

Boucles cortico-sous-cortico-corticales, réseaux, stimulation à haute fréquence : de l'expérimentation à la clinique

Cortico-Subcortico-Cortical Loops, Networks, High Frequency Stimulation: from Experimental Studies to Clinical Practice

B Bioulac, L Garcia, T Michelet, B Aouizerate, D Guehl, C Gross, A Benazzouz

Institut des maladies neurodégénératives - UMR CNRS 5293 - Université de Bordeaux - 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex.

Mots clés

- ◆ Boucle motrice
- ◆ Maladie de Parkinson
- ◆ Boucle limbique
- ◆ Trouble obsessionnel compulsif
- ◆ Stimulation à haute fréquence
- ◆ Noyau sous-thalamique
- ◆ Striatum ventral
- ◆ Oscillations normales et pathologiques

Résumé

Une meilleure compréhension de l'organisation anatomique et fonctionnelle des boucles cortico-sous-cortico-corticales a ouvert de nouvelles perspectives dans l'approche de certaines pathologies neurologiques ou psychiatriques. C'est le cas pour la boucle motrice et la maladie de Parkinson (MP) et la boucle limbique et le trouble obsessionnel compulsif (TOC). Dans le cas de la MP la réalisation d'un modèle parkinsonien chez le singe, grâce à une neurotoxine des neurones dopaminergiques, le MPTP, a montré le rôle majeur joué par le noyau sous thalamique (NST) dans le réseau des ganglions de la base (GB). Ainsi, la déplétion dopaminergique entraîne une hyperactivité anormale des neurones glutamatergiques du NST. Celle-ci est faite de bouffées irrégulières dont la fréquence interne s'inscrit essentiellement dans la bande du rythme antikinétique α et parfois de celle du rythme β synchrone au tremblement. Ces rythmes pathologiques, surtout les oscillations α envahissent le réseau des GB et contraignent l'édification de messages moteurs cohérents. Cette réalité est concomitante à l'état d'inhibition gabaergique qui résulte de la suractivation des noyaux de sortie des GB : le pallidum interne (GPI) et la substance noire pars reticulata (SNr). La conséquence ultime est la dépression du thalamus moteur et de la voie thalamo-corticale.

L'application de la stimulation cérébrale profonde (stimulation cérébrale profonde, SCP ou stimulation à haute fréquence, SHF) sur le NST modifie considérablement l'état du réseau. La SHF a des effets duals sur les neurones du NST. Elle supprime les activités pathologiques α et β et crée une néoactivité de type prokinétique α . Les oscillations α ainsi générées au niveau du NST induisent une nouvelle dynamique dans le réseau NST -GPI/SNr-thalamus-cortex (aire motrice supplémentaire, AMS et aire 4). Celles-ci en contrecarrant les rythmes antikinétiques, autorisent à nouveau l'édification de messages corticaux à compétence motrice et partant des mouvements normaux brisant le carcan de l'akinésie et de l'hypertonie.

Dans le cas de la boucle limbique et du TOC, là encore les approches expérimentales chez le singe ont ouvert des perspectives physiopathologiques. En effet, l'analyse de l'activité neuronale du cortex cingulaire antérieur (CCA) au cours d'un test de type Stroop (TTS) qui favorise la survenue d'échecs dans l'exécution d'une tâche, a révélé l'existence de neurones qui « codent » pour la détection des erreurs. Mieux encore, certains de ces neurones dits « bimodaux » ont un profil d'activité qui indique qu'ils gèrent « le conflit » suscité par l'erreur et en « tirent profit » pour éviter un nouvel échec.

Le cortex cingulaire fait partie de la boucle limbique. Dans le TOC, l'IRMf révèle qu'il est le siège d'une hyperactivation dans les phases de ritualisation. Par ailleurs, dans ces phases le sujet a le sentiment que son geste aboutit inexorablement à une erreur. Ceci l'amène à persévérer dans la correction mais en vain ! Dès lors, il poursuit dans son rituel pathologique. L'hypothèse est que, dans le TOC, existe un emballement anormal des assemblées neuronales qui codent pour l'erreur et la gestion des conflits et que cet emballement envahit la boucle limbique. Cette perspective nous a conduits à tenter de contrecarrer cette hyperactivité par l'application, dans les TOC graves et résistants, de la stimulation à haute fréquence sur le striatum ventral (noyau accumbens), nœud majeur de la boucle limbique. Lors de l'implantation des électrodes, l'enregistrement de neurones striataux a révélé qu'ils exprimaient une augmentation d'activité anormale dont la fréquence s'inscrit dans la bande antikinétique α . Normalement ces neurones sont silencieux, ce sont là des corrélats de l'hyperfonctionnement pathologique de la boucle limbique. Dans deux cas de TOC, particulièrement sévères, les résultats obtenus avec la stimulation à haute fréquence du striatum ventral sont très encourageants et prometteurs. Dans ces deux « pathologies de réseaux », la SHF tend à inhiber des rythmes antikinétiques α ou β et d'y substituer une activité oscillatoire de type α prokinétique et autoriser une planification de l'action proche de la normale.

Correspondance :

Professeur Bernard Bioulac, Institut des maladies neurodégénératives
UMR CNRS 5293 - Université de Bordeaux - 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex.
E-mail : bernard.bioulac@gmail.com

Keywords

- ◆ Motor loop
- ◆ Parkinson's disease
- ◆ Limbic loop
- ◆ Obsessive compulsive disorder
- ◆ High frequency stimulation
- ◆ Subthalamic nucleus
- ◆ Ventral striatum
- ◆ Normal and pathological oscillations

Abstract

A better understanding of the functional organization of the cortico-subcortico-(basal ganglia, BG)-cortical loops has furnished new insights about the pathophysiology of certain neurological and psychiatric diseases. It is the case for the motor loop and Parkinson's disease (PD) and the limbic loop and obsessive compulsive disorder (OCD). For PD, the realization of a parkinsonian model in non-human primate, by using a dopaminergic neurotoxin, the MPTP, revealed the major role exerted by the subthalamic nucleus (STN), "a glutamatergic driving force", in the network of BG. Thus, the dopamine (DA) depletion provokes an abnormal oscillatory hyperactivity of the subthalamic neurones. This oscillatory activity is mainly in the 15-30 Hz \square range and less frequently in the 3-10 Hz \square range. The elevated \square activity is considered to be related to antikinetic motor activity. The oscillations in the low frequency \square range are often in synchrony with the tremor. In Parkinsonism, these pathological rhythms invade the BG network and impede the build-up of coherent cortical motor messages. This situation is concomitant with a gabaergic inhibitory state in the GPi/SNr-thalamus-cortical pathways.

The high frequency stimulation (HFS, DBS) of STN exerts a dual effect: (1) it suppresses the deleterious rhythms \square and \square and (2) it induces a new activity. The latter consists of bursts of 60-80 Hz spikes. Therefore it appears that the pathological disrupted activity, recorded in the STN, is totally replaced by an intermittent activity in the 60-80 Hz \square range. Widespread to BG network the \square oscillations are considered to be prokinetic and capable to thwart akinetic and hypertonic processes.

Experimental approaches in non-human primates have also provided major clues concerning the relationship between the limbic loop, anterior cingulate cortex and OCD. Using a Stroop-like visuo-motor task in monkeys, we have studied unitary neuronal activity of the anterior cingulate cortex (ACC, CMAr: 24c) during error detection and conflict monitoring. Neuronal changes in discharge rates are always much more pronounced for an erroneous response than for a successful movement that induces reward delivery. Moreover, some neurons (so called "bimodal") respond more markedly to the warning stimulus when a previous trial failed. In this case, the probability increases for a subsequent correct response. An abnormal hyperactivity of these neurons, which would take advantage from past errors, could contribute to the genesis of obsessive compulsive disorders (OCD). In OCD victims, functional magnetic resonance imagery (fMRI) demonstrates excessive activity in the ACC and in the limbic loop in which it is embedded. We proposed to counteract this hyperactivity by applying, in severe and resistant OCD, high frequency stimulation of the ventral striatum (nucleus accumbens), a major node of the limbic loop. Recordings of striatal neurons during electrodes implantation revealed an abnormal oscillatory activity in the 15-30 Hz \square range. It can be assumed that this deleterious and antikinetic rhythm, occupying the limbic loop, is replaced by a prokinetic activity generated by HFS. This is supported by the fact that in two severe cases, OCD symptoms were markedly reduced by deep brain stimulation.

These two examples argue for the concept of "network pathologies" where disrupted oscillatory activity can be thwarted by HFS of the appropriate target and replaced by a prokinetic rhythm.

Depuis les années 1990, le concept de boucles cortico-sous-cortico-corticales a considérablement fait évoluer la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la planification de l'action. Désormais les ganglions de la base (GB) s'intègrent dans plusieurs circuits -ou réseaux- qui contribuent à l'édification et au contrôle des programmes moteurs (1,2). Ces derniers, *in fine*, sont délivrés à la périphérie par les aires corticales à fonctions motrices (aire 4, aire motrice supplémentaire, aire prémotrice ...).

Ces circuits, et leurs voies, dits hyperdirecte, directe et indirecte font intervenir diverses familles de neurotransmetteurs, dopamine (DA), acides aminés [acide glutamique (GLU), acide \square amino-butyrique (GABA)] et neuropeptides (Fig. 1A et B). Dans différents états pathologiques, l'altération de cette dynamique synaptique rejaillit sur le déroulement harmonieux des programmes moteurs (2). Chef de file de ces dysfonctions motrices centrale : la maladie de Parkinson (MP) qui relève d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques du mésencéphale [substance noire : *pars compacta* (SNc) et aire tegmento-ventrale (ATV)] (Fig. 2A). Mais d'autres pathologies impliquent d'autres maillons de ces circuits : dystonie, dyskinesie, hémiballisme, tics, trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Les approches comportementale et électrophysiologique, particulièrement celles conduites chez le primate non humain, ont ouvert un champ d'investigation qui éclaire sur le fonctionnement neuronal des GB pendant l'exécution du mouvement (3). Ce fut précisément le cas pour la MP où, dès 1983-1984, un modèle de cette affection chez le singe se fit jour grâce à l'utilisation d'une neurotoxine « le MPTP » qui détruit les neurones dopaminergiques (4) (Fig. 2B). Une observation majeure s'ensuivit, le noyau sous thalamique (NST) seule structure glutamatergique et excitatrice des GB, présente, en situation parkinsonienne, une hyperactivité anormale faite de bouffées de potentiels d'action. Sa destruction entraîne une quasi disparition des symptômes parkinsoniens que sont l'akinésie et la rigidité (5). Cette démarche enclencha l'hypothèse « inhibitrice » c'est à dire celle de la lésion

qui exerce, *in fine*, la suppression de l'activité anormale dans le réseau. De là est née l'utilisation de la stimulation à haute fréquence (SHF) du NST pour contrecarrer les bouffées électriques pathologiques et partant rétablir un état clinique proche de la normale (6,7). Cette approche expérimentale chez le singe parkinsonien fut transférée à l'homme (8,9). La SHF ou stimulation cérébrale profonde (SCP, DBS) est appliquée, dans cet esprit « inhibition d'activité anormale sous tendant des mouvements anormaux » sur d'autres structures. Il en est ainsi avec le *thalamus* moteur pour le tremblement essentiel, le *pallidum* interne (GPi) pour les dystonies et les dyskinesies, le *striatum* ventral -ou le NST- pour le trouble obsessionnel compulsif (TOC) (2,3) (Fig. 1B).

Ceci nous a conduit à étudier plus particulièrement deux boucles cortico-sous-cortico-corticales impliquées dans deux pathologies, *la boucle motrice et la MP, la boucle limbique et le TOC* (Fig. 1B et C).

La boucle motrice et la maladie de Parkinson

État Parkinsonien, noyau sous-thalamique et activité électrique

En situation parkinsonienne, l'analyse du mouvement chez le singe entraîne à effectuer un geste précis révèle une profonde altération des paramètres cinétiques et électromyographiques. Ces derniers se traduisent au plan clinique par de la bradykinésie et de l'hypertonie (Fig. 3). Ainsi, les messages à compétence motrice qui « attaquent » le niveau musculaire strié-squelettique sont à la fois inefficaces à produire un mouvement harmonieux et à régler une activité tonique normale (10).

Ces altérations du mouvement volontaire ont suscité l'étude, au plan électrophysiologique, des GB et plus précisément du

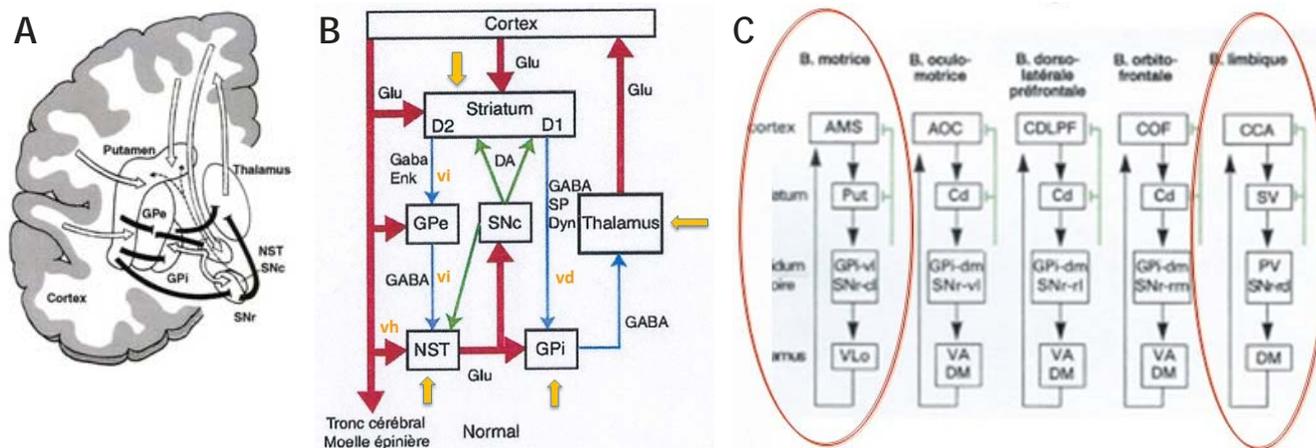


Figure 1 : Boucles cortico-sous cortico-corticales.
 A. Coupe frontale avec la localisation des principaux ganglions de la base. Les flèches indiquent les relations cortico-ganglions de la base-thalamus-corticales.
 B. Représentation schématique des connexions cortico-sous-cortico-corticales selon le modèle d'Alexander et Crutcher. Ce modèle concerne la boucle motrice. Elle est représentée en situation normale. Le cortex représente l'aire motrice supplémentaire (AMS) et l'aire 4. GPe : pallidum externe ; GPI : pallidum interne ; NST : noyau sous-thalamique ; SNc : pars compacta de la substance noire, D1 : récepteurs dopaminergiques de type D1 (activateurs) ; D2 : récepteurs dopaminergiques de type D2 (inhibiteurs). Les flèches bleues représentent des voies inhibitrices, les rouges des voies activatrices. Les voies dopaminergiques sont en vert. Les copies d'efférences corticales gagnent le striatum, le GPe et le NST. On distingue : la voie directe (vd) entre le striatum et le GPI [ou la pars réticulata de la substance noire (SNr)] ; la voie indirecte (vi) entre le striatum -le GPe-le NST et le GPI (ou SNr) ; la voie hyperdirecte (vh) entre le cortex et le NST. Les flèches jaunes indiquent les cibles possibles d'application de la stimulation à haute fréquence (SHF).
 C. Organisation des cinq boucles parallèles selon Alexander et Crutcher : motrice, oculomotrice, dorsolatérale préfrontale, orbitofrontale et cingulaire antérieure. Cortex : AMS : aire motrice supplémentaire ; AOC : aire oculocephalogyre (frontal eye field) ; CDLF : cortex dorsolatérale préfrontal ; COF : cortex orbitofrontal ; CCA : cortex cingulaire antérieur. Striatum : put : putamen ; cd : noyau caudé ; SV : striatum ventral (noyau accumbens). Pallidum : GPI : globus pallidus interne ; vl : ventrolatéral ; dm : dorsomédian ; PV : pallidum ventral (limbique). S. noire : substance noire pars reticulata ; cl : caudolatéral ; vl : ventrolatéral ; rl : rostromédian ; rm rostromédian ; rd : rostrorsal. Thalamus : VLo : noyau ventrolatéral oralis ; VA : noyau ventral antérieur, DM : noyau dorsomédian. Les différents secteurs corticaux et le néostriatum (Put et cd) sont innervés par les terminaisons des neurones dopaminergiques mésencéphaliques (A8, A9, A10) (impacts figurés en vert).

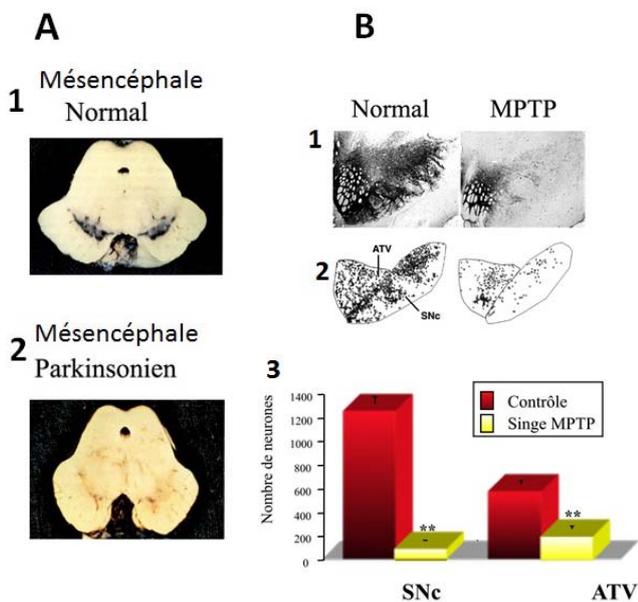
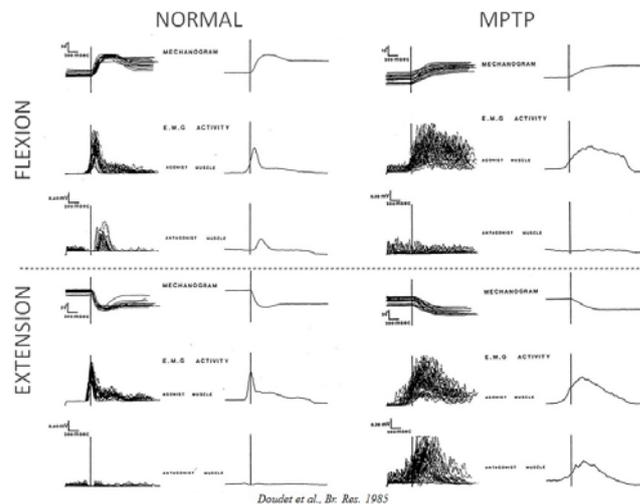


Figure 2 : Maladie de Parkinson et modèle de parkinsonisme.
 A. Maladie de Parkinson.
 1. Mésencéphale de sujet normal. On note la présence des neurones dopaminergiques sous forme d'une traînée sombre et bilatérale à la base des pédoncules cérébraux dans la substance noire pars compacta et l'aire tegmento-ventrale.
 2. Mésencéphale de patient parkinsonien. Les traînées dopaminergiques ont disparus.
 B. Modèle de parkinsonisme chez le primate non humain.
 Partie gauche : mésencéphale de primate normal (contrôle), les neurones dopaminergiques expriment la tyrosine hydroxylase qui est révélée par immunohistochimie (1) ; on peut compter ces neurones (2) ; et les quantifier (3). On observe une population dopaminergique importante chez le singe normal tant pour la substance noire pars compacta (SNc) que pour l'aire tegmento-ventrale (ATV).
 Partie droite : mésencéphale de primate rendu parkinsonien par la neurotoxine MPTP. Même représentation qu'en B. Il existe une dépopulation dopaminergique majeure à la fois dans la SNc et dans l'ATV.

Figure 3 : Analyse du mouvement chez le singe normal et en situation parkinsonienne (MPTP).
 Le singe est entraîné à effectuer un mouvement de flexion ou d'extension de l'avant-bras autour du coude. Pour chaque mouvement on enregistre le mécanogramme (déplacement) et l'électromyogramme (EMG) du couple agoniste/antagoniste (biceps/triceps). Pour les deux situations : normale et parkinsonienne (MPTP), les enregistrements des différents mouvements sont superposés (colonne gauche) et leurs moyennes calculées (colonne droite). La barre verticale indique le début du mouvement.
 En situation normale, on note des déplacements francs (pente verticale) et des EMG avec une activité phasique pour l'agoniste et une inhibition dans l'antagoniste (organisation réciproque).
 En situation parkinsonienne (MPTP), la pente du mécanogramme est très horizontalisée traduisant la bradykinésie. L'activité EMG est très perturbée, polyphasique, anarchique avec une surface nettement accrue. Cet aspect correspond à l'hypertonie. Par ailleurs l'organisation réciproque



Doudet et al., Br. Res. 1985

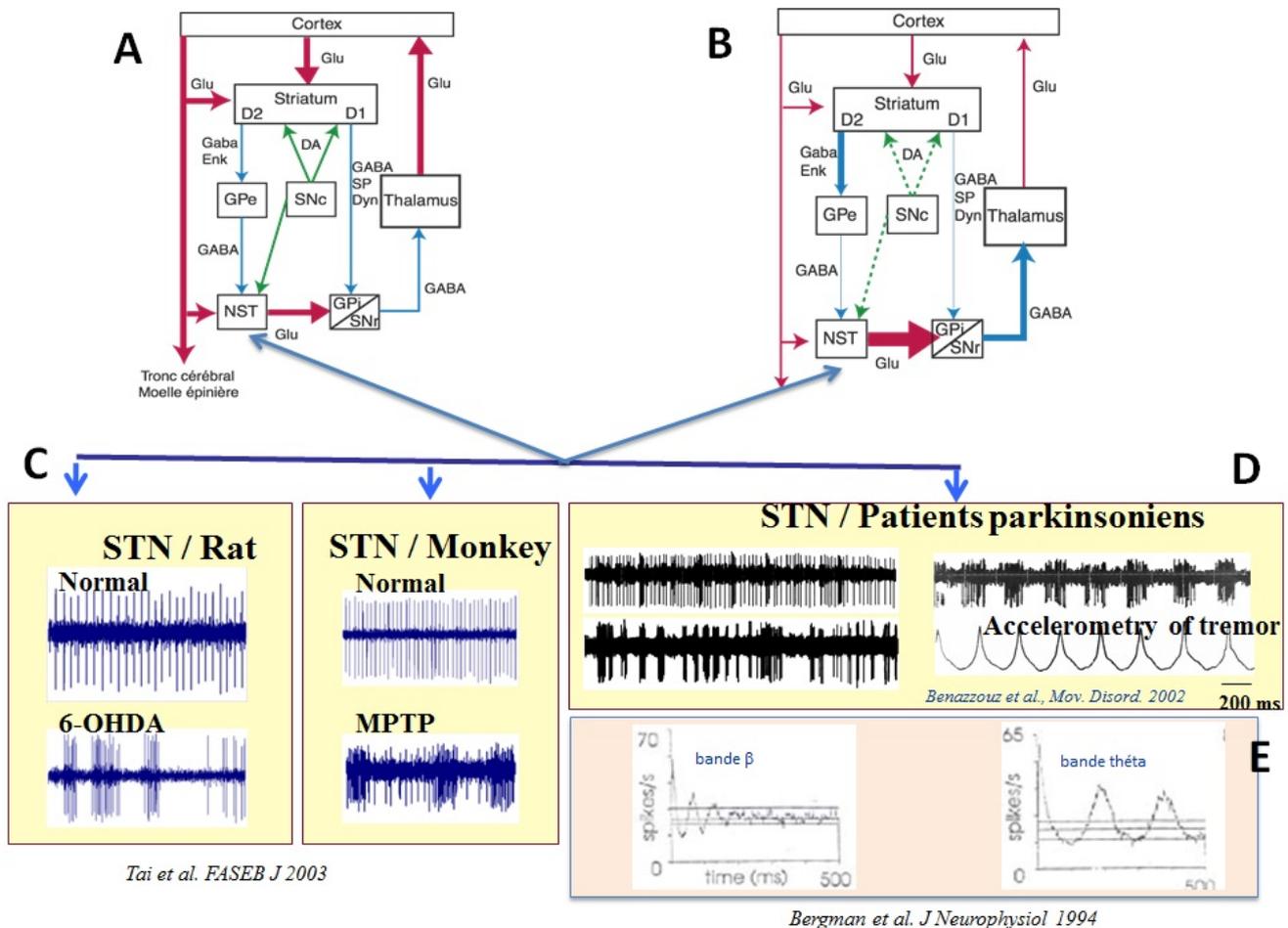


Figure 4 : Enregistrement de l'activité des neurones subthalamiques en situations normale et parkinsonienne.

Boucle motrice en situation normale (A) et en situation parkinsonienne (B).

A. Les interrelations sont équilibrées entre les systèmes excitateurs (glutamatergique en rouge), inhibiteurs (gabaergiques en bleu) et modulateurs (dopaminergiques en vert). Le noyau sous thalamique (NST) exerce un effet excitateur normal sur les structures de sorties des GB : GPi et SNr.

B. Les interrelations sont très déséquilibrées par la déplétion dopaminergique (dégénérescence ou destruction de la SNc). Il en résulte une dérégulation de la voie indirecte (via la non-stimulation des récepteurs D2) et un emballement de l'activité neuronale du NST. Celle-ci se répercute sur le GPi et la SNr. Ces derniers ne sont plus soumis à l'inhibition de la voie directe (non stimulation des récepteurs D1). La conséquence majeure qui en découle est la surinhibition du thalamus moteur par l'hyperfonctionnement de la voie gabaergique GPi/SNr-thalamique et « *in fine* » la dépression de la voie thalamo-corticale (AMS, aire 4) base du processus akinétique.

C. Enregistrement de l'activité neuronale du NST (STN) chez le rat et le singe, en situation normale (haut) : on note une activité électrique très régulière ; en situation parkinsonienne (6OH-DA, MPTP) (bas) : on observe une augmentation de la fréquence de décharge qui s'organise en bouffées irrégulières (« bursts »).

D. Enregistrements de l'activité neuronale du NST chez les patients parkinsoniens au cours d'implantation d'électrodes. On note une fréquence de décharge élevée et en bouffées irrégulières. Ces bouffées sont parfois synchrones au tremblement comme le montre l'accélérométrie.

E. Analyse spectrale de l'activité neuronale du NST chez le singe parkinsonien (MPTP). Cette analyse fait ressortir essentiellement deux bandes de fréquence que l'on individualise à partir de l'activité en bouffées. Une première correspond au rythme β (15-30 Hz), elle est fréquemment retrouvée et dénommée « antikinétique ». Une autre, plus rarement rencontrée, s'inscrit dans la bande θ (3-10-Hz) et peut être synchrones au rythme du tremblement.

NST structure excitatrice qui joue le rôle de « force motrice » (« driving force ») au sein de leurs réseaux (Fig. 4A et B). À l'état normal les neurones subthalamiques présentent une activité régulière et continue. Ils se comportent comme des « pacemakers » qui battent à une fréquence de 10 à 18 potentiels d'action (spikes) par seconde (11) (Fig. 4A et C). Chez l'animal déplété en DA (rongeur, singe) cette activité disparaît pour donner place à des bouffées de décharge irrégulières (Fig. 4B et C). Ces perturbations électriques se retrouvent chez le patient parkinsonien au cours d'intervention pour implanter les électrodes de stimulation cérébrale profonde (SCP) (12) (Fig. 4D). Cependant, un élément majeur est apporté par l'analyse des spectres de fréquence de cette activité en bouffées. En effet, celle-ci autorise l'extraction de deux bandes rythmiques anormales : une bande β (15-30 Hz) et une bande θ (3-10 Hz).

(Fig. 4E). Ces bandes d'activité oscillatoire ont la réputation d'être « antikinétiques » (13). Plusieurs auteurs (14,15) détectent dans les circuits des GB le rythme β tant chez l'animal que chez l'homme parkinsonien. L'envahissement des réseaux par ce rythme est concomitant avec la survenue de la bradykinésie et de la rigidité. Par ailleurs, les oscillations θ se rencontrent surtout chez les patients dès lors qu'ils présentent un tremblement à 4-5 Hz (16).

État Parkinsonien, aire motrice supplémentaire et conséquences électro-cliniques

Ainsi l'absence de DA crée un dysfonctionnement général dans les réseaux des GB qui s'exprime par des oscillations β et θ . Ces dernières dites « rythmes antikinétiques » s'opposent au

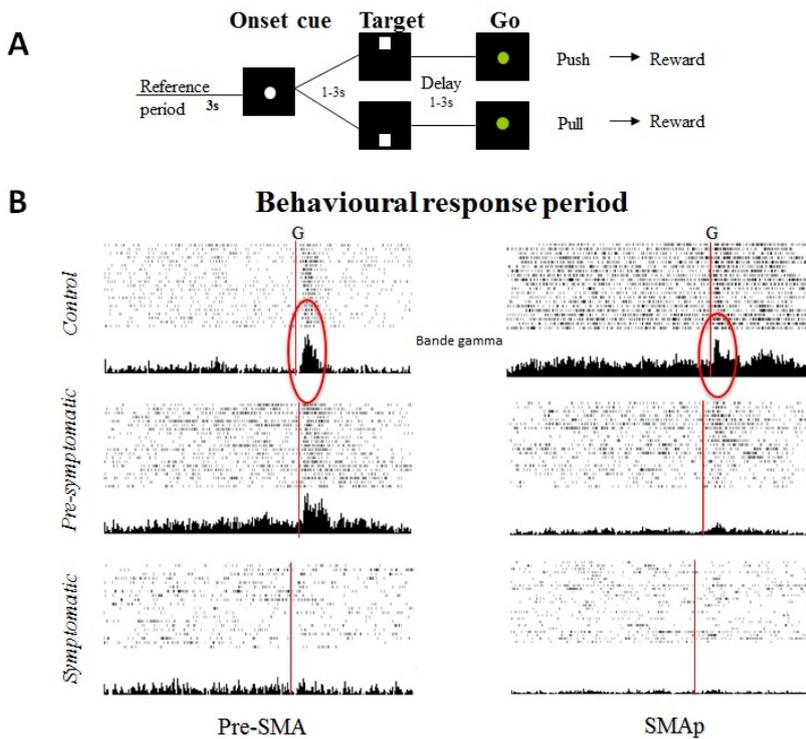


Figure 5 : Activité neuronale dans l'aire motrice supplémentaire « élargie » en situations normale et parkinsonienne chez le primate non humain. A. Tâche visuo-motrice effectuée par le singe. B. Étude de l'activité neuronale pendant la période de réponse comportementale. Partie droite, aire motrice supplémentaire propre (SMAp, AMSp) ; Partie gauche, pré-aire motrice supplémentaire (Pre-SMA, Pre-AMS). L'activité neuronale est analysée lors de trois situations : contrôle, présymptomatique et symptomatique. Pour chaque situation l'activité neuronale est présentée sous forme de « raster display » : chaque ligne correspond à un essai et chaque potentiel d'action est représenté par un petit trait vertical. Au-dessous de chaque « raster display » apparaît l'histogramme de fréquence de décharge du neurone.

amplitude, on ne détecte presque plus d'activité codante après le signal Go. Le dysfonctionnement de réseaux des GB et leurs « occupations » par des rythmes antikinétiques a pour conséquence une atteinte grave dans l'édification, au niveau cortical, du programme moteur porté par la bande β et partant l'émergence de la bradykinésie et de la rigidité.

bon déroulement du programme moteur (bande β) ou font émerger des activités anormales comme le tremblement (bande α). Cet état oscillatoire pathologique retentit, via la boucle cortico-sous-cortico-corticale, sur les aires corticales à fonction motrice : aire motrice supplémentaire (AMS), aire prémotrice, aire 4 (16,17). Il devient donc pertinent d'analyser le fonctionnement neuronal de l'AMS « élargie » chez le singe au cours du mouvement en comparant situations normale et parkinsonienne (18) (Fig. 5).

L'AMS élargie comprend l'aire motrice supplémentaire propre (AMSp, F3) et la pré-aire motrice supplémentaire (Pre-AMS, F6). Cet ensemble est hautement impliqué dans la programmation du mouvement et connecté à l'aire motrice primaire (aire 4, M1) d'où naît la voie cortico-spinale. Par ailleurs, l'AMS est fortement impactée par la voie thalamo-corticale élément de la boucle motrice donc modulée par l'activité du NST via le maillon subthalamo-pallido-thalamique (thalamus moteur : VA, VL).

Dans cette étude, le singe doit effectuer un mouvement qui consiste à « pousser ou à tirer » un *manipulandum* en réponse à la présentation d'une cible appropriée (18) (Fig. 5A). L'étude neuronale est menée dans trois situations : normale (contrôle) ; présymptomatique : l'animal, sous traitement MPTP « incipiens », exprime peu ou pas encore de signes parkinsoniens ; symptomatique : le singe présente une bradykinésie et une hypertonie.

La figure 5B présente l'activité de neurones en relation avec le signal « Go » (G) pour la réponse comportementale. En situation contrôle cette activité se traduit par une brève décharge (« bouffée codante ») survenant juste après G et ceci tant pour AMSp que Pré AMS. La fréquence de cette décharge s'inscrit dans la bande du rythme β (40-80 Hz). Ce rythme est réputé pour être prokinétique, il est relié à la mise en jeu et à la force du programme moteur.

En période présymptomatique survient une forte altération de la bouffée codante, plus marquée au niveau de AMSp. Cependant, le point notable concerne la disparition du rythme β dans ces bouffées. Leurs fréquences internes diminuent et rejoignent la bande α antikinétique. Enfin en période symptomatique, caractérisée par un mouvement lent et de faible

Réseau simplifié, bandes d'activité rythmique et stimulation à haute fréquence

Pour mieux comprendre le rôle du NST dans la genèse des activités et des rythmes qui habitent les réseaux des GB il nous est apparu nécessaire de faire appel à une situation simplifiée autorisant l'étude neuronale au plan intracellulaire. Ainsi avons-nous réalisé une préparation sur tranches de cerveaux de rat qui à la fois respecte l'essentiel du réseau des GB et permet l'enregistrement en patch-clamp des neurones du NST (Fig. 6).

Les schémas de la figure 6A résument les interrelations du NST avec plusieurs éléments constitutifs de la boucle motrice : cortex, *globus pallidus* externe (GP) et substance noire *pars reticulata* (SNr ; équivalent du *globus pallidus* interne chez le primate). De plus, on note l'impact majeur et modulateur du système dopaminergique (DA) sur le réseau.

Brièvement en situation physiologique, l'activité propre et « pacemaker » des neurones du NST est réglée par le jeu des différents neurotransmetteurs (GLU, GABA et DA). Ceci se traduit par une fréquence de décharge continue régulière (19,20). En situation parkinsonienne, la déplétion dopaminergique induit un emballement des neurones subthalamiques avec production de bouffées de décharge qui s'inscrivent dans le spectre des bandes α et β (Fig. 6B).

Ainsi, sur la préparation de tranches et en situation basale, les neurones du NST ont une fréquence régulière et continue de l'ordre de 17 à 22 Hz. Dès lors que l'on fait varier le potentiel membranaire (Fig. 7A), on induit une « bascule » de l'activité tonique régulière vers une activité phasique « en bouffées » (19). L'analyse de la fréquence interne de ces bouffées fait ressortir des valeurs qui se situent entre 47 et 61 Hz et qui s'inscrivent donc dans la bande β . En d'autres termes, les neurones subthalamiques en fonction de leurs potentiels membranaires, et donc des informations incidentes, sont capables de produire du rythme β prokinétique organisé en bouffées (« bursts »).

Cette capacité de produire un rythme facilitateur de l'exécution motrice se retrouve en situation intégrée c'est à dire

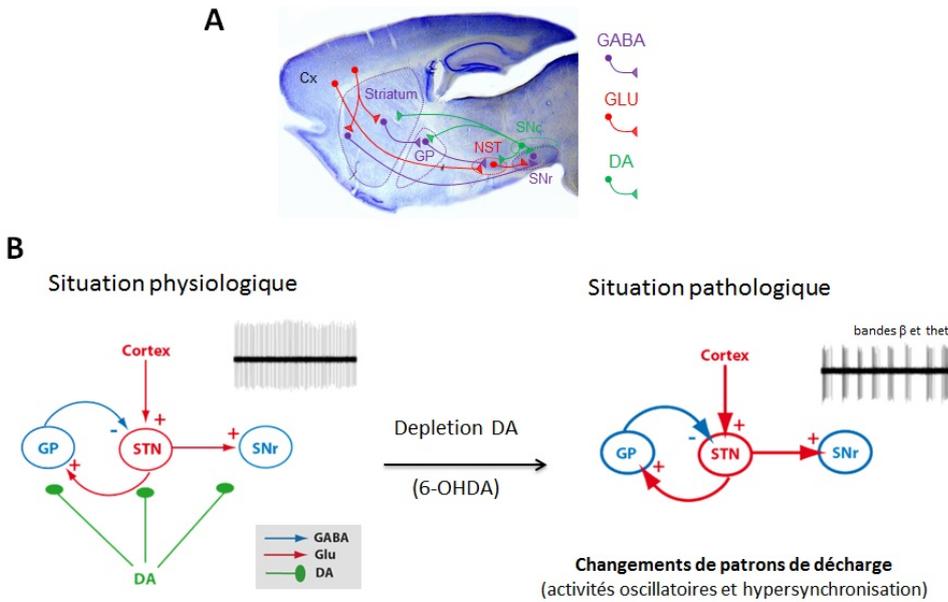
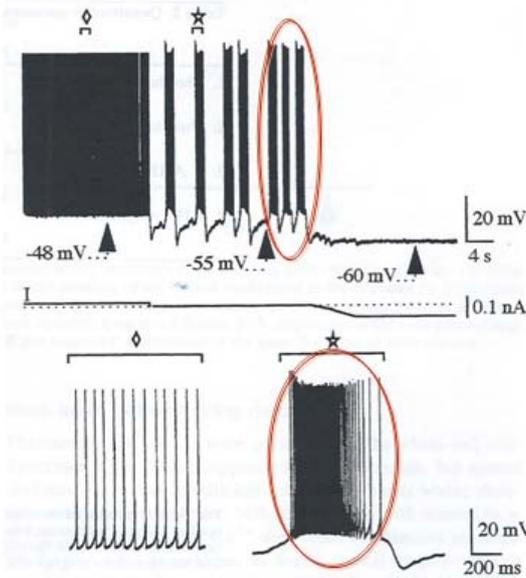


Figure 6 : Réseau des ganglions de la base. Situation simplifiée.
 A. Préparation de tranches de cerveaux de rat. Coupe parasagittale qui respecte l'essentiel des structures et des connexions du réseau des GB. Ces connexions sont figurées avec la nature de leurs neurotransmetteurs respectifs.
 B. Représentation schématique du réseau en situation normale (gauche) et en situation « parkinsonienne » déplétée en dopamine (droite). Les impacts des connexions synaptiques sont indiqués comme en A. En situation normale l'activité électrique des neurones subthalamiques est tonique et régulière (cartouche). En situation pathologique (déplétion en DA) il y a un fort emballement du NST avec des conséquences sur ses principales cibles (globus pallidus externe : GPe et substance noire pars reticulata : SNr). L'activité électrique du NST exprime des bouffées irrégulières de potentiels d'action s'inscrivant dans le registre des bandes β et θ (cartouche).

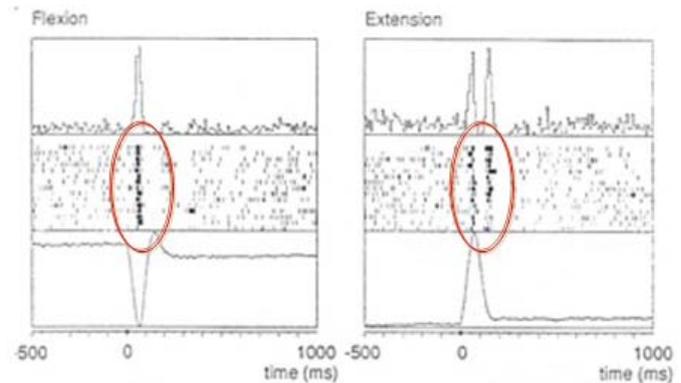
chez l'animal effectuant une tâche précise. Ainsi Wichmann et coll. (21), enregistrent l'activité neuronale du NST chez le singe lors d'un mouvement de flexion ou d'extension (Fig. 7B). Ils observent que les neurones subthalamiques génèrent au moment du mouvement, une bouffée de fréquence ren-

trant dans le registre β . Au total, il faut retenir que les neurones du NST sont aptes à produire des oscillations β dites prokinétiques et ce aussi bien sur préparation simplifiée que, et c'est là un point majeur, sur l'animal entraîné à accomplir un mouvement précis.



Etude sur tranches en patch-clamp

Beurrier et al J Neurosci, 1999



Etude au cours du mouvement

Bergman et al J Neurosci, 1994

Figure 7 : Propriétés électriques des neurones du noyau sous-thalamique.

A. Étude sur tranches de cerveaux de rat en patch-clamp. Bas : sur la partie gauche, activité basale d'un neurone du NST. Cette activité est régulière et tonique (17 à 22 Hz) ; sur la partie droite, activité phasique avec une bouffée dont la fréquence interne s'inscrit dans le registre de la bande β (40 à 80 Hz). Haut : expression de la capacité des neurones du NST de « basculer » d'une activité tonique et régulière vers une activité phasique en bouffées. La variation du niveau de potentiel membranaire (injection de courant : 0,1 nA) induit ce changement d'activité tonique basale vers une activité phasique dont la fréquence interne correspond au rythme β .

B. Étude au cours du mouvement appris chez le singe. L'animal exécute soit une flexion soit une extension pour des signaux appropriés. L'activité neuronale du NST est enregistrée simultanément. On note que pendant la flexion le neurone émet une bouffée de potentiels d'action et pour l'extension, le neurone produit une double bouffée. Dans les deux cas la fréquence interne de la bouffée s'inscrit dans le registre du rythme β . Pour les deux séquences de mouvement, la partie haute de la figure correspond à l'histogramme de fréquence de décharge, la partie moyenne au « raster display » et la partie inférieure au mécanogramme.

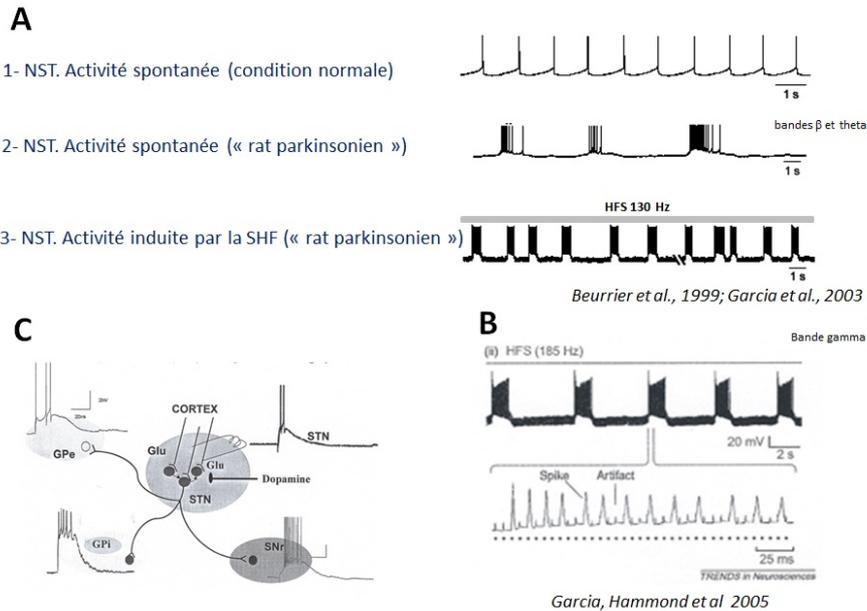


Figure 8 : Noyau sous thalamique. Situation parkinsonienne. Stimulation à haute fréquence. A-(1). Activité d'un neurone subthalamique enregistré en patch-clamp sur tranche de cerveau de rat en situation normale. La fréquence de décharge (10 à 12 Hz) est régulière. (2). Activité d'un neurone enregistré en patch-clamp sur tranche provenant de rat « parkinsonien » traité à la 60H-DA. On note l'activité en bouffées irrégulières dont la fréquence interne s'inscrit dans la bande β . (3). Application de la stimulation à haute fréquence (HFS) à 130 Hz sur l'activité d'un neurone enregistré sur tranche « parkinsonienne ». On note la disparition des bouffées de rythme β et l'apparition d'une « néoactivité » faite de bouffées assez régulières dont la fréquence interne exprime un rythme γ . B. Analyse des bouffées de la « néoactivité » induites par la stimulation à haute fréquence (HFS : 185Hz). Cette analyse révèle clairement que la fréquence interne est de l'ordre de 70 à 80Hz ; c'est-à-dire qu'elle entre dans le registre de la bande γ (tracé élargi d'une bouffée où l'on distingue les potentiels d'action et les artéfacts de stimulation). C. Cette néoactivité est répercutée sur les cibles du NST : GPe et surtout GPi et SNr qui sont les structures de sortie des GB vers le thalamus moteur.

La préparation sur tranches autorise une autre avancée, celle de réaliser un modèle cellulaire et électrophysiologique « d'état parkinsonien » (Fig. 8). En effet, un tel modèle implique l'étude en patch-clamp des neurones du NST en situation de déplétion dopaminergique. Cette déplétion est obtenue soit avec des tranches provenant de rats traités à la 6-OHDA, soit avec des tranches où l'on provoque directement la déplétion en DA par la réserpine et/ou l'a-méthyl paratyrosine (22,23).

Cet état de « tranches parkinsoniennes » permet d'observer une activité neuronale subthalamique semblable à celle que l'on trouve chez l'animal entier (rat traité à la 6-OHDA ou singe traité au MPTP). Sur la figure 8-A1, on note l'activité basale régulière et tonique en situation normale. Cette activité s'organise en bouffées irrégulières dès lors que l'on étudie des neurones subthalamiques en situation déplétée en DA. L'analyse spectrale de la fréquence interne des bouffées fait ressortir des valeurs de l'ordre de 18 à 21 Hz, dans le registre des oscillations β , rythme réputé être antikinétique (Fig. 8-A2).

L'application de la stimulation à haute fréquence (SHF) par une électrode bipolaire placée au contact du NST et avec des paramètres identiques à ceux utilisés en clinique humaine (fréquence : 130 Hz ; intensité : 0,5 à 0,8 mA ; largeur de l'impulsion : 90 μ s) induit des modifications importantes, via des changements de conductances, de l'activité des neurones subthalamiques « parkinsoniens » (24) (Fig. 8-A3). Un premier changement concerne la disparition des bouffées irrégulières incluant une fréquence de type β et un autre, majeur, qui se caractérise par l'apparition de bouffées assez régulières mais surtout dont la fréquence interne s'inscrit dans les oscillations γ prokinétiques (22,23) (Fig. 8B).

Resituée dans un contexte intégré cette modification « duale » : suppression de l'activité anormale de type β et création d'une néoactivité de type γ , va se répercuter sur les différentes cibles du NST. Il 'agit du *pallidum* externe (GPe) mais surtout de la substance noire *pars reticulata* (SNr) et du *pallidum* interne (GPi) qui représentent les voies de sortie des GB vers le *thalamus* moteur (14) (Fig. 8C) Ce dernier, *in fine*, impacte par ses messages, conduits par la voie thalamo-corticale, les aires corticales à fonction motrice : l'AMS et l'aire 4 (Fig. 10).

Ainsi, peut-on faire l'hypothèse que, si en situation parkinsonienne le circuit de la boucle motrice est d'une certaine façon infiltré par des rythmes hypersynchrones et antikinétiques β et surtout β , qui contre-carrent la bonne exécution du mouvement volontaire (14,25), l'application de la SHF du NST engendre des oscillations γ capables de recréer dans le réseau une dynamique proche de la normale (14,26,27). Cette dynamique prokinétique, comme celle induite par le traitement à la L-DOPA, serait apte à donner « vigueur » aux mes-

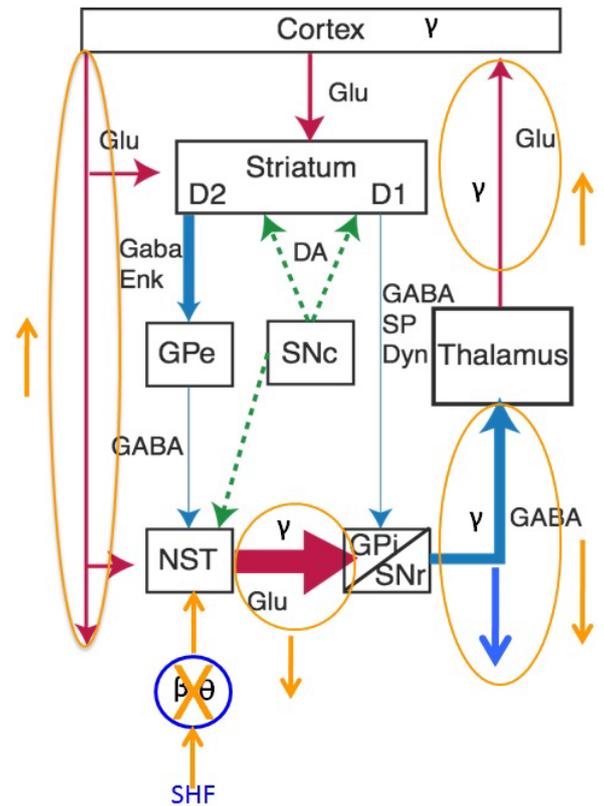
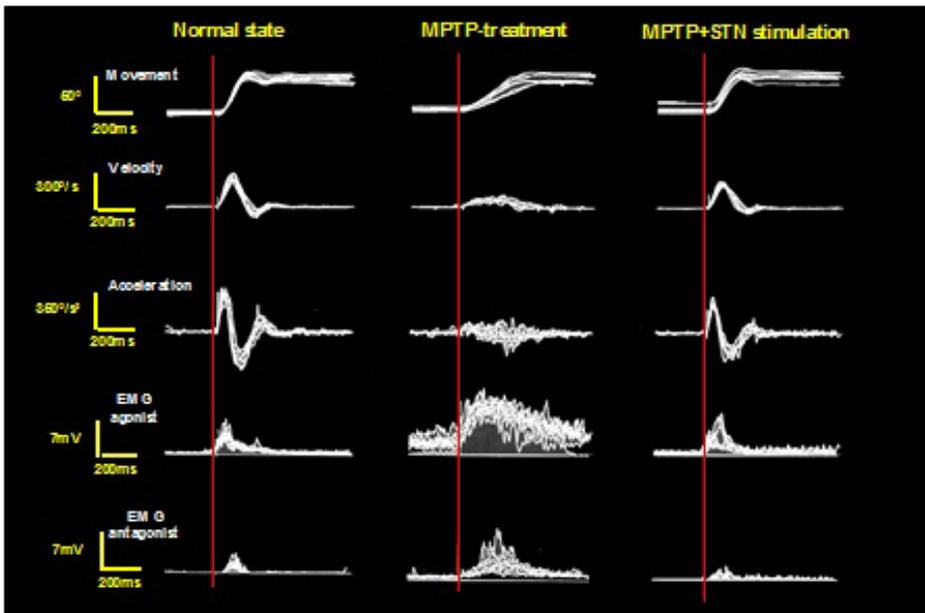


Figure 10 : Normalisation de la boucle motrice en situation parkinsonienne par la SHF du NST. La SHF du NST contrarie les rythmes β et β qui occupent le NST et les réseaux des GB. Elle crée une « néoactivité » faite d'oscillations γ , celles-ci vont « occuper » l'ensemble du réseau et se répercuter, *in fine*, sur les cortex à fonction motrice. Dans le même temps, la SHF réduit l'hyperactivité glutamatergique pathologique du NST. Il en découle une régularisation de la voie subthalamo-GPi/SNr avec diminution de la forte inhibition gabaergique exercée par ces structures de sortie sur le thalamus moteur. Enfin, le renforcement de l'activité thalamo-corticale et son support d'oscillations γ prokinétiques facilite le codage central du mouvement par le cortex (AMS et aire 4). Au total la stimulation à haute fréquence (SHF) du noyau sous-thalamique (NST) contrecarre « l'état parkinsonien » de la boucle cortico-sous-cortico-corticale motrice et rétablit, via le rythme γ , une dynamique proche de la normale et apte à la sélection de l'action.



Benazzouz et al., Eur. J. Neurosci., 1993, 5: 382-389

Figure 9 : Effet de la SHF du NST sur l'akinésie et l'hypertonie. Représentation chez un singe entraîné (voir figure 2), des caractéristiques d'un mouvement de flexion : mécanogramme, vitesse (d1), accélération et décélération (d2) ainsi que de l'activité électromyographique (EMG) du couple agoniste/antagoniste (biceps/triceps). Cette représentation concerne un singe normal (colonne de gauche), le même singe rendu parkinsonien par le MPTP (colonne centrale) et ce singe sous stimulation à haute fréquence (SHF) du NST (colonne de droite). La SHF normalise en large part les paramètres cinématiques et cinétiques ainsi que le profil des EMG. À noter l'effet de la SHF qui contrebalance l'activité polyphasique de l'EMG de l'agoniste et aussi de l'antagoniste. Ceci traduit une forte résolution de l'hypertonie. Par ailleurs l'organisation réciproque est rétablie. Tout cela concourt à très fortement diminuer le processus bradykinétique et à recréer un mouvement proche de la normale.

sages corticaux à compétence motrice et partant d'atténuer, voire de supprimer, le processus akinéto-hypertonique et éventuellement trémorigène (27-29) (Fig. 10).

Mouvement Parkinsonien et stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique

Même si l'on ne possède pas d'enregistrements directs de l'activité neuronale des aires corticales motrices (aire 4, AMS) chez le singe parkinsonien sous SHF on peut déduire qu'une normalisation des messages corticaux s'opère en analysant les effets sur les paramètres cinématiques, cinétiques et électromyographiques du mouvement (6,7). La figure 9 rapporte ces données au cours d'une étude comparative chez le primate entraîné à accomplir un mouvement d'extension ou de flexion en situations normale, parkinsonienne (traitement au MPTP) et sous SHF. Pour chaque situation et chaque mouvement sont enregistrés : le mécanogramme, la vitesse (d1) et sa dérivée (d2) et l'EMG dans le couple biceps/triceps.

La comparaison entre situation normale et parkinsonienne met en exergue, pour cette dernière, une profonde altération des différents paramètres. Le mécanogramme est « affaissé » avec horizontalisation de la pente, il n'y a plus de pics de vitesse et d'accélération, l'EMG révèle une réponse ample, polyphasique et anarchique du muscle agoniste (biceps) avec une disparition de l'organisation réciproque et une activité d'amplitude anormale pour l'antagoniste (triceps) (Fig. 9).

L'analyse, toujours comparative, de ces paramètres chez l'animal parkinsonien mais sous SHF, fait ressortir une claire et très large normalisation de ces derniers (Fig. 9).

Au total, l'application de la SHF du NST chez le primate parkinsonien rétablit les caractéristiques d'un acte moteur normal. On peut donc inférer que la genèse d'oscillations α en impactant la voie pallido-thalamo-corticale et en levant sa surinhibition, restaure la capacité codante des neurones des aires motrices. Dès lors les messages corticaux produits, empruntent la voie corticospinale et finalement s'expriment, au niveau des muscles striés squelettiques, par des patrons de mouvements normaux « brisant » ainsi, « le carcan » de la bradykinésie et de la rigidité (3,30) (Fig. 10). Ces données expérimentales ont eu pour conséquences le transfert à l'homme de la SHF du NST essentiellement dans les formes sévères de MP : formes fluctuantes et/ou avec dyskinésies L-DOPA induites (8,9).

La boucle limbique et le trouble obsessionnel compulsif (TOC)

La boucle cortico-sous-corticale limbique inclut le cortex cingulaire antérieur (CCA) et pour partie le cortex orbito-frontal (COF) (2). Les territoires corticaux sont connectés avec le striatum ventral, le pallidum limbique (VRL) et le noyau dorso-médian du thalamus (MD). Les secteurs corticaux et striaux (noyau *accumbens*) sont innervés par des terminaisons dopaminergiques issues du mésencéphale (substance noire, *pars compacta* (SNc) et aire tegmento-ventrale (ATV) (Fig. 11A).

Au sein de cette boucle, le cortex cingulaire antérieur se voit attribuer un rôle majeur dans des fonctions cognitives clés : la détection des erreurs et la gestion des conflits qui en découlent (31-33). Le décryptage de ces fonctions s'appuie sur des observations neuropsychologiques et en neuroimagerie chez l'homme en situations normale et pathologique. Mais ce décryptage repose aussi sur l'analyse de l'activité neuronale du CCA, et aussi du COF, chez le primate non humain entraîné à affronter des tâches cognitives complexes (34,35).

Cortex singulaire antérieur, détection des erreurs et gestion des conflits

Ainsi, grâce à un test de type Stroop adapté au primate non humain, nous avons exploré le fonctionnement neuronal du cortex cingulaire antérieur (CCA, 24c) dans la détection des erreurs et la gestion des conflits lors de la planification de l'action (Fig. 11B). Un pourcentage très élevé de neurones cingulaires modifie leur activité avec les différentes séquences de la tâche visuo-motrice qu'il s'agisse de la présentation du signal d'attention ou de la période d'évaluation. Lors de cette dernière, l'activité est toujours plus marquée pour un échec que pour un succès (Fig. 11B). De surcroît, certains neurones dits « bimodaux » répondent avec plus de force au signal d'attention si l'essai précédent est un échec et, dès lors, le mouvement qui suit à plus de chances d'être un succès (Fig. 12A - 1 et 2). Cet appareil neuronal servirait non seulement à la détection d'erreurs mais surtout à gérer le conflit entre ce qui est attendu (représentation centrale et anticipation de la récompense) et ce qui est réel (succès ou échec). Ce traitement interne engendre ou non un écart dont la perception fonde une réponse comportementale adaptée et

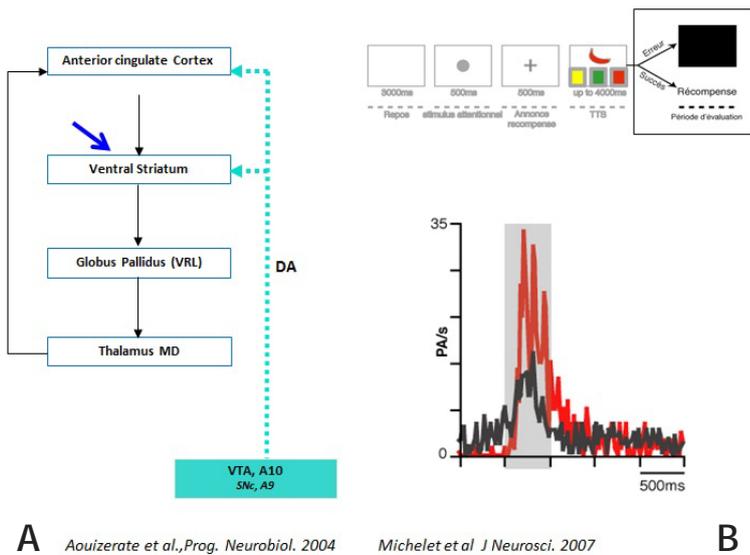


Figure 11 : Boucle limbique. Cortex cingulaire et détection des erreurs.

A. Représentation schématique de la boucle cortico-sous-corticale limbique. La flèche indique le site d'application de la SHF sur le striatum ventral.

B. Etude de l'activité neuronale du cortex cingulaire antérieur (CCA, CMAr, aire 24c) chez le singe au cours du test de type Stroop (TTS).

Partie haute : paradigme expérimental du test de type Stroop (TTS). Une première séquence dite de repos (3000 ms) autorise l'enregistrement de l'activité neuronale de base. Puis survient le stimulus attentionnel (500 ms). Après un délai variable (500 à 1000 ms) le TTS est présenté au singe qui a jusqu'à 4000 ms pour répondre. Il consiste, pour l'animal, à faire coïncider la couleur de l'objet motivant (ici : la banane) avec la bonne dimension « couleur » indiquée sur la partie inférieure de l'écran vidéo (ici : jaune) et à éviter l'interférence (effet Stroop) qui favorise l'erreur. Si le singe réussit il reçoit la récompense (jus de fruit) sur 1000 ms, s'il échoue s'affiche un signal négatif sous forme d'un écran noir (2000 ms).

Partie basse : Activité d'un neurone lié à la tâche dont la fréquence de décharge varie lors de la période d'évaluation. PA/s : potentiels d'action par seconde. Le péristimulus histogramme révèle que l'activité augmente à la fois pour les succès (tracé noir : récompense) et l'échec (tracé rose : signal négatif). L'augmentation, cependant, est beaucoup plus importante pour l'échec. La capacité codante de ce neurone est caractéristique de la détection des erreurs.

tenant compte de l'issue malheureuse précédente (34,35) (Fig. 12-A2).

Un hyperfonctionnement de ces neurones qui détectent les erreurs et qui « tirent profit de l'échec » contribuerait à l'émergence du trouble obsessionnel compulsif (TOC) où le sujet, ressentant une erreur permanente malgré ses efforts de correction, persévère dans l'action (34). C'est ce sentiment de fausseté qui est à la base de pensées intrusives, récurrentes et obsédantes. Ces dernières entraînent la ritualisation de correction (31).

Dans les TOC, tant l'étude de l'onde négative liée à l'erreur (ERN) que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) révèlent l'existence d'une hyperactivité du CCA et de la boucle limbique où il est inséré (31,36,37) (Fig. 11A et 12B).

Ainsi, une hypothèse robuste, dans la genèse du TOC, s'appuie sur un emballement anormal de réseaux neuronaux de la boucle limbique. Ce dernier, en mettant en jeu un flux puissant et récurrent de messages d'échec s'érige en une sorte de « cercle vicieux » source intense d'anxiété (31) (Fig. 12C).

Trouble obsessionnel compulsif et stimulation à haute fréquence du striatum ventral

Ces éléments nous ont conduits à tenter de contrecarrer cette hyperactivité par l'application, dans les TOC graves et résistants, de la stimulation à haute fréquence sur le *striatum* ventral (noyau *accumbens*) nœud majeur de la boucle limbique (38). À ce niveau, la SHF touche l'essentiel de la voie

Figure 12 : Cortex cingulaire et trouble obsessionnel compulsif (TOC).

A. Activité d'un neurone « bimodal » pendant le TTS.

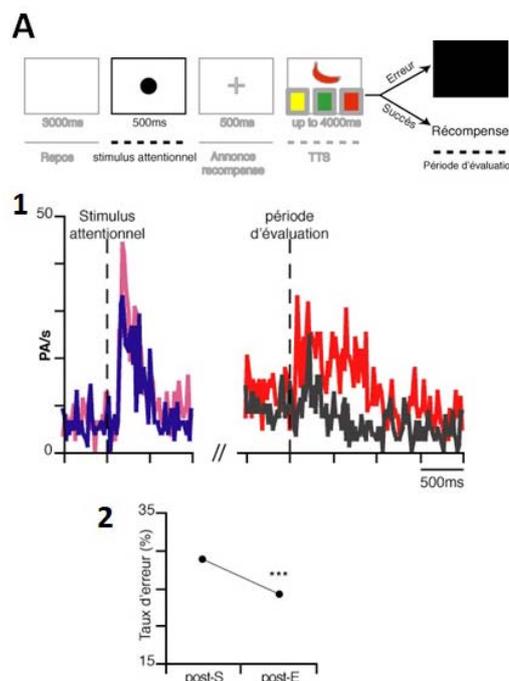
1. Gauche : le péristimulus histogramme traduit l'augmentation de fréquence pour le signal attentionnel. Celle-ci est plus marquée après un échec (tracé rouge) qu'un succès (tracé bleu).

Droite : ce neurone modifie son activité pendant la période d'évaluation, modérément avec la réussite (tracé noir) fortement s'il y a erreur (tracé rouge).

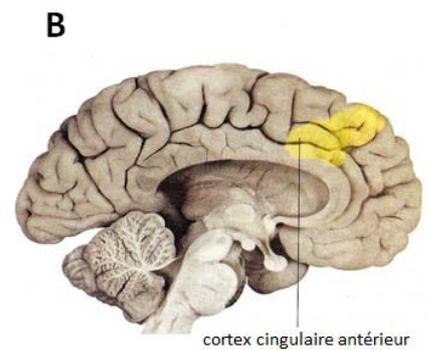
2. Répartition du taux d'erreur en fonction de la performance précédente. On note que le taux d'erreur diminue lorsque l'essai précédent est une erreur. Alternativement ce taux s'accroît si l'essai précédent est un succès. D'une certaine façon les neurones bimodaux « gèrent le conflit » suscité par l'erreur en « tirant profit de l'échec » pour éviter une nouvelle erreur.

B. Activité du cortex cingulaire antérieur, TOC et neuroimagerie. On note une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur en IRMf lorsque le sujet est en phase de compulsions et/ou ritualisations.

C. Schéma présentant la mise en jeu, dans la boucle limbique, de phénomènes de type TOC et créant une sorte de « cercle vicieux » dont le patient ne peut s'extraire.



Michelet et al. *J. Neurosci.* 2007



Carter 1978

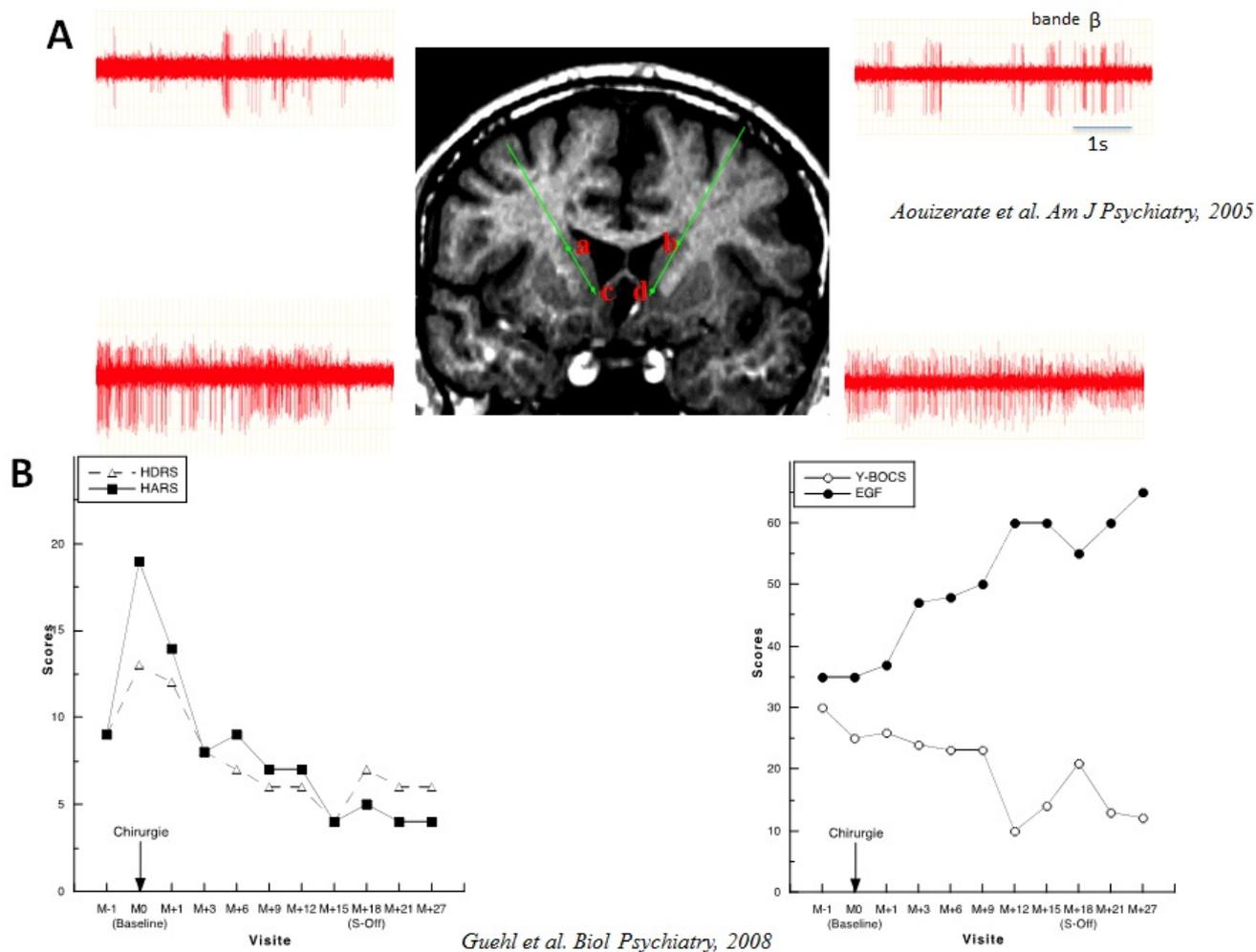


Figure 13 : TOC et stimulation à haute fréquence du striatum ventral.

A. Implantation des électrodes de façon bilatérale dans le striatum ventral. Partie centrale. Image en IRM indiquant la trajectoire des électrodes et les sites d'enregistrements des neurones striataux (a,b,c,d). Parties latérales. Enregistrements de quatre neurones striataux. On note sur les tracés l'hyperactivité anormale de ces neurones normalement « silencieux ». La fréquence de décharge de ces cellules s'inscrit dans le registre de la bande β antikinétique.

B. Résultats comportementaux obtenus chez un patient porteur d'un TOC grave et résistant après SHF du striatum ventral. Les évaluations sont faites avec les échelles appropriées. Gauche : sur les symptômes dépressifs (HDRS) et anxieux (HARS). Droite : sur les symptômes obsessionnels compulsifs (Y-BOCS) et le fonctionnement global (EGF) (M-1 : sous traitement pharmacologique ; M0 : arrêt du traitement pharmacologique ; M = 1, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 27 : mois de stimulation cérébrale profonde).

cingulo-striatale et partant peut rompre le « cercle vicieux » pathologique.

Cette technique a été appliquée à trois patients souffrant de TOC sévères et résistants tant à la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) qu'au traitement pharmacologique. Chez deux de ces patients la SHF du *striatum* ventral a été particulièrement bénéfique.

La figure 13 présente les résultats obtenus chez un de ces deux patients (39). Dans la partie A, l'image en IRM, au centre, indique les trajectoires des électrodes implantées dans les *striata* ventraux droit et gauche. Les lettres a, c, b, d sont positionnées aux sites d'enregistrements de neurones striataux. Ces enregistrements peropératoires autorisent l'analyse des patrons de décharge de ces neurones. On peut observer ces derniers de part et d'autre de l'image centrale. L'activité déployée par ces cellules striatales (*medium spiny cells*) est très substantielle avec une fréquence de décharge rentrant dans le registre de la bande β antikinétique. Normalement ces cellules, en situation de repos, sont très peu actives, voire silencieuses. Ces enregistrements confirment donc la réalité de l'emballlement d'ensembles neuronaux inscrits dans la boucle limbique.

Dans la partie B de la figure 13 sont indiqués les résultats comportementaux obtenus chez ce patient après SHF du *stria-*

tum ventral. Ils sont exprimés via des échelles de quantification classique : dépression, (*Hamilton depression rating scale, HDRS*), anxiété (*Hamilton anxiety rating scale, HARS*) trouble obsessionnel compulsif (*Yale-Brown obsessive compulsive scale, Y-BOCS*), fonctionnement global (échelle globale de fonctionnement, EGF). Le suivi de l'évolution psychiatrique de ce patient sur 27 mois révèle une amélioration des scores après mise en jeu de la SHF bilatérale du *striatum* ventral. Celle-ci est appliquée de façon continue avec des paramètres très proches de ceux utilisés dans la stimulation du NST dans la maladie de Parkinson (130 Hz, 4 à 5 V, 90 μ s). L'amélioration n'est pas immédiate et porte d'abord sur la dépression avant d'agir sur le TOC. L'état dépressif diminue progressivement pendant les trois premiers mois (M0 à M3). À M6, l'amélioration est considérable (7 au moins et 10 au moins respectivement sur les échelles HDRS et HARS). Alternativement, on ne note pas de régression du TOC avant M9. Dès lors, la SHF induit une nette amélioration et de M12 à M27, le score du Y-BOCS se situe à moins de 16 et traduit une rémission. Dans le même temps le fonctionnement global s'améliore fortement (EGF) avec chute des rituels. À aucun moment l'évaluation neuropsychologique n'a fait ressortir d'altération des fonctions cognitives.

Dans nos deux cas, avec un recul de 27 et 25 mois, la SHF du *striatum* ventral contrecarre l'hyperfonctionnement anormal qui occupe l'espace neural de la boucle limbique. S'agit-il d'une inhibition du rythme pathologique □, ou, comme l'indiquent certaines données, d'une régularisation tendant à instaurer dans le réseau une dynamique proche de la normale par la genèse d'une activité dans la bande □ facilitatrice d'un comportement approprié ? Quoiqu'il en soit cet « effet de réseau » atténue le dysfonctionnement de l'appareil neuronal cingulaire.

Zone carrefour où convergent des informations à valeur motivationnelle, émotionnelle et cognitive le *striatum* ventral est une cible pertinente pour la SCP dans les TOC graves et résistants aux thérapeutiques habituelles (34).

Conclusion

Il est raisonnable désormais d'évoquer pour les affections comme la MP et le TOC, liées à des dysfonctionnements de boucles cortico-sous-cortico-corticales, le terme de « pathologies de réseaux » (2,16,30).

Dans les deux cas, la SHF, appliquée sur une « cible clef » du circuit où le déséquilibre électrique s'exprime de façon majeure, opère un effet correcteur (40). Cette correction est multifactorielle. D'abord, elle supprime le rythme □ antikinétique qui annihile tant le déroulement d'un acte moteur (MP) que la mise en œuvre d'un comportement élaboré comme la gestion d'une erreur (TOC) (25,30,31,41,42). Ensuite, elle favorise l'émergence d'oscillations de type □ qui vont habiter le réseau et permettre le « liage » (binding) des modules neuronaux appropriés pour engendrer la (ou les) séquence(s) comportementale(s) corrigée(s) et adaptée(s) (41,43).

Abréviations

AMS : aire motrice supplémentaire ; SMA: supplementary motor area.

AMSp : aire motrice supplémentaire propre ; partie postérieure de l'AMS (F3) ; SMap: supplementary motor area proper.

Pre-AMS : aire pré-aire motrice supplémentaire; partie antérieure de l'AMS (F6) ; Pre-SMA: pre-supplementary motor area.

ATV : aire tegmento-ventrale ; ensemble de neurones dopaminergiques du mésencéphale.

CCA : cortex cingulaire antérieur (aires 24, 32). ACC: anterior cingulate cortex ; CMAR: cingulate motor area rostralis, partie motrice du CCA (24c).

COF : cortex orbito-frontal.

DA : dopamine.

EGF : échelle globale de fonctionnement.

EMG : electromyogramme.

GABA : acide □ amino-butérique.

GB : ganglions de la base ; BG: basal ganglia.

Glu : acide glutamique.

GPe: globus pallidus externalis ; pallidum externe.

GPi: globus pallidus internalis ; pallidum interne.

HARS: Hamilton anxiety rate scale ; échelle de quantification de l'anxiété.

HDRS: Hamilton depression rate scale ; échelle de quantification de la dépression.

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

L-DOPA : 3-4 dihydroxyphénylalanine.

MD : noyau dorso-médian du thalamus.

MP : maladie de Parkinson ; PM: Parkinson's disease.

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, neurotoxique dopaminergique.

NST : noyau sous-thalamique ; STN: subthalamic nucleus.

6-OHDA : 6-hydroxy-dopamine, neurotoxique dopaminergique.

SCF : stimulation cérébrale profonde ; DBS: deep brain stimulation.

SHF : stimulation à haute fréquence ; HFS: high frequency stimulation.

SNc: substance noire pars compacta, ensemble de neurones dopaminergiques du mésencéphale.

TCC : thérapie cognitivo-comportementale.

TOC : trouble obsessionnel compulsif ; OCD: obsessive compulsive disorder.

VA : noyau ventral antérieur du thalamus.

VL : noyau ventral latéral du thalamus.

VRL : pallidum limbique (partie ventrale et rostro-latérale du GPi).

Y-BOCS: Yale-Brown obsessive-compulsive scale ; échelle de quantification du TOC.

Références

- Alexander GE, Crutcher MO. Functional architecture of basal ganglia circuits: neuronal substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990;13:266-71.
- Bioulac B, Burbaud P, Cazalets JR, Gross C, Michelet T. Fonctions motrices. *EMC Neurologie.* 2013;2e Edit. 17002D:1-25.
- Gross Ch, Boraud Th, Guehl G, Bioulac B, Bezard E. From experimentation to the surgical treatments of Parkinson's disease: prelude or suite in basal ganglia research? *Prog. Neurobiol.* 1999;59:509-32.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983;219:979-80.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249:1436-8.
- Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 1993;5:382-9.
- Benazzouz A, Boraud T, Féger J, Burbaud P, Bioulac B, Gross C. Alleviation of experimental hemiparkinsonism by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in primates: a comparison with L-Dopa treatment. *Mov. Disord.* 1996;11:627-32.
- Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A et al. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol.* 1993;149:175-6.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Brossolle E et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.* 1995;345:91-5.
- Doudet D, Gross Ch, Lebrun-Grandié Ph, Bioulac B. MPTP primate model of Parkinson disease. A mechanographic and electromyographic study. *Brain Res.* 1985;335:194-9.
- Tai Ch, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J.* 2003;17:1820-30.
- Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002;17:S145-9.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, De Long MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 1994;72:507-20.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003;18:357-63.
- Magill PJ, Sharott A, Bolam JP, Brown P. Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *J. Neurophysiol.* 2004;92:2122-36.
- Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007;30:357-64.
- Dostrovsky J, Bergman H. Oscillatory activity in the basal ganglia-relationship to normal physiology and pathophysiology. *Brain.* 2004;127:721-2.
- Escola L, Michelet Th, Douillard G, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P. Disruption of the proprioceptive mapping in the medial wall parkinsonian monkey. *Ann. Neurol.* 2002;52:581-7.
- Beurrier C, Congar P, Bioulac B, Hammond C. Subthalamic nucleus neurons switch from single spike activity to burst firing mode. *J. Neurosci.* 1999;19:599-609.

20. Beurrier C, Garcia L, Bioulac B, Hammond C. Subthalamic nucleus: a clock inside basal ganglia? *Thalamus Rel. Syst.* 2002;2:1-8.
21. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J. Neurophysiol.* 1994;72:494-506.
22. Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J. Neurosci.* 2003;24:8743-51.
23. Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci.* 2005;28:209-16.
24. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 2001;85:1351-6.
25. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin. Neurophysiol.* 2008;119:1459-74.
26. Androulidakis AG, Kühn AA, Chen CC, Blomstedt P, Kempf F, Kupsch A et al. Dopaminergic therapy promotes lateralized motor activity in the subthalamic area in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130:457-68.
27. Jenkinson N, Kühn AA, Brown P. Gamma oscillations in the human basal ganglia. *Exp. Neurol.* 2013;245:72-6.
28. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, Boraud T. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain.* 2005;128:2372-82.
29. Trottenberg T, Fogelson N, Kühn AA, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2006;200:56-65.
30. Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C. From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog Neurobiol.* 2002;4:265-83.
31. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog. Neurobiol.* 2004;72:195-221.
32. Botvinick M, Nystrom LE, Fissel K, Carter CS, Cohen J. Conflict monitoring versus selection for action in anterior cingulate cortex. *Nature.* 1999;402:179-81.
33. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science.* 1998;280:747-9.
34. Bioulac B, Michelet Th, Guehl D, Cuny E, Burbaud P, Aouizerate B. Le cortex cingulaire antérieur dans la détection des erreurs. Implication dans la genèse du trouble obsessionnel compulsif (TOC). Perspective thérapeutique par la stimulation cérébrale profonde. *Bull. Acad. Natle. Med.* 2005;189(7):1529-40.
35. Michelet T, Bioulac B, Guehl D, Escola L, Burbaud P. Impact of commitment on performance evaluation in the rostral cingulate motor area. *J. Neurosci.* 2007;27:7482-9.
36. Carter R. Mapping the mind. University of California. Press. 1998.
37. Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, Taylor SF. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry.* 2005;57:287-94.
38. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *J. Neurosurg.* 2004;101:682-6.
39. Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, Cuny E, Rotgé JY, Rougier A et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biol. Psychiatry.* 2008;63:557-62.
40. Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Pierrat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience.* 2000;99:289-95.
41. Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2008;23:2111-21.
42. Zwartes DGM. Selective stimulation of the subthalamic nucleus. Proefschrift. Universiteit Twente. 2013. Ipskamp drukkers, Enschede The Netherlands.
43. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron.* 1999;24:49-65.