



**HAL**  
open science

# Représentation cérébrale des récompenses selon leur nature : une approche par neuroimagerie fonctionnelle chez le sujet sain et le joueur pathologique

Guillaume Sescousse

► **To cite this version:**

Guillaume Sescousse. Représentation cérébrale des récompenses selon leur nature : une approche par neuroimagerie fonctionnelle chez le sujet sain et le joueur pathologique. Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10033 . tel-00858817

**HAL Id: tel-00858817**

**<https://theses.hal.science/tel-00858817>**

Submitted on 6 Sep 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON  
Ecole doctorale *Neurosciences et Cognition*

Présentée par :  
*Guillaume SESCOUSSE*

Pour l'obtention du DIPLOME DE DOCTORAT (arrêté du 7 août 2006)

---

**REPRESENTATION CEREBRALE DES RECOMPENSES SELON LEUR NATURE**

*Une approche par neuroimagerie fonctionnelle chez le sujet sain et le joueur pathologique*

---

Soutenue publiquement le mercredi 2 février 2011

JURY : Dr. Jean-Claude DREHER, Directeur de thèse  
Pr. Philip GORWOOD, Examineur  
Pr. Sylvie GRANON, Rapporteur  
Dr. Hilke PLASSMANN, Examineur  
Pr. Christian SCHEIBER, Examineur  
Dr. Serge STOLERU, Rapporteur

## **RESUME**

Les récompenses possèdent plusieurs fonctions importantes, liées au plaisir, à la motivation et à l'apprentissage, qui façonnent notre comportement au quotidien. Il est aujourd'hui bien établi que ces fonctions sont prises en charge par un ensemble de régions cérébrales appelé « système de récompense », dont la perturbation peut générer des comportements inadaptés tels que l'addiction. Néanmoins, toutes les récompenses ne sont pas équivalentes, et il n'y a pas lieu de penser que le cerveau répond de façon identique à chacune d'entre elles. Nous avons testé cette hypothèse à l'aide de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), en adoptant trois angles d'approche différents. Une première expérience s'est concentrée sur la distinction entre récompenses primaires (i.e. ancestrales et concrètes) et secondaires (i.e. évoluées et abstraites), étudiée ici à travers l'exemple des images érotiques et de l'argent. En plus d'un réseau cérébral activé en commun par ces récompenses, nos résultats ont montré une dissociation au sein du cortex orbitofrontal (OFC), recruté spécifiquement dans sa partie postérieure par les récompenses primaires, et spécifiquement dans sa partie antérieure par les récompenses secondaires. Ce résultat soutient l'idée générale d'un gradient de complexité croissante le long de l'axe postéro-antérieur de l'OFC. Dans la deuxième étude, nous avons comparé, au moyen d'une approche méta-analytique quantitative, les activités cérébrales rapportées dans la littérature en réponse à des gains monétaires, des goûts plaisants et des stimuli érotiques visuels. Les résultats obtenus étayaient les conclusions de la première étude, et confirment parallèlement l'existence de réponses cérébrales spécifiques à chaque type de récompense. Enfin, dans la troisième étude, nous nous sommes intéressés au jeu pathologique, en formulant l'hypothèse d'un déséquilibre de la sensibilité aux récompenses monétaires versus non-monétaires. Les résultats obtenus confortent cette prédiction, en suggérant principalement une perturbation du traitement des récompenses non-monétaires dans le striatum ventral des joueurs. Dans l'ensemble, ces résultats apportent un éclairage nouveau sur l'architecture fonctionnelle du système de récompense, à la fois chez des individus sains et des individus joueurs pathologiques.

**MOTS-CLES** : Récompense, IRMf, cerveau, addiction, jeu pathologique

**DISCIPLINE** : Neurosciences cognitives

**INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE** :

Centre de Neurosciences Cognitive – UMR 5229  
67 Bd Pinel  
69675 Bron Cedex  
France

## SUMMARY

Rewards serve several important behavioural functions related to motivation, pleasure and learning. At the cerebral level, reward processing is thought to rely on a well-defined set of brain regions known as the “reward system”, whose disruption has been linked to maladaptive behaviours such as addiction. However, a wide variety of rewards exists, and there is no reason to think that the brain responds equivalently to all of them. In order to test this assumption, we used functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), with three different perspectives. In a first experiment, we investigated the distinction existing between so-called primary (i.e. primitive and concrete) rewards and secondary (i.e. evolved and abstract) rewards, studied here through the examples of erotic pictures and monetary gains. In addition to a common brain network recruited regardless of reward type, our results revealed a functional dissociation within the orbitofrontal cortex (OFC), whose posterior part responded specifically to primary rewards, while its anterior part responded specifically to secondary rewards. Interestingly, this finding supports the idea of a complexity gradient along the postero-anterior axis of the OFC. In a second study, we used a quantitative meta-analytic approach to compare the brain activations reported in the literature in response to monetary gains, pleasant tastes and erotic pictures. The results are in line with the conclusions drawn from the first experiment, and confirm the existence of reward-type-specific responses in the brain. Finally, we conducted a third study focusing on pathological gambling, and aiming to test the hypothesis of an imbalance in the sensitivity to monetary versus non-monetary rewards. The results bring evidence supporting this view, and essentially demonstrate an impaired processing of non-monetary rewards in the ventral striatum of gamblers. Overall, this work sheds new light on the functional architecture of the reward system, both in healthy subjects and pathological gamblers.

**KEYWORDS** : Reward, fMRI, brain, addiction, pathological gambling

# TABLE DES MATIERES

<b>PREAMBULE.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b>I. APPROCHE PSYCHOLOGIQUE DE LA RECOMPENSE.....</b>	<b>10</b>
<b>1. DEFINITION FONCTIONNELLE DES RECOMPENSES.....</b>	<b>10</b>
1.1. Trois fonctions distinctes: apprentissage, motivation, plaisir .....	10
1.1.1. <i>La composante cognitive : l'apprentissage</i> .....	10
1.1.2. <i>La composante motivationnelle</i> .....	11
1.1.3. <i>La composante affective : le plaisir</i> .....	11
1.2. Récompense et renforcement .....	12
1.3. Des fonctions distinctes... jusqu'à quel point ? .....	13
<b>2. DIFFERENTS TYPES DE RECOMPENSES, DIFFERENTS TYPES DE PLAISIRS.....</b>	<b>14</b>
2.1. Récompenses primaires, secondaires et drogues.....	14
2.2. Fonction biologique du plaisir.....	16
<b>3. EVALUATION SUBJECTIVE DES RECOMPENSES.....</b>	<b>18</b>
3.1. Valeur ressentie .....	18
3.2. Valeur attendue.....	19
3.2.1. <i>Influences du coût</i> .....	19
3.2.2. <i>Modélisation de la valeur attendue des récompenses</i> .....	20
3.3. Erreur de prédiction et apprentissage .....	23
<b>4. COMMENT ETUDIER LA RECOMPENSE EXPERIMENTALEMENT ?.....</b>	<b>24</b>
4.1. Différents cadres expérimentaux.....	24
4.2. Différentes techniques expérimentales.....	29
<b>II. APPROCHE NEUROBIOLOGIQUE DE LA RECOMPENSE.....</b>	<b>31</b>
<b>1. EXPERIENCES DE STIMULATION CEREBRALE.....</b>	<b>31</b>
<b>2. PHARMACOLOGIE DU SYSTEME DE RECOMPENSE : LE ROLE DE LA DOPAMINE.....</b>	<b>34</b>
2.1. L'hypothèse hédonique .....	34
2.2. L'hypothèse motivationnelle .....	35
<b>3. ETUDES ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES CHEZ L'ANIMAL.....</b>	<b>37</b>
3.1. Neurones dopaminergiques du mésencéphale et erreur de prédiction .....	38
3.2. Rôle du cortex orbitofrontal dans l'évaluation des récompenses.....	41
3.2.1. <i>Une représentation intégrée et dynamique de la valeur</i> .....	42
3.2.2. <i>Comparaison des récompenses : vers une monnaie neurale commune ?</i> .....	43

<b>4. APPORT DE LA NEUROIMAGERIE CHEZ L'HOMME.....</b>	<b>46</b>
4.1. Magnitude, valence et saillance : comment définir le système de récompense ? .....	48
4.2. Evaluation subjective des récompenses .....	53
4.2.1. <i>Rôle du striatum ventral : valeur attendue et/ou ressentie ?</i> .....	53
4.2.2. <i>Cortex orbitofrontal : un territoire hétérogène et une monnaie neurale commune</i> .....	56
4.3. Erreur de prédiction .....	62
4.4. Prise en compte des coûts liés à la récompense .....	64
4.4.1. <i>Incertitude : codage de la probabilité et du risque</i> .....	64
4.4.2. <i>Intégration des coûts liés au délai dans la prise de décision</i> .....	65
<b>III. LE JEU PATHOLOGIQUE .....</b>	<b>67</b>
<b>1. DEFINITIONS ET ETIOLOGIE DU JEU PATHOLOGIQUE.....</b>	<b>67</b>
<b>2. BASES NEUROBIOLOGIQUES DU JEU PATHOLOGIQUE.....</b>	<b>69</b>
2.1. Etudes neurochimiques et génétiques .....	70
2.2. Etudes neuropsychologiques.....	72
2.3. Etudes de neuroimagerie.....	75
<b>PROBLEMATIQUE ET METHODOLOGIE.....</b>	<b>80</b>
<b>I. QUESTION 1 : DES REGIONS CEREBRALES COMMUNES A DIFFERENTS TYPES DE RECOMPENSES ? .....</b>	<b>80</b>
<b>II. QUESTION 2 : DES REGIONS CEREBRALES SPECIFIQUES DE CERTAINS TYPES DE RECOMPENSES ? .....</b>	<b>83</b>
<b>III. QUESTION 3 : UNE DISTINCTION ENTRE RECOMPENSES MONETAIRES ET NON-MONETAIRES DANS LE JEU PATHOLOGIQUE ? .....</b>	<b>85</b>
<b>IV. DEMARCHE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>87</b>
<b>RESULTATS EXPERIMENTAUX.....</b>	<b>93</b>
<b>ARTICLE 1: THE ARCHITECTURE OF REWARD VALUE CODING IN THE HUMAN ORBITOFRONTAL CORTEX</b>	<b>93</b>
<b>ARTICLE 2: A UNIQUE BRAIN REWARD CIRCUIT FOR MULTIPLE REWARDS? A META-ANALYSIS OF THE HUMAN NEUROIMAGING LITERATURE .....</b>	<b>111</b>
<b>ARTICLE 3: DISTURBED BRAIN RESPONSES TO MONETARY AND NON-MONETARY REWARDS IN PATHOLOGICAL GAMBLING.....</b>	<b>159</b>
<b>DISCUSSION GENERALE.....</b>	<b>198</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>220</b>
<b>PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....</b>	<b>238</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont définies en français ou en *anglais*

### Régions cérébrales

**ACC** : *Anterior Cingulate Cortex* (cortex cingulaire antérieur)

**NAc ou Nacc** : *Noyau accumbens*

**OFC** : *Orbitofrontal cortex* (cortex orbitofrontal)

**mOFC** : *Medial Orbitofrontal Cortex* (cortex orbitofrontal médian)

**PFC** : *Prefrontal cortex* (cortex préfrontal)

**mPFC** : *Medial Prefrontal Cortex* (cortex préfrontal médian)

**vmPFC** : *Ventromedial Prefrontal Cortex* (cortex préfrontal ventro-médian)

**VTA** : *Ventral Tegmental Area* (aire tegmentale ventrale)

### Autres abréviations

**ALE** : *Activation Likelihood Estimation*

**BOLD** : *Blood Oxygen Level Dependent*

**BSR** : *Brain Stimulation Reward*

**DSM** : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*

**EEG** : *Electroencéphalographie*

**IGT** : *Iowa Gambling Task*

**IRMf ou fMRI** : *Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle ou functional Magnetic Resonance imaging*

**MID** : *Monetary Incentive Delay*

**PG** : *Pathological Gambling*

**PIT** : *Pavlovian to Instrumental Transfer*

**SOGS** : *South Oaks Gambling Screen questionnaire*

**ROI** : *Region Of Interest*

**TEP ou PET** : *Tomographie par Emission de Positons ou Positron Emission Tomography*



*Les joueurs de cartes, Paul Cézanne, entre 1890 et 1895*

Ce tableau illustre différentes sources de récompense usuelles, telles que le vin, le tabac et le jeu... qui sont également autant de sources potentielles d'addiction.



## PREAMBULE

Quoi de commun entre un carré de chocolat, une sonate de Beethoven et un billet de 100€ ? Peu de choses à première vue... si ce n'est que tous ces stimuli nous apportent du plaisir : l'explosion des arômes de chocolat dans notre bouche lorsqu'on le croque procure une sensation instantanément agréable, l'harmonie d'une sonate de Beethoven est capable de nous plonger dans un état de plénitude relaxante, tandis que le billet de 100€ nous fait miroiter la perspective d'un bon diner au restaurant ou d'une place de spectacle à l'opéra. Ce dénominateur commun du plaisir est une composante centrale de ce que les neurobiologistes appellent la « récompense » (même si par la suite nous verrons que cette définition n'est pas exhaustive). Cependant il n'existe pas de système sensoriel dédié à la perception des récompenses : le carré de chocolat, la sonate de Beethoven et le billet de 100€ sont perçus grâce aux cinq sens traditionnels, à savoir le goût, l'odorat, le toucher, l'ouïe et la vision. Par conséquent, une question cruciale qui occupe les neurobiologistes depuis de nombreuses années est de comprendre comment ces récompenses sont représentées au niveau cérébral.

Les fonctions qu'elles partagent –comme le fait d'apporter du plaisir– suggèrent un substrat cérébral commun, relativement bien identifié et connu sous le nom de « système de récompense ». En revanche, les spécificités propres à chaque récompense, à commencer par leurs propriétés sensorielles, laissent penser qu'elles pourraient recruter des régions cérébrales partiellement distinctes. Cette vision ambivalente est bien résumée par Wolfram Schultz, l'un des grands spécialistes de la récompense :

*Do such higher order, cognitive rewards use the same neuronal reward mechanisms and structures as the more basic rewards? If rewards have common functions in learning, approach behaviour and positive emotions, could there be common reward-processing mechanisms at the level of single neurons, neuronal networks or brain structures? Do the neurons that detect or expect basic rewards show similar activities with cognitive rewards? (Schultz, 2000)*

Cette problématique constitue le point de départ de cette thèse. Elle est abordée essentiellement sous un angle fondamental, mais également sous l'angle de la pathologie, motivé par le fait que la perturbation de la sensibilité aux récompenses est connue pour être une caractéristique majeure des troubles psychiatriques (Gorwood, 2008).

Dans une partie introductive, nous revenons en détails sur la notion de récompense et sur l'organisation fonctionnelle du « système de récompense », en évoquant à la fois les recherches effectuées chez l'homme et chez l'animal. Nous faisons également un bref exposé sur le jeu pathologique, une maladie psychiatrique caractérisée par un comportement addictif vis-à-vis des jeux d'argent.

Dans la partie expérimentale, nous présentons d'abord les résultats de deux études qui tentent d'apporter un nouvel éclairage sur la question de la représentation cérébrale de la *nature* des récompenses. La première étude est une expérience d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), réalisée chez des volontaires sains. Nous avons directement comparé les réponses cérébrales engendrées par deux récompenses – l'une, dite « primaire », matérialisée par des images érotiques, et l'autre, dite « secondaire », matérialisée par des gains d'argent – afin d'identifier les régions cérébrales recrutées communément ou spécifiquement par ces récompenses. Dans une deuxième étude nous avons effectué un même type de comparaison, mais de façon indirecte et plus large, en réalisant une méta-analyse à partir d'études de la littérature portant sur les récompenses monétaires, érotiques et gustatives. Un premier objectif était de questionner la notion de « système de récompense » à la lumière des données d'imagerie cérébrale accumulées ces dix dernières années, en adoptant un traitement objectif et quantitatif de ces données. Un deuxième objectif était de concentrer une grande quantité d'informations, dans le but de faire émerger de possibles différences inter-récompenses invisibles à l'échelle des études individuelles.

La dernière section de la partie expérimentale est consacrée à une étude d'IRMf sur le jeu pathologique. Dans la mesure où cette addiction semble spécifique des récompenses monétaires, il convient de s'interroger sur la spécificité des réponses cérébrales associées, en comparaison avec d'autres récompenses. L'expérience que nous avons menée s'inscrit dans cette problématique, en reprenant la démarche consistant à comparer les réponses cérébrales produites par des gains monétaires et des images érotiques.

Nous terminerons par une brève discussion générale des résultats, en évoquant les limites de ces études ainsi que de futures pistes de recherche à suivre.

# INTRODUCTION

## I. Approche psychologique de la récompense

Avant de s'intéresser aux mécanismes cérébraux impliqués dans la représentation des récompenses, il convient de s'interroger sur la nature même de cette représentation : comment définir une récompense, quelles sont ses propriétés essentielles, quelles sont les caractéristiques qui distinguent une récompense d'une autre ? Une telle parcellisation du concept de récompense est en effet essentielle pour pouvoir poser des questions précises sur la physiologie cérébrale sous-jacente. Le champ de la psychologie comportementale est très éclairant à ce sujet.

### 1. Définition fonctionnelle des récompenses

#### 1.1. Trois fonctions distinctes: apprentissage, motivation, plaisir

Comme évoqué en préambule, les récompenses sont des stimuli polysensoriels, qui n'engagent pas de récepteurs sensoriels spécifiques. Une définition à partir de leurs simples propriétés physico-chimiques n'est donc pas suffisante, car les propriétés « récompensantes » des stimuli environnementaux ne peuvent se déduire simplement de paramètres sensoriels tels que la position, l'intensité ou le contraste. Il est donc plus approprié de définir les récompenses à partir des *effets qu'elles produisent sur le comportement*. Les psychologues attribuent traditionnellement trois grandes fonctions comportementales aux récompenses : l'apprentissage, la motivation et le plaisir (Schultz, 2006). Ce découpage correspond également à la distinction faite par Kent Berridge et Terry Robinson entre « learning », « wanting » et « liking » dans leur théorie sur la fonction dopaminergique<sup>1</sup> (Berridge and Robinson, 2003).

##### 1.1.1. La composante cognitive : l'apprentissage

L'une des premières définitions scientifiquement fondées de la récompense a été proposée par Pavlov (1927), qui la décrit comme un objet produisant un changement comportemental assimilé à de l'*apprentissage*. Dans ses expériences, Pavlov montre que le

---

<sup>1</sup> Nous revenons plus en détails sur cette théorie dans la section II.2 de l'introduction

son d'une cloche est capable de générer une réaction de salivation chez un chien, lorsque ce son a été apparié avec une récompense sous forme de saucisse. Autrement dit, la survenue répétée d'une saucisse après un son de cloche engendre un apprentissage de l'association entre ces deux stimuli, et modifie le comportement de salivation du chien, qui a lieu en réaction au son de la cloche devenu un stimulus prédictif. C'est grâce à ce même processus que nous avons appris à pousser un « aaah » de contentement et à nous taire lorsque la lumière s'éteint au cinéma juste avant le début d'un film. Dans cette forme d'apprentissage appelée « conditionnement pavlovien » ou « classique », la récompense (la saucisse ou le film) est considérée comme un « stimulus inconditionnel » et le stimulus prédictif (le son de la cloche ou l'extinction de la lumière) est considéré comme un « stimulus conditionnel ».

### 1.1.2. *La composante motivationnelle*

Dans le langage courant, la récompense est plus souvent décrite comme un « bien matériel ou moral donné ou reçu pour une bonne action, un service rendu, des mérites particuliers » (dictionnaire Le Robert). La récompense prend donc ici le sens de « gratification ». Recevoir une médaille décorative ou une bonne note à l'école sont des exemples typiques. Cette définition fait implicitement écho à la notion de conditionnement opérant (ou instrumental), formalisée par Thorndike au début du siècle dernier dans sa Loi de l'Effet (Thorndike, 1911). Dans ce contexte, une récompense est considérée comme un *but* qui  *motive*  l'individu à reproduire un certain comportement (d'approche, en général), pour bénéficier à nouveau de cette récompense. Les formules utilisées par Edmund Rolls et Wolfram Schultz sont assez parlantes à cet égard : le premier définit les récompenses comme « anything that we will work to obtain » (Rolls, 1999), tandis que le deuxième résume la même idée avec la formule « rewards make you come back for more » (Schultz, 2006). Comme dans la définition de Pavlov, la récompense joue un rôle de renforçateur, mais au lieu de renforcer l'association entre deux stimuli, la récompense renforce un comportement. Le conditionnement opérant met donc en jeu un apprentissage, mais agit en plus sur la motivation de l'individu.

### 1.1.3. *La composante affective : le plaisir*

Enfin, comme évoqué en préambule, les récompenses ont des propriétés hédoniques, puisqu'elles induisent des émotions positives. Cette fonction est extrêmement importante, car elle constitue en quelque sorte le moteur des deux précédentes : c'est le signal de plaisir

associé aux récompenses qui nous motive et nous permet de mieux apprendre. Cette fonction trouve tout son sens dans un contexte évolutionniste : le plaisir associé à des actions telles que manger, boire ou se reproduire aurait été sélectionné par l'évolution pour renforcer l'apprentissage et la répétition de ces comportements indispensables à la survie de l'individu et de l'espèce (Rolls, 1999). La composante hédonique des récompenses est vraisemblablement celle qui a été le moins abordée dans le champ des neurosciences, et celle qui nous intéresse en premier lieu dans cette thèse. Nous revenons plus en détail sur la fonction biologique du plaisir dans la section I.2.2).

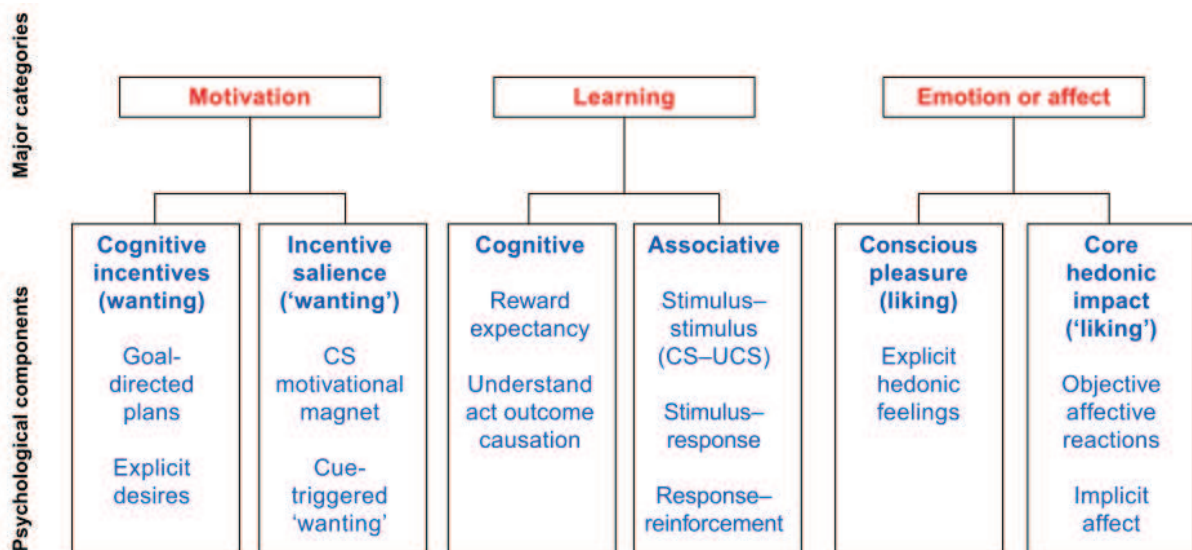
## **1.2. Récompense et renforcement**

Le paragraphe précédent suggère une assimilation entre récompense et renforcement. Cependant si ces notions se chevauchent en grande partie, il est important de bien comprendre ce qui les différencie. Par définition, une récompense agit comme un renforçateur uniquement dans le cas où elle suit un stimulus ou un comportement dont la valeur prédictive nécessite d'être apprise et renforcée. Autrement dit, la notion de renforcement est propre au contexte de conditionnement (pavlovien ou opérant). De plus, le renforcement est largement dépendant du délai qui sépare la récompense du stimulus ou du comportement qui précède : plus ce délai est court, plus le renforcement est efficace. Corollairement, lorsqu'une récompense a une valeur purement hédonique, elle n'est pas considérée comme un renforçateur : le sourire d'un inconnu ou un billet de 10€ trouvé par hasard dans la rue apportent du plaisir, mais ne renforcent aucun comportement particulier.

Par ailleurs la notion de renforcement est plus large, puisque les récompenses ne sont qu'une sous-catégorie de renforçateurs, dits « positifs ». En effet, à l'instar des propriétés appétitives des récompenses, les propriétés aversives de certains stimuli (e.g. un choc électrique) peuvent être mises à profit pour renforcer un comportement permettant justement d'éviter ou d'abrégé ce stimulus aversif. C'est ce que l'on appelle le « renforcement négatif » ou « conditionnement aversif ». Par exemple, le risque d'amende en cas d'excès de vitesse est censé renforcer le respect du code de la route. Le renforcement négatif n'est à pas confondre avec la punition, qui a pour but de diminuer, et non de renforcer, la fréquence d'un comportement donné. Une punition peut être l'omission d'une récompense ou l'administration d'un stimulus aversif, comme priver un enfant de télévision ou le gronder lorsqu'il a fait une bêtise.

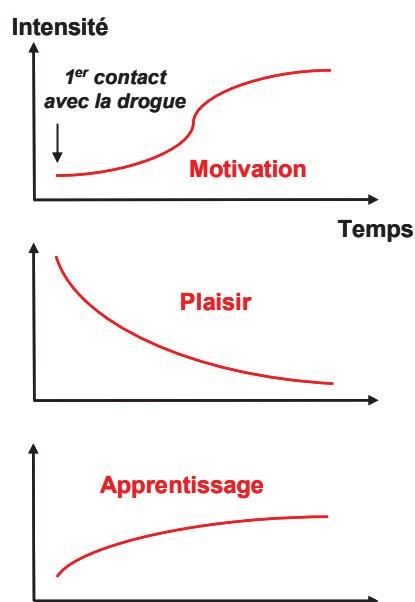
### 1.3. Des fonctions distinctes... jusqu'à quel point ?

Dans la réalité, apprentissage, motivation et plaisir interagissent en permanence, et s'influencent réciproquement. Sans plaisir, bien souvent il n'y a pas de motivation, et sans motivation, il n'y a pas d'apprentissage et ni de renforcement. Par conséquent il est souvent difficile de bien distinguer ces différentes composantes. Par exemple quand on observe le comportement d'un rat qui s'auto-administre de la drogue en appuyant sur un levier, est-on en train d'étudier le plaisir apporté par la drogue, la motivation du rat pour l'obtenir, ou l'apprentissage du lien entre l'action sur le levier et l'administration de drogue ? Néanmoins cette décomposition permet de poser un cadre théorique pour l'étude des mécanismes cérébraux impliqués dans le traitement des récompenses. Afin de faciliter la tâche des neurobiologistes, chacune des trois grandes fonctions peut être subdivisée en processus conscients et inconscients, contenant eux-mêmes différentes composantes psychologiques (Figure 1). Notons enfin que ce découpage théorique a une vraie pertinence comportementale, comme le montre par exemple l'addiction aux drogues, une maladie psychiatrique dans



**Figure 1. Fonctions et principales composantes psychologiques des récompenses.** Les fonctions associées aux récompenses sont traditionnellement divisées entre motivation, apprentissage et plaisir (en rouge). Ces fonctions sont susceptibles d'agir à un niveau explicite, i.e. conscient (en bleu, à gauche) ou implicite, i.e. inconscient (en bleu, à droite) pour modifier le comportement. Les mécanismes psychologiques mis en jeu peuvent être alors différents. Par exemple, la motivation peut être le fruit de désirs conscients menant à un plan d'action réfléchi, ou alors résulter d'une association pavlovienne inconsciente déclenchée par un indice environnemental. D'après Berridge and Robinson, 2003.

laquelle la motivation et le plaisir semblent en grande partie décorrélés (Figure 2). Une autre illustration concerne l'attractivité des visages : malgré des notes identiques attribuées à des visages masculins et féminins sur le critère de la beauté, les individus hétérosexuels préfèrent contempler plus longtemps des visages du sexe opposé (Aharon et al., 2001).



**Figure 2. Modèle d'addiction aux drogues.** Ces graphiques montrent l'évolution temporelle des différentes composantes de la récompense dans l'addiction aux drogues: au fur et à mesure du développement de l'addiction, la motivation pour les drogues augmente, alors que le plaisir associé diminue et que l'apprentissage se stabilise très vite. Cet exemple illustre parfaitement le découplage entre ces composantes, et a conduit de nombreux chercheurs à postuler l'existence de substrats biologiques partiellement différents. D'après Robinson and Berridge, 1993.

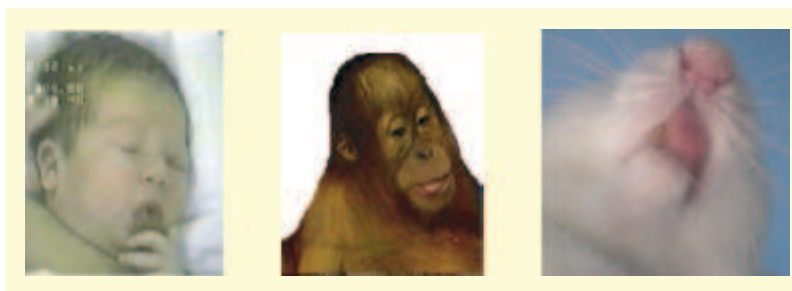
## 2. Différents types de récompenses, différents types de plaisirs

### 2.1. Récompenses primaires, secondaires et drogues

Si les tentatives de définitions proposées plus haut permettent de décrire ce qui rassemble les récompenses au sein d'un concept commun, il n'en reste pas moins qu'une importante diversité existe parmi celles-ci. Une catégorisation usuelle et pratique consiste à distinguer les récompenses primaires, les récompenses secondaires et les drogues.

Comme leur nom le suggère, les récompenses primaires sont associées à (et renforcent) des comportements indispensables à la survie de l'individu ou de l'espèce. Leur nombre est relativement restreint, et regroupe essentiellement la nourriture, la boisson et le sexe. On peut également y inclure le sommeil, les caresses, la sécurité et le territoire. Ces récompenses sont partagées par toutes les espèces animales et possèdent une valeur innée, raison pour laquelle on les assimile à des renforçateurs « inconditionnels ». Ainsi les goûts sucrés ont une valeur intrinsèquement positive pour les nouveau-nés, comme en témoignent les expressions faciales de contentement qu'ils manifestent dès la naissance (Berridge and Robinson, 2003) (Figure 3). Cependant cette valeur est susceptible de varier entre individus,

en fonction de l'expérience ou de facteurs génétiques, ce qui se traduit par exemple par une grande diversité des préférences alimentaires. Cette valeur fluctue également au sein même des individus, en raison des phénomènes de satiété : puisque le plaisir associé à ces récompenses est directement lié au



**Figure 3. Illustration de la valeur innée des goûts sucrés (récompense primaire) dans différentes espèces.** Le nouveau-né humain, le chimpanzé et le rat manifestent des réactions hédoniques homologues en réponse à une solution de sucrose (réflexe de protrusion de la langue accompagné d'un relâchement musculaire de la face). D'après Berridge and Robinson, 2003.

rétablissement de l'homéostasie, celui-ci diminue lorsque l'homéostasie est atteinte. Ainsi un carré de chocolat n'apporte pas autant de plaisir avant ou après un gros repas, de la même façon qu'une sieste n'est pas autant appréciée avant ou après une nuit de sommeil.

Parallèlement, il existe une multitude de récompenses qui ne sont pas directement utiles à la survie, et que l'on appelle « secondaires ». Parmi elles se trouvent l'argent, le pouvoir, la célébrité, les compliments, les liens sociaux, l'altruisme, la connaissance, les arts, la méditation... Contrairement aux récompenses primaires, leur valeur nécessite un apprentissage, par association avec des récompenses de plus bas niveau. Ainsi la valeur de l'argent s'apprend-elle en l'échangeant contre de la nourriture par exemple. Par extension, tout stimulus conditionnel apparié de façon robuste avec une récompense déjà connue est susceptible de devenir une récompense secondaire. C'est ce qui se passe quand on voyage dans un pays étranger et que l'on apprend à utiliser la devise locale pour manger ou se loger. Cette propriété des récompenses secondaires souligne le fait qu'un minimum de capacités d'abstraction, et donc un cerveau relativement évolué, sont nécessaires à leur utilisation. Ceci explique vraisemblablement pourquoi ces récompenses sont propres à l'Homme mais aussi à quelques espèces de grands singes. En effet il est intéressant de constater que certaines espèces de singes font preuve d'altruisme (de Waal et al., 2008), monnayent leur faveurs sexuelles ou de la nourriture contre des récompenses sociales (Deaner et al., 2005; Gumert, 2007), et sont même capables d'apprendre à manipuler des jetons sous forme de monnaie (Lakshminaryanan et al., 2008). Enfin, les récompenses secondaires sont en général moins sensibles au phénomène de satiété que les récompenses primaires, dans la mesure où le plaisir qu'elles apportent ne répond pas directement à un besoin vital et ne nécessite pas une



consommation immédiate pour être éprouvé. Par exemple il est rare que l'on soit rassasié d'argent, de connaissance ou de pouvoir. Notons toutefois que cette distinction entre récompenses primaires et secondaires, comme toute tentative de classement, a des limites. Il est par exemple difficile de classer la musique, ou plus généralement l'art, parmi l'une ou l'autre catégorie. En effet la beauté artistique est une récompense typiquement humaine qui nécessite en général un minimum d'apprentissage pour être appréciée, et répond en ce sens à la définition d'une récompense secondaire, mais procure un plaisir indépendant de toute association avec une autre récompense, en contradiction avec cette même définition... Notons à cet égard que d'autres classifications très proches, mais plus vagues, ont été proposées, comme celles opposant récompenses basiques versus complexes, ou récompenses concrètes versus abstraites (Kringelbach, 2005).

Enfin, les drogues tiennent une place à part au sein des récompenses. Toutes possèdent les propriétés génériques énoncées plus haut : elles procurent du plaisir, elles induisent une forte motivation, et sont généralement associées à des rituels de consommation très reproductibles. En revanche, contrairement aux deux catégories précédentes, ces récompenses ne sont pas perçues grâce à des récepteurs sensoriels, mais agissent directement au niveau du cerveau. C'est ce que Roy Wise –grand spécialiste des addictions– appelle les récompenses non-perçues ou « unsensed rewards » (Wise, 2002). Ainsi, l'utilisation de drogues résulterait d'un « recyclage » des réseaux cérébraux spécialisés dans le traitement des récompenses « naturelles » et initialement sélectionnés par l'évolution pour garantir la survie (Nesse and Berridge, 1997). Le mécanisme d'action par libération de dopamine serait relativement identique, à la différence près que cette libération serait plus massive et efficace dans le cas des drogues en raison de l'action directe au niveau cérébral (Goodman, 2008). Nous revenons sur ces mécanismes dans la deuxième partie de l'introduction.

## **2.2. Fonction biologique du plaisir**

Ce court descriptif montre que l'évolution semble avoir favorisé l'émergence d'un nombre croissant de récompenses, de plus en plus complexes. Il est donc naturel de s'interroger sur la valeur adaptative de ces récompenses, i.e. sur la fonction biologique du plaisir : autrement dit, pourquoi un carré de chocolat, une sonate de Beethoven ou un billet de 10€ nous procurent-ils du plaisir ?

Comme évoqué plus haut, le plaisir apporté par les récompenses primaires joue un rôle primordial dans la survie, puisqu'il renforce la motivation et l'apprentissage des

comportements directement impliqués dans le maintien de l'homéostasie et la reproduction. Ceci est évidemment valable pour la nourriture, la boisson ou le sexe, mais aussi par exemple pour le toucher. Toucher et être touché peut produire un plaisir intense, probablement homologue avec le plaisir que les animaux ont à se toiletter et s'épouiller entre eux. Le plaisir associé au toucher peut se rapporter, en partie, à sa valeur adaptative dans les comportements de reproduction, et dans le maintien de la stabilité des communautés sociales (en ce que prendre le temps de toucher quelqu'un d'autre implique un investissement d'un individu envers un autre). Une caractéristique importante des récompenses primaires est le phénomène de satiété sensori-spécifique : par exemple, un aliment que nous avons mangé jusqu'à satiété devient moins désirable, tandis que d'autres aliments non consommés jusqu'alors peuvent rester agréables. L'avantage d'un tel mécanisme est de nous inciter à consommer une grande variété d'aliments, et donc d'obtenir un plus large éventail de nutriments. Plus généralement, la diminution du plaisir associé à une récompense suite à sa consommation répétitive nous encouragerait à explorer davantage notre environnement à la recherche d'autres récompenses. Cela favoriserait une plus grande variété de comportements, et donc la survie.

La valeur hédonique de certaines récompenses secondaires comme l'argent ou le pouvoir découle directement d'un apprentissage conditionné. Par exemple, un gain au loto ou l'attribution de nouvelles responsabilités professionnelles apportent du plaisir uniquement dans la mesure où ces récompenses vont pouvoir être échangées plus tard contre d'autres de plus bas niveau (de façon simpliste, le pouvoir facilite la rencontre de partenaires, et rapporte également de l'argent, qui lui-même permet d'acheter de la nourriture ou d'avoir un toit). Ces récompenses ont donc une valeur adaptative, même si cette association reste souvent à un niveau inconscient dû à son sur-apprentissage. A l'inverse, il est plus difficile d'expliquer le plaisir esthétique procuré par des récompenses telles que l'art ou la beauté, qui n'ont pas une valeur adaptative nécessairement évidente. Quelques explications intéressantes ont néanmoins été proposées. Les fleurs, par exemple, apporteraient du plaisir car elles signalent la maturation prochaine des fruits. Le rapport taille/hanche, critère important de beauté féminine, serait un signe de jeunesse et de fécondité. Dans un autre domaine, le plaisir produit par la musique serait relié au fait que la prosodie, comme dans une berceuse, serait capable de réduire le niveau de stress. Ainsi, il se pourrait que les activités artistiques et culturelles, largement développées et considérées comme des sources de plaisir dans les sociétés humaines, se fondent sur des mécanismes évolutifs anciens liant émotion et comportement adaptatif. Parallèlement, l'être humain trouve du plaisir dans certaines tâches de réflexion intellectuelle. Un bon exemple est la Schadenfreude, qui correspond au fait de retirer du

plaisir du malheur d'autrui. Comment expliquer cette situation ? Il se pourrait que nous ayons développé des mécanismes nous permettant de reconnaître lorsque nous sommes plus susceptibles de réussir que quelqu'un d'autre. A un niveau plus abstrait, le plaisir associé à la résolution de problèmes mentaux, sociaux ou intellectuels difficiles pourrait représenter un mécanisme par lequel les gènes ont construit notre cerveau de manière à favoriser la résolution de problèmes (pour une discussion plus approfondie sur ce sujet, voir notamment Rolls, 1999).

### **3. Evaluation subjective des récompenses**

Comment est calculée la valeur attribuée à une récompense ? Quels sont les paramètres pris en compte ? Quelles transformations subjectives le cerveau fait-il de ces paramètres ? Ces questions occupent depuis longtemps économistes, psychologues et neurobiologistes, et a même donné naissance à une nouvelle discipline, la neuroéconomie (Rangel et al., 2008). Comme évoqué plus haut, cette valeur subjective dépend en partie de facteurs extrinsèques, i.e. indépendants des récompenses. Ainsi les préférences individuelles et l'expérience personnelle modulent dans la durée l'appréciation des récompenses. De façon plus ponctuelle, les besoins immédiats et l'état de satiété ont également une influence importante.

D'autre part, des facteurs intrinsèques, i.e. les propriétés mêmes des récompenses, modulent également leur valeur subjective. Il est important de distinguer à ce stade la valeur ressentie de la valeur attendue (Porcelli and Delgado, 2009). En effet, en amont du comportement de consommation des récompenses, les animaux ont développé des capacités de prédiction, qui reposent en partie sur des mécanismes de conditionnement pavlovien (Knutson and Wimmer, 2007). En calculant la valeur attendue de différentes récompenses, ils peuvent ainsi effectuer des choix informés, et optimiser leur comportement d'approche. Cette distinction entre valeur ressentie et valeur attendue fait directement écho à la différence conceptuelle exposée plus haut entre plaisir et motivation. Le calcul de la valeur attendue repose sur un jeu de paramètres plus complexe que celui de la valeur ressentie.

#### **3.1. Valeur ressentie**

La valeur ressentie résulte essentiellement de la combinaison de deux paramètres, qui sont la valence et la magnitude (O'Doherty, 2004). La valence permet de distinguer

récompenses et punitions, en fonction du type d'émotion suscitée : les récompenses, qui apportent du plaisir et procurent des émotions positives, ont une valence dite « positive », alors que les punitions, en raison de leur valeur aversive, ont une valence dite « négative » (Schultz, 2006). La magnitude représente l'intensité objective du stimulus, comme le montant d'une somme d'argent ou la concentration en sucre d'une solution (Small et al., 2003). La magnitude de certaines récompenses, non directement quantifiables, est cependant plus difficile à évaluer : c'est le cas par exemple d'une image érotique ou d'un compliment.

En neuroéconomie, la valeur ressentie est appelée « outcome value » ou « experienced value » (Peters and Buchel, 2010). D'un point de vue pratique, celle-ci est souvent mesurée à partir de notes subjectives, qui prennent également en compte les facteurs extrinsèques énoncés plus haut.

## 3.2. Valeur attendue

### 3.2.1. Influences du coût

En plus des paramètres de valence et de magnitude, la valeur attendue intègre la notion de coût, qui peut s'exprimer en termes d'incertitude, d'effort ou de délai.

Les récompenses présentes dans l'environnement sont souvent entachées d'incertitude, définie par deux paramètres: la probabilité et la variance. Toutes choses étant égales par ailleurs, les récompenses associées à de fortes probabilités d'obtention sont logiquement plus désirables. En d'autres termes, la valeur attendue des récompenses décroît directement avec leur probabilité. Par ailleurs, dans les situations de choix en particulier, nous sommes sensibles au paramètre de *risque*, que les économistes assimilent le plus souvent à la variance (Knutson and Bossaerts, 2007). Par définition, la probabilité et la variance varient de façon orthogonale, de telle façon que plus la probabilité d'une récompense est proche de 50%, plus sa variance est grande, et plus le risque associé est élevé. Le risque n'est estimable que dans les situations où les probabilités sont connues. Par exemple au moment où un lion est prêt à bondir sur une gazelle, celui-ci a une représentation de ses chances effectives d'attraper la gazelle, qui dépend du niveau de vigilance de celle-ci, de la distance qui les sépare, etc. C'est aussi le cas de nombreux jeux de hasard tels que la roulette, qui fournit une connaissance précise des probabilités de gain à chaque mise. Humains et animaux sont généralement aversifs au risque, et cherchent à le minimiser (Knutson and Bossaerts, 2007; Hayden and Platt, 2009). A l'inverse, lorsque la probabilité associée aux récompenses n'est pas connue, on ne peut pas calculer le risque et on parle alors d'*ambigüité* (Platt and Huettel, 2008). C'est le

cas par exemple quand on se rend au restaurant : nous ne pouvons absolument pas savoir si notre dessert favori va figurer sur la carte. L'aversion à l'ambiguïté est plus prononcée encore que l'aversion au risque, et a été montrée aussi bien chez l'homme que chez le singe (Hayden et al., 2010).

De façon similaire, l'effort à fournir pour obtenir une récompense abaisse sa valeur attendue (Hayden et al., 2007; Prévost et al., 2010). Il peut s'agir d'un effort physique, mental ou monétaire. Ainsi, entre deux points d'eau, un animal préférera le plus proche, ou entre deux menus également alléchants au restaurant, nous préférons le moins cher.

Enfin, le délai qui s'écoule avant l'obtention d'une récompense joue également une grande influence sur la perception de sa valeur. Plus précisément, cette valeur diminue de façon hyperbolique avec le temps, un phénomène désigné par le nom de dévaluation temporelle ou « delay discounting » (Berns et al., 2007; McClure et al., 2007). Ce processus de dévaluation est à l'œuvre par exemple dans le choix des placements financiers : beaucoup de gens ont tendance à négliger les placements à long terme, car la perspective des intérêts paraît trop lointaine.

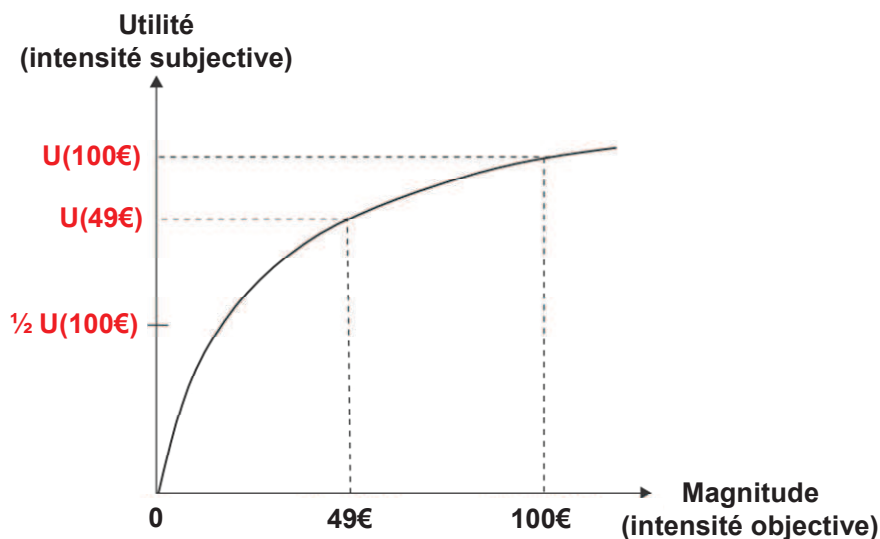
### 3.2.2. *Modélisation de la valeur attendue des récompenses*

La valeur attendue est une représentation intégrée et subjective de ces différents paramètres. Cette représentation est subjective car tous les individus ne sont pas sensibles de la même façon à ces paramètres. La sensibilité au délai est liée par exemple aux traits d'impulsivité. De la même façon, la sensibilité à la probabilité est liée aux préférences en termes de risque. Cette représentation est intégrée, car elle aboutit à une valeur unique, qui résulte de la prise en compte de tous ces paramètres à la fois. En neuroéconomie, la valeur attendue est appelée « goal value » ou « decision value » (Hare et al., 2008; Peters and Buchel, 2010). Expérimentalement, cette valeur est souvent estimée à l'aide de tâches de choix, où l'on propose aux participants de faire des échanges entre récompenses, ou de choisir entre différentes options. Nous présentons brièvement quelques théories qui ont été proposées pour modéliser cette valeur attendue.

Les premiers modèles, initiés par Pascal et Fermat au 17<sup>ème</sup> siècle, proposaient de définir cette valeur comme le produit de la magnitude et de la probabilité, aussi connu sous le nom de « valeur espérée » ou « expected value ». Cependant, ce modèle suppose un comportement purement rationnel, et ne prend pas en compte les préférences individuelles en termes de risque. Par exemple, ce modèle contredit une observation courante montrant que la

plupart des individus préfèrent recevoir 49 € plutôt que de jouer à un jeu offrant une chance sur deux de gagner 100 €, alors que la valeur espérée de la deuxième option est plus grande ( $0.5 \times 100 = 50 \text{ €}$ ) (Trepel et al., 2005). Ce comportement résulte directement de l'aversion au risque typiquement rencontré chez la plupart des individus.

Pour expliquer ce type de comportement, Bernoulli a alors proposé le concept d'utilité : au lieu de se baser sur la magnitude objective d'une récompense pour juger sa valeur, les gens utiliseraient une transformation de cette magnitude, qui ne serait pas linéaire mais concave (Fox and Poldrack, 2008). En d'autres termes, l'utilité (i.e. l'intensité subjective) d'une récompense augmenterait moins vite que sa magnitude<sup>2</sup>. La figure 4 illustre la concavité de cette fonction d'utilité, et montre que l'utilité d'une somme de 49 € est plus grande que la moitié de l'utilité d'une somme de 100 €, ce qui explique pourquoi la plupart des gens préfèrent obtenir 49 € avec certitude plutôt qu'avoir une chance sur deux de gagner 100 €.

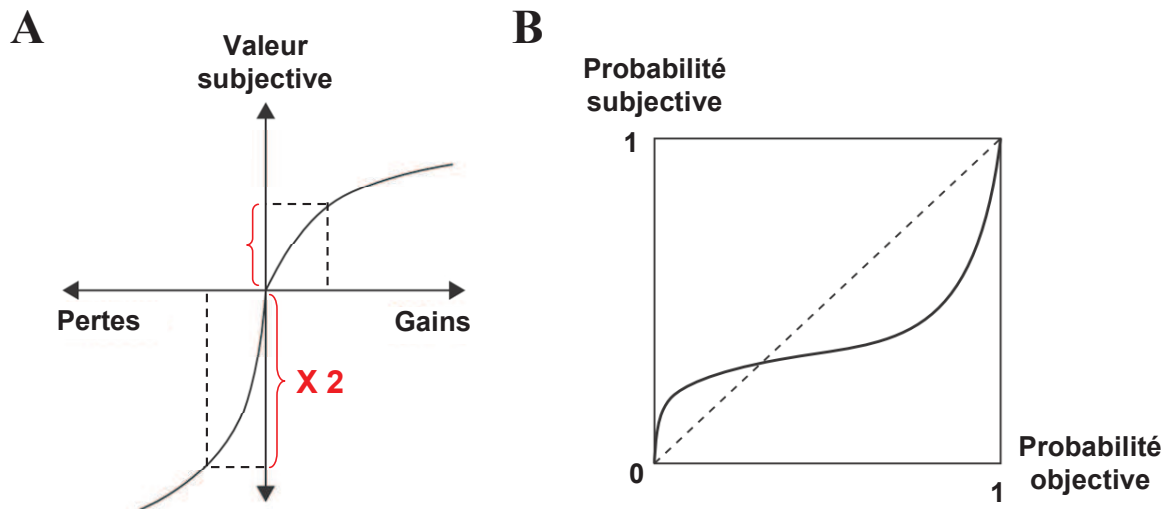


**Figure 4. Fonction d'utilité de Bernoulli.** Cette fonction représente l'intensité subjective des récompenses, en fonction de leur intensité objective. La concavité de la relation qui les unit conduit à un phénomène d'aversion au risque :  $U(49\text{€}) > \frac{1}{2} U(100\text{€})$ , ce qui engendre une préférence pour une somme de 49€ certaine par rapport à une somme de 100€ soumise à une probabilité de  $\frac{1}{2}$  (option risquée mais possédant une valeur espérée plus grande). D'après Trepel et al., 2005.

L'observation du comportement humain et de son apparente irrationalité a conduit à d'autres théories plus poussées encore, dont la plus connue est la « Prospect Theory » de

<sup>2</sup> Il est important de noter que le concept d'utilité n'est pas propre à la valeur attendue, mais peut s'étendre à la valeur ressentie, comme l'illustre le cadre théorique proposé par Kahneman, qui sépare notamment l'utilité prédite de l'utilité ressentie (en plus de l'utilité décisionnelle et de l'utilité remémorée) (Kahneman et al., 1997).

Kahneman et Tversky (1979). Celle-ci apporte deux contributions majeures. Elle propose une fonction de valeur qui étend le concept d'utilité aux punitions, et suggère par la même occasion que nous serions deux fois plus sensibles aux punitions qu'aux récompenses. Cela se traduit par une dissymétrie dans cette fonction de valeur, connue sous le nom « d'aversion à la perte » (Figure 5). Par ailleurs, la Prospect Theory propose une « fonction de poids », qui illustre une déformation commune dans la perception des probabilités : nous aurions tendance à surestimer les faibles probabilités (par exemple nos chances de gagner au loto) et sous-estimer les fortes probabilités (par exemple les chances d'avoir un cancer des poumons pour un fumeur) (Figure 5). La forme particulière de ces deux fonctions reflète la prise en compte des composantes émotionnelles dans l'évaluation des récompenses, et a permis de mieux expliquer les processus de prise de décision en contexte d'incertitude.



**Figure 5. Evaluation subjective des récompenses d'après la Prospect Theory. (A) Fonction de valeur.** Comme la fonction d'utilité de Bernouilli, la fonction de valeur montre une relation concave entre la valeur subjective des gains monétaires et leur montant numérique. Cette fonction se prolonge dans le domaine des pertes, mais présente une pente deux fois plus prononcée. Cette dissymétrie engendre un phénomène « d'aversion à la perte » : en valeur absolue, la valeur subjective d'une perte est deux fois plus grande que la valeur subjective d'un gain de même montant. **(B) Fonction de poids.** Cette fonction illustre la non-linéarité de notre perception des probabilités : nous avons tendance à surestimer les faibles probabilités et sous-estimer les fortes probabilités. D'après Kahneman and Tversky, 1979.

Ce bref aperçu des théories actuelles sur l'évaluation des récompenses n'a pas la prétention d'être exhaustif –car cela serait en dehors du sujet de cette thèse– mais permet

d'illustrer la complexité des processus cognitifs sous-jacents, et de poser certains concepts importants que nous réutiliserons par la suite. En effet, de nombreuses études, chez l'homme et chez l'animal, se sont attachées à identifier les réseaux cérébraux responsables de cette évaluation. En particulier, nombre de recherches actuelles cherchent à vérifier la validité des modèles ci-dessus –proposés dans le cadre de l'évaluation des récompenses monétaires chez l'être humain– en les étendant à d'autres espèces et d'autres récompenses. Plusieurs études ont ainsi montré que l'évaluation des récompenses par les singes obéissait en partie aux principes économiques énoncés ci-dessus (Chen et al., 2006; Hayden and Platt, 2007; Lakshminaryanan et al., 2008). Par ailleurs, dans une étude réalisée au cours de cette thèse, nous avons mis en évidence un comportement d'aversion à la perte dans l'évaluation des récompenses alimentaires, et démontré d'autre part une corrélation entre ce comportement et celui observé pour l'évaluation des récompenses monétaires. Cette étude n'est cependant pas rapportée dans ce manuscrit par souci de cohérence et de concision.

#### 3.3. Erreur de prédiction et apprentissage

Les capacités de prédiction des récompenses, primordiales pour la survie, s'appuient sur le calcul de la valeur attendue. Pour optimiser ces prédictions, une solution simple consiste à comparer de façon systématique cette valeur attendue avec la valeur effectivement ressentie : il en résulte ce qu'on appelle une erreur de prédiction (Schultz and Dickinson, 2000). Si la valeur ressentie est plus importante que la valeur attendue, l'erreur de prédiction est positive, et contribue à augmenter la valeur attendue dans le futur ; si la valeur ressentie est moins importante que la valeur attendue, l'erreur de prédiction est négative, et contribue à diminuer la valeur attendue dans le futur (Figure 6).

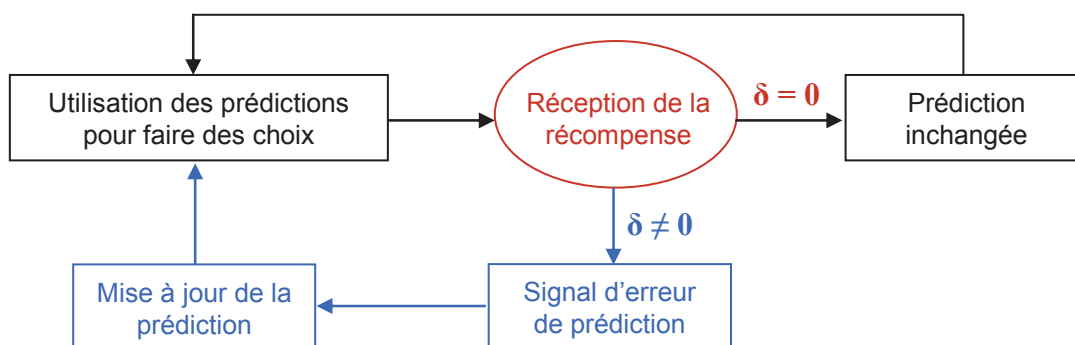
Ce mécanisme de mise à jour de la valeur attendue serait à la base du processus d'apprentissage qui sous-tend les situations de conditionnement pavlovien ou opérant (Rescorla and Wagner, 1972; Sutton and Barto, 1981; Niv and Schoenbaum, 2008). Il est souvent formalisé à l'aide d'algorithmes d'apprentissage par renforcement prenant la forme itérative suivante :

$$\text{Valeur attendue } (t+1) = \text{Valeur attendue } (t) + (\eta \times \delta (t))$$

où  $\delta (t) = \text{Valeur ressentie } (t) - \text{Valeur attendue } (t)$  est l'erreur de prédiction

et  $\eta$  est le taux d'apprentissage, i.e. une valeur comprise entre 0 et 1, qui reflète le degré d'influence de chaque récompense reçue sur les prédictions futures





**Figure 6. Modèle schématique d'apprentissage par renforcement.** Lorsqu'une récompense est reçue, sa valeur ressentie est comparée avec sa valeur attendue (prédiction). Si ces valeurs sont identiques, l'erreur de prédiction est nulle, et la valeur attendue reste inchangée. Si les deux valeurs sont différentes, un signal d'erreur de prédiction est émis et permet de mettre à jour la valeur attendue pour les choix futurs. D'après Schultz, 2000.

## 4. Comment étudier la récompense expérimentalement ?

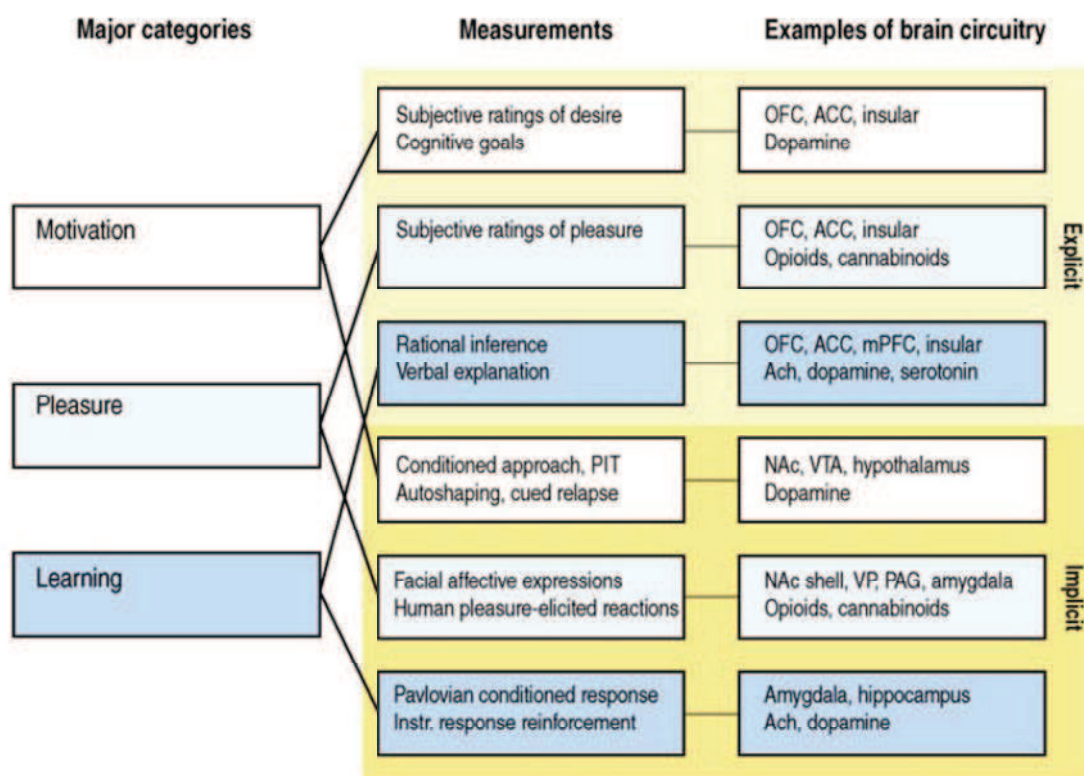
### 4.1. Différents cadres expérimentaux

De nombreux travaux ont été réalisés en neurosciences afin d'identifier le support cérébral impliqué le traitement des récompenses. Le cadre théorique exposé ci-avant a donné lieu à différents angles d'approche au niveau expérimental.

La question du substrat cérébral peut d'abord être abordée sous l'angle de la fonction des récompenses. Ainsi des paradigmes particuliers ont été développés dans le but d'étudier les mécanismes spécifiquement à l'œuvre dans l'apprentissage, la motivation ou le plaisir. Bien que ces mécanismes se chevauchent en partie, des différences ont été rapportées (Figure 7). Sur un plan méthodologique, il est important de remarquer que les mesures comportementales effectuées dans le cadre de protocoles de conditionnement –telles que le taux de réponse instrumentale, la forme du comportement d'approche ou les préférences individuelles (objectivées par des choix entre récompenses ou entre environnements conditionnés)– reflètent davantage la *motivation* et l'*apprentissage* que le plaisir. Ce point est particulièrement important car les mesures de motivation et de plaisir ont souvent été confondues dans la littérature (cf section II.2.2). D'un point de vue plus théorique, nous voudrions insister sur la pertinence particulière de cette approche dans l'étude de certaines maladies psychiatriques telles que la schizophrénie ou l'addiction. En effet, malgré la mise en évidence d'un problème de traitement des récompenses dans ces maladies, une question

#### 4. Comment étudier la récompense expérimentalement ?

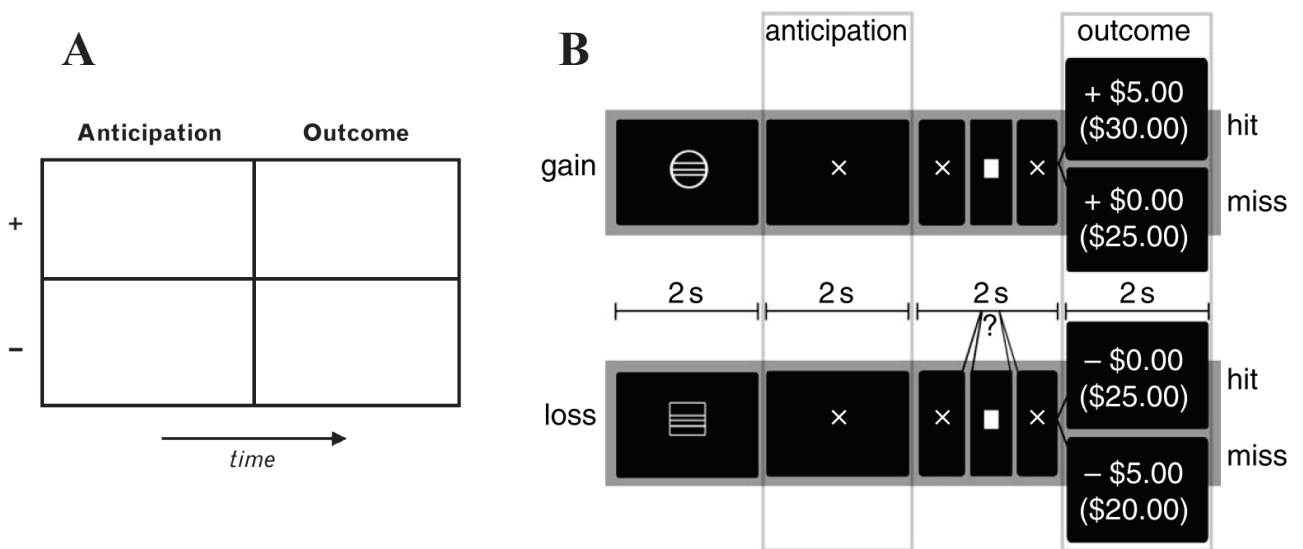
cruciale demeure quant à l'origine de ces problèmes, pouvant résulter de déficits liés à l'apprentissage, à la motivation ou au plaisir.



**Figure 7. Etude des récompenses sous l'angle de leur fonction.** Les trois grandes fonctions (motivation, plaisir et apprentissage) sont rappelées dans la 1<sup>ère</sup> colonne. La 2<sup>ème</sup> colonne fournit des exemples de paradigmes expérimentaux mettant plus spécifiquement en jeu l'une ou l'autre de ces fonctions. Celles-ci peuvent être étudiées à un niveau explicite, i.e. conscient (en haut, jaune pâle) ou implicite, i.e. inconscient (en bas, jaune foncé). Des exemples de régions cérébrales et neurotransmetteurs associés à chaque fonction sont également cités dans la 3<sup>ème</sup> colonne. D'après Kringelbach and Berridge, 2009.

Une autre approche consiste à découper temporellement le comportement d'approche et de consommation des récompenses, afin d'étudier les processus psychologiques propres à chaque phase. Le découpage le plus simple, directement inspiré du conditionnement pavlovien associant un indice prédictif et une récompense, consiste à séparer une phase d'anticipation et une phase de réception (Knutson and Cooper, 2005) (Figure 8A). Cette approche a été particulièrement utilisée dans les expériences d'IRMf, et convient bien à la résolution temporelle limitée de cette technique. Elle permet entre autres de distinguer les réseaux cérébraux impliqués dans le calcul de la valeur attendue (motivation) et ceux impliqués dans le calcul de la valeur ressentie (plaisir). Parmi les protocoles expérimentaux

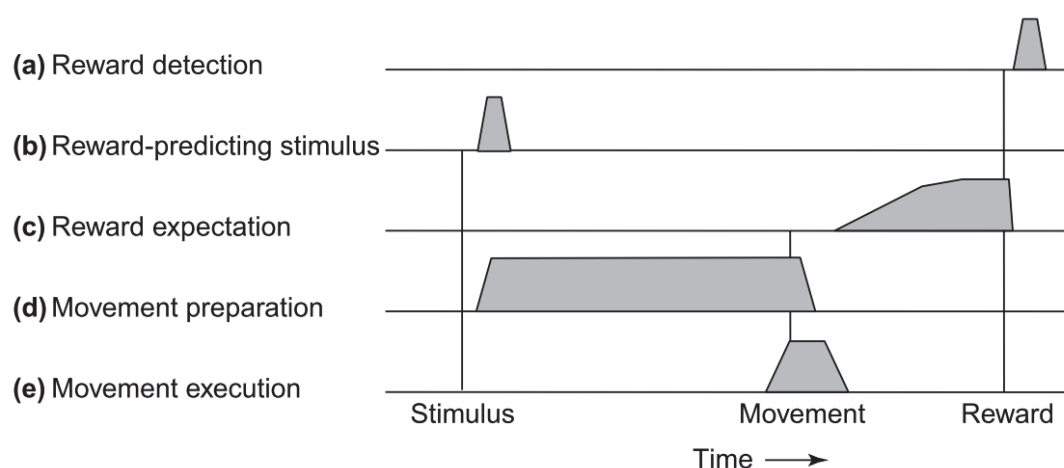
basés sur ce découpage, l'un d'entre eux est particulièrement populaire et a été largement employé pour l'étude des récompenses monétaires : c'est la « Monetary Incentive Delay task » (tâche MID, Figure 8B), qui a notamment inspiré le protocole utilisé dans la première étude de cette thèse. Dans un certain nombre de protocoles focalisés sur la valeur attendue des récompenses, la phase d'anticipation est précédée ou remplacée par une phase de décision. Certains protocoles vont même jusqu'à conserver uniquement la phase de décision, pour s'affranchir des effets cognitifs dus à la phase de réception (Tom et al., 2007). A l'inverse, parmi les études centrées sur la valeur ressentie, un certain nombre utilisent des protocoles de stimulation, c'est-à-dire sans anticipation ni réponse instrumentale. Cela est particulièrement vrai pour les études sur les récompenses primaires (Redouté et al., 2000; Kringelbach et al., 2003).



**Figure 8. Etude des récompenses selon la temporalité : cadre expérimental simple typiquement utilisé en neuroimagerie. (A)** Ce cadre expérimental distingue une phase d'anticipation et une phase de réception des récompenses, qui reposent sur des mécanismes cérébraux partiellement différents. Il introduit également une dimension qualitative, qui distingue récompenses (+) et les punitions (-). **(B)** La tâche MID est un paradigme représentatif de ce cadre expérimental qui a été largement utilisé pour l'étude des récompenses monétaires. Dans cette tâche, les participants voient d'abord un symbole qui leur annonce la possibilité de gagner (en haut) ou d'éviter de perdre une somme d'argent (en bas). Ce symbole apporte en général des informations sur la magnitude et/ou la probabilité associées aux gains et aux pertes potentiels. Après un délai d'attente (« anticipation »), ils doivent appuyer le plus rapidement possible sur un bouton lorsqu'une cible apparaît à l'écran. Leur performance détermine le gain ou la perte monétaire (« outcome »). Il est à noter que cette tâche reprend les principes du conditionnement pavlovien (utilisation d'un symbole prédictif) mais aussi du conditionnement opérant (utilisation d'une tâche motrice). D'après Knutson and Greer, 2008.

#### 4. Comment étudier la récompense expérimentalement ?

Un découpage plus fin, et plus facilement exploitable en électrophysiologie, propose de séparer l'étude des récompenses en cinq phases : prédiction, préparation motrice, réponse motrice, attente et réception (Schultz, 2004) (Figure 9). Cette dissociation en composantes plus élémentaires permet notamment d'intégrer les aspects motivationnels et hédoniques avec les aspects attentionnels et moteurs. Cette approche est primordiale si l'on veut comprendre comment les processus d'évaluations des récompenses interagissent avec les systèmes sensori-moteurs pour sélectionner les actions appropriées et orienter le comportement (Platt and Padoa-Schioppa, 2008).



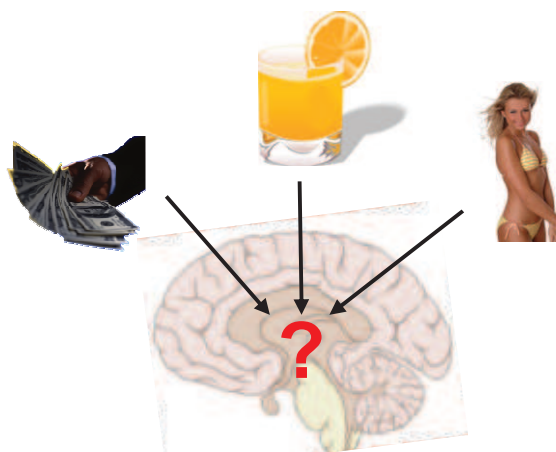
**Figure 9. Etude des récompenses selon la temporalité : cadre expérimental détaillé proposé en électrophysiologie animale.** Différents groupes de neurones sont susceptibles d'être impliqués dans les étapes de traitement suivantes : réception d'une récompense (a), prédiction d'une récompense dans le cadre d'une procédure de conditionnement pavlovien (b), attente qui précède la récompense et requiert un haut niveau de vigilance (c), maintien de la représentation de la récompense et préparation motrice (d) et réponse instrumentale permettant d'obtenir la récompense (e). D'après Schultz, 2004.

Une troisième approche consiste à étudier les différents facteurs qui modulent la valeur des récompenses. En IRMf par exemple, il existe un certain nombre de tâches plus ou moins prototypiques qui ont été développées pour étudier séparément ces différents facteurs en essayant de contrôler au mieux les autres (Tableau 1). Parmi elles, beaucoup ont pour but de comprendre comment les processus d'évaluation sont intégrés aux mécanismes de prise de décision, et s'inspirent pour cela du champ de l'économie expérimentale, en proposant notamment des situations de choix ou d'échanges entre récompenses (Rangel et al., 2008; Peters and Buchel, 2010).

Type de protocole	Paramètres étudiés	Exemple d'études
Jeux d'argent et de hasard	Probabilité / Risque Erreur de prédiction	Dreher et al., 2006; Preuschoff et al., 2006; Yacubian et al., 2006
Stimulation passive & évaluations subjectives	Dissociation de la valence et de la magnitude	Anderson et al., 2003; Small et al., 2003
Récompense passive vs. active	Effort (effet sur la valeur ressentie)	Elliott et al., 2004; Tricomi et al., 2004; Zink et al., 2004
Choix entre différents délais ("intertemporal choices")	Coût du délai ("delay discounting")	Kable and Glimcher, 2007; McClure et al., 2007; Peters and Buchel, 2009
Choix entre différents efforts	Coût de l'effort ("« effort discounting »")	Pessiglione et al., 2007; Schmidt et al., 2009; Prévost et al., 2010
Propositions d'enchères ("willingness to pay")	Utilité	Plassmann et al., 2007; Hare et al., 2008; Chib et al., 2009

**Tableau 1. Etude des récompenses selon les différents facteurs participant à leur évaluation subjective.** Ce tableau présente (de façon non exhaustive) plusieurs types de protocoles utilisés en IRMf et élaborés spécifiquement pour étudier le codage de la probabilité, de la valence, de la magnitude, de l'effort, du délai ou de l'utilité.

Enfin, une dernière approche consiste à comparer les réseaux cérébraux recrutés par différents types de récompenses (Figure 10). Etonnamment cette question a été assez peu abordée dans la littérature, qui s'est majoritairement construite autour du consensus implicite que le cerveau est muni d'un « système de récompense » unique. Pourtant il existe des différences fondamentales entre récompenses, à commencer par celles qui sous-tendent la définition des récompenses primaires et secondaires, et l'on est donc en droit de s'interroger sur les corrélats cérébraux de ces différences. Cette approche est le fil conducteur de cette thèse, sur lequel nous revenons plus en détails par la suite.



**Figure 10. Etude des récompenses selon leur nature.** Ce dessin illustre une problématique peu abordée : à quel point les représentations cérébrales de récompenses différentes, telles que des gains monétaires, du jus de fruit ou des images érotiques, se ressemblent-elles ?

Bien sûr ces différentes approches ne sont pas étanches les unes aux autres : lorsque l'on s'intéresse aux corrélats cérébraux de la phase d'anticipation dans la tâche MID (approche temporelle), cela revient en quelque sorte à étudier le traitement de la récompense sous l'angle de la motivation (approche par fonction) ou du risque (approche par décomposition des paramètres de la valeur). Cette présentation est cependant utile car elle permet de mieux faire ressortir les grandes problématiques qui occupent actuellement les neuroscientifiques du domaine.

#### **4.2. Différentes techniques expérimentales**

De nombreuses techniques peuvent être employées pour explorer le support cérébral des récompenses. Cependant toutes ne fournissent pas les mêmes renseignements, et il est donc important de commenter brièvement la spécificité de la technique employée dans cette thèse, à savoir l'IRMf.

L'IRMf permet de mesurer, au cours d'une tâche comportementale donnée, les variations infimes de débit sanguin cérébral reflétant les besoins métaboliques d'un grand groupe de neurones suite à leur activité. Le signal mesuré, appelé BOLD pour « Blood Oxygen Level Dependent », dépend essentiellement du débit sanguin cérébral, du niveau d'oxygénation des tissus et du volume pris en compte. Ce signal est mesuré toutes les 2 s environ en chaque point du cerveau (appelé voxel). Il est donc possible de retracer dans l'espace (avec précision) et dans le temps (avec moins de précision) des "cartes" du cerveau indiquant quelles régions cérébrales sont activées par tel ou tel processus cognitif d'intérêt. L'activité de ces régions peut alors être considérée comme une variable dépendante au même titre que le taux de bonne réponse ou les temps de réaction (Henson, 2006). Les deux principaux avantages de l'IRMf sont sa bonne résolution spatiale ( $\sim 2\text{-}3 \text{ mm}^3$ ) et la possibilité de visualiser l'activité cérébrale dans la totalité du cerveau de façon non invasive. Cependant sa résolution temporelle ( $\sim 4\text{-}5 \text{ s}$ ), limitée avant tout par l'inertie de la réponse hémodynamique, est largement inférieure à celle de l'électrophysiologie, ce qui rend difficile les études sur la dynamique d'activité cérébrale associée au traitement des récompenses (cf Figure 9). Enfin, le signal BOLD ne reflète que très indirectement l'activité neuronale –et vraisemblablement plutôt les entrées que les sorties d'informations au niveau d'une région (Logothetis et al., 2001)– et ne permet pas de déterminer la nature des neurotransmetteurs mis en jeu.

Enfin, tout comme l'électrophysiologie, la tomographie par émission de positons (TEP), l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG), l'IRMf est une technique *corrélative*. En d'autres termes, l'IRMf mesure les changements d'activité cérébrale concomitants de la présentation de stimuli d'intérêt (des récompenses dans notre cas), mais ne permet pas d'établir de lien de causalité entre les deux. Pour cette raison la neuroimagerie nous réduit à utiliser le terme de *codage* : telle ou telle activité cérébrale *code* telle ou telle propriété des récompenses. A l'inverse, certaines techniques telles que la neuropsychologie (lésions cérébrales) ou la pharmacologie permettent de réaliser des inférences causales. En intervenant directement sur le cerveau, ces techniques ne mesurent pas une simple corrélation, mais un changement *consécutif* à cette intervention. Elles permettent donc d'établir que l'activité d'une région *code*, mais aussi *cause*, les sensations ou le comportement associés aux récompenses. Cette distinction est particulièrement pertinente pour l'étude de la représentation de la valeur des récompenses au niveau cérébral. En effet, il est probable que le plaisir engendré par une récompense est codé par une multitude de régions, mais seulement causé par un petit nombre d'entre elles (Berridge, 2003; Berridge and Kringelbach, 2008). Ce déséquilibre résulte de deux phénomènes, d'une part de la tendance des signaux à s'étendre au-delà de leurs sources, et d'autre part de la nécessité pour certains systèmes cérébraux d'exploiter ces signaux de plaisir pour les transformer en d'autres fonctions psychologiques comme l'apprentissage, la décision ou l'action. Par exemple, de nombreuses études suggèrent que le cortex préfrontal ventro-médian code la valeur hédonique des récompenses, comme nous le verrons par la suite. Cependant, en cas de lésion cérébrale dans cette région, la capacité à ressentir et évaluer le plaisir lié aux récompenses semble rester intacte, et ce n'est que l'utilisation de cette valeur hédonique pour l'organisation du comportement et la prise de décision qui est perturbée (Bechara et al., 1997; Kringelbach, 2005). Cet exemple illustre la prudence dont nous devons faire preuve lorsqu'il s'agit d'interpréter des résultats d'IRMf. En effet ces résultats fournissent de précieux renseignements pour localiser les fonctions cognitives (e.g. où est encodée la valeur des récompenses), mais sont plus pauvres en termes d'information sur la nature et la dynamique<sup>3</sup> des mécanismes sous-jacents (e.g. quelles régions cérébrales causent les sensations hédoniques, comment sont organisées ces régions hiérarchiquement, et dans quel ordre sont-elles sollicitées).

---

<sup>3</sup> Il faut tout de même noter que des approches analytiques, dites de « connectivité effective », ont été récemment développées pour tenter d'établir des modèles de circulation de l'information au sein des réseaux cérébraux identifiés par IRMf (Ramsey et al., 2010).

## **II. Approche neurobiologique de la récompense**

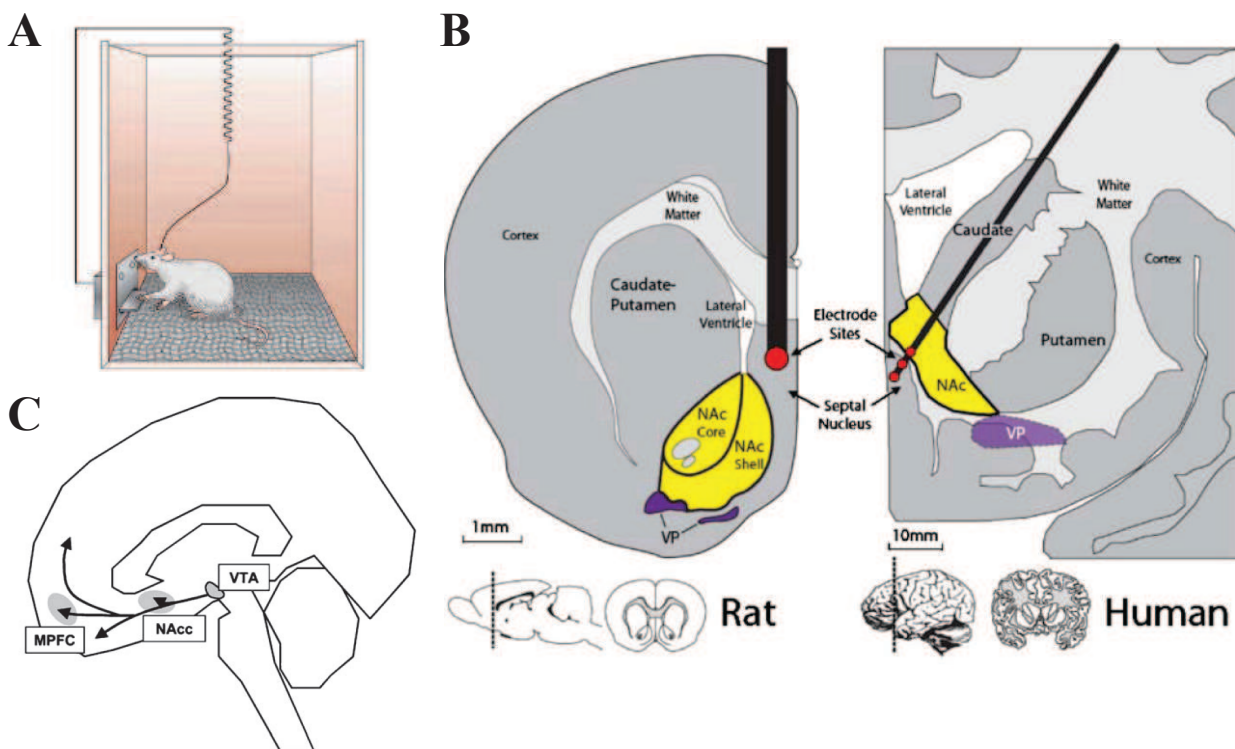
Après avoir posé un certain nombre de concepts fondamentaux et abordé la récompense sous l'angle de la psychologie comportementale, nous évoquons dans une deuxième partie plus neuroscientifique ce qui constitue le cœur de cette thèse, à savoir la question de la représentation cérébrale des récompenses et de leur propriétés. Ce champ de recherche est particulièrement vaste et a produit une littérature abondante, basée sur une multitude de techniques (neuroimagerie, électrophysiologie, pharmacologie...), de modèles biologiques (rongeurs, primates, humains...) et de niveaux d'étude (synapse, neurone, région cérébrale...). Le but n'est donc pas de faire une revue exhaustive de cette littérature, mais de présenter un certain nombre de résultats fondamentaux qui ont contribué à l'émergence du concept de « système de récompense » dans le cerveau. Afin de montrer comment ce concept s'est construit et étoffé petit à petit, nous adoptons une perspective en partie historique, qui retrace les principaux apports de chaque technique à travers le temps. Dans la mesure où nos résultats sont issus d'expériences d'IRMf, nous nous attarderons logiquement davantage sur cette partie de la littérature.

### **1. Expériences de stimulation cérébrale**

L'idée d'un « système de récompense » est vraisemblablement née dans le laboratoire de Donald Hebb au milieu des années 1950 (Milner, 1989). A cette époque y travaillent James Olds et Peter Milner, qui s'intéressent au système réticulaire activateur ascendant, une région profonde du mésencéphale soupçonnée de jouer un rôle dans l'état d'éveil et d'excitation. Afin de confirmer cette hypothèse, ils espèrent provoquer un état d'excitation chez des rats en stimulant électriquement cette région à l'aide d'électrodes implantées. L'expérience échoue, mais Olds et Milner font l'observation surprenante que l'un des rats retourne systématiquement à l'endroit où il a été stimulé auparavant. Olds fabrique alors un système qui permet au rat de s'auto-stimuler en appuyant sur un levier, et constate que le rat actionne le levier de façon presque compulsive, à l'exclusion de toute autre activité (Olds and Milner, 1954) (Figure 11A). Des clichés aux rayons X révèlent alors que l'électrode a été en réalité mal placée : au lieu d'être dans le mésencéphale, elle est plutôt située dans l'hypothalamus latéral, à proximité de l'aire septale (Figure 11B). Ces sites de stimulation seront vite baptisés « centres du plaisir » (Olds, 1956).



Cette découverte a été un tournant dans l'étude des bases cérébrales de la récompense. En effet, la stimulation cérébrale avait cette spécificité remarquable de pouvoir agir comme une récompense *en l'absence* de toute stimulation sensorielle périphérique et de tout besoin physiologique (d'où le terme de « brain stimulation reward » ou BSR). L'existence même d'un tel signal de « récompense pure » apportait donc la preuve qu'il existait, au niveau cérébral, des régions spécialisées dans le traitement des fonctions hédoniques et motivationnelles de la récompense (Wise, 2002; Sugrue et al., 2005). La BSR fut donc rapidement utilisé comme un outil de choix pour identifier ces régions<sup>4</sup>. Ainsi, les effets



**Figure 11. Récompense par stimulation électrique cérébrale (« brain reward stimulation » ou BSR).** (A) dispositif expérimental classique d'auto-stimulation cérébrale permettant de quantifier la valeur de la BSR par conditionnement opérant et d'étudier ses corrélats anatomiques. D'après Bear et al., 2007. (B) Exemples de sites de stimulation sensibles à la BSR, à proximité de l'aire septale et du striatum, chez le rat et l'être humain. D'après Berridge and Kringelbach, 2008. (C) Représentation schématique et simplifiée de la voie dopaminergique mésocorticolimbique, support du système de récompense (VTA : aire tegmentale ventrale ; NAcc : noyau accumbens ; MPFC : cortex préfrontal médian). D'après Knutson and Greer, 2008.

<sup>4</sup> A cette époque, la principale autre approche couramment employée est de se concentrer sur l'identification de « centres » cérébraux supposés responsables de la régulation des comportements nécessaires à la survie comme s'alimenter ou se reproduire (Grossman, 1979). Cependant cette approche est plus spécifique, car focalisée sur les récompenses primaires et non sur la motivation en tant que processus général.

initialement observés au niveau de l'hypothalamus furent étendus à d'autres sites incluant principalement le faisceau médian du télencéphale, le pallidum ventral, le thalamus ventral, le noyau accumbens dans le striatum ventral et le cortex préfrontal médian, ayant tous en commun d'être situés le long d'un faisceau de fibres issu de l'aire tegmentale ventrale dans le mésencéphale (Olds and Fobes, 1981; McBride et al., 1999) (Figure 11C). Les effets de la BSR furent par ailleurs observés dans diverses espèces, dont le lapin, le chat, le singe et l'homme, renforçant ainsi l'idée d'un circuit cérébral de la récompense conservé par l'évolution (Olds and Fobes, 1981) (Figure 11B). Au niveau comportemental, de nombreuses études à base de conditionnement opérant ont depuis confirmé la forte valeur motivationnelle de la BSR, en montrant par exemple que des rats sont capables d'endurer des états de douleur ou de privation alimentaire, de fournir des efforts physiques ou même de résoudre des problèmes pour y avoir droit, et que leurs performances se trouvent même être meilleures que lorsqu'ils travaillent pour des récompenses naturelles (Burgess et al., 1991; Garner et al., 1991; Wise, 2002; Hermer-Vazquez et al., 2005). Par ailleurs, il a été noté que l'auto-stimulation cérébrale par les rats s'accompagne souvent d'un accroissement de leur motivation pour la nourriture, la boisson ou les activités sexuelles (Caggiula and Hoebel, 1966; Valenstein et al., 1970). Enfin, diverses expériences ont montré que la BSR peut être échangée contre des récompenses naturelles, et que sa valeur est étonnamment peu sensible au phénomène de satiété ainsi qu'aux états de privation des animaux vis-à-vis des récompenses naturelles (Shizgal, 1997).

Parallèlement, des expériences de pharmacologie révèlent que certaines régions du mésencéphale, dont l'aire tegmentale ventrale, abritent les corps cellulaires de neurones à dopamine, dont les projections ascendantes innervent la plupart des régions cérébrales répondant à la BSR (Falck and Hillarp, 1959). De plus, des expériences chez le rat montrent que l'auto-administration d'agonistes dopaminergiques au niveau des sites de BSR produit une motivation aussi puissante que la BSR elle-même, et qu'inversement, l'utilisation d'antagonistes dopaminergiques réduit le comportement d'auto-stimulation, suggérant un mécanisme dopaminergique sous-jacent (Shizgal, 1997; McBride et al., 1999). Ces résultats sont par ailleurs cohérents avec l'observation que la BSR engendre une libération massive de dopamine au niveau des sites de stimulation, en particulier dans le striatum et le cortex préfrontal (Phillips et al., 1989; Wise, 1996). Ce faisceau de preuves pose donc les bases du « système de récompense » : un ensemble de régions sous-corticales et corticales, innervées par des neurones dopaminergiques issus du mésencéphale, et dont la stimulation par des récompenses naturelles ou par voie électrique ou neurochimique semble agir sur le plaisir et la

motivation (Figure 11C). Ce circuit cérébral, responsable du comportement d'approche, est souvent opposé à un autre système dont la stimulation engendre un comportement de fuite et d'évitement, composé de l'insula antérieure, de l'amygdale basolatérale, de l'hypothalamus médian et de la substance grise péri-aqueducule (Knutson and Greer, 2008).

## **2. Pharmacologie du système de récompense : le rôle de la dopamine**

### **2.1. L'hypothèse hédonique**

Dans le sillage de ces expériences liant BSR et dopamine, de nombreuses recherches ont été entreprises pour mieux cerner la nature de ce lien. Nombre d'expériences ont d'abord étendu le rôle de la dopamine à une large variété de récompenses. Chez l'animal, des mesures électrophysiologiques, voltamétriques ou de microdialyse ont permis de montrer une activation effective du système dopaminergique en réponse à la nourriture, au sexe, aux drogues ou aux environnements nouveaux (Berridge and Robinson, 1998; Schultz, 2007b). De la même façon, chez l'homme, des études de TEP ont montré que des stimuli plaisants tels que l'alcool, les drogues, les gains monétaires ou les jeux vidéo engendrent une libération de dopamine, essentiellement au niveau du striatum (Koepp et al., 1998; Leyton et al., 2002; Boileau et al., 2003; Zald et al., 2004). Des études de blocage des récepteurs dopaminergiques ont également été réalisées chez l'animal, afin de démontrer le rôle causal de la dopamine dans le traitement des récompenses. Ces études montrent que l'administration d'antagonistes dopaminergiques réduit le taux de réponse instrumentale ainsi que le comportement de consommation des récompenses. De la même façon, la destruction des neurones dopaminergiques à l'aide de neurotoxines sélectives crée une forme d'apathie chez les animaux, qui oublient entre autres de s'alimenter malgré la préservation de leur capacités motrices (Berridge and Robinson, 1998).

Bien que ces expériences confirment le rôle crucial de la dopamine dans le traitement des récompenses, elles ne renseignent pas directement sur sa fonction précise. L'hypothèse la plus répandue, suggérée initialement par Olds et reprise par Wise, est celle d'un rôle dans la valeur hédonique des récompenses (Wise, 1982). Cette hypothèse a été notamment motivée par l'observation des effets comportementaux consécutifs du blocage des récepteurs dopaminergiques : Wise suggère que ce blocage conduit à une abolition des sensations hédoniques, qui pousse les animaux à se désintéresser des renforçateurs naturels. Cette explication sert également d'argument principal dans la théorie dite des « processus opposés » (« opponent process theory ») de Koob et Le Moal sur l'addiction : la recherche compulsive

de drogue chez un toxicomane sevré résulterait d'un état de « dérégulation hédonique » dû à l'arrêt brutal de la stimulation dopaminergique cérébrale (Koob and Le Moal, 1997). La popularité de cette hypothèse se mesure encore aujourd'hui à travers l'idée très répandue que la dopamine est la « molécule du plaisir »<sup>5</sup> (Berridge and Robinson, 1998). Cette idée a d'ailleurs été vraisemblablement renforcée par les nombreuses descriptions qui ont été faites de la BSR en termes de plaisir (Olds, 1956; Wise, 1980; Shizgal, 1997). Elle a aussi été entretenue par la nature même des approches expérimentales employées dans le champ des neurosciences affectives : partant du constat que les réactions hédoniques sont difficiles à mesurer chez les animaux, et de l'hypothèse que les récompenses sont *appréciées* autant qu'elles sont *désirées*, de nombreuses études se sont intéressées aux causes cérébrales du plaisir à l'aide de mesures indirectes portant sur la motivation (i.e. mesures de préférence ou de réponses instrumentales) (Berridge, 2003). Cependant, comme nous l'avons souligné dans la première partie de cette introduction, motivation et plaisir sont deux fonctions bien distinctes des récompenses, dont les manifestations comportementales ne sont pas toujours corrélées (cf Figure 2), et qui ne reposent donc pas nécessairement sur les mêmes substrats cérébraux.

## 2.2. L'hypothèse motivationnelle

La distinction conceptuelle entre plaisir et motivation est justement à l'origine d'un important débat sur le rôle de la dopamine dans la récompense. En effet, l'hypothèse hédonique est aujourd'hui largement remise en question par un ensemble de résultats qui tendent à montrer un rôle prédominant de la dopamine dans les aspects motivationnels de la récompense. Trois grandes lignes d'arguments ont été développées dans ce sens.

La première s'appuie sur l'utilisation de procédures expérimentales spécifiquement développées pour étudier les réactions hédoniques indépendamment des composantes motivationnelles (cf Figure 7). Ces procédures sont basées sur l'observation et la quantification d'expressions faciales traduisant objectivement le degré de plaisir (cf Figure 3), ainsi que sur l'utilisation de notes subjectives chez l'être humain (Berridge and Robinson, 2003; Berridge and Kringelbach, 2008). Par exemple, dans les études de lésion des neurones dopaminergiques évoquées auparavant, il a été montré que les animaux conservent des

---

<sup>5</sup> Cette expression est en quelque sorte trompeuse à deux niveaux, puisqu'en plus d'être associée davantage à la composante motivationnelle qu'à la composante hédonique des récompenses (cf section suivante), la dopamine joue également un rôle capital dans d'autres processus cognitifs tels que l'attention, la mémoire de travail ou les fonctions exécutives (Granon et al., 2000; Chudasama and Robbins, 2006).

réactions hédoniques normales quand on leur donne de la nourriture, en dépit de leur comportement aphagique (Berridge and Kringelbach, 2008). Dans la même logique, l'administration d'amphétamines (agoniste dopaminergique) chez le rat accroît la motivation pour le sucrose, mais n'a pas d'effet sur le plaisir généré (Wyvell and Berridge, 2000). Ce résultat a d'ailleurs été reproduit dans le contexte de la BSR : l'excitation de l'hypothalamus à l'aide d'électrodes implantées chez le rat n'a aucune influence sur ses réactions hédoniques vis-à-vis de la nourriture, mais augmente effectivement son appétit (Berridge and Valenstein, 1991). Plus frappant encore, des souris déficientes en dopamine suite à des manipulations génétiques manifestent une préférence normale pour le sucrose ou la morphine, suggérant ainsi que la dopamine n'est pas nécessaire pour éprouver leur valeur hédonique (Cannon and Bseikri, 2004; Hnasko et al., 2005). Dans la même lignée, chez l'homme, diverses études ont montré que l'administration d'antagonistes dopaminergiques ne supprime pas les sensations plaisantes procurées par des drogues comme les amphétamines ou la cigarette (Brauer et al., 1997; Wachtel et al., 2002). De plus, l'augmentation d'activité du système dopaminergique suite à l'administration d'amphétamines semble mieux corrélérer avec les notes de désir qu'avec les notes de plaisir rapportées par des participants pour la drogue ou la nourriture (Leyton et al., 2002; Volkow et al., 2002b). Globalement, ces études montrent donc que les manipulations du système dopaminergique n'affectent pas significativement les réactions de plaisir, et semblent plutôt agir sur la motivation.

Un deuxième type d'argument développé contre l'hypothèse hédonique part du constat que divers stimuli non-récompensants activent le système dopaminergique. Par exemple chez le rat, un stress induit par la confrontation avec un mâle agressif ou une restriction de mouvement augmente la concentration en dopamine dans le noyau accumbens (Imperato et al., 1991; Ferrari et al., 2003). Une élévation similaire du niveau de dopamine a également été observée à la suite de diverses stimulations aversives délivrées sous la forme de chocs électriques, de pincements ou de drogues anxiogènes (Horvitz, 2000). Ces résultats sont par ailleurs cohérents avec des études de TEP réalisées chez l'homme, montrant une élévation de la transmission dopaminergique dans les ganglions de la base suite à des stimulations douloureuses (Scott et al., 2006). Dans l'ensemble, ces résultats s'opposent clairement à une interprétation strictement hédonique du rôle de la dopamine au sein du système de récompense, et suggèrent un rôle plus général dans le codage de la saillance<sup>6</sup> émotionnelle des stimuli environnementaux, indépendamment de leur valence (Horvitz, 2000). Dans la mesure

---

<sup>6</sup> Un stimulus saillant est un stimulus qui, grâce à ses propriétés sensorielles, capte l'attention et mobilise les ressources cognitives

où cette saillance détermine directement les comportements d'approche ou d'évitement, cette interprétation est donc largement cohérente avec une hypothèse motivationnelle concernant le rôle de la dopamine dans la récompense (Salamone, 1994).

Enfin, un dernier argument s'appuie sur le décours temporel de l'activité dopaminergique. En contradiction avec l'hypothèse hédonique qui suppose une activité maximale au moment de la consommation de la récompense, beaucoup d'études rapportent une activité d'intensité égale, voire plus importante, dans la période qui précède la récompense (Berridge and Robinson, 1998; Berridge and Kringelbach, 2008). Ainsi, des études de conditionnement chez le rat réalisées simultanément avec des mesures neurochimiques montrent qu'une libération de dopamine a lieu dès la présentation d'indices prédictifs de nourriture ou dès le début de la réponse instrumentale conditionnée (Kiyatkin and Gratton, 1994; Richardson and Gratton, 1996). Dans la même ligne, les expériences séminales de Schultz en électrophysiologie chez le singe montrent que les neurones dopaminergiques du mésencéphale déchargent en réponse à des stimuli prédictifs de nourriture, et cessent même de charger en réponse à la nourriture elle-même lorsque l'association a été parfaitement apprise (Schultz et al., 1997; Schultz, 2006). Si ces réponses anticipatoires semblent elles aussi disqualifier l'hypothèse hédonique<sup>7</sup>, elles peuvent néanmoins être interprétées de deux façons. Une première théorie, défendue par Berridge, soutient une interprétation en termes de motivation : l'activité dopaminergique refléterait le niveau d'excitation et de « sensibilisation incitative » (« incentive salience ») suscitées par la récompense (Berridge and Robinson, 1998). Une deuxième théorie, défendue par Schultz, soutient une interprétation en termes d'apprentissage : l'activité dopaminergique fournirait un signal de prédiction, qui permettrait de construire des attentes sur la base de l'expérience passée (Schultz, 2007b). Nous revenons plus longuement sur cette dernière théorie dans la section suivante.

### **3. Etudes électrophysiologiques et neuropsychologiques chez l'animal**

Les travaux réalisés en électrophysiologie apportent un éclairage particulièrement intéressant sur le fonctionnement du système de récompense, puisque cette technique est la seule pouvant rendre compte directement de l'activité neuronale avec une grande précision spatiale et temporelle. Confirmant les résultats obtenus avec la BSR, de nombreuses études

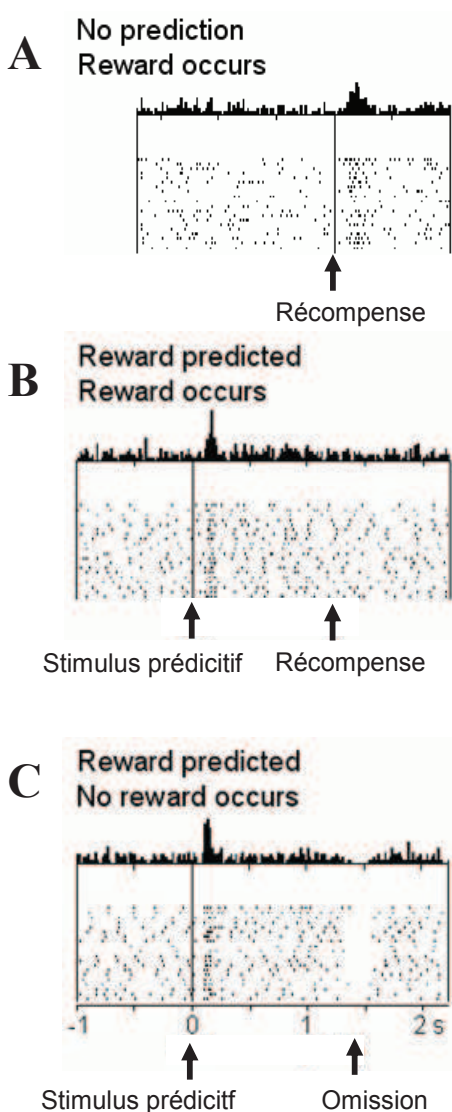
---

<sup>7</sup> L'hypothèse alternative la mieux acceptée aujourd'hui concernant le codage du plaisir au niveau cérébral attribue ce rôle au système opioïdérique (Berridge and Robinson, 2003).

ont montré que l'anticipation ou la réception de récompenses primaires engendraient une activité neuronale dans diverses régions telles que le mésencéphale, le striatum, l'amygdale, le cortex préfrontal médian, le cortex orbitofrontal ou le cortex cingulaire antérieur (Schultz, 2004; Wallis, 2007). Nous nous contentons de rapporter ici les résultats d'expériences fondatrices qui ont mis en lumière le rôle prépondérant de deux structures clés, le mésencéphale et le cortex orbitofrontal.

### 3.1. Neurones dopaminergiques du mésencéphale et erreur de prédiction

L'aire tegmentale ventrale et la substance noire sont deux régions du mésencéphale particulièrement riches en neurones dopaminergiques, et sont le point de départ des voies dites mésocorticolimbique et nigrostriée qui innervent l'ensemble des structures du système de récompense. Dans les années 1990 et 2000, une série d'expériences menées chez le singe a permis de révéler le rôle de ces neurones dans l'apprentissage, notamment via le calcul d'une erreur de prédiction.



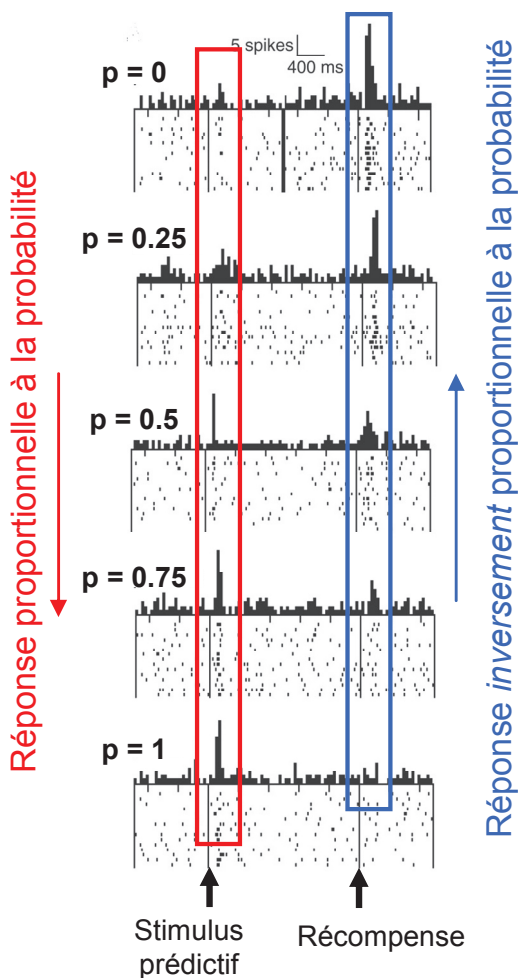
Les neurones dopaminergiques du mésencéphale sont particulièrement sensibles aux récompenses, puisque 60 à 80% d'entre eux déchargent de façon phasique quand les singes reçoivent de la nourriture ou de la boisson, ou lorsqu'on leur présente un stimulus

**Figure 12. Activité d'un neurone dopaminergique du mésencéphale avant et après apprentissage par conditionnement.** Cet apprentissage consiste à associer un stimulus visuel et une récompense. **(A)** Avant apprentissage, la récompense (inattendue) engendre une augmentation d'activité, correspondant à une erreur de prédiction positive. **(B)** Après apprentissage, le stimulus prédictif engendre une augmentation d'activité, mais la récompense n'engendre plus de changement d'activité (l'erreur de prédiction est nulle puisque la récompense est prédite avec certitude). **(C)** Après apprentissage, si la récompense n'est pas délivrée, on observe une baisse d'activité des neurones dopaminergiques, correspondant à une erreur de prédiction négative. D'après Schultz et al., 1997.

conditionné prédictif de nourriture (Figure 12). Par ailleurs ces neurones sont assez spécifiques, puisqu'ils réagissent assez peu aux stimuli aversifs ou non comestibles, sauf lorsque ceux-ci sont particulièrement intenses ou nouveaux (Schultz, 2007a). Diverses expériences de conditionnement pavlovien ont en outre révélé trois propriétés fondamentales : ces neurones présentent une augmentation d'activité lors de l'obtention d'une récompense inattendue, mais ne réagissent pas lorsqu'une récompense prédite avec certitude est reçue, et présentent une baisse de leur activité lorsqu'une récompense prédite est omise (Figure 12) (Schultz et al., 1997; Bayer and Glimcher, 2005). Ce pattern d'activité est cohérent en tout point avec le calcul d'une erreur de prédiction –reflétant la différence entre ce qui est effectivement reçu et ce qui a été prédit– et a rapidement été interprété comme l'implémentation d'un mécanisme d'apprentissage par renforcement au sein des neurones dopaminergiques (Sutton and Barto, 1998; Schultz, 2007a).

La découverte d'autres propriétés de ces neurones est venue confirmer par la suite cette interprétation. Ainsi il a été montré que le signal d'erreur de prédiction est proportionnel

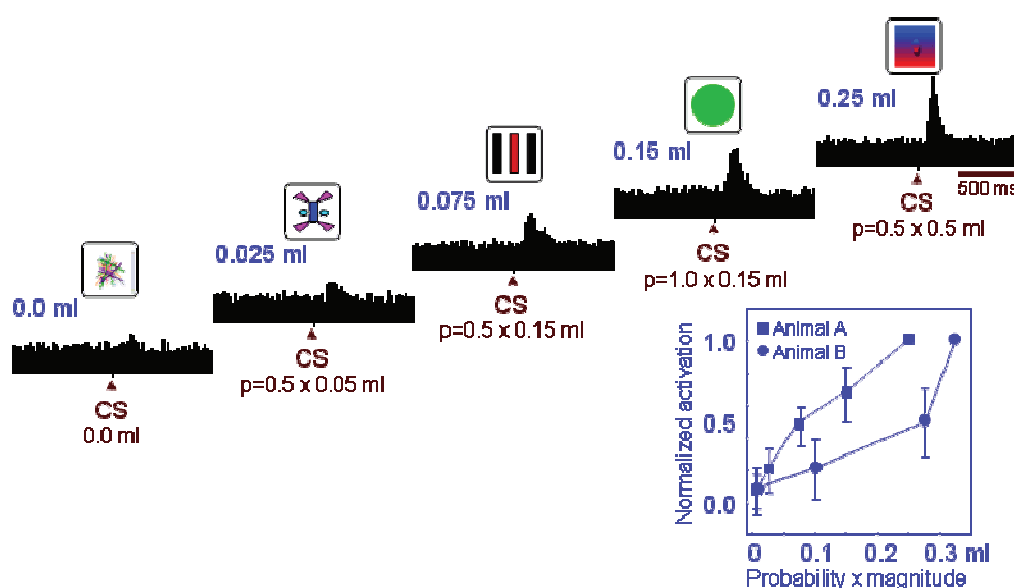
à la quantité de récompense reçue (Fiorillo et al., 2003), et est également sensible aux aspects temporels de la réception, puisqu'une récompense retardée engendre une baisse d'activité au moment attendu, suivie d'une augmentation d'activité lorsqu'elle est finalement délivrée (Hollerman and Schultz, 1998). Les neurones dopaminergiques sont également sensibles à la probabilité d'obtention de la récompense, ce qui leur permet d'encoder une erreur



**Figure 13.** *Activité d'un neurone dopaminergique au cours d'une tâche de conditionnement probabiliste. Ce graphe illustre la réponse d'un neurone à un stimulus visuel prédictif de la récompense (en rouge) ainsi qu'à la récompense elle-même (en bleu). On observe que la réponse au stimulus visuel est proportionnelle à la probabilité  $p$  annoncée par le stimulus, alors que la réponse au moment de la réception de la récompense est inversement proportionnelle à cette probabilité. D'après Fiorillo et al., 2003.*



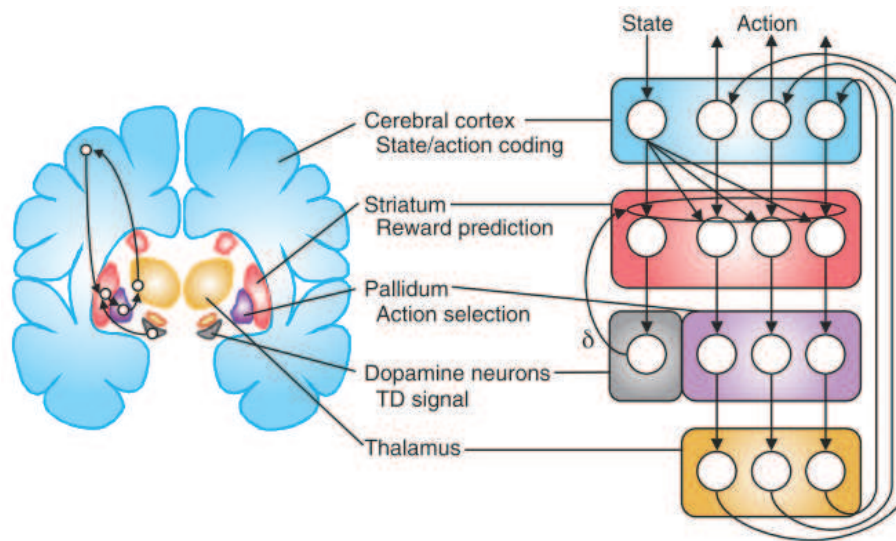
de prédiction fine : leur activité augmente linéairement avec la probabilité au moment du stimulus prédictif, et est inversement proportionnelle à cette probabilité au moment de la réception de la récompense (Figure 13) (Fiorillo et al., 2003). Enfin d'autres études ont montré que l'activité dopaminergique prédictive ne reflète pas seulement la probabilité d'obtention, mais également la magnitude attendue, produisant ainsi un signal proportionnel à la valeur espérée de la récompense (Figure 14) (Tobler et al., 2005). Dans les tâches de conditionnement instrumental, cette activité semble également être modulée par la motivation et les préférences des animaux (Sato et al., 2003; Morris et al., 2006; Roesch et al., 2007).



**Figure 14. Activité des neurones dopaminergiques en réponse à des stimuli prédictifs dans une tâche de conditionnement.** Dans ce cas, les stimuli prédictifs contiennent une combinaison d'informations sur la probabilité et la magnitude attendue d'une récompense. On observe que l'activité neuronale est directement proportionnelle au produit de ces deux paramètres, correspondant à la valeur espérée de la récompense. D'après Tobler et al., 2005.

Dans l'ensemble, ces résultats plaident fortement en faveur d'un rôle des neurones dopaminergiques dans l'apprentissage, et ont été intégrés à des modèles proposant une implémentation de cet apprentissage au niveau cérébral (Figure 15). En particulier, il a été suggéré que les signaux d'erreur de prédiction puissent agir au niveau du striatum en modifiant les connexions synaptiques, afin d'optimiser les prédictions futures et donc le comportement (Schultz, 2007a). Cependant des polémiques persistent sur le rôle de la

dopamine dans l'apprentissage. Par exemple, si les données de voltamétrie semblent indiquer un lien entre l'activité électrophysiologique des neurones mésencéphaliques et la libération de dopamine au niveau des sites de projection, les données actuelles de microdialyse peinent à confirmer ce lien (Schultz, 2007b). De plus un certain nombre d'études récentes utilisant des manipulations génétiques jettent un doute sur l'utilité de la dopamine dans les mécanismes d'apprentissage, en montrant par exemple que des souris totalement dépourvues de dopamine sont capables d'apprendre des associations environnement-drogue, ou que l'élévation chronique des niveaux de dopamine n'a pas d'effet notable sur l'apprentissage (Berridge and Kringelbach, 2008).



**Figure 15. Modèle d'implémentation de l'apprentissage par renforcement au sein d'une boucle unissant cortex et ganglions de la base.** A partir des informations transmises par le cortex sur l'état de l'environnement, le striatum calculerait la valeur attendue des récompenses. Cette valeur serait également ajustée à l'aide des signaux d'erreur de prédiction ( $\delta$ ) envoyés par les neurones dopaminergiques du mésencéphale, calculés à partir des expériences passées. Les neurones du pallidum et du thalamus prendraient alors le relai pour sélectionner les actions appropriées sur la base des prédictions envoyées par le striatum. D'après Doya, 2008.

### 3.2. Rôle du cortex orbitofrontal dans l'évaluation des récompenses

Depuis le fameux cas clinique de Phineas Gage –un employé des chemins de fer dont le comportement était devenu particulièrement instable suite à un accident ayant endommagé ses lobes frontaux– les lésions du cortex orbitofrontal (OFC) sont connues pour engendrer des problèmes de prise de décision. Ces problèmes sont particulièrement évidents dans les

expériences d'apprentissage du renversement (« reversal learning ») ou de dévaluation sélective. Dans ces expériences, les animaux apprennent d'abord à effectuer une action pour obtenir une récompense, puis l'expérimentateur modifie ce lien de contingence –par exemple en associant cette même action à une punition (renversement) ou en altérant la valeur de la récompense en l'associant à un malaise gastrique (dévaluation)– afin de tester la capacité de l'animal à inhiber le comportement précédemment mis en place. Or cette capacité, qui nécessite une mise à jour de la valeur attendue de la récompense, est notoirement altérée chez les animaux et les êtres humains présentant des lésions orbitofrontales (Murray et al., 2007; Wallis, 2007). Ces observations classiques ont conduit à l'hypothèse d'un rôle prépondérant de l'OFC dans la motivation et l'évaluation des récompenses (Murray et al., 2007). De nombreuses études électrophysiologiques et neuropsychologiques chez l'animal soutiennent cette idée.

### 3.2.1. Une représentation intégrée et dynamique de la valeur

Anatomiquement, l'OFC est une région particulièrement multimodale recevant des afférences de l'ensemble des cortex sensoriels (Kringelbach and Rolls, 2004), et dont les neurones répondent aux différentes propriétés visuelles, olfactives ou gustatives des récompenses (Rolls and Baylis, 1994). Elle est donc idéalement placée pour intégrer les différentes propriétés qui composent la valeur des récompenses. Par ailleurs les neurones de l'OFC montrent une activité qui varie en sens inverse pour des récompenses et des punitions de taille croissante, démontrant ainsi leur sensibilité à la fois aux paramètres de magnitude et de valence des renforçateurs (Roesch and Olson, 2004). De plus, ces neurones répondent avec une latence particulièrement courte, suggérant ainsi que leur activité est bien responsable de l'encodage de la valeur des récompenses, et non le reflet passif de processus d'évaluation implémentés dans d'autres régions (Wallis and Miller, 2003).

Il est important de souligner que la représentation de la valeur dans l'OFC n'est pas figée, mais varie dynamiquement de façon à refléter l'*utilité* présente des récompenses. Ainsi plusieurs expériences sur la satiété montrent que les désirs internes comme la faim modulent activement les réponses enregistrées dans l'OFC. Par exemple, certains neurones gustatifs de l'OFC, qui répondent initialement lorsque l'on donne du jus de fruit à un singe assoiffé, cessent progressivement de décharger à mesure que l'animal boit (Rolls et al., 1989). Des résultats identiques ont été rapportés pour des neurones de l'OFC spécifiquement sensibles aux propriétés olfactives ou visuelles des jus de fruit administrés (Critchley and Rolls, 1996).

Ce type de réponse est différent de celui observé parmi les neurones du cortex gustatif, dont l'activité est stable et indépendante du degré de satiété (Yaxley et al., 1988).

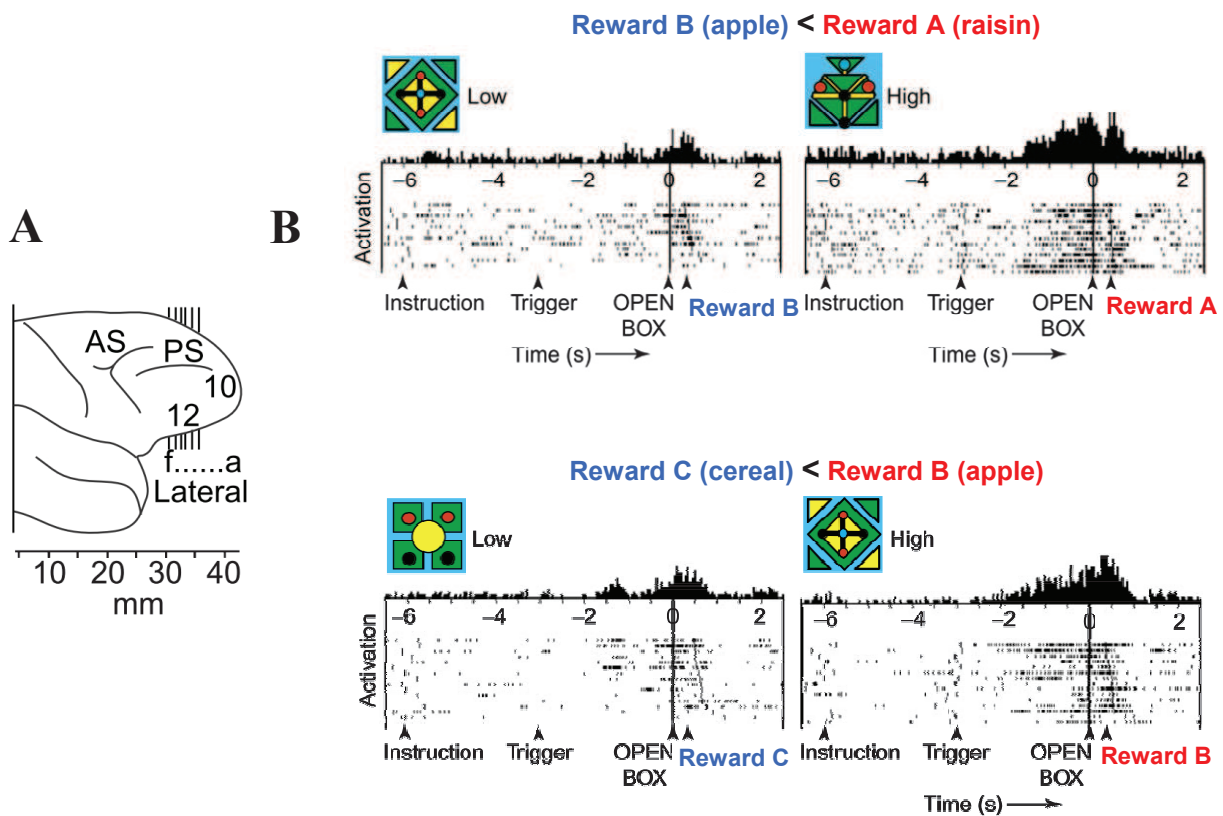
D'autres études suggèrent également un rôle de l'OFC et du cortex préfrontal médian (mPFC) dans la représentation des coûts liés à l'obtention d'une récompense. Dans une tâche cognitive où la performance des singes était récompensée avec du jus de fruit, Roesch et Olson ont fait varier le délai d'obtention de la récompense ainsi que son volume (Roesch and Olson, 2005). En enregistrant l'activité de neurones de l'OFC pendant la phase d'anticipation, ils ont ainsi pu montrer que ces neurones étaient sensibles à la magnitude attendue, mais aussi au délai attendu de la récompense. Par ailleurs, des études de lésion chez le rat pointent l'implication du mPFC dans la prise en compte des coûts liés à l'effort (Walton et al., 2002; Walton et al., 2003). Ces résultats ont d'ailleurs trouvé une confirmation élégante dans une récente étude montrant une double dissociation entre l'OFC et le mPFC en termes de coûts (Rudebeck et al., 2006). Dans cette étude, les rats avaient à prendre des décisions entre de fortes récompenses associées à des coûts élevés (effort important ou long délai d'attente) et de faibles récompenses associées à des coûts plus modérés (effort modéré ou court délai d'attente). Les auteurs ont montré que les lésions de l'OFC influençaient spécifiquement les décisions impliquant des délais, rendant les rats plus impulsifs, alors que les lésions du mPFC affectaient spécifiquement les décisions impliquant des efforts, rendant les rats plus paresseux. Enfin, bien que les informations sur la probabilité d'obtention des récompenses semblent être prioritairement encodées dans les régions dopaminergiques du mésencéphale (cf section II.3.1), les neurones du mPFC semblent également capables de combiner ces informations avec le paramètre de magnitude pour en extraire une estimation de la valeur espérée des récompenses (Amiez et al., 2006).

#### 3.2.2. *Comparaison des récompenses : vers une monnaie neurale commune ?*

L'ensemble de ces données démontre que l'OFC, de concert avec le mPFC, encode l'ensemble des paramètres nécessaires à la construction d'une représentation flexible de la valeur attendue des récompenses. Cependant toutes les récompenses ne se valent pas, et il est important de pouvoir situer leurs valeurs respectives les unes par rapport aux autres. Ceci s'avère particulièrement utile dans les situations de choix ou d'échanges entre récompenses. Plusieurs études suggèrent que l'OFC est équipé de tels mécanismes de comparaison.

Tremblay et Schultz ont ainsi montré que les neurones de l'OFC encodent la valeur des récompenses de façon relative (Tremblay and Schultz, 1999). Dans leur expérience, trois

récompenses alimentaires étaient utilisées, avec un ordre de préférence bien établi : les singes préféraient la récompense A (raisin) par rapport à la récompense B (pomme), et la récompense B par rapport à la récompense C (céréales). De plus, l'expérience était divisée en sessions, au sein desquelles les singes ne pouvaient recevoir que deux récompenses parmi les trois. Chaque récompense reçue était précédée d'un symbole prédictif annonçant sa nature. Les auteurs ont montré que dans les sessions A:B, les neurones de l'OFC répondaient fortement à la récompense A, mais peu à la récompense B, alors que dans les sessions B:C,



**Figure 16. Codage de la valeur relative des récompenses dans le cortex orbitofrontal du singe.**

Dans cette expérience, des singes reçoivent trois types de récompenses A, B ou C (classées par ordre de préférence) de façon aléatoire. Une seule récompense est délivrée par essai, et annoncée à l'aide d'un symbole prédictif. L'expérience est divisée en sessions, et seules deux parmi les trois récompenses sont disponibles dans chaque session. **(A)** Plans de pénétration des électrodes d'enregistrement dans le cortex orbitofrontal. **(B)** Dans les sessions contenant seulement les récompenses A et B, les neurones de l'OFC déchargent de façon plus robuste pour la récompense A, préférée par rapport à la récompense B (en haut). A l'inverse, dans les sessions contenant seulement les récompenses B et C, c'est la récompense B (préférée par rapport à la récompense C) qui engendre la réponse la plus robuste, d'intensité semblable à la réponse précédemment observée pour la récompense A (en bas). D'après Tremblay and Schultz, 1999.

ces mêmes neurones répondaient fortement à la récompense B, et peu à la récompense C (Figure 16). Ces réponses étaient observables au moment de la réception de la récompense mais aussi pendant la phase d'anticipation. Globalement, ces résultats apportent la preuve d'un rôle de l'OFC dans le codage des préférences relatives des individus, et illustrent la plasticité de ce codage en fonction du contexte.

Cependant, si un tel mécanisme est efficace pour comparer la valeur de deux récompenses, il devient plus coûteux lorsqu'on augmente le nombre de récompenses, du fait d'une explosion combinatoire du nombre de comparaisons à effectuer. Dès lors, une solution simple consiste à convertir la valeur des récompenses dans une unité de mesure abstraite, permettant ainsi une comparaison sur une échelle commune. Sur la base des propriétés démontrées par les neurones de l'OFC, il a été proposé qu'une telle « monnaie neurale commune » puisse être implémentée dans cette région (Montague and Berns, 2002). Quelques études semblent appuyer cette thèse.

Dans une première étude, Padoa-Schioppa et Assad ont demandé à des singes d'effectuer des choix entre deux types de boissons proposées en quantités variables. L'analyse de leurs choix a permis de déterminer la valeur subjective attribuée à chaque boisson, qui peut s'exprimer sous la forme d'une relation d'équivalence : par exemple une goutte de jus de fruit peut être considérée comme hédoniquement équivalente à quatre gouttes d'eau pour un individu. Curieusement, parmi les neurones de l'OFC activés pendant la phase de choix, certains présentaient une activité directement proportionnelle à la valeur subjective de la boisson choisie, plutôt qu'à ses propriétés physiques (Padoa-Schioppa and Assad, 2006). En d'autres termes, pour l'individu évaluant quatre gouttes d'eau ou une goutte de jus de fruit au même niveau de plaisir, ces neurones répondaient de façon identique quelle que soit la récompense choisie, bien que les deux options présentent des caractéristiques physiques très différentes. Ce type de réponse correspond tout à fait à la définition d'une monnaie neurale commune.

Les mêmes auteurs ont alors conduit une deuxième expérience, dans laquelle les singes pouvaient recevoir trois types de récompenses A, B ou C (classées par ordre de préférence), et devaient faire des choix entre des quantités variables de ces récompenses présentées par paires. Confirmant et prolongeant à la fois les conclusions de l'étude précédente, les résultats ont montré que la valeur attribuée à une récompense donnée était encodée par un taux de décharge fixe, dépendant seulement de ses caractéristiques propres (nature et volume) et non des possibilités alternatives (Padoa-Schioppa and Assad, 2008). Selon les auteurs, cette stabilité de la représentation de la valeur au sein de l'OFC permettrait

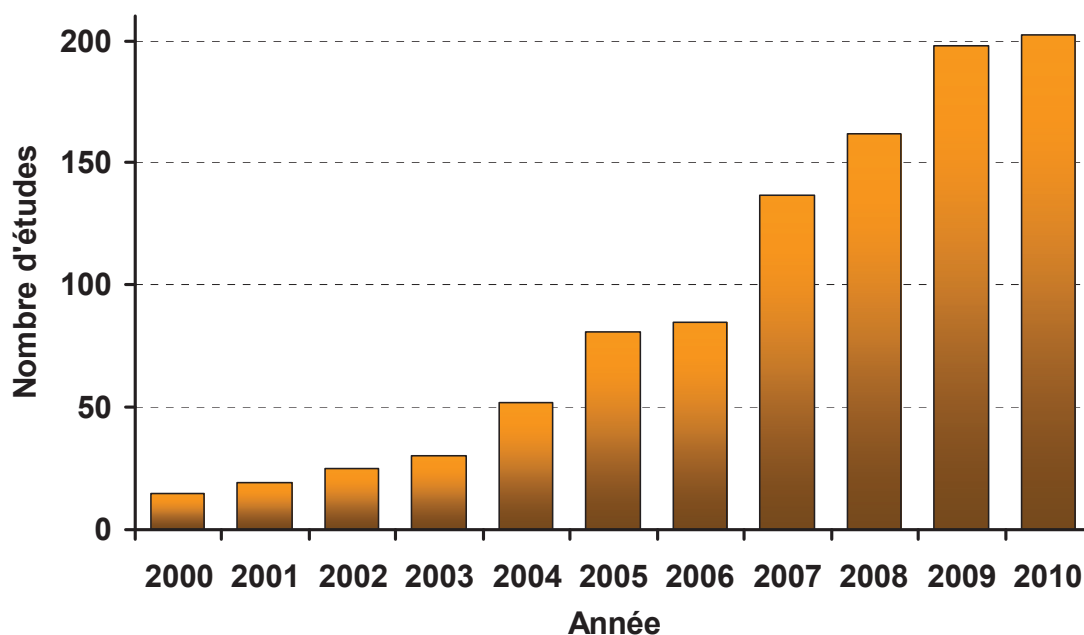
d'implémenter les règles de transitivité qui régissent classiquement les choix économiques (i.e. si A est préféré à B, et B est préféré à C, A devrait être préféré à C). Cependant ces résultats sont contradictoires avec ceux de Tremblay et Schultz, qui suggèrent une adaptation de la réponse neuronale en fonction du contexte. Padoa-Schioppa et Assad ont suggéré que cette divergence pourrait résulter d'une différence de protocole, ou bien seulement être le signe de l'existence de différents types de neurones au sein de l'OFC. Quoiqu'il en soit ces différentes études montrent que l'OFC ne se contente pas d'encoder passivement les propriétés physiques des récompenses, mais construit une véritable représentation de leur valeur économique, à partir des préférences individuelles des animaux.

#### **4. Apport de la neuroimagerie chez l'homme**

Cette partie est plus spécifiquement centrée sur l'être humain et sur la vision du système de récompense offerte par la neuroimagerie fonctionnelle, et plus particulièrement par l'IRMf. Il est important de souligner que l'IRMf est une technique assez récente. En effet, la validation conceptuelle de son utilité pour l'étude du fonctionnement cérébral ne remonte qu'à une vingtaine d'années (Ogawa et al., 1990). De plus, l'implémentation de méthodes analytiques fiables et compatibles avec les échelles de temps typiquement rencontrées dans le cerveau ne date que d'une dizaine d'années en arrière, avec l'avènement de l'IRMf événementielle (ou « event-related fMRI », qui permet d'isoler l'activité cérébrale liée à certains événements d'intérêt) (Rosen et al., 1998). Par rapport à l'électrophysiologie, l'IRMf a surtout l'immense avantage d'être non invasive, et a ainsi encouragé l'exploration du cerveau humain. Elle offre également la possibilité d'enregistrer l'activité dans l'ensemble du cerveau –et pas seulement au niveau d'un nombre limité d'électrodes– permettant ainsi une description du fonctionnement cérébral en termes de réseaux. Par rapport aux autres techniques de neuroimagerie fonctionnelle, i.e. la TEP, l'EEG et la MEG, l'IRMf offre une résolution spatiale particulièrement bonne. Cependant sa résolution temporelle est largement inférieure à celle de l'EEG et de la MEG. De plus, contrairement à la TEP, le signal enregistré ne délivre aucune information sur le substrat neurochimique impliqué, même si la combinaison avec des approches pharmacologiques est prometteuse, et indique par exemple une probable corrélation entre transmission dopaminergique et signal BOLD dans certaines régions comme le striatum (Knutson and Gibbs, 2007).

L'ensemble de ces caractéristiques explique la forte popularité acquise dès la fin des années 1990 par l'IRMf, qui est rapidement devenue une technique de prédilection pour

« cartographier » le cerveau humain. Cet élan exploratoire a été appliqué avec succès à l'étude du système de récompense, et les premières études ont rapidement retrouvé les régions cérébrales déjà identifiées par la BSR et l'électrophysiologie. Le nombre d'études publiées a alors rapidement augmenté (Figure 17), tout comme l'intérêt pour le rôle fonctionnel de ces régions dans le codage des différents attributs de la récompense. De nombreux paradigmes et méthodes d'analyses ont été employés, créant une littérature particulièrement riche et complexe, et souvent difficile à synthétiser (Haber and Knutson, 2010). Bien qu'une vision intégrée du système de récompense peine encore à émerger, l'IRMf a permis de dégager quelques consensus sur le(s) rôle(s) joué(s) par certaines régions. Afin de bien poser les connaissances et hypothèses de base sur lesquelles s'appuie cette thèse, il nous paraît important d'exposer ici quelques-uns de ces consensus. Nous ne manquerons pas cependant d'évoquer certaines contradictions et polémiques persistantes, dont certaines ont également motivé le travail expérimental qui va suivre. Nous tâcherons aussi de jeter des ponts avec les données précédemment présentées chez l'animal, en abordant notamment les mécanismes



**Figure 17. Evolution du nombre d'études d'IRMf publiées sur la récompense entre les années 2000 et 2010.** Ces chiffres ont été obtenus en utilisant la requête (fMRI AND reward) dans Pubmed année par année. Ce graphique illustre le nombre important d'études publiées sur le thème de la récompense, ainsi que la popularité croissante de l'IRMf (l'évolution exponentielle du nombre d'études n'est pas propre au domaine de la récompense, mais reflète plutôt une tendance générale en neurosciences cognitives).



d'évaluation des récompenses et d'erreur de prédiction<sup>8</sup>. De façon intéressante, et contrairement aux résultats obtenus chez l'animal basés quasi-exclusivement sur l'utilisation de récompenses alimentaires et de drogues, les connaissances actuelles sur le système de récompense humain se sont construites essentiellement sur la base d'études manipulant de l'argent. Ceci est lié au fait que l'argent est une récompense facile à quantifier, ayant une valeur universelle, et ne produisant pas ou peu d'effets de satiété. Cependant les êtres humains utilisent une variété particulièrement importante de récompenses, à la fois primaires et secondaires, ce qui offre une opportunité unique d'étudier le système de récompense sous différents angles pour en déduire des principes de fonctionnement généraux. Nous accorderons donc une attention particulière à cet aspect dans l'exposé qui va suivre.

#### **4.1. Magnitude, valence et saillance : comment définir le système de récompense ?**

L'une des particularités de l'IRMf (et de la TEP) est l'utilisation d'analyses par « contrastes », dont forme la plus simple est la soustraction cognitive. Afin de localiser l'activité cérébrale<sup>9</sup> liée à un processus cognitif d'intérêt, cette procédure consiste à former la différence d'activité entre une condition « test » impliquant –entre autres– ce processus d'intérêt, et une condition « contrôle » impliquant les mêmes processus que la condition « test », à l'exception du processus d'intérêt. Cette approche a été largement privilégiée aux débuts de l'IRMf pour identifier les régions cérébrales sensibles aux récompenses. En utilisant comme condition contrôle des stimuli neutres appariés d'un point de vue sensoriel, de nombreuses études ont rapporté une augmentation d'activité dans le striatum, l'amygdale ou l'OFC en réponse à des récompenses primaires comme la boisson (Berns et al., 2001; O'Doherty et al., 2001b), les odeurs appétitives (Gottfried et al., 2002b), les stimuli érotiques (Redouté et al., 2000; Karama et al., 2002; Fonteille and Stoléru, 2010), les visages attractifs (Aharon et al., 2001; Kampe et al., 2001), la musique (Blood and Zatorre, 2001; Menon and Levitin, 2005) ou l'humour (Mobbs et al., 2003; Azim et al., 2005), et en réponse à des récompenses secondaires telles que l'argent (Elliott et al., 2000b; Knutson et al., 2001b; Martin-Solch et al., 2001), les interactions sociales (Rilling et al., 2002; Izuma et al., 2008) ou le retour verbal positif (Daniel and Pollmann, 2010). Ces résultats ont été rapidement acceptés

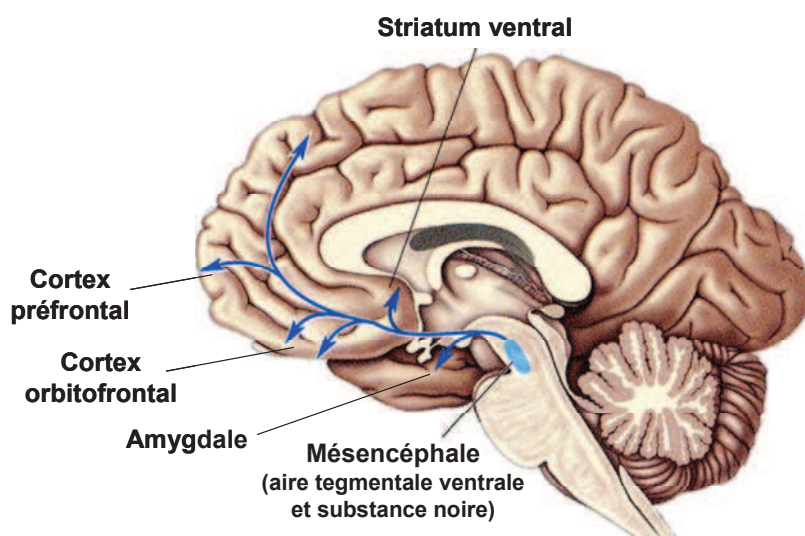
---

<sup>8</sup> Il est à noter que nous n'évoquerons pas directement les problématiques liées à l'apprentissage et à la prise de décision –qui constituent des champs de recherche à part entière (Rangel et al., 2008; Rangel and Hare, 2010), même s'il est difficile de les mettre totalement de côté, dans la mesure où les processus d'évaluation des récompenses et d'erreur de prédiction nourrissent directement les mécanismes d'apprentissage et de prise de décision.

<sup>9</sup> Par commodité nous utiliserons souvent le terme « d'activité cérébrale », même s'il s'agit en réalité du signal BOLD, qui ne reflète qu'indirectement l'activité neuronale

comme une confirmation de l'existence d'un système de récompense unique et centralisé dans le cerveau (Figure 18).

Cependant, l'utilisation de stimuli neutres comme condition contrôle peut être critiquée, car ces stimuli se distinguent des récompenses certes par leur absence de valeur hédonique, mais aussi par leur caractère moins saillant, créant ainsi une confusion possible entre les deux (Haber and Knutson, 2010). Pour pallier ce défaut, une possibilité est de contraster des récompenses et des punitions de magnitude équivalente, et donc appariées en termes de saillance<sup>10</sup>. Plusieurs études utilisant de l'argent ont ainsi montré une activation accrue pour les gains par rapport aux pertes monétaires dans le striatum (Delgado et al., 2000; Cox et al., 2005) et l'OFC (O'Doherty et al., 2001a; O'Doherty et al., 2003a), confirmant l'implication de ces régions dans le traitement des récompenses. Dans le domaine des récompenses primaires, deux études ont manipulé à la fois la valence et la magnitude de d'odeurs et de boissons, en faisant varier orthogonalement leur attractivité (odeurs/boissons appétitives versus aversives) et leur concentration en agents appétitifs ou aversifs (Anderson et al., 2003; Small et al., 2003). Des comparaisons ont ainsi pu être réalisées selon la valence,



**Figure 18.** Représentation schématique du système de récompense chez l'humain. Le principal support du système de récompense est constitué par les neurones dopaminergiques de la voie dite méso-cortico-limbique (en bleu), qui innerve entre autres, à partir du mésencéphale, le striatum, l'amygdale, le cortex orbitofrontal et le cortex préfrontal. Cette liste de structures cérébrales n'est certes pas exhaustive, mais constitue ce qui est généralement accepté comme l'architecture principale du système de récompense.

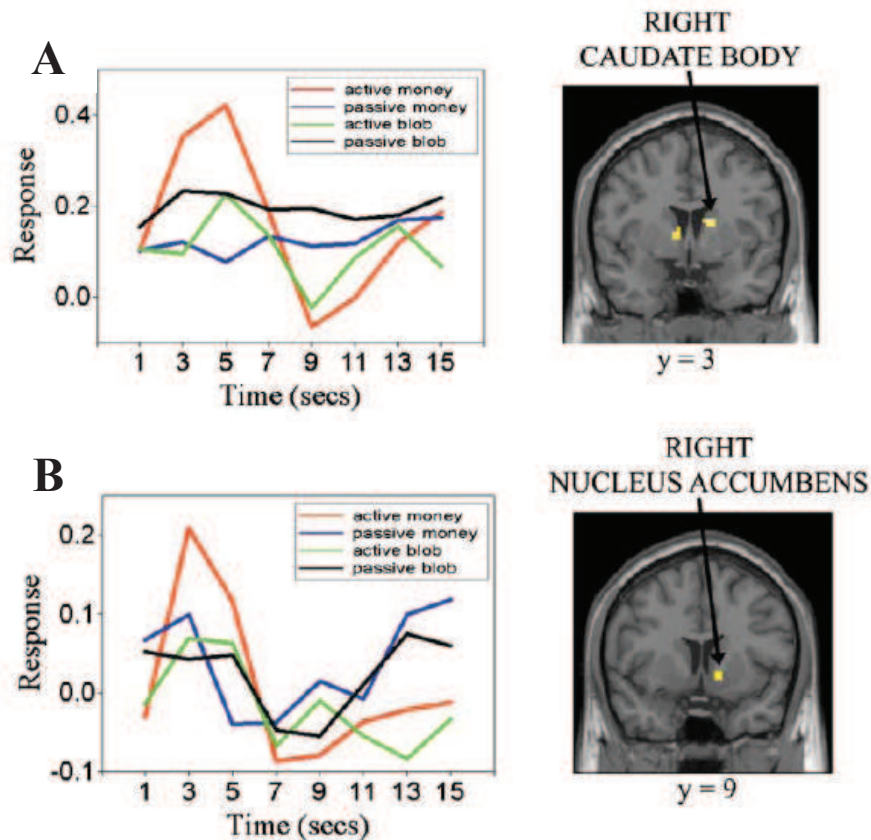
<sup>10</sup> Magnitude et saillance sont ici quasiment synonymes, car directement corrélés

tout en contrôlant la magnitude, et inversement selon la magnitude, tout en contrôlant la valence. Les résultats de ces deux études s'accordent sur une dissociation entre ces deux paramètres au sein du système de récompense : alors que l'OFC est principalement sensible à la valence des stimuli –confirmant les résultats obtenus avec l'argent, l'amygdale est sensible à leur magnitude, quelle que soit la valence. Le codage différentiel des récompenses et des punitions dans l'OFC est cohérent avec le rôle de cette région dans l'apprentissage du renversement (cf section II.3.2) et plus généralement avec un rôle dans l'évaluation des conséquences de nos actions (« outcome monitoring ») (Kringelbach, 2005). Cependant, le schéma d'activation observé dans l'amygdale jette un doute sur sa spécificité vis-à-vis des récompenses, et suggère plutôt un rôle dans le codage de la saillance des stimuli, indépendamment de leur valence affective. Ce résultat est d'ailleurs cohérent avec une large littérature montrant que l'amygdale répond aussi bien, voire mieux, aux punitions et aux stimuli aversifs qu'aux récompenses et aux stimuli appétitifs (McClure et al., 2004a; Murray, 2007). Par conséquent, bien que l'amygdale soit traditionnellement associée au traitement des récompenses, son rôle semble plus général et lié plutôt à l'attribution d'un degré de saillance émotionnelle. Cette idée est par ailleurs soutenue par un nombre croissant de résultats montrant que l'amygdale est indispensable pour le traitement des émotions mais pas nécessairement pour le traitement des récompenses (Murray, 2007).

Parallèlement, plusieurs études se sont intéressées à l'influence des réponses instrumentales sur l'activité du système de récompense, et plus particulièrement du striatum. En effet, pour mieux comprendre le rôle fonctionnel du striatum dans le codage des récompenses, il paraît important de déterminer si son activité est modulée par la perception d'une contingence entre l'obtention de la récompense et les actions motrices qui précèdent. Afin de répondre à cette question, Elliott et al. ont utilisé une tâche de détection de cible, où des récompenses monétaires étaient délivrées dans un contexte de conditionnement pavlovien (i.e. sans réponse motrice) ou instrumental (i.e. nécessité d'une réponse motrice). Les résultats ont montré une activité accrue dans le striatum dorsal (noyau caudé), ainsi que dans l'amygdale et le mésencéphale, pour les récompenses obtenues à la suite d'une réponse motrice, illustrant l'influence effective de la motivation sur les réponses hédoniques (Elliott et al., 2004). Il faut toutefois noter que l'OFC ne semblait pas sensible à cette manipulation. Dans une autre étude, Tricomi et al. ont comparé deux conditions expérimentales où les récompenses monétaires reçues résultaient ou non d'un choix effectué par les participants (Tricomi et al., 2004). Similairement à l'étude précédente, la perception d'un lien de contingence induite par le choix était accompagnée d'une augmentation d'activité dans le

striatum dorsal. De façon plus globale, ces résultats confirment une observation générale issue de la littérature. En effet, le striatum dorsal a souvent été retrouvé activé dans les études où l'obtention d'une récompense dépendait directement des décisions ou des temps de réaction des participants (Elliott et al., 2000b; Delgado et al., 2003; Knutson et al., 2003), mais ne semble pas sollicité lorsque ces récompenses sont reçues de façon passive (Berns et al., 2001; Breiter et al., 2001; McClure et al., 2003). Dans l'ensemble, ces données ont donc conduit les chercheurs à reconsidérer le rôle du striatum dorsal, qui serait davantage impliqué dans les mécanismes de renforcement instrumental et de sélection de l'action, plutôt que dans le traitement des récompenses en soi (Delgado, 2007). Cette interprétation est cohérente avec des données électrophysiologiques montrant une sélectivité des neurones du striatum dorsal pour les actions récompensées (Schultz et al., 2000), ainsi qu'avec les fortes connexions anatomiques de cette région avec le cortex moteur et le cortex préfrontal dorso-latéral (Alexander and Crutcher, 1990). Elle est également compatible avec les modèles d'apprentissage par renforcement qui décrivent le striatum dorsal comme un « acteur » chargé de renforcer les associations réponse-récompense (par opposition au rôle de « critique » joué par le striatum ventral dans le renforcement des associations stimulus-récompense) (O'Doherty et al., 2004).

Une série d'études menées par Caroline Zink a adopté un point de vue légèrement différent, en suggérant un rôle plus général du striatum dans le codage de la saillance. Dans une première expérience comparant des récompenses monétaires reçues de façon active ou passive, Zink et al. ont montré une activité accrue dans le striatum (dorsal et ventral) pour les récompenses reçues de façon active (Zink et al., 2004), en adéquation avec les résultats précédemment obtenus par Elliott et al (2004). Cependant, cette différence d'activité n'était pas présente lorsque les récompenses monétaires étaient remplacées par des formes géométriques sans valeur, qui par ailleurs engendraient une activité équivalente à celle observée pour les récompenses passives (Figure 19). D'après les auteurs, l'activité du striatum ne serait donc pas simplement due à la récompense ni à une contingence action-résultat, mais à une interaction entre ces deux paramètres qu'ils désignent par le terme de « saillance ». Pour étayer leur argumentation, Zink et al. ont conduit deux autres études manipulant des stimuli saillants dépourvus de toute valeur hédonique (Zink et al., 2003; Zink et al., 2006). Ces stimuli étaient des distracteurs visuels et auditifs présentés dans le cadre de tâches de décision perceptuelle. Leur saillance était d'autant plus grande que leur apparition était peu fréquente. Les résultats de ces deux études vont dans le même sens, et montrent que l'activité du striatum est directement proportionnelle à la saillance des distracteurs. Sans remettre en



**Figure 19. Sensibilité du striatum à la saillance des gains monétaires.** Le striatum dorsal (A) et le striatum ventral (B) présentent une augmentation d'activité uniquement pour des gains monétaires reçus après l'exécution d'une action motrice. De plus, l'exécution de cette même action n'engendre pas d'activation différentielle lorsque les gains sont remplacés par des formes géométriques (« blobs »). Le striatum est donc sensible à la saillance des gains monétaires, définie comme la combinaison de leur valeur hédonique et du lien de contingence qui les unit à l'action motrice. D'après Zink et al., 2004.

question les réponses striatales observées dans les tâches de récompense, ces résultats proposent de les redéfinir en termes de saillance : l'activité du striatum ne reflèterait pas tellement la valeur hédonique des récompenses, mais plutôt leur pertinence immédiate pour la réorientation des ressources cognitives et l'adaptation du comportement. Cette interprétation est cohérente avec le rôle attribué aux neurones dopaminergiques dans le codage d'une erreur de prédiction, qui se traduit par une activité d'autant plus importante que les récompenses sont imprévisibles et donc saillantes (cf section II.3.1) (Schultz and Dickinson, 2000). Cette interprétation rejoint également les théories qui défendent un rôle général de la dopamine sous-corticale dans le codage de la saillance (cf section II.2.2) (Horvitz, 2000). Notons toutefois que cette interprétation se heurte à des résultats évoqués plus hauts montrant une

nette différence d'activation pour des gains et des pertes monétaires de magnitude (i.e. de saillance) équivalente. Elle est aussi en contradiction avec un ensemble d'études monétaires rapportant une désactivation du striatum lorsqu'une récompense attendue est finalement omise, alors même qu'une telle omission est particulièrement saillante (Knutson et al., 2001b; Pagnoni et al., 2002; O'Doherty et al., 2003c). Bien que le débat sur l'interprétation de l'activité striatale en termes de récompense ou de saillance demeure, il se pourrait que les deux processus coexistent au niveau neuronal (O'Doherty, 2004).

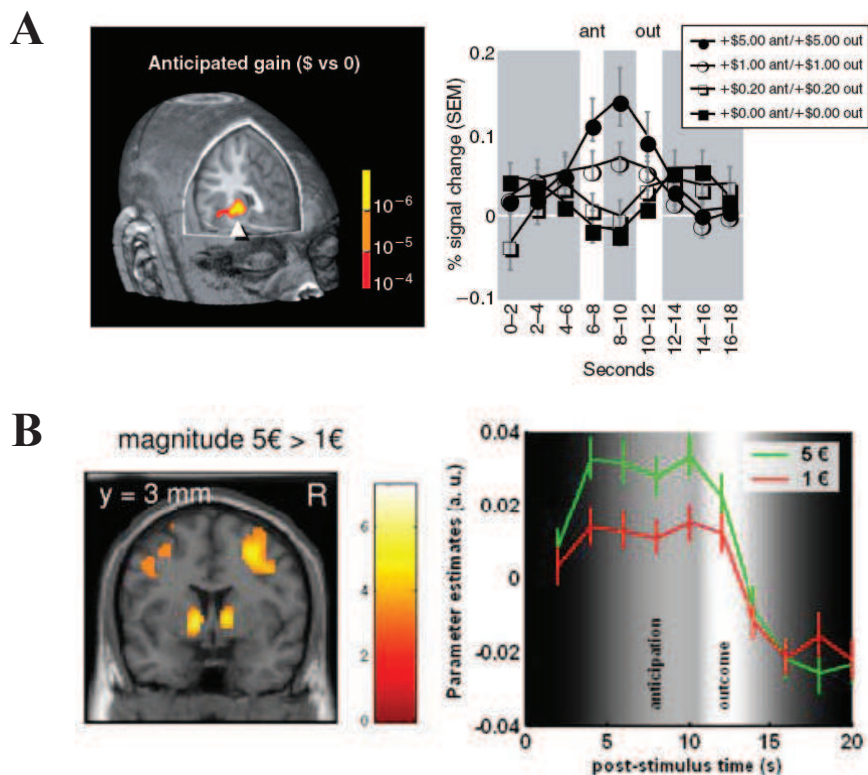
## **4.2. Evaluation subjective des récompenses**

Les résultats ci-dessus montrent qu'au sein du système de récompense, l'amygdale et le striatum dorsal ne participent pas directement ni spécifiquement à la représentation des récompenses. On est donc en droit de s'interroger sur l'identité des substrats cérébraux qui encodent véritablement leur valeur. Le striatum ventral et l'OFC semblent être les deux meilleurs candidats à cette fonction (Porcelli and Delgado, 2009).

### *4.2.1. Rôle du striatum ventral : valeur attendue et/ou ressentie ?*

Tirant pleinement parti de l'IRMf événementielle pour étudier les mécanismes de conditionnement pavlovien, un grand nombre d'études a utilisé des protocoles distinguant une phase d'anticipation et une phase de réception des récompenses (cf par exemple la tâche MID, Figure 8). Parmi ces études, beaucoup ont mis en avant le rôle du striatum ventral dans la prédiction des récompenses et le codage de leur valeur attendue. En effet, le striatum ventral montre une augmentation d'activité en réponse à des symboles prédictifs de gains monétaires (Knutson et al., 2001b; Knutson et al., 2003), de goûts plaisants (O'Doherty et al., 2002) ou d'odeurs appétitives (Gottfried et al., 2002a), mais ne réagit pas à des symboles annonçant à l'inverse des pertes monétaires, des goûts déplaisants ou des odeurs aversives. Cette activité anticipatoire est par ailleurs corrélée positivement à la magnitude attendue des récompenses – mais pas à la magnitude des punitions– comme l'illustrent plusieurs études monétaires réalisées en IRMf (Figure 20) (Knutson et al., 2001a; Abler et al., 2005; Yacubian et al., 2006) ou à l'aide d'électrodes implantées chez des patients épileptiques (Cohen et al., 2009). Cette augmentation d'activité avec la magnitude attendue a également été observée pour des récompenses sociales (Spreckelmeyer et al., 2009). En outre, plusieurs études manipulant à la fois la magnitude et la probabilité de gains monétaires rapportent une corrélation avec le produit de ces deux paramètres, i.e. la valeur espérée (cf section I.3.2.2) (Knutson et al., 2005;

Yacubian et al., 2006). Enfin, la représentation de la valeur attendue dans le striatum n'est pas seulement modulée par les propriétés des récompenses, mais aussi par les désirs internes : ainsi, dans une étude où les participants devaient apprendre la valeur appétitive de symboles annonçant des odeurs plaisantes, l'activité anticipatoire du striatum ventral s'est retrouvée brusquement diminuée après que l'une des odeurs ait été sélectivement dévaluée en la faisant respirer aux participants jusqu'à satiété (Gottfried et al., 2003). Plusieurs études montrent aussi que cette activité anticipatoire dépend étroitement du système dopaminergique (Knutson et al., 2004; Abler et al., 2007).

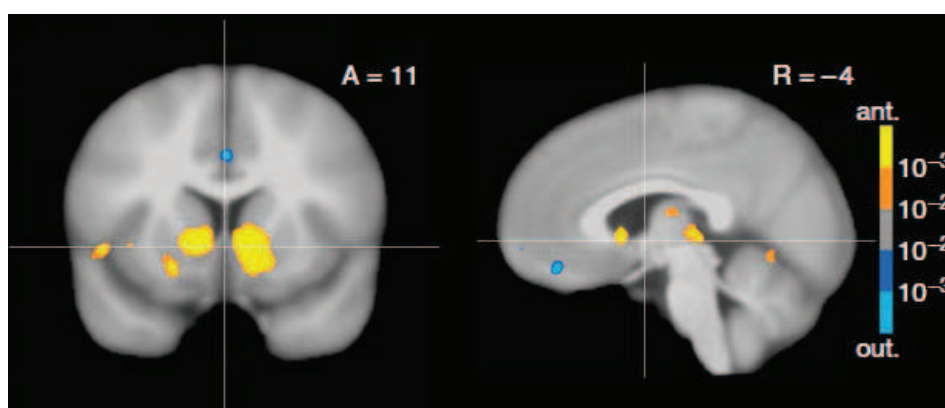


**Figure 20. Corrélation positive entre l'activité anticipatoire du striatum et la magnitude attendue de récompenses monétaires.** Dans deux expériences où différents montants d'argent sont mis en jeu, l'activité du striatum ventral reflète directement les montants attendus pendant la phase d'anticipation. **(A)** Activité observée dans la tâche MID. D'après Knutson et al., 2001a. **(B)** Activité observée dans une tâche de jeu de hasard. D'après Yacubian et al., 2006.

Parallèlement, de nombreuses études semblent indiquer que le striatum ventral est également impliqué dans l'évaluation des récompenses au moment où elles sont reçues. En s'appuyant sur des valeurs numériques objectives (pour les récompenses quantifiables comme l'argent) ou sur des notes subjectives recueillies auprès des participants (pour les récompenses non quantifiables), ces études ont rapporté des corrélations entre l'activité du striatum et la

valeur ressentie de récompenses aussi diverses que l'argent (Breiter et al., 2001; Izuma et al., 2008), la musique (Blood and Zatorre, 2001), les visages attractifs (Aharon et al., 2001; Bray and O'Doherty, 2007; Smith et al., 2010), les stimuli érotiques visuels (Redouté et al., 2000) ou les interactions sociales (Izuma et al., 2008). De plus, tout comme pendant la phase d'anticipation, le striatum est sensible aux effets de satiété, puisque son activité diminue lorsqu'une récompense comme du chocolat devient moins plaisante à force d'avoir été consommée (Small et al., 2001). D'autres études montrent également que le striatum ventral encode non seulement la valeur absolue, mais aussi la valeur relative des récompenses, dans des tâches où les participants ont la possibilité de comparer ce qu'ils ont obtenu par rapport à ce qu'ils auraient pu obtenir dans un autre scénario (Kuhnen and Knutson, 2005; Nieuwenhuis et al., 2005; Lohrenz et al., 2007).

Globalement, ces données semblent donc indiquer que le striatum ventral reflète à la fois la valeur attendue et la valeur ressentie des récompenses. Ce double rôle a souvent été interprété comme le support possible du calcul d'une erreur de prédiction, nécessitant une représentation conjointe de la valeur ressentie et de la valeur attendue (cf section II.4.3) (McClure et al., 2004a; O'Doherty, 2004) Cependant les interprétations ne sont pas closes, et plusieurs débats persistent sur le rôle exact du striatum ventral dans le traitement des récompenses. Par exemple, certains chercheurs comme Brian Knutson soutiennent l'idée que striatum ventral est impliqué avant tout dans la représentation de la valeur attendue. Cette idée provient notamment de résultats tirés de sa tâche MID (cf Figure 8), qui engendre effectivement une activité significativement plus importante pendant la phase d'anticipation



**Figure 21. Sollicitation plus importante du striatum ventral pendant l'anticipation que pendant la réception de gains monétaires.** Ce résultat est tiré d'une méta-analyse de 12 études rapportant un contraste entre la phase d'anticipation et la phase de réception de gains monétaires dans la tâche MID (cf Figure 8). D'après Knutson and Greer, 2008.



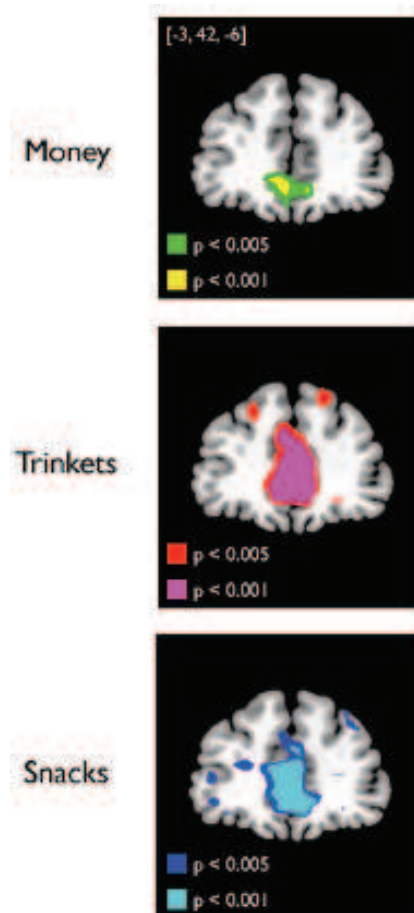
que pendant la phase de réception des récompenses (Figure 21) (Knutson and Greer, 2008). Sur la base de ce résultat et d'un ensemble d'autres données issues d'expériences de neuroéconomie, Knutson a proposé un modèle où l'activité du striatum ventral refléterait l'expérience affective des individus pendant l'anticipation des récompenses, et servirait de support pour orienter les comportements d'approche et de choix. Seul le striatum dorsal serait impliqué dans les mécanismes de renforcement au moment de la réception des récompenses (Knutson et al., 2008). Cette interprétation peut être mise en relation avec la théorie de Berridge et Robinson qui suggèrent un rôle prépondérant de la dopamine ventro-striatale dans le codage de la saillance motivationnelle, par opposition au plaisir (cf section II.2.2) (Berridge and Robinson, 2003). Une récente étude est même allée plus loin, en récusant toute implication du striatum ventral dans les processus d'évaluation des récompenses (Hare et al., 2008). Pointant du doigt que la valeur attendue et l'erreur de prédiction sont systématiquement corrélées –et donc confondues– dans les tâches habituellement utilisées, les auteurs ont élaboré un protocole original permettant de séparer ces variables. Leurs résultats ont alors révélé que l'activité du striatum ventral était corrélée avec l'erreur de prédiction, mais pas avec la valeur attendue des récompenses. Appuyant partiellement cette idée, une récente méta-analyse portant spécifiquement sur la représentation de la valeur des récompenses au niveau cérébral montre que moins d'un tiers des études rapportent effectivement des activations dans le striatum ventral (Peters and Buchel, 2010). Ces divergences d'interprétation mettent en évidence l'absence de consensus sur le rôle fonctionnel du striatum ventral, qui pourtant est souvent considéré comme la structure centrale du système de récompense. Bien que ces divergences résultent probablement en partie de la multiplicité des protocoles employés dans la littérature, il paraît important de concentrer des efforts particuliers sur cette question, afin de construire un cadre théorique cohérent.

#### 4.2.2. *Cortex orbitofrontal : un territoire hétérogène et une monnaie neurale commune*

Comme le striatum ventral, l'OFC a été régulièrement impliqué dans le codage de la valeur attendue et de la valeur ressentie des récompenses. En particulier, toute une littérature en neuroéconomie corrobore les observations électrophysiologiques chez le singe concernant un rôle de l'OFC médian dans la représentation de la valeur attendue. Par exemple, dans une étude reprenant le paradigme de conditionnement pavlovien de Tremblay et Schultz (1999), Elliott et al. ont montré que la valeur attribuée à des gains monétaires était encodée de façon relative dans l'OFC médian, reflétant le contexte particulier dans lequel

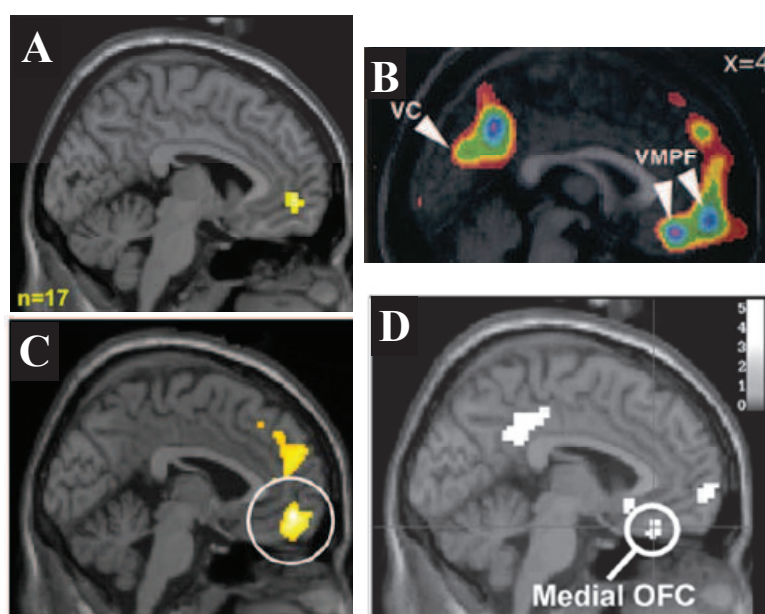
ces gains étaient délivrés (Elliott et al., 2008). Une étude comparant directement des gains monétaire et du jus de fruit a montré une réponse similaire dans l'OFC médian lors de l'anticipation de ces deux récompenses (Kim et al., 2010). Parallèlement, une poignée d'études en IRMf s'est intéressée à la représentation de la valeur attendue de différents types de récompenses dans le contexte particulier de choix économiques (ce que les neuroéconomistes appellent « goal value »). Dans une expérience pionnière, Plassmann et al. ont demandé à des participants quel prix ils étaient prêts à payer pour acheter des biens alimentaires, et ont mis en évidence dans l'OFC médian une activité cérébrale proportionnelle aux prix proposés, indépendamment du type de nourriture mis en jeu. Utilisant des variantes de ce protocole et d'autres types de biens tels que de l'argent, des babioles ou des tickets de loterie, plusieurs autres études sont parvenues à la même conclusion : quel que soit le type de récompense considéré, la représentation économique de sa valeur dans le cadre d'une décision d'achat ou d'échange semble encodée de façon systématique dans une région bien particulière et reproductible de l'OFC médian (Figure 22) (Hare et al., 2008; Chib et al., 2009; De Martino et al., 2009; Hare et al., 2009). Ces résultats s'inscrivent dans le prolongement des travaux de Padoa-Schioppa et Assad chez le singe (2006; Padoa-Schioppa and Assad, 2008), et renforcent l'hypothèse d'une « monnaie neurale commune » calculée par l'OFC, dans le but de pouvoir comparer aisément différentes récompenses sur une échelle commune (Montague and Berns, 2002; Sugrue et al., 2005).

D'autre part, de nombreuses données soulignent le rôle central de l'OFC dans le codage de la valeur ressentie des récompenses. En effet, comme nous l'avons rapidement évoqué plus haut, l'OFC répond à une large gamme de stimuli plaisants, dans les domaines



**Figure 22. Représentation de la valeur attendue de différents types de récompenses dans une région commune de l'OFC médian.** En situation de choix économique, l'activité de l'OFC médian augmente de façon proportionnelle à la valeur subjective des biens mis en jeu (ici de l'argent, des babioles ou de la nourriture). D'après Chib et al., 2009.

gustatifs (de Araujo et al., 2003a; Small et al., 2003), olfactifs (Anderson et al., 2003), auditifs (Blood et al., 1999), tactiles (Francis et al., 1999; Rolls et al., 2003b) ou visuel (Aharon et al., 2001; O'Doherty et al., 2001a). Plusieurs arguments ont été développés pour montrer que cette activité ne reflète pas seulement le codage des propriétés sensorielles de ces stimuli, mais bien leur valeur hédonique. Tout d'abord, un certain nombre d'études sont allés au-delà d'un simple contraste, en rapportant une corrélation entre l'activité de l'OFC (essentiellement dans sa partie médiane) et des évaluations subjectives recueillies auprès des participants pour des récompenses aussi diverses que des goûts plaisants (McClure et al., 2004c; Plassmann et al., 2008), des odeurs plaisantes (Rolls et al., 2003a; Grabenhorst et al., 2007), des visages attractifs (O'Doherty et al., 2003b; Winston et al., 2007), des stimulations tactiles plaisantes (Grabenhorst et al., 2008) ou de la musique (Blood and Zatorre, 2001) (Figure 23). Par ailleurs il est intéressant de constater que l'activité de l'OFC corrèle mieux avec les notes subjectives de plaisir qu'avec les notes d'intensité lorsqu'on demande à des participants d'évaluer des stimuli gustatifs sur ces deux échelles (Grabenhorst and Rolls, 2008). Ce type de corrélation a également été rapporté dans le contexte de gains monétaires croissants, bien que dans des régions plus rostrales et moins ventrales, correspondant plutôt



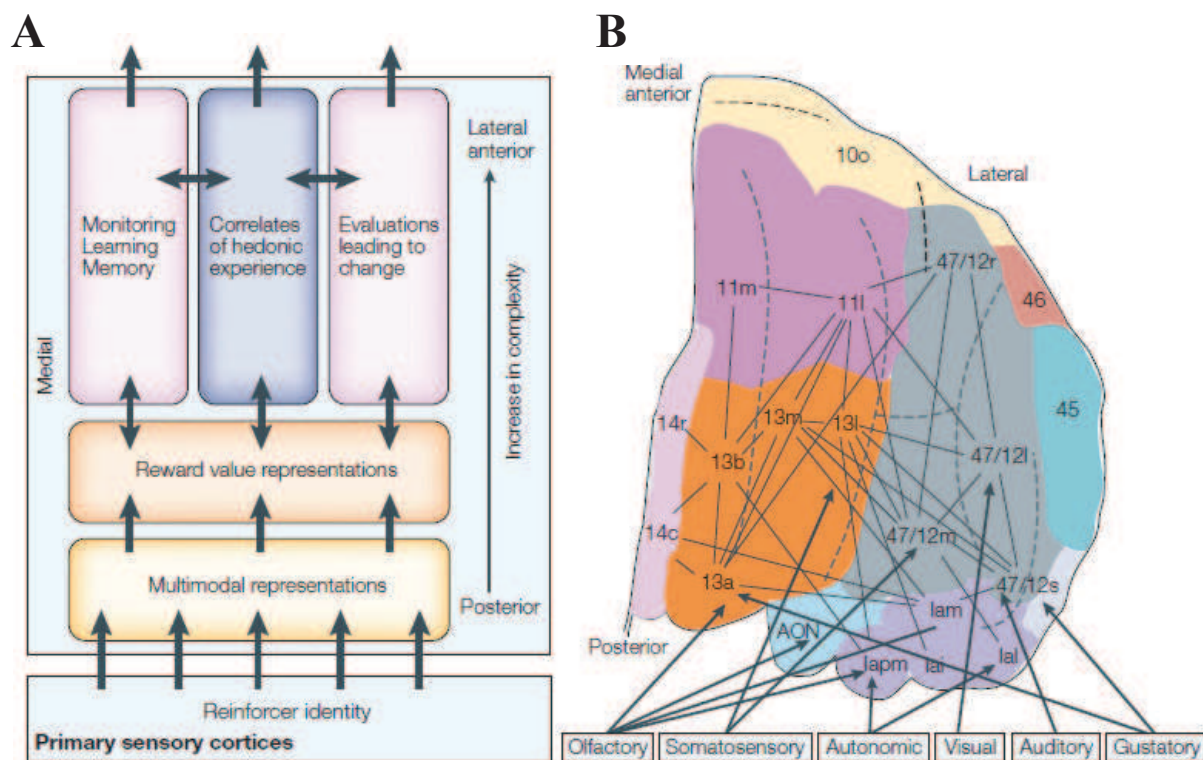
**Figure 23.** Représentation de la valeur ressentie de différents types de récompenses dans une région commune de l'OFC médian. La valeur ressentie est mesurée à l'aide d'évaluations subjectives recueillies auprès des participants. Cette valeur est corrélée avec l'activité cérébrale enregistrée dans l'OFC médian pour des récompenses comme des sodas sucrés (A) (McClure et al., 2004b), de la musique (B) (Blood et al., 2001), des odeurs plaisantes (C) (Rolls et al., 2003a) et des visages attractifs (D) (O'Doherty et al., 2003b).

au cortex préfrontal ventro-médian (Knutson et al., 2003; Weber et al., 2009; Smith et al., 2010). La pertinence de cette ségrégation anatomique n'est pas encore claire (Porcelli and Delgado, 2009; Haber and Knutson, 2010). Un deuxième argument provient d'études sur la satiété, qui montrent que la dévaluation sélective de certaines nourritures ou odeurs appétitives engendre une diminution concomitante d'activité dans l'OFC (O'Doherty et al., 2000; Kringelbach et al., 2003). Ces résultats apportent une preuve solide que l'OFC ne reflète pas tant les propriétés intrinsèques des récompenses mais plutôt leur utilité subjective qui dépend entre autres des désirs internes. Deux études sur la synergie sensorielle apportent également un argument intéressant. On parle de synergie sensorielle quand deux stimuli délivrés conjointement produisent un effet supérieur à la somme des effets procurés isolément par chacun des deux stimuli. En étudiant la synergie résultant de la combinaison de deux goûts (de Araujo et al., 2003b) ou d'un goût et d'une odeur (de Araujo et al., 2003c), les auteurs ont montré que le surcroît de plaisir lié à cette synergie, qui ne peut être de nature purement sensorielle, était représenté dans le cortex orbitofrontal latéral. Enfin, une étude récente a montré que la même région dans l'OFC médian était sollicitée par la réception de gains monétaires ou le simple fait d'imaginer ces mêmes gains, suggérant ainsi que l'activité cérébrale sous-jacente est bien liée à la composante hédonique et non sensorielle des récompenses (Bray et al., 2010). Dans un autre domaine, il a été montré que l'activité de l'OFC médian est modulée par les préférences sexuelles des individus lorsqu'ils observent des visages attractifs, bien que les visages masculins et féminins aient reçu des notes de beauté équivalentes, montrant ainsi que l'OFC est également sensible aux composantes motivationnelles (Kranz and Ishai, 2006).

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces résultats pour tenter de construire un modèle cohérent du fonctionnement de l'OFC. En premier lieu, il semble qu'une région médiane, à cheval sur l'OFC médian et le cortex préfrontal ventro-médian, soit sollicitée pour représenter la valeur ressentie des récompenses indépendamment de leur nature. Ce résultat a été confirmé dans une récente méta-analyse, qui montre par ailleurs une co-localisation de la représentation de la valeur attendue et de la valeur ressentie (Peters and Buchel, 2010). Cela renforce une fois de plus l'idée d'une monnaie neurale commune, qui servirait à comparer la valeur subjective des récompenses sur une même échelle, non seulement au moment de faire des choix mais aussi au moment où ces récompenses sont éprouvées. Parallèlement, une importante méta-analyse réalisée en 2004 par Kringelbach et Rolls a proposé deux axes d'organisation fonctionnelle au sein de l'OFC (Kringelbach and Rolls, 2004). Tout d'abord, à l'opposé de l'OFC médian, l'OFC latéral semble plus

fréquemment recruté par les punitions et stimuli aversifs, ce qui a conduit les auteurs à proposer une dissociation médio-latérale en fonction de la valence des renforçateurs. Cependant ce résultat doit être considéré avec prudence. En effet, de nombreuses études manipulant diverses récompenses rapportent des activations dans l'OFC latéral (48% des études d'après la méta-analyse plus récente de Peters et Buchel, 2010). De plus, il se trouve que les punitions ont souvent tendance à engendrer une inhibition des réponses motrices, un processus qui recrute également l'OFC latéral (Elliott et al., 2000a; O'Doherty et al., 2003a). Par conséquent, la description de cette dissociation médio-latérale à l'aide d'une simple distinction récompenses-punitions n'est pas la plus appropriée, et il est plus juste de considérer l'OFC latéral comme une région répondant aux stimuli qui signalent un changement dans l'environnement et donc la nécessité d'une adaptation du comportement (ces stimuli étant bien souvent des punitions dans les faits). Ensuite, Kringelbach et Rolls ont suggéré l'existence d'une dissociation dans un axe postéro-antérieur en fonction du degré d'abstraction des récompenses : en effet dans leur méta-analyse, les récompenses sensorielle comme le jus de fruit semblent activer des régions de l'OFC plus postérieures que les récompenses plus abstraites comme l'argent. Cette proposition est par ailleurs cohérente avec un ensemble de données cytoarchitectoniques et anatomiques, qui montrent notamment une forte connectivité de l'OFC postérieur avec les cortex sensoriels ainsi qu'une organisation hiérarchique progressive à mesure que l'on progresse vers l'OFC antérieur (Figure 24). Cette hypothèse d'une dissociation postéro-antérieure dans l'OFC étant au cœur de la problématique traitée dans cette thèse, nous la commentons plus en détails dans la dernière section de cette introduction. Sur la base de cette méta-analyse et d'autres données neuropsychologiques et neurophysiologiques, Kringelbach a proposé un modèle hiérarchique du fonctionnement de l'OFC permettant d'intégrer les aspects sensoriels et hédoniques des récompenses (Figure 24) (Kringelbach, 2005; Berridge and Kringelbach, 2008). Les informations sensorielles arriveraient d'abord depuis la périphérie jusqu'aux cortex sensoriels primaires, où elles seraient décodées en représentations corticales stables. Ces représentations seraient ensuite envoyées vers l'OFC postérieur qui se chargerait de leur intégration multi-modale, puis l'attribution d'une « valeur de récompense » serait réalisée dans une partie plus antérieure. Cette valeur pourrait alors être utilisée pour influencer les décisions et le comportement (OFC antérieur latéral), stockée pour alimenter les processus d'apprentissage ou de mémoire (OFC antérieur médian) ou intégrée aux désirs internes pour construire une valeur hédonique subjective (OFC antérieur central). Ce modèle reprend donc les deux dissociations évoquées plus haut : une

complexification progressive dans la représentation et l'utilisation de la valeur dans l'axe postéro-antérieur, et une opposition entre un rôle de « gardiennage » de l'OFC médian – qui maintiendrait une représentation des stimuli à valence positive– et un rôle « d'alerte » de l'OFC latéral –qui réagirait aux stimuli signalant par leur valence négative la nécessité d'adapter son comportement.



**Figure 24. Modèle d'organisation fonctionnelle du cortex orbitofrontal. (A)** Ce modèle montre les interactions entre les processus sensoriels et hédoniques en prenant comme exemple l'une des hémisphères de l'OFC. L'information circule du bas vers le haut dans ce diagramme. Les informations sensorielles arrivent depuis la périphérie jusqu'aux cortex sensoriels primaires, puis sont relayées vers l'OFC postérieur qui se charge de leur intégration multi-modale. La valeur des récompenses est estimée dans une partie plus antérieure. Cette valeur est alors utilisée pour influencer les décisions et le comportement (OFC antérieur latéral), stockée pour alimenter les processus d'apprentissage ou de mémoire (OFC antérieur médian) ou intégrée aux désirs internes pour construire une valeur hédonique subjective (OFC antérieur central). **(B)** Vue schématique de la connectivité anatomo-fonctionnelle au sein de l'OFC. Une grande quantité d'informations est échangée réciproquement entre les différentes régions de l'OFC ainsi qu'avec d'autres régions cérébrales. D'après Kringelbach, 2005.

### 4.3. Erreur de prédiction

Dans la continuité des travaux de Schultz chez le singe (Schultz et al., 1997; Fiorillo et al., 2003), un certain nombre d'études en IRMf se sont penchées sur les mécanismes d'erreur de prédiction chez l'humain. Différents types d'erreur de prédiction ont été étudiés, en fonction du paramètre principal sur lequel portait la prédiction. Un certain nombre d'études se sont intéressées aux erreurs de prédiction temporelles, qui surviennent quand les récompenses attendues sont délivrées plus tôt ou plus tard que prévu. Leur mise en évidence résulte souvent d'un simple contraste entre l'activité enregistrée en réponse aux récompenses attendues versus inattendues. D'autres études se sont intéressées aux erreurs de prédiction probabilistes, qui surviennent lorsqu'une récompense est reçue alors qu'elle n'était pas attendue avec certitude (i.e. sa probabilité était inférieure à 1). Ces erreurs de prédiction ont souvent été étudiées au cours de tâches d'apprentissage qui demandent aux participants d'associer des symboles prédictifs à des probabilités d'obtention de récompenses. Dans ce cas, les erreurs de prédiction sont calculées à l'aide d'algorithmes d'apprentissage par renforcement (cf section I.3.3), tels que le modèle de Rescorla-Wagner ou les algorithmes d'apprentissage par différence temporelle (« temporal difference learning » algorithms) (Niv and Schoenbaum, 2008). Il faut aussi noter que certaines études distinguent les erreurs de prédiction positives et négatives, alors que d'autres les mélangent. Nous ne rentrons cependant pas dans ces détails, d'autant plus que l'étude des erreurs de prédiction négatives en IRMf est complexifiée du fait qu'on ignore si la baisse d'activité des neurones dopaminergiques observée chez le singe lors de l'omission d'une récompense se traduit par une augmentation ou une diminution du signal BOLD (O'Doherty et al., 2003c).

Plusieurs études ont d'abord confirmé les résultats électrophysiologiques obtenus chez le singe. A l'aide de protocoles de conditionnement utilisant des boissons appétitives comme récompenses, ces études ont mis en évidence des signaux d'erreurs de prédiction temporelles (Berns et al., 2001; Pagnoni et al., 2002; McClure et al., 2003) et probabilistes (O'Doherty et al., 2003c; Valentin and O'Doherty, 2009), au niveau du mésencéphale, du striatum ventral et de l'OFC. L'une de ces études utilisant de l'IRMf haute résolution a même rapporté une localisation cohérente avec les noyaux dopaminergiques du mésencéphale étudiés chez le singe (D'Ardenne et al., 2008). Cependant, il est important de souligner que le striatum ventral est de loin la structure cérébrale la plus souvent rapportée dans les études d'IRMf sur l'erreur de prédiction. L'explication la plus probable réside dans la nature même du signal BOLD. En effet il semblerait que le signal enregistré au niveau d'une aire cérébrale ne reflète pas le taux

de décharge des neurones, i.e. les informations transmises par cette région, mais plutôt les potentiels de champ locaux, i.e. les informations reçues depuis les régions situées en amont (Logothetis et al., 2001; Logothetis and Wandell, 2004). Par conséquent, il ne serait pas surprenant que l'activité des neurones dopaminergiques du mésencéphale se traduise en IRMf par une augmentation de signal BOLD au niveau des sites de projection de ces neurones, e.g. au niveau du striatum ventral et de l'OFC. Cela pourrait donc expliquer le « glissement » des signaux d'erreur de prédiction depuis le mésencéphale vers le striatum ventral (Niv and Schoenbaum, 2008). De plus il ne faut pas oublier que le signal BOLD ne renseigne pas sur la nature des neurotransmetteurs impliqués, et qu'il est donc difficile de faire un parallèle direct avec les données électrophysiologiques, même si certains résultats laissent penser que le signal enregistré dans le striatum ventral est relativement bien corrélé avec l'activité dopaminergique sous-jacente (Knutson and Gibbs, 2007).

Malgré ces limites, l'IRMf a toutefois largement contribué à valider le concept d'erreur de prédiction en l'étendant à d'autres récompenses moins primaires que le jus de fruit. Ainsi de nombreuses études ont mis en évidence des signaux d'erreurs de prédiction probabilistes dans des tâches où l'apprentissage était renforcé par de l'argent. Ces signaux ont été rapportés principalement dans le striatum ventral (Kim et al., 2006; Seymour et al., 2007; Glascher et al., 2010), dans le striatum dorsal (Delgado et al., 2005; Valentin and O'Doherty, 2009) et dans le mésencéphale (D'Ardenne et al., 2008). En outre, d'autres études utilisant des visages attractifs ou de simples retours verbaux comme renforçateurs ont également montré des signaux d'erreur de prédiction liés à l'apprentissage, respectivement dans le striatum ventral et l'OFC (Bray and O'Doherty, 2007) et dans le mésencéphale (Aron et al., 2004).

D'autre part, plusieurs études ont montré que ces signaux sont calculés même en l'absence d'apprentissage : en effet, dans des tâches où les probabilités de gains monétaires sont données explicitement aux participants, le striatum ventral (Ablner et al., 2006; Yacubian et al., 2006) et le mésencéphale (Dreher et al., 2006) répondent proportionnellement à la différence entre ce qui a été reçu et ce qui avait été prédit. Une autre étude a également mis en évidence le calcul d'une erreur de prédiction dans le striatum ventral dans le cadre d'un protocole de conditionnement subliminal, renforçant ainsi l'idée qu'il s'agit d'un mécanisme automatique et inconscient (Pessiglione et al., 2008). Enfin, plusieurs études suggèrent effectivement un rôle de la dopamine dans le calcul des erreurs de prédiction, puisque les signaux correspondants semblent modulés par des agents dopaminergiques au niveau du striatum chez le sujet sain (Pessiglione et al., 2006) et perturbés chez le patient schizophrène à la fois dans le striatum et le mésencéphale (Murray et al., 2008).



#### 4.4. Prise en compte des coûts liés à la récompense

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie de l'introduction (cf section I.3.2.1), la valeur attendue des récompenses est modulée par les coûts nécessaires à leur obtention. Nous abordons rapidement ici l'incertitude et le délai, qui ont été le plus étudiés en IRMf.

##### 4.4.1. Incertitude : codage de la probabilité et du risque

L'incertitude liée aux récompenses tend à diminuer leur attractivité. Par conséquent, il paraît important de posséder une bonne représentation de leurs propriétés statistiques dans l'environnement. Deux lignes de recherche complémentaires ont été développées pour identifier les mécanismes cérébraux responsables de cette représentation, principalement pour les récompenses monétaires.

La première approche, plutôt issue de la psychologie et inspirée des expériences de Schultz chez le singe, consiste à étudier le codage des probabilités associées aux récompenses. Les protocoles utilisés sont pour la plupart des tâches de conditionnement simples, sans prise de décision, où les probabilités de gain monétaire sont données explicitement. Dans plusieurs études, l'analyse de l'activité cérébrale pendant la phase d'anticipation a révélé une représentation linéaire de ces probabilités au sein du système de récompense, principalement dans le striatum ventral (Abler et al., 2006; Preuschoff et al., 2006; Yacubian et al., 2006; Tobler et al., 2008) et le cortex préfrontal ventro-médian (Knutson et al., 2005; Yacubian et al., 2006). Ceci est cohérent avec le rôle joué par ces deux régions dans l'évaluation subjective des récompenses (cf section II.4.2), et en particulier avec le rôle du striatum ventral dans le codage de la valeur espérée (Knutson et al., 2005; Yacubian et al., 2006). Cependant, la façon dont les informations de magnitude et de probabilité sont combinées dans le striatum pour aboutir au calcul de la valeur espérée reste encore à éclaircir (Knutson and Bossaerts, 2007). Parallèlement, une poignée d'études se sont intéressées aux distorsions non-linéaires de la perception des probabilités rapportées dans la Prospect Theory, qui suggère une sur-évaluation typique des faibles probabilités accompagnée d'une sous-évaluation des fortes probabilités (cf section I.3.2.2). Malheureusement les résultats obtenus sont assez hétérogènes, puisque les régions cérébrales dont l'activité semble compatible avec de telles distorsions varient selon les études entre le striatum ventral (Hsu et al., 2009), le cortex préfrontal dorso-latéral (Tobler et al., 2008) ou le cortex cingulaire antérieur (Paulus and

Frank, 2006). Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour élucider cette question.

Une deuxième approche a consisté à étudier l'incertitude sous l'angle du risque, défini précédemment comme la variance associée aux récompenses (cf section I.3.2.1). Les études d'IRMf sur le risque se sont largement inspirées du champ de l'économie expérimentale, en s'appuyant essentiellement sur des protocoles de choix impliquant des paris monétaires de probabilités et de magnitudes variables. Plusieurs de ces études ont montré une augmentation d'activité cérébrale liée au niveau de risque dans le striatum ventral, le mésencéphale et l'insula antérieure (Dreher et al., 2006; Preuschoff et al., 2006). Parmi ces régions, l'insula semble être un marqueur du risque particulièrement reproductible, puisqu'une même corrélation a été rapportée dans cette région dans d'autres études utilisant des récompenses monétaires (Critchley et al., 2001) ou d'autres types de stimuli (Huettel et al., 2005; Grinband et al., 2006). Ce résultat a été confirmé dans une récente méta-analyse, qui a également mis en avant le rôle du thalamus et du cortex préfrontal dorso-médian (Mohr et al., 2010). Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence la pertinence comportementale de l'activité de l'insula en contexte de risque, en montrant que cette activité était prédictive des choix prudents par rapport aux choix risqués (Sanfey et al., 2003; Kuhnen and Knutson, 2005). Enfin, il est intéressant de souligner que la plupart de ces résultats peuvent être interprétés dans un cadre théorique plus large assignant à l'insula un rôle dans la prédiction et l'apprentissage du risque (Preuschoff et al., 2008). En effet, le risque peut être assimilé à une prédiction sur l'erreur de prédiction : plus le risque associé à un choix est important, plus l'erreur de prédiction moyenne attendue est grande. Partant de ce principe, il est possible modéliser une « erreur de prédiction du risque » (« risk prediction error »), qui correspond à la différence entre l'erreur de prédiction effective et l'erreur de prédiction prédite. Or une expérience récente basée sur un jeu de hasard et d'argent a justement montré que l'activité de l'insula était corrélée à la fois au niveau de risque prédit pendant la phase d'anticipation, et au terme d'erreur de prédiction du risque calculé au moment de la réception des gains monétaires (Preuschoff et al., 2008). Ce résultat est bien cohérent avec un mécanisme général de prédiction et de gestion du risque dans l'insula.

#### 4.4.2. *Intégration des coûts liés au délai dans la prise de décision*

Tout comme l'incertitude, le délai temporel qui nous sépare d'une récompense potentielle affecte négativement l'estimation de sa valeur. Pour étudier les mécanismes

cérébraux qui sous-tendent ce processus de dévaluation, les études d'IRMf ont typiquement eu recours à des protocoles de « choix intertemporels ». Ces choix opposent des récompenses immédiates (ou quasi-immédiates) de faible magnitude avec des récompenses retardées mais de magnitude plus importante. L'analyse de l'activité cérébrale observée pendant ces choix a conduit à deux types d'interprétations opposées.

D'un côté, plusieurs études défendent une interprétation en termes de systèmes duaux, supposant l'implication de régions cérébrales différentes pour l'évaluation des récompenses immédiates et retardées (Berns et al., 2007). Dans deux études manipulant des gains monétaires et du jus de fruit, McClure et al. ont ainsi démontré qu'un ensemble de régions limbiques incluant notamment le striatum ventral, le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex cingulaire postérieur, était spécifiquement activé par les récompenses immédiates, alors que les récompenses retardées recrutaient en plus des régions pariétales et préfrontales (McClure et al., 2004b; McClure et al., 2007). De plus, la différence d'activité entre ces deux réseaux était prédictive des choix des participants. Ces résultats concordent avec d'autres études qui montrent une activation préférentielle du striatum ventral pour le choix de récompenses immédiates (Tanaka et al., 2004; Wittmann et al., 2007).

A l'inverse, certaines études suggèrent l'existence d'un seul système d'évaluation, dont l'activité reflèterait directement le délai des récompenses quel qu'il soit. A l'aide d'un protocole similaire à celui de McClure et al., Kable et Glimcher ont ainsi montré que les régions du système « impulsif » décrit ci-dessus, i.e. le striatum ventral, le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex cingulaire postérieur, étaient activées quel que soit le délai des récompenses proposées, mais de façon proportionnelle à ce délai (Kable and Glimcher, 2007). Le niveau d'activité de ces régions encoderait donc la valeur attendue des récompenses en termes de délai, et permettrait alors de faire des choix sur ce critère. Ce mécanisme, plus parcimonieux que le précédent, est par ailleurs cohérent avec une autre étude montrant que la préférence pour des récompenses immédiates versus retardées (qui représente d'une certaine façon l'impulsivité) est corrélée à la sensibilité du striatum ventral en réponse à des récompenses monétaires (Hariri et al., 2006).

### III. Le jeu pathologique

#### 1. Définitions et étiologie du jeu pathologique

La pratique des jeux de hasard et d'argent<sup>11</sup> consiste à miser un objet de valeur sur le résultat d'un événement incertain, dans l'espoir d'obtenir un objet de valeur encore plus grande (Potenza, 2008). Parmi les objets misés, l'argent est le plus couramment utilisé, mais d'autres objets tels que des biens de consommation (dans les jeux de loto par exemple) ou même des récompenses primaires comme la boisson (Hayden and Platt, 2009) peuvent être utilisés. Le jeu est répandu à travers de nombreuses cultures (Raylu and Oei, 2004), et semble prendre une place de plus en plus importante dans les activités de loisir. En France par exemple, les dépenses de jeu ont augmenté de 148 % entre 1960 et 2005, tandis que près de 30 millions de personnes (soit trois adultes sur cinq) déclaraient avoir joué au moins une fois à un jeu de hasard et d'argent au cours de l'année 2005 (Venisse, 2007). Compte-tenu de la libéralisation récente de certains jeux en ligne, il y a fort à parier que cette tendance devrait encore s'amplifier dans les années à venir.

La popularité des jeux d'argent constitue un paradoxe pour les économistes et les psychologues, dans la mesure où l'adage « La maison est toujours gagnante » est bien connu des joueurs. En d'autres termes, les probabilités de gain sont arrangées de façon à garantir une source de revenu constante aux promoteurs de jeu, ce qui signifie que la valeur espérée des gains est systématiquement négative pour les joueurs, et que l'accumulation des pertes est donc inévitable sur le long terme. Comment expliquer alors l'attraction exercée par le jeu, au-delà des considérations financières ? Une partie de la réponse se trouve dans les mécanismes de renforcement et de conditionnement mis en œuvre dans les jeux de hasard et d'argent. Tout d'abord, le caractère imprévisible des gains induit un renforcement positif particulièrement efficace, en générant de fortes erreurs de prédiction. Ensuite, un certain nombre d'indices sensoriels typiques des environnements de jeu (comme le son des pièces, les lumières clignotantes, la vue des cartes...) acquièrent rapidement une valeur affective conditionnée, qui motive et entretient le comportement de jeu. Enfin, il arrive que le jeu soit vécu comme un moyen de soulager des états négatifs liés à l'anxiété, à la dépression ou à l'ennui. Cet état négatif agit alors comme un puissant renforçateur négatif vis-à-vis du jeu, qui devient une réponse instrumentale conditionnée.

---

<sup>11</sup> La langue française ne possède pas de mot désignant spécifiquement les jeux de hasard et d'argent, tel que le terme « gambling » en anglais. Pour simplifier, le simple vocable « jeu » sera fréquemment utilisé par la suite pour désigner les jeux de hasard et d'argent.

Lorsque la pratique du jeu échappe en partie au contrôle du joueur et devient excessive, voire compulsive, elle est considérée comme pathologique. Officiellement, le *jeu pathologique* est considéré comme une maladie psychiatrique, rangée dans la catégorie des « troubles du contrôle des impulsions non classés ailleurs » dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2003). Son diagnostic obéit à un certain nombre de critères précis (Tableau 2), et la sévérité des symptômes se mesure traditionnellement avec le questionnaire « South Oaks Gambling Screen » (SOGS, Lesieur and Blume, 1987). Sa prévalence est estimée entre 1 et 2% dans les pays occidentaux (Welte et al., 2002; Petry et al., 2005). Malgré la classification actuelle du DSM-IV-TR qui rapproche le jeu pathologique de la pyromanie ou de la kleptomanie, un grand nombre d'indices suggèrent plutôt une étiologie commune avec l'addiction aux substances (i.e. drogues, alcool ou nicotine). Tout d'abord, les critères de diagnostic se recoupent en grande partie, puisqu'ils incluent dans les deux cas l'existence de symptômes de tolérance, de manque et de besoin irrésistible (« craving »), en plus du sentiment de perte de contrôle et des retentissements négatifs sur la vie personnelle. On constate également une

1. Préoccupation par le jeu (exemple : préoccupation par la remémoration d'expériences de jeu passées ou par la prévision de tentatives prochaines ou par les moyens de se procurer de l'argent pour jouer)
2. Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré
3. Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu.
4. Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu.
5. Joue pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dysphorique (exemple : des sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'anxiété, de dépression)
6. Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes (pour « se refaire »)
7. Ment à sa famille, à son thérapeute ou à d'autres pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu
8. Comment des actes illégaux tels que falsifications, fraudes, vols ou détournements d'argent pour financer la pratique du jeu
9. Met en danger ou perd une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu
10. Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu

**Tableau 2. Critères de diagnostic du jeu pathologique tels que définis dans le DSM-IV-TR.** Le jeu pathologique est défini comme une pratique « inadaptée, persistante et répétée du jeu », objectivée par la présence d'au moins cinq des critères énoncés ci-dessus dans cette liste. La présence de trois critères correspond à la dénomination « joueur à problème » ou « joueur à risque ».

comorbidité assez forte entre le jeu pathologique et l'addiction aux substances (Goudriaan et al., 2004; Petry et al., 2005), probablement liée à une vulnérabilité génétique partiellement commune (Slutske et al., 2000; Eisen et al., 2001). Par ailleurs, certains traits de personnalité en lien avec la recherche de risque et l'impulsivité, et prédisposant au développement du jeu pathologique, se retrouvent également de façon typique dans l'addiction aux substances (Vitaro et al., 1999; Slutske et al., 2005). L'ensemble de ces caractéristiques psychobiologiques communes expliquent vraisemblablement la similitude observée dans l'efficacité des traitements proposés pour soigner ces pathologies (Petry, 2007). Globalement, ces données épidémiologiques plaident donc pour une conceptualisation du jeu pathologique en tant qu'*addiction comportementale*, une reclassification qui devrait intervenir dans la prochaine version du DSM (Grant et al., 2010). Ce cadre de travail est intéressant pour deux raisons : il offre tout d'abord la possibilité d'appliquer au jeu des hypothèses neurobiologiques issues du champ de l'addiction aux substances, et ouvre également la perspective d'un modèle « d'addiction sans drogues », permettant d'étudier les mécanismes cérébraux de l'addiction sans les effets confondants dus à l'action biochimique des drogues.

## 2. Bases neurobiologiques du jeu pathologique

Différentes approches ont été utilisées pour appréhender les bases neurobiologiques du jeu pathologique. D'un côté, les études neurochimiques et génétiques se sont intéressées aux neurotransmetteurs impliqués dans le jeu, tandis que les études de neuropsychologie et neuroimagerie se sont attachés à déceler de possibles dérèglements cognitifs et cérébraux. Dans cette deuxième catégorie d'études, quatre pistes de recherches ont été principalement privilégiées (van Holst et al., 2010). La première piste concerne l'impulsivité, qui se manifeste par une incapacité à envisager les conséquences à long terme d'un choix et à inhiber des réponses automatiques ou un désir immédiat lors d'une décision ou d'une action. L'impulsivité semble être un facteur de vulnérabilité à l'addiction en général, et pourrait expliquer l'entêtement des joueurs à miser de l'argent malgré les forts risques de pertes. La deuxième piste concerne les processus de prise de décision et les fonctions exécutives (qui recouvrent notamment la planification/sélection de l'action, la flexibilité cognitive et la mémoire de travail). Ces fonctions, qui dépendent largement de l'intégrité des lobes frontaux, sont typiquement sollicitées dans les jeux d'argent. Toute atteinte des lobes frontaux est donc susceptible de conduire à des dérèglements et à un comportement inadapté en matière de jeu. Ces deux premières pistes de recherche ont été essentiellement abordées dans les études

neuropsychologiques. La troisième piste concerne la sensibilité aux gains et aux pertes, en relation avec les mécanismes de conditionnement instrumental. En effet, les gains d'argent reçus de façon intermittente renforcent le comportement instrumental de jeu, alors que les pertes sont censées l'affaiblir. Par conséquent, une sensibilité exacerbée aux récompenses et une sensibilité diminuée aux punitions pourraient potentiellement expliquer le comportement compulsif des joueurs, en accord avec le sentiment d'euphorie qu'ils décrivent lorsqu'ils jouent (Blaszczynski and Nower, 2002). Enfin, la dernière piste de recherche concerne la réactivité aux indices environnementaux liés au jeu. Dans l'addiction aux substances, les indices perceptuels liés émotionnellement aux drogues engendrent un fort désir de consommer de la drogue, ainsi que des biais attentionnels vers les stimuli prédictifs de drogue et un risque de rechute chez les individus sevrés (Goldstein and Volkow, 2002; Wrase et al., 2002). Par analogie, il se pourrait que les indices liés au jeu induisent des réactions similaires chez les joueurs pathologiques. Ces deux dernières pistes de recherche ont été davantage explorées dans les études de neuroimagerie.

### **2.1. Etudes neurochimiques et génétiques**

Compte-tenu du rôle prépondérant joué par la dopamine dans les processus de renforcement et l'addiction aux drogues (cf section II.2), ce neurotransmetteur a logiquement été le plus étudié dans le jeu pathologique. Peu d'études ont réalisé des mesures directes, et ont fourni des résultats contradictoires. Alors qu'une première étude a rapporté une diminution de la concentration en dopamine dans le liquide céphalo-rachidien de joueurs pathologiques (Bergh et al., 1997), une deuxième étude a mis en évidence une élévation particulièrement forte de la concentration plasmatique de dopamine chez des joueurs à problèmes engagés dans un jeu de casino (Meyer et al., 2004). Ces données permettent donc difficilement de conclure sur une diminution ou une élévation des taux de dopamine chez les joueurs pathologiques.

De façon similaire, les rares études pharmacologiques menées jusqu'à présent ont apporté des résultats hétérogènes. Dans une première étude, Zack et Poulos se sont intéressés aux effets des amphétamines (agoniste dopaminergique) sur le comportement de joueurs à problèmes, en se basant sur l'observation que l'administration d'une petite dose d'amphétamines chez des toxicomanes semble jouer un rôle d'amorce motivationnelle. Leurs résultats ont confirmé cette prédiction, en montrant une augmentation du désir de jeu et de la vitesse de lecture de mots liés au jeu chez les joueurs à problèmes (Zack and Poulos, 2004).

Cependant, de façon inattendue, les mêmes effets ont été observés dans une deuxième étude où les joueurs recevaient cette fois de l'halopéridol, un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 (Zack and Poulos, 2007). Une explication possible de cette contradiction apparente réside dans l'hypothèse qu'une faible dose d'antagoniste dopaminergique pourrait agir sur les auto-récepteurs pré-synaptiques inhibiteurs, augmentant ainsi la transmission dopaminergique (Clark, 2010). Bien que ces études confirment le rôle effectif de la dopamine dans le comportement de jeu, elles n'apportent malheureusement pas de réponse sur la direction de cet effet dans le jeu pathologique.

Parallèlement, plusieurs études se sont intéressées aux variations génétiques supposées affecter la fonction dopaminergique au niveau cérébral. Ces études se sont penchées entre autres sur le gène DRD2 codant pour les récepteurs dopaminergiques D2, et en particulier sur le polymorphisme Taq1A qui influence la densité des récepteurs D2 au niveau cérébral et a été associé aux addictions aux substances (Noble, 2000). Une première étude a montré une association de ce polymorphisme avec le jeu pathologique, allant plutôt dans le sens d'une réduction de la concentration en récepteurs D2 (Comings et al., 1996). Cette interprétation est cohérente avec des données de TEP observées dans l'addiction au jeu (Steeves et al., 2009) et dans l'addiction aux substances (Volkow et al., 2002a). Plus généralement, ce résultat s'inscrit dans la théorie hypodopaminergique de l'addiction, selon laquelle un niveau chroniquement bas de dopamine diminuerait la sensibilité aux récompenses (d'où le nom de la théorie : « reward deficiency syndrome »), et engendrerait une consommation abusive de drogues (ou de jeu...) dans le but de parvenir à stimuler le système de récompense (Comings and Blum, 2000). Le résultat ci-dessus est cependant à considérer avec précaution, dans la mesure où il n'a pas été reproduit dans une étude plus récente (da Silva Lobo et al., 2007), et où l'association du polymorphisme Taq1A avec le gène DRD2 et la régulation des récepteurs dopaminergiques D2 a été remise en question (Lucht and Roskopf, 2008). D'autres associations ont néanmoins été montrées entre le jeu pathologique et les gènes DRD4 (Perez de Castro et al., 1997; Comings et al., 1999) et DRD1 (Comings et al., 1997; da Silva Lobo et al., 2007), confirmant l'implication vraisemblable de la dopamine dans le dérèglement du comportement de jeu.

Un dernier argument de poids vient étayer cette hypothèse. Il est issu d'observations cliniques répétées montrant l'apparition de comportements addictifs chez un certain nombre de patients parkinsoniens. Ces patients, atteints d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et souffrant notamment de troubles liés à la motricité, sont typiquement soignés avec des traitements substitutifs tels que la levo-dopa ou des



agonistes dopaminergiques. Or chez une fraction d'entre eux, ce traitement engendre des symptômes de jeu pathologique, mais aussi d'hypersexualité, d'achat compulsif ou de boulimie (Dodd et al., 2005; Weintraub et al., 2010). Ainsi, l'incidence du jeu pathologique chez ces patients est de l'ordre de 8%, en comparaison du chiffre de 1 à 2% rencontré dans la population générale, et semble davantage lié aux traitements par agonistes dopaminergiques, qui possèdent une forte affinité pour les récepteurs D3 présents en grande quantité dans le striatum ventral (Gallagher et al., 2007). Les facteurs de risque liés au développement de ces comportements addictifs incluent l'apparition précoce de la maladie, des antécédents d'alcoolisme, ainsi que des scores élevés sur les échelles d'impulsivité et de recherche de sensation (Voon et al., 2007). Ces facteurs rejoignent ceux prédisposant à l'addiction aux drogues dans la population générale, et suggèrent donc une certaine vulnérabilité prémorbide chez ces patients. Bien que la nature de l'interaction entre la maladie de Parkinson et le mécanisme d'action des agonistes dopaminergiques reste encore à élucider, ces observations empiriques mettent en évidence le rôle de la dopamine dans le développement du jeu pathologique. L'une des hypothèses proposées suggère que le traitement par agonistes, destiné essentiellement à restaurer la fonction dopaminergique dans le striatum dorsal (i.e. moteur), pourrait provoquer une overdose de dopamine dans le striatum ventral, relativement épargné dans la maladie de Parkinson (Dagher and Robbins, 2009). Ce mécanisme, qui pourrait expliquer le comportement compulsif de certains patients, irait donc dans le sens d'une vision hyperdopaminergique de l'addiction, à l'inverse de la théorie du «reward deficiency syndrome».

Globalement, ces données confirment l'idée d'un dérèglement probable de la fonction dopaminergique dans le jeu pathologique, mais restent trop hétérogènes pour tirer des conclusions claires quant aux mécanismes précisément impliqués. Une hypothèse à explorer dans le futur, et proposée récemment dans une étude pharmacologique sur la prise de risque chez l'animal, est l'existence d'une relation en U inversé entre le niveau de dopamine et la régulation du comportement de jeu (Zeeb et al., 2009). Par ailleurs, il est à noter que d'autres neurotransmetteurs, tels que la sérotonine et la noradrénaline, semblent également jouer un rôle dans le développement du jeu pathologique (Goudriaan et al., 2004; Potenza, 2008).

## **2.2. Etudes neuropsychologiques**

L'approche neuropsychologique consiste à évaluer l'intégrité d'un certain nombre de fonctions cognitives fondamentales à l'aide de tâches comportementales standardisées, afin de

déceler de potentielles atteintes neurologiques. D'après une revue détaillée de la littérature réalisée par Goudriaan et al. (2004), il n'existe pas de preuves tangibles en faveur de déficits dans les domaines du langage, de la perception, de la mémoire ou des fonctions intellectuelles dans le jeu pathologique. En revanche, plusieurs études suggèrent une atteinte des fonctions exécutives frontales, comme le démontre l'altération des performances observée dans la « Wisconsin card sorting task », qui mesure la flexibilité cognitive des participants dans un contexte où ils doivent détecter des changements arbitraires de règles d'association, et dans le test de Stroop, qui évalue la capacité des participants à inhiber un réflexe de lecture lorsqu'on leur demande d'énoncer la couleur de mots écrits (Clark, 2010). De façon plus subtile, les joueurs pathologiques semblent également présenter des problèmes de mémoire de travail, qui pourraient refléter un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral (Clark, 2010; van Holst et al., 2010).

Les déficits des joueurs pathologiques en termes d'impulsivité et de prise de décision risquée sont plus évidents. Pour évaluer ces déficits, plusieurs études ont utilisé le paradigme classique de « l'Iowa Gambling Task » (IGT) (Bechara et al., 1994). Dans cette tâche, les participants peuvent effectuer librement des choix entre quatre tas de cartes associées à des gains ou à des pertes monétaires. Deux tas considérés comme « prudents » comportent des gains modérés et des pertes plus faibles encore, conduisant sur le long terme à un gain net d'argent. À l'inverse, deux tas « risqués » comportent des gains importants mais des pertes d'amplitude encore plus grande, conduisant sur le long terme à une perte d'argent. Les participants, qui découvrent ces contingences au fur et à mesure de leurs choix, développent généralement une préférence pour les deux tas « prudents » après une centaine de tirages. À l'inverse, les patients atteints de lésions dans le cortex préfrontal ventro-médian maintiennent typiquement une préférence pour les tas « risqués », et perdent ainsi de l'argent. De façon intéressante, les études menées chez des joueurs pathologiques ont révélé des performances similaires à celles des patients cérébrolésés, soulignant un possible dérèglement des processus de décision au niveau du cortex préfrontal ventro-médian (Petry, 2001b; Cavendish et al., 2002; Goudriaan et al., 2006; Lakey et al., 2006; Forbush et al., 2008; Roca et al., 2008). Ce résultat, par ailleurs cohérent avec les déficits observés dans l'addiction aux substances (Bechara and Damasio, 2002), a été interprété selon les études comme un désir de « se refaire » suite à l'accumulation de pertes (« loss chasing »), une perturbation des marqueurs somatiques reflétant la saillance émotionnelle des gains et des pertes, ou un manque de flexibilité cognitive. Bien que la dernière explication paraisse privilégiée, car en accord avec les problèmes de flexibilité généralement observés chez les joueurs (van Holst et al., 2010), ces

différentes interprétations sont particulièrement difficiles à départager. En effet, l'IGT est une tâche complexe recrutant différents processus liés au renforcement, à l'apprentissage, à la mémoire de travail et à la prise de décision, et leur séparation au niveau comportemental est délicate (Clark et al., 2004). Par conséquent, bien que l'IGT illustre sans équivoque le comportement inadapté des joueurs pathologiques en contexte de prise de décision risquée, l'intérêt de cette tâche reste limité pour la compréhension des bases cognitives et neurobiologiques de ce dérèglement.

Parallèlement, d'autres tâches plus simples à base de jeu d'argent ont été utilisées, comme la « Game of Dice Task » et la « Cambridge Gambling Task ». Contrairement à l'IGT, ces tâches offrent aux participants la possibilité de choisir leurs mises et le niveau de risque en toute connaissance de cause, et sollicitent très peu les mécanismes d'apprentissage, de mémoire de travail et de flexibilité cognitive. De façon intéressante, les résultats observés sont similaires à ceux de l'IGT, i.e. montrent une proportion élevée de choix risqués et désavantageux sur le long terme chez les joueurs, et confirment ainsi un déficit central lié à la prise de décision (Brand et al., 2005; Lawrence et al., 2009). La relation exacte entre ce déficit et les problèmes de fonctions exécutives reste cependant un sujet de débat: alors que certaines études ont mis en évidence une corrélation entre ces deux perturbations (Brand et al., 2005), d'autres ont rapporté une perturbation des processus de prise de décision en l'absence de problèmes de flexibilité cognitive ou de mémoire de travail (Cavedini et al., 2002; Lawrence et al., 2009). Enfin, d'autres tâches à base de choix intertemporels ou d'échantillonnage d'information ont mis en évidence une certaine impulsivité cognitive chez les joueurs pathologiques (Petry, 2001a; Lawrence et al., 2009), en accord avec les scores élevés obtenus sur les échelles psychométriques (Petry, 2001b) et l'hypothèse selon laquelle l'impulsivité serait un facteur de vulnérabilité à l'addiction et au jeu pathologique en particulier (Verdejo-Garcia et al., 2008).

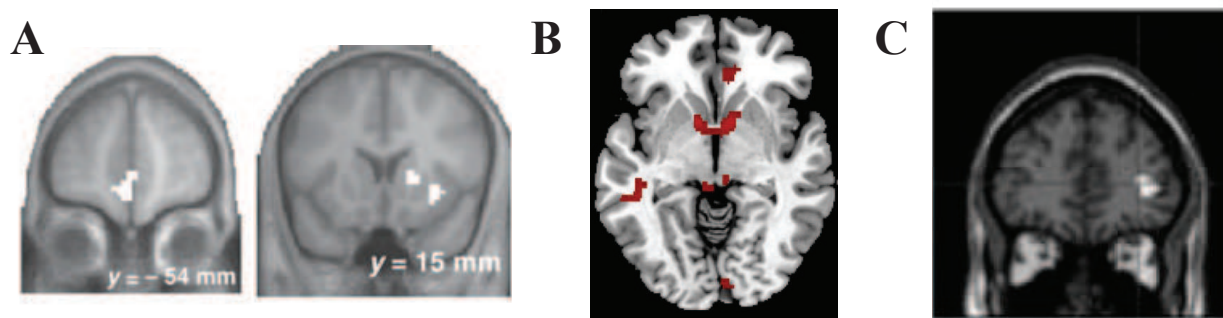
Globalement, les études neuropsychologiques montrent des déficits évidents en termes de prise de décision risquée chez les joueurs, probablement liés à un dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal ventro-médian. Ces déficits s'accompagnent de troubles plus diffus des fonctions exécutives, qui s'expriment par un manque de flexibilité cognitive et d'inhibition, ainsi que par une forme d'impulsivité. L'interprétation de ces résultats est cependant limitée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les critères de sélection des participants varient beaucoup d'une étude à l'autre, concernant à la fois le diagnostic de jeu pathologique et l'inclusion des comorbidités psychiatriques. Cette hétérogénéité limite la validité des comparaisons entre études et des conclusions générales que l'on peut en tirer. De plus, bien

que la plupart des tâches utilisées présentent l'avantage d'être écologiques (i.e. proches de la réalité), elles sont corollairement peu spécifiques vis-à-vis des mécanismes cognitifs qu'elles recrutent, ce qui a également tendance à limiter l'interprétation des résultats. Notons enfin que les joueurs pathologiques sont connus pour entretenir un certain nombre de croyances irrationnelles et de distorsions cognitives qui façonnent leur comportement de jeu (Clark, 2010), mais que très peu d'études se sont intéressées à leur impact sur les déficits de prise de décision décrits plus hauts.

### 2.3. Etudes de neuroimagerie

Relativement peu d'études d'IRMf ont été menées sur le jeu pathologique, probablement du fait de l'apparition seulement récente d'un cadre théorique en lien avec l'addiction, et de la difficulté de recrutement des patients. La plupart de ces études se sont penchées sur la problématique de la sensibilité aux gains et aux pertes, et sur la réactivité aux indices environnementaux. En effet, ces deux hypothèses font implicitement des prédictions en termes d'activité cérébrale, et peuvent donc être idéalement testées à l'aide de la neuroimagerie.

Trois études ont investigué spécifiquement la sensibilité des joueurs pathologiques à des gains et pertes monétaires délivrés dans un contexte de prise de décision. Elles ont utilisé respectivement un jeu de hasard à base de cartes (Reuter et al., 2005), une tâche d'apprentissage du renversement (de Ruitter et al., 2009) et un jeu de machine à sous (Chase and Clark, 2010). Le résultat le plus robuste à travers ces études semble être une hypoactivation du système de récompense en réponse aux gains monétaires chez les joueurs, observée notamment au niveau du striatum ventral, du cortex préfrontal ventro-médian (Reuter et al., 2005; Chase and Clark, 2010) et du cortex préfrontal ventro-latéral (de Ruitter et al., 2009) (Figure 25). Ce résultat, surprenant à première vue car en contradiction avec l'hypothèse d'une sensibilité accrue à la récompense, a été interprété dans le cadre théorique du « reward deficiency syndrome » (cf section III.2.1), qui considère l'addiction comme le résultat d'une hyposensibilité chronique à la récompense. Cette conclusion est cependant à modérer pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'étude de Reuter et al. ne permet pas de distinguer les réponses cérébrales liées aux gains et aux pertes, car le résultat principal est construit sur un contraste entre gains et pertes. L'étude de de Ruitter et al. apporte cependant un éclairage sur cette question, en démontrant également chez les joueurs une hyposensibilité aux pertes dans le cortex préfrontal ventro-latéral. Par ailleurs, de l'aveu même des auteurs, la



**Figure 25. Hypoactivation du système de récompense en réponse à des gains monétaires chez des joueurs pathologiques.** Cette hypoactivation a été observée au niveau du striatum ventral et du cortex préfrontal ventro-médian dans une étude de Reuter et al. (2005) (A) et une étude de Chase et Clark (2010) (B), ainsi que dans le cortex préfrontal dorso-latéral droit dans une étude de de Ruiter et al. (2009) (C).

comparaison faite entre joueurs pathologiques et sujets contrôles dans l'étude de Chase et Clark n'est pas entièrement valide, car les deux groupes n'étaient pas appariés sur des critères essentiels tels que l'âge et le sexe. Enfin, il est important de noter que deux études récentes n'ont pas reproduit le résultat ci-dessus, et ont trouvé au contraire des indices d'hypersensibilité à la récompense chez les joueurs pathologiques. En comparant directement gains et pertes dans un jeu de blackjack, Miedl et al. (2010) ont en effet montré une activité exacerbée au sein d'un circuit fronto-pariétal. Parallèlement, dans une expérience d'EEG examinant les gains obtenus dans les essais risqués d'un jeu de blackjack, Hewig et al. (2010) ont mis en évidence une nette amplification de la réponse neuronale issue du cortex cingulaire antérieur chez les joueurs.

En lien avec la sensibilité aux gains et aux pertes, plusieurs études ont suggéré des dérèglements des mécanismes d'erreur de prédiction dans le jeu pathologique. Chase et Clark (2010) se sont notamment intéressés à l'effet « near-miss », qui fait référence au sentiment particulier ressenti lorsqu'on perd et que l'on était très proche de gagner (comme lorsque le dernier rouleau d'une machine à sous s'arrête à seulement une position de la combinaison gagnante). Chez des individus normaux, les événements « near-miss » renforcent le comportement instrumental de jeu et activent le système de récompense plus fortement que les pertes de type « full-miss », reflétant possiblement le calcul d'une erreur de prédiction positive (Clark et al., 2009). Or chez les joueurs pathologiques, Chase et Clark ont observé une corrélation entre la réponse du mésencéphale aux événements « near-miss » et la sévérité des symptômes de jeu, suggérant ainsi que la distorsion cognitive et neurophysiologique liée aux « near-miss » pourrait être un marqueur de l'addiction au jeu. De leur côté, Voon et al. (2010) ont étudié les mécanismes d'erreur de prédiction dans une tâche d'apprentissage par

renforcement, chez des patients parkinsoniens ayant développé des comportements addictifs suite à leur traitement dopaminergique (cf section III.2.1). Les résultats ont montré un effet potentialisateur de la dopamine chez ces patients, matérialisé par une amplification du signal d'erreur de prédiction positive issu du striatum ventral. Un tel mécanisme pourrait expliquer une sensibilité biaisée en faveur des récompenses, et donc un comportement addictif. Notons qu'une hypothèse inverse, et complémentaire, peut également être formulée, à savoir que le comportement des joueurs pathologiques pourrait résulter d'une erreur de prédiction négative émoussée, engendrant ainsi une diminution de la sensibilité aux pertes (Dagher and Robbins, 2009). Cette hypothèse n'a encore jamais été testée.

Sur le modèle de nombreuses études d'IRMf menées dans le champ de l'addiction aux substances, une poignée d'expériences a étudié la réactivité des joueurs pathologiques aux indices environnementaux prédictifs du jeu. Dans une première étude, Potenza et al. (2003b) ont utilisé des vidéos d'acteurs faisant des descriptions émotionnelles de leur expérience de jeu au casino. Les résultats ont montré que le désir de jeu (« craving ») provoqué par ces vidéos était associé à une baisse d'activité dans le cortex préfrontal ventro-médian, le striatum et le thalamus des joueurs pathologiques par rapport aux participants sains. Ce résultat est surprenant, dans la mesure où la majorité des études sur l'addiction aux substances ont rapporté des hyperactivations dans ces mêmes régions (Garavan et al., 2000; David et al., 2005). Il faut noter cependant que la complexité des vidéos utilisées, présentant des indices de jeu de façon indirecte à travers la description d'un acteur, rend l'interprétation de ces résultats relativement délicate. A l'opposé de cette première étude, deux autres expériences ont trouvé des hyperactivations cérébrales chez des joueurs pathologiques visionnant des photos ou des vidéos illustrant des scènes de jeu dans des casinos (Crockford et al., 2005; Goudriaan et al., 2010). Dans les deux cas, les régions hyperactivées comprenaient le cortex préfrontal dorso-latéral, le gyrus parahippocampique et le cortex occipital, tandis que l'étude de Goudriaan et al. a également rapporté le cortex cingulaire postérieur et l'amygdale. Etant donnée le rôle attribué à ces régions dans les processus mnésiques, émotionnels et visuels, les auteurs ont interprété ces résultats comme un signe de la saillance exacerbée des indices de jeu chez les joueurs pathologiques. Enfin, une dernière étude s'est intéressée à la phase d'évaluation du risque dans un jeu de blackjack (Miedl et al., 2010). Les résultats ont mis en évidence une augmentation d'activité dans le thalamus, le cortex préfrontal ventro-latéral et le gyrus temporal supérieur des joueurs pathologiques dans les essais à haut risque en comparaison des essais à faible risque. D'après les auteurs, ce résultat reflèterait l'excitation importante ressentie par les joueurs dans les situations à risque, et donc le potentiel addictif élevé de ces

situations. Globalement, les études de réactivité aux indices environnementaux sont relativement hétérogènes dans leurs méthodologies et leurs résultats, et ne permettent pas vraiment de tirer des conclusions générales. De plus, il est surprenant de constater qu'aucune de ces études n'a trouvé d'augmentation d'activité dans des régions cérébrales telles que le striatum ventral ou le cortex préfrontal ventro-médian, pourtant souvent rapportées dans les études sur l'addiction aux substances (Grusser et al., 2004).

Enfin, deux études se sont penchées sur les corrélats cérébraux de la prise de décision et le rôle des fonctions exécutives dans le jeu pathologique. Reprenant le paradigme de Stroop issu de la neuropsychologie (cf section III.2.2), Potenza et al. (2003a) ont montré une hypoactivation dans le cortex préfrontal ventro-médian des joueurs. Bien que ce résultat soit compatible avec une explication en termes de déficits d'inhibition, il reste difficile à interpréter dans la mesure où les joueurs ont obtenu des performances semblables aux participants sains dans cette expérience. De façon similaire, une autre étude a montré une hypoactivation du cortex préfrontal ventro-médian lors de la phase de décision d'une version modifiée de l'IGT (cf section III.2.2), mais encore une fois, l'interprétation est délicate en raison de l'absence de différence comportementale, et du diagnostic simultané d'addiction aux substances dans le groupe des joueurs pathologiques (Tanabe et al., 2007).

Les études de neuroimagerie sur le jeu pathologique restent encore trop peu nombreuses et hétérogènes pour envisager à ce jour la construction d'un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Deux grandes tendances se dégagent néanmoins. Tout d'abord, de façon cohérente avec les études neuropsychologiques, les joueurs pathologiques semblent présenter une hypoactivation du cortex préfrontal ventro-médian, aussi bien en réponse à des gains monétaires que lors de la prise de décision. De plus, la présentation d'indices environnementaux liés au jeu semble engendrer des hyperactivations au niveau cérébral, reflétant probablement une forme d'hyper-réactivité aux stimuli conditionnés par le jeu. Ces conclusions sont cependant à tempérer par le fait que la plupart des résultats présentés ci-dessus sont basés sur des effets statistiques relativement faibles et latéralisés dans le cerveau, et résultent de protocoles et d'analyses particulièrement hétérogènes. Notons enfin que les très rares études de TEP réalisées à ce jour sur le jeu pathologique restent relativement éloignées des études d'IRMf (Linnet et al., 2010a; Linnet et al., 2010b), et permettent donc difficilement de faire le pont avec les études neurochimiques et génétiques.





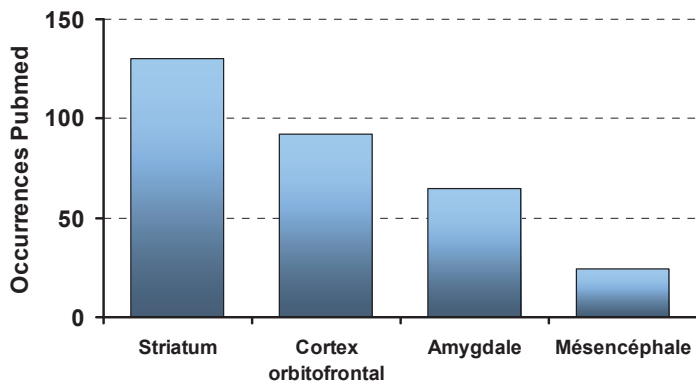
## PROBLEMATIQUE ET METHODOLOGIE

Les résultats exposés dans cette introduction illustrent le chemin parcouru depuis les premières descriptions des processus de renforcement fournies par Pavlov et Thorndike au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Les expériences de BSR et de pharmacologie ont permis de localiser le support cérébral de ces processus au sein des neurones dopaminergiques de la voie mésocorticolimbique, tandis que les études réalisées en électrophysiologie, neuropsychologie et neuroimagerie ont contribué à élucider partiellement l'architecture fonctionnelle de ce support anatomique. L'idée d'un « système de récompense » s'est imposée naturellement dans le sillage de ces travaux, confortée entre autres par l'implication effective de ce système dans les trois grandes fonctions des récompenses, i.e. la motivation (cf son rôle dans l'estimation de la valeur attendue des récompenses et dans les choix économiques), le plaisir (cf son rôle dans l'estimation de la valeur ressentie) et l'apprentissage (cf son rôle dans le calcul de prédictions et d'erreurs de prédiction). Partant de cet état de l'art, la problématique de cette thèse s'intéresse à la *nature* des récompenses et à son influence sur l'activité cérébrale. Trois questions en particulier ont guidé notre travail : (1) Quelles sont les régions cérébrales qui constituent le cœur du système de récompense, en admettant qu'on les définisse comme celles produisant des réponses identiques quel que soit le type de récompense ? (2) A l'inverse, existe-t-il au sein ou à l'extérieur de ce système des régions qui répondent spécifiquement à certains types de récompenses ? (3) Enfin, est-il possible que le jeu pathologique soit caractérisé par une sensibilité différente du système de récompense vis-à-vis des récompenses monétaires versus non-monétaires ?

### **I. Question 1 : Des régions cérébrales communes à différents types de récompenses ?**

Sans remettre en question l'existence d'un système de récompense dans le cerveau, nous voyons au moins trois raisons de nous interroger sur l'identité exacte des régions qui le constituent. Tout d'abord, ces régions sont relativement fluctuantes dans la littérature. Par exemple, bien que la plupart des auteurs s'accordent sur une définition canonique incluant le striatum, l'OFC, le mésencéphale et l'amygdale, ces deux dernières structures sont rapportées moins fréquemment que le striatum et l'OFC dans les études d'IRMf sur la récompense (Figure 26). Par ailleurs, plusieurs régions telles que le cortex cingulaire antérieur, le thalamus

## I. Question 1 : Des régions cérébrales communes à différents types de récompenses ?



**Figure 26. Fréquences de citation des principales structures du système de récompense dans les études d'IRMf sur la récompense.** Ces chiffres ont été obtenus en cherchant la combinaison des mots-clés (*fMRI AND reward AND « structure »*) dans les abstracts des articles référencés dans Pubmed. Cette méthode est évidemment un peu approximative, mais donne néanmoins un aperçu instructif des structures les plus souvent rapportées dans les études sur la récompense.

la réponse motrice sur l'activité du striatum dorsal en réponse à des gains monétaires (Elliott et al., 2004; Tricomi et al., 2004). En outre, l'activité cérébrale observée dans les tâches de récompense semble souffrir d'une reproductibilité relativement faible d'une session IRMf à l'autre (Fliessbach et al., 2010). De plus, malgré cette variabilité, de nombreuses études continuent à restreindre leurs analyses à des régions cérébrales sélectionnées *a priori* (appelées « régions d'intérêt »), renforçant ainsi de façon artificielle l'impression de reproductibilité des résultats. Ces observations plaident donc pour une investigation minutieuse de la robustesse réelle des résultats présentés dans la littérature, et soulignent la nécessité d'une définition plus précise du système de récompense.

Parallèlement, comme illustré à plusieurs reprises dans l'introduction, un certain nombre de polémiques persistent concernant le rôle fonctionnel de ces régions. Par exemple, un débat important est de savoir si le striatum ventral est uniquement impliqué dans l'anticipation des récompenses, ou s'il est également sollicité au moment de la réception de ces récompenses (Knutson and Greer, 2008). En outre, le rôle principal de cette région reste flou, puisque plusieurs hypothèses ont été proposées –en relation avec le codage de la saillance, de la valeur hédonique ou de l'erreur de prédiction– sans permettre d'atteindre un réel consensus (Zink et al., 2004; Hare et al., 2008). Une autre controverse que nous avons

ou l'insula ont un statut fluctuant vis-à-vis du système de récompense, et sont tantôt inclus, tantôt exclus de ce système selon les revues de la littérature (voir par exemple pour comparaison McClure et al., 2004a; O'Doherty, 2004; Porcelli and Delgado, 2009; Haber and Knutson, 2010). Cette variabilité est principalement imputable à deux phénomènes. En premier lieu, l'activité de ces régions cérébrales est relativement sensible aux caractéristiques des protocoles utilisés, particulièrement hétérogènes dans la littérature. Un bon exemple cité précédemment est l'influence de

mentionnée concerne l'amygdale : bien que cette région soit traditionnellement associée au système de récompense, elle répond de façon encore plus robuste aux stimuli aversifs, et ne semble pas systématiquement indispensable pour traiter les récompenses. Ces observations ont conduit à l'hypothèse d'un rôle moins spécifique, davantage lié à l'attribution d'un degré de saillance émotionnelle (Murray, 2007). Enfin, un dernier débat de taille concerne le rôle de l'OFC médian dans l'évaluation subjective des récompenses. Dans les phases de choix ou d'anticipation, il est bien établi que cette évaluation se fait à l'aide d'une « monnaie neurale commune », qui permet de comparer les récompenses sur une même échelle de valeur attendue (Rangel and Hare, 2010). Cependant, les preuves expérimentales attestant de l'utilisation de ce même mécanisme au moment de la réception des récompenses ne sont pas aussi claires. En effet, sur le modèle des études réalisées en neuroéconomie, très peu d'expériences ont directement comparé la valeur ressentie de différentes récompenses, et ont produit de surcroît des résultats partiellement contradictoires. D'un côté, deux études comparant respectivement des sommes d'argent avec des visages, et des goûts plaisants avec des stimulations thermales plaisantes, ont montré un codage de la valeur ressentie *indépendamment* du type de récompense dans une région similaire de l'OFC médian, soutenant effectivement l'idée d'une monnaie neurale commune (Grabenhorst et al., 2010; Smith et al., 2010). Cependant ce résultat n'a pas été reproduit dans deux autres études comparant des sommes d'argent avec des récompenses sociales, bien que l'une d'entre elles ait trouvé un codage conjoint de ces récompenses au sein du striatum (Izuma et al., 2008; Rademacher et al., 2010).

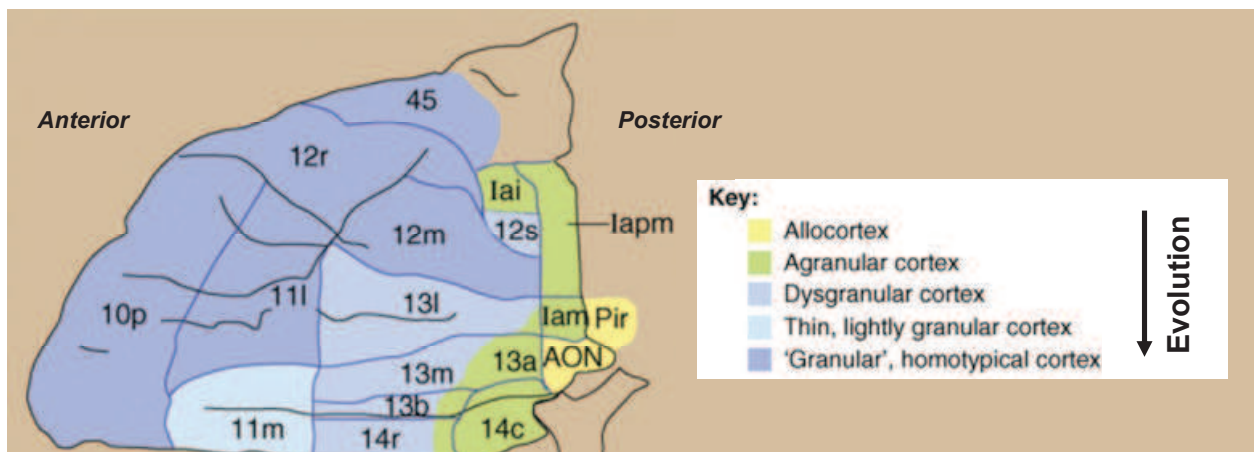
Enfin, il est surprenant d'observer que cette démarche visant à comparer différents types de récompenses au sein d'un même protocole ait été si peu employée dans la littérature. En effet, la notion même de « système de récompense » suppose un traitement centralisé au niveau cérébral, et propose donc implicitement une hypothèse forte, selon laquelle les mécanismes engagés seraient indépendants du type de récompense mis en jeu. Par conséquent, afin de valider l'idée d'un système de récompense, il nous paraît important de procéder à une telle vérification. Certes, comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises dans l'introduction, l'utilisation d'une large gamme de récompenses dans les études d'IRMf chez l'homme a permis de mettre de évidence des réponses cérébrales partiellement similaires entre ces récompenses. Cependant ces comparaisons informelles souffrent de deux défauts majeurs : elles sont très indirectes, car elles reposent sur des études qui diffèrent en de nombreux points (protocole, participants, scanner, analyses...) et sont purement qualitatives, alors qu'une analyse rigoureuse nécessiterait des mesures quantitatives de la congruence entre

activités cérébrales. Nous proposons ici de réaliser de telles mesures, et suggérons de les utiliser pour définir un « circuit commun de la récompense ».

## **II. Question 2 : Des régions cérébrales spécifiques de certains types de récompenses ?**

Comme illustré dans l'introduction qui précède, le traitement cérébral des récompenses a souvent été disséqué en processus élémentaires correspondant aux différentes propriétés, aux différentes fonctions ou aux différentes étapes de traitement de ces récompenses. Ces découpages ont donné lieu à quatre grandes problématiques récurrentes dans les études d'IRMf, qui peuvent être résumées de la façon suivante: Quelles sont les régions cérébrales impliquées dans la prédiction et l'anticipation des récompenses, par opposition à la phase de réception ? Quelles sont les régions qui sous-tendent les mécanismes d'apprentissage et de renforcement ? Comment les propriétés intrinsèques des récompenses (magnitude, incertitude, délai...) sont-elles encodées et intégrées de façon à estimer une valeur subjective globale ? Et finalement, comment cette évaluation subjective influence-t-elle les processus de prise de décision ? Dans ces études, la nature des récompenses manipulées a rarement été considérée comme un facteur d'intérêt pertinent, et a souvent été choisie par simple commodité (comme le montre l'utilisation très fréquente de l'argent). Cependant il n'y a pas de raison de croire que le cerveau répond de la même façon à tous les types de récompenses (McClure et al., 2004a). En effet chaque récompense a ses spécificités propres, susceptibles d'être reflétées au niveau cérébral. Plusieurs études réalisées chez l'animal ont montré par exemple que les circuits sous-corticaux recrutés par les drogues et les récompenses naturelles, i.e. l'eau ou la nourriture, étaient partiellement différents (Bowman et al., 1996; Wojnicki et al., 1999; Carelli et al., 2000; Baunez et al., 2005). Une autre hypothèse particulièrement séduisante concerne la distinction entre récompenses primaires et secondaires : dans la mesure où ces récompenses présentent des différences fondamentales, notamment en termes de valeur adaptative (cf section I.2.1 de l'introduction), il se pourrait que leur représentation cérébrale recrute des régions partiellement différentes. En particulier, dans la mesure où les récompenses secondaires sont plus abstraites et évolutionnairement plus récentes que les récompenses primaires, il se pourrait qu'elles recrutent des régions plus évoluées et plus récentes d'un point de vue phylogénétique (Schultz, 2000; Knutson and Bossaerts, 2007). Plusieurs indices suggèrent une telle distinction au sein de l'OFC. Tout

d'abord, des données cytoarchitectoniques indiquent que la partie antérieure de l'OFC est phylogénétiquement plus récente que sa partie postérieure, suggérant ainsi une possible dissociation dans un axe postéro-antérieur (Figure 27) (Wise, 2008). De façon intéressante, cette idée fait écho à l'une des hypothèses développées dans la méta-analyse de Kringelbach et Rolls (cf. section I.4.2.2 de l'introduction), qui suggère que les récompenses abstraites comme l'argent seraient représentées dans une portion plus antérieure de l'OFC que les récompenses sensorielles comme le jus de fruit (Kringelbach and Rolls, 2004). Il faut noter cependant que cette hypothèse n'a jamais été testée empiriquement, et qu'elle devrait être prise avec précaution dans la mesure où les études incluses dans cette méta-analyse sont relativement anciennes (à l'échelle du développement de l'IRMf) et particulièrement hétérogènes (beaucoup d'entre elles ne manipulaient pas de récompenses par exemple). L'idée d'un gradient d'abstraction dans l'axe postéro-antérieur de l'OFC est néanmoins soutenue par d'autres observations issues de la neuropsychologie: en effet, les patients lésés spécifiquement dans la partie antérieure de l'OFC ont des difficultés à prendre des décisions impliquant des conséquences lointaines et abstraites, alors qu'ils ne semblent avoir aucun mal à prendre des décisions qui portent sur des buts plus immédiats et concrets (Bechara and Damasio, 2005). Dans l'ensemble, ces données fournissent donc un faisceau d'arguments qui pointent en direction d'une possible dissociation fonctionnelle entre récompenses primaires et



**Figure 27. Carte cytoarchitectonique du cortex orbitofrontal.** Sur cette vue ventrale de l'OFC, on remarque que la partie antérieure est composée uniquement de cortex granulaire, récent d'un point de vue phylogénétique, alors que la partie postérieure est essentiellement composée de cortex agrulaire et dysgranulaire, moins évolué et plus ancien phylogénétiquement. Ce gradient de complexité cytoarchitectonique fournit un argument permettant de supposer un gradient de complexité similaire dans la représentation des récompenses. D'après Wise, 2008.

secondaires dans l'axe postéro-antérieur de l'OFC. Nous testons ici cette hypothèse, à la recherche de « circuits spécifiques de la récompense ».

### **III. Question 3 : une distinction entre récompenses monétaires et non-monétaires dans le jeu pathologique ?**

L'addiction peut être conceptualisée comme le besoin irrésistible de se procurer et de consommer une récompense donnée (qu'il s'agisse de drogue, de jeu, de nourriture...). Implicitement, cette définition suggère une perturbation de la sensibilité aux récompenses dans l'addiction, et donc un possible dysfonctionnement du « système de récompense » au niveau cérébral. Ce dysfonctionnement peut être envisagé sous l'angle de la motivation, en supposant qu'il perturbe la sensibilité aux indices environnementaux prédictifs des récompenses, ou sous l'angle du plaisir, en supposant qu'il perturbe la sensibilité hédonique.

Appliquée à l'addiction au jeu, la première hypothèse suggère une sensibilité exacerbée aux indices perceptuels en lien avec les jeux d'argent chez les joueurs pathologiques. Traduite en termes cérébraux, cette hypothèse suppose une hyper-réactivité des structures cérébrales impliquées dans l'attribution de la saillance motivationnelle, telles que le striatum ventral ou l'OFC (Robinson and Berridge, 2003; Berridge, 2007). Bien que des résultats conformes à cette prédiction aient été obtenus dans l'addiction aux substances, les études sur le jeu pathologique ont rapporté des résultats hétérogènes et en dehors de ces deux structures (cf section III.2.3 de l'introduction). Dans ce contexte, nous proposons de tester une hypothèse légèrement différente: plutôt qu'une réactivité accrue aux indices de jeu, il se pourrait que les joueurs pathologiques présentent une sensibilité amoindrie aux stimuli prédictifs d'autres types de récompenses. Une telle configuration pourrait créer un déséquilibre motivationnel et un biais en faveur des jeux d'argent, expliquant ainsi le comportement addictif de certains joueurs. Cette hypothèse s'inspire d'un certain nombre d'observations réalisées dans l'addiction aux substances, et démontrant une hypo-réactivité du système de récompense aux stimuli prédictifs de gains d'argent, i.e. de récompenses non liées à la drogue (Goldstein et al., 2007; Wrase et al., 2007). De plus, une étude récente a démontré un résultat similaire dans l'addiction à la nicotine (Buhler et al., 2010). Dans cette étude, les auteurs ont comparé les réponses cérébrales de fumeurs dépendants et non dépendants à des indices visuels prédisant des cigarettes ou des sommes d'argent. Les résultats ont montré que les indices prédictifs de cigarettes produisaient des réponses identiques dans les deux groupes,

alors que les indices prédictifs d'argent suscitaient une activité cérébrale systématiquement plus faible –notamment dans le striatum et l'OFC– chez les fumeurs dépendants par rapport aux fumeurs non dépendants. Afin de tester cette hypothèse dans le jeu pathologique, nous avons donc construit un protocole comparant des indices de jeu avec des indices prédictifs d'une autre récompense, en l'occurrence des images érotiques. De plus, contrairement à la majorité des études précédentes où les indices de jeu étaient présentés en l'absence de tout enjeu financier, nous avons utilisé des indices annonceurs de véritables gains d'argent. Ce procédé, plus écologique, devrait permettre d'augmenter la saillance motivationnelle des indices présentés. D'autre part, nous avons fait suivre ces indices d'une tâche motrice de rapidité, permettant de mesurer de façon objective (à travers les temps de réaction) la motivation des participants vis-à-vis des gains monétaires et des images érotiques mis en jeu. Bien que peu employé dans les études précédentes, ce type de mesure est crucial si l'on veut pouvoir établir un lien entre l'activité cérébrale suscitée par les indices de récompense et un éventuel effet sur la motivation.

Parallèlement, il est pertinent de s'interroger sur une éventuelle perturbation de la sensibilité hédonique aux récompenses dans le jeu pathologique. La position dominante suggère une hyposensibilité du système de récompense vis-à-vis des gains monétaires chez les joueurs, un résultat qui a été interprété dans le cadre de la théorie hypodopaminergique du « reward deficiency syndrome » (cf section III.2.3 de l'introduction). Cette interprétation est cependant critiquable sur deux points majeurs. Tout d'abord, le résultat obtenu avec les gains monétaires n'a pas été étendu à d'autres types de récompenses, alors que la théorie hypodopaminergique prédit une hyposensibilité *globale* à la récompense. Afin de tester cette théorie dans un cadre plus général, nous proposons ici d'examiner la sensibilité des joueurs vis-à-vis de récompenses à la fois monétaires et érotiques, délivrées dans un contexte identique. Par ailleurs, la théorie de l'hypodopaminergie ne permet pas d'expliquer la *spécificité* du jeu pathologique, i.e. pourquoi certains individus développent une addiction tournée exclusivement vers les jeux d'argent, et non pas vers les drogues ou la nourriture (qui pourtant peuvent être des récompenses extrêmement puissantes, voir par exemple Lenoir et al., 2007). Le deuxième but de notre étude est donc de tester des hypothèses susceptibles d'expliquer cette spécificité. Entre autres, en supposant qu'il existe des régions spécialisées dans le traitement des récompenses secondaires dans l'OFC (cf question 2), nous voulons tester l'idée selon laquelle ces régions pourraient être hyperactivées en réponse aux gains monétaires chez les joueurs. A l'inverse, on pourrait imaginer que les joueurs pathologiques perçoivent l'argent comme une récompense primaire, i.e. comme un stimulus possédant une

valeur hédonique *intrinsèque* à l'instar de la nourriture ou du sexe, et activeraient en conséquence des régions propres à ce type de récompense lors de la réception de gains monétaires. Enfin, de la même façon que nous avons supposé une différence d'activité cérébrale en réponse à des indices motivationnels prédisant des récompenses monétaires versus non-monétaires, nous proposons de tester l'hypothèse d'un déséquilibre similaire au niveau hédonique lorsque ces récompenses sont effectivement reçues.

## IV. Démarche expérimentale

Nous avons adopté deux stratégies complémentaires afin de répondre aux questions posées ci-dessus. Nous avons d'abord développé un protocole d'IRMf permettant de comparer l'activité cérébrale enregistrée en réponse à des gains monétaires et des images érotiques. Ce protocole a été exploité dans une première étude réalisée chez des participants sains, afin de répondre aux questions 1 et 2 (Article 1), puis dans une deuxième étude comparant des participants sains et des joueurs pathologiques, afin de répondre à la question 3 (Article 3). Parallèlement, nous avons tenté d'apporter un éclairage complémentaire sur les questions 1 et 2, en réalisant une méta-analyse de la littérature IRMf portant sur les récompenses monétaires, érotiques et gustatives (Article 2). Nous exposons brièvement ci-dessous les principes de ces deux approches expérimentales.

L'élaboration de notre protocole expérimental a été guidée par deux contraintes fortes. Nous voulions comparer l'activité cérébrale engendrée par deux récompenses délivrées dans un contexte identique, et pouvoir distinguer une phase d'anticipation et une phase de réception de ces récompenses. Un cadre expérimental répondant bien à ces deux critères est celui développé par la tâche MID de Knutson (cf Figure 8). En effet, dans cette tâche, les gains monétaires reçus sont préalablement annoncés par des indices visuels, et sont délivrés dans un contexte suffisamment général pour être facilement remplacés par un autre type de récompense. Nous nous sommes donc inspirés de cette tâche et avons effectué plusieurs modifications permettant de répondre à nos questions (Figure 28) :

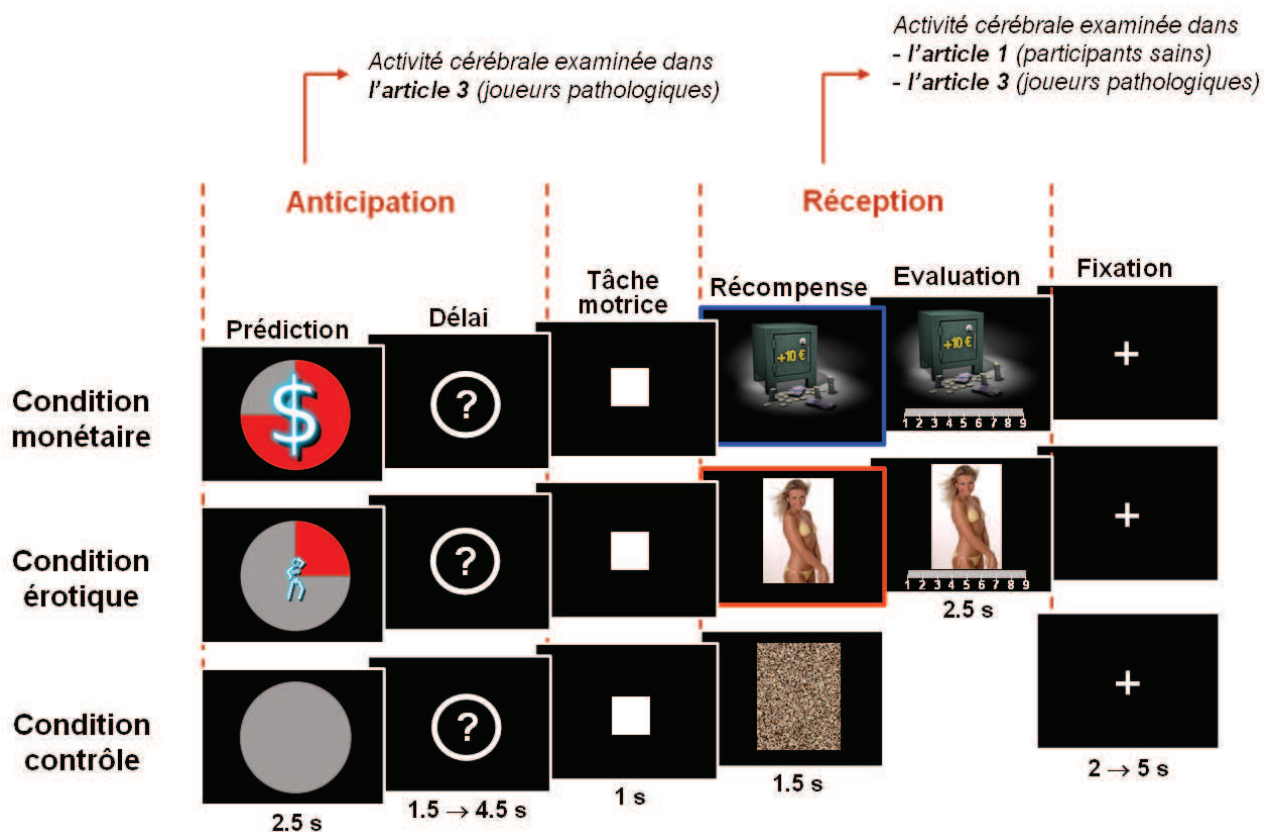
- Nous avons tout d'abord ajouté une deuxième récompense. Notre choix s'est porté sur les images érotiques pour plusieurs raisons : ce sont des récompenses primaires (contrairement à l'argent qui est une récompense secondaire), faciles à manipuler (contrairement au jus de fruit), et dotées d'une valeur hédonique relativement universelle et peu sensible aux effets de satiété, à condition de varier les images utilisées. De plus ces



stimuli ont montré une bonne capacité à activer le système de récompense dans les études de neuroimagerie chez l'homme (Fonteille and Stoléro, 2010).

- Une modification importante a consisté à recueillir des notes de satisfaction auprès des participants après chaque réception d'une récompense. Ce procédé, rarement utilisé dans ce type d'étude, fournit des mesures fiables et précises de la valeur subjective des récompenses. Ces mesures ont été utilisées pour identifier les régions cérébrales impliquées dans l'évaluation hédonique des gains monétaires et des images érotiques.
- En plus de la magnitude, nous avons fait varier la probabilité d'obtention de ces récompenses, dans le but de comparer les erreurs de prédiction associées. La probabilité nulle a été utilisée comme condition contrôle.
- Nous avons enfin incorporé une tâche motrice dont la réussite conditionnait –en plus de la probabilité– l'obtention des récompenses. Les temps de réaction ont servi d'index pour mesurer la motivation des participants.

Dans l'article 1 nous nous sommes exclusivement concentrés sur la phase de réception des récompenses. Le premier objectif était d'identifier un « circuit commun », défini par le recouvrement des réponses cérébrales hédoniques observées pour les gains monétaires et les images érotiques. Afin d'éclairer les controverses exposées plus haut (cf question 1), nous voulions entre autres vérifier l'implication effective du mésencéphale, du striatum ventral, de l'amygdale et du cortex préfrontal ventro-médian dans ce circuit. Parallèlement, nous voulions tester l'hypothèse d'une dissociation fonctionnelle dans l'axe postéro-antérieur de l'OFC en fonction de la nature des récompenses. Nous prédisions une réponse spécifique de la partie postérieure de l'OFC pour les récompenses érotiques (primaires), et une réponse spécifique de la partie antérieure pour les récompenses monétaires (secondaires). Un deuxième objectif était de comparer les signaux d'erreur de prédiction générés par ces deux récompenses. Comme nous l'avons évoqué, ces signaux ont été étudiés essentiellement avec de l'argent, et n'ont jamais été comparés avec d'autres récompenses au sein du même protocole (à l'exception de Valentin and O'Doherty (2009) qui ont trouvé un recouvrement de ces signaux dans le striatum dorsal, mais pas dans le striatum ventral, pour des gains monétaires et du jus de fruit). De la même façon que pour la valeur hédonique, il nous paraissait donc intéressant de comparer les signaux obtenus pour des gains monétaires et des images érotiques, afin de déterminer si ces signaux sont calculés dans des régions communes et/ou spécifiques. Au vu de la littérature, nous pensions trouver des mécanismes communs localisés dans le striatum ventral et le mésencéphale.

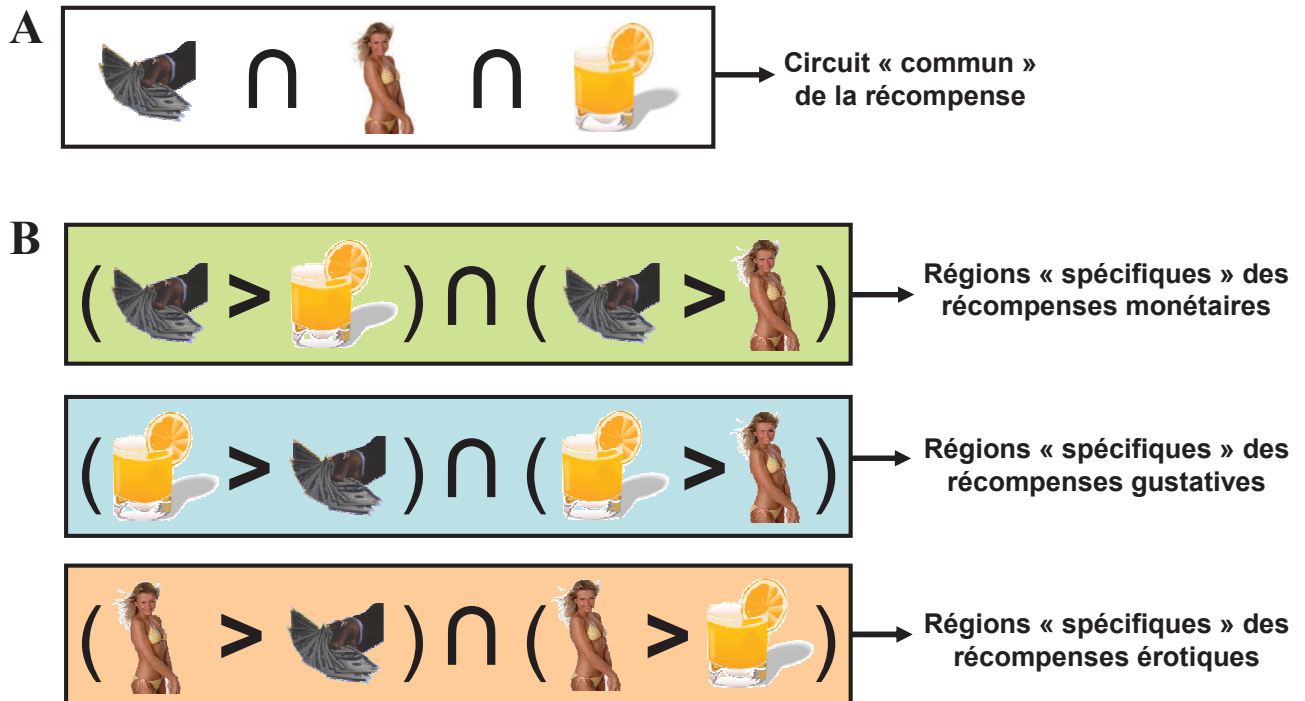


**Figure 28. Protocole expérimental utilisé dans les articles 1 et 3.** Chaque essai était découpé temporellement en trois phases, i.e. une phase d'anticipation, une tâche motrice de rapidité et une phase de réception de la récompense. La phase d'anticipation était matérialisée par un indice visuel annonçant les caractéristiques de la récompense à venir, à savoir sa probabilité, sa nature et sa magnitude. L'obtention de cette récompense dépendait à la fois de la probabilité et des performances enregistrées dans la tâche motrice (de type stimulus-réponse). Cette récompense était une somme d'argent ou une image érotique, selon la condition. En cas d'issue perdante une image brouillée était affichée à la place. Lorsque la récompense était obtenue, on demandait aux participants d'estimer leur degré de satisfaction sur une échelle graduée de 1 à 9. Une description plus détaillée du protocole est fournie dans l'article 1.

Dans l'article 3 nous avons examiné à la fois la phase d'anticipation et la phase de réception des récompenses, conformément aux hypothèses développées plus haut (cf question 3). Dans chaque cas, nous avons comparé l'activité cérébrale enregistrée dans un groupe de joueurs pathologiques et un groupe de participants sains, afin de déceler une potentielle perturbation de la sensibilité des joueurs aux récompenses monétaires et/ou érotiques. Nous avons été particulièrement attentifs au processus de sélection des participants, tous hommes et droitiers. Avant l'expérience d'IRMf, ceux-ci ont été convoqués pour une séance d'environ 2h, pour remplir un ensemble d'auto-questionnaires et subir un entretien clinique réalisé par un psychiatre à l'aide la DIGS (« Diagnostic Interview for Genetic Studies »). L'inclusion en

tant que joueur pathologique nécessitait la présence d'au moins cinq des dix critères de diagnostic fixés par le DSM IV-TR, ainsi qu'un score égal ou supérieur à 5 sur l'échelle SOGS. A l'inverse, l'inclusion en tant que sujet témoin nécessitait un score de 0 sur l'échelle SOGS (les sujets témoins étaient différents de ceux inclus dans l'étude de l'article 1). Le diagnostic d'autres addictions que le jeu pathologique était considéré comme un critère d'exclusion (à l'exception de l'addiction à la nicotine). De plus, les deux groupes de participants ont été rigoureusement appariés sur différents critères tels que l'âge, le niveau d'études, le niveau de salaire, l'excitabilité sexuelle (mesuré à l'aide du questionnaire SAI, « Sexual Arousalability Inventory ») et les symptômes dépressifs (mesurés à l'aide du questionnaire HAD, « Hospital Anxiety and Depression scale »). Il est important de mentionner que cette étude d'IRMf a été réalisée dans le cadre d'un projet de recherche plus large sur le jeu pathologique, incluant une autre expérience d'IRMf (sur la prise de décision en contexte de risque), deux études comportementales, une batterie de questionnaires psychométriques ainsi que des données hormonales et génétiques. Ces données sont actuellement en cours de traitement, et ont donné lieu à des résultats préliminaires présentés brièvement dans la discussion générale de cette thèse.

Afin d'étayer les conclusions de l'article 1 sur les circuits « communs » et « distincts » impliqués dans le traitement des récompenses, nous avons réalisé une méta-analyse résumant les activités cérébrales observées dans la littérature IRMf pour les récompenses monétaires, érotiques et gustatives. L'objectif était d'une part d'identifier les régions activées conjointement par la réception de ces trois récompenses, et d'autre part d'isoler les régions sollicitées spécifiquement par chacune de ces récompenses (Figure 29). Pour cela nous avons utilisé une procédure particulière appelée ALE (pour « Activation Likelihood Estimation »), qui offre l'avantage d'être à la fois objective et quantitative (Laird et al., 2005). Elle est objective car, à la différence des méta-analyses traditionnelles qui se basent sur les descriptions anatomiques rapportées dans les articles pour identifier des tendances générales, la méthode ALE se base sur les *coordonnées stéréotaxiques* rapportés par ces articles pour 1) identifier dans un premier temps les zones de convergence à travers le cerveau et 2) appliquer ensuite des descriptions anatomiques à ces zones de convergence. De plus, le degré de convergence de ces coordonnées est estimé à l'aide d'une approche statistique, ce qui fournit une estimation quantitative de la robustesse des résultats. Enfin, cette méthode fournit des coordonnées moyennes des régions cérébrales activées dans la littérature, qui peuvent être utilisées par la suite pour réaliser des analyses par « régions d'intérêt » sur une base objective.



**Figure 29. Principe de l'approche méta-analytique utilisée dans l'article 2. (A)** Dans un premier temps nous avons réalisé trois méta-analyses identifiant les régions systématiquement activées par les récompenses monétaires, érotiques ou gustatives. L'intersection de ces trois méta-analyses a permis de définir un « circuit commun » de la récompense. **(B)** Dans un deuxième temps nous avons réalisé des comparaisons deux à deux entre ces récompenses, afin d'identifier les régions activées de façon significativement plus robuste par une récompense que par l'autre. En combinant ces comparaisons à l'aide d'intersections logiques, nous avons défini trois ensembles de régions répondant spécifiquement à chacune des récompenses. Une description plus détaillée de cette approche est fournie dans l'article 3.



# RESULTATS EXPERIMENTAUX

## Article 1:

### **The architecture of reward value coding in the human orbitofrontal cortex**

*Guillaume Sescousse, Jérôme Redouté & Jean-Claude Dreher*

Publié dans The Journal of Neuroscience, September 29, 2010 - 30(39):13095–13104

Behavioral/Systems/Cognitive

# The Architecture of Reward Value Coding in the Human Orbitofrontal Cortex

Guillaume Sescousse,<sup>1,2</sup> Jérôme Redouté,<sup>1,2,3</sup> and Jean-Claude Dreher<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Center for Cognitive Neuroscience, Reward and Decision-Making Group, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 5229, 69675 Bron, France, <sup>2</sup>Université Lyon 1, 69003 Lyon, France, and <sup>3</sup>CERMEP–Imagerie du Vivant, 69003 Lyon, France

To ensure their survival, animals exhibit a number of reward-directed behaviors, such as foraging for food or searching for mates. This suggests that a core set of brain regions may be shared by many species to process different types of rewards. Conversely, many new brain areas have emerged over the course of evolution, suggesting potential specialization of specific brain regions in the processing of more recent rewards such as money. Here, using functional magnetic resonance imaging in humans, we identified the common and distinct brain systems processing the value of erotic stimuli and monetary gains. First, we provide evidence that a set of neural structures, including the ventral striatum, anterior insula, anterior cingulate cortex, and midbrain, encodes the subjective value of rewards regardless of their type, consistent with a general hedonic representation. More importantly, our results reveal reward-specific representations in the orbitofrontal cortex (OFC): whereas the anterior lateral OFC, a phylogenetically recent structure, processes monetary gains, the posterior lateral OFC, phylogenetically and ontogenetically older, processes more basic erotic stimuli. This dissociation between OFC representations of primary and secondary rewards parallels current views on lateral prefrontal cortex organization in cognitive control, suggesting an increasing trend in complexity along a postero-anterior axis according to more abstract representations. Together, our results support a modular view of reward value coding in the brain and propose that a unifying principle of postero-anterior organization can be applied to the OFC.

## Introduction

A basic concern about the functional organization of the prefrontal cortex is to delineate the functional divisions of the orbitofrontal cortex (OFC). A number of lesion, electrophysiological, and neuroimaging studies indicate a general role for the OFC in encoding the value assigned to different goods in both human (O'Doherty et al., 2003a; Plassmann et al., 2007; Chib et al., 2009; FitzGerald et al., 2009) and nonhuman primates (Tremblay and Schultz, 1999; Padoa-Schioppa and Assad, 2008). An important remaining issue, which is key to our understanding of the functional organization of the OFC, is to determine whether distinct parts of the OFC encode rewards of different nature. The anterior and posterior parts of the OFC are considered to belong to two distinct cytoarchitectonic trends. The anterior part of the OFC, especially well developed in humans and characterized by a granular cell layer, is thought to be phylogenetically and ontogenetically more recent than the posterior and medial parts, which consist of agranular and dysgranular cortices (Ongür and Price, 2000; Wise, 2008). Although never tested empirically, one fundamental hypothesis, based on this increasing trend in complexity

along a postero-anterior axis, is that the anterior part of the OFC would process secondary rewards, whereas the posterior part would process primary rewards (Kringelbach and Rolls, 2004).

Here, we directly tested this hypothesis with functional magnetic resonance imaging (fMRI) by comparing the brain responses to two experienced rewards: money and erotic pictures. These two rewards present significant evolutionary differences likely to be reflected at the cerebral level: whereas money is a secondary reward that appeared recently in human history and whose abstract value needs to be learned by association with primary reinforcers, erotic stimuli can be considered as primary rewards because they have an innate value and satisfy biological needs. We therefore hypothesized that monetary gains would recruit anterior OFC regions and erotic pictures would engage more posterior OFC regions. Despite their critical sociobiological importance, erotic stimuli have never been studied as reinforcers but rather as arousing stimuli in passive viewing paradigms focusing on sexual function (Redouté et al., 2000; Ponseti et al., 2006). However, erotic stimuli are clearly rewarding (Hamann et al., 2004), probably because sexual attractiveness, which may have evolved to enhance reproductive fitness, is an important cue for mate choice (Thornhill and Gangestad, 1999; Rhodes, 2006).

In addition to specialized OFC regions processing different types of rewards, we hypothesized the existence of common brain structures supporting general hedonic representations independent of reward type. To evaluate and compare the relative value of different rewards on a unique scale, it has been proposed that the brain may use a “common neural currency,” likely to be implemented in integrative reward regions such as the ventral striatum

Received July 7, 2010; revised July 19, 2010; accepted Aug. 9, 2010.

This work was funded by a Marie Curie International Reintegration Grant (J.-C.D.) and a Fyssen Foundation Grant (J.-C.D.). G.S. was funded by a scholarship from the French Ministry of Research and the Medical Research Foundation. We thank the staff of CERMEP–Imagerie du Vivant for helpful assistance with data collection.

Correspondence should be addressed to either Guillaume Sescousse or Jean-Claude Dreher, Centre de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5229, 67 Boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, France. E-mail: gsesousse@isc.cnrs.fr or dreher@isc.cnrs.fr.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.3501-10.2010

Copyright © 2010 the authors 0270-6474/10/3013095-09\$15.00/0

and ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) (Montague and Berns, 2002; Sugrue et al., 2005; Rangel et al., 2008; Dreher, 2009). Consistent with this claim, a number of studies have shown that goal/decision values, reflecting the anticipated rewarding properties of a stimulus at the time of choice, were encoded in these regions regardless of reward type (McClure et al., 2007; Hare et al., 2008; Chib et al., 2009; Peters and Buchel, 2010). However, very few studies have investigated whether shared cerebral substrates are engaged when actually experiencing different types of rewards, i.e., during the computation of outcome/hedonic values (Izuma et al., 2008; Smith et al., 2010). Such a common representation of outcome value may be particularly useful to support the trading ability demonstrated by primates. For example, humans are willing to sacrifice money to view attractive faces (Hayden et al., 2007), and similarly male monkeys exchange meat for sex or sacrifice fluid for the opportunity to view female perinea (Deaner et al., 2005; Gomes and Boesch, 2009).

Building on these considerations, we designed a reward paradigm aiming to (1) determine whether the OFC is functionally divided depending on reward type and (2) identify common brain structures processing the experienced value of both monetary and erotic rewards. To further characterize the role of these brain regions in reward processing, we also manipulated reward intensity and probability and collected hedonic ratings after reward outcomes inside the scanner. Because erotic pictures are not quantifiable like money, it is unclear whether changes in the intensity of erotic pictures would affect the same brain regions as those responding to changes in monetary amounts. Likewise, it is unknown whether the concept of prediction error, reflecting the discrepancy between expected and actual rewards and primarily used with quantifiable rewards (such as money and juice), can be extended to erotic stimuli.

## Materials and Methods

### Participants

Eighteen right-handed volunteers (mean  $\pm$  SD age, 24  $\pm$  3.3 years) with no history of neurological or psychiatric disorders participated in this study. All of them were heterosexual males, because men are generally more responsive to visual sexual stimuli than women (Hamann et al., 2004) and to avoid the potential influence of the menstrual cycle known to have an effect on reward processing in women (Caldú and Dreher, 2007; Dreher et al., 2007). All subjects gave written informed consent to be part of the experiment, which was approved by the local ethics committee (Centre Léon Bérard, Lyon, France).

Motivation, which was a crucial element of our study, was closely controlled. First, sexual arousability was assessed at the time of screening through specific questionnaires, namely the Brief Sexual Function questionnaire (Reynolds et al., 1988) and the Sexual Arousability Inventory (Hoon and Chambless, 1998). Of an initial pool of 22 subjects, two of them were excluded because they scored too low on the Sexual Arousability Inventory (mean score for all subjects, 91.1  $\pm$  14.6; scores of excluded subjects, 54 and 64). To further ensure that all participants would be in a similar state of motivation to see erotic stimuli, we asked them to avoid any sexual contact during a period of 24 h before the scanning session. Second, we sought to enhance the motivation for money by telling the subjects that the financial compensation for their participation would be calculated based on their winnings during the task. We also excluded two subjects presenting symptoms of depression as assessed by the 13-item version of the Beck Depression Inventory (Beck and Beck, 1972) (mean score for all subjects, 1.9  $\pm$  2.7; scores of excluded subjects, 6 and 10).

### Task

Our protocol was inspired from the typical design of incentive delay tasks (Knutson et al., 2005; Abler et al., 2006) but included several modifica-

tions related to our questions. Experimental trials were divided into two phases: reward anticipation and outcome. During reward anticipation, a cue was presented, followed by a delay period and a discrimination task (Fig. 1). The cue carried three types of information regarding the upcoming reward: the red portion of a pie chart in the background indicated its probability (25, 50, or 75%), and the pictogram in the foreground indicated its type (monetary or erotic) and intensity (high or low, depending on the size of the pictogram). This led to a total of 12 different cues plus a control condition associated with no chance of winning (supplemental Fig. 1, available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material). After a variable delay period (question mark representing a pseudorandom draw depending on probability), subjects were asked to perform a discrimination task, in which they had to respond correctly to a target within a maximum time of 1 s. The shape of the target was drawn at random on each trial and could be either a triangle (left button press) or a square (right button press). Success on this discrimination task (indicated by a magnified target) allowed the subjects to view the outcome of the pseudorandom draw, whereas erroneous or slow response (indicated by no change in target size) led to no reward. In rewarded trials, the reward was either an erotic image (with high or low erotic content) or the picture of a safe mentioning the amount of money won (high or low amount). After each reward outcome, subjects were asked to provide a hedonic rating by moving a cursor along a 1-to-9 continuous scale (1 for very little pleased; 9 for very highly pleased). In non-rewarded and control trials, the subjects were presented with “scrambled” pictures. A fixation cross was finally used as an intertrial interval of variable length.

### Stimuli

Two categories (high and low intensity) of erotic pictures and monetary gains were used. Nudity being the main criteria driving the reward value of erotic stimuli, we separated them into a “low intensity” group displaying women in underwear or bathing suits and a “high intensity” group displaying naked women in an inviting posture. Each erotic picture was presented only once during the course of the task to avoid habituation. A similar element of surprise was introduced for the monetary rewards by randomly varying the amounts at stake: the low amounts were €1, €2, or €3 and the high amounts were €10, €11, or €12. The pictures displayed in non-rewarded and control trials were scrambled versions of the pictures used in rewarded trials and hence contained the same information in terms of chromaticity and luminance.

### fMRI data acquisition

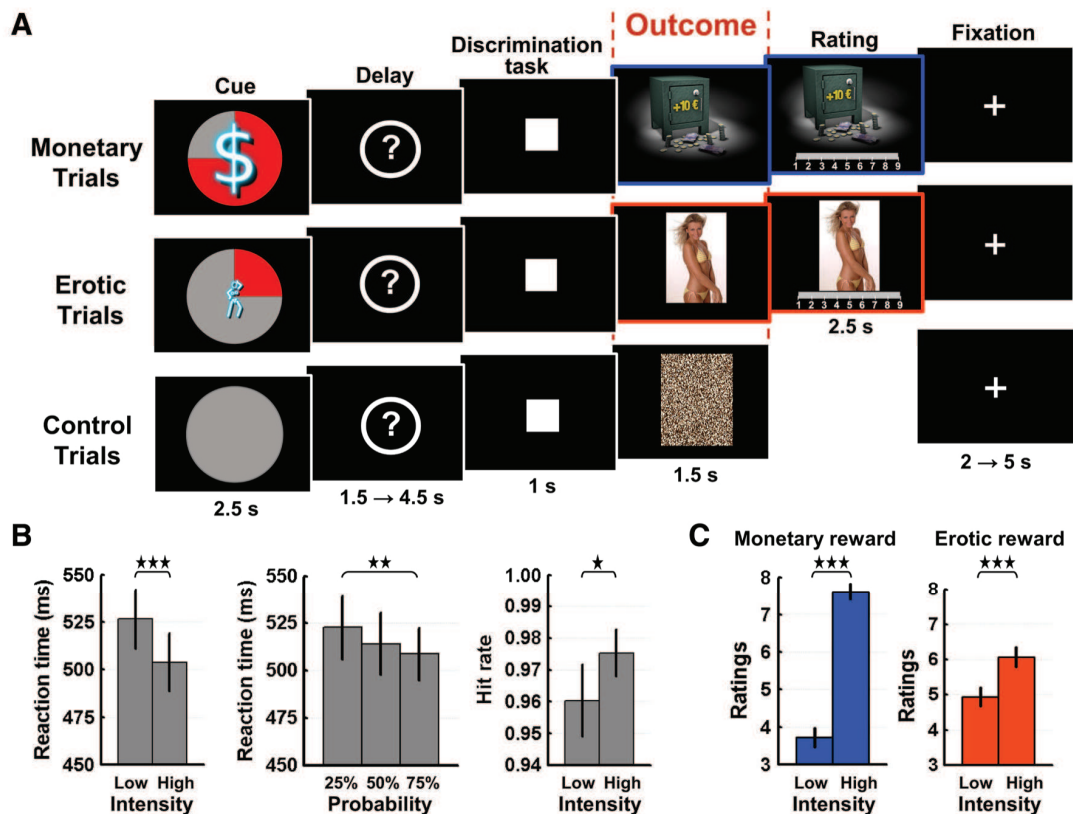
Imaging was conducted on a 1.5 T Siemens Sonata scanner, using an eight-channel head coil. The scanning session was divided into four runs. Each of them included four repetitions of each cue, with the exception of the control condition, repeated nine times. This yielded a total of 228 trials. Within each run, the order of the different conditions was pseudo-randomized and optimized to improve signal deconvolution. The order of the runs was counterbalanced between subjects. Before scanning, all subjects were given oral instructions and familiarized with the cognitive task in a short training session.

Each of the four functional runs consisted of 296 volumes. Twenty-six interleaved slices parallel to the anterior commissure–posterior commissure line were acquired per volume (field of view, 220 mm; matrix, 64  $\times$  64; voxel size, 3.4  $\times$  3.4  $\times$  4 mm; gap, 0.4 mm), using a gradient-echo echoplanar imaging (EPI) T2\*-weighted sequence (repetition time, 2500 ms; echo time, 60 ms; flip angle, 90°). To improve the local field homogeneity and hence minimize susceptibility artifacts in the orbitofrontal area, a manual shimming was performed within a rectangular region including the OFC and the basal ganglia. A high-resolution T1-weighted structural scan was subsequently acquired in each subject.

### fMRI analysis

**Preprocessing.** Preprocessing of fMRI data was conducted using SPM2. The first four functional volumes of each run were removed, and the remaining images were corrected for slice-timing artifacts and spatially realigned to the first image of each time series. We then searched for residual artifacts in the time series with the *tsdiffana* utility (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DataDiagnostics>) and modeled them with dummy regressors in our general linear model (two subjects





**Figure 1.** Paradigm and behavior. **A**, Sequence of events during a typical trial. Subjects first saw a cue informing them about the type, probability, and intensity of an upcoming reward (supplemental Fig. 1, available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material). Three cases are represented here: a 75% chance of receiving a high amount of money (top), a 25% chance of seeing a low erotic content picture (middle), and a sure chance of getting nothing (control trials; bottom). After a short delay and a target discrimination task, subjects saw the outcome, which was contingent on both the announced probability and their performance on the discrimination task. Reward outcomes consisted either in a monetary amount displayed on a safe (top) or an erotic picture (middle) and were followed by the rating of their subjective value on a continuous scale. Non-rewarded and control trials displayed a scrambled picture at outcome (bottom). **B**, Behavioral results on the discrimination task: mean reaction times according to reward intensity (left) and probability (middle) and mean hit rates according to reward intensity (right). **C**, Mean subjective ratings according to reward intensity, on a 1-to-9 scale. Error bars indicate SEM. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  by Tukey's HSD tests.

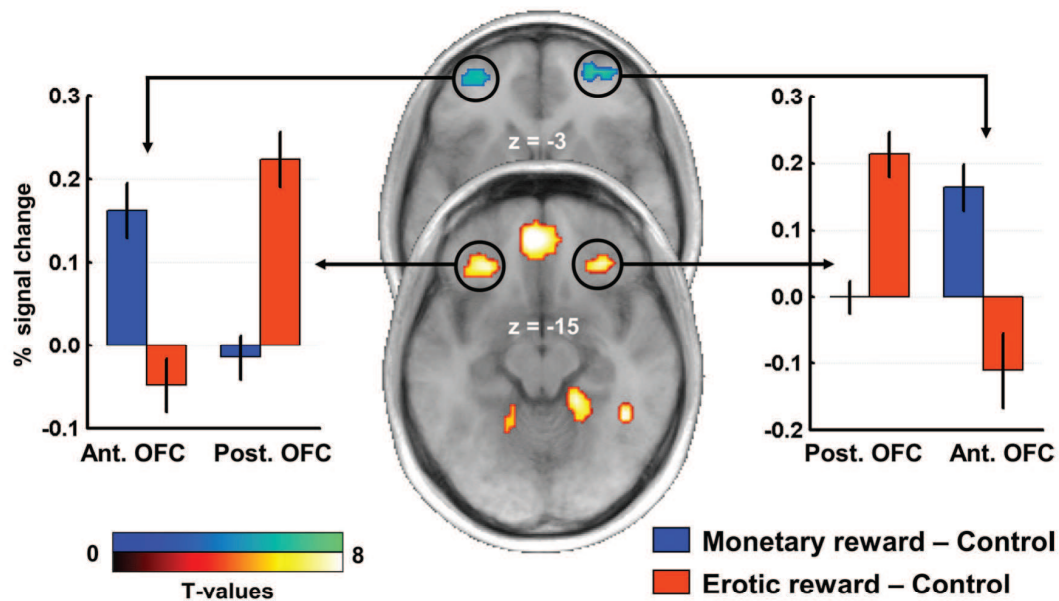
had three artifacts and one subject had one artifact in their time series). The functional images were then normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) stereotaxic space using the EPI template of SPM2 and spatially smoothed with a 10 mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel. Anatomical scans were normalized to the MNI space using the icbm152 template brain and averaged across subjects.

**Identification of common and specific brain regions.** The event-related statistical analysis was performed according to the general linear model as implemented in SPM2. Anticipation-related responses were modeled as boxcar functions time locked to the onset time of the cue with a duration of 2.5 s. The 2 rewards (monetary/erotic)  $\times$  2 intensities (high/low) were modeled as four separate conditions. For each of them, a first-order parametric regressor modeled reward probability. The control condition was modeled in a separate regressor. Outcome-related responses were modeled as events time locked to the appearance of the reward (or scrambled picture). Four main conditions were defined: "monetary reward" (MR), "erotic reward" (ER), "no-monetary reward" (NoMR), and "no-erotic reward" (NoER). Two orthogonalized covariates linearly modeling the expected probability and the ratings were added (in this order) to the MR and ER regressors. A last regressor modeled the appearance of a scrambled picture in the control condition (C). All regressors were subsequently convolved with the canonical hemodynamic response function and entered in a first-level analysis. A high-pass filter with a cutoff of 128 s was applied to the time series to remove low-frequency noise and baseline drifts. The resulting images of parameter estimates were then passed in a second-level group analysis in which between-subject variability was treated as a random effect.

Although the anticipatory period was explicitly modeled in our analysis, we only report results concerning the outcome phase because our focus was on the coding of experienced reward value. Following the forward inference approach (Henson, 2006) (see Results), brain regions responding specifically to monetary (or erotic) rewards resulted from the contrast  $MR > ER$  (or  $ER > MR$ ), masked inclusively with  $MR > C$  (or  $ER > C$ ) and exclusively with  $ER > C$  (or  $MR > C$ ). The main contrasts  $MR > ER$  and  $ER > MR$  and the masks were thresholded independently using a whole-brain correction for multiple comparisons [ $p < 0.05$  familywise error (FWE) and  $p < 0.01$  false discovery rate (FDR), respectively], thereby ensuring the absence of any "selection bias" in the analysis (Kriegeskorte et al., 2009). Brain regions activated by both monetary and erotic rewards were identified in two steps. We first performed a conjunction analysis of the contrasts  $MR > C$  and  $ER > C$  based on the minimum statistic (Nichols et al., 2005) ( $p < 0.05$  FWE whole-brain corrected). Because this conjunction may be sensitive to other types of computations (such as attention or image processing), we then masked it inclusively with the regions responding parametrically with both monetary and erotic hedonic ratings (each mask thresholded at  $p < 0.05$  FDR whole-brain corrected).

Anatomical localization of functional clusters was performed based on a probabilistic atlas (Hammers et al., 2003).

**Prediction error model.** Positive prediction errors were defined at each trial  $t$  by  $PE(t) = V(t) - B(t)$ , where  $V(t)$  is the outcome value and  $B(t)$  is the expected value (Yacubian et al., 2006). Whereas monetary amounts could have been used to assess  $V(t)$  for monetary rewards, erotic rewards could not be similarly quantified. Hence, to use an equivalent measure for both rewards, we used the hedonic rating to assess  $V(t)$  on each trial.



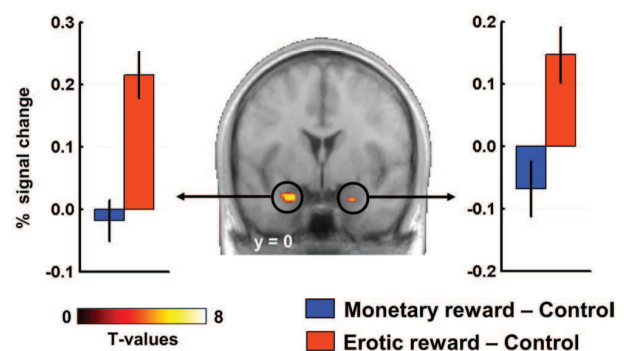
**Figure 2.** Functional postero-anterior dissociation in the orbitofrontal cortex depending on reward type. Brain regions responding specifically to monetary reward outcomes are displayed in blue–green, and those responding specifically to erotic reward outcomes are displayed in red–yellow. Plots of mean percent signal change, which are not independent of the whole-brain analysis, are shown only to illustrate the double dissociation between monetary/erotic rewards and anterior (Ant.)/posterior (Post.) OFC. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p < 0.05$  FWE whole-brain corrected). Error bars indicate SEM.

$B(t)$  was defined as the product of reward probability  $P(t)$  by expected intensity  $E(t)$ .  $P(t)$  was simply the probability given explicitly in the cue (25, 50, or 75%).  $E(t)$ , presented as either “high” or “low” to the participants, was transformed into a numerical value by using the past ratings: for instance,  $E(t)$  for a high monetary reward was estimated as the average of all the ratings given to high monetary rewards since the beginning of the task up to trial  $t$ .

Prediction error values were entered into two parametric regressors separately modeling monetary and erotic reward prediction errors ( $PE_{MR}$  and  $PE_{ER}$ ). Note, however, that prediction error was relatively correlated with outcome value, i.e., with the hedonic ratings (mean  $r = 0.72$  for monetary rewards and mean  $r = 0.75$  for erotic rewards). This correlation is inherent to the nature of these signals and is a classical shortcoming of fMRI studies on reward processing (Hare et al., 2008). As a consequence, if prediction errors and hedonic ratings were entered in the same general linear model, they would both end up with a rather low explanatory power, because only the orthogonal component of each regressor would be allowed to compete for variance (Hunt, 2008) (such a model was estimated and produced poor results in expected brain regions such as the ventral striatum and the OFC). For this reason, we built a separate general linear model, in which reward outcomes were modulated only by prediction errors (instead of probability and ratings). We should emphasize, however, that this procedure makes it difficult to distinguish the contribution of prediction error and outcome value computations at the brain level.

The resulting  $T$ -maps showing positive correlations between the blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal and monetary or erotic prediction errors were subsequently entered in a conjunction analysis (Nichols et al., 2005) thresholded at  $p < 0.001$  uncorrected for multiple comparisons at the voxel level.

**Region of interest analyses.** Region of interest (ROI) analyses were conducted with the extension of SPM MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>) within ROIs defined functionally from the whole-brain analyses. Each ROI was created by taking the intersection of the functional cluster of interest and a 10-mm-radius sphere centered on the highest peak voxel of the cluster (to isolate distinct brain areas pertaining to the same cluster). In keeping with the approach of MarsBaR, percent signal change for a given condition in a given ROI was calculated as the effect size of that



**Figure 3.** Specific response of amygdala to erotic rewards. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p < 0.05$  FWE whole-brain corrected). Left and right plots of mean percent signal change, which are not independent of the whole-brain analysis, are shown only to illustrate the specificity of amygdalar response. Error bars indicate SEM.

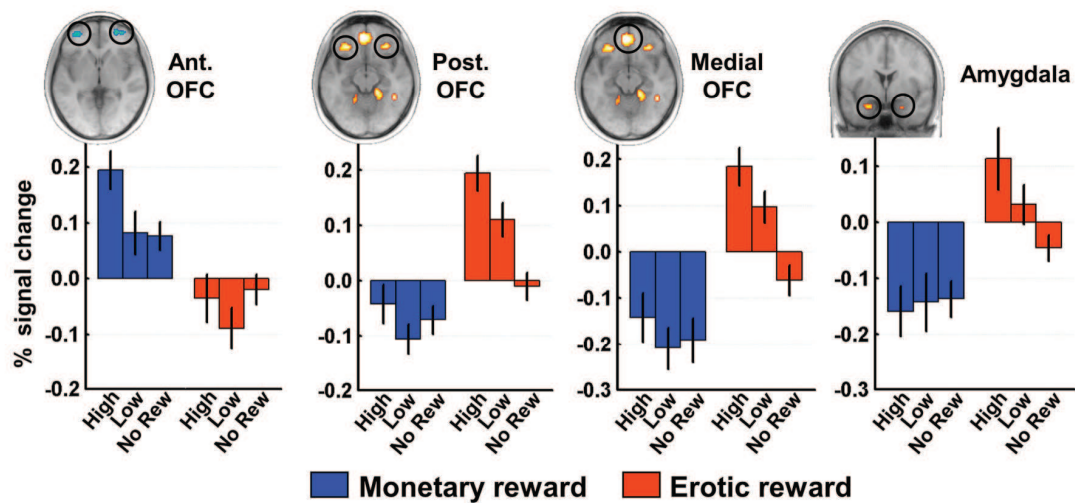
condition ( $\beta$  value) divided by the mean activity of that ROI and multiplied by 100.

## Results

### Behavior

Hit rates and reaction times (RTs), obtained at the time of the discrimination task, as well as hedonic ratings obtained at the time of outcome, were analyzed in separate three-way ANOVAs including reward type, probability, and intensity as within-subject factors. The analysis on hit rates and RT was performed on 17 subjects only, because data were accidentally lost for one subject. The mean hit rate across subjects on the discrimination task was 96%.

There was no significant main effect of reward type on hit rates ( $p = 0.38$ ) and RT ( $p = 0.20$ ), suggesting that monetary gains and erotic pictures had comparable incentive values.



**Figure 4.** Response pattern of the reward-specific brain regions as a function of reward intensity. Percent signal change is plotted in the circled ROIs for monetary and erotic rewards according to the following conditions: high intensity, low intensity, and no reward. In each region, brain activity increases with reward intensity only for the reward for which it is specific. Error bars indicate SEM. The signal is averaged across the right and left hemispheres in each brain region (similar patterns of activity were observed in each hemisphere). Ant., Anterior; Post., posterior.

Subjects were faster ( $F_{(1,16)} = 34.2, p < 0.001$ ) and more accurate ( $F_{(1,16)} = 7.7, p < 0.05$ ) for high intensity incentives and were also faster for more likely rewards ( $F_{(2,32)} = 5.3, p < 0.05$ ) (Fig. 1B). These results reflect increased motivation for higher reward intensity and more certain rewards. They also confirm that subjects were engaged in the task and effectively encoded the cue information. Importantly, these effects were similar for monetary and erotic rewards, as shown by the absence of significant interaction between intensity and reward type (hit rate,  $p = 0.67$ ; RT,  $p = 0.20$ ) (supplemental Fig. 2, available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material) and between probability and reward type (RT,  $p = 0.11$ ).

No significant effect of reward type was observed on the hedonic ratings ( $p = 0.40$ ), suggesting that monetary and erotic rewards had similar subjective values. Conversely, we found a robust main effect of intensity on the ratings ( $F_{(1,17)} = 150.8, p < 0.001$ ), which remained significant for each type of reward taken separately [Tukey's honestly significant difference (HSD) tests: monetary rewards,  $T_{(17)} = 20.4, p < 0.001$ ; erotic rewards,  $T_{(17)} = 4.4, p < 0.001$ ] (Fig. 1C). This shows that, for both rewards, the two intensity categories chosen a priori (high vs low) were effectively perceived by the subjects. The ratings also showed an interaction between reward type and intensity ( $F_{(1,17)} = 111.5, p < 0.001$ ), simply because the subjects used a smaller portion of the scale to rate erotic pictures. Finally, the ratings were not influenced by reward probability ( $F_{(2,34)} = 1.4, p = 0.26$ ), confirming that they reflected a purely hedonic evaluation.

### Neuroimaging data

#### Reward-specific brain regions

Brain regions specific for each type of reward were identified based on the forward inference approach proposed by Henson (2006) to demonstrate qualitative differences in brain imaging data. Specifically, money-specific regions were defined as those stemming from the comparison MR > ER, masked inclusively with MR > C and exclusively with ER > C, and conversely erotic-specific regions were defined as those responding in the comparison ER > MR, masked inclusively with ER > C and exclusively with MR > C. This procedure ensures that the resulting brain areas

meet two criteria: (1) they are more activated by one reward compared with the other ("dissociation" criterion); (2) they respond to either monetary or erotic rewards, but not to both, compared with a common control condition ("association" criterion).

As hypothesized, monetary rewards specifically recruited the anterior lateral OFC (MNI [ $x y z$ ] [ $-30, 51, 0$ ],  $T = 5.92$ ; [ $30, 54, -3$ ],  $T = 6.80$ ), spanning the anterior orbital gyrus, the lateral orbital gyrus, and the ventral part of the middle frontal gyrus (Fig. 2). In contrast, erotic rewards elicited activity specifically in the posterior part of the lateral OFC ([ $-30, 33, -15$ ],  $T = 7.56$ ; [ $30, 33, -15$ ],  $T = 7.54$ ), straddling the posterior and lateral orbital gyri (Fig. 2). These results demonstrate a double dissociation between monetary/erotic rewards and the anterior/posterior OFC, which is further illustrated in the bar graphs of Figure 2, representing the MR > C and ER > C differences in percent signal change extracted from these regions. Among erotic-specific areas, a large cluster was also present in the medial OFC ([ $-6, 45, -15$ ],  $T = 8.90$ ), encompassing the medial orbital gyrus, the straight gyrus, and the most ventral part of the superior frontal gyrus (Fig. 2). Subcortically, the only structure specifically activated by erotic pictures was the bilateral amygdala ([ $-21, -6, -27$ ],  $T = 6.94$ ; [ $24, 0, -27$ ],  $T = 5.45$ ) (Fig. 3). Other money-specific and erotic-specific foci are reported in supplemental Tables 1 and 2 (available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material), respectively.

This segregated representation of reward types in the OFC was not merely attributable to visual or hedonic differences between monetary and erotic outcomes, because an identical dissociation emerged when we repeated the same analysis using no-reward outcomes instead of reward outcomes. That is, when comparing the NoMR and NoER conditions, which only differ with respect to the type of reward being expected (while comparing visually identical scrambled pictures), the anterior OFC specifically responded to no-monetary outcomes ([ $-30, 51, 0$ ],  $T = 6.16$ ; [ $33, 51, 0$ ],  $T = 6.20$ ), whereas the posterior OFC specifically responded to no-erotic outcomes ([ $-21, 33, -12$ ],  $T = 6.39$ ) (supplemental Fig. 3, supplemental Tables 1, 2, available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material). This result excludes a mere

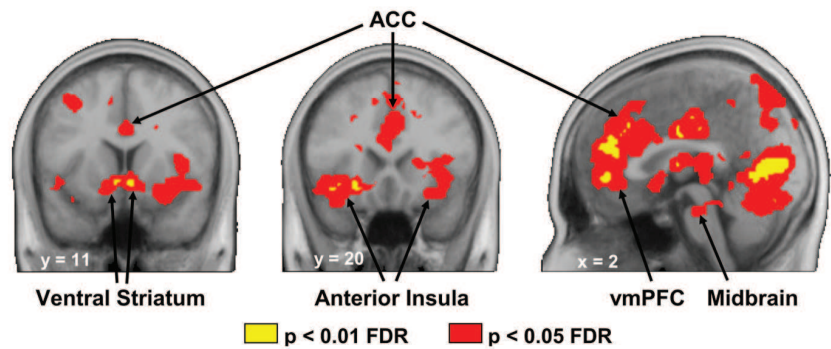
perceptual account of the functional dissociation observed in the OFC and supports the idea that monetary and erotic rewards are encoded in distinct OFC regions.

Moreover, ROI analyses on reward intensity coding brought additional evidence in support of a segregated representation of monetary and erotic outcomes. For both rewards, we extracted the percent signal change for the high reward, low reward, and no-reward conditions (Fig. 4). The results show that, whereas activity in the anterior OFC increased with monetary reward intensity, such a monotonic variation was not present for increasing levels of erotic reward intensity. Conversely, in the posterior OFC, medial OFC, and amygdala, activity was found to increase monotonically with erotic reward intensity but not with monetary reward intensity. Together, these findings indicate that reward-specific brain regions only reflected intensity for the reward type they specifically encoded.

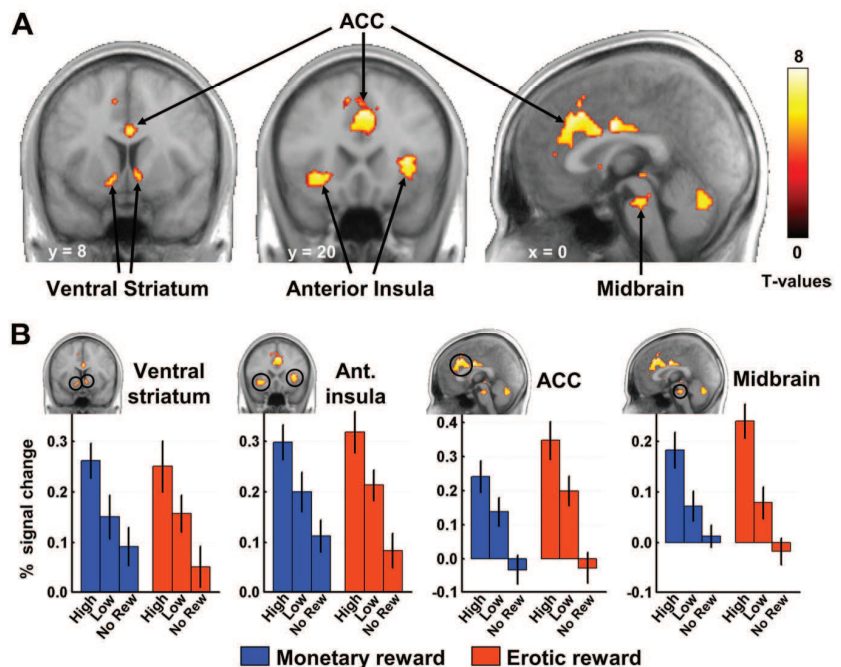
Finally, to further confirm the specificity of these regions with respect to the subjective experience of monetary and erotic outcomes, we performed a whole-brain analysis comparing the coding of their hedonic value. For each reinforcer, reward and no-reward outcomes were pooled together, while the hedonic value was modeled in a parametric regressor with the corresponding continuous rating (from 1 to 9) or a 0, respectively. As expected, the contrast of these parametric regressors between the two rewards revealed the same brain regions as the previous categorical analysis. In particular, BOLD activity in the right anterior lateral OFC was found to scale best with monetary hedonic value, whereas activity in the posterior lateral OFC, medial OFC, and amygdala was found to scale best with erotic hedonic value (supplemental Fig. 4, available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material).

#### Common reward brain regions

To identify the brain regions commonly activated by monetary and erotic outcomes, we first compared each reward with the control condition and performed a conjunction of these two comparisons (supplemental Fig. 5, available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material). Because this analysis remains sensitive to non-reward-related computations such as attentional or image processing effects, it was masked by the brain regions responding parametrically with the subjective value of both monetary and erotic rewards (i.e., hedonic ratings) (Fig. 5). This procedure revealed significant bilateral activations in a set of brain regions classically involved in reward processing: the ventral striatum ( $[-12, 9, -9]$ ,  $T = 6.38$ ;  $[9, 6, -9]$ ,  $T = 6.20$ ), the midbrain ( $[-3, -24, -24]$ ,  $T = 7.30$ ), the anterior cingulate cortex (ACC)  $[-6, 27, 39]$ ,  $T = 8.15$ ;  $[9, 18,$



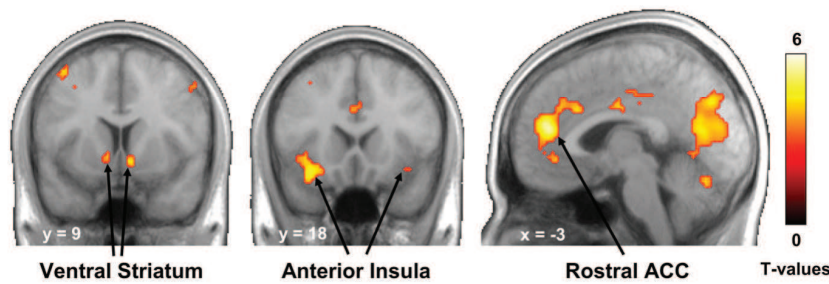
**Figure 5.** Brain regions reflecting hedonic ratings regardless of reward type. Activations show the brain areas in which activity positively correlates with both monetary and erotic ratings (intersection of  $T$ -maps thresholded at  $p < 0.01$  FDR whole-brain corrected shown in yellow or thresholded at  $p < 0.05$  FDR whole-brain corrected shown in red). The regions displayed in red were used as an inclusive mask in the analysis of Figure 6. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects.



**Figure 6.** Common reward brain regions. **A**,  $T$ -map showing the brain regions encoding experienced reward value for both monetary and erotic reward outcomes. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p < 0.05$  FWE whole-brain corrected). **B**, Percent signal change is plotted in the circled ROIs for monetary and erotic rewards according to the following conditions: high intensity, low intensity, and no reward. Note that these plots are not independent of the whole-brain analysis and are only shown as an illustration for easier visual comparison with Figure 4. Error bars indicate SEM. The signal is averaged across the right and left hemispheres in each brain region (similar patterns of activity were observed in each hemisphere). Ant., Anterior.

$39]$ ,  $T = 8.42$ ), and the anterior insula ( $[-27, 21, -6]$ ,  $T = 7.48$ ;  $[33, 24, 3]$ ,  $T = 8.14$ ) (Fig. 6A). Other foci are reported in supplemental Table 3 (available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material).

The relative coding of reward intensity in these regions was further illustrated using the same ROI approach as with reward-specific regions (Fig. 6B). Note, however, that this representation is not independent of the previous whole-brain analysis, because reward intensity is highly correlated with the hedonic ratings that have served in the identification of the “common network.” Consequently, the resulting bar graphs are purely illustrative of the conclusion drawn from the  $T$ -map, which is that activity in the



**Figure 7.** Brain regions reflecting prediction errors regardless of reward type. Activations result from a conjunction analysis showing the brain regions in which activity positively correlates with both monetary and erotic prediction errors ( $p < 0.001$  uncorrected). Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects.

ventral striatum, midbrain, ACC, and anterior insula reflects experienced reward value regardless of reward type.

#### Coding of reward prediction errors

Reward-related brain regions are thought to mediate prediction error signals, coding the difference between expected outcomes and those effectively delivered (McClure et al., 2003; O'Doherty et al., 2003b; Schultz, 2006). These prediction error signals occur not only in conditioning procedures and can also be computed in non-learning situations, such as in the present study (Dreher et al., 2006; Yacubian et al., 2006). To determine whether such signals are supported by similar brain networks for monetary and erotic rewards, the fMRI data were fitted with parametric regressors modeling positive prediction errors related to reward outcomes. Our results revealed that monetary and erotic reward prediction errors were processed in a similar set of brain regions, essentially overlapping with the previously identified common network. Specifically, a conjunction analysis showed that activity in the ventral striatum ( $[-9, 9, -6]$ ,  $T = 3.98$ ;  $[6, 9, -9]$ ,  $T = 4.57$ ), anterior insula ( $[-33, 18, -18]$ ,  $T = 4.80$ ;  $[39, 21, -15]$ ,  $T = 3.37$ ), and rostral ACC ( $[-3, 42, 15]$ ,  $T = 5.57$ ) correlated positively with prediction errors regardless of reward type (Fig. 7) (supplemental Table 4, available at [www.jneurosci.org](http://www.jneurosci.org) as supplemental material). Moreover, the comparison of monetary and erotic reward prediction errors revealed almost no activity in reward-related areas (at  $p < 0.001$  uncorrected, only a tiny cluster appeared in the left pallidum for the contrast of erotic minus monetary prediction errors) and especially not in the brain regions labeled as “reward specific” (even at a liberal threshold of  $p < 0.05$ ).

#### Discussion

As predicted, the OFC was found to be functionally organized along a postero-anterior axis with respect to reward type, with the anterior part responding exclusively to money and the posterior part responding exclusively to erotic stimuli. Additional erotic-specific activations were also found in the bilateral amygdala and medial OFC. Importantly, brain activity in these reward-specific regions only scaled with the hedonic value of the reward they specifically encoded. In parallel, our results support the idea of a core reward system processing experienced rewards regardless of their nature. In this common network, including the ventral striatum, ACC, anterior insula, and midbrain, functional activity correlated with hedonic value and prediction error for both monetary gains and erotic pictures. Together, our results reveal the existence of both reward-specific and nonspecific brain networks, challenging the view of a unique reward system for all reinforcers.

#### Postero-anterior dissociation in the orbitofrontal cortex

The segregated responses to monetary and erotic outcomes along a postero-anterior axis in the OFC suggest a functional division of experienced reward value representation according to an abstractness gradient. Paralleling this result in the domain of cognitive control, recent theories on the functional divisions of the human lateral prefrontal cortex proposed that it is organized hierarchically, whereby cognitive control involving temporally proximate and concrete action representations is supported by posterior lateral prefrontal regions, and cognitive control involving temporally extended and abstract representations is supported by more anterior lateral prefrontal regions such as the frontopolar cortex (Koechlin and Summerfield, 2007; Badre, 2008; Dreher et al., 2008a). Our study shows that a similar unifying principle of caudo-rostral hierarchical organization can be applied to the OFC. Notably, patients with lesions in the anterior OFC have been reported to be specifically impaired in making decisions entailing abstract, i.e., distant, consequences, and not in making decisions leading to concrete, i.e., immediate, consequences, further supporting a postero-anterior trend in the representation of abstractness in the OFC (Bechara and Damasio, 2005).

Although an anatomical gradient in the postero-anterior axis of the OFC had been suggested based on cytoarchitectonic data (Ongür and Price, 2000; Wise, 2008), its functional relevance for reward processing had never been tested empirically. Our data bring strong empirical support to this hypothesis. Although a generalization to all primary and secondary rewards cannot be ascertained in a single fMRI study, it is consistent with the pattern of activation observed in the recent literature for other rewards (Kringelbach and Rolls, 2004). In particular, the medial and posterior lateral OFC, responding to erotic pictures in the current and previous studies (Ponseti et al., 2006), were shown to respond to other primary rewards, such as attractive faces (O'Doherty et al., 2003a), pleasant odors (Gottfried et al., 2006), and pleasant taste (Small et al., 2001). Conversely, other studies manipulating monetary (Reuter et al., 2005; Vollm et al., 2007) or social (Izuma et al., 2008) rewards have reported a similar anterior OFC region as the one we found.

One intrinsic property of erotic pictures is that they are the reward, whereas monetary rewards delivered in the scanner are a representation of what the participant will receive at the end of the experiment. Thus, it could be argued that the OFC dissociation relates to the immediate rewarding effect of erotic pictures compared with the delayed rewarding effect of monetary gains. This is unlikely to be the case, because (1) our pattern of OFC activation was not observed for immediate versus delayed rewards in intertemporal choice studies (Kable and Glimcher, 2007; Prevost et al., 2010) and (2) the same OFC functional dissociation emerged when monetary and erotic rewards were expected but not effectively delivered. This finding also suggests that the segregated representation of reward types in the OFC was not merely attributable to visual or intrinsic differences between monetary and erotic outcomes, such as saliency or arousal.

Electrophysiological recordings in monkeys indicate that OFC neurons encode the economic value assigned to different rewarding juices when choosing between them (Padoa-Schioppa and Assad, 2008). Some OFC neurons were also found to encode taste responses reflecting the identity of a chosen juice. However, no neuronal recording study has yet investigated whether primary and secondary rewards (e.g., juice vs social dominance) are coded in distinct OFC subregions. Our finding of a clear OFC dissociation in humans supports a hierarchical organization along a continuum from the posterior to the anterior part of the OFC. Whether and how these distinct representations of value in the OFC are preserved across species remains an important open question. Our results also suggest that learning through secondary reinforcement may depend more on anterior OFC regions, whereas primary reinforcement may depend more on the posterior OFC. This hypothesis, which remains to be tested, may shed light on studies across a range of animal species indicating effects of OFC lesions on behavior maintained or acquired through secondary reinforcement (Murray et al., 2007).

In addition, our findings clarify how value signals in the OFC are integrated with those from other brain structures. Together with the posterior and medial OFC, we found that the amygdala responded exclusively to erotic pictures. Previous neuroimaging studies also reported that erotic pictures evoke amygdala response (Redouté et al., 2000; Karama et al., 2002; Hamann et al., 2004), whereas money, as a secondary reinforcer, often failed to do so in studies using experimental designs similar to the present paradigm (Knutson et al., 2001). This is consistent with the underlying anatomy, showing that the amygdala is more connected with the posterior and medial OFC than with the anterior OFC (Carmichael and Price, 1995). Moreover, the parametric modulation of the amygdala with erotic hedonic value is in accordance with its general role in emotional arousal for both appetitive and aversive stimuli. However, amygdala response to erotic stimuli is not solely determined by arousal, as suggested by a previous study reporting higher amygdala response in men than in women viewing sexual stimuli, despite similar arousal ratings in both groups (Hamann et al., 2004).

#### Brain regions common to monetary and erotic rewards

An important strength of our experimental design, compared with previous reward studies, is that it made it possible to directly test whether monetary and erotic reward outcomes are truly encoded within the same brain regions. The enhanced response to increasing hedonic value observed in the common network regardless of reward type suggests that this network processes experienced reward value in a general manner. This is consistent with its reported implication (in separate studies) in the hedonic processing of rewards ranging from primary reinforcers, such as sexual stimuli (Redouté et al., 2000), attractive faces (Bray and O'Doherty, 2007; Smith et al., 2010), and pleasant taste (Small et al., 2001), to secondary rewards, such as money or social approval (Izuma et al., 2008). Our common network activity is also compatible with an interpretation in terms of general arousal or saliency (Zink et al., 2004).

To efficiently compare the goal values of different rewards during decision making, it has been proposed that the brain may convert them into a common neural currency (Montague and Berns, 2002). A wealth of electrophysiological and fMRI studies has since confirmed this hypothesis, emphasizing in particular the role of the ventral striatum and vmPFC (Kable and Glimcher,

2007; Knutson et al., 2007; Chib et al., 2009). The present results suggest that a similar computation might be performed in the same brain network at the time of reward consumption. Indeed, along with the ventral striatum, activity in the vmPFC also reflected the hedonic experience of the participants regardless of reward type (Fig. 5). Such a mechanism encoding heterogeneous outcome values on a common scale might be helpful for efficient comparison of these values during subsequent value-based decision making.

Finally, we found prediction-error-related activity in the ventral striatum, anterior insula, and ACC for both monetary and erotic stimuli. This finding demonstrates that prediction errors are computed in a network independent of reward type and generalizes this concept to the domain of erotic stimuli, paralleling previous work performed with monetary gains (Yacubian et al., 2006), pleasant taste (O'Doherty et al., 2003b), and attractive faces (Bray and O'Doherty, 2007). Thus, prediction errors may be a primitive neural signal computed in midbrain dopaminergic neurons regardless of reward type and primarily delivered to the common reward network that may be responsible for making predictions. However, it is important to emphasize that, because of the inherent correlation existing between prediction error and hedonic value, it is difficult to disentangle these computations at the brain level (Behrens et al., 2008; Hare et al., 2008). Consequently, although the response pattern observed in our common network is consistent with both interpretations, we cannot ascribe with certainty one role or the other to these regions. Concerning the ventral striatum, however, a recent study aiming to dissociate reward value from prediction error found that activity in this region best correlated with the latter (Hare et al., 2008). Although this study focused on the computation of goal values in the context of decision making, and therefore cannot be directly compared with the present one, it brings evidence favoring the prediction error hypothesis in the ventral striatum. Note that midbrain activity was observed in our common network, but not in the prediction error analysis, whereas single-neuron recordings classically report prediction error signals in midbrain dopaminergic structures (Schultz, 2006). Although further work is needed to gain a better understanding of the relationship between dopaminergic neuron firing and the BOLD signal observed in reward paradigms, recent findings combining fMRI with FDOPA positron emission tomography measures of midbrain dopamine synthesis (Dreher et al., 2008b) and analyses of variations in genes involved in dopamine transmission established a link between higher prefronto-striatal BOLD signal and dopamine synaptic availability during reward processing (Dreher et al., 2009).

#### Conclusion

Our results provide plausible functional mechanisms explaining the existence of two separate reward networks in the brain. The nature of their interactions remains to be determined, but one possibility is that outcome value signals computed in the reward-specific OFC regions would be sent to the common network for additional integration and comparison processes. From an evolutionary perspective, the distinct cytoarchitectonic properties of the anterior and posterior parts of the OFC suggest that the ability to process primary rewards may occur phylogenetically and ontogenetically earlier than the ability to process secondary rewards, which represent more evolved adaptive behavior. Our findings also have important clinical implications for a range of neuropsychopathological disorders characterized by major deficits in mo-

tivation and behavioral control, such as pathological gambling or hypersexuality. The dissociable representation of various rewards along a postero-anterior axis in the OFC may shed light on this important question.

## References

- Abler B, Walter H, Erk S, Kammerer H, Spitzer M (2006) Prediction error as a linear function of reward probability is coded in human nucleus accumbens. *Neuroimage* 31:790–795.
- Badre D (2008) Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci* 12:193–200.
- Bechara A, Damasio A (2005) The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games Econ Behav* 52:336–372.
- Beck AT, Beck RW (1972) Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgrad Med* 52:81–85.
- Behrens TE, Hunt LT, Woolrich MW, Rushworth MF (2008) Associative learning of social value. *Nature* 456:245–249.
- Bray S, O'Doherty J (2007) Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *J Neurophysiol* 97:3036–3045.
- Caldú X, Dreher JC (2007) Hormonal and genetic influences on processing reward and social information. *Ann NY Acad Sci* 1118:43–73.
- Carmichael ST, Price JL (1995) Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:615–641.
- Chib VS, Rangel A, Shimojo S, O'Doherty JP (2009) Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 29:12315–12320.
- Deaner RO, Khara AV, Platt ML (2005) Monkeys pay per view: adaptive valuation of social images by rhesus macaques. *Curr Biol* 15:543–548.
- Dreher JC (2009) Decomposing brain signals involved in value-based decision making. In: *Handbook of reward and decision making* (Dreher JC, Tremblay L, eds), pp 137–164. New York: Academic/Elsevier.
- Dreher JC, Kohn P, Berman KF (2006) Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561–573.
- Dreher JC, Schmidt PJ, Kohn P, Furman D, Rubiow D, Berman KF (2007) Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2465–2470.
- Dreher JC, Koehler E, Tierney M, Grafman J (2008a) Damage to the fronto-polar cortex is associated with impaired multitasking. *PLoS One* 3:e3227.
- Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (2008b) Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:15106–15111.
- Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berner KF (2009) Variation in dopamine genes influences responsiveness of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:617–622.
- FitzGerald TH, Seymour B, Dolan RJ (2009) The role of human orbitofrontal cortex in value comparison for incommensurable objects. *J Neurosci* 29:8388–8395.
- Gomes CM, Boesch C (2009) Wild chimpanzees exchange meat for sex on a long-term basis. *PLoS One* 4:e5116.
- Gottfried JA, Small DM, Zald DH (2006) The chemical senses. The orbitofrontal cortex, pp 125–171. Oxford: Oxford UP.
- Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K (2004) Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat Neurosci* 7:411–416.
- Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, Mitchell TN, Brooks DJ, Duncan JS (2003) Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 19:224–247.
- Hare TA, O'Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A (2008) Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci* 28:5623–5630.
- Hayden BY, Parikh PC, Deaner RO, Platt ML (2007) Economic principles motivating social attention in humans. *Proc Biol Sci* 274:1751–1756.
- Henson R (2006) Forward inference using functional neuroimaging: dissociations versus associations. *Trends Cogn Sci* 10:64–69.
- Hoon E, Chabless D (1998) Sexual arousability inventory and sexual arousability inventory—expanded. In: *Handbook of Sexuality-Related Measures*, pp 71–74. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Hunt LT (2008) Distinctive roles for the ventral striatum and ventral prefrontal cortex during decision-making. *J Neurosci* 28:8658–8659.
- Izuma K, Saito DN, Sadato N (2008) Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 58:284–294.
- Kable JW, Glimcher PW (2007) The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat Neurosci* 10:1625–1633.
- Karama S, Lecours AR, Leroux JM, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, Beaugard M (2002) Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 16:1–13.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001) Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12:3683–3687.
- Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005) Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25:4806–4812.
- Knutson B, Rick S, Wimmer GE, Prelec D, Loewenstein G (2007) Neural predictors of purchases. *Neuron* 53:147–156.
- Koechlin E, Summerfield C (2007) An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 11:229–235.
- Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowan PS, Baker CI (2009) Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat Neurosci* 12:535–540.
- Kringelbach ML, Rolls ET (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72:341–372.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38:339–346.
- McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD (2007) Time discounting for primary rewards. *J Neurosci* 27:5796–5804.
- Montague PR, Berns GS (2002) Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 36:265–284.
- Murray EA, O'Doherty JP, Schoenbaum G (2007) What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. *J Neurosci* 27:8166–8169.
- Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB (2005) Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage* 25:653–660.
- O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ (2003a) Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* 41:147–155.
- O'Doherty JP, Dayan P, Friston K, Critchley H, Dolan RJ (2003b) Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron* 38:329–337.
- Ongür D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206–219.
- Padoa-Schioppa C, Assad JA (2008) The representation of economic value in the orbitofrontal cortex is invariant for changes of menu. *Nat Neurosci* 11:95–102.
- Peters J, Büchel C (2010) Neural representations of subjective reward value. *Behav Brain Res* 213:135–141.
- Plassmann H, O'Doherty J, Rangel A (2007) Orbitofrontal cortex encodes willingness to pay in everyday economic transactions. *J Neurosci* 27:9984–9988.
- Ponseti J, Bosinski HA, Wolff S, Peller M, Jansen O, Mehdorn HM, Büchel C, Siebner HR (2006) A functional endophenotype for sexual orientation in humans. *Neuroimage* 33:825–833.
- Prevost C, Pessiglione M, Méteureau E, Cléry-Melin ML, Dreher JC (2010) Distinct valuation subsystems in the human brain for effort and delay. *J Neurosci*, in press.
- Rangel A, Camerer C, Montague PR (2008) A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9:545–556.
- Redouté J, Stoléru S, Grégoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Forest MG, Pujol JF (2000) Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum Brain Mapp* 11:162–177.
- Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Gläscher J, Büchel C (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 8:147–148.
- Reynolds CF 3rd, Frank E, Thase ME, Houck PR, Jennings JR, Howell JR, Lilienfeld SO, Kupfer DJ (1988) Assessment of sexual function in depressed, impotent, and healthy men: factor analysis of a brief sexual function questionnaire for men. *Psychiatry Res* 24:231–250.
- Rhodes G (2006) The evolutionary psychology of facial beauty. *Annu Rev Psychol* 57:199–226.

- Schultz W (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57:87–115.
- Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001) Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124:1720–1733.
- Smith DV, Hayden BY, Truong TK, Song AW, Platt ML, Huettel SA (2010) Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 30:2490–2495.
- Sugrue LP, Corrado GS, Newsome WT (2005) Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nat Rev Neurosci* 6:363–375.
- Thornhill R, Gangestad SW (1999) Facial attractiveness. *Trends Cogn Sci* 3:452–460.
- Tremblay L, Schultz W (1999) Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398:704–708.
- Völlm B, Richardson P, McKie S, Elliott R, Dolan M, Deakin B (2007) Neuronal correlates of reward and loss in Cluster B personality disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 156:151–167.
- Wise SP (2008) Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci* 31:599–608.
- Yacubian J, Gläscher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF, Büchel C (2006) Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* 26:9530–9537.
- Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS (2004) Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 42:509–517.

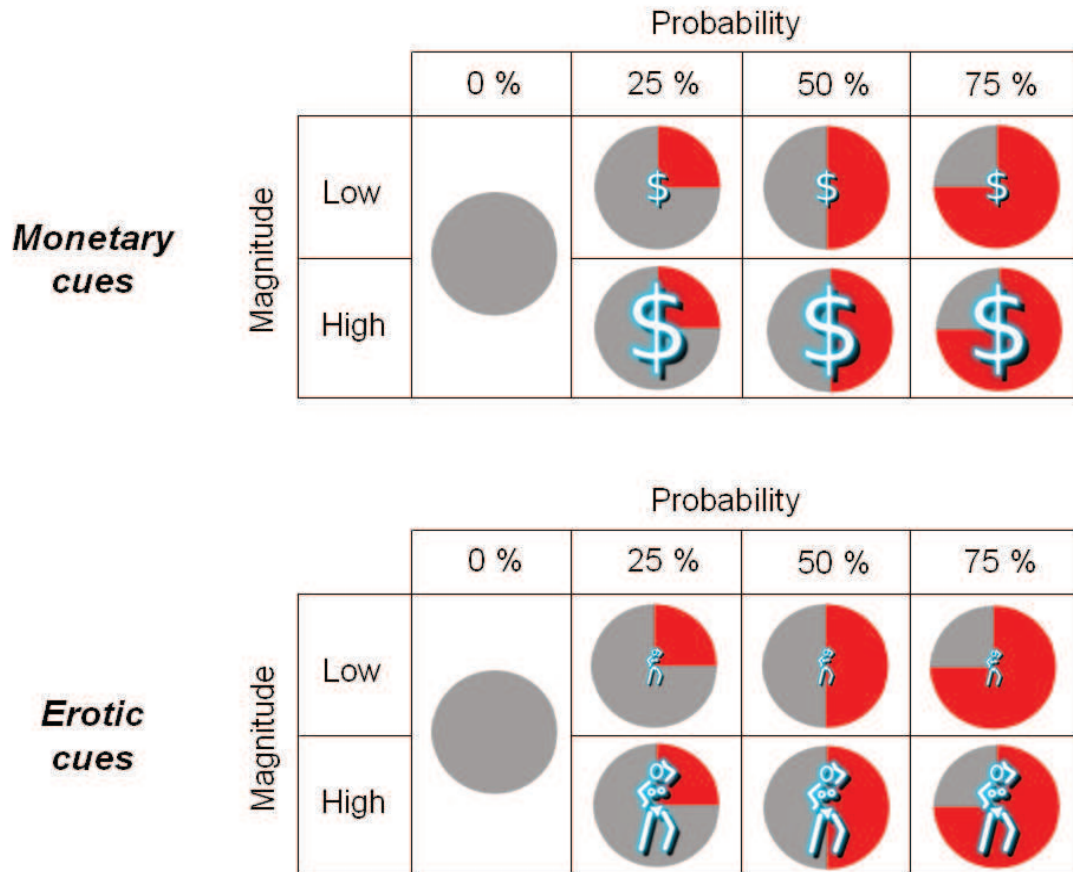


*Supplemental material*

**The architecture of reward value coding in the human orbitofrontal cortex**

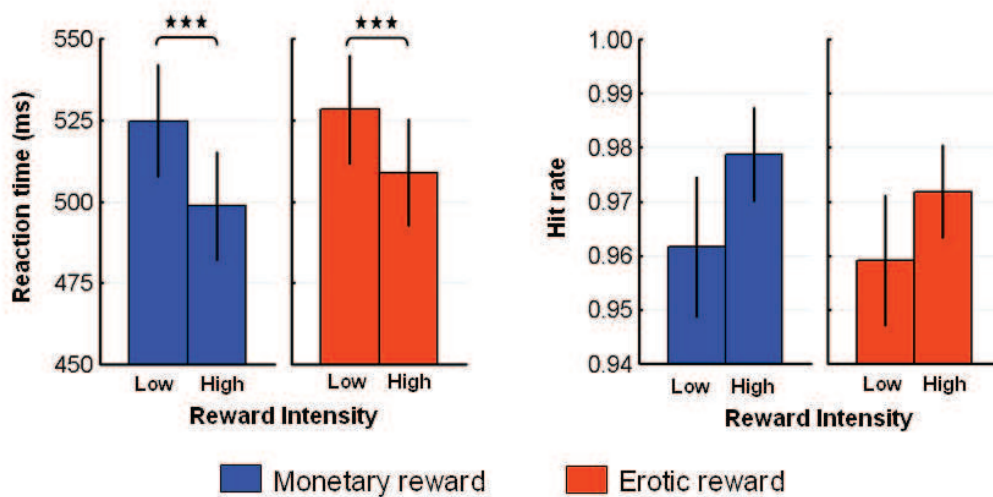
*Guillaume Sescousse, Jérôme Redouté & Jean-Claude Dreher*

*Supplemental Materials and Methods*

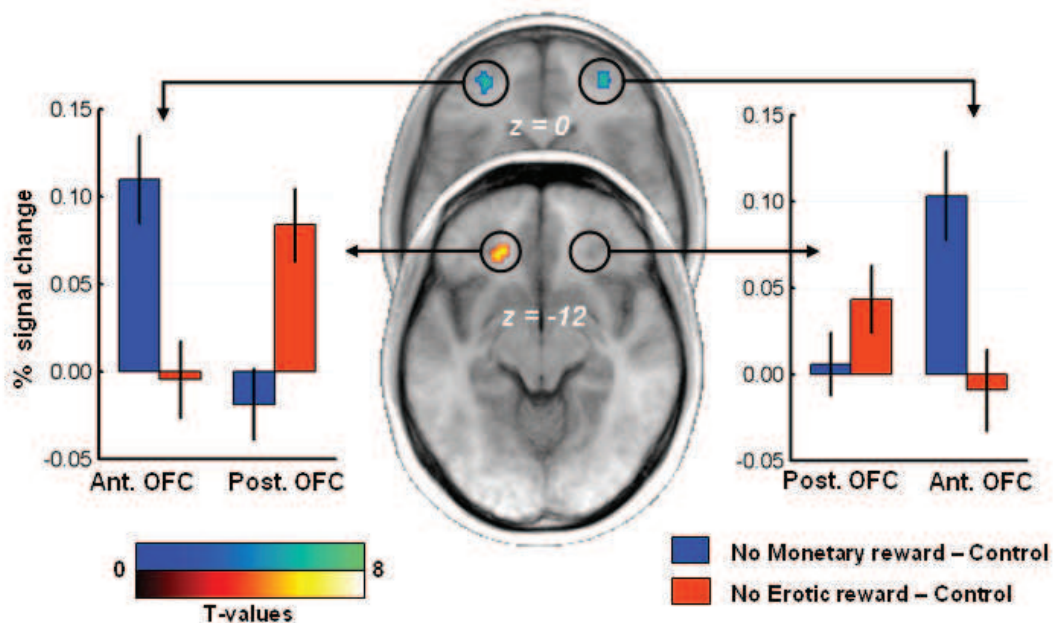


**Figure S1. Visual cues predictive of reward outcomes.** The red portion of the pie chart in the background circle indicated reward probability, the nature of the foreground pictogram (dollar or woman) indicated reward type, and the size of the pictogram indicated reward intensity (high or low). The control cue had a grey background symbolizing a reward probability of 0.

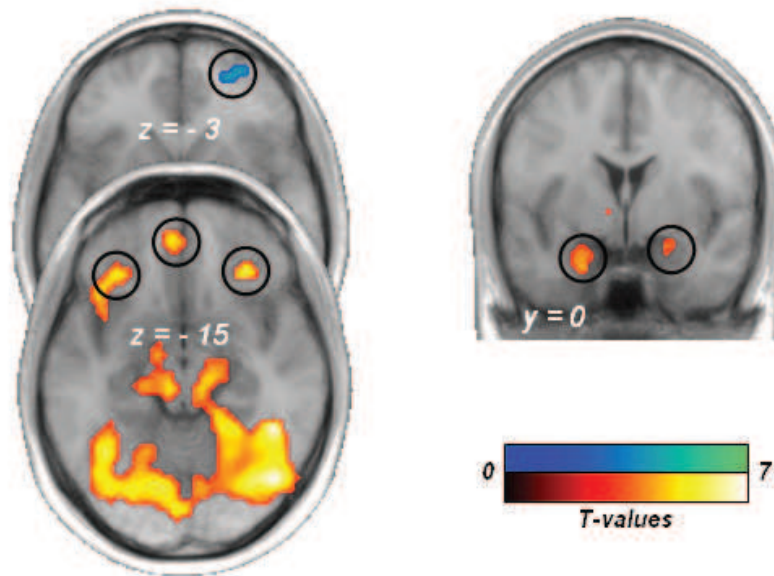
## Supplemental Results



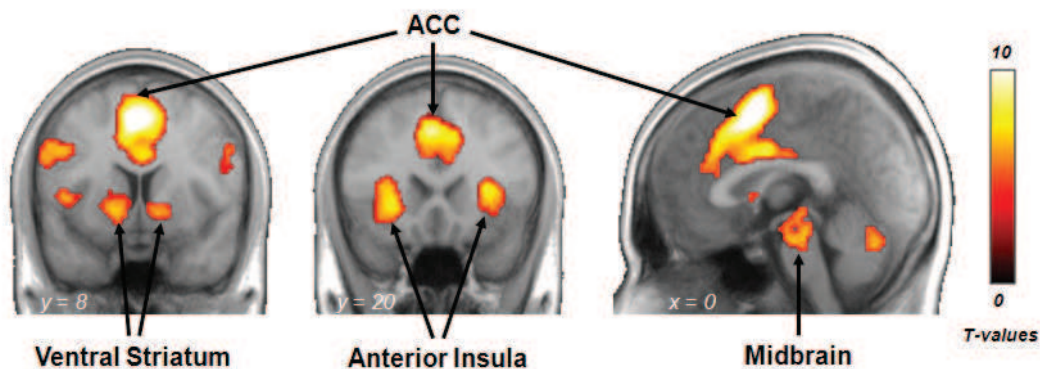
**Figure S2. Behavioral results on the discrimination task.** Mean reaction times and hit rates according to reward intensity, showing an identical behavior for monetary and erotic rewards (i.e. no significant reward type \* intensity interaction:  $p=0.20$  for reaction times and  $p=0.67$  for hit rate). Error bars indicate standard error to the mean (SEM). Asterisks denote significance of Tukey's HSD tests (\*\* $p<0.001$ ).



**Figure S3. Postero-anterior dissociation in the orbitofrontal cortex depending on reward type for no-reward outcomes.** Brain regions responding specifically to no-monetary reward outcomes are displayed in blue-green, and those responding specifically to erotic reward outcomes are displayed in red-yellow. Plots of mean percent signal change, which are not independent of the whole-brain analysis, are shown only to illustrate the double dissociation between monetary/erotic rewards and anterior/posterior OFC. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p<0.05$  FWE whole-brain corrected). Error bars indicate standard error to the mean (SEM).



**Figure S4. Brain regions in which the correlation with hedonic value was greater for one type of reward compared to the other** (comparison of parametric regressors modelling hedonic ratings across reward and no-reward outcomes). Brain regions showing a greater correlation with monetary hedonic value are displayed in blue-green (anterior lateral OFC:  $x,y,z=30, 54, -6$ ,  $T=4.31$ ) and those showing a greater correlation with erotic hedonic value are displayed in red-yellow (posterior lateral OFC:  $x,y,z=-33, 30, -15$ ,  $T=5.22$ ;  $30, 33, -15$ ,  $T=5.86$ ; medial OFC:  $x,y,z=-6, 48, -15$ ,  $T=5.22$ ; amygdala:  $x,y,z=-24, -3, -30$ ,  $T=4.77$ ;  $15, -9, -18$ ,  $T=5.35$ ). Note that these results parallel the findings of the categorical analysis presented in Fig. 2 and Fig. 3, as the identified brain regions are identical in both cases. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects (for display purposes they are shown at  $p<0.0005$  uncorrected, but all survive an FDR corrected threshold of  $p<0.05$  with a cluster extent of 40). Note that the left anterior OFC also showed a greater correlation with monetary hedonic value at a more liberal threshold of  $p<0.005$  uncorrected.



**Figure S5. Brain regions responding to both monetary and erotic rewards in a simple contrast against the control condition** (conjunction of the contrasts  $MR>C$  and  $ER>C$ ). Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p<0.05$  FWE whole-brain corrected).

## Supplemental Tables

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value
		x	y	z	
<i>Brain regions specific of monetary reward outcomes</i>					
Middle frontal / Anterior orbital gyrus †	Left	-30	51	0	5.92
	Right	30	54	-3	6.80
Middle frontal gyrus	Right	36	12	54	6.05
Inferior parietal lobule	Left	-51	-48	57	8.99
	Right	45	-48	45	6.99
Precuneus	Right	3	-66	48	5.38
<i>Brain regions specific of no-monetary reward outcomes</i>					
Middle frontal gyrus †	Left	-30	51	0	6.16
	Right	33	51	0	6.20
Superior frontal gyrus	Left	6	36	36	5.58

**Table S1. Brain regions specific of monetary reward outcomes** (contrast MR>ER, masked inclusively with MR>C and exclusively with ER>C) **and no-monetary reward outcomes** (contrast NoMR>NoER, masked inclusively with NoMR>C and exclusively with NoER>C). All reported foci survived a voxel-level threshold of  $p < 0.05$  FWE whole-brain corrected and a minimum cluster size of 5 voxels. Regions marked with a † were subsequently used in a region of interest analysis.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value
		x	y	z	
<i>Brain regions specific of erotic reward outcomes</i>					
Posterior orbital gyrus †	Left	-30	33	-15	7.56
	Right	30	33	-15	7.54
Medial orbital / Straight gyrus †	Left	-6	45	-15	8.90
Amygdala †	Left	-21	-6	-27	6.94
	Right	24	0	-27	5.45
Superior frontal gyrus	Left	-3	57	30	6.98
Inferior frontal gyrus	Right	54	36	9	6.97
Superior temporal gyrus	Left	-39	18	-24	6.45
Precentral gyrus	Right	48	-6	54	5.83
Parahippocampal gyrus	Left	-18	-51	-9	6.92
	Right	21	-54	-6	8.86
Middle Temporal / Middle occipital gyrus	Left	-48	-81	12	10.52
	Right	54	-66	6	11.18
Fusiform gyrus	Left	-42	-42	-24	6.91
	Right	42	-45	-21	11.20
Cuneus / Superior occipital gyrus	Left	-12	-84	33	6.11
	Right	12	-84	24	7.37
		0	-84	12	7.47
Lingual gyrus	Left	-21	-72	-3	6.27
	Right	24	-60	12	6.32
<i>Brain regions specific of no-erotic reward outcomes</i>					
Posterior orbital gyrus †	Left	-21	33	-12	6.39

**Table S2. Brain regions specific of erotic reward outcomes** (contrast ER>MR, masked inclusively with ER>C and exclusively with MR>C) **and no-erotic reward outcomes** (contrast NoER>NoMR, masked inclusively with NoER>C and exclusively with NoMR>C). All reported foci survived a voxel-level threshold of  $p<0.05$  FWE whole-brain corrected and a minimum cluster size of 3 voxels. Regions marked with a † were subsequently used in a region of interest analysis.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value
		x	y	z	
Ventral striatum †	Left	-12	9	-9	6.38
	Right	9	6	-9	6.2
Midbrain †	Left	-3	-24	-24	7.3
	Right	6	-24	-9	6.23
Anterior insula †	Left	-27	21	-6	7.48
	Right	33	24	3	8.14
Anterior cingulate †	Left	-6	27	39	8.15
	Right	9	18	39	8.42
	Right	3	6	27	7.37
Posterior cingulate	Left	-3	-18	27	6.1
	Right	3	-3	30	8.58
Middle frontal gyrus	Left	-27	-6	48	7.71
	Right	30	-6	54	7.00
Superior frontal gyrus	Left	-9	15	45	10.82
Superior frontal / precentral gyrus	Left	-27	-12	57	10.08
Thalamus	Left	-9	-18	9	6.76
Superior parietal lobule	Left	-15	-66	54	9.42
Middle occipital gyrus	Right	39	-81	12	8.14
Cerebellum	Left	-33	-54	-33	8.03
	Right	33	-69	-27	6.96

**Table S3. Brain regions activated by both monetary and erotic reward outcomes** (conjunction of MR>C and ER>C, masked inclusively by the brain regions responding parametrically to both monetary and erotic hedonic ratings). All reported foci survived a voxel-level threshold of  $p < 0.05$  FWE whole-brain corrected and a minimum cluster size of 10 voxels. Regions marked with a † were subsequently used in a region of interest analysis.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			<i>T-value</i>
		x	y	z	
Ventral striatum	Left	-9	9	-6	3,98
	Right	6	9	-9	4,57
Anterior insula	Left	-33	18	-18	4,8
	Right	39	21	-15	3,37
Anterior cingulate	Left	-3	42	15	5,57
	Left	-3	21	27	4,23
Middle frontal gyrus	Left	-42	9	57	4,16
	Right	54	9	45	3,76
Thalamus	Right	12	-30	-3	3,95
Superior temporal gyrus	Right	63	-42	12	4,17
	Right	45	-51	9	4,13
Inferior temporal gyrus	Left	-57	-12	-24	3,91
	Right	54	-12	-33	3,71
Posterior cingulate	Left	0	-9	33	4,35
	Left	0	-30	39	3,67
Superior parietal lobule	Left	-30	-51	72	4,07
Inferior parietal lobule	Left	-57	-51	30	4,05
	Left	-39	-60	45	3,8
Superior occipital gyrus	Left	-42	-75	21	4,41
	Right	51	-66	12	4,16
Inferior occipital gyrus	Right	39	-93	-9	3,86
Fusiform gyrus	Left	-27	-42	-24	4,1
	Right	30	-72	-24	4,65
Lingual gyrus	Left	-6	-72	9	4,55
	Right	9	-72	3	5,78
Cuneus	Left	-21	-96	30	3,65
	Right	15	-84	33	4,88
Precuneus	Left	-12	-69	27	4,9
Cerebellum	Left	-15	-66	-24	3,94
	Right	3	-69	-24	4,63

**Table S4. Brain regions responding parametrically with positive prediction errors for both monetary and erotic rewards.** All reported foci survived a voxel-level threshold of  $p < 0.001$  uncorrected for multiple comparisons.

**Article 2:**

**A unique brain reward circuit for multiple rewards?  
A meta-analysis of the human neuroimaging literature**

*Guillaume Sescousse, Xavier Caldù, Barbara Segura & Jean-Claude Dreher*

Manuscrit en préparation



**A unique brain reward circuit for multiple rewards?  
A meta-analysis of the human neuroimaging literature**

*Guillaume Sescousse, Xavier Caldù, Barbara Segura & Jean-Claude Dreher*

*Reward and decision making team  
Cognitive Neuroscience Center  
CNRS  
67 Bd Pinel, 69675 Bron, France*

**Text manuscript:** 27 pages

**Manuscript tables:** 3

**Manuscript figures:** 2

**Supplemental material:** 4 Tables

**Corresponding author:**

Guillaume Sescousse  
CNRS, Reward and decision-making team  
Cognitive Neuroscience Center  
67 Bd Pinel, 69675 Bron, France  
Email: [gsescousse@isc.cnrs.fr](mailto:gsescousse@isc.cnrs.fr)  
Tel: 00 33 (0)4 37 91 12 44  
Fax: 00 33 (0)4 37 91 12 10  
<http://www.isc.cnrs.fr/dre/>

## ABSTRACT

Rewards share several behavioural functions important for survival and are frequently exchanged against each other, two characteristics which call for a dedicated and centralized brain “reward circuit” to assess their value. Although this idea has received empirical support and is now well accepted, it has not been subjected to a critical test measuring the actual consistency of brain activations elicited by various types of rewards. Besides, the alternative hypothesis that brain activation patterns might partially differ depending on reward modality has been little explored. The goal of this paper is to assess the current neuroimaging evidence supporting each of these views, using an objective and quantitative meta-analytic approach. Specifically, we compared the neural correlates of three common rewards –monetary gains, erotic pictures and pleasant tastes– in search of overlapping and segregated representations. Our results revealed that all three rewards recruit a common set of brain regions, although with a few small variations in the intensity and location of peak activity. This “common reward circuit” includes the ventral striatum, ventromedial prefrontal cortex, amygdala, anterior insula and medio-dorsal thalamus. In addition, several regions were found to respond specifically to one type of reward. In particular, money-specific responses were observed in the anterior orbitofrontal cortex, while taste-specific responses were observed in the posterior orbitofrontal cortex, supporting a more general dissociation between the representation of primary and secondary rewards in this region. The putative functional role of these regions is further discussed in the light of our results. Overall, this meta-analysis demonstrates both general and specific reward-related responses in the brain, and suggests that reward processing might more distributed and modality-dependent than previously thought. Moreover it provides quantitative estimates for the average location and spatial extent of these responses, offering an objective foundation for region-of-interest neuroimaging studies on reward processing.

## INTRODUCTION

Much of our daily life is driven by the prospect of rewards. Whether it is about eating a good meal, smoking a cigarette or looking at a nice painting, we are constantly receiving pleasure signals acting as behavioural reinforcers. Considering that there is no dedicated sensory system for transducing rewards, a long-standing question is how, and in particular how similarly, these diverse signals are processed in the brain.

Since the pioneering work of Olds and Milner showing that electrical stimulation of certain subcortical brain sites is highly rewarding in rats (Olds and Milner, 1954), there has been a growing consensus in support of a centralized reward circuit (Haber and Knutson, 2010). An alternative, but not mutually exclusive view, is that different rewards might recruit distinct cerebral substrates based on their own specificities (McClure et al., 2004a). Here we propose to review these two hypotheses, largely built on animal research, in the light of the past decade of human neuroimaging research. We will first briefly outline theoretical and empirical arguments supporting each view, while pointing out a few shortcomings of currently available evidence. In a second step we propose to go further and examine how well these hypotheses stand up to a meta-analysis of the neuroimaging literature. To this end, we will perform three meta-analyses focusing on three different rewards –monetary gains, pleasant tastes and visual erotic stimuli– and directly compare their results in search of overlapping and segregated representations. Importantly we will use a quantitative and objective meta-analytic approach based on the Activation Likelihood Estimation (ALE) method (Laird et al., 2005).

### **Looking for consistency: a common circuit for different rewards in the brain?**

The most evident argument supporting a unified processing of rewards in the brain comes from the definition of reward itself: considering that rewards share basic behavioural functions in learning, approach behaviour and positive emotions, they are therefore expected to recruit common neural substrates (Schultz, 2000). A centralized reward circuit might also prove useful when making decisions. Indeed, choosing between rewards or trading them critically relies on the accurate comparison of their relative values, often termed “goal” or “decision” values, on a common scale. To perform this operation, it would seem wise to appeal to a common mechanism processing rewards in an indiscriminate fashion (Montague and Berns, 2002; Sugrue et al., 2005).

In line with these ideas, animal research initially demonstrated that a core set of brain regions, including the ventral tegmental area, the nucleus accumbens, the amygdala and the medial prefrontal cortex, were sensitive to food and drug rewards (Berridge, 2003; Schultz, 2006; Hikosaka et al., 2008). However, animal studies are somehow limited in two ways. First, investigation techniques such as electrophysiology, pharmacology and brain lesions typically focus on certain parts of the brain, and do not offer a “full picture” of the cerebral networks at stake. Furthermore, animals only use a very limited number of primary reinforcers (i.e. food and sex), which hinders the generalizability of the results to more abstract rewards. Yet the idea of a centralized processing *independent* of reward type is critical to the concept of a brain “reward circuit”, and requires to directly compare the cerebral correlates of a wide variety of rewards in order identify regions of overlap. Human neuroimaging offers an ideal tool to perform such a test, as the technique is able to record cerebral activity throughout the whole brain, and humans use a particularly large range of rewards.

Building on this opportunity, several recent studies investigated the representation of reward value in the brain while participants were making purchasing or forced-choice decisions between different types of goods. Interestingly, these studies demonstrated that the goal/decision values attributed to these goods were computed in the medial OFC and ventral striatum regardless of the goods at stake (Knutson et al., 2007; Plassmann et al., 2007; Hare et al., 2008; Chib et al., 2009; FitzGerald et al., 2009). These findings, recently reviewed by Peters and Buchel (2010), provide compelling evidence in favour of a “common reward currency” in the brain. Surprisingly however, only a handful of neuroimaging studies made similar direct comparisons of “outcome values”, computed when actually experiencing rewards (Izuma et al., 2008; Grabenhorst et al., 2010b; Rademacher et al., 2010; Sescousse et al., 2010; Smith et al., 2010) (note also that two studies compared prediction error signals: D'Ardenne et al., 2008; Valentin and O'Doherty, 2009). Moreover, although the ventral striatum and ventromedial prefrontal cortex tend to emerge as prime candidates for the general computation of outcome values, the results of these studies are rather heterogeneous – probably owing to the variety of paradigms used – and general conclusions are difficult to draw. Alternatively, insight can be gleaned from reviews synthesizing the results of single reward studies. Several of them have been published in the past years, and more or less concur on including the striatum, dopaminergic midbrain, amygdala and orbitofrontal cortex in a common reward circuit. However, most of these reviews are qualitative and hence suffer from some degree of subjectivity: only evidence supporting the involvement of the above

regions is presented, and is critically not weighed against all the studies not reporting similar evidence (McClure et al., 2004a; O'Doherty, 2004; Haber and Knutson, 2010). While this limitation, inherent to traditional label-based reviews, does not call their conclusions into question, it points out the current lack of quantitative measure of activation consistency across different types of rewards. Note that a few reviews made the effort of computing such quantitative measures, but that the results were unfortunately restricted to certain brain regions (Kringelbach and Rolls, 2004; Peters and Buchel, 2010) or to a single reward type (Knutson and Greer, 2008).

### **Looking for specificity: distinct representations for different rewards in the brain?**

The idea of a centralized reward circuit does not rule out the possibility of more specialized processing in some parts of the brain. Accordingly, a recent brain lesion study in rats suggested that conditioned reinforcement might be driven by two distinct cerebral networks supporting either outcome-specific or general affective representations (Burke et al., 2008). A similar distinction has been suggested between the basolateral and central amygdala (Murray, 2007). Moreover, each reward satisfies particular needs and bears its own specificity, and as such might engage specific cerebral regions (McClure et al., 2004a). This is an interesting hypothesis, as it might explain, for instance, why certain impulse disorders such as pathological gambling, bulimia or hypersexuality, are focused on one specific type of reward. Moreover, such distinct representations seem crucial to allow the value of different rewards to be modulated independently as a function of motivational state (Kim et al., 2010). Although empirical evidence remains very thin and inconsistent in humans (Izuma et al., 2008; Rademacher et al., 2010), several animal studies tend to support this view. For instance, the motivation of rats and monkeys for natural (food/water) and drug (cocaine) rewards was shown to be differentially altered by lesions or pharmacological manipulations of the mesolimbic system (Wojnicki et al., 1999; Baunez et al., 2005). Similarly, electrophysiological recordings in the ventral striatum of rats and monkeys demonstrated that partially distinct neural populations encode responses to cocaine versus natural rewards (Bowman et al., 1996; Carelli et al., 2000). Finally in rodents, the hedonic value of sexual pheromones and sweet tastes was shown to be mediated by different dopaminergic and opioid pathways, thus arguing for distinct neuronal pathways (Martinez-Hernandez et al., 2006; Agustin-Pavon et al., 2008).

In humans, a classical distinction is made between primary reinforcers, i.e. food, sex and shelter, and more sophisticated secondary reinforcers, such as money, power or acclaim. In contrast to primary reinforcers which have an innate value and are essential for the maintenance of homeostasis and reproduction, secondary rewards are not directly related to survival and only gain value through learned association with lower-level reinforcers. These important differences have been put forward to suggest possibly distinct neural substrates for primary and secondary rewards (Schultz, 2000). For instance, a literature review focusing on the striatum raised the hypothesis that money and juice might recruit distinct territories of the ventral striatum (Delgado, 2007). In particular, due to evolutionary differences between primary and secondary rewards, it is tempting to speculate that phylogenetically distinct regions might support their representation (Knutson and Bossaerts, 2007). A recent study from our group brought support in favour of this hypothesis. We investigated the representation of monetary and erotic rewards in the OFC, and found that the phylogenetically recent anterior portion of the OFC specifically encoded the value of monetary rewards, while the posterior portion, phylogenetically older, specifically encoded the value of erotic rewards (Sescousse et al., 2010). These findings validate previous indirect evidence originating from a broad meta-analysis performed by Kringelbach and Rolls (2004). However, to the best of knowledge, this study remains the only one that has explicitly addressed the question of reward-specific representations in the human brain.

### **ALE meta-analysis: a valuable tool for investigating consistency and specificity**

Despite the wealth of studies published on reward processing, the question of one versus multiple reward pathways in the brain is not fully resolved. While individual studies comparing different types of rewards remain scarce and typically limited to two rewards, currently available reviews are not entirely satisfactory either due to a lack of objectivity or insufficient brain coverage. To address these problems, we propose to use a meta-analytic approach based on the ALE methodology, which is particularly well-suited to investigate the questions of consistency and specificity of reward-related cerebral activations across different types of reinforcers (Laird et al., 2005; Wager et al., 2009).

First, ALE provides a quantitative measure of cross-study consistency. In contrast to label-based reviews which start from anatomical labels and draw conclusions based on the clustering of these labels, ALE is a voxel-based approach which uses stereotaxic coordinates as input, performs analyses on their spatial distribution, and then only derives anatomical

labels based on the resultant clusters. This confers high objectivity to this method, which is immune to risks of incongruent or erroneous labelling among the selected studies. Moreover, ALE produces statistically defensible conclusions, by using numerical estimates (ALE statistics) and significance thresholds to measure the degree of agreement between studies. Importantly, ALE is able to make comparisons between groups of studies, similar to the contrasts performed between experimental conditions in individual studies. This feature can be used to investigate specificity, e.g. by contrasting activations related to different reward types. Note however that ALE, and more broadly all coordinate-based meta-analytic methods, also suffers from a few limitations, such as the impossibility to weight studies depending on the magnitude of the reported statistics. Alternative methods using full statistic images have been developed to address this and other issues (Salimi-Khorshidi et al., 2009), but they are still difficult to use in practice for large meta-analyses, since they require to possess the original data for all included studies.

Furthermore, it is being increasingly recognized that our knowledge of brain function and organization should not only rely on “critical experiments” (i.e. individual studies), but should also be fuelled by formal syntheses of data originating from various studies and laboratories (Yarkoni et al., 2010). In particular, the high variability observed in the reward neuroimaging literature calls for a rigorous and objective estimation of the consistency of brain activation patterns. A wide array of paradigms have been used in the field, ranging from cognitively demanding tasks, such as learning or decision-making tasks, to more simple paradigms including passive stimulation or incentive delay tasks. This diversity, not to mention inherent differences in data analyses, is likely to impact the cognitive processing of rewards and the related brain activations. Moreover, neuroimaging results are not as reliable as many researchers may implicitly believe, due to multiple sources of noise in the data (Bennett and Miller, 2010). This seems to be particularly true for reward-related studies, in which across-subject retest reliability was found to be only poor to fair (Fliessbach et al., 2010). Finally, because of the need to maintain statistical power with small samples and numerous comparisons per study, uncorrected or inadequately corrected statistical thresholds remain a frequent practice. As a consequence, false positive results in neuroimaging are likely to be more frequent than in many other fields, a situation which calls for the use of meta-analytic procedures in order to separate these idiosyncratic results from consistent ones (Wager et al., 2009).

We should further emphasize that besides providing a synthetic overview of the reward literature, the use of a quantitative meta-analytic approach also has practical benefits.

For instance, many studies restrict their analyses to regions of interest (ROIs), based on the alleged role of these regions in reward processing. However, this kind of assumption concerning structure-function relationships should be ideally based on an objective meta-analysis. Moreover, for functionally defined brain regions such as the ventral striatum or medial OFC, current label-based reviews do not provide average stereotaxic coordinates from which to create ROIs, thus urging authors to resort to ROIs derived from single studies. A quantitative meta-analysis would bring a simple solution to these issues.

To investigate the consistency and specificity of reward-related responses in the brain, we compared three types of reward outcomes: monetary gains, pleasant tastes and visual erotic stimuli. These rewards were chosen because they are widely used by humans and are also the most studied in the neuroimaging literature, therefore ensuring a sufficient number of activation foci to conduct our meta-analyses. We first assessed the consistency of brain activations elicited by each reward independently, and we then investigated the consistency and specificity of these meta-analytic results across the three selected rewards by performing conjunction and contrast analyses. Specific details regarding study selection and analytic procedures are provided below.



## MATERIALS AND METHODS

### Selection of studies

We conducted three independent searches in PubMed in order to identify fMRI and Positron Emission Tomography (PET) studies dealing with the processing of monetary, erotic and taste reward outcomes. Each search used a combination of key words referring to the type of reward (i.e. [("money" OR "monetary" OR "financial") AND ("reward")]; [("taste" OR "food" OR "juice") AND ("reward" OR "pleasant")]; [("erotic" OR "sexual") AND ("stimuli")]) and to the investigation technique (i.e. ["fMRI" OR "PET" OR "neuroimaging"]). These searches retrieved 242, 138 and 66 studies, respectively (July 2010). The lists of references cited in these studies were also scrutinized and relevant studies incorporated to our pool. Two submitted but yet unpublished studies from our laboratory, both manipulating monetary and taste rewards, were further added. Each article was then carefully read by at least two of the authors to make sure that it fulfilled the following selection criteria:

- 1) Only studies reporting whole-brain results were included. Indeed, in order to provide an objective view of reward processing in the brain, it is important to make sure that all cerebral regions have an equal chance of being represented, by specifically excluding studies reporting partial (and inherently biased) results. In particular, we excluded studies entirely based on ROI analyses, studies without a full-brain coverage, and PET studies using radioligands only selective of certain brain regions (such as raclopride binding essentially to D2 receptors in the basal ganglia).
- 2) Because the ALE approach is based on activation foci, only studies reporting spatial coordinates in a standardized stereotaxic space were included. Talairach coordinates were transformed to MNI space using the Lancaster transform implemented in GingerAle. In case of doubt about the coordinate system used, ambiguity was resolved by writing to the authors.
- 3) Since brain activity in reward-related regions is known to be sensitive to age (Dreher et al., 2008), as well as to various types of pharmacological manipulations (Nestler, 2005), we only included results obtained in healthy, drug-free, adult subjects. Moreover, we excluded studies with a particularly low sensitivity, i.e. based on less than six subjects.
- 4) Regardless of the protocol used, included studies had to involve the delivery of a pleasant stimulus at some point. Moreover, the results had to unambiguously reflect reward processing at the time of outcome, i.e. they had to be based on contrasts such as "reward > control condition", "reward > omission of reward", "reward > punishment" or

“correlation with reward level”. In particular, studies focusing on reward anticipation or the computation of goal/decision values were excluded, as well as contrasts investigating specific questions such as prediction errors, sexual preference or sensory-specific satiation. Taste reward studies systematically involved the delivery of real food/juice in the mouth, while all erotic reward studies involved the presentation of pictures or movies featuring sexually explicit content. All these studies further reported behavioural ratings (assessing pleasantness, arousal or motivation) showing that the stimuli used were indeed rewarding to the participants.

- 5) In case of multiple studies based on the same dataset, only one of them was included. Moreover, only one contrast per study was selected. In case of multiple activation foci reported in the same region, only the focus with the highest t-value was included in the meta-analysis. These filtering steps ensured that no experiment contributed disproportionately to the final results. This is particularly important for the present meta-analysis, which used a fixed-effects approach, with no control over the relative weighing of the different studies (see below). All included foci survived a statistical threshold corrected for multiple comparisons or an uncorrected p-value threshold of  $p < 0.001$  (except Del Parigi et al., 2002, using a threshold of  $p < 0.005$ ). Foci in the cerebellum were discarded from the analysis, due to the low involvement of this region in higher cognitive functions such as reward processing.

Following the implementation of these criteria, there remained 33 experiments (335 foci) on monetary rewards, 22 experiments (366 foci) on erotic rewards and 23 experiments (220 foci) on taste rewards (Tables 1, 2 and 3).

## **Data analysis**

Our meta-analyses were performed using the ALE method as implemented in the GingerALE software (version 1.2, <http://brainmap.org/ale/>) (Turkeltaub et al., 2002; Laird et al., 2005). While the original implementation of the ALE method uses a fixed-effects procedure testing for a clustering between foci (Laird et al., 2005), it was recently modified so as to offer a random-effects approach assessing clustering between experiments (Eickhoff et al., 2009). Because the latter approach does not yet allow contrasting two sets of foci, we employed the original fixed-effects procedure in this study. Note however that by including only one contrast per study and eliminating multiple peaks pertaining to the same region, we protected ourselves against some of the drawbacks of the fixed-effects approach.

The ALE method starts by modelling each focus of activation as the center of a Gaussian probability distribution, which is equivalent to scoring each voxel as a function of its distance from that focus. Here we used a Gaussian distribution with a Full Width at Half Maximum (FWHM) of 10 mm. After this operation has been performed for each focus, all Gaussian distributions are summed to create a whole-brain map. This results in a unique ALE statistic per voxel, which represents the probability of that voxel to belong to any of the included foci. The above procedure is then repeated for 5000 permutations of randomly distributed foci, using the same FWHM and same number of foci. This creates a null distribution of the ALE statistic in each voxel, which is compared against the experimental ALE values and allows to test for statistical significance. The resulting probability map is finally used to estimate a threshold corresponding to a p-value of  $p < 0.05$  controlled for false discovery rate (FDR). This threshold is applied to the original ALE map, as well as a minimum cluster size, set to  $200 \text{ mm}^3$  in this case.

This procedure was first employed to perform three independent meta-analyses aimed to identify the brain regions consistently activated by monetary, taste and erotic rewards. We then performed contrast meta-analyses between these rewards. In this case, the voxel-wise ALE statistic is computed as the difference in ALE values between the two sets of studies. This creates positive and negative ALE statistics, which correspond to both directions of the underlying contrast. Based on this approach, we compared monetary versus erotic rewards, monetary versus taste rewards, and erotic versus taste rewards. The same statistical FDR-controlled threshold of  $p > 0.05$  was applied, along with a minimum cluster size of  $100 \text{ mm}^3$ . This resulted in six contrast ALE maps, which were further combined to identify “reward-specific” regions. “Money-specific” regions were defined as those stemming from the conjunction of money>erotic and money>taste maps, “erotic-specific” regions were defined as those stemming from the conjunction of erotic>money and erotic>taste maps, and “taste-specific” regions were defined as those stemming from the conjunction of taste>erotic and taste>money maps.

Anatomical localization of functional clusters was performed with the Talairach Daemon application (Lancaster et al., 2000) and a probabilistic atlas (Hammers et al., 2003). For visualization purposes, ALE maps were overlaid on the Colin brain provided with GingerAle.

## RESULTS

The first goal of this study was to identify a “common reward circuit” as defined by the regions of overlap between monetary, taste and erotic reward outcomes. The results of the meta-analyses conducted separately for each reward are illustrated in Figure 1, as well as the resulting overlaps. They show that a small set of brain regions appeared to be consistently recruited by all three rewards, although with varying levels of significance and spatial extent. These regions included the bilateral striatum, mostly in its ventral part, the bilateral anterior insula/frontal operculum, the medial thalamus, the bilateral amygdala and the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) extending into the rostral anterior cingulate cortex (ACC). Fully detailed results are reported in Supplemental Table 1.

Moreover, we performed statistical comparisons between the distributions of foci, in order to identify brain regions responding more specifically to one reward relative to the other two (Figure 2). The results showed that the bilateral ventral striatum, the midbrain, the right anterior OFC and the anterior vmPFC were more likely to be activated by monetary rewards compared to taste and erotic rewards. In contrast, the bilateral somatosensory cortex, the bilateral anterior insula/frontal operculum and the right posterior OFC appeared more likely to be activated by taste rewards compared to monetary and erotic rewards. Finally, the bilateral amygdala, the bilateral anterior/middle insula, the posterior vmPFC/rostral ACC and a bilateral occipital region known as the extrastriate body area were more consistently activated by erotic than by monetary and taste rewards. Fully detailed results on the pairwise comparisons of rewards can be found in Supplemental Tables 2, 3 and 4. Perhaps surprisingly at first sight, one may note that among reward-specific regions, some of them seemed to be exclusively activated by one reward, whereas others, such as the ventral striatum, were also part of the common “reward circuit”. This simply illustrates the fact that, despite being recruited by several rewards, some regions were still more reliably activated by one of them in particular.

## DISCUSSION

This meta-analysis is an attempt to provide a synthetic and objective overview of reward processing in the human brain, as provided by the paradigmatic examples of monetary, taste and erotic rewards. As expected, the results confirmed the existence of a core set of brain regions processing reward outcomes in an indiscriminate fashion, in line with the idea of a centralized “reward circuit”. In addition, comparative analyses between rewards revealed that some regions were more specifically recruited by one type of reward compared to the others. Below we discuss the putative functional role of these regions in more details, following a short anatomical description. To help the reader navigate more easily through the discussion, it is organized by cerebral regions. This organization also better emphasizes that most regions of the “common reward circuit”, despite responding to all rewards, also displayed signs of specialization depending on reward modality.

### Ventral striatum

#### *Modality-independent activations*

The ventral striatum was found to be consistently activated by monetary, taste and erotic outcomes in our meta-analysis, confirming the central role historically attributed to this region in reward processing (Olds and Milner, 1954; Delgado, 2007). This role is further supported by a wealth of studies showing striatal activity in response to other experienced rewards such as beautiful faces (Aharon et al., 2001; Kampe et al., 2001), desirable objects (Erk et al., 2002), pleasant music (Blood and Zatorre, 2001; Menon and Levitin, 2005) or reputation and social hierarchy (Izuma et al., 2008; Zink et al., 2008).

Anatomically, the striatum is at the crossroads of several cortico-basal ganglia loops involved in limbic, associative and sensorimotor functions (Haber and Knutson, 2010). The ventral part, centred on the nucleus accumbens, is part of the limbic loop and receives many projections from the OFC, ACC, amygdala and midbrain. It is hence in an ideal place to integrate cognitive, motor and affective information and influence goal-directed behaviour independently of reward modality (Delgado, 2007; Haber and Knutson, 2010). Moreover, many studies suggest that common molecular mechanisms based on dopamine may underlie the effects of rewards in this region. In animals for instance, infusion of dopamine receptor agonists in the ventral striatum was shown to be highly rewarding (Ikemoto and Panksepp, 1999), while the administration of various drugs of abuse was found to elicit dopamine release in this same region (Koob and Bloom, 1988). In humans, PET studies demonstrated a

consistent striatal dopamine release in response to amphetamine (Leyton et al., 2002), alcohol (Boileau et al., 2003) or cocaine (Cox et al., 2009). Similarly, non-drug rewards including video games and gambling were found to elicit increases in striatal dopamine transmission (Koepp et al., 1998; Zald et al., 2004).

Functional neuroimaging studies in humans have proposed various roles for the ventral striatum in reward processing (Delgado, 2007). A popular hypothesis is that it would be essentially involved in reward prediction, consistent with the idea that subcortical dopamine is important for motivational (“wanting”) but not so much for hedonic (“liking”) processes (Berridge, 2007). This hypothesis is supported by many studies showing that blood oxygen level dependent (BOLD) activity in the ventral striatum correlates with various properties of expected rewards, such as their magnitude, their probability, or their cost in terms of delay and effort (Haber and Knutson, 2010). Moreover a recent meta-analysis of the monetary incentive delay (MID) task of Knutson et al. found that the ventral striatum responds more consistently to cues signalling monetary gains than to the gains themselves, which would recruit more dorsal and lateral regions of the striatum (Knutson and Greer, 2008). At first, this seems at odds with the results of the present meta-analysis, as well as with other results reporting correlations between striatal activity and experienced reward value (Bray and O’Doherty, 2007; Izuma et al., 2008; Sescousse et al., 2010). However, one should note that value computations are inherently correlated and often confounded with prediction error, a learning signal which measures the difference between actual and expected outcomes, and is used by the brain to update and optimize future predictions (Niv and Schoenbaum, 2008). Hence it could be that the present striatal activations observed in response to reward outcomes reflect a prediction error signal, in line with a general role of this region in reward prediction. Of note, a recent study aiming to disentangle reward valuation from prediction error showed that ventral striatal activity was essentially driven by the latter (Hare et al., 2008). However, more investigation is needed to confirm this hypothesis and better understand the precise role of the ventral striatum in reward processing.

#### *Modality-dependent activations*

Interestingly, our results indicate that monetary rewards activate the ventral striatum more reliably than do erotic and taste rewards. However, we think this is unlikely to be related to the very nature of monetary rewards, as a previous study comparing monetary gains with erotic pictures with the same protocol found virtually identical striatal activations in response to these two rewards (Sescousse et al., 2010). Instead, we think the present result stems from

differences in the specific way monetary and non-monetary rewards are usually delivered. We see at least two possible explanations. First, the protocols used in monetary studies more often involve learning than the passive stimulation tasks used in most erotic and taste studies (Table 1). Hence a possibility is that the differential activation observed in the ventral striatum results from a difference in prediction error computation. Another typical feature of monetary studies is the contingency between reward outcomes and motor action: in over 85% of the studies included in our meta-analysis, the delivery of monetary rewards was dependent on the participants' performance or decision, whereas such contingency was observed in very few of the taste and erotic studies. Importantly, this form of operant conditioning was shown to elicit more robust activations than passive reward delivery in the ventral striatum, by increasing the salience of pleasant outcomes (Elliott et al., 2004; Tricomi et al., 2004; Zink et al., 2004). This suggests that the present result might be in turn explained by a difference in terms of motor demands between monetary and non-monetary studies.

Our results did not verify the hypothesis of Delgado suggesting that primary rewards such as juice might recruit more lateral portions of the striatum (i.e. the putamen) than secondary rewards such as money (Delgado, 2007). Interestingly, however, we found that erotic-related activations were highly clustered in the medial portion of the striatum and less extended than money-related activations. This could be the sign of a territorialisation of reward processing in the striatum, and is in agreement with recent primate data showing enhanced sexual behaviour following microinjections of GABA receptor antagonist bicuculline specifically in the medial part of the ventral striatum (Worbe et al., 2009).

### **Ventral prefrontal / orbitofrontal cortex**

The ventral prefrontal cortex is a vast and heterogeneous region, which can be broadly divided into the following sections based on anatomical and cytoarchitectonic considerations: a posterior OFC region, an anterior OFC region and a vmPFC region (Haber and Knutson, 2010). Our meta-analysis revealed different patterns of activation depending on reward type in these regions.

#### *Modality-independent activations in the vmPFC*

In concert with the ventral striatum, the vmPFC responded to all three tested rewards. Strongly connected to limbic regions including the amygdala, ventral striatum and hippocampus, this region is considered to play a central role in reward valuation. During

reward anticipation, it was shown to be sensitive to various generic properties of rewards such as magnitude, probability or delay (Haber and Knutson, 2010), and was found to be crucial in comparing the “goal values” of different rewards during decision-making (Padoa-Schioppa and Assad, 2008; Hare et al., 2009; Rangel and Hare, 2010). The present meta-analysis confirms that the vmPFC is equally important for the computation of reward “outcome values”. In fact, many studies using primary reinforcers showed that brain activity in this region correlates with ratings of pleasantness (for a review see Peters and Buchel, 2010). Studies using monetary rewards further showed that the vmPFC activity tracks the value of financial payoffs (O'Doherty et al., 2001a; Knutson et al., 2003). Importantly, the vmPFC seems to be sensitive to the subjective value of rewards rather than to their mere intensity. For instance, vmPFC activity decreases with satiety (O'Doherty et al., 2000; Small et al., 2001) and increases with personal preferences based on brand or price (McClure et al., 2004b; Plassmann et al., 2008). This shows that the vmPFC is able to integrate value across different stimulus dimensions and different stimuli. Note that the activations observed in our meta-analysis spread over the most rostral portion of the ACC. This region has strong connections with the ventral striatum and medial OFC, and was shown to be involved in reward and emotion processing in two other meta-analyses (Beckmann et al., 2009; Fujiwara et al., 2009). It is also a prime target of deep brain stimulation for the treatment of depression (Johansen-Berg et al., 2008). Together, these results suggest that the traditional definition of the vmPFC region involved in reward value computations might be extended to include the pregenual ACC.

#### *Modality-dependent activations in the lateral OFC and vmPFC*

A widespread view suggests that, in contrast to the vmPFC processing positive reinforcers, the lateral OFC would be specialized in the processing of negative reinforcers (Kringelbach and Rolls, 2004). The present results, showing money-specific activations in the right anterior OFC and taste-specific activations in the right posterior OFC, do not show evidence of such a medio-lateral dissociation, similarly to a recent meta-analysis focusing specifically on the OFC (Peters and Buchel, 2010). However, our results support another hypothesis outlined in the introduction, suggesting that secondary (i.e. evolutionary recent) rewards such as money might activate more anterior OFC regions than primary (i.e. evolutionary ancient) rewards such as taste (Kringelbach and Rolls, 2004; Sescousse et al., 2010). Such a dissociation is in line with the cytoarchitectonic properties of the OFC, showing that the anterior part, characterized by a granular cell layer, is phylogenetically more recent



than the posterior part consisting in agranular and dysgranular cortices (Ongür and Price, 2000; Wise, 2008). This finding is also consistent with the anatomical connections of the OFC, whose posterior part only receives direct inputs from sensory cortices (Kringelbach and Rolls, 2004), raising the possibility that primary sensory rewards might be specifically encoded in this region (Gottfried et al., 2006). Furthermore, this hypothesis can be integrated in a broader perspective on frontal lobe organization, suggesting a trend in complexity and abstraction along a posterior-anterior axis (Badre and D'Esposito, 2009). For instance the rostro-caudal axis of the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) was shown to support a control hierarchy whereby posterior-to-anterior dlPFC mediates progressively abstract, higher-order cognitive control (Koechlin et al., 2003). Along the same lines, patients with lesions in the anterior OFC have been reported to be specifically impaired in making decisions entailing abstract, i.e. distant, consequences, and not in making decisions leading to concrete, i.e. immediate, consequences, further supporting a postero-anterior trend in the representation of abstractness in the OFC (Bechara and Damasio, 2005). Note that in accordance with this hypothesis and previous results from our group (Sescousse et al., 2010), we should also have expected erotic-specific activations in the posterior lateral OFC. Unfortunately such results were not observed, likely due to the fact that both meta-analyses on erotic and monetary reward studies revealed activation in a similar region of the right posterior OFC. However signs of a potential antero-posterior trend could be observed in the vmPFC: despite partially overlapping representations of rewards in this region, erotic stimuli were more likely to recruit a posterior portion lying in the pregenual ACC, while monetary gains were found more likely to recruit anterior areas of the vmPFC. More research is clearly needed to better understand the modality-dependent coding of rewards in the ventral prefrontal cortex.

## **Amygdala**

### *Modality-independent activations*

The amygdala receives projections from a number of cortical regions, but is most strongly connected to the ventral striatum and OFC (Murray, 2007; Haber and Knutson, 2010). Our meta-analysis showed that, in concert with these two regions, the amygdala responded to rewards regardless of their type.

Early studies in animals and humans tended to associate amygdala function with negative emotions such as fear or anger (LeDoux, 2000; Calder et al., 2001), or with aversive stimuli such as unpleasant odors or monetary losses (Zald, 2003; Yacubian et al., 2006).

However, much evidence has now been accumulated to show that amygdala is also involved in the processing of positive affect, and responds in particular to various types of rewards as demonstrated by the present results. Interestingly, several fMRI studies comparing positive and negative reinforcers in humans have linked amygdala activity to the arousal induced by these reinforcers (i.e. their salience) rather than to their positive or negative value (i.e. their valence) (Anderson and Sobel, 2003; Small et al., 2003). This result suggests a reinterpretation of the older findings associating amygdala to negative emotions as resulting from the fact that aversive stimuli are generally more salient than rewarding stimuli. However the role of amygdala in coding salience versus valence is still unclear, as illustrated by animal results showing signs of valence discrimination in this region (Paton et al., 2006). Be that as it may, this meta-analysis clearly demonstrates that amygdala is involved in the processing of reward outcomes, in spite of the view that this structure might respond primarily to predictors of reward in the absence of learning (O'Doherty, 2004).

Another unresolved question is the distinction between emotion and reward: is amygdala concerned with reward processing *per se* or does it only play a role in assigning an emotional value to reinforcing stimuli? Based on seemingly overlapping brain mechanisms, emotion and reward have often been closely related and described together in a model where emotions are a by-product of reinforcement (Rolls, 2000). However this view was challenged by recent animal studies, demonstrating that amygdala lesions may reduce emotional reactions without disturbing reward processing in object-reversal learning or stimulus-reward association tasks (Murray, 2007). As a consequence, it was proposed that, rather than a direct role in reward processing, the amygdala would be in charge of providing an “affective tag” to stimuli. This is in line with several findings linking amygdala activity with skin conductance responses (SCR), thought to reflect emotional reactions. For instance amygdalar activity was found to correlate with SCR and likeability ratings of faces in a learning experiment (Petrovic et al., 2008a), while a gambling study demonstrated that amygdala-lesioned patients were unable to generate SCR following monetary rewards and were subsequently impaired in their decisions (Bechara et al., 1999). Moreover, several experiments using sensory-specific satiation have outlined the importance of amygdala for updating the current value of rewards, as exemplified by a decreased activity following reinforcer devaluation (Baxter and Murray, 2002; Gottfried et al., 2003). Recent data suggests that this updating originating in the amygdala would be transferred to the OFC and further used for goal-directed behavior (Murray, 2007).

*Modality-dependent activations*

Our meta-analysis also revealed that the amygdala was more reliably activated by erotic than by monetary and taste rewards. This observation further supports a role of this region in emotional appraisal. First, it is consistent with the emotional load of erotic pictures, known to elicit particularly strong affective and visceral reactions (Lang et al., 1993). This is strengthened by the fact that, in contrast to monetary and taste outcomes often delivered in a repetitive fashion in reward experiments, erotic stimuli are more salient and more varied, therefore limiting habituation effects commonly observed in the amygdala (Breiter et al., 1996). This is also in line with two previous studies showing enhanced amygdala activation in response to smiley faces and erotic pictures compared to monetary gains (Rademacher et al., 2010; Sescousse et al., 2010). Note that aesthetic judgment, that might come into play for these non-monetary rewards, may also contribute to amygdala activity (Di Dio et al., 2007). Finally, this result clearly speaks against a specific role of amygdala in reward learning and associative predictions (Murray, 2007), since none of the erotic studies included in our meta-analysis involved a learning component, in contrast to a subset of the monetary studies. Hence our results are mostly compatible with an emotional account of amygdala function.

**Anterior insula***Modality-independent activations*

Our meta-analysis showed that the anterior insula bordering the frontal operculum was consistently activated by monetary, taste and erotic rewards. Surprisingly however, this structure has been relatively overlooked in the reward literature, and most often associated with aversive events such as monetary losses (Knutson and Bossaerts, 2007; Knutson and Greer, 2008; Petrovic et al., 2008b). We discuss below what might be its function in the processing of positive reward outcomes.

Whereas the posterior insula receives its main inputs from associative cortical regions, the anterior insula is mostly connected to limbic regions such as the vmPFC, amygdala and ventral striatum, and is essentially innervated by dopamine neurons. This situation enables the anterior insula to integrate autonomic and visceral information with emotional and motivational processes, in line with its proposed role in interoception (Naqvi and Bechara, 2009). Interoception consists in the neural mapping of bodily states which are meaningful for the maintenance of homeostasis, such as pain, taste or autonomic arousal (Craig, 2002). These bodily states arise as a consequence of external emotional stimulation, but do not reach

consciousness before they are mapped at the insular level. This representation then leads to an explicit emotional feeling, after integration with representations of objects or events that elicited the bodily states (Bechara and Damasio, 2005; Critchley, 2005). Importantly, the classic view of the anterior insula as a purely viscerosensory cortex was recently extended. Indeed, a number of neuroimaging studies have shown that it is involved in the representation of a wide variety of subjective feelings, and not just those arising from bodily states, as well as in many other cognitive processes such as attention, time perception or perceptual decision-making (Craig, 2009). Based on such evidence, the role of the anterior insula was reframed and associated more broadly with human awareness. This generic account of anterior insula function is compatible with the bilateral activation observed across monetary, erotic and taste outcomes, and suggests a role in the subjective affective experience of rewards, rather than in reward processing *per se*. Moreover, the recruitment of the amygdala by monetary rewards confirms that this region does not deal exclusively with bodily states relevant for homeostasis, but more generally with positive feelings elicited by pleasant outcomes.

Another extension of anterior insula function is the processing of risk and uncertainty (Knutson and Bossaerts, 2007; Craig, 2009; Singer et al., 2009). A wealth of fMRI studies using monetary (Dreher et al., 2006; Huettel et al., 2006) and non-monetary stimuli (Huettel et al., 2005; Grinband et al., 2006) have demonstrated increased insular activity when faced with risk or making risky decisions. The consistency of this finding for risky monetary rewards was established in a recent meta-analysis, which further suggested that insular engagement might be even stronger when potential losses are involved (Mohr et al., 2010). Going one step further, Preuschoff et al. proposed that the anterior insula would compute both a risk prediction and a “risk prediction error”, and thus participate in risk learning (Preuschoff et al., 2008). This bears similarity to the concept of an “interoceptive prediction error”, signaling mismatch between actual and anticipated bodily arousal, and suggested to play a role in anxiety (Paulus and Stein, 2006). Thus, in the context of reward processing, the anterior insula might be in charge of tracking both expected and experienced risk, a mechanism that would participate more broadly in emotional appraisal.

#### *Modality-dependent activations*

Finally, although our results show that the anterior insula is consistently recruited by various types of rewards, they also revealed reward-specific activations within this region. Thus, the most anterior portion of the insula overlapping with the frontal operculum was more reliably activated by taste rewards, while a more ventral and posterior region of the anterior

insula was found to respond more robustly to erotic rewards. This presumably reflects specific features of primary rewards: since taste and sex fulfill basic needs related to homeostasis and survival, they are more likely to generate acute changes in bodily states (such as erection and satiety signals) and therefore elicit robust activations in the anterior insula. Further investigation is needed to determine whether the apparent segregation between taste-specific and erotic-specific activations along an antero-posterior axis in the anterior insula is meaningful. Note however that the insular region responding more reliably to taste is coherent with the location of the primary gustatory cortex, strongly connected to the posterior OFC containing the secondary gustatory cortex (Naqvi and Bechara, 2009). This result is further consistent with the taste-specific activation observed in the somatosensory cortex –more precisely in the tongue area– also known to be involved in the processing of the physical properties of food and the mapping of bodily states (Bechara and Damasio, 2005).

### **Thalamus**

Our meta-analysis revealed that the medio-dorsal thalamus, a structure most often associated with reward prediction, was consistently activated by monetary, erotic and taste rewards. This structure is an important dopaminergic relay between the basal ganglia and the prefrontal cortex: it receives inputs from the ventral striatum via the ventral pallidum, and projects in turn to various regions of the prefrontal cortex, especially the ventromedial part, which projects back to the ventral striatum (Ongür and Price, 2000; Garcia-Cabezas et al., 2007; Haber and Knutson, 2010). Embedded within this striatal–thalamo–cortical loop, the mediodorsal thalamus is thought to bridge basic reward signals with higher cognitive processes such as motivation and goal-directed behaviour (Elliott et al., 2000; Galvan et al., 2005).

The role of the thalamus in reward prediction is supported by a wealth of studies in both animals and humans. In rats, thalamic neurons were found to fire in anticipation of pleasant taste rewards (Komura et al., 2001), while lesions in the mediodorsal thalamus were found to impair instrumental conditioning (Corbit et al., 2003). In humans, reward predictive cues were found to elicit robust thalamic activity, often increasing with reward probability (Galvan et al., 2005; Roiser et al., 2010). The meta-analysis of Knutson’s MID task further revealed that this activity was stronger than that observed at the time of reward outcomes (Knutson and Greer, 2008). These anticipatory responses have been generally interpreted as reflecting increased attention towards motivationally salient stimuli.

Importantly, the present results demonstrate that the medio-dorsal thalamus also plays an important role in processing reward outcomes. Interestingly, activity in the thalamus was found to scale with reward intensity in a number of studies manipulating monetary gains (Elliott et al., 2000; Martin-Soelch et al., 2003), erotic stimuli (Redouté et al., 2000) or pleasant music (Blood and Zatorre, 2001). These results can be interpreted within the previous framework, i.e. as reflecting increased arousal, but could alternatively be seen as reflecting reward value coding. However, if the medio-dorsal thalamus reflected reward value, we should expect positive reinforcement to produce much higher thalamic activity than negative reinforcement. This does not seem to be the case in our meta-analysis: out of the nine monetary studies using contrasts between gains and losses, only one reported activity in the thalamus (Cox et al., 2005). This is consistent with the meta-analysis of the MID task, showing that anticipation of reward versus punishment does not clearly elicit differential activation in the thalamus (Knutson and Greer, 2008). Hence, although more research is needed to confirm this hypothesis, our results point to a role of the medio-dorsal thalamus in reflecting the general arousal induced by behaviorally salient rewards. This is in line with a recent study in which monetary rewards, found to be motivationally more salient than social rewards (as objectivised by faster reaction times), also elicited higher thalamic activation (Rademacher et al., 2010). It is also consistent with a study investigating sexual orientation, and showing that despite similar attractiveness judgments, faces of the preferred sex elicited higher activity in the medio-dorsal thalamus than less salient faces of the non-preferred sex (Kranz and Ishai, 2006).

## **Midbrain**

Our meta-analysis showed that a focal region of the midbrain, proximal to the ventral tegmental area (VTA), responded specifically to monetary rewards. Together with the substantia nigra (SN), the VTA houses the bodies of most dopamine neurons innervating the striatum and prefrontal cortex. While the VTA projects to more ventral regions of the striatum and prefrontal cortex, and is mostly involved in motivation, the SN projects to more dorsal and lateral regions of the striatum and prefrontal cortex, and plays a major role in movement. Based on a series of seminal experiments in animals, the dopaminergic midbrain has been considered a key region in reward processing (Schultz, 2007; Haber and Knutson, 2010).

In essence, these studies have shown that midbrain dopaminergic neurons in monkeys fire in response to liquid and food rewards, in a manner inversely proportional to the

predictability of these rewards (Fiorillo et al., 2003). In addition, these neurons respond to reward predictive cues and to novel and salient stimuli. These results were taken as evidence for the computation of a reward prediction error, thought to be used by the brain as a learning signal. These animal findings have been partially replicated with fMRI in humans: while a few studies reported reward prediction error computations in the midbrain (Dreher et al., 2006; D'Ardenne et al., 2008; Murray et al., 2008), others revealed anticipatory activity preceding the delivery of monetary gains (Bjork et al., 2004; Knutson et al., 2005; Adcock et al., 2006) and pleasant tastes (O'Doherty et al., 2002). Note that despite these results, some controversy remains as to the precise role of dopamine in reward processing. In particular, based on a wealth of experiments in rodents, it was argued that dopamine is not necessary for learning nor for hedonic processes, and contributes essentially to incentive salience and motivation (Berridge, 2007). Midbrain activity has also been linked to novelty-seeking and reward-dependence traits in humans (Krebs et al., 2009), as well as to pathological gambling severity (Chase and Clark, 2010).

In this context, how can we explain that only monetary reward outcomes produced reliable midbrain activation in our meta-analysis? Indeed, there is no reason to believe that the midbrain is exclusively activated by money, as suggested by previous studies showing activity in this region for beautiful faces (Bray and O'Doherty, 2007), juice (McClure et al., 2004b) and erotic stimuli (Sescousse et al., 2010). One possible explanation lies in methodological differences between reward studies. In contrast to money, erotic pictures and pleasant tastes are very often delivered in a predictable fashion. Therefore, these rewards might not be able to generate a prediction error upon receipt, and might consequently fail to elicit activity in the midbrain, much like juice squirts stop exciting midbrain dopaminergic neurons after learning has taken place (Fiorillo et al., 2003). Moreover, whereas single-unit activity reflects the information that an area is transmitting to downstream regions, it has been suggested that the BOLD signal might reflect the information that an area is receiving and processing (Logothetis et al., 2001). This means that fMRI correlates of prediction error, instead of being found in the midbrain, might be more likely observed in dopaminergic projection sites such as the ventral striatum (O'Doherty et al., 2006; Niv and Schoenbaum, 2008). Finally, the fMRI signal in the dopaminergic midbrain is highly susceptible to noise and artefacts, due to local field inhomogeneity (because of the near presence of tissue boundaries), motion (because of close pulsatile blood vessels) and partial voluming effects (because of its small size) (D'Ardenne et al., 2008; Haber and Knutson, 2010). This might in turn explain a poor reliability of reward responses in this region.

## **The hypothalamus and extrastriate body area**

Finally, our meta-analysis revealed that the hypothalamus and extrastriate body area, two brain regions not usually associated with reward processing, were robustly and specifically activated by erotic rewards.

The hypothalamus is part of the limbic system and plays a general role in homeostatic control and autonomic responses, essentially by means of its neuroendocrine function. In particular, it is known to be important for feeding behaviour, and its activity was shown to be modulated by food cues as well as by hunger and satiety feelings (Hikosaka et al., 2008; Grabenhorst et al., 2010a). However, this role seems to be distinct from the coding of food hedonics, as illustrated by the absence of hypothalamic response to pleasant tastes in our meta-analysis. In contrast, the hypothalamus appeared to be particularly sensitive to the presentation of visual erotic stimuli, consistent with the rich animal and human literature demonstrating the pivotal role of this region in sexual behaviour (Karama et al., 2002; Walter et al., 2008). In humans, several neuroimaging studies have found a correlation of hypothalamic activity with subjective sexual arousal, as well as with physiological arousal responses such as erection (Redouté et al., 2000; Arnou et al., 2002; Karama et al., 2002). Moreover two studies found an increased response in the hypothalamus of men compared to women watching erotic pictures, in line with the greater interest and motivation of males for these stimuli, and with the sexually dimorphic characteristics of this region (Karama et al., 2002; Hamann et al., 2004). Overall these results confirm the central role of the hypothalamus in human sexual motivation, although this role might be more likely related to the regulation of autonomic responses than to the appraisal process through which erotic stimuli are evaluated as sexual incentives (Redouté et al., 2000).

Erotic stimuli also elicited large activations in the extrastriate body area, a higher order visual area of the lateral occipitotemporal cortex, known to selectively respond to images of the human body or parts of it (Downing et al., 2001). This result is consistent with the nature of erotic stimuli typically representing naked bodies. Moreover, several studies found that these activations appeared to be independent of the gender of the bodies displayed and the individuals' sexual preference (Ponseti et al., 2006; Paul et al., 2008). This suggests that the extrastriate body area is exclusively sensitive to the visual features of erotic stimuli, rather than to their rewarding properties.



## Conclusion

This meta-analysis first reveals that there is ample support in the neuroimaging literature for a common reward circuit in the brain. Although this finding was not unexpected, our results offer an objective and quantitative demonstration. Within this circuit, the vmPFC appears to be directly responsible for computing and comparing the experienced value of rewards on a common scale. Strongly connected to the vmPFC, the ventral striatum is thought to primarily reflect prediction error and to contribute to learning and motivation, but its pattern of activation is also compatible with the computation of reward value. Future research will need to disentangle these two hypotheses. As for the amygdala, even though its involvement in reward learning is still a matter of debate, considerable evidence shows that it plays a major role in the emotional evaluation of rewards. Less often included in the canonical definition of the reward circuit, the anterior insula emerged as a key region in our meta-analysis. Its role in reward processing is likely related to risk monitoring and the conscious awareness of the emotions triggered by rewards. Finally, the medio-dorsal thalamus, strongly activated by all rewards, is thought to play a role in the increased attention and arousal state induced by rewards. Importantly, in all these regions except the thalamus, our analyses revealed varying peaks or levels of activity depending on reward type. These discrepancies are presumably attributable to intrinsic differences between rewards or between the contexts in which these rewards were delivered. Note that these discrepancies might be informative and help elucidate the functional role of certain regions in reward processing: for instance, the stronger activation observed in the ventral striatum for monetary rewards can be related to the frequent delivery of these rewards in a learning context, and therefore tends to support a role for this region in prediction error.

Complementing this common reward circuit, our meta-analysis revealed specialized reward areas in the brain. The recruitment of certain regions, including the somatosensory cortex (taste-specific), extrastriate body area and hypothalamus (erotic-specific), is likely driven by non-cognitive features (i.e. sensory, visual or autonomic properties) of the rewards under scrutiny. In contrast, the midbrain activation restricted to monetary rewards remains surprising, but might be explained by poor signal quality in this region and differences in prediction error computations compared to other rewards. Finally, in the right OFC, we observed taste-specific activations in the posterior part, and money-specific activations in the anterior part. We interpret these results in the broader perspective of a dissociation between primary and secondary rewards in the postero-anterior axis of the OFC (Sescousse et al.,

2010). Although primary and secondary rewards share some similarities and may even possess interchangeable incentive value (Briers et al., 2006), they have intrinsically distinct evolutionary functions. In particular, whereas the value of primary rewards highly depends on current needs and desires, secondary rewards have a rather constant utility. As a likely consequence, primary and secondary rewards were found to be discounted differently (Odum and Rainaud, 2003; Estle et al., 2007), and found to recruit partially distinct delay discounting brain mechanisms (McClure et al., 2007). It was also suggested that their positive influence on behavioural performances might be underlain by distinct neural mechanisms of reinforcement (Beck et al., 2010). It is therefore not surprising to observe distinct territories for primary and secondary rewards in the lateral OFC, probably reflecting specific value computations intended to be later integrated in the common reward circuit.

The present meta-analysis is not free of limitations, which demand to treat the results with some caution. First, our ALE approach did not exploit information reported by individual studies concerning sample size, statistical thresholds or spatial extent of functional clusters. Yet it would be desirable to differentially weigh included studies depending on these criteria, as they often reflect the underlying quality of the imaging results (Yarkoni et al., 2010). Note however that this ideal procedure is difficult to implement and still hardly used in practice, essentially because of the need to have access to processed datasets in compatible formats in order to perform the meta-analyses. Furthermore, the method that we used is based on fixed-effects analyses, which could potentially impact the outcome of our results and limit their generalization. In order to make sure this was not the case, we re-performed the three single meta-analyses with the most recent version of GingerAle supporting random-effects analyses (version 2.0.4). Importantly, the newly obtained results were identical to the previous ones, thus confirming the validity of our claims. An additional limitation might come from the heterogeneity of the tasks used in the reward literature and included in our meta-analysis. First, biases are possible due to differences existing across rewards. As mentioned previously, monetary studies often involve probabilistic or performance-dependent rewards, whereas taste and erotic rewards are usually delivered in a passive and predictable way. Moreover, a number of taste and erotic studies used block designs, whereas most monetary studies used even-related designs. Although these methodological discrepancies can be potentially informative (see above), they may eventually confound effects related to reward type with effects related to how rewards are delivered. Note however that the difference in block versus event-related designs does not seem to impact reward-related activations, at least for erotic stimuli (Buhler et al., 2008). Furthermore, within each reward category, we combined foci

resulting from a wide variety of protocols and contrasts. As a consequence, we might have pooled rather heterogeneous results: a contrast between gains and losses in a guessing task is likely to produce different activations from a contrast between gains and non-gains in a classical conditioning task. This has the advantage of revealing the most robust and replicable effects across paradigms, but the disadvantage of limiting our ability to ascribe specific brain regions to discrete reward processes.

Despite these limitations, the present meta-analysis has several important strengths compared to previous reviews on reward processing. To the best of our knowledge, this is the first time that the neuroanatomical correlates of different rewards are directly compared in an attempt to distinguish common from specialized reward-related regions. Moreover, this comparison was performed in a fully objective manner, since we used a voxel-based meta-analytic approach combined with whole-brain results only. In particular, by excluding ROI-based studies from our meta-analysis, we avoided the confirmation bias inherent to the ROI approach, and were able to reveal the most consistent findings in the absence of any *a priori* assumptions. In fact, we had to exclude a surprisingly high number of ROI-based studies, which is somehow paradoxical considering the current lack of objective reference for these studies in the literature. Perhaps as a consequence, our findings showed that regions such as the ventral striatum and insula were more robustly activated by reward outcomes than previously thought, while activity in the midbrain was seemingly less reproducible than expected. Finally, we used a quantitative approach based on the spatial distribution of activation peaks in the brain. This is an important contribution, as it provides for the first time an estimation of the average location and spatial extent of reward-related regions in the brain.

The question of one versus multiple reward circuits in the brain is complex and requires future development. First it will be instructive to extend the present work in the following years, when enough data has been accumulated to run meta-analyses on other rewards such as beautiful faces, pleasant odors or positive feedback. Addressing previously stated methodological limitations will be another challenge. Image-based meta-analyses, which consider crucial information such as activation magnitude and spatial extent of clusters, but require access to the original data, sound like a promising avenue (Poldrack, 2008; Salimi-Khorshidi et al., 2009). The present meta-analysis was focused on the identification of reward-related regions, and studied how the engagement of these regions varies with reward type. Alternatively, it would be informative to investigate how the engagement of these regions varies with task characteristics. As previously mentioned, brain response patterns are likely to fluctuate with the mode of reward delivery, depending on the requirement of a motor

response (e.g. passive versus active reward), the involvement of learning (e.g. strategic versus guessing task) or the degree of expectation (e.g. probabilistic versus certain rewards). Comparative meta-analyses of reward studies based on these criteria would provide useful insight into the functional role of reward-related regions, and help in turn to build a cognitive ontology of reward processing (Poldrack, 2008; Yarkoni et al., 2010). Similarly, focusing on studies reporting contrasts between equally salient rewards and punishments might allow to distinguish valence from salience processing in the brain. Presently however, such analyses are only possible with monetary studies, since other rewards have been studied with a very restricted number of tasks, most often based on passive stimulation with pleasant stimuli. In fact, an important step for the future will be to study primary rewards in the context of reinforcement, by developing more sophisticated paradigms involving instrumental responses, uncertainty or decision-making components. This should allow more accurate comparisons with monetary studies and provide a more complete overview of reward processing in the brain.

## TABLES AND FIGURES

Article	Modality	n	Foci	Task	Contrast
Abler et al., 2007	fMRI	8	9	Monetary Incentive Delay task (modified)	Monetary gain > Omission
Bjork et al., 2004	fMRI	12	15	Monetary Incentive Delay task	Monetary gain > Omission
Bjork et al., 2008	fMRI	23	2	Monetary Incentive Delay task	Monetary gain > Omission
Bjork et al., 2010	fMRI	24	6	Monetary Incentive Delay task	Monetary gain > Omission
Camara et al., 2008	fMRI	17	16	Number guessing task	Monetary gain > Baseline
Clark et al., 2009	fMRI	15	14	Slot machine gambling task	Monetary gain > Omission
Cox et al., 2005	fMRI	22	25	Card guessing task	Monetary gain > Loss
Elliott et al., 2000	fMRI	9	2	Card guessing task	Positive correlation with cumulative reward level
Elliott et al., 2003	fMRI	12	10	Target detection task	Monetary gain > Baseline
Elliott et al., 2004	fMRI	12	10	Target detection task	Monetary gain > Non-gain
Ernst et al., 2005	fMRI	14	11	Wheel of fortune gambling task	Monetary gain > Omission
Fujiwara et al., 2009	fMRI	17	17	Card guessing task	Positive correlation with gain > Positive correlation with loss
Hardin et al., 2009	fMRI	18	7	Wheel of fortune gambling task	(Gain > Gain omission) > (Loss omission > Loss)
Izuma et al., 2008	fMRI	19	23	Card guessing task	High monetary gain > Non-gain
Knutson et al., 2001	fMRI	9	4	Monetary Incentive Delay task	Monetary gain > Omission
Knutson et al., 2003	fMRI	12	4	Monetary Incentive Delay task	Monetary gain > Omission
Knutson et al., 2008	fMRI	12	15	Monetary Incentive Delay task	Monetary gain > Omission
Kunig et al., 2000	PET	13	9	Pattern recognition task	Monetary gain > Omission
Linke et al., 2010	fMRI	33	16	Reversal learning task	Monetary gain > Loss
Martin et al., 2009	fMRI	20	2	Classical conditioning task	Monetary gain > Omission
Martin-Solch et al., 2001	PET	12	16	Pattern recognition task	Monetary gain > Omission
Metereau and Dreher, 2008	fMRI	20	13	Classical conditioning task	Monetary gain > Omission
Nieuwenhuis et al., 2005	fMRI	14	8	Card guessing task	Monetary gain > Loss
O'Doherty et al., 2003	fMRI	10	7	Reversal learning task	Monetary gain > Loss
Petrovic et al., 2008b	fMRI	13	11	Wheel of fortune gambling task	Monetary gain > Omission
Ramnani et al., 2004	fMRI	6	5	Classical conditioning task	Monetary gain (unexpected) > Omission (expected)
Reuter et al., 2005	fMRI	12	4	Card guessing task	Monetary gain > Loss
Rogers et al., 2004	fMRI	14	3	Wheel of fortune type gambling task	Monetary gain > Loss
Samanez-Larkin et al., 2010	fMRI	54	6	Behavioral Investment Allocation Strategy task	Monetary gain > Loss
Sescousse et al., 2010	fMRI	18	18	Monetary Incentive Delay task (modified)	Monetary gain > Non-gain
Smith et al., 2010	fMRI	23	6	Passive viewing task	Monetary gain > Loss
Van Leijenhorst et al., 2010	fMRI	15	3	Slot machine gambling task	Monetary gain > Loss
Vollm et al., 2007	fMRI	14	18	Target detection task	Monetary gain > Non-gain

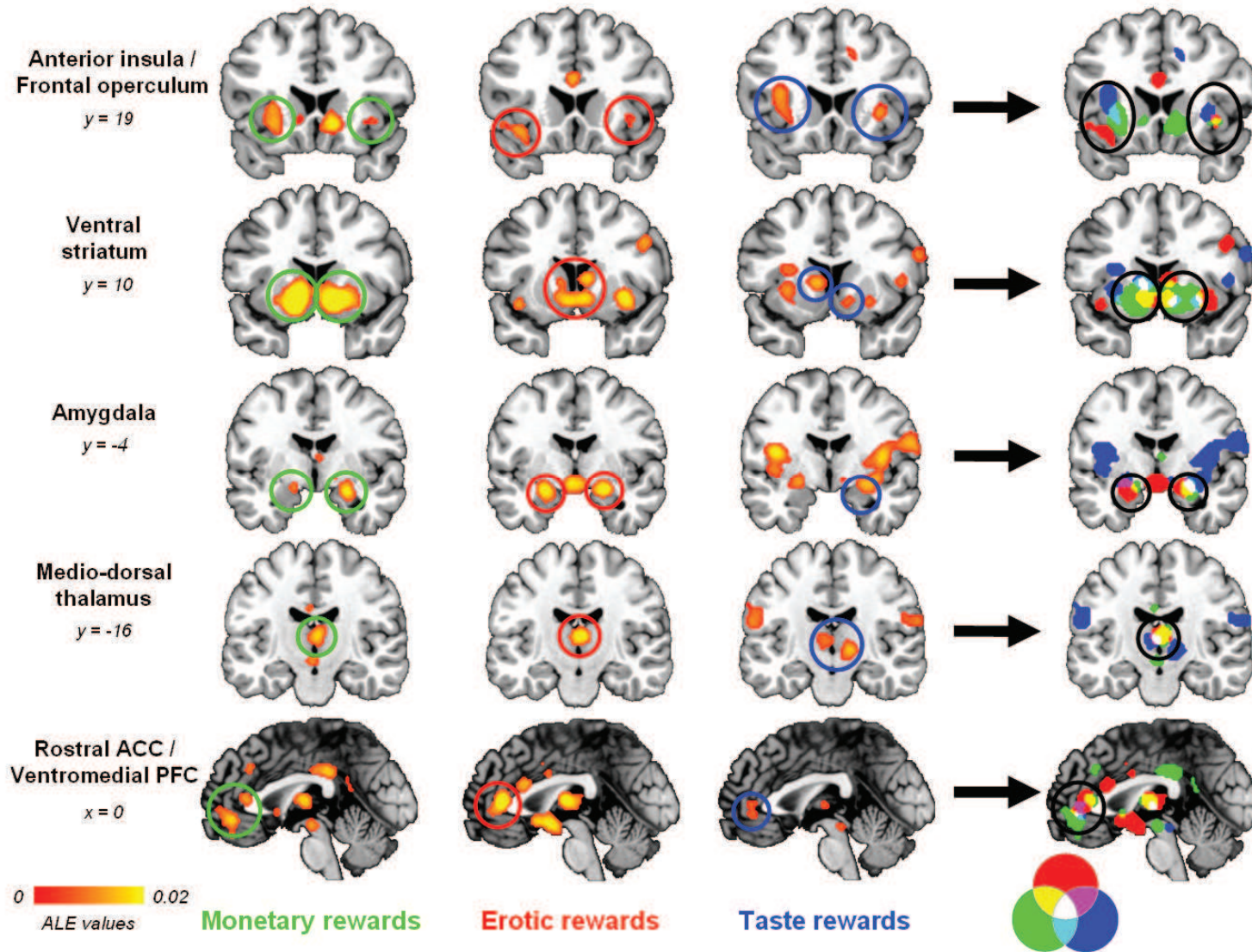
**Table 1. Overview of the monetary reward studies included in our meta-analysis.** For each study, the column “n” indicates the number of participants, the column “Foci” indicates the number of foci included in our meta-analysis, and the column “Task” provides a description of the type of paradigm used.. In the column “Contrast”, “Omission” refers to a null outcome when a potential gain was expected, “Non-gain” refers to a null outcome when such a null outcome was expected, “Loss” refers to a monetary loss when either a gain or a loss was expected, and “Baseline” refers to any low-level condition such as a fixation cross.

Article	Modality	n	Foci	Task	Contrast
Barros-Loscertales et al., 2010	fMRI	45	16	Passive viewing during a letter discrimination task	Erotic pictures > Neutral pictures
Beauregard et al., 2001	fMRI	10	5	Passive viewing task	Erotic films > Neutral films
Bocher et al., 2001	PET	10	8	Passive viewing task	Erotic films > Baseline
Buhler et al., 2008)	fMRI	10	13	Passive viewing task	Erotic pictures > Neutral pictures
Domenech and Dreher, 2008	fMRI	14	25	Choice preference task	Erotic pictures > Omission
Ferretti et al., 2005	fMRI	10	17	Passive viewing task	Erotic films > Sport films
Hamann et al., 2004	fMRI	14	9	Passive viewing task	Erotic pictures > Neutral pictures
Hu et al., 2008	fMRI	10	24	Passive viewing task	Erotic films > Baseline
Karama et al., 2002	fMRI	20	18	Passive viewing task	Erotic films > Neutral films
Kim et al., 2006	fMRI	10	12	Passive viewing task	Erotic films > Sport films
Moulier et al., 2006	fMRI	10	17	Passive viewing task	(Nude > Dressed women) > (Nude > Dressed children)
Paul et al., 2008	fMRI	12	12	Passive viewing task	Erotic films > Neutral films
Ponseti et al., 2006	fMRI	53	13	Passive viewing task	Erotic pictures > Neutral pictures
Prévost et al., 2010	fMRI	16	26	Delay and effort discounting task	Erotic pictures > Baseline
Redouté et al., 2000	PET	9	14	Passive viewing task	Erotic films > Neutral films
Sabatinelli et al., 2007	fMRI	22	18	Passive viewing task	Erotic pictures > Neutral pictures
Safron et al., 2007	fMRI	22	14	Passive viewing task	Erotic pictures > Sport pictures
Schiffer et al., 2008	fMRI	12	35	Passive viewing task	Erotic pictures > Neutral pictures
Seo et al., 2010	fMRI	21	21	Passive viewing task	Erotic pictures > Happy faces pictures
Sescousse et al., 2010	fMRI	18	30	Erotic Incentive Delay task	Erotic pictures > Neutral pictures
Stoleru et al., 1999	PET	8	4	Passive viewing task	Erotic films > Neutral films
Walter et al., 2008	fMRI	21	15	Passive viewing task	Erotic pictures > Neutral pictures

**Table 2. Overview of the erotic reward studies included in our meta-analysis.** For each study, the column “n” indicates the number of participants, the column “Foci” indicates the number of foci included in our meta-analysis, and the column “Task” provides a description of the type of paradigm used. In the column “Contrast”, “Omission” refers to a null outcome when a potential erotic stimulus was expected, and “Baseline” refers to any low-level condition such as a fixation cross.

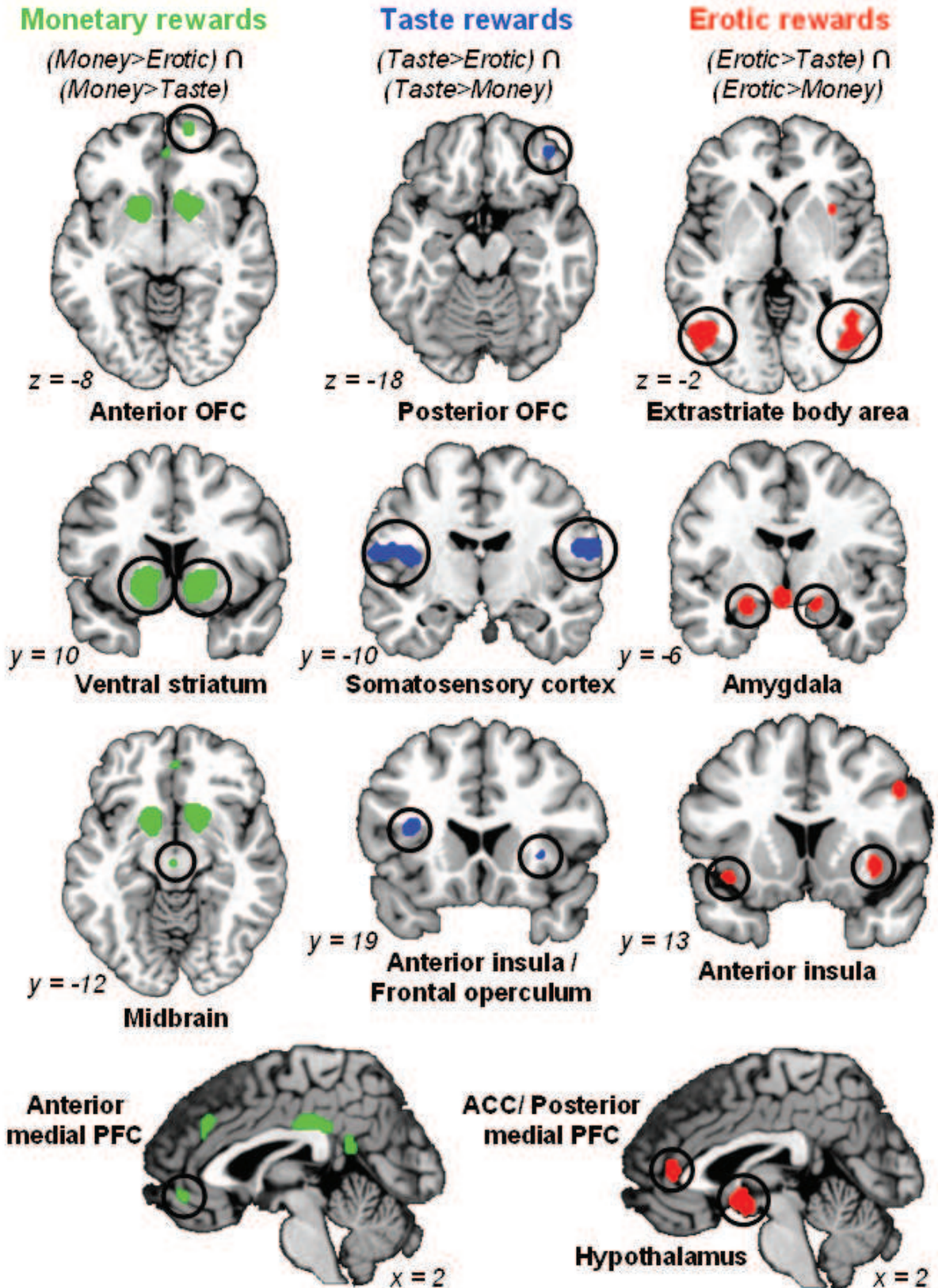
Article	Modality	n	Foci	Task	Contrast
Berns et al., 2001	fMRI	25	1	Passive delivery task	Juice > Water
de Araujo et al., 2003	fMRI	11	8	Passive delivery task	Sucrose > Tasteless drink
Del Parigi et al., 2002	PET	44	20	Passive delivery task	Liquid meal formula > Water
Domenech and Dreher, 2008	fMRI	14	16	Choice preference task	Juice > Omission
Felsted et al., 2010	fMRI	40	12	Passive delivery task	Milkshake > Tasteless drink
Grabenhorst et al., 2010a	fMRI	14	4	Passive delivery task	Positive correlation with pleasantness of milkshake flavor
Haase et al., 2009	fMRI	18	32	Passive delivery task	Sucrose > Water
Jacobson et al., 2010	fMRI	19	11	Passive delivery task	Sucrose > Water
Kringelbach et al., 2003	fMRI	9	5	Passive delivery task	Liquid food > Tasteless drink
McCabe and Rolls, 2007	fMRI	12	5	Passive delivery task	Umami taste & vegetable odor > Tasteless drink
McClure et al., 2004b	fMRI	32	1	Classical conditioning task	Positive correlation with preference for soda drinks
Metereau and Dreher, 2008	fMRI	20	20	Classical conditioning task	Juice > Omission
O'Doherty et al., 2001b	fMRI	7	10	Passive delivery task	Glucose > Tasteless drink
O'Doherty et al., 2002	fMRI	8	2	Classical conditioning task	Glucose > Tasteless drink
Plassmann et al., 2008	fMRI	20	10	Passive delivery task	Wine > Tasteless drink
Rolls and McCabe, 2007	fMRI	16	6	Passive delivery task	Chocolate > Tasteless drink
Small et al., 2001	PET	9	18	Passive delivery task	Positive correlation with pleasantness ratings for chocolate
Small et al., 2003	fMRI	9	10	Passive delivery task	Sucrose > Tasteless drink
Small et al., 2008	fMRI	12	4	Passive delivery task	Juice > Tasteless drink
Uher et al., 2006	fMRI	8	3	Passive delivery task	Milkshake > Tasteless drink
Wang et al., 2009	PET	10	5	Passive delivery task with cognitive inhibition	Food > Baseline
Zald and Pardo, 2000	PET	23	16	Passive delivery task	Water > Baseline
Zald et al., 2002	PET	9	1	Passive delivery task	Sucrose > Water

**Table 3. Overview of the taste reward studies included in our meta-analysis.** For each study, the column “n” indicates the number of participants, the column “Foci” indicates the number of foci included in our meta-analysis, and the column “Task” provides a description of the type of paradigm used. In the column “Contrast”, “Omission” refers to a null outcome when a potential taste stimulus was expected, and “Baseline” refers to any low-level condition such as a fixation cross.



**Figure 1.** “Common reward circuit” as defined by the overlap of ALE maps produced by monetary, taste and erotic reward studies. The ALE maps in the three leftmost columns show the brain regions consistently and commonly activated by monetary, erotic and taste reward outcomes. The colour scale indicates the magnitude of ALE values, i.e. the degree of consistency across activation foci. The maps on the right illustrate the overlap of activation clusters across rewards (green = monetary rewards, red = erotic rewards, blue = taste rewards). The ALE maps are overlaid on the Colin brain provided with GingerAle ( $p < 0.05$  FDR whole-brain corrected and cluster size  $> 200 \text{ mm}^3$ ).





**Figure 2.** Brain regions more reliably activated by one reward compared to the other two (i.e. “reward-specific”). These regions result from contrasts between the different meta-analyses: “money-specific” regions (green) result from the conjunction of money>erotic and money>taste maps, “erotic-specific” regions (red) result from the conjunction of erotic>money and erotic>taste maps, and “taste-specific” regions (blue) result from the conjunction of taste>money and taste>erotic maps. The ALE maps are overlaid on the Colin brain provided with GingerAle ( $p < 0.05$  FDR whole-brain corrected and cluster size  $> 100 \text{ mm}^3$ ).

## REFERENCES

- Abler B, Erk S, Walter H (2007) Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 191:823-833.
- Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JD (2006) Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron* 50:507-517.
- Agustin-Pavon C, Martinez-Ricos J, Martinez-Garcia F, Lanuza E (2008) Sex versus sweet: opposite effects of opioid drugs on the reward of sucrose and sexual pheromones. *Behav Neurosci* 122:416-425.
- Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC (2001) Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron* 32:537-551.
- Anderson AK, Sobel N (2003) Dissociating intensity from valence as sensory inputs to emotion. *Neuron* 39:581-583.
- Arnou BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, Lue TF, Atlas SW (2002) Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 125:1014-1023.
- Badre D, D'Esposito M (2009) Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nat Rev Neurosci* 10:659-669.
- Barros-Loscertales A, Ventura-Campos N, Sanjuan-Tomas A, Belloch V, Parcet MA, Avila C (2010) Behavioral activation system modulation on brain activation during appetitive and aversive stimulus processing. *Soc Cogn Affect Neurosci* 5:18-28.
- Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M (2005) The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci* 8:484-489.
- Baxter MG, Murray EA (2002) The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 3:563-573.
- Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P (2001) Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *J Neurosci* 21:RC165.
- Bechara A, Damasio A (2005) The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior* 52:336-372.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP (1999) Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 19:5473-5481.
- Beck SM, Locke HS, Savine AC, Jimura K, Braver TS (2010) Primary and secondary rewards differentially modulate neural activity dynamics during working memory. *PLoS One* 5:e9251.
- Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MF (2009) Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci* 29:1175-1190.
- Bennett CM, Miller MB (2010) How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? *Ann N Y Acad Sci* 1191:133-155.
- Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR (2001) Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* 21:2793-2798.
- Berridge KC (2003) Pleasures of the brain. *Brain Cogn* 52:106-128.
- Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 191:391-431.
- Bjork JM, Smith AR, Hommer DW (2008) Striatal sensitivity to reward deliveries and omissions in substance dependent patients. *Neuroimage* 42:1609-1621.

- Bjork JM, Smith AR, Chen G, Hommer DW (2010) Adolescents, adults and rewards: comparing motivational neurocircuitry recruitment using fMRI. *PLoS One* 5:e11440.
- Bjork JM, Knutson B, Fong GW, Caggiano DM, Bennett SM, Hommer DW (2004) Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. *J Neurosci* 24:1793-1802.
- Blood AJ, Zatorre RJ (2001) Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:11818-11823.
- Bocher M, Chisin R, Parag Y, Freedman N, Meir Weil Y, Lester H, Mishani E, Bonne O (2001) Cerebral activation associated with sexual arousal in response to a pornographic clip: A 15O-H<sub>2</sub>O PET study in heterosexual men. *Neuroimage* 14:105-117.
- Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A (2003) Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 49:226-231.
- Bowman EM, Aigner TG, Richmond BJ (1996) Neural signals in the monkey ventral striatum related to motivation for juice and cocaine rewards. *J Neurophysiol* 75:1061-1073.
- Bray S, O'Doherty J (2007) Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *J Neurophysiol* 97:3036-3045.
- Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17:875-887.
- Briers B, Pandelaere M, Dewitte S, Warlop L (2006) Hungry for money: the desire for caloric resources increases the desire for financial resources and vice versa. *Psychol Sci* 17:939-943.
- Buhler M, Vollstadt-Klein S, Klemen J, Smolka MN (2008) Does erotic stimulus presentation design affect brain activation patterns? Event-related vs. blocked fMRI designs. *Behav Brain Funct* 4:30.
- Burke KA, Franz TM, Miller DN, Schoenbaum G (2008) The role of the orbitofrontal cortex in the pursuit of happiness and more specific rewards. *Nature* 454:340-344.
- Calder AJ, Lawrence AD, Young AW (2001) Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2:352-363.
- Camara E, Rodriguez-Fornells A, Munte TF (2008) Functional connectivity of reward processing in the brain. *Front Hum Neurosci* 2:19.
- Carelli RM, Ijames SG, Crumling AJ (2000) Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus "natural" (water and food) reward. *J Neurosci* 20:4255-4266.
- Chase HW, Clark L (2010) Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *J Neurosci* 30:6180-6187.
- Chib VS, Rangel A, Shimojo S, O'Doherty JP (2009) Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 29:12315-12320.
- Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N (2009) Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron* 61:481-490.
- Corbit LH, Muir JL, Balleine BW (2003) Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 18:1286-1294.
- Cox SM, Andrade A, Johnsrude IS (2005) Learning to like: a role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward. *J Neurosci* 25:2733-2740.
- Cox SM, Benkelfat C, Dagher A, Delaney JS, Durand F, McKenzie SA, Kolivakis T, Casey KF, Leyton M (2009) Striatal dopamine responses to intranasal cocaine self-administration in humans. *Biol Psychiatry* 65:846-850.

- Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3:655-666.
- Craig AD (2009) How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10:59-70.
- Critchley HD (2005) Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol* 493:154-166.
- D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD (2008) BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 319:1264-1267.
- de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N (2003) Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* 18:2059-2068.
- Del Parigi A, Chen K, Salbe AD, Gautier JF, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA (2002) Tasting a liquid meal after a prolonged fast is associated with preferential activation of the left hemisphere. *Neuroreport* 13:1141-1145.
- Delgado MR (2007) Reward-related responses in the human striatum. *Ann N Y Acad Sci* 1104:70-88.
- Di Dio C, Macaluso E, Rizzolatti G (2007) The golden beauty: brain response to classical and renaissance sculptures. *PLoS One* 2:e1201.
- Domenech P, Dreher JC (2008) Distinguishing two brain systems involved in choosing between different types of rewards. *Society for Neuroscience Annual Meeting*, Washington DC.
- Downing PE, Jiang Y, Shuman M, Kanwisher N (2001) A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science* 293:2470-2473.
- Dreher JC, Kohn P, Berman KF (2006) Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561-573.
- Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (2008) Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:15106-15111.
- Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox PT (2009) Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp* 30:2907-2926.
- Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000) Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* 20:6159-6165.
- Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JF (2003) Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23:303-307.
- Elliott R, Newman JL, Longe OA, William Deakin JF (2004) Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems. *Neuroimage* 21:984-990.
- Erk S, Spitzer M, Wunderlich AP, Galley L, Walter H (2002) Cultural objects modulate reward circuitry. *Neuroreport* 13:2499-2503.
- Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, Blair J, Pine DS (2005) Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage* 25:1279-1291.
- Estle SJ, Green L, Myerson J, Holt DD (2007) Discounting of monetary and directly consumable rewards. *Psychol Sci* 18:58-63.
- Felsted JA, Ren X, Chouinard-Decorte F, Small DM (2010) Genetically determined differences in brain response to a primary food reward. *J Neurosci* 30:2428-2432.

- Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, Di Matteo R, Merla A, Montorsi F, Pizzella V, Pompa P, Rigatti P, Rossini PM, Salonia A, Tartaro A, Romani GL (2005) Dynamics of male sexual arousal: distinct components of brain activation revealed by fMRI. *Neuroimage* 26:1086-1096.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898-1902.
- FitzGerald TH, Seymour B, Dolan RJ (2009) The role of human orbitofrontal cortex in value comparison for incommensurable objects. *J Neurosci* 29:8388-8395.
- Fliessbach K, Rohe T, Linder NS, Trautner P, Elger CE, Weber B (2010) Retest reliability of reward-related BOLD signals. *Neuroimage* 50:1168-1176.
- Fujiwara J, Tobler PN, Taira M, Iijima T, Tsutsui K (2009) Segregated and integrated coding of reward and punishment in the cingulate cortex. *J Neurophysiol* 101:3284-3293.
- Galvan A, Hare TA, Davidson M, Spicer J, Glover G, Casey BJ (2005) The role of ventral frontostriatal circuitry in reward-based learning in humans. *J Neurosci* 25:8650-8656.
- Garcia-Cabezas MA, Rico B, Sanchez-Gonzalez MA, Cavada C (2007) Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. *Neuroimage* 34:965-984.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2003) Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301:1104-1107.
- Gottfried JA, Small DM, Zald DH (2006) The chemical senses. In: *The Orbitofrontal Cortex* (Zald DH, Rauch SL, eds), pp 125-173: Oxford University Press, Oxford.
- Grabenhorst F, Rolls ET, Parris BA, d'Souza AA (2010a) How the brain represents the reward value of fat in the mouth. *Cereb Cortex* 20:1082-1091.
- Grabenhorst F, D'Souza AA, Parris BA, Rolls ET, Passingham RE (2010b) A common neural scale for the subjective pleasantness of different primary rewards. *Neuroimage* 51:1265-1274.
- Grinband J, Hirsch J, Ferrera VP (2006) A neural representation of categorization uncertainty in the human brain. *Neuron* 49:757-763.
- Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C (2009) Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *Neuroimage* 44:1008-1021.
- Haber SN, Knutson B (2010) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4-26.
- Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K (2004) Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat Neurosci* 7:411-416.
- Hammers A, Allom R, Koeppe MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, Mitchell TN, Brooks DJ, Duncan JS (2003) Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 19:224-247.
- Hardin MG, Pine DS, Ernst M (2009) The influence of context valence in the neural coding of monetary outcomes. *Neuroimage* 48:249-257.
- Hare TA, Camerer CF, Rangel A (2009) Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 324:646-648.
- Hare TA, O'Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A (2008) Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci* 28:5623-5630.
- Hikosaka O, Bromberg-Martin E, Hong S, Matsumoto M (2008) New insights on the subcortical representation of reward. *Curr Opin Neurobiol* 18:203-208.

- Hu SH, Wei N, Wang QD, Yan LQ, Wei EQ, Zhang MM, Hu JB, Huang ML, Zhou WH, Xu Y (2008) Patterns of brain activation during visually evoked sexual arousal differ between homosexual and heterosexual men. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1890-1896.
- Huettel SA, Song AW, McCarthy G (2005) Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *J Neurosci* 25:3304-3311.
- Huettel SA, Stowe CJ, Gordon EM, Warner BT, Platt ML (2006) Neural signatures of economic preferences for risk and ambiguity. *Neuron* 49:765-775.
- Ikemoto S, Panksepp J (1999) The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev* 31:6-41.
- Izuma K, Saito DN, Sadato N (2008) Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 58:284-294.
- Jacobson A, Green E, Murphy C (2010) Age-related functional changes in gustatory and reward processing regions: An fMRI study. *Neuroimage* 53:602-610.
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, Lozano AM, Mayberg HS (2008) Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex* 18:1374-1383.
- Kampe KK, Frith CD, Dolan RJ, Frith U (2001) Reward value of attractiveness and gaze. *Nature* 413:589.
- Karama S, Lecours AR, Leroux JM, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, Beaugregard M (2002) Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 16:1-13.
- Kim H, Shimojo S, O'Doherty JP (2010) Overlapping Responses for the Expectation of Juice and Money Rewards in Human Ventromedial Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* (pub).
- Kim SW, Sohn DW, Cho YH, Yang WS, Lee KU, Juh R, Ahn KJ, Chung YA, Han SI, Lee KH, Lee CU, Chae JH (2006) Brain activation by visual erotic stimuli in healthy middle aged males. *Int J Impot Res* 18:452-457.
- Knutson B, Bossaerts P (2007) Neural antecedents of financial decisions. *J Neurosci* 27:8174-8177.
- Knutson B, Greer SM (2008) Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3771-3786.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001) Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12:3683-3687.
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003) A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 18:263-272.
- Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005) Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25:4806-4812.
- Knutson B, Rick S, Wimmer GE, Prelec D, Loewenstein G (2007) Neural predictors of purchases. *Neuron* 53:147-156.
- Knutson B, Bhanji JP, Cooney RE, Atlas LY, Gotlib IH (2008) Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry* 63:686-692.
- Koechlin E, Ody C, Kouneiher F (2003) The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 302:1181-1185.
- Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM (1998) Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393:266-268.

- Komura Y, Tamura R, Uwano T, Nishijo H, Kaga K, Ono T (2001) Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. *Nature* 412:546-549.
- Koob GF, Bloom FE (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242:715-723.
- Kranz F, Ishai A (2006) Face perception is modulated by sexual preference. *Curr Biol* 16:63-68.
- Krebs RM, Schott BH, Duzel E (2009) Personality traits are differentially associated with patterns of reward and novelty processing in the human substantia nigra/ventral tegmental area. *Biol Psychiatry* 65:103-110.
- Kringelbach ML, Rolls ET (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72:341-372.
- Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C (2003) Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13:1064-1071.
- Kunig G, Leenders KL, Martin-Solch C, Missimer J, Magyar S, Schultz W (2000) Reduced reward processing in the brains of Parkinsonian patients. *Neuroreport* 11:3681-3687.
- Laird AR, Fox PM, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL, Turkeltaub PE, Kochunov P, Fox PT (2005) ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* 25:155-164.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10:120-131.
- Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO (1993) Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 30:261-273.
- LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155-184.
- Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A (2002) Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 27:1027-1035.
- Linke J, Kirsch P, King AV, Gass A, Hennerici MG, Bongers A, Wessa M (2010) Motivational orientation modulates the neural response to reward. *Neuroimage* 49:2618-2625.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157.
- Martin-Solch C, Missimer J, Leenders KL, Schultz W (2003) Neural activity related to the processing of increasing monetary reward in smokers and nonsmokers. *Eur J Neurosci* 18:680-688.
- Martin-Solch C, Magyar S, Kunig G, Missimer J, Schultz W, Leenders KL (2001) Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 139:278-286.
- Martin LE, Potts GF, Burton PC, Montague PR (2009) Electrophysiological and hemodynamic responses to reward prediction violation. *Neuroreport* 20:1140-1143.
- Martinez-Hernandez J, Lanuza E, Martinez-Garcia F (2006) Selective dopaminergic lesions of the ventral tegmental area impair preference for sucrose but not for male sexual pheromones in female mice. *Eur J Neurosci* 24:885-893.
- McCabe C, Rolls ET (2007) Umami: a delicious flavor formed by convergence of taste and olfactory pathways in the human brain. *Eur J Neurosci* 25:1855-1864.
- McClure SM, York MK, Montague PR (2004a) The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI. *Neuroscientist* 10:260-268.

- McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD (2007) Time discounting for primary rewards. *J Neurosci* 27:5796-5804.
- McClure SM, Li J, Tomlin D, Cypert KS, Montague LM, Montague PR (2004b) Neural correlates of behavioral preference for culturally familiar drinks. *Neuron* 44:379-387.
- Menon V, Levitin DJ (2005) The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage* 28:175-184.
- Metereau E, Dreher JC (2008) Neural responses underlying predictive learning of different types of rewards and punishments. Society for Neuroscience Annual Meeting, Washington DC.
- Mohr PN, Biele G, Heekeren HR (2010) Neural processing of risk. *J Neurosci* 30:6613-6619.
- Montague PR, Berns GS (2002) Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 36:265-284.
- Moulier V, Mouras H, Pelegriani-Issac M, Glutron D, Rouxel R, Grandjean B, Bittoun J, Stoleru S (2006) Neuroanatomical correlates of penile erection evoked by photographic stimuli in human males. *Neuroimage* 33:689-699.
- Murray EA (2007) The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci* 11:489-497.
- Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC (2008) Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry* 13:239, 267-276.
- Naqvi NH, Bechara A (2009) The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci* 32:56-67.
- Nestler EJ (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 8:1445-1449.
- Nieuwenhuis S, Heslenfeld DJ, von Geusau NJ, Mars RB, Holroyd CB, Yeung N (2005) Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *Neuroimage* 25:1302-1309.
- Niv Y, Schoenbaum G (2008) Dialogues on prediction errors. *Trends Cogn Sci* 12:265-272.
- O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ (2003) Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci* 23:7931-7939.
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001a) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 4:95-102.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2001b) Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85:1315-1321.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G (2000) Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11:893-897.
- O'Doherty JP (2004) Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14:769-776.
- O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ (2002) Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33:815-826.
- O'Doherty JP, Buchanan TW, Seymour B, Dolan RJ (2006) Predictive neural coding of reward preference involves dissociable responses in human ventral midbrain and ventral striatum. *Neuron* 49:157-166.
- Odum AL, Rainaud CP (2003) Discounting of delayed hypothetical money, alcohol, and food. *Behav Processes* 64:305-313.
- Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47:419-427.



- Ongür D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206-219.
- Padoa-Schioppa C, Assad JA (2008) The representation of economic value in the orbitofrontal cortex is invariant for changes of menu. *Nat Neurosci* 11:95-102.
- Paton JJ, Belova MA, Morrison SE, Salzman CD (2006) The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature* 439:865-870.
- Paul T, Schiffer B, Zwarg T, Kruger TH, Karama S, Schedlowski M, Forsting M, Gizewski ER (2008) Brain response to visual sexual stimuli in heterosexual and homosexual males. *Hum Brain Mapp* 29:726-735.
- Paulus MP, Stein MB (2006) An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 60:383-387.
- Peters J, Buchel C (2010) Neural representations of subjective reward value. *Behav Brain Res* 213:135-141.
- Petrovic P, Kalisch R, Pessiglione M, Singer T, Dolan RJ (2008a) Learning affective values for faces is expressed in amygdala and fusiform gyrus. *Soc Cogn Affect Neurosci* 3:109-118.
- Petrovic P, Pleger B, Seymour B, Kloppel S, De Martino B, Critchley H, Dolan RJ (2008b) Blocking central opiate function modulates hedonic impact and anterior cingulate response to rewards and losses. *J Neurosci* 28:10509-10516.
- Plassmann H, O'Doherty J, Rangel A (2007) Orbitofrontal cortex encodes willingness to pay in everyday economic transactions. *J Neurosci* 27:9984-9988.
- Plassmann H, O'Doherty J, Shiv B, Rangel A (2008) Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1050-1054.
- Poldrack RA (2008) The role of fMRI in cognitive neuroscience: where do we stand? *Curr Opin Neurobiol* 18:223-227.
- Ponseti J, Bosinski HA, Wolff S, Peller M, Jansen O, Mehdorn HM, Buchel C, Siebner HR (2006) A functional endophenotype for sexual orientation in humans. *Neuroimage* 33:825-833.
- Preuschoff K, Quartz SR, Bossaerts P (2008) Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J Neurosci* 28:2745-2752.
- Prévost C, Pessiglione M, Metereau E, Cléry-Melin ML, Dreher JC (2010) Distinct valuation subsystems in the human brain for effort and delay. *J Neurosci* 30:14080-14090.
- Rademacher L, Krach S, Kohls G, Irmak A, Grunder G, Spreckelmeyer KN (2010) Dissociation of neural networks for anticipation and consumption of monetary and social rewards. *Neuroimage* 49:3276-3285.
- Ramnani N, Elliott R, Athwal BS, Passingham RE (2004) Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *Neuroimage* 23:777-786.
- Rangel A, Hare T (2010) Neural computations associated with goal-directed choice. *Curr Opin Neurobiol* 20:262-270.
- Redouté J, Stoleru S, Gregoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Forest MG, Pujol JF (2000) Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum Brain Mapp* 11:162-177.
- Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 8:147-148.
- Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, Wilson JL, Jezzard P, Carter CS, Smith SM (2004) Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry* 55:594-602.
- Roisier JP, Stephan KE, den Ouden HE, Friston KJ, Joyce EM (2010) Adaptive and aberrant reward prediction signals in the human brain. *Neuroimage* 50:657-664.

- Rolls ET (2000) On the brain and emotion. *Behavioral and Brain Sciences* 23:219-228.
- Rolls ET, McCabe C (2007) Enhanced affective brain representations of chocolate in cravers vs. non-cravers. *Eur J Neurosci* 26:1067-1076.
- Sabatinelli D, Bradley MM, Lang PJ, Costa VD, Versace F (2007) Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 98:1374-1379.
- Safron A, Barch B, Bailey JM, Gitelman DR, Parrish TB, Reber PJ (2007) Neural correlates of sexual arousal in homosexual and heterosexual men. *Behav Neurosci* 121:237-248.
- Salimi-Khorshidi G, Smith SM, Keltner JR, Wager TD, Nichols TE (2009) Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. *Neuroimage* 45:810-823.
- Samanez-Larkin GR, Kuhnen CM, Yoo DJ, Knutson B (2010) Variability in nucleus accumbens activity mediates age-related suboptimal financial risk taking. *J Neurosci* 30:1426-1434.
- Schiffer B, Paul T, Gizewski E, Forsting M, Leygraf N, Schedlowski M, Kruger TH (2008) Functional brain correlates of heterosexual paedophilia. *Neuroimage* 41:80-91.
- Schultz W (2000) Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 1:199-207.
- Schultz W (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57:87-115.
- Schultz W (2007) Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 30:203-210.
- Seo Y, Jeong B, Kim JW, Choi J (2010) The relationship between age and brain response to visual erotic stimuli in healthy heterosexual males. *Int J Impot Res* 22:234-239.
- Sescousse G, Redouté J, Dreher JC (2010) The architecture of reward value coding in the orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 30:13095-13104.
- Singer T, Critchley HD, Preusschoff K (2009) A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci* 13:334-340.
- Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001) Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124:1720-1733.
- Small DM, Veldhuizen MG, Felsted J, Mak YE, McGlone F (2008) Separable substrates for anticipatory and consummatory food chemosensation. *Neuron* 57:786-797.
- Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T (2003) Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 39:701-711.
- Smith DV, Hayden BY, Truong TK, Song AW, Platt ML, Huettel SA (2010) Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 30:2490-2495.
- Stoleru S, Gregoire MC, Gerard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Vernet-Maury E, Rada H, Collet C, Mazoyer B, Forest MG, Magnin F, Spira A, Comar D (1999) Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav* 28:1-21.
- Sugrue LP, Corrado GS, Newsome WT (2005) Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nat Rev Neurosci* 6:363-375.
- Tricomi EM, Delgado MR, Fiez JA (2004) Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron* 41:281-292.
- Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA (2002) Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 16:765-780.
- Uher R, Treasure J, Heining M, Brammer MJ, Campbell IC (2006) Cerebral processing of food-related stimuli: effects of fasting and gender. *Behav Brain Res* 169:111-119.

- Valentin VV, O'Doherty JP (2009) Overlapping prediction errors in dorsal striatum during instrumental learning with juice and money reward in the human brain. *J Neurophysiol* 102:3384-3391.
- Van Leijenhorst L, Zanolie K, Van Meel CS, Westenberg PM, Rombouts SA, Crone EA (2010) What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. *Cereb Cortex* 20:61-69.
- Vollm B, Richardson P, McKie S, Elliott R, Dolan M, Deakin B (2007) Neuronal correlates of reward and loss in Cluster B personality disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 156:151-167.
- Wager TD, Lindquist MA, Nichols TE, Kober H, Van Snellenberg JX (2009) Evaluating the consistency and specificity of neuroimaging data using meta-analysis. *Neuroimage* 45:S210-221.
- Walter M, Bermpohl F, Mouras H, Schiltz K, Tempelmann C, Rotte M, Heinze HJ, Bogerts B, Northoff G (2008) Distinguishing specific sexual and general emotional effects in fMRI-subcortical and cortical arousal during erotic picture viewing. *Neuroimage* 40:1482-1494.
- Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Zhu W, Wong CT, Thanos PK, Geliebter A, Biegon A, Fowler JS (2009) Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1249-1254.
- Wise SP (2008) Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci* 31:599-608.
- Wojnicki FH, Rothman RB, Rice KC, Glowa JR (1999) Effects of phentermine on responding maintained under multiple fixed-ratio schedules of food and cocaine presentation in the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 288:550-560.
- Worbe Y, Baup N, Grabli D, Chaigneau M, Mounayar S, McCairn K, Feger J, Tremblay L (2009) Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cereb Cortex* 19:1844-1856.
- Yacubian J, Glascher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF, Buchel C (2006) Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* 26:9530-9537.
- Yarkoni T, Poldrack RA, Van Essen DC, Wager TD (2010) Cognitive neuroscience 2.0: building a cumulative science of human brain function. *Trends Cogn Sci* (in press).
- Zald DH (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 41:88-123.
- Zald DH, Pardo JV (2000) Cortical activation induced by intraoral stimulation with water in humans. *Chem Senses* 25:267-275.
- Zald DH, Hagen MC, Pardo JV (2002) Neural correlates of tasting concentrated quinine and sugar solutions. *J Neurophysiol* 87:1068-1075.
- Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, Gunn R, McGlone F, Dichter GS, Dagher A (2004) Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci* 24:4105-4112.
- Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS (2004) Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 42:509-517.
- Zink CF, Tong Y, Chen Q, Bassett DS, Stein JL, Meyer-Lindenberg A (2008) Know your place: neural processing of social hierarchy in humans. *Neuron* 58:273-283.

## *Supplemental material*

### **A unique brain reward circuit for multiple rewards? A meta-analysis of the human neuroimaging literature**

*Guillaume Sescousse, Xavier Caldù, Barbara Segura & Jean-Claude Dreher*

#### *Supplemental Tables*

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			ALE value
		x	y	z	
<i>Monetary reward meta-analysis</i>					
Ventral striatum	Left	-14	10	-10	0.045
	Right	14	10	-8	0.043
Anterior insula	Left	-28	16	-8	0.017
	Right	36	24	-8	0.013
Amygdala	Right	24	-2	-18	0.021
Medio-dorsal thalamus	Right	2	-12	8	0.020
Rostral ACC	Right	2	34	8	0.014
Ventro-medial PFC		0	46	-8	0.018
<i>Erotic reward meta-analysis</i>					
Ventral striatum	Left	-6	10	-8	0.018
	Right	4	2	-10	0.025
Dorsal striatum (caudate)	Left	-10	8	4	0.012
	Right	8	8	6	0.018
Anterior insula	Left	-38	16	-12	0.016
	Right	34	10	-6	0.022
Amygdala	Left	-22	-6	-16	0.024
	Right	22	-6	-16	0.024
Medio-dorsal thalamus		0	-14	8	0.024
Rostral ACC		0	38	8	0.030



Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			ALE value
		x	y	z	
<i>Taste reward meta-analysis</i>					
Ventral striatum	Left	-24	-2	-10	0.014
	Right	26	2	-10	0.023
	Right	12	6	-8	0.011
Dorsal striatum (caudate)	Left	-10	10	4	0.016
Anterior insula	Left	-32	24	4	0.014
	Right	32	24	0	0.022
Thalamus	Left	-4	-16	4	0.011
	Right	14	-14	-4	0.019
Rostral ACC / ventro-medial PFC		0	42	-4	0.010

**Table S1. Brain regions pertaining to the “common reward circuit”.** This table lists separately for each meta-analysis the peak coordinates and ALE values of the brain regions commonly activated by monetary, erotic and taste rewards. All reported foci survived a threshold of  $p < 0.05$  controlled for false discovery rate (FDR) across the whole brain and a minimum cluster size of  $200 \text{ mm}^3$ .

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			ALE value
		x	y	z	
<i>Monetary reward &gt; Erotic reward</i>					
Ventral striatum	Left	-14	8	-12	0.037
	Right	16	10	-8	0.035
Anterior OFC	Right	16	60	-6	0.014
Midbrain	Right	0	-20	-12	0.012
Ventral medial PFC	Right	2	46	-8	0.013
<i>Monetary reward &gt; Taste reward</i>					
Ventral striatum	Left	-14	10	-10	0.042
	Right	14	12	-8	0.034
Anterior OFC	Right	16	60	-6	0.013
Midbrain	Left	-4	-20	-12	0.013
Ventro-medial PFC	Left	-2	48	-10	0.013

**Table S2. “Money-specific” brain regions.** “Money-specific” brain regions were defined by the conjunction of the meta-analyses monetary > erotic rewards and monetary > taste rewards. This table lists for each of these meta-analyses the peak coordinates and ALE values of the brain regions found in the conjunction. All reported foci survived a threshold of  $p < 0.05$  controlled for false discovery rate (FDR) across the whole brain and a minimum cluster size of  $100 \text{ mm}^3$ .

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			ALE value
		x	y	z	
<i>Taste reward &gt; Monetary reward</i>					
Posterior OFC	Right	42	44	-18	0.012
Somatosensory cortex	Left	-60	-12	16	0.015
	Right	64	-10	18	0.017
Anterior insula	Left	-34	16	14	0.016
	Right	32	24	2	0.019
<i>Taste reward &gt; Erotic reward</i>					
Posterior OFC	Right	42	44	-18	0.012
Somatosensory cortex	Left	-60	-12	16	0.016
	Right	64	-10	18	0.017
Anterior insula	Left	-34	16	14	0.015
	Right	32	24	0	0.016

**Table S3. “Taste-specific” brain regions.** “Taste-specific” brain regions were defined by the conjunction of the meta-analyses taste>monetary rewards and taste>erotic rewards. This table lists for each of these meta-analyses the peak coordinates and ALE values of the brain regions found in the conjunction. All reported foci survived a threshold of  $p < 0.05$  controlled for false discovery rate (FDR) across the whole brain and a minimum cluster size of 100 mm<sup>3</sup>.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			ALE value
		x	y	z	
<i>Erotic reward &gt; Monetary reward</i>					
Hypothalamus	Right	4	0	-10	0.021
Amygdala	Left	-24	-6	-16	0.021
	Right	18	-8	-18	0.014
Extrastriate body area	Left	-50	-70	-2	0.033
	Right	48	-72	-6	0.024
Rostral ACC		0	40	6	0.021
Anterior insula	Left	-40	12	-12	0.014
	Right	36	10	-8	0.018
<i>Erotic reward &gt; Taste reward</i>					
Hypothalamus	Right	4	2	-10	0.022
Amygdala	Left	-22	-6	-18	0.019
	Right	20	-8	-16	0.020
Extrastriate body area	Left	-50	-70	-2	0.032
	Right	48	-70	-8	0.025
Rostral ACC		0	38	8	0.023
Anterior insula	Left	-38	16	-12	0.016
	Right	34	10	-6	0.019

**Table S4. “Erotic-specific” brain regions.** “Erotic-specific” brain regions were defined by the conjunction of the meta-analyses erotic>monetary rewards and erotic>taste rewards. This table lists for each of these meta-analyses the peak coordinates and ALE values of the brain regions found in the conjunction. All reported foci survived a threshold of  $p < 0.05$  controlled for false discovery rate (FDR) across the whole brain and a minimum cluster size of  $100 \text{ mm}^3$ .

**Article 3:**

**Disturbed brain responses to monetary and non-monetary  
rewards in pathological gambling**

*Guillaume Sescousse, Guillaume Barbalat, Philippe Domenech  
and Jean-Claude Dreher*

Manuscrit en preparation



# **Disturbed brain responses to monetary and non-monetary rewards in pathological gambling**

*Guillaume Sescousse, Guillaume Barbalat, Philippe Domenech  
and Jean-Claude Dreher*

*Reward and decision making team  
Cognitive Neuroscience Center  
CNRS  
67 Bd Pinel, 69675 Bron, France*

**Text manuscript:** 20 pages

**Manuscript tables:** 1

**Manuscript figures:** 5

**Supplemental material:** 1 Figure, 9 Tables

**Corresponding author:**

Guillaume Sescousse  
CNRS, Reward and decision-making team  
Cognitive Neuroscience Center  
67 Bd Pinel, 69675 Bron, France  
Email: [gsescousse@isc.cnrs.fr](mailto:gsescousse@isc.cnrs.fr)  
Tel: 00 33 (0)4 37 91 12 44  
Fax: 00 33 (0)4 37 91 12 10  
<http://www.isc.cnrs.fr/dre/>

## **ABSTRACT**

Pathological gambling is often conceptualized as a behavioural addiction, in which the motivation to gamble becomes compulsive and overrides the incentive value of alternative sources of reward. One hypothesis is that this maladaptive behaviour might result from an imbalance in the sensitivity of the brain reward circuit to monetary relative to non-monetary rewards. However, it is unclear whether such an imbalance would be primarily driven by an increased sensitivity to money or a decreased sensitivity to other rewards, and whether it would primarily impact motivational or hedonic processes. To investigate these questions, we compared the brain responses of pathological gamblers and control participants while they were engaged in a simple incentive delay task manipulating both monetary and visual erotic rewards. During reward anticipation, pathological gamblers showed no evidence of exacerbated sensitivity to monetary cues, but showed instead a decreased sensitivity to erotic cues in the ventral striatum. Interestingly, the differential response to monetary versus erotic cues in the ventral striatum was correlated with the severity of gambling symptoms. Moreover, this differential response was paralleled by a similar difference in reaction times in a subsequent motor task, showing that gamblers had a lower motivation for erotic than for monetary rewards. At the time of outcome, we found that a posterior region of the orbitofrontal cortex, found to respond to erotic rewards in both groups, further responded to monetary gains in gamblers but not in controls. Based on a previous study where we suggested a specific role of this region in the processing of primary rewards, we are tempted to interpret the present result as a sign that pathological gamblers might somehow experience money as a primary reward. Finally, while the ventral striatum encoded the hedonic value of erotic rewards in controls, it failed to do so in gamblers. Such an impairment might indicate an incapacity to convert the subjective value of non-monetary reward into a common currency in gamblers. Overall, our results point to a disturbed processing of non-monetary rewards in the brain of pathological gamblers, both at the motivational and hedonic levels. Although we cannot ascertain whether it is a cause or a mere consequence of excessive gambling, this finding supports the idea that pathological gambling might be fostered by an impaired sensitivity to non-monetary rewards.

## INTRODUCTION

Pathological gambling (PG) is a psychiatric disorder characterized by persistent and compulsive gambling behaviour. Often associated with serious deleterious psychosocial consequences, PG has a prevalence estimated between 1 and 2% in the US (Welte et al., 2008). Importantly, PG shares similarities with drug addiction, including core features such as tolerance, withdrawal and craving symptoms (Petry, 2007; Potenza, 2008), and should be officially classified as a behavioural addiction in the next version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (Grant et al., 2010). In line with this perspective, a number of theories coined in the field of drug addiction have been tentatively applied to PG in the past years (Goudriaan et al., 2004; van Holst et al., 2010).

One interesting hypothesis suggests that addictive behaviour might result from a motivational bias in which the compulsive desire to procure the object of addiction overwhelms the motivation to approach other potential rewards (Goldstein and Volkow, 2002; Goldstein et al., 2007). Behaviourally, such motivation is often triggered by environmental cues predictive of future rewards. At the brain level, these cues are known to be processed by a mesocorticolimbic network including the ventral striatum and responsible for the attribution of incentive salience (Berridge, 2007). Therefore, one suggestion has been that the mesocorticolimbic circuit of addicts might be hypersensitive to addiction-related cues in comparison to other reward cues, leading to a critical imbalance in incentive motivation (Robinson and Berridge, 2003). This hypothesis fits with clinical observations showing that exposure to drug or gambling-related cues induces attentional biases and feelings of craving in addicted populations (van Holst et al., 2010). Its relevance in the field of substance addiction is further supported by neuroimaging studies on cue reactivity, reporting increased mesocorticolimbic responses to visual drug cues in cocaine, alcohol or nicotine addicts compared to control participants (Garavan et al., 2000; Grusser et al., 2004; David et al., 2005). However, neuroimaging results obtained in pathological gamblers are less clear. Indeed, cue reactivity studies remain scarce, and even though enhanced responses to gambling cues have been reported, none of them has been observed in expected mesocorticolimbic regions such as the ventral striatum or orbitofrontal cortex (OFC) (Crockford et al., 2005; Goudriaan et al., 2010; Miedl et al., 2010). In this context, we propose to test a slightly revised version of the “imbalance hypothesis” outlined above: instead of an exacerbated response to gambling cues, we suggest that pathological gamblers may have a decreased sensitivity to non-gambling-related cues. Interestingly, this hypothesis has been successfully tested in a recent study on nicotine addiction, whereby dependent and non-dependent smokers

showed a similar response pattern to cigarette cues, but a sharp difference in their reactivity to monetary cues, in several mesocorticolimbic regions including the striatum and orbitofrontal cortex (Buhler et al., 2010).

Alternatively, or perhaps additionally, pathological gamblers might present an abnormal sensitivity to reward outcomes. By acting on arousal level and conditioning mechanisms, such a disturbed sensitivity might foster gambling activity and eventually lead to excessive and maladaptive behaviour (van Holst et al., 2010). The most popular –although less intuitive– view suggests a decreased sensitivity to reward in gamblers. This idea is based on several fMRI studies reporting hypoactivations in the ventral striatum and ventral prefrontal cortex of gamblers in response to monetary gains (Reuter et al., 2005; de Ruiter et al., 2009; Chase and Clark, 2010). These results have been generally interpreted within the framework of the “reward deficiency syndrome”, which posits that addicts would be equipped with a neurobiologically underactive reward system, and would be consequently driven to seek out intense rewarding experiences (i.e. larger rewards or longer gambling periods) as a way to compensate for a pre-existing anhedonic state (Comings and Blum, 2000). However several arguments call this interpretation into question. First, it is inconsistent with behavioural observations showing that gamblers tend to have an exacerbated reward sensitivity, as illustrated by a higher preference for immediate rewards and enhanced arousal level in rewarding situations compared to normal individuals (Goudriaan et al., 2004). Supporting this view, other neuroimaging studies have actually found increased –instead of decreased– responses to monetary gains in the brain of gamblers (Hewig et al., 2010; Miedl et al., 2010). Moreover, the reward deficiency hypothesis, which suggests a global decrease in reward sensitivity, does not explain the specificity of gambling addiction, i.e. why gambling behaviour is favoured over drug intake –which is yet a more powerful reinforcer– as a way to stimulate a putatively underactive reward system. Consequently, we deem it crucial to investigate, in relation to the question of reward sensitivity, hypotheses that are also able to account for this specific bias towards monetary rewards. Here, we want to take advantage of a previous study from our laboratory (Sescousse et al., 2010), which found a dissociation between the representation of monetary and erotic rewards in the lateral OFC. More precisely, we showed that the posterior OFC was specifically recruited by erotic rewards, while the anterior OFC was specifically recruited by monetary rewards, a response pattern that we further interpreted in the context of a more general segregation between primary and secondary rewards in the postero-anterior axis of the OFC. In line with this result and the idea of an exacerbated sensitivity to monetary rewards in gamblers, one might expect to observe

enhanced brain responses specifically in the anterior OFC of gamblers in response to money. Alternatively, by analogy with the cue-reactivity hypothesis proposed above, one possibility is that the brain of gamblers would fail to properly encode the subjective value of non-monetary (i.e. erotic) rewards, thereby leading to a hedonic imbalance between monetary and non-monetary reinforcers.

In order to test these hypotheses regarding both the sensitivity to reward cues and outcomes, we compared a group of pathological gamblers with a group of matched control participants performing the same incentive delay task as in our previous study (Sescousse et al., 2010). This task has several important features relevant to our goals. First, it allows to compare monetary incentives with a more primary but equally salient reward, i.e. erotic pictures. Furthermore, this task includes dissociable anticipation and outcome periods, allowing to test both our hypotheses related to cue reactivity and reward sensitivity. Finally, in order to measure brain reward responses without the confound of gambling, rewards are delivered in the same probabilistic fashion in the absence of decision-making.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants**

A total of 20 pathological gamblers and 20 healthy controls (all right-handed) participated in this study. The data of two pathological gamblers were finally excluded, because of technical problems with the task presentation in one case, and because of a highly inconsistent behaviour (in terms of hedonic ratings, see below) throughout the task in the other case. Therefore the data presented here is based on 18 pathological gamblers and 20 healthy controls. All of them gave written informed consent to be part of the experiment, which was approved by the local ethics committee (Centre Léon Bérard, Lyon, France).

All participants were recruited from the community via advertisement. All of them were heterosexual males, because men are generally more responsive to visual sexual stimuli than women (Hamann et al., 2004), and because pathological gambling has a higher prevalence in men compared to women. Participants were pre-screened on the phone to make sure they fulfilled a number of basic criteria, and were then invited to the lab for an in-depth screening session. Their medical history was evaluated in a structured interview performed by a psychiatrist based on the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) (Nurnberger et al., 1994). All pathological gamblers met the DSM-IV-TR criteria for pathological gambling (American Psychiatric Association, 2003) and had a minimum score of 5 on the South Oaks Gambling Screen (range: 5-14) (SOGS; Lesieur and Blume, 1987). Importantly, all of them were active gamblers, and none of them followed a therapy or treatment at the time of the experiment. Healthy controls had a score of 0 on the SOGS, except one participant who had a score of 1. In both groups, a history of major depressive disorder or substance abuse/dependence (except nicotine dependence) in the past 6 months was considered a criterion for exclusion. All other DSM-IV-TR axis I disorders were excluded based on a lifetime diagnosis.

We further used a number of questionnaires to assess the following: the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; Heatherton et al., 1991) served as an indicator of nicotine dependence severity, the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Saunders et al., 1993) was used to estimate alcohol consumption, the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD; Zigmond and Snaith, 1983) was used to assess current depressive and anxiety symptoms, and finally the Sexual Arousability Inventory (SAI; Hoon and Chambless, 1998) was used to measure sexual arousability. Besides age and education, pathological gamblers and healthy controls were matched on alcohol consumption and

depressive symptoms (Table 1). Pathological gamblers scored slightly higher on the anxiety subscale of the HAD scale. They also scored higher on the FTND questionnaire, although two of them only were considered nicotine dependent (score  $\geq 5$ ). Importantly, the two groups were further matched on income level and sexual arousability, thereby ensuring a comparable motivation across groups for monetary and erotic rewards. To further assess the participants' motivation for money, we asked them about the frequency with which they would pick up a 0.2 € coin from the street (Tobler et al., 2007), and matched the two groups on this criterion.

Finally, to ensure that all participants would be in a similar state of motivation to see erotic stimuli, we asked them to avoid any sexual contact during a period of 24 h prior to the scanning session. Second we sought to enhance the motivation for money by telling the participants that the financial compensation for their participation would be calculated based on their winnings during the task. All participants were medication free and instructed not to use any substance of abuse other than cigarettes on the day of the scan.

## **Task**

The participants completed a simple incentive delay task manipulating both monetary and erotic rewards (Sescousse et al., 2010). Each trial consisted of an anticipation phase, a discrimination task and an outcome phase (Figure 1). The anticipation phase started with a cue announcing the type of reward to come, i.e. a monetary gain or an erotic picture, with a specific pictogram. The size of the pictogram further predicted the intensity of this reward (high or low), while a pie chart in the background indicated its probability (25, 50 or 75%). A total of 12 different cues (2 rewards  $\times$  2 intensities  $\times$  3 probabilities) were used, in addition to a control condition associated with no chance of winning. After 2.5 s the cue was replaced by a question mark, symbolizing a delay period during which a pseudo-random draw was performed according to the announced probability. Following this anticipation phase, participants had to perform a discrimination task requiring to respond correctly to a visual target within a maximum time of 1 s. The shape of the target was either a triangle (left button press) or a square (right button press). Success on this task (indicated by a magnified target) allowed the participants to view the outcome of the pseudo-random draw, whereas erroneous or slow response led automatically to reward omission. Reaction times on this task were further used as an index of the participants' motivation. In rewarded trials, the outcome was either an erotic image (with high or low erotic content) or the picture of a safe mentioning the amount of money won (high or low amount). Following each reward outcome, the

participants were asked to provide a hedonic rating by moving a cursor along a 1-to-9 continuous scale (1=very little pleased; 9=very highly pleased). In non-rewarded and control trials, the participants were presented with “scrambled” pictures. A blank screen was finally used as an inter-trial interval of variable length.

### **Stimuli**

Two categories (high and low intensity) of erotic pictures and monetary gains were used. Nudity being the main criteria driving the reward value of erotic stimuli, we separated them into a “low intensity” group displaying women in underwear or bathing suits and a “high intensity” group displaying naked women in an inviting posture. Each erotic picture was presented only once during the course of the task to avoid habituation. A similar element of surprise was introduced for the monetary rewards by randomly varying the amounts at stake: the low amounts were 1, 2 or 3 € and the high amounts were 10, 11 or 12 €. The pictures displayed in non-rewarded and control trials were scrambled versions of the pictures used in rewarded trials and hence contained the same information in terms of chromaticity and luminance.

### **fMRI acquisition**

Imaging was conducted on a 1.5 T Siemens Sonata scanner, using an 8-channel head coil. The scanning session was divided into three runs. Each of them included four repetitions of each cue, with the exception of the control condition, repeated nine times. This yielded a total of 171 trials. Within each run the order of the different conditions was pseudo-randomized and optimized for further signal deconvolution. The order of the runs was counter-balanced between participants. All scanning sessions were scheduled at the same time of the morning, and preceded by a short training in which participants received oral instructions and were familiarized with the cognitive task.

Each of the four functional runs consisted of 296 volumes. Twenty-six interleaved slices parallel to the AC-PC line were acquired per volume (field of view=220 mm, matrix 64×64, voxel size=3.4×3.4×4 mm, gap 0.4 mm), using a gradient-echo echoplanar (EPI) T2\*-weighted sequence (repetition time=2500 ms, echo time=60 ms, flip angle=90°). To improve the local field homogeneity and hence minimize susceptibility artefacts in the orbitofrontal area, a manual shimming was performed within a rectangular region including the OFC and



the basal ganglia. A high-resolution T1-weighted structural scan was subsequently acquired in each participant.

## **fMRI analysis**

### *Preprocessing*

Preprocessing of fMRI data was conducted using SPM2. The first four functional volumes of each run were removed, and the remaining images were corrected for slice-timing artefacts, and spatially realigned to the first image of each time series. We then searched for residual artefacts in the time series with the *tsdiffana* utility (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DataDiagnostics>) and modelled them with dummy regressors in our general linear model. The functional images were then normalized to the MNI stereotaxic space using SPM2's EPI template, and spatially smoothed with a 10 mm full width at half maximum isotropic Gaussian kernel. Anatomical scans were normalized to the MNI space using the icbm152 template brain and averaged across all participants.

### *Whole-brain analyses*

The event-related statistical analysis was performed according to the general linear model as implemented in SPM2. Anticipation-related responses were modelled as 2.5 s wide box-car functions time-locked to the onset time of the cue. Responses to monetary and erotic cues were modelled separately, and modulated by two orthogonal parametric regressors accounting for the trial-to-trial variations in reward probability and intensity. The control condition was modelled in a separate regressor. Outcome-related responses were modelled as events (delta functions) time-locked to the appearance of the reward (or scrambled picture). The 2 rewards (monetary/erotic)  $\times$  2 possible outcomes (rewarded/non-rewarded) were modelled as four separate conditions. Two orthogonalized covariates linearly modelling the probability and the ratings were further added (in this order) to each rewarded conditions. A last regressor modelled the appearance of a scrambled picture in the control condition. All regressors were subsequently convolved with the canonical hemodynamic response function and entered in a first level analysis. A high-pass filter with a cutoff of 128 s was applied to the time series to remove low-frequency noise and baseline drifts. Contrast images were calculated based on the parameter estimates output by the general linear model, and were then passed in a second level group analysis where between-subject variability was treated as a random effect.

To test the hypothesis of a differential reactivity to monetary versus non-monetary cues in gamblers, we compared the contrast “monetary > erotic cue” in gamblers relative to controls using a two-sample T-test. To make sure that the resulting group  $\times$  reward interaction was driven by a difference in the gambling group, we masked it inclusively with the regions obtained specifically in gamblers with this same contrast. Region-of-interest (ROI) analyses were further performed to illustrate the precise form of the interaction and help interpret the results. Using the parametric regressors of our general linear model, we also searched for group  $\times$  intensity and group  $\times$  probability interactions at the time of the cue for each reward separately. At the time of the outcome, we first examined the contrasts “monetary reward > control” and “erotic reward > control” separately for each group. Differences between groups were then investigated using two-sample t-tests. Following the same procedure as above, resulting interactions were masked inclusively with the regions obtained specifically in gamblers, and further scrutinized with ROI analyses. In an additional analysis, we identified in both groups the regions encoding the hedonic value of monetary and erotic rewards, by looking for correlations between the BOLD signal and the subjective ratings. We finally made between-group comparisons for monetary gains and erotic pictures separately, by contrasting the corresponding parametric regressors within two-sample t-tests.

T-maps related to within-group analyses (one-sample T-tests, including masks) were thresholded with a voxel-level uncorrected  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected  $p < 0.05$  accounting for multiple comparisons across the whole brain. T-maps related to between-group analyses (two-sample T-tests) were thresholded with a voxel-level uncorrected  $p < 0.001$  and a minimum cluster size of 10 voxels. Anatomical localization of functional clusters was performed based on a probabilistic atlas (Hammers et al., 2003).

### *Region of interest analyses*

ROI analyses were conducted with the extension of SPM MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>), within ROIs defined functionally from the whole-brain analyses. Each ROI was created by taking the intersection of the functional cluster of interest and a 10 mm-radius sphere centered on the cluster’s highest peak voxel (in order to isolate distinct brain areas pertaining to the same cluster). In keeping with MarsBaR’s approach, percent signal change for a given condition in a given ROI was calculated as the effect size of that condition (beta value) divided by the mean activity of that ROI and multiplied by 100. To represent the mean BOLD signal as a function of the hedonic ratings in Figure 5, we built a second model in which rewarded trials were binned by rating into tertiles such that each bin

had an equivalent number of trials. Furthermore, to explore the whole-brain results observed in anticipation as a function of gambling severity, the percent signal change extracted from the functional ROIs was plotted against the SOGS score used as a predictor variable. For simplicity the percent signal change was averaged across hemispheres for bilateral ROIs.

## RESULTS

### Behavior

Hit rates and reaction times (RT), obtained at the time of the motor task, as well as hedonic ratings, obtained at the time of outcome, were analyzed in separate four-way ANOVAs including reward type, probability and intensity as within-subject factors, and group (controls/gamblers) as a between-subject factor. Only 19 controls were included in the analysis of ratings, as data could not be fully collected for one participant due to technical problems.

The two groups showed comparable mean hit rates on the discrimination task (controls: 97.6%; gamblers: 97.2%; main effect  $p=0.62$ ). Hit rates were not influenced by intensity, probability or reward type (main effects  $p>0.14$ ) and first-order interactions of these factors with the group were similarly non-significant (all  $p>0.23$ ).

In line with our hypotheses, we found a robust group  $\times$  reward interaction on RT during the discrimination task ( $F(1,36)=8.1$ ,  $p<0.01$ ). This interaction was driven by faster RT in gamblers for monetary compared to erotic rewards (Tukey's HSD test:  $p<0.01$ ) (Figure 2A), suggesting that gamblers were more strongly motivated by monetary gains than erotic pictures in our experiment. There were no differences in RT for monetary rewards (Tukey's HSD test:  $p=0.96$ ) or for erotic rewards (Tukey's HSD test:  $p=0.94$ ) between gamblers and controls. There was also a strong main effect of intensity on RT ( $F(1,36)=50.7$ ,  $p<0.001$ ), indicating that higher rewards increased motivation. However there was no group  $\times$  intensity interaction ( $p=0.56$ ) nor group  $\times$  intensity  $\times$  reward interaction ( $p=0.59$ ), suggesting a similar discrimination between high and low intensity rewards in both groups regardless of reward type (Figure S1). There was no main effect of probability on RT ( $p=0.78$ ) nor any group  $\times$  probability interaction ( $p=0.76$ ), suggesting that probability did not influence RT in either group.

The mean ratings were not different between the two groups ( $p=0.30$ ) nor was there a significant group  $\times$  reward interaction ( $p=0.60$ ), suggesting that monetary and erotic rewards were equally valued across gamblers and controls (Figure 2B). Moreover there was no main effect of reward ( $p=0.74$ ), further suggesting that monetary and erotic rewards had comparable values within groups. However, there was a main effect of reward intensity on the ratings ( $F(1,36)=187.3$ ,  $p<0.001$ ), albeit no group  $\times$  intensity interaction ( $p=0.95$ ) nor group  $\times$  intensity  $\times$  reward interaction ( $p=0.55$ ). This shows that the two intensity categories chosen *a priori* (high *versus* low) were effectively perceived by the subjects, and that this perception

did not differ between groups (Figure 2C). Similarly, we observed a main effect of probability on the ratings ( $F(2,72)=10.1$ ,  $p<0.001$ ), but no group  $\times$  probability interaction ( $p=1.0$ ) nor group  $\times$  probability  $\times$  reward interaction ( $p=0.37$ ). This result illustrates the consistent decrease of hedonic ratings with increasing probability for both rewards in both groups, an effect resembling a prediction error. Overall these results show that the rating patterns of gamblers and controls did not differ.

## **fMRI results**

### *Anticipation phase*

Following the rationale presented in the introduction, our first goal was to test the hypothesis of an increased reactivity to monetary versus non-monetary cues in gamblers. To this end, we searched for the brain regions more strongly activated by monetary compared to erotic cues in gamblers (Figure 3A), and used them as an inclusive mask in the interaction analysis comparing gamblers minus controls. Voxels responding to these criteria were found in the bilateral ventral striatum ( $x,y,z=-9, 0, 3$ ,  $T=4.22$ ;  $18, 0, 0$ ,  $T=4.12$ ) (Figure 3B), as well as in a few other brain regions including the midbrain, the bilateral insula, the anterior cingulate cortex and the cerebellum (Table S1). The extraction of percent signal change further demonstrated that the differential response observed in the ventral striatum of gamblers was due to a decreased response to erotic cues, rather than to an increased response to monetary cues, relative to control participants (Figure 3C). Finally, to investigate whether this response pattern was related to the severity of gambling symptoms, we plotted the difference in percent signal change between monetary and erotic cues against the SOGS scores. We found a significant positive correlation in our striatal ROI ( $r=0.50$ ;  $p=0.035$ ), illustrated in Figure 3D. Note that the reverse interaction (comparing controls minus gamblers) did not show any significant results ( $p<0.001$ ).

We also searched for potential differences between groups in the coding of expected reward intensity and probability, but did not find any significant interactions either for monetary or erotic rewards ( $p<0.001$ ).

### *Outcome phase*

Based on the results reported in our previous study (Sescousse et al., 2010), the analyses of reward-related brain responses first focused on the OFC. These responses were detected by contrasting each reward modality against the control condition. As expected,

monetary rewards elicited bilateral activity in the anterior lateral OFC in controls ( $x,y,z=-18, 60, -12, T=4.22$ ;  $21, 57, -12, T=4.81$ ), but also in gamblers ( $x,y,z=-27, 57, -9, T=4.73$ ;  $18, 60, -9, T=6.52$ ) (Figure 4A). Similarly in line with our previous results, erotic rewards elicited bilateral activity in the posterior lateral OFC in controls ( $x,y,z=-27, 24, -15, T=6.66$ ;  $27, 33, -18, T=5.74$ ), as well as in gamblers ( $x,y,z=-24, 30, -18, T=9.50$ ;  $27, 30, -18, T=5.69$ ) (Figure 4B). Other foci, pertaining for the most part to a “common reward network” including the ventral striatum, midbrain, thalamus, insula and anterior cingulate cortex, are reported in Tables S2 to S5. Brain responses to monetary and to erotic rewards were further compared between the two populations in order to identify potential group differences. Unlike other studies which found blunted responses to monetary rewards in gamblers (Reuter et al., 2005; Chase and Clark, 2010), the present comparison of monetary responses did not reveal such hypoactivations in gamblers relative to controls (only one cluster lying at the very edge of the right dorso-lateral prefrontal cortex was observed at  $p<0.005$ ). In contrast, in several regions responding to monetary rewards in gamblers (used as a mask), we found significant interactions demonstrating enhanced responses to monetary gains in gamblers compared to controls (Figure 4C). Interestingly, the two most significant clusters were located in a rather posterior portion of the lateral OFC ( $x,y,z=-24, 39, -24, T=4.98$ ;  $18, 24, -24, T=4.59$ ), largely overlapping with the region found previously to respond to erotic rewards in both groups. The extraction of percent signal change further confirmed that this region was activated by both monetary and erotic rewards in gamblers, but only by erotic rewards in controls (Figure 4C). Finally, by analogy with the results observed during anticipation, we tested the hypothesis of a blunted response to erotic rewards in gamblers compared to controls. However this analysis revealed no significant results, except for a small cluster in the right dorso-lateral prefrontal cortex ( $p<0.001$ ).

Additionally, we examined the brain regions encoding the hedonic value of rewards, i.e. responding parametrically with the subjective ratings. In monetary trials, we found that activity in the ventral striatum correlated with these ratings in both gamblers ( $x,y,z=-15, 12, -9, T=4.67$ ) and controls ( $x,y,z=-15, 6, -9, T=5.31$ ;  $9, 3, -6, T=6.84$ ) (Figure 5A). Other foci are reported in Tables S6 and S7. No group  $\times$  rating interaction was observed ( $p<0.005$ ). In erotic trials, we found a similar correlation between the hedonic value of erotic pictures and BOLD activity in the ventral striatum of controls ( $x,y,z=-15, 24, -9, T=5.31$ ;  $12, 12, -9, T=5.71$ ), but not in the ventral striatum of gamblers, even at a threshold of  $p<0.005$  (Figure 5B). Other foci are reported in Tables S8 and S9. To test whether the ventral striatum indeed responds significantly differently to erotic rewards of increasing value in controls and gamblers, we

contrasted the parametric regressors modelling the ratings. This analysis revealed a significant group  $\times$  rating interaction specifically in the bilateral ventral striatum ( $x,y,z=-12, 21, -9, T=3.63; 6, 15, -12, T=3.49$ ), illustrated in Figure 5B.

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study is the first to investigate the reward sensitivity of pathological gamblers using more than one reward modality in a simple incentive delay task. A prime goal was to compare the impact of monetary versus non-monetary cues on the behaviour and brain activity of these gamblers. Compared to control participants, gamblers showed a higher response to monetary relative to erotic cues in the ventral striatum. In line with our hypothesis, this differential response did not appear to be driven by an enhanced reactivity of gamblers to monetary cues in comparison to controls, but rather by a reduced response to erotic cues. Considering the predominant role of the ventral striatum in instrumental motivation and anticipatory affect (Bjork and Hommer, 2007; Knutson and Greer, 2008), such an incapacity of non-monetary cues to elicit striatal activation in PG could represent a mechanism by which monetary cues overpower other stimuli in terms of incentive salience. Interestingly, such a mechanism might not be specific to gambling addiction, as suggested by previous studies on substance addiction showing blunted responses to monetary (i.e. non-drug) cues in cocaine, alcohol and nicotine addicts engaged in simple reward tasks (Goldstein et al., 2007; Wrase et al., 2007; Buhler et al., 2010). In particular, our results extend to a behavioural addiction a proposal recently applied to nicotine addiction, and arguing that the driving force of addiction might not be necessarily linked to a hypersensitivity towards addiction-related cues, but more generally to an imbalance in the reactivity of the mesocorticolimbic circuit to addiction-related versus non-related stimuli (Buhler et al., 2010). Two additional findings support this view in our study. First, the amplitude of the differential response to monetary versus erotic cues in the ventral striatum was predicted by the severity of gambling symptoms, strengthening the idea that this differential cue reactivity might be a characteristic trait of PG. This result further parallels previous findings from the field of drug addiction, showing that the striatal response of alcoholics to monetary cues negatively correlates with the intensity of craving symptoms (Wrase et al., 2007), and that dopamine release in the dorsal striatum of cocaine addicts watching cocaine-cue videos is positively correlated with the severity of cocaine addiction (Volkow et al., 2006). Second, this differential response was mirrored in the reaction times observed in the discrimination task. Indeed, gamblers showed significantly faster reaction times following monetary cues relative to erotic cues, whereas controls showed identical reaction times for both cues. Hence, this similarity between the brain activation pattern observed in response to incentive cues and the subsequent behavioural responses supports the view that the ventral striatum acts as a motivational trigger, and likely encodes the incentive



value of environmental cues in a relative, preference-based, fashion (Buhler et al., 2010) (note that we plotted the differential BOLD response between the cues as a function of the difference in reaction times in gamblers, and that we observed a trend towards correlation, at  $p=0.13$ ). Importantly, the two groups were carefully matched in terms of sexual arousability, which means that the present results do not reflect a pre-existing lack of interest for sexual stimuli in gamblers, but more likely a motivational hierarchy emerging from the concomitant availability of monetary and erotic rewards. This would be consistent with an “anticipatory contrast effect”, a phenomenon described in rats and demonstrating that the availability of drugs of abuse following the presentation of a saccharin cue suppresses the intake of saccharin, supposedly through a mechanism of selective devaluation due to the overwhelming rewarding effect of drugs (Grigson and Twining, 2002).

Our experimental design allowed to test several hypotheses related to reward sensitivity at the time of outcome. As mentioned in the introduction, the currently most popular view suggests that gamblers possess a hypoactive mesocorticolimbic circuit, producing blunted responses to reward outcomes. However, empirical evidence supporting this claim has only been obtained in monetary reward studies (Reuter et al., 2005; de Ruiter et al., 2009; Chase and Clark, 2010), whereas the theoretical framework that underlies it (the “reward deficiency syndrome”) would predict a globally decreased response regardless of reward type (Comings and Blum, 2000; Volkow et al., 2010). Our experimental design offered a good opportunity to perform such a broader test, but our results did not reveal any hypoactivations in the gamblers’ reward circuit either for monetary or erotic rewards. This discrepancy might be due to differences existing between the protocols. Here we used a decision-free reward task, whereas previous studies reporting hypoactivations employed gambling or reversal learning paradigms. Hence the feeling of control over reward outcomes might have been weaker in our study, likely impacting the behavioural saliency of monetary gains and related brain activity (Tricomi et al., 2004; Zink et al., 2004). Furthermore, the monetary amounts delivered in previous studies were significantly lower than those used in the present task (i.e. 1€ or less versus 1 to 12€ on each trial), and might have had a particularly low salience for pathological gamblers used to betting large sums of money. Consequently, an alternative interpretation of previously observed hypoactivations is that they would reflect the low salience of small monetary gains for gamblers, whereas such an effect might have been absent in our task due to the use of higher amounts. In addition, one should emphasize that even though the reward deficiency syndrome is an appealing model of addiction in several respects, its main claim that a hypodopaminergic state might predispose

to addiction stands in contradiction to a major empirical observation in Parkinson's disease (PD). Indeed, PD patients who suffer from chronically low levels of dopamine typically do not engage in impulsive or addictive behaviours, and only become vulnerable to these behaviours when treated with dopamine agonists (Dagher and Robbins, 2009). Therefore, one might expect individuals with reduced dopaminergic neurotransmission to be protected from, rather than susceptible to, addiction. Furthermore, even though low tonic dopamine levels in the ventral striatum have been associated to vulnerability to addiction (Volkow et al., 2002), one should be cautious about deriving hypotheses related to functional brain activity, as the relationship between tonic and phasic dopamine levels is not entirely clear (Grace, 2008).

Interestingly, recent PET studies have pointed to a positive relationship between PG symptoms and phasic dopamine release in the ventral striatum during gambling (Steeves et al., 2009; Linnet et al., 2010), potentially suggesting an increased, rather than a decreased, reward sensitivity. In the present study, one particular hypothesis concerned an enhanced response to monetary gains in the anterior OFC of gamblers, based on the previously observed role of this region in the specific evaluation of monetary outcomes (Sescousse et al., 2010). Our results did not verify this hypothesis, as comparable activations were observed for both controls and gamblers in this region. However, our analyses revealed that another portion of the OFC, located more posteriorly and responding to erotic rewards in both groups, was further recruited by monetary rewards in gamblers but not in controls. Several studies, including our own, have suggested that the OFC might be functionally organized along a postero-anterior gradient: while the anterior OFC would process secondary rewards such as money, the posterior OFC would process more concrete primary rewards such as food or sex (Bechara and Damasio, 2005; Kringelbach, 2005; Sescousse et al., 2010). Consequently, based on the extension of monetary brain responses into the posterior OFC of gamblers, one tempting hypothesis is to suggest that pathological gamblers might experience monetary gains as a primary reward (Montague, 2006). This interpretation deserves additional comments. Secondary rewards are so-called because their abstract value, which is not directly related to survival, needs to be learned by association with more primary reinforcers. In other words, money is only worth what it can be exchanged for. Claiming that pathological gamblers may experience monetary gains as a primary reward suggests that they might lose sight of this relationship while gambling, as if they pursued money for its own sake and not as a potential source of revenue. One empirical argument supporting this view lies in the observation that a pathological gambler will often keep gambling even in the case of large gains, whereas an occasional gambler will be more likely to stop gambling and spend his winnings on other

desirable goods. It is also consistent with the observation that pathological gamblers are less likely to set monetary limits before gambling, and often report being unaware of whether they are winning or losing during play (Nower and Blaszczynski, 2010). Note that this hypothesis, although slightly provocative, has the benefit of providing a potential explanation for the specificity of gambling addiction in comparison to other addictive behaviours. Note also that our explanation bears similarity with the dual view of money –as a tool or as a drug– proposed by psychologists to explain the full range of behaviours related to money motivation in human societies (Lea and Webley, 2006).

In a second step, we focused on the hedonic experience reported by participants and the representation of reward value within the mesocorticolimbic system. Both groups displayed similar subjective rating patterns, showing a consistent increase of hedonic value with reward intensity. However, while the ventral striatal activity of control participants showed a correlation with both monetary and erotic ratings, this activity only correlated with monetary ratings in gamblers. These results are informative on two levels. From a behavioural standpoint, they discard the hypothesis of an abnormal hedonic evaluation of either monetary or non-monetary rewards in PG. However, at the brain level, our results point to a disturbed encoding of non-monetary reward value in the ventral striatum of gamblers. How can we reconcile these seemingly paradoxical results? On the one hand, the ventral striatum has been shown to encode the subjective value of rewards regardless of their type (Izuma et al., 2008; Sescousse et al., 2010; Smith et al., 2010), and is thought to play a key role in computing a “common neural currency” enabling the comparison of these rewards on a common scale (Montague and Berns, 2002). On the other hand, we have suggested in our previous study that the hedonic value of rewards might be simultaneously encoded in a reward-specific manner in different portions of the OFC (Sescousse et al., 2010). Therefore, the “normal” ratings reported by gamblers might simply reflect the intact functioning of hedonic mechanisms in the OFC. Conversely, the disrupted activation pattern observed in the ventral striatum might indicate a difficulty in converting the value of non-monetary rewards into a common currency in gamblers. As a consequence, gamblers might experience problems in assessing the relative value of monetary versus non-monetary rewards, which might lead eventually to a biased preference for monetary incentives. This view is consistent with results observed in nicotine addiction, and showing that the ventral striatum of smokers fails to encode the magnitude of monetary gains, despite normal hedonic ratings (Martin-Soelch et al., 2003).

## CONCLUSION

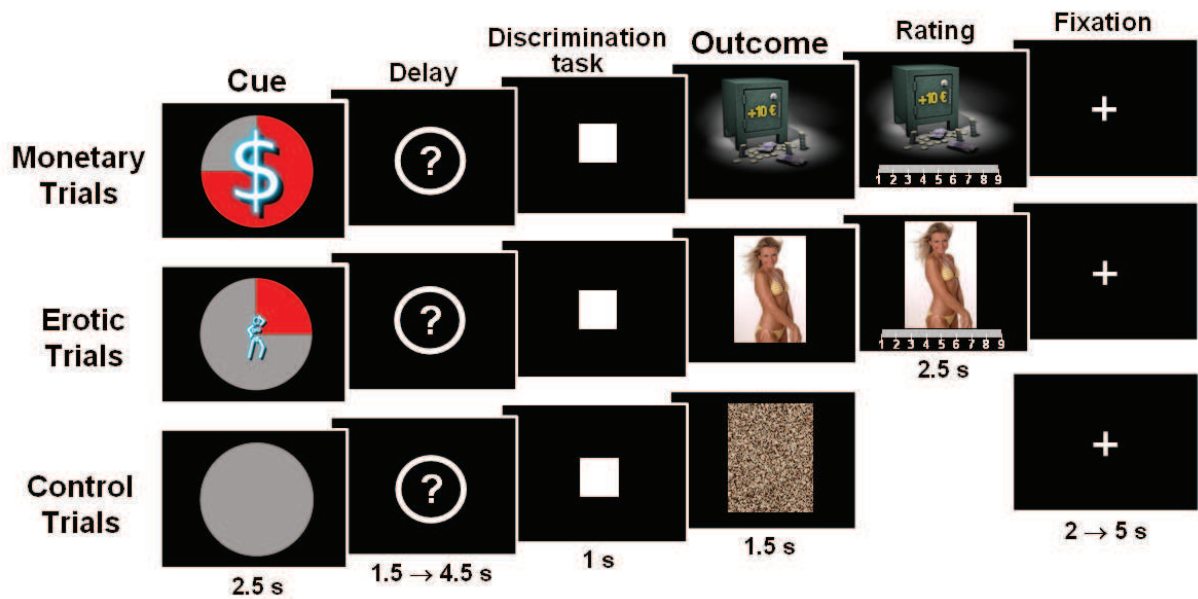
This study suggests several mechanisms through which reward sensitivity might be impaired in PG. First, the ventral striatum seems to be unable to properly encode the hedonic value of non-monetary rewards, and shows –perhaps as a consequence?– a blunted response to cues predictive of these non-monetary rewards. To confirm this result, it will be important to extend it to other non-monetary rewards beyond erotic pictures. Furthermore, a posterior OFC region thought to respond specifically to primary rewards demonstrated an enhanced activity in response to monetary gains in gamblers, suggesting that monetary gains might be experienced as a primary reward, i.e. as an intrinsically reinforcing stimulus, in PG. We admit that this second hypothesis is not easily testable, but one idea would be to survey pathological gamblers about their gambling motives, in order to determine whether their desire to win money is linked to real life projects.

Of course, this study cannot determine whether the disturbed activity observed in the brain of pathological gamblers antedated their addiction or is the consequence of repeated and excessive gambling. In either case, by analogy with the suggestion of Buhler et al. (2010), we concur that enhancing the salience of non-monetary rewards might be a useful as part of a therapeutic approach. In future research, it will also be important to distinguish different subtypes of PG, differing for instance on game preference or gambling motivations, as increasing evidence suggests that these subtypes may be related to different neurobiological pathways (Milosevic and Ledgerwood, 2010; van Holst et al., 2010).

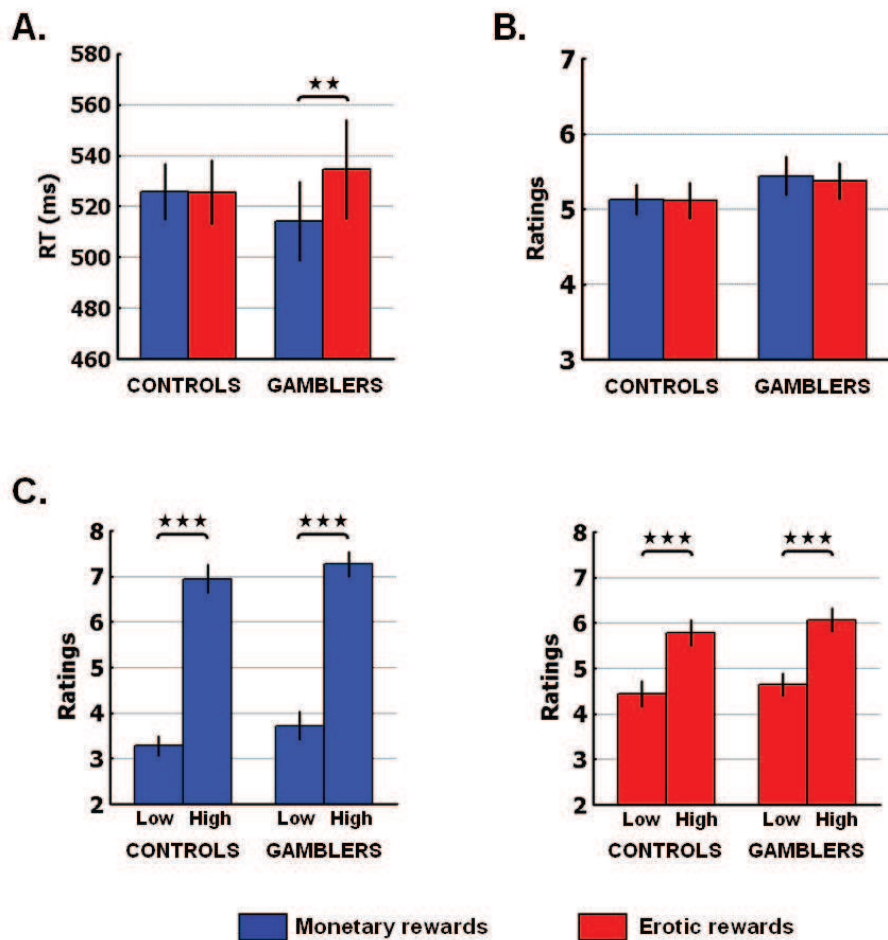
## TABLES AND FIGURES

Variable	Healthy controls (n = 20)	Pathological gamblers (n = 18)	p-value
Age	31.0 ± 7.3	34.1 ± 11.6	0.32
Education level (number of years)	13.2 ± 1.7	12.1 ± 2.6	0.14
Monthly income (€)	1537.5 ± 1010.7	2139.0 ± 1385.8	0.13
Pick up frequency of a 0.2 € coin (1 to 5)	3.2 ± 1.6	3.8 ± 1.5	0.22
Sexual Arousability Inventory	88.6 ± 12.6	92.5 ± 14.3	0.37
Alcohol Use Disorders Identification Test	4.2 ± 3.5	5.9 ± 3.9	0.14
Fagerström Test for Nicotine Dependence	0.1 ± 0.3	1.1 ± 1.8	0.03
Hospital Anxiety & Depression (depression subscale)	3.4 ± 2.3	4.3 ± 3.1	0.32
Hospital Anxiety & Depression (anxiety subscale)	6.1 ± 2.7	8.2 ± 3.0	0.03
South Oaks Gambling Screen	0.1 ± 0.2	9.2 ± 2.6	0.00

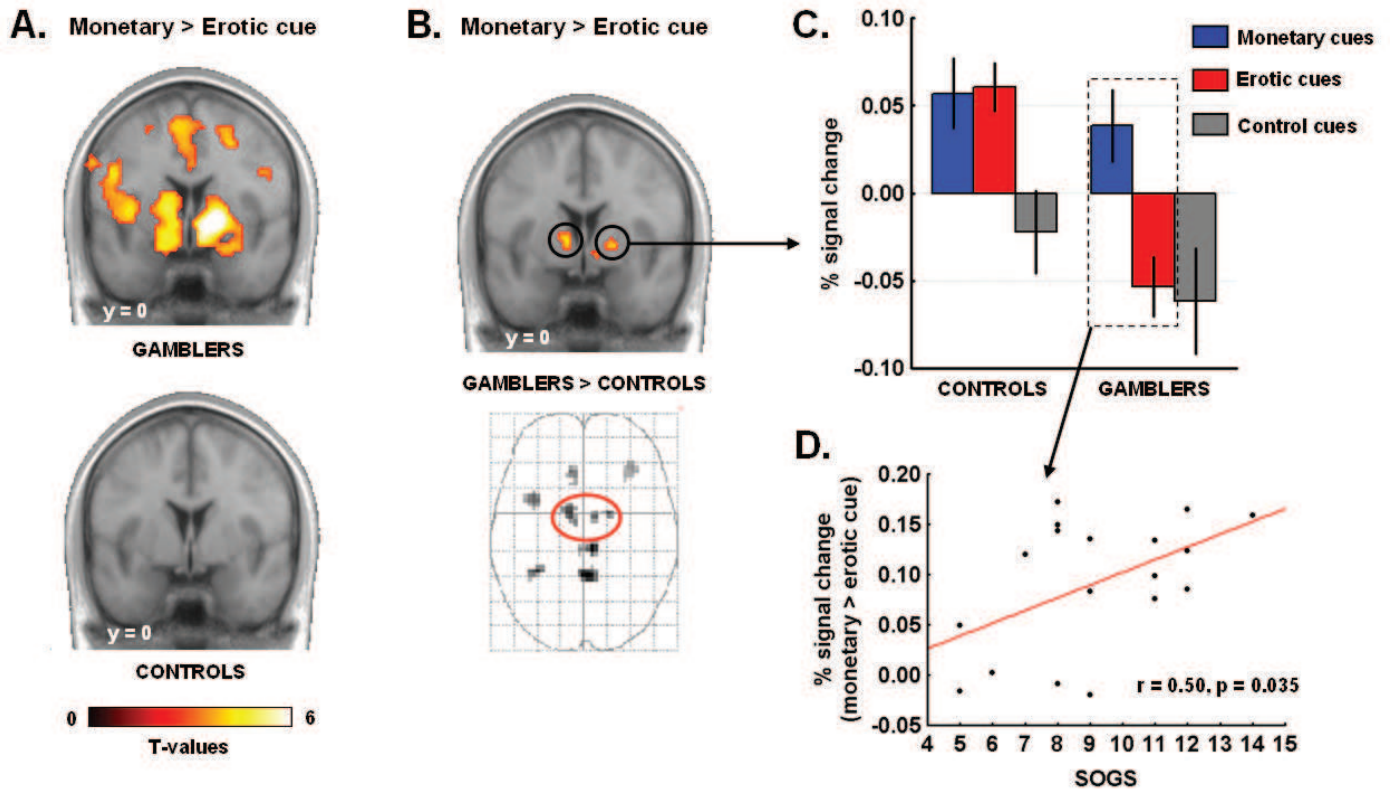
**Table 1. Demographic and clinical characteristics for pathological gamblers and healthy controls.** Scores are given as mean ± SD. Groups were compared by means of independent sample t-tests.



**Figure 1. Incentive delay task.** The sequence of events in three typical trials is presented. Subjects first saw a cue informing them about the type, probability and intensity of an upcoming reward. Three cases are represented here: a 75% chance of receiving a high amount of money (top), a 25% chance of seeing a low erotic content picture (middle) and a sure chance of getting nothing (control trials, bottom). After a short delay and a target discrimination task, subjects saw the outcome, which was contingent on both the announced probability and their performance on the discrimination task. Reward outcomes consisted either in a monetary amount displayed on a safe (top) or an erotic picture (middle), and were followed by the rating of their subjective value on a continuous scale. Non-rewarded and control trials displayed a scrambled picture at outcome (bottom).

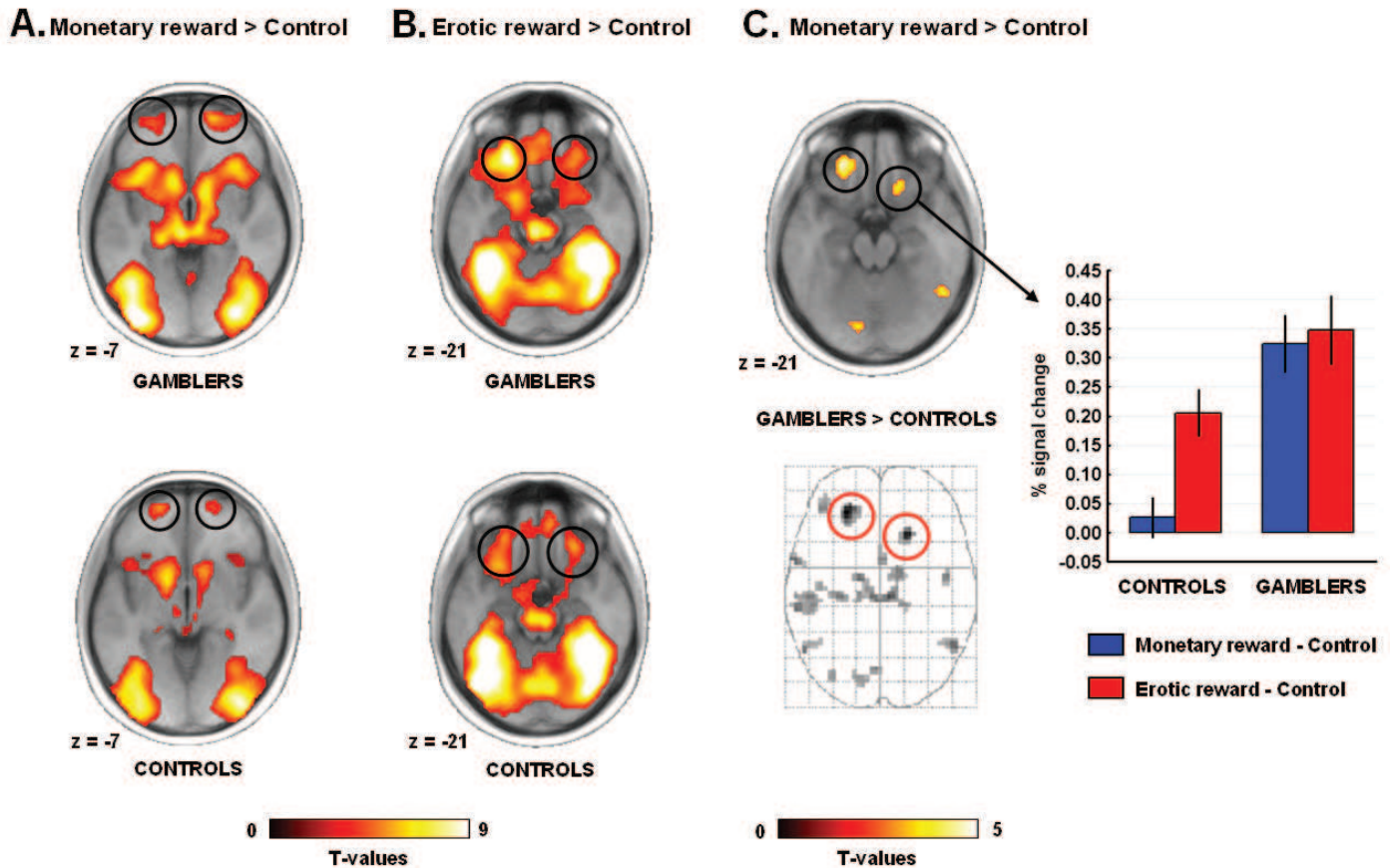


**Figure 2. Behavioral results.** (A) Plot of mean reaction times according to reward type (monetary/erotic) and group (controls/gamblers) in the discrimination task. There is a significant group  $\times$  reward interaction, driven by shorter RT, i.e. higher motivation, in gamblers for monetary compared to erotic rewards. (B) Plot of mean hedonic ratings showing that the subjective evaluation of monetary and erotic rewards is comparable both within and between groups. (C) Plot of mean hedonic ratings according to reward type, intensity and group. There is a robust main effect of intensity on the ratings, demonstrating that the high vs low categories defined *a priori* were well perceived by the participants. Error bars indicate SEM. Asterisks denote significance of Tukey's HSD tests (\*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001).



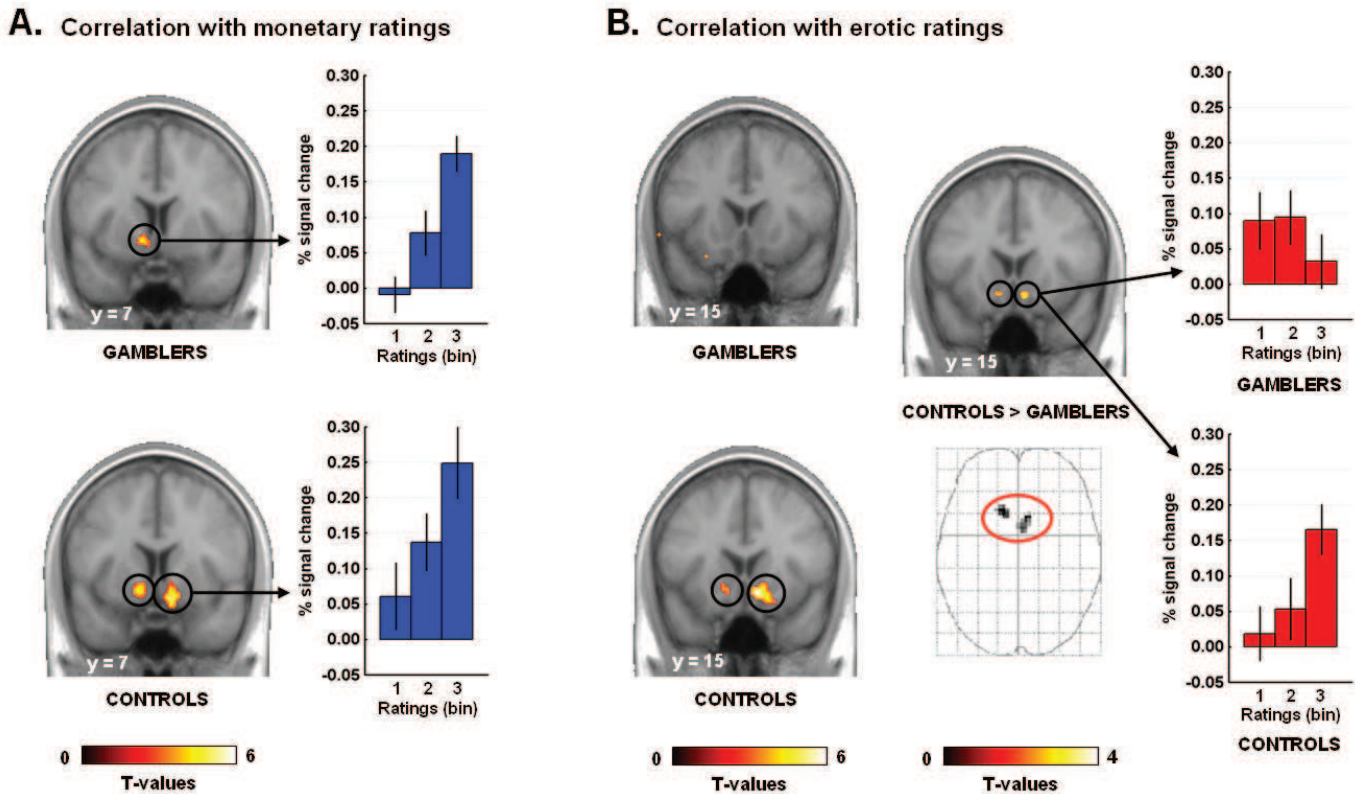
**Figure 3. Blunted response to erotic cues in the ventral striatum of pathological gamblers.** (A) T-maps showing the brain regions responding more strongly to monetary than erotic cues in gamblers and controls. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p < 0.001$  voxel-level uncorrected,  $p < 0.05$  cluster-level corrected). (B) The direct comparison between the two groups reveals a significant interaction in the ventral striatum, shown on a coronal slice of an average brain and an axial projection plane ( $p < 0.001$  uncorrected, cluster size  $> 10$  voxels). Note that the comparison is masked inclusively with the regions found in gamblers (A, top). (C) Plot of mean percent signal change according to the type of cue in the ventral striatum, showing a markedly decreased response to erotic cues in gamblers. Error bars indicate SEM. (D) The differential response to monetary versus erotic cues in gamblers shows a significant correlation with the severity of gambling symptoms as indexed by the SOGS scale.





**Figure 4. Brain activation pattern in the orbitofrontal cortex at the time of reward outcome.**

(A) Monetary rewards recruit the anterior lateral OFC (circled) in both gamblers and controls. (B) Conversely, erotic rewards recruit the posterior lateral OFC (circled) in both gamblers and controls. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p < 0.001$  voxel-level uncorrected,  $p < 0.05$  cluster-level corrected except for the right anterior OFC in controls which only survives a cluster-level corrected  $p < 0.11$ ). (C) The comparison of monetary responses between the two groups reveals enhanced activity in a posterior portion of the lateral OFC of gamblers compared to controls. Note that the results are masked inclusively with the regions found in gamblers (A, top, although the posterior OFC is not visible on this slice). They are shown on an axial slice of an average anatomical scan and an axial projection plane ( $p < 0.001$  uncorrected, cluster size  $> 10$  voxels). Note also that the region revealed by this interaction greatly overlaps with the posterior lateral OFC found to respond to erotic rewards in gamblers and controls (B). The plot of mean percent signal change further confirms that this region responds strongly to both monetary and erotic rewards in gamblers, but only to erotic rewards in controls. Error bars indicate SEM.



**Figure 5. Coding of reward hedonic value in the ventral striatum. (A)** The T-maps show the brain regions where activity correlates with monetary ratings in gamblers and controls, illustrating a similar response pattern for both groups in the ventral striatum. Activations are overlaid on an average anatomical scan of all subjects ( $p < 0.001$  voxel-level uncorrected,  $p < 0.05$  cluster-level corrected except for the left ventral striatum in controls which only survives a cluster-level corrected  $p < 0.12$ ). The plots show the mean percent signal change extracted from the ventral striatum, after trials were binned by rating into tertiles such that each bin has an equivalent number of trials. **(B)** Activity in the ventral striatum correlates with erotic ratings in controls but not in gamblers ( $p < 0.001$  voxel-level uncorrected,  $p < 0.05$  cluster-level corrected). The direct comparison between the two groups reveals a significant interaction in the ventral striatum, shown on a coronal slice of an average brain and an axial projection plane ( $p < 0.005$  uncorrected, cluster size  $> 20$  voxels). The plots show the mean percent signal change extracted from the striatal region where the interaction is significant. Error bars indicate SEM.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association (2003) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bechara A, Damasio A (2005) The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior* 52:336-372.
- Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 191:391-431.
- Bjork JM, Hommer DW (2007) Anticipating instrumentally obtained and passively-received rewards: a factorial fMRI investigation. *Behav Brain Res* 177:165-170.
- Buhler M, Vollstadt-Klein S, Kobiella A, Budde H, Reed LJ, Braus DF, Buchel C, Smolka MN (2010) Nicotine dependence is characterized by disordered reward processing in a network driving motivation. *Biol Psychiatry* 67:745-752.
- Chase HW, Clark L (2010) Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *J Neurosci* 30:6180-6187.
- Comings DE, Blum K (2000) Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research* 126:325-341.
- Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N (2005) Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry* 58:787-795.
- Dagher A, Robbins TW (2009) Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 61:502-510.
- David SP, Munafo MR, Johansen-Berg H, Smith SM, Rogers RD, Matthews PM, Walton RT (2005) Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 58:488-494.
- de Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W (2009) Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 34:1027-1038.
- Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA (2000) Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 157:1789-1798.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159:1642-1652.
- Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Zhang L, Cottone LA, Maloney T, Telang F, Caparelli EC, Chang L, Ernst T, Samaras D, Squires NK, Volkow ND (2007) Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *Am J Psychiatry* 164:43-51.
- Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W (2004) Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev* 28:123-141.
- Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, Oosterlaan J, Veltman DJ (2010) Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol* 15:491-503.
- Grace AA (2008) Physiology of the normal and dopamine-depleted basal ganglia: insights into levodopa pharmacotherapy. *Mov Disord* 23 Suppl 3:S560-569.
- Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA (2010) Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 36:233-241.

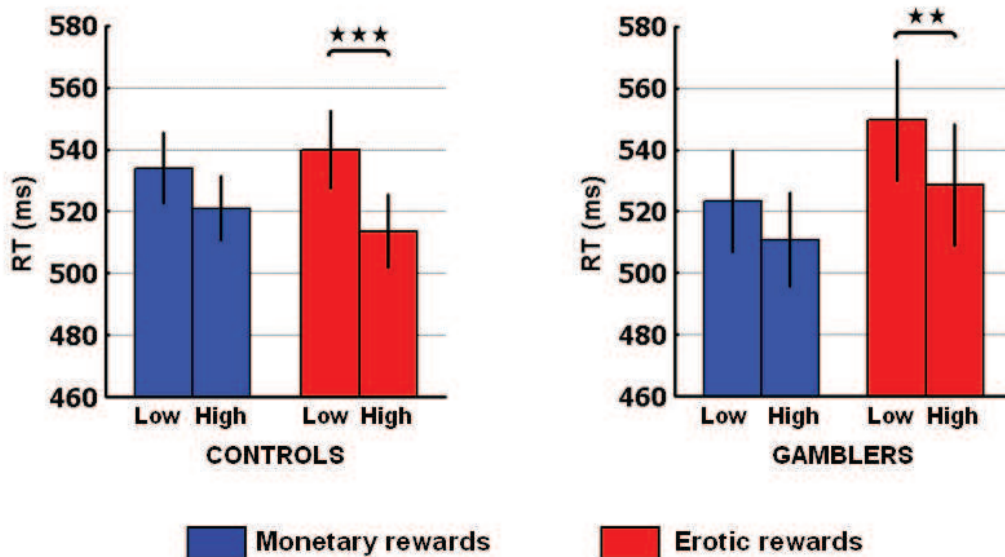
- Grigson PS, Twining RC (2002) Cocaine-induced suppression of saccharin intake: a model of drug-induced devaluation of natural rewards. *Behav Neurosci* 116:321-333.
- Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2004) Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 175:296-302.
- Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K (2004) Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat Neurosci* 7:411-416.
- Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, Mitchell TN, Brooks DJ, Duncan JS (2003) Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 19:224-247.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC (1991) The Fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict* 86:1119-1127.
- Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, Miltner WH (2010) Hypersensitivity to reward in problem gamblers. *Biol Psychiatry* 67:781-783.
- Hoon E, Chambless D (1998) Sexual Arousal Inventory and Sexual Arousal Inventory—Expanded. *Handbook of Sexuality-Related Measures*:71-74.
- Izuma K, Saito DN, Sadato N (2008) Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 58:284-294.
- Knutson B, Greer SM (2008) Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3771-3786.
- Kringelbach ML (2005) The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6:691-702.
- Lea SE, Webley P (2006) Money as tool, money as drug: the biological psychology of a strong incentive. *Behav Brain Sci* 29:161-176; discussion 176-209.
- Lesieur HR, Blume SB (1987) The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 144:1184-1188.
- Linnet J, Moller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D (2010) Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction*.
- Martin-Soelch C, Missimer J, Leenders KL, Schultz W (2003) Neural activity related to the processing of increasing monetary reward in smokers and nonsmokers. *Eur J Neurosci* 18:680-688.
- Miedl SF, Fehr T, Meyer G, Herrmann M (2010) Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiatry Res* 181:165-173.
- Milosevic A, Ledgerwood DM (2010) The subtyping of pathological gambling: a comprehensive review. *Clin Psychol Rev* 30:988-998.
- Montague PR (2006) *Why choose this book? How we make decisions*: EP Dutton.
- Montague PR, Berns GS (2002) Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 36:265-284.
- Nower L, Blaszczynski A (2010) Gambling motivations, money-limiting strategies, and precommitment preferences of problem versus non-problem gamblers. *J Gambl Stud* 26:361-372.
- Nurnberger JI, Jr., Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T (1994) Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 51:849-859; discussion 863-844.

- Petry NM (2007) Gambling and substance use disorders: current status and future directions. *Am J Addict* 16:1-9.
- Potenza MN (2008) Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3181-3189.
- Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 8:147-148.
- Robinson TE, Berridge KC (2003) Addiction. *Annu Rev Psychol* 54:25-53.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M (1993) Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 88:791-804.
- Sescousse G, Redouté J, Dreher JC (2010) The architecture of reward value coding in the human orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 30:13095-13104.
- Smith DV, Hayden BY, Truong TK, Song AW, Platt ML, Huettel SA (2010) Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 30:2490-2495.
- Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, Rusjan P, Houle S, Strafella AP (2009) Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [<sup>11</sup>C] raclopride PET study. *Brain* 132:1376-1385.
- Tobler PN, Fletcher PC, Bullmore ET, Schultz W (2007) Learning-related human brain activations reflecting individual finances. *Neuron* 54:167-175.
- Tricomi EM, Delgado MR, Fiez JA (2004) Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron* 41:281-292.
- van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE (2010) Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neurosci Biobehav Rev* 34:87-107.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ (2002) Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 78:610-624.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F, Baler R (2010) Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays* 32:748-755.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, Jayne M, Ma Y, Wong C (2006) Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* 26:6583-6588.
- Welte JW, Barnes GM, Tidwell MC, Hoffman JH (2008) The prevalence of problem gambling among U.S. adolescents and young adults: results from a national survey. *J Gambl Stud* 24:119-133.
- Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wustenberg T, Bormpohl F, Kahnt T, Beck A, Strohle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A (2007) Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 35:787-794.
- Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361-370.
- Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS (2004) Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 42:509-517.

## Supplemental material

### Disturbed brain responses to monetary and non-monetary rewards in pathological gambling

Guillaume Sescousse, Guillaume Barbalat, Philippe Domenech and Jean-Claude Dreher



**Figure S1. Plot of reaction times according to reward type and intensity in the discrimination task.** There is a significant main effect of intensity, indicating that rewards of higher intensity increased motivation. Error bars indicate SEM. Asterisks denote significance of Tukey's HSD tests (\*\* $p < 0.001$ ; \*\* $p < 0.01$ ). Note that the differences in reaction times between low and high intensity monetary rewards are significant with Fisher's LSD tests for both controls and gamblers ( $p < 0.05$ ).

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value	Cluster size
		x	y	z		
Ventral striatum (pallidum)	Left	-9	0	3	4.22	36
	Right	18	0	0	4.12	11
		9	-3	-9	3.97	12
Midbrain	Left	-3	-27	-12	3.7	38
	Right	6	-24	-12	4.69	
Insula	Left	-36	9	6	3.97	42
Insula / Frontal operculum	Right	36	33	0	3.66	24
Anterior cingulate cortex	Left	-9	30	30	3.87	21
Cerebellum	Left	-33	-42	-36	4.32	12
	Right	3	-45	-15	4.74	39

**Table S1. Brain regions resulting from a group  $\times$  reward interaction during the anticipation phase.** These regions were obtained by performing the contrast (monetary > erotic cue)<sub>gamblers</sub> > (monetary > erotic cue)<sub>controls</sub>, masked inclusively with the contrast (monetary > erotic cue)<sub>gamblers</sub>. The interaction contrast was thresholded with a voxel-level uncorrected  $p < 0.001$  and a minimum cluster size of 10 voxels. The mask was thresholded with a voxel-level uncorrected  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected  $p < 0.05$ . Only the highest peak in each cluster/hemisphere is reported.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value
		x	y	z	
Anterior OFC	Left	-18	60	-12	5.92
	Right	21	57	-12	4.81
Ventral striatum	Left	-15	6	-9	7.03
	Right	12	12	-6	5.64
Midbrain	Left	-6	-24	-18	4.25
	Right	6	-27	-15	4.62
Anterior insula	Left	-27	24	6	6.95
	Right	33	21	6	7.15
Thalamus	Right	3	-24	9	4.79
Anterior cingulate cortex	Left	-6	18	42	6.7
	Right	9	18	42	6.56
Dorso-lateral prefrontal cortex	Left	-27	33	30	4.61
	Right	36	36	24	4.08
Middle occipital gyrus	Left	-33	-87	0	9.15
	Right	36	-84	0	9.69
Superior parietal lobule	Left	-18	-69	45	8.3
	Right	18	-66	51	8.4

**Table S2. Brain regions responding to monetary rewards in control participants.** These regions result from the contrast “monetary reward > control condition”. All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected threshold of  $p < 0.05$ , except the right anterior OFC cluster, which only survived cluster-level corrected threshold of  $p < 0.11$ . Since most clusters spanned several brain regions, cluster size was irrelevant in the analysis and is therefore not reported.



Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value
		x	y	z	
Anterior OFC	Left	-27	57	-9	4.73
	Right	18	60	-9	6.52
Posterior OFC	Left	-24	39	-24	9.05
	Right	18	36	-24	4.99
Ventral striatum	Left	-12	12	-6	7.19
	Right	12	3	-9	7.44
Midbrain	Left	-6	-24	-12	8.26
	Right	6	24	-3	6.96
Anterior insula	Left	-36	15	3	8.19
	Right	36	18	6	6.71
Thalamus	Left	-12	-18	9	7.3
Anterior cingulate cortex	Left	-6	24	36	7.39
	Right	9	18	27	6.67
Dorso-lateral prefrontal cortex	Left	-36	33	24	7.24
	Right	30	39	27	4.27
Middle occipital gyrus	Left	-36	-90	-6	10.37
	Right	33	-84	-9	9.84
Superior parietal lobule	Left	-24	-75	36	10.15
	Right	24	-66	39	9.69

**Table S3. Brain regions responding to monetary rewards in pathological gamblers.** These regions result from the contrast “monetary reward > control condition”. All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected threshold of  $p < 0.05$ . Since most clusters spanned several brain regions, cluster size was irrelevant in the analysis and is therefore not reported.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value
		x	y	z	
Posterior OFC	Left	-27	24	-15	6.66
	Right	27	33	-18	5.74
Medial OFC	Left	-12	54	-15	4.86
	Right	9	48	-21	5.34
Ventral striatum	Left	-12	-3	-12	7.66
	Right	12	0	-9	6.4
Amygdala	Left	-12	-3	-12	7.66
Midbrain	Left	-6	-27	-12	8.36
	Right	6	-24	-15	9.2
Anterior insula	Left	-27	24	6	8.98
	Right	36	21	6	6.87
Thalamus	Left	-9	-18	9	6.18
	Right	9	-18	9	6.57
Anterior cingulate cortex	Left	-6	18	39	7.78
	Right	9	15	42	7.89
Dorso-lateral prefrontal cortex	Left	-27	36	33	4.93
	Right	33	36	33	4.74
Middle occipital gyrus	Left	-42	-69	-15	14.66
	Right	45	-72	-6	15.29
Superior parietal lobule	Left	-21	-69	36	10.69
	Right	24	-69	33	13.68

**Table S4. Brain regions responding to erotic rewards in control participants.** These regions result from the contrast “erotic reward > control condition”. All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected threshold of  $p < 0.05$ . Since most clusters spanned several brain regions, cluster size was irrelevant in the analysis and is therefore not reported.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value
		x	y	z	
Posterior OFC	Left	-24	30	-18	9.5
	Right	27	30	-18	5.69
Medial OFC	Left	-3	63	-3	6.67
	Left	-9	39	-15	5.5
	Right	3	45	-21	5.31
Ventral striatum	Left	-12	12	-3	5.16
	Right	12	-3	-12	6.29
Amygdala	Left	-21	0	-24	6.49
Midbrain	Left	-6	-27	-9	11.66
	Right	6	-24	-12	8.78
Anterior insula	Left	-39	12	0	8.25
	Right	33	27	0	5.73
Thalamus	Left	-18	-30	-3	9.35
	Right	18	-30	-3	8.38
Anterior cingulate cortex	Left	-6	21	36	8.52
Dorso-lateral prefrontal cortex	Left	-21	39	30	4.85
Middle occipital gyrus	Left	-42	-72	-6	13.29
	Right	45	-72	-6	14.41
Superior parietal lobule	Left	-24	-78	36	11.14
	Right	30	-72	33	10.79

**Table S5. Brain regions responding to erotic rewards in pathological gamblers.** These regions result from the contrast “erotic reward > control condition”. All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected threshold of  $p < 0.05$ . Since most clusters spanned several brain regions, cluster size was irrelevant in the analysis and is therefore not reported.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value	Cluster size
		x	y	z		
Ventral striatum	Left	9	3	-6	6.84	69
	Right	-15	6	-9	5.31	42
Insula	Left	36	15	-12	6.41	61
	Right	-27	21	-12	7.42	69
Posterior midbrain	Left	-3	-36	-18	5.53	47
	Right	3	-24	-27	5.24	
Lingual gyrus	Right	9	-69	-9	5.72	166

**Table S6. Brain regions responding parametrically with monetary hedonic ratings in controls.** All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected threshold of  $p < 0.05$ , except the left ventral striatum and posterior midbrain clusters, which only survived cluster-level corrected thresholds of  $p < 0.12$  and  $p < 0.08$ , respectively. Only the highest peak in each cluster/hemisphere is reported.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value	Cluster size
		x	y	z		
Ventral striatum	Left	-15	24	-9	5.31	71
	Right	9	15	-12	6.34	74
Lateral occipital lobe	Left	-33	-69	18	6.28	138

**Table S7. Brain regions responding parametrically with erotic hedonic ratings in controls.** All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected threshold of  $p < 0.05$ . Only the highest peak in each cluster/hemisphere is reported.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value	Cluster size
		x	y	z		
Ventral striatum	Left	-9	3	-9	5.51	120
		-15	12	-9	4.67	
Thalamus	Right	6	-9	9	5.56	
Insula	Right	39	21	-6	5.98	101
Lingual gyrus	Right	18	-87	6	5.7	123

**Table S8. Brain regions responding parametrically with monetary hedonic ratings in gamblers.** All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a cluster-level corrected threshold of  $p < 0.05$ . Only the highest peak in each cluster/hemisphere is reported, except in the left ventral striatum where 2 peaks are reported.

Brain Region	Hemisphere	MNI peak coordinates			T-value	Cluster size
		x	y	z		
Inferior frontal gyrus	Left	-60	18	-6	4.69	20
Lateral occipital lobe	Right	24	-75	36	4.95	18
		48	-81	-3	4.56	25

**Table S9. Brain regions responding parametrically with erotic hedonic ratings in gamblers.** All foci survived a voxel-level uncorrected threshold of  $p < 0.001$  and a minimum cluster size of 10 voxels. Only the highest peak in each cluster/hemisphere is reported.



## DISCUSSION GENERALE

Le travail présenté dans cette thèse découle du constat suivant : bien que les récompenses présentes dans notre environnement soient particulièrement nombreuses et diversifiées, une hypothèse fondatrice veut que leur traitement au niveau cérébral soit pris en charge par un « système de récompense » unique et centralisé. Prenant ce paradoxe apparent comme point de départ, notre travail s'est attaché à démontrer que l'activité de ce système de récompense était en partie dépendante de la *nature* des récompenses traitées, à l'aide de deux études expérimentales et d'une méta-analyse quantitative de la littérature. En ce sens, cette thèse apporte deux contributions essentielles à l'étude des bases neurobiologiques de la récompense. Au niveau méthodologique, elle souligne l'intérêt et l'importance d'une approche *comparative* des différents types de récompenses, largement négligée dans la littérature IRMf. De plus, au niveau théorique, les résultats fournis par cette approche apportent des précisions sur l'architecture fonctionnelle du « système de récompense », à la fois chez des individus sains et des individus souffrant d'addiction aux jeux d'argent.

### I. Apport méthodologique

Une première contribution de cette thèse est l'élaboration d'un protocole d'IRMf spécifiquement pensé dans le but de comparer les réponses cérébrales et comportementales engendrées par différents types de récompenses. Ce protocole possède plusieurs points forts. Tout d'abord, contrairement à la procédure employée dans d'autres études (e.g. D'Ardenne et al., 2008; Izuma et al., 2008), nous avons pris soin de délivrer ces récompenses dans un contexte parfaitement identique. Cette précaution est particulièrement importante, car elle élimine toute interprétation potentielle des différences observées en imagerie en termes de simples effets contextuels. De plus, la phase de réception des récompenses était systématiquement précédée d'une phase d'anticipation, permettant 1) de renforcer l'aspect écologique de la tâche en introduisant une composante de conditionnement pavlovien appétitif et 2) d'étudier séparément l'activité cérébrale propre à chaque phase. Nous avons également introduit une réponse instrumentale conditionnant l'obtention des récompenses, afin de rendre la tâche plus engageante que d'autres précédemment utilisées (e.g. Grabenhorst et al., 2010; Smith et al., 2010). Ce procédé offre par ailleurs un moyen simple et pratique de mesurer la motivation des participants. Enfin, un dernier point fort de cette tâche est l'utilisation d'une

échelle d'évaluation hédonique, permettant de mesurer avec précision la valeur subjective associée aux différentes récompenses.

Un paramètre important dans l'élaboration de ce protocole a été la sélection des récompenses reçues par les participants. En effet, il était crucial de choisir des récompenses aux propriétés motivationnelles et hédoniques comparables, afin d'éviter l'introduction de facteurs confondants pouvant nuire à une interprétation stricte des données d'imagerie en termes d'*effet de la nature* des récompenses. Notre choix s'est arrêté sur les images érotiques et l'argent, car outre leur caractère respectivement primaire et secondaire –objet d'étude de l'article 1– ces stimuli sont relativement saillants (Lang et al., 1993; Lea and Webley, 2006). Les résultats expérimentaux de l'article 1 ont montré des temps de réaction et des notes subjectives tout à fait comparables pour les gains monétaires et les images érotiques, validant ainsi l'utilisation de ces deux récompenses dans le cadre d'une étude comparative. De plus, les résultats d'imagerie ont révélé des activations cérébrales particulièrement robustes, modulées de la même façon par les variations d'intensité hédonique pour chaque récompense. Par ailleurs, il est important de souligner que notre protocole est le tout premier à utiliser des images érotiques dans le cadre d'une tâche de conditionnement (à la fois pavlovien et instrumental), et valide ainsi l'utilisation de ces stimuli en tant que « récompenses ». Une exploitation intéressante de ce potentiel des images érotiques pour l'étude des mécanismes cérébraux de la récompense provient d'une récente étude de notre laboratoire, qui a tiré profit de la forte valeur motivationnelle des ces images pour étudier les processus de dévaluation des récompenses par le délai (« delay discounting ») et par l'effort (« effort discounting ») (Prévost et al., 2010).

Ce protocole présente donc un certain nombre d'avantages qui en font un paradigme relativement robuste et polyvalent. A ce jour, nous l'avons réutilisé dans deux études, l'une portant sur le jeu pathologique (article 3 de cette thèse) et l'autre portant sur la schizophrénie, tandis qu'un autre projet conduit par Jean-Claude Dreher l'emploie actuellement pour tester l'influence de la testostérone sur l'activité cérébrale du système de récompense.

## **II. Un « réseau commun de la récompense »...**

Le premier résultat important de cette thèse est l'identification d'un « réseau commun de la récompense » au niveau cérébral, sollicité quel que soit type de récompense reçue. Les trois études que nous avons réalisées se rejoignent sur une définition incluant le striatum (essentiellement dans sa partie ventrale), l'insula antérieure, le thalamus et la partie



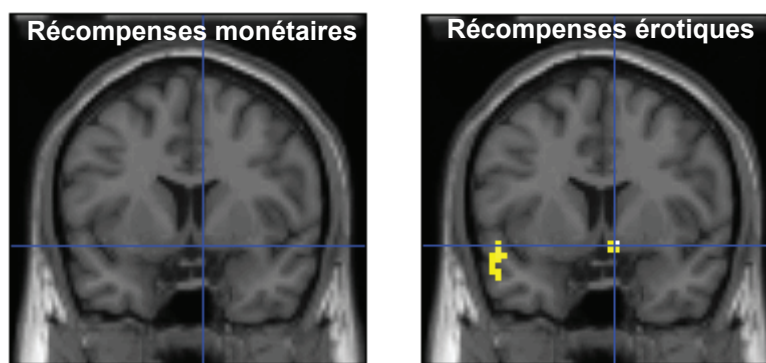
rostrale du cortex cingulaire antérieur débordant sur le cortex préfrontal ventro-médian. L'appartenance de l'amygdale à ce réseau est moins évidente : la méta-analyse de la littérature montre une activité indépendante du type de récompense, alors que l'étude 1 indique une réponse spécifique aux récompenses érotiques. Cependant, les résultats de la méta-analyse montrent également que l'amygdale est plus systématiquement activée par les images érotiques que par les autres récompenses, rejoignant ainsi les résultats de l'étude 1. Comme évoqué précédemment, une multitude de données indiquent que le rôle de l'amygdale ne se limite pas au traitement des récompenses, mais semble plus généralement lié à l'attribution d'un degré de saillance émotionnelle (Murray, 2007). Par conséquent, il est probable que son niveau d'activité dépende à la fois du type de récompense (i.e. de sa charge émotionnelle) et du contexte dans lequel celle-ci est délivrée, expliquant ainsi la variabilité des résultats observés. De la même façon, nos deux études expérimentales montrent une activation conjointe du mésencéphale par les récompenses monétaires et érotiques, alors que la méta-analyse révèle une activation de cette zone spécifiquement par les récompenses monétaires. Cependant, étant donnée la mauvaise reproductibilité du signal BOLD dans cette région (D'Ardenne et al., 2008; Haber and Knutson, 2010), il est délicat d'interpréter les résultats négatifs obtenus dans la méta-analyse pour les récompenses non-monétaires. De plus, de nombreuses données électrophysiologiques recueillies chez le singe montrent que le mésencéphale répond de façon robuste aux récompenses primaires (Schultz, 2006). Sur la base de ces arguments, il nous paraît légitime d'inclure cette région dans le « circuit commun de la récompense ».

Au niveau conceptuel, ce résultat n'est pas entièrement nouveau, dans la mesure où il apporte essentiellement une confirmation de l'existence d'un « système de récompense » dans le cerveau humain. En revanche, la méthodologie que nous avons utilisée pour identifier ce système est particulièrement originale et rigoureuse. En effet, comme nous l'avons souligné précédemment, l'identification de ce réseau a été réalisée à l'aide d'un protocole permettant une comparaison *directe* des activités cérébrales suscitées par deux récompenses bien distinctes. De plus, les résultats obtenus sont particulièrement fiables et robustes, puisqu'ils ont été reproduits dans un deuxième groupe de participants sains (cf la proximité des pics d'activité dans les tables de coordonnées stéréotaxiques entre les articles 1 et 3), et corroborés par une méta-analyse quantitative de la littérature comparant non pas deux, mais trois récompenses. En cela, notre approche se démarque des travaux expérimentaux précédents, qui pour la plupart n'ont manipulé qu'une récompense à la fois, ainsi que des revues de synthèse classiques, qui ont seulement réalisé des comparaisons qualitatives des activités cérébrales.

Un des intérêts de la démarche méta-analytique est de pouvoir faire émerger des résultats reproductibles mais parfois ignorés au niveau des études individuelles. Nous avons ainsi montré que l'insula antérieure et le thalamus –deux structures plus souvent associées à l'anticipation des récompenses, étaient systématiquement activés par la réception de gains monétaires, d'images érotiques ou de goûts plaisants. Ces résultats suggèrent donc d'élargir la définition traditionnelle du système de récompense pour y inclure ces deux régions. Enfin, au-delà de la description qualitative des régions qui composent ce « réseau commun de la récompense », notre travail apporte également des informations quantitatives sur les coordonnées stéréotaxiques moyennes associées à ces régions. Dans le futur, ces données devraient être particulièrement utiles pour réaliser des analyses dites par « régions d'intérêt », consistant à restreindre *a priori* les analyses statistiques à certaines portions pertinentes du cerveau.

Les analyses menées dans l'article 1 permettent également d'éclairer le rôle fonctionnel joué par ce « réseau commun ». En effet, nous avons montré que son activité était directement corrélée aux évaluations subjectives des participants, indépendamment du type de récompense reçue, ce qui suggère un rôle général dans le codage de la valeur hédonique. Cette interprétation est intéressante, car elle rejoint l'hypothèse d'une « monnaie neurale commune », qui suppose l'existence de mécanismes d'évaluation centralisés permettant de comparer différentes récompenses sur une même échelle (Montague and Berns, 2002). De tels mécanismes ont été mis au jour –notamment dans le cortex préfrontal ventro-médian– dans le cadre de tâches de choix investiguant la valeur *attendue* des récompenses (Plassmann et al., 2007; Chib et al., 2009; FitzGerald et al., 2009), mais ont été beaucoup moins étudiés en relation avec la valeur *ressentie* de ces récompenses. Nos résultats apportent donc une contribution dans ce sens, dans la lignée de deux précédentes études qui ont montré une corrélation de l'activité du striatum ventral et du cortex préfrontal ventro-médian avec l'intensité de récompenses monétaires et sociales (Izuma et al., 2008; Smith et al., 2010). Parallèlement, il est important de noter que nos données sont compatibles avec un rôle du « réseau commun » dans le codage d'une erreur de prédiction, qui correspond à la différence entre la valeur ressentie et la valeur attendue des récompenses. Cependant, comme nous l'avons soulevé précédemment, le terme d'erreur de prédiction est intrinsèquement corrélé avec la valeur hédonique, et il est donc difficile de départager formellement ces deux hypothèses. Néanmoins, deux arguments complémentaires nous paraissent privilégier la première interprétation en termes de valeur hédonique. Tout d'abord, en plus d'une corrélation avec les évaluations subjectives (Figure 5 de l'article 1), l'activité du « réseau

commun » a montré une corrélation avec l'intensité objective des récompenses (Figure 6B de l'article 1). A l'inverse, une analyse non présentée dans l'article 1 montre que ce réseau n'est pas sensible à une modélisation plus « grossière » de l'erreur de prédiction, illustrant la nécessité de considérer cette interprétation avec plus de précaution (Figure 30). Par ailleurs, notons qu'il est difficile de prendre position dans ce débat à l'aide de notre méta-analyse, dont les résultats sont construits à partir de contrastes du type « récompense > condition contrôle », pouvant aussi bien refléter le calcul de la valeur hédonique que celui d'une erreur de prédiction. Par conséquent, à l'image de l'étude de Hare et al. (2008), il semble important de développer dans le futur des protocoles expérimentaux capables de séparer les calculs hédoniques des calculs d'erreur de prédiction, afin de discriminer ces deux hypothèses concernant le rôle fonctionnel du « réseau commun de la récompense ». Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'une troisième possibilité –certes non testable à l'aide de l'IRMf– existe, à savoir un codage de ces deux grandeurs par des populations neuronales différentes au sein de ce réseau.



**Figure 30. Analyse alternative sur le codage de l'erreur de prédiction positive appliquée aux données de l'article 1.** L'erreur de prédiction est traditionnellement modélisée comme la différence entre la valeur ressentie et la valeur attendue d'une récompense. Alternativement, une approche plus « grossière » consiste à rechercher les régions dont l'activité est corrélée négativement avec la probabilité d'obtention des récompenses (Fiorillo et al., 2003; Abler et al., 2006; Dreher et al., 2006). En effet, par définition, l'erreur de prédiction est d'autant plus forte que la probabilité d'obtenir la récompense est faible. Comme l'illustrent ces images, cette analyse peine à révéler une activité dans le réseau commun, en particulier dans le striatum ventral seulement activé à droite pour les récompenses érotiques ( $p < 0.001$  non corrigé). Bien que cette analyse n'invalide en aucune façon les résultats présentés dans l'article 1 concernant l'erreur de prédiction, elle suggère de les interpréter avec plus de précaution que ceux rapportés pour le codage de la valeur hédonique.

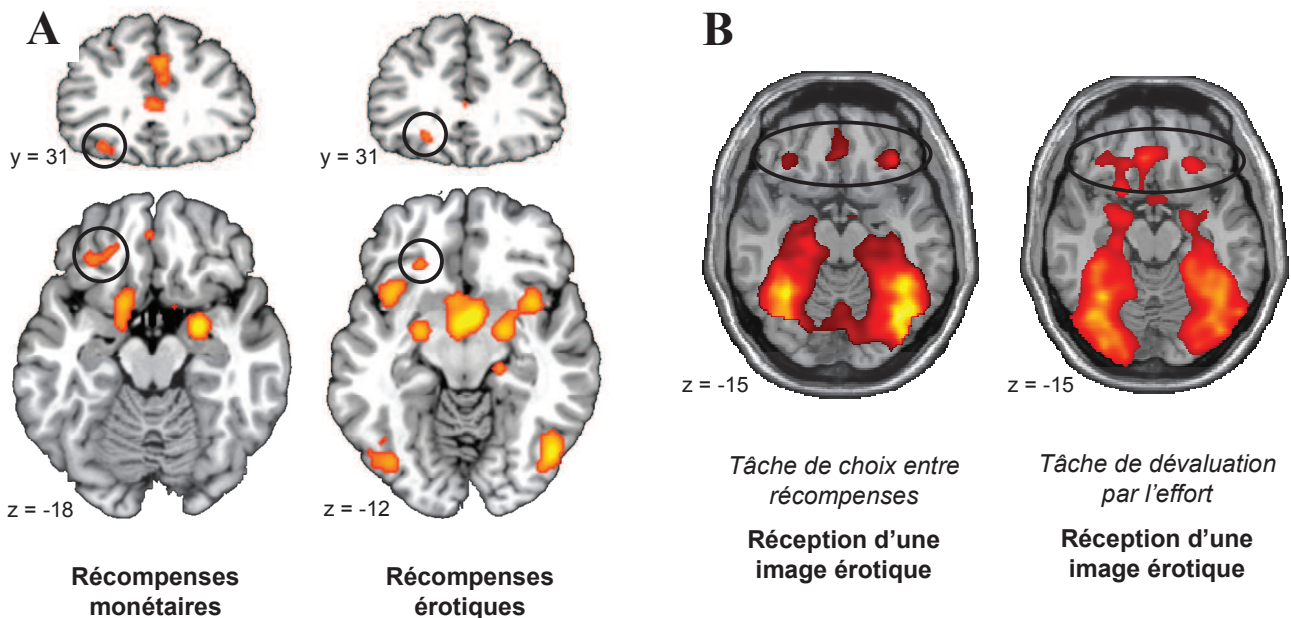
### **III. ... mais aussi des régions spécifiques à chaque type de récompense**

Le deuxième résultat important de cette thèse est l'identification de régions cérébrales recrutées spécifiquement par certains types de récompenses. Le résultat central, issu de l'article 1, est l'existence d'une dissociation de la représentation des récompenses monétaires et érotiques le long de l'axe postéro-antérieur du cortex orbitofrontal latéral (OFC) : alors que la partie postérieure de l'OFC encode spécifiquement la valeur hédonique des images érotiques, sa partie antérieure encode spécifiquement la valeur hédonique des gains monétaires. Nous avons interprété ce résultat comme le signe d'une différenciation plus générale entre récompenses primaires et secondaires dans l'OFC. Nous avons également montré des réponses spécifiques aux images érotiques dans l'amygdale et l'OFC médian. Ces résultats semblent particulièrement robustes, comme en attestent les réponses cérébrales très proches observées chez les participants sains de l'étude 3 à l'aide de ce même protocole.

Les résultats obtenus via la méta-analyse de la littérature confirment partiellement ces conclusions. En effet, nous avons observé une activité spécifique aux gains monétaires dans l'OFC antérieur droit, et une activité spécifique aux goûts plaisants dans l'OFC postérieur droit, soutenant ainsi l'idée d'une dissociation entre récompenses primaires et secondaires dans l'axe postéro-antérieur de l'OFC. A l'inverse, nous n'avons pas retrouvé d'activité spécifique aux images érotiques dans l'OFC postérieur, lors de la comparaison avec les deux autres récompenses. Cependant, un examen plus approfondi des méta-analyses réalisées pour chaque récompense permet de mieux comprendre l'origine de ce résultat négatif. Ainsi, la Figure 31A montre que l'OFC postérieur (gauche) est bien activé par les images érotiques –en accord avec nos résultats expérimentaux, mais l'est aussi par les gains monétaires, annihilant toute différence d'activité entre ces deux récompenses au niveau de cette région. Cette contradiction entre nos résultats et le reste de littérature est difficile à expliquer, mais pourrait être liée à l'existence de nombreux artefacts de susceptibilité magnétique dans l'OFC, connus pour déformer le signal BOLD dans un axe postéro-antérieur (Kringelbach and Rolls, 2004). Une autre possibilité est que la dissociation postéro-antérieure rapportée dans notre première étude soit spécifique au protocole utilisé, et résulte de l'utilisation concomitante de récompenses monétaires et érotiques. Cependant cette explication est peu probable. En effet, bien que l'on puisse envisager que la disponibilité d'autres récompenses ait un impact sur le *niveau* d'activité de l'OFC –permettant ainsi d'encoder les préférences relatives (Tremblay

and Schultz, 1999; Elliott et al., 2008)– il est plus difficile d’imaginer pour quelle raison la disponibilité d’autres récompenses aurait un impact sur la *zone* d’activation.

Si les activations cérébrales observées en réponse aux gains monétaires ne sont pas parfaitement cohérentes entre la méta-analyse et notre première étude, l’activation de l’OFC postérieur par les stimuli érotiques est, comme souligné dans le paragraphe précédent, trouvée de manière consistante dans les différentes études. De plus, deux études récentes de notre laboratoire suggèrent que les activations observées dans l’OFC en réponse aux images érotiques sont indépendantes du protocole expérimental utilisé (Domenech and Dreher, 2008; Prévost et al., 2010). En effet, malgré des différences notables de protocole, ces études ont révélé exactement les mêmes activations dans l’OFC postérieur et médian que celles rapportées dans notre première étude (Figure 31B). Il est intéressant de noter que ces deux études, en plus de la nôtre, sont les seules à avoir utilisé des images érotiques dans un



**Figure 31. Activation du cortex orbitofrontal par les images érotiques. (A)** Ces images sont tirées des deux méta-analyses que nous avons réalisées sur les gains monétaires et les images érotiques, et montrent qu’une même portion de l’OFC postérieur gauche est recruté par les deux récompenses. Ce résultat explique l’absence d’activité spécifique aux images érotiques dans les résultats de l’étude 2. **(B)** Ces images illustrent l’activité cérébrale enregistrée dans l’OFC suite à la présentation d’une image érotique, dans deux études réalisées dans notre laboratoire et incluses dans notre méta-analyse. Dans la première étude (Domenech and Dreher, 2008 ; à gauche), les participants devaient faire des choix entre des récompenses érotiques et gustatives associées à des probabilités de gain variées. Dans la deuxième étude (Prévost et al., 2010 ; à droite) les participants devaient fournir un effort physique d’intensité variable afin de pouvoir visualiser des images érotiques. Dans les deux cas, ces images ont engendré une activité robuste dans des régions bien reproductibles de l’OFC postérieur et médian.

contexte de renforcement instrumental. Cette caractéristique, de nature à modifier la saillance comportementale des récompenses, pourrait expliquer les activations particulièrement robustes observées dans l'OFC (Tricomi et al., 2004; Zink et al., 2004).

De façon importante, la dissociation observée dans la première étude entre gains monétaires et images érotiques le long de l'axe postéro-antérieur de l'OFC est cohérente avec trois ensembles de résultats empiriques. Tout d'abord, elle s'inscrit parfaitement dans l'hypothèse d'une dissociation plus générale entre récompenses primaires/concrètes et secondaires/abstraites, proposée par Kringelbach et Rolls (2004) sur la base d'une précédente méta-analyse de données IRMf et TEP. Il est également important de souligner que cette organisation fonctionnelle est cohérente avec l'organisation cytoarchitectonique de l'OFC, qui révèle un gradient phylogénétique dans sa direction postéro-antérieure (Wise, 2008). Ainsi, il se pourrait que le « fossé » évolutionnaire séparant les récompenses primaires (innées et indispensables à la survie) et secondaires (appries et non indispensables à la survie) soit un reflet direct de ce gradient phylogénétique. Cette idée est par ailleurs renforcée par l'observation que les primates, qui sont les seuls à manipuler des récompenses secondaires, sont également les seuls à posséder du cortex granulaire (i.e. évolué) au niveau de la partie antérieure de l'OFC (Wise, 2008). Enfin, l'idée d'une représentation ségréguée des récompenses primaires et secondaires dans l'axe postéro-antérieur de l'OFC rejoint plusieurs hypothèses suggérant plus généralement une hiérarchie caudo-rostrale au sein des lobes frontaux. Ainsi, dans le domaine du contrôle cognitif, des études d'imagerie montrent que la partie antérieure du cortex préfrontal exerce un contrôle de plus haut niveau et plus abstrait que la partie postérieure (Badre, 2008; Badre and D'Esposito, 2009). De façon analogue, des études neuropsychologiques montrent que chez des patients atteints de lésions dans la partie antérieure du cortex orbitofrontal, seule la prise de décisions engendrant des conséquences lointaines et abstraites est perturbée (Bechara and Damasio, 2005).

Néanmoins, plusieurs critiques peuvent être formulées à l'égard de cette interprétation. Tout d'abord, il est possible que la dissociation observée entre les gains monétaires et les images érotiques dans l'OFC soit le simple reflet d'une différence de saillance perceptuelle ou attentionnelle entre ces deux récompenses. En effet, les images érotiques utilisées dans notre tâche étaient plus complexes visuellement que les images de coffre-fort signalant les gains d'argent, et chacune n'était présentée qu'une fois, à l'inverse des images de coffre-fort présentées de façon répétitive. Afin d'écarter cette interprétation, nous avons analysé l'activité cérébrale suscitée par l'omission des gains monétaires et des images érotiques, sachant que cette omission était indiquée par le même type d'image neutre dans les deux cas. Cette

analyse a révélé une dissociation identique à celle précédemment obtenue, i.e. une activation spécifique de l'OFC antérieur par l'omission des gains monétaires, et une activation spécifique de l'OFC postérieur par l'omission des images érotiques (cf Figure S3 de l'article 1). Si ce résultat disqualifie effectivement une interprétation de nos résultats en termes de saillance, il suggère également que l'influence de la nature des récompenses sur l'activité de l'OFC est liée à une anticipation *spécifique* (i.e. à la connaissance *a priori* du type de récompense à venir). Cette hypothèse est particulièrement intéressante, et pourrait être aisément testée à l'aide d'une version modifiée du protocole, dans laquelle les participants ne recevraient pas d'information sur la nature des récompenses à venir. Si cette hypothèse s'avérait juste, elle pourrait par ailleurs fournir une explication plausible des divergences de résultats observées dans l'OFC entre nos études expérimentales et la méta-analyse.

Une autre distinction existant entre les gains monétaires et les images érotiques est le caractère respectivement différé et immédiat de ces récompenses. En effet, les gains monétaires ne sont reçus concrètement qu'*après* l'expérience, alors que les images érotiques sont délivrées *pendant* l'expérience. Cependant, à notre sens, cette distinction n'est pas réellement différente de celle qui oppose ces récompenses selon leur caractère primaire ou secondaire, et en est plutôt une *conséquence*. En effet, contrairement aux récompenses primaires qui sont par définition sensorielles, et apportent un plaisir qui dure seulement le temps de cette stimulation sensorielle, les récompenses secondaires sont abstraites, et apportent un plaisir qui n'est pas conditionné par une stimulation sensorielle. Par exemple, l'excitation provoquée par un gain d'argent au loto est ressentie de façon maximale lorsqu'on découvre que l'on a un ticket gagnant, et non nécessairement lorsque l'on va retirer cet argent à la banque après qu'il a été déposé sur notre compte. Autrement dit, le fait de *savoir* que l'on a gagné de l'argent, comme le fait de *savoir* que l'on est célèbre ou que l'on a du pouvoir (autres sources de récompense secondaire), est en soi une récompense. Par conséquent, la distinction évoquée plus haut entre le caractère différé et immédiat des récompenses monétaires et érotiques est inhérente à leur nature primaire et secondaire, et ne constitue donc pas une interprétation alternative de nos résultats.

Enfin, il paraît légitime de s'interroger sur la définition des images érotiques en tant que *récompenses primaires*. En effet, une définition stricte pourrait considérer que seul l'acte sexuel est une récompense primaire, et que les stimuli érotiques visuels ne sont que des stimuli conditionnés, i.e. ne sont pas des récompenses, ou alors des récompenses secondaires. Cependant, plusieurs arguments vont à l'encontre d'une telle définition. Tout d'abord, comme nous l'avons souligné précédemment, la similarité des temps de réaction et des évaluations

subjectives observés dans notre protocole entre l'argent et les images érotiques montrent que ces dernières ont une forte valeur motivationnelle et hédonique. Ceci a été confirmé par l'étude de Prévost et al. (2010), qui montre que les participants sont prêts à attendre un plus long délai ou à fournir des efforts physiques plus importants pour pouvoir visionner ces images plus longtemps. Par ailleurs, une autre expérience a montré que des singes étaient prêts à sacrifier des petites quantités de jus de fruit pour avoir l'opportunité de voir des images représentant des périnées de femelles, alors que ces images n'étaient pas suivies d'acte sexuel (Deaner et al., 2005). Ensuite, la valeur des images érotiques découle directement d'une stimulation sensorielle, et n'a pas besoin d'être apprise ni éprouvée en l'échangeant contre d'autres stimuli, contrairement aux récompenses secondaires. Un argument plus trivial provient du marché florissant de la pornographie : beaucoup de gens sont prêts à payer, i.e. à sacrifier une récompense secondaire, pour avoir accès à des images qui sont « consommées » pour elles-mêmes, au même titre qu'un bon repas. Pour toutes raisons, nous pensons qu'il est parfaitement valide de considérer les images érotiques comme des récompenses primaires.

#### **IV. Perturbation de la sensibilité aux récompenses : l'exemple du jeu pathologique**

La dernière étude cette thèse s'est intéressée au jeu pathologique, et s'est centrée spécifiquement sur l'hypothèse d'une perturbation de la sensibilité aux récompenses. Plusieurs raisons nous ont encouragés à réemployer le protocole utilisé dans la première étude. Tout d'abord, ce protocole permet d'étudier la sensibilité aux récompenses sans le facteur confondant du jeu, à la fois au cours d'une phase d'anticipation et d'une phase de réception. Ensuite, à la différence des études précédentes qui se sont focalisées exclusivement sur la sensibilité aux récompenses monétaires, il nous paraissait essentiel, au regard d'hypothèses proposées dans la littérature, d'élargir cette perspective et d'examiner parallèlement la sensibilité aux récompenses non-monétaires. Enfin, la mise en évidence de régions cérébrales spécifiques aux récompenses monétaires dans notre première étude suggérait de tester une hypothèse évidente permettant potentiellement d'expliquer la spécificité du jeu pathologique vis-à-vis de ces récompenses.

Le résultat principal de cette étude est l'observation d'une hypoactivation notable du striatum ventral des joueurs pathologiques en réponse aux indices visuels prédictifs des images érotiques. Plusieurs arguments laissent penser que cette activité réduite lors de l'anticipation de récompenses non-monétaires pourrait constituer une caractéristique centrale



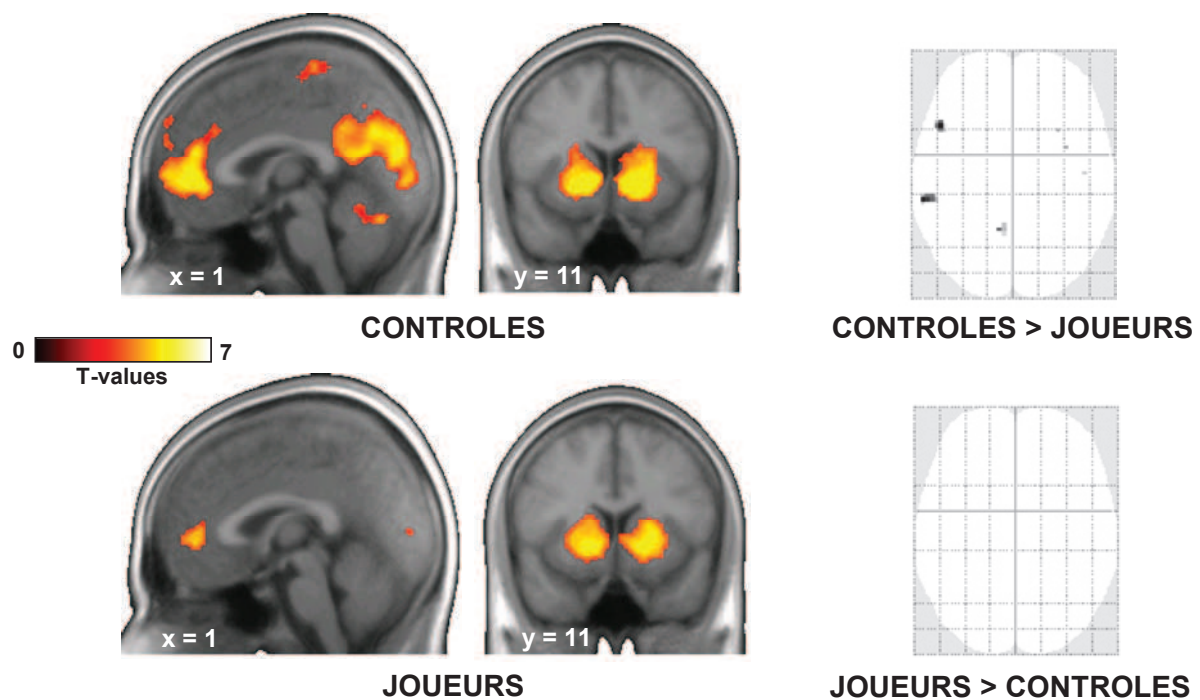
de l'addiction au jeu. Tout d'abord, nous avons trouvé que cette baisse d'activité cérébrale était corrélée avec la sévérité du jeu pathologique, et accompagnée d'une baisse concomitante de motivation pour les images érotiques, par rapport aux gains monétaires. De plus, ce résultat est cohérent avec plusieurs études sur l'addiction aux drogues, qui ont montré une hypoactivation similaire du système de récompense –et en particulier du striatum ventral– aux indices prédictifs de gains monétaires (i.e. de récompenses non liées à la drogue) (Goldstein et al., 2007; Wrase et al., 2007; Buhler et al., 2010). Etant donné le rôle du striatum ventral dans l'attribution d'une « saillance incitative » (Berridge, 2007), nous avons donc suggéré que l'hyposensibilité de cette région aux stimuli prédictifs de récompenses non-monétaires pourrait engendrer un déséquilibre, et donc un biais, *motivational* en faveur des récompenses monétaires chez les joueurs pathologiques. Bien que ce mécanisme nécessite d'être confirmé au niveau cérébral à l'aide d'autres récompenses non-monétaires telles que du jus de fruit, l'idée d'un tel déséquilibre est en accord avec des données montrant que les joueurs préfèrent jouer pour de l'argent que pour des points ou par simple plaisir (Ladouceur et al., 2003; Nower and Blaszczynski, 2010). Par ailleurs, il est intéressant de noter que nous n'avons pas trouvé d'hyperactivation au sein du système de récompense en réponse aux indices monétaires chez les joueurs. Ce résultat est surprenant au regard de ceux observés dans l'addiction aux drogues (Grusser et al., 2004; David et al., 2005), mais est cohérent avec les précédentes études sur le jeu pathologique (Crockford et al., 2005; Goudriaan et al., 2010; Miedl et al., 2010). Pour ces raisons il nous paraît important de creuser cette question dans le futur, afin de comprendre si ce résultat négatif reflète une réelle absence d'hypersensibilité du système de récompense aux indices monétaires, ou s'il est simplement lié aux particularités des protocoles utilisés.

Deux résultats supplémentaires ont été rapportés au moment de la réception des récompenses. Dans le striatum ventral, nous avons trouvé une perturbation du codage de la valeur hédonique spécifiquement pour les images érotiques chez les joueurs. Cependant, il est important de noter que les évaluations subjectives étaient remarquablement similaires dans les deux groupes, ce qui écarte une interprétation en termes de déficit hédonique. Conformément aux conclusions tirées de la première étude, nous avons donc proposé que cette perturbation reflète une incapacité à convertir la valeur des images érotiques en une « monnaie neurale commune ». Un tel dysfonctionnement pourrait engendrer une difficulté à comparer la valeur subjective des récompenses non-monétaires par rapport aux récompenses monétaires, et ainsi mener à une préférence « par défaut » pour les récompenses monétaires dans les situations de choix.

Contrairement à une hypothèse que nous avons formulée, nous n'avons pas observé d'hyperactivation chez les joueurs au niveau de l'OFC antérieur au moment de la réception des gains monétaires. Cependant, nos résultats ont révélé une activation robuste dans l'OFC postérieur en réponse à ces mêmes gains chez les joueurs, alors que cette activation était absente chez les participants sains. De façon intéressante, cette région était également activée par les images érotiques dans les deux groupes, et correspond à la portion de l'OFC identifiée comme spécifique des récompenses primaires dans la première étude. Dans ce contexte, une interprétation possible de ce résultat est que les joueurs pourraient éprouver les gains monétaires comme des récompenses primaires, i.e. possédant une valeur intrinsèque et déconnectée de son utilité en tant que monnaie d'échange (Lea and Webley, 2006; Montague, 2006). Cette interprétation est intéressante à deux points de vue. Tout d'abord, elle est cohérente avec le comportement de certains joueurs pathologiques, qui semblent désireux d'amasser des gains pour eux-mêmes et non nécessairement dans le but de les dépenser à l'extérieur du casino. Cette absence de finalité de l'argent pourrait potentiellement expliquer leur comportement addictif, entretenu par le besoin de répéter une stimulation qui n'apporte du plaisir que sur l'instant (ce qui est le mécanisme d'action des récompenses primaires). De plus, contrairement à d'autres hypothèses formulées sur les mécanismes neurobiologiques du jeu pathologique (e.g. le « reward deficiency syndrome », Bowirrat and Oscar-Berman, 2005), cette interprétation propose un mécanisme permettant d'expliquer l'existence d'une forme d'addiction tournée *spécifiquement* vers les jeux d'argent (et non vers la drogue ou la nourriture par exemple). Néanmoins il est important de considérer cette interprétation avec une certaine prudence. En effet, elle est basée sur une « inférence inverse », qui consiste à extrapoler un processus cognitif à partir de l'activité cérébrale d'une région. Dans la mesure où chaque structure cérébrale est associée à une multitude de fonctions, la validité de ce type d'inférence –qui suppose implicitement une relation structure-fonction univoque– est limitée (Poldrack, 2006). De plus, il ne faut pas oublier que l'implication spécifique de l'OFC postérieur dans le traitement des récompenses primaires est une *hypothèse* dérivée de notre première étude, qui reste à être démontrée formellement (cf section suivante sur les limites de ce travail de thèse).

Enfin, contrairement à plusieurs autres études (Reuter et al., 2005; de Ruiter et al., 2009; Chase and Clark, 2010), nous n'avons pas observé d'hypoactivation au niveau du striatum ventral ni du cortex préfrontal ventro-médian chez les joueurs en réponse aux gains monétaires. Ce résultat négatif mérite d'être commenté rapidement, car il va à l'encontre d'une hypothèse dominante sur le jeu pathologique, qui suggère un lien direct entre ces

hypoactivations et une insensibilité chronique à la récompense (« reward deficiency syndrome »). Une raison possible que nous avons précédemment invoquée pour expliquer cette différence est l'absence d'une composante de prise de décision dans notre protocole. Or, nous avons conduit au cours de ma thèse une deuxième expérience d'IRMf permettant de tester cette hypothèse. Il s'agissait d'un jeu de roulette simplifié particulièrement engageant, dans lequel les participants pouvaient librement effectuer des mises d'argent suivies de véritables gains et pertes monétaires. Les résultats ont révélé des activations très fortes dans le striatum ventral et le cortex préfrontal médian des participants sains et des joueurs pathologiques en réponse aux gains monétaires, mais aucune différence entre les deux groupes<sup>12</sup> (Figure 32). Cette nouvelle absence d'hypoactivation chez les joueurs suggère donc que le résultat négatif observé dans la présente étude n'est pas lié à la nature du protocole.



**Figure 32. Activations cérébrales engendrées par des gains monétaires dans un jeu de roulette.** Dans cette expérience (réalisée au cours de ma thèse), les participants jouaient à un jeu de roulette simplifié dans lequel ils pouvaient gagner ou perdre de vraies sommes d'argent. Les résultats montrent une activation robuste du striatum ventral et cortex préfrontal médian chez les sujets contrôles **(A)** et chez les joueurs pathologiques **(B)** en réponse aux gains monétaires, par rapport aux pertes ( $p < 0.0001$  non corrigé au voxel,  $k=50$ ). La comparaison entre groupes ne révèle aucun résultat significatif dans ces régions **(C)** ( $p < 0.001$ ).

<sup>12</sup> Nous avons utilisé pour cette analyse un contraste entre gains et pertes, afin de pouvoir comparer directement nos résultats à ceux des précédentes études. Il faut cependant noter que des analyses uniquement centrées sur les gains (comparés à une ligne de base) semblent révéler des activités proches de celles observées dans notre première étude dans l'OFC antérieur. Ces résultats sont néanmoins préliminaires et à confirmer.

Une piste intéressante à explorer dans le futur concerne l'influence des comorbidités psychiatriques sur ces activités. En effet, dans les deux principales études ayant rapporté des hypoactivations (Reuter et al., 2005; Chase and Clark, 2010), il se trouve que plusieurs patients étaient atteints de troubles autres que le jeu pathologique (entre autres de dépression), alors que les joueurs inclus dans notre étude ne souffraient d'aucune comorbidité.

## **V. Limites de ce travail de thèse**

Les travaux réalisés au cours de cette thèse présentent plusieurs limites. Tout d'abord, bien que l'interprétation des résultats obtenus au sein de l'OFC dans l'article 1 soit séduisante et cohérente avec un certain nombre de données de la littérature, elle reste une hypothèse. En effet, afin de démontrer formellement l'existence d'une dissociation entre récompenses primaires et secondaires dans l'OFC, il aurait été nécessaire d'utiliser deux récompenses primaires et deux récompenses secondaires, afin de généraliser la dissociation particulière observée entre les images érotiques et les gains monétaires. Ce choix n'a pas été fait pour deux raisons. D'une part, la durée de l'expérience aurait été considérablement augmentée, au-delà d'une limite raisonnable permettant de maintenir l'attention des participants. D'autre part, l'utilisation expérimentale d'autres récompenses secondaires que l'argent –telles que la célébrité, le pouvoir ou la reconnaissance– est délicate, dans la mesure où ces récompenses sont difficilement quantifiables et nécessitent souvent un contexte social difficile à mettre en place dans un environnement IRMf (Izuma et al., 2008; Zink et al., 2008).

L'un des objectifs de notre méta-analyse était de combler partiellement cette lacune, en comparant directement les activités cérébrales engendrées par deux récompenses primaires (images érotiques et goûts plaisants) et une récompense secondaire (argent). Ce type d'approche est très instructif et complémentaire des expériences individuelles, dans la mesure où la concentration d'une grande quantité d'information permet d'avoir une vision synthétique et de trier les résultats reproductible de ceux qui le sont moins (Yarkoni et al., 2010). Néanmoins, le processus même de concentration d'information se heurte à plusieurs difficultés. D'un point de vue méthodologique, l'approche ALE que nous avons utilisée (contraint 1) à effectuer des analyses statistiques à effets fixes et 2) à exploiter seulement une petite portion de l'information disponible dans les études d'IRMf individuelles, i.e. les pics d'activité. Le premier point peut être facilement résolu, notamment à l'aide de la toute dernière version 2.1 du logiciel GingerALE, qui devrait bientôt sortir et permettre d'effectuer des analyses à effets aléatoires. Le deuxième point est plus délicat à traiter, puisque comme

nous l'avons déjà évoqué, la réalisation de méta-analyses sur la base de cartes d'activation cérébrale (plus riches en information que les simples pics) nécessite d'avoir en sa possession les données originales, ce qui en pratique est difficile, même si plusieurs initiatives se sont récemment développées pour encourager les chercheurs à partager leurs données (Salimi-Khorshidi et al., 2009; Yarkoni et al., 2010). Une deuxième limite de l'approche méta-analytique, indépendante de la méthodologie utilisée, provient de l'hétérogénéité des études incluses, notamment en termes de protocoles et d'analyses. Cette hétérogénéité limite en premier lieu l'interprétation des résultats. En effet, les paramètres d'intérêt manipulés (tels que l'intensité des récompenses, leur prédictibilité ou la nécessité d'effectuer une réponse instrumentale) varient énormément d'une étude à l'autre, et il est par conséquent difficile d'attribuer un rôle fonctionnel précis aux régions détectées dans une méta-analyse, au-delà du constat qu'elles « répondent à la récompense ». De plus, l'hétérogénéité des études limite la capacité de détection des activités cérébrales au sein de la méta-analyse. En effet, ces activités semblent en grande partie dépendantes de la nature des protocoles utilisés, et du type de contraste employé dans les analyses (Fliessbach et al., 2010). Par conséquent, il faut être conscient qu'une méta-analyse comme la nôtre ne révèle qu'une partie des réponses cérébrales, i.e. celles qui sont insensibles à ces variations, et ne permet pas d'accéder aux réponses plus subtiles liées aux conditions particulières employées dans les études individuelles.

Enfin, notre première étude laisse en suspens une question importante : nos résultats ont montré que le codage de la valeur hédonique des récompenses était pris en charge à la fois par un « réseau commun » et des « réseaux spécifiques » au niveau cérébral, mais n'apportent pas d'explication quant à l'utilité d'un tel codage parallèle. Une explication possible suggère un mécanisme en deux temps, au sein duquel la valeur hédonique serait d'abord calculée au sein des régions dites « spécifiques », puis combinée aux informations sur les désirs internes afin de générer, au niveau du « réseau commun », une nouvelle valeur exprimée dans une « monnaie neurale commune » (Elliott et al., 2008). Nous avons essayé de tester cette hypothèse à l'aide d'analyses de connectivité effective, précisément à l'aide d'une technique baptisée SEM (« Structural Equation Modeling ») permettant d'étudier le sens de circulation de l'information au sein d'un réseau de régions cérébrales prédéfini (Ramnani et al., 2004). Les résultats n'ont pas été concluants et ne sont donc pas présentés ici. Il faut cependant préciser que cette technique limite le nombre de connexions cérébrales pouvant être modélisées entre régions, et qu'elle n'était peut-être pas la plus adaptée à notre problématique.

Par conséquent il semblerait intéressant de creuser l'hypothèse ci-dessus dans le futur avec une autre technique de connectivité effective telle que le « Dynamic Causal Modeling ».

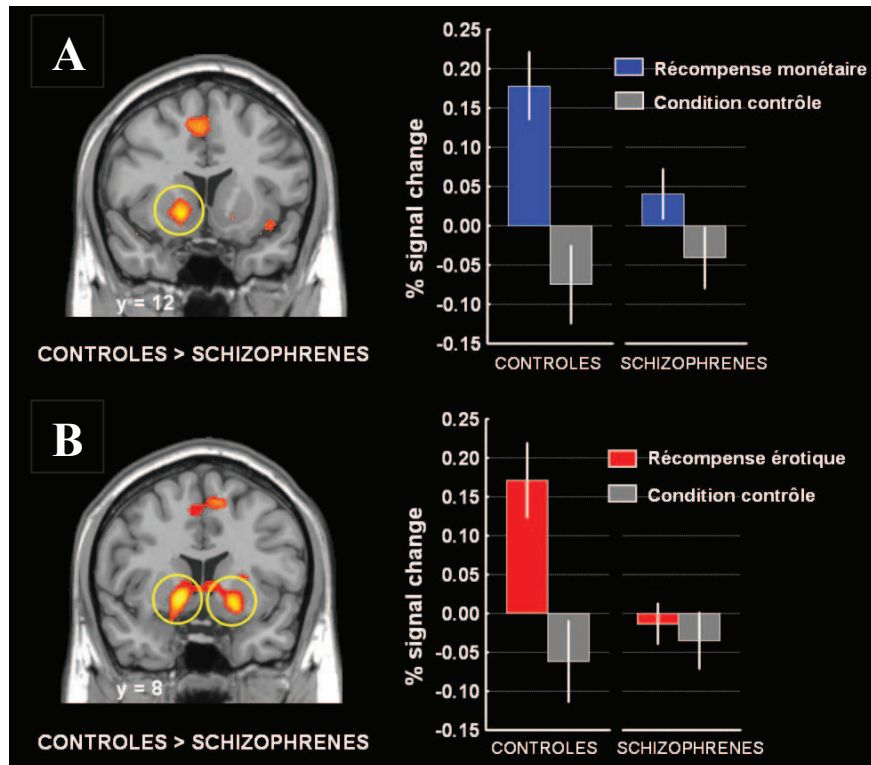
Notons pour terminer que nos deux études expérimentales ont été conduites seulement chez des participants masculins, en raison de la plus grande réceptivité des hommes aux stimuli érotiques visuels (Hamann et al., 2004) et de la prévalence plus importante du jeu pathologique chez les hommes. Il serait donc intéressant dans le futur de tester la reproductibilité de nos résultats chez des femmes.

## **VI. Perspectives**

Parallèlement au travail présenté précédemment, des pistes de recherche complémentaires ont été explorées pendant cette thèse. Nous les présentons ci-dessous brièvement.

Comme nous l'avons évoqué, le protocole élaboré dans la première étude a été réemployé dans une étude d'IRMf sur la schizophrénie. Cette maladie est caractérisée par une perturbation de la transmission dopaminergique au niveau cérébral, et constitue donc un modèle potentiellement intéressant pour étudier le rôle de la dopamine dans le traitement des récompenses. Les résultats comportementaux ont montré un allongement significatif des temps de réaction dans la tâche de discrimination chez les patients schizophrènes, mais des évaluations subjectives des récompenses comparables à celles des participants sains. Ces résultats sont en accord avec un certain nombre d'études comportementales sur la schizophrénie (Ziauddeen and Murray, 2010), et tendent à confirmer l'hypothèse selon laquelle la dopamine est essentiellement impliquée dans les processus motivationnels et non dans les processus hédoniques (Berridge, 2007). Par ailleurs, les données d'IRMf ont révélé une hypoactivation du striatum ventral chez les patients schizophrènes, en réponse à la fois aux récompenses monétaires et érotiques (Figure 33). Ce résultat est cohérent avec d'autres études ayant montré une hypoactivation similaire lors de la réception de gains monétaires (Schlagenhauf et al., 2009) ou de jus de fruit (Waltz et al., 2009), et suggère une sensibilité amoindrie aux récompenses. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, pour deux raisons. Tout d'abord ils sont préliminaires, puisque les données de seulement 9 patients ont été analysées (les données de 4 patients supplémentaires sont en cours d'analyse). De plus, tous ces patients étaient sous traitement neuroleptique au moment de l'expérience, ce qui empêche une interprétation simple et directe des résultats, dans la mesure où ces traitements sont connus pour modifier l'activité cérébrale au sein du système de récompense

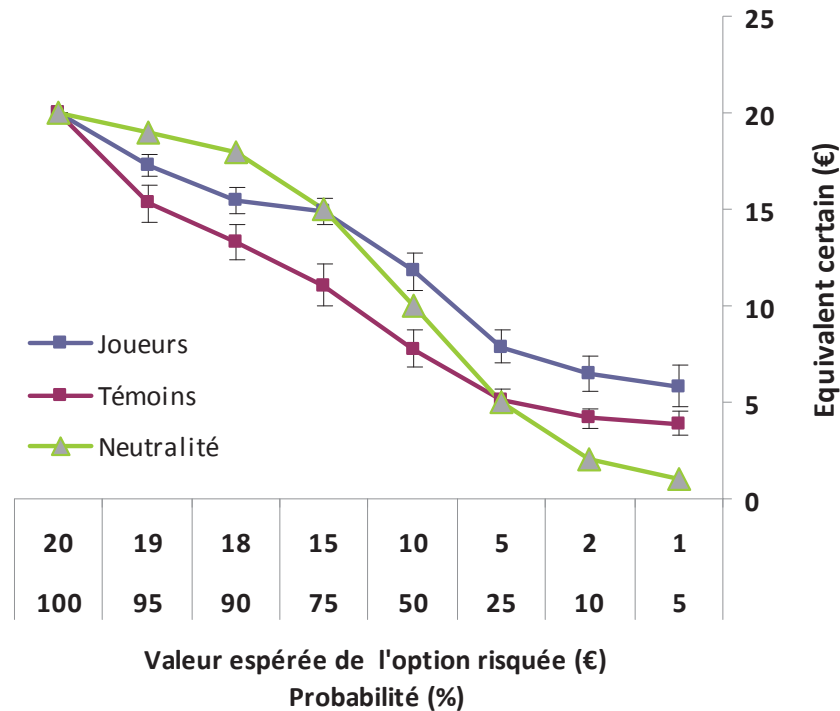
(Abler et al., 2007; Kirsch et al., 2007). Dans la suite des analyses, il sera donc important de prendre en compte ce facteur (e.g. en modélisant l'effet du traitement à l'aide d'équivalents chlorpromazine), ainsi que la symptomatologie des patients, afin d'affiner l'interprétation des résultats.



**Figure 33.** Hypoactivation du striatum ventral en réponse aux récompenses chez des patients schizophrènes. Dans cette expérience (réalisée au cours de ma thèse), nous avons comparé un groupe de patients schizophrènes et un groupe de participants sains à l'aide du protocole de comparaison de récompenses utilisé dans notre première étude. Les résultats montrent une hypoactivation du striatum ventral chez les patients lors de la réception des gains monétaires (A) et des images érotiques (B) ( $p < 0.005$  non corrigé au voxel).

Par ailleurs, nous avons réalisé plusieurs expériences complémentaires sur la thématique du jeu pathologique. En effet, l'étude présentée dans cette thèse s'est concentrée sur la question de la sensibilité aux récompenses, mais il est vraisemblable que les joueurs pathologiques souffrent également de problèmes de prise de décision, comme évoqué dans l'introduction. Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons d'abord réalisé deux expériences comportementales permettant d'évaluer le comportement de prise de risque. La première était basée sur une tâche de « probability discounting », demandant aux participants de faire des choix entre des sommes d'argent certaines et des sommes d'argent risquées (i.e. associée à

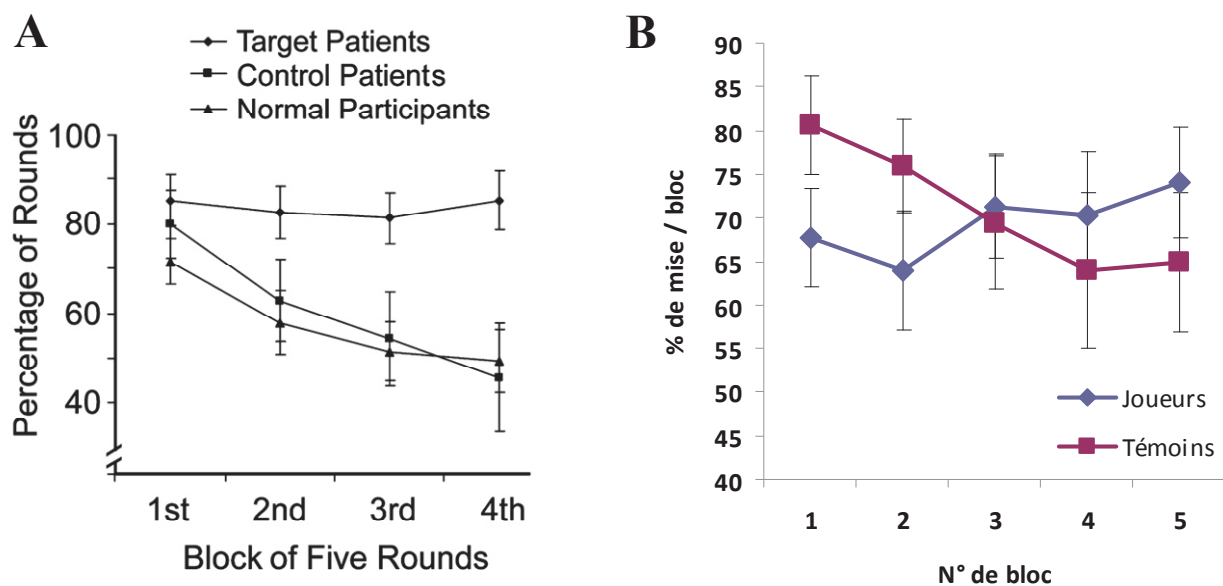
des probabilités de gain inférieures à 100%) (Weber and Huettel, 2008). Ce type de procédure classique permet entre autres d'évaluer les phénomènes de distorsion dans la perception des probabilités (cf Figure 5B). Les résultats ont montré une prise de risque plus élevée chez les joueurs, mais une distorsion équivalente des probabilités par rapport aux participants sains (Figure 34). Autrement dit, les joueurs ne surestiment pas spécialement les faibles probabilités de gain (typiques des jeux d'argent) mais adoptent un comportement globalement plus risqué pour toutes les probabilités.



**Figure 34. Comportement de prise de risque dans une tâche de « probability discounting ».** Dans cette expérience (réalisée au cours de ma thèse), les participants devaient faire des choix entre des sommes d'argent certaines et des sommes d'argent risquées. Les sommes d'argent risquées étaient de 20€, et associées à 8 probabilités différentes au cours de l'expérience (axe des abscisses). Les choix successifs des participants permettent de déterminer, pour chaque option risquée, un « équivalent certain », i.e. la somme d'argent qui a la même utilité subjective que l'option risquée (axe des ordonnées). L'aire sous la courbe «  $\text{Equivalent certain} = f(\text{option risquée})$  » est une mesure classique de la prise de risque. On voit sur ce graphique que cette aire est significativement plus importante pour les joueurs, indiquant une prise de risque plus grande. On peut aussi calculer la valeur espérée de chaque option risquée, et tracer une « courbe de neutralité », qui correspond à un comportement purement rationnel considérant que l'équivalent certain de chaque option risquée est sa valeur espérée. On voit sur le graphique que les courbes de choix des joueurs et des participants sains sont situées en-dessous de la courbe de neutralité pour les fortes probabilités, et au-dessus de la courbe de neutralité pour les faibles probabilités. Ceci reflète une distorsion courante, i.e. une sous-estimation des fortes probabilités, et une surestimation des faibles probabilités. Les deux groupes ne diffèrent pas sur l'intensité de cette distorsion.



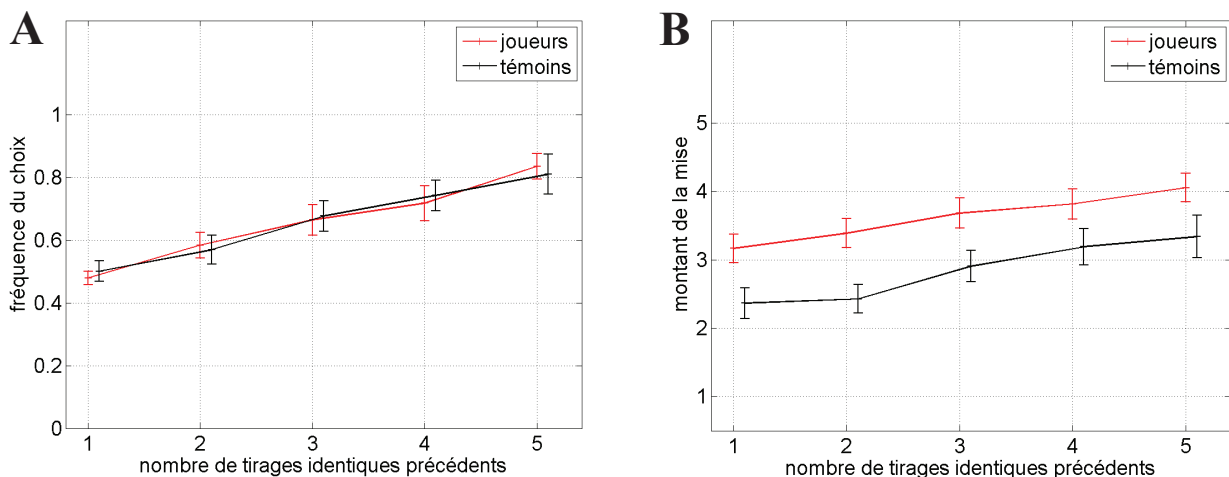
Dans la deuxième expérience comportementale, les participants devaient décider (au cours de trente parties successives) s'ils voulaient jouer ou non à un jeu leur permettant de miser 2€ pour avoir la chance de gagner 5€ avec une probabilité de 50%. La valeur espérée de ce jeu étant positive ( $5/2-2=0,50\text{€}$ ), la stratégie optimale est d'accepter de miser à chaque partie. La variable d'intérêt dans cette expérience est l'évolution du nombre de parties jouées au cours du temps. Dans cette tâche, les participants sains parient de moins en moins au cours du temps, alors que les patients atteints de lésions dans le cortex préfrontal ventro-médian parient à un rythme constant (Figure 35A) (Shiv et al., 2005). L'interprétation proposée est



**Figure 35. Comportement de prise de risque dans un jeu de hasard.** Dans cette expérience (réalisée au cours de ma thèse), les participants devaient décider s'ils voulaient jouer ou non à un jeu leur permettant de miser 2€ pour avoir la chance de gagner 5€ avec une probabilité de 50%. Les graphiques représentent l'évolution du nombre de parties acceptées au cours du temps (les parties sont regroupées par blocs, et le nombre de parties acceptées est représenté sous forme d'un pourcentage au sein de ces blocs). **(A)** L'expérience originale montre que les participants sains refusent de plus en plus de parties au cours du temps, alors que les patients atteints de lésion dans le cortex préfrontal ventro-médian (« Target patients »), qui ne se laisseraient pas gagner par les émotions négatives engendrées par les pertes, jouent à un rythme constant. D'après (Shiv et al., 2005). **(B)** Dans notre expérience, les joueurs pathologiques ont montré un comportement similaire à celui des patients lésés, i.e. un rythme de jeu constant, voire légèrement accéléré au cours du temps, alors que les participants sains ont montré, comme attendu, une diminution du nombre de parties jouées au cours du temps. Par analogie avec l'expérience originale, ce résultat suggère une perturbation des mécanismes émotionnels au niveau du cortex préfrontal ventro-médian chez les joueurs pathologiques.

que les participants sains se laissent progressivement gagner par les émotions négatives engendrées par les pertes, alors que les patients, en raison de leurs lésions, sont relativement insensibles à ces émotions. De façon intéressante, nous avons observé que les joueurs se comportaient comme les patients lésés, et avaient même tendance à jouer de plus en plus, alors que les participants sains, comme dans l'expérience originale, pariaient de moins en moins (Figure 35). Ce résultat, qui suggère une perturbation des mécanismes émotionnels au niveau du cortex préfrontal ventro-médian, est cohérent avec un ensemble de données neuropsychologiques qui montrent un dérèglement général des processus de prise de décision dans cette région chez les joueurs pathologiques (Clark, 2010).

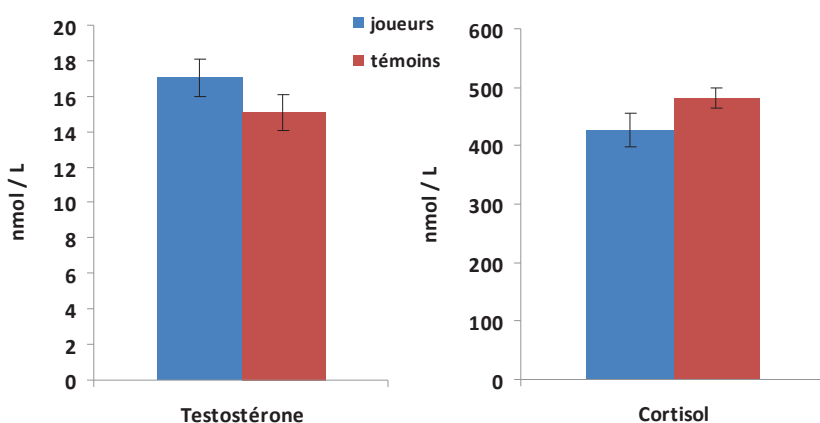
De plus, nous avons élaboré un protocole d'IRMf original basé sur un jeu de roulette, permettant de tester entre autres un biais cognitif répandu et connu sous le nom de « gambler's fallacy ». Ce biais consiste à croire que, dans un jeu de hasard telle que la roulette où les tirages successifs sont parfaitement indépendants, l'enchaînement de tirages successifs d'une même couleur augmente la probabilité de tirage de la couleur opposée au coup suivant.



**Figure 36. Biais de « gambler's fallacy » dans un jeu de roulette.** Dans cette expérience (réalisée au cours de ma thèse), les participants jouaient à un jeu de roulette leur permettant de sélectionner la mise (1, 2 ou 5€) et la couleur de leur choix (rouge ou vert) à chaque partie. **(A)** Ce graphique montre que lorsque le nombre de tirages identiques (i.e. d'une même couleur) augmente, les participants sains et les joueurs pathologiques ont une tendance d'autant plus forte à parier sur la couleur opposée : il s'agit du biais de « gambler's fallacy » (qui est bien un biais cognitif dans la mesure où les tirages sont parfaitement indépendants les uns des autres dans un tel jeu). **(B)** Par ailleurs, lorsque le nombre de tirages identiques augmente, la mise moyenne augmente également, reflétant la confiance accrue des participants concernant le résultat du tirage suivant. On observe que le biais de « gambler's fallacy » s'exprime avec la même intensité dans les deux groupes, mais que les joueurs prennent globalement plus de risques avec des mises plus importantes en moyenne.

Les résultats comportementaux montrent un biais particulièrement fort, à la fois chez les joueurs pathologiques et les participants sains (Figure 36). Des analyses IRMf sont en cours pour tenter de comprendre les mécanismes cérébraux à l'origine de ce biais. Néanmoins, des résultats préliminaires montrent déjà une activité très robuste du système de récompense en réponse aux gains monétaires, fournissant une preuve que cette tâche est très engageante (cf Figure 32). Par ailleurs, nos données suggèrent une dissociation intéressante entre la prise de risque et l'impulsivité dans ce jeu de roulette, puisque les joueurs parient des montants d'argent significativement plus importants que les participants sains, mais ne prennent pas leurs décisions plus rapidement en moyenne.

Enfin, nous nous sommes intéressés à plusieurs facteurs biologiques susceptibles d'influencer le comportement de jeu. Un résultat préliminaire montre que les joueurs recrutés dans notre expérience ont des niveaux de testostérone et de cortisol respectivement plus élevés et plus faibles que les participants sains (Figure 37). Des analyses plus poussées doivent être menées pour déterminer si cette différence est corrélée avec le comportement de jeu et les activités cérébrales sous-jacentes, mais ce résultat est déjà encourageant, car cohérent avec de précédentes études qui suggèrent une influence de ces hormones sur la prise de risque (Apicella et al., 2008; van den Bos et al., 2009). Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, l'une des hypothèses centrales sur le jeu pathologique concerne un dérèglement de la fonction dopaminergique. Pour tester cette hypothèse, en relation avec l'activité cérébrale, les participants ont été génotypés pour un certain nombre de gènes d'intérêt codant pour les récepteurs de la dopamine (DRD1, DRD2, DRD3 et DRD4), le transporteur de la dopamine (DAT) et une enzyme de dégradation de la dopamine (COMT). Les analyses sont en cours. Afin de compléter cette approche, mon stage post-doctoral prévoit d'utiliser une approche pharmacologique couplée à l'IRMf, qui aura pour but d'étudier l'influence d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques sur la prise de risque et l'activité cérébrale associée.



**Figure 37. Taux moyens de testostérone et de cortisol observés chez les participants sains et les joueurs pathologiques inclus dans nos expériences. Les différences sont significatives.**



## REFERENCES

1. Abler B, Walter H, Erk S (2005) Neural correlates of frustration. *Neuroreport* 16:669-672.
2. Abler B, Erk S, Walter H (2007) Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 191:823-833.
3. Abler B, Walter H, Erk S, Kammerer H, Spitzer M (2006) Prediction error as a linear function of reward probability is coded in human nucleus accumbens. *Neuroimage* 31:790-795.
4. Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC (2001) Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron* 32:537-551.
5. Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266-271.
6. American Psychiatric Association (2003) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
7. Amiez C, Joseph JP, Procyk E (2006) Reward encoding in the monkey anterior cingulate cortex. *Cereb Cortex* 16:1040-1055.
8. Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N (2003) Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 6:196-202.
9. Apicella CL, Dreber A, Campbell B, Gray PB, Hoffman M, Little AC (2008) Testosterone and financial risk preferences. *Evolution and Human Behavior* 29:384-390.
10. Aron AR, Shohamy D, Clark J, Myers C, Gluck MA, Poldrack RA (2004) Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning. *J Neurophysiol* 92:1144-1152.
11. Badre D (2008) Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci* 12:193-200.
12. Badre D, D'Esposito M (2009) Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nat Rev Neurosci* 10:659-669.
13. Bayer HM, Glimcher PW (2005) Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron* 47:129-141.
14. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2007) *Neuroscience: Exploring the brain*: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Bechara A, Damasio H (2002) Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 40:1675-1689.
16. Bechara A, Damasio A (2005) The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior* 52:336-372.
17. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
18. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR (1997) Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 275:1293-1295.
19. Bergh C, Eklund T, Sodersten P, Nordin C (1997) Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychol Med* 27:473-475.

20. Berns GS, Laibson D, Loewenstein G (2007) Intertemporal choice--toward an integrative framework. *Trends Cogn Sci* 11:482-488.
21. Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR (2001) Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* 21:2793-2798.
22. Berridge KC (2003) Pleasures of the brain. *Brain Cogn* 52:106-128.
23. Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 191:391-431.
24. Berridge KC, Valenstein ES (1991) What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus? *Behav Neurosci* 105:3-14.
25. Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28:309-369.
26. Berridge KC, Robinson TE (2003) Parsing reward. *Trends Neurosci* 26:507-513.
27. Berridge KC, Kringelbach ML (2008) Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)* 199:457-480.
28. Blaszczynski A, Nower L (2002) A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction* 97:487-499.
29. Blood AJ, Zatorre RJ (2001) Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:11818-11823.
30. Blood AJ, Zatorre RJ, Bermudez P, Evans AC (1999) Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat Neurosci* 2:382-387.
31. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A (2003) Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 49:226-231.
32. Bowirrat A, Oscar-Berman M (2005) Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B:29-37.
33. Brand M, Kalbe E, Labudda K, Fujiwara E, Kessler J, Markowitsch HJ (2005) Decision-making impairments in patients with pathological gambling. *Psychiatry Res* 133:91-99.
34. Brauer LH, Goudie AJ, de Wit H (1997) Dopamine ligands and the stimulus effects of amphetamine: animal models versus human laboratory data. *Psychopharmacology (Berl)* 130:2-13.
35. Bray S, O'Doherty J (2007) Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *J Neurophysiol* 97:3036-3045.
36. Bray S, Shimojo S, O'Doherty JP (2010) Human medial orbitofrontal cortex is recruited during experience of imagined and real rewards. *J Neurophysiol* 103:2506-2512.
37. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001) Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30:619-639.
38. Buhler M, Vollstadt-Klein S, Kobiella A, Budde H, Reed LJ, Braus DF, Buchel C, Smolka MN (2010) Nicotine dependence is characterized by disordered reward processing in a network driving motivation. *Biol Psychiatry* 67:745-752.
39. Burgess ML, Davis JM, Borg TK, Buggy J (1991) Intracranial self-stimulation motivates treadmill running in rats. *J Appl Physiol* 71:1593-1597.

## REFERENCES

40. Caggiula AR, Hoebel BG (1966) "Copulation-reward site" in the posterior hypothalamus. *Science* 153:1284-1285.
41. Cannon CM, Bseikri MR (2004) Is dopamine required for natural reward? *Physiol Behav* 81:741-748.
42. Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annunzi A, Bellodi L (2002) Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol Psychiatry* 51:334-341.
43. Chase HW, Clark L (2010) Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *J Neurosci* 30:6180-6187.
44. Chen MK, Lakshminarayanan V, Santos LR (2006) How basic are behavioral biases? Evidence from capuchin monkey trading behavior. *Journal of Political Economy* 114:517-537.
45. Chib VS, Rangel A, Shimojo S, O'Doherty JP (2009) Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 29:12315-12320.
46. Chudasama Y, Robbins TW (2006) Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol* 73:19-38.
47. Clark L (2010) Decision-making during gambling: an integration of cognitive and psychobiological approaches. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 365:319-330.
48. Clark L, Cools R, Robbins TW (2004) The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain Cogn* 55:41-53.
49. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N (2009) Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron* 61:481-490.
50. Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D, Elger CE, Sturm V, Schlaepfer TE (2009) Neuroelectric signatures of reward learning and decision-making in the human nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 34:1649-1658.
51. Comings DE, Blum K (2000) Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research* 126:325-341.
52. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R (1996) A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 6:223-234.
53. Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P (1997) Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 2:44-56.
54. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, MacMurray JP (1999) Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 88:358-368.
55. Cox SM, Andrade A, Johnsrude IS (2005) Learning to like: a role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward. *J Neurosci* 25:2733-2740.
56. Critchley HD, Rolls ET (1996) Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol* 75:1673-1686.
57. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ (2001) Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron* 29:537-545.
58. Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N (2005) Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry* 58:787-795.

59. D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD (2008) BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 319:1264-1267.
60. da Silva Lobo DS, Vallada HP, Knight J, Martins SS, Tavares H, Gentil V, Kennedy JL (2007) Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *J Gambl Stud* 23:421-433.
61. Dagher A, Robbins TW (2009) Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 61:502-510.
62. Daniel R, Pollmann S (2010) Comparing the neural basis of monetary reward and cognitive feedback during information-integration category learning. *J Neurosci* 30:47-55.
63. David SP, Munafo MR, Johansen-Berg H, Smith SM, Rogers RD, Matthews PM, Walton RT (2005) Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 58:488-494.
64. de Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F (2003a) Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. *J Neurophysiol* 90:1865-1876.
65. de Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, Hobden P (2003b) Representation of umami taste in the human brain. *J Neurophysiol* 90:313-319.
66. de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N (2003c) Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* 18:2059-2068.
67. De Martino B, Kumaran D, Holt B, Dolan RJ (2009) The neurobiology of reference-dependent value computation. *J Neurosci* 29:3833-3842.
68. de Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W (2009) Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 34:1027-1038.
69. de Waal FB, Leimgruber K, Greenberg AR (2008) Giving is self-rewarding for monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:13685-13689.
70. Deaner RO, Khera AV, Platt ML (2005) Monkeys pay per view: adaptive valuation of social images by rhesus macaques. *Curr Biol* 15:543-548.
71. Delgado MR (2007) Reward-related responses in the human striatum. *Ann N Y Acad Sci* 1104:70-88.
72. Delgado MR, Locke HM, Stenger VA, Fiez JA (2003) Dorsal striatum responses to reward and punishment: effects of valence and magnitude manipulations. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:27-38.
73. Delgado MR, Miller MM, Inati S, Phelps EA (2005) An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage* 24:862-873.
74. Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA (2000) Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol* 84:3072-3077.
75. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE (2005) Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 62:1377-1381.
76. Domenech P, Dreher JC (2008) Distinguishing two brain systems involved in choosing between different types of rewards. *Society for Neuroscience Annual Meeting*, Washington DC.
77. Doya K (2008) Modulators of decision making. *Nat Neurosci* 11:410-416.
78. Dreher JC, Kohn P, Berman KF (2006) Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561-573.



## REFERENCES

79. Eisen SA, Slutske WS, Lyons MJ, Lassman J, Xian H, Toomey R, Chantarujikapong S, Tsuang MT (2001) The genetics of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry* 6:195-204.
80. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000a) Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10:308-317.
81. Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000b) Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* 20:6159-6165.
82. Elliott R, Agnew Z, Deakin JF (2008) Medial orbitofrontal cortex codes relative rather than absolute value of financial rewards in humans. *Eur J Neurosci* 27:2213-2218.
83. Elliott R, Newman JL, Longe OA, William Deakin JF (2004) Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems. *Neuroimage* 21:984-990.
84. Falck B, Hillarp NA (1959) On the cellular localization of catechol amines in the brain. *Acta Anat (Basel)* 38:277-279.
85. Ferrari PF, van Erp AM, Tornatzky W, Miczek KA (2003) Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *Eur J Neurosci* 17:371-378.
86. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898-1902.
87. FitzGerald TH, Seymour B, Dolan RJ (2009) The role of human orbitofrontal cortex in value comparison for incommensurable objects. *J Neurosci* 29:8388-8395.
88. Fliessbach K, Rohe T, Linder NS, Trautner P, Elger CE, Weber B (2010) Retest reliability of reward-related BOLD signals. *Neuroimage* 50:1168-1176.
89. Fonteille V, Stoléru S (2010) Les corrélats cérébraux du désir sexuel: approche en neuro-imagerie fonctionnelle. *Sexologies* (in press).
90. Forbush KT, Shaw M, Graeber MA, Hovick L, Meyer VJ, Moser DJ, Bayless J, Watson D, Black DW (2008) Neuropsychological characteristics and personality traits in pathological gambling. *CNS Spectr* 13:306-315.
91. Fox CF, Poldrack RA (2008) Prospect theory and the brain. In: *Neuroeconomics: decision making and the brain* (Glimcher PW, Camerer C, Fehr E, Poldrack RA, eds), pp 145-174. New York: Elsevier.
92. Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E (1999) The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* 10:453-459.
93. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A (2007) Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 22:1757-1763.
94. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA (2000) Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 157:1789-1798.
95. Garner RP, Terracio L, Borg TK, Buggy J (1991) Intracranial self-stimulation motivates weight-lifting exercise in rats. *J Appl Physiol* 71:1627-1631.
96. Glascher J, Daw N, Dayan P, O'Doherty JP (2010) States versus rewards: dissociable neural prediction error signals underlying model-based and model-free reinforcement learning. *Neuron* 66:585-595.
97. Goldstein RZ, Volkow ND (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159:1642-1652.

98. Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Zhang L, Cottone LA, Maloney T, Telang F, Caparelli EC, Chang L, Ernst T, Samaras D, Squires NK, Volkow ND (2007) Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *Am J Psychiatry* 164:43-51.
99. Goodman A (2008) Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol* 75:266-322.
100. Gorwood P (2008) Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci* 10:291-299.
101. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2002a) Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22:10829-10837.
102. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2003) Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301:1104-1107.
103. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ (2002b) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22:10819-10828.
104. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W (2004) Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev* 28:123-141.
105. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W (2006) Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* 101:534-547.
106. Goudriaan AE, de Ruyter MB, van den Brink W, Oosterlaan J, Veltman DJ (2010) Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol* 15:491-503.
107. Grabenhorst F, Rolls ET (2008) Selective attention to affective value alters how the brain processes taste stimuli. *Eur J Neurosci* 27:723-729.
108. Grabenhorst F, Rolls ET, Parris BA (2008) From affective value to decision-making in the prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 28:1930-1939.
109. Grabenhorst F, Rolls ET, Margot C, da Silva MA, Velazco MI (2007) How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions: odor mixtures. *J Neurosci* 27:13532-13540.
110. Grabenhorst F, D'Souza AA, Parris BA, Rolls ET, Passingham RE (2010) A common neural scale for the subjective pleasantness of different primary rewards. *Neuroimage* 51:1265-1274.
111. Granon S, Passetti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2000) Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 20:1208-1215.
112. Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA (2010) Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 36:233-241.
113. Grinband J, Hirsch J, Ferrera VP (2006) A neural representation of categorization uncertainty in the human brain. *Neuron* 49:757-763.
114. Grossman SP (1979) The biology of motivation. *Annu Rev Psychol* 30:209-242.
115. Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2004) Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 175:296-302.
116. Gumert M (2007) Payment for sex in a macaque mating market. *Animal Behaviour* 74:1655-1667.
117. Haber SN, Knutson B (2010) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4-26.

## REFERENCES

118. Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K (2004) Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat Neurosci* 7:411-416.
119. Hare TA, Camerer CF, Rangel A (2009) Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 324:646-648.
120. Hare TA, O'Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A (2008) Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci* 28:5623-5630.
121. Hariri AR, Brown SM, Williamson DE, Flory JD, de Wit H, Manuck SB (2006) Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. *J Neurosci* 26:13213-13217.
122. Hayden BY, Platt ML (2007) Temporal discounting predicts risk sensitivity in rhesus macaques. *Curr Biol* 17:49-53.
123. Hayden BY, Platt ML (2009) Gambling for Gatorade: risk-sensitive decision making for fluid rewards in humans. *Anim Cogn* 12:201-207.
124. Hayden BY, Heilbronner SR, Platt ML (2010) Ambiguity aversion in rhesus macaques. *Front Neurosci* 4.
125. Hayden BY, Parikh PC, Deaner RO, Platt ML (2007) Economic principles motivating social attention in humans. *Proc Biol Sci* 274:1751-1756.
126. Henson R (2006) Forward inference using functional neuroimaging: dissociations versus associations. *Trends Cogn Sci* 10:64-69.
127. Hermer-Vazquez L, Hermer-Vazquez R, Rybinnik I, Greebel G, Keller R, Xu S, Chapin JK (2005) Rapid learning and flexible memory in "habit" tasks in rats trained with brain stimulation reward. *Physiol Behav* 84:753-759.
128. Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, Miltner WH (2010) Hypersensitivity to reward in problem gamblers. *Biol Psychiatry* 67:781-783.
129. Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD (2005) Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature* 438:854-857.
130. Hollerman JR, Schultz W (1998) Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1:304-309.
131. Horvitz JC (2000) Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 96:651-656.
132. Hsu M, Krajbich I, Zhao C, Camerer CF (2009) Neural response to reward anticipation under risk is nonlinear in probabilities. *J Neurosci* 29:2231-2237.
133. Huettel SA, Song AW, McCarthy G (2005) Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *J Neurosci* 25:3304-3311.
134. Imperato A, Puglisi-Allegra S, Casolini P, Angelucci L (1991) Changes in brain dopamine and acetylcholine release during and following stress are independent of the pituitary-adrenocortical axis. *Brain Res* 538:111-117.
135. Izuma K, Saito DN, Sadato N (2008) Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 58:284-294.
136. Kable JW, Glimcher PW (2007) The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat Neurosci* 10:1625-1633.

137. Kahneman D, Tversky A (1979) Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica* 47:263-292.
138. Kahneman D, Wakker PP, Sarin R (1997) Back to Bentham? Explorations of Experienced Utility. *The Quarterly Journal of Economics* 112:375-405.
139. Kampe KK, Frith CD, Dolan RJ, Frith U (2001) Reward value of attractiveness and gaze. *Nature* 413:589.
140. Karama S, Lecours AR, Leroux JM, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, Beauregard M (2002) Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 16:1-13.
141. Kim H, Shimojo S, O'Doherty JP (2006) Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biol* 4:e233.
142. Kim H, Shimojo S, O'Doherty JP (2010) Overlapping Responses for the Expectation of Juice and Money Rewards in Human Ventromedial Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* (epub).
143. Kirsch P, Ronshausen S, Mier D, Gallhofer B (2007) The influence of antipsychotic treatment on brain reward system reactivity in schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry* 40:196-198.
144. Kiyatkin EA, Gratton A (1994) Electrochemical monitoring of extracellular dopamine in nucleus accumbens of rats lever-pressing for food. *Brain Res* 652:225-234.
145. Knutson B, Cooper JC (2005) Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol* 18:411-417.
146. Knutson B, Gibbs SE (2007) Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* 191:813-822.
147. Knutson B, Wimmer GE (2007) Splitting the difference: how does the brain code reward episodes? *Ann N Y Acad Sci* 1104:54-69.
148. Knutson B, Bossaerts P (2007) Neural antecedents of financial decisions. *J Neurosci* 27:8174-8177.
149. Knutson B, Greer SM (2008) Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3771-3786.
150. Knutson B, Delgado MR, Phillips PEM (2008) Representation of subjective value in the striatum. In: *Neuroeconomics: decision making and the brain* (Glimcher PW, Camerer C, Fehr E, Poldrack RA, eds), pp 387-403. New York: Elsevier.
151. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a) Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21:RC159.
152. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b) Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12:3683-3687.
153. Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003) A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 18:263-272.
154. Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005) Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25:4806-4812.
155. Knutson B, Bjork JM, Fong GW, Hommer D, Mattay VS, Weinberger DR (2004) Amphetamine modulates human incentive processing. *Neuron* 43:261-269.
156. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM (1998) Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393:266-268.
157. Koob GF, Le Moal M (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278:52-58.

## REFERENCES

158. Kranz F, Ishai A (2006) Face perception is modulated by sexual preference. *Curr Biol* 16:63-68.
159. Kringelbach ML (2005) The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6:691-702.
160. Kringelbach ML, Rolls ET (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72:341-372.
161. Kringelbach ML, Berridge KC (2009) Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn Sci* 13:479-487.
162. Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C (2003) Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13:1064-1071.
163. Kuhnen CM, Knutson B (2005) The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 47:763-770.
164. Ladouceur R, Sevigny S, Blaszczynski A, O'Connor K, Lavoie ME (2003) Video lottery: winning expectancies and arousal. *Addiction* 98:733-738.
165. Laird AR, Fox PM, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL, Turkeltaub PE, Kochunov P, Fox PT (2005) ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* 25:155-164.
166. Lakey CE, Goodie AS, Campbell WK (2006) Frequent Card Playing and Pathological Gambling: The Utility of the Georgia Gambling Task and Iowa Gambling Task for Predicting Pathology. *J Gambli Stud*.
167. Lakshminaryanan V, Chen MK, Santos LR (2008) Endowment effect in capuchin monkeys. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3837-3844.
168. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO (1993) Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 30:261-273.
169. Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, Sahakian BJ, Clark L (2009) Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. *Addiction* 104:1006-1015.
170. Lea SE, Webley P (2006) Money as tool, money as drug: the biological psychology of a strong incentive. *Behav Brain Sci* 29:161-176; discussion 176-209.
171. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH (2007) Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One* 2:e698.
172. Lesieur HR, Blume SB (1987) The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 144:1184-1188.
173. Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A (2002) Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 27:1027-1035.
174. Linnet J, Moller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D (2010a) Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction*.
175. Linnet J, Peterson E, Doudet DJ, Gjedde A, Moller A (2010b) Dopamine release in ventral striatum of pathological gamblers losing money. *Acta Psychiatr Scand* 122:326-333.
176. Logothetis NK, Wandell BA (2004) Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 66:735-769.
177. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157.

178. Lohrenz T, McCabe K, Camerer CF, Montague PR (2007) Neural signature of fictive learning signals in a sequential investment task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:9493-9498.
179. Lucht M, Roskopf D (2008) Comment on "Genetically determined differences in learning from errors". *Science* 321:200; author reply 200.
180. Martin-Solch C, Magyar S, Kunig G, Missimer J, Schultz W, Leenders KL (2001) Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 139:278-286.
181. McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S (1999) Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav Brain Res* 101:129-152.
182. McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38:339-346.
183. McClure SM, York MK, Montague PR (2004a) The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10:260-268.
184. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD (2004b) Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 306:503-507.
185. McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD (2007) Time discounting for primary rewards. *J Neurosci* 27:5796-5804.
186. McClure SM, Li J, Tomlin D, Cypert KS, Montague LM, Montague PR (2004c) Neural correlates of behavioral preference for culturally familiar drinks. *Neuron* 44:379-387.
187. Menon V, Levitin DJ (2005) The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage* 28:175-184.
188. Meyer G, Schwertfeger J, Exton MS, Janssen OE, Knapp W, Stadler MA, Schedlowski M, Kruger TH (2004) Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology* 29:1272-1280.
189. Miedl SF, Fehr T, Meyer G, Herrmann M (2010) Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiatry Res* 181:165-173.
190. Milner PM (1989) The discovery of self-stimulation and other stories. *Neurosci Biobehav Rev* 13:61-67.
191. Mohr PN, Biele G, Heekeren HR (2010) Neural processing of risk. *J Neurosci* 30:6613-6619.
192. Montague PR (2006) *Why choose this book? How we make decisions*: EP Dutton.
193. Montague PR, Berns GS (2002) Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 36:265-284.
194. Morris G, Nevet A, Arkadir D, Vaadia E, Bergman H (2006) Midbrain dopamine neurons encode decisions for future action. *Nat Neurosci* 9:1057-1063.
195. Murray EA (2007) The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci* 11:489-497.
196. Murray EA, O'Doherty JP, Schoenbaum G (2007) What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. *J Neurosci* 27:8166-8169.
197. Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC (2008) Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry* 13:239, 267-276.
198. Nesse RM, Berridge KC (1997) Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 278:63-66.

## REFERENCES

199. Nieuwenhuis S, Heslenfeld DJ, von Geusau NJ, Mars RB, Holroyd CB, Yeung N (2005) Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *Neuroimage* 25:1302-1309.
200. Niv Y, Schoenbaum G (2008) Dialogues on prediction errors. *Trends Cogn Sci* 12:265-272.
201. Noble EP (2000) Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 15:79-89.
202. Nower L, Blaszczynski A (2010) Gambling motivations, money-limiting strategies, and precommitment preferences of problem versus non-problem gamblers. *J Gambl Stud* 26:361-372.
203. O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ (2003a) Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci* 23:7931-7939.
204. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001a) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 4:95-102.
205. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2001b) Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85:1315-1321.
206. O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ (2003b) Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* 41:147-155.
207. O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004) Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304:452-454.
208. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G (2000) Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11:399-403.
209. O'Doherty JP (2004) Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14:769-776.
210. O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ (2002) Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33:815-826.
211. O'Doherty JP, Dayan P, Friston K, Critchley H, Dolan RJ (2003c) Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron* 38:329-337.
212. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:9868-9872.
213. Olds J (1956) Pleasure centers in the brain. *Scientific American* 195:105-116.
214. Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47:419-427.
215. Olds ME, Fobes JL (1981) The central basis of motivation: intracranial self-stimulation studies. *Annu Rev Psychol* 32:523-574.
216. Padoa-Schioppa C, Assad JA (2006) Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 441:223-226.
217. Padoa-Schioppa C, Assad JA (2008) The representation of economic value in the orbitofrontal cortex is invariant for changes of menu. *Nat Neurosci* 11:95-102.
218. Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS (2002) Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci* 5:97-98.
219. Paulus MP, Frank LR (2006) Anterior cingulate activity modulates nonlinear decision weight function of uncertain prospects. *Neuroimage* 30:668-677.

220. Pavlov IP (1927) *Conditioned Reflexes*. London: Oxford University Press.
221. Perez de Castro I, Ibanez A, Torres P, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J (1997) Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics* 7:345-348.
222. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442:1042-1045.
223. Pessiglione M, Petrovic P, Daunizeau J, Palminteri S, Dolan RJ, Frith CD (2008) Subliminal instrumental conditioning demonstrated in the human brain. *Neuron* 59:561-567.
224. Pessiglione M, Schmidt L, Draganski B, Kalisch R, Lau H, Dolan RJ, Frith CD (2007) How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science* 316:904-906.
225. Peters J, Buchel C (2009) Overlapping and distinct neural systems code for subjective value during intertemporal and risky decision making. *J Neurosci* 29:15727-15734.
226. Peters J, Buchel C (2010) Neural representations of subjective reward value. *Behav Brain Res* 213:135-141.
227. Petry NM (2001a) Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *J Abnorm Psychol* 110:482-487.
228. Petry NM (2001b) Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend* 63:29-38.
229. Petry NM (2007) Gambling and substance use disorders: current status and future directions. *Am J Addict* 16:1-9.
230. Petry NM, Stinson FS, Grant BF (2005) Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 66:564-574.
231. Phillips AG, Blaha CD, Fibiger HC (1989) Neurochemical correlates of brain-stimulation reward measured by ex vivo and in vivo analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 13:99-104.
232. Plassmann H, O'Doherty J, Rangel A (2007) Orbitofrontal cortex encodes willingness to pay in everyday economic transactions. *J Neurosci* 27:9984-9988.
233. Plassmann H, O'Doherty J, Shiv B, Rangel A (2008) Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1050-1054.
234. Platt ML, Padoa-Schioppa C (2008) Neuronal representation of value. In: *Neuroeconomics: decision making and the brain* (Glimcher PW, Camerer C, Fehr E, Poldrack RA, eds), pp 441-462. New York: Elsevier.
235. Platt ML, Huettel SA (2008) Risky business: the neuroeconomics of decision making under uncertainty. *Nat Neurosci* 11:398-403.
236. Poldrack RA (2006) Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? *Trends Cogn Sci* 10:59-63.
237. Porcelli AJ, Delgado MR (2009) Reward processing in the human brain: insights from fMRI. In: *Handbook of Reward and Decision-Making* (Dreher JC, Tremblay L, eds), pp 165-184. New York: Academic Press.
238. Potenza MN (2008) Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3181-3189.



## REFERENCES

239. Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC (2003a) An fMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 160:1990-1994.
240. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE (2003b) Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 60:828-836.
241. Preusschoff K, Bossaerts P, Quartz SR (2006) Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. *Neuron* 51:381-390.
242. Preusschoff K, Quartz SR, Bossaerts P (2008) Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J Neurosci* 28:2745-2752.
243. Prévost C, Pessiglione M, Metereau E, Cléry-Melin ML, Dreher JC (2010) Distinct valuation subsystems in the human brain for effort and delay. *J Neurosci* 30:14080-14090.
244. Ramnani N, Behrens TE, Penny W, Matthews PM (2004) New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry* 56:613-619.
245. Ramsey JD, Hanson SJ, Hanson C, Halchenko YO, Poldrack RA, Glymour C (2010) Six problems for causal inference from fMRI. *Neuroimage* 49:1545-1558.
246. Rangel A, Hare T (2010) Neural computations associated with goal-directed choice. *Curr Opin Neurobiol* 20:262-270.
247. Rangel A, Camerer C, Montague PR (2008) A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9:545-556.
248. Raylu N, Oei TP (2004) Role of culture in gambling and problem gambling. *Clin Psychol Rev* 23:1087-1114.
249. Redouté J, Stoleru S, Gregoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Forest MG, Pujol JF (2000) Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum Brain Mapp* 11:162-177.
250. Rescorla RA, Wagner AR (1972) A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In: *Classical Conditioning II: Current Research and Theory* (Black AH, Prokasy WF, eds), pp 64-99. New York: Appleton-Century-Crofts.
251. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 8:147-148.
252. Richardson NR, Gratton A (1996) Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: an electrochemical study in rat. *J Neurosci* 16:8160-8169.
253. Rilling J, Gutman D, Zeh T, Pagnoni G, Berns G, Kilts C (2002) A neural basis for social cooperation. *Neuron* 35:395-405.
254. Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18:247-291.
255. Robinson TE, Berridge KC (2003) Addiction. *Annu Rev Psychol* 54:25-53.
256. Roca M, Torralva T, Lopez P, Cetkovich M, Clark L, Manes F (2008) Executive functions in pathologic gamblers selected in an ecologic setting. *Cogn Behav Neurol* 21:1-4.
257. Roesch MR, Olson CR (2004) Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex. *Science* 304:307-310.
258. Roesch MR, Olson CR (2005) Neuronal activity in primate orbitofrontal cortex reflects the value of time. *J Neurophysiol* 94:2457-2471.

259. Roesch MR, Calu DJ, Schoenbaum G (2007) Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nat Neurosci* 10:1615-1624.
260. Rolls ET (1999) *The brain and emotion*. Oxford: Oxford University Press.
261. Rolls ET, Baylis LL (1994) Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 14:5437-5452.
262. Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S (1989) Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *Eur J Neurosci* 1:53-60.
263. Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE (2003a) Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18:695-703.
264. Rolls ET, O'Doherty J, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2003b) Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex* 13:308-317.
265. Rosen BR, Buckner RL, Dale AM (1998) Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:773-780.
266. Rudebeck PH, Walton ME, Smyth AN, Bannerman DM, Rushworth MF (2006) Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci* 9:1161-1168.
267. Salamone JD (1994) The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res* 61:117-133.
268. Salimi-Khorshidi G, Smith SM, Keltner JR, Wager TD, Nichols TE (2009) Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. *Neuroimage* 45:810-823.
269. Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD (2003) The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science* 300:1755-1758.
270. Satoh T, Nakai S, Sato T, Kimura M (2003) Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci* 23:9913-9923.
271. Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K, Ballmaier M, Rapp M, Wrase J, Juckel G, Gallinat J, Heinz A (2009) Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. *Biol Psychiatry* 65:1032-1039.
272. Schmidt L, Clery-Melin ML, Lafargue G, Valabregue R, Fossati P, Dubois B, Pessiglione M (2009) Get aroused and be stronger: emotional facilitation of physical effort in the human brain. *J Neurosci* 29:9450-9457.
273. Schultz W (2000) Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 1:199-207.
274. Schultz W (2004) Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol* 14:139-147.
275. Schultz W (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57:87-115.
276. Schultz W (2007a) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 30:259-288.
277. Schultz W (2007b) Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 30:203-210.
278. Schultz W, Dickinson A (2000) Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23:473-500.
279. Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593-1599.

## REFERENCES

280. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR (2000) Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 10:272-284.
281. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK (2006) Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 26:10789-10795.
282. Seymour B, Daw N, Dayan P, Singer T, Dolan R (2007) Differential encoding of losses and gains in the human striatum. *J Neurosci* 27:4826-4831.
283. Shiv B, Loewenstein G, Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2005) Investment behavior and the negative side of emotion. *Psychol Sci* 16:435-439.
284. Shizgal P (1997) Neural basis of utility estimation. *Curr Opin Neurobiol* 7:198-208.
285. Slutske WS, Caspi A, Moffitt TE, Poulton R (2005) Personality and problem gambling: a prospective study of a birth cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 62:769-775.
286. Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M (2000) Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 57:666-673.
287. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001) Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124:1720-1733.
288. Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T (2003) Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 39:701-711.
289. Smith DV, Hayden BY, Truong TK, Song AW, Platt ML, Huettel SA (2010) Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci* 30:2490-2495.
290. Spreckelmeyer KN, Krach S, Kohls G, Rademacher L, Irmak A, Konrad K, Kircher T, Gruner G (2009) Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Soc Cogn Affect Neurosci* 4:158-165.
291. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, Rusjan P, Houle S, Strafella AP (2009) Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [<sup>11</sup>C] raclopride PET study. *Brain* 132:1376-1385.
292. Sugrue LP, Corrado GS, Newsome WT (2005) Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nat Rev Neurosci* 6:363-375.
293. Sutton RS, Barto AG (1981) Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction. *Psychol Rev* 88:135-170.
294. Sutton RS, Barto AG (1998) Reinforcement learning: An introduction. Cambridge, MA: The MIT press.
295. Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT (2007) Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp* 28:1276-1286.
296. Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S (2004) Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci* 7:887-893.
297. Thorndike EL (1911) Animal intelligence: Experimental studies. New York: MacMillan.
298. Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W (2005) Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307:1642-1645.
299. Tobler PN, Christopoulos GI, O'Doherty JP, Dolan RJ, Schultz W (2008) Neuronal distortions of reward probability without choice. *J Neurosci* 28:11703-11711.

300. Tom SM, Fox CR, Trepel C, Poldrack RA (2007) The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science* 315:515-518.
301. Tremblay L, Schultz W (1999) Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398:704-708.
302. Trepel C, Fox CR, Poldrack RA (2005) Prospect theory on the brain? Toward a cognitive neuroscience of decision under risk. *Brain Res Cogn Brain Res* 23:34-50.
303. Tricomi EM, Delgado MR, Fiez JA (2004) Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron* 41:281-292.
304. Valenstein ES, Cox VC, Kakolewski JW (1970) Reexamination of the role of the hypothalamus in motivation. *Psychol Rev* 77:16-31.
305. Valentin VV, O'Doherty JP (2009) Overlapping prediction errors in dorsal striatum during instrumental learning with juice and money reward in the human brain. *J Neurophysiol* 102:3384-3391.
306. van den Bos R, Harteveld M, Stoop H (2009) Stress and decision-making in humans: performance is related to cortisol reactivity, albeit differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 34:1449-1458.
307. van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE (2010) Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neurosci Biobehav Rev* 34:87-107.
308. Venisse J-L (2007) Rapport pour la MILDT concernant le problème des addictionsaux jeux. In.
309. Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L (2008) Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 32:777-810.
310. Vitaro F, Arseneault L, Tremblay RE (1999) Impulsivity predicts problem gambling in low SES adolescent males. *Addiction* 94:565-575.
311. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ (2002a) Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 78:610-624.
312. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Franceschi D, Wong C, Gatley SJ, Gifford AN, Ding YS, Pappas N (2002b) "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse* 44:175-180.
313. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, Hallett M (2010) Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 65:135-142.
314. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M (2007) Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64:212-216.
315. Wachtel SR, Ortengren A, de Wit H (2002) The effects of acute haloperidol or risperidone on subjective responses to methamphetamine in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 68:23-33.
316. Wallis JD (2007) Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 30:31-56.
317. Wallis JD, Miller EK (2003) Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci* 18:2069-2081.
318. Walton ME, Bannerman DM, Rushworth MF (2002) The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making. *J Neurosci* 22:10996-11003.
319. Walton ME, Bannerman DM, Alterescu K, Rushworth MF (2003) Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *J Neurosci* 23:6475-6479.

## REFERENCES

320. Waltz JA, Schweitzer JB, Gold JM, Kurup PK, Ross TJ, Salmeron BJ, Rose EJ, McClure SM, Stein EA (2009) Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary reinforcers. *Neuropsychopharmacology* 34:1567-1577.
321. Weber B, Rangel A, Wibrall M, Falk A (2009) The medial prefrontal cortex exhibits money illusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:5025-5028.
322. Weber BJ, Huettel SA (2008) The neural substrates of probabilistic and intertemporal decision making. *Brain Res* 1234:104-115.
323. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE (2010) Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 67:589-595.
324. Welte JW, Barnes GM, Wieczorek WF, Tidwell MC, Parker J (2002) Gambling participation in the U.S.-- results from a national survey. *J Gambl Stud* 18:313-337.
325. Winston JS, O'Doherty J, Kilner JM, Perrett DI, Dolan RJ (2007) Brain systems for assessing facial attractiveness. *Neuropsychologia* 45:195-206.
326. Wise RA (1980) The dopamine synapse and the notion of 'pleasure centers' in the brain. *Trends Neurosci* 3:91-95.
327. Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences* 5:39-53.
328. Wise RA (1996) Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu Rev Neurosci* 19:319-340.
329. Wise RA (2002) Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 36:229-240.
330. Wise SP (2008) Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci* 31:599-608.
331. Wittmann M, Leland DS, Paulus MP (2007) Time and decision making: differential contribution of the posterior insular cortex and the striatum during a delay discounting task. *Exp Brain Res* 179:643-653.
332. Wrase J, Grusser SM, Klein S, Diener C, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2002) Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. *Eur Psychiatry* 17:287-291.
333. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wustenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, Beck A, Strohle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A (2007) Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 35:787-794.
334. Wyvell CL, Berridge KC (2000) Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward "wanting" without enhanced "liking" or response reinforcement. *J Neurosci* 20:8122-8130.
335. Yacubian J, Glascher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF, Buchel C (2006) Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* 26:9530-9537.
336. Yarkoni T, Poldrack RA, Van Essen DC, Wager TD (2010) Cognitive neuroscience 2.0: building a cumulative science of human brain function. *Trends Cogn Sci* 14:489-496.
337. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ (1988) The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Physiol Behav* 42:223-229.
338. Zack M, Poulos CX (2004) Amphetamine primes motivation to gamble and gambling-related semantic networks in problem gamblers. *Neuropsychopharmacology* 29:195-207.

339. Zack M, Poulos CX (2007) A D2 antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers. *Neuropsychopharmacology* 32:1678-1686.
340. Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, Gunn R, McGlone F, Dichter GS, Dagher A (2004) Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci* 24:4105-4112.
341. Zeeb FD, Robbins TW, Winstanley CA (2009) Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology* 34:2329-2343.
342. Ziauddeen H, Murray GK (2010) The relevance of reward pathways for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 23:91-96.
343. Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS (2003) Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J Neurosci* 23:8092-8097.
344. Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS (2004) Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 42:509-517.
345. Zink CF, Pagnoni G, Chappelow J, Martin-Skurski M, Berns GS (2006) Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *Neuroimage* 29:977-983.
346. Zink CF, Tong Y, Chen Q, Bassett DS, Stein JL, Meyer-Lindenberg A (2008) Know your place: neural processing of social hierarchy in humans. *Neuron* 58:273-283.

## PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

### Article accepté

Sescousse G., Redouté J. & Dreher J-C (2010). *The architecture of reward value coding in the orbitofrontal cortex*. J Neurosci 30:13095-13104.

### Articles en préparation

Sescousse G., Caldù X., Segura B. & Dreher J-C. *A unique brain reward circuit for multiple rewards? A meta-analysis of the human neuroimaging literature*

Sescousse G., Barbalat G., Domenech P. & Dreher J-C. *Disturbed brain responses to monetary and non-monetary rewards in pathological gambling*

Sescousse G., Eche J., Saoud M., d'Amato T. & Dreher J-C. *Disruption of ventral striatal responses to primary and secondary rewards in patients with schizophrenia*

Sescousse G., Rogues S., Versini A., Ramoz N., Gorwood P. & Dreher J-C. *Modulation of loss aversion behaviour by reward type and genetic factors*

Rogues S., Versini A., Sescousse G., Ramoz N., Gorwood P. & Dreher J-C. *Investigation of loss aversion behaviour for monetary and food rewards in anorexia nervosa*

Sescousse G., Domenech P., Barbalat G., Métereau E. & Dreher J-C. *Neural correlates of the gambler's fallacy bias in a roulette game*

Sescousse G., Barbalat G., Domenech P., Versini A., Déchaud H., Gorwood P. & Dreher J-C. *Influence of hormonal and genetic factors on brain responses measured during a roulette game in healthy subjects and pathological gamblers*

Aulakh H., Sescousse G., Aw A., Gupta R., Derevensky J. & Dagher A. *Comparison of brain activation of pathological gamblers and controls in a gambling task*

### Chapitre de livre

Sescousse G., Bault N. & Chambon V. *Chocolat, sexe et argent : Comment le cerveau représente-t-il les récompenses ?* In Roy, J-M (Ed.) "Peut-on se passer des représentations en sciences cognitives?". De Boeck, Bruxelles (sous presse)

### Communications orales

**Juin 2010** *Exacerbated response to monetary rewards... or disturbed response to non-monetary rewards in pathological gamblers? 16<sup>th</sup> annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, Spain*

**Janvier 2010** *Characterisation of loss aversion behavior in anorexia nervosa. 7ème journée régionale de travail autour des troubles du comportement alimentaire, Lyon, France*

- Juin 2007** *Représentation cérébrale des récompenses : exemples du sexe et de l'argent.*  
Colloque des Jeunes Chercheurs en Sciences Cognitives, Lyon, France
- Mars 2007** *Imagerie cérébrale fonctionnelle de la motivation sexuelle masculine.*  
Semaine du cerveau - Rencontres scientifiques de Bron, Bron, France

**Communications affichées**

- Juin 2010** **Sescousse G.**, Barbalat G., Domenech P. & Dreher J-C. *Exacerbated response to monetary rewards... or disturbed response to non-monetary rewards in pathological gamblers?* 16<sup>th</sup> annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, Spain
- Juin 2009** **Sescousse G.**, Eche J., Saoud M., d'Amato T. & Dreher J-C. *Processing of primary and secondary rewards in patients with schizophrenia.* Poster presented at the 15<sup>th</sup> annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, San Francisco, US
- Octobre 2008** **Sescousse G.** & Dreher J-C. *Coding of reward type along an antero-posterior gradient in the human orbitofrontal cortex.* Poster presented at the Biology of Cognition meeting (Ipsen & Cell Press), Chantilly, France
- Juin 2007** **Sescousse G.**, Redouté J. & Dreher J-C. *Comparing brain networks involved in the processing of monetary and visually erotic rewards.* Poster presented at the 13<sup>th</sup> annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Chicago, US
- Juin 2006** **Sescousse G.**, Aw A., Aulakh H., Farago P., Gupta R., Derevensky J. & Dagher A. *The effect of anticipation and receipt of monetary reward on brain activation of normal controls during a gambling task: a functional MRI study.* Poster presented at the 12<sup>th</sup> annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy