

Fonctionnement exécutif et réseaux cérébraux

Executive functioning and brain networks

Fabienne Collette^{1,2,3}, Eric Salmon¹

¹Centre de Recherche du Cyclotron, Université de Liège, Centre de Recherche du Cyclotron, Allée du 6 août n°8 (B30), 4000 Liège, Belgique.

²Département de Psychologie : Cognition et comportement, Université de Liège, Boulevard du Rectorat 3 (B33), 4000 Liège, Belgique

³Fonds National de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS), Belgique.

Adresse pour correspondance :

Fabienne Collette, Unité de Neuropsychologie, Boulevard du Rectorat 3 (B33), 4000 Liège, Belgique.

Tél: 0032 4 366 23 69, Fax: 0032 4 366 29 46, Email: f.collette@ulg.ac.be

Titre court: Fonctionnement exécutif et cerveau

Collette F. & Salmon E. (2014). Fonctionnement exécutif et réseaux cérébraux. *Revue de Neuropsychologie (sous presse)*.

Résumé - Français

Depuis les observations initiales de Luria [1], la localisation cérébrale du fonctionnement exécutif a fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Dans un premier temps, les études de patients cérébro-lésés ont mis en évidence l'implication prédominante des régions frontales. Avec l'avènement des techniques modernes d'imagerie cérébrale (tomographie à émission de positons [TEP] et imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [IRMf]), il est toutefois apparu que le fonctionnement exécutif était sous-tendu par un réseau antéro-postérieur largement distribué. Dès ce moment, l'attention s'est portée sur le rôle exact des différentes régions impliquées lors de la réalisation d'épreuves exécutives et sur l'importance relative des régions antérieures et postérieures. Plus récemment, l'étude du fonctionnement exécutif en tant que réseau de régions fonctionnellement connectées s'est développée, et on a également commencé à s'intéresser à l'influence des aspects cérébraux structurels et des caractéristiques génétiques. Les résultats de ces travaux soulignent l'aspect interactif et fortement modulable du fonctionnement exécutif au niveau cérébral, et la nécessité de prendre en compte simultanément différents niveaux d'analyse. Nous aborderons dans cette revue ces différentes thématiques, en nous centrant sur les données issues d'études chez le sujet jeune et sain pour des raisons de concision.

Mots clés : fonctions exécutives – IRM – TEP

Abstract – English

Since the initial observations of Luria [1], the cerebral localization of executive processes was a key-point of research in cognitive neuroscience. In a first time, studies of brain damaged patients showed the main involvement of frontal areas. However, with the emergence of modern neuroimaging tools (positron emission tomography [TEP] and functional magnetic resonance imaging [fMRI]), it became patent that the frontal cortex was not the only region involved in executive functioning but that these processes in fact depended on a large network of distributed antero-posterior areas. From that moment, researchers were interested to delineate the exact function of the areas associated to various executive processes (updating, shifting, inhibition,...), and also to determine the relative importance of anterior and posterior brain areas for executive abilities. Recently, the understanding of areas associated to executive processes as a network of functionally interconnected areas emerged, as well as the influence of the structural aspects (volume and density of grey and white substance) and genetic characteristics. As a whole, results of these researches emphasize the interactive and modulatory aspects of executive functioning at the brain level, and the necessity to take into account simultaneously several levels of analyses. In this review, we will tackle all these questions, by focusing mainly on data obtained in young healthy populations for sake of conciseness.

Keywords: Executive functions – MRI – PET

Le fonctionnement exécutif renvoie à un ensemble de processus cognitifs dont le rôle principal est de faciliter l'adaptation du sujet aux situations nouvelles et/ou complexes, en particulier lorsque les habiletés cognitives sur-apprises ne sont plus suffisantes. En effet, si la plupart de nos activités quotidiennes peuvent être réalisées de façon routinière et sans y prêter une attention particulière, un certain nombre de situations nécessitent, pour produire un comportement efficace et approprié au contexte, l'intervention de mécanismes de contrôle. Ces mécanismes de contrôle (ou exécutifs) regroupent un grand nombre de processus distincts tels que l'inhibition de réponses prédominantes, l'initiation de comportements, la planification de l'action, la génération d'hypothèses, la flexibilité cognitive, le jugement et la prise de décision, ou l'exploitation de feed-backs, par exemple.

Des travaux en psychologie cognitive se sont intéressés à la structure sous-jacente du fonctionnement exécutif. Ces travaux indiquent l'existence d'au moins quatre fonctions exécutives distinctes, la mise à jour, la flexibilité, l'inhibition, et la coordination de tâches doubles [2, 3]. Ces fonctions auraient comme base commune certains processus attentionnels (et plus particulièrement les capacités de vitesse et d'attention soutenue comme nous l'avons montré dans une étude actuellement soumise) [2]. De plus, il semble que certaines de ces fonctions, par exemple la fonction d'inhibition, se composent en réalité d'une série de sous-fonctions également distinctes [4]. Par ailleurs, les trois fonctions exécutives distinctes décrites par Miyake et collaborateurs [3], à savoir la flexibilité, l'inhibition et la mise à jour en mémoire de travail ont ainsi récemment été considérées comme trois composants essentiels du contrôle cognitif [5].

Etudes initiales : l'importance du lobe frontal ?

Les lobes frontaux ont initialement été considérés comme sous-tendant exclusivement le fonctionnement exécutif. En effet, de nombreux patients ont été décrits comme montrant une atteinte sélective de certaines de ces fonctions suite à une lésion située au niveau des régions frontales (pour une présentation de ces travaux sur patients cérébro-lésés, voir [6]). Sur cette base, différents processus ont été identifiés, tels que les capacités de planification, d'inhibition, de gestion des ressources attentionnelles, ainsi que des processus d'abstraction et de catégorisation. Cependant, un certain nombre de travaux réalisés par la suite ont amené à remettre en cause cette interprétation initiale. En effet, des troubles exécutifs n'ont pas systématiquement été observés suite à des lésions frontales, mais également suite à des lésions dans des régions postérieures. De plus, la probabilité d'observer un dysfonctionnement exécutif semblait plutôt dépendre du type de lésion, ces troubles étant plus fréquemment observés suite à des lésions diffuses que focales. Par ailleurs, les résultats d'études en imagerie cérébrale chez des sujets sains ont également amené à relativiser ce lien initial entre fonctionnement exécutif et régions frontales. En effet, l'administration de tâches diverses dont l'aspect commun est la mise en œuvre de l'un ou l'autre processus exécutif montre que, si la mise en route de ces processus dépend bien des régions frontales, d'autres régions cérébrales interviennent dans des proportions non négligeables [pour des revues voir [7, 8]].

Par conséquent, afin d'évaluer la pertinence de la relation entre processus exécutifs et lobes frontaux, Alvarez et Emory [9] ont réalisé une analyse critique et une méta-analyse des travaux en neuropsychologie et en neuroimagerie ayant utilisé trois tâches classiquement considérées comme de bonnes mesures du fonctionnement exécutif : l'épreuve de classement de cartes du Wisconsin (WCST), l'épreuve de Stroop et des tâches de fluence verbale. L'analyse qualitative indique que ces 3 tâches exécutives sont des indicateurs

sensibles mais non spécifiques de l'activité cérébrale frontale. En effet, les patients fronto-lésés obtiennent généralement (mais pas systématiquement) de moins bonnes performances que des sujets sains et des patients avec des lésions ailleurs que dans les régions frontales. De plus, les études de neuroimagerie ont mis en évidence un réseau distribué de régions frontales et non-frontales. La méta-analyse montre par ailleurs que le WCST (qui est la tâche la plus multi-déterminée) a la relation la plus forte et la plus consistante avec les régions frontales, suivi de l'épreuve de fluence puis celle de Stroop. Sur cette base, les auteurs en concluent donc que l'implication des régions frontales lors de la réalisation de tâches exécutives, si elle est nécessaire, est toutefois insuffisante pour arriver à une performance optimale.

Ainsi, l'idée que les fonctions exécutives ne dépendent pas uniquement des régions frontales mais bien d'un réseau antéro-postérieur largement distribué s'est progressivement imposée dans la communauté scientifique. Dès ce moment, ce sont donc posées les questions du rôle (plus ou moins spécifique ou général) des différentes régions mises en évidence lors de réalisation d'épreuves exécutives dans des paradigmes de neuroimagerie, et de l'importance relative des régions antérieures et postérieures dans la réalisation de ces tâches.

Les substrats cérébraux communs et spécifiques à différents processus exécutifs

Deux types de protocoles principaux ont été utilisés afin de déterminer les processus cognitifs sous-tendus par différentes épreuves exécutives: (1) les protocoles utilisant des tâches bien définies, qui donnent des informations très spécifiques mais sont fortement dépendantes du matériel utilisé; (2) les méta-analyses, qui ont permis d'évaluer la reproductibilité des résultats et de déterminer les régions systématiquement associées à un processus particulier.

(1) Les protocoles utilisant des épreuves spécifiques

Une série d'études a été réalisée dans notre centre, qui visait à déterminer la spécificité et la communauté des régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement exécutif, ainsi que la contribution respective des régions frontales et pariétales à différents processus exécutifs [10-12]. Les processus exécutifs de mise à jour, flexibilité et inhibition ont chacun été explorés au moyen de trois tâches distinctes (avec donc 9 tâches au total). Ce protocole nous a permis de déterminer, au moyen d'analyses en conjonction et interaction, les régions impliquées dans un processus exécutif particulier, indépendamment des caractéristiques exactes de la tâche, mais également les régions impliquées de façon consistante quel que soit le processus exécutif investigué.

Ainsi qu'attendu, chaque processus exécutif a été associé à un pattern très spécifique d'activité cérébrale. Ainsi, les différentes tâches mettant en jeu la fonction de mise à jour font toutes intervenir un ensemble de régions bilatérales comprenant le gyrus frontal moyen, des régions pariétales et le cervelet. En ce qui concerne la fonction de flexibilité, les régions communes à l'ensemble des épreuves administrées se situent au niveau du sillon intrapariétal. Finalement, aucune région n'apparaît commune aux trois épreuves d'inhibition lorsqu'un seuil statistique similaire à celui des deux analyses précédentes est utilisé. Par ailleurs, certaines régions cérébrales sont associées spécifiquement à un processus, mais pas aux deux autres. Ainsi, le processus de mise à jour dépend principalement de la région frontopolaire gauche, le processus de flexibilité du sillon intrapariétal gauche et le processus d'inhibition des régions orbitofrontales et du gyrus frontal moyen/supérieur droit. Finalement, il est également apparu que certaines régions sont communes à ces trois fonctions exécutives : des régions pariétales, comprenant le sillon intrapariétal droit et le

gyrus pariétal supérieur gauche et également, mais dans une moindre mesure, les régions frontales moyennes et inférieures gauches (Figure 1).

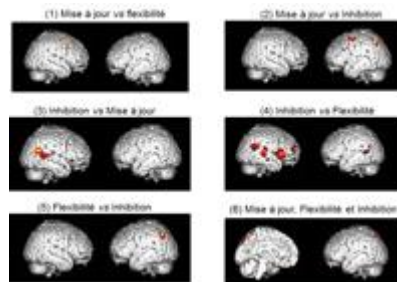


Figure 1. Régions cérébrales spécifiques et communes à différents processus exécutifs [11] : Régions antéro-postérieures spécifiques aux processus de mise à jour (1,2), d'inhibition (3) et de flexibilité (4,5) ; Régions pariétales communes à ces trois processus (6).

Dans l'ensemble, ces résultats témoignent donc de l'existence de régions communes et spécifiques lors de la réalisation de différentes épreuves exécutives. Le résultat central de cette étude est la mise en évidence de régions communes à trois processus exécutifs clairement identifiés comme distincts dans les études cognitives et neuropsychologiques. Il a été proposé que ces régions sous-tendent des processus assez généraux en lien avec le fonctionnement exécutif. Au sein des régions postérieures, l'activité du sillon intrapariétal droit a été attribuée à des processus d'attention sélective et l'activité du cortex pariétal supérieur gauche à l'implémentation d'un « set attentionnel » responsable du maintien ou de la suppression des représentations en mémoire de travail lors de la réalisation des tâches exécutives, tandis que les régions frontales seraient impliquées dans la gestion des informations contextuelles et temporelles relatives à la tâche. D'un point de vue statistique, notre analyse en conjonction montre une activité cérébrale plus importante dans les régions pariétales que dans les régions frontales. Cette implication apparemment plus importante des régions postérieures dans le fonctionnement exécutif pourrait en réalité provenir des

processus exacts sous-tendus par ces différentes régions. En effet, les régions pariétales pourraient sous-tendre des processus indispensables à la réalisation des tâches exécutives tandis que les régions frontales seraient associées à des processus cognitifs plus stratégiques, et non systématiquement mis en œuvre de la même façon chez tous les sujets.

Par ailleurs, une notion de plus en plus utilisée dans la littérature ces dernières années est celle de contrôle cognitif. Bien qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de définition unique du terme de contrôle cognitif, celui-ci est généralement considéré comme l'ensemble des processus ou mécanismes permettant de générer et réguler de façon flexible notre comportement dans un contexte environnemental changeant, et plus particulièrement dans les situations où de l'information distractive ou une réponse prédominante doit être ignorée afin de réagir de façon adéquate en fonction du but de la tâche [13]. Une des formulations actuelles du fonctionnement du contrôle cognitif est la Théorie du Double Mécanisme de Contrôle (DMC) [14]. Selon cette théorie, les individus peuvent s'engager dans des modes de contrôle cognitif soit proactif soit réactif en fonction des demandes environnementales, ou en d'autres termes en fonction du contexte de la tâche à réaliser. Le contrôle proactif représente une forme de régulation orientée vers le futur qui sert à biaiser le système de traitement de l'information avant le début du traitement d'un stimulus critique. Au contraire, le contrôle réactif représente une forme de régulation « just-in-time » qui est mise en place suite à la détection d'un conflit. Selon cette théorie, chaque forme de conflit serait associée à un pattern spécifique d'activité cérébrale. Le contrôle proactif devrait induire une activité cérébrale soutenue dans le cortex préfrontal latéral tandis que le contrôle réactif devrait induire une activité transitoire dans les régions cingulaires antérieures et dans le cortex préfrontal latéral, mais uniquement suite à la survenue d'une situation d'interférence.

Nous avons utilisé une épreuve de Stroop [15] afin de déterminer les substrats cérébraux des processus de contrôle proactif et réactif [16]. En effet, dans cette épreuve, l'utilisation de l'un ou l'autre de ces contrôles dépendra du niveau d'interférence global de la tâche. Dans un contexte fortement congruent (c'est-à-dire lorsqu'une minorité d'items interférents est présentée), les participants adopteront une stratégie de contrôle réactif dans laquelle le contrôle attentionnel est requis seulement lorsque nécessaire (après la survenue d'un item interférent). Au contraire, dans un contexte fortement non-congruent (caractérisé par la survenue de nombreux items interférents), les participants adopteront une stratégie proactive, qui est une forme d'attention anticipatoire et soutenue, où l'information pertinente quant au but de la tâche (par exemple, dénommer les couleurs plutôt que lire les mots) est fortement activée. Au niveau comportemental, il apparaît que nos participants ont bien mis en œuvre le contrôle proactif dans le contexte fortement non congruent. En effet, des temps de réponse plus rapides pour les items interférents y sont observés, par rapport aux items interférents du contexte fortement congruent. Au niveau cérébral, la condition de contrôle réactif est associée à l'engagement d'un réseau fronto-pariétal classiquement associé à des processus d'inhibition [17-19] (voir Figure 2), et ce, suite à la présentation des items interférents uniquement. Toutefois, nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence de régions cérébrales montrant une activité soutenue pour l'ensemble des items lorsque le contexte de la tâche induit un contrôle proactif. Ces données sont donc partiellement en accord avec la distinction proposée dans le DMC entre des processus de contrôle cognitif de type proactif et réactif. En effet, outre les données comportementales montrant une interférence réduite dans le contexte principalement interférent, nous avons montré une modulation du pattern d'activité spécifique à la condition de contrôle réactif, qui peut être associé à des processus de résolution de conflit. L'absence d'activité cérébrale

spécifique à la condition de contrôle proactif pourrait quant à elle s'interpréter par un processus de modulation dopaminergique que nous n'avons pas contrôlé dans cette étude (voir infra).

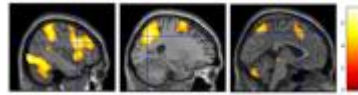


Figure 2. Illustration du réseau fronto-pariétal associé au traitement des items interférents lors de la réalisation d'une épreuve de Stroop [16].

Les résultats présentés ci-dessus illustrent donc le fait que le recrutement de processus exécutifs très spécifique met en jeu des régions cérébrales bien particulières, notamment frontales et pariétales. Cependant, il reste à comprendre comment ces contributions isolées fonctionnent dans le contexte de principes organisationnels plus larges. Dans ce contexte, Badre [20] a proposé que les processus de contrôle exécutif soient organisés de façon hiérarchique le long de l'axe rostro-caudal du cortex préfrontal, avec une augmentation du degré d'abstraction des processus de contrôle selon que l'on progresse des régions frontales postérieures vers les régions plus antérieures. Plus précisément, les régions frontales postérieures supporteraient le contrôle concernant la proximité temporelle et les représentations concrètes d'action tandis que le cortex préfrontal antérieur supporterait le contrôle impliquant la temporalité étendue et les représentations abstraites. Ainsi formulée, cette conceptualisation apparaît très générale et dépasse évidemment le contexte des fonctions exécutives. Une illustration plus exécutive de cette proposition existe toutefois dans le modèle en cascade proposé par Koechlin et Summerfield [21], qui distinguent 4 niveaux de contrôle : sensoriel (sélection d'une réponse motrice, basé sur un input sensoriel, dépendant du cortex prémoteur), contextuel (sélection d'une action sur base d'un indice contextuel environnemental, dépendant du cortex préfrontal postérieur), épisodique

(sélection d'une action sur base du contexte temporel en cours, dépendant du cortex préfrontal antérieur) et d'embranchement (sélection de représentation d'actions sur base d'un contexte temporel à venir, dans le cortex préfrontal rostral).

(2) Les méta-analyses

Les travaux s'étant intéressés aux substrats cérébraux du fonctionnement exécutif montrent donc de façon consistante que les différents processus exécutifs dépendent d'un réseau de régions frontales et pariétales. Ces travaux semblent toutefois indiquer une certaine spécificité des régions activées en fonction des processus exécutifs exacts mis en jeu par la tâche administrée, et une méta-organisation de ces processus au sein des régions frontales a été proposée. Les méta-analyses apparaissent ici particulièrement importantes pour évaluer la consistance des modifications d'activité cérébrale associées aux différents processus exécutifs.

Le principe des méta-analyses en neuroimagerie cérébrale consiste à modéliser les pics d'activité, provenant d'un espace stéréotaxique standard tridimensionnel, rapportés dans toute une série d'études comme distribution gaussienne en 3D, ce qui permet la réalisation de tests statistiques sur ces cartes cérébrales (voir par exemple la méthode ALE ; Activation Likelihood Estimation [22]). Cette technique d'analyse permet de démontrer (1) la consistance des activations communes à une tâche ou un processus ; (2) la spécificité des activations selon les variantes des tâches évaluant un même processus ; (3) la spécificité des activations en fonction de processus distincts.

De façon très générale, les études s'étant intéressées à un processus particulier (mise à jour avec la tâche n-back, ou inhibition avec les tâches de Stroop et de Go/No-Go) montrent que les différentes versions d'une tâche activent globalement les mêmes régions frontales et

pariétales. Dans toutes ces études, de légères différences dans les processus (par exemple, complexité de la tâche) ou le matériel exact impliqué (par exemple, verbal vs. visuel) sont associés à des modifications d'activité différentielles au niveau subrégional ou en termes de latéralisation hémisphérique (voir [17, 23, 24]). Ainsi par exemple, lorsque les processus d'inhibition sont explorés au moyen de tâches de Stroop verbales ou manuelles, il apparaît un recouvrement au niveau des régions cingulaires antérieures, des régions frontales et pariétales inférieures gauches, régions qui seraient responsables de la résolution de conflits. Parmi ces régions, le cortex pariétal inférieur gauche serait plus spécifique aux tâches de Stroop manuel. Pour les épreuves de type Go/No-go, la pré-AMS (aire motrice supplémentaire) et la région fusiforme gauche sont communes à toutes les tâches, et soutendraient respectivement des processus d'inhibition de réponse et de classification d'items. Par contre, certaines régions, les régions frontales moyennes et pariétales inférieures droites, sont observées uniquement dans le contexte de tâches plus complexes (notamment au niveau des consignes) et ont été associées au maintien des associations stimulus-réponses en mémoire de travail.

De façon particulièrement intéressante, deux études se sont intéressées à la communauté/spécificité de régions lorsque ce sont des tâches exécutives différentes qui sont mises en jeu. Il a en effet été proposé que l'ensemble des tâches impliquant l'un ou l'autre processus exécutif recrute des réseaux très similaires, incluant le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur, le cortex pariétal, les régions motrices et le cervelet. Ce réseau commun à un ensemble de tâches exécutives diverses a été interprété comme reflétant un *superordinate cognitive control network* (voir [25, 26] pour une présentation détaillée des fonctions de ce réseau). Ainsi, Rottschy et al. [27] ont montré que des épreuves de mémoire de travail font systématiquement intervenir un ensemble de

régions fronto-pariétales, quelles que soient les caractéristiques et la complexité de la tâche administrée. Ces auteurs considèrent que ces régions forment un réseau exécutif distribué, impliqué dans la focalisation sur les représentations pertinentes parmi toutes celles en compétition. De façon encore plus générale, Niendam et al. [28] vont montrer qu'un ensemble de processus exécutifs distincts (flexibilité, inhibition, mémoire de travail, initiation, planification, vigilance) sont effectivement sous-tendus par un réseau commun comprenant le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur dorsal et les régions pariétales. Il existe toutefois des variations dans le recrutement exact de ce réseau (et également dans des régions sous-corticales) spécifiques à chacun des processus exécutifs. Ces auteurs proposent des fonctions bien spécifiques aux différentes régions de ce réseau. Ainsi, le cortex préfrontal dorsolatéral, étant donné ses connections avec les régions sensorielles et motrices, ainsi qu'avec le cervelet, jouerait un rôle central dans le maintien des règles d'action, ainsi que dans la sélection/inhibition des réponses. Cette région serait également impliquée dans le déplacement du foyer attentionnel en fonction des demandes de la tâche en cours. Le cortex cingulaire antérieur et les régions frontales médiales détecteraient les conditions nécessitant un contrôle cognitif accru (par exemple, la détection et la résolution des conflits). Finalement, les régions pariétales traiteraient l'information relative à la saillance des items et les associations stimulus-réponse.

Ces méta-analyses ont donc confirmé les résultats obtenus au moyen de protocoles utilisant uniquement une ou deux tâches, et plus particulièrement que : (1) les différents processus exécutifs dépendent bien d'un réseau fronto-pariétal, dont un ensemble restreint de régions constitue un « *superordinate cognitive control network* » commun à l'ensemble des tâches [28]; (2) il existe une certaine spécificité cérébrale propre à chaque processus ; (3) les

caractéristiques non-exécutives des tâches vont moduler les régions cérébrales exactes impliquées.

Connectivité fonctionnelle et réseaux exécutifs

Les études détaillées jusqu'ici ont mis en évidence un ensemble de régions discrètes qui ont été considérées comme un réseau sous-tendant le fonctionnement exécutif. Toutefois, ces études n'ont pas permis de déterminer les connections fonctionnelles réelles existant entre ces régions. Il peut en effet être supposé que les régions du réseau fronto-pariétal commun à l'ensemble des tâches interagissent de façon quelque peu différente selon le processus exécutif exact mis en jeu.

Les mesures de connectivité fonctionnelle correspondent à des mesures de covariation de l'activité de certaines régions au cours du temps, Des analyses statistiques multivariées, telles que les analyses en composantes principales ou les analyses en composantes indépendantes, vont permettre d'identifier des ensembles de régions dont l'activité est corrélée à la fois niveau spatial et temporel, chaque ensemble de régions identifiées représentant un réseau spécifique et indépendant. Dix réseaux fonctionnels majeurs, associés aux processus sensoriel, moteurs et cognitif, ont été identifiés lors de l'état de repos [29]. Certains de ces réseaux recouvrent largement les régions qui montrent une augmentation de l'activité fonctionnelle lors de tâches cognitivement coûteuses, et ont donc été reliés de façon plus ou moins claire au fonctionnement exécutif : le réseau fronto-pariétal, le réseau cingulo-operculaire, le réseau de salience, les réseaux attentionnels dorsal et ventral.

Quelques études ont tenté de mieux identifier la composante exécutive au sein de ces cinq réseaux considérés comme exécutifs. Ainsi, Seeley et collaborateurs [30] ont montré que les

réseaux précédemment associées au traitement de la salience de l'information et au contrôle exécutif sont associés à des mesures cognitives différentes et représentent donc deux réseaux fonctionnellement distincts. Le réseau de salience implique le gyrus cingulaire antérieur para-limbique, les régions fronto-insulaires ainsi que des structures limbiques et sous corticales. Le réseau de contrôle exécutif implique le cortex frontal dorsolatéral, le cortex pariétal ainsi que des structures sous-corticales mais en nombre plus réduit. Ces auteurs ont montré que le niveau d'anxiété corrèle avec le cortex cingulaire antérieur dorsal impliqué dans le réseau de salience, mais pas avec les régions du réseau de contrôle. Au contraire, la performance à la partie B du Trail-Making test (épreuve de flexibilité cognitive) corrèlerait avec les nœuds pariétaux du réseau de contrôle exécutif, mais avec aucune région du réseau de salience. Cette étude laisse donc supposer que tous les réseaux initialement considérés comme exécutifs ne mettent pas nécessairement en jeu ce type de processus et doivent donc être considérés avec prudence. Dans le même ordre d'idée, Cole et al. [31] ont testé l'hypothèse selon laquelle le réseau fronto-pariétal serait le plus à même de rendre compte du contrôle cognitif. En effet, un contrôle cognitif efficace nécessite que les régions cérébrales puissent produire une réponse fonctionnelle efficace à un grand nombre de tâches diverses et non routinières. Le réseau fronto-pariétal, se composant de « hubs¹ » flexibles est capable de telles adaptations fonctionnelles. Utilisant des techniques qui permettent de caractériser l'organisation et la dynamique des réseaux cérébraux, ces auteurs ont comparé la connectivité variable globale² et le codage compositionnel³ des

¹ Les « hubs » sont considérés comme des régions cérébrales qui peuvent modifier rapidement leur connectivité cérébrale fonctionnelle à large échelle en fonction des caractéristiques de la tâche.

² La connectivité variable globale est la capacité qu'ont certaines régions cérébrales de modifier leurs patterns de connectivité fonctionnelle avec de multiples réseaux cérébraux à travers une large variété de tâches.

³ Le codage compositionnel concerne l'existence d'une relation systématique entre les patterns de connectivité et les composants de la tâche (par exemple, les règles), ce qui permet à des représentations bien établies d'être recombinaées, et par conséquent réutilisées dans de nouvelles tâches afin de permettre le transfert de connaissance et l'apprentissage à travers les tâches.

différents réseaux considérés comme exécutifs. Cette comparaison a effectivement mis en évidence que le réseau fronto-pariétal possède à la fois la connectivité la plus flexible et variable, ainsi que les relations les plus systématiques entre patterns de connectivité et composantes de la tâche, ce qui le rend le plus apte au contrôle cognitif et à une implémentation cérébrale fine et adaptée des processus cognitifs associés aux demandes de la tâche. Finalement, Reineberg et al. [32] ont directement mis en relation l'activité cérébrale au repos (voir Figure 3 pour une illustration de l'activité cérébrale au repos) et les capacités exécutives d'inhibition, de flexibilité et de mise à jour de l'information en mémoire de travail (évaluées hors scan), en dérivant un score commun aux trois tâches et un score spécifique à chaque tâche. Il apparaît que le score commun est corrélé positivement avec la connectivité du pôle frontal au sein du réseau de repos attentionnel dorsal et de régions cérébelleuses au sein du réseau de repos fronto-pariétal. De plus, des capacités de flexibilité élevées sont associées à une connectivité plus importante du gyrus angulaire au sein du réseau attentionnel ventral. Même si ces résultats nécessitent confirmation, ils suggèrent, de façon particulièrement intéressante, que l'organisation du cerveau au repos est associée à l'efficacité du fonctionnement exécutif.

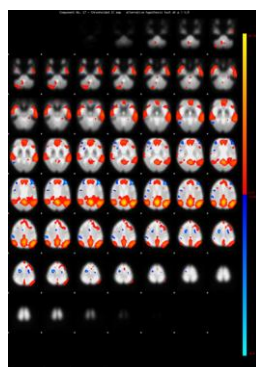


Figure 3. Illustration du réseau de régions cérébrales associées à un état de repos (les régions les plus actives sont représentées en jaune).

L'étude des relations fonctionnelles entre régions apparaît donc prometteuse pour appréhender la dynamique des réseaux associés au fonctionnement exécutif. Toutefois, il est actuellement difficile de tirer des conclusions fermes de ces études étant donné que la définition des réseaux associés au fonctionnement exécutif varie quelque peu selon les auteurs et que différentes techniques statistiques, susceptibles d'influencer le type de résultats obtenus, ont été utilisées. De plus, un point primordial non encore abordé dans ces travaux est la comparaison des réseaux exécutifs au repos à ceux mis en évidence lorsque les participants réalisent des tâches exécutives.

Les données de morphométrie

Par comparaison aux nombreuses études réalisées dans une optique fonctionnelle, la question des relations entre morphométrie cérébrale et capacités exécutives a été en fait relativement peu explorée. Il apparaît pourtant primordial de déterminer si le volume et/ou la densité de matière grise ou de matière blanche vont influencer les capacités exécutives de populations exemptes de toute pathologie. Les résultats obtenus à ce jour apparaissent quelque peu mitigés. En effet, certaines études ont montré une association entre de plus petits volumes au niveau du cortex préfrontal et une performance faible à des tâches exécutives (e.g., [33, 34]). D'autres études ne sont toutefois pas parvenues à mettre en évidence une telle association (e.g., [35-37]) ou ont même parfois rapporté des corrélations négatives entre le volume du cortex préfrontal et la performance exécutive (e.g., [38, 39]).

Récemment, Yuan et Raz [40] ont réalisé une analyse quantitative des effets rapportés dans les études s'étant intéressées à cette question. Ils ont observé qu'un volume du cortex préfrontal et une épaisseur corticale plus importante sont associées à de meilleures capacités exécutives. Ils ont également observé que les associations les plus fortes entre les

fonctions exécutives et le cortex préfrontal sont liées à une variance plus importante au sein du groupe d'âge, mais ne dépendent pas de la moyenne d'âge du groupe en tant que tel. La force de l'association entre les indices cognitifs et neuroanatomiques dépend également de la tâche exécutive particulière à l'étude. Le cortex préfrontal (principalement latéral) corrèle le plus fortement avec des épreuves multi-déterminées (telle que le WCST) qu'avec des épreuves plus spécifiques telles que l'empan de chiffre inverse. Ces résultats supportent donc l'hypothèse du « *bigger is better* » quant à la relation cerveau-comportement chez des sujets adultes sains, même si les relations entre structure cérébrale et capacités exécutives témoignent d'une certaine spécificité en fonction de la tâche. De façon plus particulière, Takeuchi et al. [41] se sont intéressés simultanément à l'influence respective du volume régional de matière grise et de matière blanche sur l'effet d'interférence à l'épreuve de Stroop. Cet effet d'interférence est associé au volume global de matière grise au niveau du cortex cingulaire antérieur, du gyrus frontal inférieur droit et du cervelet. Il existe de plus une relation entre le niveau d'interférence et le volume régional de matière blanche dans des régions frontales moyennes bilatérales. Cette relation pourrait renvoyer à une transmission neurale facilitée entre des régions engagées dans la résolution de l'interférence.

Dans leur ensemble, ces résultats indiquent donc que les caractéristiques cérébrales structurales (volume et intensité de la substance blanche mais également la densité de la matière grise au niveau frontal) sont susceptibles d'influencer le fonctionnement exécutif. Des données récemment acquises par notre équipe semblent également indiquer que le volume et l'épaisseur corticales de régions postérieures puissent également rendre compte des capacités exécutives [42]. Dans ce contexte, une question toujours non résolue concerne la relation exacte existant entre les influences structurales et fonctionnelles sur les capacités exécutives. Par exemple, nous pourrions supposer qu'un petit volume de matière grise sera

associé à un recrutement accru de ces régions, entraînant une activation fonctionnelle plus importante.

Effet de la dopamine sur les régions cérébrales associées au fonctionnement exécutif

L'enzyme Catéchol-O-Méthyltransférase (COMT) a un rôle majeur dans la régulation des niveaux de dopamine, et ce particulièrement dans le cortex préfrontal, où elle en dégraderait plus de 60%. L'activité de cette enzyme est régulée par un gène (le gène *COMT*, localisé sur le bras long du chromosome 22) associé à 3 polymorphismes suite à la substitution d'un allèle de valine (Val) pour un allèle de méthionine (Met) dans la séquence d'acides aminés le constituant (Lotta et al., 1995) : des individus homozygotes Met/Met, possédant une activité enzymatique faible, des individus homozygotes Val/Val, avec une activité enzymatique élevée, et des individus hétérozygotes Val/Met, avec une activité enzymatique intermédiaire.

Une influence du génotype COMT sur la performance exécutive a été fréquemment rapportée pour des tâches multi-déterminées, avec une meilleure performance chez les porteurs de l'allèle Met. Cet avantage devient cependant moins clair pour des tâches exécutives plus spécifiques. Les études de neuroimagerie ont clairement montré quant à elles un effet modulateur du polymorphisme COMT sur le fonctionnement cérébral. Ainsi, il apparaît que les porteurs de l'allèle Met présentent, à performance égale, une moindre activité cérébrale dans les régions préfrontales, témoignant d'une meilleure réponse physiologique lorsque la tâche met en jeu le fonctionnement exécutif (pour une revue de ces travaux, [43]).

L'influence de la modulation dopaminergique sur le recrutement des régions frontales s'est avérée particulièrement intéressante à tester d'un point de vue théorique dans le cadre du

modèle du Double Mécanisme de Contrôle, DMC [14]. En effet, ce modèle propose que le contrôle proactif (anticipatoire et soutenu durant la tâche) dépend de la modulation dopaminergique, contrairement au contrôle réactif (transitoire et survenant lorsqu'une situation de conflit est détectée). Ainsi, les individus porteurs de l'allèle Val du gène du COMT, qui ont l'activité enzymatique la plus élevée et donc le moins de dopamine intracérébrale disponible au niveau frontal, devraient être moins efficaces (au niveau cognitif et/ou cérébral) lorsqu'un contrôle proactif est requis. Effectivement, nous avons observé [44] dans une épreuve de Stroop qu'à performance égale, il existe une activité plus importante au sein du cortex frontal moyen gauche chez les individus Val/Val, en association avec une diminution de l'activité au niveau de la région cingulaire antérieure. Ces résultats ont été attribués à une difficulté accrue à maintenir en mémoire les représentations du contexte de la tâche au niveau du cortex frontal moyen, associée à des difficultés dans la détection et la gestion des conflits, deux processus pris en charge par la région cingulaire antérieure. Par ailleurs, les individus homozygotes pour l'allèle Val montrent également une diminution d'activité au niveau de la région frontale operculaire en condition réactive, suggérant de moins bonnes capacités d'inhibition. Ce dernier résultat indique donc que, contrairement aux prédictions du DMC que l'influence dopaminergique sur le contrôle cognitif concernerait également les aspects réactifs (Figure 4).

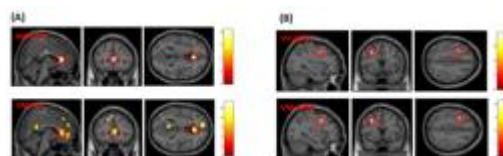


Figure 4. Augmentation d'activité cérébrale en situation de contrôle proactif : (A) au niveau de la région cingulaire antérieure ($x = 4$; $y = 28$; $z = 12$) chez les porteurs homozygotes ou hétérozygotes de l'allèle méthionine ; (B) au niveau du gyrus frontal moyen ($x = -32$; $y = 8$; $z = 44$) chez les porteurs homozygotes ou hétérozygotes de l'allèle valine [44].

Dans une seconde étape, nous avons plus spécifiquement exploré si cet effet modulateur du gène *COMT* en situation d'interférence pouvait également influencer le fonctionnement de régions cérébrales postérieures [45]. Nous avons évalué la connectivité fonctionnelle existant entre la région operculaire frontale droite (précédemment mise en évidence dans la condition de contrôle réactif et classiquement associée à du contrôle inhibiteur [46] et les régions postérieures sous-tendant les processus de lecture/dénomination impliqués lors de l'épreuve de Stroop. Nous avons observé, chez les individus Val/Val par rapport aux porteurs de l'allèle Met, une connectivité fonctionnelle positive plus importante entre cette région frontale et le gyrus temporal moyen gauche (impliqué dans la lecture de mots), ainsi qu'une connectivité négative plus importante avec le gyrus lingual gauche (impliqué dans la dénomination de la couleur). Ce pattern de résultats semble indiquer une régulation moins efficace des processus cognitifs contrôlant la lecture des mots et la dénomination de la couleur chez les porteurs homozygotes de l'allèle Val. De façon plus générale, ces modifications de la connectivité fonctionnelle entre régions cérébrales antérieures et postérieures pourraient correspondre à un phénomène de compensation intervenant afin de réaliser la tâche de façon efficace suite au niveau de dopamine plus faible chez ces individus.

Ces études illustrent donc clairement que certaines caractéristiques génétiques sont susceptibles de se répercuter sur les réseaux cérébraux sous-tendant le fonctionnement exécutif. Ce type d'effet a été illustré ici au moyen du polymorphisme du gène *COMT*, influençant la dégradation de la dopamine intracérébrale. Toutefois, d'autres gènes associés au fonctionnement dopaminergique sont évidemment susceptibles d'également moduler le fonctionnement exécutif et les régions cérébrales le sous-tendant.

Conclusions

L'objectif de cette revue était d'illustrer les avancées de ces dernières années dans la compréhension des substrats cérébraux des processus exécutifs. Il est maintenant bien établi que le fonctionnement exécutif, de par sa nature multi-factorielle, ne se base pas uniquement sur l'activité de quelques régions circonscrites au sein des lobes frontaux. Au contraire, ce fonctionnement dépend d'un réseau cérébral antéro-postérieur largement distribué. Au sein de ce réseau, certaines régions apparaissent assez spécifiques à un processus particulier, tandis que d'autres interviennent quel que soit le processus exact mis en jeu (le « *Superordinate Cognitive Control Network* »).

Cette revue a également mis en évidence que, si la performance exécutive dépend du recrutement de régions cérébrales spécifiques, les connexions existant entre ces régions apparaissent tout aussi importantes. La compréhension approfondie du fonctionnement exécutif exige donc la prise en compte simultanée de l'activité des régions en tant que telles et des interactions entre ces régions. Cette exigence d'analyse multi-niveaux apparaît d'autant plus primordiale que le « *Superordinate Cognitive Control Network* » semble modulable en fonction des caractéristiques exactes de la tâche, ainsi que montré notamment par Cole [31].

Finalement, si la majorité des études s'est intéressée à ce jour aux aspects fonctionnels du sous-bassement cérébral du fonctionnement exécutif, d'autres facteurs influencent également l'efficacité de ces processus. Parmi ceux-ci, l'étude de l'influence des polymorphismes génétiques ainsi que des caractéristiques de la matière grise et de la substance blanche apparaît particulièrement prometteuse. L'investigation des relations entre structure cérébrale et capacités exécutives devrait bénéficier des avancées techniques

récentes en IRM, telle que l'imagerie par tenseur de diffusion ou l'imagerie structurelle quantitative multi-paramètres.

Des études supplémentaires sont bien évidemment nécessaires afin d'explicitement les contributions fonctionnelles précises de chaque élément individuel au sein de ce réseau exécutif, et également de mieux comprendre les interactions complexes entre les nœuds-clés du réseau. Cette appréhension plus globale des sous-basements cérébraux du fonctionnement exécutif devrait permettre à terme une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la survenue de symptômes dysexécutifs.

References

1. Luria, AR. *Higher cortical function in man*. 1966, Basic Book: New-York.
2. Collette F, Hogge M, Perée F. The role of attentional processes in executive functioning : a latent variable analysis. **Soumis**.
3. Miyake A et al. The unity and diversity of executive functions and their contribution to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000; **41**: 49-100.
4. Friedman NP, Miyake A. The relations among inhibition and interference control functions: A latent variable analysis. *J Exp Psychol: General* 2004; **133**: 101-135.
5. Cooper RP. Cognitive control: Componential or emergent? *Topics in Cog Sci* 2010; **2**: 598-613.
6. Meulemans T, Collette F Van der Linden M. *Neuropsychologie des fonctions exécutives*. 2004, Marseille: Solal.
7. Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; **26**: 105-125.
8. Collette F, et al. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neurosci* 2006; **139**: 209-221.
9. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 2006; **16**: 17-42.
10. Collette F et al. Mapping the updating process: common and specific brain activations across different versions of the running span task. *Cortex* 2007; **43**: 146-158.
11. Collette F et al. Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Hum Brain Mapp* 2005; **25**: 409-423.
12. Salmon E et al. Empirical search for neural correlates of cognitive subcomponents in different shifting tasks. *Rev Neuropsychol* 2010; **2**: 11-21.

13. Ridderinkhof KR et al. Neurocognitive mechanisms of action control: Resisting the call of the sirens. *Cog Sci* 2011; **2**: 174-192.
14. Braver TS, Gray JR, Burgess GC. Explaining the many varieties of working memory variation: dual mechanisms of cognitive control, in *Variation in working memory*, A.R. Conway, et al., Editors. 2007, Oxford University Press: New York. p. 76-106.
15. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; **6**: 643-661.
16. Grandjean J et al. Modulation of brain activity during a Stroop inhibitory task by the kind of cognitive control required. *PLoS One* 2012; **7**: e41513.
17. Laird AR et al. A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the Stroop task. *Hum Brain Mapp* 2005; **25**: 6-21.
18. Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affective Behav Neurosci* 2007; **7**: 1-17.
19. Roberts KL, Hall DA. Examining a supramodal network for conflict processing: A systematic review and novel functional magnetic resonance imaging data for related visual and auditory Stroop tasks. *J Cog Neurosci* 2008; **20**: 1-15.
20. Badre D. Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci* 2008; **12**: 193-200.
21. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 2007; **11**: 229-35.
22. Turkeltaub PE et al. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 2002; **16**: 765–780.
23. Owen AM, et al. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005; **25**: 46-59.
24. Simmonds DJ, Pekar JJ, Mostofsky SH. Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia* 2008; **46**: 224-232.

25. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; **23**: 475-483.
26. Duncan J. The multiple- demand (md) system of the primate brain: Mental programs for intelligent behaviour. *Trends Cogn Sci* 2010; **14**: 172-179.
27. Rottschy C. et al. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage* 2012; **60**: 830-46.
28. Niendam TA et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affective Behav Neurosci* 2012; **12**: 241-268.
29. Raichle ME. Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* 2010; **14**: 180-90.
30. Seeley WW et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; **27**: 2349-56.
31. Cole MW et al. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nat Neurosci* 2013; **16**: 1348-1355.
32. Reineberg AE et al. Resting-state networks predict individual differences in common and specific aspects of executive function. *Neuroimage* 2014; **sous presse**.
33. Gunning-Dixon FM, Raz, N. Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia* 2003; **41**: 1929-1941.
34. Raz N et al. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: Evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* 1998; **12**: 95-114.
35. Choi J-S et al. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J Psych Res* 2004; **38**: 193-199.
36. Morgen K et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006; **30**: 891-898.

37. Van Petten C et al. Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia* 2004; **42**: 1313-35.
38. Duarte A et al. Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006; **406**: 60-65.
39. Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. *Cereb Cortex* 2002; **12**: 494-505.
40. Yuan P, Raz N, Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: A meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*; 2014; sous presse.
41. Takeuchi H et al. Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: evidence from voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2012; **59**: 2899-2907.
42. Manard M, et al. Executive function and grey matter atrophy in healthy aging: A voxel-based morphometry analysis. *Front Hum Neurosci* 2014 (abstract)
43. Manard M, Collette F. L'influence des facteurs génétiques sur les modifications cognitives associées au vieillissement normal : une illustration en mémoire de travail au moyen du polymorphisme nucléotidique COMT. *Rev Neuropsychol* 2014; **sous presse**.
44. Jaspard, M. et al. Modulating effect of COMT genotype on the brain regions underlying proactive control process during inhibition. *Cortex* 2014; **50**: 148-161.
45. Jaspard, M. et al. Influence of COMT genotype on antero-posterior cortical functional connectivity underlying interference resolution. *Cereb Cortex* 2014; **sous presse**.
46. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci* 2014; **18**: 177-185.