

Université de Montréal

**Modulation du système glutamatergique pendant  
l'apprentissage moteur**  
**Une étude de spectroscopie par résonance magnétique  
fonctionnelle**

par

Sébastien Proulx

Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Sciences neurologiques

Décembre 2011

© Sébastien Proulx, 2011

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Modulation du système glutamatergique pendant l'apprentissage moteur : Une étude de spectroscopie par résonance magnétique fonctionnelle

Présenté par :  
Sébastien Proulx

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Elaine Chapman, président-rapporteur  
Dr Julien Doyon, directeur de recherche  
Dr Rick Hoge, co-directeur  
Dr Hugo Théoret, membre du jury

## Résumé

La présente étude avait pour but d'explorer les modulations fonctionnelles putaminales du signal de spectroscopie par résonance magnétique (SRM) combiné du glutamate et de la glutamine (Glx), ainsi que de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) en lien avec l'apprentissage d'une séquence motrice. Nous avons émis l'hypothèse que les concentrations de Glx seraient spécifiquement augmentées pendant et après la pratique d'une telle tâche, et ce comparativement à une condition d'exécution motrice simple conçue pour minimiser l'apprentissage. La tâche d'appuis séquentiels des doigts (« finger tapping task ») utilisée est connue pour induire un apprentissage moteur évoluant en phases, avec une progression initialement rapide lors de la première session d'entraînement (phase rapide), puis lente lors de sessions subséquentes (phase lente). Cet apprentissage est également conçu comme dépendant de processus « on-line » (pendant la pratique) d'acquisition et « off-line » (entre les périodes de pratique) de consolidation de la trace mnésique de l'habileté motrice. Une grande quantité de données impliquent le système de neurotransmission glutamatergique, principalement par l'action de ses récepteurs *N*-Méthyl-D-aspartate (NMDAR) et métabotropiques (mGluR), dans une multitude de domaines de la mémoire. Quelques-unes de ces études suggèrent que cette relation s'applique aussi à des mémoires de type motrice ou dépendante du striatum. De plus, certains travaux chez l'animal montrent qu'une hausse des concentrations de glutamate et de glutamine peut être associée à l'acquisition et/ou consolidation d'une trace mnésique. Nos mesures de SRM à 3.0 Tesla, dont la qualité ne s'est avérée satisfaisante que pour le Glx, démontrent qu'une telle modulation des concentrations de Glx est effectivement détectable dans le putamen après la performance d'une tâche motrice. Elles ne nous permettent toutefois pas de dissocier cet effet putativement attribuable à la plasticité du putamen associée à l'apprentissage moteur de séquence, de celui de la simple activation neuronale causée par l'exécution motrice. L'interprétation de l'interaction non significative, montrant une plus grande modulation par la tâche motrice simple, mène cependant à l'hypothèse alternative que la plasticité glutamatergique détectée est potentiellement plus

spécifique à la phase lente de l'apprentissage, suggérant qu'une seconde expérience ainsi orientée et utilisant une méthode de SRM plus sensible au Glx aurait donc de meilleures chances d'offrir des résultats concluants.

**Mots-clés** : Glutamate, Spectroscopie par résonance magnétique, Plasticité cérébrale, Apprentissage moteur de séquence, Habileté motrice, Consolidation

## Abstract

The present study explored motor learning-related functional changes in putaminal combined glutamate and glutamine (Glx) and  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) magnetic resonance spectroscopy (MRS) signal. It was hypothesized that Glx concentrations would specifically increase during and after learning of a sequential finger tapping task (sFTT), as compared to execution of a simple motor task designed to elicit minimal learning. Learning of sFTT is known to evolve in an initial fast progressing stage during the first practice session (fast learning stage), followed by a slower progression during later sessions (slow learning stage). It is also thought to depend on both on-line (during practice sessions) acquisition and off-line (between practice sessions) consolidation processes to create, transform and assure retention of a motor skill memory trace. A body of data implicates glutamatergic neurotransmission, especially through its *N*-Methyl-D-aspartate (NMDAR) and metabotropic (mGluR) receptors, in many memory systems, some of which apply to motor learning and striatal-dependant learning. Moreover, some animal studies suggest that Glx concentrations can be upregulated in relation to memory acquisition and/or consolidation. Our MRS acquisitions, of which the quality happened to be sufficient only for Glx quantification, allowed the detection of an augmentation in putaminal Glx occurring after motor task execution. However, our data could not ascribe this modulation specifically to motor learning related plastic changes, at the exclusion of simple neural activation related to motor execution. Nevertheless, the interpretation of the non-significant interaction, showing a larger Glx change in response to the simple motor task compared to sFTT, leads to the possibility that the detected glutamatergic plasticity may be specifically associated to the slow learning phase. We therefore suggest that testing this alternate hypothesis in a second experiment, using an MRS technique with more sensibility to Glx could yield more convincing results.

**Keywords** : Glutamate, Magnetic Resonance Spectroscopy, Neural Plasticity, Motor Sequence Learning, Motor Skill, Consolidation

## Table des matières

|   |      |
|---|------|
| Résumé.....   | i    |
| Abstract.....   | iii  |
| Table des matières.....   | iv   |
| Liste des tableaux.....   | vii  |
| Liste des figures.....  | viii |
| Liste des abréviations.....   | xi   |
| Introduction.....   | 1    |
| Chapitre I : Revue de littérature.....  | 4    |
| Habilités et apprentissage moteur.....  | 4    |
| Conceptualisation.....  | 4    |
| Opérationnalisation.....  | 5    |
| Types d'apprentissage moteur.....   | 5    |
| Adaptation sensorimotrice.....  | 6    |
| L'apprentissage d'une séquence de mouvements.....   | 7    |
| Modèle classique de l'évolution en phases d'un apprentissage moteur.....                        | 8    |
| Phase rapide.....   | 8    |
| Phase lente.....  | 9    |
| Phase automatique.....  | 9    |
| Modèle récent de l'acquisition et de la consolidation de la mémoire d'une habileté motrice..... | 10   |
| Acquisition.....  | 10   |
| Consolidation.....  | 11   |
| Résistance à l'interférence.....  | 11   |
| Gains différés.....   | 12   |
| Controverse.....  | 13   |
| Effets confondant de la pratique.....   | 14   |
| Effets de fatigue.....  | 16   |

|   |    |
|---|----|
| Plasticité cérébrale, mémoire et apprentissage moteur .....                 | 18 |
| Plasticité cérébrale associée à l'apprentissage moteur .....                | 19 |
| Rôle du striatum .....  | 21 |
| Données chez l'homme .....  | 21 |
| Plasticité associée à l'acquisition .....                                   | 21 |
| Distinguer apprentissage et performance .....                               | 23 |
| Plasticité associée à la consolidation .....                                | 24 |
| Données chez l'animal .....   | 25 |
| Patron d'activité neuronale électrique lors d'un apprentissage moteur. .... | 26 |
| Lien causal entre activité striatale et apprentissage moteur .....          | 27 |
| Mémoire motrice et plasticité synaptique .....                              | 29 |
| Types de plasticité synaptique striatale .....                              | 30 |
| LTD corticostriatale .....  | 30 |
| LTP corticostriatale .....  | 31 |
| Rôle du système glutamatergique .....                                       | 32 |
| Fonctions mnésiques des récepteurs .....                                    | 33 |
| Données chez l'homme .....  | 33 |
| Données chez l'animal .....   | 35 |
| Apprentissage d'habiletés motrices .....                                    | 35 |
| Autres mémoires dépendantes du striatum et rôle dans la consolidation.....  | 37 |
| Fonctions mnésiques du neurotransmetteur .....                              | 38 |
| Le cas du conditionnement aversif chez le poussin .....                     | 39 |
| Chapitre II : Méthodologie .....  | 45 |
| Participants .....  | 45 |
| Schème expérimental .....   | 45 |
| Paradigme comportemental .....  | 46 |
| Protocole de résonance magnétique .....                                     | 47 |
| Analyse des données .....   | 52 |
| Comportement .....  | 52 |

|   |    |
|---|----|
| Spectroscopie par résonance magnétique..... | 52 |
| Statistiques .....                          | 57 |
| Chapitre III : Résultats .....              | 58 |
| Comportement.....                           | 58 |
| Spectroscopie par résonance magnétique..... | 60 |
| Chapitre IV : Discussion .....              | 65 |
| Comportement.....                           | 65 |
| Spectroscopie par résonance magnétique..... | 69 |
| Perspectives futures.....                   | 79 |
| Conclusion .....                            | 83 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1.</b> Indices de qualité des spectres et de la quantification selon LCModel. FWHM:<br>Full width at half maximum (largeur de bande spectrale); SNR: ratio signal sur bruit;<br>CRLB: Cramér-Rao lower bound ..... | 62 |
|---|----|

## Liste des figures

- Figure 1.** Résultats comportementaux de Debas et al. (2010), montrant les performances lors de la pratique d'une séquence avant (« Immediate Test », ou test immédiat) et après (« Delayed Retest », ou retest retardé) un délai de 12 heures d'éveil diurne (en orangé) ou de sommeil nocturne (en bleu). Remarquez que les performances paraissent s'améliorer de façon « spontanée » entre la fin du test immédiat et le premier bloc du retest retardé (A), mais que les toutes premières séquences à l'intérieur de ce dernier sont en fait identiques aux performances d'avant la période de sommeil (B). L'amélioration n'est donc pas réellement spontanée, mais la consolidation demeure cependant évidente dans la différence au retest retardé entre les groupes avec et sans sommeil durant le délai. Figure modifiée à partir de Debas et al. (2010)..... 15
- Figure 2.** Représentation schématique du modèle de Doyon et al. sur les substrats cérébraux de l'apprentissage moteur. Figure reproduite avec permission à partir de Doyon et al, (2009b). Copyright © 2009, Elsevier..... 20
- Figure 3.** Transfère du substrat neuronal soutenant l'exécution d'une séquence de mouvement des doigts des territoires associatif (flèche) à sensorimoteur (tête de flèche) du putamen avec la pratique. Les coupes coronales montrent des cartes d'activation BOLD superposées à des images anatomiques pondérées en T<sub>1</sub>, contrastant l'exécution d'une séquence avec des périodes de repos (environ 10 minutes) à différentes étapes de l'apprentissage. T1 : première période de 10 minutes de pratique; T2 : période suivante de pratique; T3 : après un total de 50 minutes de pratique; T5 : après 28 jours de 10-20 minutes de pratique quotidienne. Figure modifiée à partir de Lehericy et al. (2005). ..... 22
- Figure 4.** Représentation simplifiée du cycle glutamate-glutamine. Reproduit à partir de Shulman and Rothman (1998). ..... 41
- Figure 5.** (A) Schéma expérimental, Ctrl: condition contrôle; Exp: condition expérimentale; SRM: spectroscopie par résonance magnétique. (B) Schéma représentant la séquence et la manette utilisée durant l'expérience..... 46

- Figure 6.** Protocole d'une session de résonance magnétique. SRM: Spectroscopie par résonance magnétique; Réf H<sub>2</sub>O: Référence d'eau; 64 rép: 64 répétitions. Notez que de courtes périodes d'instructions d'environ 5min et 1min étaient placées avant et après la période pendant la tâche, respectivement..... 48
- Figure 7.** De gauche à droite, coupes axiale, coronale et sagittale (convention radiologique) montrant un exemple du positionnement du voxel de SRM sur le putamen droit. .... 49
- Figure 8.** Exemple de spectres provenant de 64 répétitions chez un sujet et illustrant le principe d'édition de la séquence MEGA-PRESS. Dans les acquisitions ON, l'impulsion de suppression appliquée à 1.9ppm supprime le signal dans cette région et affecte le couplage J du signal du Glx, du GABA et des MM. Dans les acquisitions OFF, l'impulsion de suppression à 7.5ppm préserve l'évolution normal du signal de tous les métabolites, donnant un spectre en tout point semblable à celui d'une séquence PRESS régulière. La soustraction du spectre ON au spectre OFF permet donc de mettre en évidence la différence de l'évolution du signal et d'isoler certaines résonances du Glx, du GABA et des MM. Notez que le signal identifié GABA+ provient en grande partie des MM. Les résonances principales des spectres ON et OFF sont également identifiées. ON : spectre ON; OFF : spectre OFF; Sous : spectre de soustraction; Glx : glutamate et glutamine; GABA+ : GABA et MM; MM : macromolécules; Cr : créatine; Cho : choline; NAA : acide *N*-acétylaspartique..... 51
- Figure 9.** Temps d'exécution (TE) de la séquence pendant l'entraînement et le rappel dans la condition expérimentale. Le trait plein représente une fonction puissance ajustée aux performances de l'entraînement, puis extrapolée (trait discontinué) au rappel après un délai de 24 heures..... 58
- Figure 10.** Mesure de précision (nombre de séquence correctement exécutée) de la séquence pendant l'entraînement et le rappel dans la condition expérimentale. Les cercles vides représentent les moyennes à travers 4 blocs consécutifs et le trait fin montre les valeurs pour les blocs individuels. .... 60
- Figure 11.** Exemple de l'ajustement des spectres de base à un spectre de soustraction provenant de 64 répétitions chez un sujet avec LCModel. Dans la partie inférieure, le

trait gris bruité représente les données à ajuster, le trait gris lisse est la ligne de base selon une spline déterminée par LCModel et le trait rouge correspond à l'ajustement par combinaison linéaire des spectres de base. Le résiduel de cet ajustement se retrouve dans le haut de l'image. .... 61

**Figure 12.** Concentrations de glutamate+glutamine (Glx) (A), ratio du signal du Glx sur celui de l'acide *N*-acétylaspartique total (NAAt) (B) et concentrations de NAAt (C) des périodes avant, pendant et après la tâche dans les conditions expérimentale (Exp) et contrôle (Ctrl). .... 63

**Figure 13.** Schématisation du mécanisme métabolique proposée par Mangia et al. (2007) pour expliquer l'augmentation des concentrations de glutamate associée à l'activation visuelle (voir texte). Les métabolites visibles à l'IRM sont en caractères gras. Glc : glucose; Glu : glutamate; Asp : aspartate; Lac : lactate; TCA cycle : cycle des acides tricarboxyliques. .... 75

## Liste des abréviations

ACC : Cortex cingulaire antérieur

ASM : Adaptation sensori-motrice

Asp : Aspartate

CRIUGM : Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

CRLB: Cramér-Rao lower bound

Ctrl : Contrôle

Exp : Expérimentale

FID : Free Induction Decay

FWHM: Largeur de bande spectrale (« Full width at half maximum »)

GABA : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

Glc : Glucose

Gln : Glutamine

Glu : Glutamate

Glx : glutamate et de la glutamine combinés

HFS : Stimulation électrique à haute fréquence (« High Frequency Stimulation »)

IMM : Intermediate Medial Mesopallium

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ITM : Mémoire intermédiaire (« Intermediate Term Memory »)

Lac : Lactate

LTD : Long Term Depression

LTM : Mémoire à long terme (« Long Term Memory »).

LTP : Long Term Potentiation

MAS : Navette malate-aspartate (« malate-aspartate shuttle »).

mGluR : Récepteur métabotrope du glutamate

MM : Macromolécules

MSL : Apprentissage de séquences motrices (« Motor Sequence Learning »)

MSN : Medium spiny neuron

M1 : Cortex moteur primaire

NAA : Acide *N*-acétylaspartique

NAAG : *N*-acétylaspartylglutamique

NAA<sub>t</sub> : Acide *N*-acétylaspartique total

NMDAR : Récepteur *N*-Méthyl-d-aspartate

PMd : Cortex pré-moteur dorsal

pre-SMA : aire motrice pré-supplémentaire

RM : Résonance magnétique

SEM : Erreur type de la moyenne (Standard Error of the Mean)

sFTT : Sequential finger tapping task

SMA : Aire motrice supplémentaire

SNR : Ratio signal sur bruit

SRM : Spectroscopie par résonance magnétique

SRM<sub>f</sub> : Spectroscopie par résonance magnétique fonctionnelle

STM : Mémoire à court terme (« Short Term Memory »)

TCA : acides tricarboxyliques

tDCS : stimulation transcrânienne par courant direct (« transcranial Direct Current Stimulation »)

TE : Temps d'exécution

TEP : Tomographie par émission de positrons

UNF : Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle

*À ma famille*

## Remerciements

Tout d'abord, un gros merci à mon directeur Dr Julien Doyon pour m'avoir fait confiance avec ce projet ambitieux, mais surtout pour m'avoir supporté à travers les hauts et les bas du parcours. Merci à Dr Malgorzata Marjanska pour avoir eu la patience de répondre à mes nombreuses questions et à mes inquiétudes par rapport à la technique de spectroscopie, et à Dr Rick Hoge pour avoir accepté d'apporter une aide supplémentaire en tant que co-directeur. Merci particulier à Carollyn Hurst pour avoir eu le courage de tolérer mes excès de zèle pendant les sessions de scan. Merci encore plus particulier à Brice Tiret, non seulement pour son aide précieuse et indispensable, mais surtout pour avoir partagé le fardeau du désir de développer une expertise de qualité en spectroscopie à l'UNF. Merci aussi à tous ceux qui ont participé à cette aventure, Mathieu Desrosiers, André Cyr, Romain Valabrègue et Yvan Boulanger.

Je tiens à remercier tout le lab de Dr Julien Doyon (Catherine et l'autre Catherine, Gilles, Geneviève, Jonathan, Karen, Mark, Ovidiu, Samuel Stuart, Vo An.), ainsi que celui de Dr Rick Hoge (Brice, Cécile, Claudine, Felipe, Pierre-Olivier, Tarik) pour tous les moments agréables à converser de sciences et de la vie, et surtout pour toute l'affection que ces gens merveilleux m'ont portée. Vos farces, vos sourires et souvent seulement votre seule présence ont été motivation et source de joie, même et surtout pendant les périodes houleuses. Particulièrement merci Geneviève, Karen, Claudine et Cécile pour votre énergie, Ovidiu et Stuart pour votre aide avec les analyses et les conversations poussées et intéressantes, Claudine pour les beaux commentaires sur ce mémoire, Brice et Vo An pour vos farces salaces et tout le monde pour avoir ri des miennes.

Finalement, un énorme merci à tous mes amis et à ma famille qui, tout en ne comprenant rien à ce que je faisais, ont si bien su me supporter à travers mes élans de passion et désarroi.

Je suis très heureux que vous fassiez partie de ma vie et peu importe ce que nous réserve l'avenir, je garderai toujours un doux souvenir de vous tous.



## Introduction

La neuroscience est un domaine vaste et excitant. Son thème d'étude, le système nerveux, est non seulement d'une complexité difficile à apprécier, mais est en plus capable de modifier sa structure et son fonctionnement pendant le développement normal et en réponse à l'expérience. Cette *plasticité cérébrale* s'observe tant aux niveaux comportemental (e.g. dans l'évolution, avec la pratique, de l'efficacité avec laquelle on atteint un but moteur), fonctionnel (e.g. dans le changement des régions cérébrales qui constitue le réseau neuronal supportant une trace mnésique) que structural (e.g. dans la création ou la modification des complexes synapse / processus astrocytique). On comprend donc qu'en plus de la complexité des processus de traitement de l'information qu'il soutient, un système si dynamique, un cerveau si plastique, soit difficile à étudier par la méthode scientifique.

Cependant, cette plasticité cérébrale n'est pas seulement un obstacle, mais constitue en soi un ensemble de phénomènes dont les rôles et mécanismes méritent grande attention. En effet, il est évident que l'apprentissage et la mémoire, si essentiels à nos vies, nécessitent la modification, même subtile, des propriétés d'ensembles de neurones. Autrement dit, c'est la plasticité du cerveau qui permet l'encodage et le maintien à long terme de nouvelles informations, ainsi que la modification durable du comportement (Martin et al., 2000). De plus, plusieurs maladies neurologiques et psychiatriques sont probablement, ou au moins en partie, les conséquences malheureuses d'une plasticité maladaptative (Goto et al., 2010, Huang et al., 2011). D'un autre côté, ce sont également des changements plastiques qui permettent de compenser ou de retrouver les capacités perdues lors d'un accident cérébro-vasculaire (Krakauer, 2006). Ainsi, une meilleure compréhension des fondements biologiques de la plasticité cérébrale recèle un grand potentiel d'amélioration de la santé, permettant d'en limiter les effets néfastes et de maximiser ses bienfaits.

Dans le présent ouvrage, l'*apprentissage d'habileté motrice* a donc été choisi comme modèle de la plasticité cérébrale. La littérature pertinente sur le sujet sera revue, commençant par le cadre théorique du phénomène au niveau comportemental, suivi d'une

description de la plasticité fonctionnelle des réseaux de neurones impliqués, identifiant le striatum comme acteur majeur. La plasticité synaptique à l'intérieur de cette région sera également décrite pour illustrer son rôle probant comme mécanisme de base des processus de mémoire et de la plasticité observée à plus large échelle. Finalement, l'implication spécifique du glutamate dans l'apprentissage d'habileté motrice et la plasticité associée sera discutée.

Le tout sera suivi de la présentation de l'étude principale réalisée, dont le but était de mieux caractériser le rôle des systèmes de neurotransmission glutamatergique et GABAergique dans la plasticité striatale associée à l'apprentissage d'habileté motrice. Ceci a été fait par la mesure non invasive, en spectroscopie par résonance magnétique (SRM) à 3.0T, des concentrations totales combinées du glutamate et de la glutamine (glutamate+glutamine, ou Glx), ainsi que de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), au niveau du putamen, avant, pendant et après l'exécution d'une tâche d'apprentissage moteur d'une séquence explicitement connue de mouvements d'appuis des doigts.

Avant de poursuivre, je désire attirer l'attention du lecteur sur la quantité considérable de travail effectué pour mettre en place, à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) du Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, la technologie de pointe que constitue la SRM des neurotransmetteurs. En effet, seule la génération des données de référence, servant à l'analyse des données d'intérêt, ainsi que le développement des méthodes d'analyse qui ne font pas consensus dans la communauté, se sont étalés sur plus d'un an de travail soutenu. Pour éviter un alourdissement inutile, l'ensemble de ce processus de développement technique et de résolution de problèmes ne sera pas élaboré dans ce mémoire, et seule la procédure finale sera décrite. De plus, puisque malgré nos efforts, nous n'avons pas été en mesure d'amener à un niveau satisfaisant de qualité les mesures du GABA dans notre région d'intérêt peu propice à la SRM, les résultats négatifs concernant ce neurotransmetteur ne seront pas présentés, ni discutés. Finalement, encore une fois pour alléger le texte, l'expérience comportementale sur la reconsolidation dans l'apprentissage d'habileté motrice, accomplie

en début de maîtrise et ayant menée à deux communications par affiche (Proulx et al., 2010a, b), ne sera pas incluse également.

# Chapitre I : Revue de littérature

## Habilités et apprentissage moteur

### Conceptualisation

Les *habiletés* (« skills ») font référence à des procédures de traitement d'information dépendante de l'expérience, et qui soutiennent des performances perceptuelles, cognitives ou motrices optimales. L'acquisition et le maintien en mémoire de ces habiletés sont supportés par des systèmes de *mémoire procédurale*, qui contrairement aux mémoires déclaratives des faits et des événements, peuvent opérer sans l'apport des structures hippocampiques, ni de processus conscients de traitement de l'information (Squire et al., 1993). L'apprentissage d'une habileté, ou l'acquisition d'une *trace mnésique* procédurale, se fait de façon incrémentielle par la pratique, et donc par la répétition des processus neuronaux en cause. Cette trace mnésique de l'habileté sera donc capable de soutenir, de façon relativement durable (i.e. même après un délai sans pratique), des performances meilleures que celles démontrées lors de l'exécution *de novo* d'une tâche.

Similairement, l'apprentissage d'habiletés de type moteur, appelé ici *apprentissage moteur* pour la simplicité, est le résultat de l'exécution répétée des mouvements impliqués dans une tâche. Cet apprentissage est conceptualisé comme un ensemble de *processus* menant au développement d'une *capacité* à exécuter « habilement » les mouvements pratiqués. Ces processus d'apprentissage ne sont pas directement observables et doivent être inférés à partir des changements dans le comportement moteur. Cette capacité acquise est *relativement durable*, i.e. qu'elle est retenue en mémoire procédurale et que ces effets s'étendent au delà de la fin d'une période de pratique. Ce dernier élément de définition est important puisqu'il distingue les effets de l'apprentissage moteur de ceux provenant d'une variété d'autres facteurs, e.g. le niveau d'alerte ou l'action d'agents pharmacologiques,

pouvant affecter la performance de façon temporaire seulement. En résumé, l'apprentissage moteur comprends un ensemble de processus associés à la pratique et menant à un changement relativement durable et positif de la capacité à produire des mouvements. Autrement dit, il entraîne la création d'une trace mnésique motrice capable de soutenir des performances accrues, habiles (« skillful ») (Schmidt and Lee, 2005).

## **Opérationnalisation**

L'amélioration relativement durable de la performance définissant l'apprentissage moteur se mesure en laboratoire dans la précision, le nombre d'erreur, la vitesse d'exécution, les délais de réaction et/ou le timing des mouvements. L'apprentissage est aussi parfois défini par une diminution de la quantité de pratique nécessaire pendant, une session d'entraînement, afin d'atteindre un critère arbitraire de performance. Finalement, des changements dans la synergie ou la cinématique des mouvements peuvent aussi être considérés comme une amélioration des performances, et donc un reflet de l'apprentissage (Schmidt and Lee, 2005).

Dans certaines situations que nous verrons plus tard, l'apprentissage moteur n'entraîne de changement dans aucun des paramètres mentionnés ci haut. L'augmentation de la capacité de mouvement est alors plutôt liée à la mobilisation de ressources cérébrales moins importantes. Ainsi l'amélioration des performances ne sera évidente que pendant l'exécution simultanée d'une autre tâche qui taxe ces ressources (e.g. compter à rebours).

## **Types d'apprentissage moteur**

Le comportement moteur est le résultat d'interactions complexes entre plusieurs processus indépendants, allant de l'établissement d'un but jusqu'à l'ajustement des patrons d'activité musculaires permettant son atteinte. Puisque l'apprentissage moteur agit probablement, en bonne partie, par l'optimisation du fonctionnement de ces différents processus de contrôle (Willingham, 1998), il est raisonnable de penser que les processus de l'apprentissage même seront au moins tout aussi diverses que ceux sur lesquels ils opèrent. Considérant cela, il appert pratique de classifier les tâches expérimentales d'apprentissage

moteur de façon à départager cette hétérogénéité des processus en cause. Ainsi, une bonne part des efforts de recherche sur les mécanismes psychobiologiques de l'apprentissage moteur s'est concentrée autour de deux grandes classes de tâche, soit l'*adaptation sensorimotrice* (ASM), et l'*apprentissage de séquences motrices* (MSL pour « Motor Sequence Learning ») (Doyon et al., 2003, Doyon et al., 2009a). Le présent ouvrage fera souvent indistinctement référence à ces deux types de paradigme. Ceux-ci sont tout de même brièvement décrits ci bas afin de mettre en évidence les particularités du MSL, qui est le modèle expérimental privilégié.

### **Adaptation sensorimotrice**

L'ASM permet d'interagir efficacement avec notre environnement malgré les fréquents changements des propriétés mécaniques de ce dernier. Elle survient lorsque notre système compense une perturbation du lien entre ses commandes motrices et leurs conséquences perceptuelles. Ce dernier est encodé dans ce qu'on appelle un *modèle interne* du corps dans son environnement (Shadmehr et al., 2010). En laboratoire, on produit typiquement ce genre de perturbation en appliquant une « rotation » au contrôle d'un curseur par un « joystick », rendant ce dernier contrintuitif ou inhabituel. Par exemple, une rotation de 180° fera en sorte que déplacer le joystick vers la gauche n'entraînera pas un déplacement du curseur dans la même direction, comme on pourrait s'y attendre, mais plutôt vers la droite. Le sujet doit donc apprendre la nouvelle relation entre la trajectoire de son bras et le déplacement du curseur afin d'en adapter son contrôle (*adaptation cinématique*) (Shadmehr et al., 2010). Ce genre de situation survient assez souvent dans la vie de chacun, comme par exemple lorsqu'on change d'ordinateur et que le rapport entre la vitesse de la souris et celle du curseur n'est pas le même.

Dans un autre type de paradigme d'ASM fréquemment utilisé, une force fait dévier de leur trajectoire des mouvements visant l'atteinte d'une cible avec le bras. Ici, c'est plutôt l'apprentissage du nouveau rapport entre les forces musculaires appliquées aux articulations et le mouvement du membre qui permet d'atteindre efficacement la cible (*adaptation dynamique*) (e.g. Shadmehr et al., 2010). Dans la vraie vie, ceci arrive surtout lors de

l'utilisation d'un outil. Par exemple, le jeu des forces musculaires à appliquer pour soulever et frapper avec son marteau ne sera pas le même si on change pour un plus petit.

### **L'apprentissage d'une séquence de mouvements**

Au delà de la production de mouvements individuels adaptés aux perturbations de l'environnement physique, l'apprentissage moteur permet également de développer la capacité de produire des mouvements en séquences. L'importance du comportement séquentiel est facilement appréciable lorsqu'on considère que la vaste majorité de nos actions quotidiennes sont en fait composées de séquences de mouvements. Simplement étancher sa soif nécessite une série d'actions dont l'ordre d'exécution est primordial : d'abord obtenir un vers, puis le remplir et finalement le boire. De plus, chacun de ces sous-objectifs se décomposent en petits groupes d'actions, ou « *chunks* », eux-mêmes composés de plusieurs mouvements individuels dont le respect de l'ordre demeure nécessaire à l'atteinte du but final. Par ailleurs, personne ne « pense » à chacun de ces mouvements individuels. Plutôt, on décide de « boire un vers d'eau », et l'exécution des étapes menant à cet objectif se fait généralement sans autres efforts conscients, de façon rapide et fluide.

C'est donc le MSL qui permet cette exécution rapide, fluide et sans effort de séquences de mouvements dans un ordre approprié. Il y arrive par la pratique, en modifiant l'architecture de contrôle pour d'abord former des chunks à partir des mouvements initialement individualisés, et enfin parvenir à la coarticulation de ces derniers en une séquence unitaire (Karni et al., 1998). Parmi la multitude des paradigmes de MSL existant, les sujets produisent typiquement des séquences de mouvements qui leur sont explicitement connues avant le début de l'entraînement (e.g. Karni et al., 1998, Walker et al., 2002b, Korman et al., 2003, Lehericy et al., 2005, Hotermans et al., 2006, Doyon et al., 2009b, Brawn et al., 2010, Debas et al., 2010, Orban et al., 2010), qu'ils découvrent par essai et erreur (e.g. Toni et al., 1998) ou qu'ils apprennent de façon exclusivement implicite pendant la pratique (e.g. Floyer-Lea and Matthews, 2004, Robertson et al., 2004, Albouy et al., 2006). Les réponses motrices de ces séquences peuvent être des appuis des doigts sur les boutons d'une boîte réponse (e.g. Walker et al., 2002b, Walker et al., 2003b, Doyon et

al., 2009b), des mouvements d'opposition du pouce aux doigts (e.g. Karni et al., 1998, Korman et al., 2003, Korman et al., 2007), des mouvements du bras au complet (e.g. Ghilardi et al., 2009, Kvint et al., 2011), des saccades oculaires (e.g. Albouy et al., 2006, Albouy et al., 2008) ou l'application de forces isométriques variables (Floyer-Lea and Matthews, 2004).

### **Modèle classique de l'évolution en phases d'un apprentissage moteur**

Une des caractéristiques les plus robustes de l'apprentissage d'une habileté motrice est la non linéarité de son évolution. Probablement chacun de nous a déjà expérimenté la progression rapide de ses performances pendant une toute première session d'entraînement à une tâche motrice, comme jouer quelques notes d'une mélodie au piano. Éventuellement, l'amélioration initiale pendant cette « phase rapide » finit par ralentir, marquant la transition vers une « phase lente » de l'apprentissage moteur. Les performances évoluent alors beaucoup plus lentement, pratiquement seulement d'une session à l'autre et sur plusieurs jours, semaines ou mois. Cette progression en deux phases facilement observables de l'apprentissage moteur a inspiré les modèles de Snoddy (1926), et plus tard d'Adams (1971) et de Gentile (1972) (voir références dans Schmidt and Lee, 2005). D'autres auteurs comme Fitts (1964) et Anderson (1982) (voir références dans Schmidt and Lee, 2005), en plus de considérer des phases très similaires à ces deux premières, en précise une troisième qui décrit ce qui serait arrivé si vous aviez pratiqué le piano toute votre vie. Dans cette « phase automatique », vous seriez capable jouer votre mélodie sans y penser, et même en soutenant une conversation, comme tous les pianistes professionnels. Ces phases classiques de l'apprentissage d'habileté motrices, toujours utiles à plusieurs auteurs actuels (Karni et al., 1998, Doyon and Ungerleider, 2002, Luft and Buitrago, 2005, Schmidt and Lee, 2005, Rosenbaum, 2010), sont définies plus en détails ci bas.

#### **Phase rapide**

La phase rapide est caractérisée par une amélioration rapide, mais plus ou moins consistante des performances. Ceci s'observe généralement à l'intérieur de la première

session d'entraînement, où les performances finissent par se stabiliser et approcher une asymptote lorsqu'une quantité suffisante de pratique est permise. Toutefois, pour des tâches complexes ou lorsque les sessions sont très courtes, cette phase de progression rapide et de performances instables peut s'étendre aux quelques sessions suivantes.

Les appellations « cognitive » et « verbo-motor », respectivement utilisées par Fitts (1964) et Adams (1971), évoquent le rôle important des processus cognitifs dans la phase rapide, qui nécessite un effort conscient et d'importantes ressources attentionnelles. On la conceptualise donc comme la période où, en pratiquant, un sujet découvre explicitement ou implicitement « ce qu'il y a à faire » et élabore une routine, ou programme moteur de base permettant l'exécution de la tâche.

### **Phase lente**

Le ralentissement des progrès vers la fin de la phase rapide annonce le début de la phase lente. Cette dernière est marquée par une évolution plus lente et constante des performances, s'observant sur des jours, des semaines, voire des mois d'entraînement, et avec peu ou pas d'amélioration à l'intérieur de chacune des sessions de pratique.

Cette phase peut être conçue comme la transition vers des processus plus automatiques du contrôle de l'exécution des mouvements, nécessitant de moins en moins d'efforts conscients et réduisant les demandes attentionnelles. Un sujet se situant dans cette phase cherche implicitement « comment faire » la tâche en raffinant le programme moteur esquissé pendant la phase rapide, d'où l'appellation de « motor stage » de Adams (1971). Fitts (1964) utilise plutôt le terme « associative », concevant que l'optimisation du programme moteur procède par association entre ses composantes et le résultat de son implémentation, guidant ainsi la sélection ou le rejet de ces dernières.

### **Phase automatique**

Lorsqu'un entraînement moteur est suffisamment extensif, généralement d'une durée d'au moins quelques semaines, l'apprentissage devient de plus en plus difficile à inférer à partir des performances, puisqu'elles ne démontrent qu'une progression minime

ou absente, même entre plusieurs sessions. Cependant, le sujet ainsi surentraîné gagne généralement la capacité de performer malgré l'exécution concomitante d'une autre tâche. On dit alors que l'exécution est automatisée, ne nécessitant qu'un minimum de ressources cognitives et attentionnelles. Ceci se mesure habituellement en laboratoire par l'absence ou la quasi absence d'interférence sur la performance simultanée d'une tâche cognitive, comme compter à rebours (e.g. Floyer-Lea and Matthews, 2004).

### **Modèle récent de l'acquisition et de la consolidation de la mémoire d'une habileté motrice**

La mémoire n'est pas un processus unitaire. Une trace en mémoire, ou *trace mnésique*, évolue plutôt dans le temps, passant d'abord par une phase d'acquisition, puis de consolidation (Squire et al., 1993, McGaugh, 2000, Dudai, 2004, Wang et al., 2006). Dans la phase d'acquisition, l'information relative à l'expérience est encodée dans une représentation neuronale. Il est largement accepté que ceci se fait principalement par processus Hebbien, permettant le renforcement des liens entre neurones dont l'activité pré et post-synaptique est corrélée (Abbott and Nelson, 2000). La phase subséquente de consolidation est conceptualisée de façon variée dans la littérature. De façon générale, elle est le processus par lequel une trace mnésique nouvellement acquise devient stable et relativement permanente, i.e. résistante à l'interférence et au passage du temps. La relation de l'apprentissage moteur avec ces concepts reliés à la mémoire sera donc décrite dans cette section.

#### **Acquisition**

En se souvenant de la définition de l'apprentissage moteur apportée plus haut, il est aisé d'associer l'acquisition d'une trace mnésique, ici motrice, au développement de la *capacité* à exécuter habilement des mouvements avec la pratique. L'acquisition serait donc une phase où des processus « on-line », i.e. directement associé à la pratique, mènent non seulement à la création et/ou à l'optimisation du programme moteur soutenant l'exécution de la tâche, mais aussi à l'encodage d'une représentation neuronale de ce dernier (Walker,

2005). Ces processus d'acquisition peuvent donc être inférés à partir des changements de performance associés à la pratique, observés à l'intérieur des sessions d'entraînement.

### **Consolidation**

Nous avons vu plus tôt que l'acquisition d'une capacité de mouvement n'est cependant pas suffisante pour qu'une habileté motrice soit apprise. En effet, une trace mnésique nouvellement formée doit persister au-delà d'une session d'entraînement afin d'être d'une quelconque utilité pour l'individu. Ce sera donc la consolidation qui, par un ensemble de processus off-line (i.e. qui s'opèrent sans pratique, ni répétition mentale), va modifier la trace mnésique initialement labile afin de la stabiliser ou d'en augmenter la force, et de permettre son maintien dans le temps (Luft and Buitrago, 2005, Walker, 2005, Doyon et al., 2009a).

#### *Résistance à l'interférence*

Dans le domaine de l'apprentissage d'habiletés motrices, ce concept de la consolidation est généralement opérationnalisé de deux façons. La première consiste à montrer qu'une nouvelle trace mnésique n'est susceptible à l'interférence que pendant une période limitée de temps après son acquisition. Un exemple très pertinent se retrouve dans une étude de Walker et al. (2003a), où des sujets humains ont acquis une trace mnésique par la pratique d'une séquence explicite d'appuis des doigts (séquence A), et dont la rétention fut testée 24 heures plus tard. Les résultats démontrent que la pratique d'une nouvelle séquence (séquence B) immédiatement après celle de la séquence A entraîne une détérioration significative de la rétention de cette dernière, comparativement aux sujets n'ayant jamais appris la séquence B. Plus important encore, cet effet d'interférence disparaît lorsque l'exposition à la séquence B est retardée de 6 heures.

Ces résultats montrent d'abord qu'une trace mnésique motrice nouvellement acquise est instable, puisqu'il est possible d'interférer avec son maintien en mémoire. La mise en évidence de la fenêtre temporelle de susceptibilité suggère d'abord que l'interférence agit de façon rétroactive plutôt que proactive, i.e. qu'elle affecte l'intégrité de

la trace mnésique préalablement acquise, plutôt que les fonctions motrices suivant son administration. Plus important encore, elle démontre qu'une période de temps sans pratique suffit au développement d'une résistance à l'interférence. Cette fenêtre de susceptibilité à l'interférence constitue donc la preuve suffisante que, comme dans bien d'autres formes de mémoire, une trace mnésique nouvellement acquise est initialement labile, et qu'il existe des processus off-line de consolidation qui la modifie pour la stabiliser, et ainsi contribuer à son maintien à plus long terme (Dudai, 2004).

La consolidation de la mémoire motrice a été démontrée de cette façon avec succès dans des tâches de MSL (Korman et al., 2007, Ghilardi et al., 2009) et d'ASM (Brashers-Krug et al., 1996, Shadmehr and Brashers-Krug, 1997, Krakauer et al., 2005). Ces résultats sont donc dans une certaine mesure généralisables malgré quelques cas de patron d'interférence incompatible avec l'existence d'une période de consolidation (Goedert and Willingham, 2002, Caithness et al., 2004), indiquant une réalité probablement un peu plus complexe.

### *Gains différés*

Une autre manière fréquemment employée pour démontrer l'existence de processus de consolidation, et ici sans manipulation expérimentale de ces derniers, est de mettre en évidence qu'une période de temps sans pratique peut *per se* permettre une augmentation des performances. Le premier exemple d'un tel phénomène nous vient d'une étude de Karni et Sagi (1993) sur l'apprentissage d'une tâche de discrimination visuelle, faisant appel à la mémoire procédurale et s'apparentant donc à l'apprentissage d'habiletés motrices. On y montre que les performances saturent très rapidement pendant une première session d'entraînement, mais surtout que seul un délai d'au moins 8 heures sans pratique permet de les faire progresser d'avantage. Ce type de gain de performance, dont l'expression est retardée par rapport à l'entraînement initial et que nous appellerons ici *gain différé*, est donc interprété comme le résultat de processus de consolidation qui agissent off-line afin d'augmenter la force de la trace mnésique, lui permettant ainsi de soutenir de meilleures performances.

Dans le monde moteur, des gains différés similaires ont été rapportés à maintes reprises pour le MSL, mettant en évidence des augmentations de performances entre la fin d'un entraînement et le début d'un test de rappel administré après un délai suffisant (typiquement de 8 à 72 heures). Ils se retrouvent dans diverses tâches de séquences d'appuis des doigts (Walker et al., 2002b, Walker et al., 2003a, Walker et al., 2003b, Robertson et al., 2004, Hotermans et al., 2006, Hotermans et al., 2008, Doyon et al., 2009b, Fischer and Born, 2009, Wilhelm et al., 2011), d'opposition du pouce aux doigts (Karni et al., 1998, Korman et al., 2003, Balas et al., 2007a, Balas et al., 2007b, Dorfberger et al., 2007, Korman et al., 2007) ou de saccades oculomotrices (Albouy et al., 2006), et aussi dans la poursuite d'une cible dont le mouvement est répétitif et prédictible (Maquet et al., 2003). Il est important de noter que la vaste majorité de ces gains apparaissent après une période de sommeil (voir Korman et al., 2007 pour un exemple) et sont probablement spécifiques au temps passé dans cet état (« brain state ») (voir Walker, 2005 et commentaires pour une revue de la littérature sur le rôle du sommeil dans la consolidation motrice). Il semble cependant que le sommeil ne soit pas essentiel à l'émergence de gains différés, et donc à la consolidation, pour les aspects implicites (Robertson et al., 2004, Brown and Robertson, 2007) et relatifs au but moteur (Cohen et al., 2005, Cohen and Robertson, 2007) des séquences apprises.

### Controverse

Malgré que des gains différés de performance aient été fréquemment rapportés et que leur mise en évidence soit logiquement valide pour inférer des processus off-line de consolidation, ceux-ci ne font pas unanimité. En effet, certaines études, qui arrivent à démontrer que les performances suite à une période de consolidation contenant du sommeil sont meilleures que celles suivant une période équivalente d'éveil, sont toutefois incapables de montrer des gains entre la fin de l'entraînement et le rappel à 12 ou 24 heures plus tard (Rickard et al., 2008, Cai and Rickard, 2009, Brawn et al., 2010, Debas et al., 2010, Kvint et al., 2011). Même si ce type de manipulation des processus off-line par le sommeil peut bel et bien être interprété comme une preuve de l'existence de la consolidation, ces résultats

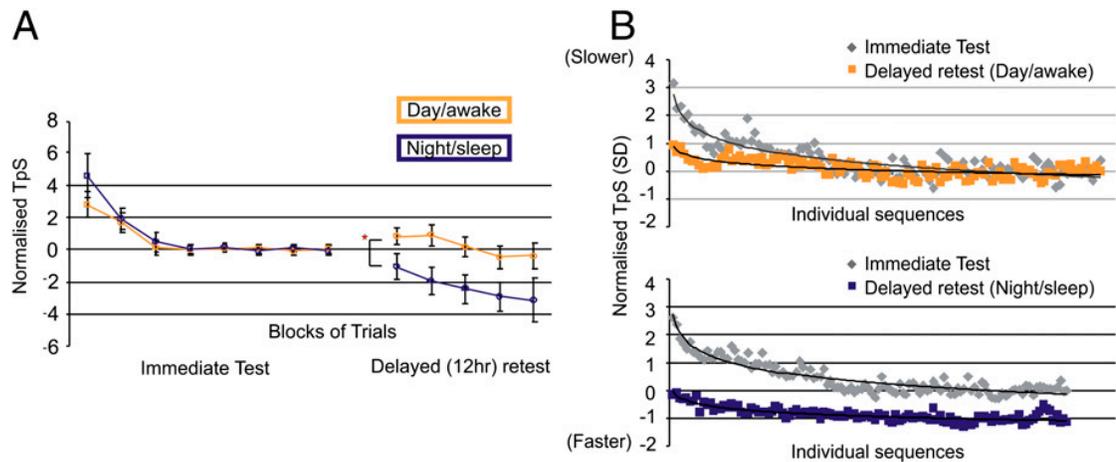
contradictoires remettent en question la capacité de cette dernière à augmenter la trace mnésique au delà des niveaux atteints pendant la phase d'acquisition. Plusieurs facteurs confondants, auxquelles la plupart des études précédemment citées ne portent pas attention, ont le potentiel d'expliquer en partie cette controverse (voir Rickard et al., 2008 pour une description détaillée). Les deux plus importants, soient la fatigue et la progression des performances pendant les mesures de la force de la trace mnésique, ainsi que leur impact sur l'interprétation des résultats, sont décrits ci bas.

#### Effets confondant de la pratique

La mesure de la force d'une trace mnésique motrice implique inévitablement un certain nombre de répétitions des mouvements que cette dernière soutient. Cette pratique est donc toujours susceptible d'entraîner une certaine amélioration des performances. Or, la plupart des études faisant état de gains différés comparent des mesures comprenant de 45 à 80 répétitions de la séquence (sur généralement ~250 répétitions), à l'intérieur desquels les performances peuvent progresser (voir Debas et al., 2010 pour un exemple où les performances des répétitions individuels sont présentées en plus de leur moyenne). Il est ainsi possible que les gains différés, qualifiés de « spontanés » par certains auteurs, soient en fait l'artefact de ce moyennage et ne résultent donc pas de la consolidation off-line, mais de la poursuite on-line de l'apprentissage pendant les mesures de la force de la trace mnésique (Figure 1).

Heureusement, les travaux de Walker et al. (2002b, 2003b) nous montrent que, dans une tâche de séquences d'appuis des doigts, il est possible de mettre en évidence de réels gains différés en tenant compte de la progression des performances dépendante de la pratique, souvent inévitable pendant la mesure de la trace mnésique motrice. Dans un premier temps, il est démontré que l'extrapolation de l'évolution des performances pendant une session initiale d'entraînement est en mesure de prédire la progression dépendante de la pratique subséquente. Puis, les auteurs comparent leurs tests de rappel, non pas à la fin de l'entraînement initial, mais plutôt aux performances prédites par la seule continuation de la pratique (Walker et al., 2002b, voir les valeurs de  $p$  entre parenthèses dans la figure 2). Ils

démontrent ainsi que, au moins pendant 12 heures après l'acquisition, la progression des performances est exclusivement dépendante de la pratique, alors que l'introduction d'une période de sommeil génère une augmentation supplémentaire significative des performances.



**Figure 1.** Résultats comportementaux de Debas et al. (2010), montrant les performances lors de la pratique d'une séquence avant (« Immediate Test », ou test immédiat) et après (« Delayed Retest », ou retest retardé) un délai de 12 heures d'éveil diurne (en orangé) ou de sommeil nocturne (en bleu). Remarquez que les performances paraissent s'améliorer de façon « spontanée » entre la fin du test immédiat et le premier bloc du retest retardé (A), mais que les toutes première séquences à l'intérieur de ce dernier sont en fait identiques aux performances d'avant la période de sommeil (B). L'amélioration n'est donc pas réellement spontanée, mais la consolidation demeure cependant évidente dans la différence au retest retardé entre les groupes avec et sans sommeil durant le délai. Figure modifiée avec permission à partir de Debas et al. (2010).

La méthodologie utilisée par Walker et al. (2002b, 2003b), et reproduite avec succès dans notre laboratoire (Proulx et al., 2010b, a, Fogel et al., 2011), permet donc de bien isoler les effets de la consolidation suivant la pratique, et suggère que ce facteur n'est probablement pas déterminant pour la validité des gains différés maintes fois rapportés dans la littérature. Toutefois, le terme « spontanés » demeure inapproprié pour décrire ces gains,

puisque dans la plupart des cas les performances ne seront probablement pas meilleures que prédites dès le début d'un rappel (voir Debas et al., 2010 pour un exemple), mais nécessiteront quelques essais avant de refléter l'effet de la consolidation. C'est donc pourquoi le terme *différé* est préféré à *spontané* dans le présent ouvrage.

### Effets de fatigue

L'entraînement à la plupart des tâches de MSL requière un effort significatif de la part des sujets et a le potentiel de causer une certaine fatigue pouvant taxer la performance des sujets. Le cas échéant, l'expression de la pleine capacité de performance pourrait être masquée par l'accumulation de la fatigue, entraînant une apparente saturation de l'apprentissage, qui serait en fait sous-estimé. Un temps de repos permettrait donc la dissipation de cette fatigue et ainsi l'expression d'un gain de performance, qui serait toutefois dû à l'apprentissage ayant lieu pendant la période d'acquisition initiale, plutôt que le fruit de processus off-line de consolidation.

Les différents effets potentiels d'une telle accumulation de fatigue sont présentés par Rickard et al. (2008), et leur relation avec l'éveil et le sommeil est détaillée par Brawn et al. (2010). Ces derniers montrent qu'un simple repos d'une durée de 5 minutes, jugée insuffisante pour permettre la consolidation, permet toutefois une amélioration significative des performances après la fin d'un entraînement pareil à celui le plus utilisé par Walker (2003b), et qui implique des séquences d'appuis des doigts. Ceci est suivi d'une dégradation des performances, ou d'un oubli, après 12 heures d'éveil, puis d'une récupération de cette oubli après 12 heures de sommeil, sans toutefois dépasser les performances « post-repos » (i.e. au test 5 minutes après l'entraînement). De plus, lorsque le sommeil suit immédiatement le test post-repos, aucun gain significatif n'est détecté entre ce dernier et le test de rappel. Les auteurs argumentent donc que les études sans test post-repos montrant un gain différé entre la fin de l'entraînement et un rappel suivant une période de sommeil, mesurent en fait la dissipation de la fatigue plutôt que l'effet de la consolidation. Leur point est renforcé par le fait que l'espacement de l'entraînement, limitant l'accumulation de fatigue par l'utilisant de blocs de 15 plutôt que 30 secondes, fait

disparaître le gain post-repos tout en préservant l'évolution subséquente à travers les périodes d'éveil et de sommeil. L'ensemble de leurs résultats suggère donc qu'une trace mnésique motrice est partiellement oubliée pendant l'éveil, et que le sommeil permet une consolidation qui récupère la trace oubliée et la protège de l'oubli subséquent, sans toutefois l'augmenter.

D'un autre côté, Walker et al. (2003b), avec le même protocole d'entraînement sans espacement et supposé causer l'accumulation de fatigue, ne détecte aucune amélioration significative des performances après un repos de 10 minutes. De plus, les performances sont maintenues après 12 heures d'éveil, et manifestent des gains différés après 12 heures de sommeil. Les auteurs montrent donc, en contradiction avec Brawn et al. (2010) et malgré un protocole très similaire, un patron de consolidation où la trace mnésique est maintenue pendant l'éveil et augmentée pendant le sommeil. Finalement, cette controverse s'illustre de façon flagrante dans la comparaison de l'étude de Brawn et al. (2010) à celles de Hotermans et al. (2006, 2008). Les deux groupes rapportent exactement le même patron de résultats, avec encore une fois pratiquement le même protocole, montrant une augmentation transitoire des performances 5 minutes après l'entraînement initial, suivi d'un retour, après 12 heures d'éveil, au même niveau de performance qu'à la fin de cette période d'entraînement, puis finalement d'une seconde augmentation, similaire à la première mais permanente, après une nuit de sommeil. Malgré cela, ces résultats sont interprétés de façon contradictoire. En effet, Hotermans et al. (2006, 2008) suggèrent que ce sont des processus de consolidation qui feraient en sorte que les performances suivants la fin d'un entraînement initial sont transitoirement augmentées au tout début d'une période d'éveil, puis augmenter à nouveau et de façon définitive après le sommeil. Brawn et al. (2010) jugent, par contre, que c'est plutôt la dissipation de la fatigue qui entraîne la première augmentation des performances, et que le temps subséquent passé éveillé entraîne l'oubli partiel de la trace mnésique, qui est cependant récupérée de façon définitive par le sommeil.

L'ensemble des résultats provenant de ces trois groupes différents, lesquels utilisent sensiblement la même tâche motrice dans des protocoles d'entraînement très similaires,

ainsi que ceux provenant de bien d'autres études où des gains différés de performance sont très souvent (Karni et al., 1998, Walker et al., 2002b, Korman et al., 2003, Maquet et al., 2003, Walker et al., 2003a, Walker et al., 2003b, Robertson et al., 2004, Albouy et al., 2006, Hotermans et al., 2006, Balas et al., 2007a, Balas et al., 2007b, Dorfberger et al., 2007, Korman et al., 2007, Hotermans et al., 2008, Doyon et al., 2009b, Fischer and Born, 2009, Wilhelm et al., 2011), ou pas toujours rapportés (Rickard et al., 2008, Cai and Rickard, 2009, Brawn et al., 2010, Debas et al., 2010, Kvint et al., 2011), suggèrent que certains facteurs inconnus et non contrôlés influencent probablement les phénomènes reliées à la fatigue, l'oubli et la consolidation. Certaines pistes dans cette voie commencent à se tracer, comme la démonstration que l'expectative d'une utilité future de la mémoire acquise (Wilhelm et al., 2011) et l'anticipation d'une récompense (Fischer and Born, 2009) peuvent favoriser la consolidation.

Malgré les inconsistances rapportées ci-dessus, un consensus semble cependant établi autour d'un rôle du sommeil en tant que modulateur off-line d'une trace mnésique motrice, sans spécification sur la nature exacte de cette modulation (mais voir Cai and Rickard, 2009 concernant l'effet potentiellement confondant de la régulation circadienne et homéostatique du sommeil). En somme, même si les gains différés de performance sont controversés, les nombreuses démonstrations de la manipulation d'une trace mnésique par le sommeil, ainsi que la présence d'une fenêtre temporelle limitée de susceptibilité à l'interférence, sont suffisantes pour établir l'existence de processus off-line de consolidation qui déterminent le destin d'une trace mnésique après son acquisition.

## **Plasticité cérébrale, mémoire et apprentissage moteur**

Cette section s'intéresse aux corrélats cérébraux de l'apprentissage moteur. La plasticité cérébrale des réseaux fonctionnels qui y est associée sera d'abord décrite. Les mécanismes biologiques soutenant cette plasticité fonctionnelle seront par la suite explorés, avec une attention particulière pour la plasticité synaptique, étant donné sa forte association au processus de la mémoire en général. Finalement, les preuves du rôle du système

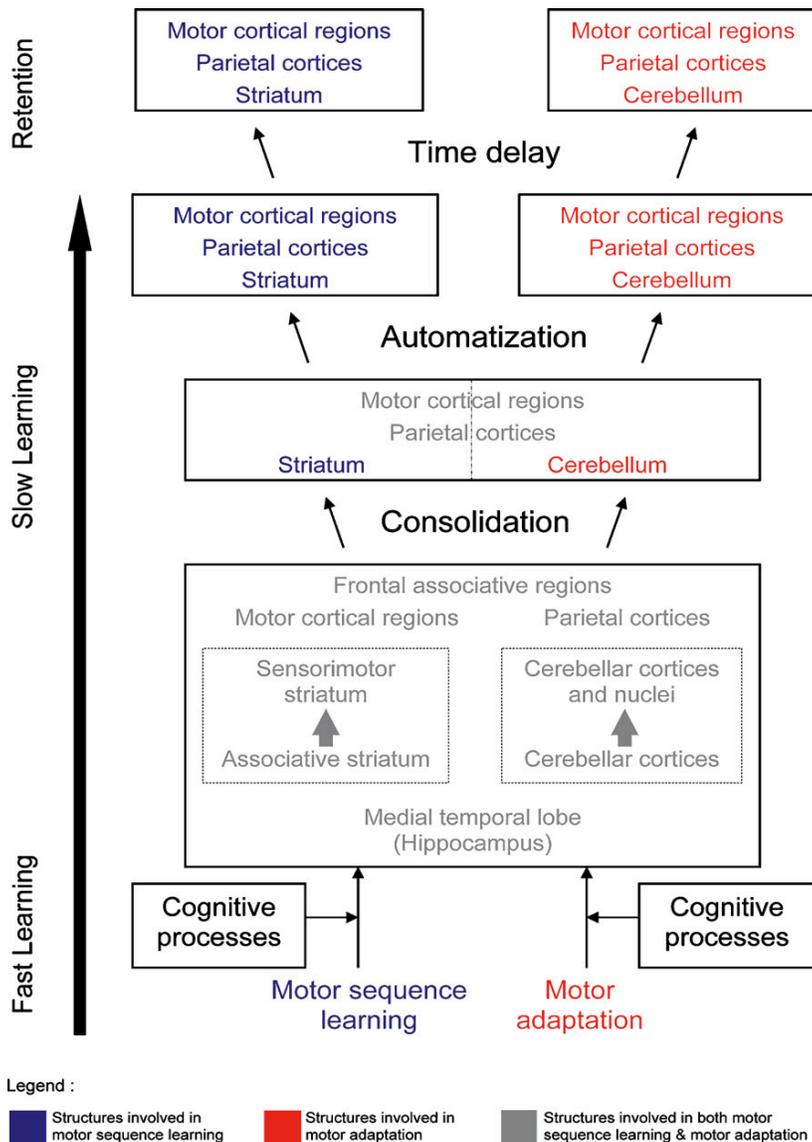
glutamatergique dans la mémoire motrice et la plasticité synaptique seront également présentées.

### **Plasticité cérébrale associée à l'apprentissage moteur**

L'apprentissage moteur a été l'objet d'un nombre substantiel d'études utilisant les méthodes modernes d'imagerie cérébrale telles que la tomographie par émission de positrons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), afin de mettre en évidence la plasticité fonctionnelle systémique associée à l'apprentissage moteur. Ces efforts ont permis à Doyon et collaborateurs (2002, 2009a) d'élaborer un modèle intéressant décrivant la réorganisation de la représentation neuronale d'une trace mnésique motrice pendant la progression de deux grands types d'apprentissage moteur, soit le MSL et l'ASM (Figure 2). Il stipule que la performance d'une tâche motrice dans la phase rapide de l'apprentissage requière initialement l'activité conjointe des cortex moteurs et pariétaux, de régions associatives des cortex frontaux, ainsi que de structures sous-corticales comme les ganglions de la base et le cervelet. La progression de l'apprentissage dans la phase lente s'accompagne ensuite de la réorganisation de ces réseaux fonctionnels à large échelle qui soutiennent l'exécution de la tâche. Cette plasticité systémique se manifeste par un désengagement de certaines régions initialement requises, de sorte que seuls les régions corticales motrices et le cortex pariétal demeurent nécessaires à cette étape avancée de l'apprentissage, en plus du cervelet pour l'ASM et des ganglions de la base pour le MSL. Doyon et ses collègues suggèrent donc que le système cortico-striatal serait le lieu privilégié du développement et du maintien à long terme de la représentation neuronale de l'habileté pour une séquence motrice.

Cette dernière affirmation est en accord avec plusieurs modèles computationnelles et données empiriques impliquant les boucles cortico-striato-thalamo-corticales, partiellement ségréguées en circuits parallèles (Parent and Hazrati, 1995a, b, Draganski et al., 2008), dans la sélection d'actions appropriées parmi une multitude d'actions possible (voir Frank, 2011 pour une brève revue des modèles computationnelles existants) et dans l'apprentissage et la mémoire motrice (e.g. Graybiel, 1995, Hikosaka et al., 2002). Ce rôle

des réseaux cortico-striataux est aussi supporté par la mise en évidence de déficits de l'apprentissage moteur chez des patients atteints de Parkinson, de la maladie de Huntington ou de dystonie primaire, pathologies affectant l'intégrité des ganglions de la base (voir Doyon, 2008 pour une revue).



**Figure 2.** Représentation schématique du modèle de Doyon et al. sur les substrats cérébraux de l'apprentissage moteur. Figure reproduite avec permission à partir de Doyon et al, (2009b). Copyright © 2009, Elsevier.

## Rôle du striatum

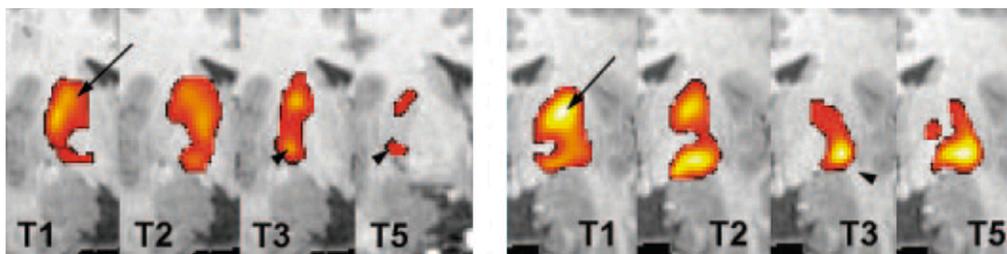
### *Données chez l'homme*

#### Plasticité associée à l'acquisition

Non seulement l'activité cérébrale se concentre dans les régions du système cortico-striatal avec la progression du MSL, mais l'organisation fonctionnelle de ce réseau est également sujette à des changements plastiques. Avant d'entamer la description de ces derniers, il est cependant important de savoir que les projections cortico-striatales partagent les ganglions de la base en territoires anatomiques relativement distincts. Malgré une certaine variabilité à travers les études sur le sujet (Parent and Hazrati, 1995a, b, Lehericy et al., 2004, Draganski et al., 2008), le patron qui se dégage montre que les diverses régions associatives des cortex frontaux projettent préférentiellement aux parties dorsales, médianes et antérieures du striatum, délimitant le territoire striatale *associatif*. Les régions motrices du cortex sont connectées à des niveaux plus ventraux, latéraux et postérieurs qui forment le striatum *sensorimoteur*. Ces différentes voies parallèles ne sont cependant pas parfaitement ségréguées, puisque l'échange d'information est possible par des connexions cortico-corticales, par un certain chevauchement des projections cortico-striatales et via la circuiterie interne des ganglions de la base.

La plasticité striatale accompagnant le MSL s'inscrit donc dans le contexte de cette ségrégation anatomique des territoires striataux, donnant au passage une signification fonctionnelle à ces dernières. En effet, Lehericy et al. (2005) ont entre autre démontré en IRMf que le signal BOLD (« Blood Oxygen Level-Dependent ») associé à l'exécution d'une tâche de séquence explicite d'appuis des doigts passait graduellement des territoires associatif à sensorimoteur du putamen, à mesure que l'apprentissage progresse (Figure 3). Plus précisément, la majeure partie de cette plasticité fonctionnelle a lieu pendant la première session d'entraînement, entre le tout début de la pratique et l'approche des performances asymptotiques marquant le début de la phase lente. De plus, ce patron d'activité putaminale majoritairement sensorimotrice se maintient après 14 et 28 jours

d'entraînement quotidien. Cette dynamique entre les territoires du striatum explique probablement les résultats de plusieurs études antérieures d'imagerie fonctionnelle apparemment contradictoires, certaines démontrant une diminution de l'activité striatale accompagnant la progression de l'apprentissage, d'autre une augmentation. Par exemple, la diminution rapportée par Toni et al. (1998) se situe dans la région antérieure du putamen alors que l'augmentation dans l'étude de Doyon et al. (2002) est plutôt postérieure, ce qui est consistant avec les résultats de Lehericy et al. (2005) brièvement présentés ci haut.



**Figure 3.** Transfère du substrat neuronal soutenant l'exécution d'une séquence de mouvement des doigts des territoires associatif (flèche) à sensorimoteur (tête de flèche) des putamens gauche (moitié gauche de la figure) et droit (moitié droite) avec la pratique. Les coupes coronales montrent des cartes d'activation BOLD superposées à des images anatomiques pondérées en T<sub>1</sub>, contrastant l'exécution d'une séquence avec des périodes de repos (environ 10 minutes) à différentes étapes de l'apprentissage. T<sub>1</sub> : première période de 10 minutes de pratique; T<sub>2</sub> : période suivante de pratique; T<sub>3</sub> : après un total de 50 minutes de pratique; T<sub>5</sub> : après 28 jours de 10-20 minutes de pratique quotidienne. Figure modifiée avec permission à partir de Lehericy et al. (2005). Copyright © 2005, The National Academy of Sciences of the USA.

Le changement rapide du substrat neuronal soutenant l'exécution de cette tâche de MSL, des territoires associatif à sensorimoteur du putamen, s'accorde bien avec le rôle putatif du striatum dans l'encodage et le maintien à long terme de la trace mnésique de ce type d'habileté. Ainsi, l'établissement de la routine motrice permettant l'exécution adéquate de la tâche pourrait initialement requérir la collaboration du putamen associatif avec le cervelet et les cortex associatifs, alors que le programme moteur soutenant des

performances optimales, i.e. la trace mnésique de l'habileté, serait principalement dépendant du striatum sensorimoteur et des régions corticales associées.

#### Distinguer apprentissage et performance

Cette étude démontrant le transfert de l'activité putaminale, ainsi que plusieurs autres, contraste en fait le signal évoqué par l'exécution de la tâche avec celui mesuré pendant des période de repos intercalées, et ne contrôle donc pas pour l'activité neuronale purement liée à un output moteur augmenté. Dans un effort de dissocier le locus de l'apprentissage moteur *per se* des régions impliquées dans sa simple expression, Orban et al. (2010) ont étudiés la modulation intra-sujet des réponses hémodynamiques par les vitesses d'exécution de mouvements d'appuis des doigts. Ces deux variables dépendantes nécessaires à une analyse paramétrique dans un modèle linéaire général en IRMf étaient mesurées pendant une seule session. Celle-ci comprenait différentes conditions d'apprentissage d'une nouvelle séquence explicite, d'exécution d'une séquence surentraînée et d'exécution de mouvements non séquentiels. Notez que dans ces deux dernières conditions, où peu ou pas d'apprentissage n'était attendu, les sujets devaient alternativement maintenir l'un de trois rythmes préalablement entraînés, de façon à ce que les vitesses moyennes d'exécution et leur distribution soient équivalentes à la condition d'apprentissage.

Dans un premier temps, les auteurs démontrent que la réponse hémodynamique dans le putamen, le cervelet, l'air motrice supplémentaire (SMA) et pré-supplémentaire (pre-SMA) et les cortex moteur primaire (M1) et pré-moteur dorsal (PMd) étaient positivement modulés par les vitesses d'exécution pendant la condition d'apprentissage de la séquence. Ceci est consistant avec une partie des résultats d'une analyse paramétrique similaire faite par Lehericy et al. (2005), démontrant des foyers significatifs dans, entre autres, le putamen, le cervelet et SMA. Ceci suggère que l'activité du putamen, entre autres régions, permet l'exécution rapide de la séquence de mouvements. Il n'est cependant pas encore possible de déterminer si cette activité est évoquée par des processus qui sont

primairement associés au développement de la capacité de mouvement, ou secondaires à l'utilisation de cette dernière.

L'astuce originale de Orban et al. (2010) a été de faire la supposition raisonnable que cette corrélation entre les vitesses d'exécution et l'amplitude de la réponse hémodynamique est le résultat de la combinaison linéaire des processus de l'apprentissage *per se* et de son implémentation motrice. Ainsi, la comparaison des cartes de modulation paramétriques obtenues dans les différentes conditions montrent que le putamen et le lobule VI du cervelet sont les seules régions dont la variation du signal BOLD est plus fortement corrélée aux vitesses d'exécution dans la condition d'apprentissage que dans les autres conditions d'exécution motrice. Ces foyers d'activation sont donc interprétés comme étant le locus des processus d'apprentissage *per se*, plutôt que le résultat de l'implémentation des changements comportementaux que ces derniers entraînent.

En somme, les formes de plasticité fonctionnelle mises en évidence par Lehericy et al. (2005) et Orban et al. (2010) lors d'une première session d'entraînement constituent des preuves indirectes, mais très informatives du rôle du striatum, et probablement du système cortico-striatal en générale, dans la phase d'acquisition d'un apprentissage moteur de séquences.

#### Plasticité associée à la consolidation

Les études d'imagerie s'intéressant spécifiquement aux processus de consolidation plutôt qu'à l'apprentissage sont beaucoup moins nombreuses. Dans le MSL, deux études indépendantes mais similaires sont importantes à mentionner. Walker et al. (2005) et Debas et al. (2010) ont utilisé l'IRMf et des protocoles de séquences explicites d'appuis des doigts comprenant un entraînement initiale et un test de rappel 12 heures plus tard. Le délai entre ces deux sessions comprenait soit une période d'éveil diurne ou de sommeil nocturne, afin de manipuler les processus de consolidation off-line (rappelons-nous de l'importance du sommeil dans la consolidation du MSL (Walker, 2005). Les deux études montrent, comme attendu, que la nuit de sommeil permet de meilleures performances au test de

rappel. Plus important encore, cet avantage de la nuit de sommeil s'accompagne d'une réponse hémodynamique augmentée dans le striatum ventral au test de rappel. De plus, cette différence d'activation n'est probablement pas seulement attribuable à l'implémentation du changement comportemental (voir la section « Distinguer apprentissage et performance ») puisque, dans le cas de Walker et al. (2005), le rythme de l'exécution était guidé par un métronome pendant les sessions d'imagerie.

Des résultats similaires se retrouvent dans une étude d'Albouy et al. (2008) qui ont utilisé des saccades oculomotrices pour induire un MSL implicite. Les auteurs rapportent encore une fois qu'une période de sommeil semble nécessaire pour que des processus off-line de consolidation induisent une plasticité striatale. Ils démontrent également que les performances pendant l'entraînement initial modulent positivement l'amplitude de la réponse hémodynamique des régions ventrale et dorsale du putamen, au niveau intra-individuel, en accord avec les résultats de Orban et al. (2010) et Lehericy et al. (2005). Plus important encore, les réponses hémodynamiques moyennes du putamen ventral pendant cette période d'acquisition sont en mesure de prédire les gains différés de performances observés 24 heures plus tard, mais pas à 30 minutes ou 5 heures. Donc en plus d'appuyer d'avantage le rôle du striatum dans l'acquisition et la consolidation de la trace mnésique motrice d'une séquence, ces résultats suggèrent une interaction fonctionnelle ou du moins un chevauchement temporel de ces deux processus d'apprentissage.

#### *Données chez l'animal*

Les études d'IRMf précédemment décrites, sensibles à la réponse hémodynamique induite par l'activité neuronale, permettent effectivement de recueillir *in vivo* des informations précieuses chez l'humain sur l'activité vasculaire et métabolique reliée à l'engagement dans une tâche. La nature du signal BOLD et sa résolution spatiale limitée en font cependant une mesure très indirecte de l'activité neuronale, et dans des portions relativement grandes de tissu cérébrale (généralement  $> 1\text{mm}^3$ ). Heureusement, la plasticité fonctionnelle striatale décrite à l'aide de ces méthodes est appuyée par l'étude de ce phénomène dans des modèles animaux de l'apprentissage moteur. Ceux-ci permettent

non seulement la mesure directe de l'activité électrique de neurones individuels pendant que l'animal se comporte, mais aussi l'établissement de liens causaux par lésions permanentes du tissu contenant ces neurones, par exemple.

Patron d'activité neuronale électrique lors d'un apprentissage moteur.

L'exemple le plus pertinent de ce type d'étude mesurant l'activité neuronale électrique *in vivo* se retrouve dans les travaux de Yin et al. (2009), lesquels utilisent la tâche du rotarod accéléré chez la souris, un modèle animal d'apprentissage d'habileté motrice largement utilisé. Brièvement, l'animal est placé sur un baril en rotation, duquel il tombe inévitablement étant donné l'accélération constante de la vitesse de rotation. D'un essai à l'autre, l'augmentation du délai avant la chute (latence de chute) indique l'apprentissage des patrons de mouvements stéréotypés nécessaires pour maintenir l'animal en équilibre malgré la rotation rapide du baril. Consistant avec la phénoménologie classique de la phase rapide de l'apprentissage moteur, les auteurs montrent que la latence de chute augmente rapidement pendant les 10 essais effectués au premier jour, puis que l'amélioration ralentit rapidement et plafonne pendant les 7 entraînements quotidiens suivants, témoignant de l'entrée dans la phase lente. Les différentes mesures électrophysiologiques rapportées sont effectuées à des moments distincts de la période expérimentale, que nous appellerons *stade naïf* (2 premiers essais du jour 1) et *stade hâtif* (2 derniers essais du jour 1), correspondant respectivement au début et à la fin de la phase rapide de l'apprentissage, et *stade tardif* (2 derniers essais du jour 8), représentant la phase lente.

Dans une première partie de l'étude, l'activité électrique des neurones épineux moyens, ou « medium spiny neurons » (MSN), constituant la principale porte de sortie de l'information du striatum, est enregistrée en continue afin de calculer différents indices reflétant leur implication dans la tâche. Les auteurs ont ainsi montré que les niveaux de décharge électrique, moyennés à travers la population entière des MSNs enregistrés, ne sont pas affectés par l'engagement dans la tâche au stade naïf, mais sont positivement modulés dans le territoire associatif (dorsomédian chez le rongeur) au stade hâtif, puis sensorimoteur (dorsolatéral) au stade tardif de l'apprentissage. De plus, une observation plus attentive des

enregistrements révèle que la proportion des MSNs individuellement reliés à la tâche (i.e. dont l'activité est significativement modulée par la tâche, de façon positive ou négative) est élevée (de 70 à 89%) et relativement constante du début à la fin de l'apprentissage. Cependant, le rapport entre les neurones positivement et négativement reliés à la tâche suit de près l'évolution de la modulation des niveaux de décharge populationnels mentionnée ci haut, étant égal dans la phase naïve, mais positif pendant les stades hâtif et tardif, respectivement dans les territoires associatif et sensorimoteur du striatum.

Ces résultats sont consistant avec la plasticité de l'activité neuronale électrique des MSNs antérieurement démontrée dans la même tâche (Costa et al., 2004), encore chez la souris. Plus important encore, ils reproduisent le même patron spatio-temporel rapporté par Miyachi et al. (2002). En effet, ces derniers aussi ont rapporté, dans une tâche d'atteinte de cibles avec le bras chez le singe, une correspondance de l'activité cellulaire électrique dans les territoires associatifs et sensorimoteurs avec l'exécution de nouvelles séquences et de séquences préalablement surentraînées, respectivement. L'ensemble de ces résultats, très consistant avec ceux provenant des études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme, vient donc appuyer et compléter ces derniers, mais ne permet toutefois pas encore d'établir un lien causal entre l'activité du striatum et l'apprentissage moteur.

#### Lien causal entre activité striatale et apprentissage moteur

La lésion d'une structure cérébrale est souvent le meilleur moyen de lui établir un rôle causal dans les processus sous-jacents à un comportement. En plus des enregistrements cellulaires présentés ci haut, Yin et al. (2009) ont donc également induit des lésions excitotoxiques par injections bilatérales de NMDA localisées aux territoires associatif ou sensorimoteur du striatum dans des groupes séparés de souris, avant de leur faire subir le même protocole d'entraînement au rotarod déjà décrit. Comparée à des groupes contrôles ayant reçu une solution saline, aucune des lésions excitotoxiques ne cause de déficit de performance aux tous premiers essais, pendant le stade naïf, suggérant la préservation des facultés motrices de base. Les performances au stade hâtif (vers la fin de la phase rapide) sont par contre significativement diminuées dans les deux groupes expérimentaux.

Toutefois, la poursuite de l'entraînement dans la phase lente permet au groupe avec la lésion du striatum associatif de combler le déficit et de performer aussi bien que les contrôles au stade tardif. Le groupe avec la lésion du striatum sensorimoteur demeure cependant déficient même après l'entraînement prolongé. Une étude similaire de lésion, mais de type transversale et utilisant une tâche de séquences de mouvement d'atteintes de cible chez le singe, rapporte un patron identique de résultats (Miyachi et al., 1997), suggérant qu'ils sont dans une certaine mesure généralisables entre espèces.

Ces études de lésions cérébrales constituent donc les meilleures preuves de l'implication du striatum dans le MSL, suggérant une relation causale. Elles sont également très consistantes autant avec l'évolution de l'activité cellulaire électrique chez l'animal (Miyachi et al., 2002, Costa et al., 2004, Yin et al., 2009) qu'avec celle des patrons de réponse hémodynamique chez l'homme (Lehericy et al., 2005, Walker et al., 2005, Albouy et al., 2008, Debas et al., 2010, Orban et al., 2010). De plus, le rattrapage des performances pendant la phase lente de l'apprentissage malgré les lésions du striatum associatifs (Yin et al., 2009), suggère l'évolution parallèle et relativement indépendante de deux représentations neuronales de la tâche, plutôt qu'un véritable transfert d'une trace mnésique unique d'un territoire striatal à l'autre.

En somme, le rôle des ganglions de la base, et de leur plasticité fonctionnelle, dans l'apprentissage moteur de séquence est difficile à réfuter, et diversifié. L'activité du striatum soutient les performances autant pendant les phases rapides (principalement par son territoire associatif) que lente (par son territoire sensorimoteur) de l'apprentissage moteur (Miyachi et al., 1997, Miyachi et al., 2002, Costa et al., 2004, Lehericy et al., 2005, Yin et al., 2009). Elle est également liée aux processus d'acquisition on-line (Lehericy et al., 2005, Albouy et al., 2008, Orban et al., 2010) et de consolidation off-line (Walker et al., 2005, Albouy et al., 2008, Debas et al., 2010) d'une habileté motrice de type séquentielle.

## Mémoire motrice et plasticité synaptique

Quelle soit mise en évidence dans l'activité neuronale électrique ou dans les patrons de réponse hémodynamique, la plasticité cérébrale reliée à l'apprentissage moteur décrites jusqu'à maintenant reflète toujours la modification de l'activité de populations entières de neurones. Ces changements fonctionnels systémiques, ainsi que les fonctions mnésiques qu'on puisse leur attribuer, sont cependant nécessairement le fruit d'une plasticité plus locale, i.e. impliquant les fonctions computationnelles de base des neurones constituant ces ensembles (Dudai, 2004, Luft and Buitrago, 2005). Or, depuis longtemps déjà que la *plasticité synaptique*, par la modification de l'efficacité de la transmission de l'information entre deux neurones, a été suggérée comme mécanisme de base de formation et de maintien à long terme de la mémoire, et donc aussi de la plasticité cérébrale induite par l'expérience. Énormément de travaux dans plusieurs types de mémoire ont été réalisés selon cette hypothèse de travail. Ceux-ci ont entre autre permis de bien documenter les phénomènes de la potentialisation (LTP pour « Long Term Potentiation ») et de la dépression (LTD pour « Long Term Depression ») à long terme, respectivement caractérisés par un augmentation et une diminution de l'efficacité synaptique (Malenka and Nicoll, 1999, Martin et al., 2000). Seulement quelques-unes des meilleures preuves de ce rôle de la plasticité synaptique dans les changements fonctionnels relié aux mémoires dépendantes du striatum seront présentées ici.

Tout d'abord, l'étude de Yin et al. (2009), introduite plus tôt, montrent également des modifications de la transmission excitatrice des synapses cortico-striatales dans des tranches *ex vivo* de leurs souris ayant subi l'entraînement au rotarod. La distribution spatiale et temporelle de ces changements est de plus consistante avec la division fonctionnelle des territoires associatifs et sensorimoteurs du striatum. Les auteurs apportent également certaines preuves que ces changements sont le résultat de phénomènes similaires à la LTP et LTD.

La perturbation génétique des mécanismes de la plasticité synaptique peut également permettre de faire le lien entre cette dernière et l'apprentissage moteur. Ainsi,

deux espèces de souris transgéniques ont été créées, avec la délétion d'un gène responsable de l'expression, dans une, de récepteurs *N*-Méthyl-D-aspartate (NMDAR) fonctionnels (Dang et al., 2006), et d'une isoforme de l'adénylate cyclase (enzyme catalysant la production de l'AMP cyclique, un messager intracellulaire de l'activation des récepteurs dopaminergique) dans l'autre (Kheirbek et al., 2009). En plus de spécifiquement affecter le striatum, ces délétions bloquent complètement l'apprentissage d'une tâche de rotarod, sans toutefois perturber les fonctions motrices de base. Plus important encore, des tranches *ex vivo* de ces mêmes souris montrent que la LTP corticostriatale requière l'expression normale des NMDAR et de l'adénylate cyclase, et que le LTD nécessite l'adénylate cyclase.

Il semble donc clair qu'une plasticité synaptique striatale soit impliquée dans l'apprentissage moteur, au moins chez l'animal. Il est par conséquent pertinent de connaître les mécanismes de cette plasticité, dont les formes sont diverses dans le striatum (voir Pisani et al., 2005, Kreitzer and Malenka, 2008, Di Filippo et al., 2009, Wickens, 2009, Lovinger, 2010 pour des revues de la littérature). Deux de celles-ci, soit la LTD et la LTP corticostriatale, ont été plus extensivement étudiées et seront donc discutées ci-dessous.

## **Types de plasticité synaptique striatale**

### *LTD corticostriatale*

La première description d'un phénomène de LTD au niveau des synapses connectant les projections cortico-striatales au MSNs remonte à 1992. Calabresi et al. (1992a) ont ainsi démontré qu'un protocole de stimulation électrique à haute fréquence (HFS pour « High Frequency Stimulation ») des afférences corticales induit une diminution durable de l'amplitude des réponses post-synaptiques excitatrices des MSNs. Depuis, différents protocoles de stimulation *in vitro* et *in vivo* ont été montrés comme étant aptes à induire la LTD, et ceux-ci semblent partager une bonne part de leurs mécanismes cellulaires d'induction et d'expression. Notamment, l'induction de la LTD est capitalement dépendante de l'activation des récepteurs métabotropiques (mGluR) du groupe I (Gubellini

et al., 2001, Sung et al., 2001) et de la signalisation rétrograde par les messagers endocannabinoïdes, mais ne requière pas l'activation des NMDAR (Kreitzer and Malenka, 2008, Di Filippo et al., 2009, Wickens, 2009, Lovinger, 2010). Plus précisément, lorsque combinée à un niveau suffisant de dépolarisation de la membrane post-synaptique pour ouvrir les canaux à calcium dépendant du voltage (« voltage-dependent calcium channels ») et permettre l'augmentation des concentrations intracellulaire de calcium, l'activation des mGluR déclenche la production et la relâche d'endocannabinoïdes. C'est ensuite la diffusion de ce neurotransmetteur et finalement l'activation de ses récepteurs pré-synaptiques qui permet l'expression de la LTD par une diminution de la relâche synaptique de glutamate (Gerdeman and Lovinger, 2001).

Il est intéressant de noter que l'activation des mGluR, lesquels ne sont généralement pas associés aux synapses et, lorsqu'ils le sont, ne se retrouvent qu'à leur pourtour, dépend de la diffusion extrasynaptique du glutamate, ainsi que de sa recapture par les transporteurs neuronaux post-synaptiques et gliaux (Galvan et al., 2006). Ainsi, il a été démontré que le blocage de cette recapture facilite la LTD au niveau des synapses des fibres parallèles du cervelet (Brasnjo and Otis, 2001), suggérant que l'accumulation de glutamate dans l'espace péricellulaire aurait le potentiel de réguler l'induction de la LTD.

#### *LTP corticostriatale*

Initialement, la potentialisation durable des réponses des MSNs à la stimulation excitatrice de ses afférences était observée dans des protocoles de HFS très similaires à ceux élicitant la LTD, mais seulement lorsque le médium baignant les tranches de cerveaux utilisées étaient dépourvues de magnésium (Calabresi et al., 1992b). L'absence de magnésium permettait de désinactiver les NMDAR<sup>1</sup> et d'ainsi révéler la LTP qui, comme

---

<sup>1</sup> Normalement, lorsque le potentiel membranaire est au repos, le gradient électrochimique transmembranaire du magnésium inactive les NMDAR en maintenant un ion dans leur canal transmembranaire, bloquant ainsi le passage du calcium. Pour générer un courant calcique médié par les NMDAR, il faut dépolariser la membrane pour lever ce blocage du magnésium, en plus d'activer le récepteur avec son agoniste principal, de glutamate. C'est

dans bien d'autres régions du cerveau, est cruciallement dépendante de ce type de récepteurs (Malenka and Nicoll, 1999).

La plausibilité d'un véritable rôle physiologique de ce phénomène était cependant questionnable jusqu'à la démonstration de plusieurs situations où la déplétion du magnésium n'est pas nécessaire (Kreitzer and Malenka, 2008, Wickens, 2009, Lovinger, 2010). Notamment, la LTP peut être ainsi induite *ex vivo* dans les régions dorsomédiales du striatum même en présence de magnésium, démontrant l'existence d'un gradient dans l'expression de la plasticité synaptique, avec la LTD qui domine au niveau dorsolatérale et une LTP plus facile à induire en dorsomédian (Partridge et al., 2000). De plus, différents protocoles de stimulation *in vivo* ont été démontrés aptes à induire la LTP en condition physiologique dans le striatum (e.g. Charpier and Deniau, 1997, Reynolds et al., 2001).

Les mécanismes moléculaires d'induction et d'expression de la LTP striatale sont moins bien connus que ceux de la LTD. Il est cependant établi que la liaison du glutamate et un niveau suffisant de dépolarisation de la membrane post-synaptique sont cruciaux à l'activation des NMDAR (situés à l'intérieur des zones actives des synapse glutamatergiques (Galvan et al., 2006)) et à l'induction de la LTP. Contrairement à la LTD, la LTP s'exprime probablement exclusivement au niveau post-synaptique, par l'augmentation de la réactivité des MSNs à la relâche de glutamate (Kreitzer and Malenka, 2008, Di Filippo et al., 2009, Wickens, 2009, Lovinger, 2010). Le glutamate recèle donc encore un fois un rôle primordial dans l'induction de cette forme de plasticité synaptique.

## **Rôle du système glutamatergique**

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus abondant du système nerveux (Kandel et al., 2000) et se retrouve dans l'ensemble des synapses cortico-striatales

---

donc pourquoi le NMDAR est considéré comme le « détecteur de coïncidence » par excellence, puisqu'il ne s'active que lorsqu'il y a proximité spatio-temporelle d'activité pré- et post-synaptique. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbert A, Prochiantz A (1984) Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. Nature 307:462-465.

et thalamo-striatales (Parent and Hazrati, 1995a). Étant donné son ubiquité, il peut être difficile d'isoler sa fonction mnésique du rôle qu'il joue dans le fonctionnement de base du cerveau. Toutefois, deux de ses récepteurs, les NMDAR et mGluR, sont fortement associés à diverses formes de plasticité synaptique dans plusieurs régions du cerveau (Wang et al., 2006, Luscher and Huber, 2010 pour des revues), en plus du striatum (Pisani et al., 2005, Kreitzer and Malenka, 2008, Di Filippo et al., 2009, Wickens, 2009, Lovinger, 2010). Ceci est très consistant avec le rôle pharmacologiquement démontré de ces récepteurs dans la plupart des systèmes de mémoire (voir Riedel et al., 2003 pour une revue extensive). Le glutamate, du moins par l'activation des NMDAR et mGluR, semble ainsi avoir une implication cruciale et généralisée dans la plasticité synaptique et la mémoire. La section qui suit présentera donc les preuves spécifiques à la mémoire motrice ou dépendante du striatum. Le rôle possible de la régulation du métabolisme du neurotransmetteur (nb. le terme métabolisme du glutamate réfèrera ici autant à son anabolisme et catabolisme, dans son sens habituel, qu'au « cycling » neuro-glial autres transports entre compartiments cellulaires et sub-cellulaire) sera également abordé.

### **Fonctions mnésiques des récepteurs**

#### *Données chez l'homme*

Étonnamment, l'effet de la manipulation pharmacologique de la fonction des NMDAR et mGluR sur l'apprentissage d'habileté motrice a très peu été étudié chez l'homme. Seulement deux études montrent un rôle des NMDAR dans l'acquisition d'une adaptation sensorimotrice de type dynamique<sup>2</sup> (Donchin et al., 2002) ou cinématique<sup>2</sup> (Hadj Tahar et al., 2004). Dans les deux cas, l'injection systémique d'un antagoniste des NMDAR juste avant le début de l'entraînement réduit l'amélioration des performances avec la pratique, sans toutefois affecter les tous premiers essais. Cet effet dans l'étude de Hadj Tahar et al. (2004) n'est par contre présent que dans un sous-groupe qui n'est pas défini

---

<sup>2</sup> Voir la sous-section intitulée « Adaptation sensorimotrice » pour une définition des types d'adaptation sensorimotrice

expérimentalement, mais plutôt déterminé *post hoc*, et souffre d'un potentiel effet confondant du sexe. Il est néanmoins probablement réelle étant donné la corrélation démontrée entre les concentrations plasmatiques de l'agent pharmacologique et la diminution de l'acquisition, et considérant la similarité des résultats avec ceux de Donchin et al. (2002).

Dans une étude subséquente utilisant la même tâche, Hadj Tahar et ses collègues (2005) n'ont pu mettre en évidence un effet du blocage des NMDAR sur le phénomène de consolidation de l'adaptation motrice. Ceci pourrait cependant être dû à une dose insuffisante considérant les précautions à prendre dans des études pharmacologiques chez l'homme et la relation dose-effet de telles substances démontrée chez l'animal (e.g. Lemay-Clermont et al., 2011). Le seul indice chez l'homme que les NMDAR auraient aussi un rôle dans la consolidation d'une habileté se retrouve dans une étude pharmacologique utilisant une tâche de discrimination visuelle (Gais et al., 2008). L'évolution de la mémoire de ce type d'habileté perceptuelle ressemble à celle de l'apprentissage moteur de séquence, avec l'émergence de gains différés après une période de sommeil (Karni and Sagi, 1993). Or, Gais et al. (2008) montrent que ces gains différés nécessitent la fonction normale des NMDAR pendant la nuit suivant l'entraînement initiale à cette tâche. Ce résultat constitue donc une preuve indirecte que les NMDAR pourraient aussi avoir un rôle dans la consolidation d'un apprentissage moteur chez l'homme.

Concernant les mGluR, une seule étude leur suggère un rôle dans une forme d'apprentissage moteur chez l'homme (Coemans et al., 2003). En effet, l'adaptation des saccades oculaires, une forme d'ASM, est réduite chez des patients atteints d'un syndrome paranéoplasique qui entraîne la production d'auto-anticorps contre les mGluR de type 1 du cervelet. Il faut par contre noter que les fonctions motrices de base ne sont minimalement affectées que chez un seul des trois patients testés. La spécificité de l'effet à l'apprentissage est toutefois appuyée par la reproduction des résultats dans une version animale de la tâche, où le cervelet de souris est injecté avec les anticorps extraits du sérum des patients. De plus,

ces mêmes anticorps sont capables de réduire l'induction de la LTD dans des cultures de cellules de Purkinje embryonniques.

Certaines preuves existent donc chez l'homme pour un rôle des NMDAR et mGluR dans les processus d'acquisition de tâches d'ASM (Donchin et al., 2002, Coesmans et al., 2003, Hadj Tahar et al., 2004). Malgré certains indices indirectes pour les NMDAR (Gais et al., 2008) un rôle similaire dans la consolidation demeure cependant à démontrer. Aucune étude n'a testé l'implication des récepteurs glutamatergiques dans le MSL chez l'homme.

### *Données chez l'animal*

#### Apprentissage d'habiletés motrices

Il est encore une fois surprenant de constater que le nombre d'études animales examinant le rôle des récepteurs glutamatergiques dans l'apprentissage d'habiletés motrices est limité. Toutefois, les méthodes invasives employées ont l'avantage d'être en mesure de cibler le striatum pour déterminer l'impact spécifique des récepteurs striataux.

Ainsi, dans une tâche de rotarod comprenant 10 essais au jour 1, 2, 3 et 8, l'infusion d'une dose adéquate d'un antagoniste des NMDAR directement dans le striatum des souris 15 minutes avant chaque session bloque pratiquement tout apprentissage, et ce dès la fin de la première session et jusqu'à la fin de la période expérimentale (Lemay-Clermont et al., 2011). Des résultats similaires se retrouvent dans une étude mentionnée plus haut (Dang et al., 2006), utilisant des souris transgéniques dont les NMDAR sont non fonctionnels spécifiquement dans le striatum. Ces souris montrent un déficit de performance à la fin d'un bref entraînement de seulement 6 essais en deux sessions séparées d'une semaine. Dans ces deux travaux, les capacités motrices de bases semblent conservées, comme le démontre les performances normales en début d'apprentissage ainsi que d'autres mesures du comportement moteur. Ils établissent donc bien que les NMDAR striataux sont essentiels à l'acquisition de cette tâche, probablement autant dans les phases rapide que lente. Ils ne peuvent cependant pas confirmer que ces récepteurs sont aussi impliqués dans la consolidation.

Une seule étude a examiné le rôle des mGluR dans l'apprentissage moteur (Hodgson et al., 2011). On y montre que le blocage pharmacologique de ces récepteurs du groupe I diminue dramatiquement la capacité des rongeurs à apprendre la tâche de rotarod pendant une session de 10 essais. On se doit cependant de noter que la caractérisation attentive des effets de la substance suggère que certains aspects du comportement moteur de base et de la motivation des rats et des souris testés pourraient être affectés. Toutefois, les performances au rotarod d'un groupe de rongeurs ayant préalablement appris la tâche demeurent inaltérées par le blocage des mGluR, suggérant que l'effet principal est belle et bien spécifique à l'acquisition de l'habileté motrice. La spécificité de cet effet aux mGluR du striatum reste par contre à établir, puisque l'administration de la substance était ici systémique. Aucune étude ne s'est jusqu'à maintenant intéressée au rôle des mGluR dans la consolidation d'un apprentissage moteur.

Finalement, il est intéressant de noter que l'expression de plusieurs gènes, mesurée par les niveaux d'ARN messager pour lesquels ils codent, est modifiée par l'apprentissage du rotarod (D'Amours et al., 2011). Plus spécifiquement, l'expression de gènes codant pour les NMDAR et mGluR est augmentée dans le striatum de souris pendant la phase lente de l'apprentissage du rotarod, lorsque comparée au cortex antérieur et au cervelet. Ceci vient appuyer d'avantage le rôle du striatum et de ses NMDAR et mGluR dans l'apprentissage moteur.

Pour conclure, les quelques travaux étudiant la modulation pharmacologique des récepteurs glutamatergiques pendant l'apprentissage d'habileté motrice chez l'animal appuient non seulement le rôle des NMDAR, pour lequel quelques preuves existent aussi chez l'homme, mais confirme également qu'au moins une partie de celui-ci se joue à l'intérieur du striatum (Dang et al., 2006, D'Amours et al., 2011, Lemay-Clermont et al., 2011). Les mGluR seraient aussi impliqués (D'Amours et al., 2011, Hodgson et al., 2011), mais la preuve d'une localisation striatale de leur action demeure encore faible (D'Amours et al., 2011). Finalement, ces effets semblent commencer dès la phase rapide de

l'apprentissage et se poursuivre dans la phase lente, mais la distinction entre acquisition on-line et consolidation off-line demeure à faire.

#### Autres mémoires dépendantes du striatum et rôle dans la consolidation

Il est intéressant de faire le parallèle entre l'apprentissage d'habileté motrice et une autre forme d'apprentissage procédural indépendant de l'hippocampe, soit l'apprentissage d'habitudes (Graybiel, 1995, 2008). Ce dernier est souvent étudié chez le rongeur à l'aide de labyrinthes où les réponses que doit faire l'animal, associées à un stimulus particulier (association stimulus-réponse, ou « Stimulus-Response Association ») ou pas (apprentissage basé sur les réponses, ou « Response-Based Learning ») sont très similaires d'un essai à l'autre. L'apprentissage d'une telle habitude se rapproche de celui d'une habileté par sa dépendance sur la fonction normale du striatum (e.g. Jog et al., 1999, Kheirbek et al., 2009), par son mode d'acquisition (répétition d'une même action) et par la notion d'automatisation du comportement (voir Graybiel, 2008 pour une revue de la littérature). Ces deux derniers points s'illustrent de façon anecdotique à l'aide de la routine matinale de la plupart des gens. En effet, non seulement nous accomplissons chacune des tâches de notre toilette de façon très habile, mais nous les faisons la plupart du temps dans un ordre particulier. Cette séquence est bien souvent répétée depuis des années, et maintenue par habitude plutôt que par soucis de rapidité, nous évitant de nous demander au sortir de la douche si nos dents sont déjà brossées ou pas. Ainsi, autant l'habileté que l'habitude nous permettent d'être prêts à sortir de la maison « sans se casser la tête ». Ces similitudes indiquent que les mécanismes biologiques de l'apprentissage d'habitudes ont le potentiel d'être transférables à l'apprentissage d'habiletés. Le reste de cette revue de la littérature fera donc souvent référence à ce type d'apprentissage procédural afin d'inférer certains mécanismes de la consolidation dans l'apprentissage moteur, et d'explorer le rôle putatif de la modulation du métabolisme du glutamate.

Nous notions donc plus haut que les quelques études du rôle des récepteurs glutamatergiques dans l'apprentissage d'habileté motrice ne distinguaient pas les processus off-line de la consolidation de ceux de l'acquisition on-line. Or, l'infusion intra-striatale

bilatérale de différents inhibiteurs des récepteurs glutamatergiques, immédiatement après l'entraînement à un labyrinthe où une association stimulus-réponse est acquise, diminue la rétention de l'association testée 24 heures plus tard. Puisque le retardement de l'infusion à 2 heures après l'acquisition fait disparaître cet effet, il est possible de conclure que les NMDAR (Packard and Teather, 1997) et les mGluR (Packard et al., 2001) du striatum sont nécessaires aux processus de consolidation off-line de la représentation neuronale striatale d'un comportement dit habituelle.

Cette implication des NMDAR et des mGluR dans la consolidation off-line de ce type d'apprentissage est en accord avec les multiples démonstration d'un rôle similaire dans plusieurs autres types de mémoire (Riedel et al., 2003). Considérant en plus les ressemblances entre l'apprentissage d'habitudes et d'habiletés, un rôle des NMDAR et/ou mGluR striataux dans la consolidation d'une habileté motrice est probant. Par exemple, il est possible que l'inhibition des NMDAR se soit prolongée au-delà des périodes d'acquisition de la tâche du rotarod dans Lemay-Clermont (2011), et ait ainsi également affecté la consolidation de l'apprentissage. Plus d'efforts seront cependant nécessaires pour réellement établir le rôle des NMDAR et mGluR dans la consolidation off-line d'une habileté motrice.

### **Fonctions mnésiques du neurotransmetteur**

Nous avons jusqu'à maintenant limité la description du rôle du système glutamatergique à la fonction de ses récepteurs. Or, une étude très intéressante de Packard (1999) démontre qu'il est possible de manipuler la fonction mnésique du système glutamatergique non seulement en modulant l'activité de récepteurs spécifiques, mais aussi en modifiant la disponibilité du neurotransmetteur lui-même. Les auteurs ont entraîné des rats dans un labyrinthe en croix, à raison de 4 essais par jour pendant 16 jours, permettant à l'animal de développer des représentations de la tâche basées sur l'espace (« place-based learning ») et les réponses (« response-based learning »). Normalement, ces deux types de représentation diffèrent par leur évolution temporelle. Ainsi, pendant la première moitié de l'entraînement, la tâche est principalement accomplie par l'utilisation d'une représentation

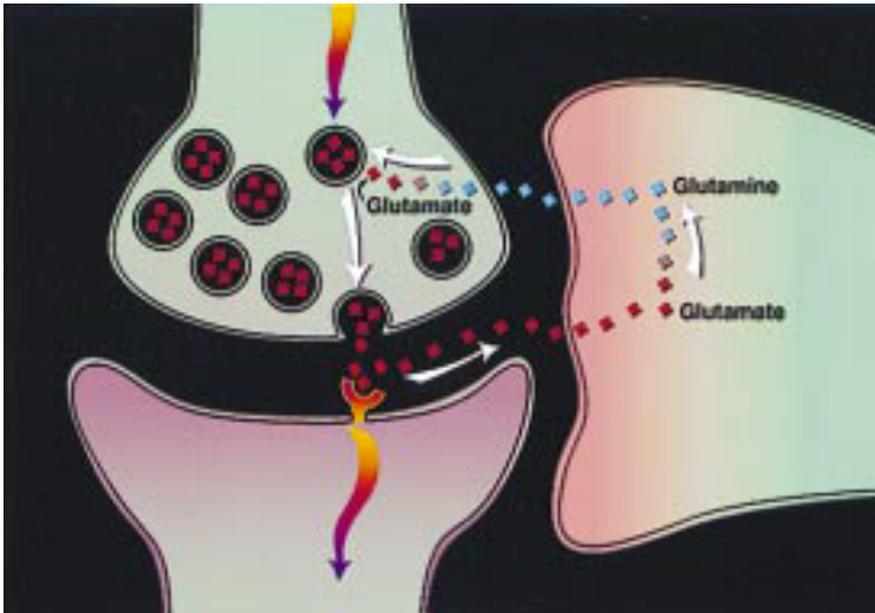
allocentrique de l'espace. Ceci est confirmé par un test de stratégie au jour 8, indiquant qu'une représentation de la tâche basée sur l'espace se développe en premier. La poursuite de l'entraînement permet plutôt le développement d'une représentation basée sur les réponses. Ainsi, le test de stratégie au jour 16 indique que l'animal utilise alors un cadre égocentrique, se souvenant des virages à faire pour compléter le labyrinthe plutôt que des positions relatives des points de départ et d'arrivée. Ce patron de résultats est donc interprété comme reflétant le développement parallèle des représentations hippocampiques basées sur l'espace, et striatale basée sur les réponses. La première est plus hâtive et domine le comportement en début d'entraînement, alors que la seconde se développe comme une habitude (voir la section « Autres mémoires dépendantes du striatum et rôle dans la consolidation ») et agit plus tardivement avec la répétition de la tâche.

L'aspect de cette étude le plus pertinent pour nous est cependant la démonstration que l'infusion de glutamate exogène dans le striatum ou l'hippocampe facilite le développement du type de représentation de la tâche dont ces régions sont respectivement responsables. En effet, injecté dans le striatum après chaque session des jours 4 à 6, le glutamate accélère le développement de la représentation basée sur les réponses, cette dernière dominant le comportement dès le premier test de stratégie au jour 8. Contrairement, la prépondérance de la représentation basée sur l'espace persiste jusqu'à la fin de l'entraînement lorsque la même infusion a lieu dans l'hippocampe. Ces résultats mènent à ce constat cruciallement important pour notre étude, à savoir que l'augmentation du pool de neurotransmetteur disponible pour le système glutamatergique et/ou l'augmentation des concentrations extracellulaires de glutamate, même de façon diffuse, peuvent moduler à la hausse les processus de consolidation s'opérant dans la région ciblée.

#### *Le cas du conditionnement aversif chez le poussin*

Le constat précédent soulève donc la possibilité qu'au-delà de la liaison du neurotransmetteur à son récepteur, d'autres aspects du métabolisme du glutamate pourraient être modulés lors de la formation d'une trace mnésique. En effet, les voies métaboliques du glutamate sont complexes et impliquent l'interaction de la synapse avec

les cellules gliales environnantes. Deux choses sont importantes à savoir. Premièrement, le glutamate relâché dans la synapse n'est que faiblement recapturé par les neurones. La majeure partie est plutôt récupérée par les cellules gliales, qui le transforment en glutamine avant de la renvoyer dans l'espace extracellulaire. De là, la glutamine est capturée par les terminaisons synaptiques pour être reconvertie en glutamate, qui est finalement incorporé aux vésicules synaptiques. C'est ce qu'on appelle le cycle glutamate-glutamine (ou cycling neuro-glial du glutamate) (Figure 4). Deuxièmement, près d'un tiers du glutamate recapturé par les cellules gliales ne demeure pas dans ce cycle glutamate-glutamine, mais est plutôt dégradé oxydativement à travers la voie des acides citriques. Cette dégradation du glutamate doit donc être compensée par une synthèse équivalente, ce qui se fait également via la voie des acides citrique, et nécessite ultimement l'utilisation du glucose, ou de ses dérivés comme le glycogène. Ce dernier processus est initié par une enzyme exclusive aux cellules gliales, la pyruvate carboxylase (Hertz and Hertz, 2004, Rothman et al., 2011). Il semble donc évident que les concentrations de glutamate entourant les récepteurs, et déterminant leur activation, ne dépendront pas seulement de la relâche synaptique, mais aussi de la diffusion, la recapture neuronale ou gliale, la synthèse et la dégradation du glutamate (Galvan et al., 2006).



**Figure 4.** Représentation simplifiée du cycle glutamate-glutamine. Reproduit avec permission à partir de Shulman and Rothman (1998). Copyright © 1998, The National Academy of Sciences of the USA.

Considérant cette complexité du cycle de vie du glutamate, il n'est donc pas improbable que la modulation de certaines étapes du système soit d'une manière ou d'une autre reliés aux processus de la mémoire. Or, c'est précisément sur cette relation que travaillent Gibbs, Hertz et Ng depuis plus de vingt ans (Ng et al., 1997, Gibbs et al., 2008). Par l'examen systématique des voies métaboliques du glutamate, ils apportent un portrait bien détaillé de leur rôle dans l'évolution d'une trace mnésique. Par soucis de concision, seulement les lignes les plus pertinentes de leurs travaux seront tracées ci bas.

Tout d'abord, le groupe concentre ses efforts sur une seule tâche très simple, le conditionnement aversif chez le poussin, et sur une seule région du cerveau aviaire analogue aux régions associatives hétéromodales du cortex des mammifères, « l'Intermediate Medial Mesopallium » (IMM). Dans ce protocole, le poussin de un ou deux jours apprend à discriminer une bille rouge trempée dans une substance aversive, d'une autre bille inoffensive et bleue. Ceci se fait en laissant le poussin tenter naturellement de saisir avec son bec les billes rouge et bleue, qui lui sont présentées successivement. La

rétention de l'association entre la couleur de la bille et son goût aversif, encodée ou acquise lors de cet essai unique, est testée suite à différents délais, allant de deux minutes à deux heures. Le patron temporel de l'expression naturelle du conditionnement, ainsi que la manipulation expérimentale de son encodage, sa consolidation et son rappel, permet d'établir différentes phases de l'évolution de la trace mnésique. Ainsi, suivant l'encodage initial d'une association forte (induite par l'utilisation de fortes concentrations de la substance aversive), cette trace mnésique passe d'abord par deux phases successives de consolidation, respectivement appelées mémoire à court terme (STM pour « Short Term Memory ») et intermédiaire (ITM pour « Intermediate Term Memory »). Celles-ci se terminent à environ 60 minutes après l'encodage avec le passage de la trace mnésique en mémoire à long terme (LTM pour « Long Term Memory »). Lorsque l'association est faible (concentration faible de la substance aversive), la mémoire est oubliée pendant la phase ITM.

Dans ce protocole très simple, le groupe démontre d'abord qu'autant le blocage des NMDAR que des mGluR de l'IMM autour de la période d'encodage induit un déficit de rétention seulement apparent dans la phase de LTM (Ng et al., 1997). L'expression retardée du déficit indique que les récepteurs testés sont impliqués, soit dans la consolidation de la trace mnésique, ou dans l'encodage d'une version à long terme de cette dernière.

De plus, l'infusion de glutamate ou de glutamine en doses adéquates dans l'IMM pendant l'acquisition ou la période de consolidation permet de sauver de son déclin naturel la mémoire d'une association faible (Gibbs et al., 2008). Il est intéressant de noter ici que ce résultat se rapproche de l'effet de l'infusion de glutamate sur la consolidation chez la souris (Packard, 1999), tel que décrit précédemment. Autre fait intéressant, un conditionnement aversif fort induit une augmentation naturelle des concentrations extracellulaires de glutamate dans l'IMM, suggérant que l'infusion de glutamate exogène après un conditionnement faible simule probablement des conditions physiologiques ayant un rôle fonctionnelle (Daisley et al., 1998). Plus important encore, les concentrations totales, i.e. provenant de tous les compartiments cellulaire et sub-cellulaire, de glutamate et

de glutamine sont également augmentées, telles que mesuré par dissolution chimique de l'IMM extraits 5 minutes après l'acquisition (Hertz, 2003, Gibbs et al., 2007). Cette dernière augmentation est supprimée par le blocage pharmacologique de la dégradation du glycogène 5 minutes avant l'acquisition, suggérant celui-ci comme substrat pour cette synthèse *de novo* de glutamate (Gibbs et al., 2007). De plus, ce même blocage pharmacologique entraîne un déficit de rétention retardé à la phase de ITM (Gibbs et al., 2006, Gibbs et al., 2007). Ensemble, ces résultats suggèrent un rôle fonctionnel de la régulation de la synthèse du glutamate dans l'acquisition et/ou la consolidation du conditionnement aversif. Finalement, il faut noter que la fonction normale du cycle glutamate-glutamine est aussi nécessaire à la mémoire, puisque le blocage de la recapture gliale du glutamate empêche l'acquisition du conditionnement (Gibbs et al., 2004) et l'inhibition de sa transformation en glutamine prévient la consolidation (Gibbs et al., 1996).

Les travaux de Gibbs, Hertz, Ng et al. présentés ci haut sont donc très précieux, offrant un portrait cohérent de la dépendance du destin d'une trace mnésique sur le bon fonctionnement d'une multitude de composantes du système glutamatergique. Le modèle qu'ils proposent demeure par contre très limité à l'espèce et la tâche uniques étudiées. L'effet sur la mémoire striatale et hippocampique de l'infusion de glutamate exogène chez la souris (Packard, 1999), ainsi que la démonstration d'une augmentation de la recapture neuronale du glutamate dans la LTP et dans un conditionnement de peur chez la rat (Levenson et al., 2002), suggèrent cependant un certain potentiel de généralisation à d'autres espèces et types de mémoire.

En résumé, nous avons vu que les preuves de l'implication du striatum dans les processus d'acquisition et de consolidation de l'apprentissage moteur, particulièrement de séquence, sont nombreuses et consistantes chez l'homme (Lehericy et al., 2005, Walker et al., 2005, Debas et al., 2010, Orban et al., 2010) et l'animal (Miyachi et al., 2002, Costa et al., 2004, Yin et al., 2009), certaines établissant même un rôle causal (Miyachi et al., 1997, Yin et al., 2009). D'un autre côté, il existe d'autre données, chez l'homme (Donchin et al.,

2002, Coesmans et al., 2003, Hadj Tahar et al., 2004) et l'animal (Dang et al., 2006, Hodgson et al., 2011, Lemay-Clermont et al., 2011), associant les récepteurs glutamatergiques à l'apprentissage moteur, parfois spécifiquement dans le striatum (Dang et al., 2006, Lemay-Clermont et al., 2011). Cette implication probable est beaucoup renforcée par le rôle généralisé des NMDAR et mGluR dans l'encodage et la consolidation de la mémoire (Riedel et al., 2003), ainsi que dans la plasticité synaptique à l'intérieur de diverses régions (Wang et al., 2006, Luscher and Huber, 2010). Enfin, il existe également quelques travaux faisant le lien entre la plasticité synaptique striatale et la mémoire (Dang et al., 2006, Kheirbek et al., 2009). L'ensemble de ces résultats permet donc d'affirmer de façon raisonnable que l'apprentissage moteur requière l'activité et la plasticité fonctionnelle du striatum, cette dernière étant soutenue par une plasticité synaptique dépendante des récepteurs glutamatergiques. Finalement, les résultats de certaines études permettent de croire qu'au moins certains types de mémoires seraient également associés à la modulation des voies métaboliques du glutamate, affectant l'action du neurotransmetteur par l'augmentation de ses concentrations ou le changement de sa compartimentation (Packard, 1999, Levenson et al., 2002, Hertz, 2003, Gibbs et al., 2007).

Nous émettons donc l'hypothèse que la synthèse *de novo* du glutamate, ou des changements dans sa compartimentation, facilitent ou sont associés au processus d'acquisition et de consolidation de la phase rapide d'un apprentissage moteur de séquence, ayant lieu dans le striatum. Nous prédisons que, comparé à une tâche contrôle d'exécution motrice, l'apprentissage d'une séquence de mouvements des doigts s'accompagne d'une plus grande augmentation des concentrations totales de glutamate à l'intérieur du putamen. De plus, nous croyons que cette augmentation persiste probablement au-delà de la période d'entraînement, mais retourne plus rapidement à des niveaux normaux pour la tâche contrôle. Cette hypothèse est donc ici testée à 3.0T en SRM du proton à voxel unique (« single voxel spectroscopy »), à l'aide de la séquence MEGA-PRESS, qui permet, par édition du couplage J, de mesurer les concentrations totales de glutamate et de GABA à l'intérieur d'un volume de 10 à 27 cm<sup>3</sup> du cerveau, et avec une résolution temporelle de 15 minutes.

## Chapitre II : Méthodologie

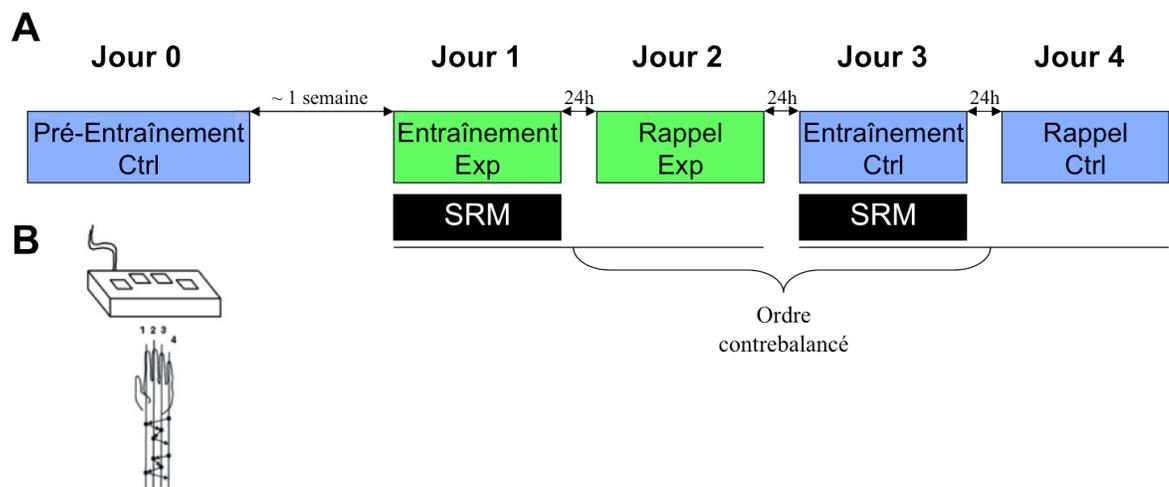
### Participants

Dix-neuf jeunes adultes en santé, sans contre-indications pour la résonance magnétique (RM), âgés entre 18 et 35 ans, droitiers, non musiciens, sans problème de dépendance ou d'abus de substance, ayant un sommeil régulier et ne prenant pas de médicaments, ont été recrutés après avoir donné leur consentement au protocole approuvé par le Comité d'éthique de la recherche du Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM). Ils devaient s'abstenir de consommer toute drogue, médicament, caféine ou nicotine pendant les 4 jours de la période expérimentale. De plus, commençant 4 jours plus tôt, ils étaient tenus de maintenir un horaire de sommeil régulier qu'ils notaient dans un agenda afin de maximiser la coopération. Un participant n'a pas complété l'étude à cause d'un malaise pendant une session de RM, trois ont effectué une tâche contrôle inadéquate et la qualité des données de SRM de deux autres était insuffisante, laissant une cohorte finale de 13 sujets (5 H; 8 F), dont la moyenne d'âge était de 23,8 (de 18 à 31) ans.

### Schème expérimental

Dans ce dessin intra-sujet (Figure 5 A), chaque participant était soumis à des conditions expérimentale (apprentissage d'une séquence de mouvements) et contrôle (production de mouvements répétitifs) durant l'une ou l'autre des 4 sessions comportementales espacées de 24 heures. La tâche de chacune des conditions, dont l'ordre était contrebalancé entre les sujets, avait lieu une première fois (*Entraînement*) dans l'appareil de RM, puis une deuxième fois le lendemain (*Rappel*) dans une salle reproduisant l'environnement de la session précédente. Notez que les concentrations de neurotransmetteurs n'ont pas été mesurées lors de cette session de *Rappel*, puisque nos hypothèses concernaient l'apprentissage rapide et sa consolidation hâtive, phénomènes ayant surtout lieu pendant l'*Entraînement* et les heures qui suivent. La nature exacte de la

tâche (entraînement ou rappel de la condition contrôle ou expérimentale) n'était révélé au sujet que juste avant son exécution. Afin de minimiser la possibilité qu'un apprentissage ait quand même lieu pendant la session d'entraînement de la condition contrôle, les participants avaient tous préalablement exécutée la tâche correspondante environ une semaine plus tôt (*Pré-Entraînement*).



**Figure 5.** (A) Schéma expérimental, Ctrl: condition contrôle; Exp: condition expérimentale; SRM: spectroscopie par résonance magnétique. (B) Schéma représentant la séquence et la manette utilisée durant l'expérience.

## Paradigme comportemental

Dans la condition expérimentale d'apprentissage d'une séquence de mouvements, les sujets étaient soumis à une version modifiée de la tâche d'appuis des doigts (« finger tapping task ») de (Karni et al., 1995), identique pour les sessions d'entraînement et de rappel. Celle-ci était constituée de 16 blocs d'appuis des doigts sur une manette fabriquée à l'UNF et compatible avec la RM, entrecoupés de période de repos de 15 secondes, le tout pour une durée totale de 15 minutes. Cinq mouvements d'appuis séquentiels sur 4 boutons, placés sous chacun des doigts de la main gauche, devaient être produits dans l'ordre 4-1-3-2-4 (1 représentant l'index), explicitement connu avant le début de la tâche (Figure 5 B).

Cette séquence devait être produite le plus rapidement possible et avec le moins d'erreur possible, et initiée après la présentation momentanée à toutes les 3.26 secondes d'un carré vert localisé au centre d'un écran (12 fois par bloc, pour un total de 192 séquences). Un carré rouge indiquait les périodes de repos. En cas d'erreur, les sujets ne devaient pas tenter de les corriger, mais plutôt attendre le stimulus suivant pour recommencer la séquence. Notez que préalablement au début de la tâche, le sujet était informé de la séquence à l'aide de cercles disposés sur l'écran de façon à représenter chacun des doigts. Il devait par la suite produire la séquence trois fois de suite, lentement et sans erreur, avant de pouvoir commencer la tâche proprement dite, afin de nous assurer qu'il maîtrise bien l'ordre des mouvements.

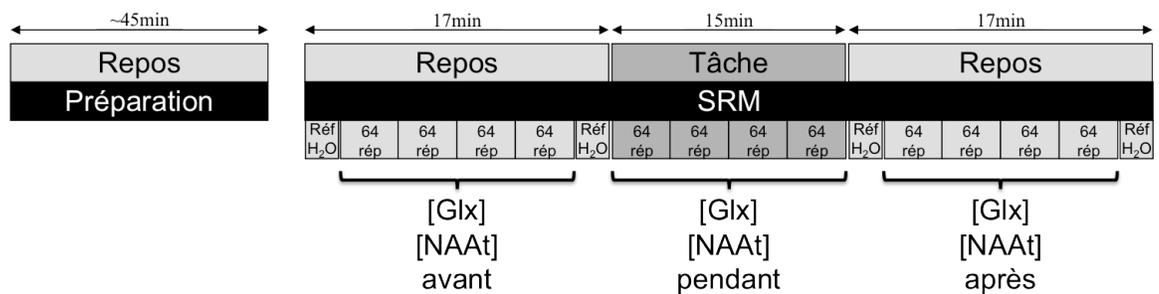
La condition contrôle de production de mouvements répétitifs était identique à la condition expérimentale, à l'exception que les sujets devaient, à chaque stimulus, produire 5 mouvements d'appuis simultanés des 4 doigts, plutôt que la séquence. Ils étaient instruits d'appuyer sur les 4 boutons à peu près en même temps, et à un rythme confortable, relativement stable et lent, mais assez rapide pour avoir le temps de produire les 5 mouvements entre les stimuli. Ces instructions, ainsi que l'inclusion du pré-entraînement, avaient pour but de minimiser les possibilités d'apprentissage pendant la session d'entraînement, tout en induisant un output moteur similaire à celui de la condition contrôle.

Les stimuli étaient présentés et tous les appuis enregistrés à l'aide d'un script maison exécuté sur Matlab R2007b, avec un PC portable fonctionnant avec Windows XP. Le temps d'exécution (TE) moyen des séquences correctes (du premier au dernier appui), ainsi que leur nombre (mesure de précision) ont été calculés pour chaque bloc.

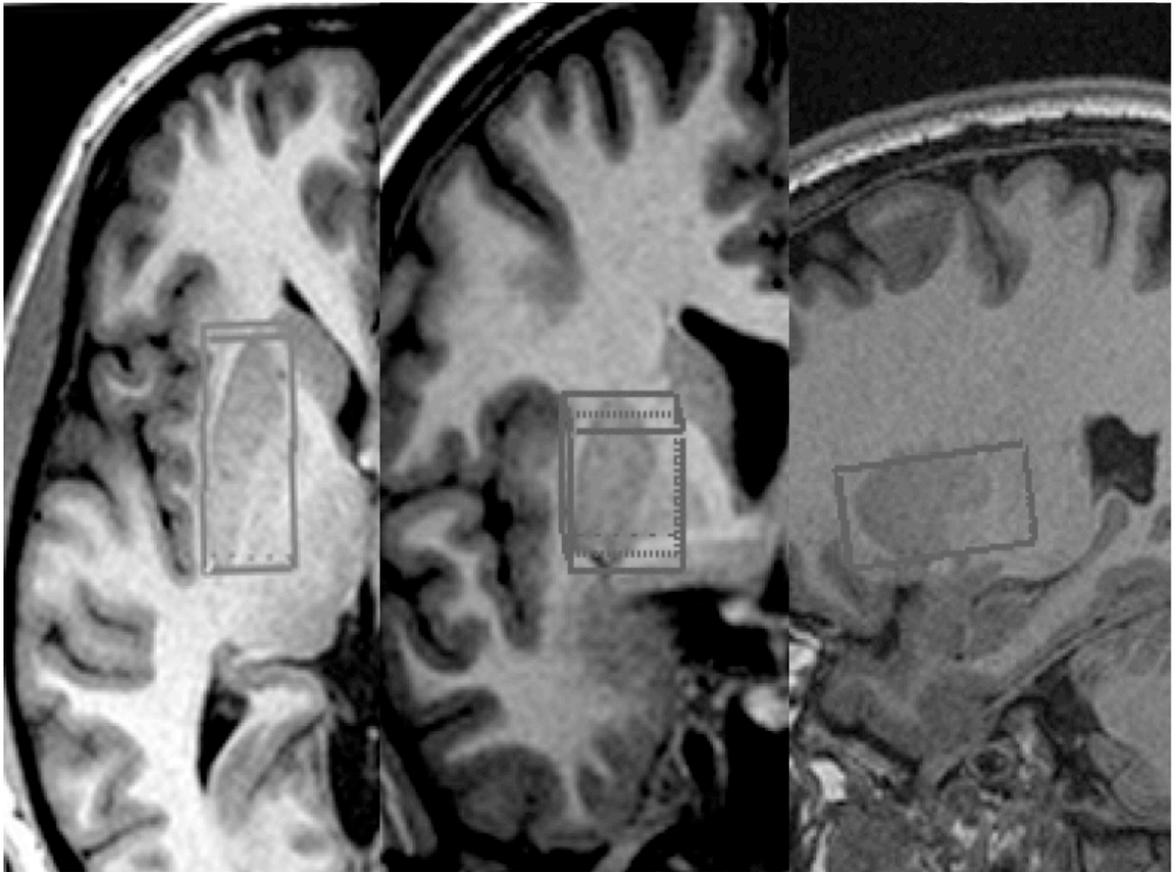
## **Protocole de résonance magnétique**

Chaque session de RM (Figure 6) à 3T (Magnetom Trio, Siemens AG) débutait par une période de préparation, où la tête du sujet était d'abord stabilisée au centre de l'antenne

à 12 canaux en cage d'oiseau, à l'aide d'un coussin à rigidité ajustable. Des images anatomiques MPRAGE à haute résolution pondérées en T1 (TR = 2300ms; TE = 2.91ms; TI = 900ms FA = 9°; FOV = 256x256mm<sup>2</sup>; matrice 256x256; 160 tranches de 1mm sans espacement; temps d'acquisition = 9min50sec) couvrant tout le cerveau avec une résolution de 1mm isométrique ont été acquises dans le plan transversal et reconstruite en axial et coronal pour guider le positionnement d'un voxel de spectroscopie de 17x40x19mm<sup>3</sup> sur le putamen droit (Figure 7). Cette période de préparation se terminait par l'application de la procédure FASTESTMAP (Gruetter and Tkac, 2000), permettant de réduire l'inhomogénéité élevée du champ magnétique dans cette région du cerveau, jusqu'à l'obtention d'une largeur de bande du signal spectroscopique de l'eau d'environ 10 hz ou moins.



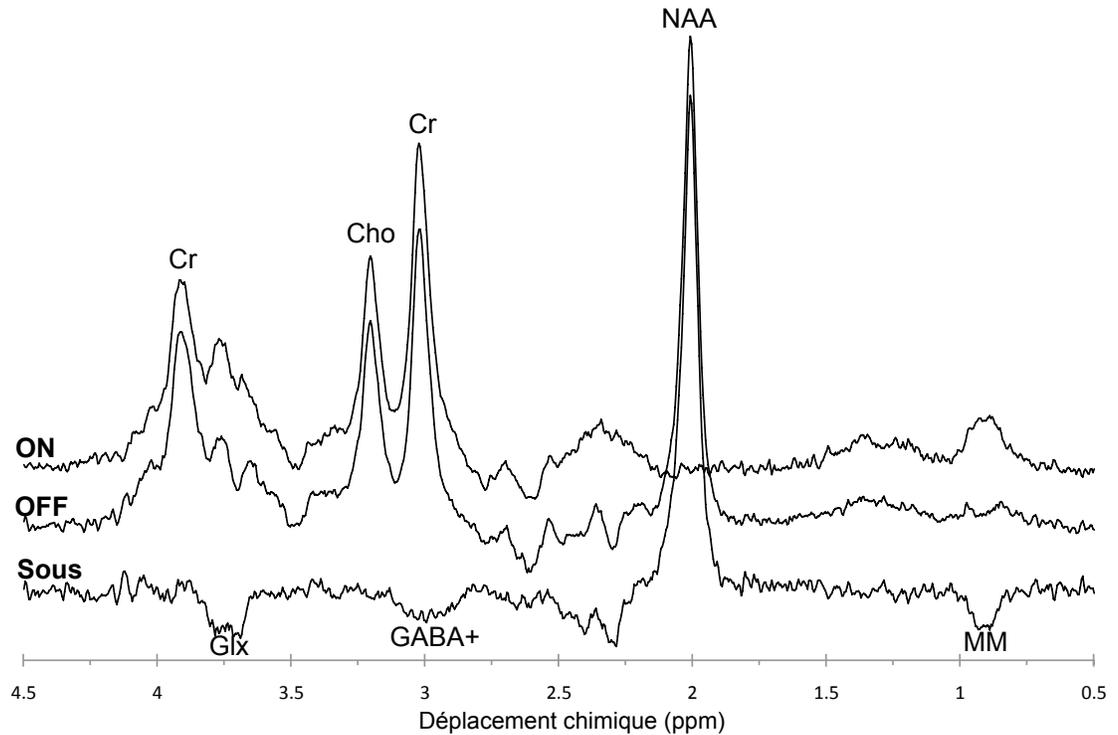
**Figure 6.** Protocole d'une session de résonance magnétique. SRM: Spectroscopie par résonance magnétique; Réf H<sub>2</sub>O: Référence d'eau; 64 rép: 64 répétitions. Notez que de courtes périodes d'instructions d'environ 5min et 1min étaient placées avant et après la période pendant la tâche, respectivement.



**Figure 7.** De gauche à droite, coupes axiale, coronale et sagittale (convention radiologique) montrant un exemple du positionnement du voxel de SRM sur le putamen droit.

Les données de SRM du proton à voxel unique étaient obtenus à l'aide de la séquence MEGA-PRESS (Mescher et al., 1998), qui permet simultanément la localisation 3-D, la suppression du signal de l'eau et l'édition du couplage J, pour la mesure du glutamate et de la glutamine combinés (Glx), de l'acide *N*-acétylaspartique (NAA) et *N*-acétylaspartylglutamique (NAAG) combinés (NAAt), de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et des macromolécules cytosoliques (MM). Brièvement, chaque répétition de la séquence contenait une impulsion d'édition à double bande, supprimant le signal à deux positions spectrales sur une largeur de 70 Hz chacune. La première position se situait à 4.7 ppm afin d'éliminer le signal résiduel de l'eau imparfaitement supprimé par VAPOR (Tkac et al.,

1999), alors que la deuxième était alternée, d'une répétition à l'autre, entre 1.9 ppm (où se situent certaines résonance du Glx, GABA, NAA et des MM; répétitions « ON ») et 7.5 ppm (position symétrique par rapport à l'eau pour éviter les effets « off-resonance »; répétitions « OFF »). Dans les répétitions ON, la suppression du signal à 1.9 ppm entraînait, pour les molécules affectées seulement, une modification de l'évolution J de leur système de protons fortement couplés, alors que cette évolution restait intact pendant les répétitions OFF. La soustraction aux spectres OFF des spectres ON permettait donc de mettre en évidence cette différence d'évolution J, isolant ainsi le signal du Glx, principalement à 3.75 ppm, du GABA, surtout à 3.01 ppm et des MM à 3.00 et 0.93 ppm (De Graaf, 2007), de celui d'autres résonances beaucoup plus importantes comme la créatine et la choline (Figure 8). Ces données SRM étaient acquises avec un TR de 3000 ms et un TE de 68 ms, en plusieurs séries de 64 répétitions (32 on; 32 off) afin de limiter la dérive de la fréquence de l'appareil RM et d'ainsi éviter une diminution de l'efficacité de l'édition. Un cycle de phase (« phase cycling ») de 16 répétitions a été utilisé pour éliminer l'influence des cohérences de signal hors voxel incomplètement supprimées. Quatre de ces séries (temps d'acquisition de ~15min) étaient répétées avant, pendant et après l'exécution de la tâche, permettant de générer des spectres moyens au ratio signal sur bruit suffisant à la mesure des concentrations de Glx, GABA et NAA à chacune de ces périodes (Figure 6). Quatre références d'eau ont également été recueillies immédiatement avant et après les périodes pré et post exécution de la tâche, utilisant exactement les mêmes paramètres que pour les acquisitions régulières, à l'exception de la désactivation des deux suppressions d'eau et de la réduction du nombre de répétitions à 12 (temps d'acquisition d'environ 1min30). Notez qu'en raison de ces références d'eau et des instructions a donné au sujet, l'acquisition post tâche était retardé d'environ 3 minutes par rapport à la fin réelle de la tâche.



**Figure 8.** Exemple de spectres provenant de 64 répétitions chez un sujet et illustrant le principe d'édition de la séquence MEGA-PRESS. Dans les acquisitions ON, l'impulsion de suppression appliquée à 1.9ppm supprime le signal dans cette région et affecte le couplage J du signal du Glx, du GABA et des MM. Dans les acquisitions OFF, l'impulsion de suppression à 7.5ppm préserve l'évolution normal du signal de tous les métabolites, donnant un spectre en tout point semblable à celui d'une séquence PRESS régulière. La soustraction du spectre ON au spectre OFF permet donc de mettre en évidence la différence de l'évolution du signal et d'isoler certaines résonances du Glx, du GABA et des MM. Notez que le signal identifié GABA+ provient en grande partie des MM. Les résonances principales des spectres ON et OFF sont également identifiées. ON : spectre ON; OFF : spectre OFF; Sous : spectre de soustraction; Glx : glutamate et glutamine; GABA+ : GABA et MM; MM : macromolécules; Cr : créatine; Cho : choline; NAA : acide *N*-acétylaspartique.

## **Analyse des données**

### **Comportement**

Les moyennes de groupe des temps d'exécution (TE) de chaque bloc d'exécution de la session d'entraînement à la séquence ont été modélisées par des fonctions de type logarithmique et puissance à l'aide de SPSS 18.0. Ces régressions ont donné des résultats très similaires, avec un léger avantage pour la fonction logarithmique (Logarithmique :  $R^2=0.978$ ,  $F=623.552$ ; Puissance :  $R^2=0.972$ ,  $F=488.905$ ). Toutefois, la fonction puissance a été retenue entre autre parce qu'elle suit de plus près les TE en fin d'entraînement, soit putativement le moment le plus propice à prédire les performances subséquentes (Walker et al., 2002b) (voir la section « Discussion »). C'est donc l'extrapolation de cette fonction de puissance qui a permis de calculer les performances prédites, au niveau du groupe, pour chaque bloc de la session de rappel de la séquence.

Les mesures de précision ont été moyennées en groupe de 4 blocs afin de gérer la variabilité importante d'un bloc à l'autre et diminuer le nombre de comparaison.

### **Spectroscopie par résonance magnétique**

Les FIDs (signal brut de SRM qu'on appelle « Free Induction Decay ») de chaque répétition ont été enregistrés séparément et exportés vers un poste de travail Macintosh fonctionnant avec OS X 10.6.7 pour un traitement préliminaire à l'aide de scripts maison sur Matlab R2010b, que j'ai extensivement adaptés de ceux développés par nos collaborateurs (Dr Romain Valabrègue de l'INSERM à Paris et Dr Malgorzata Marjanska du CMRR à Minneapolis). Dans une première étape de contrôle de qualité, la mesure de la position en fréquence du pic de NAA dans les FIDs OFF a permis de s'assurer qu'aucune déviation de fréquence de plus de 5 Hz n'était présente, garantissant ainsi l'efficacité de l'édition (par l'application à la bonne position spectrale des impulsions de suppression pendant les acquisitions ON) et suggérant qu'aucun mouvement significatif de la tête du sujet n'a eu lieu à l'intérieur des séries. Une première correction de fréquence et de phase a

par la suite été appliquée entre les séries d'une même session, en se basant sur le pic de créatine à 3.03 ppm (fréquence et phase du point maximal du pic) de la moyenne des FIDs ON et OFF combinées de chaque série. Avant de passer à une correction de fréquence plus fine, l'observation attentive des FIDs individuelles a permis de mettre au jour la présence d'un signal indésirable suivant un cycle de 16 répétitions. Celui-ci était reproductible à travers les 8 premières répétitions, mais inversée dans les 8 suivantes, de sorte qu'il était bien éliminé dans la moyenne « destructive » des 16 FIDs d'un cycle. Ceci est signe du bon fonctionnement du cycle de phase, qui change la phase de l'excitation et de la réception de l'antenne de manière à ce que seul le signal provenant du voxel soit cohérent dans toutes les répétitions, et donc accumulé dans le spectre moyen. Cependant, l'importance et la position du signal indésirable provenant hors du voxel avaient pour effet, chez quelques sujets, de corrompre la mesure de la position spectral du pic de créatine des répétitions individuelles, rendant délétaire une correction de fréquence à ce niveau (introduction d'artefacts dus à la mauvaise destruction du signal indésirable). Pour cette raison, les FIDs ont été moyennés en paquets entrelacés de 4 (séparément pour ON et OFF), de façon à faire des moyennes « destructives » du signal indésirable et du même coup obtenir un meilleur ratio signal sur bruit, avant de procéder à la seconde correction de fréquence intra-série, basée sur la position spectrale du pic de créatine de chacun de ces paquets individuels d'une même session. La phase finale des FIDs a été ajustée manuellement entre les sessions afin de diminuer la charge de travail du logiciel utilisée dans l'étape suivante. Les corrections décrites ci haut étaient mesurées sur les FIDs complétés avec des zéros (« zero-filled »), aux pics élargis (« line broadened ») à des valeurs choisies individuellement pour chaque session, et mis en domaine spectral par transformation de Fourier. Elles étaient cependant appliquées aux FIDs bruts ou en paquets, qui ont finalement été moyennés en 3 points temporels par session (correspondant aux périodes avant, pendant et après la tâche, ayant l'équivalent de 256 répétitions chaque, i.e. 128 OFF et 128 ON; voir Figure 6), ainsi qu'en un seul point correspondant à une session complète, avant de subir une transformation de Fourier. L'effet final de ces corrections a été d'améliorer le ratio signal sur bruit, la largeur

des pics et la consistance de phase entre les périodes, améliorant la quantification du signal décrite ci bas. Notez cependant que la majeure partie de cet effet était attribuable à la correction inter série, probablement parce que l'utilisation de paquets de 4 FIDs pour la correction intra série a diminué notre capacité à corriger les petites variations de fréquence ayant généralement lieu d'une répétition à l'autre. Cette méthode a donc été choisie (parmi bien d'autres essayées, mais qui ne sont pas décrites ici) de façon à maximiser l'efficacité de la correction, sans toutefois introduire d'artefacts.

Les spectres correspondants aux périodes avant, pendant et après l'exécution de la tâche dans chaque session ont été quantifiés à l'aide de LCModel. Ce programme hautement automatique utilise une méthode de régularisation contrainte (« constrained regularization ») permettant de simultanément tenir compte des erreurs de phase, de ligne de base et de forme de pic (« lineshape »), et de modéliser un spectre *in vivo* par combinaison linéaire de spectres de base (Provencher, 1993). Initialement conçu pour la SRM régulière impliquant typiquement des spectres compliqués par de nombreuses résonances chevauchantes et une ligne de base non linéaire, le logiciel utilise des paramètres par défaut dont certains ont dû être modifiés pour l'analyse aux données de notre étude. En effet, la méthode d'édition MEGA-PRESS dans la région du cerveau à l'étude nous donne des spectres avec une ligne de base linéaire, commandant de limiter la liberté de l'ajustement de cette dernière par la spline utilisée par LCModel (en réduisant au minimum le nombre de points de spline) pour éviter qu'elle n'ajuste le « vrai » signal. De plus, étant donné la correction de phase inter série préalablement effectuée, aucune erreur de phase n'est attendue d'une période à l'autre d'une même session. La correction automatique de phase a donc été forcée à une même valeur pour chaque point temporel, celle-ci provenant d'une analyse LCModel préliminaire libre d'ajuster la phase du spectre moyen de la session entière correspondante. Ceci permet donc d'utiliser la force de LCModel pour corriger la phase d'une session à l'autre, tout en évitant que cette correction n'introduise une variabilité non désirable à l'intérieure d'une session. Étant donné la nature non quantitative du signal de RM, les concentrations de chaque métabolite sont déterminées

en rapportant l'intensité de leur signal sur celle des références d'eau. Ce calcul, effectué automatiquement par LCModel, assume une concentration « pure » d'eau à l'intérieur du voxel et ne tient pas compte des différences de propriété de relaxation entre les métabolites et l'eau, ni des volumes partielles (Gasparovic et al., 2006). Par conséquent, cette méthode ne nous permet pour le moment que d'exprimer les concentrations en unités arbitraires (U.A.) se rapprochant du milimolaire, et sert surtout à retirer la variabilité du signal RM d'une session à l'autre pour une meilleure visualisation des résultats. Notez par contre que, puisque la référence d'eau donnée à LCModel est la même pour chaque point temporel d'une session (i.e. la moyenne des quatre références d'eau acquises au cours de cette session), la possible variabilité intra session du signal RM demeure. Pour cette raison, une seconde analyse statistique de la modulation des concentrations de Glx a été entreprise en utilisant les ratios Glx/NAAt, fournis par LCModel.

L'implémentation de la technologie MEGA-PRESS à l'UNF a nécessité l'acquisition des spectres de base utilisés dans LCModel. Ceux-ci ont été obtenus *in vitro* à partir de solutions séparées de NAA, glutamate, glutamine et GABA, et *in vivo* pour les macromolécules<sup>3</sup> (MM). Les acquisitions *in vitro* ont eu lieu à un pH de  $\sim 7.25$  et une température d'environ  $37^{\circ}\text{C}$ , similairement aux conditions *in vivo*. Elles utilisaient les mêmes paramètres d'acquisition que pour la séquence *in vivo* régulière, à l'exception de l'amplitude de référence de l'impulsion de radio fréquence qui devait être manuellement ajustée pour chaque échantillon. Le spectre de base des macromolécules (MM) a été généré

---

<sup>3</sup> Le signal des macromolécules est constitué d'une dizaine de résonances très évasées provenant de molécules à haut poids moléculaire, et forme la ligne de base sous-jacente aux résonances des métabolites habituellement détectés en SRM du proton standard. Dans les spectres de soustraction de MEGA-PRESS, on retrouve des résonances macromoléculaires à 0.9 ppm (M1) et 3.0 ppm (M7), probablement générées par les groupement méthyle et méthylène des acides aminés protéiques leucine, isoleucine et valine pour M1, et lysine et arginine pour M7. L'attribution de ce signal à des protéines spécifiques est virtuellement impossible, mais il est toutefois important d'y porter attention, puisqu'il peut facilement biaiser la quantification de celui des métabolites qui le chevauche. De Graaf RA (2007) *In vivo NMR spectroscopy : principles and techniques*. Chichester: John Wiley & Sons.

à partir de données recueillies *in vivo* dans un voxel de  $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$  situé dans les cortex occipitaux (région choisie pour la qualité du signal) d'une cohorte séparée de 11 sujets normaux, et à l'aide d'un protocole de recouvrement de l'inversion (« inversion recovery ») (De Graaf, 2007) intégrant la séquence MEGA-PRESS avec les mêmes paramètres que décrits précédemment (sauf un TR de 2710ms). Brièvement, cette méthode repose sur le temps de relaxation longitudinale (en  $T_1$ ) des MM qui est significativement plus court que celui des métabolites. Une impulsion d'inversion ( $180^\circ$ ) précède donc le début de la séquence MEGA-PRESS d'un délai  $TI = 760\text{ms}$  (choisi lors d'une session d'optimisation préalable), de façon à ce que les métabolites relaxent juste assez en  $T_1$  pour que leur magnétisation longitudinale soit nulle (vecteur de magnétisation à  $90^\circ$ ) au moment de l'excitation. Ce délai est cependant suffisant pour que les MM aient le temps de retourner à une magnétisation normale (vecteur de magnétisation vers  $0^\circ$ ), étant donné leur temps de relaxation longitudinale beaucoup plus rapide. Ainsi, au moment de l'impulsion d'excitation de MEGA-PRESS, seules les MM sont dans un état normal de magnétisation, de sorte que leur signal est bien refocalisé par la séquence, contrairement à celui des métabolites qui ne l'est pas. Les spectres recueillis ne contenaient donc que le signal des MM, et ont été utilisés pour générer le spectre de base servant à LCMoDel.

Notez qu'en plus des substances incluses dans les spectres de base, les spectres recueillis avec MEGA-PRESS contiennent également du NAAG, dont le signal n'est cependant pas résolu de celui du NAA à 3T. Seul un spectre de base de NAA est donc suffisant pour correctement modéliser le signal du NAA, qui combine celui du NAA et du NAAG. Le glutamate et la glutamine ne sont eux que partiellement résolus à 3T. La glutamine, dont le signal est beaucoup plus faible que celui du glutamate, a tout de même été incluse dans le modèle afin de maximiser la qualité de l'ajustement. Toutefois, seule la concentration combinée de ces deux métabolites (Glx) peut être adéquatement mesurée.

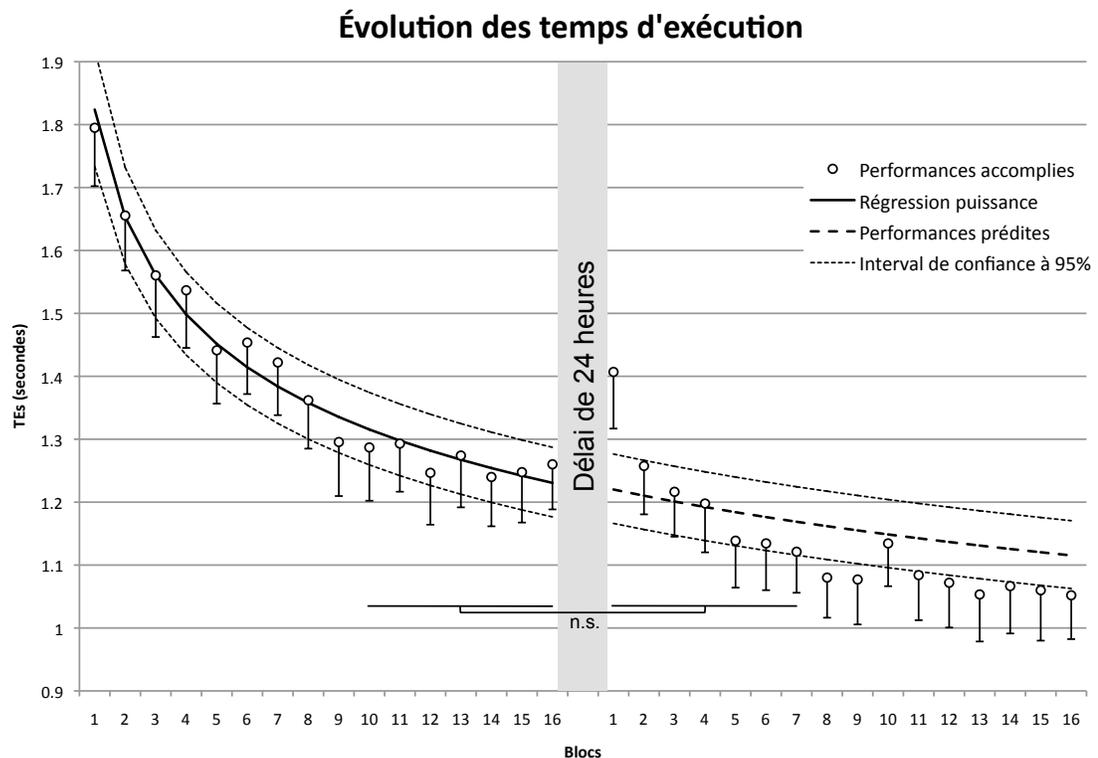
## Statistiques

Tous les tests statistiques ont été effectués sur PASW Statistics 18.0. Une ANOVA 2(condition) X 3(période) pour mesures répétées a été utilisée pour tester les données de SRM. Cette dernière a été répétée avec seulement 2 niveaux au facteur période (avant et après) pour fins d'exploration et pour servir de base à l'analyse de sensibilité effectuée sur G\*Power 3.1.3. Des ANOVAs à une voie pour mesures répétées ont été utilisées pour tester les TE de la session d'entraînement à la séquence, ainsi que le différentiel des TE prédits et accomplis pendant la session de rappel. Les effets significatifs de ces ANOVAs ont été complétés de comparaisons *post hoc* ajustées avec Sidak. De plus, pour la session de rappel, des tests-t à deux directions pour échantillons uniques non corrigés pour les comparaisons multiples ont permis de comparer directement les TE prédits aux TE accomplis. Pour fin de comparaison, la moyenne des TE des 7 derniers blocs de l'entraînement à la séquence a été comparée à celle des 7 premiers blocs du rappel à l'aide d'un test-t à deux directions pour échantillons pairés. Des tests de Friedman et de la somme des rangs de Wilcoxon ont été utilisés pour l'analyse des mesures de précisions. Le seuil de significativité  $\alpha$  a été fixé à 0.05.

# Chapitre III : Résultats

## Comportement

L'acquisition de l'habileté motrice est évidente dans les TE de la session d'entraînement à la séquence (Figure 9), qui démontrent une amélioration rapide au début, suivi d'un ralentissement vers la fin (effet principal de bloc :  $F_{(15,180)} = 23.409$ ,  $p < 0.001$ ; *post hoc* : blocs 6 à 16 non significativement différents les uns des autres).



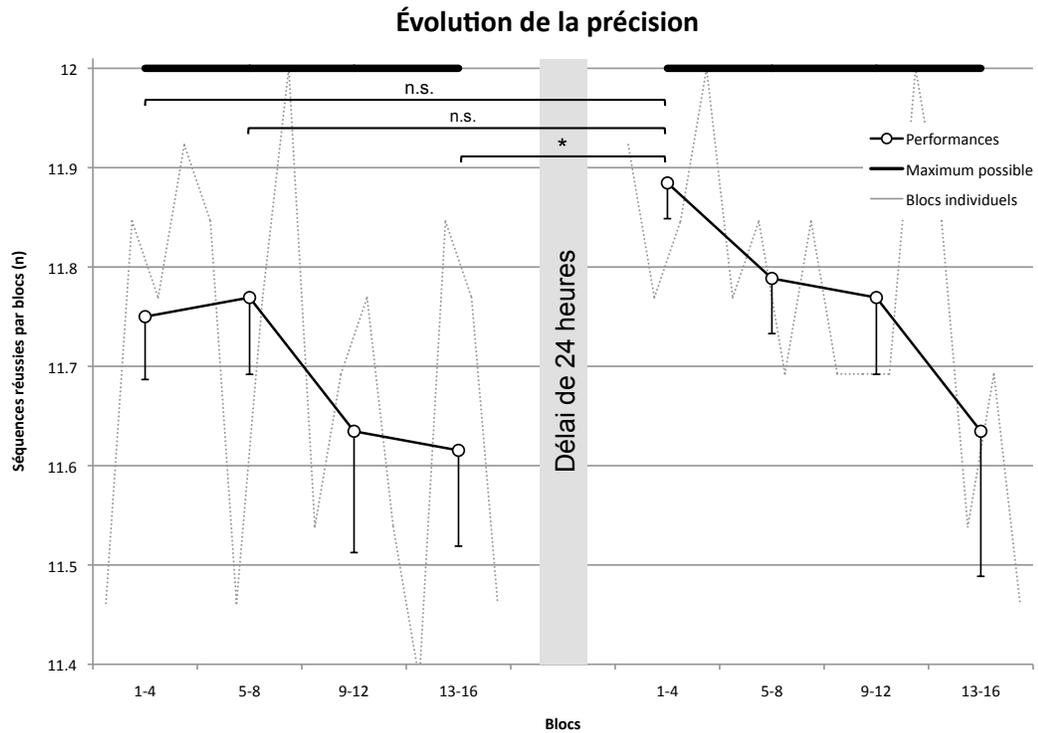
**Figure 9.** Temps d'exécution (TE) de la séquence pendant l'entraînement et le rappel dans la condition expérimentale ( $n = 13$ ). Les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne ou « standard error of the mean » (SEM). Le trait plein représente une fonction puissance ajustée aux performances de l'entraînement, puis extrapolée (trait discontinué) au rappel après un délai de 24 heures.

La consolidation de la trace mnésique motrice ne peut cependant que difficilement être mise en évidence, puisque les TE d'aucun bloc de la session de rappel de la séquence

n'est significativement différents des TE prédits par l'extrapolation de la fonction de puissance ajustée aux TE de l'entraînement (bloc 1 :  $t_{(12)} = 2.161$ ,  $p = 0.052$ ; blocs 2 à 16 :  $|t_{(12)}| < 1.5$ ,  $p > 0.2$ ), malgré que certains (premier bloc et la plupart de la deuxième moitié du rappel) se retrouvent en dehors de l'intervalle de confiance à 95% de la prédiction (Figure 9). Toutefois, même après correction pour la progression prédite, le rappel permet une amélioration supplémentaire des performances, les faisant passer de marginalement moins bonnes au premier bloc à non significativement meilleures que prédites vers le cinquième bloc (effet principal de bloc sur les différences entre TE accomplis et prédits :  $F_{(15,180)} = 6.389$ ,  $p < 0.001$ ). Pour fin de comparaison avec les gains différés tels que déjà rapportés dans la littérature, où de ~45 à 80 exécutions de notre même séquence sont moyennées (Walker et al., 2002b, Korman et al., 2003, Walker et al., 2003b, Hotermans et al., 2006, Dorfberger et al., 2007, Korman et al., 2007, Doyon et al., 2009b), les moyennes de 7 blocs consécutifs (pour 84 séquences) comparant la fin de l'entraînement au début du rappel n'ont montré aucune différence significative ( $t_{(12)} = 1.144$ ,  $p = 0.275$ ).

L'expérience n'a pas été conçue pour une mesure sensible de la précision de l'exécution des séquences, ce qui se manifeste effectivement par une moyenne très élevée de 11.75 séquences correctement exécutées par blocs dès le premier groupe de 4 blocs de l'entraînement, soit 98% du maximum possible de 12 séquences par bloc (Figure 10). Ceci demeure relativement stable pendant les deux sessions de la condition expérimentale (test de Friedman :  $\chi^2(3, N=13) = 2.567$ ,  $p = 0.463$  pour la session d'entraînement;  $\chi^2(3, N=13) = 3.276$ ,  $p = 0.351$  pour la session de rappel), ainsi que d'une session à l'autre (test de la somme des rangs de Wilcoxon entre les moyennes des sessions :  $z = -1.428$ ,  $p = 0.153$ ). Malgré cette stabilité, la précision pendant les 4 premiers blocs de la session de rappel est significativement meilleure que celle des 4 derniers de l'entraînement (test de la somme des rangs de Wilcoxon :  $z = -2.511$ ,  $p < 0.05$ ). Ce dernier résultat, suggérant un gain différé de performance, doit cependant être interprété avec précaution, étant donné la baisse non significative de la précision du début à la fin de la session d'entraînement. Ainsi, aucune différence significative ne peut être mise en évidence lors d'une comparaison plus conservatrice des 4 premiers blocs du rappel aux 4 premiers (test de la somme des rangs de

Wilcoxon :  $z = -1.811$ ,  $p = 0.070$ ) et aux 4 suivants (test de la somme des rangs de Wilcoxon :  $z = -1.561$ ,  $p > 0.05$ ) de l'entraînement.

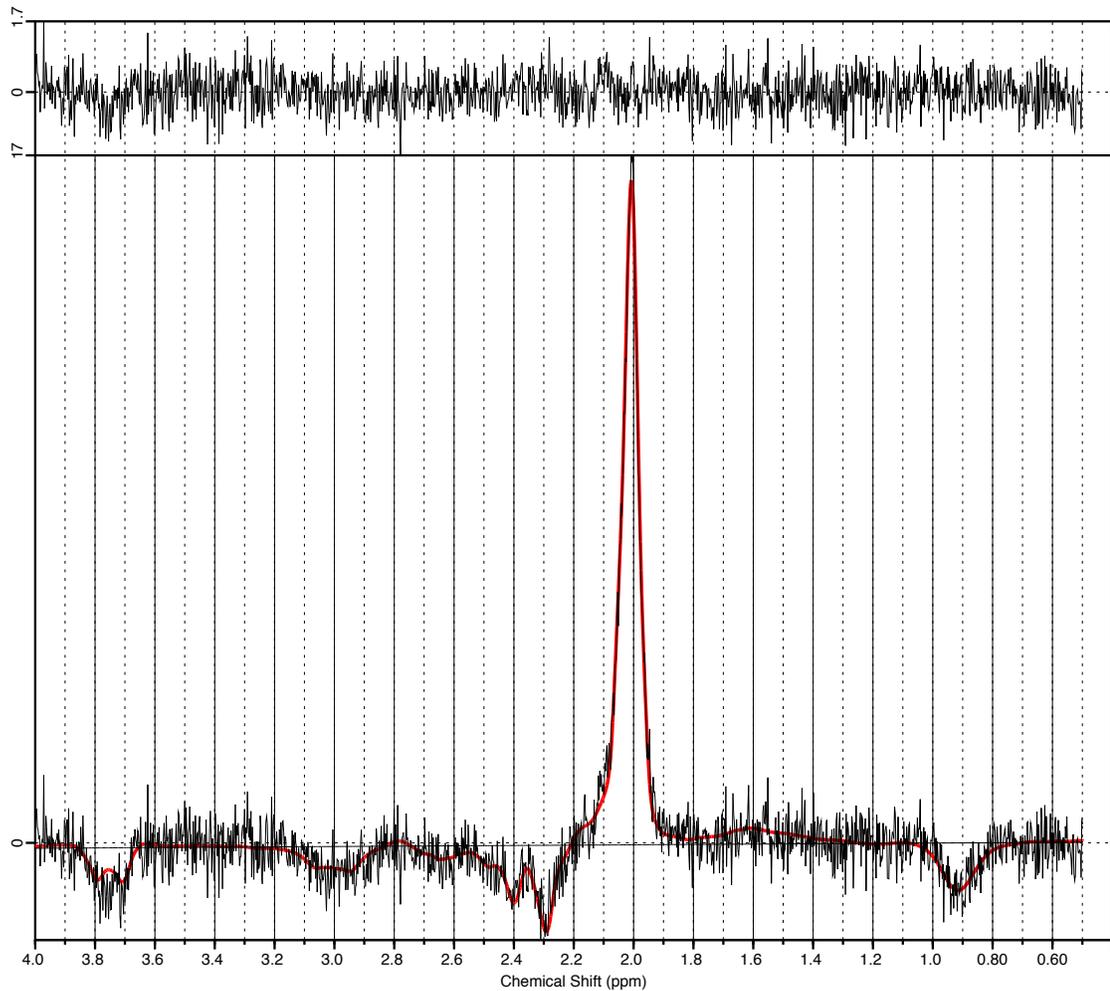


**Figure 10.** Mesure de précision (nombre de séquence correctement exécutée) de la séquence pendant l'entraînement et le rappel dans la condition expérimentale ( $n = 13$ ). Les cercles vides représentent les moyennes à travers 4 blocs consécutifs et le trait fin montre les valeurs pour les blocs individuels. Les barres d'erreur représentent la SEM à travers le groupe.

## Spectroscopie par résonance magnétique

Les spectres des sujets retenus pour l'analyse finale présentent un niveau de bruit et une largeur de bande relativement défavorables par rapport à ceux que l'on peut habituellement obtenir de régions corticales. Toutefois, ce niveau de qualité fut jugé suffisant pour une quantification relativement fiable du Glx et du NAA<sub>t</sub> (Figure 8 et 11),

étant donné l'absence d'artéfact ou de contamination par les lipides extracrâniennes, l'ajustement adéquat des principaux pics, et les Cramér-Rao lower bound (CRLB; une mesure interne de la qualité de la quantification fournie par LCModel) bien en dessous de la limite théoriquement acceptable de 20% (Provencher, 1993) (Tableau 1).

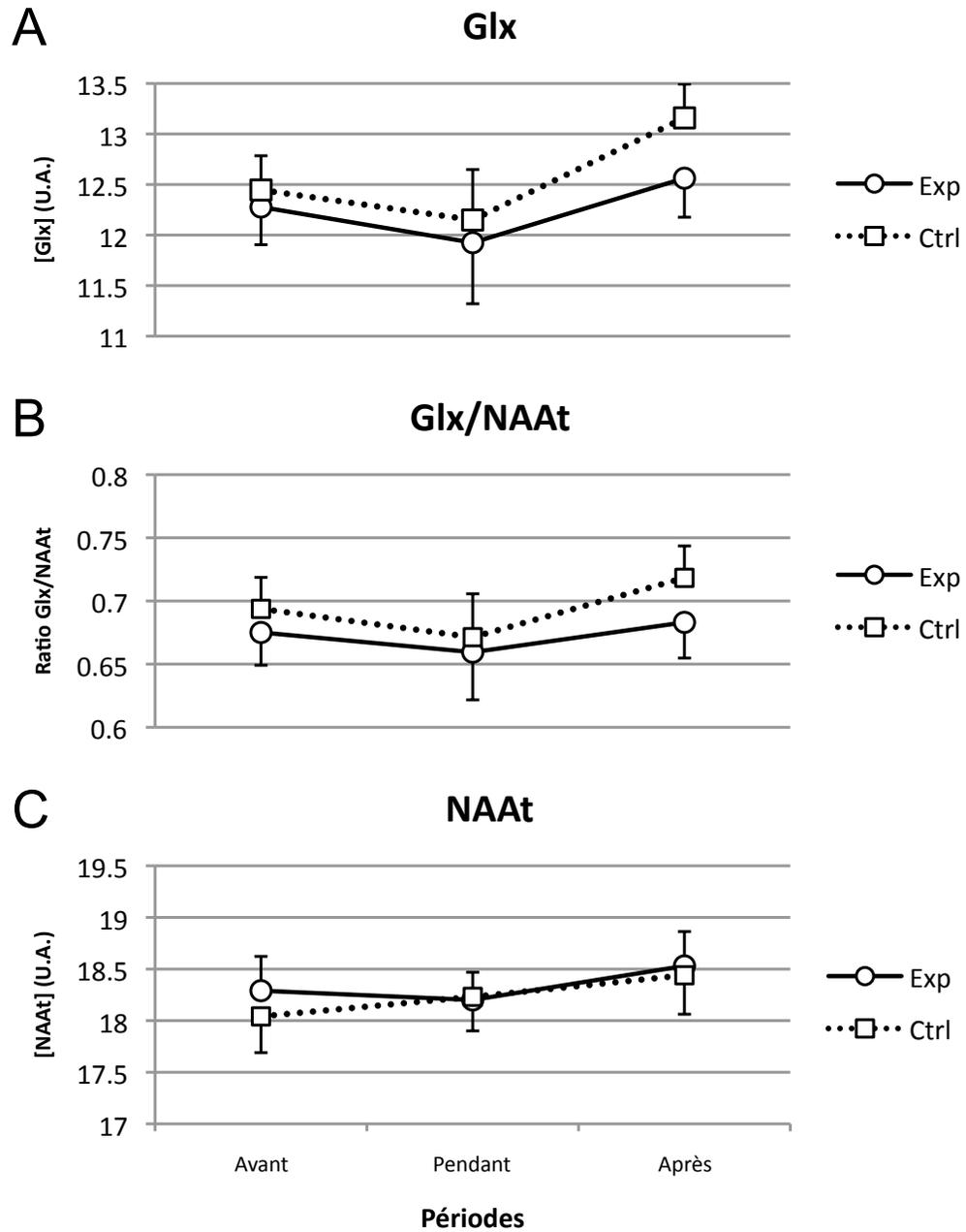


**Figure 11.** Exemple de l'ajustement des spectres de base à un spectre de soustraction provenant de 64 répétitions chez un sujet avec LCModel. Dans la partie inférieure, le trait gris bruité représente les données à ajuster, le trait gris lisse est la ligne de base selon une spline déterminée par LCModel et le trait rouge correspond à l'ajustement par combinaison linéaire des spectres de base. Le résiduel de cet ajustement se retrouve dans le haut de l'image.

|                          | Moyenne | Minimum | Maximum | Écart-type |
|--------------------------|---------|---------|---------|------------|
| FWHM (Hz)                | 8.5     | 6.2     | 11.7    | 1.4        |
| SNR                      | 13.2    | 9       | 19      | 1.9        |
| CRLB <sub>Glx</sub> (%)  | 6.3     | 5       | 9       | 1.1        |
| CRLB <sub>NAAc</sub> (%) | 1.4     | 1       | 2       | 0.5        |
| CRLB <sub>GABA</sub> (%) | 27.0    | 14      | 55      | 9.56       |

**Tableau 1.** Indices de qualité des spectres et de la quantification selon LCModel. FWHM: Full width at half maximum (largeur de bande spectrale); SNR: ratio signal sur bruit; CRLB: Cramér-Rao lower bound

Les concentrations de Glx sont significativement modulées durant les sessions de SRM (effet principal de période :  $F_{(2,24)} = 3.76$ ,  $p = 0.038$ ), sans toutefois qu'aucune différence n'ait été détectée entre les conditions (effet principal de condition :  $F_{(1,12)} = 0.621$ ,  $p > 0.446$ ; interaction condition\*période :  $F_{(2,24)} = 0.573$ ,  $p = 0.572$ ). Sans égard à la condition, cette modulation significative est constituée d'une baisse de 2.6% à la période d'exécution de la tâche, suivie d'une remontée à 4.0% au dessus des niveaux de base mesurés avant la tâche (Figure 12 A). Les comparaisons *post hoc* ne montrent aucune différence significative entre les périodes, mais suggèrent que l'effet est le plus fortement affecté par les concentrations qui augmentent entre les périodes pendant et après la tâche ( $p = 0.089$ ). Notons que la distribution du Glx mesuré après la tâche dans la condition expérimentale était anormale et impossible à corriger. Ceci ne semble pas significativement affecter les résultats puisque le retrait des deux sujets en cause, dont les concentrations sont visuellement plus basses que le reste du groupe, ne change pas le patron de résultat.



**Figure 12.** Concentrations de glutamate+glutamine (Glx) (A), ratio du signal du Glx sur celui de l'acide *N*-acétylaspartique total (NAAt) (B) et concentrations de NAAt (C) des périodes avant, pendant et après la tâche dans les conditions expérimentale (Exp) et contrôle (Ctrl). Les barres d'erreur représentent la SEM.

Le constat surprenant du fait que l'augmentation tardive (après la tâche) de Glx paraît plus grande dans la condition contrôle, i.e. à 5.7% au dessus des niveaux de base comparativement à une augmentation de 2.3% dans la condition expérimentale, nous a poussé à explorer cette interaction avec une ANOVA 2(condition) X 2(période) qui n'a que les niveaux avant et après la tâche au facteur période. Celle-ci montre un effet principal de période marginalement significatif ( $F_{(1,12)} = 3.242$ ,  $p = 0.069$ ), aucun effet principal de condition ( $F_{(1,12)} = 0.991$ ,  $p = 0.339$ ), mais surtout une interaction non significative ( $F_{(1,12)} = 2.291$ ,  $p = 0.156$ ). L'analyse de sensibilité montre qu'avec 13 sujets, cette différence non significative de 3.4% entre les variations dans les conditions contrôle et expérimentale pourrait l'être si elle était d'au moins 8.3%.

Afin de s'assurer de la spécificité des changements significatifs de Glx détectés, et du même coup pour contrôler les possibles variations du signal global de RM à l'intérieur d'une session, les ratios Glx/NAAAt ont également été testés (Figure 12 B). Aucun effet principal ou interaction n'a pu être détecté suite à cette correction (effet principal de condition :  $F_{(1,12)} = 1.031$ ,  $p = 0.330$ ; effet principal de période :  $F_{(2,24)} = 2.425$ ,  $p = 0.110$ ; interaction condition\*période :  $F_{(2,24)} = 0.448$ ,  $p = 0.644$ ). Afin de vérifier la stabilité du NAAAt comme signal de référence, la modulation des ses concentrations a également été testée. Ce dernier montre donc lui aussi une certaine modulation avec les périodes (légère augmentation à la période après la tâche), celle-ci n'étant cependant que marginalement significative (effet principal de période :  $F_{(2,24)} = 3.173$ ,  $p = 0.060$ ). La condition n'affecte pas les concentrations (effet principal de condition :  $F_{(1,12)} = 0.168$ ,  $p = 0.689$ ), ni leur modulation (interaction condition\*période :  $F_{(2,24)} = 1.328$ ,  $p = 0.284$ ) (Figure 12 C).

## **Chapitre IV : Discussion**

Cette étude avait pour but d'explorer la modulation fonctionnelle des systèmes glutamatergique et GABAergique dans le putamen associée à l'apprentissage moteur de séquence. Les efforts fournis pour la mise en place à l'UNF de la technologie SRM de haute pointe que constitue la séquence MEGA-PRESS ont permis d'arriver à des mesures satisfaisantes des concentrations de Glx et de NAA. Cependant, la qualité des données obtenues dans la région difficile des ganglions de la base n'était malheureusement pas suffisante pour une quantification précise du GABA. C'est pourquoi le présent ouvrage se concentre uniquement sur les trouvailles surprenantes du Glx, qui montre une légère diminution pendant l'exécution de la tâche, puis une augmentation à la période de repos suivante qui dépasse les niveaux de base. Encore plus étonnant, si différence entre conditions il y a, celle-ci indiquerait une plus grande augmentation dans la condition contrôle d'exécution de mouvements simples que dans la condition expérimentale où il y a bel et bien eu apprentissage de la séquence.

### **Comportement**

L'amélioration des TE accompagnée d'une précision élevée et stable pendant la session d'entraînement à la séquence, et le maintien de ces performances après un délai de 24 heures (Figure 9 et 10), indiquent que la pratique a bien mené à l'acquisition d'une capacité relativement durable à exécuter les mouvements séquentiels de façon habile. Il est donc possible de conclure que la condition expérimentale de notre tâche a bel et bien induit un apprentissage moteur (Schmidt and Lee, 2005).

Si l'acquisition de la trace mnésique de l'habileté motrice est évidente, les preuves de sa consolidation off-line sont par contre difficilement concluantes. La comparaison des TE atteints pendant la session de rappel aux TE prédits par l'extrapolation de la courbe d'apprentissage pendant la session d'entraînement n'appuie que très faiblement la présence de gains différés. En effet, les TE d'aucun bloc du rappel ne diffèrent significativement de leurs valeurs prédites, malgré que la plupart de la fin du rappel se retrouve en dessous de l'intervalle de confiance à 95% de la prédiction (Figure 9). Une preuve claire de la

consolidation n'est donc pas détectable au niveau des TE, et ce même lorsqu'on ne tient pas compte de l'effet de la pratique à l'intérieur de nos mesures et que l'on compare directement les 84 dernières séquences de l'entraînement aux 84 premières du test de rappel, i.e. lorsqu'on applique la méthode largement répandue dans la littérature (Walker et al., 2002a, Walker et al., 2002b, Korman et al., 2003, Walker et al., 2003b, Hotermans et al., 2006, Dorfberger et al., 2007, Korman et al., 2007, Hotermans et al., 2008, Doyon et al., 2009b) de la façon la plus susceptible de montrer une différence significative.

D'un autre côté, les gains différés que l'on retrouve dans la littérature s'accompagne la plupart du temps d'un effet similaire au niveau de la précision (Korman et al., 2003, Walker et al., 2003a, Walker et al., 2003b, Balas et al., 2007a, Balas et al., 2007b, Dorfberger et al., 2007, Hotermans et al., 2008). La progression de la précision entre l'entraînement et le test de rappel de notre étude semble effectivement montrer un gain différé (Figure 10). Il est cependant important de considérer la baisse, même non significative, de la précision dans la deuxième moitié de l'entraînement, qui suggère que ces performances en fin d'entraînement ne reflètent probablement pas adéquatement la force de la trace mnésique. Par conséquent, ce gain différé de précision doit être interprété avec précaution, et ne peut être considéré comme une preuve solide d'une consolidation off-line.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette absence de preuve claire de la consolidation. Premièrement, notre paradigme comportemental diffère sur un point potentiellement important des ceux où des gains différés ont fréquemment été rapportés. Dans ces derniers, l'exécution se fait en boucle, sans interruption entre chaque répétition de la séquence, alors que dans notre protocole, l'initiation de chacune de ces répétitions est commandée par un stimulus externe présenté à intervalles réguliers. Dans certaines études, les sujets sont entraînés d'une manière similaire à la nôtre (Korman et al., 2003, Balas et al., 2007a, Balas et al., 2007b, Korman et al., 2007, Doyon et al., 2009b), mais toutes utilisent l'exécution en boucle pour tester la force de la trace mnésique. Or, cette particularité semble en mesure d'au moins d'affecter la forme de la courbe d'apprentissage

pendant l'entraînement initial. En effet, l'augmentation des vitesses d'exécution, dans l'étude de Walker et al. (2002a), par exemple, se linéarise plus rapidement que dans notre étude. Ceci se retrouve également dans une étude de notre laboratoire qui utilise exactement le même matériel et un paradigme comportemental en tout point similaire à celui de la présente expérience. La seule différence se situe dans l'exécution en boucle de la séquence, et dans les résultats qui montrent des gains différés avec une méthode similaire de prédiction, utilisant toutefois une fonction inverse (Fogel et al., 2011). Outre le fait que l'exécution en boucle est plus « dense », pouvant possiblement causer plus de fatigue, et qu'elle offre plus de possibilité de « chunking » (organisation de la séquence en plusieurs chunks, ou sous séquences plus petites), il est très difficile de commenter sur l'effet potentiel de ce détail sur les processus d'acquisition et de consolidation, et surtout de déterminer s'il est en soi responsable de l'absence de gains différés. Toutefois, il est certain que la forme de la courbe d'apprentissage influencera les performances qu'elle peut prédire pour le rappel, affectant nos conclusions sur l'évidence ou non de gains différés.

Ces différences de courbe d'apprentissage compliquent d'ailleurs le choix de la fonction à ajuster aux TE pour générer les prédictions. Walker et al. (2002a, 2003b) ont démontré des gains différés en terme de performances meilleures que prédites après un délai de 24 heures à l'aide d'une fonction linéaire appliquée à tout l'entraînement moins les 2 premiers de 12 blocs (Walker et al., 2002a), puis d'une fonction logarithmique dans une autre étude avec les mêmes conditions comportementales (Walker et al., 2003b). Dans notre laboratoire, Proulx et al. (2010b, a) et Fogel et al. (2011) ont respectivement utilisé des fonctions de type logarithmique et inverse. Appliqué aux présentes données, la fonction inverse n'offre qu'un très pauvre ajustement des TE et a donc été rejetée. Un régime linéaire n'est évident qu'à partir de la deuxième moitié de notre entraînement, et son extrapolation prédirait des performances relativement faibles au rappel, favorisant la détection d'un gain différé. À l'autre extrême, la fonction prédisant les meilleures performances serait logarithmique, et constituerait donc l'approche la plus conservatrice. Considérant les différences entre notre protocole et celui de Walker et al. (2002a, 2003b), nous avons opté pour une position mitoyenne avec l'utilisation d'une fonction puissance,

dont les prédictions se situent entre celles d'un régime linéaire et logarithmique. Il est cependant possible que le meilleur prédicteur soit en fait une fonction linéaire, dans tel cas des gains différés seraient probablement démontrables. Un groupe contrôle subissant exactement la même manipulation comportementale, à l'exception du délai de 24 heures entre l'entraînement et le test de rappel qui serait enlevé, serait crucial afin de valider les prédictions. Dans l'absence de ce dernier, nous jugeons plus sage de maintenir une position relativement conservatrice en terme de détection de gains différés avec l'utilisation de la fonction puissance.

Une étude parue récemment suggère qu'un aspect négligé dans notre expérience, ainsi que dans la plupart des travaux sur la consolidation dans l'apprentissage moteur, pourrait affecter les gains différés (Wilhelm et al., 2011). Elle montre que l'occurrence de ces derniers est conditionnelle au simple fait d'informer le sujet du test de rappel à venir. L'interprétation de ce résultat doit cependant être considérée avec précaution, étant donné l'impossibilité de contrôler pour la répétition mentale délibérée qui pourrait être favorisée pendant la période de consolidation des sujets conscients de la possibilité d'un test de rappel. Néanmoins, ceci soulève la possibilité que d'avoir gardé nos sujets aveugles à la nature exacte de chaque session comportementale explique l'absence de gains différés.

En résumé, notre incapacité à clairement démontrer la consolidation off-line par l'émergence de gains différés pourrait être due à l'utilisation d'une méthode trop conservatrice dans la prédiction des performances au test de rappel à partir de celles de l'entraînement. Des facteurs expérimentaux pourraient aussi être en cause, comme l'utilisation d'un entraînement où les répétitions de la séquence sont initiées par un stimulus plutôt qu'exécutées en boucle, ainsi que l'ignorance probable de nos sujets de la possibilité d'un test de rappel. Il est toutefois important de noter que la démonstration de la consolidation dans notre protocole repose exclusivement sur l'augmentation off-line de la trace mnésique, menant aux gains différés. Or, l'absence de ces derniers ne signifie pas l'absence de consolidation, puisqu'elle a déjà été démontrée, sans gains différés, dans des protocoles d'interférence (Cohen et al., 2009, Ghilardi et al., 2009) et de modulation par le

sommeil (Rickard et al., 2008, Brawn et al., 2010, Debas et al., 2010, Kvint et al., 2011). Il est donc probable qu'un dessin expérimental isolant de la sorte l'effet de l'interférence ou du sommeil aurait permis de confirmer la consolidation off-line, que nous croyons avoir eu lieu dans l'étude actuelle.

Dans ce sens, le délai de 24 heures incluant une nuit de sommeil semble effectivement avoir eu un effet sur la trace mnésique, selon notre démonstration d'une évolution significativement différente entre les performances prédites et réellement accomplies au test de rappel (Figure 9). Cet effet pourrait résulter de la combinaison d'oubli et de consolidation pendant la période de rétention. Ainsi, l'oubli causerait les performances marginalement moins bonnes que prédites au premier bloc de rappel, ainsi que la nécessité d'une certaine quantité de pratique afin de réapprendre la séquence et pouvoir exprimer l'avantage de la consolidation dans les performances non significativement meilleures que prédites à partir du cinquième bloc de rappel. Cette interprétation a l'avantage d'être compatible autant avec les études qui montrent de l'oubli à travers une période même relativement brève (24 heures) de rétention (Brawn et al., 2010, Kvint et al., 2011) qu'avec celles où des gains différés sont présents (Walker et al., 2002b, Walker et al., 2003b). Elle n'exclut cependant pas la possibilité que les processus de rappel (ou « retrieval ») *per se* soient à l'origine de la courbe de performance lors du test de rappel, qui pourrait refléter une récupération graduelle de la trace mnésique effectivement consolidée, mais dont l'accès n'est pas instantané. Ces processus spécifiques au rappel d'une trace mnésique motrice n'ont jusqu'à maintenant que très peu été étudiés (Kantak and Winstein, 2011).

## **Spectroscopie par résonance magnétique**

Une des préoccupations les plus importantes concernant la fiabilité des toutes mesures de SRM concerne le mouvement de la tête du sujet à l'intérieur de l'antenne. Non seulement celui-ci modifie la position de la région cérébrale échantillonnée, mais il appauvrit aussi de beaucoup l'homogénéité du champ magnétique, optimisé pour la

position de départ, et peut provoquer un déplacement de la fréquence des spectres qui, si trop important, peut causer une édition imparfaite à cause d'impulsions de suppression mal centrées sur la région spectral à 1.9 ppm. Tous ces effets du mouvement sont délétères pour la précision l'exactitude des mesures, et ne peuvent être corrigés une fois les données acquises. Il est heureusement peu probable qu'ils aient eu un impact sur les nôtres pour plusieurs raisons. Premièrement, chaque sujet avait la tête très bien stabilisée à l'intérieur de l'antenne avec notre sac à rigidité ajustable, et leur confort était vérifié régulièrement pendant l'expérience. Deuxièmement, les variations d'une période à l'autre de la largeur de bande des spectres étaient probablement aléatoire plutôt que causées par le mouvement, puisque leur valeur absolue était relativement basse (0.6 Hz de variation en moyenne, avec un écart-type de 0.8), mais surtout non systématiquement dans le sens d'une détérioration de l'homogénéité du champ. Finalement, lors de l'étape de correction de fréquence et de phase dans l'analyse des données, aucun saut drastique de fréquence ou de phase, suggestif d'un mouvement brusque, n'a été détecté, du moins à l'intérieur des séries. Considérant en plus les caractéristiques spectrales et les ajustements LCModel acceptables (voir section Résultats), nous jugeons que nos mesures du Glx et du NAAAt sont d'une qualité suffisante, malgré les difficultés inhérentes à la SRM dans notre région d'intérêt.

Les résultats qui seront bientôt discutés proviennent tous de l'analyse des concentrations déterminées par le signal SRM du Glx à chaque période divisé par celui de l'eau mesuré et moyenné à travers toute une session. Malgré que cette méthode corrige bien les variations non spécifiques du signal de RM d'une session à l'autre, les mesures du Glx demeurent susceptibles à de telles variations qui peuvent aussi avoir lieu à l'intérieur d'une session. C'est pourquoi certaines des études de SRMf rapportent plutôt les concentrations sous la forme de ratio à un autre métabolite mesuré simultanément, comme le NAAAt ou la créatine, qui sont largement utilisés comme référence en SRM standard. Or, l'utilisation d'un ratio Glx/NAAAt pour corriger les variations non spécifiques, et potentiellement systématiques du signal de RM, a malheureusement pour effet de détruire notre effet principal de période. Il est donc possible que ce dernier ne soit pas issu de la biologie neuronale, mais plutôt le résultat d'une variation systématique et de très basse fréquence du

signal global de RM. Ceci est d'autant plus probable considérant que le signal du NAA<sub>t</sub> montre lui-même une modulation marginalement significative similaire à celle du Glx, et que nous n'avons pas formellement testé la stabilité de nos mesures SRM dans une session complète où les sujets demeureraient au repos. L'analyse du signal des références d'eau pourrait nous informer d'avantage sur une telle possibilité, sans toutefois nous permettre de corriger le problème puisque ces mesures ne sont pas réparties similairement à celles des métabolites d'intérêt à travers une session de SRM (Figure 6). Alternativement, il n'est pas impossible que les concentrations mêmes de NAA<sub>t</sub> soient en fait elles aussi affectées par notre manipulation comportementale, puisque des modulations rapides de ce métabolite ont déjà été rapporté en SRM lors de traitements pharmacologiques aigus (Zhang et al., 2009, Gomez et al., 2011), d'une stimulation transcranienne électrique (Clark et al., 2011) et même d'une stimulation visuelle (Baslow et al., 2007). Finalement, il reste la possibilité que la division des concentrations de Glx par celle du NAA<sub>t</sub> introduise du bruit dans nos mesures. Ces différents scénarios pourront être départagés par l'analyse d'autres métabolites de référence comme la créatine et la choline, qui tous deux pourraient être extraits des spectres ON de la séquence MEGA-PRESS, équivalant à des spectres acquis avec la séquence PRESS standard. Si ces références alternatives ne varient pas systématiquement dans le temps et que leur utilisation pour le ratio du Glx préserve l'effet de période, nous pourrions considérer que ce dernier est véritablement attribuable à notre manipulation, plutôt qu'à des changements non spécifiques du signal de RM. Pour le moment, nous discuterons tout de même des résultats du signal non corrigé du Glx dans les paragraphes suivants, tout en gardant en tête que leur spécificité demeure à prouver.

Nous ne pouvons malheureusement pas confirmer l'hypothèse d'une augmentation des concentrations de glutamate spécifique à l'apprentissage d'une séquence motrice, étant donné l'absence de différences significatives entre les conditions expérimentale et contrôle. Il est tentant d'expliquer ce ci par un échec du paradigme à induire l'effet comportemental sensé entraîner des modulations chimiques significativement plus importantes dans la condition d'apprentissage que motrice simple. En effet, la composante de consolidation de l'apprentissage moteur dans notre condition expérimentale est difficilement démontrable, et

il est donc probable qu'un paradigme induisant une consolidation claire génèrerait une plus forte modulation du système glutamatergique. Toutefois, l'absence de gains différés ne signifie pas l'absence de consolidation, d'autant plus que la mesure de tels gains est aussi affectée par des processus reliés à l'oubli et au rappel (voir la fin de la section Comportement de la discussion). De plus, nos hypothèses n'étaient pas spécifiques à la consolidation, et l'acquisition de la séquence motrice, qui est une part majeure de l'apprentissage moteur, est clairement démontrée dans notre protocole. Il semble donc que si une modulation du système glutamatergique était spécifiquement associée à l'apprentissage de séquence motrice en général, et que la sensibilité de notre méthode était suffisante, notre paradigme aurait dû nous permettre de détecter une différence significative, au niveau de la SRM, entre les conditions d'apprentissage et motrice simple.

Toutefois, avant de conclure que le glutamate et/ou la glutamine ne sont pas sujets à des changements plastiques reliés à l'apprentissage moteur, il est important d'essayer de comprendre pourquoi notre protocole, malgré son incapacité à détecter une différence entre conditions, semble tout de même capable d'induire une modulation fonctionnelle du signal de SRM du Glx. Cette dernière est quelque peu difficile à interpréter, puisque l'effet principal de période, qui est significatif, est cependant généré par la combinaison d'une baisse d'environ 2.5% pendant la période d'exécution de la tâche avec une augmentation subséquente à 4% au delà des niveaux de base, sans qu'aucune comparaison *post hoc* ne soit significative.

Aucune des quelques études de SRM explorant la modulation des concentrations de neurotransmetteurs en réponse à une activation neuronale physiologique ne rapporte de baisse de concentration de glutamate et/ou de glutamine. Une telle modulation du Glx semble toutefois détectable en SRM immédiatement après un protocole de stimulation transcrânienne par courant direct cathodale, ou « cathodal transcranial Direct Current Stimulation » (tDCS cathodale) (Stagg et al., 2009), dont l'effet plastique sur l'excitabilité corticale est dépendant de l'activation des NMDAR (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2003a). De plus, le blocage pharmacologique aigüe des NMDAR semble être capable

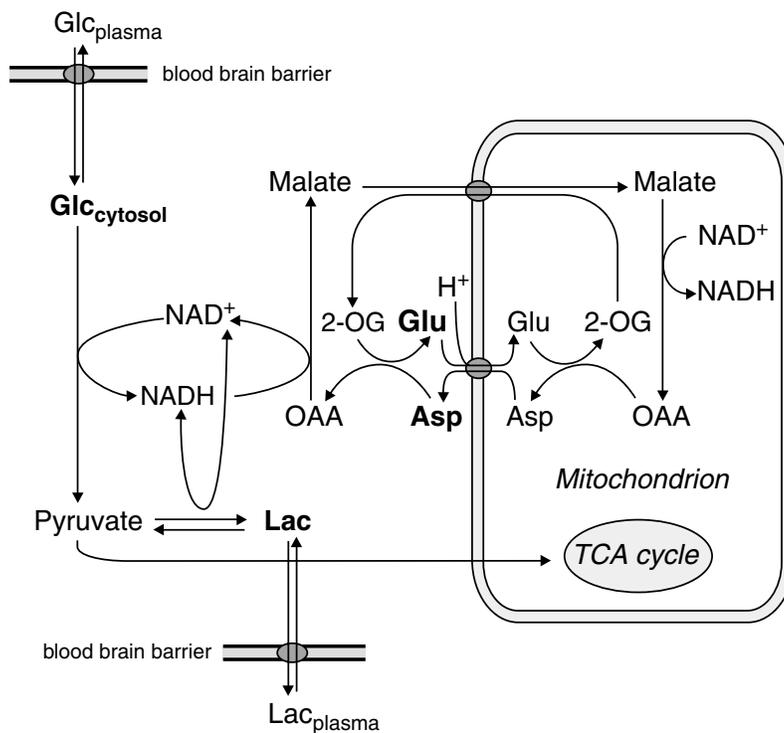
d'augmenter les concentrations de glutamine pendant l'administration d'une dose de charge de kétamine (Rowland et al., 2005), suggérant qu'une modulation inverse pourrait être possible lors de l'activation physiologique de ces mêmes récepteurs. Ce dernier effet pharmacologique sur la glutamine, dont les concentrations sont généralement difficiles à mesurer même avec un appareil à 4T, n'a par contre pas été reproduit dans deux études similaires, ce qui pourrait toutefois être attribuable à l'utilisation de doses moins fortes de kétamine (Taylor et al., 2011, Valentine et al., 2011) et à une mesure de SRM retardée à 3 heures après le début de l'administration (Valentine et al., 2011). Malgré que toute conclusion sur la baisse non significative du Glx pendant l'exécution de notre tâche demeure hautement spéculative considérant le peu de données accumulées à ce jour, ces quelques rapports d'une modulation rapide du système glutamatergique suggèrent qu'elle serait peut-être associée à des phénomènes plastiques liés à l'activation des NMDAR. Ceci serait consistant avec le rôle probant des NMDAR dans l'apprentissage moteur (Donchin et al., 2002, Dang et al., 2006, D'Amours et al., 2011, Lemay-Clermont et al., 2011).

L'augmentation rapide des concentrations de glutamate ou de Glx est cependant un peu mieux documentée. Notamment, la stimulation visuelle est capable d'induire une augmentation rapide de 3% des concentrations de glutamate dans le cortex visuel (Mangia et al., 2007). Des augmentations aigües encore plus importantes, de l'ordre de 9 à 18%, ont été détectées dans le cortex cingulaire antérieur (ACC) (Mullins et al., 2005, mais voir Kupers et al., 2009 pour des résultats négatifs) et l'insula (Gussew et al., 2010, Gutzeit et al., 2011) en réponse à la stimulation douloureuse. Notons ici que malgré qu'elles sont mesurées dans des systèmes et régions différentes du cerveau, toutes ces augmentations se limitent à la période de stimulation, retournant aux niveaux de base à l'intérieur des 4 minutes suivantes (Mangia et al., 2007).

La détermination de l'origine et de la signification réelle de ces changements fonctionnels mesurés en SRM est compliquée par la compartimentation complexe du glutamate et de la glutamine au niveau cellulaire et sous-cellulaire. En effet, en plus du cycle glutamate-glutamine, dont le rôle dans la neurotransmission est décrit dans la section

de récession des écrits, il existe des pools mitochondrial et neuronal de glutamate, dits « métaboliques », qui ne sont pas impliqués dans la transmission synaptique (Hertz and Hertz, 2004, Rothman et al., 2011). De plus, non seulement la SRM ne distingue pas ces différents compartiments, elle est également aveugle à environ 21% du glutamate total (Kauppinen and Williams, 1991). Cette portion se retrouve probablement dans les mitochondries et vésicules présynaptiques, et est dite « invisible » à cause des conditions de pH et des interactions moléculaires qui raccourcissent les temps de relaxation en  $T_2$  du glutamate au point de rendre son signal indétectable (Kauppinen et al., 1994). Conséquemment, les changements fonctionnels du signal de SRM du glutamate ou du Glx sont généralement interprétés de façon très vague, en évoquant la relation serrée entre l'intensité du métabolisme aérobie et la vitesse du cycle glutamate-glutamine (Shulman and Rothman, 1998, Rothman et al., 2011) pour supposer que les modulations du glutamate reflètent une modification de la neurotransmission glutamatergique. Un premier pas vers la compréhension d'une mécanique pouvant soutenir les modulations observées a été entrepris par Mangia et al. (2007), qui tirent avantage de la grande sensibilité à plusieurs intermédiaires du métabolisme énergétique de leurs mesures à 7T. Détectant une diminution des niveaux d'aspartate concomitante à l'augmentation du glutamate en réponse à une stimulation visuelle, les auteurs proposent un rôle de la navette malate-aspartate (MAS pour « malate-aspartate shuttle »). En effet, puisque l'étape limitante de ce cycle métabolique se situe au niveau du transport du glutamate vers l'intérieur de la mitochondrie, en échange de l'aspartate qui en ressort, l'augmentation du flux de la MAS est apte à générer une accumulation de glutamate et de l'aspartate respectivement dans les compartiments cytosolique et mitochondrial (Figure 13). Ce transfert de métabolites entre compartiments visible (cytosole) et invisibles (mitochondrie) à la SRM (Kauppinen and Williams, 1991, Kauppinen et al., 1994) est consistant avec les modulations du glutamate et de l'aspartate détectées par le groupe. Considérant le rôle de la MAS dans le maintien de l'équilibre oxydation/réduction du  $\text{NADH/NAD}^+$ , l'augmentation du glutamate est donc interprété par Mangia et al. (2007) comme n'étant que le résultat, sans autre conséquence, du métabolisme oxydatif augmenté pendant l'activation neuronale normale. Cependant,

puisque le métabolisme oxydatif est intimement lié à la vitesse du cycle glutamate-glutamine (Shulman and Rothman, 1998, Rothman et al., 2011), l'augmentation du glutamate peut probablement aussi indiquer de façon indirecte une augmentation de la transmission glutamatergique synaptique. Il faut toutefois noter que dans le cadre conceptuel de Mangia et al. (2007), la modulation des niveaux de glutamate n'informe pas plus sur la transmission synaptique que ne peuvent déjà le faire les réponses hémodynamiques mesurées en imagerie BOLD par exemple.



**Figure 13.** Schématisation du mécanisme métabolique proposée par Mangia et al. (2007) pour expliquer l'augmentation des concentrations de glutamate associée à l'activation visuelle (voir texte). Les métabolites visibles à l'IRM sont en caractères gras. Glc : glucose; Glu : glutamate; Asp : aspartate; Lac : lactate; TCA cycle : cycle des acides tricarboxyliques. Copyright © 2006, Nature Publishing Group.

Le modèle métabolique de Mangia et al. (2007) demeure à ce jour le seul proposé pour expliquer l'augmentation des niveaux de glutamate ou Glx mesurés en SRM en

réponse à l'activité neuronale normale. Quoique probablement contributeur, ce mécanisme est probablement insuffisant pour expliquer tous les cas rapportés. En effet, l'expérience sur laquelle il a été élaboré utilise un stimulus visuel intense qui évoque une augmentation plafonnant clairement à seulement 3% au-dessus des niveaux de base. Or, les modulations rapportées dans le domaine de la perception de la douleur sont de 3 à 6 fois plus grandes (Mullins et al., 2005, Gussew et al., 2010, Gutzeit et al., 2011). Plus important encore, des changements similaires de l'ordre de 6% et limités à une période de stimulation sensorielle généralisée chez des rats éveillés ont également été mesurés (Dienel et al., 2002). Puisque dans cette dernière étude, la mesure du glutamate par extraction chimique des cerveaux congelés *in situ* est insensible à l'origine compartimentale du métabolite, l'augmentation détectée ne peut s'expliquer par un échange entre compartiments sub-cellulaire comme dans Mangia et al. (2007). Elle suggère plutôt un déséquilibre temporaire entre la synthèse et la dégradation du glutamate (Hertz and Fillenz, 1999), qui pourrait aussi avoir eu lieu dans les études de SRM énumérées ci haut.

Que la stimulation sensorielle induise l'augmentation du signal SRM du glutamate ou du Glx par un changement de sa compartimentation, par l'augmentation de son ratio anabolisme/catabolisme ou par la combinaison de ces deux phénomènes, le patron de modulation rapporté dans la présente étude diffère dramatiquement de ceux rapportés dans les domaines perceptuels de la vision et de la douleur. En effet, l'augmentation dans ces derniers se limite toujours à la période de stimulation, retournant rapidement aux niveaux de base après sa complétion, suggérant que la modulation serait d'une certaine façon associée à l'activité neuronale électrique et synaptique normale qui soutient le traitement on-line de l'information. Or, pendant l'activation neuronale putaminale certainement évoquée par notre tâche, si modulation du Glx il y a, elle est à l'inverse de celles précédemment rapportées, et toute augmentation ne se manifeste qu'après la fin de la période d'exécution. Outre le fait que notre faible résolution temporelle pourrait cacher une augmentation temporaire pendant une partie de la période d'activation motrice, ou que deux phénomènes distincts aux conséquences opposées sur le signal de SRM du Glx y auraient lieu simultanément, notre patron de résultats est unique en son genre. À ma connaissance, il

n'existe aucune démonstration d'activité putaminale électrique, synaptique ou métabolique significativement élevée pendant une période de repos suivant la fin d'une tâche motrice qui pourrait expliquer une augmentation tardive des concentrations de Glx. De plus, la seule étude de SRM fonctionnelle (SRMf) qui s'intéresse au putamen montre une augmentation des concentrations de lactate (signe d'une augmentation de la glycolyse anaérobie qui accompagne généralement l'augmentation du métabolisme oxydatif pendant l'activation neuronale normale) qui elle aussi se limite à la période d'activation neuronale, ici induite par l'exécution de mouvements simples et rythmiques d'opposition du pouce aux doigts. Cette modulation, mesurée avec une technique insensible au glutamate, se retrouve aussi dans l'étude de Mangia et al. (2007), en parallèle de la modulation du Glx qui est aussi limitée à la période d'activation neuronale. Considérant tout cela, il est donc fort probable que les phénomènes responsables de l'augmentation tardive du Glx dans notre expérience, et ceux en jeu dans l'augmentation « on-line » des études de SRMf énumérées ci haut, soient de natures très différentes. Puisque nous sommes les premiers à démontrer en SRM une modulation fonctionnelle du Glx dans un contexte d'apprentissage, il est tentant d'attribuer nos résultats à des phénomènes de plasticité cérébrale associée à l'apprentissage moteur, plutôt qu'à un simple sous-produit de l'activation neuronale normale. Cette dernière possibilité ne peut toutefois pour le moment être exclue à cause de l'absence d'une condition contrôle appropriée, i.e. élicitant une activité motrice sans apprentissage. Cependant, une conjecture de quelques études décrites ci bas, mettant en relation tDCS anodale, manipulation pharmacologique des NMDAR et modulation du signal SRM du glutamate ou du Glx, supportent l'hypothèse d'une plasticité du système glutamatergique en lien avec l'apprentissage et la mémoire.

Tout d'abord, la tDCS anodale, reconnue pour augmenter l'excitabilité corticale pour des durées allant jusqu'à 90 minutes (Nitsche and Paulus, 2000, 2001) et d'une manière dépendante des NMDAR (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2003a, Paulus, 2004), est aussi capable d'augmenter les concentrations de Glx mesurées en SRM dans le sulcus intrapariétal environ 10 minutes après la fin d'une stimulation de 30 minutes de la région (Clark et al., 2011). De plus, ce même protocole de tDCS favorise un type

d'apprentissage procédural nécessitant la détection et la discrimination par essai et erreur de stimuli dans un environnement virtuel complexe et qui dépend de la structure corticale stimulée (Clark et al., 2012). Plus important encore, un effet facilitateur similaire a été démontré à plusieurs reprises dans des paradigmes d'apprentissage moteur simple (Galea and Celnik, 2009) et complexes (Nitsche et al., 2003b, Reis et al., 2009, Stagg et al., 2011b) avec la tDCS anodale du cortex moteur primaire (M1) pendant la pratique. La stimulation de M1 n'a toutefois pas été montrée en mesure d'induire une augmentation significative du signal MRS du glutamate ou du Glx (Rango et al., 2008, Stagg et al., 2009), ce qui pourrait cependant être attribuable à une moins grande intensité et durée de stimulation et à une moins bonne sensibilité des mesures MRS que dans l'étude de Clark et al. (2011). Sans exclure la possibilité d'une modulation du Glx ailleurs dans le cerveau, au niveau de M1 en particulier, l'effet facilitateur de la tDCS anodale sur l'apprentissage moteur semble plutôt passer par une diminution des concentrations d'un autre neurotransmetteur, le GABA. En effet, la réactivité du système GABAergique à la tDCS, qui se manifeste par une diminution des concentrations de GABA mesurées en SRM immédiatement après la stimulation (Stagg et al., 2009, Stagg et al., 2011a), est en mesure de prédire la magnitude de l'apprentissage d'une séquence motrice (Stagg et al., 2011a), lui-même apte à induire une diminution du signal SRM du GABA durant jusqu'à 20 minutes (Floyer-Lea et al., 2006). En somme, la plasticité associée à l'apprentissage moteur comprend des changements relativement persistants des concentrations de GABA dans M1, mais surtout, une relation similaire semble possible au niveau du Glx. L'ensemble de ces études, incluant celles présentées en lien avec notre diminution du Glx pendant la tâche, dresse un portrait encore très conjecturel et épars, mais consistant, d'une triade *tDCS anodale – activation des NMDAR – processus mnésiques*, dans laquelle la modulation bidirectionnelle et relativement persistante des niveaux de Glx serait impliquée. Dans ce contexte, l'augmentation tardive du Glx induite par notre manipulation, même si sa significativité requière la légère baisse associée à l'exécution de la tâche, s'explique mieux par une plasticité du système glutamatergique liée aux processus d'apprentissage, plutôt que par des interactions cellulaires et métaboliques simplement associées à l'activation neuronale causée par

l'activité motrice. La détermination d'un mécanisme et mode d'action probant pour cette modulation fonctionnelle est encore une fois fortement restreinte par les limitations de la SRM discutée plus haut, en lien avec la compartimentation et la visibilité SRM du glutamate et de la glutamine, mais pourrait potentiellement impliquer une augmentation de la production net de glutamate et/ou un transfert du métabolite vers le compartiment extracellulaire affectant l'activation des récepteurs glutamatergiques extrasynaptiques (Galvan et al., 2006).

## **Perspectives futures**

La discussion précédente des résultats en fonction de changements plastiques associés à des processus mnésiques dépend de la capacité de nos deux conditions de tâche à induire un apprentissage moteur. Or, ceci n'est pas consistant avec le fait que c'est dans la condition contrôle, conçue pour minimiser l'apprentissage pendant la session de SMR, que l'augmentation tardive du Glx est la plus forte, à 5.7% au-dessus des niveaux de base contre 2.3% pour la condition expérimentale. Non significative, cette différence de 3.4% de variation pourrait l'être si elle était de 8.3% avec le même nombre de sujet et la variabilité actuelle des données. Ainsi, la compréhension de la source de cette possible différence, dont la direction est inattendue, serait utile à la conception d'une seconde expérience où un paradigme comportemental et un protocole de SRM modifiés pourraient respectivement augmenter l'amplitude de l'interaction et améliorer la sensibilité des mesures. Dans cette perspective, il est intéressant de se rappeler de l'utilisation d'une session de pré-entraînement à la tâche contrôle, qui avait pour but de saturer l'apprentissage que nous admettions inévitable malgré la simplicité des réponses motrices à produire. L'extraction de mesures de performance pour cette tâche contrôle, comme la régularité et la simultanéité des mouvements, pourrait bien révéler une courbe d'apprentissage qui se poursuit à la session d'entraînement. Puis même si les performances y étaient effectivement stables, il est fort probable qu'un apprentissage non intentionnel y aurait tout de même lieu, avec une progression minime ou absente des performances pendant le processus d'automatisation qui caractérise la phase lente de l'apprentissage moteur. Considérant donc la simplicité des

réponses motrices à fournir, et le fait qu'elles sont préalablement pratiquées au pré-entraînement, il est plausible que l'exécution de la tâche contrôle induise en fait elle aussi un apprentissage, se situant toutefois à un stade plus avancé que celui de la séquence au moment de l'entraînement dans le scanner. Par conséquent, nos conditions pourraient en réalité comparer l'apprentissage pendant la phase rapide (condition expérimentale) à celui de la phase lente (condition contrôle), plutôt qu'à l'exécution motrice. Sous ce postulat, l'interprétation proposée de notre modulation fonctionnelle du Glx en fonction de changements plastiques induits par des processus mnésiques est plus aisée.

Dans cette perspective, il est important de rappeler que la contribution striatale à l'apprentissage moteur passe graduellement de son territoire associatif à sensorimoteur avec la progression vers la phase lente (Miyachi et al., 1997, Miyachi et al., 2002, Costa et al., 2004, Lehericy et al., 2005, Yin et al., 2009). De plus, les mécanismes de plasticité diffèrent probablement au sein même du putamen, où la LTP et la LTD induites *in vivo* par un même protocole de stimulation électrique des afférences chez le rat prédominent respectivement dans les territoires associatif et sensorimoteur (Partridge et al., 2000). Il serait donc possible que seule la plasticité du putamen sensorimoteur, relativement plus importante dans les stades avancés de l'apprentissage moteur, produise une augmentation tardive du signal de SRM du Glx, expliquant la modulation plus importante dans notre condition contrôle qu'expérimentale. Ainsi, la réalisation d'une seconde étude, avec un dessin expérimental et un paradigme comportemental spécifiquement conçue pour comparer les phases rapide et lente, aurait des chances de confirmer cette hypothèse alternative d'une plasticité du système glutamatergique dans le putamen spécifiquement associée à la phase lente de l'apprentissage moteur.

Du côté méthodologique, le protocole de SRM pourrait lui aussi être amélioré. En effet, la séquence MEGA-PRESS a spécifiquement été conçue pour isoler le signal du GABA, lequel est généralement indissociable à 4T et moins de celui d'autres résonances plus importantes comme celle de la créatine. Cette technique d'édition du couplage J n'est cependant pas essentielle pour la mesure du Glx, puisque ce dernier possède une résonance

à 2.35 ppm qui est relativement libre du chevauchement de ses voisines. La version standard de PRESS est donc théoriquement avantageuse puisqu'elle permet d'éviter la soustraction des spectres ON et OFF de MEGA-PRESS, améliorant ainsi le ratio signal sur bruit des spectres à quantifier. D'ailleurs, la supériorité de PRESS par rapport à l'édition du couplage J est démontrée pour le Glx dans une étude sur des phantoms à 4T, rapportant une meilleure concordance entre les concentrations réelles et mesurées, ainsi qu'une plus grande robustesse aux variations de largeur de bande (Henry et al., 2011). La plus grande résolution spectrale offerte par un champ magnétique plus puissant à 7.0T pourrait également être avantageuse pour PRESS, puisque cette dernière souffre encore un peu, même à 3.0T, du chevauchement des résonances. Cependant, la supériorité de PRESS dans notre région d'intérêt reste à démontrer, justement à cause des fortes inhomogénéités du champ qui se retrouvent et qui augmentent le chevauchement des résonances. L'avantage d'un champ plus puissant n'est pas non plus garanti si l'on considère que les inhomogénéités sont généralement proportionnelles à la puissance du champ (De Graaf, 2007). Si l'homogénéité de champ s'avérait suffisante, l'utilisation de la séquence PRESS aurait donc le potentiel d'augmenter notre sensibilité aux modulations fonctionnelles du Glx, ainsi que la résolution temporelle des mesures pour une moins grande susceptibilité au bruit de basse fréquence du signal de RM et de meilleures chances de détecter des changements éphémères.

En somme, la conception d'une seconde expérience comparant principalement l'apprentissage en phases rapide et lente, et utilisant la séquence de SRM à voxel unique PRESS, plus appropriée pour la mesure du Glx, aurait le potentiel de vérifier l'hypothèse alternative soulevée par le patron de résultat de la présente expérience, i.e. d'une modulation tardive et à la hausse du signal de SRM du Glx spécifiquement associée à la phase lente de l'apprentissage moteur. Certaines analyses supplémentaires auront cependant avantage à être réalisées à partir des données déjà recueillies avant d'entreprendre la nouvelle expérience suggérée. En effet, outre la confirmation de la source biologique de la

modulation du signal de SRM du Glx par la quantification d'autres métabolites de référence, ainsi que la caractérisation du comportement évoqué pendant la condition motrice contrôle, il sera très intéressant d'explorer la signification des différences interindividuelles. Par exemple, nous pourrions calculer toutes les corrections nécessaires pour obtenir une quantification absolue du Glx (Gasparovic et al., 2006) et mettre sa variabilité interindividuelle en lien avec des indices d'apprentissage et de consolidation, selon une approche ayant eu du succès au niveau du GABA (Edden et al., 2009, Sumner et al., 2010). Plus intéressant encore, la variabilité augmentée du Glx pendant la période d'exécution de la tâche indique peut-être une modulation réelle, mais non systématique, qui surtout pourrait elle aussi être corrélée au comportement.

## Conclusion

L'étude présentée dans cet ouvrage est la première à explorer en SRM les modulations fonctionnelles des concentrations de glutamate+glutamine et de GABA à l'intérieur des ganglions de la base, en réponse à une activation motrice. Si l'exclusion de la possibilité d'un changement non spécifique du signal global de SRM venait à être confirmée, nous serions également les premiers à démontrer une augmentation naturelle et tardive du Glx, i.e. qui ne se manifeste qu'après la fin d'une période d'activité neuronale. Les conclusions que nous pourrions tirer sur la signification fonctionnelle de ces changements demeurent cependant très limitées par l'absence de différences significatives entre la condition motrice contrôle et celle conçue pour induire la plasticité striatale associée à l'apprentissage moteur de séquence. Toutefois, le peu de données accumulées à ce jour en SRMf, en plus du modèle de Gibbs, Hertz et Ng, suggèrent qu'il est plus probable que, selon notre hypothèse de départ, un tel patron de modulation soit causé par des phénomènes de plasticité cérébrale en lien avec l'apprentissage et la mémoire, plutôt que la conséquence d'une altération métabolique non reliée aux processus mnésiques mais à la simple activation neuronale. Dans ce sens, l'observation surprenante que notre modulation est non significativement plus importante dans la condition motrice contrôle, combinée à l'assomption raisonnable que cette dernière élicite en fait un apprentissage qui se situerait dans une phase plus avancée par rapport à celui relié à la pratique *de novo* de la séquence motrice, soulève l'hypothèse alternative d'une plasticité glutamatergique putaminale spécifiquement associée à la phase lente de l'apprentissage moteur.

En somme, l'étude effectuée, novatrice autant dans ses objectifs que dans ses méthodes, n'est que peu concluante par rapport à l'hypothèse de départ. Elle fournit cependant de l'information précieuse suggérant qu'une seconde expérience, comparant cette fois les phases rapide et lente de l'apprentissage moteur, et utilisant une méthode de SRM plus sensible au Glx, aurait de meilleures chances de porter fruits.



## Bibliographie

- Abbott LF, Nelson SB (2000) Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci* 3 Suppl:1178-1183.
- Albouy G, Ruby P, Phillips C, Luxen A, Peigneux P, Maquet P, Albouy G, Ruby P, Phillips C, Luxen A, Peigneux P, Maquet P (2006) Implicit oculomotor sequence learning in humans: Time course of offline processing. *Brain Research* 1090:163-171.
- Albouy G, Sterpenich V, Baeteau E, Vandewalle G, Desseilles M, Dang-Vu T, Darsaud A, Ruby P, Luppi PH, Degueldre C, Peigneux P, Luxen A, Maquet P (2008) Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron* 58:261-272.
- Balas M, Netser S, Giladi N, Karni A, Balas M, Netser S, Giladi N, Karni A (2007a) Interference to consolidation phase gains in learning a novel movement sequence by handwriting: dependence on laterality and the level of experience with the written sequence. *Experimental Brain Research* 180:237-246.
- Balas M, Roitenberg N, Giladi N, Karni A, Balas M, Roitenberg N, Giladi N, Karni A (2007b) When practice does not make perfect: well-practiced handwriting interferes with the consolidation phase gains in learning a movement sequence. *Experimental Brain Research* 178:499-508.
- Baslow MH, Hrabe J, Guilfoyle DN (2007) Dynamic relationship between neurostimulation and N-acetylaspartate metabolism in the human visual cortex: evidence that NAA functions as a molecular water pump during visual stimulation. *J Mol Neurosci* 32:235-245.
- Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E (1996) Consolidation in human motor memory. *Nature* 382:252-255.
- Brasnjo G, Otis TS (2001) Neuronal glutamate transporters control activation of postsynaptic metabotropic glutamate receptors and influence cerebellar long-term depression. *Neuron* 31:607-616.
- Brawn TP, Fenn KM, Nusbaum HC, Margoliash D (2010) Consolidating the effects of waking and sleep on motor-sequence learning. *J Neurosci* 30:13977-13982.
- Brown RM, Robertson EM (2007) Off-line processing: reciprocal interactions between declarative and procedural memories. *J Neurosci* 27:10468-10475.
- Cai DJ, Rickard TC (2009) Reconsidering the role of sleep for motor memory. *Behav Neurosci* 123:1153-1157.
- Caithness G, Osu R, Bays P, Chase H, Klassen J, Kawato M, Wolpert DM, Flanagan JR (2004) Failure to consolidate the consolidation theory of learning for sensorimotor adaptation tasks. *J Neurosci* 24:8662-8671.
- Calabresi P, Maj R, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G (1992a) Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J Neurosci* 12:4224-4233.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G (1992b) Long-term Potentiation in the Striatum is Unmasked by Removing the Voltage-dependent Magnesium Block of NMDA Receptor Channels. *Eur J Neurosci* 4:929-935.
- Charpier S, Deniau JM (1997) In vivo activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: evidence for physiological long-term potentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94:7036-7040.
- Clark VP, Coffman BA, Mayer AR, Weisend MP, Lane TD, Calhoun VD, Raybourn EM, Garcia CM, Wassermann EM (2012) TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *Neuroimage* 59:117-128.
- Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C (2011) Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 500:67-71.
- Coesmans M, Smitt PA, Linden DJ, Shigemoto R, Hirano T, Yamakawa Y, van Alphen AM, Luo C, van der Geest JN, Kros JM, Gaillard CA, Frens MA, de Zeeuw CI (2003) Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 53:325-336.
- Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM (2005) Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:18237-18241.

- Cohen DA, Robertson EM (2007) Motor sequence consolidation: constrained by critical time windows or competing components. *Exp Brain Res* 177:440-446.
- Cohen NR, Cross ES, Wymbs NF, Grafton ST (2009) Transient disruption of M1 during response planning impairs subsequent offline consolidation. *Exp Brain Res* 196:303-309.
- Costa RM, Cohen D, Nicoletis MA (2004) Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice. *Curr Biol* 14:1124-1134.
- D'Amours G, Bureau G, Boily MJ, Cyr M (2011) Differential gene expression profiling in the mouse brain during motor skill learning: focus on the striatum structure. *Behav Brain Res*.
- Daisley JN, Gruss M, Rose SP, Braun K (1998) Passive avoidance training and recall are associated with increased glutamate levels in the intermediate medial hyperstriatum ventrale of the day-old chick. *Neural Plasticity* 6:53-61.
- Dang MT, Yokoi F, Yin HH, Lovinger DM, Wang Y, Li Y (2006) Disrupted motor learning and long-term synaptic plasticity in mice lacking NMDAR1 in the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:15254-15259.
- De Graaf RA (2007) *In vivo* NMR spectroscopy : principles and techniques. Chichester: John Wiley & Sons.
- Debas K, Carrier J, Orban P, Barakat M, Lungu O, Vandewalle G, Hadj Tahar A, Bellec P, Karni A, Ungerleider LG, Benali H, Doyon J (2010) Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17839-17844.
- Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, Ghiglieri V, Bagezza V, Sgobio C, Tozzi A, Parnetti L, Calabresi P (2009) Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behav Brain Res* 199:108-118.
- Dienel GA, Wang RY, Cruz NF, Dienel GA, Wang RY, Cruz NF (2002) Generalized sensory stimulation of conscious rats increases labeling of oxidative pathways of glucose metabolism when the brain glucose-oxygen uptake ratio rises. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 22:1490-1502.
- Donchin O, Sawaki L, Madupu G, Cohen LG, Shadmehr R (2002) Mechanisms influencing acquisition and recall of motor memories. *J Neurophysiol* 88:2114-2123.
- Dorfberger S, Adi-Japha E, Karni A (2007) Reduced susceptibility to interference in the consolidation of motor memory before adolescence. *PLoS One* 2:e240.
- Doyon J (2008) Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol* 21:478-483.
- Doyon J, Bellec P, Amsel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, Lehericy S, Benali H (2009a) Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res* 199:61-75.
- Doyon J, Korman M, Morin A, Dostie V, Tahar AH, Benali H, Karni A, Ungerleider LG, Carrier J (2009b) Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res*.
- Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG, Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG (2003) Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41:252-262.
- Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM, Ungerleider LG (2002) Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:1017-1022.
- Doyon J, Ungerleider LG (2002) Functional anatomy of motor skill learning. In: *Neuropsychology of memory* (Squire, L. R. and Schacter, D. L., eds) New York: Guilford Press.
- Draganski B, Kherif F, Klöppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJ, Deichmann R, Ashburner J, Frackowiak RS (2008) Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci* 28:7143-7152.
- Dudai Y (2004) The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 55:51-86.
- Edden RA, Muthukumaraswamy SD, Freeman TC, Singh KD (2009) Orientation discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex. *J Neurosci* 29:15721-15726.
- Fischer S, Born J (2009) Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *Journal of experimental psychology* 35:1586-1593.

- Floyer-Lea A, Matthews PM (2004) Changing brain networks for visuomotor control with increased movement automaticity. *Journal of Neurophysiology* 92:2405-2412.
- Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, Matthews PM (2006) Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *J Neurophysiol* 95:1639-1644.
- Fogel S, Albouy G, Vien C, Popovicci R, Nguyen V, Jeay F, Bouyoucef A, Hoge R, Jbabdi S, Benali H, Karni A, Maquet P, Carrier J, Doyon J (2011) Abstract: Brain Regions Associated with Improved Motor Sequence Performance Following a Daytime Nap. *Human Brain Mapping*.
- Frank MJ (2011) Computational models of motivated action selection in corticostriatal circuits. *Curr Opin Neurobiol*.
- Gais S, Rasch B, Wagner U, Born J, Gais S, Rasch B, Wagner U, Born J (2008) Visual-procedural memory consolidation during sleep blocked by glutamatergic receptor antagonists. *Journal of Neuroscience* 28:5513-5518.
- Galea JM, Celnik P (2009) Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories. *J Neurophysiol* 102:294-301.
- Galvan A, Kuwajima M, Smith Y (2006) Glutamate and GABA receptors and transporters in the basal ganglia: what does their subsynaptic localization reveal about their function? *Neuroscience* 143:351-375.
- Gasparovic C, Song T, Devier D, Bockholt HJ, Caprihan A, Mullins PG, Posse S, Jung RE, Morrison LA (2006) Use of tissue water as a concentration reference for proton spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 55:1219-1226.
- Gerdeman G, Lovinger DM (2001) CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum. *J Neurophysiol* 85:468-471.
- Ghilardi MF, Moisello C, Silvestri G, Ghez C, Krakauer JW (2009) Learning of a sequential motor skill comprises explicit and implicit components that consolidate differently. *J Neurophysiol* 101:2218-2229.
- Gibbs ME, Anderson DG, Hertz L (2006) Inhibition of glycogenolysis in astrocytes interrupts memory consolidation in young chickens. *Glia* 54:214-222.
- Gibbs ME, Hertz L, Ng KT (2004) Inhibition of short-term memory formation in the chick by blockade of extracellular glutamate uptake. *Neurobiol Learn Mem* 81:115-119.
- Gibbs ME, Hutchinson D, Hertz L (2008) Astrocytic involvement in learning and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev* 32:927-944.
- Gibbs ME, Lloyd HG, Santa T, Hertz L (2007) Glycogen is a preferred glutamate precursor during learning in 1-day-old chick: biochemical and behavioral evidence. *J Neurosci Res* 85:3326-3333.
- Gibbs ME, O'Dowd BS, Hertz L, Robinson SR, Sedman GL, Ng KT (1996) Inhibition of glutamine synthetase activity prevents memory consolidation. *Cognitive Brain Research* 4:57-64.
- Goedert KM, Willingham DB (2002) Patterns of interference in sequence learning and prism adaptation inconsistent with the consolidation hypothesis. *Learn Mem* 9:279-292.
- Gomez R, Behar KL, Watzl J, Weinzimer SA, Gulanski B, Sanacora G, Koretski J, Guidone E, Jiang L, Petrakis IL, Pittman B, Krystal JH, Mason GF (2011) Intravenous Ethanol Infusion Decreases Human Cortical gamma-Aminobutyric Acid and N-Acetylaspartate as Measured with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy at 4 Tesla. *Biol Psychiatry*.
- Goto Y, Yang CR, Otani S (2010) Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 67:199-207.
- Graybiel AM (1995) Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 5:733-741.
- Graybiel AM (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 31:359-387.
- Gruetter R, Tkac I (2000) Field mapping without reference scan using asymmetric echo-planar techniques. *Magn Reson Med* 43:319-323.
- Gubellini P, Saulle E, Centonze D, Bonsi P, Pisani A, Bernardi G, Conquet F, Calabresi P (2001) Selective involvement of mGlu1 receptors in corticostriatal LTD. *Neuropharmacology* 40:839-846.
- Gussew A, Rzanny R, Erdtel M, Scholle HC, Kaiser WA, Mentzel HJ, Reichenbach JR (2010) Time-resolved functional 1H MR spectroscopic detection of glutamate concentration changes in the brain during acute heat pain stimulation. *Neuroimage* 49:1895-1902.

- Gutzeit A, Meier D, Meier ML, von Weymarn C, Ettl DA, Graf N, Froehlich JM, Binkert CA, Brugger M (2011) Insula-specific responses induced by dental pain. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Eur Radiol* 21:807-815.
- Hadj Tahar A, Blanchet PJ, Doyon J (2004) Motor-learning impairment by amantadine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 29:187-194.
- Hadj Tahar A, Blanchet PJ, Doyon J (2005) Effect of amantadine on motor memory consolidation in humans. *Behav Pharmacol* 16:107-112.
- Henry ME, Lauriat TL, Shanahan M, Renshaw PF, Jensen JE (2011) Accuracy and stability of measuring GABA, glutamate, and glutamine by proton magnetic resonance spectroscopy: a phantom study at 4 Tesla. *J Magn Reson* 208:210-218.
- Hertz L, Fillenz M (1999) Does the 'mystery of the extra glucose' during CNS activation reflect glutamate synthesis? *Neurochemistry International* 34:71-75.
- Hertz L, Hertz L (2004) Intercellular metabolic compartmentation in the brain: past, present and future. *Neurochemistry International* 45:285-296.
- Hertz LOD, Brona S, Ng, Kim T, Gibbs, Marie E. (2003) Reciprocal changes in forebrain contents of glycogen and of glutamate/glutamine during early memory consolidation in the day-old chick. *Brain Research* 994(2):226-33, 2003 Dec 24.
- Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H (2002) Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* 12:217-222.
- Hodgson RA, Hyde LA, Guthrie DH, Cohen-Williams ME, Leach PT, Kazdoba TM, Bleickardt CJ, Lu SX, Parker EM, Varty GB (2011) Characterization of the selective mGluR1 antagonist, JNJ16259685, in rodent models of movement and coordination. *Pharmacol Biochem Behav* 98:181-187.
- Hotermans C, Peigneux P, de Noordhout AM, Moonen G, Maquet P (2006) Early boost and slow consolidation in motor skill learning. *Learning & Memory* 13:580-583.
- Hotermans C, Peigneux P, de Noordhout AM, Moonen G, Maquet P (2008) Repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex disrupts early boost but not delayed gains in performance in motor sequence learning. *Eur J Neurosci* 28:1216-1221.
- Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Chuang WL, Chen RS (2011) Abnormal bidirectional plasticity-like effects in Parkinson's disease. *Brain* 134:2312-2320.
- Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM (1999) Building neural representations of habits. *Science* 286:1745-1749.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Kantak SS, Winstein CJ (2011) Learning-performance distinction and memory processes for motor skills: A focused review and perspective. *Behav Brain Res*.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1995) Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377:155-158.
- Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1998) The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:861-868.
- Karni A, Sagi D (1993) The time course of learning a visual skill. *Nature* 365:250-252.
- Kauppinen RA, Pirttila TR, Auriola SO, Williams SR (1994) Compartmentation of cerebral glutamate in situ as detected by <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C n.m.r. *Biochem J* 298 ( Pt 1):121-127.
- Kauppinen RA, Williams SR (1991) Nondestructive detection of glutamate by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy in cortical brain slices from the guinea pig: evidence for changes in detectability during severe anoxic insults. *J Neurochem* 57:1136-1144.
- Kheirbek MA, Britt JP, Beeler JA, Ishikawa Y, McGehee DS, Zhuang X (2009) Adenylyl cyclase type 5 contributes to corticostriatal plasticity and striatum-dependent learning. *J Neurosci* 29:12115-12124.
- Korman M, Doyon J, Doljansky J, Carrier J, Dagan Y, Karni A (2007) Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci* 10:1206-1213.
- Korman M, Raz N, Flash T, Karni A (2003) Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:12492-12497.

- Krakauer JW (2006) Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol* 19:84-90.
- Krakauer JW, Ghez C, Ghilardi MF (2005) Adaptation to visuomotor transformations: consolidation, interference, and forgetting. *J Neurosci* 25:473-478.
- Kreitzer AC, Malenka RC (2008) Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 60:543-554.
- Kupers R, Danielsen ER, Kehlet H, Christensen R, Thomsen C (2009) Painful tonic heat stimulation induces GABA accumulation in the prefrontal cortex in man. *Pain* 142:89-93.
- Kvint S, Bassiri B, Pruski A, Nia J, Nemet I, Lopresti M, Perfetti B, Moisello C, Tononi G, Ghilardi MF (2011) Acquisition and retention of motor sequences: The effects of time of the day and sleep. *Arch Ital Biol* 149:303-312.
- Lehericy S, Benali H, Van de Moortele PF, Pelegrini-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J (2005) Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:12566-12571.
- Lehericy S, Ducros M, Krainik A, Francois C, Van de Moortele PF, Ugurbil K, Kim DS (2004) 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum. *Cereb Cortex* 14:1302-1309.
- Lemay-Clermont J, Robitaille C, Auberson YP, Bureau G, Cyr M (2011) Blockade of NMDA receptors 2A subunit in the dorsal striatum impairs the learning of a complex motor skill. *Behav Neurosci* 125:714-723.
- Levenson J, Weeber E, Selcher JC, Kategaya LS, Sweatt JD, Eskin A, Levenson J, Weeber E, Selcher JC, Kategaya LS, Sweatt JD, Eskin A (2002) Long-term potentiation and contextual fear conditioning increase neuronal glutamate uptake. *Nature Neuroscience* 5:155-161.
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002) Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125:2238-2247.
- Lovinger DM (2010) Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology* 58:951-961.
- Luft AR, Buitrago MM (2005) Stages of motor skill learning. *Mol Neurobiol* 32:205-216.
- Luscher C, Huber KM (2010) Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. *Neuron* 65:445-459.
- Malenka RC, Nicoll RA (1999) Long-term potentiation--a decade of progress? *Science* 285:1870-1874.
- Mangia S, Tkac I, Gruetter R, Van de Moortele PF, Maraviglia B, Ugurbil K, Mangia S, Tkac I, Gruetter R, Van de Moortele P-F, Maraviglia B, Ugurbil K (2007) Sustained neuronal activation raises oxidative metabolism to a new steady-state level: evidence from 1H NMR spectroscopy in the human visual cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 27:1055-1063.
- Maquet P, Schwartz S, Passingham R, Frith C (2003) Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 23:1432-1440.
- Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 23:649-711.
- McGaugh JL (2000) Memory--a century of consolidation. *Science* 287:248-251.
- Mescher M, Merkle H, Kirsch J, Garwood M, Gruetter R (1998) Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed* 11:266-272.
- Miyachi S, Hikosaka O, Lu X (2002) Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp Brain Res* 146:122-126.
- Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Karadi Z, Rand MK (1997) Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res* 115:1-5.
- Mullins PG, Rowland LM, Jung RE, Sibbitt WL, Jr., Mullins PG, Rowland LM, Jung RE, Sibbitt WL, Jr. (2005) A novel technique to study the brain's response to pain: proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 26:642-646.
- Ng KT, O'Dowd BS, Rickard NS, Robinson SR, Gibbs ME, Rainey C, Zhao WQ, Sedman GL, Hertz L (1997) Complex roles of glutamate in the Gibbs-Ng model of one-trial aversive learning in the newborn chick. *Neurosci Biobehav Rev* 21:45-54.

- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003a) Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553:293-301.
- Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 Pt 3:633-639.
- Nitsche MA, Paulus W (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57:1899-1901.
- Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003b) Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15:619-626.
- Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A (1984) Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307:462-465.
- Orban P, Peigneux P, Lungu O, Albouy G, Breton E, Laberrenne F, Benali H, Maquet P, Doyon J (2010) The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning. *Neuroimage* 49:694-702.
- Packard MG (1999) Glutamate infused posttraining into the hippocampus or caudate-putamen differentially strengthens place and response learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:12881-12886.
- Packard MG, Teather LA (1997) Double dissociation of hippocampal and dorsal-striatal memory systems by posttraining intracerebral injections of 2-amino-5-phosphonopentanoic acid. *Behav Neurosci* 111:543-551.
- Packard MG, Vecchioli SF, Schroeder JP, Gasbarri A (2001) Task-dependent role for dorsal striatum metabotropic glutamate receptors in memory. *Learn Mem* 8:96-103.
- Parent A, Hazrati LN (1995a) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research - Brain Research Reviews* 20:91-127.
- Parent A, Hazrati LN (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research - Brain Research Reviews* 20:128-154.
- Partridge JG, Tang KC, Lovinger DM (2000) Regional and postnatal heterogeneity of activity-dependent long-term changes in synaptic efficacy in the dorsal striatum. *J Neurophysiol* 84:1422-1429.
- Paulus W (2004) Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Suppl Clin Neurophysiol* 57:708-714.
- Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P (2005) Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord* 20:395-402.
- Proulx S, Bergeron J, Vallé-Ouimet J, Lungu O, Debas K, Orban P, Benali H, Karni A, Doyon J (2010a) Consolidation and Reconsolidation of a Motor Memory Trace: A Behavioural Study. 32nd International Symposium GRSNC, Montreal 2010 Abstract 37.
- Proulx S, Bergeron J, Vallé-Ouimet J, Lungu O, Debas K, Orban P, Benali H, Karni A, Doyon J (2010b) Consolidation et reconsolidation de la trace mnésique d'une séquence motrice. 78e Congrès de l'Acfas, Montréal 2010 Résumé 1185.
- Provencher SW (1993) Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine* 30:672-679.
- Rango M, Cogiamanian F, Marceglia S, Barberis B, Arighi A, Biondetti P, Priori A (2008) Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magn Reson Med* 60:782-789.
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Reynolds JN, Hyland BI, Wickens JR (2001) A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 413:67-70.
- Rickard TC, Cai DJ, Rieth CA, Jones J, Ard MC (2008) Sleep does not enhance motor sequence learning. *Journal of experimental psychology* 34:834-842.
- Riedel G, Platt B, Micheau J (2003) Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* 140:1-47.

- Robertson EM, Pascual-Leone A, Press DZ (2004) Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol* 14:208-212.
- Rosenbaum DA (2010) Human motor control. Amsterdam ; Boston, MA: Elsevier Inc.
- Rothman DL, De Feyter HM, de Graaf RA, Mason GF, Behar KL (2011) <sup>13</sup>C MRS studies of neuroenergetics and neurotransmitter cycling in humans. *NMR Biomed* 24:943-957.
- Rowland LM, Bustillo JR, Mullins PG, Jung RE, Lenroot R, Landgraf E, Barrow R, Yeo R, Lauriello J, Brooks WM (2005) Effects of ketamine on anterior cingulate glutamate metabolism in healthy humans: a 4-T proton MRS study. *Am J Psychiatry* 162:394-396.
- Schmidt RA, Lee TD (2005) Motor control and learning : a behavioral emphasis. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Shadmehr R, Brashers-Krug T (1997) Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci* 17:409-419.
- Shadmehr R, Smith MA, Krakauer JW (2010) Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annu Rev Neurosci* 33:89-108.
- Shulman RG, Rothman DL (1998) Interpreting functional imaging studies in terms of neurotransmitter cycling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:11993-11998.
- Squire LR, Knowlton B, Musen G (1993) The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol* 44:453-495.
- Stagg CJ, Bachtiar V, Johansen-Berg H (2011a) The Role of GABA in Human Motor Learning. *Curr Biol*.
- Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H (2009) Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 29:5202-5206.
- Stagg CJ, Jayaram G, Pastor D, Kincses ZT, Matthews PM, Johansen-Berg H (2011b) Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*.
- Sumner P, Edden RA, Bompas A, Evans CJ, Singh KD (2010) More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci* 13:825-827.
- Sung KW, Choi S, Lovinger DM (2001) Activation of group I mGluRs is necessary for induction of long-term depression at striatal synapses. *J Neurophysiol* 86:2405-2412.
- Taylor MJ, Tiangga ER, Ni Mhuircheartaigh R, Cowen P (2011) Lack of effect of ketamine on cortical glutamate and glutamine in healthy volunteers: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychopharmacol*.
- Tkac I, Starcuk Z, Choi IY, Gruetter R (1999) In vivo <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time. *Magn Reson Med* 41:649-656.
- Toni I, Krams M, Turner R, Passingham RE (1998) The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage* 8:50-61.
- Valentine GW, Mason GF, Gomez R, Fasula M, Watzl J, Pittman B, Krystal JH, Sanacora G (2011) The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS. *Psychiatry Res* 191:122-127.
- Walker MP (2005) A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behavioral & Brain Sciences* 28:51-64; discussion 64-104.
- Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R (2003a) Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425:616-620.
- Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R (2002a) Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 35:205-211.
- Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R, Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R (2002b) Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning.[see comment]. *Neuron* 35:205-211.
- Walker MP, Brakefield T, Seidman J, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R, Walker MP, Brakefield T, Seidman J, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R (2003b) Sleep and the time course of motor skill learning. *Learning & Memory* 10:275-284.
- Walker MP, Stickgold R, Alsop D, Gaab N, Schlaug G (2005) Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience* 133:911-917.

- Wang H, Hu Y, Tsien JZ, Wang H, Hu Y, Tsien JZ (2006) Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Progress in Neurobiology* 79:123-135.
- Wickens JR (2009) Synaptic plasticity in the basal ganglia. *Behav Brain Res* 199:119-128.
- Wilhelm I, Diekelmann S, Molzow I, Ayoub A, Molle M, Born J (2011) Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *J Neurosci* 31:1563-1569.
- Willingham DB (1998) A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological Review* 105:558-584.
- Yin HH, Mulcare SP, Hilario MR, Clouse E, Holloway T, Davis MI, Hansson AC, Lovinger DM, Costa RM (2009) Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat Neurosci* 12:333-341.
- Zhang H, Wang W, Gao W, Ge Y, Zhang J, Wu S, Xu L (2009) Effect of propofol on the levels of neurotransmitters in normal human brain: a magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 467:247-251.