

Chapitre 1

Bases anatomophysiologiques

Ce chapitre a comme objectif de donner un court aperçu des réseaux anatomiques et de leurs perturbations, et de résumer les avancées clés dans notre compréhension de l'architecture structurelle et fonctionnelle du cerveau à l'aide de l'imagerie. Ces notions nous paraissent absolument nécessaires pour comprendre comment et pourquoi les techniques de neuromodulation sont proposées ou déjà utilisées pour le traitement de maladies neurologiques et psychiatriques.

Les réseaux anatomiques et leurs perturbations

Même avant l'avènement de la neuro-imagerie structurale et fonctionnelle, il y avait de fortes présomptions que plusieurs régions cérébrales peuvent présenter des anomalies structurelles et fonctionnelles, donc implicites des modifications des circuits spécifiques (figures 1.1 et 1.2) [1-9]. Ces anomalies neurales jouent un rôle crucial pour

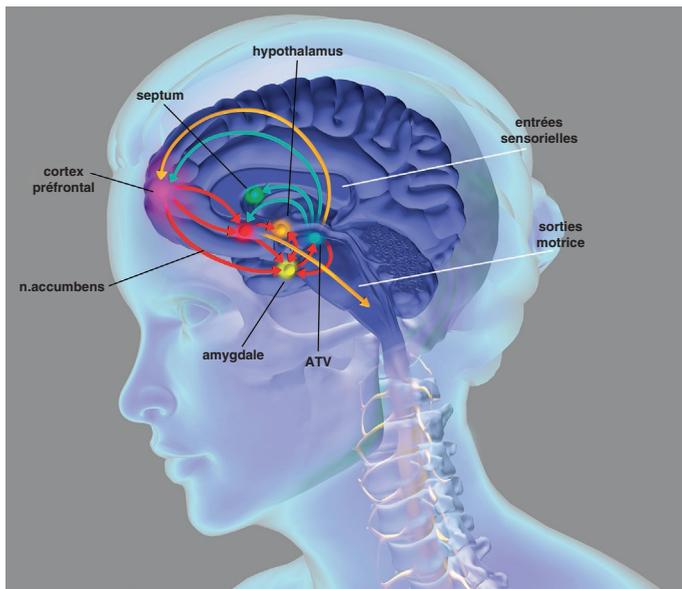


Figure 1.1. Plusieurs aires cérébrales sont impliquées dans le traitement des émotions, le cortex orbitofrontal, préfrontal latéral, ventromédial et le système limbique étant les plus importantes.

Clarke J, Le Heuzey MF, Ramoz N. L'anorexie mentale, une addiction ? Pratiques en nutrition 2017 ; 13 : 16-18.

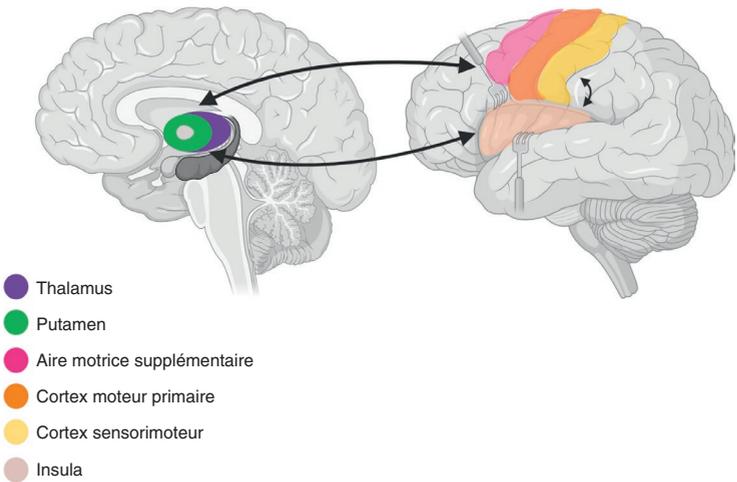
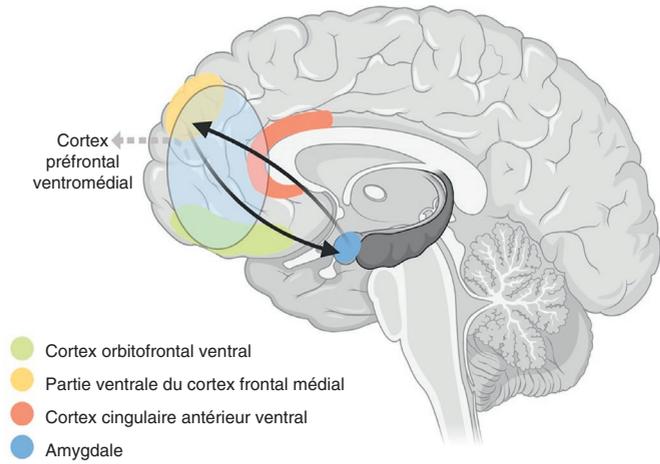
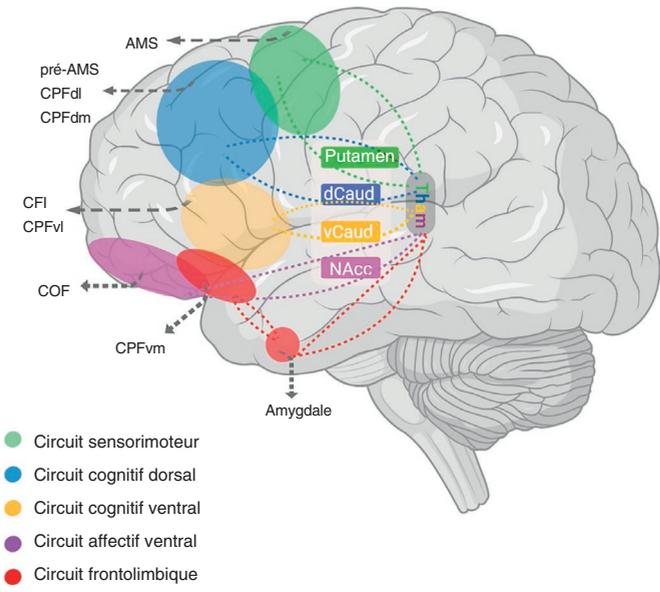
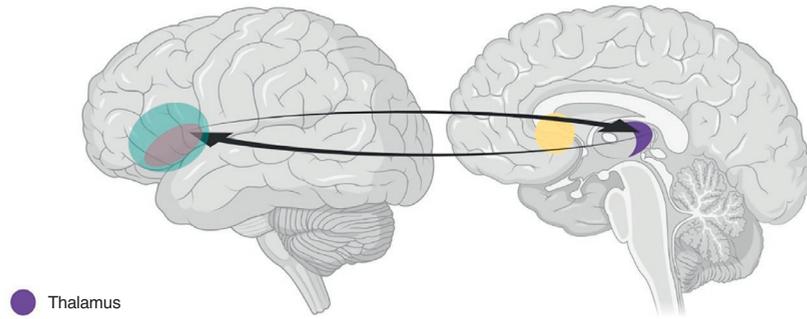


Figure 1.2. Les cinq circuits cérébraux impliqués dans le trouble obsessionnel compulsif.

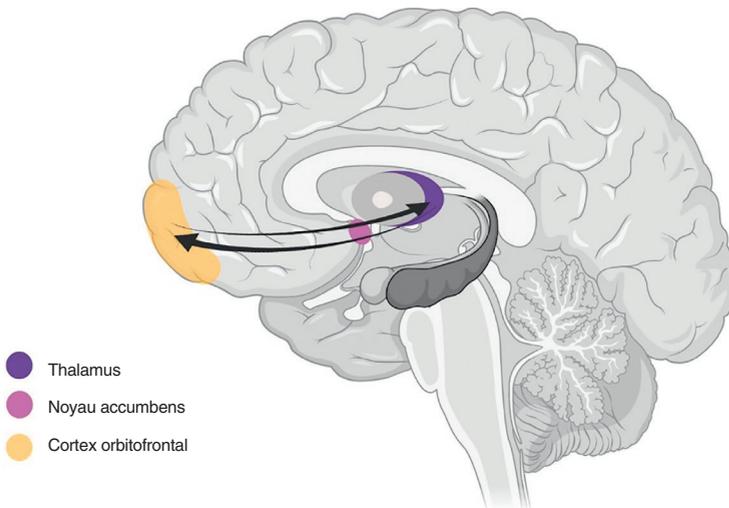
Le circuit sensorimoteur est impliqué dans la production et le contrôle du comportement moteur et l'intégration des informations sensorielles, le circuit cognitif ventral dans le contrôle comportemental autorégulateur, le circuit affectif ventral dans le traitement et la réponse à la récompense, le circuit frontolimbique dans la production de réponses émotionnelles.

AMS : aire motrice supplémentaire ; CFI : cortex frontal inférieur ; COF : cortex orbitofrontal ; d/vCaud : noyaux caudés dorsal et ventral ; NAcc : noyau accumbens ; PFCdl/dm/vl/vm : cortex préfrontaux dorsolatéral, dorsomédial, ventrolatéral, ventromédial.

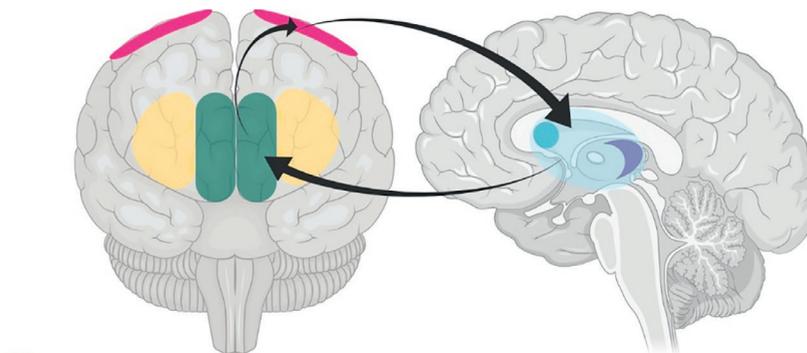
© Shephard E, Stern ER, van den Heuvel OA, Costa DLC, Batistuzzo MC, Godoy PBG, et al. Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2021; 26 : 4583-604, d'après van den Heuvel OA, van Wingen G, Soriano-Mase C, Alonso P, Chamberlain SR, Nakamae T, et al. Circuits cérébraux de la compulsivité. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26 : 810-27.



- Thalamus
- Noyau caudé ventral
- Cortex frontal inférieur
- Cortex préfrontal ventrolatéral



- Thalamus
- Noyau accumbens
- Cortex orbitofrontal



- Thalamus
- Noyau caudé dorsal
- Cortex préfrontal dorsolatéral
- Cortex préfrontal dorsomédial
- Aire motrice présupplémentaire

Figure 1.2. Suite.

chaque maladie psychiatrique ou neurologique. Elles sont de plus en plus identifiées, ce qui permet de mieux interpréter les observations moléculaires et cellulaires.

Il existe des régions cérébrales clés comme le cortex préfrontal (PFC), qui fait partie du circuit cognitif ventral. Il constitue l'aboutissement majeur de l'organisation cérébrale du point de vue phylogénétique. C'est une région cérébrale qui joue un rôle important dans la régulation de la pensée et du comportement. On lui attribue traditionnellement trois divisions majeures : le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex préfrontal ventromédian et le cortex préfrontal ventrolatéral. Les structures corticales, notamment le PFC dorsolatéral, semblent être impliquées dans la régulation des émotions, ainsi que dans le contrôle cognitif [10]. Les changements neuropathologiques du PFC peuvent altérer son rôle de modulateur, désinhibant ou dérégulant la réponse limbique au stress et aux stimuli émotionnels. Le circuit affectif ventral comprend le cortex orbitofrontal (COF), le striatum ventral (en particulier le noyau accumbens) et le thalamus. Le COF joue un rôle critique dans la représentation de la valeur affective du stimulus (récompense/aversion). Ses connexions avec les diverses aires associatives sensorielles lui permettent d'intégrer les informations qui participent à l'orientation du comportement [11].

Plusieurs données sont en accord avec le rôle fondamental du cortex cingulaire antérieur – CCA (également nommé gyrus cingulaire subgénéral) dans la régulation des états émotionnels négatifs, son hyperactivité étant caractéristique pour des patients souffrant par exemple d'une dépression caractérisée. Par sa localisation, le CCA constitue un nœud de liaison entre les structures sous-corticales et le néocortex, les fonctions émotionnelles étant localisées dans les régions ventrales, et les fonctions cognitives dans les régions dorsales. La région ventrale intervient aussi dans l'expression végétative des états émotionnels, entre autres par sa connexion à l'hypothalamus.

Le circuit cognitif dorsal implique, en dehors du PFC dorsolatéral et du PFC dorsomédian, la zone motrice présupplémentaire, le noyau caudé dorsal et le thalamus. Il gère les fonctions exécutives telles que la mémoire de travail, en

modulant également l'attention. Il existe des preuves, issues d'études de neuropathologie et de neuro-imagerie, qui confirment l'existence de plusieurs réseaux cérébraux qui régulent le comportement émotionnel, les troubles de l'humeur, le contrôle cognitif/moteur, et d'autres fonctions. Ces circuits comprennent les circuits limbiques – corticaux – striato-pallido-thalamiques (figure 1.3).

Le système limbique constitue un complexe de structures dont l'amygdale, l'hippocampe, l'insula et des parties du CCA, qui sont impliquées dans l'expérience et l'expression des états émotionnels (figure 1.4). L'amygdale participe à l'identification et l'évaluation de la signification émotionnelle des stimuli et des expériences émotionnelles, mais aussi à l'expression des réponses qui en découlent. Cette structure anatomique joue un rôle important dans la modulation affective et dans la mémoire. Elle est également un site de plasticité neuronale. Par ses nombreuses projections sur l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule, le locus cœruleus, les noyaux du raphé, l'aire tegmentale ventrale, ainsi que d'autres noyaux diencephaliques ou du tronc cérébral, l'amygdale contrôle l'organisation des réponses neuroendocriniennes, végétatives et comportementales à un stress.

Le circuit frontolimbique est connecté avec d'autres circuits impliqués dans le contrôle comportemental descendant, y compris le PFC dorsolatéral du circuit cognitif dorsal. L'hippocampe est le siège des processus de mémorisation mais intervient également dans la régulation émotionnelle et la réponse au stress. À ce niveau, en dehors de la plasticité synaptique, l'atrophie des neurones et de la glie, la réaction neurodégénérative conduit à des changements volumétriques et fonctionnels [12]. Les changements et les dysfonctionnements au sein de ces régions limbiques, qui sont fortement interconnectées, constituent seulement une partie de l'explication de la physiopathologie complexe des différentes maladies neurologiques et psychiatriques.

Le circuit sensorimoteur intègre des informations sensorielles du cortex sensoriel primaire (S1) et secondaire (S2). Il comprend également les régions corticales et sous-corticales impliquées dans la génération et le contrôle des comportements

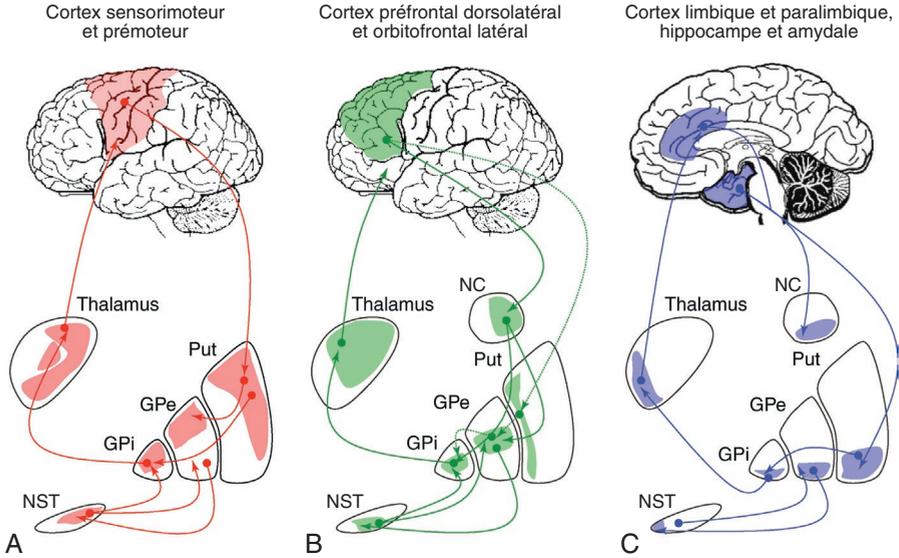


Figure 1.3. Représentation schématique des circuits moteurs (A), associatifs (B) et limbiques (C) des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales impliquées dans la physiopathologie du mouvement et des troubles psychiatriques. GPe : globus pallidus externe; GPi : globus pallidus interne; NC : noyau caudé; Put : putamen; STN : noyau sous-thalamique.

© Winn H. Youmans & Winn Neurological Surgery, 8th Ed. Philadelphia : Elsevier; 2022.

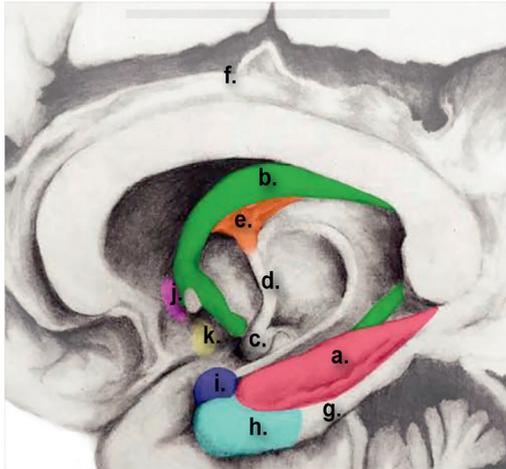


Figure 1.4. Les composants du système limbique.

Le circuit de Papez comprend : l'hippocampe (a), la fimbria et le fornix (b), les corps mamillaires (c), le tractus mammillothalamique (d), le noyau antérieur du thalamus (e), le cingulum (f), le gyrus parahippocampique (g), le cortex entorhinal (h), l'amygdale (i), le noyau accumbens et les noyaux septaux (j), le noyau basal de Meynert (k).

© Mankin EA, Fried I. Modulation of human memory by deep brain stimulation of the entorhinal-hippocampal circuitry. *Neuron*. 2020; 106 : 218-35. Croquis du cerveau de Natalie Cherry, inspiré de dissections de Shah A, Jhavar SS, Goel A. Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J Clin Neurosci*. 2012; 19 : 289-98.

moteurs : le cortex moteur primaire (M1), le gyrus précentral, l'aire motrice supplémentaire.

De nombreuses données suggèrent que la plupart des régions cérébrales sont engagées dans plus d'une fonction (plusieurs zones recoupent plusieurs réseaux). Par exemple, l'insula antérieure dorsale est le plus fortement interconnectée avec le CCA dorsal, tandis que l'insula postérieure reçoit des projections afférentes de la voie spino-thalamo-corticale et des cortex somatosensoriels. De même, l'amygdale fait partie à la fois des réseaux saillants et limbiques. Les régions cérébrales préfrontales sont interconnectées avec les zones striatothalamiques. Le noyau accumbens constitue une véritable interface entre le système limbique et le système moteur. C'est une région clé des systèmes motivationnels sous-tendant les comportements d'approche, mais aussi les comportements d'évitement. Son rôle dans le traitement émotionnel pourrait être plus large que celui initialement proposé dans le contexte de la récompense [13]. De nombreuses études ont également montré l'implication de cette région dans les addictions aux substances psychoactives. Plusieurs circuits sont impliqués dans la physiopathologie

des mouvements anormaux et des troubles psychiatriques. Différentes parties des ganglions de la base reçoivent directement ou indirectement des informations de trois territoires fonctionnels, qui sont transmises à des régions distinctes du striatum (figure 1.5). Le striatum ventral joue un rôle bien établi dans la genèse des états émotionnels en rapport avec la « récompense ».

Les projections vers l'hypothalamus et le tronc cérébral peuvent conduire à un dysfonctionnement végétatif, avec des troubles du sommeil et des rythmes circadiens, ainsi que des problèmes de nutrition, d'appétit et d'exacerbation de la réponse au stress. Les projections vers la substance grise périaqueducule pourraient moduler la perception de l'environnement et des stimuli, ainsi que de la douleur (cf. infra). Les ganglions de la base et le thalamus ont un rôle indirect dans le système moteur (en se projetant à la fois sur le M1, le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire). À noter que leur rôle est beaucoup plus complexe, non seulement dans les maladies accompagnées par des mouvements anormaux, mais également dans l'épilepsie, et même dans les maladies psychiatriques (cf. parties 2 et 3) [14,15]. Les symptômes résultent très probable-

ment d'une combinaison de dysfonctionnements dans plusieurs de ces réseaux et processus associés, d'autant qu'ils interagissent de différentes manières [7]. C'est à partir de ce principe que l'utilisation des thérapies de neuromodulation s'avère à juste titre intéressante.

Principes généraux de l'activation des circuits neuronaux

Notions d'imagerie dans les maladies psychiatriques et neurologiques

L'une des avancées majeures en neuro-imagerie au cours des 20 dernières années a été la démonstration que les régions cérébrales sont organisées dans des réseaux fonctionnels. Pour étudier la structure et le fonctionnement du cerveau, plusieurs nouvelles techniques d'imagerie ont été récemment développées. Les modalités intégrées et le traitement d'images en série répondent davantage aux défis actuels de la thérapie par neuromodulation.

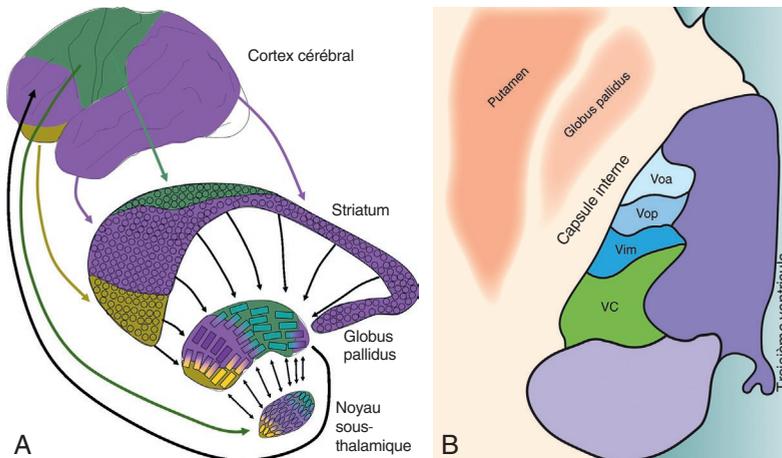


Figure 1.5. Représentation schématique de l'organisation des ganglions de la base et du thalamus.

A. Les ganglions de la base reçoivent des informations de trois territoires fonctionnels, qui sont transmises à des régions distinctes du striatum. Vert : cortex cérébral, sensorimoteur ; violet : cortex cérébral associatif ; jaune : cortex limbique. B. Les noyaux moteurs thalamiques (plan axial) : ventral-oral antérieur (Voa), ventral-oral postérieur (Vop) et ventral intermédiaire (Vim). Les noyaux sensoriels thalamiques : ventrocaudaux (VC), qui comprennent les noyaux ventropostérolatéral et ventropostéromédial.

© A : Yelnik J. Modeling the organization of the basal ganglia. Rev Neurol (Paris), 2008 ; 164 : 969-76. B : Ellenbogen RG, Sekhar LN, Kitchen N. Principles of Neurological Surgery, 4th Ed. Philadelphia : Elsevier 2018.

Les réseaux structurels ont été établis à partir des données de l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) afin d'évaluer l'intégrité des voies de la substance blanche (SB) et de cartographier les bases anatomiques spécifiques (figure 1.6) [16,17]. Les modifications volumétriques de la substance grise (SG) et de la SB ont été observées, souvent en relation avec l'évolution et le tableau clinique des maladies [18,19]. Une grande partie de ces nouvelles méthodes sont souvent intégrées à la planification chirurgicale pour améliorer les résultats des procédures de stimulation cérébrale profonde (DBS) guidées par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [20,21].

En dehors des modifications de structure anatomique, l'imagerie peut mettre en évidence une altération du métabolisme au sein des circuits impliquée dans la physiopathologie de chaque maladie. Les modifications fonctionnelles des différentes structures anatomiques ont fait l'objet des nombreuses études d'IRM fonctionnelle (IRMf), de tomographie par émission de positons (TEP), de mesures du débit sanguin cérébral régional. Traditionnellement, les études d'IRMf se sont appuyées sur des tâches cognitives pour provo-

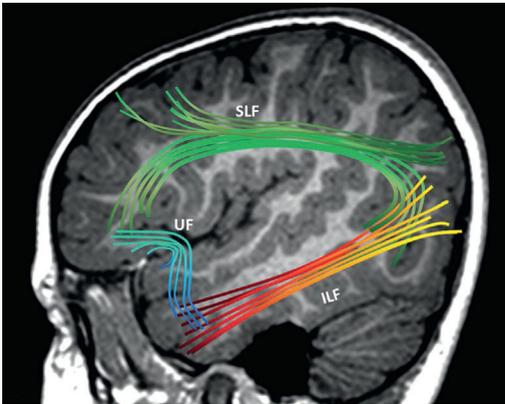


Figure 1.6. Imagerie par tractographie du tenseur de diffusion pour l'exploration de la microstructure et de la connectivité cérébrale : longues fibres d'association de la substance blanche.

ILF : *inferior longitudinal fasciculus* ; SLF : *superior longitudinal fasciculus* ; UF : *uncinate fasciculus*.

© Wycoco V, Shroff M, Sudhakar S, Lee W. White matter anatomy: what the radiologist needs to know. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013; 23 : 197-216.

quer des changements hémodynamiques dans le cerveau, qui représentent une mesure indirecte de l'activité neuronale. Ainsi, plusieurs réseaux à grande échelle impliqués dans les processus moteurs, cognitifs et affectifs ont été identifiés. Les analyses connectomiques dans les indications psychiatriques et neurologiques ont également amélioré notre compréhension des réseaux cérébraux. Ont été décrits trois types de connectivité : fonctionnelle, structurelle (anatomique) et efficace (figure 1.7) [22]. Ces types de connectivité peuvent être calculés lorsque les signaux sont échantillonnés sur plusieurs points dans le temps, tels que l'activité cérébrale enregistrée via l'électroencéphalogramme (EEG), le magnétoencéphalogramme (MEG), mais aussi l'IRMf ou la TEP. La connectivité des sources dérivées de l'EEG ou du MEG ouvre de nouvelles perspectives sur le réseau, par exemple pour l'épilepsie. En général, les altérations de la connectivité structurelle précèdent dans une certaine mesure celles de la connectivité fonctionnelle et leur réorganisation. La particularité de la connectivité fonctionnelle est liée au fait que les réseaux ne se forment pas de façon aléatoire, mais selon une organisation qui correspond à des fonctions cérébrales existantes [23]. Ainsi, le réseau du repos dit « du mode par défaut » est essentiel pour la mémoire, les émotions et l'introspection. C'est aujourd'hui l'un des réseaux du repos le plus important et le plus étudié (encadré 1.1) [24].

La formation des réseaux cérébraux est un mécanisme qui pourrait probablement compenser les altérations fonctionnelles et structurelles qui se produisent pendant la progression de la maladie. De façon générale, l'étude des réseaux par une approche statistique peut mettre en évidence une diminution du nombre de connexions en fonction de la pathologie sous-jacente. L'étude de la connectivité fonctionnelle constitue une avancée majeure qui apporte des avantages importants dans l'application des différentes techniques de neuromodulation [25]. Les techniques de chirurgie connectomique peuvent offrir une méthode de ciblage alternative ou supplémentaire (figure 1.8) [26,27]. Les modifications de la connectivité

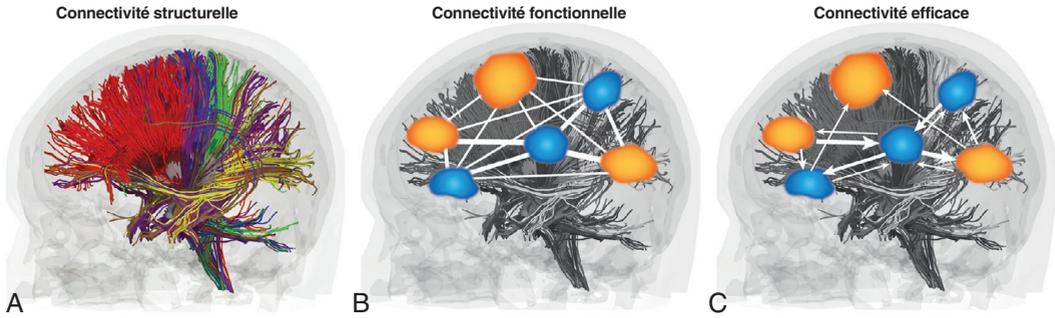


Figure 1.7. La connectivité cérébrale.

A. La connectivité structurelle délimite les interconnexions anatomiques entre les différentes zones du cerveau. Elle fait référence aux connexions de la substance blanche. La connectivité structurelle entre les structures sous-corticales et corticales est indiquée par différentes couleurs : connectivité thalamo-frontale (rouge), thalamo-précentrale (bleu), thalamo-post-centrale (vert), thalamo-pariéto-occipitale (jaune), hippocampo-corticale (violet), et amygdalo-corticale (brune). B. La connectivité fonctionnelle évalue la dépendance statistique des signaux de neuro-imagerie de différentes régions du cerveau. Elle fait référence à la corrélation temporelle entre des événements neurophysiologiques spatialement distants. C. La connectivité efficace traite la direction du transfert d'informations ou de l'influence d'une région sur une autre (par exemple, l'activation dans une zone provoque directement un changement d'activation dans une autre zone).

© Min BK, Hämäläinen MS, Pantazis D. New cognitive neurotechnology facilitates studies of cortical-subcortical interactions. Trends Biotechnol. 2020; 38 : 952-62.

Encadré 1.1

Le modèle de triple réseau

Réseau en mode par défaut, «réseau de repos»

Impliqué dans des activités à médiation endogène au repos, y compris les processus cognitifs autoréférentiels et sociaux. Inactif pendant les processus externes axés sur les objectifs.

Réseau exécutif central

Impliqué dans des processus externes axés sur les objectifs et exigeants sur le plan cognitif, y compris la mémoire de travail, la planification et la prise de décision.

Réseau de saillance

Impliqué dans la détection ascendante des stimuli saillants qui nécessitent une commutation dynamique entre les réseaux exécutifs centraux en mode par défaut, afin de maintenir les ressources cognitives concentrées sur les objectifs pertinents pour la tâche.

fonctionnelle retrouvées après un traitement par neuromodulation constituent une preuve objective d'efficacité.

Plus récemment, des méthodes automatisées (*machine learning*) ont été appliquées pour identifier les réseaux cérébraux et la connectivité. Ces approches modernes, qui s'appliquent à l'étude du cerveau et qui utilisent un ensemble de techniques mathématiques, pourraient permettre une analyse des interactions structurelles et fonctionnelles entre les réseaux et les nœuds, même au niveau individuel. Les marqueurs fondés sur la neuro-imagerie peuvent aider au diagnostic, et également influencer sur la conception de l'intervention, notamment sur l'utilisation et l'effet des thérapies de neuromodulation. L'utilisation de l'imagerie multimodale semble prometteuse car elle peut permettre de découvrir la neurobiologie complexe qui accompagne chaque maladie psychiatrique ou neurologique, en fournissant des informations sur les multiples aspects concernant l'organisation et le fonctionnement cérébral.

En conclusion, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension des réseaux anatomiques et de leurs perturbations. Un objectif important pour notre pratique clinique est d'essayer de définir avec exactitude des marqueurs de neuro-imagerie pouvant être utiles pour la sélection du traitement au niveau individuel.