

Université de Montréal

**Le rôle de l'insula dans la prise de décision risquée :
apports de l'évaluation clinique
suite à une résection focale unilatérale
et de la neuroimagerie fonctionnelle**

par Zorina Von Siebenthal

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD.)
en psychologie – recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Décembre 2019

© Zorina Von Siebenthal, 2019

Cette thèse intitulée

**Le rôle de l'insula dans la prise de décision risquée :
apports de l'évaluation clinique
suite à une résection focale unilatérale
et de la neuroimagerie fonctionnelle**

Présentée par

Zorina Von Siebenthal

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Hugo Théoret

Président-rapporteur

Franco Lepore

Directeur de recherche

Dang Khoa Nguyen

Codirecteur de recherche

Sven Joubert

Membre du jury

Philip Jackson

Examineur externe

Résumé

L'insula a longtemps été considérée essentiellement comme une partie du « cerveau viscéral » du fait de son rôle dans le traitement des réponses physiologiques et viscérales. Or, depuis l'avènement de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, son implication dans divers aspects du fonctionnement neuropsychologique est devenue bien établie. De plus en plus d'études suggèrent que le cortex insulaire joue un rôle clé dans les circuits responsables de la prise de décision risquée. L'hypothèse des marqueurs somatiques suggère que les émotions influencent nos décisions aux moyens de changements physiologiques internes et viscéraux. Il a été proposé que l'insula participe à la prise de décision risquée en représentant les états somatiques de la situation chargée émotionnellement et en projetant ces informations au cortex préfrontal ventromédian, constituant ainsi une structure clé dans les circuits responsables de la prise de décision. Les théories actuelles avancent que l'insula serait davantage impliquée dans la prise de risque lorsque l'individu fait face à une perte potentielle plutôt qu'à un gain. Toutefois, bien que plusieurs études supportent un rôle dans le processus décisionnel, la contribution spécifique du cortex insulaire demeure énigmatique. Les études qui composent cette thèse visent à mieux comprendre la façon dont l'insula participe à la prise de risque aux moyens de tâches neuropsychologiques de *gambling* qui permettent de simuler des situations de prise de décision de la vie quotidienne.

La première étude neurocomportementale examine les conséquences d'une résection au cortex insulaire sur la capacité à prendre des décisions face à un risque potentiel, chez des patients épileptiques réfractaires à la médication qui ont subi une résection unilatérale de cette région. Leurs performances à deux tâches de *gambling* sont comparées à celles d'un groupe de patients ayant subi une chirurgie de l'épilepsie du lobe temporal (épargnant l'insula) et d'un

groupe d'individus contrôles en santé. Les résultats mettent en évidence une altération du patron de prise de risque chez les patients avec résection insulaire, qui se traduit par une difficulté à ajuster leur choix en fonction de la valeur attendue (EV) (c'est-à-dire le ratio entre la magnitude et les probabilités des résultats possibles) de l'option risquée en condition de perte. Cette étude appuie l'idée selon laquelle la prise de décision risquée implique différents processus neuronaux selon si le risque implique un gain ou une perte potentielle.

La seconde visée de cette thèse porte sur l'évaluation spécifique de la valence, de l'ampleur, de la probabilité et de l'EV de l'option risquée à l'activité insulaire au cours d'une prise de décision. Au moyen de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, l'activité cérébrale d'individus en santé a été enregistrée, alors qu'ils complétaient une tâche de jeu de hasard. Les résultats de l'étude suggèrent un rôle prédominant de l'insula dans l'ajustement des décisions risquées en fonction de l'EV. De plus, l'activité de l'insula pendant la prise de décision était influencée par la sensibilité à la punition des participants.

En somme, les données de cette thèse contribuent à une meilleure compréhension du rôle spécifique de l'insula à la prise de décision risquée et conduisent à une réflexion sur l'évaluation neuropsychologique des atteintes insulaires.

Mots-clés : Insula, prise de décision risquée, émotions, gambling, expected value, épilepsie, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

Abstract

The insula has long been considered primarily as part of the « visceral brain » because of its role in the treatment of physiological and visceral responses. However, since the advent of functional brain imaging, its involvement in various aspects of neuropsychological functioning has become well established. More and more studies suggest that the insular cortex plays a key role in the circuits responsible for risky decision-making. The somatic marker hypothesis suggests that emotions influence our decisions by means of internal and visceral physiological changes. It has been proposed that the insula participates in risky decision-making by representing the somatic states of the emotionally charged situation and projecting this information to the ventromedian prefrontal cortex, thus constituting a key structure in the circuits responsible for decision. Current theories argue that the insula would be more involved in risk taking when the individual faces a potential loss rather than a gain. However, although several studies support a role in the decision-making process, the specific contribution of the insular cortex remains enigmatic. The studies that make up this thesis aim to better understand how the insula participates in risk taking with neuropsychological tasks of gambling that can simulate decision-making situations of everyday life.

The first neurobehavioral study examines the consequences of insular cortex resections on the ability to make decisions about potential risk in drug-refractory epileptic patients who have undergone unilateral resection of this region. Their performance in two gambling tasks is compared to a group of patients who had surgery for temporal lobe epilepsy (sparing the insula) and a group of healthy control. The results highlight an alteration of risk taking in patients with insular resection, which results in difficulty in adjusting their choice according to the expected value (EV) (i.e. the ratio between the magnitude and probabilities of possible outcomes) of the

risky option in the loss condition. This study supports the idea that risky decision making involves different neural processes depending on whether the risk involves a potential gain or loss.

The second aim of this thesis deals with the specific assessment of the valence, magnitude, probability and EV of the risky option to insula activity during a decision-making process. Using functional magnetic resonance imaging, the brain activity of healthy individuals was recorded as they completed a gambling task. The results of the study suggest a predominant role of the insula in adjusting risky decisions based on EV. In addition, the activity of the insular cortex during decision-making was influenced by the participants' sensitivity to punishment.

In sum, the data from this thesis contribute to a better understanding of the specific role of the insula in risky decision-making and lead to a reflection on the neuropsychological evaluation of insular lesions.

Keywords: Insula, risky decision making, emotions, gambling, expected value, epilepsy, functional magnetic resonance imaging.

Table des matières

RÉSUMÉ	1
ABSTRACT	3
TABLE DES MATIÈRES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES	9
REMERCIEMENTS	11
CHAPITRE I : INTRODUCTION	14
LA PRISE DE DÉCISION RISQUÉE.....	15
Prospect Theory	16
L’apport des neurosciences dans l’étude de la prise de décision risquée : l’hypothèse des marqueurs somatiques.....	18
LE CORTEX INSULAIRE	22
Anatomie de l’insula.....	23
Fonctions attribuées à l’insula	26
Fonctions sensori-motrices	27
Fonctions socio-affectives	29
Fonctions cognitives	33
L’insula et la prise de décision risquée.....	35
Études fonctionnelles du rôle de l’insula dans le traitement du risque.....	35
L’implication de l’insula dans l’évaluation des pertes et des gains.....	38
Études des lésions de l’insula sur la prise de décision risquée	40
POSITION DU PROBLÈME, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE	42
Étude 1 : évaluation neuro-comportementale	43
Étude 2 : neuroimagerie fonctionnelle.....	44
CHAPITRE II: PREMIER ARTICLE	46

DECISION MAKING IMPAIRMENTS FOLLOWING INSULAR AND MEDIAL TEMPORAL LOBE RESECTION FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY	47
CHAPITRE III: DEUXIÈME ARTICLE	79
EXPECTED VALUE AND SENSITIVITY TO PUNISHMENT MODULATE INSULAR CORTEX ACTIVITY DURING RISKY DECISION MAKING.....	80
CHAPITRE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE.....	111
RAPPEL DES OBJECTIFS ET SYNTHÈSE DES RÉSULTATS	112
DISCUSSION DES RÉSULTATS DE LA PREMIÈRE ÉTUDE	114
DISCUSSION DES RÉSULTATS DE LA DEUXIÈME ÉTUDE	116
INTÉGRATION DES RÉSULTATS DE LA THÈSE.....	118
Le rôle de l'insula dans la prise de décision risquée en fonction des gains et des pertes potentielles : faites vos jeux	119
L'implication de l'insula dans les mécanismes d'ajustement aux risques.....	124
IMPLICATION CLINIQUE	127
LIMITES DE LA THÈSE ET AVENUE DE RECHERCHE FUTURES	128
CONCLUSION.....	130
BIBLIOGRAPHIE.....	132
ANNEXE.....	I

Liste des tableaux

Chapitre II – Premier article

Table 1. Characteristics of insular patients	71
Table 2. Characteristics of temporal patients.	73
Table 3. Description of the study sample.	74
Table 4. Performance of each study group on gambling tasks.....	75

Chapitre III – Deuxième article

Table 1. Descriptive statistics of the study sample	100
Table 2. Brain activations during decision making: Selection phase minus Baseline phase.	101
Table 3. Brain activations during the Selection phase modulated by EV of the selected wheel	103
Supplemental Table 1. Pearson correlations between Roulettes Task performance and self- administered questionnaires.....	108
Supplemental Table 2. Whole-Brain activations during the roulette selection phase	109

Liste des figures

Chapitre I – Introduction

Figure 1. Illustration du lobe insulaire et de ses principales subdivisions anatomiques..... 24

Chapitre II – Premier article

Figure 1. Overlap of resections conducted within the insular group 76

Figure 2. Post-operative T1-weighted sagittal, coronal, and axial MRI scans from representative cases of the temporal group 77

Figure 3. Mean raw score (advantageous – disadvantageous decks) on the Iowa Gambling Task as a function of block (1 – 5), for each group..... 78

Figure 4. Mean number of risky decisions on the Cups Task according to expected value, for each group, in the Gain (A) and Loss (B) conditions 78

Chapitre III – Deuxième article

Figure 1. Task design..... 104

Figure 2. Selection phase minus Baseline phase..... 105

Figure 3. Modulation of BOLD activity by expected value of the selected wheel during the Selection phase..... 106

Figure 4. Inter-individual differences in sensitivity to punishment associated with insular activity during the Selection phase 107

Liste des abréviations et des sigles

Abréviation en français

AVC : Accident vasculaire cérébral

CPFvm : Cortex préfrontal ventro-médian

EV : Valeur attendue

FE : Fonctions exécutives

IRM(f) : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Abréviation en anglais

BOLD: Blood Oxygenation Level Dependent

EV: Expected value

FDR: False Discovery Rate

fMRI: Functional magnetic resonance imaging

IGT: Iowa Gambling Task

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

SPSRQ: Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire

STAI : State-Trait Anxiety Inventory

vmPFC: Ventromedial prefrontal cortex

*À la mémoire de mon père,
Raymond De Siebenthal
(1945 – 2014).
À ton amour.*

Remerciements

La réalisation de cette thèse a pu être possible grâce à de nombreuses personnes dont j'aimerais prendre le temps de remercier. Tout d'abord, je souhaite exprimer ma reconnaissance à mon directeur Franco Lepore. Je te remercie du fond du cœur d'avoir été le premier à croire en moi, de m'avoir fait confiance en encourageant mon autonomie. Ta bienveillance, ton écoute, tes encouragements et tes conseils avisés ont été d'un grand support. Je remercie également mon codirecteur Dang K. Nguyen pour m'avoir permis de travailler sur un sujet qui m'a passionnée, pour sa grande efficacité qui a été un exemple, ainsi que pour m'avoir donné le soutien et des conditions matérielles idéales pour mener à bien mes travaux de thèse. Cette thèse n'aurait pas pu voir le jour sans mon mentor d'exception, Olivier Boucher. Merci infiniment de m'avoir guidée lors de chaque étape et de m'avoir aidée à faire face aux défis qu'imposait ce travail. Ton esprit brillant, ta rigueur scientifique, ta patience et tes conseils pertinents ont été des atouts considérables pour moi. Ça a été un honneur de cheminer avec un mentor tel que toi. Je tiens également à remercier tous les collaborateurs qui ont participé à mes travaux et particulièrement Latifa Lazzouni, Pierre Rainville et Mathieu Roy pour leur dévouement à la cause scientifique, leur générosité et leur esprit ingénieux. Mon travail n'aurait pas pu être ce qu'il est sans vous. Ma reconnaissance va également envers mes superviseurs et mentors cliniques, pour m'avoir transmis leur savoir-faire et savoir-être ainsi que pour m'avoir poussée à me dépasser en tant que clinicienne. Vous êtes une source d'inspiration.

Pour ma part, les études doctorales font partie d'un chapitre de vie qui fût parfois un chemin sinueux avec son lot d'embûches, de frustration, d'angoisse mais également de joie, de succès, de fierté et de partage qui m'ont fait évoluer. Je dois ma persévérance à travers ses années à plusieurs personnes que je tiens à remercier chaleureusement. Pour commencer, je

remercie mes amis et collègues qui ont été dans le même bateau doctoral que moi, présents dans les hauts et les bas de cette odyssee. Simona Manescu, mon amie du premier jour, merci pour ton écoute sans pareille, ta patience, ton ouverture d'esprit, ton humour et ta pertinence. Vanessa Hadid et Christine Chouinard-Leclaire, merci pour les heures d'étude parfois tardives passées avec moi à m'aider quand je ne voyais plus la fin. Je vous remercie les filles d'avoir été à mes côtés durant ce voyage, de m'avoir comprise, de m'avoir soutenue, et pour ces moments de franches rigolades. Vous êtes exceptionnelles. Merci à Paola Duchaine, mon amie, qui est si généreuse et soucieuse des autres. Je te suis très reconnaissante pour le temps consacré à relire chacune des lignes et des mots de cette thèse, pour ton sincère intérêt et surtout pour ta joie de vivre, ta spontanéité et pour les beaux moments partagés avec toi et Mathieu. Je remercie Stéphane Denis pour avoir été à plusieurs reprises l'homme de la situation avec qui aucun problème ne reste sans solution. Merci pour tes encouragements réguliers, qui ont été un véritable soutien durant la dernière ligne droite de l'écriture de cette thèse.

Je souhaite exprimer ma gratitude à mes amis de longue date qui vivent en Suisse, Rosalie Vasey, Émilie Hubschmid, Grégory Moinat et Paul Walther. Malgré la distance, nos cœurs sont toujours restés proches. Un merci très particulier à Remy Cobiانchi, pour les millions de moments partagés plus enrichissants les uns que les autres, pour ta profondeur d'être, ton humour irrésistible et ta vivacité d'esprit. Merci du fond du cœur à Elise Corbaz, pour ta sensibilité, ton altruisme et ton empathie si rares, ainsi que tes nombreuses visites réconfortantes. Merci à vous tous pour votre précieuse amitié qui se pérennise à travers les âges, les décennies et les changements. Je ne saurais exprimer à quel point vous comptez.

Ma reconnaissance va vers ma famille. Vous m'avez accompagnée de loin, à l'autre bout de l'Atlantique, en me témoignant soutien et encouragements, la fierté dans les yeux. Merci du

fond du cœur à Dominique Tzogalis pour avoir été présente dans des moments particulièrement douloureux. Merci pour tes mots valorisants et simplement, pour croire en moi.

Cette thèse a été menée à bien grâce au soutien et au dévouement indéfectible de Nicolas Tzogalis. Je te remercie infiniment de m'avoir suivie dans cette aventure parfois tumultueuse, pour nos moments de complicités, de réconforts, pour tes petites et tes grandes attentions, pour ta générosité, pour ta foi en nous et pour avoir pris soin de moi. Tu es mon compagnon, ma famille, mon pilier. Je suis fière de t'avoir dans ma vie. Merci à Misli et Oline, mes petits amours, pour leur présence et leurs ronronnements.

Enfin, mes pensées et ma gratitude vont à mon père. Je te remercie pour ton amour inconditionnel et la grande fierté que tu as eue à mon égard. Les trésors que tu m'as transmis, même après ton départ, m'accompagnent et fleurissent de jour en jour. Merci!

CHAPITRE I : INTRODUCTION

La prise de décision risquée

La capacité à prendre des décisions adaptées face à un risque potentiel est fondamentale pour la survie et l'adaptation à son environnement. Notre quotidien comporte son lot de situations risquées pour lesquelles nos décisions auront des répercussions qu'on ne peut prédire à coup sûr. Ceci peut aller, par exemple, du choix d'un repas à préparer pour un souper entre amis, à celui d'un placement financier comportant une marge de risque plus ou moins grande. La prise de décision, soit le procédé par lequel nous arrivons à faire un choix parmi un ensemble d'alternatives, est une fonction complexe de haut niveau mise à profit au quotidien. Plus précisément, la prise de décision dans un contexte de risque, qui signifie que la conséquence est incertaine, implique nécessairement l'analyse de l'ampleur du résultat possible, des probabilités en jeu et l'anticipation de ce résultat futur de la part de l'individu, que cette issue soit positive ou négative.

Au cours des dernières décennies, de très nombreux champs de recherche tels que l'économie, la psychologie (Loewenstein et al 2001; Slovic et al 2002; Tversky and Kahneman 1974), la neuropsychologie et les neurosciences (Bechara 2004; Clark et al., 2003; 2004 ; Damasio et al 1996; Shallice and Burgess 1991) se sont intéressés aux mécanismes décisionnels et ont proposé plusieurs modèles conceptuels qui décrivent des aspects spécifiques de la prise de décision risquée. L'idée selon laquelle elle repose uniquement sur une analyse rationnelle de la situation a longtemps perduré dans le champ de la psychologie. C'est grâce à l'avènement de l'économie psychologique et expérimentale, qui a démontré que l'approche rationnelle de la prise de décision était insuffisante pour expliquer les décisions risquées des individus, que l'influence des émotions a été prise en considération dans notre compréhension des processus cognitifs sous-jacents (Loewenstein et al., 2001 : Tversky and Kahneman, 1981). La théorie des perspectives, connue sous le nom de *Prospect Theory*, un modèle comportemental de la prise de décision risquée élaboré

par Kahneman et Tversky (1979), a permis une avancée considérable dans la compréhension des mécanismes par lesquels les émotions modulent la prise de décision.

Prospect Theory

Selon la théorie des perspectives (*Prospect Theory*), l'influence des émotions est particulièrement déterminante lorsque l'on fait face à un choix risqué (Kahneman et Tversky, 1979). Cette conception de la prise de décision a révolutionné le monde de l'économie et de la psychologique, dont les théories dominantes au début des années 1980 concevaient la prise de décision d'un individu en contexte de risque comme le fruit d'un processus purement rationnel et objectif. À partir de recherches expérimentales, les psychologues Amos Tversky et Daniel Kahneman (1981) ont démontré que les décisions sont guidées à la fois par des motivations rationnelles et émotionnelles. En situation d'incertitude, l'individu élabore des jugements sur la base de règles heuristiques qui permettent une évaluation souvent juste et rapide de la situation, mais qui peuvent également introduire des biais cognitifs et émotionnels. Le point de référence est une caractéristique cognitive qui joue un rôle déterminant dans l'évaluation de la situation et la prise de décision. Afin d'illustrer ce principe, les auteurs proposent l'exemple de la perception sensorielle de la température de l'eau en fonction d'un point de référence plus chaud ou plus froid : alors qu'un individu avait mis sa main droite dans un bol d'eau froide et sa main gauche dans un bol d'eau chaude, il plaça, dans un deuxième temps, ses deux mains dans un bol d'eau à température ambiante. La même température était alors ressentie plus chaude pour la main droite et plus froide pour la main gauche (Kahneman, 2016). De la même façon, l'être humain évalue subjectivement les situations, les résultats financiers, les gains et les pertes par rapport à un état antérieur qui est le point de référence.

Une autre des caractéristiques du modèle de choix risqués issu de la théorie des perspectives est la différence du comportement face à un gain possible ou à une perte potentielle. Il a été démontré que les individus n'ajustent pas leurs décisions face à un risque de la même façon lorsqu'ils sont confrontés à l'une ou l'autre des situations. Lors d'un choix risqué avec un gain potentiel, les individus ont tendance à montrer une forte aversion pour le risque, préférant une alternative plus sûre bien que moins lucrative. Au contraire, face à un choix risqué impliquant une perte potentielle, ils préfèrent adopter des comportements favorisant la prise de risque, afin de réduire l'ampleur des éventuelles pertes. Un exemple rapporté par Kahneman (2016), permet de mieux comprendre ce comportement. Dans la première situation, 1000 \$ étaient donnés aux participants. Il était proposé par la suite de choisir entre deux options, avoir 100 % de chances de gagner 500 \$ ou avoir 50 % de chances de gagner 1000 \$. De nombreuses personnes avaient choisi la certitude de gagner plutôt que de parier. En revanche, dans la deuxième situation, 2000 \$ étaient donnés avant que l'on propose de choisir de perdre 500 \$ ou d'avoir 50 % de chances de perdre 1000 \$. Une grande majorité avait préféré cette fois-ci de parier afin d'éviter une éventuelle perte monétaire (Kahneman et Tversky, 1979). Ce phénomène d'aversion et de recherche de prise de risque en fonction de la conséquence anticipée était attribué à l'aversion de la perte, un biais dans le processus de décision par lequel les personnes tendent à accorder davantage d'importance aux pertes qu'aux gains (Tversky et Kahneman, 1991). En effet, il est reconnu que la douleur psychologique d'une perte est plus grande que le plaisir de gagner un bénéfice équivalent. À titre d'exemple, la satisfaction de gagner une certaine somme d'argent serait minimale par rapport à l'inconfort causé par la perte de cette même somme (Sokol-Hessner et al., 2009).

Depuis l'élaboration de la théorie des perspectives, de nombreux travaux ont contribué à mieux comprendre l'implication des émotions dans la prise de décision et leur rôle particulièrement

déterminant face à un choix risqué, notamment les études menées en neurosciences. La contribution de cette discipline a permis de mettre en lumière les processus neuropsychologiques qui soutiennent la prise de décision face à un risque, et qui pourraient sous-tendre différentes conditions cliniques associées à une perturbation de la prise de décision, telles que le jeu pathologique, les troubles alimentaires et l'abus de substances. De plus, les études de neuroimagerie fonctionnelle ont mis en évidence un vaste réseau cérébral impliqué dans les choix risqués. À cet effet, l'apport du modèle des marqueurs somatiques, élaboré par Damasio (1994), a permis une avancée considérable dans la compréhension des mécanismes cérébraux par lesquels les émotions modulent la prise de décision.

L'apport des neurosciences dans l'étude de la prise de décision risquée : l'hypothèse des marqueurs somatiques

L'hypothèse des marqueurs somatiques, élaborée par Antonio Damasio (1994), constitue le modèle le plus influent pour expliquer les processus de raisonnement et de prise de décision aux plans neuroanatomique et cognitif. L'idée principale derrière cette hypothèse est que la raison n'opère pas seule, mais est également sous l'influence des émotions. Les émotions sont conçues comme une clé essentielle du processus de prise de décision, venant enrichir ce dernier, et non le perturber. De fait, une décision adaptée doit considérer à la fois les aspects rationnels de la situation et les émotions. La capacité à éprouver des émotions serait un élément nécessaire au bon fonctionnement du processus de raisonnement, car elles guident l'individu dans une direction donnée, favorisant ainsi la prise de décision qui permet une meilleure concordance entre le sujet et le monde extérieur (Damasio, 1994, 1996).

L'hypothèse des marqueurs somatiques (Damasio, 1994, 1996 ; Bechara et Damasio, 2005; Poppa et Bechara, 2018) suggère que le processus de raisonnement tire son origine dans les mécanismes de régulation biologique qui s'expriment par la faculté de ressentir et de manifester les émotions. L'hypothèse s'appuie sur la théorie des émotions de James-Lange, qui avance que les émotions sont le résultat des réactions physiologiques du sujet à un événement (James, 1894 ; Lange, 1885). En effet, les dernières ne seraient pas le fruit de phénomènes psychologiques abstraits, mais elles seraient plutôt liées aux perceptions corporelles de l'individu. Cette perception peut être, par exemple, une sensation désagréable dans le ventre à la simple pensée qu'une conséquence négative pourrait suivre une action. De telle façon, les émotions influent sur le processus de décision par le biais de mécanismes de régulation biologique, c'est-à-dire des sensations internes, des changements physiologiques viscéraux et musculo-squelettiques appelés « l'état somatique », associés à des stimuli de renforcements. L'utilité des marqueurs somatiques tient dans sa fonction de système d'alarme, qui rend l'individu attentif aux conséquences d'une action. Par ce biais, ils participent aux prises de décision en permettant de mettre en évidence les potentiels dangers d'une action et ainsi d'envisager une palette de solutions alternatives. Ainsi, les marqueurs somatiques aident le processus décisionnel en augmentant l'efficacité et la justesse de ce dernier, sans que le sujet n'ait besoin de faire appel à des mécanismes mentaux conscients plus élaborés. Ils agissent comme un système automatique d'évaluation des conséquences prévisibles, qui aide à orienter l'individu vers les options les plus favorables. Les marqueurs somatiques sont le support d'un apprentissage implicite, où l'individu fait un lien entre des états somatiques perçus et l'apparition de stimuli, ainsi que des conséquences prévisibles qui en découlent.

Un cas célèbre permettant d'illustrer le rôle des émotions dans la prise de décision est celui de Phineas P. Gage, un homme ayant radicalement changé de personnalité suite à une lésion cérébrale causée par un accident de travail. Alors que la plupart de ses facultés mentales, comme

l'attention, la perception, la mémoire, le langage ou l'intelligence, se trouvaient intactes suite à l'accident, des changements importants ont été observés au niveau de ses interactions sociales et de sa capacité à faire des choix et à prendre des décisions. Gage devint une personne d'humeur changeante, injurieux, incapable d'entreprendre un projet jusqu'au bout. Il semblait se comporter comme s'il prenait toujours les mauvaises décisions, par exemple en trouvant toujours des emplois qui ne lui convenaient pas (Harlow, 1868 ; O'Driscoll et Leach, 1998). Un autre cas, moins connu, est celui d'Elliot, un patient de Damasio. Suite à l'ablation de la zone centrale de son lobe frontal due à une tumeur, Elliot subit le même type de changement de personnalité que Phineas Gage. Bien que ses capacités mentales étaient décrites comme intactes, des difficultés de planification et de prise de décision étaient observées de façon persistante. Les deux hommes étaient, entre autres, devenus incapables de raisonner, de prendre des décisions bénéfiques et étaient devenus déficients sur le plan émotionnel. Exprimer ou ressentir les émotions correctement était devenu impossible pour eux. Selon l'hypothèse des marqueurs somatiques, c'est la perturbation de l'émotivité chez ces patients qui trouble le processus de prise de décision (Damasio, 1994 ; Eslinger et Damasio, 1985). Depuis la description de ces deux cas, plusieurs études ont objectivé les déficits de prise de décision chez les patients ayant une lésion du cortex préfrontal ventro-médian (CPFvm), notamment aux moyens de tâches de jeu de hasard dites de *gambling* (Bar-On et al., 2003 ; Bechara et al., 1999 ; Clark et al., 2014 ; Studer et al., 2013). Ces dernières visent à simuler les situations de prise de décision de la vie quotidienne en demandant aux sujets de choisir entre des options sûres et incertaines qui sont associées à des rétroactions, sous forme de récompenses ou punitions, généralement monétaires. En somme, le sujet doit prendre une décision en évaluant les conséquences en termes de coûts et bénéfices qu'il peut en retirer (Bar-On et al., 2003 ; Bechara et al., 1994).

Au plan anatomique, les deux patients décrits plus haut présentaient des lésions bilatérales

similaires touchant le cortex préfrontal et plus précisément la portion ventro-médiane. Même si le siège des émotions n'est pas situé dans une zone unique du cerveau, les mécanismes neuraux sous-tendant le raisonnement et les émotions se recoupent au niveau du cortex préfrontal, expliquant pourquoi une lésion préfrontale peut affecter la vie émotionnelle. Selon l'hypothèse des marqueurs somatiques, l'état somatique est représenté dans plusieurs régions cérébrales corticales et sous-corticales interconnectées qui travaillent ensemble afin de produire un comportement adapté, à savoir l'amygdale, le cortex somatosensoriel, l'insula, les noyaux gris centraux, le gyrus cingulaire antérieur, l'hypothalamus et les noyaux du tronc cérébral (Damasio, 1994, 1996 ; Bechara et Damasio, 2005 ; Poppa et Bechara, 2018). Lorsqu'un individu est confronté à une situation dans laquelle certains aspects sont similaires à des situations préalablement expérimentées, le CPFvm réactive les modèles somatiques associés à ces situations. Du fait des multiples signaux qu'il reçoit, en provenance des régions sensorielles mais également biorégulatrices telles que le tronc cérébral, l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur ou encore l'hypothalamus, le CPFvm (comprenant le cortex orbitofrontal) intègre et déclenche les représentations des états corporels passés et présents associés aux situations vécues par l'individu. Si cette structure est lésée, il n'est plus possible pour le sujet de mettre en œuvre les marqueurs somatiques, ce qui entraîne une altération de la prise de décision (Bechara et al., 1999). Le CPFvm et l'amygdale sont des structures essentielles dans le déclenchement des états somatiques qui remplissent des fonctions distinctes (Poppa et Bechara, 2018). L'amygdale jouerait un rôle important dans l'interprétation des émotions primaires. Ces dernières seraient innées et constitueraient un bagage de réactions émotionnelles qui permet de répondre adéquatement aux stimuli de l'environnement. Plus précisément, elles permettent aux individus d'associer de nombreuses situations sociales à des réponses somatiques. L'amygdale serait une structure clé dans le déclenchement d'états somatiques en réponse à une émotion primaire. Les émotions primaires sont le mécanisme fondamental sur lequel se greffent, avec

l'expérience et l'apprentissage, les émotions secondaires dans le déclenchement desquelles le CPFvm semble jouer un rôle important. Lors d'expériences individuelles, le sujet a appris à coupler certaines situations avec des réponses émotionnelles particulières. Ces associations donnent lieu à des représentations acquises qui impliquent l'activation des aires préfrontales. Ainsi, les émotions secondaires induisent des états somatiques par le biais du CPFvm à partir de souvenirs ou de connaissances (Bechara et al., 1999, 2003 ; Bechara et Damasio, 2005 ; Damasio, 1994). Les signaux provenant des états somatiques activés conduisent à l'élaboration de modèles somatiques dans les noyaux du tronc cérébral, dans le cortex somatosensoriel et dans l'insula.

Dans les développements de l'hypothèse des marqueurs somatiques, le cortex insulaire est mis de l'avant comme un substrat neural important pour représenter ces marqueurs émotionnels dérivés de réponses corporelles internes (Poppa et Bechara, 2018). L'insula, longtemps perçue essentiellement comme faisant partie du « cerveau viscéral », détecterait les changements physiologiques et viscéraux du corps et permettrait d'associer l'état somatique au stimulus perçu (Bechara et Damasio, 2005). Ainsi, elle serait activement impliquée dans les processus neurocognitifs qui sous-tendent les marqueurs somatiques et par conséquent, la prise de décision (Bechara et Damasio, 2005 ; Damasio, 1994). Toutefois, bien que le modèle de Damasio suppose une fonction clé de l'insula dans les mécanismes de prise de décision risquée (Bechara et Damasio, 2005 ; Damasio, 1994), son rôle a été relativement peu étudié.

Le cortex insulaire

L'insula, qui signifie en latin *île*, en référence à sa forme, a été décrite pour la première fois dans un ouvrage d'anatomie par l'éminent médecin et physiologiste allemand Johann Christian Reil qui lui donna le nom de l'île de Reil (Binder et al., 2007). L'insula est considérée comme le

cinquième lobe du cerveau. Son rôle est longtemps resté énigmatique à cause de son emplacement dans les profondeurs des plis du cortex, la rendant difficile d'accès, et du fait de la faible incidence des lésions focales qui l'affectent (Cereda et al., 2002). En effet, le cortex insula est dissimulé sous le sillon latéral, à l'intersection des opercules frontal, temporal et pariétal. L'avènement des techniques de stimulation électrocorticale au cours du 20^e siècle (Penfield et Faulk, 1955) et de neuroimagerie fonctionnelle a permis de mettre en lumière plusieurs fonctions de l'insula associées à une multitude de conditions neuropsychologiques et psychiatriques. Or, bien que les études en neuroscience aient grandement contribué à mieux cerner les domaines fonctionnels dans lesquels le lobe insulaire est impliqué, il n'en demeure pas moins que son rôle essentiel dans le fonctionnement neuropsychologique n'est pas encore entièrement compris à ce jour, en raison, notamment, de la très rare prévalence de lésions acquises limitées à cette région.

Anatomie de l'insula

Le cortex insulaire se définit par une surface corticale pyramidale qui fait partie des structures paralimbiques nommées mésocortex. Elle représente approximativement 1 à 4 % de la surface corticale totale (Semendeferi et Damasio, 2000), et correspond aux aires de Brodmann 13 et 16 (Brodmann, 1909). Topographiquement, l'insula se localise entre l'allocortex et le néocortex. Tel qu'illustré dans la figure 1, elle se situe à la base du sillon latéral, cachée sous les parties operculaires des lobes frontaux, temporaux et pariétaux, alors qu'elle est délimitée médialement par la capsule extrême, le claustrum (abritant le faisceau arqué), le noyau lenticulaire et la capsule interne dans chacun des hémisphères cérébraux (Türe et al. 1999).

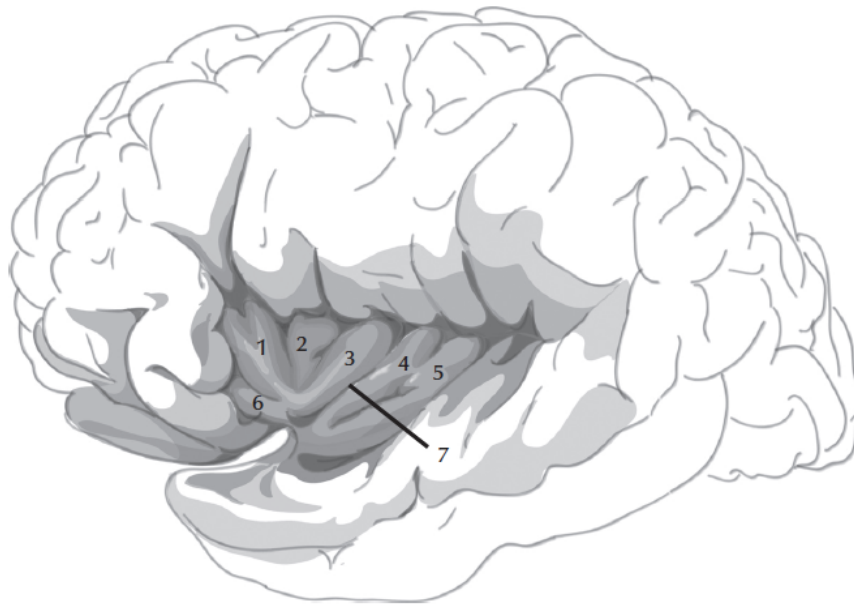


Figure 1. Illustration du lobe insulaire et de ses principales subdivisions anatomiques : 1 : gyrus court antérieur ; 2 : gyrus court moyen ; 3 : gyrus court postérieur ; 4 : gyrus long antérieur ; 5 : gyrus long postérieur ; 6 : gyrus accessoire ; 7 : sillon central de l'insula. Illustration de l'insula par Dr Tram Nguyen.

Au niveau macroscopique, l'insula est divisée en deux parties, antérieure et postérieure, par un sillon central (Afif et al., 2007). L'insula antérieure est généralement composée de trois courtes circonvolutions : les gyri insulaires courts antérieur, moyen et postérieur, ainsi que de circonvolutions transversales qui forment avec les gyri le pôle insulaire. La partie postérieure de l'insula comprend deux gyri plus longs séparés par le sillon insulaire postcentral : le gyrus insulaire long antérieur (aussi appelé post-central) et le gyrus insulaire long postérieur (Türe et al., 1999). Les sillons péri-insulaires antérieur, supérieur et inférieur délimitent cette structure des aires corticales environnantes. Le sillon péri-insulaire antérieur sépare la portion antérieure de l'insula de l'opercule fronto-orbital alors que le sillon supérieur distingue la surface supérieure de l'opercule fronto-pariétal. Enfin, le sillon péri-insulaire inférieur définit la frontière entre le cortex insulaire et l'opercule temporal. Plus en profondeur dans le cortex cérébral, l'insula est connectée à la capsule externe, au claustrum et au putamen (Türe et al., 1999).

Au niveau cytoarchitectural, le lobe insulaire est davantage organisé de façon circulaire autour de son pôle allocortical, divisée en trois zones selon sa forme, le nombre et les types de neurones : une courroie agrulaire inférieure (partie antérieure) entourée par une zone disgrulaire (zone intermédiaire) qui s'étend de la région antérieure à postérieure de l'insula, qui est ensuite suivie d'une partie granulaire située caudo-dorsalement couvrant l'insula postérieure dorsale (Mesulam et Mufson, 1985). L'insula est composée de six couches corticales distinctes. La région agrulaire antérieure est caractérisée par la présence de neurones von Economo dans la couche V (Nieuwenhuys, 2012 ; von Economo, 1929). Elle contient également des neurones pyramidaux dans les couches II et IV alors que la région granulaire postérieure possède des cellules granulaires dans les couches II et IV. La partie disgrulaire ne présente pas de différenciation claire au niveau des couches cellulaires II et IV et les cellules granuleuses sont rares. Sur le plan vasculaire, l'insula est alimentée par une centaine de petites artères, dont la plupart prennent leur origine dans les segments M2 et M3 de l'artère cérébrale moyenne (MCA ; Türe et al, 2000). Les artères insulaires découlant du segment M2 permettent la vascularisation du cortex insulaire, de la capsule extrême ainsi que du claustrum et de la capsule externe.

L'insula a des connexions étendues avec différentes régions corticales et sous-corticales, y compris les lobes frontal, pariétal, temporal et occipital, le cortex cingulaire antérieur ainsi que les noyaux gris centraux, le corps amygdalien et le thalamus dorsal (Augustine, 1996 ; Ghaziri et al., 2014 ; 2017). Des études de tractographie et d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) à l'état de repos ont démontré que les portions antérieure et postérieure de l'insula sont, dans l'ensemble, connectées à des structures distinctes. En effet, l'insula antérieure est davantage connectée au lobe frontal, plus particulièrement aux régions orbitofrontales, au lobe temporal et au cortex cingulaire antérieur. Elle projette vers des régions limbiques qui jouent un rôle dans les émotions, telles que les noyaux centro-médian et latéro-basal du complexe amygdalien et reçoit

des afférences provenant de ce dernier ainsi que de la partie basale du noyau ventral médian du thalamus. (Augustine, 1996 ; Cauda et al., 2011 ; Cerliani et al., 2012 ; Cloutman et al., 2012 ; Deen et al., 2011 ; Ghaziri et al, 2017). L'insula postérieure projette, quant à elle, majoritairement vers la partie dorsale du noyau latéral et vers le noyau central de l'amygdale. Elle établit des connexions avec les opercules frontal, pariétal, temporal et occipital ainsi que l'opercule rolandique à travers des voies ventrales et dorsales qui impliquent la capsule externe et le faisceau arqué. Elle est particulièrement connectée au cortex prémoteur, sensori-moteur et au cortex cingulaire postérieur, suggérant un rôle dans l'intégration sensori-motrice. De plus, l'insula postérieure entretient d'étroites connexions avec le gyrus temporal supérieur (Augustine, 1996 ; Cauda et al., 2011 ; Cloutman et al., 2012 ; Deen et al., 2011 ; Ghaziri et al, 2017 ; Mufson, 1981 ; Türe et al., 1999). En raison de sa vaste connectivité à travers le cortex, l'insula est impliquée dans une multitude de fonctions qui peuvent être regroupées en trois catégories à savoir, le traitement multisensoriel, émotionnel et cognitif.

Fonctions attribuées à l'insula

Grâce à l'avènement des techniques de neuroimagerie fonctionnelle et de stimulation corticale profonde, l'insula s'est révélée être impliquée dans différents types de fonctions. Une méta-analyse des études de neuroimagerie démontre une différenciation anatomo-fonctionnelle au sein de l'insula qui peut être regroupée en quatre principaux groupes (Kurth et al., 2010). La région intermédiaire serait activée par des stimuli sensoriels-chimiques, alors que la région médio-postérieure par des tâches sensori-motrices. La zone antéro-ventrale serait principalement impliquée dans des activités socio-affectives, alors que la région antérieure dorsale serait, quant à elle, activée par des tâches cognitives, notamment requérant la mémoire de travail et l'attention.

Au plan clinique, les patients ayant une lésion cérébrale touchant le cortex insulaire manifestent des déficits variables, ce qui confirme le rôle multimodal de cette aire cérébrale dans le fonctionnement humain. Cette section vise à aborder les différentes fonctions dans lesquelles l'insula est impliquée, notamment son rôle au sein des réponses viscérales, somatiques et affectives, des composantes majeures qui sous-tendent la prise de décision risquée.

Fonctions sensori-motrices

Les travaux de stimulation électrocorticale du cortex insulaire, menés avant l'avènement de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, mettent en évidence des réponses viscérales et somatosensorielles, comme des sensations gastro-intestinales, de nausées, de picotement dans les membres supérieurs et du visage (Penfield et Faulk, 1955). Les données récentes sont venues appuyer l'exactitude des travaux du Dr Penfield en mettant en évidence le rôle de l'insula dans plusieurs fonctions physiologiques importantes, notamment dans les sensations viscérales et dans la régulation de l'homéostasie. Sa face postérieure contient des aires somatosensorielles représentant un site de convergence multimodale considérable (Stephani et al., 2010). Des études de stimulation électrocorticale menées auprès de patients épileptiques ont rapporté des réponses somatosensorielles telles que des engourdissements, picotements, sensation de chaleur, de douleur, mais aussi des réactions viscérosensitives (lourdeur abdominale, nausées, bourdonnement dans l'abdomen) (Isnard et al., 2004 ; Nguyen et al., 2009). Selon Craig (2000, 2002), l'information intéroceptive, soit la perception des changements physiologiques du corps et des sensations internes, est acheminée à la partie postérieure du lobe insulaire et intégrée dans l'insula antérieure par une organisation somatotopique. L'information intéroceptive est corrélée avec le sentiment subjectif de l'organisme et constitue une représentation homéostatique de l'état physiologique de

l'organisme. Du fait de sa fonction dans la transmission de l'information intéroceptive, l'insula ferait partie d'un système qui constitue une représentation du « moi matériel » et aurait un rôle dans le sentiment subjectif, les émotions. Elle pourrait être considérée comme un corrélat neuronal de la conscience de soi (Craig 2002 ; 2009).

De nombreuses études ont également décrit l'implication du cortex insulaire dans la perception et l'expérience de la douleur (Afif et al., 2008 ; Isnard, 2004, 2009 ; Jensen et al., 2016 ; Ostrowsky et al., 2002 ; Mazzola et al., 2012, 2014). Une étude de stimulation intracérébrale chez des patients pharmaco-résistants opérés d'une épilepsie du lobe temporal a révélé pour la première fois des sensations somatiques douloureuses suite à la stimulation électrique du cortex insulaire postérieur (Ostrowsky et al., 2002). L'insula postérieure reçoit un apport nociceptif spinothalamique direct et joue un rôle crucial dans les fonctions nociceptives et thermosensorielles (Baier et al., 2014 ; Craig et al., 2000 ; Dum et al., 2009 ; Jensen et al., 2016).

Le traitement auditif fait également partie des fonctions intégratives sensorielles multimodales de l'insula. À partir des efférences reçues par l'insula en provenance des aires auditives primaires et secondaires (Augustine, 1996), plusieurs études ont démontré son implication multiple dans le traitement auditif primaire ainsi que le traitement auditif de plus haut niveau (Bamiou et al., 2006 ; Boucher et al., 2015c ; Griffiths et al., 1994, 1997 ; Habib et al., 1995 ; Neff et al., 1957). Son rôle contribue à détecter, identifier et localiser des sons, à percevoir la parole, ainsi que la musique (Bamiou et al., 2003 ; Fifer et al., 1993 ; Giraud et al., 2004 ; Griffiths et al., 1997 ; Habib et al., 1995 ; Kim et al., 2015).

Par ailleurs, il est de plus en plus établi dans la littérature scientifique que le cortex insulaire joue un rôle dans le traitement gustatif et olfactif chez l'être humain. Plus particulièrement, cette structure cérébrale serait impliquée dans la qualité de la perception du goût, l'intensité et l'aspect

hédonique (Cereda et al, 2002 ; Dalenberg et al., 2015 ; Pritchard et al, 1999 ; Small, 2010 ; Yaxley et al., 1990). Plusieurs méta-analyses des études de neuroimagerie fonctionnelle rapportent des activations de l'insula suite à la présentation de stimuli gustatifs (Kurth et al. 2010 ; Veldhuizen et al., 2011). De même, les recherches dans le domaine de l'olfaction ont permis l'observation d'une activité dans cette région suscitée par des odeurs (Seubert et al., 2013). Il a d'ailleurs été proposé que l'un des rôles du cortex insulaire serait, en concomitance avec d'autres structures corticales, de discriminer les stimuli olfactifs agréables des stimuli désagréables (Plailly et al., 2007). Dans ce sens, les études de cas portant sur les dommages insulaires ont mis en évidence un lien étroit entre l'insula et la perception du goût et de l'odorat, qui peut se traduire par un défaut dans la reconnaissance du goût et de son intensité, ou encore des perceptions olfactives accrues, réduites ou désagréables (Hummel et al., 2007 ; Kim et al., 2002, 2009 ; Kocaeli et al., 2009 ; Mak et al., 2005 ; Pritchard et al., 1999).

Fonctions socio-affectives

Le modèle de James-Lange postule que les émotions sont activées par la perception des modifications corporelles d'un individu, notamment celles qui sont liées au système nerveux périphérique, évoquées par des stimuli affectifs (James, 1894 ; Lange, 1885). Quoique cette théorie fût longtemps controversée, la littérature scientifique s'accorde aujourd'hui sur le fait que les sensations corporelles internes font partie intégrante de l'expérience émotionnelle, bien que leur rôle exact fait encore débat. En tant que centre cortical du traitement de l'information viscérale et de l'intéroception, il a été proposé que le cortex insulaire fait partie d'un réseau de structures cérébrales qui pourrait sous-tendre le traitement des émotions (Craig, 2002 ; Damasio et al., 2000).

Les données obtenues à l'aide de l'IRMf ont permis d'objectiver une interaction entre les différences interindividuelles de sensibilité intéroceptive, l'expérience émotionnelle négative vécue et l'activation de l'insula antérieure droite. Cette dernière fournirait un substrat aux états subjectifs en représentant les réponses viscérales accessibles à la conscience (Critchley et al., 2004). Du fait de ses connexions réciproques avec l'amygdale et le cortex orbitofrontal, l'insula antérieure ventrale participe à la communication des émotions et des affects (Cauda, 2011). Ces données sont d'ailleurs compatibles avec l'hypothèse selon laquelle l'insula antérieure contribuerait à l'expérience émotionnelle subjective (Craig, 2009). Dans le même ordre d'idée, le cortex insulaire serait impliqué dans le trouble de l'alexithymie qui se caractérise par une incapacité à identifier et à exprimer ses émotions, suggérant un rôle important dans la conscience émotionnelle (Hogeveen et al., 2016). Plusieurs découvertes scientifiques en neuroimagerie fonctionnelle rapportent de manière récurrente une activation de l'insula lors de l'observation d'images à caractère émotionnel, la reconnaissance d'émotions telles que le dégoût ou encore lors du rappel d'événements personnels marqués par la tristesse, la colère, la peur ou la joie (Damasio et al., 2000 ; Kurth et al., 2010; Lamm et Singer, 2010; Nielen et al., 2009; Phan et al., 2002). Par ailleurs, une étude de cartographie de lésion cérébrale voxel par voxel (*voxel-based morphometry*), effectuée auprès d'un large échantillon de vétérans de la guerre du Vietnam atteints de lésions cérébrales, a révélé que des lésions de l'insula prédisaient des performances moins bonnes aux tests neuropsychologiques évaluant l'intelligence émotionnelle (Barbey et al., 2012) et la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles pour les émotions agréables et désagréables (Dal Monte et al., 2013). De plus, ces lésions étaient associées à une augmentation de l'apathie, telle que mesurée par l'échelle d'évaluation du comportement neurologique (Knutson et al., 2013, 2014). Ces observations supportent les conclusions des études de neuroimagerie fonctionnelle concernant le rôle de l'insula dans le traitement des émotions.

D'autres études de cas menées auprès de patients souffrants de dommage au niveau de l'insula et des régions adjacentes ont rapporté une altération sélective pour la discrimination et la reconnaissance d'expressions faciales du dégoût (Borg et al., 2013 ; Calder et al., 2000 ; Thomas-Antérion et al., 2010). Une autre étude de cas, menée auprès d'un patient avec de multiples lésions y compris dans l'insula bilatéralement, a démontré une incapacité à reconnaître et à désigner des émotions primaires à partir de stimuli visuels et verbaux statiques. En revanche, le patient a reconnu la palette d'émotions lorsqu'elles étaient présentées sous forme d'expressions faciales dynamiques ou d'histoires, hormis pour le dégoût où il montra un déficit sélectif à cette émotion (Adolphs et al., 2003). Toutefois, une étude menée auprès d'un groupe de quinze patients épileptiques, ayant subi une résection partielle ou complète du cortex insulaire pour le contrôle des crises, met en évidence une altération importante dans la reconnaissance des expressions faciales qui ne sont pas circonscrites au dégoût mais touchent les expressions de peur, de joie et de surprise (Boucher et al., 2015b), ce qui est compatible avec d'autres recherches utilisant des paradigmes basés sur les émotions (Adolphs et al., 2003 ; Borg et al., 2013 ; Calder et al., 2000 ; Jehna et al., 2011 ; Phillips et al., 1997).

Afin d'évaluer l'effet des lésions insulaires sur l'expérience émotionnelle, une étude expérimentale a comparé les réponses d'un groupe de sept patients avec lésion insulaire, à un échantillon de douze individus présentant des lésions à l'amygdale, ainsi qu'à neuf participants lésion-contrôle (dont les régions cérébrales impliquées dans le traitement affectif et l'insula étaient préservées), sur leur évaluation subjective de la valence et l'intensité émotionnelle d'une série d'images affectives agréables ou désagréables. Comparativement au groupe lésion-contrôle, les patients insulaires ont évalué les images agréables et désagréables comme étant moins intenses et moins chargées au plan émotionnel, alors que les patients avec une lésion à l'amygdale ont rapporté une altération de l'évaluation de l'intensité uniquement pour les images désagréables (Berntson et

al., 2011). Ainsi, bien qu'une part de l'évidence clinique actuelle suggère que l'insula soit plus fortement associée aux émotions négatives et plus spécifiquement au dégoût, d'autres données plaident plutôt pour un rôle lié à l'intensité de l'émotion et non à sa valence (Viinikainen et al., 2010).

Conjointement à l'étude du cortex insulaire dans les mécanismes émotionnels, on observe dans la littérature scientifique un essor de la recherche visant à mieux saisir les substrats neuro-anatomiques associés à l'empathie. De nombreuses études en neuroimagerie ont étayé le rôle de l'insula antérieure au sein de cette fonction, en rapportant une activation lorsqu'un individu observe la douleur physique d'autrui (Gallese et al., 2004). Par ailleurs, les tâches socio-affectives, telles que les tâches où un sentiment d'empathie est suscité, sont régulièrement associées à des activations de l'insula antérieure (Fan et al., 2011 ; Phan et al., 2002). Les déficits cliniques des patients atteints de lésions insulaires corroborent les données d'imagerie (Boucher et al., 2015a).

Étant donné son implication dans la représentation des états émotionnels et les nombreuses connexions avec les régions fronto-limbiques, il n'est pas surprenant de constater qu'une variété de troubles neuro-développementaux et psychopathologies peuvent s'expliquer, en partie, par une activité anormale de l'insula telle que des symptômes de dépression majeure (Sliz et Hayley, 2012), d'anxiété (Knutson et al., 2013 ; Paulus et Stein, 2006), des phobies (Etkin et al., 2007), ou encore du trouble du spectre de l'autisme (Cascio et al., 2012 ; Di Martino et al., 2009 ; Uddin et al., 2009). En annexe se trouve un article publié faisant la recension détaillée des études de la littérature au sujet des fonctions du cortex insulaire.

En somme, l'ensemble des études rapportées dans cette section mettent en lumière le rôle primordial de l'insula dans la reconnaissance des émotions et des affects sociaux, comme l'empathie. Outre son implication dans la représentation des états émotionnels, il est de plus en plus établi que le cortex insulaire joue un rôle fondamental dans les processus cognitifs.

Fonctions cognitives

Le rôle précis du cortex insulaire dans le fonctionnement neuropsychologique est longtemps resté énigmatique. Toutefois, les dernières décennies ont vu apparaître un regain d'intérêt pour cette structure dans la communauté scientifique, en raison de l'avènement de la neuroimagerie fonctionnelle et de la popularité croissante des neurosciences sociales et affectives (Craig, 2010). Les paradigmes se rapportant aux processus cognitifs, tels que l'attention et le langage, ont fréquemment rapportés une activation du cortex insulaire (Kurth et al., 2010 ; Mutschler et al., 2009 ; Wager et Barrett, 2004). Divers indices provenant des recherches en IRMf pointent vers un rôle critique de l'insula au sein des processus attentionnels, particulièrement la portion antérieure. En effet, cette structure cérébrale ferait partie d'un réseau connu sous le nom de *salience network*, au même titre que le cortex cingulaire antérieur, qui permettrait d'orienter l'attention et de déterminer quels sont les stimuli les plus pertinents à traiter dans notre environnement pour guider notre comportement de façon adaptée (Seeley et al., 2007 ; Menon et Uddin, 2010). Ainsi, ce modèle octroie un rôle critique à l'insula dans la détection d'éléments saillants et nouveaux (Menon et Uddin, 2010). En outre, une étude de cartographie de lésion cérébrale voxel par voxel réalisée auprès de 144 patients en phase aigüe ayant subi un accident vasculaire cérébral met en évidence un défaut de flexibilité mentale en lien avec des lésions de l'insula gauche et de la substance blanche adjacente (Varjaci et al., 2018).

L'examen des séquelles cognitives associées aux lésions insulaires a permis de recenser plusieurs études de cas qui démontraient des atteintes au niveau du langage (Baier et al., 2011 ; Jones et al., 2010 ; Shuren et al., 1993). La particularité des dommages insulaires, qu'ils touchent l'hémisphère gauche ou droit, réside dans les multiples atteintes fonctionnelles au plan langagier

qu'engendrent de telles lésions, à savoir : la production, la planification motrice du langage, l'articulation de la parole, le volume de la voix ou encore la vitesse oro-motrice (Afif et al., 2010 ; Boucher et al., 2015a ; Dronkers et al., 1996 ; Isnard et al., 2004 ; Pugnaghi et al., 2011). Ces données sont en partie corroborées par les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle, lesquelles rapportent une activation du cortex insulaire lorsque les sujets sont soumis à des tâches évaluant ces mêmes construits (Kurth et al., 2010 ; Riecker et al., 2008).

Enfin, certaines données rapportent une association entre la mémoire et le cortex insulaire (Manes et al., 1999 ; Wu et al., 2011). Toutefois, l'évidence clinique ne fait pas l'unanimité au sein de la littérature et aucune détérioration de cette fonction n'est rapportée chez des patients ayant subi une insulectomie partielle ou complète, ce qui suggère que l'insula n'aurait pas un rôle déterminant au sein des processus mnésiques (Boucher et al., 2015c).

La nature exacte de la contribution de l'insula aux fonctions cognitives demeure à ce jour encore imprécise, notamment en raison de la prévalence relativement faible des atteintes cérébrales affectant exclusivement l'insula, et demeure une avenue d'étude prometteuse qui nécessiterait au cours des prochaines années de plus amples investigations.

Néanmoins, depuis les dernières décennies, un éventail d'études a exploré la neuro-anatomie fonctionnelle des fonctions exécutives (FE) dites « chaudes » qui permettent de traiter des informations ayant une composante émotionnelle et motivationnelle. Grâce à l'expérience de récompense et de punition que la prise de décision risquée engendre, ce processus cognitif est habituellement rattaché aux FE « chaudes ». Ainsi, tel que documenté dans les précédentes sections, l'insula a une fonction clé au sein du traitement des émotions et fait partie intégrante des mécanismes décisionnels.

L'insula et la prise de décision risquée

Tel que mentionné dans les sections précédentes, l'hypothèse des marqueurs somatiques propose que le cortex insulaire soit activement impliqué dans le processus de prise de décision (Bechara et Damasio, 2005 ; Damasio, 1994). Son rôle a été testé aux moyens de tâches de *gambling* qui visent à simuler les situations de prise de décision de la vie quotidienne en demandant aux sujets de choisir entre des options sûres et d'autres incertaines, qui sont associées à des rétroactions sous forme de récompenses et de punitions.

Études fonctionnelles du rôle de l'insula dans le traitement du risque

Une étude menée chez l'animal a évalué les effets de l'inactivation temporaire de l'insula antérieure par injections de drogues sur les comportements de prise de risque lors de deux tâches de *gambling*, mettant en évidence l'implication directe de cette structure dans la prise de décision risquée. L'inactivation de l'insula aurait pour effet de diminuer la préférence pour les risques alors que l'inactivation du cortex orbitofrontal l'aurait augmentée. Au même titre, l'inactivation de l'insula antérieure n'a pas eu d'incidence sur la prise de décision au cours d'une situation sans risque (situation contrôle). Ces résultats suggèrent que l'insula serait directement impliquée dans les mécanismes sous-jacents à la prise de décision, en favorisant la prise de risque (Ishii et al., 2012).

L'ensemble des données de la littérature provenant d'études réalisées chez l'humain corrobore l'hypothèse selon laquelle l'insula joue un rôle critique dans les aspects émotionnels de la prise de décision risquée. Dans ce contexte, plusieurs études ont mis en lumière un vaste réseau cérébral qui contribue au processus décisionnel, tel que le noyau accumbens, le cortex cingulaire,

l'amygdale, le cortex préfrontal dorsolatéral et ventromédial, le cortex orbitofrontal et le cortex insulaire (McCoy et Platt, 2005 ; Tom et al., 2007 ; Venkatraman et al., 2009 ; Mohr et al., 2010). La contribution de cette dernière a été soutenue par différentes études en imagerie, qui ont révélé une augmentation de l'activité de l'insula durant la prise de décision et lors du traitement du risque, en utilisant diverses tâches de jeu de hasard (Kuhnen et Knutson, 2005 ; Li et al., 2010 ; Preuschoff et al., 2008 ; Mohr, 2010 ; Studer et al., 2012 ; Werner et al., 2013 ; Xue et al., 2010). En effet, l'activité du cortex insulaire serait significativement plus forte lorsque les sujets sélectionnent une réponse « à risque » comparativement au choix d'une réponse « sûre ». Ainsi, il existerait une corrélation positive entre l'activation de l'insula et le degré de prévention des risques (Paulus et al., 2003). De façon générale, les résultats des recherches en imagerie menées auprès d'adultes sains étayent l'hypothèse selon laquelle l'insula, et particulièrement sa portion antérieure, aurait un rôle primordial dans la perception et l'analyse d'un risque, spécialement lorsque le résultat de cette décision est incertain (Liu et al., 2011 ; Mohr et al., 2010 ; Preuschoff et al., 2008). Par ailleurs, les travaux menés en neuro-économie s'accordent sur un point qui semble aujourd'hui bien établi : l'activation de l'insula coïncide étroitement avec l'anticipation du risque, un résultat que les chercheurs interprètent comme une signature neuronale de ce processus (Mohr et al., 2010 ; Wu et al., 2012). Ainsi, la composante de risque semble fortement être associée à l'activation de l'insula (Critchley et al., 2001 ; Huettel, 2005, 2006 ; Kuhnen et Knutson, 2005 ; Preuschoff et al., 2006, 2008).

Dans cette perspective, un cadre théorique de l'estimation du risque a été développé, proposant que l'insula soit une composante fondamentale dans la prédiction du risque, ainsi que dans l'erreur de prédiction du risque (Preuschoff et al., 2008). Cet algorithme permet d'évaluer le risque associé au résultat d'une décision. Si cette prédiction est mal estimée, l'individu est face à

une erreur, appelée l'erreur de prédiction du risque, qui représente la différence entre le risque prédit et le risque réalisé. L'erreur de prédiction du risque est utilisée pour améliorer les futures estimations de la prédiction du risque et ainsi orienter les choix subséquents. Selon les découvertes en neurosciences, les réponses de l'insula ont été significativement corrélées à la prédiction du risque et l'erreur de prédiction du risque (Preuschoff et al., 2006, 2008). De fait, l'insula serait une structure cérébrale clé sur laquelle s'étaient les processus psychologiques de prédiction du risque, suggérant un rôle dans l'apprentissage de la prise de décision.

La recherche suggère que l'insula est également impliquée dans le traitement des conséquences à la suite d'une prise de risque. Des données empiriques ont rapporté un lien significatif entre l'amplitude de la réponse du cortex insulaire et la probabilité de sélectionner une réponse « sûre » à la suite d'une punition (Paulus et al., 2003). Une recherche expérimentale effectuée auprès de sujets sains, utilisant une tâche avec des conditions actives (où le choix du pari était fait par le participant) et des conditions passives (le choix était effectué par l'ordinateur) a montré une corrélation positive entre l'activité de l'insula et la probabilité de gagner lors d'un choix actif, c'est-à-dire lorsque cette information a été utilisée pour guider la sélection. Au niveau comportemental, les participants avaient tendance à sélectionner des paris élevés, et ont donc pris de plus grands risques lorsque la probabilité de gagner était plus forte (Studer et al., 2012). Ainsi, l'insula serait impliquée dans le traitement des conséquences et de la rétroaction lors d'une prise de décision risquée (Liu et al., 2011 ; Paulus et al., 2003). Elle influencerait les décisions subséquentes et contribuerait à l'ajustement de la prise de risque (Studer et al., 2012 ; Xue et al., 2010). Du fait de son emplacement anatomique et des connexions bidirectionnelles qu'elle entretient avec de nombreuses structures impliquées dans la récompense, l'insula est une candidate idéale pour jouer un rôle fondamental dans l'intégration des représentations de l'état homéostatique associé aux

expériences antérieures. Elle utiliserait ainsi ces expériences antérieures pour guider les futures décisions dans un contexte de risque, un mécanisme essentiel pour une prise de décision adaptée (Paulus, 2007 ; Xue et al., 2010).

L'implication de l'insula dans l'évaluation des pertes et des gains

La prise de décision dans un contexte de risque implique nécessairement l'analyse de l'ampleur du résultat possible, des probabilités en jeu et l'anticipation des résultats futurs, que cette issue soit positive ou négative. Selon les théories économiques, une option retenue par le décideur est fonction de la valeur attendue (*expected value ; EV*), c'est-à-dire le ratio entre la magnitude et les probabilités des résultats possibles (Dayan et Abbott, 2001 ; Glimcher 2003, 2004 ; Rolls, 2005). Ce phénomène décisionnel serait sous-tendu par un réseau neuronal dont fait partie l'insula. D'après une étude en imagerie fonctionnelle, les activations cérébrales se révèlent plus importantes dans la région de l'insula antérieure lorsque les individus choisissent une EV relativement faible (Rolls et al., 2008). Cependant, des interrogations subsistent quant à savoir si la prise de décision risquée s'apprécie en fonction de l'anticipation des résultats en termes de gains ou de pertes possibles. Certains arguments scientifiques plaident en faveur d'un système neuronal unique dans lequel l'insula serait impliquée et qui se mettrait en mouvement pour l'anticipation des gains et des pertes potentielles. Une méta-analyse des études de neuroimagerie ayant examiné les soubassements cérébraux de l'anticipation de résultats financiers a démontré une augmentation de l'activation de l'insula durant l'anticipation des gains et des pertes (Knuston et Greer, 2008).

D'autres données contemporaines convergent vers l'hypothèse selon laquelle la prise de décision risquée reposerait sur des systèmes cérébraux distincts, selon si l'individu fait face à un gain potentiel ou s'il fait face à une perte potentielle (Canessa et al., 2013 ; Knutson et Scott, 2015 ;

Kunhen et Knuston, 2005 ; Levin et al., 2012 ; Yacubian et al., 2006). En effet, l'insula serait davantage impliquée dans la prévision d'une perte potentielle à la suite d'une prise de risque, plutôt que dans l'anticipation d'une conséquence à valence positive ou lors d'une situation comprenant autant de chance de gagner que de perdre (Canessa et al., 2013 ; Levin et al., 2012 ; Liu et al., 2011 ; Mohr et al., 2010). Ce résultat est cohérent avec l'idée selon laquelle cette zone cérébrale aurait un rôle essentiel dans la détection des menaces ainsi que dans la préparation de l'organisme à une action appropriée (LeDoux, 2012). Selon certains auteurs, la partie antérieure de l'insula répondrait de façon préférentielle lorsqu'il s'agit d'anticiper une perte monétaire plutôt que lors de la prévision de gains (Knutson et al., 2007 ; Kuhn et Knutson 2005 ; Paulus et al., 2003). Toutefois, Canessa et ses collègues (2013, 2017) ont constaté que l'insula postérieure permettait de traiter l'ampleur des pertes potentielles lors d'une tâche utilisant un paradigme d'aversion à la perte, dans lequel les participants devaient accepter ou refuser des paris d'argent avec des probabilités égales de gagner ou de perdre (c'est à dire que chaque option avait une probabilité de 50 %), alors que les sommes variaient.

L'ensemble de ces résultats sont compatibles avec le rôle prépondérant de l'insula dans le traitement des états négatifs en réponse à des stimuli aversifs tels que l'expression du dégoût (Phillips et al., 1998, 2004), la douleur (Craig et al., 2000) et la punition (Shigemune et al., 2013). Ainsi, l'insula pourrait être l'un des marqueurs neuronaux qui sous-tend l'anticipation d'une perte potentielle à la suite d'une prise de décision risquée (Paulus et al., 2003). Ces données vont dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'insula sert de substrat neuronal critique pour initier les marqueurs somatiques répondant à des stimuli aversifs et guident le comportement de prise de décision.

Études des lésions de l'insula sur la prise de décision risquée

Étant donné la faible prévalence des lésions cérébrales restreintes à l'insula, l'impact de telles lésions sur la prise de décision est peu documenté. À notre connaissance, seul un groupe de chercheurs de l'Université de l'Iowa a examiné, à ce jour, les effets de lésions insulaires sur la performance à des tâches de *gambling* auprès d'un groupe de patients victimes d'accidents vasculaires cérébraux. Clark et ses collègues (2008) ont d'abord comparé treize patients atteints de lésions ischémiques touchant l'insula, à trois échantillons de sujets présentant respectivement des dommages cérébraux localisés dans le CPFvm, des patients atteints de lésions cérébrales excluant ces deux régions et des participants sains, sur leur performance au Cambridge Gambling Task. Dans cette tâche, on présente explicitement au participant les probabilités de résultats, puis ce dernier doit choisir un montant à miser. Les sujets avec lésion insulaire ont placé, au même titre que les patients avec une atteinte au CPFvm, des paris plus élevés que le groupe contrôle et ce, peu importe si les chances de gagner étaient plus importantes ou non. De plus, les patients avec des lésions insulaires n'ont pas ajusté leur mise à la baisse lorsque les chances de gagner étaient moindres, contrairement aux autres groupes, suggérant ainsi un déficit dans l'ajustement des risques. Selon les auteurs, les régions insulaires signaleraient la possibilité de conséquences aversives et ainsi permettraient à l'individu d'ajuster ses choix.

Dans une deuxième étude, Weller et ses collègues (2009) ont évalué dix patients présentant une lésion insulaire d'origine vasculaire à l'aide de la Cups Task, qui évalue la prise de décision risquée dans des contextes de gain et de perte séparément. Dans cette tâche, le participant doit tenir compte de l'EV et donc, de la probabilité et de l'importance du résultat potentiel (gain ou perte), afin de décider s'il choisit une option risquée (dont la conséquence est incertaine) ou une option sûre (dont la conséquence est certaine). Comparativement à un groupe de sujets en santé, les

patients avec lésions insulaires ne sont pas parvenus à ajuster leurs décisions en fonction de l'EV et ce, tant en condition de perte qu'en condition de gain. Par exemple, ils prenaient aussi peu de risque lorsqu'ils faisaient face à une proposition de risque avantageuse compte tenu des probabilités et de l'importance du gain potentiel, que lorsqu'ils faisaient face à une proposition de risque désavantageuse. Les résultats de ces études suggèrent que les patients avec des lésions insulaires présentent une plus faible sensibilité à l'EV, ce qui se traduit par des capacités moindres en ce qui a trait à l'ajustement aux risques. De plus, ils auraient des préférences marquées pour les choix plus sûrs au détriment d'un gain potentiel.

Il est important de considérer que, bien que les dommages cérébraux concernaient une grande partie du cortex insulaire, les lésions des participants des études de Clark et al. (2008) et de Weller et al. (2009) s'étendaient également au niveau des régions adjacentes telles que le cortex somatosensoriel, le lobe pariétal, la partie supérieure du lobe temporal, la partie latérale des lobes frontaux ou encore le putamen et le noyau caudé. À l'instar des lésions insulaires, ces dommages cérébraux pourraient également avoir contribué à l'altération des performances observées chez les patients dans les deux études citées ci-haut. Il n'est donc pas possible de cerner avec précision la contribution de l'insula aux résultats obtenus. Les atteintes de ces autres régions pourraient expliquer pourquoi Weller et ses collègues ont observé des déficits de prise de décision tant en contexte de gain qu'en contexte de perte, alors que l'insula est plus souvent associée aux émotions négatives et qu'il a été proposé qu'elle soit principalement impliquée dans les prises de décisions lorsqu'une conséquence négative est possible (Levin et al., 2012). La présence de déficits dans la prise de décision risquée chez des patients présentant des lésions de l'insula supporte les prédictions basées sur l'hypothèse des marqueurs somatiques sur le rôle de l'insula. Cependant, l'idée voulant

que ces déficits résultent d'une difficulté à intégrer les informations viscérales et somatosensorielles associées à l'expérience émotionnelle demeure tout à fait hypothétique.

Position du problème, objectifs et hypothèses de recherche

Les sections précédentes ont permis de mettre en évidence qu'une convergence d'indices issus de la recherche en neuroimagerie fonctionnelle menée auprès d'individus sains et des études lésionnelles pointent vers l'implication du cortex insulaire dans le processus décisionnel, particulièrement en ce qui a trait à l'évaluation du risque. Bien que l'étude de l'insula ait récemment connu un engouement croissant, il n'en demeure pas moins que son rôle dans les mécanismes qui sous-tendent la prise de décision demeure moins bien compris que celui du cortex préfrontal qui, pour sa part, a fait l'objet d'une attention particulière durant les dernières décennies.

Les découvertes scientifiques rapportent des résultats variés et parfois contradictoires quant à savoir si le cortex insulaire est engagé dans la prise de décision risquée en fonction de la valence des résultats. En outre, l'influence des facteurs qui sous-tendent la prise de décision risquée sur l'activité de l'insula, tels que l'ampleur de la mise, la probabilité de gagner ou de perdre et l'EV des résultats, demeure mal connue et mérite une investigation plus approfondie. Enfin, malgré les données suggérant que l'insula joue un rôle de médiateur entre l'état émotionnel et les biais de décision (Harlé et al, 2012), les différences interindividuelles dans le traitement des émotions et des risques sont peu documentées et peuvent exercer une influence sur l'implication de l'insula à la prise de décision.

Au cours de la dernière décennie, il a été démontré que l'insula était impliquée dans une certaine proportion d'épilepsies réfractaires aux traitements médicaux. (Isnard et al., 2004 ; Nguyen et al., 2009). Depuis l'avènement des techniques de microchirurgie, la résection insulaire partielle

ou complète est de plus en plus fréquente chez les patients souffrant d'épilepsie insulaire, avec des résultats favorables sur le contrôle des crises (Kaido et al., 2006 ; Malak et al., 2009 ; Nguyen et al., 2009 ; Von Lehe et al., 2009). Cependant, les conséquences d'une insulectomie sur le fonctionnement neuropsychologique demeurent mal connues. Or, la compréhension des altérations fonctionnelles associées à l'insula s'avère d'autant plus importante qu'elles peuvent être étroitement liées à la capacité à prendre des décisions face à un risque potentiel dans la vie de tous les jours et par extension, affecter la qualité de vie des patients concernés.

L'objectif principal de cette thèse est de mieux comprendre la façon dont l'insula participe aux processus cérébraux sous-tendant la prise de décision risquée, aux moyens de tâches neuropsychologiques de *gambling*. Le premier article qui compose cette thèse est une étude comportementale publiée dans la revue avec comité de pairs *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Le deuxième article, qui porte sur une étude menée en IRMf, a été soumis à la revue *Scientific Reports*.

Étude 1 : évaluation neuro-comportementale

Le premier volet comportemental de cette recherche vise à documenter les processus de prise de décisions risquées chez des patients ayant une atteinte au cortex insulaire. L'hypothèse principale de cette étude est à la suivante : une lésion à l'insula occasionne des altérations de la capacité à prendre des décisions face à un risque potentiel. Plus précisément, compte tenu de son rôle dans l'expérience émotionnelle négative, il est prédit que cette altération des processus décisionnels sera accrue lors d'un risque de perte potentielle. Afin d'explorer ces conjectures, un groupe de patients dont l'insula d'un hémisphère cérébral a été partiellement ou complètement réséquée dans le cadre de leur chirurgie de l'épilepsie est évalué à l'aide de deux tâches de *gambling* : 1) l'Iowa Gambling Task (Bechara, 2007), une tâche informatisée qui vise à évaluer les

atteintes de la capacité de prise de décision en simulant des situations de la vie réelle et en créant des incertitudes sur les prémisses et les résultats des décisions, ainsi que sur les gains et punitions possibles ; et 2) La Cups Task (Levin et al., 2007), qui permet d'évaluer la capacité à ajuster ses comportements de prise de risque en fonction de la magnitude et des probabilités des options risquées, dans des contextes de gains et de pertes potentiels séparément (Levin et al., 2007). La performance des patients insulaires est comparée à un groupe lésion-contrôle constitué de sujets épileptiques ayant subi une résection du lobe temporal médian pour le contrôle des crises épargnant le cortex insulaire, ainsi qu'à un groupe de participants sains.

Étude 2 : neuroimagerie fonctionnelle

La deuxième étude réalisée en neuroimagerie fonctionnelle vise quant à elle à mieux comprendre la contribution de la valence, de l'ampleur, de la probabilité et de la valeur attendue (EV) de l'option risquée à l'activité insulaire au cours d'une prise de décision, dans des contextes de gains et de pertes potentiels séparément. Pour ce faire, un groupe d'individus sains a complété la Roulettes Task dans un appareil d'imagerie par résonance magnétique. La Roulettes Task est une tâche expérimentale inspirée de la Cups Task durant laquelle les participants doivent choisir entre deux options à risque avec une ampleur de résultat, une probabilité et une EV qui diffèrent d'une option à l'autre, dans des conditions distinctes de gain et de perte. Des analyses paramétriques incluant la valence, la magnitude, la probabilité et l'EV de la roulette sélectionnée ont été réalisées afin de connaître quel(s) facteur(s) étai(en)t associé(s) à l'activité de l'insula lors de la prise de décision. Basée sur la littérature existante, l'hypothèse principale de cette étude est la suivante : l'EV module l'activité de l'insula pendant la prise de décision risquée, et ce, de façon plus marquée en condition de perte potentielle. Un objectif secondaire de ce projet est de déterminer si l'activité du cortex insulaire, lors de la prise de décision risquée, est influencée par différentes

caractéristiques interindividuelles de sensibilité à la récompense, à la punition et à l'anxiété au moyen de questionnaires évaluant ces construits. Nous formulons l'hypothèse que des traits anxieux ainsi qu'une plus grande sensibilité à la punition seront corrélés à l'activité de l'insula durant la prise de décision, particulièrement face à une perte potentielle.

CHAPITRE II: PREMIER ARTICLE

**Decision making impairments following insular and medial temporal lobe resection for
drug-resistant epilepsy**

Zorina Von Siebenthal¹, Olivier Boucher¹, Isabelle Rouleau^{2,3}, Maryse Lassonde¹, Franco
Lepore¹, Dang K. Nguyen²

1. Centre de recherche en neuropsychologie et cognition (CERNEC), Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc., Canada.
2. Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Qc., Canada.
3. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Qc., Canada.

Von Siebenthal, Z., Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F., Nguyen, D.K. (2017). Decision making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 12(1), 128-137. doi: 10.1093/scan/nsw152

Abstract

Besides the prefrontal cortex, the insula and medial structures of the temporal lobe are thought to be involved in risky decision-making. However, their respective contributions to decision processes remain unclear due to the lack of studies involving patients with isolated insular damage. We assessed adult patients who underwent resection of the insula ($n = 13$) or of the anterior temporal lobe (including medial structures) ($n = 13$) as part of their epilepsy surgery, and a group of healthy volunteers ($n = 20$), on the Iowa Gambling Task (IGT) and on the Cups Task. Groups were matched on socio-demographic, estimated-IQ, and surgery-related factors. On the IGT, patients with temporal lobe resection performed significantly worse than both the insular and healthy control groups, as they failed to learn which decks were advantageous on the long term. On the Cups Task, the insular and temporal groups both showed impaired sensitivity to expected value in the loss domain, when compared to healthy controls. These findings provide clinical evidence that the insula and mesio-temporal structures are specifically involved in risky decision-making when facing a potential loss, and that temporal structures are also involved in learning the association between behavior and consequences in the long term.

Keywords: amygdala; decision making; epilepsy; gambling; insula; neuropsychology; temporal lobe.

Introduction

Decisions are often the result of both rational and emotional drives (Tversky et Kahneman, 1981). According to the somatic marker hypothesis (Damasio, 1994), emotions influence the decision process through internal sensations, visceral, and musculoskeletal physiologic changes called "body states", which are associated with reinforcing stimuli. These states are thought to be represented in several brain regions, including the amygdala, the insula, somatosensory parietal regions, the hypothalamus, and in the brain stem (Bechara and Damasio, 2005). These somatic markers are then signalled to the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) where they are integrated. The somatic marker hypothesis predicts that damage within the somatic marker circuitry results in impaired decision making. Accordingly, several studies have reported that patients with vmPFC damage show deficits in gambling tasks aimed at simulating real-life risky decision making (Bar-On et al., 2003; Bechara et al., 1999; Clark et al., 2014; Studer et al., 2013).

The insula is a multisensory brain area involved in visceral sensation processing and in sensing the physiological condition of the body (Craig, 2002). In line with the somatic marker hypothesis, several functional imaging studies have reported signal change in the insula during decision making under risk (Liu et al., 2011; Preuschoff et al., 2008; Studer et al., 2012; Werner et al., 2013), supporting a contribution of this structure to decision processes. However, because of the very low prevalence of cerebral damage confined to the insula (Cereda et al., 2002), the specific role of the insula in decision making remains poorly understood. A few studies conducted with small groups of patients suggest that insular lesions lead to impaired risk adjustment on gambling tasks (Clark et al., 2008; 2014; Weller et al., 2009). These studies, however, are limited by the extent of cerebral damage, which in some cases largely exceeded the insula – sometimes extending to adjacent regions such as the somatosensory cortex, frontal lobes, or internal capsule and putamen, which may also have contributed to the observed deficits.

Medial structures of the temporal lobe, including the amygdala and hippocampus, are also typically activated in functional neuroimaging studies on risky decision making (Cohen et al., 2008; Coricelli et al., 2005; De Martino et al., 2006; Fukui et al., 2005; Li et al., 2010). Lesion studies involving subjects with damage to the amygdala show impairments on gambling tasks aimed at measuring risky decision making (Bechara et al., 1999, 2003; Brand et al., 2007; Weller et al. 2007). Epileptic patients with unilateral damage of anterior mesiotemporal structures have been found to show no preference for advantageous decks on the Iowa Gambling Task (IGT) (Bonatti et al., 2009; Delazer et al., 2010; Labudda et al., 2009). These results suggest that these structures are important for learning from feedback and in making decisions in uncertain, ambiguous situations. When examining decision making, De Martino and colleagues (2010) found a specific reduction in aversion to loss in two patients with a very rare genetic disease with symmetrical and bilateral damage to the amygdala, suggesting a role of this structure in preventing actions with a potentially deleterious outcome.

It has been proposed that risky decision making relies on different neural circuits depending on whether the potential outcome is a gain or a loss (Levin et al., 2012). In their review of the literature, Levin and colleagues proposed that both the insula and the amygdala- as a result of their greater involvement in negative emotional experience- are more prominently involved in decision making under risk in a context of potential loss than possible gain. While based mostly on functional imaging studies, this hypothesis has received little support from lesion studies and in some case results were contradictory (Weller et al., 2007, 2009). Furthermore, it is not known whether insular and amygdala lesions lead to similar or different impairments in decision making.

Recent works by our group and others suggest that the insula is involved in the epileptogenic zone of a non-negligible proportion of drug-resistant epileptic patients (Isnard et al., 2004; Nguyen et al., 2009) and that in these cases insular resection may lead to seizure control without major

neurological complications (Malak et al., 2009) or neuropsychological complications (Boucher et al., 2015a). The medial structures of the temporal lobe are often resected as part of temporal lobe epilepsy surgery (Wiebe et al., 2001). The present study examines risky decision making in patients with insular or median temporal lobe damage as a result of neurosurgery for drug-resistant epileptic seizures. We predict that, in comparison with healthy controls, patients with damage to either of these regions will show similar deficits in decision making, and that they will be more specifically impaired when facing a potential loss.

Methods

Participants and procedure

Adult patients who underwent partial or complete insular resection for control of drug-resistant epilepsy in our epilepsy service, during the period extending from November 2004 to June 2014, were all invited to participate in a study on the neuropsychology of the insula, except for one patient who presented with behavioral problems prior to his surgery. All of the nineteen patients accepted our invitation. Two were excluded after data collection because they had an additional resection involving a significant part of the prefrontal cortex that may have affected their results, and four additional patients were excluded because they had temporal lobe resection in addition to insular resection. Figure 1 depicts resection overlap among insular patients. These patients were matched with a group of patients who had their epilepsy surgery in the anterior temporal lobe that spared the insula. Among temporal lobe patients, 10 had selective amygdalo-hippocampectomy, and the remaining three had a standard anterior temporal lobectomy combined with amygdalo-hippocampal resection (see Boucher et al. 2015b for more details on surgical procedures). Representative cases are illustrated in Figure 2. Participants ($IQ > 80$) were recruited such that they were comparable to the insular group with regards to age, gender, education, hemisphere of

resection, and time since surgery. Table 1 describes the final sample of insular patients ($n = 13$) along with information on their surgeries; the same information for temporal patients ($n = 13$) is listed in Table 2. Finally, a group of 20 healthy volunteers matched to the experimental groups by age, sex, and years of education, was recruited. These control participants were recruited using ads published on the hospital's intranet page with the following selection criteria: aged between 18 and 55 years and no history of neurological problems. Comparisons between groups on sociodemographic variables, estimated IQ, and epilepsy-related factors revealed no significant differences (Table 3).

-Insert Table 1-

-Insert Table 2-

-Insert Table 3-

-Insert Figure 1-

-Insert Figure 2-

Assessments were conducted by a licensed neuropsychologist (O.B.), after obtaining informed written consent from the study participant. Patients were assessed at least four months after surgery. Two patients (one in the insular group, one in the temporal group) were assessed in English because they were native English speakers; all the other assessments were conducted in French. The assessment also comprised other tasks of neuropsychological function, which have been reported in a separate paper (Boucher et al., 2015c). A 50\$ financial compensation was given to each participant at the end of the assessment. The study protocol was approved by the Ethics committee of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.

Experimental tasks

Iowa Gambling Task. The Iowa Gambling Task (IGT; Bechara et al., 1994; 2007) is a computer task aimed at measuring decision making deficits by simulating real-life decision making. Four decks of cards (labeled A, B, C, and D) are presented to the participant, who is asked to pick one card at a time by clicking on any deck (100 trials total). After a card is picked, a message is displayed on the screen to indicate the amount of money that was won. For some cards, however, the participant wins money but must also pay a penalty. The amount of money accumulated during the task is illustrated by a green bar placed on the top of the computer screen. Decks A and B are said to be disadvantageous, because they are associated with higher gains, but with even heavier penalties, and thus result in overall money loss in the long term. By contrast, decks C and D are advantageous because, although they are associated with lower gains, they result in an overall gain on the long term because of lighter penalties. After a learning phase, healthy participants typically come to select more cards from decks C and D, resulting in overall money gain, whereas patients with decision making deficits fail to learn which decks are advantageous and thus show either no deck preference, or select more cards from decks A and B (Bar-On et al., 2003; Clark et al., 2003). The raw score represents the number of cards selected from advantageous decks (C and D) minus the number selected from disadvantageous decks (A and B). Responses are grouped by blocks of 20 consecutive trials. The first 40 trials represent the learning phase, and are thus analysed separately from trials 41 – 100, which represent the “test phase”.

Cups Task. Decision making for risky gains and losses was assessed using a homemade computerized version of the Cups Task (Levin et al., 2007). In this task, two arrays of cups are presented to the participant. Each cup contains an amount of money. During each trial, the participant is asked to choose between the two arrays of cups in order to gain money, or to avoid losing money. After the response, a cup from the selected array is randomly lifted up by the computer, and the participant gains/loses the amount of money that was hidden in this cup. One

array of cups is riskless: each cup contains the same small amount of money ($\$ \pm 1.00$). The other array represents a risky choice with only one cup containing any amount of money (either $\$ \pm 2.00$, $\$ \pm 3.00$, or $\$ \pm 5.00$) while the other cups have $\$ 0.00$. Both arrays have the same number of cups, i.e. either 2, 3, or 5. Thus, when selecting the risky array, chances are either 50%, 33%, or 20% that the cup associated with an amount be lifted up.

Half trials were gain trials (i.e., with a positive amount of money), the other half were loss trials (i.e., with a negative amount of money). The entire task comprised 54 trials. In each condition, there were an equal number of risk-advantageous, risk-disadvantageous, and equal expected value (EV) trials. Trials with equal EV for the risky and riskless options were 50% x $\pm \$ 2.00$, 33% x $\pm \$ 3.00$, and 20% x $\pm \$ 5.00$: on these trials, risky responses are neither advantageous nor disadvantageous on the long term. Risk-advantageous trials were: 50% x $+\$ 5.00$, 50% x $+\$ 3.00$, 33% x $\$ 5.00$ on gain trials, and 33% x $-\$ 2.00$, 20% x $-\$ 2.00$, 20% x $-\$ 3.00$. Risk-disadvantageous trials were: 33% x $+\$ 2.00$, 20% x $+\$ 2.00$, 20% x $\$ 3.00$ on gain trials, and 50% x $-\$ 5.00$, 50% x $-\$ 3.00$, 33% x $-\$ 5.00$. The outcome (amount of money won/lost) was presented for 400 ms and was preceded by a 1 s. blank period. The screen was then left blank for another 2 s. before the next trial. Participants were only informed of the total money they accumulated over the trials at the end of the experiment. They were asked to do the best they could to gain as much money as possible, and were encouraged to respond as they would do if they used their own money. The task was preceded by a 2-item demonstration trial. Sensitivity to EV value (nb. Advantageous risky decisions – nb. Disadvantageous risky decisions) was computed separately for the Gain and Loss conditions.

Supplementary measures. IQ was estimated using the average scaled scores obtained on the Matrix Reasoning and Similarities subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scales -3rd Edition (Wechsler, 1997). Furthermore, given the presumed role of mesio-temporal structures in learning processes and in order to test the hypothesis that differences between the insular and

temporal groups on gambling performance were attributable to differences in learning abilities, we reviewed post-operative neuropsychological assessment results from the clinical file of each patient *a posteriori* to obtain information on memory function. Performance on the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) was available for all insular patients and for all but two temporal patients, and was thus used in our study. The RAVLT (Crawford et al., 1989; Rey, 1970) is a 15-item word learning task which includes five consecutive learning trials, one interference list recall, one immediate recall trial after the interference list, and delayed recall and recognition trials after a 20-minute delay. Since the gambling tasks used in our study do not rely on long-term memory, only the learning (total number of words recall over the five learning trials) and immediate recall (number of words recalled from the initial 15-word list) trials were considered. Mean \pm SD duration between RAVLT administration as part of the standard postoperative neuropsychological assessment and the other tasks administered for the aims of the current study was 1.3 ± 1.8 years (median: 0.36; range: 0 – 5.2).

Statistical analyses

Because outcomes variables were not normally distributed, non-parametric statistical tests were used to compare performance between groups. Kruskal-Wallis tests were performed to compare groups on IGT performance [raw scores during the learning phase (trials 1 – 40) and raw scores during the test phase (trials 41 – 100)] and on the Cups Task (sensitivity to EV in the Gain and in the Loss conditions, separately). For each significant difference, Mann-Whitney non-parametric tests were performed *post hoc* to compare performance between each pair of groups. Mann-Whitney non-parametric tests were also used to compare the insular and temporal groups on RAVLT performance. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Furthermore, we examined whether each group of participants improved from the learning phase to the test phase

of the IGT by comparing mean raw scores during both phases [e.g., (learning phase raw score / 2) vs. (test phase raw score / 3)] using Wilcoxon non-parametric tests. Finally, we used Chi-square tests to compare the proportions of participants in each group failing to show any preference for advantageous over disadvantageous decks on the IGT (i.e., sum of raw score for Trials 41 – 100 \leq 0) and obtaining a raw score of 3 or less in sensitivity to EV for the gain and loss conditions on the Cups Task. Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 software (SPSS, Chicago, IL).

Results

Gambling tasks results from each group are reported in Table 4. Comparisons between the three groups revealed statistically significant differences for two outcomes: test phase on IGT and sensitivity to EV in the loss condition on the Cups Task. For the IGT – Test phase performance, *post hoc* comparisons revealed that temporal patients performed significantly worse than both the healthy controls ($U = 57.0, p = 0.006$) and the insular patients ($U = 28.0, p = 0.003$). There was no significant difference between the healthy controls and the insular patients ($U = 98.5, p = 0.250$). IGT performance over time for each group is illustrated in Figure 3. The ability to learn to select cards from the advantageous decks over time on the IGT was assessed separately for each group using intra-group Wilcoxon non-parametric tests on mean raw scores during the learning and test phases. Analyses showed that both the healthy controls ($Z = - 3.21, p = 0.001$) and the insular patients ($Z = - 2.24, p = 0.025$) improved significantly between the learning and test phases, but the temporal patients failed to learn to select cards from advantageous decks ($Z = - 0.46, p = 0.646$).

-Insert Table 4-

-Insert Figure 3-

Group comparisons for the proportion of patients who did not show any preference for advantageous over disadvantageous decks on the IGT revealed a significant difference ($\chi^2_{(2)} = 11.14, p = 0.004$). According to *post hoc* comparisons, temporal patients (69.2 %) were significantly more likely to show such deficit in comparison to both insular patients (15.4 %; $\chi^2_{(1)} = 7.72, p = 0.005$) and the healthy controls (20.0 %; $\chi^2_{(1)} = 8.00, p = 0.005$), whereas insular and control groups did not differ significantly ($\chi^2_{(1)} = 0.74, p = 0.737$).

On the Cups Task, *post hoc* comparison for sensitivity to EV in the loss condition revealed that healthy controls adjusted their risky decisions significantly better than both insular ($U = 51.5, p = 0.006$) and the temporal ($U = 74.0, p = 0.040$) patients. There was no difference between insular and temporal patients on this outcome ($U = 68.5, p = 0.611$). The mean number of risky decisions according to EV level for each group is presented in Figure 4, separately for the gain (A) and the loss (B) conditions. As Figure 4 suggests, sensitivity to EV appears more pronounced in the loss condition compared to the gain domain in healthy controls, whereas this pattern is less obvious in both patient groups. Supplemental within-group Wilcoxon tests comparing sensitivity to EV in the gain vs. the loss domains for each group separately confirmed this observation, as the controls had significantly higher sensitivity to EV scores in the loss condition ($Z = -2.87, p = 0.004$), whereas this difference was not observed in the insular ($Z = -0.36, p = 0.719$) and temporal ($Z = -1.17, p = 0.240$) groups.

-Insert Figure 4-

Group comparisons for the proportion of participants with a sensitivity to EV score of 3 or less on the Cups Task revealed a significant difference in the loss condition ($\chi^2_{(2)} = 6.31, p = 0.043$), but not in the gain condition ($\chi^2_{(2)} = 0.81, p = 0.666$). *Post hoc* comparisons with sensitivity to EV in the loss condition ≤ 3 showed that such performance occurred more frequently in the temporal (46.2 %) and in the insular (41.7 %) groups in comparison to healthy controls (10.0 %; temporal vs. controls: $\chi^2_{(1)} = 5.61, p = 0.018$; insular vs. controls: $\chi^2_{(1)} = 4.40, p = 0.036$), whereas both groups of patients did not differ ($\chi^2_{(1)} = 0.82, p = 0.821$).

Supplemental comparisons between the insular and temporal groups on learning performance on the RAVLT showed better performance among insular patients compared to temporal patients for both the learning (insular: mean = 51.9, SD = 11.9; temporal: mean = 43.7, SD = 13.4; $U = 44.5, p = 0.119$) and immediate recall (insular: mean = 11.8, SD = 3.4; temporal: mean = 8.8, SD = 4.4; $U = 41.0, p = 0.082$) conditions, although these differences did not reach statistical significance.

Because of the more extended resection in the frontal cortex in one patient from the insular group (#16), statistical analyses were rerun without this patient to exclude the possibility that frontal lobe damage accounts for our results with insular patients. All results remained virtually unchanged (not shown).

Discussion

This study examined risky decision making in a sample of patients in whom the insula or anterior temporal lobe was removed as part of their neurosurgery for drug resistant epileptic seizures. Patients with anterior temporal lobe resection showed altered performance in comparison to both the healthy controls and the insular patients when assessed on the IGT, in which participants

must learn to select choices that are advantageous in the long run. Indeed, these patients failed to learn which decks were advantageous over time. By contrast, on the Cups Task in which the outcome probabilities are explicitly shown to the patients and which assesses risky decision making separately for gains and losses, both groups of patients showed poorer performance than healthy controls in the loss condition. The insular and temporal patients adjusted their performance as a function of EV levels to a lesser extent than control participants when facing a potential loss. These results were not explained by group differences in estimated overall cognitive function.

Our results with insular patients are in line with the view that the insula is involved in decision making by signalling the probability of a future punishment (Liu et al., 2007; 2011; Mohr, et al., 2010; Preuschoff et al., 2008; Simmons et al., 2004). To our knowledge, this study is only the fourth to assess decision making in a group of patients with damage to the insular cortex – the three previous ones were conducted by the same group of researchers. In the first study, Clark et al. (2008) compared 13 patients with focal insular lesion to 20 patients with lesion to the vmPFC and to matched controls on the Cambridge Gamble Task, and they found that the insular group was selectively poorer than the others to adjust their bets by the odds of winning/ losing. Then, Weller and colleagues (2009) used the Cups Task to assess risk adjustment under gain and loss conditions separately, in a group of 10 patients with unilateral insular damage due to a middle cerebral artery stroke. They found that patients were severely impaired in adjustment to risk in both the gain and loss conditions when compared to healthy volunteers. More recently, Clark et al. (2014) assessed the gambler's fallacy and near misses distortion effects on decision making in patients with focal lesions to the vmPFC, insula, or amygdala and in healthy controls. While other groups all displayed these cognitive distortions, insular patients did not show such effects. In contrast with Weller's results, in our study, patients for whom the insula was removed as part of their epilepsy surgery were only mildly impaired, and only in the loss condition. It is possible that in Weller's insular

group, damage to other brain structures including the vmPFC, accounts for the more severe and global effects on this task. Alternatively, it is possible that insular resection in epileptic patients lead to more subtle risk adjustment deficits than stroke due to compensation processes in long-term epileptic patients. Nevertheless, the present study provides additional evidence that the Cups Task is sensitive to insular cortex damage. We are also the first to report performance in a group of patients with insular damage on the IGT. The lack of sensitivity of the IGT to insular damage in our study may be attributable to the lack of distinction between the gain and the loss domains in this task.

Patients with anterior temporal lobe resection also showed significant impairments on both gambling tasks used in the present study. On the Cups Task, their performance was comparable to that of insular patients, i.e. they adjusted their risk-taking behavior according to EV to a lesser degree than healthy controls when facing a potential loss. These findings contrast with those of Weller et al. (2007), whose patients with amygdala damage were specifically impaired in risk adjustment in the gain, but not the loss domain. Nevertheless, our results provide partial support for a greater involvement of the mesial temporal lobe structures (which include the amygdala) in processing negative emotions. Indeed, several studies have shown that the amygdala is involved in processing the negative valence of stimuli, and has been implicated in choice behavior that is guided by a prospective negative outcome (Breiter et al., 1996; Kahn et al., 2002; Morris et al., 1996, 1999; Phillips et al., 1997; Rotshtein et al., 2001; Schneider et al., 1997; Whalen et al., 1998). This structure is also known to play a critical role in detecting threats and aversive events (Sehlmeier et al., 2009; Schlund et al., 2010; LeDoux, 2012). On the IGT, unlike patients with insular resection, patients with anterior temporal lobe surgery were significantly impaired in their ability to learn to select cards from advantageous decks. This is congruent with previous studies conducted in patients with mesio-temporal damage (Bechara et al., 1999; 2003; Bonatti et al., 2009;

Delazer et al., 2010; Labudda et al., 2009). Given the well-established roles of the hippocampus and amygdala in declarative and emotional learning (Phelps, 2006; Phelps and LeDoux, 2005), the different patterns of results obtained by insular and temporal lobe patients on the IGT may reflect a greater involvement of mesio-temporal regions in implicit learning, rather than different effects on risky decision making. A sole memory effect would be sufficient to explain why patients from the temporal group were unable to learn the association between the decks and their consequences in the long term, preventing them from differentiating between advantageous and disadvantageous options. Our findings with the RAVLT – a typical task of learning function – which revealed poorer learning performance in temporal patients in comparison to insular patients, partly support this hypothesis. However, although this difference in learning performance was qualitatively important, it did not reach the statistical significance threshold. We cannot exclude the possibility that mesio-temporal structures contribute to IGT performance beyond a role in implicit learning.

Results of the present study are consistent with the hypothesis that different neural processes are involved in risky decision making for gains and losses, and that the insula and median temporal lobe structures might be more especially involved in the latter (Levin et al., 2012; Mohr et al., 2010). Enhanced involvement of these structures in decision making processes when facing a potential loss is supported by various neuroimaging studies (Knutson et al., 2007; 2008; Kuhnen and Knutson 2005; Yacubian et al., 2006). Insular activations have also been associated with the magnitude of the anticipated loss during gambling tasks (Canessa et al., 2013) and have been recorded while experiencing negative feedback (e.g., Kuhnen and Knutson, 2005). This is also consistent with several studies suggesting that the insula and the amygdala are more specifically related to negative but not positive emotional experience (Anders et al., 2004; Brázdil et al., 2009; Nielen et al., 2009). Particularly, the amygdala has been related to fear processing (Bechara et al., 1995; LaBar et al., 1995; 1998), while the insula cortex is thought to be involved in disgust

(Adolphs et al., 2003; Calder et al., 2000; Stark et al., 2007). Also, it is well documented that negative emotions are particularly strongly associated with visceral changes (Brosschot and Thayer, 2003; Critchley et al., 2004). Given the role played by the insula in visceral sensations processing and interoception (Craig, 2002), a possible explanation for its increased contribution to risky decisions when facing a loss is related to the greater physiological changes associated with loss vs. gain experience.

Results obtained on the Cups Task suggest that healthy control participants are more EV-sensitive when facing a potential loss than when facing a possible gain. Interestingly, this effect was not observed in the patient groups. This increased sensitivity to EV in the loss domain may be at least partly attributable to loss aversion. Loss aversion is a bias by which people tend to prefer avoiding losses to acquiring objectively commensurate gains, which results in a greater impact of losses on preferences (Tversky and Kahneman, 1991). The absence of a significant difference in EV sensitivity between the gain and loss conditions in the insular and temporal groups may reflect a role of the insula and of mesio-temporal structures in this cognitive bias, as suggested by recent neuroimaging studies. Indeed, in an fMRI study using a loss aversion paradigm, Canessa and colleagues (2013) found loss-specific activations in the amygdala and posterior insula tracking the magnitude of potential losses, which were also correlated with individual differences on a behavioral measure of loss aversion. Moreover, gray matter volume in the amygdala was also positively associated with behavioral loss aversion. Another study using voxel-based morphometry in healthy adults found that inter-individual differences in loss aversion were associated with gray matter volume in the posterior insula in addition to the left medial frontal gyrus, although the relation was in the inverse direction (e.g., lower gray matter volume associated with higher loss aversion; Markett et al., 2016). Specific assessment of behavioral loss aversion in patients with insular and/or amygdala lesions would be required to better understand the contribution of these

regions to loss aversion, and to determine whether altered loss aversion is responsible for the present findings with the Cups Task.

Among the limitations of our study is the extent of resection among our epileptic patients. In the insular group, most resections were insular-opercular rather than purely insular. In the temporal group, resections always included amygdala and hippocampus resection, and in some cases they also included the lateral portion of the anterior temporal lobe, thus the specific contribution of each of these structures could only be inferred on the basis of the existing literature. Damage to other structures may have contributed to altered performance in some patients. Furthermore, not all insular resections included the same insular subregions (e.g., anterior vs. posterior) and our sample size did not allow for more precise comparisons by subregion removed. In addition, we cannot exclude the possibility that anticonvulsant medication in epileptic participants adversely affects decision making performance. Also, the gambling tasks used solicit several processes beyond decision making. For instance, IGT performance may be influenced by implicit learning processes, which were not directly assessed and could only be estimated using a standard clinical verbal learning test. Future studies should try to prevent or control for these confounding factors. Finally, since patients were not assessed prior to their surgery with the experimental tasks under study, we cannot determine whether the observed deficits were directly caused by surgery or if they are the long-term effects of epilepsy on brain function already present before surgery was performed. Nevertheless, our study is unique in that it includes a relatively large number of patients with damage confined to the operculo-insular region, and our findings provide clinical evidence for the hypothesis that risky decision making depends on distinct neural circuits depending on whether the individual is facing a potential gain or a potential loss (Levin et al., 2012).

References

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, A. R. (2003). Dissociable neural systems for recognizing emotions. *Brain and Cognition*, 52, 61-9.
- Anders, S., Lotze, M., Erb, M., & Grodd, W. (2004). Brain activity underlying emotional valence and arousal: a response-related fMRI study. *Human Brain Mapping*, 23, 200-209.
- Bar-On, R., Tranel, D., Denburg, N. L., Bechara, A. (2003). Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. *Brain*, 126, 1790–800.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269, 1115– 18.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R., Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *The Journal of Neuroscience*, 19(13), 5473–5481.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2003). Role of the amygdala in decision- making. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 356–369.
- Bechara, A., Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52, 336–372.
- Bechara, A. (2007). Iowa Gambling Task professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Bonatti, E., Kuchukhidze, G., Zamarian, L., Trinka, E., Bodner, T., Benke, T., Delazer, M. (2009). Decision making in ambiguous and risky situations after unilateral temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 14(4), 665–673
- Boucher, O., Dagenais, E., Bouthillier, A., Nguyen, D. K., & Rouleau, I. (2015b). Different effects of anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy on verbal memory performance of patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 52, 230-235.
- Boucher, O., Rouleau, I., Escudier, F., Malenfant, A., Denault, C., Charbonneau, S., Finet, P., Lassonde, M., Lepore, F., Bouthillier, A. & Nguyen D. (2015a). Pre- and post-

- operative neuropsychological function in epileptic patients undergoing partial or complete insulectomy. *Epilepsy and Behavior*, 43, 53-60
- Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F., Bouthillier, A., Nguyen, D.K. (2015c). Social information processing following resection of the insular cortex. *Neuropsychologia*, 71, 1-10.
- Brand, M., Grabenhorst, F., Starcke, K., Vandekerckhove, M. M., & Markowitsch, H. J. (2007). Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: Evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*, 45(6), 1305–1317.
- Brázdil, M., Roman, R., Urbánek, T., Chládek, J., Spok, D., Marecek, R., et al. (2009). Neural correlates of affective picture processing: a depth ERP study. *Neuroimage*, 47, 376-383.
- Breiter, H.C., Etcoff, N.L., Whalen, P.J., Kennedy, W.A., Rauch, S.L., Buckner, R.L., Strauss, M.M., Hyman, S.E., and Rosen, B.R. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17, 875–887.
- Brosschot, J.F. Thayer, J.F. (2003). Heart rate response is longer after negative emotions than after positive emotions. *International Journal of Psychophysiology*, 50, 181–187.
- Calder, A.J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., Young, A.W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat Neuroscience*, 3, 1077-78.
- Canessa, N., Crespi, C., Motterlini, M., Baud-Bovy, G., Chierchia, G., Pantaleo, G., Tettamanti, M., Cappa, S.F. (2013). The Functional and Structural Neural Basis of Individual Differences in Loss Aversion. *Journal of Neuroscience*, 33(36), 14307–14317
- Cereda, C., Ghika, J., Maeder, P., Bogousslavsky, J. (2002). Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology*, 59, 1950-1955.
- Clark, L., Manes, F., Antoun, N., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 41, 1474-1483.
- Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken, M. R. F., Sahakian, B. J., Robbins, T. W. (2008). Differential effects of insula and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision making. *Brain* 131, 1311-22.
- Clark, L., Studer, B., Bruss, J., Tranel, D., Bechara, A. (2014). Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *PNAS* 111(16), 6098 – 6103.

- Cohen MX, Elger CE, Weber B. (2008). Amygdala tractography predicts functional connectivity and learning during feedback-guided decision-making. *NeuroImage*, 39, 1396–407.
- Coricelli, G., Critchley, H.D., Joffily, M., O’Doherty, J.P., Sirigu, A., Dolan, R. J. (2005). Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior. *Nature Neuroscience*, 8 (9), 1255 – 1262.
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 655-666.
- Crawford, J. R., Stewart, L. E., Moore, J. W. (1989). Demonstration of savings on the AVLT and development of a parallel form. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 975-981.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), 189 – 195.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes’ Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. Grosset/Putnam, New York.
- Delazer, M., Zamarian, L., Bonatti, E., Kuchukhidze, G., Koppelstätter, F., Bodner, T., Benke, T., Trinka, E. (2010). Decision making under ambiguity and under risk in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 48, 194–200.
- De Martino, B., Kumaran, D., Seymour, B., Dolan, R.J. (2006). Frames, biases, and rational decision-making in the human brain. *Science*, 313, 684–687.
- De Martino, B., Camerer, C.F., Adolphs, R. (2010). Amygdala damage eliminates monetary loss aversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 3788–3792.
- Engel, J.Jr, Van Ness, P.C., Rasmussen, T. B., Ojermann, L.M. (1993). Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel, J. Jr., ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, pp. 609-621.
- Fukui, H., Murai, T., Fukuyama, H., Hayashi, T., & Hanakawa, T. (2005). Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa gambling task. *Neuroimage*, 24, 253–259.
- Isnard, J., Guénot, M., Sindou, M., & Mauguière, F. (2004). Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 45, 1079-1090.

- Kahn, I., Yeshurun, Y., Rotshtein, P., Fried, I., Ben-Bashat, D., Hendler, and T. (2002). The role of the amygdala in signaling prospective outcome of choice. *Neuron*, 33, 983–994.
- Knutson, B., Rick, S., Wimmer, G. E., Prelec, D., Loewenstein, G. (2007). Neural predictors of purchases. *Neuron* 53, 147–156.
- Knutson, B., Wimmer, G. E., Kuhnen, C. M., and Winkielman, P. (2008). Nucleus accumbens activation mediates the influence of reward cues on financial risk taking. *Neuroreport* 19, 509–513.
- Kuhnen, C. M., Knutson, B. (2005). The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 47, 763–770.
- LaBar, KS., LeDoux, JE., Spencer, DD., Phelps, EA. (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J. Neurosci.* 15, 6846–55.
- LaBar, KS., Gatenby, JC., Gore, JC., LeDoux, JE., Phelps, EA. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 20, 937–45.
- Labudda, K., Frigge, K., Horstmann, S., Aengenendt, J., Woermann, F. G., Ebner, A., Markowitsch, H. J., Brand, M. (2009). Decision making in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 47, 50–58.
- LeDoux, J. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73, 653–676.
- Levin, I. P., Weller, J. A., Pederson, A. A., & Harshman, L. (2007). Age-related differences in adaptive decision making: sensitivity to expected value in risky choice. *Judgment and Decision Making*, 2, 225-223.
- Levin, I. P., Xue, G., Weller, J. A., Reimann, M., Lauriola, M., Bechara, A. (2012). A neuropsychological approach to understanding risk-taking for potential gains and losses. *Frontiers in Neuroscience*. 6(15). doi: 10.3389/fnins.2012.00015
- Li, X., Lu, Z. L., D'Arbembeau, A., Ng, M., Bechara, A. (2010). The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Human Brain Mapping*, 31, 410–423.
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1219–1236.
- Liu, X., Powell, D.K., Wang, H., Gold, B.T., Corbly, C.R., Joseph, J.E. (2007). Functional dissociation in frontal and striatal areas for processing of positive and negative reward

- information. *Journal of Neuroscience*, 27(17), 4587–4597.
- Malak, R., Bouthillier, A., Carmant, L., Cossette, P., Giard, N., Saint-Hilaire, J. M., et al. (2009). Microsurgery of epileptic foci in the insular region. *Journal of Neurosurgery*, 110, 1153-1163.
- Markett, S., Heeren, G., Montag, C., Weber, B., Reuter, M. (2016). Loss aversion is associated with bilateral insula volume. A voxel based morphometry study. *Neuroscience Letters*, 619, 172–176.
- Mohr, P. N. C., Biele, G., & Heekeren, H. R. (2010). Neural processing of risk. *Journal of Neuroscience*, 30, 6613-6619.
- Morris, J.S., Frith, C.D., Perrett, D.I., Rowland, D., Young, A.W., Calder, A.J., and Dolan, R.J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383, 812–815.
- Morris, J.S., Ohman, A., & Dolan, R.J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 96, 1680–1685.
- Nguyen, D. K., Nguyen, D. B., Malak, R., Leroux, J. M., Carmant, L., Saint-Hilaire, J. M., et al. (2009). Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 50, 510-520.
- Nielen, M. M. A., Heslenfeld, D. J., Heinen, K., Van Strien, J. W., Witter, M. P., Jonker, C., et al. (2009). Distinct brain systems underlie the processing of valence and arousal of affective pictures. *Brain and Cognition*, 71, 387-396.
- Phelps, M. E. (2006). Emotion and cognition: Insights from studies of the human amygdala. *Annual Review of Psychology*, 57, 27–53.
- Phelps, M. E. LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 48, 175–187.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A.J., Bullmore, E.T., Perrett, D.I., Rowland, D., Williams, S.C., et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389, 495–498.
- Preuschoff, K., Quartz, S. R., and Bossaerts, P. (2008). Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J. Neurosci.* 28, 2745–2752.
- Rey, A. (1970). *L'examen clinique en psychologie*. 3rd edition. Paris: Presses Universitaires de

France.

- Rotshtein, P., Malach, R., Hadar, U., Graif, M., and Hendler, T. (2001). Feeling or features: different sensitivity to emotion in high-order visual cortex and amygdala. *Neuron* 32, 747–757.
- Schlund, MW., Siegle, GJ., Ladouceur, CD., Silk, JS., Cataldo, MF., Forbes, EE., Dahl, RE., Ryan, ND. (2010). Nothing to fear? Neural systems supporting avoidance behavior in healthy youths. *Neuroimage* 52, 710–719.
- Schneider, F., Grodd, W., Weiss, U., Klose, U., Mayer, K.R., Nagele, T., and Gur, R.C. (1997). Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Res.* 76, 75–82.
- Sehmeyer, C., Schöning, S., Zwitserlood, P., Pfleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V., Konrad, C. (2009). Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS One*, 4, e5865 - e5865.
- Simmons, A., Matthews, S. C., Stein, M. B., Paulus, M. P. (2004). Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport*, 15, 2261-5.
- Stark, R., Zimmermann, M., Kagerer, S., Schienle, A., Walter, B., Weygandt, M., Vaitl, D. (2007). Hemodynamic brain correlates of disgust and fear ratings. *Neuroimage*, 37, 663-73.
- Studer, B., Apergis-Schoute, A. M., Robbins, T. W., Clark, L. (2012). What are the odds? The neural correlates of active choice during gambling. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 46.
- Studer, B., Manes, F., Humphreys, G., Robbins, T. W., Clark, L. (2013). Risk-Sensitive Decision-making in patients with posterior parietal and ventromedial prefrontal cortex injury. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bht197
- Tversky, A., Kahneman, D. (1981). The Framing of Decisions and the Psychology of Choice. *Science*, 211, 453-458.
- Tversky, A., Kahneman, D. (1991). Loss Aversion in Riskless Choice: A Reference-Dependent Model. *The Quarterly Journal of Economics*, 106, 1039-1061.
- Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B., Bechara, A. (2007). Neural Correlates of Adaptive Decision Making for Risky Gains and Losses. *Psychological Science*, 18, 958 – 964.

- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B., Bechara, A. (2009). The effects of insula damage on decision-making for risky gains and losses. *Social Neuroscience*, 4, 347-58.
- Werner, N. S., Schweitzer, N., Meindl, T., Duschek, S., Kambeitz, J., Schandry, R. (2013). Interoceptive awareness moderates neural activity during decision-making. *Biological Psychology*, 94, 498-506.
- Whalen, P.J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., McInerney, S.C., Lee, M.B., and Jenike, M.A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, 18, 411–418.
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., Eliasziw, M., et al. (2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345, 311-318.
- Yacubian, J., Gläscher, J., Schroeder, K., Sommer, T., Braus, D. F., and Büchel, C. (2006). Dissociable systems for gain-and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 26, 9530–9537.

Table 1. Characteristics of insular patients.

Pt.	Age at first seizures (yrs)	Age at surgery (yrs)	Time since surgery (yrs)	Pre-surgery MRI	Resection			Engel's (1993) classification of outcome
					Side	Insular area	Other areas	
I1	31	47	1.1	Normal	L	Posterior	Temporo-parietal opercula	Class I
I2	5	23	0.6	R insular tuber	R	Complete	Fronto-parieto-temporal opercula	Class I
I3	5	38	0.5	Normal	L	Anterior	Temporal operculum	Class I
I4	21	36	0.4	Normal	R	Posterior	Parieto-temporal opercula	Class II
I5	30	35	2.7	Normal	L	Anterior	-	Class II
I6	26	36	1.6	Normal	R	Anterior-superior	Frontal opercula	Class I
I7	9	27	1.6	Normal	R	Anterior	Orbitofrontal operculum	Class I
I8	33	39	4.0	Normal	L	Anterior	Temporal operculum	Class III

I9	0	32	0.5	Possible subtle R operculoinsular CD	R	Posterior	Parietal operculum, inferior post- central gyrus	Class I
I10	31	34	8.8	Normal	L	Posterior	-	Class I
I11	4	38	6.7	R insular CD	R	Complete	Fronto-parietal opercula	Class I
I12	13	49	0.5	Normal	R	Superior	Frontal operculum	Class I
I13	4	34	0.5	L insular CD	L	Superior	Frontal operculum	Class I

Abbreviations: CD, cortical dysplasia; HS, hippocampal sclerosis; L, left; R, right.

Table 2. Characteristics of temporal patients.

Pt.	Age at first seizure (yrs)	Age at surgery (yrs)	Time since surgery (yrs)	Pre-surgery MRI	Resection		Engel's (1993) classification of outcome
					Side	Type	
T1	17	21	7.0	R HS	R	SAH	Class I
T2	18	25	7.1	L HA	R	SAH	Class II
T3	5	20	7.7	L HS	L	SAH	Class I
T4	30	47	2.8	L HS	L	SAH	Class I
T5	19	34	4.4	Normal	L	SAH	Class I
T6	41	52	1.2	L HS	L	ATL	Class I
T7	1	32	0.3	R HA	R	ATL	Class I
T8	2	43	1.5	R HA	R	SAH	Class I
T9	10	19	2.7	R HS	R	SAH	Class I
T10	11	43	7.9	R HS	R	SAH	Class I
T11	1	47	2.0	L HA, T1C	L	ATL	Class I
T12	26	32	2.7	R HS	R	SAH	Class I
T13	5	18	10.8	L HS	L	SAH	Class I

Abbreviations: ATL, anterior temporal lobectomy; HA, hippocampal atrophy; HS, hippocampal sclerosis; L, left; R, right; SAH, selective amygdalo-hippocampectomy; T1C, Type 1 Chiari malformation.

Table 3. Description of the study sample.

Variable	Insular patients (n = 13)			Temporal patients (n = 13)			Healthy controls (n = 20)			<i>p</i> -value
	Mean ± SD	Range	%	Mean ± SD	Range	%	Mean ± SD	Range	%	
Age (yr)	38.5 ± 7.7	23 – 49		38.0 ± 10.6	22 – 54		36.1 ± 10.2	24 – 52		0.749
Gender (% women)			69.2			53.8			50.0	0.538
Education (yr)	13.5 ± 2.0	11 – 18		13.4 ± 3.0	8 – 20		13.5 ± 1.8	11 – 18		0.983
Estimated IQ	102.7 ± 10.9	88 – 120		96.96 ± 11.1	83 – 113		104.5 ± 7.9	88 – 120		0.102
Age at first seizure	17.4 ± 11.6	4 – 33		18.4 ± 14.1	1 – 43		-	-		0.845
Age at surgery (yr)	36.7 ± 6.8	23 – 48		33.8 ± 12.2	18 – 52		-	-		0.453
Time since surgery (yr)	2.3 ± 2.7	0.4 – 8.8		4.5 ± 3.3	0.3 – 10.8		-	-		0.073
Hemisphere (% right)			53.8			53.8			-	1.000

Note. Statistical comparisons between groups were conducted using non-parametric Chi-square (gender and hemisphere) tests, and analyses of variance (ANOVA).

Table 4. Performance of each study group on gambling tasks.

Variable	Insular patients			Temporal patients			Healthy controls			<i>p</i> -value	Post-hoc comparisons
	<i>n</i>	Mean	SD	<i>n</i>	Mean	SD	<i>n</i>	Mean	SD		
Iowa Gambling Task											
Learning phase (Trials 1 – 40)	13	2.2	11.3	13	-3.5	8.2	20	-2.5	9.4	0.500	-
Test phase (Trials 41 – 100)	13	13.7	16.2	13	-2.5	15.9	20	18.0	21.9	0.005	C > T ; I > T
Cups Task											
Sensitivity to EV – Gain	12	4.6	2.6	13	4.7	2.9	20	4.6	3.2	0.996	-
Sensitivity to EV – Loss	12	4.3	2.1	13	3.6	3.5	20	6.4	2.2	0.016	C > I; C > T

Note. One participant from the insular group could not complete the Cups Task due to a lack of time during the assessment session. *P*-values obtained from non-parametric Kruskal-Wallis tests for differences between the three groups. Post-hoc comparisons indicate the direction of significant ($p < 0.05$) differences revealed by non-parametric Mann-Whitney tests performed between each pair of groups.

Abbreviations. C, healthy controls; I, insular patients; T, temporal patients.

Figure 1. Overlap of resections conducted within the insular group. The color bar indicates the number of overlapping cases at each voxel. Maximum lesion overlap is found in the right insular cortex.

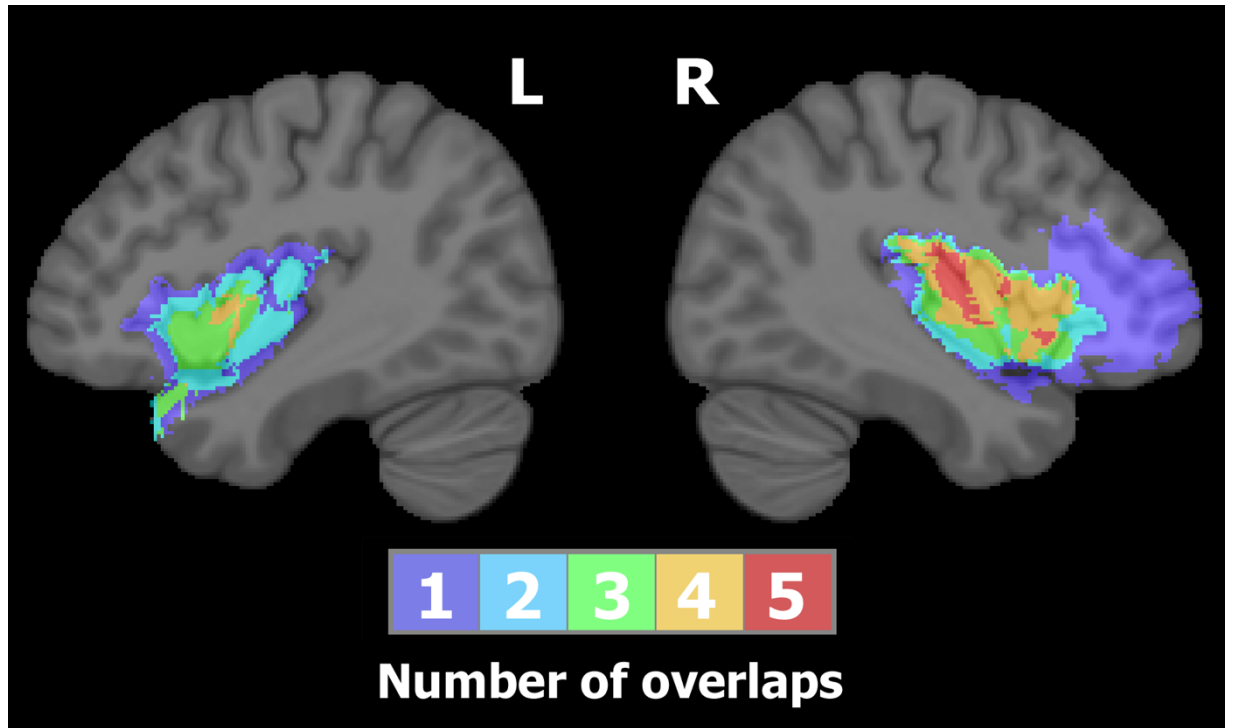


Figure 2. Post-operative T1-weighted sagittal, coronal, and axial MRI scans from representative cases of the temporal group. In (a) anterior temporal lobectomy. In (b) selective amygdalo-hippocampectomy.

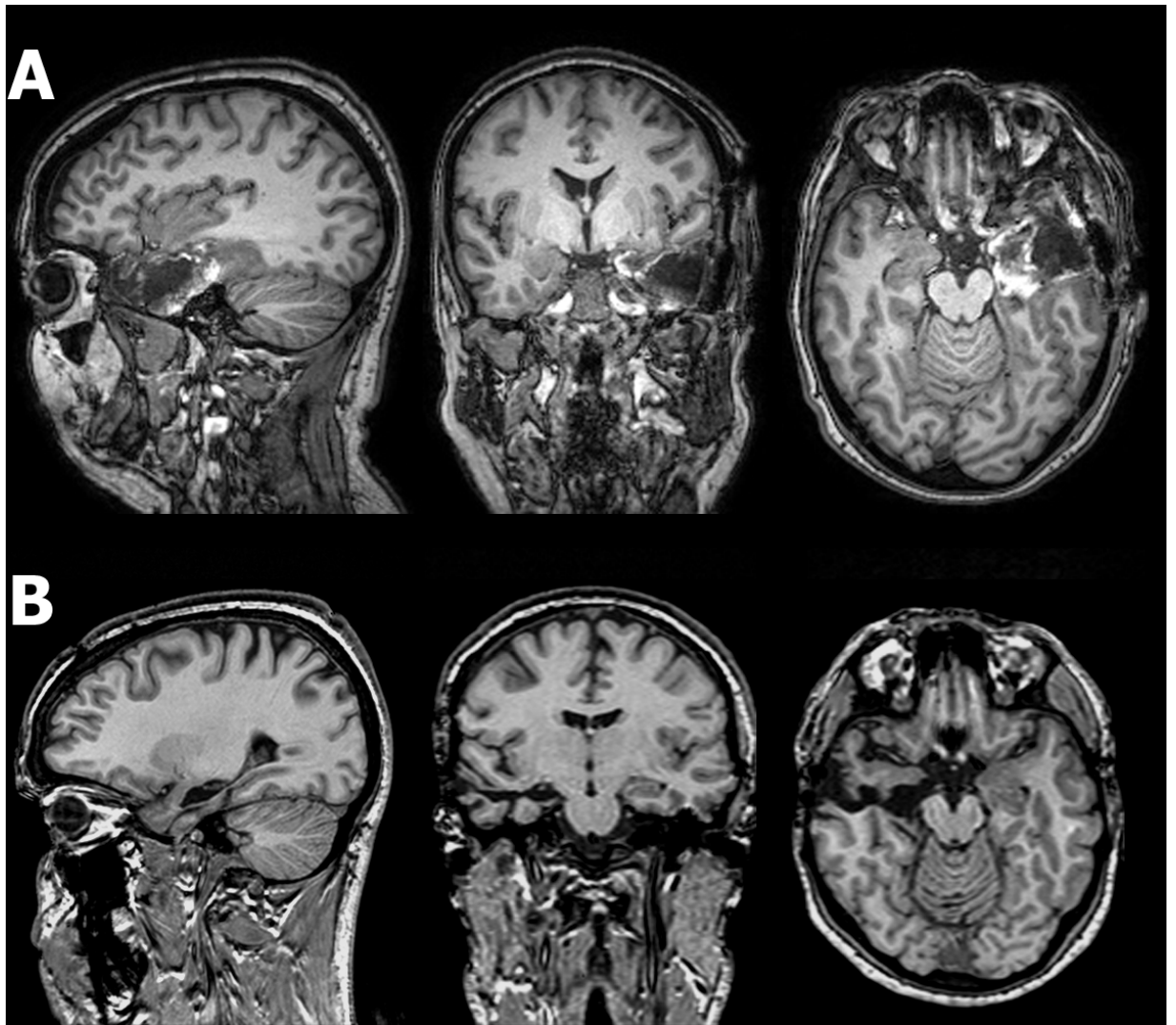


Figure 3. Mean raw score (advantageous – disadvantageous decks) on the Iowa Gambling Task as a function of block (1 – 5), for each group. Error bars represent standard errors of the mean. (light grey = insula; dark grey = temporal lobe; black = healthy controls)

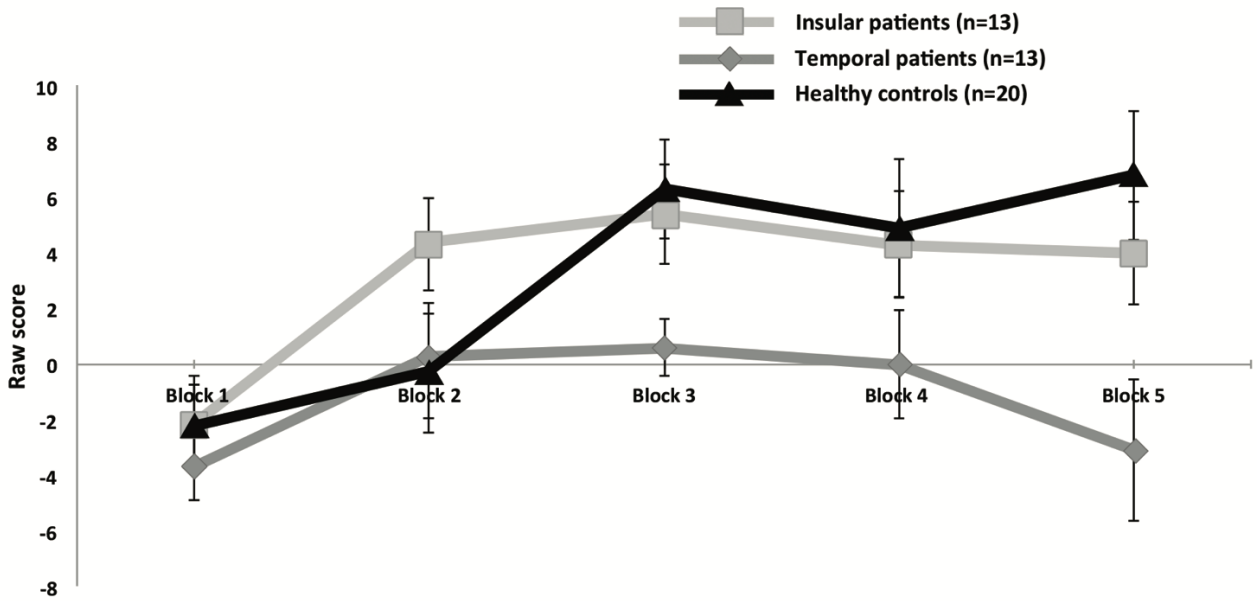
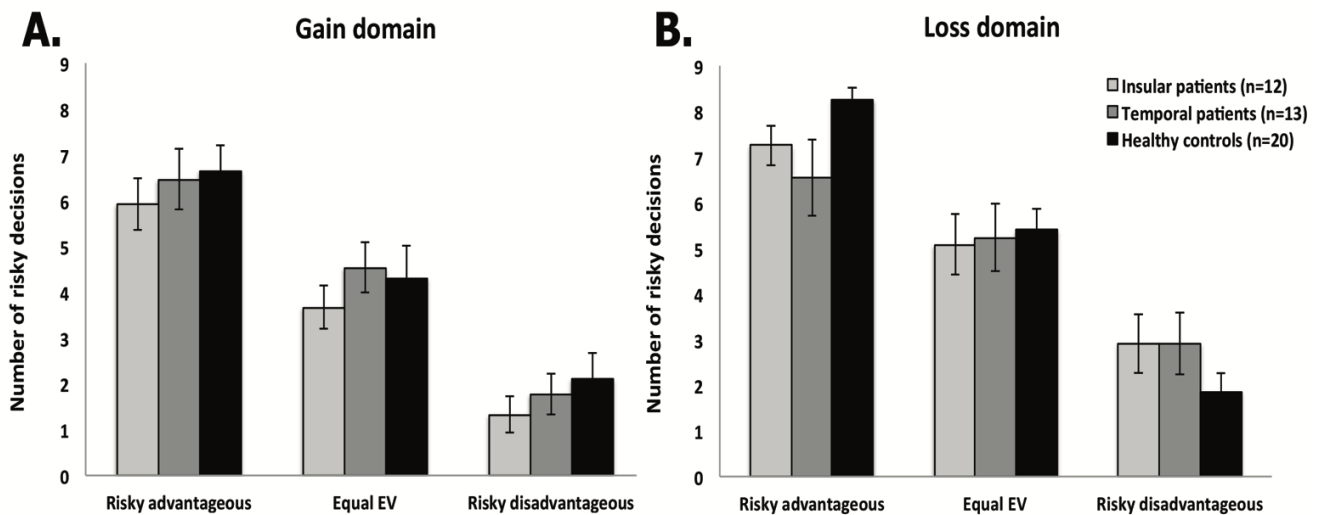


Figure 4. Mean number of risky decisions on the Cups Task according to expected value, for each group, in the Gain (A) and Loss (B) conditions. Error bars represent standard errors of the mean. (black = healthy controls; light grey = insula; dark grey = temporal lobe)



CHAPITRE III: DEUXIÈME ARTICLE

**Expected Value and Sensitivity to Punishment Modulate Insular Cortex Activity During
Risky Decision Making**

Zorina Von Siebenthal¹, Olivier Boucher^{1,2}, Latifa Lazzouni¹, Véronique Taylor^{3,4}, Kristina
Martinu³, Mathieu Roy⁵, Pierre Rainville^{3,4}, Franco Lepore¹, Dang K. Nguyen^{2,6}

1. Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc., Canada.
2. Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Qc., Canada
3. Centre de Recherche, Institut universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Qc., Canada
4. Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Montréal, Qc., Canada
5. Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montréal, Qc., Canada
6. Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Qc., Canada.

Soumis dans : *Scientific Reports*

Abstract

Background. Functional neuroimaging and clinical studies suggest that the insula is involved in making risky decisions. However, the exact contribution of the insula to decision making remains unclear, as are the specific outcome parameters and inter-individual characteristics that modulate insular activity prior to a risky choice. **Objective(s).** This fMRI study examines the contributions of outcome valence, magnitude, probability, and expected value (EV) to insular activity during risky decision making. Another objective is to determine whether this activity is influenced by inter-individual differences in sensitivity to reward and to punishment, and anxiety. **Methods.** Thirty-one healthy volunteers performed a gambling task requiring to choose between two risky options (roulettes) with different outcome magnitude, probability and EV, under gain and loss conditions separately. Participants also completed questionnaires assessing sensitivity to punishment/reward, and state/trait anxiety. Parametric analyses were conducted to examine the modulation of brain activity during decision making in relation to each task parameter, and correlations between insular activity and scores on psychometric questionnaires were examined. **Results.** EV of the selected risky option was associated with right posterior insula activation during roulette selection. Other outcome parameters had no further impact on insular activity. Higher scores of sensitivity to punishment were associated with lower bilateral insular activation during decision making. **Conclusion.** These findings suggest that the right posterior insula is involved in tracking the EV of a risky option during decision making. The involvement of the insula in risky decision making also appears to be influenced by inter-individual differences in sensitivity to punishment.

Significance Statement: The insula is activated while making risky decisions. The right posterior insula is involved in tracking the expected value of a risky option during risky decision making. Inter-individual differences in sensitivity to punishment influence the extent of insular activation during risky choice selection.

Introduction

Decision making is a complex process guided by rational and emotional drives (Loewenstein et al., 2001; Tversky and Kahneman, 1981). Emotions are particularly determining when facing a risky choice, leading to bias in the decision process (Kahneman and Tversky, 1979). For instance, people tend to weigh losses more heavily than gains and prefer avoiding losses to acquiring objectively commensurate gains, resulting in a greater impact of losses on preferences: a phenomenon known as loss aversion (Tversky and Kahneman, 1991). According to the somatic marker hypothesis, emotions influence the decision making process through "body states", i.e., internal sensations, visceral, and physiologic changes associated with reinforcing stimuli (Damasio, 1994). The insula is a major cerebral center of visceral sensation processing and interoception (i.e., the sense of the physiological condition of the body) (Craig, 2002), and is thought to be involved in emotional experience, with some data suggesting a specific response to negative emotions (Berntson et al., 2011; Fusar-Poli et al., 2009; Gee et al., 2015; Shiba et al., 2017). This structure could thus play an important role in risky decision making, but this role remains elusive.

Direct evidence of a contribution of the insula to risky decision-making has been provided by a few lesion studies conducted with small groups of patients with insular damage who showed impaired performance on gambling tasks aimed to simulate everyday decision making situations (Clark et al., 2008; 2014; Von Siebenthal et al., 2017; Weller et al., 2009). Using the Cups Task, in which the individual selects between a 'sure' option (fixed amount of money) and a risky (varying odds and amount of money) option in order to win (gain condition) or avoid losing (loss condition) money, Weller and colleagues (2009) showed that patients with insular lesions were insensitive to differences in expected value (EV) between choice options. Using

the same task with epileptic patients with surgical lesions of the operculo-insular region, our group found reduced sensitivity to EV when facing a potential loss, but not in the gain condition (Von Siebenthal et al., 2017). These results were congruent with the view that partly distinct neural processes are involved during risky decision making depending on whether the potential outcome is a gain or a loss (Kim et al., 2006; Levin et al., 2012; Markett et al., 2016; Weller et al., 2007), and that the insula is more specifically involved in risky decisions when facing a potential loss (Kuhnen and Knutson, 2005; Levin et al., 2012). However, these lesion studies are limited by heterogeneity of cerebral damage across patients and by the extent of cortical damage to adjoining regions.

Functional neuroimaging studies using gambling tasks have attributed multiple roles to the insula in risky decision making, including risk assessment and prediction error (Preusschoff et al., 2008), anticipation of potential gains and losses (Knutson and Greer, 2008), outcome processing and feedback integration (Liu et al., 2011, Paulus et al., 2003). Using a loss aversion paradigm in which participants had to accept or reject mixed gambles of equal probabilities of gaining or losing different amounts of money, Canessa (2013) showed that the posterior insula tracks the magnitude of potential losses. While outcome valence, magnitude, probability, and EV may influence activity of the insula during risky decision making, who each of these factors specifically influence insular activity remains uncertain. Furthermore, despite evidence that the insula mediates the relationship between emotional state and decision bias (Harlé et al, 2012), little is known on the inter-individual differences in emotion and risk processing that influence insular involvement in decision making.

The present fMRI study aims to determine the specific contribution of outcome valence, magnitude, probability, and EV to insular activity during risky decision making. Another

objective is to examine whether this activity is modulated by interindividual differences in sensitivity to reward and to punishment, and in trait or state anxiety.

Methods

Participants

Thirty-one healthy volunteers (mean age = 27.7 years, SD = 6.6, range = 19 – 51; 15 males) took part in this fMRI study after providing informed and written consent. All of them were right handed, had normal or corrected-to-normal vision, and reported no history of psychiatric or neurological disorders. Participants were recruited using ads published at the University of Montréal. An 80\$ financial compensation was given to each participant at the end of the experiment. The study protocol was approved by our local ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

fMRI experiment: the Roulettes Task

Participants performed a computerized roulette task inspired by the Cups Task (Levin et al., 2007; Weller et al., 2009). The task was programmed in E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools, www.pstnet.com). Each trial is divided into four phases: baseline, selection, anticipation, and feedback (see Figure 1). The Baseline phase consists of the presentation of two empty wheels (roulettes) with a sandglass at the center, presented on each side of the screen for 3 - 6 seconds (mean = 4s.). During the Selection phase (i.e., the decision-making phase), the wheels are replaced by new wheels containing two segments. One segment of each wheel shows an amount of money (left wheel: either ±\$1.91, ±\$2.09, ±\$2.87, ±\$3.13, ±\$4.98, ±\$5.02, ±\$6.85, ±\$7.15, ±\$9.79, ±\$10.21; right wheel: ±5.00\$), and the other segment has 0\$ (we avoided whole numbers in the left wheel to make sure that the two options differed on each trial, and to minimize decisions strictly based on mathematical reasoning). In the left wheel, the segment

with an amount of money represents a proportion of 1/10 (10%), 1/7 (14%), 1/5 (20%), 1/3 (33%), or 1/2 (50%) of the wheel, while in the right wheel, it covers 1/5 (20%).

The participant is asked to choose which wheel to spin by pressing the corresponding MRI-compatible button on a keyboard. Half the trials are gain trials, in which the amounts of money are positive; the other half are loss trials, in which the amounts are negative. Once the bet is selected, the wheel is spun at the center of the screen for 3 - 6 seconds (mean = 4s.) (Anticipation phase). During the Feedback phase, the wheel stops spinning and the amount of money won/loss is shown on the screen for 2 s. The screen is then left blank for 3 - 6 seconds (mean = 4s.) before the next trial. The entire task comprises four blocks of 25 trials each, for a total of 100 trials. In each run, trials are presented in randomised order. Each combination of amount and segment size occurs once for gain and loss trials. At the end of each block, the amount of money gained (or lost) is presented on the screen.

The participant is asked to do the best he/she can to gain as much money as possible in the long run, and is encouraged to respond as he/she would do if using his/her own money. To enhance motivation during the task, the participant is told that he/she will earn the amount of money won during his/her best block at the end of the experiment as a bonus financial compensation, with a maximum of \$30, although at the end, each participant is finally given the maximum (i.e., \$30) no matter the performance. A few demonstration trials were performed before entering the MRI environment. The percentage of “left” and “right” wheels selected was computed separately for the gain and loss conditions. Furthermore, for each trial, an “EV-Based Decision Index” was computed in order to assess at which level the participant based his/her decision according to the EV of each wheel, with the following formula:

$$c \cdot (|EV_{\text{left-adjusted}}| - |EV_{\text{right}}|)$$

where “c” is whether the advantageous (according to EV, i.e., absolute value of magnitude x probability) wheel was selected (+1 if yes, -1 if no), “EV_{left-adjusted}” is the higher value between EV of the left wheel and 1/EV of the left wheel, and “EV_{right}” is the EV of the right wheel (i.e. EV_{right} = ±5.00\$ * 20% = ±1). Thus, a negative or a positive value was given whether the response was disadvantageous or advantageous, respectively, and a larger value was attributed when the difference in EV between the two wheels was larger. Mean EV-Based Decision Index was computed for gain and loss trials, separately. A positive value insures that the participant considered EVs when making decisions, and did not respond randomly.

-Insert Table 1-

-Insert Figure 1-

Self-administered questionnaires

Before entering the scanner, participants were asked to complete two psychometric questionnaires. Sensitivity to punishment and to reward was assessed using the French adaptation of the Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ; Lardi et al., 2008; Torrubia et al., 2001). The French adaptation contains 35 items from the original 48-item version; 13 items were removed according to the results of a confirmatory factor analysis (O'Connor et al., 2004), and yes/no ratings were replaced by a 4-point Likert scale, where 1 = “Totally no” and 4 = “Totally yes”, to reduce the bias of Pearson correlation coefficients. Items are divided in two subscales, the Sensitivity to punishment and the Sensitivity to reward scales. The scales are independent and have been shown to have very good internal reliability. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger, 1983) comprises 40 items, each rated on a 4-point Likert scale where 1 = ‘Not at all’, and 4 = ‘Very much so’. A part of the items are scored reversely to control for positive or negative response biases. A total score

(range: 20 – 80) is computed for state and trait anxiety, separately, and indicates the level of anxiety.

MRI data acquisition and preprocessing

The functional imaging was conducted by using a 3 Tesla Siemens Trio scanner to acquire gradient echo T2 weighted echo-planar sequence with Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) contrast. The task was projected on a display, which participants viewed through a mirror fitted on top of the head coil. Each image volume corresponds to 51 interspersed axial slices per whole-brain volume at 3 mm thickness, simultaneous excitation of 3 sections (TR = 2,000 ms, TR delay 500 ms, TE = 20 ms, flip angle = 70°, matrix size = 74 × 74, FOV = 220 x 220 mm², 255/110 volumes; parallel imaging with GRAPPA 2, in-plane resolution = 2.97 X 2.97 mm², bandwidth= 1732 Hz/Px). The TR delay was included to enable us to record the NFR reflex. The anatomical image was obtained using a high-resolution T1-weighted multi-echo MPRAGE sequence (TR = 2530 ms; TE = 1.64, 3.50, 5.36, 7.22ms combined to form one root mean squared (RMS) volume; flip angle = 7°; FOV = 256 mm; matrix = 256 × 256; 1 mm isotropic resolution; 176 slices per whole-brain volume; parallel imaging with GRAPPA 2; bandwidth= 651 Hz/Px).

Preprocessing steps for all subjects included slice time correction of functional data to correct for the differences in image acquisition time between slices, then volumes were aligned to the first to correct for head motion during scanning, after that they were resliced then spatially normalization to the standardized stereotactic space using the Montreal Neurological Institute (MNI) brain template. To finish with spatial pre-processing, images were then convolved in space with a three-dimensional isotropic Gaussian kernel [8 mm full-width half-maximum (FWHM)].

fMRI data analysis

Functional images were analyzed using the general linear model for block designs in the Statistical Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). The statistical analysis of functional data at the within-subject level (first level), where for each subject, changes in brain regional responses were estimated by a general linear model including the responses to the Selection and the baseline conditions (separately and/or pooled for gain and loss trials to the selected wheel), used as regressors to predict brain responses in a block design using the mediation toolbox (https://canlabweb.colorado.edu/wiki/doku.php/help/mediation/m3_mediation_fmri_toolbox, Wager et al., 2008). The model consisted of a boxcar function convolved with the hemodynamic response function (hrf). High-pass filtering was implemented in the design matrix using a cutoff period of 128 s to remove slow drifts from the time series. We introduced realignment parameters and mean signal from white matter and cerebro-spinal fluid (using MARSBAR toolbox: <http://marsbar.sourceforge.net/>) as nuisance regressors in the model. A trial-by-trial parametric analysis was applied to reveal activation modulation of the insula and other areas by decision-choice parameters: EV (magnitude * probability), magnitude, and probability of the selected wheel.

Contrasts of interest were: Selection- EV_{selected} -Gain, Selection- EV_{selected} -Loss, parametric modulation by EV_{selected} for Gain and Loss pooled and separated. Once these contrasts were obtained from first level analysis, they were smoothed and entered in a second level analysis using robust regression (Wager et al, 2005) Pearson correlations were also performed with questionnaire scores (i.e., sensitivity to reward, sensitivity to punishment, state anxiety and trait anxiety). All analyses were performed on the whole brain and using a bilateral

mask on the insula. Contrasts were thresholded using the FDR correction (False Discovery Rate) at $q < 0.05$. Region labels (>5 voxels) are reported according to the atlas automated labeling method (aal; Tzourio-Mazoyer, 2002), confirmed by visualization of the activation maps over an anatomical image.

Behavioral data analyses

Behavioral data were analyzed by SPSS 25.0 software (SPSS, Chicago, IL) using descriptive and analytical statistical tests. Pearson correlations were conducted to examine the association between Roulettes Task performance (% of left and right wheels spun in gain and loss conditions separately, and EV-Based Decision Index) and self-administered questionnaires (sensitivity to reward, sensitivity to punishment, trait anxiety, and state anxiety). Correlation were considered significant at $p < 0.05$.

Results

Behavioral results

Descriptive statistics of the study sample are reported in Table 1. On the Roulettes Task, participants selected the left roulette (with varying amounts, probabilities and EVs) on about half the trials, and the right roulette (with a constant \$5.00 amount, 0.20 probability, and EV = 1) in the other half. The value of the EV-Based Decision Index was positive (i.e., > 0.0) for all participants, ensuring that they based their responses on EVs when making decisions, rather than responding randomly. Pearson correlations between Roulettes Task performance and self-administered questionnaires are reported in supplemental material Table 1. Increased sensitivity to punishment was associated with a higher number of left roulette selections on loss trials ($p = 0.045$). No other significant correlation emerged.

fMRI results

Activations during the selection phase minus baseline

Brain activations for the contrast between the roulette Selection phase and Baseline phase are presented in Table 2 and Figure 2. Maximum insular activity is located in the right posterior insula, although activity is also found in the left insula. Other activations were observed in the frontal (e.g., superior, orbital), temporal (e.g., Heschl, inferior, hippocampus and parahippocampus), parietal (e.g., inferior, precuneus), and occipital (e.g., lingual) regions.

-Insert Table 2-

-Insert Figure 2-

Modulation by task parameters

Results from the parametric analysis revealed that activity in the right posterior insula, along with the surrounding Heschl region, right superior temporal gyrus, and left middle frontal gyrus, are positively modulated by the EV of the selected wheel (see Table 3 and Figure 3). By contrast, brain activity during the roulette selection phase is not specifically modulated by outcome valence, nor by probability or magnitude of the selected wheel (data not shown).

-Insert Figure 3-

-Insert Table 3-

Association between insular activation and inter-individual differences

Analyses restricted to the insula as a region of interest revealed a significant negative association between bilateral insular activity during the roulette Selection phase and Sensitivity to punishment, independently of outcome valence (Figure 4). As can be seen in Figure 4b, higher sensitivity to punishment is associated with lower insular activation during the Selection phase. By contrast, there was no significant association with sensitivity to reward, state anxiety, or trait anxiety.

-Insert Figure 4-

Discussion

In this fMRI study, we examined the specific contribution(s) of outcome valence, magnitude, probability, and EV to insular cortex activity during risky decision making, and whether this activity is influenced by inter-individual differences in sensitivity to reward and to punishment, or by trait and state anxiety. Our results suggest that decision making under risk engages the insula (right > left), and independently of outcome valence, and that activity of the right posterior insula is modulated by EV. Furthermore, inter-individual comparisons revealed that higher sensitivity to punishment is associated with decreased activation of the insula bilaterally during risky decision making, regardless of the outcome valence.

Our results add to the existing literature suggesting that the insula is actively involved in risky decision-making (Ishii et al., 2012; Kuhnen and Knutson, 2005; Paulus et al., 2003; Preuschoff et al., 2008; Xue et al., 2010), and suggests that this involvement is independent of outcome valence. This contrasts with the view that the insula is more especially involved in negative emotion processing (Paulus et al., 2003), and thus in risky decisions involving a potential loss compared to a potential gain (Levin et al., 2012; Canessa et al., 2013; al., Liu et al., 2011, Mohr et al., 2010). On the contrary, our findings are concordant with studies that have shown insular activity during both positive and negative rewards (e.g., loss) assessment (Liu et al., 2011), during both loss and gain anticipation (Knutson and Greer, 2008), and during the selection of a large amplitude reward (Smith et al., 2009). Furthermore, lesion studies involving subjects with damage to the insula cortex resulting from stroke have also revealed an impaired decision-making pattern in domains involving both gains and losses (Clark et al., 2008; Weller

et al., 2009). Based on results from previous studies, Weller (2009) proposed that the insula plays a key role by signaling the urge to avoid what is emotionally aversive (e.g., monetary loss), or to obtain a positive emotional state (e.g., monetary gain).

One of the main findings of the present study is that activity of the right posterior insula during risky option selection is modulated by the EV of the selected option. In a functional neuroimaging study, Rolls and colleagues (2008) reported increased insular activity when individuals choose an option with relatively low EV (Rolls et al., 2008). Lesions studies also suggest a role in sensitivity to EV (Clark et al., 2008; Weller et al., 2009; Von Siebenthal et al., 2017), and our results are in striking concordance with those of Weller and colleagues (2009). Using the Cups Task, these authors found that, in contrast to controls, patients with insula damage are unable to adjust their decisions based on EV, i.e., they took as few risks when faced with an advantageous risk proposition (based on the EV) as when faced with a disadvantageous risk propositions. Their study, however, was limited by the fact that patients' lesions also extended to adjacent regions, which may also have contributed to the deterioration of observed performances. Using the same task, our group found similar findings, although the relative insensitivity to EVs was only observed in the loss domain (Von Siebenthal et al., 2017). Canessa et al. (2017) found the posterior insula tracks the magnitude of potential losses during a gambling task. Unlike in our study, probabilities were not manipulated (i.e., each option had 50% probability), so that EV depended solely on magnitude. Our study suggests that the posterior insula tracks EV, rather than solely magnitude, of a selected risky option.

In our study, higher scores on a measure of sensitivity to punishment was associated with decreased activation of the insula during risky decision making, regardless of the outcome valence. This result seems in contradiction with the existing literature suggesting that this region

is part of a circuit involved preferably in punishment-based learning (Bartra et al. 2013; O’Doherty et al. 2001; Seymour et al. 2005; Wachter et al., 2009), and contributes to adapt behavior by choosing a safer subsequent choice, specifically in people prone to anxiety (Paulus et al., 2003). However, construct validity issues regarding our measure of sensitivity to punishment may account for this surprising finding. Indeed, close examination of the items composing the Sensitivity to punishment subscale of the SPSRQ (e.g., “Do you prefer not to ask for something when you are not sure you will obtain it?”; “Are you easily discouraged in difficult situations?”; “Would it be difficult for you to ask your boss for a raise?”) suggests that scores on this subscale may reflect, at least partly, pessimism rather than sensibility to punishment. Because they expect the worse (i.e., they are less uncertain about the outcome), pessimistic individuals may show reduced anticipatory response while making risky decisions, thereby leading to reduced insular involvement, independently of outcome valence. On the other hand, individuals with a low score on this scale are more optimistic about their gamble, and may be more invested in their decision. This explanation remains speculative and should be explored in future studies. Interestingly, individuals tend to be more optimistic about future gambles after near-miss outcomes, a cognitive distortion that is abolished after insular damage (Clark et al., 2014) – suggesting that the insula is involved in subjective appraisal of risk and risk prediction error.

In conclusion, this study provides further support for a role of the insula in risky decision making, and contributes to a better understanding of the task and inter-individual factors that modulate insular activity during gamble decisions. Our findings suggest that the right posterior insula is more specifically involved in tracking the EV of a risky option during decision making. Furthermore, the extent of insula cortex involvement in risky decision making appears to be

influenced by inter-individual differences in sensitivity to punishment. Combining fMRI with psychophysiological measures in future studies may help better understand the relationship between the somatic state and the neural processes underlying risky decisions.

References

- Bartra O, McGuire JT, Kable JW (2013) The valuation system: A coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage* 76:412–427.
- Berntson G, Norman G, Bechara A, Bruss J, Tranel D, Cacioppo J (2011) The insula and evaluative processes. *Psychol Sci* 22:80-86.
- Canessa N, Crespi C, Motterlini M, Baud-Bovy G, Chierchia G, Pantaleo G, Tettamanti M, Cappa SF (2013) The Functional and Structural Neural Basis of Individual Differences in Loss Aversion. *Journal of Neuroscience* 33:14307–14317.
- Canessa N, Crespi C, Baud-Bovy G, Dodich A, Falini A, Antonellis G, Cappa SF (2017) Neural markers of loss aversion in resting-state brain activity. *NeuroImage* 146:257–265.
- Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MRF, Sahakian BJ, Robbins TW (2008) Differential effects of insula and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision making. *Brain* 131:1311-22.
- Clark L, Studer B, Bruss J, Tranel D, Bechara A (2014) Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *PNAS* 111:6098 – 6103.
- Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi P (2009) Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 34:418-32.
- Gee DG, McEwen SC, Forsyth JK, Haut KM, Bearden CE, Addington J, Goodyear B, Cadenhead KS, Mirzakhani H, Cornblatt BA, Olvet D, Mathalon DH, McGlashan TH, Perkins DO, Belger A, Seidman LJ, Heidi Thermenos H, Tsuang MT, van Erp TGM, Walker EF, Hamann S, Woods SW, Constable T, Cannon TD (2015) Reliability of an fMRI Paradigm for Emotional Processing in a Multisite Longitudinal Study. *Human Brain Mapping* 36:2558–2579.
- Harlé KM, Chang LJ, van 't Wout M, Sanfey AG (2012) The neural mechanisms of affect infusion in social economic decision-making : A mediating role of the anterior insula. *NeuroImage* 61:32–40.

- Ishii H, Ohara S, Tobler PN, Tsutsui K, Iijima T (2012) Inactivating Anterior Insular Cortex Reduces Risk Taking. *The Journal of Neuroscience* 32:16031–16039.
- Kahneman D, Tversky A (1979) Prospect theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica* 47:263-91.
- Kim H, Shimojo S, O’Doherty JP (2006) Is Avoiding an Aversive Outcome Rewarding? Neural Substrates of Avoidance Learning in the Human Brain. *PLOS Biology* 4: e233. doi: 10.1371/journal.pbio.0040233
- Knutson B, Greer SM (2008) Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 363:3771–3786. doi: 10.1098/rstb.2008.0155
- Kuhnen CM, Knutson B (2005) The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 47:763–770.
- Lardi C, Billieux J, d’Acremont M, Van der Linden M (2008) A French adaptation of a short version of the Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ). *Personality and Individual Differences* 45:722–725
- Levin IP, Weller JA, Pederson AA, Harshman L (2007) Age-related differences in adaptive decision making: sensitivity to expected value in risky choice. *Judgment and Decision Making* 2:225-223.
- Levin IP, Xue G, Weller JA, Reimann M, Lauriola M, Bechara A (2012) A neuropsychological approach to understanding risk-taking for potential gains and losses. *Frontiers in Neuroscience* 6 :1-11 doi: 10.3389/fnins.2012.00015
- Liu X, Hairston J, Schrier M, Fan J (2011) Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35:1219–1236.
- Loewenstein GF, Weber E, Hsee C, Welch N (2001) Risk as feelings. *Psychological Bulletin* 127:267-286.
- Markett S, Heeren G, Montag C, Weber B, Reuter M (2016) Loss aversion is associated with bilateral insula volume. A voxel based morphometry study. *Neuroscience Letters* 619: 172–176.
- Mohr PNC, Biele G, Heekeren HR (2010). Neural processing of risk. *Journal of Neuroscience* 30:6613-6619.

- O'Connor RM, Colder CR, Hawk LW Jr (2004). Confirmatory factor analysis of the Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire. *Personality and Individual Differences* 37:985-1002.
- O'Doherty JP, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature neuroscience* 4:95–102.
- Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB (2003) Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *NeuroImage* 19:1439–1448.
- Preuschoff K, Quartz SR, Bossaerts P (2008) Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J. Neurosci* 28:2745–2752.
- Rolls ET, McCabe C, Redoute J (2008) Expected value, reward outcome, and temporal difference error representations in a probabilistic decision task. *Cerebral Cortex* 18:652-663.
- Seymour B, O'Doherty JP, Koltzenburg M, Wiech K, Frackowiak R, Friston K, Dolan R (2005) Opponent appetitive-aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *Nature Neuroscience* 8:1234–1240.
- Shiba Y, Oikonomidis L, Sawiak S, Fryer TD, Hong YT, Cockcroft G, Santangelo AM, Roberts AC (2017) Converging Prefronto-Insula-Amygdala Pathways in Negative Emotion Regulation in Marmoset Monkeys. *Biol Psychiatry* 82:895–903. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.016
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene PR, Vagg PR, Jacobs GA (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Smith BW, Mitchell DGV, Hardin MG, Jazbec S, Fridberg D, Blair RJR, Ernst M (2009) Neural Substrates of Reward Magnitude, Probability, and Risk During a Wheel of Fortune Decision-Making Task. *Neuroimage* 44:600–609. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.016.
- Torrubia R, Avila C, Javier M, Caseras X (2001) The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences* 31:837-862.
- Tversky A, Kahneman D (1981) *The Framing of Decisions and the Psychology of Choice*.

Science 211:453-458.

- Tversky A, Kahneman D (1991) Loss Aversion in Riskless Choice: A Reference-Dependent Model. *The Quarterly Journal of Economics* 106:1039-1061.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage* 15:273–289.
- Von Siebenthal Z, Boucher O, Rouleau I, Lassonde M, Lepore F, Nguyen DK (2017) Decision making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 12:128-137.
- Wager TD, Keller MC, Lacey SC, Jonides J (2005) Increased sensitivity in neuroimaging analyses using robust regression. *Neuroimage* 15: 99-113.
- Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN (2008) Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron* 59:1037-1050. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.006
- Wächter T, Lungu OV, Liu T, Willingham DT, Ashe J (2009) Differential effect of reward and punishment on procedural learning. *J. Neurosci* 29:436–443.
- Weller JA, Levin IP, Shiv B, Bechara A (2007) Neural Correlates of Adaptive Decision Making for Risky Gains and Losses. *Psychological Science* 18:958 – 964.
- Weller JA, Levin IP, Shiv B, Bechara A (2009) The effects of insula damage on decision-making for risky gains and losses. *Social Neuroscience* 4:347-58.
- Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A (2010) The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. *NeuroImage* 50:709–716.

Table 1. Descriptive statistics of the study sample (N = 31).

Variable	<i>N</i>	Mean ± SD	Range	%
Sociodemographic characteristics				
Age (years)	31	27.7 ± 6.6	19 – 51	
Gender (% male)	15			48.4
Self-administered questionnaires				
SPSRQ – Sensitivity to reward	31	37.3 ± 7.1	27 – 55	
SPSRQ – Sensitivity to punishment	31	37.9 ± 8.3	21 – 55	
STAI – State anxiety	30	29.3 ± 8.1	20 – 52	
STAI – Trait anxiety	30	35.3 ± 10.1	21 – 60	
Roulette Task performance				
% Left wheel spun – Gain domain	31	51.9 ± 4.6	44 - 60	
% Left wheel spun – Loss domain	31	45.8 ± 4.4	36 - 54	
EV-Based Decision Index – Gain domain	31	1.0 ± 0.2	0.1 – 1.2	
EV-Based Decision Index – Loss domain	31	1.0 ± 0.1	0.7 – 1.2	

Table 2. Brain activations during decision making: Selection phase minus Baseline phase.

Hemisphere	Anatomical region	MNI coordinates			Z score	Cluster size (# of voxels)
		x	y	z		
R	Insula	39	-10	22	12.28	101
R	Insula	36	-16	19	5.94	7
L	Insula	-30	17	4	5.7	6
R	Frontal Sup	12	65	25	7.3	39
R	Frontal Sup	21	32	40	6.1	8
R	Frontal Mid	42	29	22	11.2	910
R	Frontal Mid Orb	21	47	-20	6.0	7
R	Rectus	9	26	-17	6.5	19
L	Frontal Sup	-21	-7	55	21.5	2329
L	Frontal Sup Orb	-18	17	-14	6.5	6
L	Frontal Med Orb	-6	62	-5	10.8	328
L	Frontal Med Orb	-6	38	-14	6.6	52
L	Frontal Inf Orb	-42	17	-5	7.8	40
L	Frontal Inf Tri	-42	20	25	13.7	720
R	Heschl	54	-10	4	13.7	868
R	Temporal Pole Mid	48	20	-32	5.6	7
R	Temporal Inf	54	-46	-26	7.2	58
R	Temporal Inf	51	-64	-5	8.8	269
R	ParaHippocampal	33	-43	-8	6.5	7

R	ParaHippocampal	21	5	-29	7.2	10
L	Temporal Mid	-57	-13	-11	9.0	427
L	Temporal Inf	-51	-40	-20	8.7	50
L	Hippocampus	-24	-19	-17	7.5	21
L	Hippocampus	-30	-37	-8	6	7
R	Parietal_Inf	39	-43	52	12.4	465
R	Precuneus	3	-55	28	25.6	2330
L	SupraMarginal	-54	-55	25	8	34
L	Angular	-42	-73	37	6.6	30
R	Occipital Mid	39	-70	22	14	71
R	Lingual	12	-55	4	6.2	27
L	Occipital Mid	-42	-70	10	7.5	80
L	Lingual	-12	-49	-8	7	16
R	Cerebellum 6	24	-55	-26	10.2	53
L	Cerebellum Crus1	-39	-52	-35	7.4	57
L	Cerebellum 7b	-33	-70	-50	5.6	13
	Vermis 6	0	-67	-8	8.4	6
	Vermis 7	3	-76	-35	11.4	142

* Cluster extent with FDR correction at q value < 0.05

Table 3. Brain activations during the Selection phase modulated by EV of the selected wheel.

Hemisphere	Anatomical region	MNI coordinates			Z score	Cluster size (# of voxels)
		x	y	z		
R	Insula	36	-19	7	11.8	20
R	Insula	39	-19	7	13.7	35
R	Heschl	42	-22	7	13.7	15
R	Temporal Sup	57	-25	7	10.3	7
L	Frontal Mid	-42	26	40	10.4	6

* Cluster extent with FDR correction at q value < 0.05

Figure 1. Task design. Each trial is divided in four phases: (1) Baseline, consists of the presentation of two empty wheels on each side of the screen with a question mark at the center; (2) Selection, in which the participant chose one of the two bet options (here, an gain-trial is depicted); (3) Anticipation, in which the selected wheel rotates and (4) Feedback, where the decision outcome was is presented.

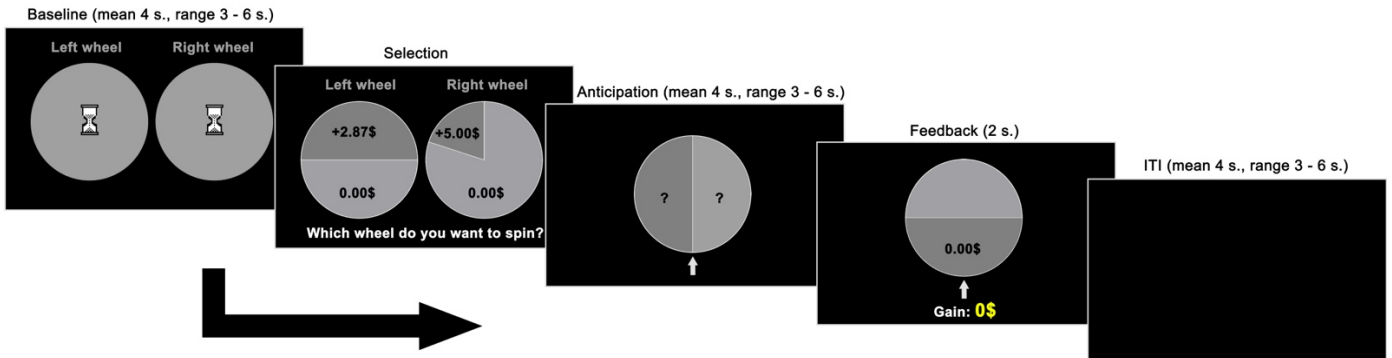


Figure 2. Selection phase minus Baseline phase. Results are displayed at $q < 0.05$, FDR-corrected.

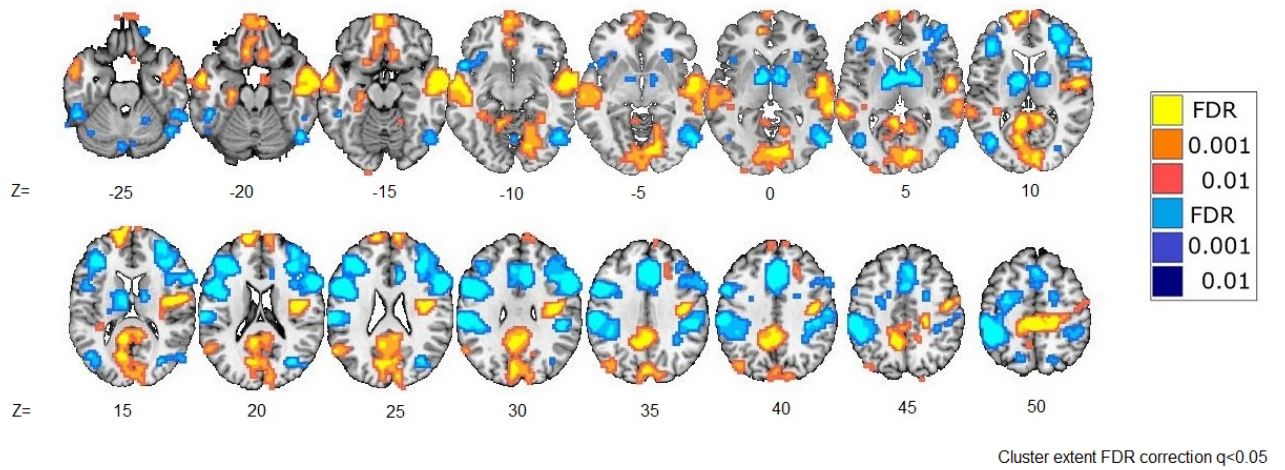


Figure 3. Modulation of BOLD activity by expected value of the selected wheel during the Selection phase. Results are displayed at $q < 0.05$, FDR-corrected.

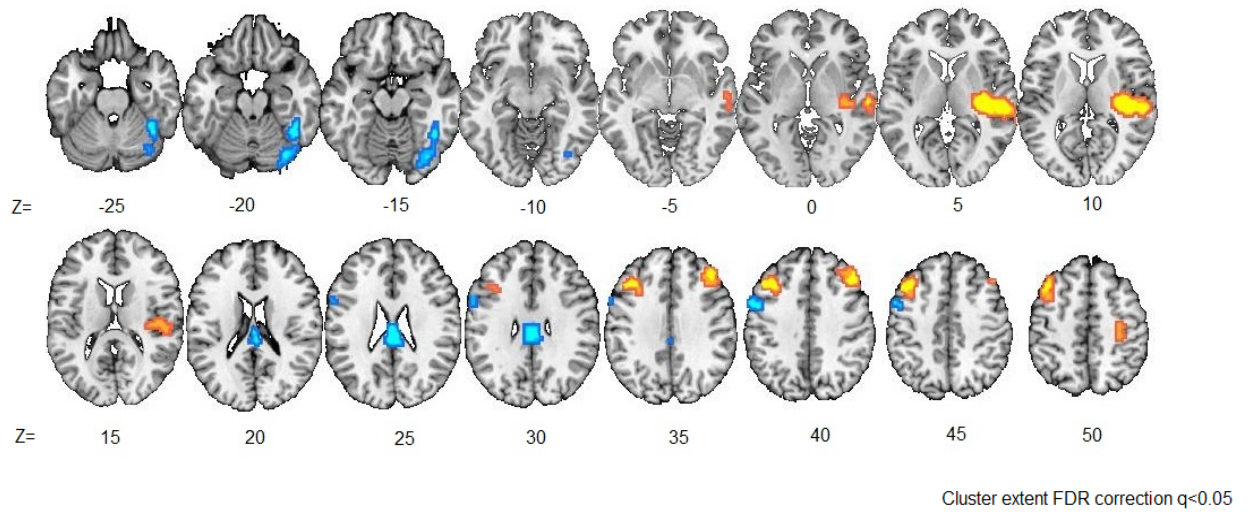
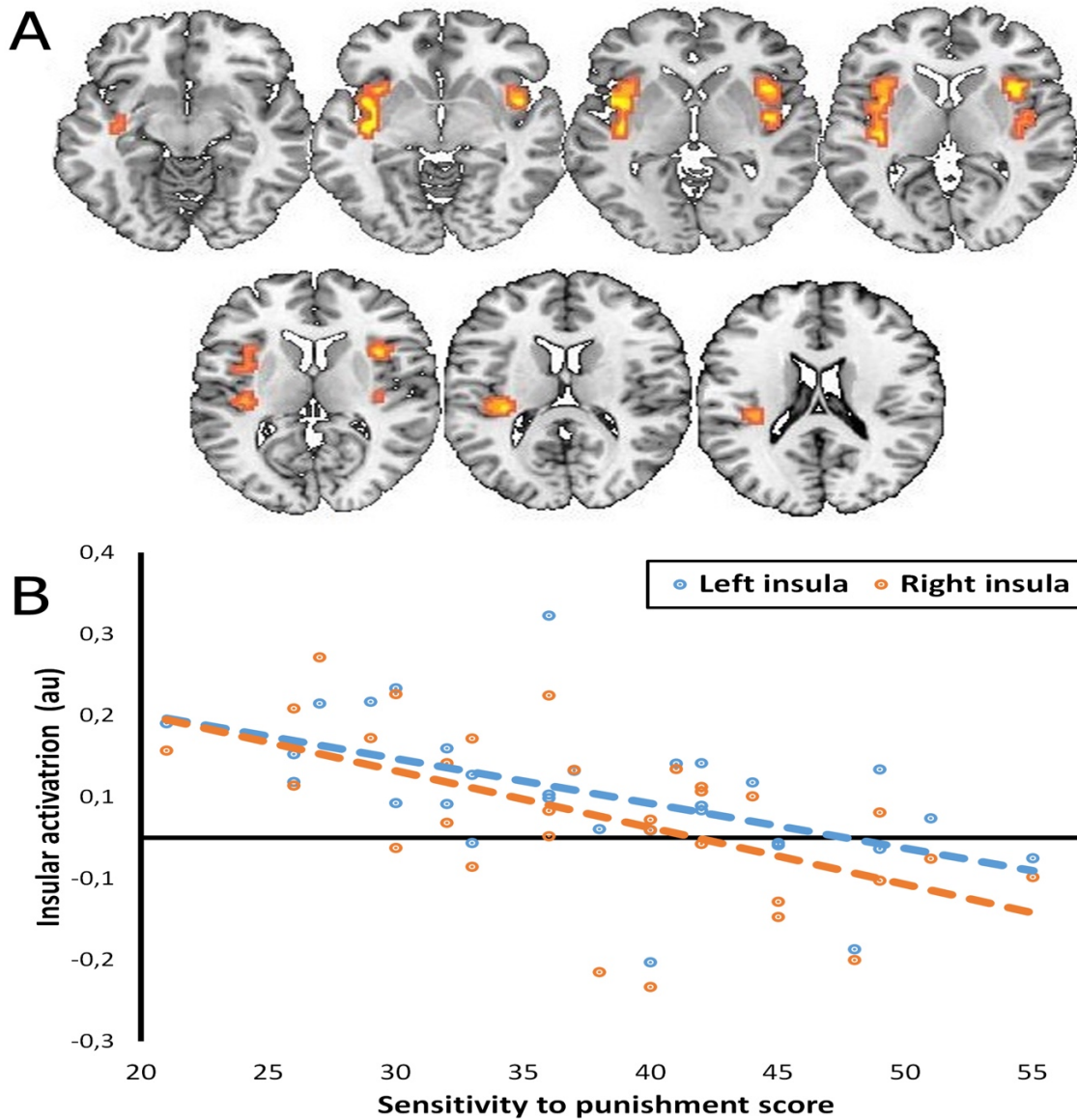


Figure 4. Inter-individual differences in sensitivity to punishment associated with insular activity during the Selection phase. a) bilateral insular activity during the Selection phase varies as a function of Sensitivity to punishment (results displayed at $q < 0.05$, FDR-corrected). b) Higher scores of Sensitivity to punishment are associated with lower insular activation in the left ($r = -0.53$, $p = 0.002$) and right ($r = -0.58$, $p = 0.001$) hemispheres.



Supplemental Material

Supplemental Table 1. Pearson correlations between Roulettes Task performance and self-administered questionnaires.

	% Left wheel spun			EV-Based Decision Index		
	Total	Gain	Loss	Total	Gain	Loss
SPSRQ – Sensitivity to reward	-0.04	-0.04	-0.04	0.22	0.20	0.02
SPSRQ – Sensitivity to punishment	0.25	-0.00	0.33*	0.13	0.13	0.04
STAI – State anxiety	-0.11	-0.18	0.03	-0.05	-0.09	0.02
STAI – Trait anxiety	-0.11	-0.21	0.06	0.06	0.07	0.04

** $p < 0.01$; * $p < 0.05$.

Supplemental Table 2. Whole-Brain activations during the roulette selection phase.

Hemisphere	Anatomical region	MNI coordinates			Z score	Cluster size (# of voxels)
		x	y	z		
R	Insula	36	-22	13	10,05	190
R	Insula	30	23	-5	5,36	20
L	Insula	-30	-28	19	13,14	47
R	Frontal Mid	42	32	22	11,59	551
R	Frontal Mid Orb	48	47	-14	6,05	12
R	Frontal Sup	27	50	37	5,79	9
R	Frontal Sup	27	2	58	7,8	213
R	Frontal Sup	21	32	40	8,07	62
R	Frontal Sup Orb	21	44	-23	6,16	10
R	Frontal Inf Tri	57	35	7	6,16	9
L	Frontal Mid	-39	14	52	5,08	6
L	Frontal Sup	-18	2	64	11,57	367
L	Frontal Sup	-18	23	40	8,38	33
L	Frontal Sup	-24	32	46	6,22	12
L	Frontal Sup Medial	3	26	40	14,43	355
L	Frontal Sup Medial	0	53	7	Inf	1651
L	Frontal Inf Tri	-42	23	25	16,2	496
L	Frontal Inf Tri	-54	29	4	7,25	28
L	Temporal Pole Sup	-24	5	-29	5,1	12
L	Parietal_Inf	-27	-58	37	12,64	1876

R	Angular	54	-61	28	7,88	142
L	Cerebellum Crus1	-21	-76	-35	8,82	6
R	Cerebellum Crus2	33	-73	-41	6,97	167
L	Cerebellum Crus2	0	-82	-26	9,62	33
R	Cerebellum 6	30	-55	-26	5,72	17
R	Cerebellum 8	18	-73	-50	7,61	12
R	Cerebellum 9	6	-49	-44	6,49	56

* Cluster extent with FDR correction at q value < 0.05

CHAPITRE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE

Rappel des objectifs et synthèse des résultats

L'insula a longtemps été considérée essentiellement comme une partie du « cerveau viscéral », suite aux travaux de stimulation électro-corticale de cette région ayant démontré des réponses et sensations viscérales (Penfield et Faulk, 1955). Or, depuis l'avènement de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, son implication dans divers aspects du fonctionnement neuropsychologique, et notamment dans la prise de décision risquée, est de plus en plus rapportée au sein de la littérature scientifique. Toutefois, les résultats suggérant une implication du cortex insulaire dans les circuits responsables de la prise de décision sont variés et parfois contradictoires. Par ailleurs, la recherche dans ce domaine demeure également limitée en raison, notamment, de la très rare prévalence de lésions acquises limitées à cette région. Au cours des dernières années, la résection insulaire partielle ou complète est de plus en plus fréquente chez les patients souffrant d'épilepsie insulaire, avec des résultats favorables sur le contrôle des crises (Kaido et al., 2006 ; Malak et al., 2009 ; Nguyen et al., 2009 ; Von Lehe et al., 2009). Cependant, les conséquences d'une insulectomie sur la prise de décision risquée demeurent mal connues. Il est donc primordial d'investiguer davantage ces répercussions.

L'objectif principal de la thèse vise à mieux comprendre la façon dont l'insula participe aux processus cérébraux sous-tendant la prise de décision risquée aux moyens de tâches neuropsychologiques de *gambling*. Pour ce faire, une première étude comportementale a eu pour but d'examiner les effets d'un dommage à l'insula sur la capacité à prendre des décisions face à un risque potentiel. Notre hypothèse principale était qu'une lésion insulaire affecte la prise de décision risquée et ce, particulièrement en présence d'une perte potentielle. Un groupe de patients faisant l'objet d'une insulectomie unilatérale complète ou partielle pour le traitement des crises épileptiques a été comparé à des sujets épileptiques ayant subi une résection du lobe

temporal médian ainsi qu'à un groupe de participants en santé, à l'aide de l'IGT et de la Cups Task. Comparativement au groupe témoin en bonne santé, seuls les patients avec une lésion mésio-temporale ont démontré un déficit à l'IGT, ne parvenant pas à apprendre à sélectionner les options avantageuses. En revanche, la performance déficitaire des deux groupes de patients à la Cups Task a été caractérisée par une difficulté à ajuster leur choix en fonction de l'EV de l'option risquée face à une perte potentielle. En d'autres termes, les patients ont présenté une moins grande sensibilité à ce paramètre, contrairement au groupe contrôle, lorsqu'ils ont dû choisir entre une option risquée et une option sûre en contexte de perte possible, mais pas face à un gain potentiel.

Dans une deuxième étude réalisée en neuroimagerie fonctionnelle auprès d'individus en santé, nous avons investigué de quelle façon l'implication de l'insula dans la prise de décision peut être modulée par des facteurs inhérents à la situation, à savoir la valence du montant en jeu (gain vs. perte), son ampleur, sa probabilité et l'EV. Nous avons également examiné de quelle façon la sensibilité à la récompense, à la punition et à l'anxiété des participants est associée à l'activité de l'insula lors de choix risqué. Les résultats de cette étude suggèrent que l'EV de l'option risquée sélectionnée est associée à l'activation de l'insula postérieure droite lors de la prise de décision risquée. Les autres paramètres contrôlés susceptibles d'influencer le processus décisionnel (valence, magnitude du montant en jeu, probabilité du résultat) n'ont pas été significativement associés à l'activité du cortex insulaire lors de la prise de risque. Par ailleurs, la sensibilité à la punition a été négativement associée à l'activité bilatérale de l'insula au cours de la prise de décision. Autrement dit, des scores plus élevés de sensibilité à la punition ont été associés à une diminution de l'activation insulaire lors d'un choix risqué, que ce soit face à un gain ou à une perte monétaire potentielle.

Dans les sections suivantes, les résultats de ces études seront mis en perspective avec la littérature actuelle. Nous discuterons également de leur portée clinique, des limites inhérentes à ces études, tout en proposant des avenues de recherches futures.

Discussion des résultats de la première étude

Les résultats de la première étude fournissent un appui empirique en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'insula et les structures médianes du lobe temporal jouent un rôle semblable, mais distinct, dans la prise de décision risquée. En effet, alors que les deux structures paraissent impliquées dans les décisions présentant un risque de perte, seules les structures médianes du lobe temporal semblent jouer un rôle dans l'apprentissage des conséquences avantageuses et désavantageuses des options sélectionnées précédemment. Les résultats supportent également l'hypothèse voulant que des processus neuronaux différents sont impliqués dans la prise de décision risquée pour les gains et les pertes (Levin et al., 2012 ; Mohr et al., 2010). Ceci concorde avec les résultats de plusieurs études suggérant que l'insula et le lobe temporal médian, qui incluent l'amygdale, sont plus spécifiquement liés à une expérience émotionnelle négative, mais non positive (Anders et al., 2004 ; Brázdil et al., 2009 ; Nielen et al., 2009). En effet, plusieurs études ont montré que l'amygdale est impliquée dans le traitement de la valence négative des stimuli ainsi que dans un comportement de choix guidé par un résultat négatif éventuel (Breiter et al., 1996 ; Kahn et al., 2002 ; Morris et al., 1996, 1999 ; Phillips et al., 1997 ; Rotshtein et al., 2001 ; Schneider et al., 1997 ; Whalen et al., 1998). En outre, il est bien établi que les émotions négatives sont particulièrement associées aux changements viscéraux (Brosschot et Thayer, 2003 ; Critchley et al., 2004). Étant donné le rôle joué par l'insula dans le traitement des sensations viscérales et l'interoception (Craig, 2002), une

explication possible de sa contribution accrue aux décisions risquées face à une perte est liée aux plus grands changements physiologiques associés à l'expérience de perte contrairement au gain.

Les résultats obtenus à la Cups Task suggèrent que les participants contrôles étaient plus sensibles à l'EV lorsqu'ils faisaient face à une perte potentielle plutôt qu'à un gain possible. De façon intéressante, cet effet n'a pas été observé dans les deux groupes de patients et pourrait être imputable à l'aversion à la perte, un biais cognitif par lequel les individus ont tendance à préférer éviter les pertes à l'acquisition de gains objectivement proportionnels, ce qui a pour conséquence un impact des pertes plus important sur la nature des choix (Tversky et Kahneman, 1991). L'absence d'une différence significative dans la sensibilité à l'EV entre les conditions de gain et de perte dans les deux groupes de patients peut refléter un rôle de l'insula et des structures temporales dans ce biais cognitif, comme suggéré par de récentes études de neuroimagerie (Canessa et al., 2013 ; Markett et al., 2016).

Tel qu'énoncé précédemment, le déficit des patients avec une résection méso-temporale à l'IGT pourrait évoquer l'implication des structures méso-temporales dans l'apprentissage du lien entre un comportement et ses conséquences à long terme. Les rôles de l'hippocampe et de l'amygdale dans l'apprentissage déclaratif et émotionnel sont effectivement bien établis (Phelps, 2006 ; Phelps et LeDoux, 2005). Dans la présente recherche, les patients temporaux montraient des résultats inférieurs aux patients avec résection insulaire à une épreuve neuropsychologique d'apprentissage et de mémoire (RAVLT). Ainsi, il apparaît possible que les lésions aux structures méso-temporales engendrent une faible performance à l'IGT en raison d'un déficit dans l'apprentissage implicite. Ce déficit empêche ces participants de faire l'association entre

les paquets de cartes avantageux ou désavantageux et leurs conséquences à long terme, résultant en une plus grande perte monétaire sur le long court.

Discussion des résultats de la deuxième étude

Les résultats de la deuxième étude qui compose cette thèse corroborent les données existantes au sein de la littérature suggérant que l'insula est activement impliquée dans la prise de décision risquée (Ishii et al., 2012 ; Kuhnen et Knutson, 2005 ; Paulus et al., 2003 ; Preuschoff et al., 2008 ; Xue et al., 2010). Toutefois, contrairement aux résultats de la première étude, l'hypothèse voulant que l'insula soit plus spécifiquement liée aux décisions risquées impliquant une perte potentielle n'a pas été ici corroborée, dans la mesure où l'activité de cette structure s'est montrée significative tant face à un gain qu'à une perte potentielle. Au contraire, les résultats obtenus dans la présente étude concordent davantage avec les travaux ayant montré une activité insulaire à la fois lors de l'évaluation ou de l'anticipation des pertes et des gains, ainsi que lors de la sélection d'une récompense de grande amplitude (Knutson et Greer, 2008 ; Liu et al., 2011 ; Smith et al., 2009). De plus, deux études sur des sujets présentant des lésions du cortex insulaire résultant d'un accident vasculaire cérébral (AVC) avaient également déjà révélé une prise de décision altérée dans des domaines impliquant à la fois des gains et des pertes (Clark et al., 2008 ; Weller et al., 2009). Il a d'ailleurs été proposé que le cortex insulaire soit essentiel pour signaler et éviter ce qui est émotionnellement hostile, au même titre que pour obtenir un état émotionnel positif (Weller et al., 2009).

Les résultats de la deuxième étude suggèrent plus spécifiquement un rôle de l'insula dans l'ajustement de la prise de risque en fonction de l'EV lors de situations de *gambling*. Ceci est cohérent avec des études de lésion et de neuroimagerie fonctionnelle ayant aussi montré une

implication du cortex insulaire dans l'ajustement des décisions en fonction l'EV (Clark et al., 2008 ; Rolls et al., 2008 ; Von Siebenthal et al., 2017 ; Weller et al., 2009). Contrairement à Canessa et al. (2017) qui propose que l'insula traite la magnitude des pertes potentielles, nos données fournissent des arguments en faveur d'un traitement qui ne s'arrête pas seulement à l'ampleur du montant en jeu, mais qui englobe tant les probabilités et la magnitude en un seul facteur, c'est-à-dire l'EV de l'option risquée choisie.

La littérature existante suggère que la région insulaire fait partie d'un circuit impliqué dans l'apprentissage basé sur la punition (Bartra et al. 2013 ; O'Doherty et al. 2001 ; Seymour et al. 2005 ; Wächter et al., 2009) et contribue à adapter le comportement en effectuant un choix ultérieur plus sûr, en particulier chez les personnes sujettes à l'anxiété (Paulus et al., 2003). La corrélation négative entre la sensibilité à la punition et l'activité du cortex insulaire lors de la phase de sélection, mise en évidence dans notre étude de neuroimagerie, paraît donc discordante avec les connaissances actuelles. Il est possible que ce résultat surprenant soit attribuable à un biais dans l'outil utilisé dans notre étude pour mesurer la sensibilité à la punition, qui pourrait évaluer davantage des traits relevant du pessimisme chez les participants plutôt que la sensibilité aux punitions. Ainsi, les participants pessimistes pourraient prendre une décision risquée en ayant la certitude de l'issue négative de ce choix, résultant en un investissement émotionnel moindre lors de la prise de risque. La composante d'incertitude étant réduite chez eux, la réponse de l'insula en serait à son tour diminuée. Par extrapolation, les sujets qui sont plus optimistes pourraient être plus investis dans leur décision et recruter davantage le cortex insulaire. Il est intéressant de noter que les individus qui ont perdu un pari de justesse ont tendance à être plus optimistes en regard des mises suivantes, une distorsion cognitive qui est éliminée après une lésion insulaire (Clark et al., 2014). Ceci suggère que l'insula est impliquée dans une évaluation

subjective du risque et de l'erreur de prédiction du risque.

Intégration des résultats de la thèse

La mise en commun de l'ensemble des résultats de cette thèse met en lumière certains aspects analogues du rôle de l'insula dans les mécanismes qui sous-tendent la prise de décision risquée, permettant ainsi de tisser des parallèles entre les deux études qui composent cette thèse. L'un des dénominateurs communs réside indubitablement dans la mise en exergue du rôle du lobe insulaire dans la prise de décision risquée, ce qui est compatible avec les données existantes dans la littérature scientifique (Ishii et al., 2012 ; Kuhnen et Knutson, 2005 ; Paulus et al., 2003 ; Preuschoff et al., 2008 ; Xue et al., 2010). La complémentarité méthodologique de nos deux recherches met néanmoins de l'avant un rôle asymétrique de l'insula en regard de son implication dans la prise de décision face à un gain ou une perte potentielle. Ce contraste vient alimenter le débat actuel à savoir si l'insula joue un rôle « global », indépendant de la valence émotionnelle, dans la prise de décision (et dans l'expérience émotionnelle en général), ou si elle est spécifiquement impliquée dans les prises de décision en contexte de perte potentielle (et dans l'expérience émotionnelle négative).

Une autre avenue intéressante qui sera discutée dans les sections suivantes est la mise en perspective d'un lien entre le cortex insulaire et l'ajustement au risque. Le profil de réponse des patients ayant subi une résection unilatérale du cortex insulaire lors de l'IGT suggère que cette zone cérébrale n'est pas nécessaire à l'apprentissage implicite d'une prise de décision risquée, contrairement aux structures temporales médianes. Cependant, sa fonction semble davantage être rattachée aux mécanismes émotionnels d'ajustement aux risques qui s'exercent par

l'entremise de l'EV, élément essentiel aux choix d'une stratégie gagnante en contexte de *gambling*.

Le rôle de l'insula dans la prise de décision risquée en fonction des gains et des pertes potentielles : faites vos jeux

Les résultats des deux études menées dans le cadre de cette thèse semblent à première vue divergents en ce qui concerne l'implication de l'insula dans la prise de décision risquée en fonction de la valence de l'issue. L'idée selon laquelle le cortex insulaire incarnerait une signature cérébrale spécifique au contexte de perte potentielle à la suite d'une prise de risque fait l'objet de riches débats dans la littérature. Sur la base de multiples sources de données scientifiques, Levin et ses collaborateurs (2012) ont proposé que des processus psychologiques distincts sont impliqués pour guider les choix risqués en vue d'obtenir un gain ou d'éviter une perte potentielle. Ces processus distincts se reflètent par une dissociation neurofonctionnelle dans ces différents domaines. Le modèle présenté par ces auteurs octroie à l'insula un rôle clé dans les décisions impliquant des pertes potentielles, corollaire de sa plus grande implication dans l'expérience émotionnelle négative.

Notre étude de lésion est compatible avec cette hypothèse, suggérant que le cortex insulaire est nécessaire au traitement du risque en condition de perte, alors que l'absence de détérioration face à un potentiel gain sous-entend qu'elle ne remplit pas une fonction cruciale dans ce domaine. Par ailleurs, les patients du groupe temporel exhibent également une altération des comportements de prise de risque en contexte de perte. Ces résultats suggèrent que le lobe insulaire et les régions temporales médianes sont nécessaires, mais mutuellement non suffisantes à elle seules, pour garantir l'intégrité de la prise de décision risquée face à des pertes

monétaires. Cette hypothèse est corroborée par une étude antérieure qui met de l'avant l'engagement de l'insula et de l'amygdale dans le traitement des potentielles conséquences négatives, agissant de concert dans la prise de décision risquée (Canessa et al., 2013).

Plus précisément, le cortex insulaire semble soutenir le processus cognitif permettant l'ajustement de la prise de décision en lien avec une conséquence négative en fonction de l'EV, comme en font foi les données cliniques issues de notre première étude. Cependant, notre deuxième étude menée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle modère ces conclusions en évoquant une implication de cette région cérébrale dans la prise de décision risquée indépendamment de la valence du résultat. Un éventail d'études a également démontré un lien entre le cortex insulaire et la prise de risque pouvant déboucher sur une probabilité de gagner ou de perdre (Clark et al., 2008 ; Liu et al., 2011 ; Knuston et Greer, 2008 ; Preuschoff et al., 2008 ; Smith et al., 2009 ; Studer, 2012 ; Weller et al., 2009), ce qui est compatible avec l'idée selon laquelle l'insula pourrait être centrale dans le traitement de stimuli tant agréables que douloureux (Craig, 2009). Il nous apparaît donc plausible que la fonction de cette zone cérébrale au sein du processus décisionnel ne se restreint pas uniquement à signaler la possibilité d'un résultat aversif, bien qu'elle semble nécessaire à cette situation. Son rôle paraît plus général et permet d'évaluer la valeur positive et négative d'une conséquence. Ainsi, son recrutement préférentiel dans le traitement face à une perte monétaire n'est pas exclusif à une participation à l'analyse des gains. Ce faisant, nous pouvons envisager que le cortex insulaire opère de concert avec d'autres structures cérébrales (i.e. le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, l'amygdale, le striatum) dans le processus décisionnel aboutissant à une récompense (Smith et al., 2009 ; Weller et al., 2007 ; Wu et al., 2012). Ainsi, une atteinte à l'insula pourrait être compensée par d'autres structures également sollicitées et qui peuvent avoir un rôle peut-être plus prédominant

dans un contexte de gain potentiel. Ceci pourrait expliquer pourquoi aucun déficit flagrant dans le processus décisionnel face à une conséquence positive n'a été mis en évidence dans notre étude de lésion, alors que nous trouvons une activité insulaire significative lors du traitement du risque tant face à un gain qu'à une perte potentielle au sein de notre étude en neuroimagerie.

Weller (2009) a suggéré que l'insula contribue au processus de décision en déclenchant, par l'entremise de l'intégration des signaux intéroceptifs, des comportements d'approche ou d'évitement afin d'optimiser la réponse adaptative. En d'autres termes, le cortex insulaire servirait de substrat neuronal critique pour signaler le désir d'éviter ce qui est émotionnellement hostile (par exemple, une perte monétaire) ou d'obtenir un état émotionnel positif (par exemple, un gain monétaire) afin de moduler le comportement de prise de décision. Ainsi, au-delà du dualisme qu'impose le traitement de la valence, la proposition de Weller et ses collègues (2009) renforce l'idée selon laquelle l'insula pourrait avoir la fonction de générer un comportement de prise de risque adapté aux signaux de l'environnement en termes d'approche ou d'évitement. Ceci laisse présager un rôle dans l'analyse de la valeur subjective des conséquences à la suite d'une prise de décision, afin d'optimiser les comportements subséquents. À la lumière de ce modèle, il apparaît donc plausible que l'activité de l'insula dans le domaine des gains et des pertes, mis en évidence par nos résultats en IRMf, reflète le déploiement d'un mécanisme adaptatif qui opère dans le but de maximiser les gains et éviter les conséquences néfastes.

Certaines études antérieures suggèrent que le rôle de l'insula est davantage lié à l'intensité de l'émotion plutôt qu'à sa valence (Viinikainen et al., 2010). D'un point de vue évolutif et adaptatif, il est possible d'émettre l'hypothèse selon laquelle les stimuli émotionnels négatifs engendrent des émotions plus intenses que les stimuli émotionnels positifs, expliquant ainsi l'association plus forte entre l'insula et les émotions négatives, que les émotions positives

(Peeters et Czapinski, 1990 ; Vaish et al., 2008). Par extrapolation, nous pouvons envisager que l'implication du cortex insulaire dans la prise de risque en contexte de perte potentielle, mise en évidence par nos travaux cliniques, traduit l'engagement de cette structure dans le traitement de stimuli dont l'intensité dépasse un certain seuil. Cette dernière pourrait donc avoir une fonction dans l'analyse de la valeur subjective d'une prise de décision. Cette proposition rejoint l'idée selon laquelle l'insula a un rôle dans le traitement de l'information intéroceptive, la conscience humaine et le sentiment subjectif (Craig, 2000, 2002, 2009, 2010 ; Critchley et al., 2002).

Les distorsions cognitives inhérentes aux conjonctures de prise de décision risquée dans un contexte de *gambling* est une autre avenue intéressante à explorer pour expliquer le profil de réponses des patients ayant subi une résection unilatérale du cortex insulaire en fonction des pertes potentielles. Les travaux menés par Clark et ses collaborateurs (2014) ont porté sur l'étude des distorsions cognitives qui opèrent lors de la prise de décision risquée. Ils ont évalué spécifiquement le biais de représentativité (appelé également l'erreur du joueur) et les quasi-gains ou perdu de peu (« near misses »). Contrairement à un groupe de témoins en bonne santé ainsi qu'à des patients présentant respectivement des lésions focales du CPFvm et de l'amygdale, les individus ayant une atteinte au cortex insulaire n'exhibaient aucun des deux biais cognitifs lors des jeux de *gambling*. Les auteurs ont alors proposé que l'insula constitue le siège de distorsions cognitives liées au jeu de hasard. Diverses études ont également mis en évidence le rôle clé du cortex insulaire au sein d'un système neuronal qui soutient l'aversion à la perte (Canessa et al., 2013, 2017 ; Markett et al., 2016). Dans une étude IRMf utilisant un paradigme de l'aversion à la perte, Canessa et ses collègues (2013) ont découvert des activations spécifiques à la perte dans l'amygdale et l'insula postérieure, particulièrement en lien avec le traitement de l'ampleur des pertes potentielles, également corrélées avec les différences

individuelles sur une mesure comportementale de l'aversion à la perte. Une autre étude utilisant une technique de morphométrie voxel par voxel a montré que les différences interindividuelles en regard de l'aversion à la perte étaient associées au volume de matière grise dans l'insula postérieure et du gyrus frontal médial gauche (Markett et al., 2016). Plus précisément, une aversion à la perte élevée était associée à un volume de matière grise plus faible dans ces zones du cerveau. Selon les auteurs de l'étude, le lobe insulaire et particulièrement sa partie postérieure, influence le processus décisionnel en intégrant les informations physiologiques internes en lien avec l'aspect émotionnel d'un événement ou d'un stimulus. À travers ce mécanisme, l'insula pourrait orienter les choix afin d'éviter une conséquence négative, telle qu'une perte (Markett et al., 2016).

À la lumière de ces études, il apparaît donc plausible que le déficit de prise de décision risquée en contexte de perte au sein de notre échantillon de participants atteints d'une lésion insulaire pourrait refléter un dysfonctionnement neuronal associé à l'aversion à la perte. Par conséquent, l'abolition de ce biais cognitif les rendrait moins sensibles à l'EV en condition de perte et engendrerait par la même occasion un patron comportemental affectant la prise de risque adaptée. Cette hypothèse rejoint le fait que le cortex insulaire joue le rôle de pourvoyeur des distorsions cognitives influençant la prise de décision risquée (Clark et al., 2014). Une évaluation spécifique de l'aversion comportementale chez les patients présentant des lésions insulaires serait nécessaire pour mieux comprendre la contribution de cette région au biais cognitif et confirmer si l'absence d'aversion à la perte est responsable des résultats à la Cups Task. Par ailleurs, contrairement à la Cups Task, la Roulettes Task utilisée dans la deuxième étude de cette thèse ne permettait pas au participant de choisir entre une option « sûre » (c.-à-d. où le résultat est connu) et une option « risquée » (c.-à-d. où le résultat est incertain). Ainsi, la

modélisation du risque diffère entre les deux tâches. Il est donc possible que la Roulettes Task ait pu s'avérer moins sensible à l'aversion à la perte, ce qui pourrait expliquer les résultats divergents entre les deux études.

En somme, les résultats de l'étude neurocomportementale et celle menée en IRMf permettent d'avancer l'hypothèse selon laquelle le cortex insulaire participe pleinement au processus décisionnel tant face à un gain qu'à une perte monétaire, mais que son rôle semble plus essentiel lorsque le risque comporte une éventuelle conséquence négative.

L'implication de l'insula dans les mécanismes d'ajustement aux risques

Les résultats des deux études qui composent cette thèse convergent en faveur d'une association entre l'activité de l'insula et le traitement de l'EV lors d'un choix risqué. En effet, selon notre étude neurocomportementale, une lésion à l'insula engendre un manque de sensibilité à l'EV, résultant en des choix désavantageux. De façon congruente, notre étude réalisée en IRMf met en exergue la modulation par l'EV de l'activation de l'insula lors de la prise de décision risquée. La mise en commun de ces deux études suggère que le cortex insulaire participe à générer un comportement de prise de risque adapté, en procédant à une analyse qui intègre simultanément les informations relatives au montant en jeu et à la probabilité de gagner ou de perdre. Ces résultats sont cohérents avec des études en imagerie qui révèlent une implication de l'insula dans le traitement de l'EV de l'option sélectionnée (Droutman et al., 2015 ; Rolls et al., 2008 ; Smith et al., 2009). De façon intéressante, les appuis cliniques démontrent également que les patients avec des lésions insulaires présentent une plus faible sensibilité à l'EV, ce qui se traduit par des capacités moindres en ce qui a trait à l'ajustement aux risques. Par ailleurs, ces patients auraient des préférences marquées pour les choix plus sûrs

au détriment d'un gain potentiel. Selon les auteurs, ce patron décisionnel démontre une incapacité de la part des patients à réagir adéquatement aux variations du risque (Weller et al., 2009). Ceci suggère que les individus souffrants de dommages à l'insula ne seraient plus en mesure de considérer simultanément le rapport entre la probabilité et l'ampleur du résultat pour guider leur choix. Il est alors possible de concevoir qu'un seul élément de l'équation décisionnelle (la probabilité ou la valeur du montant) est pris en compte lors de leur prise de risque, résultant en une incapacité à générer une stratégie décisionnelle efficace.

L'analyse de l'EV fait appel à des capacités sous-jacentes d'anticipation du risque et de prédiction du résultat futur de la part de l'individu. L'implication du cortex insulaire dans le traitement de l'EV est compatible avec son rôle dans l'évaluation de la prise de risque et des résultats qui peuvent en découler. En effet, il est bien établi que l'activation de l'insula est étroitement associée à l'anticipation du risque et des conséquences, à la suite d'un choix (Huettel et al., 2005 ; Knuston et Greer, 2008 ; Mohr et al. ; 2010 ; Wu et al., 2012). De plus, la modulation de l'activité du cortex insulaire par l'EV offre un soutien supplémentaire à la perspective selon laquelle cette structure cérébrale est une composante fondamentale sous-tendant la prédiction du risque (Preuschoff et al., 2008). En effet, considérer l'ampleur du résultat possible et des probabilités qui y sont associées permet à l'individu d'estimer le risque en termes d'avantage ou d'inconvénient, un mécanisme essentiel pour une prise de décision adaptée. Ceci est également compatible avec la proposition selon laquelle l'activation de l'insula, particulièrement sa portion antérieure, traduit le degré d'incertitude d'un résultat (Singer, et al., 2009).

Dans le même ordre d'idées, les études de lésions suggèrent que les patients avec une atteinte insulaire présentent des capacités moindres en ce qui a trait à l'ajustement aux risques

et ont une préférence marquée pour les choix plus sûrs (Weller et al., 2009). Il est intéressant de souligner qu'au sein de notre première étude, les patients insulaires n'ont montré aucun déficit à l'IGT contrairement à la Cups Task. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'IGT ne demande pas au décideur de considérer l'EV, puisque ni les probabilités de gagner ou de recevoir une sanction monétaire, ni la magnitude du montant en jeu, ne sont connues. De plus, en considérant que le patron de prise de risque de ces patients est teinté d'une certaine prudence en orientant leurs choix vers des options sûres, il semble plus probable qu'ils se tournent davantage vers les choix qui amènent une moins grande prise de risque en termes de sanction encourue lors de l'IGT. Ainsi, ils préfèrent les paquets de cartes avantageux, car le risque encouru de perdre de grandes sommes d'argent est minime comparativement aux autres options. D'ailleurs, une fois que les paquets de cartes avantageux ont été détectés, la stratégie de prise de risque peut demeurer la même, dans le sens où le décideur peut simplement continuer à piocher dans ces mêmes paquets. À l'inverse, la Cups Task exige d'ajuster sa stratégie de prise de risque lors de chaque essai. Il est également possible de formuler l'hypothèse selon laquelle d'autres structures cérébrales sont davantage recrutées au cours de l'IGT, telles que le CPFvm et l'amygdale (Bechara et al., 1999 ; Gupta et al., 2011 ; Rogalsky et al., 2012), ce qui permettrait aux patients avec une lésion à l'insula de performer de la même façon que les individus du groupe contrôle.

En somme, il est possible de concevoir le cortex insulaire comme un site cérébral qui participe activement à l'intégration des informations relatives au montant en jeu et à la probabilité de gagner ou de perdre. Par ce mécanisme, l'individu peut ajuster ses choix pour guider les décisions dans un contexte de risque. Ainsi, nos résultats confortent l'idée selon laquelle la région insulaire serait engagée dans la génération de comportements de prise de risque adaptés dans le but de maximiser les gains et éviter les pertes (Weller et al., 2009).

Implication clinique

Les résultats de la présente thèse incitent à une réflexion en lien avec l'évaluation et l'intervention neuropsychologique auprès d'individus souffrant de dommages insulaires. L'IGT est l'une des tâches les plus communément utilisées pour évaluer la prise de décision risquée en contexte clinique. Cependant, cet outil ne s'est pas avéré sensible aux lésions insulaires dans la présente thèse. À la lumière des résultats obtenus, les tâches de *gambling* offrant une évaluation de l'EV dans des contextes de gains et de pertes séparément s'avéreraient davantage sensibles aux déficits de prise de décision auprès des patients chez qui une lésion insulaire est démontrée ou suspectée.

Force est de constater que les altérations cognitives de prise de décision au sein du groupe de patients avec une lésion au cortex insulaire sont plus discrètes que pour des individus avec des atteintes frontales ou temporales dont la performance est déficitaire lors de l'IGT (Bechara et al., 1999 ; Gupta et al., 2011 ; Rogalsky et al., 2012). Le déficit de prise de décision risquée engendré par une atteinte de l'insula peut néanmoins entraîner un cumul de choix désavantageux qui peut affecter la qualité de vie des patients. La conception de nouveaux outils d'évaluation sensibles à ces atteintes permettrait de mieux cerner ces impacts fonctionnels et de mettre éventuellement en œuvre un programme d'entraînement des capacités décisionnelles. De tels programmes pourraient être offerts dans des traitements de réadaptation post-chirurgicale aux individus souffrant de dommage à l'insula.

Au sein de la pratique actuelle en neuropsychologie clinique, divers outils d'évaluation des FE dites « froides » (i.e. mémoire de travail, planification, inhibition, métacognition) sont

utilisés. Or, la prise de décision sous risque fait appel tant aux FE froides que chaudes (aspects émotionnel et motivationnel). Ces dernières font régulièrement défaut au sein de troubles neurocognitifs et psychiatriques (Bonatti et al., 2008 ; Han et al., 2012 ; Hobson et al., 2011 ; Roiser et al., 2009 ; Rubia, 2011), alors qu'elles sont rarement prises en compte et évaluées de façon formelle lors du processus d'évaluation neuropsychologique. Il sera essentiel que les études cliniques à venir élaborent des outils psychométriques spécifiques aux atteintes des FE chaudes en lien avec la régulation des émotions et de la motivation qui sont susceptibles de faire défaut dans la prise de décision risquée.

De plus, la suspicion d'altération de la prise de décision risquée pourrait orienter la détection d'un dysfonctionnement de l'activité insulaire, tel que c'est le cas dans les comportements de dépendance associé aux jeux de hasard (Limbrick-Oldfield et al., 2017). Ainsi, la portée clinique d'une meilleure compréhension du rôle de l'insula dans la prise de risque va au-delà des traitements qui pourraient être offerts aux patients ayant subi des résections insulaires pour le contrôle des crises épileptiques, mais touche également des conditions associées aux addictions, lesquelles sont régulièrement associées à des troubles de la prise de décision risquée (Ciccarelli et al., 2017 ; Krmpotich et al., 2015).

Limites de la thèse et avenue de recherche futures

Les résultats de cette thèse devraient être interprétés en prenant en considération certaines limites méthodologiques. En ce qui a trait à la première étude (comportementale), il est possible qu'une plus grande taille d'échantillon de patients avec une résection de l'insula aurait pu faire ressortir d'autres altérations en lien avec les mécanismes de prise de décision risquée, notamment face à un gain potentiel. Par ailleurs, la taille de l'échantillon disponible ne

permettait pas une comparaison des résultats en fonction de l'hémisphère de résection, ni de la portion précise de l'insula impliquée dans la chirurgie, ce qui aurait pu fournir des informations précieuses sur les sous-divisions fonctionnelles au sein de l'insula. De surcroît, la plupart des résections étaient insulaires-operculaires plutôt que purement insulaires. Nous ne pouvons donc pas exclure le rôle des opercules au sein des déficits observés.

La possibilité de mécanismes cérébraux compensatoires, chez les patients ayant subi une chirurgie de l'épilepsie impliquant une résection de l'insula, est une autre limitation inhérente à ce type d'études de lésions visant à mieux comprendre le rôle d'une aire cérébrale. Le fait que les résections étaient unilatérales suppose que l'insula de l'hémisphère préservé pouvait, en partie, compenser et atténuer les effets constatés dans la prise de décisions risquée. En conséquence, une lésion bilatérale du cortex insulaire aurait probablement résulté en une altération plus marquée des divers processus sous-tendant les performances aux tâches de *gambling*. Qui plus est, les patients épileptiques de longue date peuvent connaître des déficits moins flagrants du fait qu'une réorganisation cérébrale des régions insulaires, consécutive aux multiples crises d'épilepsies, se met en mouvement afin de compenser une dégradation neurologique progressive. Ainsi, les altérations de la prise de décision risquée pourraient être amoindries par la plasticité cérébrale. À l'inverse, il est possible que certains effets soient plus importants chez des patients ayant subi une atteinte cérébrale subite, comme c'est le cas pour un AVC où les pertes fonctionnelles apparaissent brutalement à la suite des lésions.

L'une des limites de la deuxième étude en imagerie cérébrale concerne le nombre relativement restreint d'essais en condition de gain et de perte lors de la Roulettes Task, limitant ainsi la puissance statistique. Il est possible d'envisager qu'un plus grand nombre de paris par condition de jeu aurait concédé une meilleure robustesse à nos résultats en lien avec l'activation

du lobe insulaire et la valence du montant.

Dans la perspective de recherches futures, il serait intéressant d'explorer les activations cérébrales des patients ayant subi une résection unilatérale de l'insula, en combinant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle avec l'enregistrement de l'activité électrodermale et du rythme cardiaque lors de la Roulette Task. Ceci permettrait de mettre en lumière les mécanismes compensatoires de l'insula contralésionnelle, ainsi que de caractériser la relation entre l'activité du lobe insulaire et la réponse du système nerveux autonome pendant la prise de décision risquée. De plus, il pourrait être pertinent d'examiner l'effet de lésions insulaires sur l'activité des autres structures cérébrales faisant partie de la circuiterie de la prise de décision telles que le CPFvm. Une étude ultérieure en neuroimagerie pourrait également explorer l'aversion à la perte chez les patients présentant des atteintes insulaires. La compréhension de la dynamique cérébrale associée à ce biais cognitif permettrait de vérifier si le manque de sensibilité à l'EV en condition de perte, observé dans la première étude, est dû à l'absence d'aversion à la perte chez les patients insulaires. Finalement, la neurostimulation pourrait s'avérer une stratégie alternative intéressante aux études de lésion pour étudier la contribution de l'insula à la prise de décision risquée. L'inhibition, temporaire, de l'activité insulaire aux moyens de la stimulation magnétique transcrânienne répétée permettrait d'examiner les effets d'une atteinte « aiguë » de l'insula, ce qui limiterait l'intervention de mécanismes compensateurs et de la plasticité cérébrale.

Conclusion

Les résultats qui découlent de ces travaux de thèse permettent de mieux appréhender la complexité du rôle de l'insula dans les processus de prise de décision risquée. Les deux études,

l'une clinique menée auprès de patients ayant subi une chirurgie résection de l'épilepsie, et l'autre en neuroimagerie chez des individus en santé, suggèrent que l'insula participe au déploiement d'un comportement de prise de risque adapté en intégrant les informations relatives à l'EV, un élément essentiel pour l'ajustement de la prise de décision. Toutefois, alors que les résultats obtenus chez les patients ayant subi une résection insulaire suggèrent un déficit dans l'ajustement des prises de risque en fonction de l'EV face à une perte potentielle, l'étude en IRMf met de l'avant une implication de l'insula indépendante de la valence de l'option risquée. Au plan clinique, ces travaux contribuent à mieux comprendre les conséquences neuropsychologiques possibles de la chirurgie de l'insula, laquelle est susceptible de devenir de plus en plus fréquente avec l'avènement des techniques microchirurgicales. De plus, les résultats obtenus auront des implications dans le choix des outils utilisés dans le cadre d'évaluations neuropsychologiques menées auprès de patients chez qui une atteinte de l'insula est connue ou suspectée.

Bibliographie

- Adolphs, R., Tranel, D. et Damasio, A. R. (2003). Dissociable neural systems for recognizing emotions. *Brain and Cognition*, 52(1), 61-69.
- Afif, A., Bouvier, R., Buenerd, A., Trouillas, J. et Mertens, P. (2007). Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Structure and Function*, 212(3-4), 335-346.
- Afif, A., Hoffmann, D., Minotti, L., Benabid, A. L. et Kahane, P. (2008). Middle short gyrus of the insula implicated in pain processing. *Pain*, 138(3), 546–555.
- Afif, A., Minotti, L., Kahane, P. et Hoffmann, D. (2010). Middle short gyrus of the insula implicated in speech production: Intracerebral electric stimulation of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 51(2), 206-213.
- Anders, S., Lotze, M., Erb, M. et Grodd, W. (2004). Brain activity underlying emotional valence and arousal: a response-related fMRI study. *Human Brain Mapping*, 23(4), 200-209.
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, 22(3), 229-244.
- Baier, B., zu Eulenburg, P., Geber, C., Rohde, F., Rolke, R., Maihöfner, C., ... Dieterich, M. (2014). Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke. *European Journal of Pain*, 18(10), 1385-1393.
- Baier, B., zu Eulenburg, P., Glassl, O. et Dieterich, M. (2011). Lesions to the posterior insular cortex cause dysarthria. *European Journal of Neurology*, 18(12), 1429-1431.
- Bamiou, D. E., Musiek, F. E. et Luxon, L. M. (2003). The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing: literature review. *Brain Research Reviews*, 42(2), 143-154.

- Bamiou, D. E., Musiek, F. E., Stow, I., Stevens, J., Cipolotti, L., Brown, M. M. et Luxon, L. M. (2006). Auditory temporal processing deficits in patients with insular stroke. *Neurology*, 67(4), 614-619.
- Barbey, A. K., Colom, R. et Grafman, J. (2012). Distributed neural system for emotional intelligence revealed by lesion mapping. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(3), 265-272.
- Bar-On, R., Tranel, D., Denburg, N. L. et Bechara, A. (2003). Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. *Brain*, 126(8), 1790-1800.
- Bartra, O., McGuire, J. T. et Kable, J. W. (2013). The valuation system: A coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage*, 76, 412-427.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cognition*, 55(1), 30-40.
- Bechara, A. (2007). *Iowa Gambling Task professional manual*. Lutz, FL : Psychological Assessment Resources.
- Bechara, A. et Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52(2), 336-372.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H. et Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cortex*, 50(1-3), 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H. et Damasio, A. R. (2003). Role of the amygdala in decision making. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 356-369.

- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R. et Lee, G. P. (1999). Different Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making. *Journal of Neuroscience*, 19(13), 5473-5481.
- Berntson, G. G., Norman, G. J., Bechara, A., Bruss, J., Tranel, D. et Cacioppo, J. T. (2011). The insula and evaluative processes. *Psychological Sciences*, 22(1), 80-86.
- Binder, D. K., Schaller, K. et Clusmann, H. (2007). The seminal contributions of Johann-Christian Reil to anatomy, physiology, and psychiatry. *Neurosurgery*, 61(5), 1091-1096.
- Bonatti, E., Zamarian, L., Wagner, M., Benke, T., Hollosi, P., Strubreither, W. et Delazer, M. (2008). Making Decisions and Advising Decisions in Traumatic Brain Injury. *Cognitive Behavioral Neurology*, 21(3), 164-175.
- Borg, C., Bedoin, N., Peyron, R., Bogey, S., Laurent, B. et Thomas-Antérion, C. (2013). Impaired emotional processing in a patient with a left posterior insula-SII lesion. *Neurocase*, 19(6), 592-603.
- Boucher, O., Rouleau, I., Escudier, F., Malenfant, A., Denault, C., Charbonneau, S., ... Nguyen, D. K. (2015c). Neuropsychological performance before and after partial or complete insulectomy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behavior*, 43, 53-60.
- Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F., Bouthillier, A. et Nguyen, D. K. (2015a). Social information processing following resection of the insular cortex. *Neuropsychologia*, 71, 1-10.
- Boucher, O., Turgeon, C., Champoux, S., Ménard, L., Rouleau, I., Lassonde, M., ... Nguyen, D. K. (2015b). Hyperacusis following unilateral damage to the insular cortex: A three-case report. *Brain Research*, 1606, 102-112.

- Brázdil, M., Roman, R., Urbánek, T., Chládek, J., Špok, D., Mareček, R., ... Rektor, I. (2009). Neural correlates of affective picture processing — A depth ERP study. *NeuroImage*, 47(1), 376-383.
- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L., ... Rosen, B.R. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17(5), 875-887.
- Brodman, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig : Barth.
- Brosschot, J. F. et Thayer, J. F. (2003). Heart rate response is longer after negative emotions than after positive emotions. *International Journal of Psychophysiology*, 50(3), 181-187.
- Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N. et Young, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, 3(11), 1077-1078.
- Canessa, N., Crespi, C., Motterlini, M., Baud-Bovy, G., Chierchia, G., Pantaleo, G., ... Cappa, S. F. (2013). The Functional and Structural Neural Basis of Individual Differences in Loss Aversion. *Journal of Neuroscience*, 33(36), 14307-14317.
- Canessa, N., Crespi, C., Baud-Bovy, G., Dodich, A., Falini, A., Antonellis, G. et Cappa, S. F. (2017). Neural markers of loss aversion in resting-state brain activity. *NeuroImage*, 146, 257-265.
- Cascio, C. J., Moana-Filho, E. J., Guest, S., Beth Nebel, M., Weisner, J., Baranek, G. T. et Essick, G. K. (2012). Perceptual and neural response to affective tactile texture stimulation in adults with autism spectrum disorders. *Autism Research*, 5(4), 231-244.
- Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G. et Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*, 55(1), 8-23.

- Cereda, C., Ghika, J., Maeder, P. et Bogousslavsky, J. (2002). Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology*, *59*(12), 1950-1955.
- Cerliani, L., Thomas, R. M., Jbabdi, S., Siero, J. C. W., Nanetti, L., Crippa, A., ... Keysers, C. (2012). Probabilistic Tractography Recovers a Rostrocaudal Trajectory of Connectivity Variability in the Human Insular Cortex. *Human Brain Mapping*, *33*(9), 2005-2034.
- Ciccarelli, M., Griffiths, M. D., Nigro, G. et Cosenza, M. (2017). Decision making, cognitive distortions and emotional distress: A comparison between pathological gamblers and healthy controls. *Journal of Behavioral Therapy & Experimental Psychiatry*, *54*, 204-210.
- Clark, L., Bechara, A., Damasio, H., Aitken, M. R. F., Sahakian, B. J. et Robbins, T. W. (2008). Differential effects of insula and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision making. *Brain*, *131*(5), 1311-1322.
- Clark, L., Cools, R. et Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning. *Brain Cognition*, *55*(1), 41-53.
- Clark, L., Manes, F., Antoun, N., Sahakian, B. J. et Robbins, T. W. (2003). The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, *41*(11), 1474-1483.
- Clark, L., Studer, B., Bruss, J., Tranel, D. et Bechara, A. (2014). Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(16), 6098-6103.
- Cloutman, L. L., Binney, R. J., Drakesmith, M., Parker, G. J. M. et Lambon Ralph, M. A. (2012). The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural

- connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *NeuroImage*, 59(4), 3514-3521.
- Craig A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 655-666.
- Craig A. D. (2009). How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 59-70.
- Craig, A. D. (2010). Once an island, now the focus of attention. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 395-396.
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D. et Reiman, E. M. (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nature Neuroscience*, 3(2), 184-190.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J. et Dolan, R. J. (2001). Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron*, 29(2), 537-545.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J. et Dolan, R.J. (2002). Fear-conditioning in humans: the influence of awareness and arousal on functional neuroanatomy. *Neuron*, 33(4), 653-663.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A. et Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), 189-195.
- Dal Monte, O., Krueger, F., Solomon, J. M., Schintu, S., Knutson, K. M., Strenziok, M. et Grafman, J. (2013). A voxel-based lesion study on facial emotion recognition after penetrating brain injury. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(6), 632-639.
- Dalenberg, J. R., Hoogeveen, H. R., Renken, R. J., Langers, D. R. M. et ter Horst, G. J. (2015). Functional specialization of the male insula during taste perception. *NeuroImage*, 119, 210-220.

- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York, NY : G.P. Putnam.
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 351(1346), 1413-1420.
- Damasio, A. R., Damasio, H. et Christen, Y. (1996). *Neurobiology of decision-making*. Berlin : Springer-Verlag.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Pontom L. L., Parvizi, J. et Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3(10), 1049-1056.
- Dayan, P. et Abbott L.F. (2001). *Theoretical neuroscience*. Cambridge, MA : MIT Press.
- Deen, B., Pitskel, N. B. et Pelphrey, K. A. (2011). Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cerebral Cortex*, 21(7), 1498-1506.
- Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L. Q., Sklar, A. B., Castellanos, F. X. et Milham, M. P. (2009). Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 65(1), 63-74.
- Dronkers, N .F. (1996). A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, 384(6605), 159-161.
- Droutman, V., Bechara, A. et Read, S. J. (2015). Roles of the Different Sub-Regions of the Insular Cortex in Various Phases of the Decision-Making Process. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 9, 1-14.

- Dum, R. P., Levinthal, D. J. et Strick, P. L. (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *Journal of Neuroscience*, 29(45), 14223-14235.
- Eslinger, P. J. et Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35(12), 1731-1741.
- Etkin, A. et Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488.
- Fan, Y., Duncan, N. W., de Greck, M. et Northoff, G. (2011). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, 35(3), 903-911.
- Fifer, R. C. (1993). Insular stroke causing unilateral auditory processing disorder: case report. *Journal of the American Academy of Audiology*, 4(6), 364-369.
- Gallese, V., Keysers, C. et Rizzolatti, G. A. (2004). Unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 396-403.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J-C., Boucher, O., Gilbert, G., ... Nguyen, D. K. (2017). The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cerebral Cortex*, 27(2), 1216-1228.
- Ghaziri, J., Tucholka, A. et Nguyen, D. K. (2014). The connectivity of the human insular cortex: a review. Dans L. Q. (dir.), *Insula: Neuroanatomy, Functions and Clinical Disorders* (p. 31-66). Hauppauge, NY : Nova Science Publishers.
- Giraud, A. L, Kell, C., Thierfelder, C., Sterzer, P., Russ, M. O., Preibisch, C. et Kleinschmidt, A. (2004). Contributions of sensory input, auditory search and verbal comprehension to

- cortical activity during speech processing. *Cerebral Cortex*, 14(3), 247-255.
- Glimcher, P. W. (2003). The neurobiology of visual-saccadic decision making. *Annual Review of Neuroscience*, 26(1), 133-179.
- Glimcher, P. W. (2004). *Decisions, uncertainty, and the brain: The science of neuroeconomics*. Cambridge, MA : MIT Press.
- Griffiths, T. D., Bench, C. J. et Frackowiak, R. S. (1994). Human cortical areas selectively activated by apparent sound movement. *Current Biology*, 4(10), 892-895.
- Griffiths, T. D., Rees, A., Witton, C., Cross, P. M., Shakir, R. A. et Green, G. G. R. (1997). Spatial and temporal auditory processing deficits following right hemisphere infarction: a psychophysical study. *Brain*, 120(5), 785-794.
- Gupta, R., Kosciak, T. R., Bechara, A. et Tranel, D. (2011). The amygdala and decision-making. *Neuropsychologia*, 49(4), 760-766.
- Habib, M., Daquin, G., Milandre, L., Royere, M. L., Rey, M., Lanteri, A., ... Khalil, R. (1995). Mutism and auditory agnosia due to bilateral insular damage – role of the insula in human communication. *Neuropsychologia*, 33(3), 327-339.
- Han, G., Klimes-Dougan, B., Jepsen, S., Ballard, K., Nelson, M., Houry, A., ... Cullen, K. (2012). Selective neurocognitive impairments in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Adolescence*, 35(1), 11-20.
- Harlé, K. M., Chang, L. J., van't Wout, M. et Sanfey, A. G. (2012). The neural mechanisms of affect infusion in social economic decision-making: A mediating role of the anterior insula. *NeuroImage*, 61(1), 32-40.
- Harlow, J. M. (1868). Recovery from the Passage of an Iron Bar Through the Head. *Publications of the Massachusetts Medical Society*, 2, 237-246.

- Hobson, C.W., Scott, S. et Rubia, K. (2011). Investigation of cool and hot executive function in ODD/CD independently of ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(10), 1035-1043.
- Hogeveen, J., Bird, G., Chau, A., Krueger, F. et Grafman, J. (2016). Acquired alexithymia following damage to the anterior insula. *Neuropsychologia*, 82, 142-148.
- Huettel, S. A. (2006). Behavioral, but not reward, risk modulates activation of prefrontal, parietal, and insular cortices. *Cognitive, Affective & Behavior Neuroscience*, 6(2), 141-151.
- Huettel, S. A., Song, A. W. et McCarthy, G. (2005). Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *Journal of Neuroscience*, 25(13), 3304-3311.
- Hummel, C., Frasnelli, J., Gerber, J. et Hummel, T. (2007). Cerebral processing of gustatory stimuli in patients with taste loss. *Behavior Brain Research*, 185(1), 59-64.
- Ishii, H., Ohara, S., Tobler, P. N., Tsutsui, K. et Iijima, T. (2012). Inactivating Anterior Insular Cortex Reduces Risk Taking. *The Journal of Neuroscience*, 32(45), 16031-16039.
- Isnard, J. (2009). Insular epilepsy: a model of cryptic epilepsy. The Lyon experience. *Revue Neurologique*, 165(10), 746-749.
- Isnard, J., Guenot, M., Sindou, M. et Mauguier, F. (2004). Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 45(9), 1079-1090.
- James, W. (1894). Physical basis of emotion. *Psychological Review*, 1(5), 516-529.
- Jehna, M., Neuper, C., Ischebeck, A., Loitfelder, M., Ropele, S., Langhammer, C., ... Enzinger, C. (2011). The functional correlates of face perception and recognition of emotional facial expressions as evidenced by fMRI. *Brain Research*, 1393, 73-83.

- Jensen, K. B., Regenbogen, C., Ohse, M. C., Frasnelli, J., Freiherr, J. et Lundström, J. N. (2016). Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain*, 157(6), 1279-1286.
- Jones, C. L., Ward, J. et Critchley, H. D. (2010). The neuropsychological impact of insular cortex lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(6), 611-618.
- Kahn, I., Yeshurun, Y., Rotshtein, P., Fried, I., Ben-Bashat, D. et Hendler, T. (2002). The role of the amygdala in signaling prospective outcome of choice. *Neuron*, 33(6), 983-994.
- Kahneman, D. (2016). *Système 1, système 2. Les deux vitesses de la pensée*. Paris, France : Flammarion.
- Kahneman, D. et Tversky, A. (1979). Prospect theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica*, 47(2), 363-391.
- Kaido, T., Otsuki, T., Nakama, H., Kaneko, Y., Kubota, Y., Sugai, K. et Saito, O. (2006). Complex behavioral automatism arising from insular cortex. *Epilepsy & Behavior*, 8(1), 315-319.
- Kim, H., Hahm, J., Lee, H., Kang, E., Kang, H. et Lee, D. S. (2015). Brain networks engaged in audiovisual integration during speech perception revealed by persistent homology-based network filtration. *Brain Connectivity*, 5(4), 245-258.
- Kim, J. S. et Choi, S. (2002). Altered food preference after cortical infarction: Korean style. *Cerebrovascular Disease*, 13(3), 187-191.
- Kim, J. S., Choi-Kwon, S., Kwon, S. U. et Kwon, J. H. (2009). Taste perception abnormalities after acute stroke in postmenopausal women. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(6), 797-801.
- Knutson, B. et Greer, S. M. (2008). Anticipatory affect: neural correlates and consequences

- for choice. *Philosophical of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1511), 3771-3786.
- Knutson, B., Rick, S., Wimmer, G. E., Prelec, D. et Loewenstein, G. (2007). Neural predictors of purchases. *Neuron*, 53(1), 147-156.
- Knutson, B., Scott, A. et Huettel, S. A. (2015). The risk matrix. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 5, 141-146.
- Knutson, K. M., Dal Monte, O., Raymont, V., Wassermann, E. M., Krueger, F. et Grafman, J. (2014). Neural correlates of apathy revealed by lesion mapping in participants with traumatic brain injuries. *Human Brain Mapping*, 35(3), 943-953.
- Knutson, K. M., Rakowsky, S. T., Solomon, J., Krueger, F., Raymont, V., Tierney, M. C., ... Grafman, J. (2013). Injured brain regions associated with anxiety in Vietnam veterans. *Neuropsychologia*, 51(4), 686-694.
- Kocaeli, H., Korfal, I. E., Doğan, Ş. et Savran, M. (2009). Sylvian cistern dermoid cyst presenting with dysgeusia. *Acta Neurochirurgica*, 151(5), 561-563.
- Krmpotich, T., Mikulich-Gilbertson, S., Sakai, J., Thompson, L., Banich, M. T. et Tanabe, J. (2015). Impaired decision-making, higher impulsivity, and drug severity in substance dependence and pathological gambling. *Journal of Addiction Medicine*, 9(4), 273-280.
- Kuhnen, C. M. et Knutson, B. (2005). The neural basis of financial risk taking. *Neuron*, 47(5), 763-770.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R. et Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 519-534.
- Lamm, C. et Singer, T. (2010). The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain*

Structure and Function, 214(5-6), 579-591.

Lange, C. G. (1885). The emotions: A psychophysiological study. Dans K. Dunlap (dir.), *The emotions* (p. 33-90). Baltimore, MD : Williams & Wilkins.

LeDoux, J. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73(4), 653-676.

Levin, I. P., Xue, G., Weller, J. A., Reimann, M., Lauriola, M. et Bechara, A. (2012). A neuropsychological approach to understanding risk-taking for potential gains and losses. *Frontiers in Neuroscience*, 6(15), 1-11.

Limbrick-Oldfield, E. H., Mick, I., Cocks, R. E., McGonigle, J., Sharman, S. P., Goldstone, A. P., ... Clark, L. (2017). Neural substrates of cue reactivity and craving in gambling disorder. *Translational Psychiatry*, 7(1), 1-10.

Li, X., Lu, Z. L., D'Argembeau, A., Ng, M. et Bechara, A. (2010). The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Human Brain Mapping*, 31(3), 410-423.

Liu, X., Hairston, J., Schrier, M. et Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1219-1236.

Loewenstein, G. F., Weber, E., Hsee, C. et Welch, N. (2001). Risk as feelings. *Psychological Bulletin*, 127(2), 267-286.

Mak, Y. E., Simmons, K. B., Gitelman, D. R. et Small, D. M. (2005). Taste and olfactory intensity perception changes following left insular stroke. *Behavioral Neuroscience*, 119(6), 1693-1700.

Malak, R., Bouthillier, A., Carmant, L., Cossette, P., Giard, N., Saint-Hilaire, J.M., ... Nguyen, D. K. (2009). Microsurgery of epileptic foci in the insular region. *Journal of Neurosurgery*, 110(6), 1153-1163.

- Manes, F., Springer, J., Jorge, R. et Robinson, R. G. (1999). Verbal memory impairment after left insular cortex infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67(4), 532-534.
- Markett, S., Heeren, G., Montag, C., Weber, B. et Reuter, M. (2016). Loss aversion is associated with bilateral insula volume. A voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters*, 619, 172–176.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R. et Mauguière, F. (2012). Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*, 135(2), 631-640.
- Mazzola, L., Lopez, C., Faillenot, I., Chouchou, F., Mauguière, F. et Isnard, J. (2014). Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Annals of Neurology*, 76(4), 609-619.
- McCoy, A. N. et Platt, M. L. (2005). Risk-sensitive neurons in macaque posterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 8(9), 1220-1227.
- Menon, V. et Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667.
- Mesulam, M. M. et Mufson, E. J. (1985). The insula of Reil in man and monkey. Dans A. Peters et E. G. Jones (dir.), *Association and auditory cortices* (p. 179-226). Boston, MA : Springer.
- Mohr, P., Biele, G. et Heekeren, H. R. (2010). Neural Processing of Risk. *Journal of Neuroscience*, 30(19), 6613-6619.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J. et Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy

- facial expressions. *Nature*, 383(6603), 812-815.
- Morris, J. S., Ohman, A. et Dolan, R. J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 96(4), 1680-1685.
- Mufson, E. J., Mesulam, M. M. et Pandya, D. N. (1981). Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 6(7), 1231-1248.
- Mutschler, I., Wieckhorst, B., Kowalewski, S., Derix, J., Wentlandt, J., Schulze-Bonhage, A. et Ball, T. (2009). Functional organization of the human anterior insular cortex. *Neuroscience Letters*, 457(2), 66-70.
- Neff, W. D. (1957). Behavioral studies of auditory discrimination. *The Annals Otology, Rhinology and Laryngology*, 66(2), 506-513.
- Nguyen, D. K., Nguyen, D. B., Malak, R., Leroux, J. M., Carmant, L., Saint- Hilaire, J.M., ... Bouthillier, A. (2009). Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 50(3), 510-520.
- Nielen, M. M., Heslenfeld, D. J., Heinen, K., Van Strien, J. W., Witter, M. P., Jonker, C. et Veltman, D. J. (2009). Distinct brain systems underlie the processing of valence and arousal of affective pictures. *Brain and Cognition*, 71(3), 387-396.
- Nieuwenhuys, R. (2012). Chapter 7 - The insular cortex: A review. Dans M. A. Hofman et D. Falk (dir.), *Evolution of the Primate Brain* (vol. 195, p. 123-163). Elsevier.
- O’Doherty, J. P., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J. et Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4(1), 95-102.

- O'Driscoll, K. et Leach, J. P. (1998). "No longer Gage": an iron bar through the head. Early observations of personality change after injury to the prefrontal cortex. *BMJ*, 317(7174), 1673-1674.
- Ostrowsky, K., Magnin, M. et Ryvlin, P. H. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex*, 12(4), 376-385.
- Paulus, M. P. (2007). Decision-making dysfunctions in psychiatry—altered homeostatic processing?. *Science*, 318(5850), 602-606.
- Paulus, M. P., Rogalsky, C., Simmons, A., Feinstein, J. S. et Stein M. B. (2003). Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *NeuroImage*, 19(4), 1439-1448.
- Paulus, M. P. et Stein, M. B. (2006). An insular view of anxiety. *Biology Psychiatry*, 60(4), 383-387.
- Peeters, G. et Czapinski, J. (1990). Positive-negative asymmetry in evaluations: The distinction between affective and informational negativity effects. *European Review of Social Psychology*, 1(1), 33-60.
- Penfield, W. et Faulk, M. E. (1955). The insula: Further observations on its function. *Brain*, 78(4), 445-470.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. et Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, 16(2), 331-348.
- Phelps, M. E. (2006). Emotion and cognition: Insights from studies of the human amygdala. *Annual Review of Psychology*, 57, 27-53.

- Phelps, M. E. et LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175-187.
- Phillips, M. L., Williams, L. M., Heining, M., Herba, C. M., Russell, T., Andrew, C., ... Young, A. W. (2004). Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *NeuroImage*, 21(4), 1484-1496.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S., Calder, A. J., Andrew, C., Giampietro, V., ... Gray, J. A. (1998). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 265(1408), 1809-1817.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., ... Gray, J. A. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389(6650), 495-498.
- Plailly, J., Radnovich, A. J., Sabri, M., Royet, J. P. et Kareken, D. A. (2007). Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Human Brain Mapping*, 28(5), 363-372.
- Poppa, T. et Bechara, A. (2018). The somatic marker hypothesis: revisiting the role of the 'body-loop' in decision-making. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 61-66.
- Preuschoff, K., Bossaerts, P. et Quartz, S. R. (2006). Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. *Neuron*, 51(3), 381-390.
- Preuschoff, K., Quartz, S. R. et Bossaerts, P. (2008). Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *Journal of Neuroscience*, 28(11), 2745-2752.
- Pritchard, T. C., Macaluso, D. A. et Eslinger, P. J. (1999). Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behavioral Neuroscience*, 113(4), 663-671.

- Pugnaghi, M., Meletti, S., Castana, L., Francione, S., Nobili, L., Mai, R. et Tassi, L. (2011). Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clinical Neurophysiology*, 122(10), 2049-2058.
- Riecker, A., Brendel, B., Ziegler, W., Erb, M. et Ackermann, H. (2008). The influence of syllable onset complexity and syllable frequency on speech motor control. *Brain and Language*, 107(2), 102-113.
- Rogalsky, C., Vidal, C., Li, X. et Damasio, H. (2012). Risky decision-making in older adults without cognitive deficits: An fMRI study of VMPFC using the Iowa Gambling Task. *Social Neuroscience*, 7(2), 178-190.
- Roiser, J. P., Cannon, D. M., Gandhi, S. K., Taylor Tavares, J., Erickson, K., Wood, S., ... Drevets, W. C. (2009). Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, 11(2), 178-189.
- Rolls, E. T. (2005). *Emotion Explained*. Oxford : Oxford University Press.
- Rolls, E. T, McCabe. C. et Redoute, J. (2008). Expected Value, Reward Outcome, and Temporal Difference Error Representations in a Probabilistic Decision Task. *Cerebral Cortex*, 18(3), 652-663.
- Rotshtein, P., Malach, R., Hadar, U., Graif, M. et Hendler, T. (2001). Feeling or features: different sensitivity to emotion in high-order visual cortex and amygdala. *Neuron*, 32(4), 747-757.
- Rubia, K. (2011). 'Cool' inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus 'hot' ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biological Psychiatry*, 69(12), 69-87.
- Schneider, F., Grodd, W., Weiss, U., Klose, U., Mayer, K. R., Nagele, T., & Gur, R. C. (1997).

- Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Research*, 76(2-3), 75-82.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349-2356.
- Semendeferi, K. et Damasio, H. (2000). The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic resonance imaging. *Journal of Human Evolution*, 38(2), 317-332.
- Seubert, J., Freiherr, J., Djordjevic, J. et Lundström, J. N. (2013). Statistical localization of human olfactory cortex. *NeuroImage*, 66, 333-342.
- Seymour, B., O'doherty, J. P., Koltzenburg, M., Wiech, K., Frackowiak, R., Friston, K. et Dolan, R. (2005). Opponent appetitive-aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *Nature Neuroscience*, 8(9), 1234-1240.
- Shallice, T. I. M. et Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114(2), 727-741.
- Shigemune, Y., Tsukiura, T., Kambara, T. et Kawashima, R. (2013). Remembering with Gains and Losses: Effects of Monetary Reward and Punishment on Successful Encoding Activation of Source Memories. *Cerebral Cortex*, 24(5), 1319-1331.
- Shuren, J. (1993). Insula and Aphasia. *Journal of Neurology*, 240(4), 216-218.
- Singer, T., Critchley, H. D. et Preuscho, K. A. (2009). Common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(8), 334-340.

- Sliz, D. et Hayley, S. (2012). Major depressive disorder and alterations in insular cortical activity: A review of current functional magnetic imaging research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 1-14.
- Slovic, P., Finucane, M., Peters, E. et MacGregor, D. G. (2002). The affect heuristic. Dans T. Gilovich, D Griffin (dir.), *Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment* (p. 397– 420). New York, NY : Cambridge University Press.
- Small, D. M. (2010). Taste representation in the human insula. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 551-561.
- Smith, B. W., Mitchell, D. G. V., Hardin, M. G., Jazbec, S., Fridberg, D., Blair, R. J. R. et Ernst, M. (2009). Neural Substrates of Reward Magnitude, Probability, and Risk During a Wheel of Fortune Decision-Making Task. *NeuroImage*, 44(2), 600-609.
- Sokol-Hessner, P., Hsu, M., Curley, N. G., Delgado, M. R., Camerer, C. F. et Phelps, E. A. (2009). Thinking like a trader selectively reduces individuals' loss aversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(13), 5035-5040.
- Stephani, C., Vaca, G. F. B., Maciunas, R., Koubeissi, M. et Lüders, H. O. (2011). Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Structure and Function*, 216(2), 137-149.
- Studer, B., Apergis-Schoute, A. M., Robbins, T. W. et Clark, L. (2012). What are the odds? The neural correlates of active choice during gambling. *Frontiers in Neuroscience*, 6(46), 1-16.
- Studer, B., Manes, F., Humphreys, G., Robbins, T. W. et Clark, L. (2013). Risk-Sensitive Decision-making in patients with posterior parietal and ventromedial prefrontal cortex injury. *Cerebral Cortex*, 25(1), 1-9.
- Thomas-Antérion, C., Creac'h, C., Dionet, E., Borg, C., Extier, C., Faillenot, I. et Peyron, R.

- (2010). De novo artistic activity following insula-SII ischemia. *Pain*, 150(1), 121-127.
- Tom, S. M., Fox, C. R., Trepel, C. et Poldrack, R. A. (2007). The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science*, 315(5811), 515-518.
- Türe, U., Yaşargil, D. C., Al-Mefty, O. et Yaşargil, M. G. (1999). Topographic anatomy of the insular region. *Journal of Neurosurgery*, 90(4), 720-733.
- Türe, U., Yaşargil, M. G., Al-Mefty, O. et Yaşargil, D. C. (2000). Arteries of the insula. *Journal of Neurosurgery*, 92(4), 676-687.
- Tversky, A. et Kahneman, D. (1974). Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. *Science*, 185(4157), 1124-1131.
- Tversky, A. et Kahneman, D. (1981). The Framing of Decisions and the Psychology of Choice. *Science*, 211(4481), 453-458.
- Tversky, A. et Kahneman, D. (1991). Loss Aversion in Riskless Choice: A Reference-Dependent Model. *The Quarterly Journal of Economics*, 106(4), 1039-1061.
- Uddin, L. Q. et Menon, V. (2009). The anterior insula in autism: under-connected and under-examined. *Neuroscience Biobehavior Reviews*, 33(8), 1198-1203.
- Vaish, A., Grossmann, T. et Woodward, A. (2008). Not all emotions are created equal: The negativity bias in social-emotional development. *Psychological Bulletin*, 134(3), 383-403.
- Varjaci, A., Mantini, D., Levenstein, J., Slavkova, E. D., Demeyere, N. et Gillebert, C. R. (2018). The role of left insula in executive set-switching: Lesion evidence from an acute stroke cohort. *Cortex*, 107, 92-101.
- Veldhuizen, M. G., Albrecht, J., Zelano, C., Boesveldt, S., Breslin, P. et Lundström, J. N. (2011). Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Human*

Brain Mapping, 32(12), 2256-2266.

Venkatraman, V., Payne, J. W., Bettman, J. R., Luce, M. F. et Huettel, S. A. (2009). Separate neural mechanisms underlie choices and strategic preferences in risky decision making.

Neuron, 62(4), 593-602.

Viinikainen, M., Jääskeläinen, I. P., Alexandrov, Y., Balk, M. H., Autti, T. et Sams, M.

(2010). Nonlinear relationship between emotional valence and brain activity: evidence of separate negative and positive valence dimensions. *Human Brain Mapping*, 31(7),

1030-1040.

von Economo, C. (1929). *The cytoarchitectonics of the human cerebral cortex*. London : Oxford University Press.

von Lehe, M., Wellmer, J., Urbach, H., Schramm, J., Elger, C. E. et Clusmann, H. (2009).

Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain*, 132(4), 1048-1056.

Von Siebenthal, Z., Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F. et Nguyen, D. K.

(2017). Decision making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(1), 128-137.

Wächter, T., Lungu, O. V., Liu, T., Willingham, D. T. et Ashe, J. (2009). Differential effect of

reward and punishment on procedural learning. *Journal of Neuroscience*, 29(2), 436-443.

Wager, T. D. et Barrett, L. F. (2004). From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and regulation. *Emotion*, 129, 2865-2891.

- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B. et Jenike, M. A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, *18*(1), 411-418.
- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B. et Bechara, A. (2007). Neural correlates of adaptive decision making for risky gains and losses. *Psychological Science*, *18*(11), 958-964.
- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B. et Bechara, A. (2009). The effects of insula damage on decision-making for risky gains and losses. *Social Neuroscience*, *4*(4), 347-358.
- Werner, N. S., Schweitzer, N., Meindl, T., Duschek, S., Kambeitz, J. et Schandry, R. (2013). Interoceptive awareness moderates neural activity during decision-making. *Biological Psychology*, *94*(3), 498-506.
- Wu, C. C., Sacchet, M. D. et Knutson, B. (2012). *Toward an affective neuroscience account of financial risk taking. Frontiers in Neuroscience*, *6*(159), 1-10.
- Wu, A. S., Witgert, M. E., Lang, F. F., Xiao, L., Bekele, B. N., Meyers, C. A., ... Wefel, J. S. (2011). Neurocognitive function before and after surgery for insular gliomas. *Journal of Neurosurgery*, *115*(6), 1115-1125.
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I. P. et Bechara, A. (2010). The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. *NeuroImage*, *50*(2), 709-716.
- Yacubian, J., Gläscher, J., Schroeder, K., Sommer, T., Braus, D. F. et Büchel, C. (2006). Dissociable Systems for Gain- and Loss-Related Value Predictions and Errors of Prediction in the Human Brain. *Journal of Neuroscience*, *26*(37), 9530-9537.
- Yaxley, S., Rolls, E. T. et Sienkiewicz, Z. J. (1990). Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, *63*(4), 689-700.

Annexe

Insula : neuropsychologie du cinquième lobe du cerveau

Insula: neuropsychology of the fifth lobe of the brain

Olivier Boucher^{a,b*}, Daphné Citherlet^{b,c}, Jimmy Ghaziri^{b,d}, Benjamin Hébert-Seropian^{a,b},
Zorina Von Siebenthal^{a,b}, Dang Khoa Nguyen^{b,c}.

^a Département de psychologie, Université de Montréal

^b Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

^c Département de neurosciences, Université de Montréal

^d Département de psychologie, Université du Québec à Montréal

Résumé

L'insula, considérée comme le cinquième lobe du cerveau, est l'une des structures cérébrales les moins bien comprises et son rôle dans le fonctionnement neuropsychologique demeure énigmatique pour plusieurs. Au cours des dernières années, les études de stimulation électrocorticale, de lésion et de neuroimagerie ont permis de mettre en lumière plusieurs fonctions de cette structure cérébrale méconnue. Toutefois, ces différentes fonctions sont généralement abordées de façon isolée. Le présent article de synthèse vise à dresser le portrait des connaissances actuelles sur les multiples rôles de l'insula chez l'humain. Après une brève description de l'anatomie et de la connectivité de l'insula, son rôle dans les fonctions sensorimotrices, affectives et cognitives sera résumé, et les subdivisions anatomo-fonctionnelles au sein même du lobe insulaire seront décrites. Finalement, la contribution de l'insula à certaines psychopathologies sera abordée. Ce manuscrit offre aux neuropsychologues cliniciens et aux chercheurs en neuropsychologie un portrait global et exhaustif du rôle de l'insula dans le fonctionnement neuropsychologique.

Mots-clés : Insula; Neuropsychologie; Émotion; Cognition; Psychopathologie.

Abstract

The insula, considered the fifth lobe of the human brain, is one of the least understood cerebral areas and its role in neuropsychological functioning remains enigmatic for many. In recent years, electro-cortical stimulation, lesion, and neuroimaging studies in humans have shed light on several functions of this brain region. However, these functions are often addressed separately. This review article aims to summarize the current knowledge about the functions of the insula in humans. After a brief description of the anatomy and connectivity of the insula, we review its role in three main domains of neuropsychological function: 1) sensorimotor processing (viscerosensory and visceromotor function, interoception, somatosensory processing, and chemosensation); 2) emotion processing (emotional experience, empathy, and risky decision-making); and 3) cognitive functions (salience processing and speech). Broad anatomo-functional subdivisions within the insular lobe itself are presented. Finally, the potential involvement of the insula to psychopathology, especially anxiety, schizophrenia, autism, and addiction, are discussed. The insula's contribution to these many functions and pathologies may largely be attributable to its role in the subjective representation of body states. This manuscript provides clinical neuropsychologists and researchers a global and exhaustive portrait of the insula's role in neuropsychological functioning.

Key words: Insula; Neuropsychology; Emotion; Cognition; Psychopathology

1. Anatomie et connectivité de l'insula

L'insula est une structure en forme de pyramide inversée représentant environ 2 % de la surface corticale totale. Elle est dissimulée sous le sillon latéral, entourée latéralement par les opercules frontal, temporal et pariétal, et médialement, par le claustrum et la capsule interne. On retrouve un lobe insulaire dans chaque hémisphère cérébral. D'un point de vue sulco-gyral, l'insula est divisée par le sillon central insulaire en une partie antérieure, formée de trois courts gyri, et une partie postérieure, formée de deux longs gyri (Figure 1). Son organisation cytoarchitectonique la divise en trois zones, selon l'organisation, la forme et le type de neurones qui s'y trouvent : agrulaire (partie antérieure), granulaire (postérieure) et disgranulaire (intermédiaire).

Nos connaissances sur la connectivité structurelle de l'insula ont largement bénéficié des études par traçage chez les primates non humains. Celles-ci ont rapporté des connexions avec les lobes frontal (cortex moteur, prémoteur, préfrontal, orbitofrontal et olfactif, opercule frontal, aire motrice supplémentaire), pariétal (cortex somatosensoriel primaire et secondaire, opercule pariétal) et temporal (gyrus et sillon temporal supérieur et inférieur, cortex auditif primaire et associatif, et pôle temporal). L'insula est aussi richement connectée avec les régions limbiques et sous-corticales, incluant le gyrus cingulaire, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, l'amygdale, le claustrum, le putamen, le globus pallidus et le noyau caudé [1].

Chez l'humain, la connectivité structurelle de l'insula a été étudiée par le biais de la tractographie. Des connexions similaires à celles décrites chez les primates ont été observées, soit avec les lobes frontal (gyrus frontal supérieur, moyen et inférieur dont l'aire de Broca, gyrus orbitofrontal et gyrus précentral), pariétal (gyrus postcentral, supramarginal et lobule pariétal supérieur), temporal (gyrus supérieur, moyen et inférieur, pôle temporal) et avec les régions limbiques et sous-corticales (thalamus, amygdale et putamen) [2]. Une étude récente menée dans notre laboratoire utilisant une technique de tractographie avancée a aussi permis d'identifier des

connexions avec les gyri cingulaire, angulaire, lingual, parahippocampique et fusiforme, le précuneus, le cunéus et les régions occipitales [3]. De façon générale, l'insula antérieure est majoritairement connectée avec les régions frontales et temporales ainsi qu'avec le gyrus cingulaire antérieur, alors que l'insula postérieure aurait majoritairement des connexions avec les régions temporales, pariétales et occipitales et avec le gyrus cingulaire postérieur.

En raison de sa localisation en profondeur, les lésions cérébrales affectant l'insula de façon isolée sont rares, ce qui rend difficile l'étude clinique de son rôle dans le fonctionnement neuropsychologique. L'avènement des techniques de stimulation électro-corticale et de neuroimagerie a grandement contribué à sa compréhension. Compte tenu de sa vaste connectivité corticale et sous-corticale, il n'est pas étonnant que ces techniques aient associé l'insula à une multitude de fonctions, incluant le traitement multisensoriel, l'expérience émotionnelle et certaines fonctions cognitives. Dans une méta-analyse couvrant 1768 expérimentations en neuroimagerie fonctionnelle, Kurth et ses collaborateurs [4] ont regroupé l'organisation fonctionnelle de l'insula en quatre catégories : 1) les fonctions sensorimotrices dans la portion moyenne-postérieure; 2) les fonctions olfacto-gustatives dans sa portion intermédiaire; 3) les fonctions socio-émotionnelles dans la région antérieure ventrale, et 4) les fonctions cognitives dans la portion antérieure dorsale. Ces fonctions sont détaillées dans les sections qui suivent.

2. Fonctions sensorimotrices

2.1 Cerveau viscéral, intéroception et « soi matériel »

Vers le milieu du 20^e siècle, le neurochirurgien Wilder Penfield de l'Institut Neurologique de Montréal a permis une avancée importante dans la compréhension du rôle de l'insula par ses travaux de stimulation corticale, effectués au cours de chirurgies de l'épilepsie. En stimulant la portion inférieure du cortex insulaire, exposée à la suite de la résection du lobe temporal, il induisait des réponses viscérales chez les patients, incluant des douleurs à l'abdomen, une sensation de

nausée et une impression de mouvement gastro-intestinal, de même que des sensations somatosensorielles [5]. Ces résultats ont contribué à la conception d'un rôle déterminant de l'insula au sein du « cerveau viscéral ». Depuis, le développement de techniques de microchirurgie a permis l'accès à des portions de l'insula moins accessibles à l'époque, et ce, sans nécessiter la résection du lobe temporal ou des opercules. Les études récentes de stimulation corticale ont ainsi pu confirmer les observations de Penfield liées aux réponses viscérales et somatiques, en plus d'identifier d'autres types de réponses sensorielles et cognitives [6].

Sur la base des données provenant des études de neuroimagerie chez l'humain, Craig [7] a proposé que l'insula détient une fonction clé au sein d'un vaste système perceptuel du milieu interne, soit l'intéroception, qui est définie comme la perception des signaux sensoriels ascendants en provenance du corps, incluant entre autres la perception de la douleur, de la température, des sensations associées aux viscères, muscles et articulations, de l'activité vasomotrice, de la faim et de la soif. Ainsi, la neuroimagerie révèle une activité accrue dans l'insula lorsque des sujets sont amenés à percevoir les sensations associées à la soif, au battement de leur cœur et à la distension des organes de leur système digestif [7,8]. Sur le plan anatomo-fonctionnel, Craig a proposé un modèle d'intégration caudo-rostral de l'information intéroceptive dans l'insula, dans lequel les signaux intéroceptifs primaires sont représentés d'abord dans les portions postérieures, pour ensuite être transmis aux régions moyennes et antérieures, dotées de cartes neurales beaucoup plus précises de l'organisme [7]. Une fois abstraite dans les régions rostrales de l'insula, l'information intéroceptive serait alors mise à la disposition des centres majeurs du traitement des émotions et de la cognition.

À la lumière des données suggérant un rôle déterminant dans la perception des signaux en provenance du corps, il a été proposé que l'insula soit d'autant plus essentielle à l'émergence d'un « soi matériel » via une représentation neurale dynamique du corps. Ceci est appuyé par les résultats

d'une étude auprès de patients avec lésion cérébrale reliant un dommage à l'insula postérieure à l'anosognosie de l'hémiplégie et à l'hémi-parésie [9].

2.2 Traitement somatosensoriel et système vestibulaire

Tel que mentionné plus haut, le rôle de l'insula dans le traitement des informations somatosensorielles a été mis en évidence dès les premières études de stimulation corticale effectuée chez des patients subissant une neurochirurgie [5]. En fait, plus de la moitié des réponses provoquées par la stimulation électrique du cortex insulaire est constituée de manifestations somatosensorielles, incluant des paresthésies telles que les sensations de picotements, de chaud ou de froid et de choc électrique [10]. Celles-ci sont principalement localisées dans le visage et les bras du côté opposé à la stimulation, bien que des régions ipsilatérales et bilatérales puissent être impliquées. Des sensations somatiques douloureuses (ex. piqûres, brûlures) sont aussi rapportées [11]. C'est donc sans surprise que les stimulations tactiles, tant douloureuses que non douloureuses, mènent à des activations insulaires dans les études de neuroimagerie fonctionnelle [12].

Le rôle de l'insula postérieure dans les fonctions nociceptives et thermosensorielles a reçu une attention considérable. Il est de plus en plus établi que cette structure joue un rôle fondamental dans la perception de la douleur, indépendamment de la modalité ou de la partie du corps [13]. Dans une analyse des réponses évoquées chez 164 patients par 4160 stimulations électro-corticales dans chaque lobe du cerveau, Mazzola et ses collaborateurs [14] ont noté que seulement 1,4 % des stimulations engendraient une réponse de douleur, et celles-ci étaient concentrées dans la région de l'opercule pariétal et de l'insula postérieure adjacente. L'insula semble aussi jouer un rôle crucial dans la perception de la température. Dans une étude de tomographie par émission de positons, Craig et ses collègues ont montré que l'intensité du refroidissement de stimuli thermiques projetés sur la paume de la main était corrélée avec l'activation de la portion dorsale de l'insula moyenne/postérieure contralatérale, mais pas des régions pariétales somatosensorielles, suggérant

que le « cortex thermosensoriel » est localisé dans l'insula [15]. Des déficits dans la perception de la température ont aussi été observés suivant des lésions de l'insula postérieure [16]. De façon intéressante, les lésions cérébrales impliquant l'insula postérieure et l'opercule pariétal ont été associées à un syndrome de douleur centrale accompagné d'une perte de thermoalgésie contralatérale à la lésion [17], suggérant que les fonctions thermales et nociceptives de l'insula sont étroitement reliées.

La région insulaire postérieure pourrait également être impliquée dans le traitement vestibulaire. La stimulation de cette région provoque parfois des réponses vestibulaires telles qu'une sensation de rotation, de chute ou de déséquilibre [11]. Une méta-analyse d'études de neuroimagerie a identifié l'opercule pariétal postérieur et la région rétro-insulaire comme étant cruciaux pour le traitement vestibulaire [18]. Toutefois, les troubles vestibulaires n'étant pas typiquement observés après une lésion insulaire isolée [19], le rôle actif et essentiel de cette région dans le traitement vestibulaire demeure incertain.

2.3 Audition

Le rôle de l'insula dans le traitement auditif semble aujourd'hui bien démontré. Une étude a documenté le cas d'un patient de 60 ans dont la lésion vasculaire impliquant l'insula droite et la substance blanche adjacente avait entraîné un déficit spécifique dans l'identification des sons verbaux présentés à l'oreille gauche [20]. Habib et ses collaborateurs [21] ont quant à eux rapporté un déficit persistant de la reconnaissance des sons non verbaux (ex. cloches, pigeon), des voix (incluant sa propre voix) et d'airs musicaux suivant des lésions ischémiques affectant les deux insulas. La détection et l'identification de sons verbaux et non verbaux ont également été associées à des activations de l'insula dans les études de neuroimagerie [22]. De plus, la stimulation électrique du cortex insulaire postérieur chez les patients prenant part à une neurochirurgie peut induire des hallucinations auditives, telles que des sifflements et des bourdonnements [11]. Ces

résultats suggèrent que l'insula, en particulier en sa portion postérieure, est impliquée dans le traitement primaire des informations auditives.

L'utilisation de tâches visant à évaluer l'audition centrale a également permis d'identifier des déficits auditifs plus subtils après des lésions de l'insula. Une étude réalisée auprès de huit patients avec des lésions insulaires unilatérales a montré son rôle clé dans le traitement temporel et séquentiel des sons [23]. Lors d'une tâche où les sujets étaient amenés à comparer des séquences de trois sons de différentes durées, la reconnaissance des séquences était inférieure chez ceux avec lésion insulaire gauche comparativement à ceux avec une lésion droite, quelle que soit l'oreille à laquelle le son était présenté. De plus, tous les patients présentaient une augmentation du seuil de détection de pauses de très courte durée insérées dans un bruit blanc continu, dans trois cas pour l'oreille controlatérale à la lésion, et bilatéralement chez les autres.

Une étude menée dans notre laboratoire auprès de trois patientes a révélé qu'une lésion insulaire unilatérale pouvait aussi entraîner une hyperacousie [24]. La diminution du seuil d'inconfort auditif était plus prononcée du côté ipsilatéral à la lésion dans deux cas sur trois. L'enregistrement de potentiels évoqués pendant une tâche de type « *oddball* », pendant laquelle ces mêmes patientes devaient appuyer sur un bouton en réponse à un son cible présenté parmi une série de stimuli auditifs de différentes fréquences sonore, a révélé une augmentation de l'amplitude de l'onde P3b comparativement à un groupe contrôle. Ainsi, l'insula pourrait être impliquée dans la modulation de l'intensité perçue des stimuli auditifs lors d'étapes tardives du traitement de l'information.

2.4 Goût et odorat

Chez les primates non humains, le cortex gustatif primaire est localisé dans l'insula antérieure et dans l'opercule frontal adjacent, alors que chez l'humain, il semble localisé de façon plus postérieure, probablement dans la portion intermédiaire de l'insula [25]. La section antéro-

dorsale serait impliquée dans le traitement du goût et dans la fluctuation des sensations internes, la portion antéro-ventrale dans les sensations viscérales autonomes et dans la détection, l'attention, l'appréciation, la valeur affective et l'attente du goût, et l'insula postérieure dans le goût oral, la texture, l'intensité du goût et les sensations viscérales [26,27]. Le rôle de l'insula dans le traitement primaire de l'information gustative est appuyé par des hallucinations gustatives (p. ex. sensations de goût métallique ou amer) provoquées par la stimulation des portions moyennes et antérieures de l'insula [10]. De plus, des cas de troubles de la gustation suivant une lésion insulaire, incluant des déficits dans la reconnaissance du goût et de son intensité, sont rapportés dans la littérature [28].

Les études de neuroimagerie fonctionnelle utilisant des stimuli olfactifs rapportent fréquemment des activations dans l'insula, conjointement avec l'amygdale, le putamen, le cortex orbitofrontal et le cortex piriforme [29]. À travers ce réseau, l'insula pourrait être impliquée dans la discrimination entre les odeurs agréables et désagréables [30]. Par ailleurs, une augmentation de la sensibilité aux odeurs et au goût présentée du côté opposé à la lésion, plus prononcée pour les odeurs désagréables, a été documentée chez un patient présentant une lésion insulaire postérieure gauche d'origine vasculaire [31].

3. Émotions et traitement de l'information affective

3.1 Expérience émotionnelle

Le traitement de l'information affective implique un large réseau composé de structures corticales et sous-corticales, telles que l'amygdale, le cortex cingulaire, l'hypothalamus, le tronc cérébral et l'insula. De nombreuses études de neuroimagerie fonctionnelle ont rapporté des activations de l'insula dans des paradigmes évoquant une expérience émotionnelle. Par exemple, l'insula antérieure serait activée lors du rappel d'événements personnels émotionnels de joie, de colère, de peur et de tristesse [32]. Des activations insulaires sont également observées pendant l'observation d'images à contenu émotionnel [33]. Alors qu'il a déjà été suggéré que l'insula jouait

un rôle spécifique dans l'expérience du dégoût [34], il semblerait que la contribution de l'insula au traitement émotionnel ne se limite pas à cette émotion [35].

Les appuis cliniques à la contribution de l'insula à l'expérience émotionnelle sont plus limités. Une étude auprès de sept patients présentant une lésion insulaire d'origine vasculaire a montré des déficits dans l'évaluation de la valence des images émotionnelles (plaisant vs déplaisant) [36]. Comparativement à des sujets contrôles, les patients évaluaient les images négatives comme étant moins déplaisantes, et les images positives, comme moins plaisantes. D'autre part, les patients ayant une lésion à l'insula avaient de la difficulté à attribuer le niveau d'activation émotionnelle approprié aux images émotionnelles, que les images soient plaisantes ou déplaisantes. En contraste, un groupe de patients avec une lésion de l'amygdale avait de la difficulté à évaluer le niveau d'activation émotionnelle pour les images déplaisantes seulement.

Dès la fin du 19^e siècle, William James proposait que les émotions soient liées aux états du corps, suggérant que le déclenchement d'une émotion est causé par la perception des changements corporels induits par l'événement émotionnel [37]. Bien que le lien causal entre la perception des changements corporels et la genèse des émotions ait été remis en question par la suite, il n'en demeure pas moins que les sensations corporelles jouent un rôle dans le processus émotionnel, et l'insula pourrait y être pour quelque chose. Une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) appuie l'idée d'une fonction médiatrice de l'insula dans la relation entre sensibilité intéroceptive et expérience émotionnelle [38]. Lors d'une tâche d'évaluation du rythme des battements de son propre cœur, l'activation de l'insula antérieure était positivement corrélée avec la performance à la tâche. Plus l'exactitude intéroceptive (c.-à-d., jugement du battement du cœur) était élevée, plus les sujets étaient sensibles aux événements émotionnels (selon leurs réponses aux questionnaires de sensibilité à l'expérience émotionnelle), en particulier pour les événements émotionnels négatifs. Récemment, une étude de cartographie lésion-symptôme auprès

d'un large échantillon de vétérans de la guerre du Vietnam présentant des lésions cérébrales a rapporté que les lésions insulaires antérieures prédisaient l'alexithymie [39], ce qui est conforme avec l'hypothèse d'un rôle dans la conscience émotionnelle.

3.2 Cognition sociale et empathie

L'empathie peut être définie comme une réponse affective et cognitive envers autrui, impliquant la compréhension et l'expérience du sentiment de l'autre ainsi que la capacité à adopter son point de vue subjectif [40]. Plusieurs processus sous-tendent cette réponse, notamment l'intéroception, la conscience de soi et la cognition sociale, lesquels dépendent de plusieurs régions corticales et sous-corticales, incluant l'insula, l'amygdale, les ganglions de la base, de même que les cortex orbitofrontal, temporal et cingulaire [41]. Des études d'IRMf ont rapporté une activation de l'insula antérieure en réponse à l'observation de personnes exprimant des émotions telles la douleur, la peur et le dégoût. Selon une méta-analyse de 40 études d'IRMf portant sur l'empathie, l'insula antérieure droite serait impliquée dans la perception affective de l'empathie, alors que l'insula antérieure gauche le serait dans la perception affective et l'évaluation cognitive de l'empathie [42]. L'étude a aussi révélé un réseau de structures sous-jacent à la réaction d'empathie, qui inclut l'insula antérieure bilatérale, le cortex cingulaire antérieur et l'aire motrice supplémentaire.

Dans une étude de cas largement citée dans la littérature, un patient atteint d'une lésion sélective de l'insula gauche et du putamen présentait un déficit de reconnaissance des expressions faciales de dégoût [34], suggérant un rôle spécifique de l'insula dans le traitement de cette émotion. Toutefois, une étude de cartographie lésion-symptôme a mis en lien les lésions insulaires gauches avec un déficit de reconnaissance des émotions tant agréables que désagréables [43]. De même, notre groupe a documenté des difficultés significatives à reconnaître les expressions faciales de

peur, de joie et de surprise chez un groupe de 15 patients épileptiques ayant subi une résection de l'insula dans le cadre de leur chirurgie de l'épilepsie [44]. Néanmoins, une étude ayant utilisé la stimulation corticale pendant la présentation d'images de visages exprimant des émotions a montré que la stimulation de l'insula gauche entraînait un déficit spécifique de reconnaissance du dégoût [45]. Dans l'ensemble, ces résultats illustrent le rôle de l'insula antérieure, plus particulièrement dans l'hémisphère gauche, dans la cognition sociale et l'empathie.

3.3 *Prise de décision risquée*

La prise de décision dans un contexte de risque est influencée à la fois par des aspects rationnels et émotionnels. Selon l'hypothèse des marqueurs somatiques de Damasio [46], les émotions influencent nos décisions aux moyens de changements physiologiques internes, viscéraux et musculo-squelettiques associés à la situation chargée émotionnellement. L'insula, impliquée dans le traitement des sensations viscérales et dans la représentation des états somatiques, jouerait un rôle clé dans le circuit de la prise de décision en projetant ces informations au cortex préfrontal, où elles sont intégrées aux processus de haut niveau de jugement et de raisonnement pour une décision adaptée.

Des activations de l'insula sont régulièrement rapportées dans les études de neuroimagerie sur la prise de décision et le traitement du risque utilisant des paradigmes semblables à des jeux de hasard. Dans une revue de ces études, Levin et al. [47] ont proposé que l'insula antérieure et l'amygdale sont particulièrement impliquées dans la prise de décision lorsque la situation implique une perte possible. À l'aide de tâches dites de *gambling*, quelques études ont également tenté d'objectiver des déficits de prise de décision risquée auprès de patients présentant un dommage à l'insula. Il faut toutefois préciser que ces études sont limitées par de petits échantillons et/ou par l'inclusion de patients dont la lésion s'étend au-delà du cortex insulaire. Clark et ses collègues ont d'abord montré que les patients avec lésion hémorragique endommageant l'insula ($n = 13$) ne

parvenaient pas à ajuster leurs mises en fonction de leurs probabilités de gagner au *Cambridge Gamble Task*, un déficit qui n'était pas observé chez les patients avec lésion épargnant l'insula [48]. Les mêmes chercheurs ont ensuite montré que les patients avec lésion insulaire ($n = 7$) n'étaient pas sujets à certaines distorsions cognitives affectant normalement la prise de décision risquée chez les sujets sains [49]. Dans une étude menée auprès de patients ayant subi une résection de la région operculo-insulaire ($n = 13$) ou de la région amygdalo-hippocampique ($n = 13$) dans le cadre d'une chirurgie de l'épilepsie, nous avons montré que les deux groupes de patients présentaient une moins grande sensibilité à la valeur attendue (c.-à-d., le ratio magnitude:probabilités) que des sujets contrôles lorsqu'ils devaient choisir entre une option risquée et une option sûre face à une perte possible, mais pas face à un gain potentiel [50]. L'ensemble de ces données suggère que l'insula joue un rôle critique dans les aspects émotionnels de la prise de décision risquée.

4. Fonctions cognitives

4.1 Attention et saillance

De nombreuses études d'IRMf suggèrent que l'insula antérieure constitue une structure centrale du réseau de saillance (« *saliency network* ») [51], bien que l'évidence clinique appuyant cette hypothèse demeure limitée. Le réseau de saillance peut être considéré comme un système attentionnel ayant pour fonction d'identifier le stimulus le plus pertinent à traiter, afin d'amener l'individu à générer le comportement le mieux adapté face à la situation. Il permet ainsi de faciliter l'accès aux ressources attentionnelles et à la mémoire de travail. Selon ce modèle, l'insula antérieure serait impliquée dans la détection et l'initiation attentionnelles, par exemple lors de la présentation de stimuli saillants et/ou nouveaux. Elle relayerait l'information saillante (*bottom-up*) aux autres aires cérébrales afin qu'elles y exercent un contrôle attentionnel (*top-down*). Il a été

proposé que ceci se fasse par le biais de son rôle dans l'intégration de l'information viscérale, laquelle influencerait ce qui peut être perçu comme saillant pour l'individu [52].

La contribution de l'insula antérieure au traitement attentionnel se ferait également via son rôle dans l'intégration de l'information provenant de deux larges réseaux : le réseau central exécutif, impliquant le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex pariétal postérieur et ayant pour fonction de maintenir et manipuler l'information en mémoire de travail, ainsi que le réseau du mode par défaut (*default mode network*) qui implique le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex cingulaire postérieur et qui a pour fonction le traitement cognitif relié au Soi et à la cognition sociale. L'insula antérieure et le cortex cingulaire antérieur dorsal formeraient un réseau indépendant qui module l'activation de ces deux réseaux. Selon des études de neuroimagerie fonctionnelle, l'insula antérieure droite jouerait plus précisément un rôle dans l'alternance (« switching ») attentionnelle entre ces deux larges réseaux. Ainsi, elle serait impliquée dans l'intégration des informations compétitives et en modulerait la distribution de l'information [51,52].

4.2 Langage

Une quantité considérable de données suggèrent que l'insula est impliquée dans la production langagière, bien que sa fonction précise demeure controversée. Ce rôle a d'abord été mis en évidence par l'observation de troubles de la dénomination, de la répétition et de la fluence verbale suivant des lésions insulaires isolées [53]. Dronkers [54] a examiné les lésions cérébrales de 25 patients atteints d'un AVC hémisphérique gauche ayant entraîné un trouble dans la planification motrice des mouvements articulatoires, et de 19 patients sans ce déficit. Tous les patients ayant une apraxie du langage avaient une lésion qui incluait une portion du gyrus court postérieur de l'insula, suggérant une spécialisation de cette région dans la planification motrice du langage. Ceci a été appuyé par la suite par des études en neuroimagerie fonctionnelle [55]. Cependant, bien que les

troubles langagiers soient courants à la suite de lésions circonscrites à l'insula gauche, il a été démontré que les patients récupèrent souvent complètement dans les jours ou les semaines suivant l'atteinte cérébrale [56], ce qui remet en question son rôle essentiel dans cette fonction.

La contribution de l'insula à la production du langage pourrait ne pas être restreinte à l'hémisphère dominant, comme le suggèrent les cas de dysarthrie suivant une lésion insulaire tant à droite qu'à gauche, surtout à sa portion postérieure [57]. Dans leur étude auprès de 10 patients présentant une lésion ischémique restreinte à l'insula, Baier et ses collègues [19] ont observé une aphasie en phase aigüe seulement chez ceux avec une lésion hémisphérique gauche, alors que la dysarthrie était présente indépendamment de l'hémisphère cérébral touché. Ceci suggère que l'insula contribue au langage de plus d'une façon, ce qui se manifeste également par des réponses variées suivant la stimulation électrique des deux insulas chez les patients en attente de neurochirurgie, incluant l'arrêt du langage, la dysarthrie et la diminution du volume de la voix [6,10]. De par son rôle dans la perception et le contrôle des informations viscérales, l'insula pourrait contribuer à la parole via des processus articulatoires liés au contrôle de la respiration [58].

5. Insula et psychopathologie

Étant donné son rôle dans l'expérience émotionnelle, l'insula a été étudiée en relation avec divers troubles mentaux. Sa contribution à l'anxiété est appuyée par nombre d'études de neuroimagerie fonctionnelle, lesquelles ont notamment rapporté une exacerbation de l'activité insulaire chez les sujets anxieux lors de l'anticipation, la présentation et l'expérience subjective de stimuli aversifs, comparativement à des individus sains [59]. Selon Paulus et Stein, l'insula antérieure contribue à l'anxiété en signalant le décalage entre les réponses corporelles anticipées et les réponses réelles face à un stimulus potentiellement déplaisant [60]. Or, ce signal serait altéré chez les individus anxieux. La vaste étude de cartographie lésion-symptôme auprès de vétérans de

la guerre du Vietnam mentionnée précédemment a d'ailleurs révélé une relation entre les lésions de l'insula gauche et les symptômes d'anxiété [61].

Certains symptômes de la schizophrénie pourraient également s'expliquer par des anomalies de l'insula. Selon une récente méta-analyse, la schizophrénie et les troubles anxieux sont tous deux associés à une perte significative de substance grise dans l'insula antérieure bilatéralement [62]. Une augmentation de l'activité insulaire droite a été observée lors d'épisodes d'hallucinations auditives et verbales [63]. L'altération du fonctionnement de l'insula permettrait d'expliquer les déficits sensoriels et émotionnels observés chez les patients schizophrènes, et pourrait aussi être à l'origine d'une attribution erronée des informations corporelles internes à une source extérieure, participant ainsi au phénomène hallucinatoire [64].

Les déficits de la cognition sociale et de la modulation sensorielle, des fonctions associées à l'insula, sont des éléments centraux des troubles du spectre de l'autisme. Une méta-analyse des études de neuroimagerie ayant examiné le traitement de l'information sociale dans l'autisme a démontré une hypoactivation de l'insula antérieure droite [65], compatible avec l'hypothèse d'une altération de la connectivité de l'insula antérieure dans l'autisme [66]. Au plan sensoriel, la présentation de stimuli tactiles désagréables a été associée à une augmentation du signal BOLD dans l'insula chez les personnes autistes, laquelle était corrélée avec l'atteinte des comportements sociaux [67].

Au cours de la dernière décennie, le lien entre l'insula et la composante motivationnelle de certains comportements pathologiques complexes a été l'objet d'un intérêt grandissant. Par exemple, il a été démontré que les fumeurs ayant subi un AVC endommageant l'insula avaient plus de chances de cesser de fumer de façon aisée, immédiate et sans rechute, comparativement à ceux chez qui l'insula était épargnée, suggérant un rôle dans la dépendance aux substances [68]. Des études ont aussi rapporté des altérations structurelles et fonctionnelles de l'insula chez des

individus souffrant d'obésité et de troubles des conduites alimentaires [69]. L'insula pourrait être impliquée dans ces pathologies via un rôle dans l'émergence du désir conscient de consommer, ou encore dans la régulation des comportements de consommation via son influence sur les processus de prise de décision.

6. Conclusion

En résumé, l'insula, le 5^e lobe du cerveau, est une structure cérébrale complexe impliquée dans une multitude de fonctions neuropsychologiques par le biais de ses connexions avec de nombreuses régions corticales et sous-corticales. Ceci inclut le traitement multisensoriel, l'expérience émotionnelle et les fonctions cognitives de haut niveau. L'insula serait également impliquée dans diverses psychopathologies. En grande partie, sa contribution à ces différentes fonctions et pathologies semble liée à son rôle dans la représentation subjective de l'état du corps. L'étude approfondie de l'insula devrait permettre de mieux saisir la relation entre le corps et l'esprit, et ainsi de mieux comprendre l'impact de l'état corporel sur le comportement humain.

Références

- [1] Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 1996 ; 22 : 229-244.
- [2] Ghaziri J, Tuchloka A, Nguyen DK. The connectivity of the human insular cortex: a review. In : Uddin LQ, ed. *Insula: Neuroanatomy, Functions and Clinical Disorders*. Palo Alto, CA : Nova Publishers, 2014 : 31-66.
- [3] Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, et al. The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb Cortex* 2015 ; 1–13.
- [4] Kurth F, Zilles K, Fox PT, et al. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 2010 ; 1–16.
- [5] Penfield W, Faulk ME. The insula. Further observations on its function. *Brain* 1955 ; 78 : 445-470.
- [6] Isnard J, Guénot M, Sindou M, et al. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004 ; 45 : 1079-90.
- [7] Craig A. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 655-66.
- [8] Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10: 59-70.
- [9] Karnath HO, Baier B, Nagele T. Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *J Neurosci* 2005 ; 25 : 7134-38.
- [10] Pugnaghi M, Meletti S, Castana L, et al. Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clin Neurophysiol* 2011 ; 122 : 2049–58.

- [11] Mazzola L, Lopez C, Faillenot I, et al. Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Ann Neurol* 2014 ; 76 : 609-619.
- [12] Zu Eulenburg P, Baumgärtner U, Treede RD, et al. Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: tactile, nociceptive and vestibular representations. *Neuroimage* 2013 ; 83 : 75-86.
- [13] Jensen KB, Regenbogen C, Ohse MC, et al. Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain* 2016 ; 157 : 1279-86.
- [14] Mazzola L, Isnard J, Peyron R, et al. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain* 2012 ; 135 : 631-40.
- [15] Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000 ; 3 : 184-190.
- [16] Baier B, zu Eulenburg P, Geber C, et al. Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke. *Eur J Pain* 2014 ; 18 : 1385-93.
- [17] Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac'h C, et al. Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* 2010 ; 133 : 2528-39.
- [18] Zu Eulenburg P, Caspers S, Roski C, et al. Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *Neuroimage* 2012 ; 60 : 162-169.
- [19] Baier B, Conrad J, zu Eulenburg P, et al. Insular strokes cause no vestibular deficits. *Stroke* 2013 ; 44 : 2604-06.
- [20] Fifer RC. Insular stroke causing unilateral auditory processing disorder: case report. *J Am Acad Audiol* 1993 ; 4 : 364-9.
- [21] Habib M, Daquin G, Milandre L, et al. Mutism and auditory agnosia due to bilateral insular damage - role of the insula in human communication. *Neuropsychologia* 1995 ; 33 : 327-339.

- [22] Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing: literature review. *Brain Res Rev* 2003 ; 42 : 143-154.
- [23] Bamiou DE, Musiek FE, Stow I, et al. Auditory temporal processing deficits in patients with insular stroke. *Neurology* 2006 ; 67: 614-9.
- [24] Boucher O, Turgeon C, Champoux S, et al. Hyperacusis following unilateral damage to the insular cortex: A three-case report. *Brain Res* 2015 ; 1606 : 102-112.
- [25] Small DM. Taste representation in the human insula. *Brain Struct Funct* 2010 ; 14 : 1–11.
- [26] Dalenberg JR, Hoogeveen HR, Renken RJ, et al. Functional specialization of the male insula during taste perception. *Neuroimage* 2015 ; 119 : 210–220.
- [27] Rolls ET. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. *Brain Cogn* 2016 ; 110 : 4-19.
- [28] Pritchard TC, Macaluso DA, Eslinger PJ. Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behav Neurosci* 1999 ; 113 : 663–671.
- [29] Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, et al. Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage* 2013 ; 66 : 333–42.
- [30] Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, et al. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Hum Brain Mapping* 2007 ; 28 : 363-372.
- [31] Mak YE, Simmons KB, Gitelman DR, et al. Taste and olfactory intensity perception changes following left insular stroke. *Behav Neurosci* 2005 ; 119 : 1693–1700.
- [32] Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000 ; 3: 1049-56.
- [33] Nielen MM, Heslenfeld DJ, Heinen K, et al. Distinct brain systems underlie the processing of valence and arousal of affective pictures. *Brain Cogn* 2009 ; 71 : 387-396.
- [34] Calder AJ, Keane J, Manes F, et al. Impaired recognition and experience of disgust

- following brain injury. *Nat Neurosci* 2000 ; 3 : 1077-78.
- [35] Phan KL, Wager T, Taylor SF, et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002 ; 16 : 331-348.
- [36] Berntson GG, Norman GJ, Bechara A, et al. The insula and evaluative processes. *Psychol science* 2011 ; 22 : 80-86.
- [37] James W. What is an emotion? *Mind* 1884 ; 34 : 188-205.
- [38] Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004 ; 7: 189-195.
- [39] Hogeveen J, Bird G, Chau A, et al. Acquired alexithymia following damage to the anterior insula. *Neuropsychologia* 2016 ; 82 : 142-8.
- [40] Decety J. Une anatomie de l'empathie. *J. Psychiatr Sci Hum Neurosci* 2005 ; 3 : 16.
- [41] Mutschler I, Reinbold C, Wankerl J, et al. Structural basis of empathy and the domain general region in the anterior insular cortex. *Front Hum Neurosci* 2013 ; 7 : 177.
- [42] Fan Y, Duncan NW, de Greck, et al. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011 ; 35 : 903-911.
- [43] Dal Monte O, Krueger F, Solomon JM, et al. A voxel-based lesion study on facial emotion recognition after penetrating brain injury. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013 ; 8 : 632–9.
- [44] Boucher O, Rouleau I, Lassonde M, et al. Social information processing following resection of the insular cortex. *Neuropsychologia* 2015 ; 71 : 1-10.
- [45] Papagno C, Pisoni A, Mattavelli G, et al. Specific disgust processing in the left insula: New evidence from direct electrical stimulation. *Neuropsychologia* 2016 ; 84 : 29–35.
- [46] Damasio AR. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York : Grosset/Putnam, 1994.
- [47] Levin IP, Xue G, Weller JA, et al. A neuropsychological approach to understanding risk-

taking for potential gains and losses. *Front Neurosci* 2012 ; 6 : 1-11.

- [48] Clark L, Bechara A, Damasio H, et al. Differential effects of insula and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain* 2008 ; 131 : 1311-22.
- [49] Clark L, Studer B, Bruss J, et al. Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *PNAS* 2014 ; 111 : 6098 – 6103.
- [50] Von Siebenthal Z, Boucher O, Rouleau I, et al. Decision making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017 : 1-10.
- [51] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010 ; 214 : 655-667.
- [52] Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2015 ; 16 : 55-61.
- [53] Shuren J. Insula and Aphasia. *J Neurol* 1993 ; 240 : 216-218.
- [54] Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 1996 ; 384 : 159-61.
- [55] Riecker A, Brendel B, Ziegler W, et al. The influence of syllable onset complexity and syllable frequency on speech motor control. *Brain Lang* 2008 ; 107 : 102-113.
- [56] Duffau H, Taillandier L, Gatignol P, et al. The insular lobe and brain plasticity: lessons from tumor surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 ; 108 : 543-8.
- [57] Baier B, zu Eulenburg P, Glassl O, et al. Lesions to the posterior insular cortex cause dysarthria. *Eur J Neurol* 2011 ; 18 : 1429-31.
- [58] Ackermann H, Riecker A. The contribution(s) of the insula to speech production: a review of the clinical and functional imaging literature. *Brain Struct Funct* 2010 ; 214 : 419-433.

- [59] Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164: 1476-88.
- [60] Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol psychiatry* 2006 ; 60 : 383–7.
- [61] Knutson KM, Rakowsky ST, Solomon J, et al. Injured brain regions associated with anxiety in Vietnam veterans. *Neuropsychologia* 2013 ; 51 : 686-694.
- [62] Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ et al. Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry* 2015 ; 72 : 305-315.
- [63] Sommer IE, Diederer KM, Blom JD, et al. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* 2008 ; 131 : 3169– 77.
- [64] Wylie KP, Tregellas JR. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010 ; 123 : 93-104.
- [65] Di Martino A, Ross K, Uddin LQ, et al. Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 63–74.
- [66] Uddin LQ, Menon V. The anterior insula in autism: under- connected and under-examined. *Neurosci Biobehav Rev* 2009 ; 33 : 1198–1203.
- [67] Cascio CJ, Moana-Filho EJ, Guest S, et al. Perceptual and neural response to affective tactile texture stimulation in adults with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2012 ; 5 : 231–244.
- [68] Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, et al. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007 ; 315 : 531-34.
- [69] Frank S, Kullman S, Veit R. Food related processes in the insular cortex. *Front Hum Neurosci* 2013 ; 23 : 499.

Figures (légendes).

Figure 1. Illustration du lobe insulaire et de ses principales subdivisions anatomiques. 1 = Gyrus court antérieur; 2 = Gyrus court moyen; 3 = Gyrus court postérieur; 4 = Gyrus long antérieur; 5 = Gyrus long postérieur; 6 = Gyrus accessoire; 7 = Sillon central de l'insula. Illustration de l'insula par Dr. Tram Nguyen.

