

Chapitre 16

Physiologie de la compulsivité

Salah El Mestikawy, Bruno Millet

Introduction

Certaines pathologies semblent présenter des caractéristiques communes, dont on peut se demander si l'on ne pourrait pas s'en servir comme d'un endophénotype. Un endophénotype se définit comme une caractéristique biologique ou psychologique mesurable, héritable, associée à un gène et à une maladie ou à un groupe de syndromes, retrouvée chez les membres de la famille non atteints par la maladie. Une caractéristique commune de ce type correspond à la « compulsivité » qui peut se définir comme l'incapacité à interrompre un comportement malgré les conséquences négatives.

La compulsivité conduit également à :

- un traitement aberrant ou inapproprié des récompenses ;
- un manque de flexibilité cognitive ;
- la perte de contrôle du comportement et une restriction compulsive ;
- un manque de sensibilité à la dégradation provoquée par des comportements menés à son propre détriment.

À un niveau plus fondamental, la compulsivité se caractérise par un déséquilibre entre les comportements dirigés vers un but et les habitudes.

Les troubles compulsifs se caractérisent par des comportements qui vont au-delà du comportement dirigé vers un but et se traduisent par une répétition de comportements habituels (trouble obsessionnel compulsif [TOC], spectre obsessionnel compulsif, addictions avec support ou sans support, anorexie mentale, etc.). Ainsi, ces troubles reposent sur la prédisposition à utiliser des habi-

tudes de manière excessive et surtout la difficulté à reprendre le contrôle sur ses habitudes.

L'équilibre entre les comportements dirigés vers un but, d'une part, et les habitudes excessives et la compulsivité, d'autre part, est régulé dans le striatum (figure 16.1).

Le striatum fait partie des noyaux gris centraux, autrement appelés ganglions de la base. Les sous-compartiments du striatum (noyau accumbens [NAc], noyau caudé, putamen) sont des structures cérébrales très anciennes sur le plan phylogénétique qui se conservent dans de nombreuses espèces au cours de l'évolution, suggérant d'importantes implications fonctionnelles.

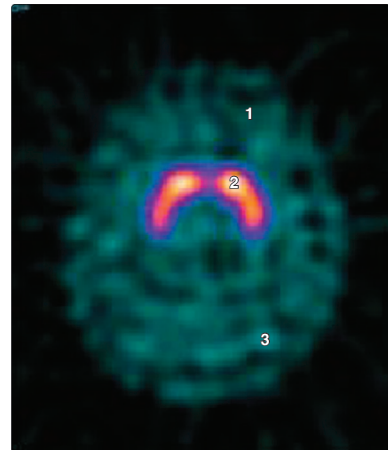


Figure 16.1. Le striatum dans le cerveau humain – coupe horizontale de cerveau humain.

1. Lobe frontal. 2. Striatum. 3. Lobe occipital

Source : remerciements au Professeur D.J. Brooks, Faculty of Medicine, Imperial College, Londres, Royaume-Uni.

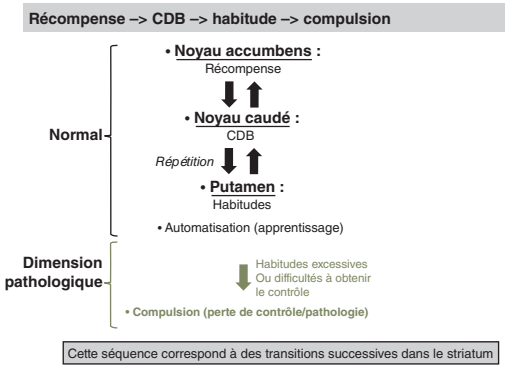


Figure 16.2. Le passage de la récompense à la compulsion.

Récompense – comportement dirigé vers un but (CDB) – habitude – compulsion. Les comportements de récompense, les actions dirigées vers un but et les habitudes font partie du comportement normal. Les compulsions sont un excès d'habitude associé à une incapacité à regagner le contrôle sur un comportement automatique autodestructeur.

Chez l'humain, l'élaboration et la répétition du mouvement volontaire se construisent à partir :

- du système de récompense : ce système favorise l'initiation et la motivation. Il est piloté par le NAc, et est régulé entre autres par les projections des neurones dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale (ATV) (figure 16.2) ;
- de comportements dirigés vers un but (*goal directed-behaviors* [GDB]). Les GDB sont pilotés par le noyau caudé. Ces comportements sont flexibles et orientés vers l'atteinte d'un objectif ou d'une récompense précise. Chaque comportement dirigé vers un but est éminemment sensible à la valeur de la récompense et à ses contingences, c'est-à-dire aux multiples événements entraînant des modifications. Les GDB sont des comportements conscients. Ils servent souvent à obtenir une récompense lorsqu'elle est perçue dans l'environnement (voir figure 16.2) ;
- du comportement automatique de routine ou « habitude ». L'habitude est pilotée par le putamen. Il s'agit d'un comportement automatique, fruit d'une association stimulus-réponse. Ce comportement est rigide/inflexible et se caractérise par son insensibilité à la dévaluation de la récompense et la dégradation contingente

(par exemple lorsque la récompense est associée à une punition). Les habitudes se mettent en place suite à la répétition de la séquence récompense-GDB, autrement dit lors d'un apprentissage (voir figure 16.2).

Ainsi, au sein du striatum, la séquence « récompense », « comportement dirigé vers un but », « habitude », « compulsivité » se traduit par des transitions successives d'une structure striatale à une autre favorisant l'apprentissage d'un type de comportement donné (figure 16.3). L'automatisation d'une procédure comportementale est donc bénéfique. Elle nous rend plus efficace et permet d'effectuer un comportement sans solliciter la conscience de l'individu et le stress qui peut perturber le geste dans sa précision.

En revanche, des habitudes excessives ou l'existence de difficultés à reprendre le contrôle par la volonté de l'individu peuvent entraîner des aspects pathologiques, comme l'illustrent les troubles de l'alimentation, une dépendance sans substance ou à des drogues, ou des TOC ou des troubles apparentés.

Le striatum joue un rôle central dans la formation des habitudes et donc dans le glissement vers la compulsivité. Si on veut comprendre et soigner la compulsion, il est important de bien comprendre la neurobiologie sous-jacente.

Le striatum est la structure centrale de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale. Plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans cette boucle. Voici une liste non exhaustive des principaux :

- le glutamate : principal neurotransmetteur excitateur du cerveau ;
- le GABA (acide gamma-aminobutyrique) : principal neurotransmetteur inhibiteur ;
- la dopamine, l'acétylcholine, qui sont des neuromodulateurs.

Ces différents neurotransmetteurs s'articulent les uns aux autres dans un schéma complexe décrit dans la figure 16.4.

Cette boucle débute dans le cortex qui envoie une projection glutamatergique vers le striatum. Cette région cérébrale est constituée à 95 % par les neurones GABAergiques épineux de taille moyenne (*medium spiny neurons* [MSN]) qui reçoivent cette projection excitatrice. Il y a deux classes de MSN :

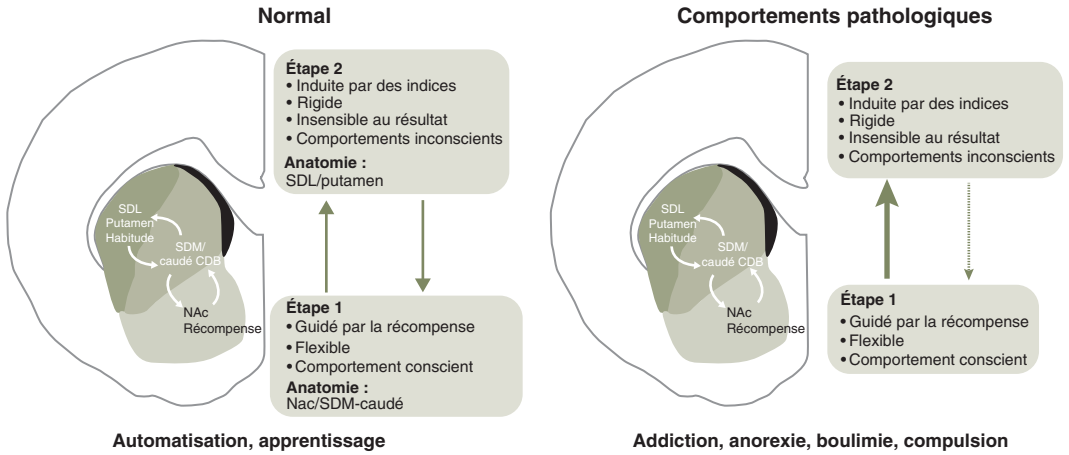


Figure 16.3. Les transitions striatales normales et pathologiques.

Normal. *Étape 1* : le comportement est guidé par la récompense; comportement flexible et conscient. Les structures impliquées correspondent au noyau accumbens et au striatum dorsomédian chez la souris ou au noyau caudé chez l'homme. *Étape 2* : la répétition de l'étape 1 conduit à la formation d'une habitude. Ce comportement est induit par des indices, est rigide, insensible à la dévalorisation du résultat, et les comportements sont inconscients. Au niveau anatomique, les neurones activés se situent plutôt dans le striatum dorsolatéral chez la souris ou le putamen chez l'homme. *Pathologique*. L'étape 1 est la même que dans le comportement normal. L'aspect pathologique se traduit par des comportements compulsifs tels que les addictions, l'anorexie ou la boulimie, les compulsions (tels que celles observées dans les TOC). CDB : comportement dirigé vers un but; NAc : noyau accumbens; SDL : striatum dorsolatéral; SDM : striatum dorsomédian.

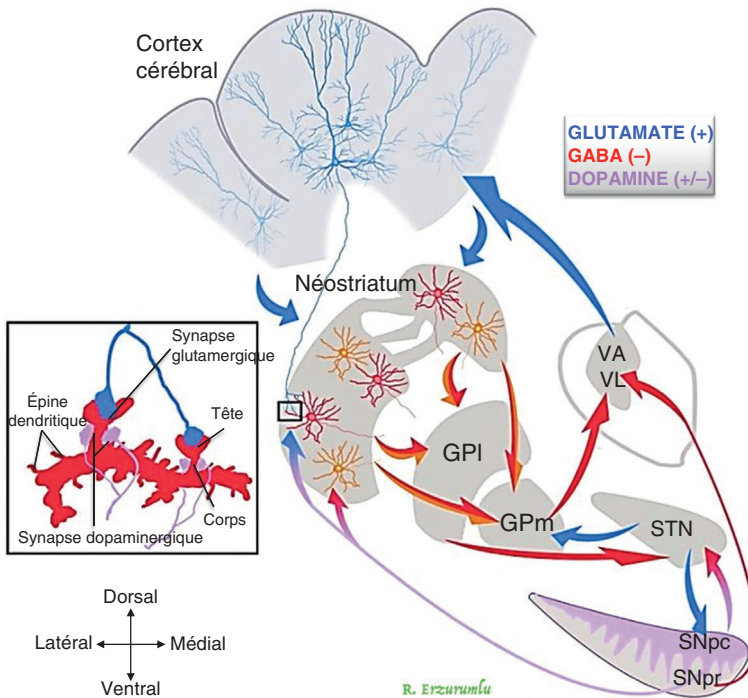


Figure 16.4. Les neurotransmetteurs au sein de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale.

GPI : globus pallidus interne; GPM : globus pallidus médian; SNpc : *substantia nigra pars compacta* (substance noire compacte); STN : *subthalamic nucleus* (noyau subthalamique); VA : ventral antérieur; VL : ventrolatéral.

Source : Ulupinar E, Sengul G, Erzurumlu R. Human Neuroanatomy. Elsevier Inc.; 2024.

- ceux qui portent les récepteurs D1 de la dopamine qui se projettent directement dans la substance noire réticulée (SNR). Cette voie est appelée voie directe D1-positive;
- ceux qui portent les récepteurs D2 de la dopamine qui se projettent sur les neurones GABAergiques du globus pallidus qui eux-mêmes envoient des axones vers les neurones glutamatergiques du noyau sous-thalamique (NST). Finalement, les neurones excitateurs du NST arrivent dans la SNR comme ceux de la voie D1. Cette seconde voie est appelée la voie indirecte D2-positive.

Les neurones de la SNR envoient une projection inhibitrice vers le thalamus qui, lui, envoie un message excitateur glutamatergique dans le cortex. Finalement, la voie directe D1-positive et la voie indirecte D2-positive exercent une influence respectivement excitatrice et inhibitrice sur le cortex.

Ces deux voies effectrices massives (D1- et D2-positives) sont modulées par :

- une projection dopaminergique provenant de l'ensemble : aire tegmentale ventrale (ATV) et substance noire compacte (SNC);
- les interneurons cholinergiques du striatum (ChIs).

La dopamine joue un rôle majeur dans l'équilibre entre la voie D1-positive (appelée voie *GO*) et la voie D2-positive (appelée voie *NO-GO*).

Lorsque la dopamine est libérée dans le striatum, elle se lie à la fois aux récepteurs D1 en stimulant la voie *GO* (car le récepteur D1 est un récepteur stimulant) et aux récepteurs D2 en inhibant la voie *NO-GO* (car le récepteur D2 est un récepteur inhibiteur).

Inversement, la diminution de la libération de dopamine favorise la voie *NOGO*.

Donc, globalement, l'augmentation de libération de dopamine favorise les fonctions striatales, alors que la diminution de dopamine aura tendance à inhiber ces fonctions.

Si le rôle de la dopamine striatale est relativement bien compris, tel n'est pas le cas de la transmission cholinergique qui est restée longtemps plus mystérieuse. Cela tient pour partie au fait que les interneurons cholinergiques striataux (les ChIs) expriment le transporteur

vésiculaire de l'acétylcholine (VACHT) et le transporteur atypique du glutamate (VGLUT3). Les ChIs sont donc capables de réguler les fonctions striatales en libérant de l'acétylcholine et du glutamate.

Rappels sur la neurotransmission dans le cerveau

Au niveau du système nerveux central dans sa globalité, environ 90 % des neurones sont glutamatergiques, tandis qu'environ 10 % sont GABAergiques. Les systèmes modulateurs (dopamine, acétylcholine, sérotonine, noradrénaline, histamine, etc.) ne représentent que quelques pour cents des neurones. Au niveau du striatum, les proportions sont inversées, puisque cette structure contient plus de 95 % de neurones GABAergiques.

Les ganglions de la base ou noyaux gris centraux sont au nombre de six, trois dans chacun des hémisphères cérébraux. Dans chaque hémisphère, deux des trois noyaux sont situés à côté du thalamus, séparés par la lame médullaire externe : le pallidum en dedans et le putamen en dehors. Ces deux noyaux sont souvent regroupés sous le nom de noyau lenticulaire. Le troisième noyau est le noyau caudé.

Les interneurons cholinergiques striataux (ChIs) au niveau du réseau striatal jouent un rôle majeur en termes de régulation de la transmission de l'information. La régulation du striatum par les ChIs est plus complexe et moins bien comprise, puisque ces derniers expriment deux transporteurs vésiculaires : les VACHT (qui transportent et sécrètent de l'acétylcholine) et VGLUT3 (qui sécrètent du glutamate). Ainsi, les ChIs seraient en mesure de libérer deux neurotransmetteurs, l'acétylcholine (ACh) et le glutamate. On pourrait les qualifier de « bilingues » en raison de leur capacité à libérer d'une part l'acétylcholine et d'autre part le glutamate.

Dans la transmission chimique, au cours du phénomène de neurotransmission, cinq étapes se succèdent :

- la synthèse des neurotransmetteurs ;
- leur accumulation dans la vésicule synaptique ;
- leur libération par exocytose ;
- l'action des neurotransmetteurs sur leurs récepteurs ;
- l'inactivation du signal.

Pour la cinquième étape, l'inactivation du signal peut se faire de trois manières différentes :

- par diffusion (lente et coûteuse) ;
- par dégradation enzymatique (rapide mais coûteuse). L'ACh est dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE) – l'AChE est la cible du donépézil ;
- par recapture des transporteurs dépendants du sodium. Cette recapture est rapide et efficace.

Le glutamate est une molécule métabolique importante présente dans toutes les cellules cérébrales. Cependant, 80 % de glutamate sont impliqués dans le métabolisme (pool métabolique de glutamate) et dans la biosynthèse des protéines, tandis que seulement 10 % à 20 % de glutamate sont impliqués dans la neurotransmission excitatrice (neurotransmetteur de glutamate).

Les transporteurs vésiculaires de glutamate (VGLUT) catalysent l'accumulation de glutamate à l'intérieur des vésicules synaptiques et favorisent la transition du pool métabolique de glutamate vers son usage en tant que neurotransmetteur. Sans VGLUT, les neurones glutamatergiques s'avèrent silencieux (technique de recombinaison homologue chez la souris, ou *knock-out*).

En 2000-2002, trois sous-types de transporteurs vésiculaires du glutamate ont été découverts, appelé VGLUT1-, 2- et -3. Ces trois protéines sont très similaires au niveau de leur séquence protéique et de leurs fonctions. En revanche, elles diffèrent par les zones du cerveau où elles sont présentes :

- VGLUT1 est exprimé essentiellement par les neurones corticaux au niveau de l'hippocampe et du cervelet ;
- VGLUT2 est principalement présent dans les neurones sous-corticaux ;
- VGLUT3 est exprimé par des sous-populations de neurones 5-HT (sérotoninergiques) ainsi que par des sous-populations d'interneurones GABAergiques (appelés *basket cells CCK-positive*) situés dans l'hippocampe et le cortex.

Enfin, VGLUT3 est exprimé par tous les interneurones cholinergiques du striatum (ChIs).

La découverte de VGLUT3 suggère donc l'existence de cotransmission(s) au sein d'un neurone initialement considéré comme uniquement GABAergique, sérotoninergique ou cholinergique.

VGLUT3 augmenterait l'accumulation vésiculaire d'ACh et augmenterait ainsi la signalisation de l'ACh de deux à trois fois. Ce mécanisme appelé synergie vésiculaire joue un rôle important, entre autres, dans la compulsion.

Le séquençage du gène codant pour VGLUT3 (*SLC17A8*) chez des patients atteints de trouble bipolaire, de schizophrénie ou d'addiction a montré une forte augmentation de la fréquence des variants dans l'addiction (travail réalisé par Stéphane Jamain – Inserm – et Florence Vorspan – service d'addictologie, Hôpital Fernand Widal). Cette augmentation suggère – mais ne prouve pas – que ces mutations pourraient être causales dans ces pathologies. L'étude de l'un de ces variants s'est avérée particulièrement intéressante (voir ci-après).

Applications thérapeutiques potentielles sur les troubles liés à la compulsivité

Approches comportementales

Les traitements de choix recommandés en psychothérapie pour les troubles liés à la compulsivité reposent sur les techniques dites d'exposition avec prévention de la réponse (EPR). En matière d'anorexie mentale, on recommande aux patients de s'alimenter tout en évitant de regarder la déformation imposée par la pensée anorexique de la fausse image de son propre corps. Dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC), comme dans les addictions avec ou sans produits, la technique consiste dans l'acceptation de l'idée qui s'impose au sujet – « peur de la mort », « peur de la maladie », « peur de se tromper », « peur de la contamination », « besoin de savoir », « besoin d'utiliser un produit » – tout en évitant la réponse ritualisée – « vérifier l'absence de maladie »,

« vérifier l'absence d'erreur », « combler l'absence de connaissance », « lutter contre la prise de produit ».

Ces techniques que l'on pourrait qualifier de techniques de « bon sens » sont souvent impossibles à adopter pour l'individu enfermé depuis des mois, voire des années, dans des comportements qui ont dépassé le stade « habitudes », mais ont intégré définitivement le stade pathologique de la « compulsivité ». Ainsi, si les patients savent souvent ce qu'il faut réaliser pour être guéri, leur « corps » leur impose de s'adonner à une compulsion qu'ils savent pourtant préjudiciable pour leur propre santé, leur sécurité ou le maintien d'un environnement de qualité.

Techniques de stimulation cérébrale à haute fréquence des ganglions de la base

Depuis plus de 20 ans maintenant, certaines études rendent compte de l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence chez les sujets souffrant de TOC [1, 2], que ce soit au niveau du striatum ventral ou au niveau du noyau sous-thalamique (NST). Les cibles du traitement SCP pour le TOC comprennent le NST, le bras antérieur de la capsule interne, le noyau caudé ventral, le pédoncule thalamique inférieur et le noyau accumbens. Alonso et al. [3] ont réalisé une méta-analyse de toutes les études cliniques sur la SCP chez des patients atteints de TOC intraitables. Dans l'ensemble, la SCP s'est avérée constituer un traitement efficace : elle a réduit les symptômes (scores à la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* [Y-BOCS]) d'environ 45 % (n = 66 patients) et environ 60 % des bénéficiaires de SCP ont été classés comme répondeurs au traitement. La réponse au traitement est généralement définie comme une réduction des symptômes supérieure à 35 %.

Aucune différence significative dans le traitement n'a été observée entre les réponses positives observées entre les groupes de patients ayant reçu une stimulation striatale (capsule ventrale/striatum ventral, membre antérieur de la capsule interne, noyau accumbens ou caudé; n = 45 patients) et le groupe de patients ayant reçu une stimulation du NST (n = 21 patients).

Il semble que l'approche par SCP ait des effets distincts sur la région cible et ses circuits associés selon que l'on stimule à haute ou à basse fréquence [4]. En général, la stimulation à basse fréquence est considérée comme excitatrice, tandis que les protocoles à haute fréquence inhibent la cible neuroanatomique. C'est cette dernière fréquence qui est utilisée dans le traitement des TOC. La SCP à haute fréquence inhibe ainsi la neurotransmission dans la région cible, tandis qu'elle permettrait la libération de neuromodulateurs ou de neurotransmetteurs dans les régions éloignées en raison de l'excitation antidromique des afférences [5, 6]. La stimulation haute fréquence pourrait également agir efficacement comme un « filtre passe-bas », bloquant le transfert des oscillations basse fréquence vers et depuis la région stimulée, ou neutraliser efficacement l'activité intrinsèque de la région ciblée et limiter la propagation de l'activité oscillatoire.

Approches médicamenteuses

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

De nombreuses études randomisées ainsi que des méta-analyses ont permis de montrer l'efficacité des ISRS dans le traitement des TOC. Une méta-analyse réalisée par Skapinakis et al. [7] regroupait des essais contrôlés randomisés chez des patients sous citalopram et l'escitalopram (un total de 37 essais, avec 3158 patients). Aucune différence significative entre eux en termes d'efficacité n'a été trouvée. Pour tous les IRSS, une période d'essai de 10 à 12 semaines a été couronnée de succès, avec une diminution moyenne des scores Y-BOCS (échelle principale de cotation de l'intensité du TOC) d'environ 3,5 points. Cette réponse était significativement différente du placebo, et légèrement inférieure à la réponse à la clomipramine (diminution moyenne de 4,7 points; 13 essais, 831 patients); en revanche, la différence entre les ISRS et la clomipramine n'était pas statistiquement significative. Cette même méta-analyse [7] comprenait des essais de thérapie comportementale, de thérapie cognitive et de thérapie cognitive-comportementale. La plupart de ces essais

ultérieurs incluaient des sujets qui étaient également traités avec des antidépresseurs, mais ces thérapies étaient significativement plus efficaces que le traitement ISRS seul, avec des réductions moyennes du score Y-BOCS de 14,5, 13,4 et 5,4, respectivement. L'expérience clinique et certaines études confirment que des doses plus élevées d'ISRS sont nécessaires.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Un variant rare, VGLUT3-p.T8I (rs45610843), a été retrouvé chez 8 patients souffrant d'addiction sévère ainsi que chez un patient souffrant d'un abus à la cocaïne et de boulimie [8].

Le variant VGLUT3-p.T8I a été étudié au niveau moléculaire et cellulaire; de plus, une lignée de souris exprimant ce variant a été développée. Du point de vue comportemental, les souris exprimant le variant (appelées souris VGLUT3^{T8I/T8I}) présentent une vulnérabilité accrue à l'usage de cocaïne ainsi qu'à des modèles murins de boulimie, d'anorexie et de TOC. Du point de vue moléculaire, cette mutation réduit la synergie vésiculaire et, par conséquent, diminue la quantité d'ACh présente dans les vésicules synaptiques des interneurons cholinergiques. Cela se traduit par une diminution de la libération striatale d'ACh dans le striatum des souris VGLUT3^{T8I/T8I}. Les mutants sont donc «hypocholinergiques». Il est possible de rectifier ce déficit neurobiologique en traitant les mutants avec un médicament, le donépézil, qui augmente les taux d'ACh dans le cerveau. De façon très intéressante, le traitement des souris mutantes avec le donépézil supprime leurs comportements de type «anorexique» et aussi compulsif [8].

Ces travaux très fondamentaux ont conduit à l'hypothèse qu'il devrait être possible de traiter des patients humains atteints de troubles de comportements alimentaire, d'addiction ou de TOC avec l'Aricept® (donépézil). Cette hypo-

thèse est en cours de vérification par différentes équipes de cliniciens. Les résultats intermédiaires suggèrent que le traitement au donépézil est efficace dans tous les troubles compulsifs cités ci-dessus.

Références

- [1] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al., STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359(20):2121–34.
- [2] Denys D, Mantione M, Figeé M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(10):1061–8.
- [3] Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder : a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One* 2015;10(7):e013.
- [4] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation : current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019;15(3):148–60.
- [5] Iremonger KJ, Anderson TR, Hu B, Kiss ZH. Cellular mechanisms preventing sustained activation of cortex during subcortical high-frequency stimulation. *J Neurophysiol* 2006;96(2):613–21.
- [6] Anderson RW, Farokhniaee A, Gunalan K, et al. Action potential initiation, propagation, and cortical invasion in the hyperdirect pathway during subthalamic deep brain stimulation. *Brain Stimul* 2018;11(5):1140–50.
- [7] Skapinakis P, Caldwell D, Hollingworth W, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults. *Health Technol Assess* 2016;20(43):1–392.
- [8] Favier M, Martin Garcia E, Ickick R, et al. The human VGLUT3-pT8I mutation elicits uneven striatal DA signaling, food or drug maladaptive consumption in male mice. *Nat Commun* 2024;15(1):5691.

Pour en savoir plus

Steinglass JE, Glasofer DR, Walsh E, et al. Targeting habits in anorexia nervosa : a proof-of-concept randomized trial. *Psychol Med* 2018;48(15):2584–91.