durant l'apprentissage moteur est modulée par l'activité d'interneurones striataux à décharges toniques (*tonically active neurons* ou TANs) (Aosaki et al., 1994; Graybiel et al., 1994).

Les TANs composent environ 2% de la population neuronale du striatum. Ils présentent une taille importante (20 à 50  $\mu\text{m}$ ) et un champ dendritique pouvant



atteindre une longueur de 500 à 750  $\mu\text{m}$  (Bolam et al., 1984). Sur le plan électrophysiologique, ils présentent un délai entre les pics de décharge (*inter-spike interval* ou ISI) d'environ 150 à 200 msec et un potentiel de décharge tonique d'environ 3 à 9 Hz (Kimura et al., 1990, Apicella et al., 1991).

Parmi la population neuronale striatale, les interneurons cholinergiques sont les plus susceptibles d'être les TANs (Aosaki et al., 1995). Des études histochimiques du striatum ont révélé qu'ils sont localisés à la bordure entre les striosomes et la matrice, deux régions striatales distinctes dont l'identification repose sur leur niveau respectif d'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) (Graybiel et al., 1978). La matrice, riche en AChE, reçoit des afférences de type glutamatergique provenant entre autres du cortex moteur primaire (M1), de S1 et du thalamus (Flaherty et al., 1993b). En revanche, les striosomes, pauvre en AChE, reçoivent des inputs des régions du système limbique et de la SNc. La localisation des TANs entre ces deux régions leur confère donc une position favorable pour une intégration des informations limbiques, somesthésiques et motrices, nécessaires à la sélection des réponses motrices en fonction des exigences de la tâche et des motivations intrinsèques de l'individu. De plus, la grande étendue de leur champ dendritique indique qu'ils peuvent intégrer des informations synaptiques distribuées sur une grande région et agir en tant que modulateurs des neurones de projection du striatum, la principale cible efférente des TANs (Izzo et al., 1988).

Sur le plan fonctionnel, quelques études menées chez le primate ont évalué la plasticité du patron de décharge des TANS, lors de tâches d'apprentissage associatif. Ces tâches consistent en la présentation d'un stimulus neutre, n'ayant aucune valeur renforçante (stimuli auditif, visuel, etc.), suivie de l'administration d'un stimulus inconditionnel ayant une forte valeur appétitive (eau, jus, etc) ou une forte valeur aversive (bruit, stimulation nociceptive). L'enregistrement des TANS révèle que durant les premiers essais, peu de ces cellules (16 à 17%) répondent à la présentation du stimulus neutre. Toutefois, au fur et à mesure que l'apprentissage progresse et que le stimulus neutre acquiert une valeur renforçante, cette réponse s'observe chez un nombre plus important de TANS (50 à 70%) (Aosaki et al., 1995a). Une étude d'Apicella et al. (1996) a évalué si ce phénomène apparaissait aussi dans une tâche de conditionnement opérant où le primate devait effectuer un mouvement pour atteindre sa récompense. Les TANS répondaient à la présentation du stimulus mais dans une proportion de 37% seulement.

Les études ayant évalué le patron de décharge des TANS ont révélé qu'ils ne répondent pas au stimulus conditionnel par une simple augmentation de leur fréquence de décharge. Ils adoptent plutôt un patron de décharge triphasique. Leur réponse se caractérise par une augmentation importante de leur fréquence de décharge suivant la présentation du stimulus, suivie d'une diminution de leur fréquence pendant environ 200 msec et d'un rebond d'activité élevée avant un retour au taux de décharge de base (Aosaki et al., 1994b). Ce patron de décharge triphasique se

maintient tout au long de l'apprentissage même si la performance du primate atteint un niveau optimal et que la phase active d'apprentissage a cessé.

D'autres études chez le primate ont montré que les TANs sont modulés par la direction du mouvement exécuté et la localisation précise du stimulus dans l'espace (Apicella et al., 1992; Kimura, 1986; Ravel et al., 2006). Cette sélectivité de direction a aussi été observée dans des conditions nécessitant des saccades visuelles exécutées dans des directions déterminées (Shimo et al., 2001). L'étude de ce patron de décharge triphasique lors de mouvements chez le primate a toutefois montré que la réponse des TANs est associée à des événements précis durant l'apprentissage. Yamada et al. (2004) ont montré que dans une tâche d'apprentissage associatif, les TANs présentaient une diminution de leur fréquence de décharge lors de la présentation du stimulus indiquant le moment auquel le levier devait être relâché pour obtenir la récompense. Une analyse de l'activité myographique a montré que cette réponse des TANs n'était pas corrélée avec l'activation du muscle mais plutôt avec la présentation du stimulus. Ainsi, la morphologie des TANs, les caractéristiques de leur patron de décharge et la variabilité des stimuli par lesquels ils sont influencés indiquent qu'ils pourraient servir à effectuer des associations entre les afférences cognitives, sensorimotrices et affectives dirigées vers le striatum. Cependant, malgré le fait que les résultats énoncés dans la littérature en neurophysiologie animale suggèrent que ces neurones contribuent à la plasticité neuronale sous-tendant l'acquisition d'habiletés motrices, les processus neurophysiologiques par lesquels ils

modifient le patron de décharge des neurones de projection dans le striatum sont encore mal connus.

L'observation d'un patron de décharge phasique durant l'apprentissage chez ces interneurones pourrait toutefois représenter un facteur déterminant dans l'acquisition de nouvelles associations et dans la plasticité du striatum. Cette pause dans le patron de décharge des TANs pourrait permettre l'apparition d'une fenêtre de plasticité striatale, sous-jacente à la détection de stimuli dans l'environnement et à la formation de réponses comportementales (Aosaki et al., 1994b). C'est à l'intérieur de cette fenêtre que de nouvelles associations entre les afférences sensorielles, motrices et motivationnelles seraient formées dans le striatum (Aosaki et al., 1995). La diminution de la fréquence de décharge pourrait plus particulièrement permettre de lever une activité tonique et permettre la mise en place d'un apprentissage.

#### 1.5.4.2. Neurones dopaminergiques nigrostriés

Plusieurs évidences tirées de la littérature suggèrent que les neurones dopaminergiques de la SNc indiquent la présence, dans l'environnement, de renforcements ou de stimuli prédisant l'attribution d'une récompense. Par exemple, chez le primate, lors de tâches de conditionnement classique dans lesquelles la présentation d'un stimulus neutre est associée à l'attribution de la récompense, il a été montré que la réponse de ces cellules se modifiait avec l'apprentissage (Mirenowicz et al, 1994). Lors des premiers essais, une forte fréquence de décharge de ces

neurones était surtout associée à l'attribution de la récompense. Cependant, au fur et à mesure que l'apprentissage progressait, cette activité dopaminergique se modifiait. Durant une période de transition entre les différents stades d'apprentissage, la hausse de l'activité de ces cellules dopaminergiques était reliée avec la récompense et le stimulus conditionnel qui prédit l'attribution de la récompense. Après plusieurs essais, la hausse de l'activité associée à la présentation de la récompense diminuait progressivement, pour maintenant n'être associée qu'à la présentation du stimulus conditionnel. Enfin, lorsque la performance du sujet atteignait un niveau optimal, la décharge dopaminergique cessait d'être associée à la présentation du stimulus conditionnel (Schultz et al., 1993).

La conséquence de cette hausse de l'activité dopaminergique lors de la présentation du stimulus neutre n'est pas encore connue, mais plusieurs auteurs suggèrent que la présence de dopamine dans le striatum augmente le rapport signal-bruit durant le traitement des afférences corticales (Nicola et al., 2004; DeFrance et al., 1985; Rolls et al., 1984). Cette hypothèse a été formulée suite à l'analyse de la décharge tonique des neurones dopaminergiques et de celle associée à la présentation de stimuli conditionnels. Il a été proposé que cette décharge tonique serait reliée à une entrée constante d'informations de base, représentant un signal faible, tandis que la décharge spontanée suite à la présentation d'un stimulus serait plutôt associée à un signal fort et contingent à l'environnement. La décharge dopaminergique phasique,

lors de certains apprentissages, pourrait donc permettre d'augmenter le rapport signal/bruit lors du traitement de l'information.

La dopamine pourrait ainsi exercer son effet en favorisant les afférences corticales adaptées à la tâche et en inhibant les afférences corticales inadaptées ou inappropriées au contexte. Dans ce modèle, les afférences dopaminergiques pourraient permettre une modification du traitement du signal cortical en influençant les neurones post-synaptiques striataux et la plasticité striatale. Il a en effet déjà été montré que la dopamine influence les processus de potentialisation cellulaire à long terme (PLT) et de dépotentialisation à long terme (DLT) dans le striatum et que l'administration d'antagonistes dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> affecte ces processus (Calabresi et al., 1997; Centonze et al., 2003a; Saulle et al., 2002; Centonze et al., 2001).

Une seconde hypothèse sur le rôle des afférences dopaminergiques nigrostriées implique des processus de plasticité striatale par l'intermédiaire des TANs. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'acétylcholine (ACh) est essentielle à l'instauration des mécanismes de PLT et DLT dans le striatum (Partridge et al., 2002; Suzuki et al., 2001). Une étude *in vitro* a montré que ces modifications de l'efficacité synaptique surviennent au niveau des synapses corticostriatales et que la libération d'ACh dans le striatum engendre une facilitation à long terme des

potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) par l'activation de récepteurs muscariniques situés sur la membrane des TANs (Calabresi et al., 2000).

Cette hypothèse est d'autant supportée par le fait que l'activité des TANs est modulée par les fibres dopaminergiques nigrostriées. En effet, des lésions des fibres dopaminergiques chez le primate affectent le patron de décharge des TANs striataux par une élimination de la pause dans leur fréquence de décharge (Aosaki et al., 1994a). Des injections d'agonistes dopaminergiques peuvent toutefois restaurer cette activité triphasique. Le blocage pharmacologique des récepteurs D<sub>2</sub> du striatum semble aussi affecter considérablement leur réponse, comparativement au blocage des récepteurs D<sub>1</sub>. Watanabe et al. (1998) ont montré chez le primate que l'administration de sulpiride, un antagoniste sélectif des récepteurs D<sub>2</sub>, empêche l'apparition de la pause dans le patron de décharge des TANs sans affecter leur décharge tonique au repos.

Les antagonistes D<sub>2</sub> affectent non seulement le patron de décharge des TANs striataux mais inhibent également la libération d'ACh par ces neurones (Login, 1997; Ikarashi et al., 1997). Ces effets sont toutefois réversibles par l'administration d'un agoniste dopaminergique tel l'apomorphine (Aosaki et al., 1994a). L'ensemble de ces données suggère donc que les interneurones cholinergiques ont un rôle important dans la modulation de l'activité striatale de concert avec les décharges dopaminergiques nigrostriées (Centonze et al., 1999b; Centonze et al., 2003b). Cette

hypothèse est soutenue par des études montrant que chez des rats avec lésions dopaminergiques suite à des injections de 6-OHDA, une stimulation des fibres corticostriatales ne produit plus de PLT au niveau du striatum (Centonze et al., 1999c).

### 1.6. Problématique

Les lésions striatales sont reconnues pour affecter l'apprentissage d'habiletés motrices chez l'humain et l'animal. Les études en imagerie fonctionnelle montrent également une implication du striatum dans diverses tâches d'apprentissage moteur. Un blocage des récepteurs dopaminergiques du striatum ainsi que des lésions des fibres nigrostriées dopaminergiques sont aussi reconnus pour causer des troubles d'acquisition des habiletés motrices. Les déficits se manifestent surtout par une difficulté à atteindre un niveau élevé de performance et par une incapacité à stabiliser les niveaux optimaux atteints. Des fluctuations caractérisent alors les performances d'un essai à l'autre. Les mécanismes qui expliquent ces troubles ainsi que le rôle du striatum et des récepteurs dopaminergiques dans l'apprentissage d'habiletés motrices sont encore peu connus, quoique certaines études chez l'animal suggèrent des troubles dans le regroupement en séquences des différents mouvements composant une habileté. Aucune étude n'a encore exploré cette hypothèse de façon systématique jusqu'à maintenant.



La question principale abordée dans cette thèse concerne les effets d'un bloqueur D<sub>2</sub> sur le rappel de séquences déjà bien apprises et automatisées, ainsi que sur la capacité à apprendre et automatiser une nouvelle séquence motrice. Advenant des déficits d'apprentissage ou de consolidation des habiletés motrices, il faudra chercher à montrer si ce trouble peut être lié à une difficulté à grouper les mouvements isolés en séquences motrices. Une question secondaire à laquelle cherche aussi à répondre cette thèse concerne la dose requise de raclopride pour produire un trouble d'apprentissage moteur, sans provoquer de SEP normalement associés à la prise de tels antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub>. Une autre question qui se pose avec la réalisation de cette thèse concerne les effets possibles d'interférence proactive ou rétroactive dans des protocoles où plusieurs séquences motrices doivent être apprises successivement. Dans le cas où une telle interférence serait observée, celle-ci devra être considérée dans l'étude des effets du raclopride sur l'apprentissage de nouvelles séquences suivant le rappel de séquence fortement automatisées.

### 1.7. Hypothèses

Ce projet vise à étudier l'effet d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> sur l'apprentissage et la capacité à apprendre, puis consolider une habileté motrice séquentielle chez le primate *Cebus Apella*. Selon la littérature actuelle, une première hypothèse prédit que les troubles se manifesteront surtout pour l'apprentissage de nouvelles séquences et peu lors de l'exécution de séquences déjà apprises et automatisées. Une seconde hypothèse suppose que ces troubles se

manifesteront par des déficits de regroupement en séquences des différents mouvements composant la tâche.

## CHAPITRE II

### DÉMARCHE MÉTHODOLOGIQUE

#### 2.1. Sujets expérimentaux

Deux (2) primates femelles adultes *Cebus Apella* (CBL et CBJ) pesant entre 2 et 4 kg ont été utilisées. Elles ont été ovariectomisées étant donné que l'œstrogène comporte des effets protecteurs contre les symptômes associés aux antipsychotiques (Bédard et al., 1985; Van Hartesveldt et al., 1986; Dluzen et al., 2003). Ces primates n'ont toutefois été exposés à aucun traitement neuroleptique avant le début du présent protocole. Elles étaient hébergées dans des cages individuelles, nourries selon une diète régulière et exposées à un cycle de lumière et d'obscurité de 12 heures.

L'expérimentation se déroulait au Département de Physiologie de l'Université de Montréal, au Centre de recherche en sciences neurologiques (CRSN). Les animaux étaient soumis à une privation hydrique de 24 heures le jour précédent celui de l'expérimentation. Le projet a été approuvé par le Comité de Déontologie de l'Expérimentation sur les Animaux (CDEA) de l'Université de Montréal et était conforme aux lignes directrices du Conseil Canadien de Protection des Animaux (CCPA).

## 2.2. Période de pré-entraînement

Avant de commencer l'entraînement proprement dit, l'animal a été soumis à une période d'adaptation progressive qui a duré environ 1 mois. Durant cette période, l'état de santé de l'animal naïf et l'évolution de son poids ont été suivis, ce qui a permis de déterminer si l'animal était en phase de croissance active. Cette période de pré-entraînement a aussi permis d'établir le niveau moyen de consommation d'eau alors que l'animal avait toujours accès à de l'eau à volonté dans sa cage.

La période d'adaptation a débuté avec l'installation d'un collier muni d'un anneau qui a permis de sortir l'animal de sa cage pour l'installer dans une chaise à primate de façon sécuritaire. L'animal a ainsi été conduit au laboratoire pour le familiariser avec ce nouvel environnement ainsi qu'avec le personnel de recherche. Cette familiarisation s'est effectuée de façon très progressive sur une période de deux mois, la durée du séjour étant augmentée progressivement. Les premières séances duraient environ 10-15 min pour atteindre 1 heure à la fin de la période d'adaptation. L'adaptation était jugée satisfaisante lorsque l'animal s'avancait de lui-même à l'avant de la cage pour présenter le collier au chercheur et grimper ensuite sans résistance sur la chaise de primate. En général, l'animal était emmené au laboratoire chaque jour ouvrable. Dans le laboratoire, l'animal était récompensé avec des morceaux de fruits (pommes, bananes, raisins secs, etc.). Il recevait aussi de l'eau par l'intermédiaire du même dispositif qui sera utilisé plus tard pour le renforcement positif au cours des périodes d'entraînement et d'expérimentation.

### 2.3. Privation hydrique

La tâche d'apprentissage moteur nécessitait une privation hydrique quotidienne. En dehors des périodes d'expérimentation, l'animal avait accès au volume d'eau mesuré pendant la période d'évaluation, soit de 130 à 150 ml d'eau par jour. L'animal était toutefois pesé deux fois par mois afin de vérifier s'il ne perdait pas de poids. Dans la pratique, la façon de procéder était la suivante : durant les journées d'entraînement ou d'évaluation, le personnel de l'animalerie était informé de ne pas remplir la bouteille d'eau fixée à la cage, plusieurs heures avant la séance d'expérimentation. L'animal était alors conduit au laboratoire, généralement en milieu d'avant-midi, pour une période de 30 à 60 min où il recevait une certaine quantité d'eau (récompense), qui variait selon sa performance. Le volume bu dans le laboratoire était soigneusement mesuré à la fin de la séance et consigné dans un cahier de protocole. Lorsque l'animal était retourné dans sa cage, la bouteille d'eau était remplie avec le volume d'eau requis quotidiennement par cet animal, moins la quantité de liquide bue dans le laboratoire. À titre d'exemple, si une journée le primate buvait 60 ml de liquide dans le laboratoire, il avait accès à 70 ml d'eau dans sa cage pour compléter à 130 ml de liquide.

### 2.4. Période d'entraînement

Les primates étaient entraînés à s'asseoir dans une chaise à laquelle était fixée une boîte, d'une dimension de 25.2 x 25.2 cm, contenant cinq (5) boutons poussoirs. Une diode émettant de la lumière était située sous chaque bouton et permettait leur

illumination. Ces boutons étaient d'une dimension de 3.4 x 3.4 cm et séparés d'une distance de 3 cm diagonalement et 7.5 cm verticalement et horizontalement (fig. 2.1.). Cette disposition spatiale assurait une distance similaire entre les boutons lors de l'exécution de séquences. L'illumination des DEL et l'acquisition des données étaient contrôlées par un ordinateur portable Toshiba Satellite équipé du logiciel BOX (Doco Microsystems).

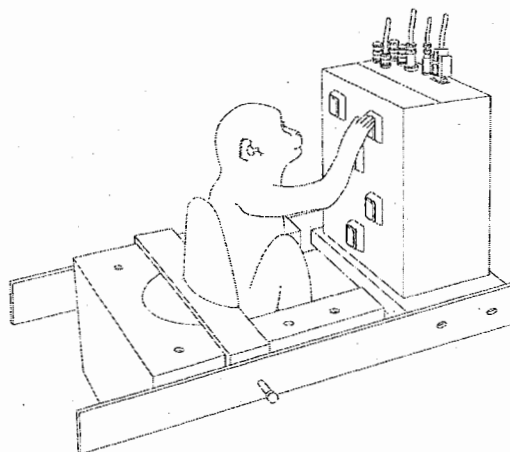


Figure 2.1. Illustration de la boîte-réponse

Le but de cette période était d'amener l'animal à appuyer sur les DEL disposés en damier, s'illuminant selon des séquences pré-déterminées. La tâche était semblable à celle utilisée par Matsumoto et al., (1999). Ce test a été choisi en raison du fait que les primates utilisés dans cette étude démontraient une courbe d'apprentissage significative, manifestée par une réduction importante des temps de

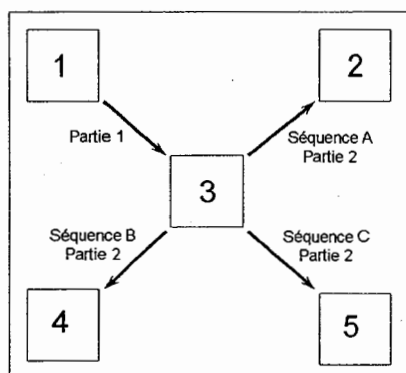
mouvement après quelques jours. La performance à cette tâche était également sensible à des lésions des voies dopaminergiques nigrostriées.

En premier lieu, le primate devait apprendre à explorer le damier de DEL, puis à appuyer sur un seul DEL à la fois. Aussitôt que le bouton était appuyé, ceci entraînait l'ouverture de l'électrovanne lui donnant accès à quelques ml d'eau. Cette période d'entraînement consistait uniquement à familiariser l'animal avec les DEL placés devant lui et à lui octroyer une récompense liquide dès qu'il pressait sur ceux-ci. Par la suite, l'animal était entraîné à appuyer sur le DEL seulement lorsqu'il était illuminé. Les primates étaient entraînés jusqu'à ce qu'ils atteignent un taux de succès supérieur à 80% lors de l'illumination aléatoire des boutons.

Suivant cette période, les deux primates ont été entraînés à exécuter des séquences comportant l'appui sur des boutons distincts (fig. 2.2.). Le primate CBL présentait une dominance manuelle gauche et a exécuté les séquences dans le sens des aiguilles d'une montre. Le primate CBJ a utilisé sa main droite et a effectué les séquences dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Les primates ont d'abord été entraînés à appuyer sur deux boutons (1-3 pour le primate CBL et 2-3 pour le primate CBJ) jusqu'à ce qu'ils atteignent un taux de succès supérieur à 80%. Nous avons par la suite diminué progressivement la quantité d'eau attribuée après l'appui sur le premier bouton, jusqu'à ce que la récompense soit attribuée uniquement après l'appui sur le deuxième bouton et par la suite le troisième bouton. La récompense

était donnée uniquement après l'appui sur le troisième bouton, lors de la réalisation sans erreur de la séquence, à l'intérieur d'une fenêtre de 4 sec. Lorsque le primate effectuait une erreur, se manifestant soit par un appui sur un bouton ne faisant pas partie de la séquence ou par l'absence d'un appui durant la fenêtre de 4 sec, l'essai était annulé et l'essai suivant débutait. L'administration des essais était contrôlée par l'expérimentateur et un délai aléatoire de 1 à 3 sec séparait chaque essai. Les taux de succès étaient d'environ 80% pour chacun des primates.

C.



B.

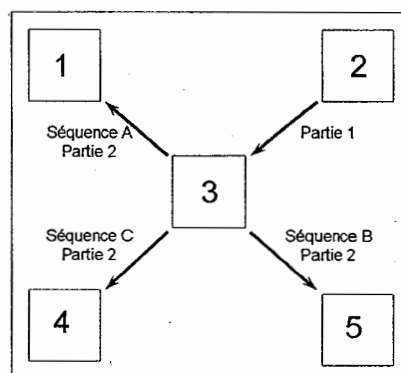


Figure 2.2. Illustration de la boîte-réponse et des séquences utilisées. Les séquences apprises par le primate CBL sont illustrées en (a) tandis que les séquences apprises par le primate CBJ sont illustrées en (b). La séquence A servait de mesure de base et était utilisée pour étudier le rappel d'une séquence automatisée suivant l'apprentissage d'une nouvelle séquence, en condition contrôle et sous l'effet du raclopride. La séquence B représentait la séquence devant être apprise sans drogue, tandis que la séquence C était apprise sous l'effet d'un antagoniste  $D_2$ . La localisation spatiale du troisième bouton différait en fonction de la séquence. Cette organisation nous permettait d'évaluer l'effet de l'antagoniste  $D_2$  sur des portions déjà apprises et des nouvelles portions d'une séquence motrice.



La séquence A (1-3-2 pour le primate CBL et 2-3-1 pour le primate CBJ) a été exécutée pendant 80 jours consécutifs à raison de 75 à 100 essais par jour. Cette séquence était donc fortement automatisée au terme de 80 jours, ce qui a permis d'évaluer l'effet d'un antagoniste dopaminergique sur des mouvements séquentiels déjà bien appris. Les primates ont ensuite été entraînés à effectuer la séquence B (1-3-4 pour le primate CBL et 2-3-5 pour le primate CBJ) durant 20 jours consécutifs. Cette nouvelle séquence nécessitait du primate qu'il modifie ses anciennes acquisitions stéréotypées et qu'il apprenne une séquence composée d'une nouvelle série de DEL. Dans cette deuxième séquence, seule la deuxième portion du mouvement était modifiée. La première portion (boutons 1-3 pour le primate CBL et boutons 2-3 pour le primate CBJ) demeurait inchangée, ce qui nous a permis d'étudier les composantes déjà apprises et les composantes nouvelles lors de l'acquisition d'une séquence motrice. Au terme de 20 jours d'apprentissage de la séquence B, les primates ont dû effectuer le rappel de la séquence A durant 5 jours consécutifs. (fig. 2.5.)

## 2.5. Antagoniste dopaminergique

Suivant la période d'apprentissage de nouvelles séquences et le rappel de séquences déjà apprises et automatisées, les primates ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de raclopride [S(-)-Raclopride (+)-tartrate salt] (Sigma-Aldrich, Montréal, Québec, Canada). Cet antagoniste présente une forte affinité et une excellente sélectivité pour les récepteurs  $D_2$  ( $K_i = 1.96$  nM) et une faible affinité

pour les autres types de récepteurs ( $D_1 = 18\ 000$ ,  $D_3 = 1600$ ,  $D_4 = 2800$ ) (Rosa-Neto et al., 2004). La demi-vie du raclopride est de moins d'une heure chez le rat et d'environ 6 heures chez l'humain, ce qui rend presque improbable l'accumulation plasmatique de la drogue suite à une administration quotidienne (Ahlenius et al., 1991). Les doses utilisées (de 0.002 à 0.02 mg/kg) ont été choisies sur la base de résultats obtenus en imagerie utilisant le [ $^3\text{H}$ ]-raclopride chez le rat. Des doses de 0.01 à 0.02 mg/kg sont connues pour induire des taux de saturation des récepteurs  $D_2$  allant de 16 à 77%, sans produire d'effets moteurs indésirables (Wadenberg et al., 2000).

Afin de déterminer les doses qui allaient produire un taux de saturation maximal de récepteurs  $D_2$  sans produire de SEP, les primates ont été soumis à différentes doses de raclopride et de salin 0.9% à un intervalle de 2 à 3 jours. Un neurologue spécialisé dans l'évaluation des SEP chez le *Cebus Apella* et aveugle quant aux doses de raclopride administrées évaluait le comportement de l'animal sur une échelle de SEP pour une période de 4 heures suivant l'injection. Cette échelle constituait une version adaptée de l'échelle « *Abnormal Involuntary Movement Scale* » (AIMS) employée dans les études cliniques portant sur la dyskinésie tardive (voir Appendice A.1.). Cette échelle a été adaptée à l'espèce et rappelle l'échelle utilisée pour l'évaluation de la dyskinésie dopa-induite chez le singe MPTP (Samadi et al., 2005).

L'activité générale du primate a aussi été acquise par un système de caméras digitales relié à un ordinateur équipé du logiciel VigiePrimates. La caméra fournit une image de la cage en temps réel (30 images/sec) et le logiciel mesure l'activité de l'animal sous forme d'une courbe d'actimétrie selon des seuils prédéterminés définissant divers états de l'animal : inactif, mobilité normale, hyperactivité. Ces seuils fournissent quatre zones d'activité, soit une activité nulle, faible, moyenne et forte. L'activité générale du primate suite à l'administration d'une drogue ou en condition contrôle était donc évaluée en comptabilisant, sur une période de 4 heures, le pourcentage de temps passé dans chaque zone d'activité. De forts pourcentages pour les zones d'activité nulle indique de la somnolence ou de la sédation.

La dose la plus élevée de raclopride qui ne provoquait pas de SEP susceptibles d'interférer avec l'exécution de la tâche n'était pas similaire pour les deux singes (fig. 2.3.). Le primate CBL a reçu 0.02 mg/kg s.c. tandis que le primate CBJ a reçu 0.005 mg/kg s.c. de raclopride quotidiennement, 30 min avant la période d'évaluation en laboratoire. La cotation nous a également permis de confirmer la période durant laquelle le taux de saturation des récepteurs était maximal. En général, lors de l'administration de fortes doses, les SEP se sont manifestés 30 min après l'injection du raclopride et ont persisté jusqu'à 60 min. Nous avons donc procédé aux séances d'évaluation de la performance à la dose individuelle maximale ne produisant pas de SEP 30 min après l'injection et ce, pour une durée de 15 min. Durant cette période, les primates effectuaient toujours de 75 à 100 essais par jour.

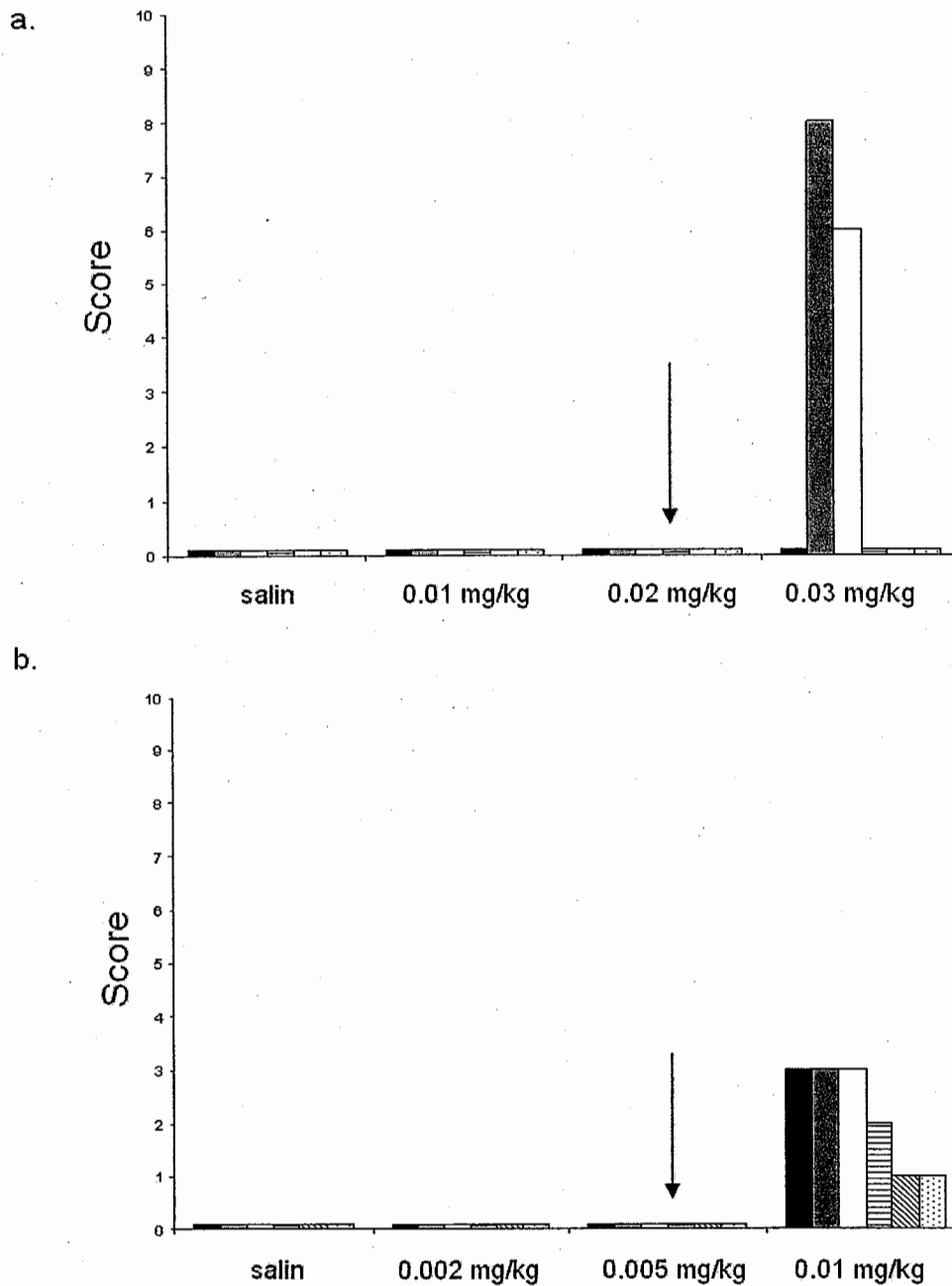


Figure 2.3. Résultats des cotations des SEP suite à l'administration de raclopride pour le primate CBL (a) et le primate CBJ (b). La cotation est effectuée sur des périodes 30 min, durant lesquelles la présence de SEP pour chacun des membres du primate est cumulée. Les flèches indiquent la dose retenue pour chaque primate. Les barres représentent la cotation des SEP pour les différentes périodes. Une score élevé indique la présence de SEP affectant un ou plusieurs membres.

L'analyse de l'activité montre qu'aux doses choisies, les primates ne présentaient pas de diminution de l'activité motrice générale durant une période de 4 heures suivant l'administration de la dose. Les données recueillies sont également similaires à celles obtenues suite à une administration de salin (fig. 2.4., 2.5.). Ces données contrôles montrent que la dose retenue de raclopride n'induit pas de bradykinésie ou de sédation susceptibles d'interférer avec la réalisation de la tâche.

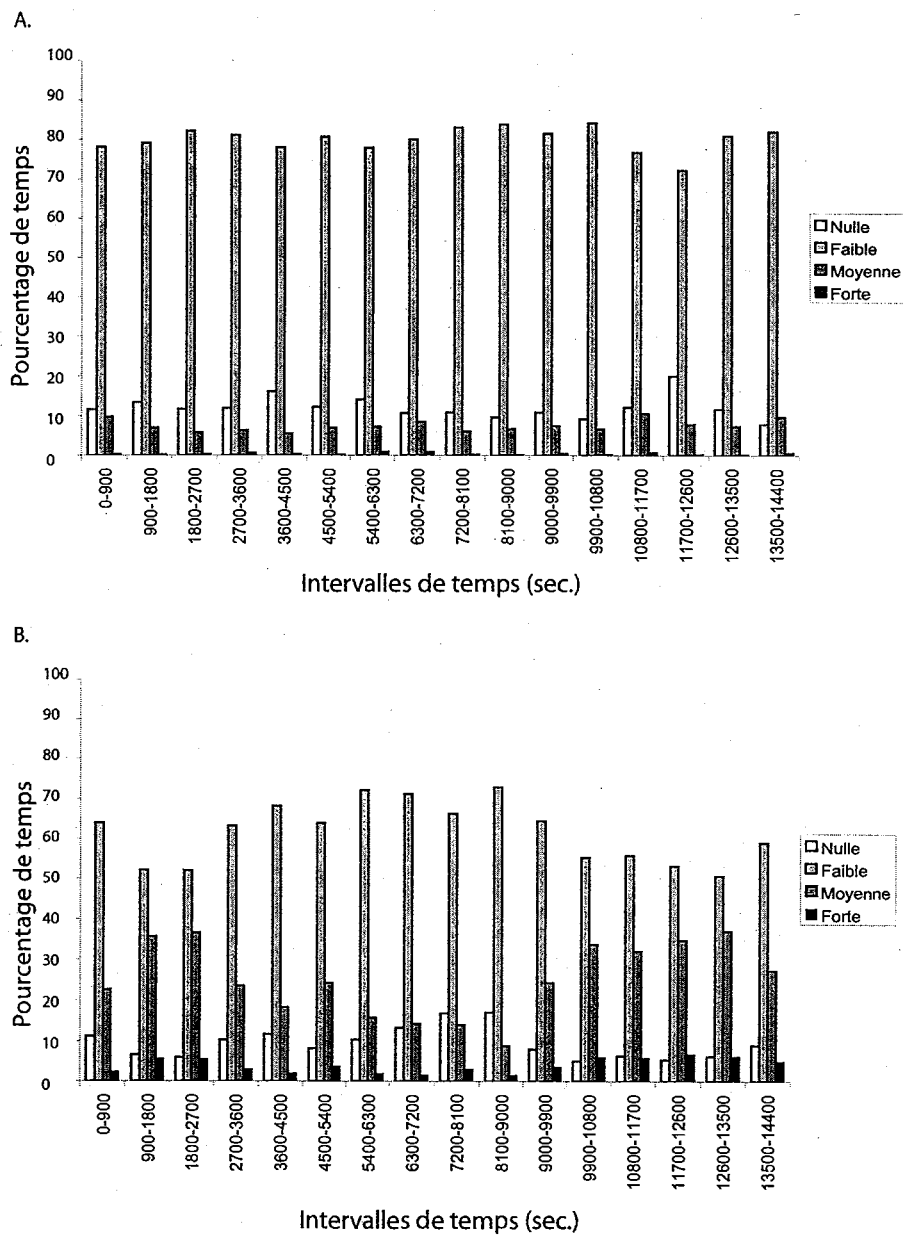


Figure 2.4. Pourcentage de temps passé dans chaque zone d'activité suite à l'administration de la dose de raclopride utilisée pour les séances d'évaluation de l'apprentissage de séquences motrices. **A.** Activité du primate CBL durant une période de 4 heures en cage suite à un injection de 0.02 mg/kg de raclopride. **B.** Activité du primate CBJ durant une période de 4 heures en cage suite à un injection de 0.005 mg/kg de raclopride. Aucune augmentation ou diminution significative de l'activité n'est observée durant les 4 heures suivant l'injection de raclopride.

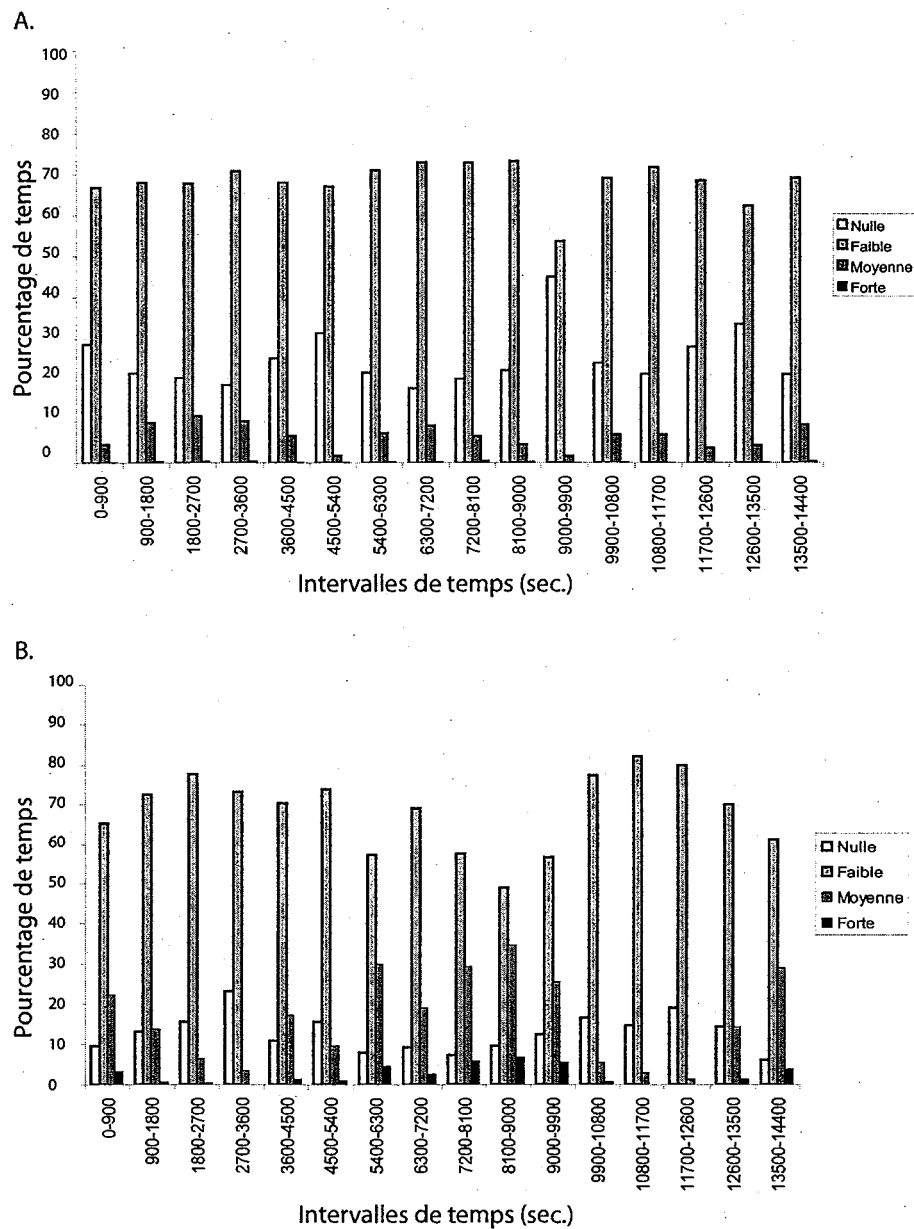


Figure 2.5. Pourcentage de temps passé dans chaque zone d'activité suite à l'administration d'une dose de solution saline **A.** Activité du primate CBL durant une période de 4 heures en cage suite à l'injection. **B.** Activité du primate CBJ durant une période de 4 heures en cage suite à l'injection. Aucune augmentation ou diminution significative de l'activité n'est observée durant les 4 heures suivant cette injection et l'activité est similaire à celle observée après l'injection de raclopride.

Durant les sessions d'évaluation sous raclopride, les primates devaient en premier lieu rappeler la séquence A pendant 5 jours consécutifs. Par la suite, ils devaient apprendre une nouvelle séquence (C) (1-3-5 pour le primate CBL et 2-3-4 pour le primate CBJ) durant 20 jours consécutifs. Comme pour la séquence B, seule la deuxième portion de la séquence était modifiée (voir fig. 2.2.). Enfin, la séquence A devait être rappelée de nouveau sous raclopride durant 5 jours consécutifs suivant l'apprentissage de la séquence C (fig. 2.6.).

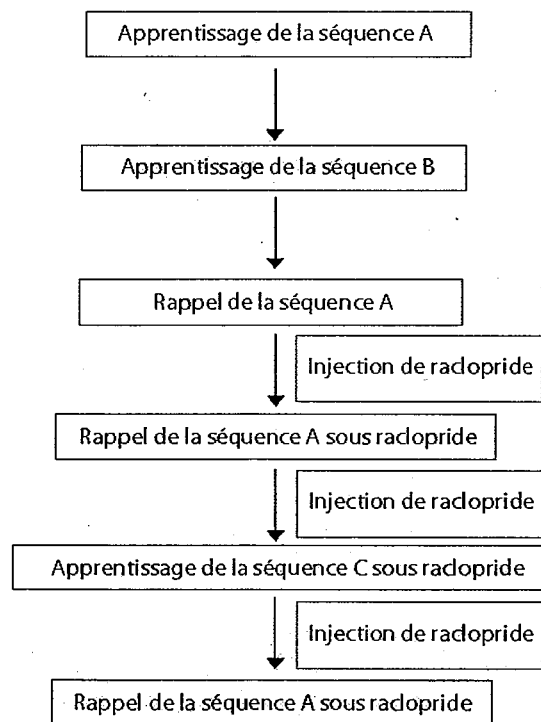


Figure 2.6. Ordre dans lequel les séquences ont été présentées aux deux primates.



## 2.6. Variables dépendantes

### 2.6.1. Score de fluctuation du temps total d'exécution

Les fluctuations du temps d'exécution de la séquence constituent la première variable dépendante étudiée pour l'analyse comportementale. Le temps d'exécution représente le temps entre l'appui sur le premier bouton et l'appui sur le dernier bouton d'une séquence réalisée sans erreur. Le temps total a été choisi en raison du fait que l'amélioration à la tâche est représentée le plus fidèlement par cette donnée. De plus, l'analyse des temps d'exécution pour chaque essai nous a permis de déterminer l'existence de deux stades d'apprentissage, durant lesquels la performance présentait un patron particulier.

L'existence de stades d'apprentissage a été vérifiée par le principe des nuées dynamiques (*K-means clustering method*) sur le temps total d'exécution (MacQueen, 1967). Cette méthode statistique sépare les données en plusieurs groupes distincts centrés autour d'une moyenne. Les essais sont classés dans chaque groupe en fonction de leur distance par rapport à chacune des moyennes. L'essai est classé dans le groupe dont la distance par rapport à la moyenne est la plus faible. Nous avons donc pu déterminer l'existence de 2 stades d'apprentissage pour l'ensemble des séquences réalisées. Un premier stade se caractérise par des améliorations importantes et des fluctuations de la performance. Un second stade apparaît par la suite, caractérisé par une performance stable et optimale. Le changement de stade a été déterminé par le calcul du nombre d'essais appartenant au stade 1 et au stade 2

pour chaque bloc de 100 essais (ce qui correspond au nombre moyen d'essais exécutés chaque jour). Le nombre d'essais appartenant au stade 2 tendait à augmenter avec les essais pour atteindre, durant les derniers jours, une proportion de 90 à 100%. Le calcul de la pente sur cette courbe a permis d'identifier un point critique durant lequel la proportion d'essais appartenant au stade 2 atteint plus de 80% et ne s'améliore plus significativement pendant au moins 300 essais (soit environ 3 jours). Le changement de pente a été évalué visuellement et confirmé par une ANOVA à mesures répétées avec des tests post-hoc de Tukey, appliquée sur les proportions d'essais appartenant au stade 2 pour chacun des blocs. L'endroit sur la courbe où les changements n'étaient plus significatifs et où la performance se stabilisait correspondait au changement de stade (fig. 2.7.).

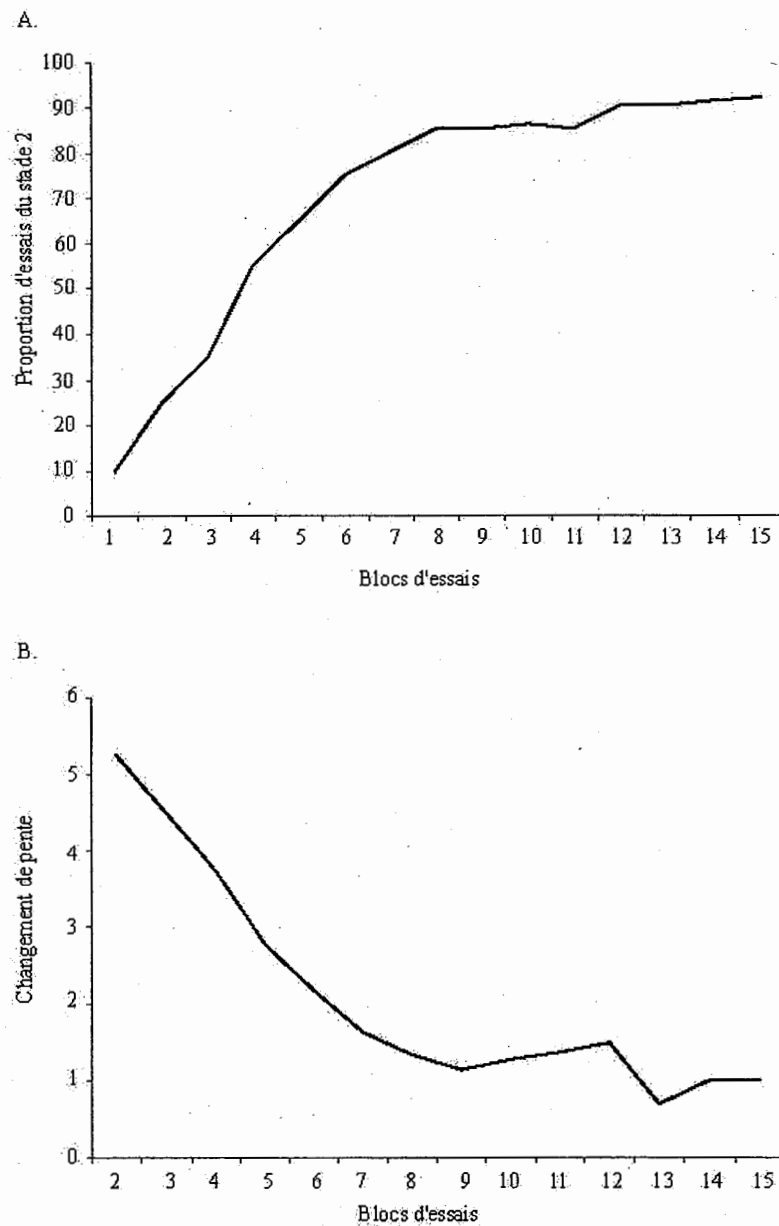


Figure 2.7. Exemple du calcul utilisé pour déterminer les stades d'apprentissage. **A.** Illustration à l'aide de données fictives de la proportion d'essais appartenant au stade 2 pour l'apprentissage d'une nouvelle séquence en fonction de blocs de 100 essais. Notons une atteinte d'une proportion de 80 % et une stabilisation de la performance au bloc 7. **B.** Illustration du calcul de la pente pour la courbe illustrée en A. Le changement de pente n'est plus significatif autour du bloc 7, ce qui permet d'identifier le moment où il y a eu changement de stade.

L'analyse des fluctuations du temps d'exécution a été effectuée par l'application d'un filtre sur le temps total d'exécution (Appendice A.2). Ce filtre permet d'obtenir une courbe moyenne, avec laquelle il est possible de calculer les différences avec les courbes originales et d'obtenir un indice de fluctuation des données autour de cette courbe. Ceci a été réalisé séparément pour chacune des conditions expérimentales (Séq. A, B, A rappel sans drogue, A rappel sous raclopride, C sous raclopride et A rappel sous raclopride). Pour chaque primate, nous avons calculé un score de fluctuation, représentant l'écart moyen entre le temps total d'exécution pour chaque essai et son point correspondant sur le filtre, pour les séquences réalisées avec et sans drogue. Un score de fluctuation élevé indique de fortes fluctuations et une instabilité de la performance.

Ces scores étaient comparés, chez chacun des primates, à l'aide d'une ANOVA univariée à 8 niveaux, comprenant le score de fluctuation pour le stade 2 de la séquence A, les stades 1 et 2 de la séquence B, le rappel de la séquence A, le premier rappel de la séquence A sous raclopride, les stades 1 et 2 de la séquence C et le second rappel de la séquence A. Par le biais de tests post-hoc de Scheffe, nous avons pu identifier les différences significatives pour les scores de fluctuation entre les différentes conditions. Ce test statistique présente l'avantage d'être plus conservateur et peut être utilisé pour des échantillons inégaux, tels que ceux de la présente étude. Le seuil alpha de signification a été établi à  $p < 0.001$ . Une seconde

ANOVA a été appliquée sur les scores de fluctuation du stade 1 et du stade 2 de la séquence A. Le seuil a été aussi été établi à  $p < 0.001$ .

### 2.6.2. Score de fluctuation de la fragmentation

Nous avons également calculé séparément le temps d'exécution pour la première et la seconde portion des séquences. Le temps entre l'appui sur le premier et le deuxième bouton représente le temps d'exécution de la première portion, tandis que le temps d'exécution de la deuxième portion fait référence au temps entre l'appui sur le deuxième et le troisième bouton. Nous avons retiré tous les essais dont le temps total d'exécution était supérieur à trois (3) écart-types (ET) de la moyenne quotidienne. Ces données représentaient généralement les essais durant lesquels le primate était distrait et cessait complètement d'effectuer la séquence.

À partir du temps d'exécution pour la première et la seconde portion, nous avons calculé un indice de fragmentation du mouvement, représentant la différence entre le temps d'exécution de la première et de la seconde portion pour chacun des essais. Un indice élevé signifie qu'il existe une grande dissociation entre la vitesse d'exécution des deux portions et que le mouvement est toujours fragmenté en ses multiples composantes. À l'inverse, un indice faible indique que les deux portions sont exécutées à des vitesses similaires et que les portions tendent à être regroupées en une seule séquence. La deuxième variable dépendante est donc le score de fluctuation des indices de fragmentation, exprimé séparément pour chaque séquence

et chaque stade d'apprentissage. Ce score est calculé en moyennant la différence entre l'indice de fragmentation à chacun des essais et une courbe filtrée, dont le calcul est similaire à celle précédemment décrite pour les fluctuations des temps d'exécution (réf. Section 2.6.1). Ce score nous a permis de vérifier notre hypothèse selon laquelle les fluctuations de la performance sont causées par une incapacité à regrouper les différents fragments en séquence. Une diminution de l'indice de fragmentation avec l'apprentissage suppose que la seconde portion est progressivement intégrée à la première et que sa vitesse d'exécution devient similaire à la portion déjà automatisée, et ce de façon constante avec les essais. Une constance du score de fluctuation de la fragmentation avec les essais, soit de faibles fluctuations autour de la courbe filtrée, suppose également que la séquence est effectuée toujours au même rythme et que les portions ont été regroupées en une seule unité dont les paramètres cinématiques sont devenus presque invariables. Des fluctuations de la fragmentation avec l'apprentissage supposent toutefois que la séquence est encore mal automatisée, puisque les différentes portions de la séquences sont exécutées à des vitesses variables d'un essai à l'autre. Un score élevé à cette variable indique une constance faible de la performance, donc un faible degré de similarité entre les portions de la séquence et un faible degré de consolidation. Une ANOVA univariée à 4 niveaux comprenant les scores de fluctuation de la fragmentation de la séquence pour le premier stade de la séquence B, le second stade de la séquence B, le premier stade de la séquence C et le second stade de la séquence C, a été appliquée sur les données de chacun des primates. Le seuil alpha de signification a été établi à  $p < 0.001$  et les

comparaisons ont aussi été effectuées à l'aide de tests post-hoc de Scheffe. Cette analyse nous a permis de vérifier l'existence de différences quant au score de fluctuation de la fragmentation entre les conditions (drogue vs sans drogue) et les stades d'apprentissage (1 et 2).

### 2.6.3 Score de dispersion des trajectoires

Lors du premier jour d'exposition à une nouvelle séquence et lors du premier rappel d'une séquence déjà apprise et automatisée, la performance du primate a été filmée grâce à une caméra numérique. Nous nous sommes limités aux données cinématiques du premier stade d'apprentissage pour les séquences apprises sans drogue, puisque les trajectoires deviennent nécessairement linéaires et directes lors du second d'apprentissage. Toutefois, nous avons acquis des données cinématiques pour le premier et le second stade d'apprentissage de la séquence C apprise sous raclopride, afin de vérifier si l'antagoniste  $D_2$  cause des dispersions de trajectoires au cours du premier et du second stade d'apprentissage.

La trajectoire spatiale de la main du primate a été acquise à l'aide d'une caméra numérique Sony (DCR-TRV120) à un taux d'échantillonnage de 30 Hz. La caméra était fixée à un trépied et inclinée à un angle d'environ  $45^\circ$  par rapport à la boîte. Les films acquis ont été convertis en format mpeg à l'aide du logiciel Studio 7 de Pinnacle Systems (Avid Technologies, MA) et fragmentés en images individuelles pouvant être analysées *a posteriori*. Chaque essai était fragmenté en 15 à 30 images,

en fonction de la vitesse à laquelle le primate effectuait la séquence. Nous avons utilisé le logiciel Matlab 6.5 (MathWorks, Natick, MA) pour effectuer le réalignement et l'identification d'un point en X et en Y, correspondant à l'emplacement de la main du primate sur chacune des images (voir appendice A.2). Chaque image a été réalignée en fonction d'un gabarit formé d'une image représentant la boîte alignée à 90° par rapport à la caméra. Les trajectoires spatiales de la main ont toutes été réalignées à 90° en fonction de ce gabarit.

La référence utilisée pour définir la trajectoire de la main du primate était l'espace entre le deuxième et le troisième métacarpe. Cette référence a été localisée sur chaque image et les trajectoires ont été converties en millimètres. Les essais ont par la suite été alignés de sorte que l'appui sur le premier bouton corresponde au temps 0 de la réalisation d'une séquence motrice.

L'analyse des trajectoires pour chacun des essais consistait à comparer un point sur l'axe des X et des Y à une courbe moyenne sur chacun de ces deux axes. Cette courbe moyenne représente un déplacement idéal, qui comporte peu de dispersion de trajectoires et qui constitue un déplacement représentatif des mouvements étudiés pour une condition précise, dans la mesure où les déplacements sont dirigés vers la cible appropriée. Chacun des points sur les trajectoires individuelles est comparé à un point correspondant sur la courbe moyenne. Un score de dispersion, représentant la différence moyenne entre ces deux courbes et la



dispersion des trajectoires dans l'espace, est obtenu pour chaque condition, en fonction de l'axe des X et des Y. Les quatrième et cinquième variables dépendantes constituent donc ces scores moyens pour les deux axes. Ces scores de dispersion ont été comparés à l'aide d'une ANOVA à 10 niveaux, avec tests post-hoc de Scheffe, appliquée sur les scores de dispersion en X et en Y. Ces niveaux correspondaient au score de dispersion des trajectoires pour la première portion de la séquence B, la seconde portion de la séquence B, la première portion de la séquence C pour le stade 1, la seconde portion de la séquence C pour le stade 1, la première portion de la séquence C pour le stade 2, la seconde portion de la séquence C pour le stade 2, la première portion du rappel de la séquence A sans drogue, la seconde portion de la séquence A sans drogue, la première portion du rappel de la séquence A sous raclopride et la seconde portion de la séquence A sous raclopride. Deux ANOVA ont donc été appliquées sur les résultats de chacun des primates pour les variables cinématiques, en X et en Y. Le seuil alpha a été établi à  $p < 0.05$ . Cette ANOVA a permis de vérifier l'existence d'une dispersion des trajectoires entre les différentes conditions.

## CHAPITRE III

### RÉSULTATS

#### 3.1. Vérification de la distribution des variables et résultats des ANOVA sur les données comportementales et cinématiques

Une première exploration des variables a révélé que les scores de fluctuation du temps total d'exécution et de fluctuation de la fragmentation de la séquence ne se distribuaient pas selon une courbe normale. Les scores de la première variable ont donc été corrigés par une formule logarithmique ( $\text{Log}_{10}(x + 15)$ ), de même que les scores de la seconde variable ( $\text{Log}_{10}(x + 10)$ ), de façon à ce qu'elles suivent une distribution normale et que des tests paramétriques puissent être appliqués. Nous n'avons pas eu à appliquer de transformations sur les scores de dispersion des trajectoires, étant donné la normalité de leur distribution. Une ANOVA révèle un effet de condition pour le primate CBL ( $F(7, 5482) = 70.684, p < 0.001$ ) et le primate CBJ ( $F(7, 5413) = 76.494, p < 0.001$ ), ce qui indique des différences quant aux scores de fluctuation du temps total d'exécution en fonction du stade d'apprentissage ou de la condition drogue ou sans drogue. Le stade 1 de la séquence A a été exclu des analyses statistiques (car ce stade ne représente pas juste une phase d'apprentissage, il correspond aussi à la familiarisation de l'animal à la tâche, au stress nouveau de

l'expérimentation, etc). Nous avons donc utilisé uniquement le stade 2 de la séquence A comme mesure de base de performances stables et bien consolidées. Afin de s'assurer de la stabilité des performances lors du stade 2 de la séquence A, nous avons appliqué une seconde ANOVA univariée sur les scores de fluctuation des stades 1 et 2 de cette séquence. Nous obtenons une différence significative, les scores de fluctuation étant plus faibles pour le stade 2 de cette séquence pour le primate CBL ( $F(1,1340) = 69.941, p < 0.001$ ) et le primate CBJ ( $F(1, 1320) = 164.761, p < 0.001$ ).

L'ANOVA appliquée sur les scores de fluctuation de la fragmentation montre également un effet de condition pour le primate CBL ( $F(3, 3248) = 62.913, p < 0.001$ ) et le primate CBJ ( $F(3, 3383) = 142.715, p < 0.001$ ). Quant aux variables cinématiques, nous notons un effet de condition sur l'axe des X pour le primate CBL ( $F(9, 51) = 7.153, p < 0.001$ ) et CBJ ( $F(9, 73) = 13.984, p < 0.001$ ). Cet effet apparaît également sur l'axe des Y pour le primate CBL ( $F(9, 51) = 10.572, p < 0.001$ ) et CBJ ( $F(9, 73) = 4.760, p < 0.001$ ). Ces résultats sur l'analyse cinématique indiquent des différences significatives entre les conditions, quant aux dispersions des trajectoires de mouvements.

### 3.2. Résultats comportementaux

#### 3.2.1. Évaluation de la capacité des primates à apprendre une tâche de mouvements séquentiels (Séq. A)

L'apprentissage de la séquence A et l'atteinte d'une performance optimale a nécessité un certain nombre de jours, variable en fonction de l'animal. Les fluctuations de la performance observées durant les premiers jours d'évaluation ne sont pas considérées dans les analyses, puisqu'elles reflètent à la fois la période d'adaptation de l'animal à la tâche et l'apprentissage de la séquence proprement dite (fig 3.1.A, C). Ces deux facteurs sont toutefois moins susceptibles d'influencer les performances après de multiples expositions à la tâche, c'est-à-dire lorsque la séquence est automatisée (fig 3.1.B, D.). La performance durant le deuxième stade d'apprentissage de la séquence A a donc servi de mesure de base, puisque les fluctuations de la performance sont presque inexistantes et significativement inférieures à celles observées pour le premier stade de la séquence A pour le primate CBL ( $p < 0.001$ ) et CBJ ( $p < 0.001$ ) (fig. 3.1.E).

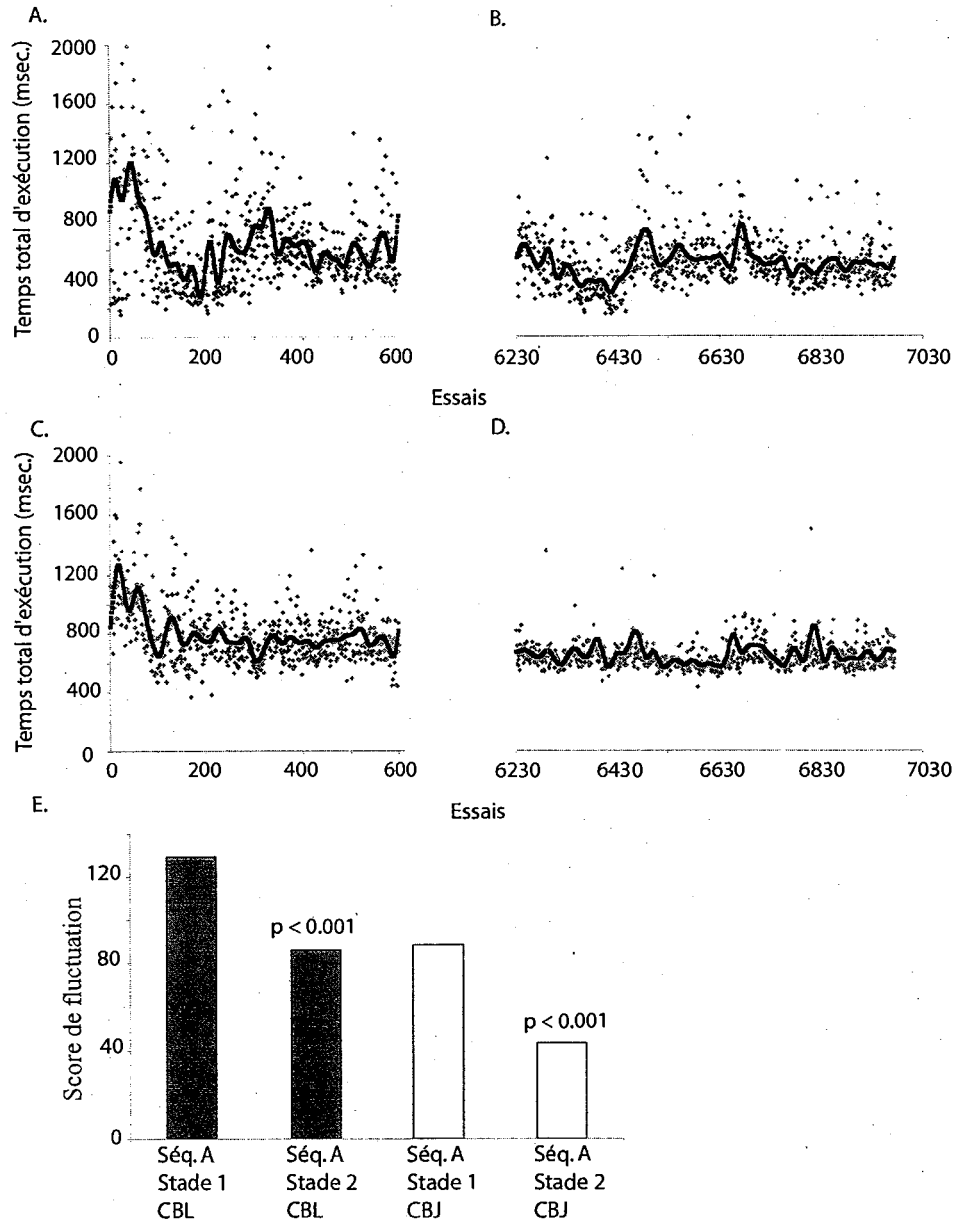


Fig.3.1. **A,B.** Courbe de performance pour la séquence A au cours des premiers (A) et des derniers jours (B) d'exposition pour le primate CBL. Les points représentent les temps totaux d'exécution (courbe originale) pour chacun des essais et la courbe en noir représente la courbe filtrée à laquelle la courbe originale était comparée. Seuls les 600 premiers et 600 derniers essais sont illustrés. **C,D.** Courbe de performance pour la séquence A au cours des premiers (C) et des derniers jours (D) d'exposition pour le primate CBJ. **E.** Scores de fluctuation de la performance. Les médianes sont illustrées pour fins de comparaison. Les statistiques ont été appliquées sur les données issues des transformations logarithmiques.

### 3.2.2. Apprentissage d'une nouvelle séquence motrice sans drogue (Séq. B) et étude de l'effet d'interférence proactive

Cette séquence (B) représente l'effet d'apprentissage d'une nouvelle séquence en condition contrôle, sans l'effet d'aucune drogue. Les résultats d'une application du principe des nuées dynamiques (réf. Section 2.6.1. Chapitre 2 Méthodologie) montrent que le changement de stade survient à l'essai 650 pour le primate CBL (fig. 3.2.A.) et 150 pour le primate CBJ (fig. 3.2.B.). Les scores de fluctuation sont significativement plus faibles durant le deuxième stade d'apprentissage, pour le primate CBL ( $p < 0.001$ ) et CBJ ( $p < 0.001$ ) (fig. 3.2.C.). Ces résultats indiquent qu'une performance stable et optimale a été atteinte durant le dernier stade, comparativement au premier stade durant lequel les fluctuations de la performance sont plus importantes.

L'atteinte d'un niveau optimal de performance, l'existence de deux stades d'apprentissage distincts et les faibles taux de fluctuation de la performance indiquent que les primates ont pu apprendre une nouvelle séquence (B) suite à l'apprentissage et la consolidation préalable d'une première séquence motrice (A). Il ne semble donc pas y avoir d'effet d'interférence proactive majeur.

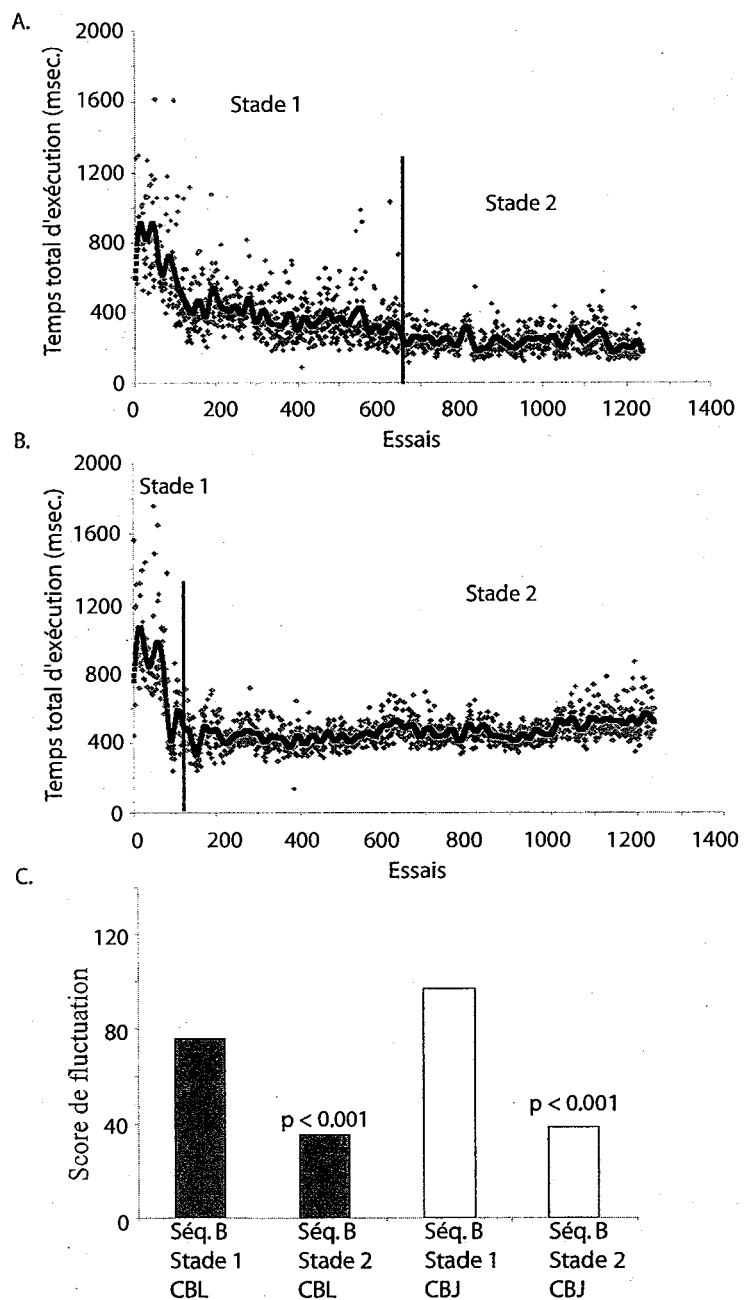


Fig.3.2. A. Courbe de performance pour la séquence B chez le primate CBL. La ligne verticale représente le changement de stade, tel que calculé par le principe des nuées dynamiques. B. Courbe de performance pour la séquence B chez le primate CBJ. C. Scores de fluctuation du temps total d'exécution.

### 3.2.3. Rappel d'une séquence automatisée (Séq. A) sans drogue et étude de l'effet d'interférence rétroactive

L'apprentissage d'une nouvelle séquence (B) pendant plusieurs jours consécutifs a été suivi d'une période de rappel de la séquence A sans drogue, déjà apprise et automatisée. Cette condition visait à vérifier la performance lors du rappel d'une séquence déjà apprise et un possible effet d'interférence rétroactive causé par l'apprentissage de la nouvelle séquence B. Les résultats montrent que la séquence A peut être rappelée rapidement, sans nécessité de ré-apprentissage ou d'effet d'interférence causé par l'exposition à la séquence B (fig. 3.3.A-D.). L'analyse des scores de fluctuation montre des résultats similaires entre le rappel de la séquence A et les derniers jours d'exposition à cette même séquence (mesure de base) pour le primate CBL ( $p = 1.000$ ) et le primate CBJ ( $p = 0.978$ ) (fig. 3.3.E.).

Puisque les scores de fluctuation de la performance en stade 2 sont similaires entre le rappel de la séquence A avant et après l'apprentissage de la séquence B, nous pouvons conclure à une absence d'interférence rétroactive. L'effet du raclopride peut donc être évalué sur l'apprentissage de nouvelles séquences et le rappel d'anciennes séquences automatisées, sans qu'il soit influencé par des phénomènes d'interférence proactive ou rétroactive.



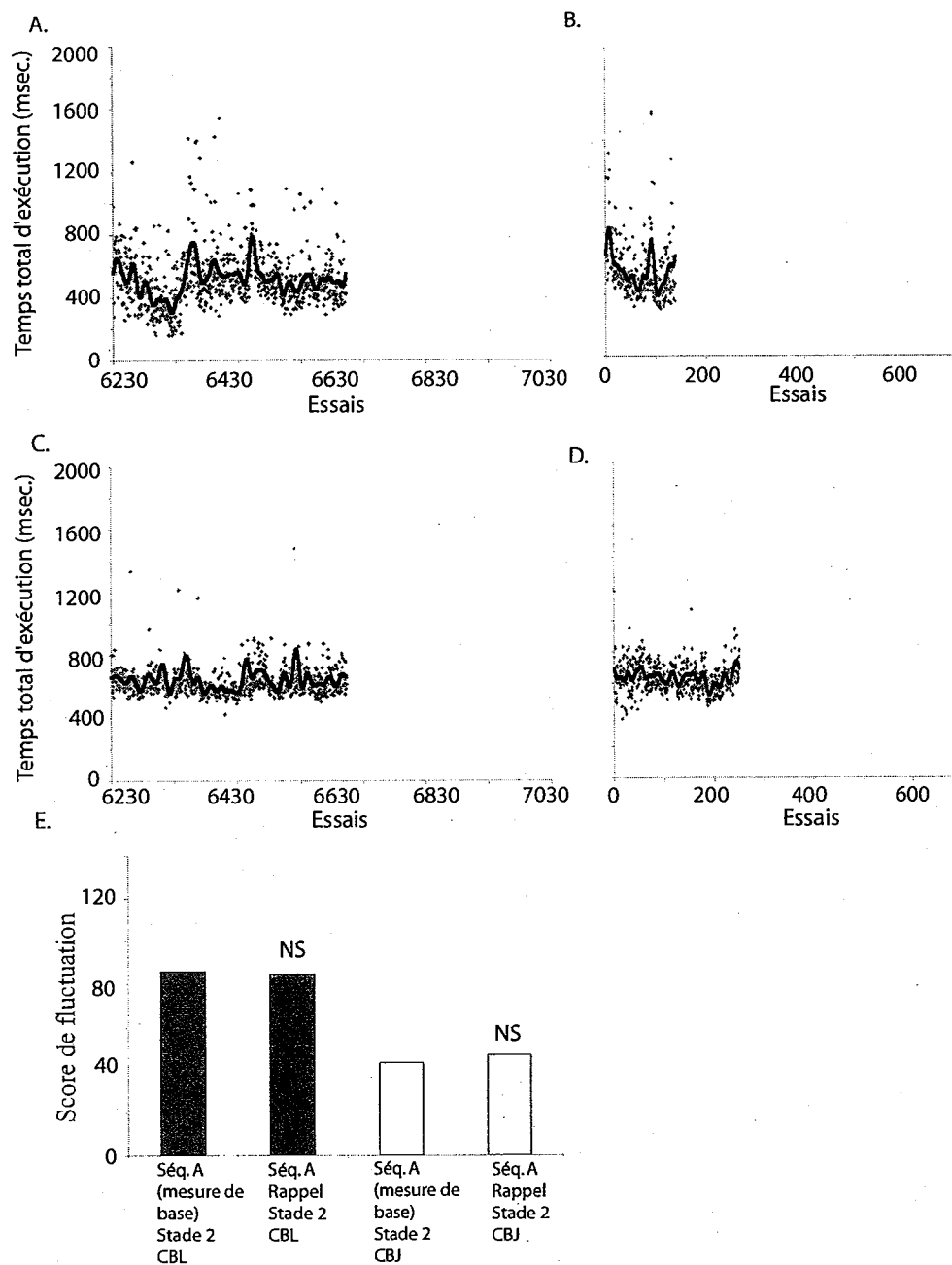


Figure 3.3. **A.** Temps d'exécution lors du stade 2 de la séquence A (mesure de base) (réf. Fig.3.1.A) pour le primate CBL. **B.** Rappel de la séquence A sans drogue suite à l'apprentissage d'une nouvelle séquence pour le primate CBL. **C.** Temps d'exécution lors du stade 2 de la séquence A (mesure de base) (réf. Fig.3.1.C) pour le primate CBJ. **D.** Rappel de la séquence A suite à l'apprentissage d'une nouvelle séquence pour le primate CBJ. **E.** Scores de fluctuation de la performance lors du stade 2 de la séquence A et le rappel de cette même séquence suivant l'exposition à la séquence B, pour les deux primates.

#### 3.2.4. Effet du raclopride sur le rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)

Pour le primate CBJ, nous observons aucune différence significative entre les scores de fluctuation de la performance de la séquence A (mesure de base) et le rappel de cette même séquence sous raclopride ( $p = 1.000$ ) (fig. 3.4.A-D.). Pour le primate CBL, les scores de fluctuation sont significativement différents entre les deux conditions ( $p < 0.001$ ) (fig 3.4.E.). Cette différence est toutefois causée par le faible taux de fluctuation de la performance associé au rappel sous raclopride. Cette différence n'apparaît pas ultérieurement lors du second rappel sous raclopride.

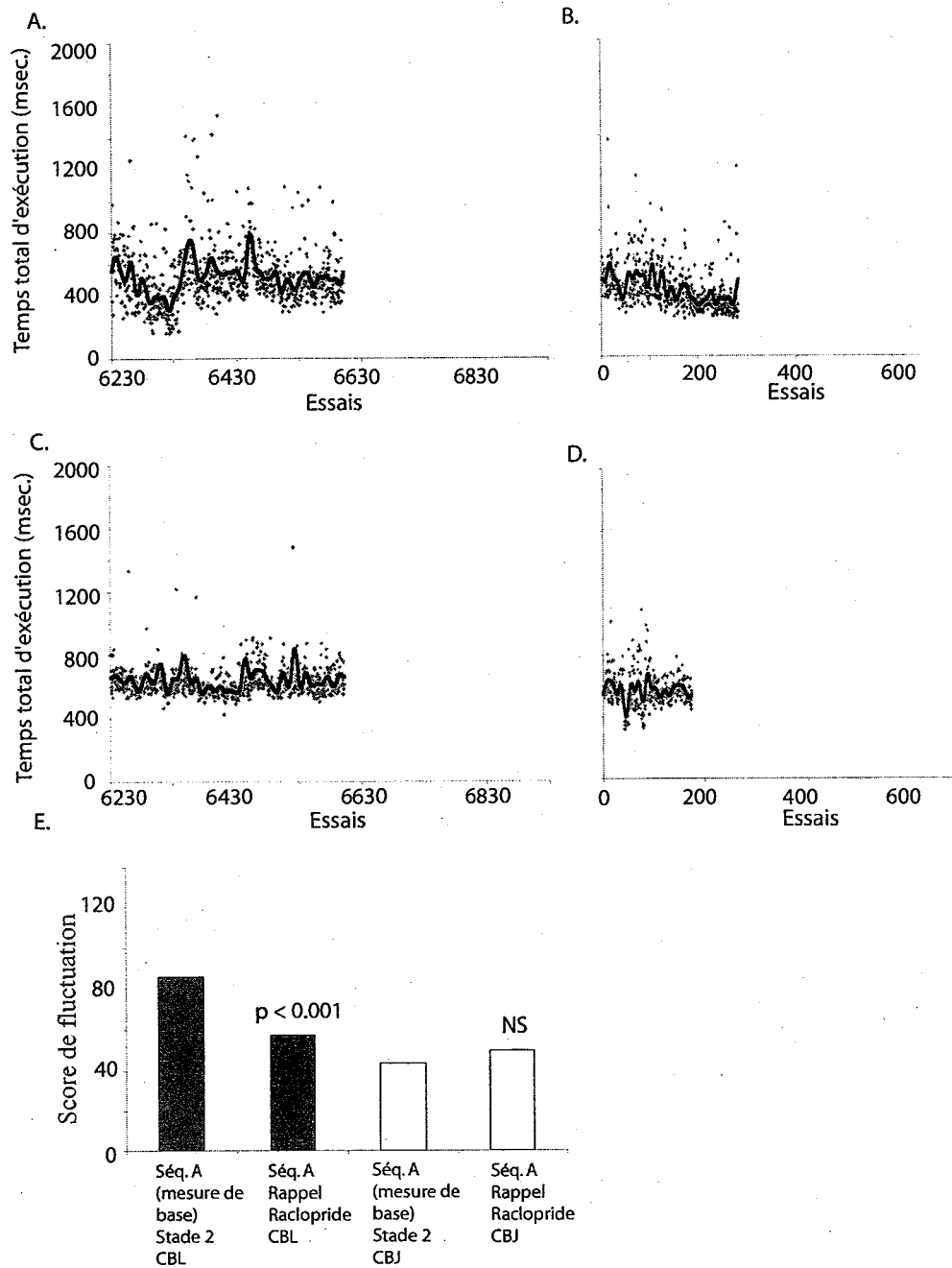


Figure 3.4. A. Temps totaux d'exécution lors du stade 2 de la séquence A (mesure de base) (réf. Fig.3.1.A) pour le primate CBL. B. Rappel de la séquence A sous raclopride. C. Temps totaux d'exécution lors du stade 2 de la séquence A (mesure de base) (réf. Fig.3.1.C) pour le primate CBJ. D. Rappel de la séquence A sous raclopride. E. Scores de fluctuation de la performance lors du stade 2 de la séquence A et le rappel de cette même séquence sous raclopride, pour les deux primates.

### 3.2.5. Effet du raclopride sur l'apprentissage d'une nouvelle séquence (Séq. C)

Lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence (C) sous raclopride, nous pouvons observer l'existence de deux stades d'apprentissage, tel qu'observé lors de l'apprentissage de la nouvelle séquence (B) sans drogue (fig.3.5.A-D.). En effet, il existe au stade 2 une réduction significative des scores de fluctuation des temps d'exécution par rapport au stade 1, ce qui permet de conclure à un effet d'apprentissage pour le primate CBL ( $p < 0.001$ ) et CBJ ( $p < 0.001$ ) (fig.3.5.E.). Toutefois, l'atteinte d'un deuxième stade durant lequel la performance tend à se stabiliser survient plus tardivement sous raclopride. Le primate CBL atteint le deuxième stade à l'essai 1350 environ et le primate CBJ l'atteint à l'essai 800. Ils nécessitent donc de 2 à 4 fois plus d'essais pour atteindre ce niveau sous raclopride que lors de la condition sans drogue (séq.B).

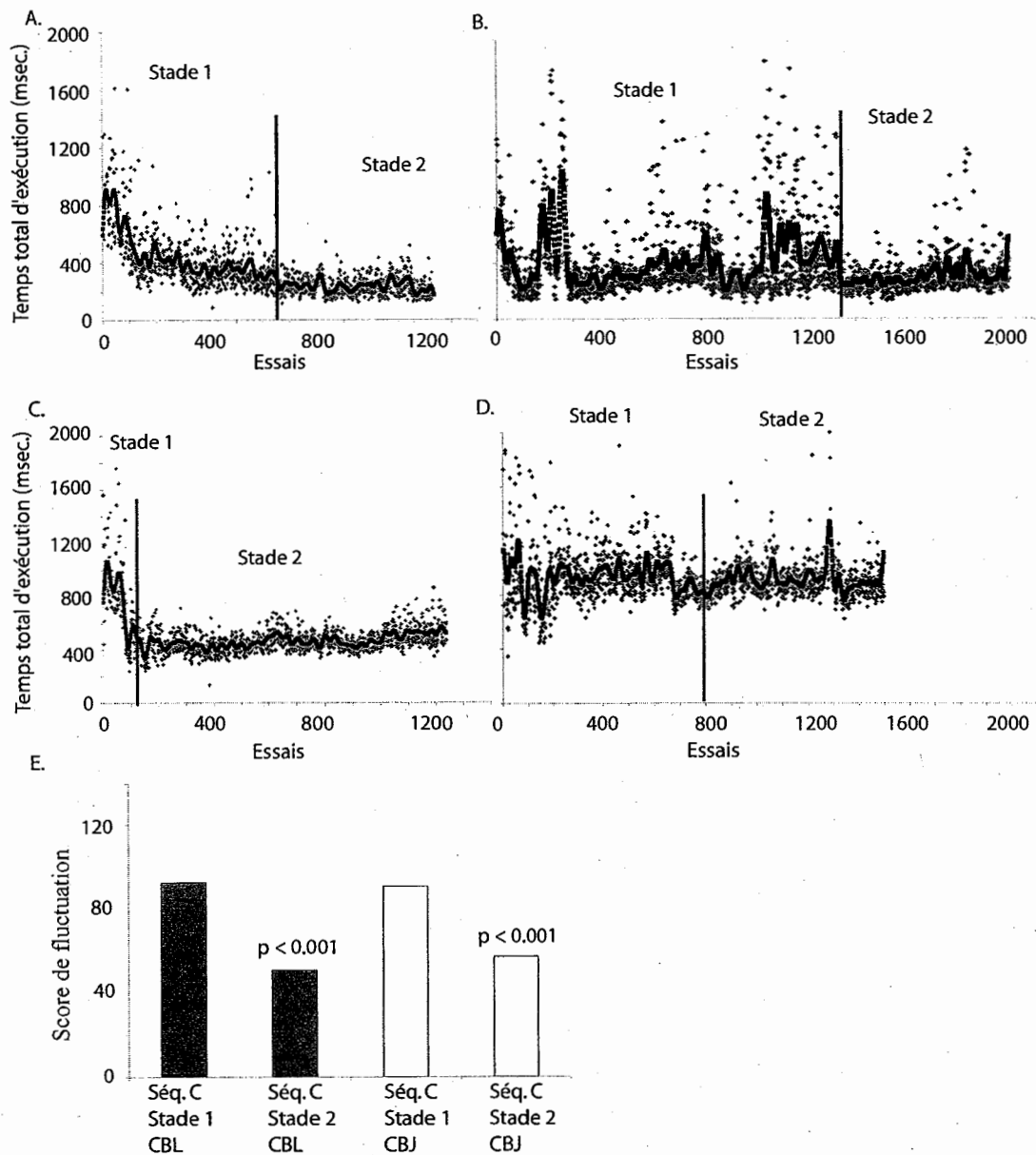
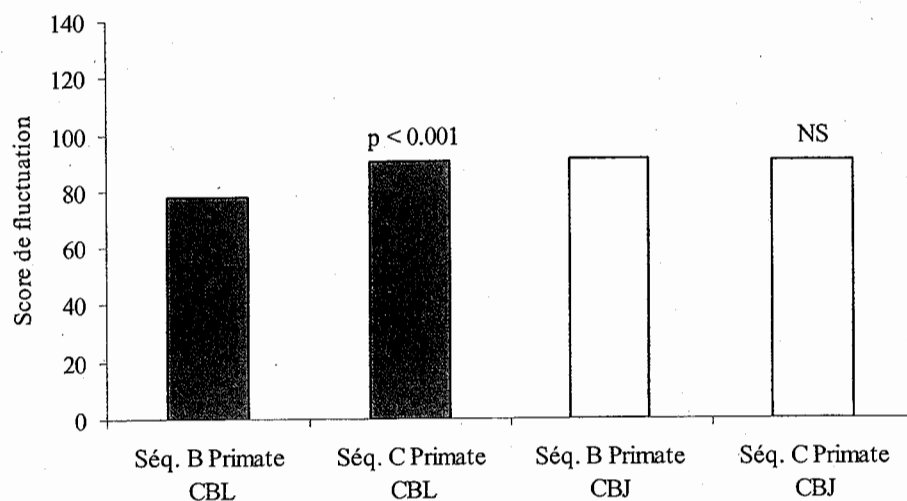


Figure 3.5. A. Temps d'exécution lors de l'apprentissage de la séquence B (réf. Fig 3.2A.) pour comparaison chez le primate CBL B. Apprentissage de la nouvelle séquence C sous raclopride pour le primate CBL. C. Temps d'exécution lors de l'apprentissage de la séquence B (réf. Fig 3.2B.) pour comparaison chez le primate CBJ. D. Apprentissage de la nouvelle séquence C sous raclopride pour le primate CBJ. E. Scores de fluctuation de la performance pour chacune des portions de la séquence C pour les deux primates. La réduction significative des fluctuations montre un effet d'apprentissage sous raclopride.

### 3.2.6. Comparaison des scores de fluctuation entre les stades d'apprentissage en fonction de la séquence apprise sans drogue (Séq. B) et sous raclopride (Séq. C)

En comparant les scores de fluctuation des temps totaux d'exécution entre les séquences B et C, nous observons des scores de fluctuation significativement plus élevés lors du second stade de la séquence C pour le primate CBL ( $p < 0.001$ ) et CBJ ( $p < 0.001$ ) (fig. 3.6.B.). Cependant, le primate CBL présente aussi des scores plus élevés pour le premier stade de la séquence C ( $p < 0.001$ ) (fig. 3.6.A.). Toutefois, des analyses subséquentes considérant la fragmentation du mouvement montreront une atteinte surtout lors du stade 2 de la nouvelle séquence (C) apprise sous raclopride.

A. Scores de fluctuation de la performance pour la séquence B et C lors du stade 1



B. Scores de fluctuation de la performance pour la séquence B et C lors du stade 2

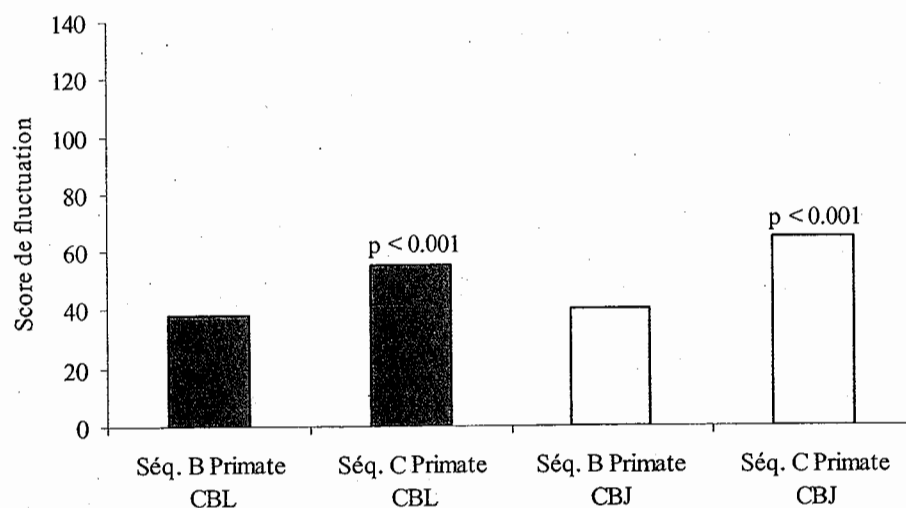


Fig. 3.6. A. Scores de fluctuation de la séquence B et C lors du stade 1. Les analyses effectuées sur les scores de fluctuations ne montrent pas de différence significative entre la séquence B et C, à l'exception du primate CBL. B. Scores de fluctuation de la séquence B et C lors du stade 2. On note des fluctuations significativement plus élevées chez les deux primates lors du stade 2 de la séquence C apprise sous raclopride.

3.2.7. Comparaison des scores de fluctuation de la fragmentation entre les stades d'apprentissage d'une nouvelle séquence sans drogue (Séq. B) et sous raclopride (Séq. C)

En comparant les scores de fluctuation de la fragmentation entre les stades d'une même séquence, nous notons que ce dernier tend à diminuer significativement pour la séquence B lors du second stade, pour le primate CBL ( $p < 0.001$ ) et CBJ ( $p < 0.001$ ) (fig. 3.7.A, C, 3.8.A.). Pour la séquence C apprise sous raclopride, nous observons également une réduction de ce score, et cette différence est significative pour le primate CBL ( $p < 0.001$ ) et CBJ ( $p < 0.001$ ) (fig. 3.7.B,D, 3.8.B.). Ainsi, même sous l'effet du raclopride, l'exécution de la séquence devient progressivement plus constante avec l'apprentissage, tout comme ce qui avait été observé lors de l'apprentissage de la séquence (B) sans drogue. Le raclopride ne semble donc pas affecter la capacité d'amélioration de la performance.



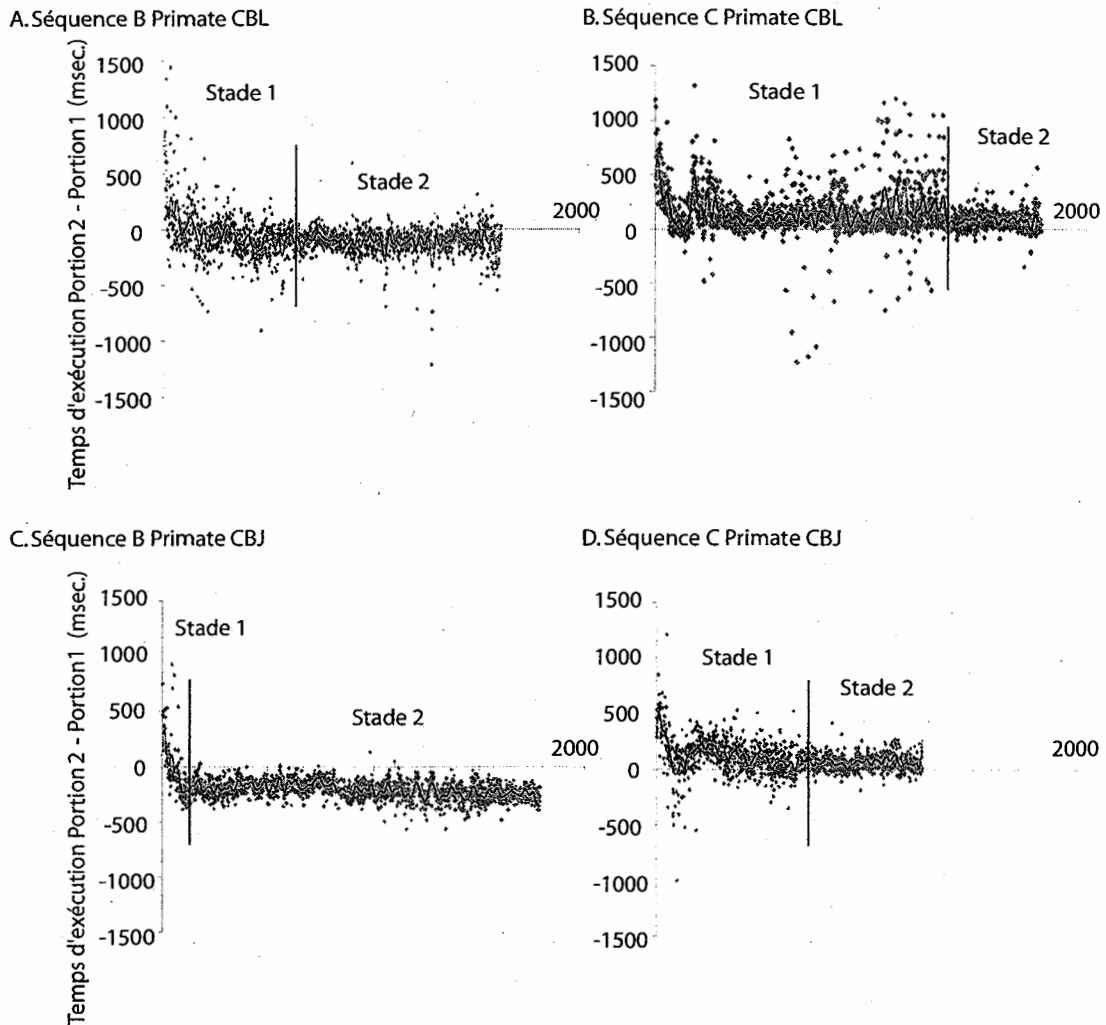
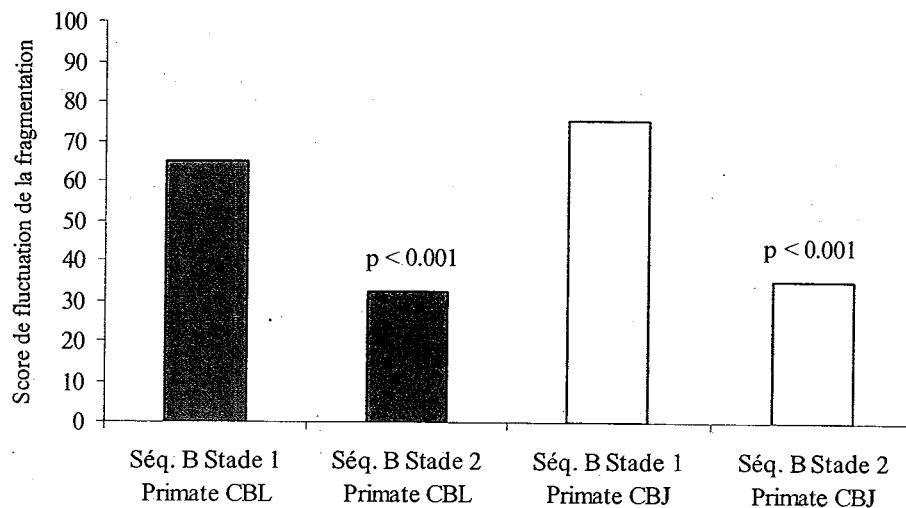


Fig. 3.7. **A.** Différence entre le temps d'exécution de la portion 2 et le temps d'exécution de la portion 1 lors de l'apprentissage de la séquence B pour le primate CBL. Les points représentent cette différence pour chacun des essais. La courbe en noire représente la courbe filtrée. Le score de fluctuation est encore calculé en soustrayant la courbe originale de la courbe filtrée. **B.** Différence entre le temps d'exécution de la portion 2 et le temps d'exécution de la portion 1 lors de l'apprentissage de la séquence C sous raclopride pour le primate CBL. **C.** Différence entre le temps d'exécution de la portion 2 et le temps d'exécution de la portion 1 lors de l'apprentissage de la séquence B pour le primate CBJ. **D.** Différence entre le temps d'exécution de la portion 2 et le temps d'exécution de la portion 1 lors de l'apprentissage de la séquence C sous raclopride pour le primate CBJ.

A. Scores de fluctuation de la fragmentation pour la séquence B



B. Scores de fluctuation de la fragmentation pour la séquence C

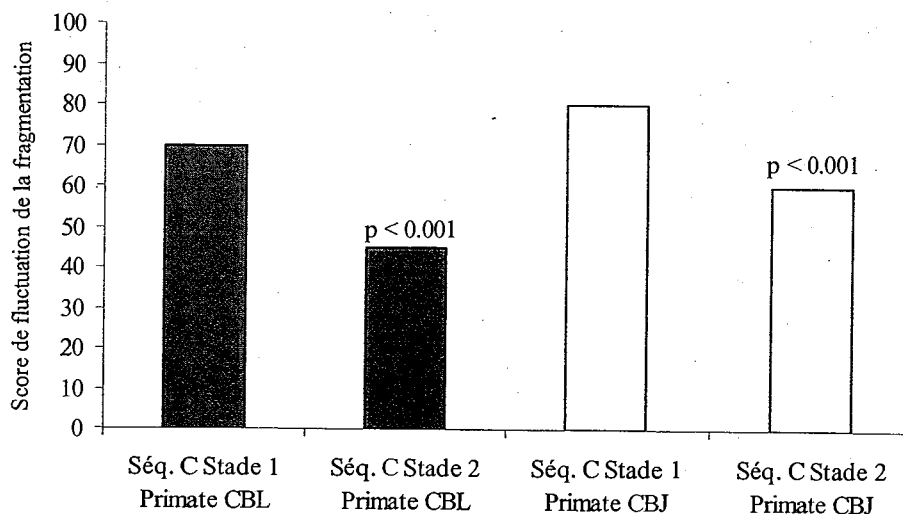
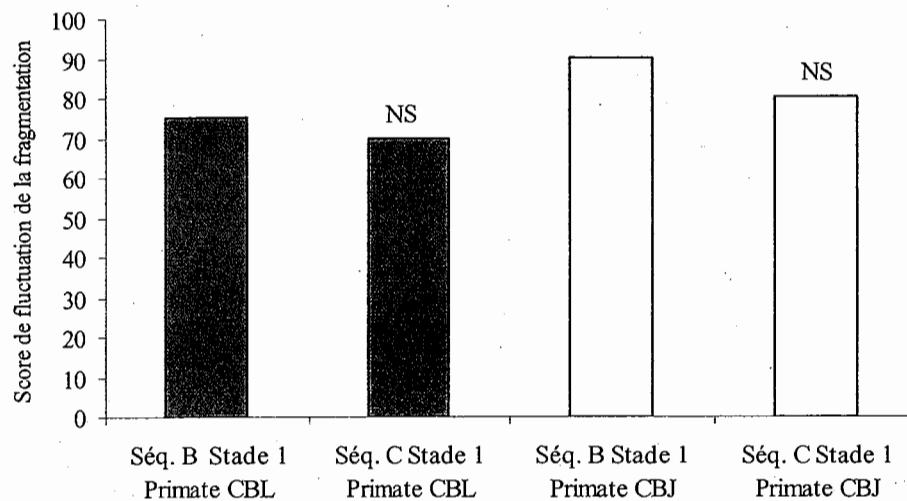


Figure 3.8. A. Scores de fluctuation de la fragmentation lors de la séquence B pour chacun des primates. Ces résultats indiquent une constance dans la réalisation de la séquence lors du second stade. B. Scores de fluctuation de la fragmentation de la séquence C pour chacun des primates. Les scores de fluctuation montrent encore un score plus faible et une meilleure constance d'exécution lors du second stade, ce qui indique une amélioration significative des performances, même sous raclopride.

### 3.2.8. Comparaison des scores de fluctuation de la fragmentation entre les stades d'apprentissage en fonction de la séquence apprise sans drogue (Séq. B) et sous raclopride (Séq. C)

En comparant les scores de fluctuation de la fragmentation entre les différents stades d'apprentissage de la séquence B et C, nous observons une différence significative seulement pour le second stade chez le primate CBL ( $p < 0.001$ ) et CBJ ( $p < 0.001$ ) (fig. 3.9.B.). Ces résultats montrent un score de fluctuation de la fragmentation plus élevé lors du deuxième stade de la séquence C apprise sous raclopride, comparativement à la séquence B apprise sans drogue. Autrement dit, à un stade où la performance devrait avoir atteint un niveau stable et que les différences entre la portion 2 et la portion 1 de la séquence devraient être constantes, elles sont toujours fluctuantes lors du second stade lorsque la séquence est apprise sous raclopride. Cette différence n'apparaît pas lorsque nous comparons ces scores pour le stade 1 chez le primate CBL ( $p = 1.000$ ) et CBJ ( $p = 0.233$ ) (fig. 3.9.A.).

A. Scores de fluctuation de la fragmentation pour le stade 1 des séquences B et C



B. Scores de fluctuation de la fragmentation pour le stade 2 des séquences B et C

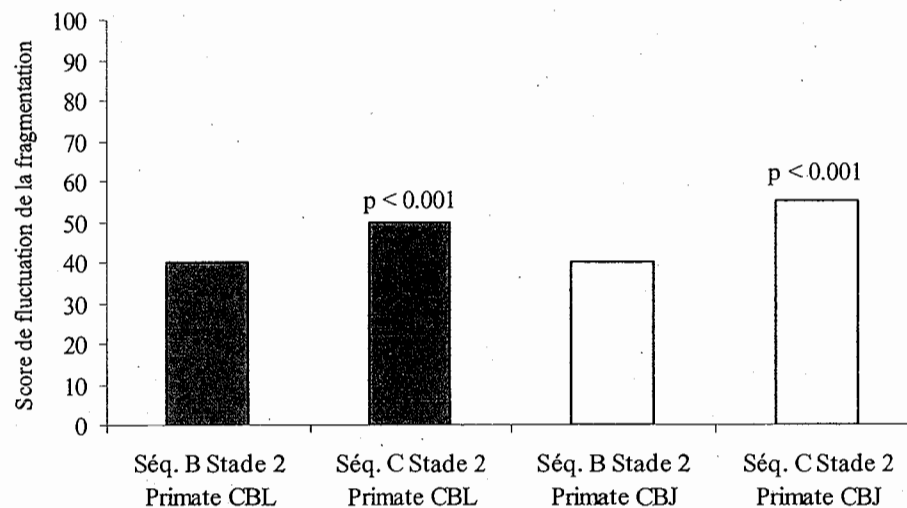


Figure 3.9. **A.** Scores de fluctuation de la fragmentation pour la séquence B et C lors du stade 1 pour chacun des primates. Les scores de fluctuation ne sont pas significativement différents d'une séquence apprise sans drogue (B) et sous raclopride (C). **B.** Scores de fluctuation de la fragmentation pour la séquence B et C lors du stade 2 pour chacun des primates. Les scores de fluctuation sont significativement plus élevés pour la séquence C apprise sous raclopride, ce qui indique une constance d'exécution plus faible.

Ces résultats montrent que les fluctuations de la performance lors de l'apprentissage d'une séquence motrice sont plus importantes sous l'effet du raclopride que lorsqu'une séquence est exécutée sous l'effet d'aucune drogue. Quoique le temps d'exécution pour la première et la seconde portion comporte d'importantes fluctuations, l'antagoniste  $D_2$  semble affecter plus fortement la seconde et nouvelle portion d'une séquence. Ces fluctuations apparaissent surtout lors du second stade, à une période où la performance devrait être stable et automatisée. Cette difficulté à atteindre un niveau de consolidation se reflète dans le calcul des différences entre le temps d'exécution de la portion 2 et la portion 1, qui représente une mesure évaluant la capacité à regrouper les différentes portions d'un mouvement en une seule séquence. Durant le premier stade d'une séquence apprise sans drogue ou sous raclopride, ce score est fluctuant, ce qui indique des vitesses d'exécution variables de la séquence à chacun des essais. Lors de l'atteinte du second stade d'apprentissage d'une séquence apprise sans drogue, cette différence se stabilise, indiquant une vitesse d'exécution stable pour la première et la seconde portion. Toutefois, lors de l'apprentissage d'une séquence sous raclopride, cette différence demeure variable tout au long du second stade, ce qui indique des degrés de similarité faibles entre la seconde et la première portion de la séquence, donc un faible degré de consolidation et de regroupement en séquence des différentes portions.

### 3.2.9. Effet du raclopride sur le second rappel d'une séquence automatisée (Séq. A) et effet d'une exposition prolongée au raclopride

Nous observons aucune différence entre les scores de fluctuation de la performance pour le second rappel de la séquence automatisée et le stade 2 de la séquence A (mesure de base) pour le primate CBL ( $p = 1.000$ ) et CBJ ( $p = 0.183$ ) (fig. 3.10.E). Ces résultats supportent donc l'hypothèse selon laquelle le raclopride n'affecte pas le rappel de séquences déjà apprises et automatisées.

De plus, la stabilité de la performance durant le second rappel de la séquence A sous raclopride montre que les fluctuations de la performance rencontrées lors du stade 2 de la séquence C ne sont pas causées par une accumulation de la dose ou un effet à long terme du raclopride. Si tel avait été le cas, nous aurions observé des fluctuations de la performance durant cette condition.

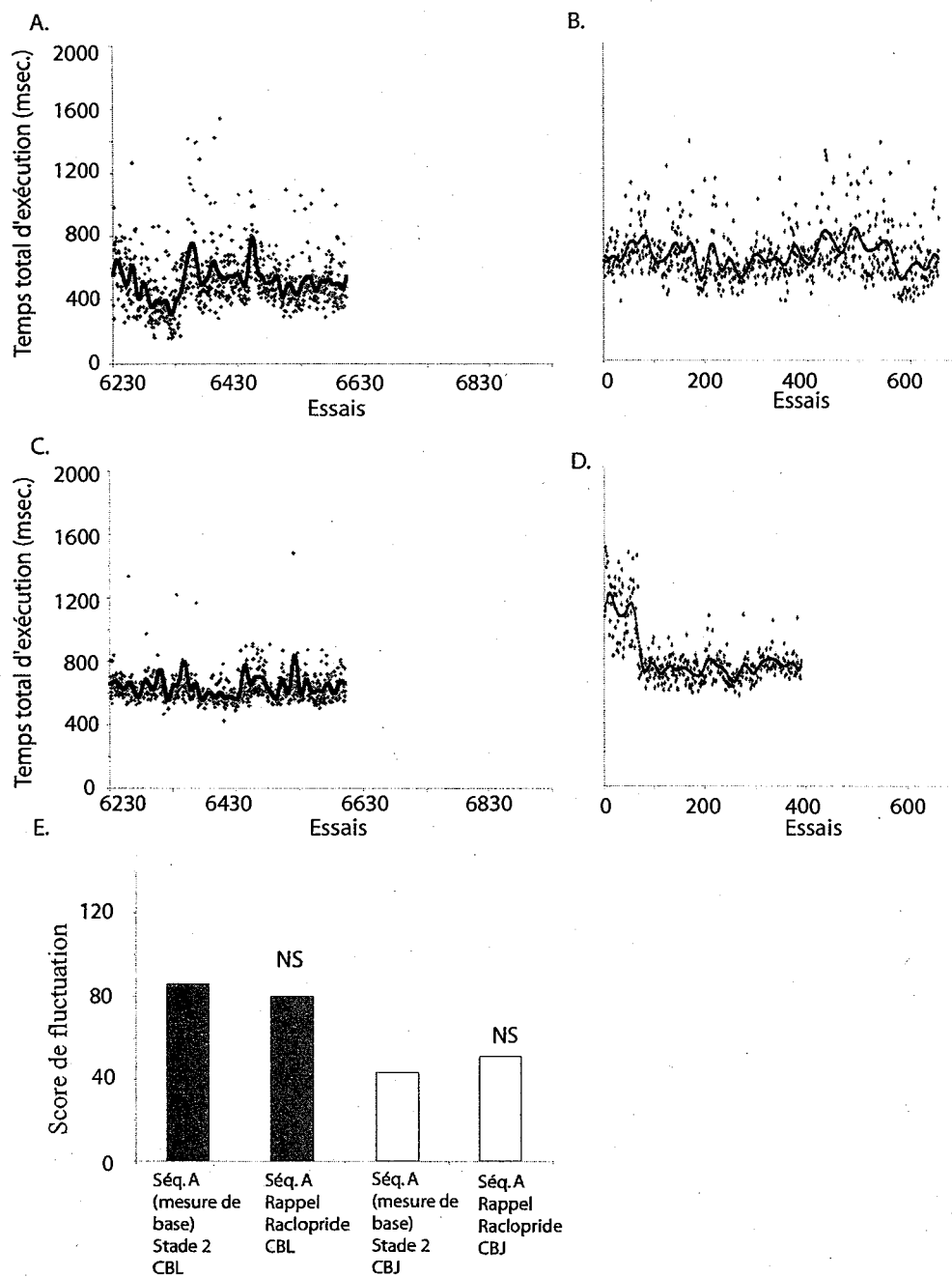


Fig.3.10. A. Temps d'exécution lors du second stade de la séquence A (réf. Fig 3.1A.) pour comparaison chez le primate CBL. B. Second rappel de la séquence A sous raclopride pour le primate CBL. C. Temps d'exécution lors du second stade de la séquence A (réf. Fig 3.1C.) pour comparaison chez le primate CBJ. D. Second rappel de la séquence A sous raclopride pour le primate CBJ. E. Scores de fluctuation pour les deux primates. Il n'existe aucune différence significative entre les fluctuations de la séquence A et le second rappel de cette même séquence sous raclopride.

### 3.3. Résultats des analyses cinématiques

#### 3.3.1. Déplacements de la main pour une nouvelle séquence apprise sans drogue (Séq. B) lors du stade 1

L'analyse des données cinématiques et des scores de dispersion des trajectoires révèle des déplacements peu dispersés dans l'espace pour la séquence B apprise sans drogue (fig. 3.11). Toutefois, en calculant les scores de dispersion des trajectoires de la première et de la seconde portion de la séquence, nous notons des dispersions de trajectoires plus importantes lors de la seconde et nouvelle portion de la séquence B (fig. 3.12.). Ces dispersions pour la seconde portion de la séquence sont plus élevées pour le primate CBJ sur l'axe des X (portion 1 vs portion 2 en X,  $p < 0.05$ ) et des Y (portion 1 vs portion 2 en Y,  $p < 0.001$ ) mais uniquement sur l'axe des X pour le primate CBL (portion 1 vs portion 2 en X,  $p < 0.05$ ). Ces écarts de trajectoires pour la seconde portion de la séquence pourraient refléter une adaptation et un ajustement des mouvements aux nouvelles exigences de la tâche, soit à la nouvelle localisation spatiale du troisième bouton. Les déplacements lors de l'exécution de la première portion de la séquence, qui avait déjà été apprise auparavant et dont l'exécution comporte des mouvements linéaires et bien consolidés, comporte en revanche peu de dispersions dans l'espace.

Les fortes dispersions de trajectoire observées sur l'axe des X pour la deuxième portion de la séquence B, chez les deux primates, pourraient être causées par la structure de la nouvelle séquence (B), qui diffère quant aux déplacements



requis sur l'axe des X. Par exemple, pour le primate CBL, la séquence A demande un déplacement de la gauche (bouton 1) vers la droite (bouton 2 et 3), tandis que la séquence B demande un déplacement de la gauche (bouton 1) vers la droite (bouton 2) et encore vers la gauche (bouton 3). La séquence A pourrait avoir causé un effet d'interférence durant les premiers essais et engendré des dispersions plus importantes des trajectoires sur cet axe. Quant aux déplacements sur l'axe des Y, la séquence B diffère aussi grandement de la séquence A. La séquence B demande un déplacement du haut (bouton 1) vers le bas (bouton 2 et 3), tandis que la séquence A demande un déplacement du haut (bouton 1) vers le bas (bouton 2) et encore vers le haut (bouton 3). Une différence entre la seconde et la deuxième portion de la séquence quant aux dispersions de trajectoire n'est toutefois apparue que chez le primate CBJ. Cette différence est probablement causée par quelques erreurs dans ses déplacements, qui étaient dirigés vers le troisième bouton préalablement associé à la séquence A (voir figure 3.11.D).

Ces données cinématiques seront ultérieurement comparées avec les données cinématiques de la séquence C apprise sous raclopride, afin de vérifier l'effet du raclopride sur les variables cinématiques lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence (section 3.3.7.).

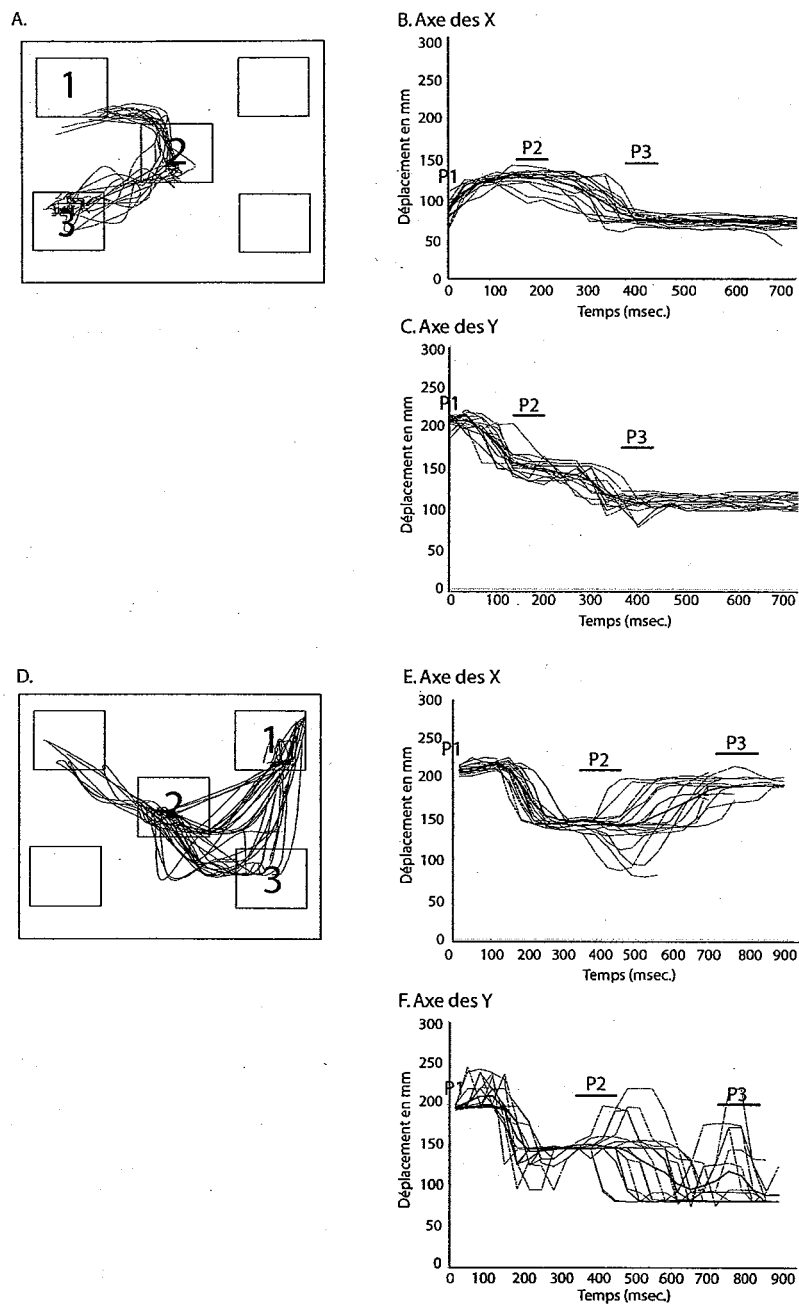
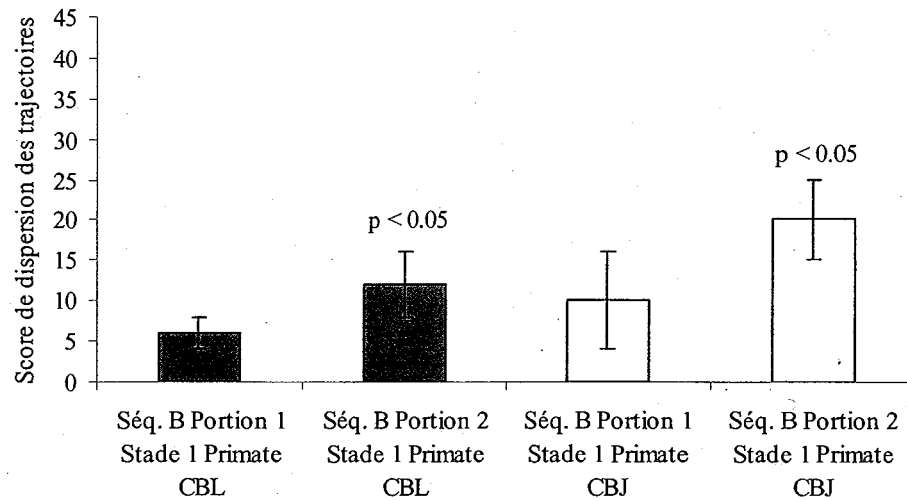


Fig.3.11. **A,D.** Représentation de la trajectoire de la main du primate CBL (A) et CBJ (D) pour la séquence B. **B,E.** Déplacement de la main sur l'axe des X (gauche-droite) pour le primate CBL (B) et CBJ (E). Les courbes sont alignées au temps 0, correspondant au premier bouton (P1). Les lignes horizontales sous P2 et P3 montrent l'étendue de l'écart-type du temps requis pour appuyer sur chacun de ces boutons, à partir du temps 0. La courbe en gras représente une trajectoire moyenne pour cette séquence. **C,F.** Déplacement de la main sur l'axe des Y (haut-bas) pour le primate CBL (C) et CBJ (F).

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

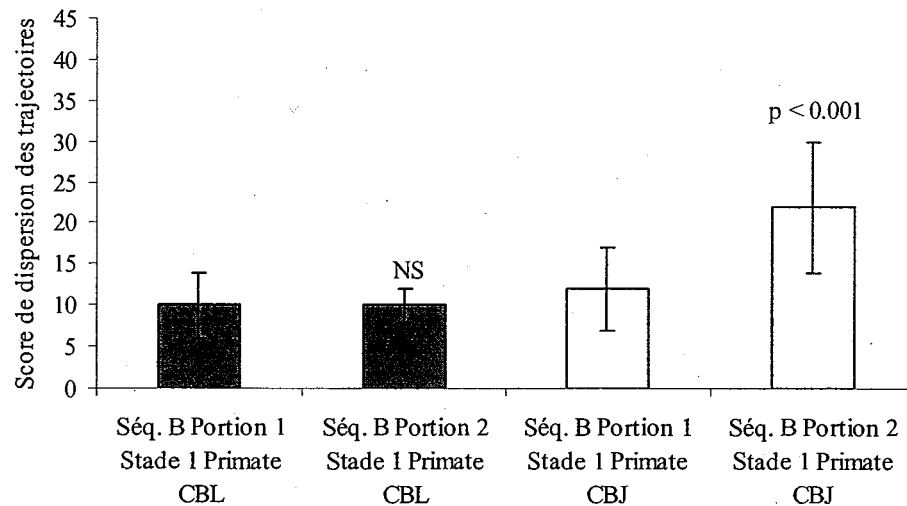


Fig.3.12. **A.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions de la séquence B lors du premier stade d'apprentissage sur l'axe des X. **B.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions de la séquence B lors du premier stade d'apprentissage sur l'axe des Y. Un score élevé révèle une forte dispersion des trajectoires des déplacements.

### 3.3.2. Déplacements de la main lors du rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A) sans drogue

L'analyse des scores de dispersion des trajectoires montre aucune différence significative entre la première et la deuxième portion de la séquence A rappelée sans drogue, sur l'axe des X et des Y, pour le primate CBL (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 0.944$ , portion 1 vs portion 2 en Y,  $p = 0.998$ ) et CBJ (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 0.898$ , portion 1 vs portion 2 en Y,  $p = 0.564$ ) (fig. 3.13, 3.14.). Ces résultats supportent les données comportementales et montrent une capacité à exécuter les deux portions de la séquence selon une trajectoire directe et linéaire. Elles indiquent également un important degré de consolidation et une capacité à rappeler efficacement un ancien programme moteur déjà automatisé, même après l'exposition à une nouvelle séquence. Ces données seront ultérieurement comparées avec les données cinématiques lors du rappel de la séquence A sous raclopride, afin d'évaluer l'effet du raclopride sur les variables cinématiques lors du rappel de séquences automatisées (section 3.3.8).

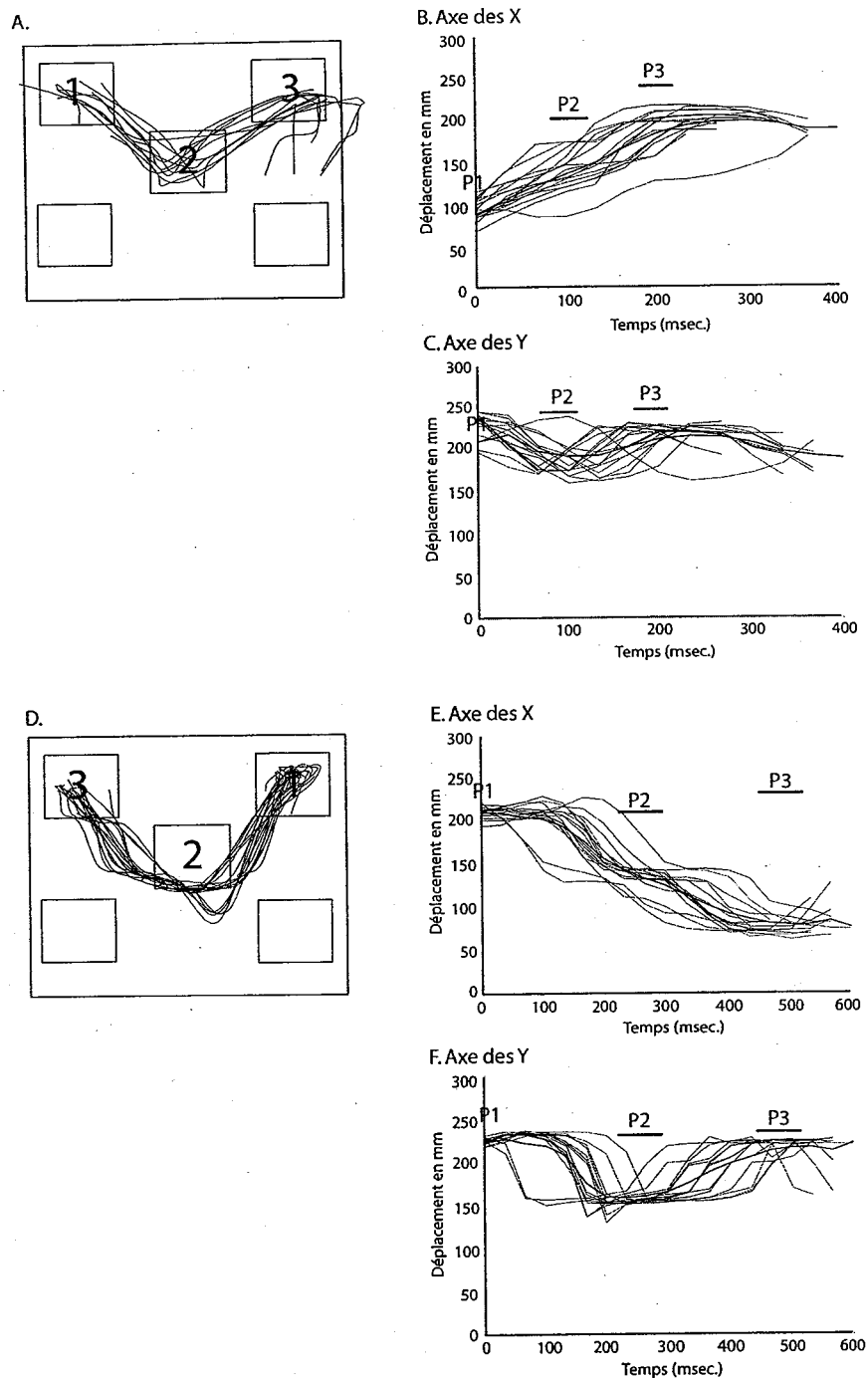
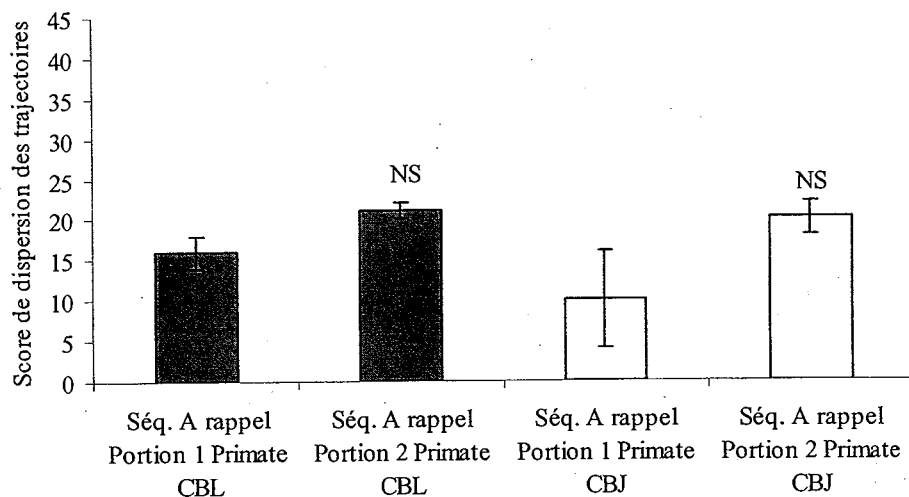


Fig.3.13. A,D. Représentation en 2D de la trajectoire de la main du primate CBL (A) et CBJ (D) lors du rappel de la séquence A sans drogue. B,E. Déplacement de la main sur l'axe des X (déplacement gauche-droite) pour le primate CBL (B) et CBJ (E) C,F. Déplacement de la main sur l'axe des Y (déplacement haut-bas) pour le primate CBL (C) et CBJ (F).

### A. Déplacement sur l'axe des X



### B. Déplacement sur l'axe des Y

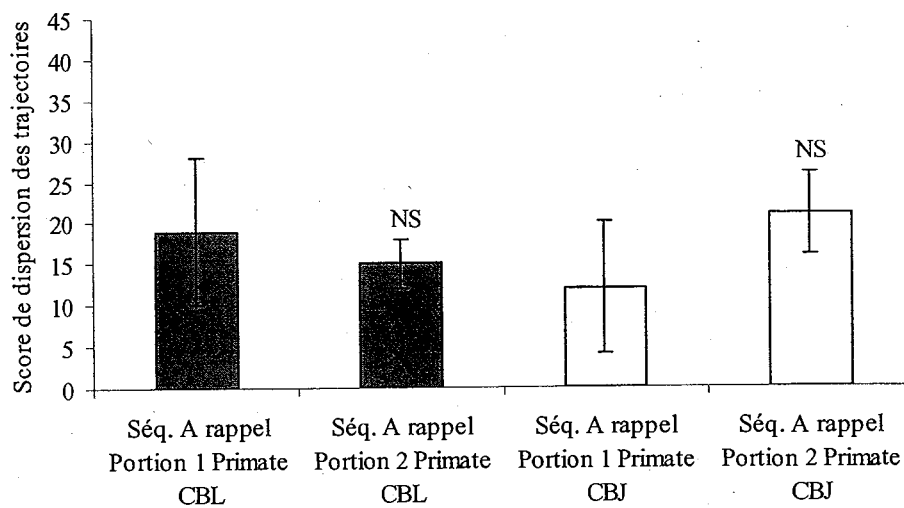


Fig. 3.14. **A.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions du rappel de la séquence A sans drogue sur l'axe des X. **B.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions du rappel de la séquence A sur l'axe des Y. Il n'existe aucune différence significative entre le temps d'exécution des deux portions lors du rappel de cette séquence.

### 3.3.3. Déplacements de la main lors du rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A) sous raclopride

Le rappel de la séquence A sous raclopride a pu être exécuté sans troubles moteurs susceptibles d'interférer avec l'exécution motrice de la séquence. Les analyses ne révèlent aucune différence significative entre les scores de dispersion des trajectoires pour la portion 1 et la portion 2 lors du rappel de la séquence A sous raclopride sur les deux axes pour le primate CBL (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 0.423$ , portion 1 vs portion 2 en Y,  $p = 1.000$ ) et le primate CBJ (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 0.945$ , portion 1 vs portion 2 en Y,  $p = 0.564$ ) (fig 3.15, 3.16.). Ces résultats indiquent que la séquence a déjà été bien apprise et automatisée et que le raclopride n'affecte pas l'exécution de la séquence consolidée (A) lors de son rappel. Ces données supportent encore une fois les données comportementales et montrent que les mouvements associés à l'exécution des deux portions (1 et 2) de la séquence sont exécutés selon une trajectoire directe et avec peu de dispersions des mouvements dans l'espace, même sous l'effet du raclopride.

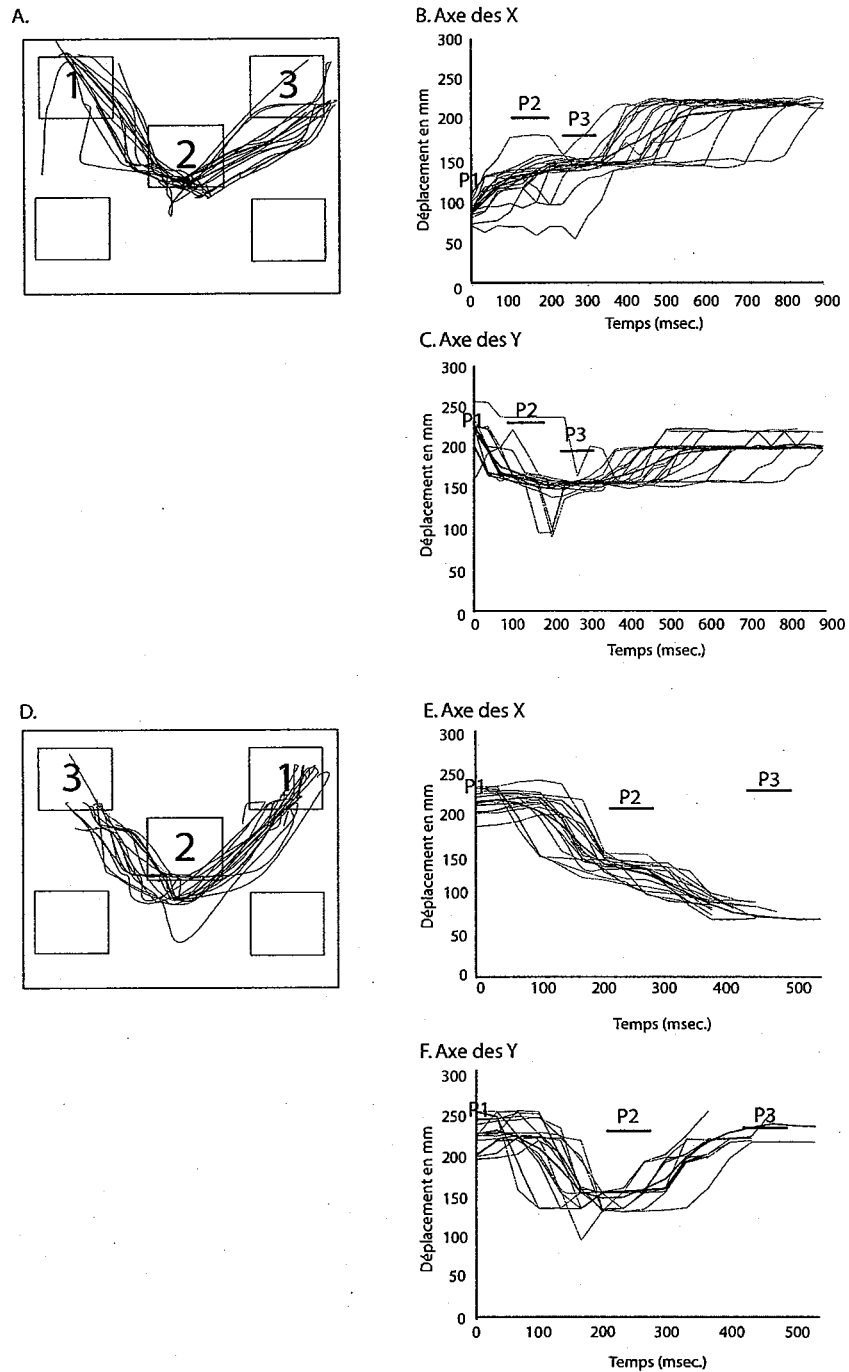
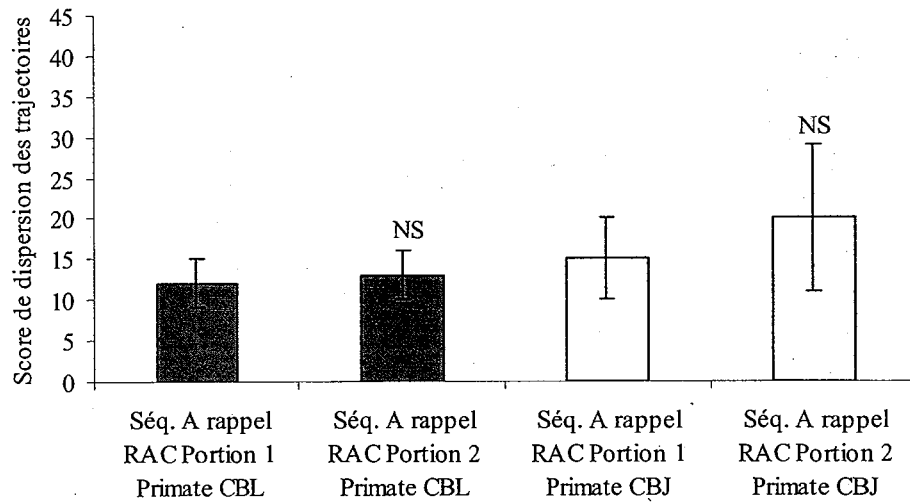


Fig.3.15. A,D. Représentation en 2D de la trajectoire de la main du primate CBL (A) et CBJ (D) lors du rappel de la séquence A sous raclopride. B,E. Déplacement de la main sur l'axe des X (déplacement gauche-droite) pour le primate CBL (B) et CBJ (E) C,F. Déplacement de la main sur l'axe des Y (déplacement haut-bas) pour le primate CBL (C) et CBJ (F).



### A. Déplacement sur l'axe des X



### B. Déplacement sur l'axe des Y

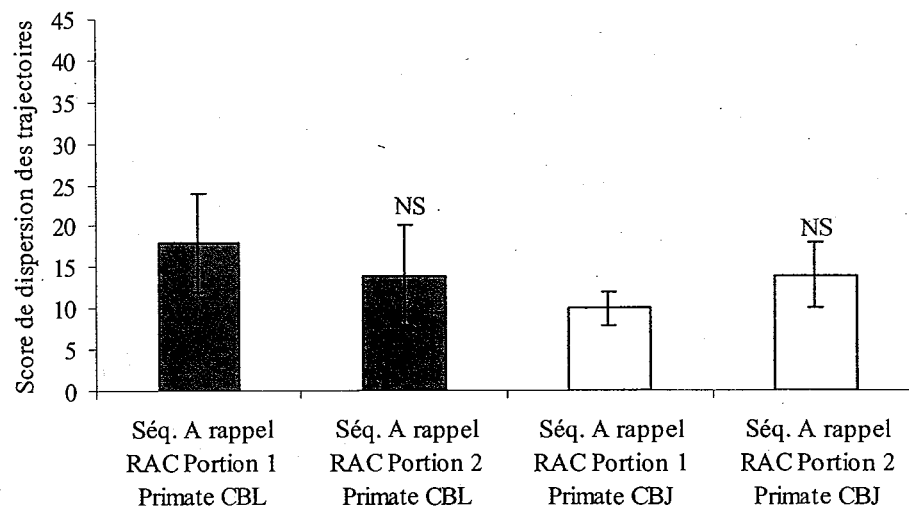


Fig.3.16. **A.** Scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions lors du rappel de la séquence A sous raclopride sur l'axe des X. **B.** Scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions lors du rappel de la séquence A sous raclopride sur l'axe des Y. Il n'existe aucune différence significative entre le temps d'exécution des deux portions lors du rappel de cette séquence.

### 3.3.4. Déplacements de la main lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence sous raclopride (Séq. C) lors du stade 1

Tel qu'il a été montré pour la séquence B apprise sans drogue (section 3.3.1.) les trajectoires pour la seconde et nouvelle portion de la séquence C apprise sous raclopride sont plus dispersées dans l'espace que celles de la portion 1, déjà bien apprise et consolidée. Ces dispersions de trajectoire pourraient refléter encore une fois l'adaptation à la nouvelle localisation spatiale du troisième bouton. Cette différence apparaît toutefois uniquement sur l'axe des Y pour le primate CBL (portion 1 vs portion 2 en Y,  $p < 0.001$ ) et CBJ (portion 1 vs portion 2 en Y,  $p < 0.05$ ) (fig.3.17, 3.18). Il n'existe pas de différence significative entre les scores de dispersion de la première et de la seconde portion de la séquence lorsqu'ils sont comparés sur l'axe des X pour le primate CBL (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 0.993$ ) et CBJ (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 1.000$ ) (fig. 3.17, 3.18.). Ces données montrent que les primates s'adaptent à la nouvelle localisation du troisième bouton, même sous raclopride, mais que l'effet est plus important pour les déplacements effectués du haut vers le bas (axe des Y).

Cette différence pourrait être causée par un effet d'interférence de la séquence A, qui a précédé immédiatement la séquence C. Par exemple, pour le primate CBL, la séquence A requiert un déplacement de la gauche (bouton 1) vers la droite (bouton 2 et 3) sur l'axe des X et un déplacement du haut (bouton 1) vers le bas (bouton 2) et encore vers le haut (bouton 3) sur l'axe des Y. La séquence C comporte un

déplacement similaire sur l'axe des X mais non sur l'axe des Y. Elle demande un déplacement du haut (bouton 1) vers le bas (boutons 2 et 3) uniquement. Cette différence quant à la structure de la séquence sur l'axe des Y pourrait expliquer les différences quant aux dispersions de trajectoires entre la première et la seconde portion de la séquence. Le raclopride pourrait aussi avoir exacerbé ces effets, puisqu'ils n'étaient pas aussi importants lors de la nouvelle séquence B apprise sans drogue (voir section 3.3.7).

Les données cinématiques de la séquence B et de la séquence C seront comparées ultérieurement afin de vérifier si les dispersions importantes de trajectoires observées pour la seconde et nouvelle portion de la séquence sont plus importantes pour une séquence apprise sous raclopride (C), comparativement à une séquence apprise sans drogue (B) lors du premier stade d'apprentissage (section 3.3.7).

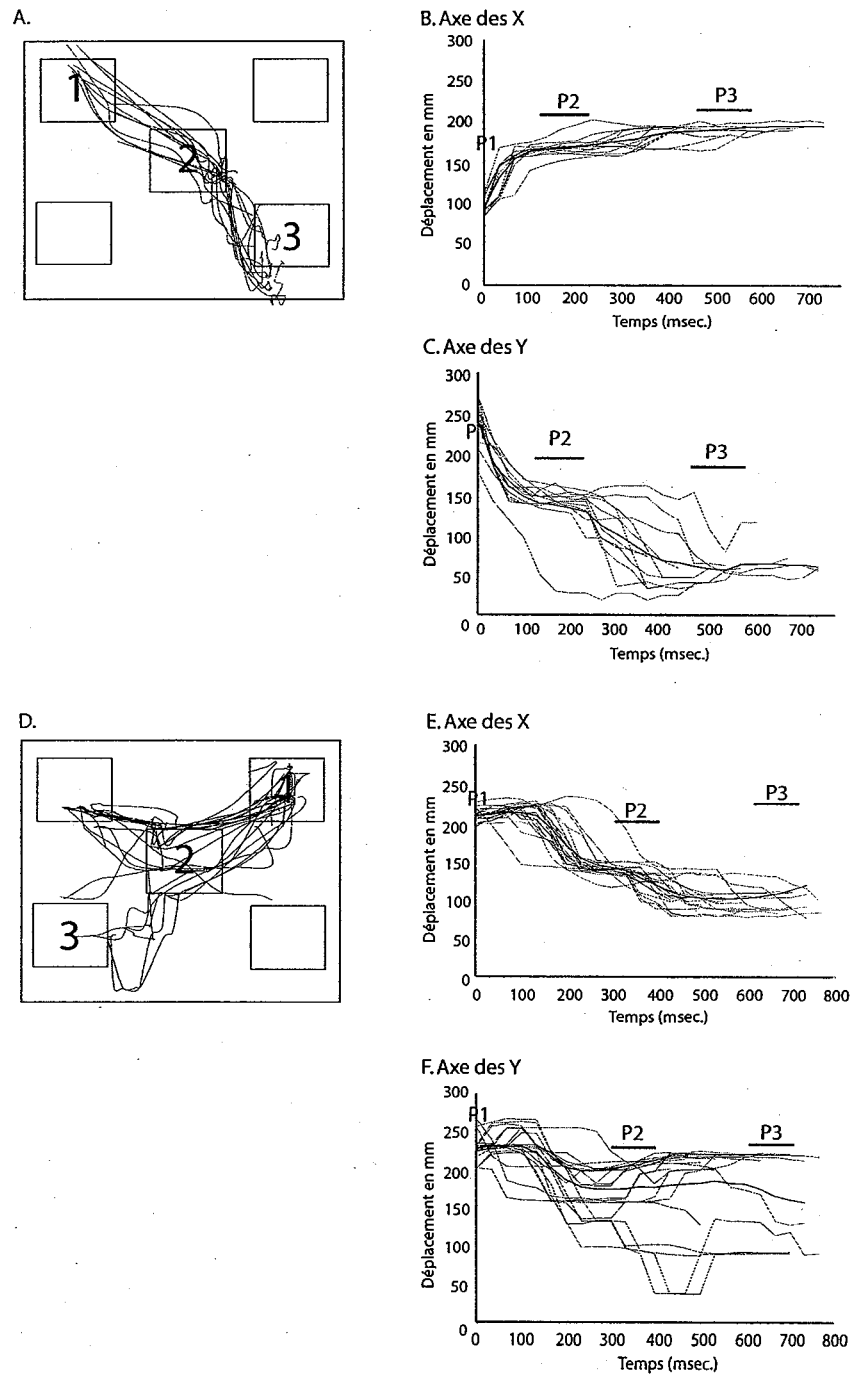
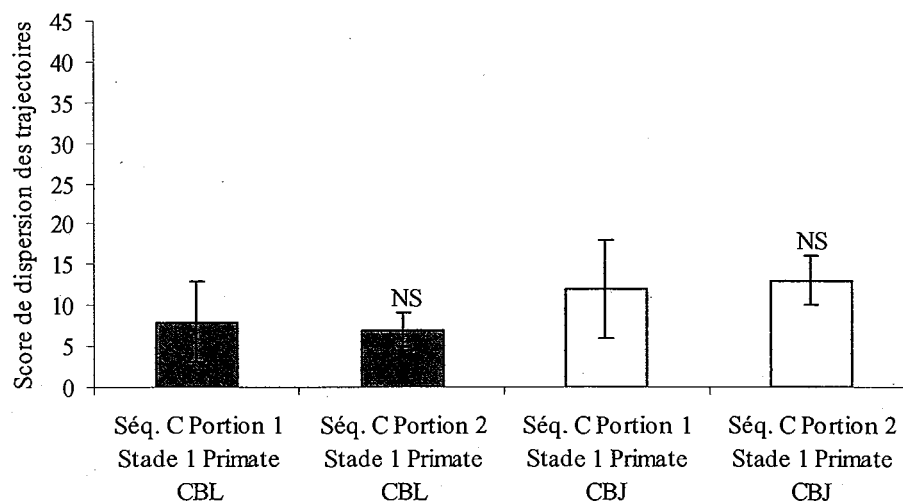


Fig.3.17. **A,D.** Représentation en 2D de la trajectoire de la main du primate CBL (A) et CBJ (D) lors du premier stade d'apprentissage de la séquence C sous raclopride. **B,E.** Déplacements de la main sur l'axe des X (gauche-droite) pour le primate CBL (B) et CBJ (E) **C,F.** Déplacements de la main sur l'axe des Y (haut-bas) pour le primate CBL (C) et CBJ (F). Nous notons une importante dispersion des trajectoires sur l'axe des Y, entre les boutons 2 (P2) et 3 (P3) chez les deux primates.

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

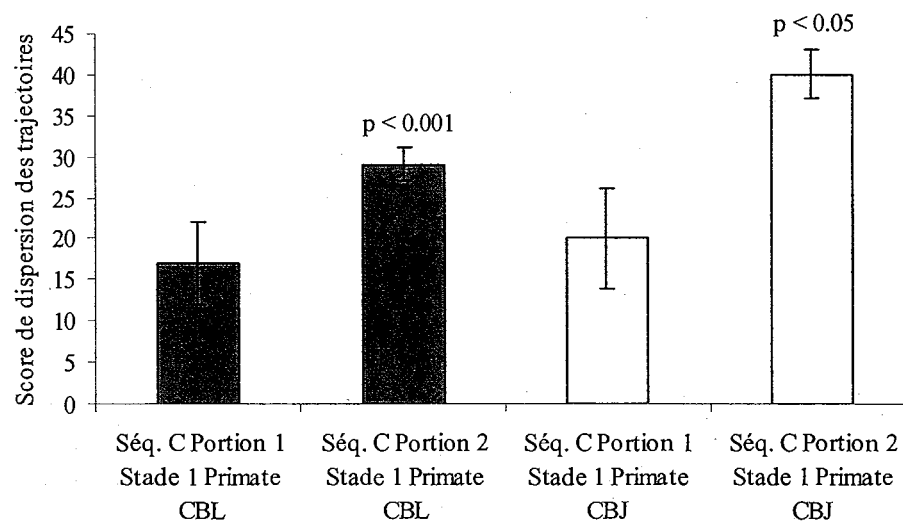


Fig.3.18. **A.** Comparaison des scores de dispersion pour la portion 1 et 2 de la séquence C apprise sous raclopride sur l'axe des X lors du premier stade d'apprentissage. **B.** Comparaison des scores de dispersion pour la portion 1 et 2 de la séquence C apprise sous raclopride sur l'axe des Y. Seuls les scores de dispersion pour la portion 2 sur l'axe des Y sont significativement plus élevés.

### 3.3.5. Déplacements de la main lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence sous raclopride (Séq. C) lors du stade 2

Tel qu'effectué pour le premier stade d'apprentissage de la nouvelle séquence C apprise sous raclopride (section 3.3.5), nous avons comparé les scores de dispersion des trajectoires entre la première et la seconde portion de la séquence, lors du second stade d'apprentissage. Lors de ce dernier, nous n'observons plus de différence significative entre les scores de dispersion de la première et de la deuxième portion de la séquence, sur les deux axes, et ceci pour le primate CBL (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 1.000$ , portion 1 vs portion 2 en Y,  $p = 1.000$ ) et CBJ (portion 1 vs portion 2 en X,  $p = 1.000$ , portion 1 vs portion 2 en Y,  $p = 1.000$ ) (fig. 3.19, 3.20.). Ces résultats indiquent qu'il n'existe plus de différence significative entre la première et la seconde portion de la séquence quant aux dispersions des trajectoires, comparativement au premier stade de la séquence C. Les déplacements de la main deviennent donc comparables à celles d'une séquence motrice bien apprise et automatisée, même sous l'effet du raclopride. En d'autres mots, les mouvements composant la séquence sont à ce moment linéaires et dirigés vers la cible appropriée. L'administration de raclopride ne semble donc pas empêcher l'apprentissage de nouveaux mouvements, puisque la seconde portion de la séquence est maintenant exécutée selon une trajectoire directe, vers la cible appropriée, soit le troisième bouton de la séquence.

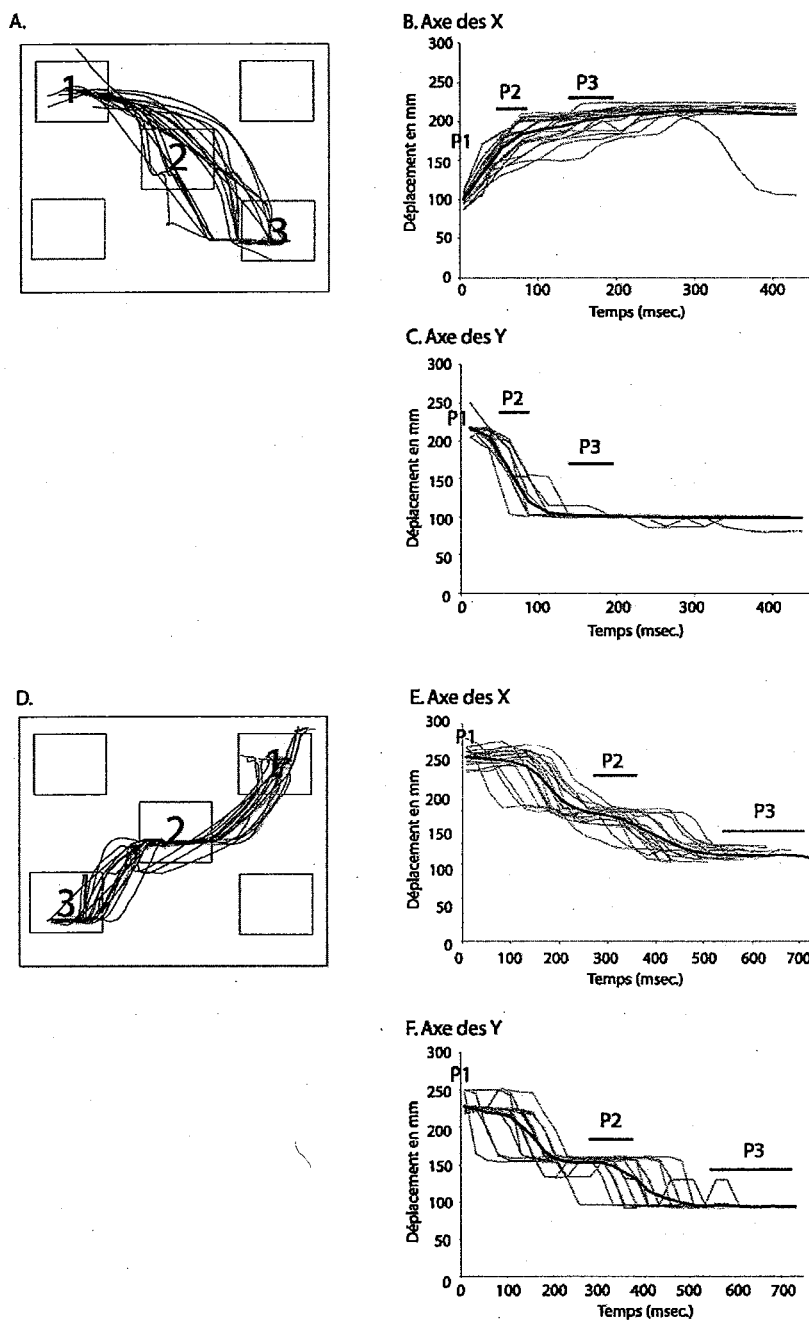
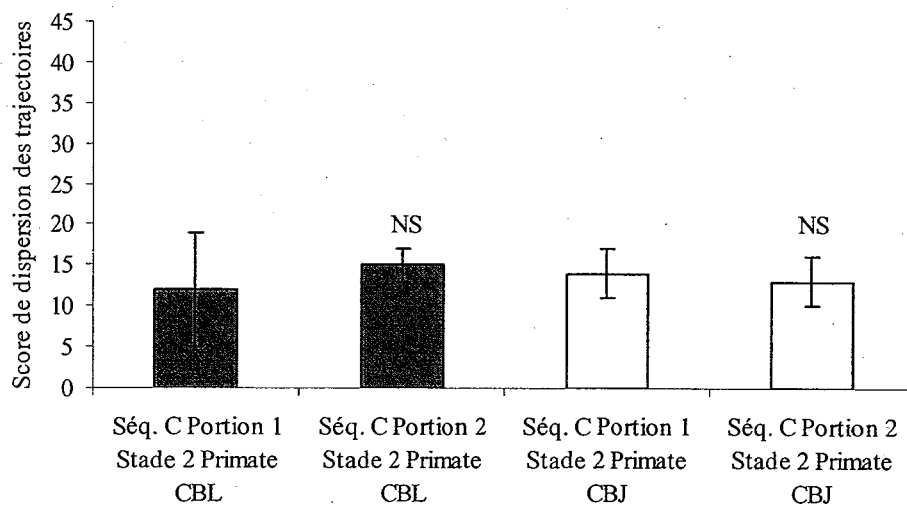


Fig.3.19. **A,D.** Représentation en 2D de la trajectoire de la main du primate CBL (A) et CBJ (D) lors du second stade d'apprentissage de la séquence C sous raclopride. **B,E.** Déplacements de la main sur l'axe des X (gauche-droite) pour le primate CBL (B) et CBJ (E) **C,F.** Déplacements de la main sur l'axe des Y (haut-bas) pour le primate CBL (C) et CBJ (F).

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

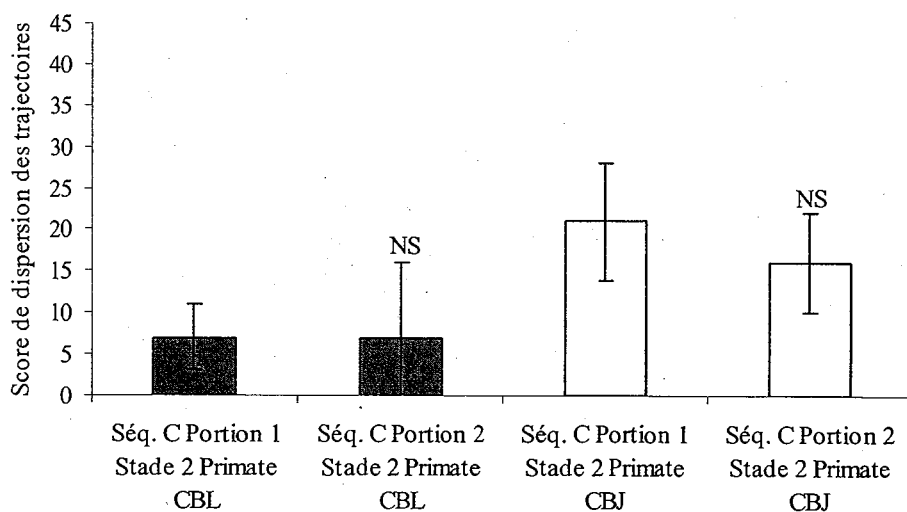


Fig.3.20. **A.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 1 et 2 de la séquence C lors du second stade d'apprentissage sur l'axe des X. **B.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 1 et 2 de la séquence C lors du second stade d'apprentissage sur l'axe des Y. Aucune différence significative n'est observable, ce qui indique que les déplacements exécutés comportent peu de dispersions sur ces axes.



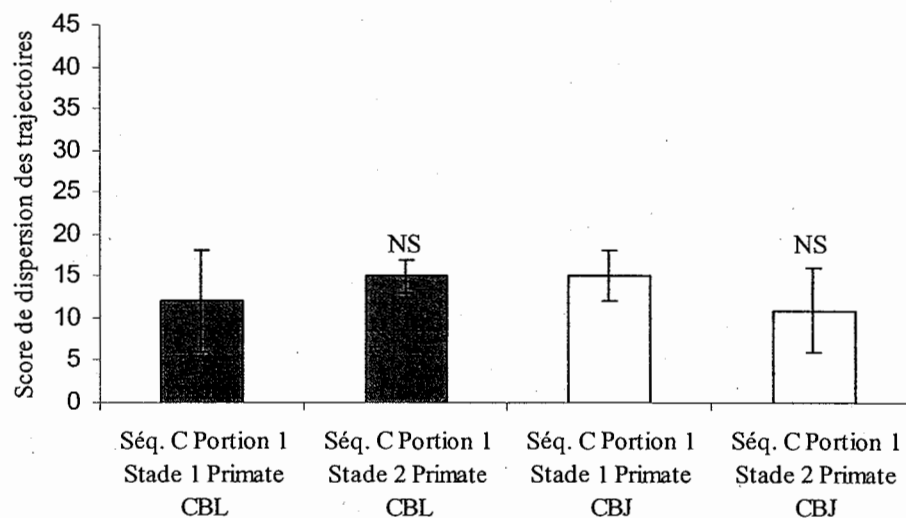
3.3.6. Comparaison des scores de dispersion pour chacune des portions d'une nouvelle séquence apprise sous raclopride (C), en fonction du stade d'apprentissage (1 et 2).

Le but de cette analyse est de comparer les scores de dispersion des trajectoires pour les deux portions de la séquence C apprise sous raclopride, en fonction du stade 1 et 2. Les résultats permettront de vérifier si le raclopride empêche la diminution significative des scores de dispersion des trajectoires pour la seconde et nouvelle portion de la séquence, entre le stade 1 et 2. Ils permettront également de confirmer davantage l'hypothèse selon laquelle les fluctuations importantes du temps total d'exécution observées lors de ce stade ne sont pas causées par des dispersions de trajectoires et une incapacité à exécuter un mouvement linéaire vers la troisième cible.

La comparaison des ces scores pour la première portion de la séquence ne montre aucune différence significative entre les stades d'apprentissage. Autrement dit, les mouvements de la première portion sont toujours réalisés avec peu de dispersions dans l'espace, sur les deux axes (X et Y), peu importe le stade d'apprentissage, chez le primate CBL (portion 1 stade 1 vs portion 1 stade 2, en X,  $p = 1.000$ ; portion 1 stade 1 vs portion 1 stade 2, axe Y,  $p = 0.846$ ) et CBJ (portion 1 stade 1 vs portion 1 stade 2 en X,  $p = 1.000$ ; portion 1 stade 1 vs portion 1 stade 2, en Y:  $p = 1.000$ ) (fig. 3.21.). Ces résultats montrent que la première portion, bien apprise et consolidée, est toujours réalisée selon une trajectoire linéaire et directe, peu

importe le stade d'apprentissage. Le raclopride n'affecte donc pas l'exécution de portions de séquences qui ont déjà été apprises et consolidées auparavant, peu importe le stade d'apprentissage (1 ou 2).

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

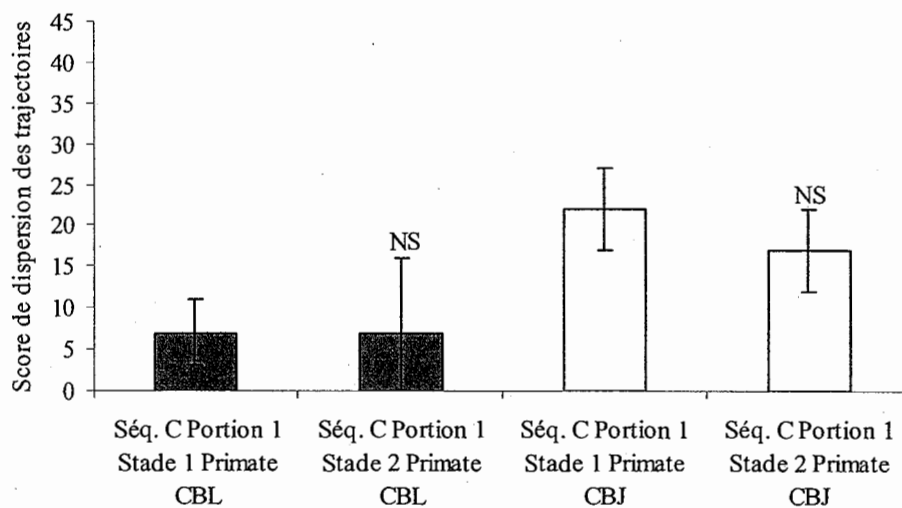
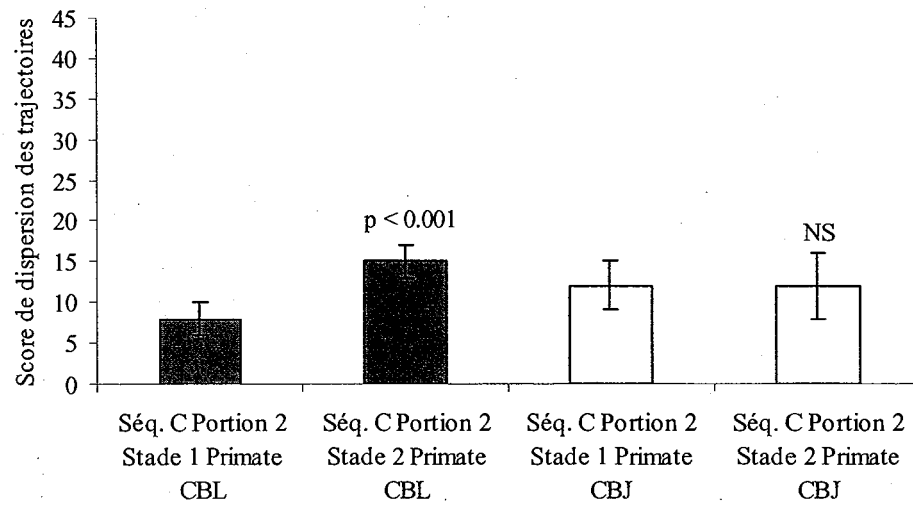


Fig.3.21. A. Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 1 de la séquence C lors du premier et du second stade d'apprentissage sur l'axe des X. B. Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 1 de la séquence C lors du premier et du second stade d'apprentissage sur l'axe des Y. Il n'existe aucune différence quant aux scores de dispersions de cette portion de la séquence. Ce qui indique qu'elle était déjà bien automatisée, lors du premier et du second stade.

En ce qui a trait à la comparaison des scores de dispersion pour la seconde portion de la séquence, ils tendent à diminuer significativement lors du second stade d'apprentissage. Cette différence est uniquement observable sur l'axe des Y chez le primate CBL (portion 2 stade 1 vs portion 2 stade 2 en Y,  $p < 0.001$ ) et CBJ (portion 2 stade 1 vs portion 2 stade 2 en Y,  $p < 0.001$ ) (fig. 3.22.B). Sur l'axe des X, aucune différence n'est observée chez le primate CBJ (portion 2 stade 1 vs portion 2 stade 2,  $p = 1.000$ ), sauf une légère augmentation de ce score pour le primate CBL (portion 2 stade 1 vs portion 2 stade 2,  $p < 0.001$ ) (fig. 3.22.A), qui est probablement causée par le très faible score obtenu lors du premier stade d'apprentissage de cette séquence. Ces résultats indiquent que les déplacements lors de la seconde portion de la séquence, qui étaient associés à des scores élevés de dispersion sur cet axe lors du premier stade d'apprentissage de la séquence C, sont maintenant exécutés, lors du second stade, avec peu de dispersions des trajectoires, même sous l'effet du raclopride (fig 3.22.). Encore une fois, tel que montré par les données comportementales, ces résultats indiquent que le raclopride n'empêche pas l'amélioration de la performance, puisque les dispersions de trajectoires de la seconde portion de la séquence, surtout sur l'axe des Y, tendent à diminuer significativement lors du second stade d'apprentissage. Les fluctuations du temps total d'exécution observées lors de ce stade ne peuvent donc être expliquées par des dispersions de la trajectoire des mouvements.

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

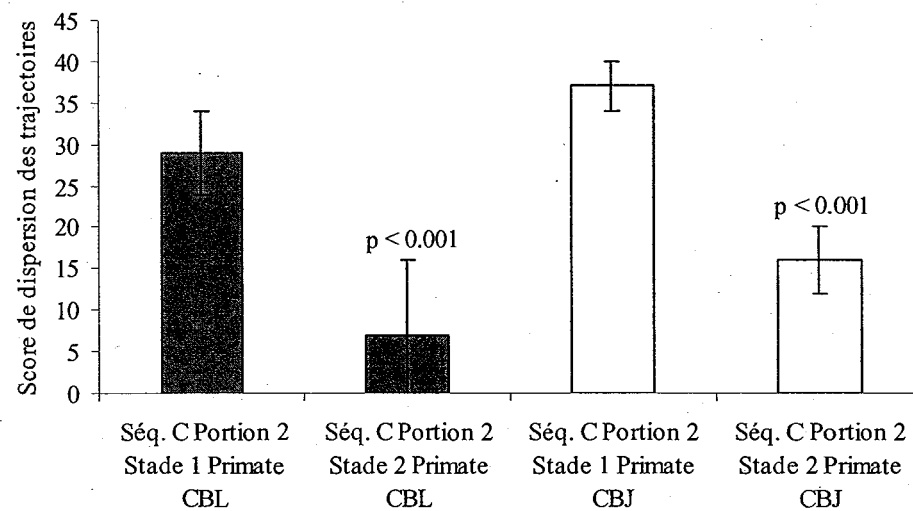


Fig.3.22. **A.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 2 de la séquence C lors du premier et du second stade d'apprentissage sur l'axe des X. **B.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 2 de la séquence C lors du premier et du second stade d'apprentissage sur l'axe des Y. Seules les dispersions de trajectoires associées aux déplacements en Y sont significativement réduites lors du second stade, ce qui indique que les déplacements suivent une trajectoire linéaire, dirigée vers la troisième cible, avec de peu de dispersion dans l'espace.

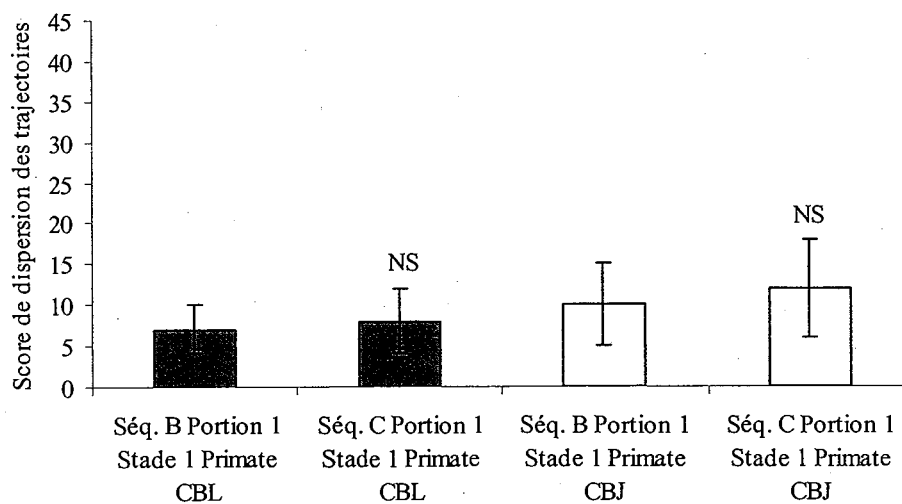
3.3.7. Comparaison des scores de dispersion pour chacune des portions d'une nouvelle séquence apprise sans drogue (Séq.B) et sous raclopride (Séq. C) lors du stade 1

Le but de cette analyse est de comparer les scores de dispersion des trajectoires pour chacune des portions de la séquence (1 et 2), en fonction de la condition (séquence B apprise sans drogue et séquence C apprise sous raclopride), lors du premier stade d'apprentissage. Les résultats permettront de vérifier si les dispersions de trajectoires sont plus importantes pour la séquence C apprise sous raclopride, lors du premier stade d'apprentissage. Enfin, ils permettront de vérifier si le raclopride affecte au départ l'exécution de la première portion de la séquence, qui avait déjà été bien apprise.

Les analyses révèlent pour le primate CBL que les scores de dispersion des trajectoires pour la première portion de la séquence ne diffèrent pas entre les séquences B et C sur l'axe des X (portion 1 séquence B vs portion 1 séquence C en X,  $p = 0.993$ ) et des Y (portion 1 séquence B vs portion 1 séquence C en Y,  $p = 0.364$ ) (fig. 3.23). Nous observons le même patron de résultats pour le primate CBJ. Les scores de dispersion sont similaires pour la première portion sur l'axe des X (portion 1 séquence B vs portion 1 séquence C en X,  $p = 0.969$ ) et des Y (portion 1 séquence B vs portion 1 séquence C en Y,  $p = 0.632$ ) (fig. 3.23). Ces résultats montrent que les dispersions de trajectoires ne diffèrent pas entre la première portion de la séquence B et de la séquence C, lors du premier stade d'apprentissage. La

première portion de la séquence, qui avait déjà été apprise et consolidée, n'est pas affectée par l'administration de raclopride lors du premier stade.

### A. Déplacement sur l'axe des X



### B. Déplacement sur l'axe des Y

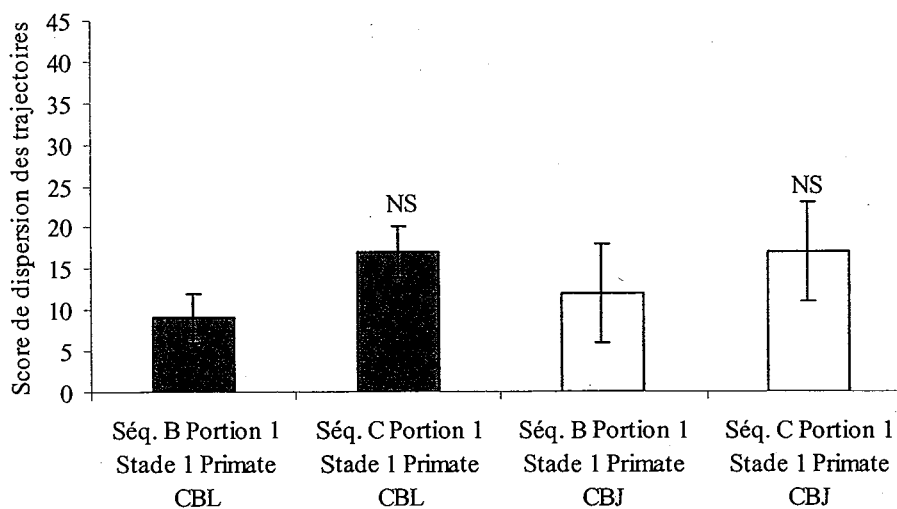
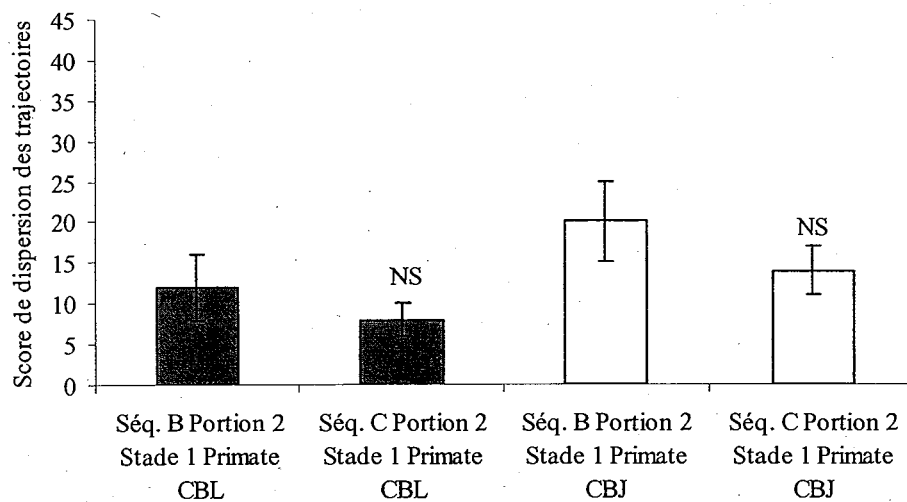


Fig.3.23. **A.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 1 des séquences B et C sur l'axe des X lors du premier stade d'apprentissage. **B.** Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 1 des séquences B et C sur l'axe des Y. Les scores de dispersion sont similaires pour la première portion, sur les deux axes, pour les deux primates.



Cependant, en comparant les scores de dispersion pour la seconde portion de la séquence B et C, nous observons des scores significativement plus élevés pour la séquence C lors du premier stade, mais uniquement sur l'axe des Y pour le primate CBL (portion 2 séquence B vs portion 2 séquence C en Y,  $p < 0.001$ ) et le primate CBJ (portion 2 séquence B vs portion 2 séquence C en Y,  $p < 0.001$ ) (fig. 3.24). Ces résultats montrent que les dispersions de trajectoires sont significativement plus élevées pour la seconde portion de la séquence C apprise sous raclopride, sur l'axe des Y. Toutefois, tel que montré auparavant (section 3.3.7), ces dispersions importantes de la trajectoire pour la seconde et nouvelle portion n'apparaissent plus lors du second stade d'apprentissage de la séquence C. Ainsi, même si elles apparaissent au cours du premier stade d'apprentissage et sont susceptibles d'expliquer les fortes fluctuations du temps total d'exécution, elles ne peuvent expliquer la présence de telles fluctuations lors du second stade d'apprentissage de la séquence C.

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

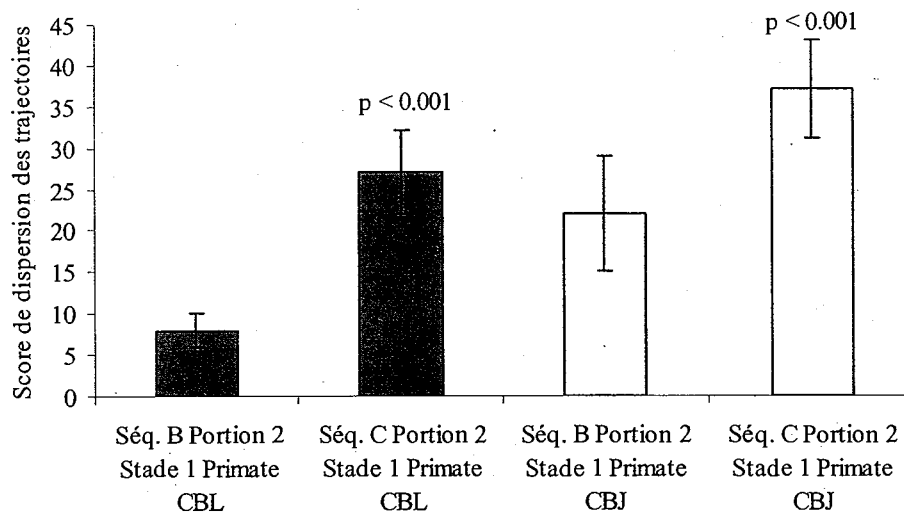
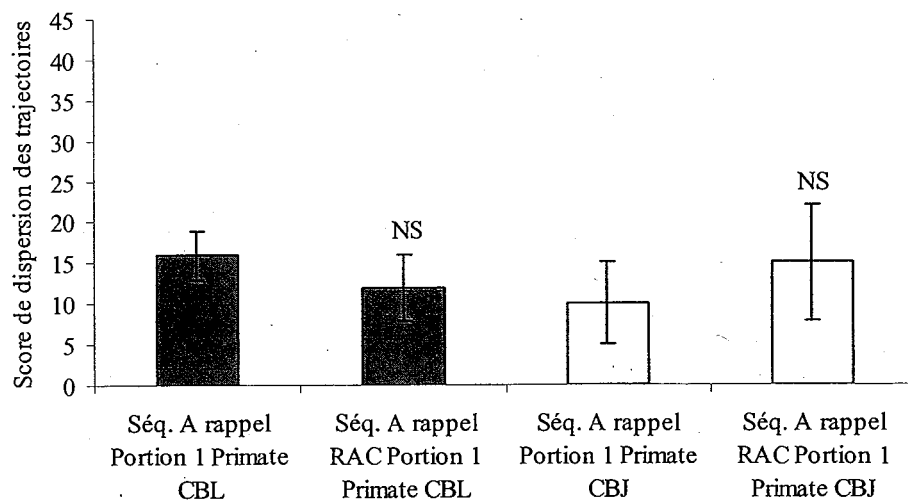


Fig.3.24. A. Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 2 des séquence B et C sur l'axe des X lors du premier stade d'apprentissage. B. Moyenne des scores de dispersion des trajectoires pour la portion 2 des séquence B et C sur l'axe des Y. Une dispersion significativement plus élevée sur cet axe est observable pour les deux primates.

### 3.3.8. Comparaison des scores de dispersion entre le rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A) sans drogue et sous raclopride, pour les deux portions des séquences

Nous avons comparé les données cinématiques des deux rappels de la séquence A, soit le premier rappel sans drogue et le second rappel sous raclopride. Il n'existe pas de différence significative entre les scores de dispersion sur l'axe des X entre les deux conditions (rappel de la séquence A sans drogue et rappel de la séquence A sous raclopride), et ceci pour les deux portions prises séparément (portion 1 et 2), chez le primate CBL (Portion 1 Séq. A sans drogue vs Portion 1 Séq. A sous raclopride en X,  $p = 0.989$ ; Portion 2 Séq. A sans drogue vs Portion 2 Séq. A sous raclopride en X,  $p = 0.998$ ) et CBJ (Portion 1 Séq. A sans drogue vs Portion 1 Séq. A sous raclopride en X,  $p = 0.812$ ; Portion 2 Séq. A sans drogue vs Portion 2 Séq. A sous raclopride en X,  $p = 0.567$ ) (fig. 3.25, 3.26.). Ces mêmes résultats sont observables sur l'axe des Y pour le primate CBL (Portion 1 Séq. A sans drogue vs Portion 1 Séq. A sous raclopride en Y,  $p = 0.832$ ; Portion 2 Séq. A sans drogue vs Portion 2 Séq. A sous raclopride en Y,  $p = 0.993$ ) et CBJ (Portion 1 A sans drogue vs Portion 1 A sous raclopride en Y,  $p = 0.843$ ; Portion 2 Séq. A sans drogue vs Portion 2 Séq. A sous raclopride en Y,  $p = 0.967$ ) (fig. 3.25, 3.26.). Ces résultats supportent encore une fois les données comportementales et montrent qu'il n'existe pas de différence quant aux dispersions des trajectoires de mouvement pour les deux portions de la séquence, entre la séquence A rappelée sans drogue et sous raclopride.

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

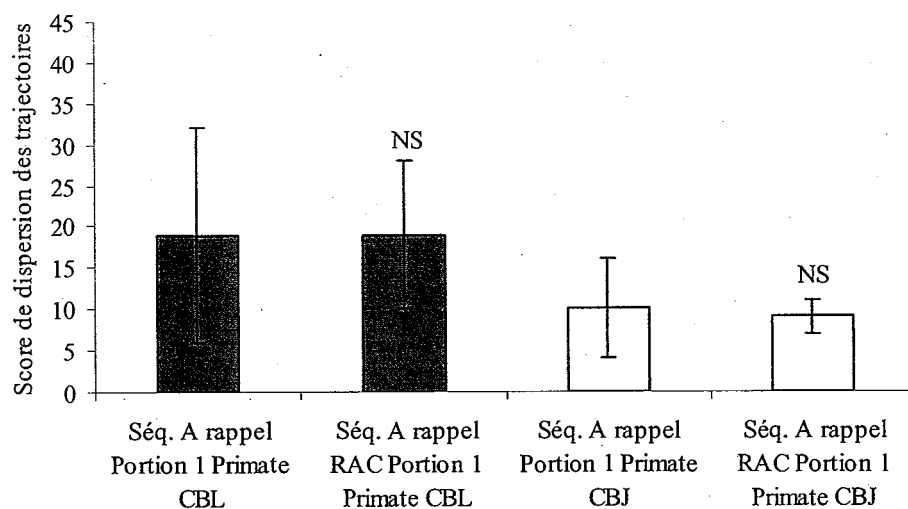
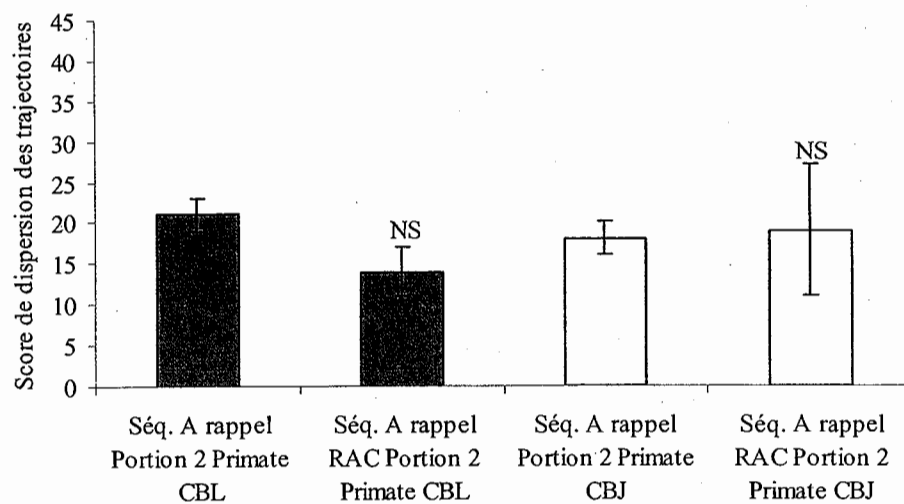


Fig. 3.25. **A.** Comparaison des scores de dispersion pour la portion 1 sur l'axe des X pour le rappel de la séquence A sans drogue et le rappel de cette même séquence sous raclopride. **B.** Comparaison des scores de dispersion pour la portion 1 sur l'axe des Y pour le rappel de la séquence A sans drogue et le rappel de cette même séquence sous raclopride.

## A. Déplacement sur l'axe des X



## B. Déplacement sur l'axe des Y

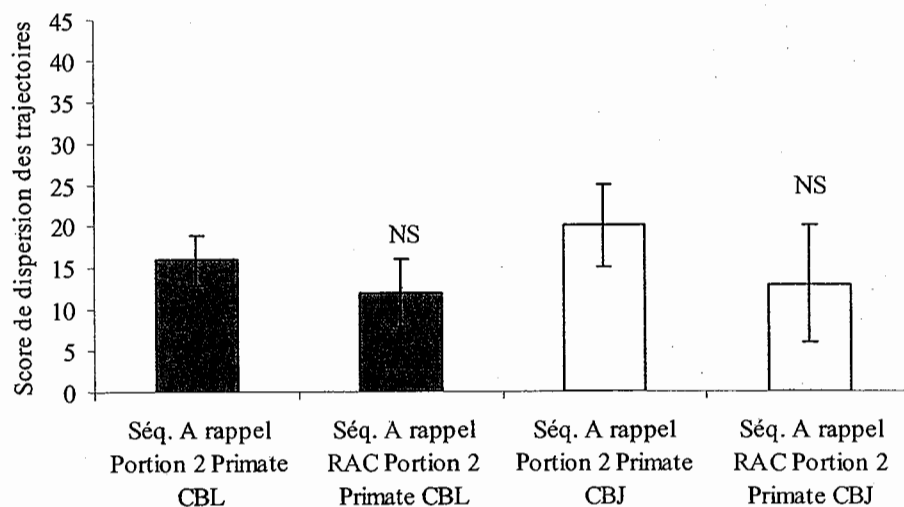


Fig. 3.26. **A.** Comparaison des scores de dispersion pour la portion 2 sur l'axe des X pour le rappel de la séquence A sans drogue et le rappel de cette même séquence sous raclopride. **B.** Comparaison des scores de dispersion pour la portion 2 sur l'axe des Y pour le rappel de la séquence A sans drogue et le rappel de cette même séquence sous raclopride.

## CHAPITRE IV

### DISCUSSION

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet d'une administration aiguë d'un antagoniste dopaminergique des récepteurs de type D<sub>2</sub> sur l'apprentissage d'habiletés motrices chez le primate sain. Cette étude se distingue des précédents travaux réalisés chez l'humain, dans lesquels l'apprentissage moteur était évalué chez des patients schizophrènes soumis à une neuroleptisation chronique. L'originalité du présent travail repose également sur la distinction des effets du raclopride sur les différents stades d'apprentissage, ainsi que sur les portions préalablement automatisées et nouvelles d'une séquence motrice. De plus, les analyses cinématiques effectuées proposent des pistes d'analyses, qui permettraient éventuellement d'ajouter un plus grand support à l'hypothèse d'un déficit de regroupement en séquences (chunking) sous raclopride.

#### 4.1. Effets d'interférence rétroactive et proactive

Les résultats obtenus lors de l'apprentissage de la séquence B, notamment l'existence de deux stades d'apprentissage, ont montré que ces primates possèdent la capacité d'apprendre de nouvelles séquences motrices. Nous n'avons pas observé d'effet d'interférence proactive, en ce sens où la séquence B a pu être apprise même si

une séquence A fut apprise auparavant. Toutefois, nous ne pouvons savoir avec certitude si la séquence A affecte l'apprentissage de la séquence B (retard d'apprentissage, ralentissement des temps d'exécution, fluctuations importantes de la performance lors du premier ou du second stade d'apprentissage, etc.), puisque le protocole n'a pas été construit pour vérifier les effets d'interférence proactive.

Les données recueillies lors du premier stade d'apprentissage de la séquence A ne reflètent pas un stade d'apprentissage proprement dit mais plutôt une adaptation à la tâche. Nous ne pouvons donc pas vérifier si les primates présentent un retard d'apprentissage pour la nouvelle séquence B. Pour ce faire, il aurait fallu inclure entre la séquence A et B l'apprentissage d'une nouvelle séquence qui aurait servi de mesure de base. En comparant le moment où il y a changement de stade entre cette nouvelle séquence et la séquence B, nous aurions pu étudier un véritable effet d'interférence proactive.

Quant aux effets d'interférence rétroactive, les résultats montrent que d'anciennes séquences motrices bien automatisées peuvent être rappelées sans que d'autres séquences apprises ultérieurement interfèrent avec le rappel des premières. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par d'autres auteurs qui ont étudié des sujets devant apprendre et rappeler des séquences motrices dans une tâche de temps de réaction sériels. Ce type de tâche nécessite du sujet qu'il appuie sur une touche de clavier correspondant à la position d'un cercle se déplaçant à l'écran (Goedert et al.,

2002). Le rappel d'anciennes séquences était perturbé par l'apprentissage préalable d'une nouvelle séquence. Ces troubles apparaissaient toutefois lorsque l'apprentissage de la nouvelle séquence survenait quelques minutes après la fin de l'apprentissage de la première séquence. Selon les auteurs, ceci interférerait avec la consolidation en mémoire à long terme de la première séquence et provoquerait des troubles de rappel.

Des résultats similaires ont aussi été observés par Panzer et al. (2006). Ils ont noté un important effet d'interférence rétroactive chez des sujets devant apprendre le déplacement d'un levier vers des cibles présentées de manière séquentielle. Le rappel, au jour 3, d'une première séquence apprise au jour 1 était perturbé par l'apprentissage d'une seconde séquence apprise au jour 2.

La raison pour laquelle la séquence B ne semble pas affecter le rappel de la séquence A (absence d'interférence rétroactive) dans notre étude pourrait être liée au fait que la séquence automatisée (A) a été apprise sur plusieurs jours et que les traces qui lui étaient associées étaient fortes et peu susceptibles à l'interférence d'une nouvelle séquence (B). Toutefois, l'exposition sur plusieurs jours à la séquence B aurait aussi pu engendrer de fortes représentations mnésiques de cette séquence et affecter le rappel ultérieur de la séquence A. L'absence d'effet d'interférence rétroactive lors du rappel de la séquence A ne peut donc s'expliquer en totalité par le nombre d'essais réalisés. Il semble plutôt que sont survenus des effets de facilitation proactive et rétroactive, où l'apprentissage d'une séquence facilite l'apprentissage de



nouvelles séquences et le rappel de séquences déjà apprises. Les séquences de notre étude étant presque similaires dans leur organisation spatiale, à l'exception de la deuxième portion de la séquence, il est fort probable que nous ayons obtenu des effets de facilitation plutôt que d'interférence. Les primates peuvent avoir continué à apprendre ce qu'ils avaient partiellement appris lors de l'exposition à la première séquence et bénéficié d'un transfert des habiletés, ce qui expliquerait l'absence d'un effet d'interférence proactive et rétroactive. Ce phénomène pourrait aussi expliquer, entre autres, l'atteinte rapide du stade 2 lors de l'apprentissage de la séquence B. Ces effets de facilitation proactive ont déjà été observés dans l'apprentissage de séquences motrices où des parties des séquences étaient similaires (Panzer et al., 2006).

Une autre possibilité serait que les séquences font appels à des programmes moteurs complètement différents, ce qui provoque un faible degré d'interférence étant donné le peu de similitude entre ces derniers. Ces programmes moteurs pourraient être associés à des réseaux neuronaux différents et permettre l'apprentissage rapide et efficace de nouvelles habiletés.

#### 4.2. Effets du raclopride sur le rappel de séquences automatisées

Nous avons observé que le raclopride n'affecte pas le rappel d'anciennes séquences motrices stéréotypées. Il a déjà été montré chez le primate que l'activité des cellules dopaminergiques des couches A8, A9 et A10 dont les principales projections sont le striatum, le noyau accumbens et le cortex frontal, était plus

importante durant les premières phases de l'apprentissage, lorsque l'imprédictibilité du renforcement est élevée (Mirenowicz et al., 1994). Lorsque la performance du primate s'améliore et que le renforcement perd de son imprédictibilité, le nombre de cellules répondant au renforcement diminue progressivement (Hollerman et al., 1998). Ceci suggère que la dopamine joue un rôle moins important lors du rappel d'une séquence bien apprise, ce qui va dans le sens de nos résultats. Un blocage de la transmission dopaminergique est donc peu susceptible d'affecter un tel rappel. Le rôle de ces projections dopaminergiques nigrostriées dans l'apprentissage n'est pas encore connu, mais plusieurs études précédemment décrites suggèrent que la dopamine pourrait permettre l'induction d'une plasticité striatale par des processus de PLT (Centonze et al., 1999b, 2003c). Ces mécanismes pourraient inclure le patron de décharge phasique caractéristique aux TANs, lequel dépend de l'activité dopaminergique. L'administration d'antagonistes  $D_2$  suivant la période initiale d'apprentissage n'affecterait donc pas, ou moins, les réseaux neuronaux recrutés lors des séquences motrices bien apprises.

L'absence d'effet du raclopride sur le rappel de séquences automatisées peut aussi être causé par le fait que cette condition nécessite peu l'implication du striatum. Penhune et al. (2002) ont par exemple montré dans une tâche durant laquelle les sujets devaient apprendre des séquences de pressions de boutons que le rappel de séquences automatisées était associé à une activation plus importante de l'aire

motrice primaire, du cortex pré-moteur dorsal et des aires pariétales, comparativement au striatum.

### 4.3. Effets du raclopride sur la consolidation de nouvelles habiletés motrices séquentielles

#### 4.3.1. Effets sur l'apprentissage

L'administration de raclopride affecte l'apprentissage moteur sans pour autant l'en empêcher. Nous dénotons en effet une diminution du score de fluctuation des temps d'exécution lors du second stade d'apprentissage de la séquence C, apprise sous raclopride, ainsi qu'une amélioration des paramètres cinématiques du mouvement, confirmant dès lors l'existence d'un apprentissage. Toutefois, l'administration de raclopride provoque une performance imprévisible pendant la phase de consolidation (stade 2). De plus, cette phase de consolidation survient plus tardivement sous l'effet du raclopride. Ces résultats supportent notre première hypothèse qui prévoyait que l'administration d'un antagoniste  $D_2$  induirait des troubles d'apprentissage de nouvelles séquences motrices. Ces résultats corroborent également les résultats observés chez les patients schizophrènes et les sujets contrôles soumis à des antipsychotiques typiques, ayant une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type  $D_2$ . Ces sujets présentaient des troubles d'apprentissage se caractérisant par une difficulté à stabiliser leur performance et une incapacité à atteindre un niveau de performance élevé (Kumari et al., 1997; Bédard et al., 2000; Scherer et al., 2004; Paquet et al., 2004).

Ces résultats sont également similaires à ceux de l'étude de Domenger et al., (2006), dans laquelle les rats devaient effectuer une tâche de temps de réaction sériels, nécessitant des réponses à des stimuli visuels associés à quatre localisations spatiales différentes (nose-poking) (Domenger et al., 2006). Les résultats suggèrent que les rats ont de la difficulté à atteindre sous raclopride un niveau de performance stable lors de l'apprentissage d'une séquence comprenant une série de 13 réponses consécutives, malgré une capacité à apprendre la tâche. À un stade où il devrait y avoir une stabilisation des performances, l'administration de raclopride à fortes doses induit des fluctuations des temps de réaction.

De façon surprenante, nous avons observé lors du premier et du second stade d'apprentissage de la séquence C sous raclopride, un score élevé de fluctuation de la performance pour le primate CBL. Ces résultats étaient différents de ceux observés chez le primate CBJ et ne s'accordaient pas avec les scores de fluctuation de la fragmentation (chunking), qui révélaient des déficits uniquement pour le second stade. Il est possible que nous n'ayons pas observé cet effet chez le primate CBJ en raison du score de fluctuation déjà très élevé chez celui-ci, pour la séquence B apprise sans drogue, lors du premier stade. La fragmentation d'une séquence motrice devrait normalement produire une performance invariable, mais cet effet peut avoir été masqué par la durée du stade 1 chez le primate CBJ. Le changement de stade chez celui-ci survient après seulement 150 essais (comparativement à 600 pour le primate CBL). Les temps d'exécution des 100 premiers essais dans cette tâche, pour les deux

primates, sont généralement très variables, et constituent dans la plupart des cas la plus forte amélioration de la performance. Il est donc possible que ces premiers essais ait fortement influencé la moyenne dans les analyses statistiques chez le primate CBJ et produit un score élevé, semblable à celui observé lors du premier stade de la séquence C apprise sous raclopride.

#### 4.3.2. Effets sur le regroupement des portions en séquences

Afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle les troubles d'apprentissage sont causés par une difficulté à regrouper en séquences les différentes portions d'un mouvement, nous avons calculé un score déterminant la constance de la similarité entre la première et la seconde portion de la séquence. Une séquence motrice automatisée dont les fragments ont été regroupés en une seule unité devrait présenter, dans cette tâche, une différence constante entre le temps d'exécution de la première portion et le temps d'exécution de la seconde portion durant le stade de consolidation. Nous avons effectivement observé de faibles scores de fluctuation de la fragmentation lors de la phase de consolidation (stade 2) de la séquence B et C.

En comparant les scores de fluctuation de la fragmentation lors du premier stade, nous avons cependant remarqué qu'il n'existait pas de différences significatives lors du premier stade entre la séquence apprise en condition contrôle (B) et celle apprise sous raclopride (C). Ces résultats laissent croire que les sujets présentaient une difficulté équivalente à regrouper les différents fragments en

séquence lors du premier stade de la séquence C et de la séquence B. Cette difficulté se maintenait toutefois lors du second stade de la séquence C, comparativement à la séquence B. Ces troubles de regroupement en séquences pourraient expliquer les fluctuations élevées des temps totaux d'exécution de la séquence C rencontrées sous raclopride lors du second stade. Plus spécifiquement, ces fluctuations seraient normales au cours du premier stade, puisque le sujet tente, par essais et erreurs et en puisant dans un vaste registre de mouvements possibles, d'exécuter une séquence motrice adaptée au contexte en ajoutant de nouveaux fragments en fonction des nouvelles exigences de la tâche. Toutefois, ces fluctuations de la performance devraient diminuer au cours du second stade d'apprentissage puisque le registre de séquences motrices possibles s'est réduit. Plusieurs mouvements ou fragments sont donc regroupés en une seule unité pouvant être exécutée de façon optimale.

L'administration de raclopride pourrait empêcher l'atteinte d'une performance stable par son action inhibitrice sur les mécanismes de regroupement en séquences lors du premier et du second stade, ce qui provoquerait un allongement de la durée du premier stade et par le fait même une perturbation de la performance lors du second stade. Le raclopride pourrait ainsi empêcher une activité neuronale permettant l'organisation des fragments en mouvements ou séquences motrices.

Plusieurs études suggèrent que ce phénomène impliquerait le striatum. Des lésions striatales chez le rat empêchent effectivement la réalisation séquentielle de comportements moteurs sans affecter les mouvements individuels composant ces

séquences (Cromwell et al., 1996; Berridge et al., 1992). Les études électrophysiologiques montrent également une importante augmentation de l'activité striatale lors de la réalisation de chaînes syntaxiques, comparativement à des mouvements exécutés à l'extérieur d'un contexte séquentiel (Aldridge et al., 1998). Un tel patron d'activité neuronale apparaît aussi pour certaines tâches, que l'on peut qualifier de séquentielles sensorimotrices, au cours desquelles le rat apprend une tâche de labyrinthe en T (Jog et al., 1999). Enfin, les études cliniques chez les patients atteints de la MP supportent le rôle des projections dopaminergiques dans l'agencement séquentiel des mouvements. Les déficits d'apprentissage chez ces patients apparaissent surtout lorsque les séquences sont complexes et seraient causés par l'incapacité à former des associations entre les différents fragments d'une séquence (Smith et al., 2004). Shohamy et al., (2005) ont aussi suggéré que ces troubles d'apprentissage séquentiel sont reliés plus spécifiquement à un dysfonctionnement du système dopaminergique nigrostrié. Les patients évalués en phase « off », sans leur médication anti-parkinsonienne, montraient des troubles d'apprentissage de séquences comportant plus de 2 ou 3 blocs, sans toutefois présenter de déficits pour l'apprentissage de simples associations avant et après l'apprentissage de séquences plus longues. Ces déficits n'apparaissaient pas pour les patients évalués sous l'effet de leur médication, soit en phase « on ».

Nous ne pouvons exclure avec certitude que les effets du raclopride sont exclusivement liés à une exposition aiguë, étant donné le nombre de jours (environ 45

pour chacun des primates) durant lesquels les primates ont été exposés à cette drogue. Il est possible que l'antagoniste D<sub>2</sub> ait engendré des mécanismes compensatoires à long terme, au niveau des récepteurs dopaminergiques. Ces changements pourraient être responsables des effets rencontrés sous l'antagoniste D<sub>2</sub> lors de la phase de consolidation de la nouvelle séquence. Il a en effet déjà été montré chez le rat et chez l'humain que l'exposition à long terme à des antipsychotiques est associée à une augmentation post-mortem de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> du striatum (Burt et al., 1977, Moran-Gates et al., 2006). Des résultats similaires ont aussi été obtenus par une étude *in vivo* chez l'humain, grâce à l'utilisation de la TEP (Silvestri et al., 2000). Nous ne croyons cependant pas que ce modèle d'administration chronique et stable d'antipsychotique s'applique à notre protocole, puisque nous avons administré des doses quotidiennes qui étaient complètement éliminés en 24 heures.

De plus, afin de contrôler ces variables, il aurait été nécessaire d'ajouter une condition comportant l'apprentissage d'une nouvelle séquence après l'arrêt du traitement sous raclopride. Des fluctuations importantes durant le premier ou le second stade auraient pu indiquer que des changements neuronaux permanents sont survenus et qu'ils interagissent avec l'apprentissage ou la consolidation d'une nouvelle séquence. Une performance normale ou similaire à celle observée lors de la séquence B à cette nouvelle séquence aurait pu indiquer en revanche que les troubles observés étaient causés par des effets aigus du raclopride.



#### 4.3.3. Effets sur les variables cinématiques.

Les analyses cinématiques montrent que le raclopride provoque des dispersions importantes de la trajectoire du mouvement lors du premier stade d'apprentissage (séq. C), surtout pour la seconde et nouvelle portion de la séquence, comparativement à la séquence réalisée sans drogue (B). Or, cette différence n'apparaît que sur l'axe des Y et non sur l'axe des X. Ces résultats pourraient être causés par le fait que, comparativement à la séquence B, les déplacements sur l'axe des X sont linéaires et ne comportent aucun changement de direction. Cette structure de la séquence C pourrait comporter un degré de facilité plus élevé comparativement à la séquence B sur cette axe, d'où le peu de différence avec les scores de dispersion sous raclopride. Les déplacements de la séquence C sur l'axe des X sont également similaires à ceux de la séquence A, soit un déplacement de la droite vers la gauche ou de la gauche vers la droite, en fonction du primate. Ces conditions pourraient donc avoir permis de réduire les dispersions sur cette axe lors de l'apprentissage de la séquence C sous raclopride en facilitant son exécution.

Quant aux déplacements sur l'axe des Y, la trajectoire est similaire à celle de la séquence B, soit un déplacement du haut vers le bas. Pourtant, nous observons une dispersion plus importante des trajectoires pour la seconde portion de la séquence C apprise sous raclopride, lors du premier stade. Ces dispersions élevées pourraient représenter des hésitations quant à la localisation spatiale du troisième bouton, quoique peu probables parce que le nombre d'erreurs est rare. Une autre possibilité

serait que ces troubles reflètent un mauvais ajustement des paramètres cinématiques du mouvement sous raclopride et une difficulté à produire un mouvement utilisant les deux axes X et Y simultanément. Il a en effet déjà été suggéré que des lésions des NGC provoquaient des troubles de coordination et de contrôle de séquences motrices (Teulings et al., 1997; Alberts et al., 1998; Gentilucci et al., 1999). De tels troubles sont apparents chez les patients atteints de la MP, et comparativement aux sujets contrôles qui utilisent l'axe vertical et horizontal simultanément pour produire un mouvement, les patients atteints de la MP produisent des mouvements segmentés en fonction de ces deux axes (Isenberg et al., 1994). De plus, lorsque les contraintes de précision de la tâche sont élevées, les patients atteints de la MP présentent des trajectoires plus variables et segmentées (Alberts et al., 2000). Plus particulièrement, l'analyse du mouvement en fonction de l'axe vertical et horizontal montre que les patients initient en premier leur mouvement dans l'axe vertical, suivi d'un déplacement sur l'axe horizontal, ce qui a pour effet de produire des trajectoires irrégulières. Ces déficits pourraient en quelque sorte refléter une incapacité à regrouper en séquences des mouvements dirigés vers des cibles. Ces troubles se manifesteraient dans ce cas, par des mouvements segmentés en fonction des axes. Ces données pourraient donc expliquer en partie la grande variabilité des trajectoires que nous avons observée sous raclopride.

Les fluctuations du temps total d'exécution qui ont été observées lors du second stade ne peuvent cependant s'expliquer par une dispersion des trajectoires.

L'analyse cinématique effectuée lors du second stade montre que la dispersion des trajectoires diminue significativement par rapport au premier stade. Cette diminution est plus forte sur l'axe des Y, sur lequel la dispersion des trajectoires était plus élevée lors du premier stade d'apprentissage sous raclopride. Ces résultats permettent donc d'exclure en partie l'hypothèse d'une variabilité des trajectoires comme facteur explicatif des fluctuations de la performance lors du stade de consolidation, puisque les trajectoires deviennent linéaires lors de ce stade. Les fluctuations de la performance semblent donc davantage s'expliquer par des troubles d'exécution temporelle que spatiale. Cet effet temporel pourrait être lié à un déficit de regroupement en séquence (chunking), qui induit des performances variables en raison d'une incapacité à produire un mouvement adapté à la tâche et dont les paramètres cinématiques conduisent à une exécution fluide. Il aurait cependant été préférable de comparer les données cinématiques du stade 2 de la séquence C à ceux du stade 2 de la séquence B, afin d'exclure totalement l'hypothèse d'une variabilité des déplacements de la main causée par le raclopride.

#### 4.3.4. Explications alternatives

Outre un déficit dans le regroupement des mouvements en séquences, une autre explication possible des résultats serait que les troubles rencontrés sont causés par des déficits attentionnels. De tels déficits ont été observés chez les patients atteints de la MP et quelques études ont suggéré que les faibles niveaux d'activité dopaminergique nigrostriée expliquent ces troubles (Gotham et al., 1988; Cools et al.,

2001; Tamura et al., 2003; Cronin-Golomb et al., 1994; Brown et al., 1991; Lewis et al., 2005; Marie et al., 1999; Hayes et al., 1998). Les déficits attentionnels rapportés chez ces patients concernent surtout le « set-shifting », qui se caractérise par la capacité à désengager l'attention d'anciens stimuli et de l'orienter vers de nouveaux stimuli qui requièrent de nouvelles réponses. Ces troubles attentionnels pourraient expliquer les troubles d'apprentissage sous raclopride lors de l'exposition à une nouvelle séquence, étant donné que la seconde portion de la séquence était nouvelle pour le primate. Toutefois, si tel était le cas, la présence de troubles attentionnels aurait dû provoquer des fluctuations de la performance lors des premiers essais du rappel de la séquence apprise et automatisée (A), suivant l'apprentissage d'une nouvelle séquence sous raclopride (C). Les processus attentionnels devaient se désengager des séquences auxquelles le primate avait été exposé pour réaliser de nouveau l'ancienne séquence stéréotypée. Un effet d'interférence proactive n'a cependant pas été noté lors du rappel d'une séquence sous raclopride.

Une seconde explication serait que les troubles d'apprentissage sont causés par une baisse du niveau de motivation causée par l'administration de l'antagoniste D<sub>2</sub>. Nous savons que les projections dopaminergiques dirigées vers le noyau accumbens contrôlent la valeur motivationnelle de stimuli naturels tels les comportements sexuels et de satiété (Wise, 1998; Nestler et al., 2006; Koob et al., 2001). L'administration de drogues antagonistes des récepteurs dopaminergiques pourrait donc perturber la réponse à ces stimuli et l'apprentissage de tâches

cognitives. Par exemple, des injections dans le noyau accumbens d'antagonistes dopaminergiques chez le rat sont connues pour affecter l'apprentissage instrumental, au cours duquel le rat doit peser sur un ou plusieurs leviers pour obtenir un renforcement. Il est toutefois intéressant de noter que la sensibilité des rats aux antagonistes dopaminergiques est dépendante de la structure du comportement conduisant au renforcement. L'apprentissage d'une tâche nécessitant un seul appui n'est pas affecté par l'antagoniste. Toutefois, lorsque le nombre d'appuis est augmenté et que la complexité de la tâche est accrue, l'apprentissage se trouve davantage affecté par l'antagoniste dopaminergique, sans que soient perturbés les comportements instinctifs relatifs à la recherche de nourriture (Koch et al., 2000). Des résultats similaires ont aussi été observés dans une tâche de labyrinthe en T, dans laquelle la quantité du renforcement et le degré de difficulté variaient dans chacun des deux bras du labyrinthe (Cousins et al., 1996). Un bras contenant une barrière mais quatre récompenses était opposé à un autre bras ne contenant aucun renforcement. Les rats soumis à des doses d'haloperidol choisissaient le bras contenant les renforcements, même si la barrière devait être escaladée. Toutefois, lorsqu'un bras contenant quatre récompenses était opposé à un bras contenant deux récompenses et encore sans barrière, les rats sous antagonistes choisissaient le bras contenant deux renforcements. Ces études montrent que l'administration d'antagonistes n'affecte pas les comportements liés à la consommation de nourriture, mais affecte plutôt les processus d'analyse de coûts et de bénéfices, les animaux devenant biaisés vers une alternative comportant peu de coûts même si les bénéfices sont moindres. Dans la

présente étude, il est possible que les troubles d'apprentissage moteur observés sous raclopride aient été causés par un degré de difficulté trop élevé ou une baisse de motivation du sujet. Toutefois, le nombre d'essais exécutés et la quantité d'eau bue était similaire à ce qui était observé sous l'effet d'aucune drogue, ce qui tend à exclure une hypothèse relative à la motivation à accomplir la tâche. De plus, les primates ne présentant aucun problème motivationnel quant au rappel de la séquence automatisée sous raclopride, nous excluons l'hypothèse de troubles d'apprentissage causés par une interaction entre l'effet antagoniste dopaminergique du raclopride et le degré de difficulté inhérent à la tâche.

#### 4.4. Conclusion

L'apport de cette étude réside dans le fait qu'elle montre que l'administration systémique d'un antagoniste des récepteurs  $D_2$ , entraîne des troubles de consolidation de la performance lors de l'apprentissage de nouvelles séquences motrices. Ces troubles seraient liés à une incapacité à regrouper les fragments d'une séquence, ou à intégrer les nouvelles portions aux portions déjà bien apprises et consolidées d'une séquence motrice. Ces troubles se caractériseraient par des fluctuations de la performance, en raison d'une incapacité du sujet à exécuter un mouvement harmonieux, c'est-à-dire caractérisé par une bonne mélodie cinématique.

De plus, le raclopride semble provoquer des dispersions importantes du mouvement lors de l'exécution de la seconde portion de la séquence, au moment du

premier stade d'apprentissage, mais cet effet diminue significativement lors du second stade. Les mouvements associés à l'exécution de la première portion de la séquence, déjà bien consolidée, ne sont pas affectés par le raclopride, peu importe le stade d'apprentissage. L'hypothèse d'un trouble d'exécution spatiale des mouvements en tant que cause des fluctuations de la performance peut donc être exclue.

Enfin le raclopride n'affecte pas le rappel de séquences motrices déjà consolidées. Les fluctuations de la performance lors de telles séquences sont faibles et les mouvements comportent peu de dispersions dans l'espace, peu importe la condition (sans drogue vs raclopride).

La méthode que nous avons utilisée permet pour la première fois d'appuyer avec des arguments expérimentaux l'hypothèse d'un trouble de regroupement en séquence sous raclopride (chunking). Nous suggérons donc dans cette thèse que les troubles d'apprentissage observés sous antagonistes des récepteurs  $D_2$  sont causés par une difficulté à regrouper en une seule séquence plusieurs mouvements individuels. Ces troubles entraîneraient une instabilité importante de la performance, surtout lors du second stade d'apprentissage, soit au cours de la phase durant laquelle la performance devient normalement optimale chez un sujet contrôle. Cette hypothèse avait déjà été suggérée par certains auteurs (Matsumoto et al., 1999), mais jamais expérimentée directement.

Enfin, l'instabilité de la performance lors de l'apprentissage de nouvelles séquences motrices, observée suite à l'administration de raclopride, suppose que les récepteurs  $D_2$  jouent un rôle important dans la plasticité neuronale sous-tendant la stabilisation de la performance. Bien que supporté par des considérations théoriques et des modèles physiologiques plausibles, le rôle du striatum et de la dopamine striatale dans l'apprentissage moteur reste encore à être décrit et observé expérimentalement. Il serait intéressant d'évaluer l'effet d'administrations locales d'antagonistes dopaminergiques, ce qui permettrait de distinguer, par exemple, l'implication du putamen et du noyau caudé à différents stades d'apprentissage de nouvelles séquences motrices. En second lieu, il serait intéressant d'effectuer des enregistrements des neurones de projection du striatum (PANs) et des TANs lors de l'apprentissage de séquences motrices chez le primate. Ces résultats permettraient de mieux comprendre l'organisation fonctionnelle du striatum lors de l'apprentissage moteur. De tels enregistrements pourraient aussi être couplés à des administrations de raclopride, afin de vérifier la relation entre les effets sur la physiologie striatale et les troubles comportementaux.

#### 4.5. Limites

Une première limite de cette étude concerne l'analyse cinématique. Elle a été effectuée avec une caméra à basse résolution (30 Hz), ce qui rend difficile l'analyse des déplacements de la main du primate et l'étude d'autres paramètres cinématiques tels la vitesse et l'accélération. Afin de confirmer davantage l'hypothèse d'un déficit



de regroupement en séquence lors d'une exposition à un antagoniste  $D_2$ , il serait nécessaire d'étudier les changements de vitesse lors de l'exécution d'une séquence avec une caméra digitale à haute résolution (120-240 Hz). En effet, des changements de vitesse fréquents au cours de la réalisation d'un essai pourraient signaler l'exécution d'une séquence motrice fragmentée. Une séquence motrice exécutée dans la tâche que nous avons utilisée, dont les mouvements ont été regroupés, comporterait peu de changements de vitesse et d'accélération au cours de sa réalisation, mais plutôt une accélération en début de séquence et une décélération lors de l'appui sur le troisième bouton. Enfin, il aurait été préférable d'effectuer l'analyse cinématique sur plusieurs jours consécutifs, de façon à comparer les paramètres cinématiques au cours du premier et du second stade d'une séquence réalisée sans drogue et sous raclopride.

Une seconde limite concerne la méthode d'administration de l'antagoniste utilisé. Quoique le raclopride possède une forte spécificité pour les récepteurs  $D_2$  et que la majorité de ces récepteurs sont localisés dans le striatum, il n'en demeure pas moins que nous avons effectué des injections systémiques, ce qui n'exclut pas un effet dopa-bloquant au niveau d'autres structures possédant des récepteurs de type  $D_2$ . De plus, il est impossible de distinguer des effets cognitifs en fonction d'un blocage dopaminergique au niveau du putamen ou du noyau caudé. Nous n'avons aucun contrôle sur la biodisponibilité de la drogue au niveau du striatum. Il serait donc intéressant dans une seconde étude d'effectuer des injections locales de cet antagoniste, au niveau du putamen et du noyau caudé.

Une troisième limite de l'étude porte sur la tâche utilisée. Cette tâche permet d'évaluer l'apprentissage et la consolidation de séquences motrices discrètes. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats à l'ensemble des données de la littérature issues des études chez le patient schizophrène ou atteint de la MP, utilisant une tâche de dessin en miroir ou de poursuite rotative. Ces tâches motrices sont plus complexes que les séquences motrices utilisées dans la présente étude. Néanmoins, les résultats de la présente étude proposent des hypothèses quant à la nature des troubles rencontrés lors de l'administration d'un antagoniste D<sub>2</sub>. L'utilisation d'une tâche similaire ainsi qu'une analyse cinématique de la performance des sujets schizophrènes ou atteints de la MP pourraient sans doute permettre de vérifier l'hypothèse du déficit d'un regroupement en séquences suite à une déficience en dopamine.

## NOTES

### Chapitre I

1. La tâche de dessin en miroir consiste à effectuer des tracés selon une inversion de l'axe vertical. Le sujet ne peut guider sa main que par le reflet du miroir. L'apprentissage est évalué par la vitesse à laquelle le sujet peut accomplir la tâche et par le nombre d'erreurs.
2. La tâche de poursuite rotative requiert du sujet qu'il suive une cible disposée sur une table tournante à l'aide d'un stylet. L'apprentissage est évalué par le temps passé sur le cible. Avec la pratique, les sujets peuvent suivre le déplacement de la cible et maintenir le stylet sur cette cible durant de plus longues périodes.

## ANNEXES

- A. Échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux utilisée lors des périodes d'évaluation de doses de l'antagoniste  $D_2$
- B. Formules de Matlab 6.5. utilisées pour le calcul des fluctuations de la performance
- C. Formules de Matlab 6.5. utilisées pour l'analyse cinématique
- D. Résultats préliminaires d'une étude des effets d'un antagoniste de type  $D_1$  (SCH23390) sur l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice (Séq. D) et le rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)
- E. Résultats préliminaires de l'étude du patron de décharge des interneurons du striatum lors du rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)

A Échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE LA DYSKINÉSIE TARDIVE CHEZ LE SINGE

SINGE # \_\_\_\_\_

	Date	Date	Date	Date	Date
	Heure	Heure	Heure	Heure	Heure
	Drogue				
Front					
Lèvres					
Mâchoire					
Langue					
Cou					
Tronc					
Bras G					
Bras D					
Jambe G					
Jambe D					
TOTAL					
Poids					
Manif. psych.					
Nausées/Vomik					
Hyperactivité					
Grattage					
Autres					
Cotation: Nullien = 0 Mineure, très occasionnelle = 1 Légère, intermittente = 2 Modérée, fréquente = 3 Sévère, quasi continue = 4					

## B. Formules de Matlab 6.5. utilisées pour le calcul des fluctuations de la performance

Fenêtre du filtre

```

function fen=fenetre_filtre(nfreq,debut_bas,fin_bas,debut_haut,fin_haut,Nyquist)
milieu=1+floor(nfreq/2);
if nargin<6, Nyquist=1; end
if nargin<4, debut_haut=[]; fin_haut=[]; end
if nargin<2, debut_bas=[]; fin_bas=[]; end
if isempty(debut_bas), fin_bas=[]; end
if isempty(fin_bas), debut_bas=[];
else
    if fin_bas<=debut_bas, error('fin_bas <= debut_bas');
    else
        debut_bas=debut_bas*nfreq/(2*Nyquist); fin_bas=fin_bas*nfreq/(2*Nyquist);
        if fin_bas>milieu, error('Le paramètre Nyquist est requis pour des fréquences >
1.0'); end
    end
end
if isempty(debut_haut), fin_haut=[]; end
if isempty(fin_haut), debut_haut=[];
else
    if fin_haut<=debut_haut, error('fin_haut <= debut_haut');
    else
        debut_haut=debut_haut*nfreq/(2*Nyquist); fin_haut=fin_haut*nfreq/(2*Nyquist);
        if fin_haut>milieu, error('Le paramètre Nyquist est requis pour des fréquences >
1.0'); end
    end
end
if isempty(debut_bas),
    fen=ones(nfreq,1);
else
    fen=zeros(nfreq,1);
    deb=round(debut_bas)+1;
    fin=round(fin_bas)+1;
    n=fin-deb+1;
    fen(deb:fin)=demi_gauss(n,-3.5);
    if isempty(debut_haut),
        deb=milieu;
    else
        deb=round(debut_haut)+1;
    end
    fen(fin+1:deb)=1;

```

```

end
if ~isempty(debut_haut),
    deb=round(debut_haut)+1;
    fin=round(fin_haut)+1;
    n=fin-deb+1;
    fen(deb:fin)=demi_gauss(n,3.5);
    fen(fin+1:milieu)=0;
end
fen(nfreq:-1:milieu+1)=fen(2:nfreq-milieu+1);

```

#### Application du filtre

```

function out=filtre0(in,dim,pts_rampe,varargin)
s=size(in);
ndim=length(s);
autres=prod(s)/s(dim);
tmp=shiftdim(in,dim-1);
t=size(tmp);
tmp=reshape(tmp,s(dim),autres);
FF=fft(tmp);
fen=fenetre_filtre(s(dim),varargin{:});
FF=FF.*fen(:,ones(autres,1));
tmp=real(ifft(FF));
out=shiftdim(reshape(tmp,t),ndim-dim+1);

```

```

for k=1:1
    c=D(:,k);
    c(isnan(c))=[];
    ML{k}.o=c;
    f=filtre0(c,1,[],[],2.5,5,50);
    figure;plot(c);hold on;plot(f,'k');
    title(num2str(k));
    ML{k}.f=f;
end;

```

```

for i=1:1
    dd = find(ML{i}.o);
    ML{i}.o = ML{i}.o(dd);
    ML{i}.f = ML{i}.f(dd);
end;
for i=1:1
    ML{i}.d = abs(ML{i}.o - ML{i}.f);
end;

```

© André Achim, PhD, UQAM

```

C. Formules de Matlab 6.5. utilisées pour l'analyse cinématique
numberImages = input('Combien y a-t-il d"images dans l"essai?');
sessionName = input('Quel est le nom de la sequence? Mettre entre apostrophes ');
trialName = input('Quel est le numero de l"essai? Mettre entre apostrophes ');
%Le programme s'attend à une entrée sessionName telle que 'seqa'
% Le programme s'attend à une entrée trialName telle que 'e1'

% Importation d'images
for currentImage = 1: numberImages
    if currentImage <=9
        createImage      =      [sessionName,trialName,'0',int2str(currentImage),'=
imread('c:\data\uqam\', sessionName,trialName,'0',int2str(currentImage),'.jpg');'];
        eval(createImage);
    end;
    if currentImage >=10
        createImage      =      [sessionName,trialName,int2str(currentImage),'=
imread('c:\data\uqam\', sessionName,trialName,int2str(currentImage),'.jpg');'];
        eval(createImage);
    end;
end;

% Affichage des images
for currentImage = 1: numberImages
    figure
    if currentImage <=9
        createDisplay ['image(',sessionName,trialName,'0',int2str(currentImage),')'];
        eval(createDisplay);
    end;
    if currentImage >=10
        createDisplay ['image(',sessionName,trialName,int2str(currentImage),')'];
        eval(createDisplay);
    end;
end;

% Identification d'un point sur l'image, en coordonnées X Y
disp(['Digitization de la reference'])
figure(1)
reference = ginput;

disp(['Digitization de la main'])
for currentImage = 1: numberImages
    figure(currentImage)
    hand(currentImage,:) = ginput;

```



```
end;
```

```
% Sauvegarde les images
```

```
createSave = ['save ',sessionName,trialName,'hand hand;'];
```

```
eval(createSave);
```

**D. Résultats préliminaires d'une étude des effets d'un antagoniste dopaminergique de type D<sub>1</sub> (SCH23390) sur l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice (Séq. D) et le rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)**

### D.1. Introduction

Afin de déterminer si les troubles de consolidation de nouvelles séquences motrices rencontrés sous l'effet du raclopride sont uniquement attribuables à un blocage des récepteurs de type D<sub>2</sub>, nous avons étudié les effets d'une administration systémique d'un antagoniste de type D<sub>1</sub>, le SCH23390 (Sigma Aldrich, Montréal, Québec, Canada). La phase d'expérimentation de cet antagoniste a débuté 6 semaines après la dernière dose de raclopride administrée. Cette partie du protocole a toutefois dû être abandonnée, étant donné les complications reliées à cet antagoniste. Nous avons observé de la somnolence durant la phase d'expérimentation et lors du retour en cage, environ 45 minutes après l'injection de la dose. Les résultats sont néanmoins présentés ici.

### D.2. Démarche méthodologique

#### D.2.1. Sujet

Le primate CBL a été utilisé pour cette partie du protocole.

#### D.2.2. Antagoniste dopaminergique

La dose retenue et administrée de SCH23390 pour fin d'évaluation chez le primate CBL était de 0.025 mg/kg s.c.. Cet antagoniste est reconnu pour avoir une durée d'action d'environ 3 heures, atteindre un effet maximal après 20 à 40 minutes et avoir une demi-vie de 30 minutes chez le rat (Gulwadi et al., 2001; Hietala et al., 1992). Cette dose ne produisait pas de somnolence au moment de la titration, contrairement à ce qui avait été observé avec une dose de 0.03 mg/kg. Les injections ont eu lieu quotidiennement, 30 minutes avant le début de la tâche.

#### D.2.3. Tâche

La même tâche de séquences motrices a été utilisée. La séquence A consistait toujours en l'appui sur les boutons 1-3-2. Cette séquence a été exécutée durant cinq jours consécutifs, sous l'effet de l'antagoniste  $D_1$ . Par la suite, le primate a dû apprendre une nouvelle séquence sous l'effet de l'antagoniste, nécessitant l'appui sur les boutons 1-3-1, durant 20 jours consécutifs. La séquence A a dû être par la suite rappelée, durant 5 jours consécutifs, sous l'effet du SCH23390.

#### D.2.4. Analyses statistiques

Une ANOVA univariée à 7 niveaux appliquée sur les scores de fluctuation des temps totaux d'exécution et considérant les derniers jours de la séquence A (mesure de base), le rappel de la séquence A sous SCH23390, le premier et le second stade de la séquence B apprise sans drogue, le premier et le second stade de la séquence D

apprise sous SCH23390 et la séquence A rappelée une seconde fois sous SCH23390 a été appliquée. Des post-hoc de Scheffe ont été utilisés. Le seuil alpha a été établi à  $p < 0.001$ . Les scores de fluctuation ont été transformés en données logarithmiques ( $\text{Log}_{10}(x + 15)$ ) afin de normaliser leur distribution.

### D.3. Résultats

L'ANOVA appliquée sur les scores de fluctuation des temps d'exécution montre un effet de condition ( $F(6, 5\ 921) = 149.474, p < 0.001$ ). Nous observons donc un effet de l'antagoniste  $D_1$  sur cette variable. L'ANOVA appliquée sur les scores de fluctuation de la fragmentation révèle aussi un effet de condition ( $F(3, 3\ 874) = 93.001, p < 0.001$ ).

#### D.3.1. Effet du SCH23390 sur le premier rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A)

Les fluctuations de la performance associées au rappel de la séquence A sous SCH23390 ne sont pas significativement différentes de celles observées lors du deuxième stade d'apprentissage de la séquence A (mesure de base) ( $p = 0.920$ ). Ces résultats indiquent pour l'instant que l'antagoniste  $D_1$  n'affecte pas le rappel de la séquence déjà apprise et automatisée (fig. D.1.).

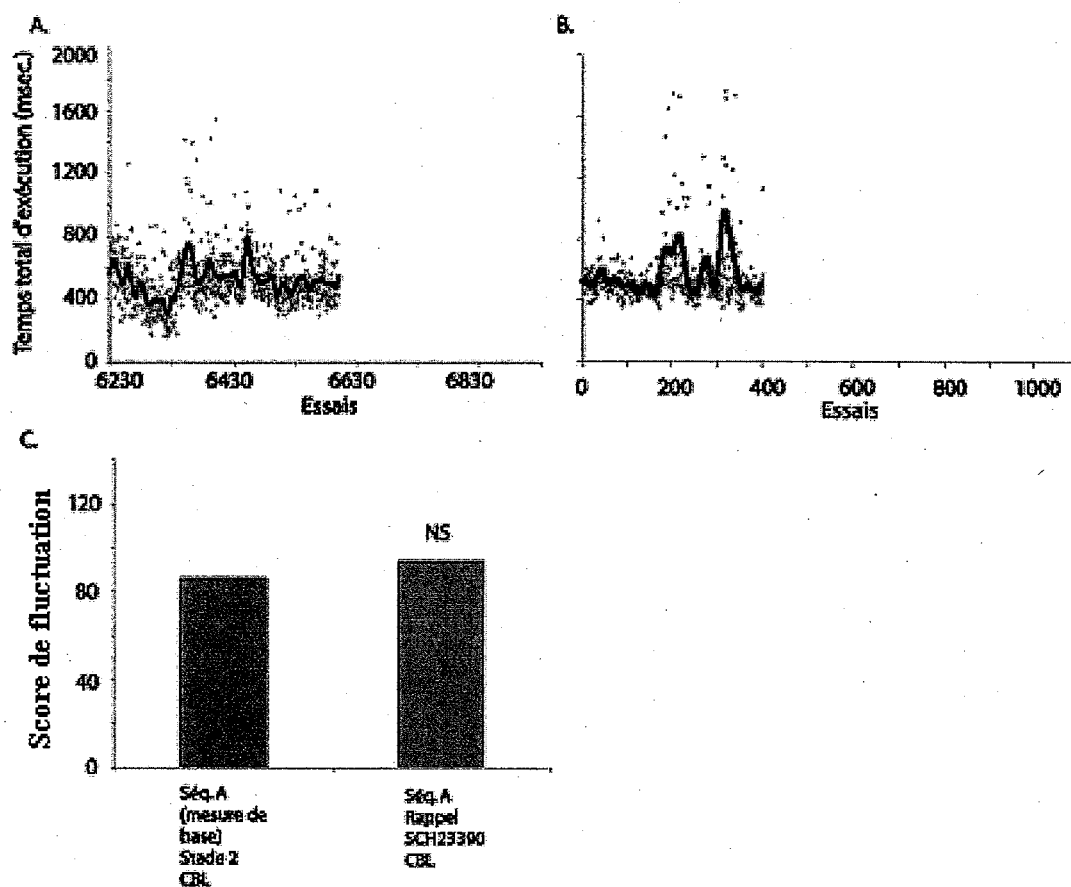


Fig.D.1. A. Temps d'exécution lors du second stade de la séquence A (réf. Fig 3.1A.) pour comparaison chez le primate CBL. B. Premier rappel de la séquence A sous SCH23390 pour le primate CBL. C. Scores de fluctuation pour le second stade de la séquence A (mesure de base) et le premier rappel de la séquence A sous SCH23390. Il n'existe aucune différence significative entre ces deux conditions.

### D.3.2. Effet du SCH23390 sur l'apprentissage d'une nouvelle séquence (Séq. D)

Comparativement au raclopride, l'antagoniste  $D_1$  produit un ralentissement important des temps de réaction, lors du premier et du second stade d'apprentissage, tel qu'évalué par une ANOVA univariée sur les temps d'exécution de la séquence (p

< 0.001) (fig. D.2.). Nous observons néanmoins une amélioration des performances sous l'antagoniste D<sub>1</sub>, tel que nous l'avons observé sous l'antagoniste D<sub>2</sub> (p < 0.001). Cependant, en comparant les scores de fluctuation du premier stade de la séquence D, apprise sous SCH23390, à ceux de la séquence B apprise sans drogue, nous observons un score de fluctuation significativement plus élevé pour le premier stade de la séquence D (p < 0.001) (fig. D.3.). De plus, la durée du premier stade est prolongée sous l'effet de l'antagoniste D<sub>1</sub>, puisque ce dernier cesse environ à l'essai 1300, comparativement à la séquence B où le changement de stade avait été effectué au 600<sup>ième</sup> essai (fig. D.2.A,B.). Ces résultats montrent que l'antagoniste D<sub>1</sub> induit une forte instabilité de la performance durant le premier stade d'apprentissage et que la capacité à atteindre un niveau de performance stable est affectée. Toutefois, la performance lors du second stade d'apprentissage est également perturbée par l'antagoniste, puisque les scores de fluctuation sont aussi significativement plus élevés que lors du second stade d'apprentissage de la séquence B, apprise sans drogue (p < 0.001) (fig. D.3.). L'administration de SCH23390 semble donc affecter non seulement la phase active d'apprentissage mais également le maintien d'une performance stable.

Quant au score de fluctuation de la fragmentation lors du premier stade, il est similaire à ce qui avait été observé pour la séquence B (p = 0.992), ce qui indique que la séquence est aussi fragmentée à ce stade que lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence sans drogue (fig. D.4.). Le score du second stade d'apprentissage est

également significativement plus élevé que celui obtenu lors du second stade de la séquence B apprise sans drogue ( $p < 0.001$ ) (fig. D.4.). Ces résultats indiquent que les mouvements composant la séquence D apprise sous SCH23390 ne sont pas intégrés en une seule séquence motrice, ce qui pourrait être responsable de performances variables d'un essai à l'autre lors du stade de consolidation de la séquence D. Il n'y a également aucune amélioration de ces scores entre les stades 1 et 2, comparativement à la séquence apprise sans drogue (B) et sous raclopride (C).

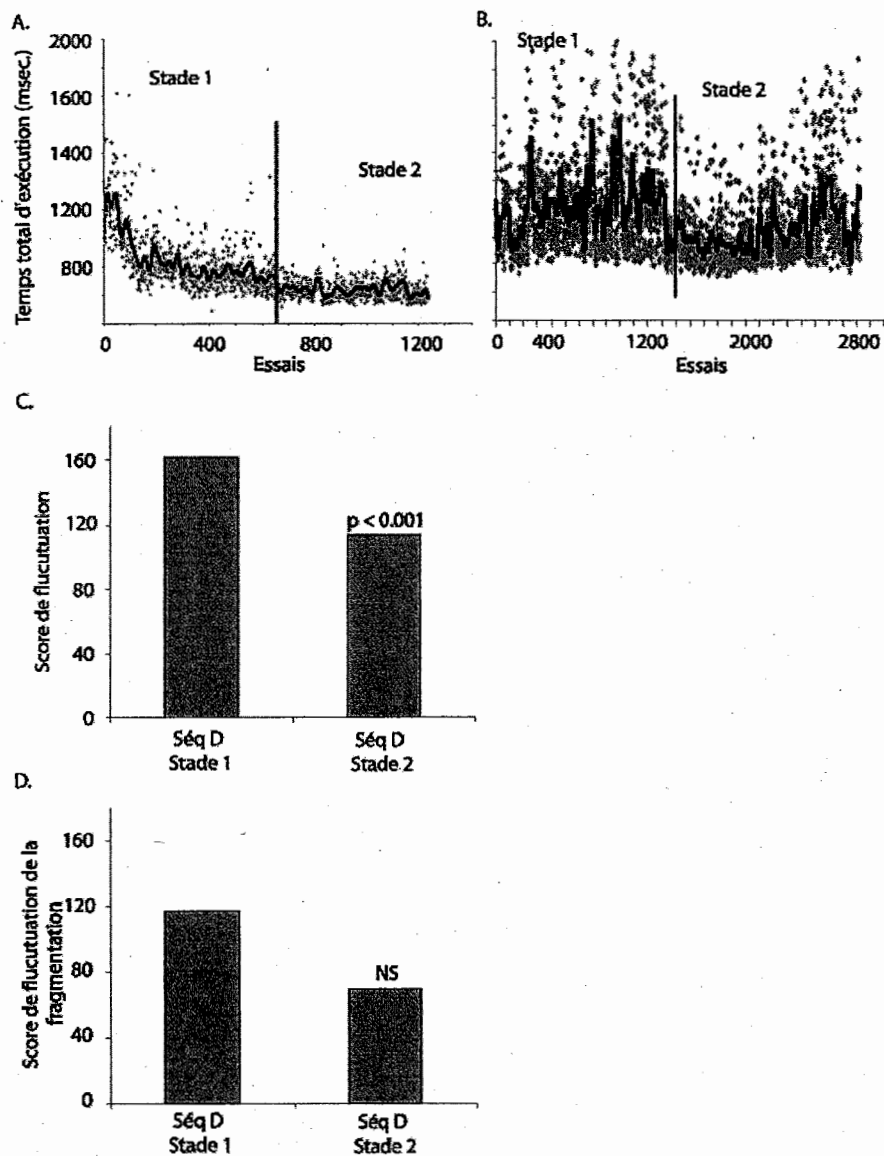


Fig.D.2. **A.** Temps d'exécution lors de l'apprentissage de la séquence B (réf. Fig 3.2A.) pour comparaison chez le primate CBL. **B.** Temps d'exécution lors de l'apprentissage de la séquence D sous SCH23390 pour le primate CBL. **C.** Scores de fluctuation pour le premier et le second stade de la séquence D. On observe une amélioration significative de ce score lors de l'apprentissage de cette nouvelle séquence. **D.** Scores de fluctuation de la fragmentation pour le premier et le second stade de la séquence D. Contrairement aux autres séquences apprises sans drogue (B) et sous raclopride (C), ce score ne s'améliore significativement pas lors du second stade pour cette condition.



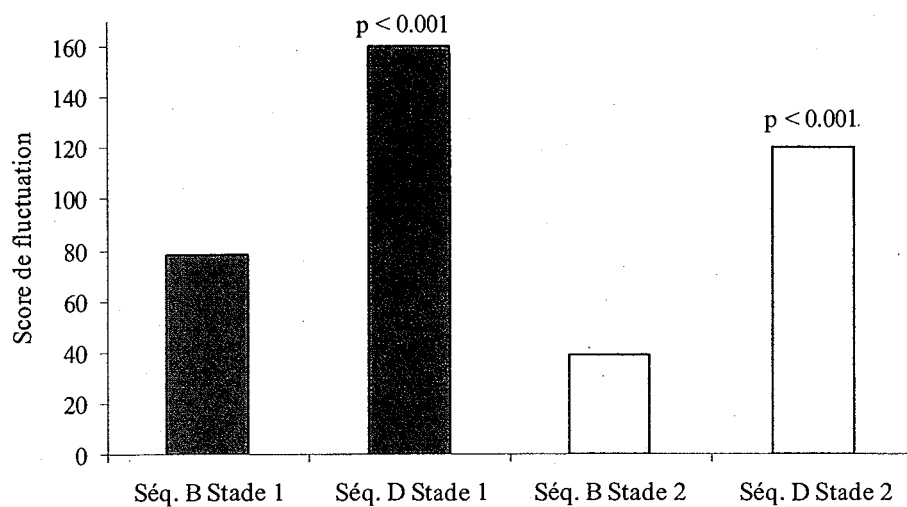


Fig D.3. Scores de fluctuation pour les séquence B et D, lors du premier et du second stade. Le score du premier et du second stade de la séquence D est significativement plus élevé que les scores de la séquence B.

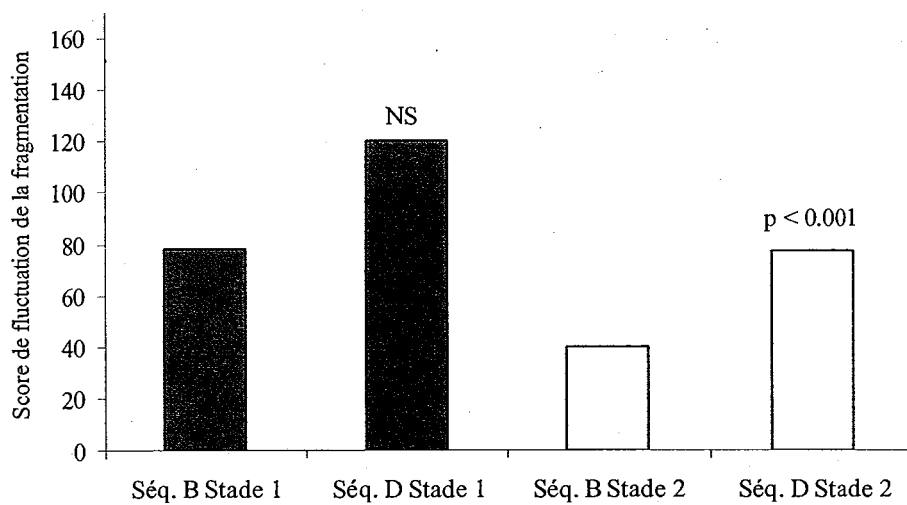


Fig.D.4. Scores de fluctuation de la fragmentation pour les séquence B et D, lors du premier et du second stade. Le score du second stade de la séquence D est significativement plus élevé que le score du second stade de la séquence B. Cette différence n'apparaît pas pour le premier stade.

### D.3.3. Effet du SCH23390 sur le second rappel (stade 2) d'une séquence automatisée (Séq. A)

La performance lors du second rappel de la séquence A comporte d'importantes fluctuations comparativement au stade 2 de la séquence A, ce qui n'avait pas été observé sous l'effet du raclopride ( $p < 0.001$ ) (fig D.4.). Il est donc possible que les fluctuations de la performance lors du premier et du second stade de la nouvelle séquence D sous SCH23390 soient causées par un effet de chronicité de la dose et une baisse du niveau de vigilance de l'animal, dû à une exposition sur plusieurs jours à cet antagoniste.

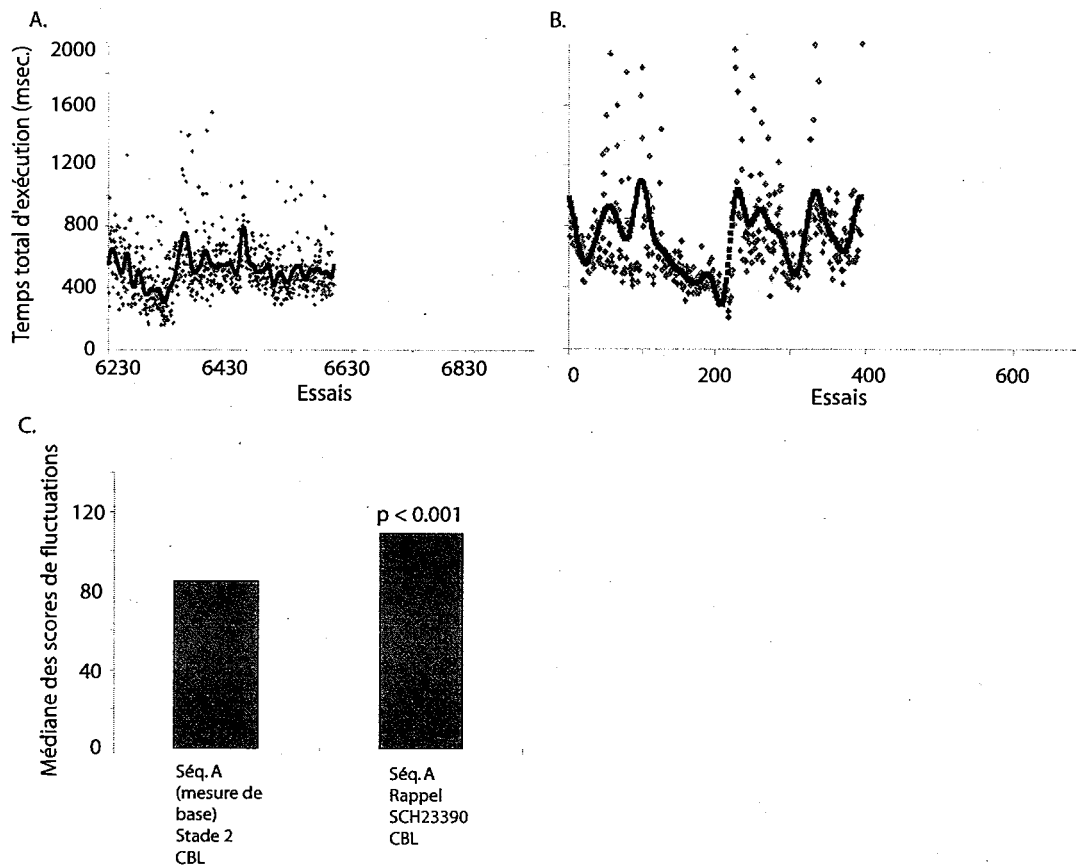


Fig. D.5. **A.** Temps d'exécution lors du second stade de la séquence A (réf. Fig 3.1A.) pour comparaison chez le primate CBL. **B.** Second rappel de la séquence A sous SCH23390 pour le primate CBL. **C.** Scores de fluctuation pour le second stade de la séquence A (mesure de base) et le premier rappel de la séquence A sous SCH23390. Les fluctuations de la performance sont significativement plus élevées lors du second rappel sous l'antagoniste  $D_1$ .

#### D.4. Discussion

Les résultats montrent que l'apprentissage de la nouvelle séquence D est significativement perturbé par l'administration systémique de SCH23390. Contrairement au raclopride, le SCH23390 induit de fortes fluctuations de la performance non seulement lors du second stade d'apprentissage, mais également lors du premier stade. De plus, la capacité à regrouper en séquence les différentes portions d'un mouvement semble affectée par le SCH23390, tel que montré par le score de fluctuation de la fragmentation. Tout comme pour le raclopride, cette incapacité à regrouper les mouvements en séquences motrices est uniquement apparente lors du second stade d'apprentissage. Quant aux rappels de la séquence A, le SCH23390 ne semble pas l'affecter au premier rappel mais uniquement lors du second. Ces résultats peuvent être expliqués par des effets de somnolence induits par une exposition prolongée au SCH23390, puisque les troubles de regroupement séquentiel sont apparents pour les derniers jours d'exposition à cette drogue, soit le second stade de la séquence D et le second rappel de la séquence A.

Les données issues de la littérature supportent l'hypothèse d'un trouble de la vigilance induit par les agents bloqueurs des récepteurs  $D_1$ . Par exemple, Domenger et al., (2006) ont évalué les effets du SKF83566, un antagoniste des récepteurs  $D_1$ , dans une tâche de temps de réaction sériels chez le rat et montré que l'administration systémique de cet antagoniste prolonge le premier stade d'apprentissage de séquences motrices sans affecter l'atteinte d'un plateau optimal de performance. Les résultats de

cette étude doivent toutefois être nuancés puisque le principal effet de cet antagoniste était d'induire une forte diminution du nombre de réponses et d'entraîner un arrêt brusque du mouvement en cours d'exécution, même à des faibles doses. Des résultats similaires ont été obtenus suite à l'administration de SCH23390 chez le rat devant apprendre une tâche de temps de réaction sériels. Cet antagoniste induisait une augmentation significative du nombre d'omissions, comparativement au raclopride (Hahn et al., 2002).

Des injections locales d'antagonistes  $D_1$  chez le rat ayant appris une tâche de temps réaction sériels sont aussi reconnues pour affecter la production de réponses. Granon et al. (2000) ont observé que la précision des réponses motrices effectuées par les rats ayant déjà appris la tâche était diminuée suite à des injections locales de SCH23390 dans le cortex préfrontal médian. Une diminution de la précision des mouvements ainsi qu'une augmentation du nombre d'omissions ont aussi été notées suite à des injections locales bilatérales de SCH23390 dans le noyau accumbens (Pezze et al. 2006). L'effet central des antagonistes  $D_1$  pourrait donc être davantage attribuable à une baisse des niveaux attentionnels ou d'éveil de l'animal, ou encore à une perturbation motrice, plutôt qu'à un effet sur l'apprentissage moteur proprement dit. Ces troubles pourraient donc expliquer en partie les fluctuations de la performance rencontrées dans notre étude lors du second rappel de la séquence A et lors de l'apprentissage de la nouvelle séquence D, dans le stade 1 autant que dans le stade 2 d'apprentissage.

Ces résultats permettent néanmoins de circonscrire les troubles observés sous raclopride à un blocage des récepteurs  $D_2$ , et non à un effet systémique général sur les systèmes dopaminergiques. Si tel avait été le cas, nous aurions observé sous raclopride une instabilité de la performance lors du premier et du second stade d'apprentissage, ainsi que lors des conditions de rappel de la séquence A. Nous n'avons cependant pas noté de somnolence ou de baisse du niveau d'éveil des animaux sous raclopride, en cage et lors des séances d'expérimentation, et la performance n'était pas systématiquement perturbée dans toutes les conditions de rappels et d'apprentissage. Les effets du raclopride sur la phase de consolidation semblent donc attribuables davantage à un blocage des récepteurs  $D_2$ .

## E. Résultats préliminaires de l'étude du patron de décharge des interneurons du striatum lors du rappel d'une séquence automatisée (Séq. A)

### E.1. Introduction

Nous avons effectué l'enregistrement des neurones striataux durant les derniers jours d'exécution de la séquence A (mesure de base) chez le primate CBL. Durant cinq mois consécutifs, nous avons acquis des données électrophysiologiques sur les TANs du striatum durant l'exécution de la tâche. Il était prévu d'effectuer ces enregistrements durant l'apprentissage de la séquence B ainsi que lors de l'apprentissage de la séquence C sous raclopride. Toutefois, des problèmes méthodologiques sont apparus, rendant impossible la poursuite du protocole. Le principal problème résidait dans la solidité de l'implant, ce dernier s'étant défait du crâne après quelques mois seulement. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène, notamment le fait que cette espèce de primate paraît être peu adaptée aux techniques d'enregistrements unicellulaires. Leur niveau d'anxiété générale est trop élevé, ce qui provoquait en chaise des mouvements continus et une force constante sur le système de fixation de la tête. Le deuxième problème concernait leur structure osseuse. Ces primates femelles ont été ovariectomisées avant le début du protocole, afin de prévenir un effet neuroprotecteur de l'œstrogène sur l'action du raclopride. Il est bien connu cependant qu'une diminution des taux d'œstrogène favorise les problèmes de structure osseuse, tels l'ostéoporose (Kamel, 2006). Il est donc possible qu'un os crânien fragile ait contribué au détachement de la chambre d'enregistrement.

Les données préliminaires qui ont été acquises durant les derniers jours de la séquence A ainsi que la méthodologie reliée à cette partie du protocole sont néanmoins présentées ici.

## E.2. Démarche méthodologique

### E.2.1. Sujet

Le primate CBL a été utilisé pour cette partie du protocole.

### E.2.2. Chirurgie

La chirurgie a été effectuée lorsque l'animal était bien entraîné à l'exécution de la séquence A. Il a été mis à jeun 12 heures avant l'anesthésie, sauf pour un accès à l'eau en quantité non restreinte durant les précédentes 24 heures. Nous avons employé l'isoflurane comme agent anesthésiant selon les procédures et le protocole proposé par le vétérinaire clinicien. Dans ce cas, l'étape pré-anesthésique comprenait l'intubation de l'animal sous kétamine et l'administration d'un agent anticholinergique (glycopyrrolate), pour éviter des réactions autonomiques défavorables au cours de la chirurgie (salivation excessive, nausée, vomissements, etc). La chirurgie a été effectuée dans la salle d'opération aseptique de l'animalerie. Une fluidothérapie a été installée pour toute la durée de l'intervention et la température rectale a été mesurée en permanence et maintenue au dessus de 35°C en



utilisant un coussin chauffant. La tête de l'animal a été fixée dans un appareil stéréotaxique afin de placer avec précision un poteau de fixation, à l'arrière de sa tête. Ce poteau a permis de maintenir sa tête stable pendant les enregistrements. La chambre d'enregistrement a par la suite été posée sur une trépanation circulaire (19 mm de diamètre) donnant accès à la région du cerveau où les enregistrements devaient être effectués. Afin d'enregistrer les neurones du striatum, le centre de la chambre a été placée sur la coordonnée stéréotaxique A19-L10, du côté droit, selon l'atlas stéréotaxique du *Cebus Apella* (Eidelberg et al., 1960). L'enveloppe du cerveau (dure-mère) est restée intacte. La chambre d'enregistrement a été fixée au crâne à l'aide de vis en titanium et de ciment cranioplastique. Le cylindre a ensuite été rempli d'une solution de Néomycine et fermé hermétiquement. Dès le réveil, l'animal a reçu un analgésique (buprénorphine, 0.01 mg/kg i.m.) et par la suite 2 fois/jour pour 48 heures ou plus si cela s'avérait nécessaire. Par mesure de précaution, une antibiothérapie a été instituée dès la fin de la chirurgie (Aycerilline, 1 cc i.m. 1 fois/jour pour 7 jours). L'animal est resté dans sa cage avec un accès à l'eau en quantité non restreinte. Aussi, après la chirurgie et ce, pour toute la durée de l'expérimentation, l'intérieur et le pourtour de la chambre d'enregistrement ont été nettoyés et la solution de Néomycine a été quotidiennement remplacée.

### E.2.3. Électrophysiologie

Les séances d'enregistrement ne commençaient pas avant une semaine après la chirurgie ou jusqu'à évidence d'une récupération complète de l'animal. Chaque

séance d'enregistrement a duré entre 2 à 4 heures par jour, à une fréquence de 3 à 5 jours par semaine. Les électrodes (FHC inc., Bowdoin, ME, États-Unis) étaient fixées à des micromanipulateurs (CRIST instruments Co., Inc., Hagerstown, MD, États-Unis), qui permettaient, par un contrôle manuel, d'ajuster la profondeur de ces électrodes. Ces micromanipulateurs ont une précision de 1/8 de mm.

Pour effectuer les enregistrements, la tête de l'animal était immobilisée à la chaise à l'aide du poteau de fixation ancré à l'arrière de sa tête. Les côtés étaient refermés à l'aide de panneaux de plexiglas transparents. Le singe était donc isolé de l'expérimentateur qui pouvait insérer une électrode dans le cerveau de l'animal par un orifice dans la partie supérieure de la chaise. Mis à part l'immobilisation de la tête par l'intermédiaire de la tige fixée à l'arrière de la tête du primate, l'animal n'était soumis à aucune autre forme de contention ou de restriction de mouvements au niveau du tronc ou des membres. En général, ce type d'insertion dans le cerveau ne provoquait pas de réactions décelables de la part de l'animal.

Les probabilités d'enregistrer un TANs pour chacune des descentes d'électrodes étaient de moins de 10% (Wilson, 2004). Les séances débutaient par la localisation du putamen, qui a été précédemment établie par des séances de cartographie, dans lesquelles la profondeur du cortex, de la substance blanche et du putamen a été déterminée. Chaque cellule était isolée manuellement et l'identification des TANs reposait sur le caractère régulier de leur patron de décharge, visible sur un

oscilloscope. Ils se distinguaient des cellules de projection du striatum, qui présentaient plutôt un potentiel d'action phasique et irrégulier. Ils devaient également présenter un patron de décharge tonique, qui se maintenait pendant plusieurs minutes et qui était indépendant des mouvements effectués par le primate. À la fin de la séance d'enregistrement, l'électrode était retirée et le cylindre d'enregistrement nettoyé, rempli de solution de Néomycine et refermé hermétiquement. L'animal était ensuite retourné dans sa cage à l'animalerie où nous complétons le volume de liquide selon la quantité bue au laboratoire (voir la section « Privation hydrique »).

#### E.2.4. Analyses statistiques

L'activité neuronale associée à chaque essai était recueillie. L'identification de potentiels d'action était effectuée par une analyse du rapport signal/bruit, dans laquelle le seuil était fixé manuellement. Un dépassement de la décharge neuronale de plus de 2 écart-types du bruit était généralement considéré comme la survenue d'un potentiel d'action. Le logiciel Box (DOCO microsystemes) collectait, à partir de 2 secondes avant le début de la séquence, le moment (en ms) où un potentiel d'action était apparu. Des histogrammes péri-événementiels, alignés sur un événement particulier (illumination de premier DEL, appui sur le premier DEL, fin de l'essai, etc.) regroupant plusieurs essais ont par la suite été construits à partir de ces données. Les TANs étaient identifiés sur la base de leur patron de décharge tonique au repos (3 à 9Hz) et classés en deux catégories, ceux répondant à la tâche (soit présentant un

patron de décharge phasique lors de l'exécution de la séquence) et ceux dont l'activité n'était pas reliée.

Afin d'identifier l'apparition d'une pause significative dans le patron de décharge des TANs au cours de la réalisation de la tâche, des analyses du taux de décharge de base des cellules sont exécutés. Pour ce faire, nous avons appliqué le test de rang de Wilcoxon et établi le seuil alpha à  $p < 0.05$ . Ce test permettait d'identifier pour une même cellule, les diminutions ou les hausses significatives de la fréquence de décharge. Ce test a été appliqué sur chacune des cellules en fonction des trois stimuli, soit l'illumination du premier, du second et du troisième DEL. Les TANs ont par la suite été regroupés en cohorte et les neurones ont été classés selon leur relation avec la tâche.

### E.3. Résultats

27 TANs ont été enregistrés ( $X = 4.37$  décharges/sec,  $ET = 1.58$ ). Parmi ceux-ci, 7 d'entre eux (25%) présentaient une pause significative dans leur patron de décharge suite à la présentation du premier DEL, tel qu'évalué par le test de Wilcoxon ( $p < 0.05$ ). Cette pause survenait en moyenne 171 ms ( $ET = 94.9$  ms) après l'illumination du premier DEL et se prolongeait sur une période moyenne de 120 ms ( $ET = 26.18$  ms). Elle n'était toutefois pas apparente lors de l'illumination du deuxième et du troisième DEL, ni lors de l'attribution de la récompense (fig. E.1.).

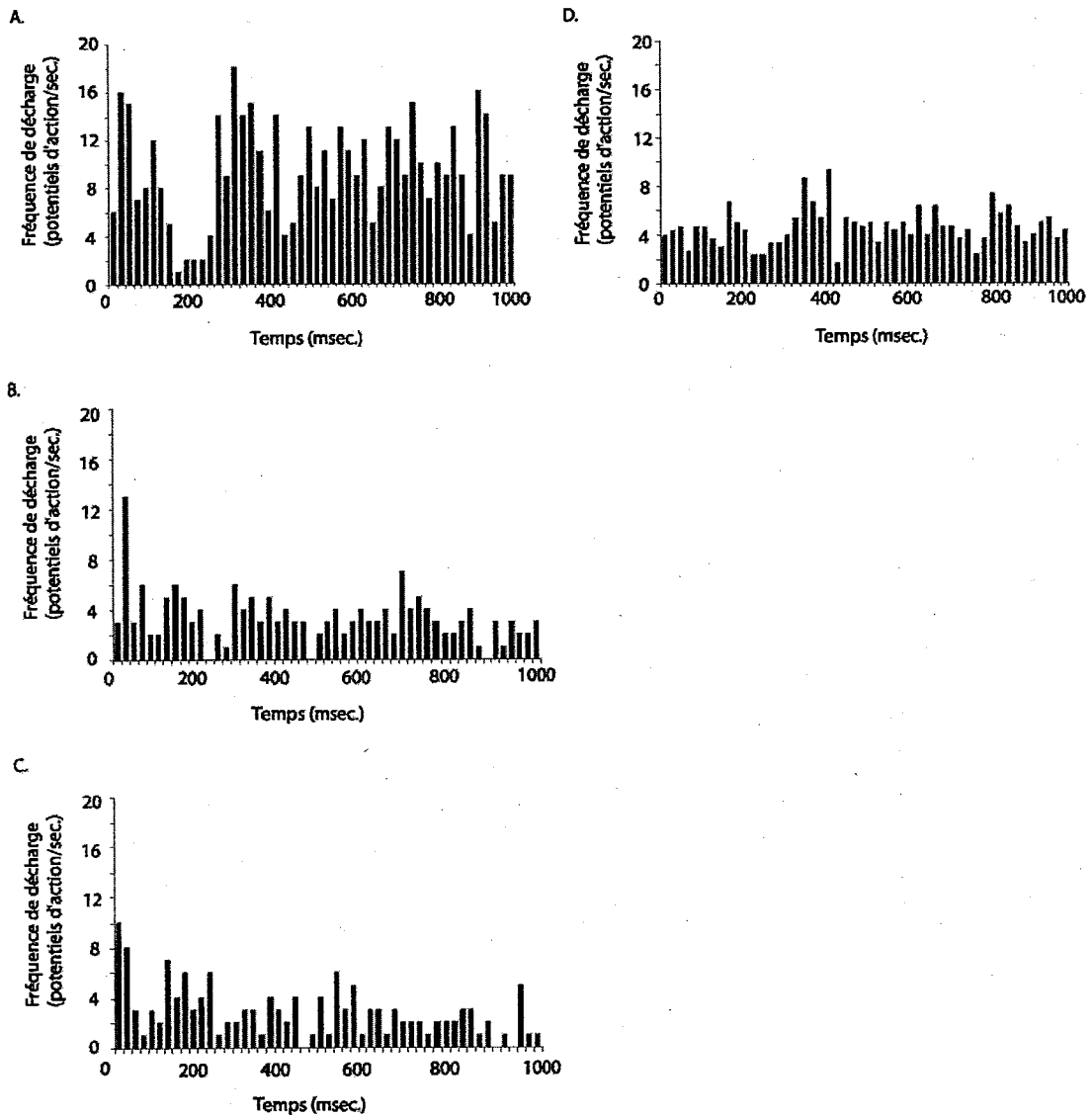


Fig. E.1. **A.** Histogramme péri-événementiel d'un interneurone (TAN) durant l'exécution de la séquence A (bins = 20 msec) sur une période de 1000 msec. L'histogramme est aligné sur l'illumination du premier DEL, au temps 0. Une diminution de la fréquence de décharge survient environ 200 msec après l'illumination du premier DEL. **B.** Histogramme péri-événementiel d'un interneurone, aligné sur l'illumination du deuxième DEL, au temps 0. **C.** Histogramme péri-événementiel d'un interneurone (TAN), aligné sur le troisième DEL et l'attribution de la récompense, au temps 0. **D.** Fréquence de décharge d'un interneurone à l'extérieur de la tâche, en condition de repos.

#### E.4. Discussion

Ces résultats montrent que la fréquence de décharge des TANs du striatum est modulée par l'exécution d'une séquence motrice apprise et automatisée. Cette modulation de la réponse électrophysiologique se manifeste par une diminution significative de leur fréquence de décharge, environ 200 ms après l'illumination du premier DEL. Cette pause n'est pas reliée au mouvement effectué par l'animal, ni à l'illumination du deuxième et du troisième DEL. D'un point de vue fonctionnel, cette diminution de la fréquence de décharge apparente seulement suite à l'illumination du premier DEL pourrait être associée au fait que les mouvements composant la séquence ont été regroupés en une seule unité. La diminution de la fréquence de décharge tonique pourrait plus spécifiquement être représentative d'une fenêtre de plasticité neuronale, durant laquelle une activité réverbérante, maintenant en place des programmes bien établis, serait inhibée pendant une courte période. De nouvelles associations entre les afférences sensorielles et les commandes motrices pourraient ainsi être formées durant cette fenêtre temporelle, ce qui conduirait à la formation de nouvelles séquences motrices.

Les résultats précédemment obtenus dans la littérature en électrophysiologie ont montré que cette pause est habituellement reliée à un stimulus conditionnel, permettant à l'animal de prédire l'obtention d'une récompense ou d'un stimulus aversif (Aosaki et al., 1995; Apicella et al., 1997; Ravel et al., 2003). Dans notre étude, nous aurions dû observer une diminution de la fréquence de décharge lors de

l'illumination du troisième DEL, puisque ce stimulus prédit le plus fortement la récompense, étant donné sa proximité temporelle avec cette dernière. Toutefois, la pause survenait lors de l'illumination du premier DEL, lorsque la séquence était déjà apprise automatisée. Cette réponse électrophysiologique pourrait donc être une manifestation du regroupement en séquence des mouvements effectués par le striatum, puisque l'illumination du premier DEL prédit le début d'une séquence dont l'exécution sera reliée à l'obtention d'un renforcement. L'illumination du deuxième et du troisième DEL, ainsi que les mouvements qui leur étaient associés étaient maintenant intégrés à la séquence motrice.

Il est aussi possible que la réponse des TANs enregistrée soit reliée à l'organisation spatiale de la tâche. Ravel et al. (2006) ont récemment montré que la réponse de ces interneurones était reliée soit à la position spatiale d'un stimulus, au mouvement à effectuer ou à la combinaison de ces deux éléments. De plus, dans cette étude, la majorité des interneurones enregistrés présentaient un patron de décharge caractérisé par une pause lorsque la direction du mouvement à effectuer était controlatérale. Dans notre étude, l'implantation de la chambre ayant été effectuée du côté droit de l'animal et la position du premier LED se situant du côté gauche, il est probable que la réponse enregistrée ait été modulée par la localisation spatiale du stimulus.

Il aurait été intéressant d'évaluer la réponse électrophysiologique de ces interneurons striataux lors du premier et du second stade d'apprentissage. Nous aurions pu observer, au cours du premier stade, une pause pour chacun des DEL composant la séquence, puis une réorganisation progressive qui conduirait vers une diminution de la fréquence de décharge associée au deuxième et au troisième DEL. Ces résultats s'apparenteraient à ceux déjà obtenus chez le rat par Jog et al (1999) sur les PANs du striatum, lors de l'exécution d'une tâche de labyrinthe en T. Il a été montré que ces neurones subissent le même type de réorganisation, soit une augmentation de la fréquence de décharge pour les événements indiquant le début et la fin d'une séquence au profit d'une diminution de l'activité neuronale associée à chacun des événements composant cette séquence.

L'effet du raclopride dans notre étude aurait pu être d'empêcher l'apparition de cette diminution de la fréquence de décharge des TANs, tel qu'il a été montré avec d'autres types d'antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub> (Watanabe et al. 1998). Sur le plan fonctionnel, cet effet pourrait empêcher l'apparition d'un patron d'activité neuronale reliée à l'illumination du premier DEL lors de l'exécution de la séquence automatisée et ainsi affecter le regroupement de mouvements en séquences. Ceci pourrait être responsable, en partie, d'une performance imprévisible d'un essai à l'autre et d'une difficulté à atteindre un niveau optimal. Cette hypothèse devra toutefois être vérifiée par l'enregistrement des PANs et des TANs du striatum, lors de différents stades d'apprentissage et lors d'administrations systémiques ou locales de raclopride.



## BIBLIOGRAPHIE

- Adams JA (1971) A closed-loop theory of motor learning. *J Mot Behav* 3: 111-149.
- Afifi AK (1994) Basal ganglia: functional anatomy and physiology. Part 2. *J Child Neurol* 9: 352-361.
- Afifi AK (2003) The basal ganglia: a neural network with more than motor function. *Semin Pediatr Neurol* 10: 3-10.
- Agostino R, Sanes JN, Hallett M (1996) Motor skill learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 139: 218-226.
- Ahlenius S, Ericson EL, Hogberg K, Wijkstrom A (1991) Behavioural and biochemical effects of subchronic treatment with raclopride in the rat: tolerance and brain monoamine receptor sensitivity. *Pharmacol Toxicol* 68: 302-309.
- Aird T (2000) Functional anatomy of the basal ganglia. *J Neurosci Nurs* 32: 250-253.
- Alberts JL, Saling M, Adler CH, Stelmach GE (2000) Disruptions in the reach-to-grasp actions of Parkinson's patients. *Exp Brain Res* 134: 353-362.
- Alberts JL, Tresilian JR, Stelmach GE (1998) The co-ordination and phasing of a bilateral prehension task. The influence of Parkinson's disease. *Brain* 121 ( Pt 4): 725-742.
- Aldridge JW, Berridge KC (1998) Coding of serial order by neostriatal neurons: a "natural action" approach to movement sequence. *J Neurosci* 18: 2777-2787.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381.
- Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M (1994a) Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265: 412-415.
- Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM (1995) Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J Neurophysiol* 73: 1234-1252.

- Aosaki T, Tsubokawa H, Ishida A, Watanabe K, Graybiel AM, Kimura M (1994b) Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J Neurosci* 14: 3969-3984.
- Apicella P, Legallet E, Trouche E (1996) Responses of tonically discharging neurons in monkey striatum to visual stimuli presented under passive conditions and during task performance. *Neurosci Lett* 203: 147-150.
- Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T, Schultz W (1992) Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events. *J Neurophysiol* 68: 945-960.
- Bachevalier J, Mishkin M (1984) An early and a late developing system for learning and retention in infant monkeys. *Behav Neurosci* 98: 770-778.
- Baev KV, Greene KA, Marciano FF, Samanta JE, Shetter AG, Smith KA, Stacy MA, Spetzler RF (2002) Physiology and pathophysiology of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops: theoretical and practical aspects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 771-804.
- Bedard MA, Scherer H, Stip E, Cohen H, Rodriguez JP, Richer F (2000) Procedural learning in schizophrenia: further consideration on the deleterious effect of neuroleptics. *Brain Cogn* 43: 31-39.
- Bedard PJ, Boucher R, Daigle M, Di Paolo T (1985) Physiological doses of estradiol can increase lingual dyskinesia and cerebrospinal fluid homovanillic acid in monkeys. *Neurosci Lett* 58: 327-331.
- Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD (1986) Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 739-757.
- Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD (1987) Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 50: 296-303.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20: 415-455.
- Berridge KC, Whishaw IQ (1992) Cortex, striatum and cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. *Exp Brain Res* 90: 275-290.

- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 196 ( Pt 4): 527-542.
- Bolam JP, Wainer BH, Smith AD (1984) Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience* 12: 711-718.
- Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E (1996) Consolidation in human motor memory. *Nature* 382: 252-255.
- Breteler, MD., Simura, KJ., Flanders, M. (2006) Timing of Muscle Activation in a Hand Movement Sequence. *Cereb Cortex* 12: Epub ahead of print.
- Brochier, T., Spinks, RL., Umiltà, MA., Lemon, RN (2004). Patterns of muscle activity underlying object-specific grasp by the macaque monkey. *J Neurophysiol* 92:1770-1782
- Brooks V, Hilperath F, Brooks M, Ross HG, Freund HJ (1995) Learning "what" and "how" in a human motor task. *Learn Mem* 2: 225-242.
- Brown LL (1992) Somatotopic organization in rat striatum: evidence for a combinational map. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 7403-7407.
- Brown RG, Marsden CD (1991) Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 114 ( Pt 1A): 215-231.
- Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G (2000) Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci* 23: 120-126.
- Calabresi P, Saiardi A, Pisani A, Baik JH, Centonze D, Mercuri NB, Bernardi G, Borrelli E (1997) Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *J Neurosci* 17: 4536-4544.
- Carelli RM, Wolske M, West MO (1997) Loss of lever press-related firing of rat striatal forelimb neurons after repeated sessions in a lever pressing task. *J Neurosci* 17:1804-1814.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1991) Topographic segregation of corticostriatal projections from posterior parietal subdivisions in the macaque monkey. *Neuroscience* 42: 683-696.

- Centonze D, Grande C, Saulle E, Martin AB, Gubellini P, Pavon N, Pisani A, Bernardi G, Moratalla R, Calabresi P (2003a) Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. *J Neurosci* 23: 8506-8512.
- Centonze D, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P (1999a) Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 1-5.
- Centonze D, Gubellini P, Picconi B, Calabresi P, Giacomini P, Bernardi G (1999b) Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP. *J Neurophysiol* 82: 3575-3579.
- Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G, Calabresi P (2003b) Dopamine, acetylcholine and nitric oxide systems interact to induce corticostriatal synaptic plasticity. *Rev Neurosci* 14: 207-216.
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P (2001) Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 13: 1071-1077.
- Cermak LS, Butters N (1973) Information processing deficits of alcoholic Korsakoff patients. *Q J Stud Alcohol* 34: 1110-1132.
- Chudler EH, Sugiyama K, Dong WK (1995) Multisensory convergence and integration in the neostriatum and globus pallidus of the rat. *Brain Res* 674: 33-45.
- Cohen NJ, Eichenbaum H, Deacedo BS, Corkin S (1985) Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Ann N Y Acad Sci* 444: 54-71.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2001) Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 11: 1136-1143.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM (2004) Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *161* : 414-425.
- Cousins MS, Atherton A, Turner L, Salamone JD (1996) Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behav Brain Res* 74: 189-197.

- Cromwell HC, Berridge KC (1996) Implementation of action sequences by a neostriatal site: a lesion mapping study of grooming syntax. *J Neurosci* 16: 3444-3458.
- Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH (1994) Impaired problem solving in Parkinson's disease: impact of a set-shifting deficit. *Neuropsychologia* 32: 579-593.
- Curra A, Agostino R, Galizia P, Fittipaldi F, Manfredi M, Berardelli A (2000) Sub-movement cueing and motor sequence execution in patients with Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 111: 1184-1190.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarazuela A (2001) Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. 48 : 17-28.
- D'Avella, A., Bizzi, E. (2005) Shared and specific muscle synergies in natural motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22:3076-3081.
- D'Avella A, Saltiel P, Bizzi E. (2003). Combinations of muscle synergies in the construction of a natural motor behavior. *Nat Neurosci*. 6 : 300-308.
- Debaere, F., Wenderoth, N., Sunaert S., Van Hecke, P. (2003) Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. *Neuroimage* 19 : 764-776.
- DeFrance JF, Sikes RW, Chronister RB (1985) Dopamine action in the nucleus accumbens. *J Neurophysiol* 54: 1568-1577.
- DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT, Alexander GE (1984) Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Found Symp* 107: 64-82.
- Dluzen D, Horstink M (2003) Estrogen as neuroprotectant of nigrostriatal dopaminergic system: laboratory and clinical studies. *Endocrine* 21: 67-75.
- Domenger, D., Schwarting, R.K.W. (2006) The serial reaction time task in the rat: Effects of D1 and D2 dopamine-receptor antagonists. *Behavioural Brain Research* 175: 212-222.
- Doyon J, Gaudreau D, Laforce R, Jr., Castonguay M, Bedard PJ, Bedard F, Bouchard JP (1997) Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn* 34: 218-245.

- Doyon, J., Penhune, V., and Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41: 252-262.
- Dray A (1981) Serotonin in the basal ganglia: functions and interactions with other neuronal pathways. *J Physiol (Paris)* 77: 393-403.
- Farde, L, Nördström, AL (1992a) PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br J Psychiatry* 160: 30-33.
- Farde, L, Nördström, AL, Wiesel, FA, Pauli, S, Halldin, C, Sedvall G (1992b) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 49: 538-544.
- Fitts, PM, Peterson JR. (1964) Information capacity of discrete motor responses. *J Exp Psychol* 67: 103-112.
- Frigon, A., Rossignol, S. (2006). Experiments and models of sensorimotor interactions during locomotion. *Biol Cybern* 95: 607-627
- Nyberg, S, Nördström, AL, Halldin, C, Farde, L (1995) Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. *Int Clin Psychopharmacology* 10: 81-85.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall, G (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49: 538-544.
- Farries MA, Ding L, Perkel DJ (2005) Evidence for "direct" and "indirect" pathways through the song system basal ganglia. *J Comp Neurol* 484: 93-104.
- Ferry AT, Ongur D, An X, Price JL (2000) Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol* 425: 447-470.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1993a) Output architecture of the primate putamen. *J Neurosci* 13: 3222-3237.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1993b) Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *J Neurosci* 13: 1120-1137.

- Flaherty AW, Graybiel AM (1994) Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *J Neurosci* 14: 599-610.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1995) Motor and somatosensory corticostriatal projection magnifications in the squirrel monkey. *J Neurophysiol* 74: 2638-2648.
- Floyer-Lea A, Matthews PM (2005) Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol* 94: 512-518.
- Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Frieger S, Gruppe H (1996) Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 6 : S2130-S220.
- Gentilucci M, Negrotti A (1999) The control of an action in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 129: 269-277.
- Gentner, R., Classen, J. (2006) Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron* 22:731-742
- Gerfen CR (1988) Synaptic organization of the striatum. *J Electron Microsc Tech* 10: 265-281.
- Goedert KM, Willingham DB (2002) Patterns of interference in sequence learning and prism adaptation inconsistent with the consolidation hypothesis. *Learn Mem* 9: 279-292.
- Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR (1993) The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162 : 43-48.
- Gurevich EV, Joyce JN (1997) Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 42 : 529-545.
- Goldberger ME. (1977). Locomotor recovery after unilateral hindlimb deafferentation in cats. *Brain Res* 4 : 59-74.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD (1988) 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 111 (Pt 2): 299-321.
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME (1992) Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 12: 2542-2548.

- 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.
- Graybiel AM (1995) Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 5: 733-741.
- Graybiel AM (1998) The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem* 70: 119-136.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265: 1826-1831.
- Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75: 5723-5726.
- Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J (1997) Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 154 : 799-804.
- Grillner, S. (2006). Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion. *Neuron* 52: 751-766.
- Grillner, S., Zangger, P. (1984). The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat's hindlimb during locomotion. *Acta Physiol Scand* 120: 393-405.
- Grillner, S., Markram, H., De Schutter E., Silberberg, G., LeBeau, FE. (2005). Microcircuits in action--from CPGs to neocortex. *Trends Neurosci* 28: 525-533.
- Gulwadi AG, Korpinen CD, Mailman RB, Nichols DE, Sit SY, Taber MT. (2001) Dinapsoline: characterization of a D1 dopamine receptor agonist in a rat model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 296: 338-344.
- Haber SN, Fudge JL (1997) The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function. *Crit Rev Neurobiol* 11: 323-342.
- Hager C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. (1993) Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 34: 702-712.



- Hahn B, Shoaib M, Stolerman IP (2002) Effects of dopamine receptor antagonists on nicotine-induced attentional enhancement. *Behav Pharmacol* 13: 621-632.
- Hall H, Sedvall G, Magnusson O, Kopp J, Halldin C, Farde L (1994) Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 11: 245-256.
- Halsband, U., Freund HJ. (1990) Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain* 113:207-222
- Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, Marder E (1990) Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 12: 323-339.
- Hayes AE, Davidson MC, Keele SW, Rafal RD (1998) Toward a functional analysis of the basal ganglia. *J Cogn Neurosci* 10: 178-198.
- Heindel WC, Salmon DP, Shults CW, Walicke PA, Butters N (1989) Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 9: 582-587.
- Hietala J, Seppala T, Lappalainen J, Syvalahti E (1992) Quantification of SCH 39166, a novel selective D1 dopamine receptor antagonist, in rat brain and blood. *Psychopharmacology (Berl)* 106:455-8.
- Holdefer, RN., Miller, LE (2002). Primary motor cortical neurons encode functional muscle synergies. *Exp Brain Res*, 146: 233-243
- Hollerman JR, Schultz W (1998) Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1: 304-309.
- Hurd YL, Suzuki M, Sedvall GC (2001) D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat* 22:127-137
- Ikarashi Y, Takahashi A, Ishimaru H, Arai T, Maruyama Y (1997) Suppression of cholinergic activity via the dopamine D2 receptor in the rat striatum. *Neurochem Int* 30: 191-197.
- Isenberg C, Conrad B (1994) Kinematic properties of slow arm movements in Parkinson's disease. *J Neurol* 241: 323-330.

- Ito C, Onodera K, Yamatodani A, Yanai K, Sakurai E, Sato M, Watanabe T (1997) The effect of haloperidol on the histaminergic neuron system in the rat brain. *Tohoku J Exp Med* 183:285-292.
- Izzo PN, Bolam JP (1988) Cholinergic synaptic input to different parts of spiny striatonigral neurons in the rat. *J Comp Neurol* 269: 219-234.
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 14: 3775-3790.
- Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123 : 1216-1228
- Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM (1999) Building neural representations of habits. *Science* 286: 1745-1749.
- Jones DL, Phillips JG, Bradshaw JL, Iansek, R, Bradshaw JA. (1992) Programming of single movements in Parkinson's disease: comparison with Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 14: 762-772.
- Kamel HK (2006) Postmenopausal osteoporosis: etiology, current diagnostic strategies, and nonprescription interventions. *J Manag Car Pharm* 12:4-9.
- Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk SR, Marder SR, Mintz J (1999). Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 25 : 223-232.
- Kimura M (1986) The role of primate putamen neurons in the association of sensory stimuli with movement. *Neurosci Res* 3: 436-443.
- Koch I, Hoffmann J (2000) Patterns, chunks, and hierarchies in serial reaction-time tasks. *Psychol Res* 63: 22-35.
- Koch M, Schmid A, Schnitzler HU (2000) Role of nucleus accumbens dopamine D1 and D2 receptors in instrumental and Pavlovian paradigms of conditioned reward. *Psychopharmacology (Berl)* 152: 67-73.
- Koob GF, Le Moal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24: 97-129.
- Krebs HI, Hogan N, Hening W, Adamovich SV, Poizner H (2001) Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 141: 425-437.

- Kumari V, Corr PJ, Mulligan OF, Cotter PA, Checkley SA, Gray JA (1997) Effects of acute administration of d-amphetamine and haloperidol on procedural learning in man. *Psychopharmacology (Berl)* 129: 271-276.
- Laforce R, Jr., Doyon J (2002) Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. *Neuropsychologia* 40: 512-517.
- Lahti RA, Roberts RC, Tamminga CA (1995) D2-family receptor distribution in human postmortem tissue: an autoradiographic study. *Neuroreport* 15:2505-2512.
- Lapper SR, Bolam JP (1992) Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 51: 533-545.
- Lehericy S, Benali H, Van de Moortele PF, Pelegrini-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102 : 12566-12571.
- Luft, A.R. and Buitrago, M.M. 2005. Stages of motor skill learning. *Mol. Neurobiol.* 32: 205-216.
- Lewis SJ, Slabosz A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM (2005) Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43: 823-832.
- 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.
- Login IS (1997) D2 dopamine receptor activation inhibits basal and forskolin-evoked acetylcholine release from dissociated striatal cholinergic interneurons. *Brain Res* 749: 147-151.
- MacQueen, J.B. (1967). Some Methods for classification and Analysis of Multivariate Observations. *Proceedings of 5-th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. Berkeley, University of California Press 1:281-297
- Malach R, Graybiel AM (1986) Mosaic architecture of the somatic sensory-recipient sector of the cat's striatum. *J Neurosci* 6: 3436-3458.

- Marie RM, Barre L, Dupuy B, Viader F, Defer G, Baron JC (1999) Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 260: 77-80.
- Matsumoto N, Hanakawa T, Maki S, Graybiel AM, Kimura M (1999) Role of [corrected] nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol* 82: 978-998.
- Maurice N, Mercer J, Chan CS, Hernandez-Lopez S, Held J, Tkatch T, Surmeier DJ (2004) D2 dopamine receptor-mediated modulation of voltage-dependent Na<sup>+</sup> channels reduces autonomous activity in striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 24: 10289-10301.
- Meador-Woodruff JH, Damask SP, Watson SJ, Jr. (1994) Differential expression of autoreceptors in the ascending dopamine systems of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 8297-8301.
- Middleton FA, Strick PL (2000) Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 236-250.
- Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
- Mirenowicz J, Schultz W (1994) Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *J Neurophysiol* 72: 1024-1027.
- Miyachi S, Hikosaka O, Lu X (2002) Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp Brain Res* 146: 122-126.
- Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Karadi Z, Rand MK (1997) Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res* 115: 1-5.
- Moran-Gates, T, Massari C, Graulich A, Liegeois JF, Tarazi FI (2006) Long-term effects of JL 13, a potential atypical antipsychotic, on rat dopamine and serotonin receptor subtypes. *J Neurosci Res* 15: 675-682.
- Nestler EJ, Carlezon WA, Jr. (2006) The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol Psychiatry* 15: 1151-1159.
- Newell KM, Morris LR, Scully DM (1985) Augmented information and the acquisition of skill in physical activity. *Exerc Sport Sci Rev* 13: 235-261.

- Nicola SM, Woodward HF, Hjelmstad GO (2004) Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine? *Cell Tissue Res* 318: 93-106.
- Ogawa K, Inui T, Sugio T (2006) Separating brain regions involved in internally guided and visual feedback control of moving effectors: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 1: 17601770.
- Panzer S, Wilde H, Shea CH (2006) Learning of similar complex movement sequences: proactive and retroactive effects on learning. *J Mot Behav* 38:60-70.
- Paquet F, Soucy JP, Stip E, Levesque M, Elie A, Bedard MA (2004) Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 47-56.
- Partridge JG, Apparsundaram S, Gerhardt GA, Ronesi J, Lovinger DM (2002) Nicotinic acetylcholine receptors interact with dopamine in induction of striatal long-term depression. *J Neurosci* 22: 2541-2549.
- Penhune VB, Doyon J (2002) Dynamic cortical and subcortical networks in learning and delayed recall of timed motor sequences. *J Neurosci* 22: 1397-1406.
- Percheron G, Yelnik J, Francois C (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J Comp Neurol* 227: 214-227.
- Pew RW (1966) Acquisition of hierarchical control over the temporal organization of a skill. *J Exp Psychol* 71: 764-771.
- Puttemans V, Wenderoth N, Swinnen SP (2005) Changes in brain activation during the acquisition of a multifrequency bimanual coordination task: from the cognitive stage to advanced levels of automaticity. *J Neurosci* 25: 4270-4278.
- Reynolds JN, Wickens JR (2004) The corticostriatal input to giant aspiny interneurons in the rat: a candidate pathway for synchronising the response to reward-related cues. *Brain Res* 1011: 115-128.
- Ravel S, Legallet E, Apicella P (2003) Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *J Neurosci* 23: 8489-8497.
- Rinne JO (1991) Nigral degeneration in Parkinson's disease in relation to clinical features. *Acta Neurol Scand Suppl* 136: 87-90.

- Rolls ET, Thorpe SJ, Boytim M, Szabo I, Perrett DI (1984) Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 3. Effects of iontophoretically applied dopamine on normal responsiveness. *Neuroscience* 12: 1201-1212.
- Rosa-Neto P, Doudet DJ, Cumming P (2004) Gradients of dopamine D1- and D2/3-binding sites in the basal ganglia of pig and monkey measured by PET. *Neuroimage* 22: 1076-1083.
- Safstrom D, Edin BB (2006) Acquiring and adapting a novel audiomotor map in human grasping. *Exp Brain Res* 173: 487-497.
- Sailer U, Flanagan JR, Johansson RS (2005) Eye-hand coordination during learning of a novel visuomotor task. *J Neurosci* 28: 8833-8842.
- Samadi P, Gregoire L, Rouillard C, Bedard PJ (2005) Dyskinesias occur in response to saline and naltrexone alone after priming with combination of dopaminergic agents and naltrexone in the MPTP parkinsonian monkeys. *Neurobiol Dis* 19: 266-272.
- Saper CB (2000) Hypothalamic connections with the cerebral cortex. *Prog Brain Res* 126 : 39-48.
- Sarazin M, Deweer B, Merkl A, Von Poser N, Pillon B, Dubois B (2002) Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 265-273.
- Saulle E, Centonze D, Martin AB, Moratalla R, Bernardi G, Calabresi P (2002) Endogenous dopamine amplifies ischemic long-term potentiation via D1 receptors. *Stroke* 33: 2978-2984.
- Scherer H, Bedard MA, Stip E, Paquet F, Richer F, Bériault M, Rodriguez JP, Motard JP (2004) Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatments. *Cogn Behav Neurol* 17: 32-40.
- Schmidt, R.A. (1988). Description and Origins of a Field of Study. In R.A Schmidt, *Motor Control and Learning, Second Edition: A Behavioral Emphasis*, Human Kinetics Publishers, Champaign, Illinois.
- Schmidt, R.A., Wrisberg, C.A. (2004). Getting Started. Dans R.A. Schmidt, C.A. Wrisberg, *Motor Learning and Performance. Third Edition*, Human Kinetics Publishers, Champaign, Illinois.
- Schneider, C., Capaday, C. (2003). Progressive adaptation of the soleus H-reflex with daily training at walking backward. *J Neurophysiol*, 89: 648-656

- Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993) Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 13: 900-913.
- Sergio, LE., Hamel-Paquet, C., Kalaska, JF. (2005) Motor cortex neural correlates of output kinematics and kinetics during isometric-force and arm-reaching tasks. *J Neurophysiol* 94:2261-2262
- Shimo Y, Hikosaka O (2001) Role of tonically active neurons in primate caudate in reward-oriented saccadic eye movement. *J Neurosci* 21: 7804-7814.
- Shohamy D, Myers CE, Grossman S, Sage J, Gluck MA (2005) The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 156: 191-199.
- Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, Kapur S, Zipursky RB, Wilson AA, Christensen BK, Seeman P. (2000) Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology* 152: 174-180
- Smith JG, McDowall J (2004) Impaired higher order implicit sequence learning on the verbal version of the serial reaction time task in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 18: 679-691.
- Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Caraceni T, Marsden CD (1997) Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain* 120 (Pt 8): 1325-1337.
- Squire LR, McKee RD (1993) Declarative and nondeclarative memory in opposition: when prior events influence amnesic patients more than normal subjects. *Mem Cognit* 21: 424-430.
- Stelmach GE, Worringham, CJ, Strand EA (1987) The programming and execution of movement sequences in Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 36 : 55-65
- Suzuki T, Miura M, Nishimura K, Aosaki T (2001) Dopamine-dependent synaptic plasticity in the striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 21: 6492-6501.
- Tamura I, Kikuchi S, Otsuki M, Kitagawa M, Tashiro K (2003) Deficits of working memory during mental calculation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 209: 19-23.
- Tauscher J, Kufferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S (2002) Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [<sup>123</sup>I]iodobenzamide

and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)*. 162:42-49

Thompson PD, Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Dick JP, Benecke R, Marsden CD (1988) The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain* 111: 223-244.

Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH (1997) Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control. *Exp Neurol* 146: 159-170.

Thoby-Brisson, M., Ramirez, JM. (2001). Identification of two types of inspiratory pacemaker neurons in the isolated respiratory neural network of mice. *J Neurophysiol* 86:104-112.

Tracy JI, Faro SS, Mohammed F, Pinus A, Christensen H, Burkland D (2001) A comparison of 'Early' and 'Late' stage brain activation during brief practice of a simple motor task. *Brain Res Cogn Brain Res* 10: 303-316.

Trueman RC, Brooks SP, Dunnett SB (2005) Implicit learning in a serial choice visual discrimination task in the operant 9-hole box by intact and striatal lesioned mice. *Behav Brain Res* 159: 313-322.

Van Hartesveldt C, Joyce JN (1986) Effects of estrogen on the basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev* 10: 1-14.

Wadenberg ML, Kapur S, Soliman A, Jones C, Vaccarino F (2000) Dopamine D2 receptor occupancy predicts catalepsy and the suppression of conditioned avoidance response behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 150: 422-429.

Watanabe K, Kimura M (1998) Dopamine receptor-mediated mechanisms involved in the expression of learned activity of primate striatal neurons. *J Neurophysiol* 79: 2568-2580.

Weiss, EJ., Flanders, M. (2004). Muscular and postural synergies of the human hand. *J Neurophysiol* 92: 523-535.

Weiss P., Stelmach GE, Hefter H. (1997) Programming of a movement sequence in Parkinson's disease. *Brain* 120: 91-102.

Wetzel MC, Atwater AE, Wait JV, Stuart DG. (1976). Kinematics of locomotion by cats with a single hindlimb deafferented. *J Neurophysiol*. 39: 667-78.



- Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stefanis CN, Papadimitriou GN, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Crocq MA, Gurling H, Owen MJ, et al. (1998) A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 3 : 141-149.
- Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 51: 13-22.
- Wise SP, Murray EA, Gerfen CR (1996) The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol* 10: 317-356.
- Xu Y, Barrantes FJ, Shen J, Luo X, Zhu W, Chen K, Jiang H (2006) Blocking of the nicotinic acetylcholine receptor ion channel by chlorpromazine, a noncompetitive inhibitor: A molecular dynamics simulation study. *J Phys Chem B Condens Matter Mater Surf Interfaces Biophys.* 19 : 20640-20648
- Yamada H, Matsumoto N, Kimura M (2004) Tonicly active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *J Neurosci* 24: 3500-3510.
- Yan Z, Song WJ, Surmeier J (1997) D2 dopamine receptors reduce N-type Ca<sup>2+</sup> currents in rat neostriatal cholinergic interneurons through a membrane-delimited, protein-kinase-C-insensitive pathway. *J Neurophysiol* 77: 1003-1015.
- Yelnik J (2002) Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 17 Suppl 3: S15-S21.