

Université de Montréal

**Modulation de l'apprentissage visuel par stimulation
électrique transcrânienne à courant direct du cortex
préfrontal**

par

Marc Philippe Lafontaine

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M.Sc.) en psychologie

Août, 2012

© Marc Philippe Lafontaine, 2012

Résumé

Le traitement visuel répété d'un visage inconnu entraîne une suppression de l'activité neuronale dans les régions préférentielles aux visages du cortex occipito-temporal. Cette «suppression neuronale» (SN) est un mécanisme primitif hautement impliqué dans l'apprentissage de visages, pouvant être détecté par une réduction de l'amplitude de la composante N170, un potentiel relié à l'événement (PRE), au-dessus du cortex occipito-temporal. Le cortex préfrontal dorsolatéral (CPDL) influence le traitement et l'encodage visuel, mais sa contribution à la SN de la N170 demeure inconnue. Nous avons utilisé la stimulation électrique transcrânienne à courant direct (SETCD) pour moduler l'excitabilité corticale du CPDL de 14 adultes sains lors de l'apprentissage de visages inconnus. Trois conditions de stimulation étaient utilisées: inhibition à droite, excitation à droite et placebo. Pendant l'apprentissage, l'EEG était enregistré afin d'évaluer la SN de la P100, la N170 et la P300. Trois jours suivant l'apprentissage, une tâche de reconnaissance était administrée où les performances en pourcentage de bonnes réponses et temps de réaction (TR) étaient enregistrées. Les résultats indiquent que la condition d'excitation à droite a facilité la SN de la N170 et a augmentée l'amplitude de la P300, entraînant une reconnaissance des visages plus rapide à long-terme. À l'inverse, la condition d'inhibition à droite a causé une augmentation de l'amplitude de la N170 et des TR plus lents, sans affecter la P300. Ces résultats sont les premiers à démontrer que la modulation d'excitabilité du CPDL puisse influencer l'encodage visuel de visages inconnus, soulignant l'importance du CPDL dans les mécanismes d'apprentissage de base.

Mots-clés : Suppression neuronale, apprentissage, cortex préfrontal dorsolatéral, stimulation électrique transcrânienne à courant direct, traitement visuel, potentiels reliés aux événements

Abstract

Repeated visual processing of an unfamiliar face suppresses neural activity in face-specific areas of the occipito-temporal cortex. This "repetition suppression" (RS) is a primitive mechanism involved in learning of unfamiliar faces, which can be detected through amplitude reduction of the N170 event-related potential (ERP). The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) exerts top-down influence on early visual processing. However, its contribution to N170 RS and learning of unfamiliar faces remains unclear. Transcranial direct current stimulation (tDCS) transiently increases or decreases cortical excitability, as a function of polarity. We hypothesized that DLPFC excitability modulation by tDCS would cause polarity-dependent modulations of N170 RS during encoding of unfamiliar faces. tDCS-induced N170 RS enhancement would improve long-term recognition reaction time (RT) and/or accuracy rates, whereas N170 RS impairment would compromise recognition ability. Participants underwent three tDCS conditions in random order at ~72 hour intervals: right anodal/left cathodal, right cathodal/left anodal and sham. Immediately following tDCS conditions, an EEG was recorded during encoding of unfamiliar faces for assessment of P100 and N170 visual ERPs. P300 was analyzed to detect prefrontal function modulation. Recognition tasks were administered ~72 hours following encoding. Results indicate the right anodal/left cathodal condition facilitated N170 RS and induced larger P300 amplitudes, leading to faster recognition RT. Conversely, the right cathodal/left anodal condition caused increases in N170 amplitudes and RT, but did not affect P300. These data are the first to demonstrate that DLPFC excitability modulation can influence early visual encoding of unfamiliar faces, highlighting the importance of DLPFC in basic learning mechanisms.

Keywords: Repetition suppression, learning, dorsolateral prefrontal cortex, transcranial direct current stimulation, face processing, event-related potentials

Table des matières

| | |
|---|----|
| Résumé | i |
| Abstract | ii |
| Liste des figures | v |
| Liste des abréviations | vi |
| Remerciements | ix |
| Introduction générale | 1 |
| Contributions aux articles | 10 |
| Premier article | 11 |
| Résumé | 12 |
| Abstract | 13 |
| Introduction | 14 |
| Le cortex préfrontal et l'encodage | 15 |
| Encodage perceptif visuel (<i>figure 1</i>) | 15 |
| Stratégies d'encodage | 17 |
| Cortex préfrontal et consolidation | 18 |
| Consolidation consciente | 18 |
| Consolidation inconsciente | 18 |
| Le cortex préfrontal et le rappel | 19 |
| Applications à la clinique | 20 |
| Conclusion | 21 |
| Références | 22 |
| Deuxième article | 24 |
| Introduction | 25 |
| Methods | 29 |
| Participants | 29 |
| Stimuli | 29 |

| | |
|--|-----------|
| Transcranial direct current stimulation | 30 |
| Tasks and procedure..... | 31 |
| Electrophysiology | 33 |
| Behavioural and ERP statistical analyses | 34 |
| Results | 35 |
| Behavioural results..... | 35 |
| ERP results | 37 |
| Discussion | 41 |
| Acknowledgements | 46 |
| References | 47 |
| Discussion générale | 55 |
| Références générales..... | 65 |

Liste des figures

Introduction générale

| | |
|---|---|
| Figure 1 : Projection de l'emplacement des électrodes de stimulation électrique transcrânienne au-dessus du cortex préfrontal dorsolatéral..... | 9 |
|---|---|

Premier article

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Schéma récapitulatif des interactions cortico-corticales lors des phases d'encodage et de rappel..... | 16 |
|--|----|

Deuxième article

| | |
|---|----|
| Figure 1: (A) Repeated measures experimental design. (B) Example of one encoding task block. (C) Example of a corresponding recognition task..... | 32 |
| Figure 2: Effect of tDCS condition on recognition RT, ~72 hours following encoding. The right anodal/left cathodal condition yielded faster RTs than the right cathodal/left anodal ($P<0.05$)..... | 37 |
| Figure 3: Grand averaged N170 ERP waveforms of the first encoding blocks, Av1, compared across tDCS conditions. (A) Left hemisphere. (B) Right hemisphere ($P<0.05$)..... | 38 |
| Figure 4: Effects of tDCS condition on grand averaged P300 amplitudes and latencies. (A) The right anodal/left cathodal condition caused higher P300 amplitudes over most midline sites ($P<0.05$). (B) A similar effect was found at F4 ($P<0.05$) whereas no effect was found over (C) F3. (D) P300 latencies were delayed in the right cathodal/left anodal condition relative to sham ($P<0.01$). (E) Av1 amplitude was higher than Av2 ($P<0.05$)..... | 40 |

Liste des abréviations

CPDL : cortex préfrontal dorsolatéral

EEG : électroencéphalographie

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ms : milliseconde

PRE : potentiels reliés aux événements

SETCD : stimulation électrique transcrânienne à courant direct

SMT(r) : stimulation magnétique transcrânienne (répétitive)

SN : suppression neuronale

TDA/H : trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité

TR : temps de réaction

Ag/AgCl : silver/silver chloride

ANOVA : analysis of variance

BOLD : blood-oxygen-level-dependent

cd/m² : candela per square metre

dB : decibel

DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex

EEG : electroencephalography

EOG : electrooculogram

ERP : event-related potential

FERET : facial recognition technology (defense advanced research projects agency)

FFA : fusiform face area

fMRI : functional magnetic resonance imaging

HERA : hemispheric encoding/retrieval asymmetry

Hz : Hertz

k Ω : kilo-ohm

μ V : microvolt

mA : milliampere

NMDA : N-methyl-D-aspartate

(m)PFC : (medial) prefrontal cortex

RS : repetition suppression

RT : reaction time

SHINE : spectrum, histogram, and intensity normalization and equalization

tDCS : transcranial direct current stimulation

TMS : transcranial magnetic stimulation

*«Only a life lived for others is a life
worthwhile»*

Albert Einstein

Remerciements

Je remercie ma professeure Sarah Lippé, qui a su voir en moi du potentiel et m'a accordé la précieuse opportunité de le développer. Je la remercie pour ses conseils, sa présence, sa gentillesse, sa générosité et sa patience, qui rendent la réalisation de mes travaux un véritable plaisir et un honneur. Merci aussi à Hugo Théoret et Frédéric Gosselin pour leur aide essentielle dans la réalisation de cette recherche.

Je remercie également ma famille, mes parents et ma sœur qui m'ont toujours supporté inconditionnellement. Ils ont cru en moi quand je n'ai pas cru en moi-même.

Je remercie mes amis et collègues pour leurs encouragements et tous les bons moments que j'ai vécu en leur présence. Vous pouvez transformer de longues journées de travail en des expériences très agréables.

Je remercie finalement, malgré son absence, Francis Boulva qui restera toujours, à mes yeux, un modèle de passion pour la science. C'est grâce à lui que j'en suis venu à apprécier la valeur du cheminement scientifique et la chance extraordinaire que nous avons de l'exercer.

Les travaux de ce mémoire ont été réalisés avec l'appui d'une bourse de maîtrise de la Fondation du CHU Sainte-Justine et de la Fondation des étoiles.

Introduction générale

Cortex préfrontal et apprentissage

Chez l'humain, le cortex préfrontal est particulièrement développé et est en charge des fonctions cognitives supérieures et exécutives comme la prise de décisions, la planification, la flexibilité mentale, le langage, le raisonnement et la mémoire de travail. Ces liens anatomo-fonctionnels sont traditionnellement mis en évidence par les lésions et problèmes développementaux du cortex préfrontal pouvant compromettre une grande variété de fonctions cognitives, comportementales et affectives (Fuster, 2009; Stuss & Benson, 1984). L'apprentissage est une habileté essentielle qui se base en grande partie sur les fonctions exécutives et l'intégration opportune de celles-ci. Ainsi, il n'est pas surprenant qu'au cours des dernières années, beaucoup d'études sur l'apprentissage aient porté leur attention sur le cortex préfrontal, étant donné l'envergure de ses implications fonctionnelles. À un niveau primaire, les études animales révèlent depuis des années l'importance du cortex préfrontal dans les apprentissages conditionnés, ce dernier étant particulièrement sensible et actif en réponse au renforcement positif dans le conditionnement opérant, par exemple, au moyen de sa neurotransmission dopaminergique. Ceci confère à l'animal la base d'une flexibilité comportementale requise pour s'adapter aux contingences de l'environnement (Kehagia, Murray, & Robbins, 2010). De façon similaire, plusieurs études de lésions chez l'humain démontrent ces rôles fondamentaux de flexibilité et d'adaptation du cortex préfrontal auprès de patients frontaux incapables de surveiller leur progrès et apprendre de leurs erreurs malgré les rétroactions de l'environnement (Andrewes, 2001). Sur le plan développemental, le cortex préfrontal arrive à maturité tardivement par rapport aux autres régions du cerveau, sa myélinisation n'étant complète qu'au début de l'âge adulte (Fuster, 2009). Ce lent développement est étroitement lié à l'amélioration graduelle des performances à des tests de fonctions exécutives évaluant des capacités nécessaires à l'apprentissage (Diamond, 1998). Finalement, le cortex préfrontal est essentiel à l'attention sélective et l'inhibition d'informations non-pertinentes (Gazzaley & Nobre, 2012). Autrement dit, le cortex préfrontal est largement impliqué dans la concentration, une habileté très utile dans des contextes académiques. Par exemple, les

enfants et adolescents atteints d'un trouble de déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) sont particulièrement enclins à éprouver des problèmes d'apprentissage scolaire en comparaison aux enfants normaux, et cette vulnérabilité semble prédominante chez ceux présentant le sous-type «inattentif» (Pastura, Mattos, & Araujo, 2009; Westerlund, Holmberg, & Fernell, 2010). L'origine neurophysiologique de ce phénomène est supportée par diverses études sur le cortex préfrontal dont celle de Sheridan, Hinshaw et D'Esposito (2007) en imagerie fonctionnelle (IRMf), démontrant l'inefficacité relative du cortex préfrontal dorsolatéral chez les adolescents atteints d'un TDA/H. Les relations entre le cortex préfrontal et le TDA/H seront explicitées davantage dans le premier article.

Alors qu'il ne fait pas de doute que des atteintes au cortex préfrontal puissent entraîner des troubles d'apprentissage en lien aux fonctions exécutives, comme chez les enfants souffrant de troubles développementaux de type TDA/H et les patients avec lésions frontales, nous ne savons pas si un mécanisme d'apprentissage de bas niveau, la suppression neuronale, est intact chez ces patients et à quel point une dysfonction préfrontale pourrait influencer ce mécanisme. L'objectif principal des travaux décrits dans ce mémoire est d'éclairer les fondements de l'influence du cortex préfrontal sur l'apprentissage à travers la suppression neuronale.

Suppression neuronale et apprentissage de visages

L'apprentissage chez l'humain comporte différents niveaux de complexité et d'intégration d'informations. Cependant, du point de vue neurophysiologique, le niveau le plus primitif ou fondamental d'apprentissage est sans doute représenté par le phénomène de suppression neuronale (SN). La SN est un effet de dynamique corticale robuste se manifestant par la réduction de l'activité neuronale unitaire et locale en réponse à un stimulus présenté de façon répétée. Elle peut être détectée au moyen de plusieurs méthodes d'imagerie fonctionnelle dans la région du cortex traitant le stimulus présenté. En fait, ceci la rend utilisable en tant que méthode pour déterminer la spécialisation fonctionnelle d'une région corticale (Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006). Elle est qualifiée de «primitive»

puisqu'elle est observée chez un vaste champ d'espèces ne se limitant pas aux primates, et apparaît aussi tôt que l'âge de six mois et même 32 semaines de gestation chez l'humain (Morokuma et al., 2004; Snyder & Keil, 2008). Donc, ses origines phylogénétiques et ontogénétiques sont précoces. De plus, au niveau comportemental, la SN est associée à l'amélioration du traitement du stimulus répété, tel que mesurée habituellement par des réponses implicites évaluant l'amorçage ou «priming», une forme stable et résiliente de mémoire et d'apprentissage décrite comme étant fondamentale chez les humains (Henson, 2003). Par exemple, l'amorçage est observé lorsque le traitement visuel préalable d'un stimulus réduit le temps nécessaire pour l'identifier subséquemment, tout en diminuant la quantité d'informations (e.g.: visuelles) nécessaires à son identification et ce, de manière inconsciente ou automatique (Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006). De plus, l'amorçage peut demeurer intact malgré des lésions extensives aux cortex temporaux empêchant le rappel déclaratif chez les amnésiques, ce qui souligne l'aspect fondamental et privilégié que l'évolution a accordé à ce type d'apprentissage et à la SN, puisqu'ils demeurent protégés dans l'organisme, malgré d'importantes insultes au système nerveux central (Wiggs & Martin, 1998). Par ailleurs, plus l'activité neuronale liée au stimulus est réduite, plus les performances aux tests d'amorçage sont fortes (Henson & Rugg, 2003). Ainsi, la SN semble être le substrat neurophysiologique de ce type d'apprentissage de base. Étant primitive, la SN est un phénomène relativement versatile. En effet, elle se manifeste à travers plusieurs contextes expérimentaux et pour différentes classes de stimuli. Cependant, pour cette recherche, nous devons trouver une classe de stimuli et une méthode d'imagerie susceptibles de donner des résultats clairs et représentatifs de l'apprentissage visuel de base par SN, aux niveaux neurophysiologiques et comportementaux. Nous nous sommes arrêtés sur l'apprentissage visuel de visages inconnus et les potentiels reliés aux événements (PRE) ou «event-related potentials» en électroencéphalographie (EEG).

Le visage véhicule beaucoup d'informations à propos d'un individu et il est très adaptatif de pouvoir les traiter, apprendre et reconnaître rapidement et efficacement. De telles habiletés ont été acquises par nos ancêtres pour veiller à la sécurité de l'organisme et au fonctionnement social. Par conséquent, chez l'humain, le traitement des visages

bénéficie d'une voie visuelle dédiée ou du moins, préférentielle, associée à une région précise du cortex occipito-temporal, le «fusiform face area» (FFA) (Kanwisher & Yovel, 2006) et à une composante particulière en études de PRE, la N170. Les PRE, obtenus en effectuant la moyenne d'une grande quantité de signaux EEG en réponse à une stimulation, permettent d'éliminer les variations aléatoires ou inopportunes du signal (i.e. : bruit) afin de déceler un motif d'activité corticale typique induit par une stimulation sensorielle d'intérêt. Le fondement électrophysiologique des PRE en fait un outil efficace pour la représentation temporelle précise du cheminement du traitement visuel pour certains stimuli (Luck, 2005). La composante N170, un PRE caractérisé par une déflexion négative détectée au-dessus du cortex occipito-temporal environ 170ms après la présentation d'un stimulus visuel, présente une plus grande amplitude pour les visages humains dans l'hémisphère droit (Bentin et al., 1996). Bien qu'elle puisse être observée en réponse à la présentation d'autres types d'objets (e.g. : voitures, mots), le consensus actuel sur cette composante est qu'elle reflète, dans le cours du traitement visuel, le premier mécanisme perceptuel permettant de classifier le stimulus présenté comme étant un visage (Rossion & Jacques, 2008). De plus, la composante N170 présente une diminution graduelle en amplitude lors de la présentation répétée d'un visage inconnu. Cette diminution d'activité est une manifestation de la SN de la région préférentielle aux visages et, tel qu'il sera explicité dans le deuxième article, reflèterait le mécanisme à la base de l'apprentissage de l'identité du visage en question (Heisz, Watter, & Shedden, 2006; Itier & Taylor, 2004).

La recherche principale de ce mémoire, décrite dans le deuxième article, a utilisé la N170 et sa propriété de suppression comme témoins du traitement visuel de base et surtout, de l'apprentissage précoce et automatique de l'identité faciale. À partir de cette prémisse, nous devons trouver la manière la plus efficace de révéler l'effet que pourrait avoir le cortex préfrontal sur la SN et l'apprentissage de visages inconnus.

Cortex préfrontal dorsolatéral et traitement visuel

Un point crucial que nous avons eu à considérer dans le développement de notre protocole expérimental, est la sous-région du cortex préfrontal à cibler afin de démontrer de façon optimale l'influence préfrontale possible sur la SN dans le cortex occipito-temporal et sur l'apprentissage de visages. À ce sujet, plusieurs études suggèrent que le cortex préfrontal est largement impliqué dans l'influence descendante du traitement visuel (pour une revue, voir Miller & D'Esposito, 2005), et que le cortex préfrontal dorsolatéral (CPDL) serait plus particulièrement influent dans ce processus (Andrewes, 2001). Effectivement, le traitement visuel est, d'une part, déterminé par l'ascension de l'influx nerveux en provenance de l'environnement dans les aires striées et extrastriées (bottom-up), et d'autre part, par l'influence descendante qu'exercent des mécanismes exécutifs tels l'attention et la mémoire de travail, en provenance des régions associatives comme le CPDL (top-down). Puisqu'une revue plus exhaustive sur les liens entre le CPDL et le traitement et l'encodage visuel est écrite dans les deux articles de ce mémoire, seules les deux études ayant le plus influencé notre raisonnement seront décrites ici. La première, particulièrement fondatrice dans l'élaboration de notre protocole, est celle de Barcelo, Suwazono et Knight (2000), qui a investigué des patients ayant des lésions au CPDL pour illustrer l'influence de ce dernier dans le traitement visuel. Les patients avaient à accomplir une tâche de discrimination visuelle où les stimuli étaient présentés aléatoirement dans l'un ou l'autre des hémichamps visuels. Leurs résultats démontrent, chez l'échantillon de patients frontaux, une baisse significative de réactivité électrophysiologique des régions occipito-temporales en réponse aux stimuli visuels, allant de 125ms à 500ms dans l'hémisphère ipsilatérale à la lésion préfrontale. Également, les performances de discrimination visuelle pour les stimuli présentés dans l'hémichamp controlatéral à la lésion étaient nettement déficientes relativement à celles des contrôles. Ces résultats nous suggèrent que l'influence préfrontale sur le traitement visuel est davantage dorsolatérale et de nature intrahémisphérique. De façon similaire, une deuxième étude plus récente de Miller et al. (2010), utilise la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) pour perturber l'activité du CPDL et évaluer

les effets sur la spécificité spatiale du traitement visuel de différentes classes de stimuli dans le cortex extrastrié. Pour définir la région précise du cortex préfrontal à perturber, les auteurs ont premièrement évalué par IRMf les régions préfrontales et extrastriées activées lors de la présentation de visages et de paysages. L'activation préfrontale était plus élevée dans les régions latérales et dans l'hémisphère droit. Une parcellisation des aires extrastriées préférentielles aux visages et aux paysages a été effectuée. Les auteurs ont ensuite appliqué la SMT à la région d'intérêt du cortex préfrontal et ont évalués les effets. Chez les participants sains ayant subi la SMT et les patients frontaux avec lésions appariées, la perturbation du CPDL droit avait comme effet de diminuer la spécificité spatiale et d'augmenter la corrélation spatiale ou le chevauchement entre les régions de traitement préférentiel aux visages et aux paysages. Ainsi, une lésion artificielle infligée au CPDL par SMT peut, à distance, entraîner une dégradation de la capacité des aires de traitement visuel à discriminer différents stimuli.

Puisque les régions affectées du CPDL sont sensiblement les mêmes dans ces deux études (croisement des aires de Brodmann 6, 8, 9 et 46) et que les effets sur le traitement visuel sont clairs, nous étions confiant que ces régions seraient les plus susceptible d'influencer la SN du cortex extrastrié. Notre recherche allait donc s'inspirer de telles études, en ce qui a trait à l'utilisation du CPDL en tant que cible mais, utiliserait une méthode différente des études de lésions et de la SMT.

Stimulation électrique transcrânienne à courant direct

La stimulation électrique transcrânienne à courant direct (SETCD) est une technique de stimulation non invasive qui permet de moduler superficiellement l'excitabilité du cortex chez l'humain. Cette technique se base sur l'application de deux électrodes, une anode et une cathode, à la surface du scalp, et la modification de l'excitabilité corticale (à la hausse ou à la baisse) dépend de la direction de la polarité du courant électrique. Effectivement, une stimulation électrique anodale, où l'anode est positionnée au dessus de l'aire corticale d'intérêt, augmente l'excitabilité corticale par une

dépolarisation neuronale. À l'inverse, une stimulation électrique cathodale engendre une inhibition corticale par une hyperpolarisation des neurones (Nitsche & Paulus, 2000). Contrairement à la SMT, la SETCD n'entraîne pas de potentiel d'action mais module plutôt le potentiel membranaire et l'efficacité des récepteurs NMDA des neurones, ce qui se manifeste par une modulation du rythme de décharge spontané. Aussi, la modulation est locale, indolore et réversible (Nitsche & Paulus, 2000; Sparing & Mottaghy, 2008). Par ailleurs, lorsqu'elle est appliquée assez longtemps (~10min), la modulation neurophysiologique causée par la SETCD peut durer jusqu'à 90 minutes après l'arrêt de la stimulation active (Nitsche et al., 2005). La SETCD présente plusieurs avantages, le plus important étant l'opportunité d'inclure une condition placebo. Contrairement à la SMT, qui peut causer des contractions musculaires involontaires lors des impulsions (ces contractions peuvent être particulièrement déplaisantes lorsqu'elles sont appliquées aux régions frontales), l'effet secondaire le plus fréquent de la SETCD n'est qu'une sensation de picotement sur le cuir chevelu au début de la stimulation. Puisque plusieurs minutes de stimulation sont nécessaires pour moduler l'excitabilité corticale, la condition placebo consiste en l'application du courant pour les 30 premières secondes seulement. Ceci n'entraîne pas d'effets durables sur l'excitabilité corticale, tout en donnant l'impression d'une stimulation active pouvant durer plusieurs minutes (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006). De plus, la SETCD offre la possibilité d'investiguer les effets d'une inhibition et d'une excitation corticale par la simple inversion de la polarité appliquée. Ceci peut non seulement causer des dégradations neurophysiologiques et comportementales, mais aussi des améliorations (Kadosh, Soskic, Iuculano, Kanai, & Walsh, 2010). Cette propriété de la SETCD permet de dresser des liens de cause à effet probants entre le fonctionnement cérébral et le comportement. Ainsi, quelques études ont utilisé la SETCD dans le but de moduler les capacités d'apprentissage à la hausse et à la baisse. Par exemple, une étude d'Elmer et al. (2009) a évalué les effets modulateurs de la SETCD sur les performances de participants normaux dans des tests de mémoire auditive. Ils rapportent une diminution significative des performances à court terme lors de la condition cathodale (inhibition) gauche, mais aucun changement significatif pour la condition anodale. De plus, Flöel et al.

(2008) démontrent l'efficacité d'une stimulation anodale péri-sylvienne gauche à augmenter les performances d'apprentissage de noms d'objets.

Nous avons utilisé la SETCD pour moduler l'excitabilité du CPDL de façon bilatérale au moyen de trois conditions expérimentales : excitation droite et inhibition gauche simultanée, inhibition droite et excitation gauche simultanée et placebo. Tel qu'il sera explicité dans le deuxième article, ces placements d'électrodes étaient les plus susceptibles de détériorer et aussi, de faciliter la SN occipito-temporale de la N170 et les performances d'apprentissage. Pour ce faire, les effets de la SETCD allaient être évalués dans le contexte de tâches d'apprentissage de visages que nous avons développé.

Tests préliminaires

Puisque nous prévoyions trois conditions de SETCD à mesures répétées, nous devions développer trois tâches d'apprentissage composées des mêmes paramètres (temps de présentation, nombre de visages à apprendre, interval inter-stimuli etc...), mais de visages différents, afin qu'un apprentissage indépendant soit effectué d'une condition à l'autre. L'apprentissage allait être fait par simple répétition séquentielle des visages. Dans chaque tâche, les participants apprendraient 45 visages différents répartis dans trois blocs, chacun répétés 15 fois (voir figure 1, deuxième article). Le nombre de répétitions était établi en vue de l'analyse des PRE et les trois blocs, pour détecter et délimiter les effets décroissants de la SETCD avec le temps. Nous avons aussi développé trois tests de reconnaissance (un pour chaque tâche d'apprentissage), qui seraient administrés trois jours suivant l'apprentissage, lors desquels les 45 visages appris préalablement seraient présentés aléatoirement parmi 45 nouveaux visages. Les participants auraient à répondre pour chaque stimulus, s'il est connu ou inconnu. Pour détecter si la SETCD peut dégrader et améliorer les performances d'apprentissage, la difficulté des tâches et des tests devait être telle que les performances d'exactitude (accuracy) soient au-dessus de la chance (~50%) sans plafonner. Nous voulions des performances d'exactitude se situant entre 60% et 80% en temps normal. Pour s'assurer que les effets seraient causés par la SETCD et non par des

différences de difficulté inhérentes aux tâches, nous devons préalablement vérifier que les trois tâches d'apprentissage étaient de difficulté équivalente en l'absence de SETCD. Nous avons donc administré les tâches à cinq volontaires indépendants de l'étude principale subséquente (âge moyen : 23,2 ans). Les participants ont tous répondu à l'intérieur des paramètres de performance désirés et, à l'aide d'une ANOVA de Friedman, aucune différence de difficulté significative n'était présente entre les tâches. Par conséquent, nous avons décidé d'utiliser ces paramètres d'apprentissage et de reconnaissance lors de l'étude principale.

Malgré le fait que les électrodes de SETCD aient une superficie relativement étendue (35cm^2), nous voulions également vérifier les placements d'électrodes au-dessus du CPDL avant d'aborder la passation définitive de participants. Puisque les études passées utilisent majoritairement le système EEG 10/20 pour repérer les sites de placement d'électrodes de SETCD, nous avons adopté la même procédure. Les sites 10/20 correspondant aux CPDL sont F3 et F4 (gauche et droite respectivement). Nous avons utilisé le logiciel de neuronavigation Brainsight (Rogue Research, Montréal) auprès d'un volontaire pour déterminer l'emplacement approximatif des sites F3 et F4 au-dessus du CPDL afin de nous assurer du placement adéquat des électrodes de SETCD (figure 1).

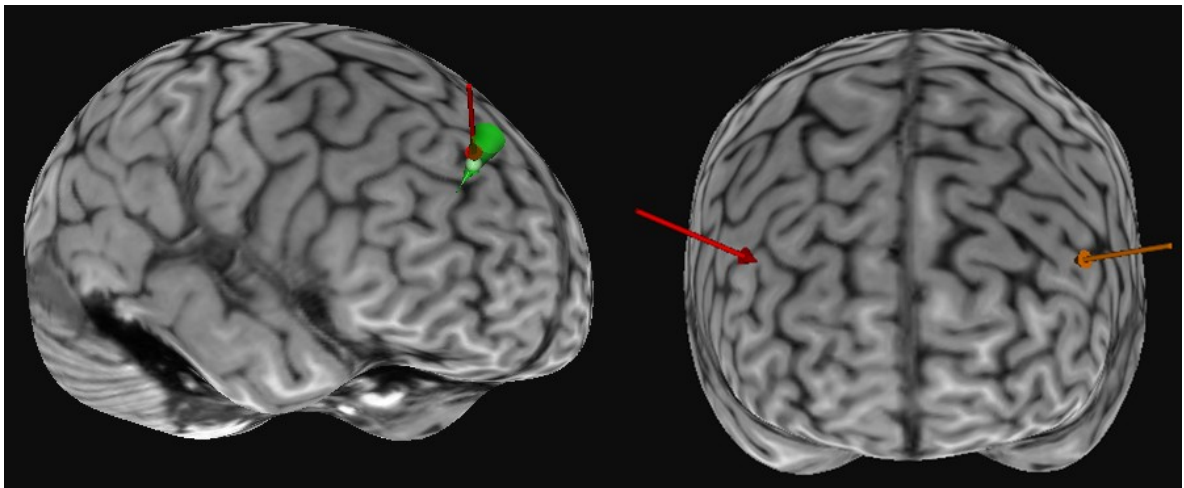


Figure 1. Projection de l'emplacement des électrodes de stimulation électrique transcrânienne au-dessus du cortex préfrontal dorsolatéral.

Contributions aux articles

Premier article

Le premier article provient d'un recensement d'études récentes sur le rôle du cortex préfrontal dans le traitement visuel et l'apprentissage. Nous explorons systématiquement chaque étape du processus d'apprentissage : l'encodage, la consolidation et le rappel. L'objectif était de faire état de la recherche actuelle dans ce domaine afin d'aborder la recherche expérimentale de SETCD du CPDL efficacement. Le recensement de la littérature récente et la rédaction entière initiale du manuscrit ont été effectués par Marc Philippe Lafontaine. Les corrections et commentaires de Sarah Lippé furent pris en compte avant la soumission du manuscrit au comité de rédaction de la *Revue de Neuropsychologie* en septembre 2011. Le manuscrit a été accepté au mois d'octobre 2011 et publié sous forme de «mini-revue» au mois de décembre 2011.

Deuxième article

Cet article décrit la recherche principale effectuée dans le cadre du cheminement de maîtrise en psychologie. La conception originale revient à Sarah Lippé, ainsi que l'idée d'utilisation de la stimulation cérébrale et de l'EEG. L'aide d'Hugo Théoret a été sollicité lors du développement du protocole expérimental de SETCD. Frédéric Gosselin a collaboré au développement des stimuli et des tâches expérimentales. Le recrutement, la collecte de données, le pré-traitement des données EEG et comportementales et les analyses statistiques sur les PRE et les données comportementales ont été quasi-entièrement effectués par Marc Philippe Lafontaine avec l'aide initiale de Nathalie Bouloute, technicienne en électrophysiologie et Maude Joannette, étudiante Honor. La rédaction entière initiale du manuscrit ainsi que les figures ont été effectuées par Marc Philippe Lafontaine et les corrections et commentaires de chaque co-auteur ont été intégrés à la version finale soumise au *Journal of Cognitive Neuroscience* le 25 juillet 2012.

Premier article

Le cortex préfrontal et le processus d'apprentissage : caractérisation d'un rôle critique

The prefrontal cortex and learning: characterization of a critical role

Paru dans la *Revue de Neuropsychologie*, volume 3, numéro 4, décembre 2011

Marc Philippe Lafontaine^{1,2} & Sarah Lippé^{1,2}

¹*Université de Montréal, Canada*

²*Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada*

Résumé

L'apprentissage est essentiel pour faire face à notre environnement changeant. Le cortex préfrontal régule les fonctions exécutives et lorsqu'il est compromis, affecte chaque phase du processus d'apprentissage : l'encodage, la consolidation et le rappel. Cette revue présente des résultats récents sur le rôle du cortex préfrontal à chaque phase d'apprentissage dans le contexte de la mémoire déclarative et de la modalité visuelle. À l'encodage, le cortex préfrontal se révèle important à deux égards. Premièrement, en améliorant, par un mécanisme descendant, le rendement métabolique et électrophysiologique des régions perceptives primaires. Deuxièmement, en effectuant une réorganisation sémantique d'informations, augmentant la profondeur de l'encodage et la qualité de la trace mnésique. Avec le temps, certaines informations acquises deviennent permanentes par la consolidation. Lors de ce processus favorisé par le sommeil, l'engramme se déplace de l'hippocampe vers le cortex préfrontal médian, où il sera plus stable. Finalement, le cortex préfrontal facilite le rappel par l'utilisation de regroupements sémantiques et l'inhibition d'informations distrayantes. Les données présentées suggèrent que le cortex préfrontal optimise l'apprentissage à chaque étape du processus. Les recherches à venir devraient révéler des modèles intégrateurs incluant mais n'étant pas limité au cortex préfrontal.

Mots-clés : Cortex préfrontal, apprentissage, mémoire, fonctions exécutives

Abstract

The capacity to learn is essential in a changing environment. The prefrontal cortex (PFC) is known to regulate executive function and, when lesioned, compromises each stage of the learning process, namely: encoding, consolidation and retrieval. This article reviews recent results on the role of the prefrontal cortex in each stage of learning, in the context of declarative memory and visual perception. At the encoding stage, the PFC's importance is twofold. Firstly, using top-down mechanisms, the PFC improves the metabolic and electrophysiological efficiency of early visual processing areas. Secondly, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is thought to underlie the semantic reorganization of stimuli, allowing for deeper encoding and higher quality of the mnemonic trace. Consolidation is the process whereby temporarily held information is transformed into more permanent memories. During this process, which is mediated by sleep, the engram transfers from the hippocampus to the medial prefrontal cortex (mPFC) where it reaches a more stable form. Finally, the PFC facilitates retrieval by clustering information into single semantic categories and by inhibiting distracting stimuli. These data suggest that the PFC powerfully optimizes each stage of the learning process. Future research in this area should progressively reveal integrative models including, but not limited to the PFC.

Keywords: Prefrontal cortex, learning, memory, executive function

Introduction

Apprendre est parmi les compétences les plus adaptatives des espèces. L'apprentissage permet à l'organisme de produire des comportements utiles à sa survie en fonction d'expériences vécues et d'associations opportunes entre différents stimuli externes. Le développement et le maintien d'une bonne capacité d'apprentissage sont essentiels pour faire face à un environnement changeant à chaque étape de la vie. Cependant, qu'importe le niveau de complexité, de conscience ou la modalité sensorielle impliquée, tout apprentissage peut être réduit à une série d'opérations mentales stable : *l'encodage*, la *consolidation* et le *rappel*. De façon générale, *l'encodage* demande à l'organisme d'être à l'affût de son environnement afin d'identifier les informations perceptives susceptibles d'être utiles, et de leur porter attention pour les maintenir en tête. La *consolidation*, qui vise l'intégration mnésique à long terme, requiert à l'individu de se répéter ou de raisonner consciemment l'information encodée. Des mécanismes inconscients sont aussi contributifs à cette phase. Finalement, le *rappel* permet à l'individu de trouver en mémoire les informations encodées et consolidées et de les mettre en application dans des contextes avantageux. Pendant ces trois phases, le cerveau doit s'appuyer sur ses capacités d'attention sélective, d'inhibition, d'organisation, de mémoire de travail, de raisonnement et de prise de décisions. Ces fonctions dites «exécutives» relèvent notamment du lobe préfrontal et une atteinte à celui-ci peut compromettre une grande variété de fonctions cognitives essentielles à l'apprentissage (Fuster, 2009). L'objectif de cette revue est de caractériser, au moyen de données récentes, le rôle du cortex préfrontal à chaque étape du processus d'apprentissage, en portant une attention particulière à la mémoire déclarative et la modalité visuelle.

Le cortex préfrontal et l'encodage

Encodage perceptif visuel (*figure 1*)

Les systèmes perceptifs constituent la porte d'entrée des informations qu'acquiert un individu sur le monde. À ce sujet, il est bien connu que le cortex préfrontal influence de façon descendante le traitement visuel de base par sa régulation de l'attention et de la mémoire de travail. Les stimuli externes auxquels une attention particulière est attribuée, sont mieux encodés. Aussi, pour décider où diriger l'attention et ignorer les items non-pertinents en fonction d'objectifs, le cerveau doit être en mesure de se construire une représentation mentale de l'environnement externe dans sa mémoire de travail. Cependant, jusqu'à récemment, il n'était pas clair par quel mécanisme neuronal le cortex préfrontal influence l'encodage dans les régions visuelles de base. En utilisant une tâche de mémorisation indicée, Kuo, Yeh, Chen, & D'Esposito (2011) ont évalué par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal et les régions occipitales lors de l'encodage. Le paradigme expérimental permettait de tester la capacité à porter attention à une partie d'une scène visuelle maintenue en mémoire de travail. L'attention était dirigée par un indice visuel apparaissant tôt ou tard après la présentation de la scène. Les participants étaient significativement meilleurs lorsque l'indice apparaissait tôt et ceci était corrélé à une hausse d'activité dans les régions occipitales. En fait, l'activation plus rapide du cortex préfrontal et l'élévation de la connectivité fonctionnelle entre les deux régions augmentent l'activité de la région de perception visuelle ainsi que les performances comportementales. Il est à noter que ces résultats n'ont qu'une valeur corrélationnelle et ne tiennent compte que d'un seul paramètre physiologique. Afin d'éclaircir davantage les mécanismes neuronaux liant le lobe préfrontal et les régions postérieures lors d'un apprentissage visuel, Zanto, Rubens, Thangavel, & Gazzaley (2011) ont utilisé la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) conjointement à des mesures de connectivité fonctionnelle et électroencéphalographiques (EEG).

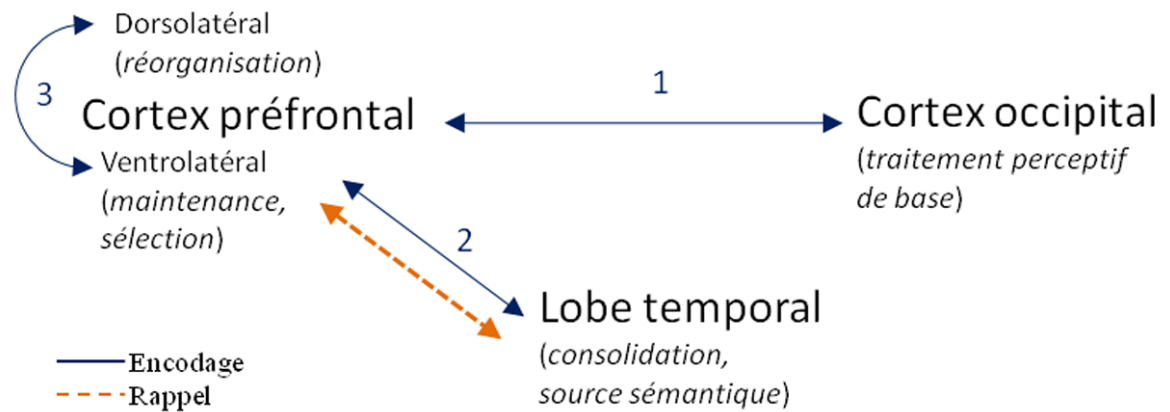


Figure 1. Schéma récapitulatif des interactions lors de l'encodage et du rappel. À l'encodage, le cortex préfrontal interagit d'une part (1) avec le cortex occipital et d'autre part (2) avec le lobe temporal. L'aire ventrolatérale maintient l'information en mémoire de travail et communique au besoin avec la région dorsolatérale qui la réorganise (3). Au rappel, la région ventrolatérale dirige l'accès aux ressources sémantiques temporales.

La SMTr procure l'avantage de déterminer un lien de cause à effet en induisant une lésion artificielle temporaire à une région précise du cortex, préalablement identifiée par IRMf. L'application de la SMTr à la jonction frontale inférieure droite eu l'effet d'abaisser les performances à une tâche de mémoire de travail visuelle. En EEG, la baisse des performances était liée à une diminution de l'amplitude de la composante P1 et de la cohérence de phase entre les régions frontales et pariéto-occipitales pour les fréquences alpha. En lien avec les résultats précédents, ces effets étaient plus grands chez les participants ayant démontrés préalablement une plus grande connectivité fonctionnelle fronto-postérieure.

Le cortex préfrontal est donc identifié comme un modulateur d'efficacité de l'encodage perceptif. Celui-ci exerce cette modulation en améliorant précocement le rendement métabolique et électrophysiologique des régions perceptives primaires.

Stratégies d'encodage

Les structures du lobe temporal sont depuis longtemps, associées aux mécanismes de formation de mémoire épisodique et sémantique sur lesquels l'apprentissage s'appuie. Il a récemment été démontré que les régions ventrolatérales et dorsolatérales du cortex préfrontal et le lobe temporal médian sont plus actifs lors de l'encodage d'items rappelés correctement à long terme. De plus, la région du cortex préfrontal ventrolatéral la plus active démontre une connectivité anatomique plus dense avec les cortex périrhinal et entorhinal chez les participants ayant les meilleures performances (Schott et al., 2011). Ainsi, le cortex préfrontal est utile à l'apprentissage notamment par sa connectivité et son interaction avec les structures d'intégration de la mémoire à long terme lors de l'encodage (figure 1). Sur le plan des stratégies cognitives associées aux connections fronto-temporales, on note la maintenance à court terme par répétition et la réorganisation d'informations, régulées par les cortex préfrontal ventrolatéral et dorsolatéral respectivement. Bien que le maintien d'informations soit une stratégie simple et suffisante au succès de l'encodage, le fait d'avoir à réorganiser mentalement les informations selon un règle donnée, recrute davantage de connaissances sémantiques existantes et augmente la force des liens entre les nouvelles informations et celles en mémoire. Par conséquent, la stratégie de réorganisation augmente la qualité de la trace mnésique testée à long terme (Blumenfeld & Ranganath, 2006).

En somme, il apparaît que le cortex préfrontal soit utile à la phase d'encodage sur deux fronts. Le premier, lors du traitement perceptif de base par son influence descendante sur l'efficacité des régions primaires. Le deuxième, par son interaction avec les structures du lobe temporal et sa réorganisation sémantique des informations.

Cortex préfrontal et consolidation

Consolidation consciente

La consolidation est le fait d'intégrer les informations nouvellement acquises dans la mémoire à long terme. De façon similaire à la phase d'encodage, ceci peut être accompli en portant une attention particulière à ces informations, en se les répétant et en dressant des liens sémantiques entre elles tout en les intégrant à des connaissances déjà acquises. Ainsi, pour la consolidation consciente, l'action du cortex préfrontal serait sensiblement la même que pour l'encodage conscient.

Consolidation inconsciente

Inconsciemment, les informations sont consolidées par le transfert de l'engramme de l'hippocampe vers le cortex. Cette notion appelée «consolidation des systèmes» est issue du fait qu'avec le passage du temps, l'activation de l'hippocampe lors du rappel diminue, alors que celle du cortex augmente. L'hippocampe procure une plasticité rapide, utile pour entreposer temporairement l'information, mais vulnérable à l'interférence. Le cortex permettrait une trace plus stable (Takashima et al., 2009). Des données récentes proposent que l'aire corticale vers laquelle s'effectue la majorité du transfert soit le cortex préfrontal médian, et que le sommeil soit essentiel à la consolidation des systèmes. Effectivement, après une première nuit de sommeil post-apprentissage, la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex préfrontal médian augmente. Cette interaction, qui n'est pas observée chez des participants privés de sommeil, prédit une plus grande activation du cortex préfrontal médian six mois plus tard (Gais et al., 2007). En tant que cible préférée de transfert d'informations, le cortex préfrontal est fondamental à la consolidation.

Le cortex préfrontal et le rappel

Le rappel est essentiel au processus d'apprentissage puisqu'il le valide. Il s'agit en fait de la phase où l'encodage et la consolidation sont évalués par la quantité et la qualité des informations rappelées et mises en application. Tel que vu précédemment, il est utile, dans le processus d'apprentissage, d'engager une stratégie de réorganisation sémantique connue sous le nom de «clustering». Le clustering identifie un facteur commun à certains items, augmentant ainsi la profondeur des liens inter-items et de l'encodage. Également, lors d'épreuves de rappel libre où aucun indice externe n'est disponible, les participants ont tendance à augmenter spontanément leurs performances en énumérant de façon consécutive les items sémantiquement liés, produisant en quelque sorte, des indices endogènes. Ainsi, à première vue, le même principe de clustering, sous-tendu par le cortex préfrontal dorsolatéral, est utilisée aux phases d'encodage et de rappel. Cependant, il semblerait que le clustering de la phase d'encodage soit suffisant. Effectivement, le cortex préfrontal dorsolatéral n'est actif que lors des groupements sémantiques de l'encodage. En fait, ce dernier n'est pas du tout associé au rappel. Ce serait plutôt le cortex préfrontal ventrolatéral médian qui, en interagissant avec le lobe temporal médian provoque le rappel automatique d'items sémantiquement encodés (figure 1). Non seulement l'activation de ces deux régions est-elle corrélée, elle diminue selon que les items rappelés soient en «clusters», individuels ou oubliés. Les items rappelés individuellement ne bénéficient pas d'un indice sémantique élaboré à l'encodage. Par conséquent, leur trace mnésique est moins profonde et un effort conscient plus contrôlé doit être déployé pour leur rappel. Le cortex préfrontal ventrolatéral antérieur est particulièrement actif lors du rappel de ces items et est proposé comme étant responsable de traitements plus contrôlés, demandant souvent la récupération d'indices situationnels additionnels (Long, Oztekin, & Badre, 2010). Donc, au niveau comportemental, les regroupements sémantiques sont utilisés à l'encodage et au rappel. Cependant, ils ne semblent pas être régulés par le même substrat lors du rappel, laissant ouverte la question des mécanismes régulant ces fonctions.

Le rappel est généralement compromis par la présence de distracteurs dans l'environnement et des résultats en IRMf, lient cet effet de distraction à une perturbation du cortex préfrontal ventrolatéral médian gauche. En utilisant la SMTr à cet endroit précis, Wais, Kim, & Gazzaley (2012) ont réussi à aggraver l'effet nocif de distracteurs présentés lors d'une tâche demandant un rappel détaillé de scènes visuelles. Le fait que les performances aient baissé davantage pendant la lésion artificielle de la SMTr, démontre un rôle causal du cortex préfrontal ventrolatéral médian gauche dans l'efficacité du rappel en présence de distracteurs. Cette région serait alors directement impliquée dans l'inhibition d'informations non-pertinentes au rappel.

Les études jusqu'ici, soulignent plusieurs sous-régions des cortex préfrontal et temporal ayant des rôles spécifiques dans le rappel d'informations. Le futur de la recherche dans ce domaine se dirige progressivement vers l'intégration de ces régions afin de décrire des systèmes fonctionnels ayant au centre le cortex préfrontal, mais n'étant pas limité à celui-ci. Des résultats très récents corroborent l'interaction fronto-temporale dans ce qui est appelé «contrôle sémantique» désignant un système récupérant les informations adéquates selon les objectifs en jeu. Par exemple, le fait d'appliquer la SMTr au gyrus frontal inférieur gauche ou au gyrus temporal médian gauche inhibe les performances de rappel de façon équivalente, soulignant l'intégration fonctionnelle de ces régions (Whitney, Kirk, O'Sullivan, Lambon Ralph, & Jefferies, 2012).

Applications à la clinique

En clinique, un exemple frappant de l'impact qu'a le cortex préfrontal sur l'apprentissage nous vient d'études sur le trouble de déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H). Les patients TDA/H présentent des déficits significatifs dans les tests de fonctions exécutives indiquant une dysfonction du cortex préfrontal, ce qui entraîne souvent des retards académiques. Une étude récente de Sheridan, Hinshaw, & D'Esposito (2007) en IRMf, démontre deux résultats intéressants. D'abord, lors de la phase de reconnaissance d'une tâche d'apprentissage, les patients TDA/H activent davantage les

régions préfrontales que les participants contrôles et ce, à performances égales. Une plus grande activation pour effectuer la même tâche démontre l'inefficacité relative du cortex préfrontal. Ensuite, bien que cette étude démontre un déficit à la phase de reconnaissance, l'origine du problème était à la phase d'encodage où, contrairement aux participants contrôles, l'activation du cortex préfrontal ventrolatéral des TDA/H n'augmentait pas avec le nombre d'items à encoder, indiquant une incapacité à offrir des ressources additionnelles face à une demande croissante.

Partant de résultats suggérant une dysfonction préfrontale chez les enfants et adolescents TDA/H, il a récemment été démontré que ces derniers bénéficient significativement moins des effets de consolidation du sommeil. Contrairement à des sujets sains, la puissance spectrale des ondes lentes des patients TDA/H n'est pas prédictive de leurs performances en reconnaissance, lesquelles sont inférieures (Prehn-Kristensen et al., 2011). Donc, outre les déficits aux phases d'encodage et de rappel, la dysfonction préfrontale des TDA/H les désavantage à la phase de consolidation en affectant la génération d'ondes lentes normalement associées à la formation des traces mnésiques durables.

Conclusion

À la lumière de ces études récentes, nous pouvons conclure que le cortex préfrontal occupe un rôle critique en tant que régulateur puissant de l'apprentissage. Effectivement, son implication à chaque phase du processus d'apprentissage en optimise l'efficacité par ses nombreuses interactions avec les systèmes perceptifs et mnésiques. Notre compréhension des mécanismes d'apprentissage a bien évolué au cours des dernières années dans le contexte de modèles intégrateurs émergents. Ainsi, il importe de continuer à s'interroger sur le rôle du cortex préfrontal comme noyau important des réseaux neuronaux d'apprentissage à chaque phase du processus.

Références

- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2006). Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *Journal of Neuroscience*, *26*(3), 916-925.
- Fuster, J.M. (2009). Prefrontal Cortex. Dans *Encyclopedia of Neuroscience* (Vol. 5, pp. 905-908). San Diego : Academic Press.
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., . . . Peigneux, P. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *104*(47), 18778-83.
- Kuo, B. C., Yeh, Y. Y., Chen, A. J., & D'Esposito, M. (2011). Functional connectivity during top-down modulation of visual short-term memory representations. *Neuropsychologia*, *49*(6), 1589-96.
- Long, N. M., Oztekin, I., & Badre, D. (2010). Separable prefrontal cortex contributions to free recall. *Journal of Neuroscience*, *30*(33), 10967-76.
- Prehn-Kristensen, A., Goder, R., Fischer, J., Wilhelm, I., Seeck-Hirschner, M., Aldenhoff, J., & Baving, L. (2011). Reduced sleep-associated consolidation of declarative memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Medicine*, *12*(7), 672-679.
- Schott, B. H., Niklas, C., Kaufmann, J., Bodammer, N. C., Machts, J., Schütze, H., & Düzel, E. (2011). Fiber density between rhinal cortex and activated ventrolateral prefrontal regions predicts episodic memory performance in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *108*, 5408-13.
- Sheridan, M. A., Hinshaw, S., & D'Esposito, M. (2007). Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(10), 1357-66.
- Takashima, A., Nieuwenhuis, I. L., Jensen, O., Talamini, L. M., Rijpkema, M., & Fernandez, G. (2009). Shift from hippocampal to neocortical centered retrieval network with consolidation. *Journal of Neuroscience*, *29*(32), 10087-93.
- Wais, P. E., Kim, O. Y., & Gazzaley, A. (2012). Distractibility during episodic retrieval is exacerbated by perturbation of left ventrolateral prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *22*(3), 717-724.

- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2012). Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: Revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(1), 133-147.
- Zanto, T. P., Rubens, M. T., Thangavel, A., & Gazzaley, A. (2011). Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nature Neuroscience*, *14*(5), 656-661.

Deuxième article

Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex
Modulates Repetition Suppression to Unfamiliar Faces: An ERP Study

Soumis pour publication au *Journal of Cognitive Neuroscience* le 25 juillet 2012

Marc Philippe Lafontaine¹, Hugo Théoret¹, Frédéric Gosselin², & Sarah Lippé¹

¹ *UHC Sainte-Justine Research Center, Department of Psychology, University of
Montreal, Montreal, QC, Canada*

² *Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada*

Introduction

Repetition of a visually presented stimulus leads to suppression of neural activity in the cortical areas responsible for processing the stimulus (Henson, 2003; Sayres & Grill-Spector, 2003). Much evidence over recent years has been reported for this phenomenon, known as repetition suppression (RS) (Desimone, 1996), across a broad range of neuroimaging methods, cortical regions, neural scales and study protocols (for a review, see Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006). Behavioural effects contiguous with measures of RS in response to repeated stimuli have mostly been reported in the context of perceptual priming, a basic form of memory formation and learning whereby accuracy and reaction time (RT) are implicitly improved in recognizing a previously presented stimulus (Henson, 2003; Schacter & Buckner, 1998; Tulving & Schacter, 1990). Both RS and priming are incremental in nature, enhancing their effects as a function of the number of presentations of a stimulus (Sayres & Grill-Spector 2006; Wiggs & Martin, 1998). Also, duration of stimulus presentation at encoding influences RS and priming at retrieval in almost identical patterns (Zago, Fenske, Aminoff, & Bar, 2005).

RS is a primitive process, but is also embedded in declarative memory and higher associative forms of learning. For instance, stronger RS in the temporal cortex at retrieval, as detected by blood-oxygen level dependent (BOLD) signal reduction, is associated with higher perceived familiarity for previously encoded visual stimuli, which may provide a basis for declarative memory formation (Gonsalves, Kahn, Curran, Norman, & Wagner, 2005). In clinical populations, compromised neural RS is often linked to impairments in the capacity to learn new information visually, including unfamiliar faces. In elderly patients with Alzheimer's disease, poor performance in recognition tests assessing episodic memory for faces and corresponding names is associated with reduced suppression of activity at encoding in medial temporal lobe structures. This contrasts with cognitively unimpaired young and elderly subjects showing stronger RS effects and normal retrieval performance (Pihlajamäki, O'Keefe, O'Brien, Blacker, & Sperling, 2011). In acquired prosopagnosia, the inability to recognize individual faces has been associated with a lack of RS to repeated

identical faces in the right fusiform gyrus compared to control subjects (Schiltz et al., 2006). In addition, learning of novel faces is severely impaired in the absence of RS to unfamiliar faces in the fusiform face area (FFA) as characterized in developmental prosopamnesia (Williams, Berberovic, & Mattingley, 2007).

These neuropsychological signs suggest that the capacity to learn new faces is highly dependent on the presence of RS in face-specific cortical areas. Investigations into the RS properties of the N170 event-related potential (ERP) component in normal subjects provide further insight into the reason why. The N170 component is a robust finding in ERP research and is described as a negative deflection peaking over occipito-temporal sites around 170ms post-stimulus, maximal for face stimuli and thought to reflect early structural detection and perceptual processing of faces (Bentin, Allison, Puce, Perez, & McCarthy, 1996; Rossion et al., 2000). RS is reflected in variations of N170 peak amplitude and latency values in response to repeated faces relative to novel ones. Although RS effects on latency are inconsistent, N170 amplitude is usually reduced in a way similar to reduction of BOLD activity in the FFA (Heisz, Watter, & Shedden, 2006a) and both markers may reflect a neural mechanism for the early stages of face identity learning. Indeed, in tasks demanding explicit encoding of individual faces by repetition, episodic memory performance and N170 RS are equal for upright and inverted faces (Itier & Taylor, 2002, 2004). However, N170 RS is specific to upright faces in a task where attention is driven away from face identity (Heisz, Watter, & Shedden, 2006b). Given that upright faces can be processed implicitly as opposed to inverted faces which require attention (Maurer, Le Grand, & Mondloch, 2002), repeated processing of individual face identities is thereby isolated in inducing N170 RS. Further evidence where N170 reduces exclusively to repetitions of a same unfamiliar face identity has been reported (Caharel, d'Arripe, Ramon, Jacques, & Rossion, 2009, 2011; Campanella et al., 2000; Heisz & Shedden, 2009; Vizioli, Rousselet, & Caldara, 2010). Thus, because there can be no learning of new face identities without prior processing, N170 RS is assuredly a mechanism involved in rendering unfamiliar faces familiar. Still, the underlying neural model that would explain or give rise to RS and face encoding is unclear.

The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is a source of top-down control that has been shown to influence the course of bottom-up visual processing through increases in extrastriate neural activity enhancing attention to elements of the visual field (Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Miller & Cohen, 2001). In patients with DLPFC damage, this positive influence on visual processing is compromised, leading to diminished ability in discriminating visual stimuli in the hemifield contralateral to lesions and to ERP perturbations over occipito-temporal sites in the ipsi-lesional hemisphere (Barcelò, Suwazono, & Knight, 2000). Results from studies using long-range functional connectivity analysis of fMRI data (Chadick & Gazzaley, 2011; Kuo, Yeh, Chen, & D'Esposito, 2011) support the presence of a link between prefrontal top-down control and modulations in visual processing and behaviour. In support of a causal link, right prefrontal activity disruption by transcranial magnetic stimulation (TMS) during encoding of visually presented non-verbal items entails a decrease of early sensory responses in occipito-temporal cortex as well as working memory impairment (Zanto, Rubens, Thangavel, & Gazzaley, 2011). As proposed by the HERA model (Habib, Nyberg, & Tulving, 2003; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994), prefrontal regions also generally contribute to memory formation and right DLPFC activation may specifically predict successful encoding of faces (Hofer et al., 2007; Sergerie, Lepage, & Armony, 2005). Face identity learning therefore depends not only on RS within face-specific areas, but also on proper dynamic interactions between occipito-temporal cortex and prefrontal areas (Ishai, 2008).

Although many neural models for RS have been put forth (Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006), one that involves the contribution of top-down control has shown promise in accounting for both neural and behavioural effects. Indeed, based partly on results indicating that RS occurs jointly with increases in cortico-cortical connectivity (Büchel, Coull, & Friston, 1999) and that activity in prefrontal cortex ostensibly precedes RS in temporal lobe structures (Dale et al., 2000), some have proposed a theoretical model where RS in early processing areas is a consequence of the progressive reduction in prediction error from higher-order, associative areas of cortex, the DLPFC amongst them (Friston,

2005; Henson, 2003). As the difference between bottom-up sensory input and experience-dependent, top-down prediction is lessened through repetition, visual processing becomes more efficient and may lead to the reduction of activity needed to represent the stimulus and the enhanced ability to recognize and retrieve items from memory. Research has begun to yield results substantiating this theory using effective connectivity analysis between different hierarchical processing levels within occipito-temporal cortex (Ewbank et al., 2011) and more task-oriented paradigms (Summerfield, Wyart, Johnen, & de Gardelle, 2011). However, to our knowledge, no study to date has inquired into the specific influence of top-down control on N170 RS to unfamiliar faces by modulation of DLPFC function using noninvasive brain stimulation.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive form of electrical brain stimulation which allows transient and superficial cortical excitability modulation through application of a weak electrical current via electrodes placed on the surface of the scalp. Cortical excitability modulation is polarity-dependent: anodal stimulation increases excitability of the underlying cortex whereas cathodal stimulation decreases it (Nitsche & Paulus, 2000). Unlike TMS, tDCS does not induce action potentials but modulates spontaneous firing rates and, when applied for a sufficient amount of time (~10 minutes), induces long-lasting plasticity changes through NMDA receptor efficacy modulation (Nitsche et al., 2005; Sparing & Mottaghy, 2008; Wassermann & Grafman, 2005). Although the increased use of tDCS in recent years began in the context of application over the motor cortex, an increasing amount of literature now describes its effects on higher cognitive functions such as planning abilities (Dockery, Hueckel-Weng, Birbaumer, & Plewnia, 2009), risk-taking and decision-making (Boggio et al., 2010; Fecteau et al., 2007a, 2007b), working memory (Mulquiney, Hoy, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011) and learning (Elmer, Burkard, Renz, Meyer, & Jancke, 2009; Flöel, Rösser, Michka, Knecht, & Breitenstein, 2008). Of note, polarity reversal between active stimulation conditions can yield differential effects on cognitive function including risk-taking (Fecteau et al., 2007b) and learning (Kadosh, Soskic, Iuculano, Kanai, & Walsh, 2010).

Based on the body of evidence reviewed, we hypothesize that application of tDCS over the DLPFC will modulate N170 RS over occipito-temporal sites in response to repeated presentation of unfamiliar faces. Differential effects may arise in a polarity-dependent fashion whereby anodal tDCS will have an effect opposite to that induced by cathodal stimulation. The P300 ERP component will be analyzed in order to assess changes in prefrontal function (e.g.: attentional control) induced by tDCS. Behavioural measures should follow patterns similar to RS modulation, which is to say enhanced RS may be associated with better accuracy and/or shorter reaction time in a subsequent assessment of memory, and the opposite for RS impairment.

Methods

Participants

Participants were 14 healthy young adults (8 males and 6 females, range: 21-31 years; mean \pm SD: 23.5 \pm 2.37 years), all undergraduate and graduate students of the University of Montreal. All participants had normal or corrected-to-normal vision and reported no history of neurological or psychiatric disorders. One participant's EEG data were rejected because of excessive artifacts. ERP analyses therefore included 13 participants. The project was reviewed and approved by the Comité d'éthique de la recherche de la Faculté des arts et des sciences of the University of Montreal and written informed consent was obtained from all participants prior to testing. Financial compensation was given upon completion of testing.

Stimuli

Stimuli were 270 different unfamiliar male (177) and female (93) grayscale Caucasian faces. Images were selected from the FERET database on the criteria of their neutral expressions and absence of glasses, earrings or beards, to avoid any facilitation in

learning or recognition based on these features. As this study aimed at characterizing the contribution of top-down processes in basic learning, it was essential to minimize any possible confounds arising from bottom-up processes by controlling for low-level image properties such as size, spatial location, luminance, contrast and spatial frequency. Firstly, to equate size and spatial location across stimuli, we aligned the internal attributes of faces using Matlab functions (available at <http://www.mapageweb.umontreal.ca/gosselif/alignTools/>) and a procedure similar to that described in Taschereau-Dumouchel, Rossion, Schyns, and Gosselin (2010). Broadly, images were rotated, translated and scaled such that the eyes and mouths were aligned with the average coordinates of these attributes calculated from a total of 12 annotations subjectively placed on each stimulus in the set. Secondly, a model (252 x 323 pixels) ellipse mask was placed around the faces, the exterior of which was cropped including the hairline and ears, leaving only the internal attributes of the face against a white background. Finally, luminance (13.3 cd/m²), contrast and spatial frequency were equated across stimuli using functions from the SHINE toolbox for Matlab (available at <http://www.mapageweb.umontreal.ca/gosselif/SHINE/>), conceived by Willenbockel et al. (2010) specifically for this purpose.

Transcranial direct current stimulation

tDCS was applied using a Magstim DC stimulator via two rubber electrodes (one cathode, one anode) placed inside 35 cm² sponges soaked in sodium chloride solution. Electrodes were installed on the scalp using a bifrontal configuration over positions F3 and F4 in accordance with the international 10/20 EEG electrode placement system. Using a repeated-measures design, participants were administered all three tDCS conditions: right (F4) anodal/left (F3) cathodal, right cathodal/left anodal and sham. For each active tDCS condition, the battery-driven stimulator was programmed to deliver a 1.5mA direct current for 15 minutes, with 10 seconds of linear fade in and fade out. These current intensity and stimulation duration parameters were chosen for their reported ability to limit undesirable

side-effects while effectively inducing cortical excitability modulation (Brunoni et al., 2011; Nitsche & Paulus, 2001). In the single-blind sham condition, electrodes were applied bifrontally and stimulation was maintained for the first 30 seconds only, a now standard method introduced by Gandiga, Hummel, & Cohen (2006). Although many tDCS electrode configurations were considered, the bifrontal type was chosen for its reliability in yielding behavioural results linked to high-level, executive function modulation (Boggio et al., 2010; Fecteau et al., 2007a, 2007b). Of note, bilaterally applied tDCS inherently allows sufficient distance between electrodes, thus reducing chances of shunting of the current through the skin or cerebrospinal fluid (Faria, Hallett, & Miranda, 2011).

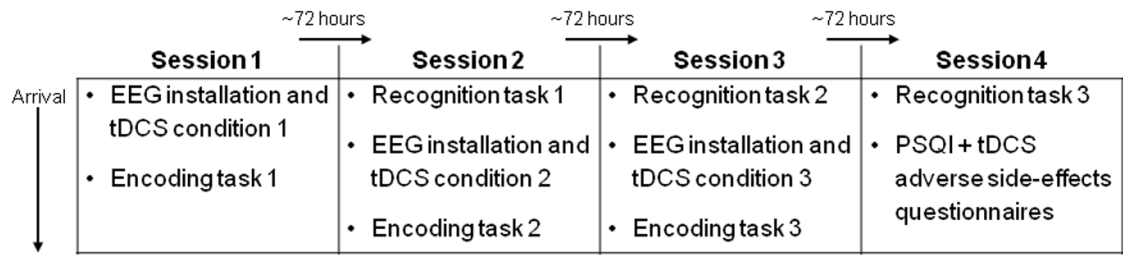
Tasks and procedure

For each tDCS condition, an encoding task was administered followed by a recognition task (see Figure 1A). Each encoding/recognition task used a different subset of randomly selected face stimuli and was matched with a tDCS condition. Tasks and tDCS conditions were randomly ordered across participants. For all tasks, participants were comfortably seated in a sound-attenuated, electrically shielded room, at 70cm viewing distance from centrally displayed stimuli subtending $10.3 \times 15.7^\circ$ visual angle, presented using E-Prime 2.0 software (on a 19", 1280 x 1024 pixel resolution monitor).

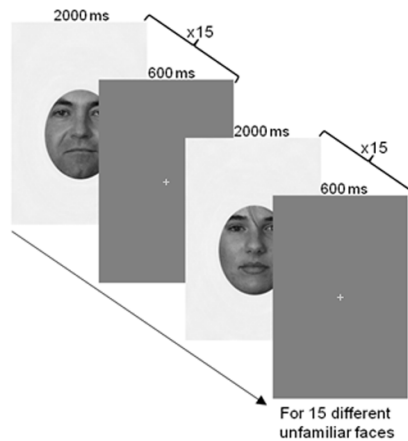
Encoding task (*Figure 1B*)

The EEG cap was installed first with placement of tDCS electrodes underneath, ensuring precision and consistency of installation across conditions and participants. However, to avoid any electrical contamination of EEG signals, tDCS was administered prior to the start of recording such that the two systems were not simultaneously active. During tDCS, participants were instructed to close their eyes and relax while remaining awake. Both EEG recording and the encoding task started immediately following removal of tDCS electrodes and verification of impedances. Each encoding task was comprised of 3 separate blocks containing 15 different faces presented sequentially 15 times each for a total of 45 faces and 675 (45 x 15) trials per encoding task. Participants were not instructed

A. Experimental design



B. Encoding task (one block)



C. Recognition task

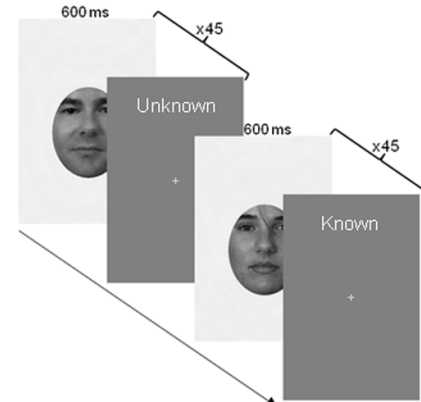


Figure 1. (A) Repeated measures experimental design. tDCS conditions and tasks were independently randomly ordered across participants. Encoding and recognition, as well as tDCS conditions were separated by ~72 hours to test long-term recognition and avoid cross-over cortical excitability modulation effects. (B) Example of one encoding task block. Encoding tasks consisted of three blocks, each comprising 15 sequential repetitions of 15 different unfamiliar faces while EEG was recorded. (C) Example of a corresponding recognition task. The 45 unfamiliar faces encoded ~72 hours earlier are presented amongst 45 novel unknown faces. For each face, participants responded either "known" or "unknown" (here, correct answers are indicated on the intertrial interval).

to use any particular encoding strategy but were asked to attentively observe the faces on which they would subsequently be tested. Stimuli were presented for 2000ms with a 600ms intertrial interval showing a central fixation cross.

Recognition task (Figure 1C)

The 45 encoded faces were presented amongst 45 new distractor faces in 90 randomly ordered trials. In each trial, a face appeared for 600ms followed by a fixation cross at which point participants had to perform a forced choice old/new discrimination decision using the left mouse button for known (i.e.: previously encoded) faces and the right button for unknowns. Reaction time (RT) and accuracy were recorded at every trial.

To assess the long-term repercussions of DLPFC activity modulation during encoding and avert any cross-over effects from one tDCS stimulation condition to the next, tasks and conditions were administered at three-day (~72 hours) intervals. This led to the four-session experimental design depicted in Figure 1A, where the last session comprised a recognition task only and two questionnaires. Because sleep is known to support memory functions (Diekelmann & Born, 2010) and sleep disorders to cause memory formation impairments (Backhaus et al., 2006) and waking EEG abnormalities (Massicotte-Marquez et al., 2008), participants were asked to complete the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989) to control for sleep quality. In addition, to assess the variability and intensity of adverse side-effects caused by tDCS, participants also completed a questionnaire similar to that suggested by Brunoni et al. (2011).

Electrophysiology

During encoding tasks, continuous EEG was recorded from 32 Ag/AgCl sintered electrodes (10/20 system) mounted in a Quik-cap (Compumedics). Data were acquired at 500Hz sampling rate and high-pass filtered at 0.1Hz with NeuroScan 4.5. Linked mastoids were used as reference and impedances were kept below 5k Ω . Vertical and horizontal eye movements were monitored by EOG with four additional bipolar electrodes positioned on the outer canthus of each eye as well as above and under the orbit of the left eye.

Offline signal processing and averaging was performed (using BrainVision Analyzer 2) separately for each condition, participant and channel. EEG raw data were first segmented into 675 trials lasting 2200ms each (200ms baseline) based on stimulus onset

marker positions. A high-pass digital filter was applied at 0.5Hz with an additional low-pass filter set to 50Hz (24dB/octave) and 60Hz notch filter. Eye movement artifacts were corrected by algorithm (Gratton, Coles, & Donchin, 1983) and trials containing segments exceeding $\pm 125\mu\text{V}$ were discarded. Trial data were corrected relative to the -100ms pre-stimulus baseline. Finally, for every individual face identity, the first five and last five trials were averaged separately (later referred to as Av1 and Av2 trial averages) for subsequent ERP analysis. Although RS has been reported to happen as early as the second presentation of a stimulus in adults (Mercure, Kadosh, & Johnson, 2011; Vizioli, Rousselet, & Caldara, 2010), some accounts suggest it may persist at later trials (Sayres & Grill-Spector, 2006) thus, partitioning of data into Av1 and Av2 was carried out to assess different stages of the RS process.

Behavioural and ERP statistical analyses

All analyses were conducted using SPSS Statistics 20 software. Correct answers in the recognition tasks were defined as correct identification of known and novel faces. Accuracy was then calculated as percentages of correct answers for every participant and condition and entered in a one-way repeated-measures ANOVA with stimulation condition (3) as within-subjects factor. RTs were first entered in a one-way repeated-measures ANOVA with tDCS condition as within-subjects factor (3). Subsequently, RT data were divided into known and unknown faces. Novel faces RTs were entered in a one-way repeated-measures ANOVA with stimulation condition as within-subjects factor (3). To detect the influence of tDCS over time, accuracy and RT data for known faces were further partitioned according to the first, second and third block of the encoding task and entered in two-way repeated-measures ANOVAs with stimulation condition (3) and block (3) as within-subjects factors.

ERP analyses were conducted for latency and amplitude values of the P100, N170 and P300 components. Peaks were individually detected for both trial averages (Av1 and Av2) in a $\pm 30\text{ms}$ time window around the grand-average means at Oz, O1 and O2 sites for

P100, T4, T3, TP8 and TP7 for N170 and along the midline (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz) for P300. For every component and assigned channel, three-way, repeated measures ANOVAs were carried out with stimulation condition (3), block (3) and trial average (2) as within-subjects factors. When obtained, main effects were further analyzed at specific factor levels. Interaction effects were analyzed with interaction-graph guided ANOVAs at specific levels of the independent variables. All statistical analyses involved Greenhouse-Geisser adjusted degrees of freedom when necessary and Bonferroni corrections for multiple comparisons.

Results

Behavioural results

PSQI

Descriptive statistics indicate a mean global score of 3.86 ± 0.29 (range: 2-5) which is within recommended "good" sleeping quality values (≤ 5) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989). This suggests none of the participants had significant sleeping disturbances for the entire duration of testing (10 days, all conditions) and within the preceding month.

tDCS questionnaire

Participants reported some adverse side-effects due to tDCS. During stimulation, 93% of participants reported an "itching" sensation under the electrodes and 78.5% reported "burning". Such side-effects were anticipated as they are relatively common in tDCS studies (Brunoni et al., 2011). Furthermore, on average, these sensations were rated as "mild" and in no case entailed lesions or motivated participants to withdraw from further testing.

Recognition task accuracy

Recognition task difficulty was set to yield accuracies lower than ceiling to allow for improvement and decrement of performance. However, the range of individual accuracy rates across blocks and conditions was 42-70%. No effect of tDCS was found on mean accuracy scores of recognition tasks comprising all encoding blocks ($P=0.52$). When introducing the blocks (3) factor in the analysis by separating the recognition tasks according to the blocks set at the corresponding encoding tasks, still no main effects of condition ($P=0.22$), block ($P=0.38$) or interaction ($P=0.4$) were revealed.

Recognition task RTs

There was a main effect of tDCS condition on recognition task RTs averaged across blocks ($F(2,26)=5.53$, $P=0.01$). This was due to participants answering faster to stimuli encoded under the right anodal/left cathodal condition than under the right cathodal/left anodal condition ($P<0.05$). Sham condition mean RTs tended to be longer than the right anodal/left cathodal condition's RTs ($P=0.08$), but did not differ from the right cathodal/left anodal condition ($P>0.1$). Separating RTs into those of known and novel faces revealed that the aforementioned effect of tDCS condition fell for novel faces ($P>0.1$). For known faces however, when RT data were analyzed with the introduction of the blocks factor (3), a main effect of tDCS condition was again found ($F(1.35,17.54)=4.33$, $P<0.05$), but not of blocks ($P=0.26$) or interaction ($P=0.61$). Indeed, recognition RTs in the right anodal/left cathodal condition were faster than in the right cathodal/left anodal and sham conditions ($P<0.05$) regardless of block (Figure 2). Therefore, single tDCS sessions of the DLPFC during encoding were sufficient to induce differential long-term behavioural effects as a function of polarity, reflected in the recognition RTs of participants. Moreover, the tDCS-induced effects on recognition RTs lasted the entire duration of the encoding task over all three blocks.

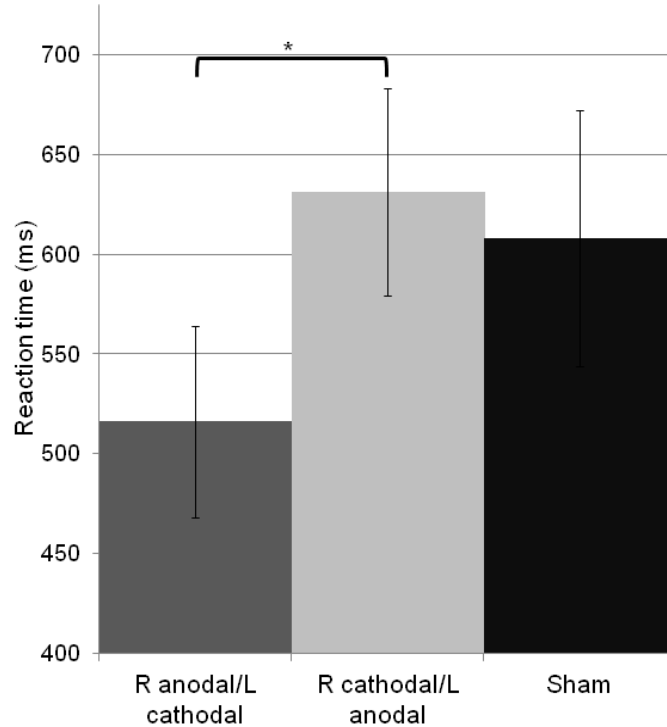


Figure 2. Effect of tDCS condition on recognition RT, ~72 hours following encoding. The right anodal/left cathodal condition yielded faster RTs than the right cathodal/left anodal ($*P < 0.05$). For each condition, RTs are averaged across all three encoding blocks.

ERP results

P100

No main effect of stimulation condition, block or trial average (Av1 vs. Av2) was found for both amplitude and latency values of the P100 at all selected posterior sites ($P > 0.05$). There was however a tendency at Oz for the right anodal/left cathodal condition to show elevated amplitude values relative to the reversed polarity condition across blocks and trial averages ($P = 0.08$).

N170 (Figure 3)

For amplitude values, an interaction effect of stimulation condition x block x trial average was found at the right occipito-temporal electrodes TP8 ($F(4,48)=3.35$, $P=0.01$) and T4 ($F(4,48)=3.1$, $P<0.05$). These effects are due to N170 amplitude being significantly

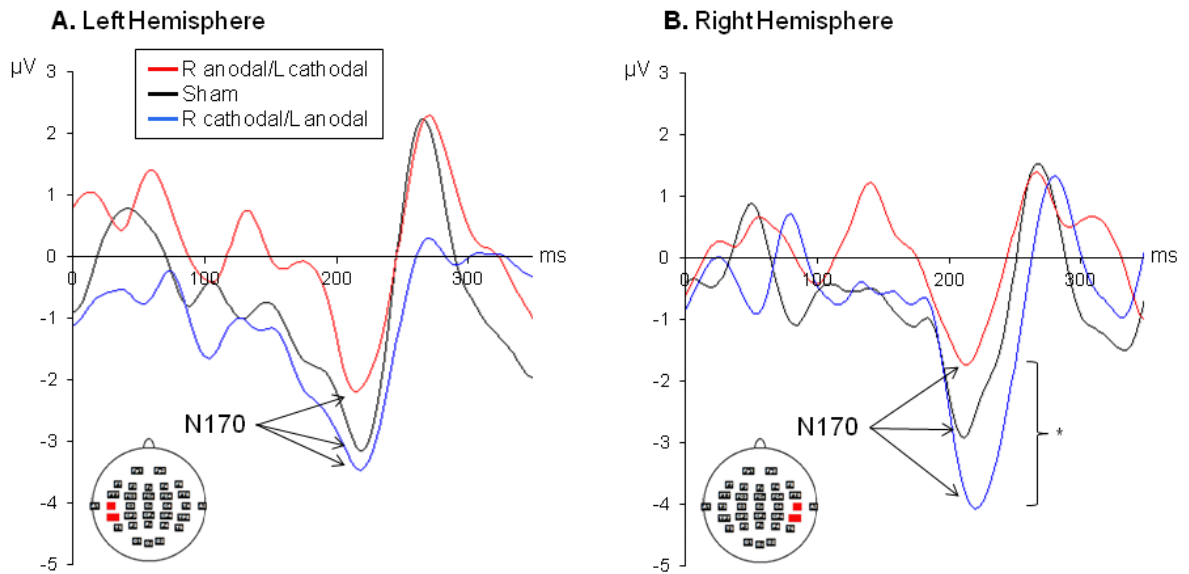


Figure 3. Grand averaged N170 ERP waveforms of the first encoding blocks, Av1, compared across tDCS conditions. Although similar patterns are observed in both hemispheres, the right anodal/left cathodal's N170 amplitude is significantly suppressed relative to the right cathodal/left anodal's over the right hemisphere only (B, $*P<0.05$). Significant electrode sites from which displayed waveforms are averaged are in red on the bottom left corner of each graph.

reduced within the first five trials (Av1) of block one for the right anodal/left cathodal condition relative to the right cathodal/left anodal condition ($P=0.03$). Similarly to RT results, sham condition N170 amplitude lied in between those of active tDCS conditions, these differences being marginally significant ($P<0.07$). Contralateral sites T3 and TP7 showed no effects ($P>0.1$), implying that tDCS-induced effects were stronger in the right hemisphere where face stimuli are preferentially processed (Kanwisher & Yovel, 2006; Rossion, Joyce, Cottrell, & Tarr, 2003). These results indicate that differential RS responses between active stimulation conditions took place within the first five stimulus

repetitions of the first block, when active tDCS modulatory influence on cortical excitability was presumably strongest. However, to ascertain that this effect is due to a difference in the gradual suppression of activity, the amplitude values of the very first presentations of each face of the first encoding block would have to be equal across conditions. This was in fact the case as no significant difference was found in a supplementary one-way repeated-measures ANOVA with tDCS condition as within-subjects factor and grand-averaged amplitude values of the first face presentation as outcome variable ($P=0.73$).

For latency values of the N170 component, no main effects of stimulation condition, block or trial average were found at all assigned channels ($P>0.05$).

P300 (Figure 4)

Main effects of stimulation condition ($F(2,24)=6.85$, $P<0.01$) and trial average ($F(1,12)=5.86$, $P<0.05$) were found for amplitude values of the P300 component at FCz. The right anodal/left cathodal condition caused higher amplitudes across encoding blocks and trial averages relative to the right cathodal/left anodal and sham conditions. The condition effect was driven by the second encoding block ($P<0.01$). We observed Av1 amplitudes being higher than Av2 in all stimulation conditions and blocks ($P<0.05$), indicating suppression of activity throughout repetitions (1-15) of single stimuli. Similar main effects were obtained along the midline sites Fz and CPz for tDCS condition ($F(2,24)=3.54$, $P<0.05$ and $F(2,24)=4.2$, $P<0.05$ respectively) and trial average (Fz: $F(1,12)=6.83$, $P<0.05$; CPz: $F(1,12)=7.33$, $P<0.05$) factors. Frontal dorsolateral sites F4 and F3 were added to P300 analyses as they were the central sites over which tDCS electrodes were placed. At F4, main effects of stimulation condition ($F(2,24)=3.24$, $P<0.05$) and trial average ($F(1,12)=5.77$, $P<0.05$) were again found, with a supplementary effect of block $F(2,24)=3.68$, $P<0.05$). P300 amplitude increased from block 1 to block 2 in all conditions but this difference reached significance in the right anodal/left cathodal condition only ($P<0.05$). Conversely, at F3, only a main effect of RS on trial average amplitudes was obtained ($F(1,12)=5.6$, $P<0.05$) and not of condition or block ($P>0.05$).

indicating that while having the same neurophysiological influence (i.e.: cortical excitability augmentation for the anode), tDCS electrodes did not have the same induced effects on P300 depending on the hemisphere over which they were applied.

Latency values analyses revealed a general trend for P300 to be delayed in the right cathodal/left anodal condition at all midline and dorsolateral sites. However, this main effect was significant only at CPz ($F(2,24)=5.85$, $P<0.01$) and Pz ($F(2,24)=4.33$, $P<0.05$) specifically between the right cathodal/left anodal and sham conditions at the second block ($P<0.01$).

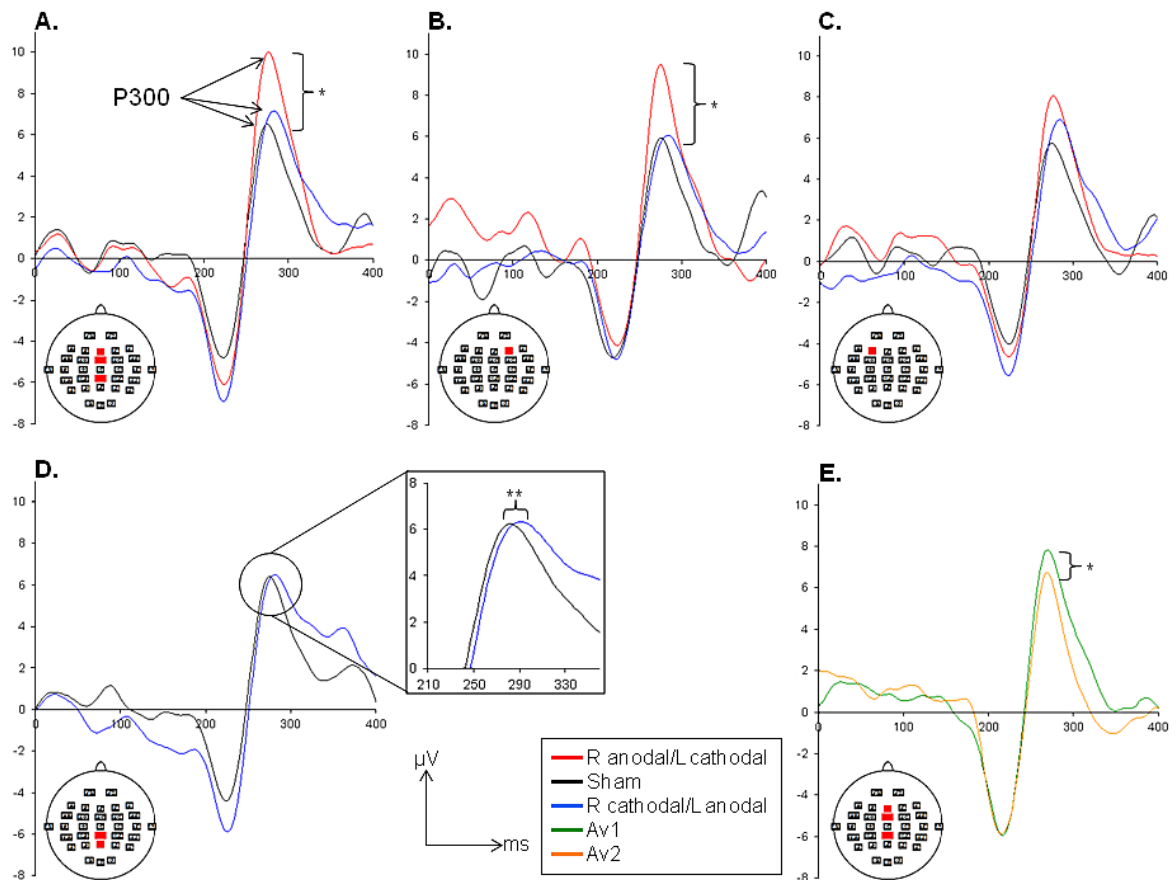


Figure 4. Effects of tDCS condition on grand averaged P300 amplitudes and latencies. (A) The right anodal/left cathodal condition caused higher P300 amplitude over most midline sites. (B) A similar effect was found at F4 whereas no effect was found over (C) F3. (D) P300 latencies were delayed in the right cathodal/left anodal condition relative to sham (see enlarged effect). (E) Av1 amplitude was higher than Av2, indicating gradual RS over all 15 face presentations (* $P<0.05$, ** $P<0.01$).

Discussion

The purpose of the present study was to determine whether prefrontal regions, the DLPFC specifically, can, through top-down control, influence early visual encoding of individual face identities triggered by repeated viewing of unfamiliar faces. To do so, we exogenously modulated DLPFC activity using tDCS in healthy adults before encoding of unfamiliar faces, and analyzed RS variations in the P100, N170 and P300 ERP components, as well as long-term recognition accuracy and RT. Immediately following tDCS, ERP data revealed differential effects in N170 amplitude values for averaged repeated stimuli between conditions where prefrontal cortical activity was oppositely altered (i.e.: polarity-dependent). This suggests that neural activity to repeated face identity processing in right occipito-temporal cortex was modulated through prefrontal activity disruption and enhancement. tDCS did modulate prefrontal activity, as concurrent effects on both amplitude and latency values of the P300 component reflected variations in prefrontal function. DLPFC stimulation also influenced behaviour, as RTs in subsequent recognition tasks followed a polarity-dependent pattern in line with ERP results. These data support the hypothesis that top-down connections causally influence early visual encoding and extend it by showing a specific interaction between DLPFC activity modulation by tDCS and right-hemisphere N170 RS having long-term repercussions on recognition.

Our main behavioural finding was that participants made faster decisions about the familiarity of face stimuli encoded under the right anodal/left cathodal condition than under the right cathodal/left anodal. This effect held for all three encoding blocs and only for encoded faces, which enforces the notion that this variation is indeed tDCS-induced. There is strong evidence from studies on priming that leads us to expect facilitation of processing such as faster RT for previously encoded stimuli (Henson, 2003; Schacter & Buckner, 1998; Tulving & Schacter, 1990; Wiggs & Martin, 1998). Thus, the observation that RTs are shortened in the right anodal/left cathodal condition relative to sham suggests that facilitation of processing is enhanced in this condition. Reversal of tDCS polarity had the

opposite effect on RTs which were longer than in all other conditions but only significantly so relative to the right anodal/left cathodal. This suggests that the right cathodal/left anodal condition negatively impacted expected priming or at least did not confer the same advantage as did the right anodal/left cathodal condition. No such advantage or impairment was obtained in recognition accuracy, as scores were equivalent across conditions. At encoding, latency of presentation (2000ms) or the number of presentations (15 for each individual identity) may have been long enough or sufficient to override effects on accuracy that could have been induced by tDCS. Similar findings have been reported by Itier and Taylor (2004) where encoding was facilitated enough to abolish the expected higher retrieval accuracy for upright relative to inverted and negative-contrast faces.

Effects on N170 RS were significant at the first encoding block and fell thereafter, which suggests tDCS was responsible for early face identity processing effects over occipito-temporal cortex: as DLPFC activity modulation due to electrical current presumably faded, so did N170 RS modulation. This is comparable to results obtained by Zanto, Rubens, Thangavel, and Gazzaley (2011) whose effects of prefrontal disruption by TMS on posterior areas and working memory waned as time elapsed. No difference was found between Av1 and Av2 repetitions suggesting that N170 RS reached a plateau within the first five presentations (Mercure, Kadosh, & Johnson, 2011; Vizioli, Rousselet, & Caldara, 2010).

The methodology used here to assess RS of the main component of interest, the N170, shows that amplitude was equal across conditions for the first presentation of individual face identities. However, the resulting average of the first five repetitions (Av1) varied as a function of tDCS polarity, indicating that different activity patterns seemingly took place within these first repetitions. Indeed, the right anodal/left cathodal condition progressively induced a suppression of activity in response to repeated face stimuli, whereas the right cathodal/left anodal condition led to an enhancement of activity, as reflected by its larger amplitude. Interest here was attributed to differential N170 RS effects across tDCS conditions and not validation of N170 RS *per se*. In this context, it comes as no surprise that experimental task design did not allow for proper detection of N170 RS in

the sham condition, since this would have required comparison with an additional tDCS-free control task eliciting an N170 component, but little or no RS (e.g.: Caharel, d'Arripe, Ramon, Jacques, & Rossion, 2009; Campanella et al., 2000). The gradual reduction of N170 amplitude under the right anodal/left cathodal condition is congruous with faster RTs in this condition, given previous studies that have found RS and N170 RS, to be associated with positive priming and familiarity acquisition effects for unfamiliar faces (Caharel, d'Arripe, Ramon, Jacques, & Rossion, 2009; Friston, 2005; Sayres & Grill-Spector 2006; Vizioli, Rousselet, & Caldara, 2010). Conversely, enlargement of N170 amplitude has typically been linked with higher processing and attentional demands due to an increase of task difficulty. A well established example of N170 amplitude increase is in the response to presentation of inverted faces which disrupt normal ease of configural processing for upright faces (Itier & Taylor, 2002, 2004; Rossion et al., 1999). This in turn requires that existing neural mechanisms deploy greater efforts or that additional mechanisms contribute to processing, resulting in higher signal amplitude and severely impaired learning capacity (Sadeh & Yovel, 2010). Enlargement of N170 amplitude has also been reported to occur as a function of increased working memory load for faces. In a task where the number of faces having to be simultaneously encoded is incrementally increased, so is N170 amplitude, again thought to reflect a higher demand of neural resources (Morgan, Klein, Boehm, Shapiro, & Linden, 2008). Following Friston's (2005) theory, an increase of activity could reflect an inability of higher cortical areas to reduce prediction error with repetition. This may explain why N170 amplitude can increase when the second face of a pair is of a different identity than the first (Caharel, d'Arripe, Ramon, Jacques, & Rossion, 2009): identity processing must begin anew and prediction error is increased relative to the first identity. Similarly, perhaps N170 amplitude does not reduce for familiar faces (Heisz & Shedden, 2009) because once an identity is learned, RS and prediction error reach a minimum. In the present study, despite the fact that only one face was presented at a time, that stimuli were upright, unfamiliar and of the same identity within Av1, N170 amplitude still increased in the right cathodal/left anodal condition. Moreover, accuracy being equal, more time was needed to recognize these faces afterwards. In light of past findings and our

behavioural results, N170 amplitude enhancement in this study may indicate compromised efficacy of visual face identity encoding elicited by the right cathodal/left anodal condition. The inverse may be said of the right anodal/left cathodal condition.

Heightened P300 amplitude, found in the right anodal/left cathodal condition, can reflect high availability and focus of attentional resources, which has generally been linked to enhanced encoding and subsequent retrieval ability (Fabiani, Karis, & Donchin, 1990; Polich, 2007). Oppositely, higher working memory load for faces at encoding causes a decrease of P300 amplitude, as attentional resources become depleted (Morgan et al., 2008). Furthermore, latency delay of the P300 found in the right cathodal/left anodal condition, has been associated with increased demand of attentional resources and cognitive processing in difficult tasks (Kim, Kim, Yoon, & Jung, 2008; Polich, 2007). In this study, task difficulty and working memory load did not vary across conditions. Consequently, the right cathodal/left anodal condition may have effectively compromised neuronal and attentional resources, thereby artificially increasing the encoding task's difficulty. Thus, the influence of tDCS on P300 amplitude seems to be in line with the notion of encoding efficacy decrease for the right cathodal/left anodal condition and increase for the right anodal/left cathodal.

What remains uncertain is the exact mechanism through which tDCS has induced effects in this study. Improvement of many aspects of learning have been demonstrated using anodal stimulation (Antal, Varga, Kincses, Nitsche, & Paulus, 2004; Flöel, Rösler, Michka, Knecht, & Breitenstein, 2008; Hsu et al., 2011), which seems to provoke long-term potentiation (LTP)-like mechanisms by modulating NMDA receptor plasticity (Nitsche et al., 2005; Sparing & Mottaghy, 2008; Wassermann & Grafman, 2005). Hence, anodal stimulation may have increased synaptic potentiation of existing connections between DLPFC and occipito-temporal cortex, leading to progressively more efficient and faster interaction between these regions, which is in agreement with a "facilitation" model of RS (Friston, 2005; Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006). In contrast, cathodal stimulation reduces cortical excitability and usually has a negative or no impact on learning (Elmer, Burkard, Renz, Meyer, & Jancke, 2009; Flöel, Rösler, Michka, Knecht,

Breitenstein, 2008; Wassermann & Grafman, 2005). Reconciling these findings with the present results leads us to a prevalent importance of the right DLPFC in influencing face identity encoding. Regardless of left DLPFC stimulation, positive priming and RS effects on N170 were specific to the right occipito-temporal cortex when the anode was above the right DLPFC and the opposite for the cathode. Moreover, P300 effects were not found over the left DLPFC in spite of equivalent neurophysiological effects on cortical excitability. This may be the consequence of a combination of right hemisphere preference for faces (Kanwisher & Yovel, 2006; Rossion, Joyce, Cottrell, & Tarr, 2003) and intrahemispheric prefrontal modulation of occipito-temporal cortex (Barcelò, Suwazono, & Knight, 2000). However, through the necessity of having simultaneous presence of anodal and cathodal stimulation over areas of cortex, tDCS effects pose an inherent difficulty of interpretation in determining which stimulation causes the effects, if not a combination of the two, as proposed by Fecteau et al., (2007a). Additionally, given that N170 and P300 effects were maximal at the first and second blocks respectively, while RT effects were found in all three encoding blocks, the mechanisms underlying ERPs investigated here at encoding may not be sufficient in accounting for influences on behaviour.

Although N170 peak latencies of up to 240ms have been confidently reported (e.g.: Luo, Feng, He, Wang, & Luo, 2010), the ones obtained in this study (~210ms) are somewhat longer than the typical time-range (130-200ms) (Rossion & Jacques, 2008). Certain factors can explain this peculiarity. The fact that the face stimuli used here were cropped (showing only the inside features of faces) may have increased N170 peak latency, as it did in Dering, Martin, Moro, Pegna and Thierry's study (2011), when compared to unaltered faces. Longer N170 latency may also be a result of the "SHINEing" of stimuli which strongly reduced variations in low-level image properties including spatial frequency. Some studies have found large delays of N170 latency in response to spatial frequency filtered face stimuli (Flevaris, Robertson, & Bentin, 2008; Pourtois, Dan, Grandjean, Sander, & Vuilleumier, 2005). However, this is the first study to report N170 effects from stimuli having undergone the SHINE process and further investigation is needed to determine its specific impacts. Finally, repetition itself may have also contributed

to N170 latencies. While some studies have found N170 amplitude reduction to be associated with shorter latencies (Itier & Taylor, 2002, 2004), others have found either no latency variations (Heisz, Watter, & Shedden, 2006a, 2006b) or increased latency with repetition (Kovacs et al., 2006). N170 latency patterns in response to repetition could be more vulnerable to task design factors (e.g.: presentation duration, intertrial interval, presence and number of intervening items) which are highly variable across studies on RS. Further study is needed to gain insight into this matter.

In conclusion, results presented here are the first to demonstrate that tDCS of the DLPFC can influence early visual encoding of individual face identities indexed by N170 RS. The fact that reversal of tDCS polarity over the DLPFC yielded differences in prefrontal function, N170 repetition effects and long-term recognition RT, suggests that encoding efficacy has the potential to be either enhanced or impaired through DLPFC stimulation.

Acknowledgements

This research was supported by Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) grant to Sarah Lippé and the Sainte-Justine UHC Foundation and Foundation of Stars Scholarship to Marc Philippe Lafontaine. We thank Nathalie Bouloute and Maude Joannette for their help in acquisition and processing of EEG data.

References

- Antal, A., Varga, E. T., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2004). Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *NeuroReport*, *15*(8), 1307-10.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biological Psychiatry*, *60*(12), 1324-30.
- Barcelò, F., Suwazono, S., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nature Neuroscience*, *3*(4), 399-403.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *8*(6), 551-565.
- Boggio, P.S., Campanha, C., Valasek, C.A., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neuroscience*, *31*(3).
- Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M.S., Rizzerio, B.G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(8), 1133-45.
- Büchel, C., Coull, J. T., & Friston, K. J. (1999). The Predictive Value of Changes in Effective Connectivity for Human Learning. *Science*, *283*(5407), 1538-41.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193-213.
- Caharel, S., d'Arripe, O., Ramon, M., Jacques, C., & Rossion, B. (2009). Early adaptation to repeated unfamiliar faces across viewpoint changes in the right hemisphere: evidence from the N170 ERP component. *Neuropsychologia*, *47*(3), 639-643.
- Caharel, S., Jacques, C., d'Arripe, O., Ramon, M., & Rossion, B. (2011). Early electrophysiological correlates of adaptation to personally familiar and unfamiliar faces across viewpoint changes. *Brain Research*, *1387*, 85-98.

- Campanella, S., Hanoteau, C., Dépy, D., Rossion, B., Bruyer, R., & Crommelinck, M. (2000). Right N170 modulation in a face discrimination task: an account for categorical perception of familiar faces. *Psychophysiology*, *37*(6), 796-806.
- Chadick, J. Z., & Gazzaley, A. (2011). Differential coupling of visual cortex with default or frontal-parietal network based on goals. *Nature Neuroscience*, *14*(7), 830-832.
- Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D., & Halgren, E. (2000). Dynamic statistical parametric mapping: Combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*, *26*(1), 55-67.
- Dering, B., Martin, C. D., Moro, S., Pegna, A. J., & Thierry, G. (2011). Face-sensitive processes one hundred milliseconds after picture onset. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 93.
- Desimone, R. (1996). Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *93*(24), 13494-99.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114-126.
- Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., & Plewnia, C. (2009). Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neuroscience*, *29*(22), 7271-77.
- Elmer, S., Burkard, M., Renz, B., Meyer, M., & Jancke, L. (2009). Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral prefrontal cortex while learning auditory presented nouns. *Behavioral and Brain Functions*, *5*, 29.
- Ewbank, M. P., Lawson, R. P., Henson, R. N., Rowe, J. B., Passamonti, L., & Calder, A. J. (2011). Changes in "top-down" connectivity underlie repetition suppression in the ventral visual pathway. *Journal of Neuroscience*, *31*(15), 5635-42.
- Fabiani, M., Karis, D., & Donchin, E. (1990). Effects of mnemonic strategy manipulation in a Von Restorff paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *75*(2), 22-35.
- Faria, P., Hallett, M., & Miranda, P.C. (2011). A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *Journal of Neural Engineering*, *8*.

- Fecteau, S., Knoch, D., Fregni, F., Sultani, N., Boggio, P., Pascual-Leone, A. (2007b). Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *Journal of Neuroscience*, 27(46), 12500-505.
- Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Zald, D.H., Liguori, P., Théoret, H., Boggio, P.S., & Fregni, F. (2007a). Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *Journal of Neuroscience*, 27(23), 6212-18.
- Flevaris, A. V., Robertson, L. C., & Bentin, S. (2008). Using spatial frequency scales for processing face features and face configuration: an ERP analysis. *Brain Research*, 1194, 100-109.
- Flöel, A., Rösser, N., Michka, O., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(8), 1415-22.
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), 815-836.
- Gandiga, P., Hummel, F., & Cohen, L. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117, 845-850.
- Gonsalves, B. D., Kahn, I., Curran, T., Norman, K. A., & Wagner, A. D. (2005). Memory strength and repetition suppression: multimodal imaging of medial temporal cortical contributions to recognition. *Neuron*, 47(5), 751-761.
- Gratton, G., Coles, M.G.H., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468-484.
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 14-23.
- Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(6), 241-245.
- Heisz, J. J., & Shedden, J. M. (2009). Semantic learning modifies perceptual face processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(6), 1127-34.
- Heisz, J. J., Watter, S., & Shedden, J. M. (2006a). Progressive N170 habituation to unattended repeated faces. *Vision Research*, 46(1-2), 47-56.

- Heisz, J. J., Watter, S., & Shedden, J. M. (2006b). Automatic face identity encoding at the N170. *Vision Research*, *46*(28), 4604-14.
- Henson, R. N. A. (2003). Neuroimaging studies of priming. *Progress in Neurobiology*, *70*(1), 53-81.
- Hillyard, S. A., & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *95*(3), 781-787.
- Hofer, A., Siedentopf, C. M., Ischebeck, A., Rettenbacher, M. A., Verius, M., Golaszewski, S. M., . . . Fleischhacker, W. W. (2007). Neural substrates for episodic encoding and recognition of unfamiliar faces. *Brain and Cognition*, *63*(2), 174-181.
- Hsu, T. Y., Tseng, L. Y., Yu, J. X., Kuo, W. J., Hung, D. L., Tzeng, O. J., . . . Juan, C. H. (2011). Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *NeuroImage*, *56*(4), 2249-57.
- Ishai, A. (2008). Let's face it: it's a cortical network. *NeuroImage*, *40*(2), 415-419.
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2002). Inversion and contrast polarity reversal affect both encoding and recognition processes of unfamiliar faces: a repetition study using ERPs. *NeuroImage*, *15*(2), 353-372.
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2004). Effects of repetition learning on upright, inverted and contrast-reversed face processing using ERPs. *NeuroImage*, *21*(4), 1518-32.
- Kadosh, R.C., Soskic, S., Iuculano, T., Kanai, R., & Walsh, V. (2010). Modulating neuronal activity produces specific and long-lasting changes in numerical competence. *Current Biology*, *20*(22), 2016-20.
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *361*(1476), 2109-28.
- Kim, K. H., Kim, J. H., Yoon, J., & Jung, K. Y. (2008). Influence of task difficulty on the features of event-related potential during visual oddball task. *Neuroscience Letters*, *445*(2), 179-183.
- Kovacs, G., Zimmer, M., Banko, E., Harza, I., Antal, A., & Vidnyanszky, Z. (2006). Electrophysiological correlates of visual adaptation to faces and body parts in humans. *Cerebral Cortex*, *16*(5), 742-753.

- Kuo, B. C., Yeh, Y. Y., Chen, A. J., & D'Esposito, M. (2011). Functional connectivity during top-down modulation of visual short-term memory representations. *Neuropsychologia*, *49*(6), 1589-96.
- Luo, W., Feng, W., He, W., Wang, N. Y., & Luo, Y. J. (2010). Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation. *NeuroImage*, *49*(2), 1857-67.
- Massicotte-Marquez, J., Décary, A., Gagnon, J.F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R.B., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *70*(15), 1250-57.
- Maurer, D., Le Grand, R., & Mondloch, C. J. (2002). The many faces of configural processing. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(6), 255-260.
- Mercure, E., Cohen Kadosh, K., & Johnson, M. H. (2011). The N170 shows differential repetition effects for faces, objects, and orthographic stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 6.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167-202.
- Morgan, H. M., Klein, C., Boehm, S. G., Shapiro, K. L., & Linden, D. E. J. (2008). Working memory load for faces modulates P300, N170, and N250r. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(6), 989-1002.
- Mulquiney, P. G., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, *122*(12), 2384-89.
- Nitsche, M.A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-901.
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., . . . Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, *568*(Pt 1), 291-303.
- Pihlajamaki, M., O'Keefe, K., O'Brien, J., Blacker, D., & Sperling, R. A. (2011). Failure of repetition suppression and memory encoding in aging and Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*, *5*(1), 36-44.

- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128-48.
- Pourtois, G., Dan, E. S., Grandjean, D., Sander, D., & Vuilleumier, P. (2005). Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: time course and topographic evoked-potentials mapping. *Human Brain Mapping*, *26*(1), 65-79.
- Rossion, B., Delvenne, J. F., Debatisse, D., Goffaux, V., Bruyer, R., Crommelinck, M., & Guérit, J. M. (1999). Spatio-temporal localization of the face inversion effect: an event-related potentials study. *Biological Psychology*, *50*(3), 173-189.
- Rossion, B., Gauthier, I., Tarr, M. J., Despland, P., Bruyer, R., Linotte, S., & Crommelinck, M. (2000). The N170 occipito-temporal component is delayed and enhanced to inverted faces but not inverted objects: An electrophysiological account of face-specific processes in the human brain. *NeuroReport*, *11*(1), 69-72.
- Rossion, B., & Jacques, C. (2008). Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170. *NeuroImage*, *39*(4), 1959-79.
- Rossion, B., Joyce, C. A., Cottrell, G. W., & Tarr, M. J. (2003). Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *NeuroImage*, *20*(3), 1609-24.
- Sadeh, B., & Yovel, G. (2010). Why is the N170 enhanced for inverted faces? An ERP competition experiment. *NeuroImage*, *53*(2), 782-789.
- Sayres, R., & Grill-Spector, K. (2006). Object-selective cortex exhibits performance-independent repetition suppression. *Journal of Neurophysiology*, *95*(2), 995-1007.
- Schacter, D. L., & Buckner, R. L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, *20*(2), 185-195.
- Schiltz, C., Sorger, B., Caldara, R., Ahmed, F., Mayer, E., Goebel, R., & Rossion, B. (2006). Impaired face discrimination in acquired prosopagnosia is associated with abnormal response to individual faces in the right middle fusiform gyrus. *Cerebral Cortex*, *16*(4), 574-586.
- Sergerie, K., Lepage, M., & Armony, J. L. (2005). A face to remember: emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *NeuroImage*, *24*(2), 580-585.

- Sparing, R., & Mottaghy, F. M. (2008). Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*, *44*(4), 329-337.
- Summerfield, C., Wyart, V., Johnen, V. M., & de Gardelle, V. (2011). Human Scalp Electroencephalography Reveals that Repetition Suppression Varies with Expectation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 67.
- Taschereau-Dumouchel, V., Rossion, B., Schyns, P.G., & Gosselin, F. (2010). Interattribute distances do not represent the identity of real-world faces. *Frontiers in Psychology*, *1*(159).
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I. M., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceeding of the National Academy of Sciences U S A*, *91*(16), 2016-20.
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, *247*, 301-306.
- Vizioli, L., Rousselet, G. A., & Caldara, R. (2010). Neural repetition suppression to identity is abolished by other-race faces. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *107*(46), 20081-86.
- Wassermann, E. M., & Grafman, J. (2005). Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(11), 503-505.
- Wiggs, C. L., & Martin, A. (1998). Properties and mechanisms of perceptual priming. *Current Opinion in Neurobiology*, *8*(12), 227-233.
- Williams, M. A., Berberovic, N., & Mattingley, J. B. (2007). Abnormal fMRI adaptation to unfamiliar faces in a case of developmental prosopamnesia. *Current Biology*, *17*(14), 1259-64.
- Willenbockel, V., Sadr, J., Fiset, D., Horne, G., Gosselin, F. & Tanaka, J. W. (2010). Controlling low-level image properties: The SHINE toolbox. *Behavior Research Methods*, *42*, 671-684.
- Zago, L., Fenske, M. J., Aminoff, E., & Bar, M. (2005). The rise and fall of priming: how visual exposure shapes cortical representations of objects. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1655-65.

Zanto, T. P., Rubens, M. T., Thangavel, A., & Gazzaley, A. (2011). Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nature Neuroscience*, *14*(5), 656-661.

Discussion générale

L'objectif global des travaux de ce mémoire était de contribuer à la caractérisation des fondements de l'influence du cortex préfrontal sur l'apprentissage. Dans un premier temps, par une revue des études récentes, nous avons fait la synthèse des rôles du cortex préfrontal à chaque étape du processus d'apprentissage. Avec une emphase sur l'apprentissage visuel déclaratif, nous voyons que les différentes sous-régions du cortex préfrontal ont une importante influence sur l'encodage, la consolidation et le rappel. Notamment, cette influence s'exprime à un niveau neurophysiologique, par l'amélioration du traitement d'éléments importants du champ visuel lors de l'encodage, et en fournissant un substrat plus stable à long-terme pour l'engramme, lors de la consolidation des informations apprises. À un niveau plus cognitif, le cortex préfrontal favorise aussi la réorganisation sémantique d'informations en catégories lors de l'encodage. Ceci a l'effet d'intégrer ou lier les nouvelles informations entre elles et à d'autres déjà en mémoire et aussi de réduire artificiellement le nombre d'items à encoder en les plaçant sous l'égide d'un nombre inférieur de catégories sémantiques, des techniques utiles à l'encodage et au rappel.

Dans un deuxième temps, nous avons investigué expérimentalement l'influence spécifique du CPDL sur le mécanisme d'apprentissage de base de SN de la composante N170 auprès du cortex occipito-temporal. Pour ce faire, nous avons modulé l'excitabilité du CPDL de jeunes adultes sains au moyen de trois conditions de SETCD lors de l'encodage de visages inconnus. Notre résultat principal en PRE à l'encodage, est que la N170 a des motifs d'activité différents entre les conditions de SETCD actives pour la moyenne des cinq premières répétitions de visages à l'intérieur du premier bloc d'apprentissage uniquement. Effectivement, la condition de stimulation anodale droite aurait facilité la SN relativement à la condition cathodale droite qui l'aurait empêché, et même causé une augmentation d'activité avec la répétition. De plus, la composante P300, analysée pour détecter les changements de fonction préfrontale, démontre une augmentation d'amplitude significative pour la condition anodale droite. Ce dernier point suggère que les effets sur la N170 sont dus à une modulation d'excitabilité du CPDL, laquelle entraînerait une

augmentation des ressources attentionnelles, un sujet qui sera détaillé plus bas. Au niveau comportemental, tel que prévu par les hypothèses, la facilitation de SN de la N170 à l'encodage a causé une reconnaissance plus rapide des visages, à long-terme. Cependant, aucun effet de condition n'a été observé pour les performances d'exactitude de reconnaissance.

En somme, nous avons démontré que le CPDL exerce une influence sur l'apprentissage visuel de visages en modulant l'efficacité de la SN dans la région approximative du FFA, entraînant des variations dans la rapidité avec laquelle les visages sont reconnus subséquemment. En modulant de façon exogène l'excitabilité du CPDL, nous avons été en mesure de provoquer cette influence sur l'efficacité de l'apprentissage, à la hausse et à la baisse, supportant un lien de cause à effet partiel. Effectivement, tel qu'il sera suggéré, les effets neurophysiologiques obtenus dans le cadre de nos analyses ne sont pas suffisants pour rendre compte entièrement des effets comportementaux.

Performances de reconnaissance

Tel que mentionné dans la discussion du deuxième article, l'effet de condition sur les TR est conforme aux hypothèses, surtout dans le contexte des effets sur la SN de la N170. Cependant, nous nous attendions à obtenir des résultats concordants en performances d'exactitude de reconnaissance, ce qui n'a pas été le cas. Effectivement, les participants ont performé au même niveau, de condition en condition. Un premier élément qui attire l'attention à ce sujet, est le bas niveau de performance (59-62% en moyenne, minimum individuel de 42% d'exactitude) manifesté par les participants, qui suggère que les tâches étaient trop difficiles. Plusieurs paramètres des tâches d'apprentissage et de reconnaissance sont susceptibles d'avoir augmenté exagérément la difficulté, notamment le nombre de visages à apprendre (45), le nombre de visages inconnus (45), le nombre d'essais total (90) présentés lors de la reconnaissance, et le délai (~72 heures) entre l'apprentissage et la reconnaissance. Cependant, le facteur qui a possiblement eu le plus d'influence sur la difficulté est le «découpage» (cropping) des visages. Les visages avaient été placés dans

une ellipse et découpés pour assurer l'apprentissage et la reconnaissance basés exclusivement sur les caractéristiques internes des visages, une technique provenant des tests neuropsychologiques destinés à l'évaluation de patients prosopagnosiques (Duchaine & Nakayama, 2006). Le découpage était nécessaire aussi en vue de l'application des fonctions SHINE. Visiblement, ceci a eu l'effet de rendre la distinction entre plusieurs visages, même immédiate, difficile. En fait, cette difficulté s'est possiblement manifestée dans l'effet non-anticipé de délai de latence de la N170. Récemment, Dering, Martin, Moro, Pegna, & Thierry (2011) ont étudié les effets du découpage de visages sur l'amplitude et la latence de la N170, relativement à des images comportant des éléments périphériques (oreilles, cheveux, cou). Leurs résultats indiquent une augmentation significative d'amplitude et de latence de la N170 pour les visages découpés. Ces augmentations sont très similaires à celles obtenues lors de la manipulation d'autres paramètres augmentant la difficulté de traitement des visages, comme l'inversion des stimuli. Bien que nous n'ayons pas de condition présentant des visages non-altérés, notre délai de latence de N170 et piètres performances suggèrent que le découpage a eu un effet similaire lors de nos tâches d'encodage. Il est possible que le découpage rende les visages trop artificiels en comparaison aux contextes quotidiens de traitement des visages, pour lesquelles notre perception est mieux calibrée, augmentant ainsi la difficulté relative de traitement et de reconnaissance. Puisque la difficulté des tâches était trop élevée, il est concevable que des effets de déficit ou de facilitation de la capacité d'apprentissage induit par SETCD, s'ils eurent lieu, aient été annulés. Il serait intéressant de constater si la modification de certains paramètres rendant les tâches plus faciles (e.g. : moins de visages à apprendre, délai plus court entre l'apprentissage et la reconnaissance) révélerait un impact de la SETCD sur la performance d'exactitude de reconnaissance.

Un autre facteur pouvant rendre compte de l'absence d'effet de la SETCD sur l'exactitude de la reconnaissance, est la combinaison du mode d'apprentissage de visages que nous avons administré et la sous-région du cortex préfrontal que nous avons ciblé. Nous avons choisi de cibler le CPDL notamment pour sa spécialisation dans le traitement

d'informations visuelles (e.g. : Andrewes, 2001; Miller & D'Esposito, 2005) et particulièrement pour son activation lors de l'encodage de visages pouvant prédire le rappel exact (Hofer et al., 2007; Sergerie, Lepage, & Armony, 2005). Par ailleurs, le mode d'apprentissage par répétition présentait la manière la plus simple et efficace de provoquer une suppression de la N170. Cependant, étant donné que le CPDL est peu impliqué dans le mode d'apprentissage par répétition, il est possible que l'adéquation de ces paramètres n'ait pu induire un effet de condition sur l'exactitude. Effectivement, tel qu'il a été brièvement abordé dans le premier article, c'est plutôt au cortex préfrontal ventrolatéral que revient la spécialité du maintien et de la répétition d'informations en vue de la consolidation et du rappel à long-terme. Il semblerait même que, pour une grande variété de tâches d'apprentissage, l'activation du cortex préfrontal ventrolatéral à l'encodage ait un plus grand pouvoir de prédiction sur les performances de rappel à long-terme. En effet, dans une revue de 37 études en IRMf, Blumenfeld & Ranganath (2007) révèlent qu'à l'encodage, la vaste majorité (88%) des points d'activation maximale prédicteurs du rappel exact, se trouvent dans la région du cortex préfrontal ventrolatéral. De plus, sous certaines conditions, l'activation du CPDL peut davantage prédire un déficit au rappel. Il est possible cependant, que ce dernier point relève d'un biais, dans la littérature, pour l'utilisation de tâches priorisant la sélection et le maintien d'informations et non la réorganisation sémantique. L'activation du CPDL, indiquant l'utilisation d'une stratégie de réorganisation ou d'associations inter-items, peut ne pas être appropriée dans une tâche de maintien, entraînant un apprentissage sous-optimal (Blumenfeld & Ranganath, 2007). Dans des conditions d'encodage par réorganisation et associations sémantiques inter-items, l'apprentissage est facilité et le CPDL a un rôle prédominant dans cette facilitation (Blumenfeld & Ranganath, 2006). Par exemple, revenant sur l'étude de Sergerie, Lepage, & Armony (2005), il est expliqué que lors de la tâche d'encodage, les participants devaient effectuer un jugement de genre des visages présentés, ajoutant ainsi une composante sémantique associative. Dans ces conditions, l'exactitude lors de la reconnaissance était associée à l'activation du CPDL droit lors de l'encodage. De façon similaire, Summerfield et al. (2006) démontrent que le rappel d'associations entre des visages et des maisons est

sous-tendu par l'activation conjointe des régions visuelles préférentielles aux visages, aux maisons, et du CPDL lors de l'encodage. Ainsi, l'absence de différences d'exactitude de reconnaissance entre les conditions de SETCD, peut s'expliquer par une mauvaise cible préfrontale relative aux exigences de nos tâches d'encodage et de reconnaissance. Il est concevable que l'ajout d'une exigence de réorganisation lors de l'encodage ou de la reconnaissance (e.g. : selon l'âge apparent des visages) ait pu révéler un effet de SETCD. Inversement, sans modifier les tâches, une stimulation préfrontale ventrolatérale aurait pu améliorer les chances d'obtenir un effet.

Potentiels reliés aux événements

Nos hypothèses visaient à vérifier si la SETCD du CPDL allait moduler la SN de la N170 et si cette modulation serait inversée selon la polarité du courant. Nos méthodes et les résultats obtenus permettent de supporter ces hypothèses. Cependant, une conséquence de notre méthodologie est l'impossibilité d'assurer l'occurrence de la SN de la N170 dans la condition placebo. De plus, étant donné que la différence de SN était significative uniquement entre les deux conditions de SETCD actives, nous ne pouvons pas affirmer que la condition anodale droite a effectivement entraînée *plus* de SN ou que la condition cathodale droite a entraînée *moins* de SN relativement à la condition placebo. Tel que décrit dans le deuxième article, en comparant la différence d'amplitude de N170 entre les conditions utilisées et une condition causant une N170, mais peu ou pas de SN, un effet entre les conditions de SETCD actives et placebo sur la quantité de SN aurait pu être révélé. Alternativement, nous pourrions révéler cet effet en ayant recours à une méthode d'analyse autre que les PRE, permettant une résolution répétition-par-répétition (trial-by-trial). Puisque les PRE requièrent la moyenne d'un grand nombre de répétitions, la comparaison des tracés moyens de cinq répétitions par visage était une manière fiable de procéder. Cependant, celle-ci nous informe peu sur la progression de la SN à l'intérieur des cinq répétitions. Nous développons présentement une méthode d'analyse des signaux EEG qui sera en mesure de pallier à cette limite et quantifier la SN différentielle entre les

conditions de SETCD par une comparaison des progressions répétition-par-répétition. Nous reviendrons sur cette méthode dans la section «perspectives».

En inspectant à l'œil les tracés d'ERP, la composante frontale d'intérêt que nous avons utilisé pour évaluer la modulation du fonctionnement préfrontal, la P300, avait un maximum relativement rapide de ~290ms post-stimulus et était étroite. De plus, ses amplitudes maximales se trouvaient davantage aux sites frontaux Fz et FCz. Ces caractéristiques morphologiques sont typiques de la sous-composante P3a. La P3a est traditionnellement observée lors de tâches auditives de détection de nouveauté (oddball paradigm), en réponse à un stimulus déviant (10% d'occurrence) et non-anticipé (aucune instruction avant la tâche) (Polich, 2007). Ces conditions ont menés plusieurs à raisonner que la P3a reflète un mécanisme automatique d'orientation des ressources attentionnelles, servant à prendre conscience et évaluer un évènement déviant et potentiellement menaçant de l'environnement (Friedman, Cycowicz, & Gaeta, 2001). La P3a est induite dans des contextes de nouveauté tant physiques (intensité, tonalité, durée) que sémantiques et n'a pas de préférence pour la modalité sensorielle (Kok, 2001; Ranganath & Rainer, 2003). Une série d'études démontrent que des lésions unilatérales au CPDL réduisent sévèrement la capacité à détecter la nouveauté et l'amplitude de la P3a (Daffner et al., 2000; Knight, 1984). Donc, le CPDL est identifié comme étant le générateur principal de cette fonction et de cette composante. De plus, soulignant son rôle de détection de la nouveauté contextuelle, la P3a présente une réduction d'amplitude avec la répétition du nouveau stimulus. Cet indice de SN rejoint le modèle de Friston (2005) : au fur et à mesure qu'un nouveau stimulus est répété, sa représentation se stabilise en mémoire, et l'aspect de nouveauté du stimulus s'efface et avec elle, l'amplitude de la P3a (Friedman, Cycowicz, & Gaeta, 2001). Cette réponse de SN de la P3a semble dépendre de l'intégrité d'un réseau incluant le CPDL et des structures du lobe temporal. Par exemple, la SN de la P3a est compromise chez des patients épileptiques ayant subi une résection du lobe temporal médian. Le lobe temporal supporte probablement la représentation mnésique du stimulus nouveau sans laquelle le CPDL ne peut comparer les répétitions entrantes et évaluer adéquatement leur niveau de

nouveauté (Friedman, Nessler, Kulik, & Hamberger, 2011). La SN de la P3a reflète donc un mécanisme d'encodage. La force de cet encodage, par ailleurs, serait indiquée par l'amplitude de la P3a. Les stimuli contextuellement déviants retiennent plus l'attention initiale, ce qui entraîne habituellement une meilleure capacité d'encodage et de rappel pour ces stimuli. Puisque l'amplitude de la P3a reflète la quantité d'attention allouée à un stimulus, elle reflète aussi un meilleur encodage et rappel (Ranganath & Rainer, 2003). Dans un contexte d'apprentissage par répétition, Fabiani, Karis, & Donchin (1990), ont trouvé que l'amplitude augmentée de la P3a pour des stimuli physiquement déviants (grandeur) prédit le rappel subséquent pour ces stimuli. Plus récemment, l'augmentation d'amplitude de la P3a a été associée à la plus grande capacité de détection des déviations rythmiques auditives chez des musiciens experts (James, Michel, Britz, Vuilleumier, & Hauert, 2011). Ceci suggère que l'allocation accrue d'attention sous-tendue par le mécanisme générateur de la P3a est à l'origine de certains aspects de l'expertise et que ses bienfaits ne se limitent pas à l'amélioration de l'encodage.

Nos résultats indiquent une réduction d'amplitude de la P3a à travers les répétitions de visages pour chaque condition de SETCD, ce qui est typique de cette composante. Cependant, l'amplitude est augmentée dans la condition anode droite par rapport aux deux autres conditions. Il se pourrait que la condition anode droite ait optimisé l'allocation de ressources attentionnelles lors de l'encodage, menant à une augmentation de l'efficacité de l'encodage révélé par une modulation de la SN de la N170 et une reconnaissance plus rapide. Puisqu'une partie du mécanisme normal d'apprentissage visuel est sous-tendu par l'augmentation de la plasticité synaptique dépendante des récepteurs NMDA auprès des cortex préfrontaux et temporaux (Ranganath & Rainer, 2003) et que la stimulation anodale semble avoir un effet similaire (e.g. : Sparing & Mottaghy, 2008), un lien P3a-SN de la N170 est plausible. Il n'est pas clair cependant, pourquoi la stimulation cathodale n'aurait pas eu l'effet inverse de réduire la réactivité à la nouveauté de la P3a relativement à la condition placebo. Effectivement, si la stimulation anodale peut améliorer le déploiement

de l'attention, pourquoi la stimulation cathodale ne peut-elle pas le compromettre? D'autres études sont nécessaires afin d'élucider l'ensemble des mécanismes sous-jacents.

Perspectives

Ce que les résultats décrits dans le deuxième article ont de plus prometteur est sans doute que l'apprentissage semble pouvoir être amélioré par l'application de la SETCD au CPDL et ce, chez des participants sains. Malgré qu'aucun effet n'ait été détecté sur l'exactitude de la reconnaissance, la modulation de l'efficacité de la SN de la N170 associée à une augmentation de l'amplitude de la P300 et une reconnaissance plus rapide indiquent que la SETCD anodale du CPDL droit est potentiellement bénéfique à l'apprentissage. Il est possible que ce potentiel d'amélioration de l'apprentissage soit applicable auprès de populations cliniques, notamment, les enfants et adolescents atteints d'un TDA/H. Certains protocoles de stimulation cérébrale en SMT sont maintenant approuvés par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis pour le traitement de troubles dépressifs réfractaires et plusieurs essais cliniques sont en cours pour le traitement de démences. L'élaboration de protocoles de SETCD aussi efficaces serait avantageuse en ce qui a trait aux coûts réduits et à la facilité d'utilisation (Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh, & Pascual-Leone, 2012). À ce jour, très peu d'études et aucun essai clinique ont investigué le potentiel spécifique de la SETCD du lobe frontal en tant que traitement du TDA/H. Une étude de Hsu et al. (2011) a démontré le potentiel de la SETCD anodale de l'aire motrice supplémentaire à augmenter l'efficacité de l'inhibition d'actions non-pertinentes, un effet qui serait très bénéfique chez certains patients TDA/H. De plus, il a été démontré que la combinaison de SETCD préfrontale et de courtes séances quotidiennes d'entraînement cognitif améliorent l'efficacité d'inhibition davantage qu'une utilisation séparée de la stimulation ou de l'entraînement cognitif (Ditye, Jacobson, Walsh, & Lavidor, 2012). Étant donné que le protocole que nous avons développé semble bénéfique par une augmentation de l'allocation des ressources attentionnelles, il est probable que son utilisation, combinée à un entraînement attentionnel, ait des effets thérapeutiques pour les personnes atteintes d'un TDA/H.

La méthode des PRE était un excellent point de départ pour évaluer l'apport de la SN dans l'influence du cortex préfrontal sur l'apprentissage. Cependant, puisqu'elle a recours à la moyenne de plusieurs essais, cette analyse est incapable de nous renseigner sur le cheminement complet de l'activité corticale, de répétition en répétition du stimulus. De plus, la N170, malgré sa pertinence, représente un processus très circonscrit aux niveaux neurocognitif, fréquentiel et temporel. En l'analysant, nous nous limitons à une fraction de l'information de SN contenue dans le signal. Afin de rendre compte de l'ensemble des informations fréquentielles et temporelles du signal, nous planifions d'utiliser l'énergie du signal EEG, que nous définissons par une somme des amplitudes des points d'échantillonnage normalisés. Puisqu'il s'agit d'un calcul basé sur la haute résolution et l'ensemble de l'échantillonnage du signal (500Hz; 1000 échantillons/répétition), il peut être appliqué indépendamment à chaque répétition d'un stimulus et pour chaque bande de fréquence du signal. La mesure d'énergie donne une représentation de la totalité de l'information d'amplitude contenue dans le signal à chaque répétition. Les résultats de ces calculs peuvent alors être représentés graphiquement pour chaque site d'enregistrement (abscisses : répétitions; ordonnées : énergie) et les caractéristiques des pentes statistiquement comparées, afin de calculer plus précisément la quantité ou la rapidité de la SN d'une condition de SETCD à l'autre. La mesure des pentes de SN nous permettrait de mieux caractériser l'apprentissage normal de l'apprentissage modulé ou anormal. Par exemple, suivant nos résultats de N170, nous pourrions nous attendre à ce que la différence d'énergie (SN) entre la première et la deuxième répétition d'un visage soit plus grande dans la condition anode droite que dans les autres conditions, ou que le nombre de répétitions requis pour atteindre l'énergie minimale soit plus élevé dans la condition cathode droite.

Alors que les PRE et l'énergie reflètent la SN par la réduction de l'amplitude, l'apprentissage induit par la répétition d'un stimulus pourrait aussi entraîner des modulations dans d'autres aspects du signal et des réseaux neuronaux, comme leur complexité ou entropie. Dérivée de concepts issus de la théorie de l'information, le calcul d'entropie d'un signal estime la régularité ou la prévisibilité d'un signal et ce, à différentes

échelles temporelles. Appliqué à des signaux biologiques comme l'EEG, le degré d'entropie nous renseigne sur la quantité de ressources ou d'informations contenues dans le signal et le système sous-jacent (Costa, Goldberger, & Peng, 2005). Les études ayant appliqué ces analyses à l'EEG ont trouvé que l'entropie des signaux corticaux augmente avec la maturité du cortex et qu'elle reflète une augmentation de l'intégration fonctionnelle de différentes régions corticales (Lippé, Kovacevic, & McIntosh, 2009; Vakorin, Lippé, & McIntosh, 2011). Des résultats récents suggèrent que dans le contexte de l'apprentissage de visages, l'entropie augmente avec l'accumulation de connaissances pour un visage particulier (Heisz, Shedden, & McIntosh, 2012). Ce comportement opposé à celui de la SN dans les mêmes conditions signifie que la mesure d'entropie pourrait représenter un mécanisme complémentaire à la SN qui serait potentiellement en mesure de combler les écarts inexplicables entre les résultats de PRE et de comportement décrits plus haut.

Conclusion

Le marqueur de l'apprentissage de base que nous avons évalué, soit la SN de la N170, est affecté par la SETCD du CPDL. Ainsi, la source probable de l'influence du cortex préfrontal sur l'apprentissage se trouve dans le mécanisme de SN. L'inversion de la polarité du courant entraîne des effets opposés sur le profil d'activité de la N170 lors de l'encodage et sur les TR de reconnaissance à long-terme. La SETCD du CPDL a donc le potentiel d'influencer à la hausse et à la baisse les capacités d'apprentissage par sa modulation de SN. La facilitation de la SN de la N170 dans la condition de stimulation anodale droite entraîne une reconnaissance plus rapide et est associée à une augmentation d'amplitude de la composante frontale attentionnelle P3a. Ceci indique que, par son effet excitateur sur le CPDL, la SETCD a possiblement l'effet d'optimiser la disponibilité et l'allocation des ressources attentionnelles, ouvrant la porte au développement de thérapies chez des personnes atteintes d'un TDA/H. Cependant, des analyses supplémentaires d'énergie et d'entropie des signaux EEG sont requises pour mieux caractériser les effets de la SETCD sur l'apprentissage. De plus, des modifications aux protocoles d'apprentissage et de SETCD nous permettront d'optimiser les résultats présentés.

Références générales

- Andrewes, D. (2001). *Neuropsychology :From Theory to Practice*. New York, NY : Psychology Press.
- Barcelò, F., Suwazono, S., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nature Neuroscience*, 3(4), 399-403.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(6), 551-556.
- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*, 13(3), 280-291.
- Costa, M., Goldberger, A., & Peng, C. K. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E*, 71(2).
- Daffner, K. R., Mesulam, M. M., Scinto, L. F. M., Acar, D., Calvo, V., Faust, R., . . . Holcomb, P. (2000). The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain*, (123), 927-939.
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2012). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*.
- Dering, B., Martin, C. D., Moro, S., Pegna, A. J., & Thierry, G. (2011). Face-sensitive processes one hundred milliseconds after picture onset. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5(93).
- Diamond, A. (1998). Prefrontal dysfunction in childhood disorders. Dans A.C. Roberts, T.W. Robbins, & L. Weiskrantz (dir.), *The prefrontal cortex and cognitive functions* (pp. 144-150). New York : Oxford University Press.
- Ditye, T., Jacobson, L., Walsh, V., & Lavidor, M. (2012). Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training. *Experimental Brain Research*, 219(3), 363-368.
- Duchaine, B., & Nakayama, K. (2006). The Cambridge Face Memory Test: results for neurologically intact individuals and an investigation of its validity using inverted face stimuli and prosopagnosic participants. *Neuropsychologia*, 44(4), 576-585.

- Elmer, S., Burkard, M., Renz, B., Meyer, M., & Jancke, L. (2009). Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral prefrontal cortex while learning auditory presented nouns. *Behavioral and Brain Functions*, 5(29).
- Fabiani, M., Karis, D., & Donchin, E. (1990). Effects of mnemonic strategy manipulation in a Von Restorff paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(2), 22-35.
- Flöel, A., Rösler, N., Michka, O., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(8), 1415-22.
- Friedman, D., Cycowicz, Y. M., & Gaeta, H. (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25(4), 355-373.
- Friedman, D., Nessler, D., Kulik, J., & Hamberger, M. (2011). The brain's orienting response (novelty P3) in patients with unilateral temporal lobe resections. *Neuropsychologia*, 49(12), 3474-83.
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), 815-836.
- Fuster, J.M. (2009). Prefrontal Cortex. Dans *Encyclopedia of Neuroscience* (Vol. 5, pp. 905-908). San Diego : Academic Press.
- Gandiga, P., Hummel, F., & Cohen, L. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117, 845-850.
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 129-135.
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 14-23.
- Heisz, J. J., Watter, S., & Shedden, J. M. (2006). Automatic face identity encoding at the N170. *Vision Research*, 46(28), 4604-14.
- Heisz, J. J., Shedden, J. M., & McIntosh, A. R. (2012). Relating brain signal variability to knowledge representation. *NeuroImage*, Epub.

- Henson, R. N. A. (2003). Neuroimaging studies of priming. *Progress in Neurobiology*, 70(1), 53-81.
- Henson, R., & Rugg, M. D. (2003). Neural response suppression, haemodynamic repetition effects, and behavioural priming. *Neuropsychologia*, 41(3), 263-270.
- Hofer, A., Siedentopf, C. M., Ischebeck, A., Rettenbacher, M. A., Verius, M., Golaszewski, S. M., . . . Fleischhacker, W. W. (2007). Neural substrates for episodic encoding and recognition of unfamiliar faces. *Brain and Cognition*, 63(2), 174-181.
- Hsu, T. Y., Tseng, L. Y., Yu, J. X., Kuo, W. J., Hung, D. L., Tzeng, O. J., . . . Juan, C. H. (2011). Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *Neuroimage*, 56(4), 2249-57.
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2004). Effects of repetition learning on upright, inverted and contrast-reversed face processing using ERPs. *NeuroImage*, 21(4), 1518-32.
- James, C. E., Michel, C. M., Britz, J., Vuilleumier, P., & Hauert, C. A. (2011). Rhythm evokes action: Early processing of metric deviances in expressive music by experts and laymen revealed by ERP source imaging. *Human Brain Mapping*, Epub.
- Kadosh, R.C., Soskic, S., Iuculano, T., Kanai, R., & Walsh, V. (2010). Modulating neuronal activity produces specific and long-lasting changes in numerical competence. *Current Biology*, 20(22), 2016-20.
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area :a cortical region specialized for the perception of faces, *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 361, 2109-28.
- Kehagia, A. A., Murray, G. K., & Robbins, T. W. (2010). Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 199-204.
- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59(1), 9-20.
- Lippé, S., Kovacevic, N., & McIntosh, A. R. (2009). Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(48), Epub.
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, MA: MIT Press.

- Miller, B.T., & D'Esposito, M. (2005). Searching for "the Top" in Top-Down Control. *Neuron*, 48(4), 535-538.
- Miller, B. T., Vytlačil, J., Fegen, D., Pradhan, S., & D'Esposito, M. (2010). The prefrontal cortex modulates category selectivity in human extrastriate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, (1), 1-10.
- Morokuma, S., Fukushima, K., Kawai, N., Tomonaga, M., Satoh, S., & Nakano, H. (2004). Fetal habituation correlates with functional brain development. *Behavioral Brain Research*, 153(2), 459-463.
- Nitsche, M.A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 15 (527), 633– 639.
- Nitsche, M.A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C.C.,..., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 568(1), 291-303.
- Pastura, G., Mattos, P., & Araujo, A. (2009). Academic performance in ADHD when controlled for comorbid learning disorders, family income, and parental education in brazil. *Journal of Attention Disorders*, 12(5), 469-473.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-48.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 193-202.
- Rossion, B., & Jacques, C. (2008). Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170. *NeuroImage*, 39(4), 1959-79.
- Sergerie, K., Lepage, M., & Armony, J. L. (2005). A face to remember: emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *NeuroImage*, 24(2), 580-585.
- Sheridan, M. A., Hinshaw, S., & D'Esposito, M. (2007). Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(10), 1357-66.

- Snyder, K., & Keil, A. (2008). Repetition suppression of induced gamma activity predicts enhanced orienting toward a novel stimulus in 6-month-old infants. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(12), 2137-52.
- Sparing, R., & Mottaghy, F. M. (2008). Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*, 44(4), 329-337.
- Stuss, D.T., & Benson, F.D. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin*, 95, 3-28.
- Summerfield, C., Greene, M., Wager, T., Egner, T., Hirsch, J., & Mangels, J. (2006). Neocortical connectivity during episodic memory formation. *PLoS Biology*, 4(5), e128.
- Westerlund, J., Holmberg, K., & Fernell, E. (2010). Academic performance of adolescents with ADHD and other behavioural and learning problems – a population-based longitudinal study. *Acta Paediatrica*, 100(3).
- Wiggs, C. L., & Martin, A. (1998). Properties and mechanisms of perceptual priming. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(12), 227-23

