

UNITE NEUROSCIENCES

SMB3



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Département de neurosciences
fondamentales

Unité Neurosciences

*APP 7 – Système nigro-strié et ganglions
de la base*

Les fascicules de neurosciences

Par les enseignants et les étudiants de l'unité

Éditeurs

Prof. Jozsef Z. Kiss

Dr. Charles Quairiaux

et les responsables de l'unité Neurosciences

Pr. Alan Carleton

Dr. Logos Curtis

Pr. Nathalie Ginovart

Pr. Denis Jabaudon

Contributeurs

les étudiants du Neuroclub :

Tiago Guedes Almeida

Omar Boudal

Ernest Damachi

Donia Dellagiovanna

Elisabeth Galantay

Daniel Hemsteg

Romane Laoust

Adrien Kristiansen

Lisa Montero

Léonie Paloméras

Mahaut Pache

Nefeli Stefanidou

Lea Teigeler

Alexandre Ventouras

Arthur Watkins

Ramzi Farchoukh

Paul Murger

Najeeb Ahmed Bhuiyan

Mohamed Abdul Allah El Mezri

Burçe Göksu

Clarisse Alamartine

Keanu Dällenbach

Samy Damès

les tuteurs de l'unité Neurosciences :

Dr. Laurence Bayer

Pr. Camilla Bellone

Dr. Colette Boëx

Pr. Sami El Boustani

Dr. Vanessa Fleury

Dr. Joël Fluss

Dr. Angelica Perez Fornos

Pr. Christian Korff

Pr. Patrice Lalive d'Epinay

Dr. Aurélien Lathuilière

Pr. Shahan Momjian

Pr. Christian Lüscher

Dr. Camille Piguet

ÉNONCÉ

Monsieur James, agriculteur de 66 ans, vous consulte en raison d'un tremblement de la main droite, de gestes ralentis et maladroits, et d'une modification de l'écriture, qui est devenue plus petite. Il se dit constipé et n'éprouve plus le même plaisir en mangeant de la saucisse aux choux, son plat préféré. Sa femme rapporte qu'il est souvent très agité la nuit au point de lui donner des coups de pieds. Elle trouve son mari moins motivé et a besoin de l'encourager pour débiter une activité.

Pendant l'entretien, vous observez effectivement un tremblement intermittent de la main droite. Ce tremblement est lent et se manifeste au niveau des doigts par un mouvement d'émiettement. Vous remarquez aussi que M. James est amimique ; il cligne rarement des yeux et il a peu de mouvements spontanés du corps lorsqu'il parle.

A l'examen neurologique, vous notez que le tremblement cesse lorsque vous demandez à M. James d'exécuter un mouvement avec son bras droit. Vous détectez une rigidité bilatérale mais qui prédomine sur l'hémicorps droit, associée à un phénomène de roue dentée. Lorsque vous demandez à M. James d'ouvrir et fermer la main rapidement, à droite ce mouvement est plus lent qu'à gauche. Ce mouvement est par ailleurs irrégulier, avec une diminution progressive de l'amplitude du mouvement au fil de l'exercice. Les réflexes myotatiques sont normaux et symétriques. La force musculaire est normale ainsi que la sensibilité. A la marche, la longueur du pas est un peu diminuée, le ballant du bras droit est pratiquement absent, la posture est légèrement voûtée et le demi-tour est décomposé.

OBJECTIFS

Comprendre :

- les termes suivants :
 - concernant les troubles hypokinétiques : *hypokinésie*, *akinésie*, *bradykinésie*, *amimie*.
 - concernant les troubles hyperkinétiques : *dyskinésie*, *ballisme*, *chorée*, *myoclonie*, *dystonie*, *tic*.
- la distinction entre *hypertonie rigide* (rigidité) et *hypertonie spastique* (spasticité).
- les différents types de *tremblements* en distinguant sémiologie et étiologie: *de repos* (par ex. maladie de Parkinson), *d'action/d'intention* et *de posture/d'attitude* (par ex. tremblement essentiel, tremblement cérébelleux, tremblement physiologique exagéré).
- les différentes structures des ganglions de la base, leurs connexions et les neurotransmetteurs impliqués dans ce système.
- la structure de la substance noire (compacta, reticulata) et les neurotransmetteurs associés (respectivement DA et GABA).
- les différents modèles fonctionnels des ganglions de la base :
 - le modèle avec les voies directe et indirecte, ainsi que leurs fonctions respectives (sélection de l'action souhaitée et inhibition des actions non appropriées).
 - le modèle des territoires fonctionnels et le concept de boucles parallèles (motrice, oculomotrice, préfrontale, limbique) et leur rôle respectif.
- le rôle modulateur de la dopamine sur les circuits direct et indirect en tenant compte de son action sur les récepteurs D1 et D2.
- les bases cellulaires de la maladie de Parkinson, en particulier ses effets sur les circuits des ganglions de la base.
- les manifestations cliniques de la maladie de Parkinson, en particulier ses effets moteurs mais aussi non-moteurs comme le trouble du comportement en sommeil paradoxal, les troubles neurovégétatifs, l'apathie et les perturbations cognitives.
- la distinction entre la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington sur le plan physiopathologique en se référant au modèle des voies directe/indirecte.
- le principe des traitements médicamenteux et chirurgicaux de la maladie de Parkinson et leurs complications.

A propos du cas : dans cet exemple, M. James souffre d'une maladie de Parkinson.

Table des matières

1. Les ganglions de la base en tant que système fonctionnel	6
1.1. Vue d'ensemble.....	6
1.2. Composants et anatomie 3D des ganglions de la base	7
1.3. Cytoarchitecture et circuits.....	11
1.4. Voies directes, indirectes et « hyperdirectes »	16
1.5. Le concept de voies concurrentes (frein et accélérateur)	17
1.6. La dopamine dans les ganglions de la base	18
1.6.1 Introduction	18
1.6.2 Les neurones et les voies dopaminergiques dans le cerveau	19
1.6.3 Synthèse/dégradation de la dopamine et transmission synaptique	20
1.6.4 Fonctions de la dopamine dans les ganglions de la base.....	22
1.7. Les circuits parallèles des ganglions de la base.....	23
1.8. Place des ganglions de la base dans le système moteur	25
1.9. Rôle des ganglions de la base dans l'apprentissage des habitudes	27
1.10. Les troubles du mouvement	27
1.10.1 Troubles hypokinétiques : définitions	27
1.10.2 Troubles hyperkinétiques : définitions	28
1.10.3 Différents types de tremblement	29
2. Maladie de Parkinson	31
2.1. Épidémiologie.....	31
2.2. Pathogénèse.....	31
2.3. Caractéristiques cliniques	33
2.4. Diagnostic	34
2.5. Traitements.....	34
3. Maladie de Huntington.....	38
3.1. Génétique	38
3.2. Épidémiologie.....	38
3.3. Caractéristiques cliniques	38
3.4. Diagnostic	39
3.5. Traitements.....	39

1. Les ganglions de la base en tant que système fonctionnel

1.1. Vue d'ensemble

Les ganglions de la base forment un **système fonctionnel** constitué de plusieurs noyaux du télencéphale, du diencephale et du tronc cérébral. Dans le télencéphale, ces structures sous-corticales sont regroupées en noyaux de matière grise localisés au cœur des hémisphères (Fig. 1), entourés par la substance blanche ; c'est pourquoi on les appelle aussi **les noyaux gris centraux**.

Les ganglions de la base ont des fonctions multiples et complexes mais l'observation des effets des pathologies affectant leurs circuits a très tôt mis en évidence leur rôle majeur dans le système moteur. En effet, on sait qu'ils participent de manière cruciale à la sélection ciblée et à la programmation des mouvements intentionnels (sélection, initiation, inhibition et terminaison) et à la régulation de comportements plus complexes tels que ceux qui ont été appris par répétition et entraînement (écriture, parole, mouvements oculaires, mastication, vocalisation et habitudes).

Comme pour le cervelet, les circuits des ganglions de la base impliqués dans le système moteur n'agissent pas directement sur les motoneurones inférieurs ou leur circuits locaux mais influencent les mouvements en agissant sur les centres moteurs supérieurs du cortex et du tronc cérébral. Comme illustré sur la figure 1, l'organisation fonctionnelle originale des ganglions de la base peut se schématiser comme une boucle greffée sur les voies descendantes, dans laquelle l'activité efférente corticale est modulée par les ganglions de la base qui, sous l'influence corticale, renvoient un signal au cortex pour faciliter (ou inhiber) l'activité motrice.

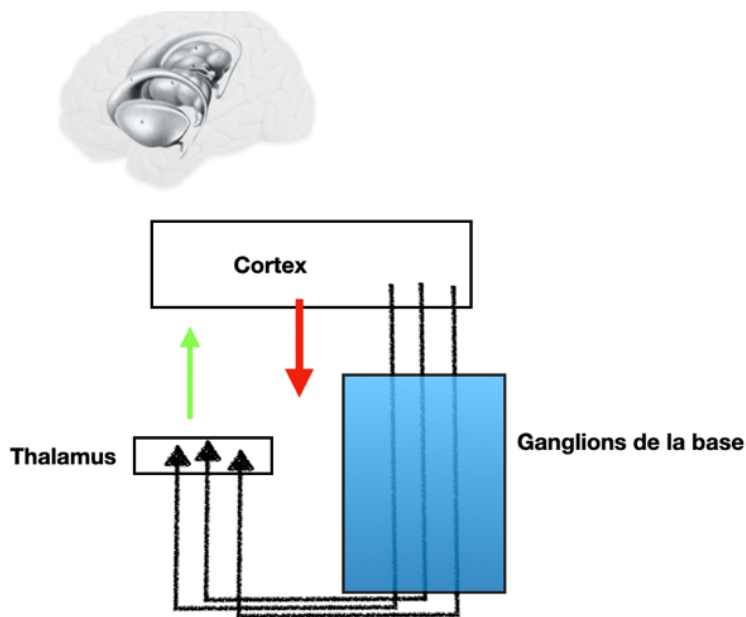


Fig.1 : Plan de base de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base.

Mais le cortex moteur n'est pas la seule région du cerveau qui interagit avec les ganglions de la base. En réalité, presque toutes les régions du néocortex y projettent. En plus de la boucle impliquant les cortex moteurs, nous verrons que d'autres boucles des ganglions de la base influencent l'activité d'autres régions du lobe frontal et en particulier les régions oculomotrices pour la régulation des mouvements oculaires ainsi que les régions préfrontales dorsolatérales, cingulaires et orbitofrontales pour l'expression des comportements cognitifs et affectifs. Nous verrons également que les différents circuits intrinsèques des ganglions de la base sont modulés par des afférences dopaminergiques cruciales pour comprendre leurs fonctions.

Il faut enfin noter que les mécanismes de plasticité des circuits des ganglions de la base ont une importance primordiale dans l'apprentissage des mouvements et des comportements orientés vers un but et notamment dans les actions qui ont été apprises par la répétition et l'entraînement (écriture, parole, mouvements oculaires, mastication, vocalisation et habitudes).

Les pathologies affectant les ganglions de la base entraînent des troubles moteurs dévastateurs, notamment dans la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington mais peuvent également être impliquées dans une gamme de troubles neuropsychiatriques (TOC, schizophrénie, dépression, ...). De plus, on sait que les fonctions des ganglions de la base sont perturbées dans les états de dépendance.

1.2. Composants et anatomie 3D des ganglions de la base

Historiquement, les ganglions de la base ont d'abord été définis comme de grandes masses nucléaires télencéphaliques sous-corticales situées à la base du cerveau antérieur. Le mot "ganglion" dérive du grec ancien et du latin pour décrire un gonflement et/ou un objet avec une forme ronde. L'expression « ganglions de la base » dérive de la forme apparente de ces noyaux cérébraux du télencéphale, même si d'autres structures diencéphalique et mésencéphalique font fonctionnellement partie des circuits des ganglions de la base.

Les ganglions de la base comportent 5 structures principales (Figure 2):

- (i) le striatum (noyau caudé et putamen)
- (ii) le pallidum (interne et externe)
- (iii) le noyau sous-thalamique
- (iv) la substance noire (pars compacta, SNc et pars reticulata, SNr)
- (v) l'aire tegmentale ventrale (abréviation anglaise : VTA)

Chacune de ces structures est importante sur le plan clinique. Le striatum reçoit la majeure partie des afférences corticales des ganglions de la base. La dégénérescence des neurones du striatum entraîne la maladie de Huntington et les troubles hyperkinétiques associés. Le pallidum est la source principale des efférences des ganglions de la base. Le pallidum est un site de choix pour les lésions thérapeutiques (pallidotomie) et les procédures de stimulation cérébrale profonde (deep brain stimulation : DBS) utilisées pour soulager la maladie de Parkinson. Le noyau sous-thalamique est une structure clé contrôlant la fonction pallidale et est également un site de plus en plus privilégié pour la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de la maladie de Parkinson. La substantia nigra (avec une région contenant les neurones dopaminergiques, la pars compacta et une région, la pars reticulata, fonctionnellement rattachée au pallidum, qui comporte des efférences GABAergiques du système) est

essentielle à la fonction des ganglions de la base. Les neurones synthétisant la dopamine dans la substantia nigra pars compacta dégénèrent dans la maladie de Parkinson et les troubles parkinsoniens apparentés.

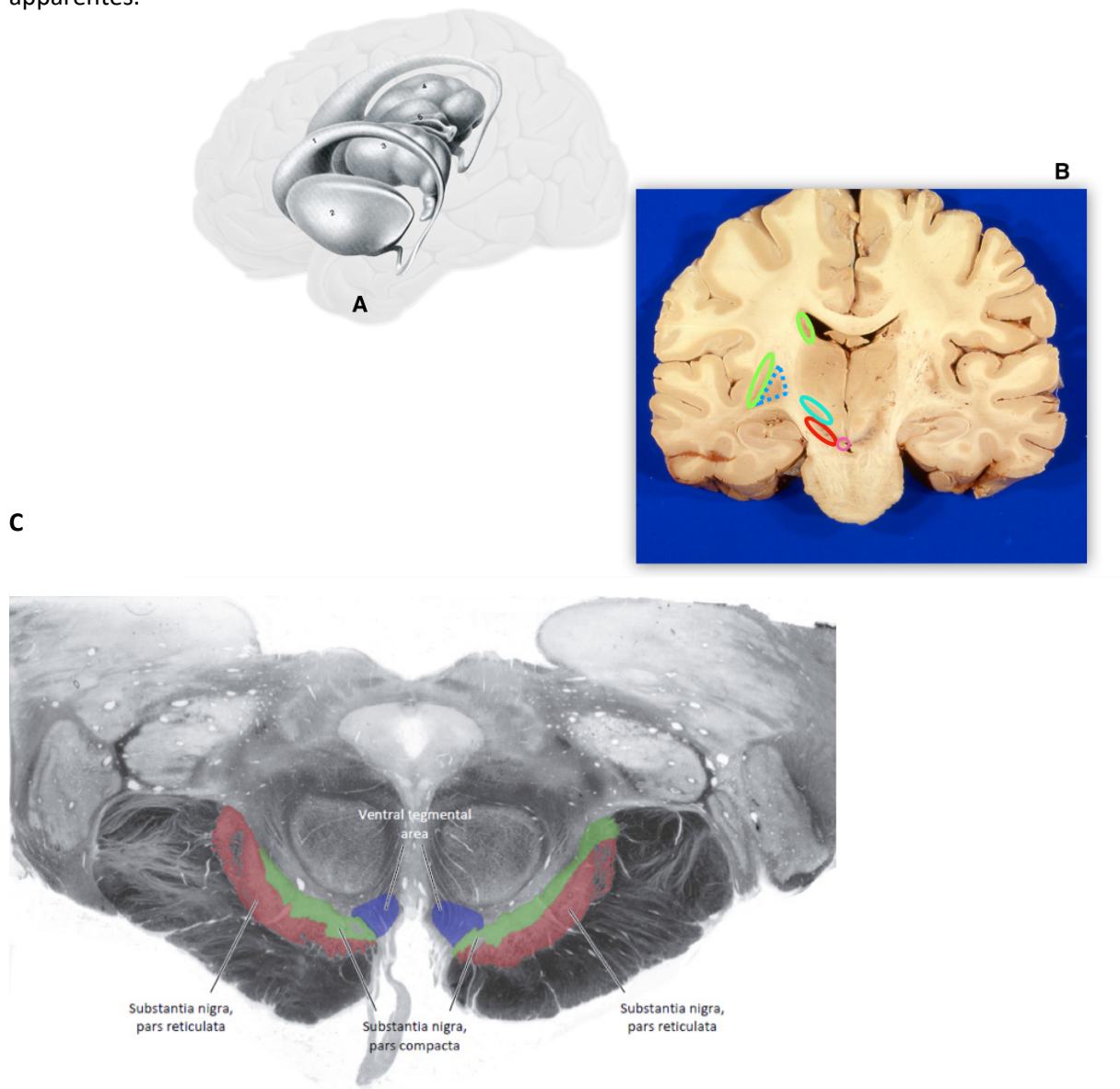


Fig. 2. (A) Illustration du locus anatomique général et de l'orientation des principales structures des ganglions de la base : on peut observer le noyau caudé (1) et le putamen (2), en profondeur des hémisphères, autour du thalamus (3 et 4)

(B) Coupe coronale démontrant l'encastrement des structures des ganglions de la base (voir code couleur ci-dessous) au cœur du cerveau, sous le cortex cérébral et leur position par rapport au thalamus. Le **noyau caudé** (1) a une forme en C caractéristique qui suit la forme en C des ventricules latéraux. Le **globus pallidus** est situé entre le putamen et le thalamus. Le **putamen** (2) a une forme approximative de coquille ovale lorsqu'il est vu latéralement et se trouve en dedans du cortex insulaire et latéralement au globus pallidus. Le **noyau sous-thalamique** est situé dans le diencéphale tandis que la **substance noire** et la **VTA** sont situées dans le mésencéphale. Notez que les deux subdivisions de la substantia nigra ne sont pas représentées.

(C) Coupe axiale passant par la substance noire.

(i) Le nom de **striatum** reflète son aspect strié sur les dissections anatomiques macroscopiques en raison de la présence de fibres myélinisées de la capsule interne qui le traversent. Le striatum comporte deux noyaux volumineux, le **noyau caudé** (Fig.2.A. 1) et le **putamen** (2) ainsi que le **noyau accumbens**. Le noyau caudé a une forme recourbée avec, d'avant en arrière, la tête, le corps et la queue. Il est latéral aux ventricules latéraux et sa relation étroite avec le système ventriculaire peut nous aider à nous repérer sur diverses coupes anatomiques (fig.3) de la manière suivante :

1. Tête = paroi latérale des cornes antérieures du ventricule latéral
2. Corps = plancher du corps du ventricule latéral
3. Queue = toit de la corne inférieure du ventricule latéral, au niveau du lobe temporal

Il est donc possible de voir le noyau caudé à deux endroits sur une coupe coronale.

Le putamen est le noyau le plus latéral et est séparé du noyau caudé par la capsule interne. Le noyau caudé est situé en dedans de la capsule interne, tandis que le putamen est situé latéralement. Au cours de la croissance embryologique (voir cahier de TP4, fig.5.) des faisceaux de fibres corticales descendent à travers le striatum ; certains ponts de matière grise subsistent et, par conséquent, les deux parties du striatum ne sont pas complètement séparées (ponts gris caudo-lenticulaires). Au niveau de l'extension antérieure, qui se situe au niveau de la substance perforée antérieure, la tête du noyau caudé fusionne avec le putamen, formant le noyau accumbens.

Le striatum peut être subdivisé en **néo-striatum** (= striatum dorsal) et en **striatum ventral**. Le néo-striatum contient le noyau caudé et le putamen. Le striatum ventral se compose du noyau accumbens ainsi que des parties ventrales du noyau caudé et du putamen.

(ii) Le **pallidum ou globus pallidus** peut se subdiviser en deux parties : interne et externe. Le putamen et le globus Pallidus (pallidum) sont à la jonction du diencephale et du télencéphale et ont une forme de banane en coupe horizontale (Fig.3). L'ensemble des deux a été nommé **noyau lenticulaire** du fait de leur forme triangulaire sur une coupe frontale. Le globus pallidus et le putamen sont séparés par la lame médullaire médiale, une fine couche de substance blanche. On distingue aussi une autre partie, appelée **pallidum ventral** que l'on retrouve sous la commissure antérieure. Il fait partie intégrante de la boucle limbique et est donc important dans la motivation et notamment, la décision initiale de bouger.

(iii) Le **noyau sous-thalamique** : se situe à la limite entre le diencephale et le mésencéphale, médialement à la capsule interne. Il a une forme de lentille biconvexe de petit volume (3 x 5 x 12 mm). Il joue un rôle dans l'intégration des fonctions motrices somatiques.

(iv) La **substance noire** fait partie du tegmentum du mésencéphale et contient deux parties :

1. Pars reticulata : composée de neurones GABAergiques projetant vers le thalamus et les collicules supérieurs
2. Pars compacta : composée de neurones dopaminergiques et reliée au néo-striatum. Cette structure est riche en mélanine, d'où l'apparence noire. Elle est dorsale à la pars reticulata.

La substance noire pars reticulata est importante dans le contrôle des mouvements, surtout oculaires.

(v) Il y a un autre groupe de neurones dopaminergiques situé médialement par rapport de la substance noire : **l'aire tegmentale ventrale**. Ce groupe de neurones dopaminergiques projette vers le striatum ventral, en particulier le noyau accumbens. La VTA est impliquée dans le circuit de la récompense et l'addiction.

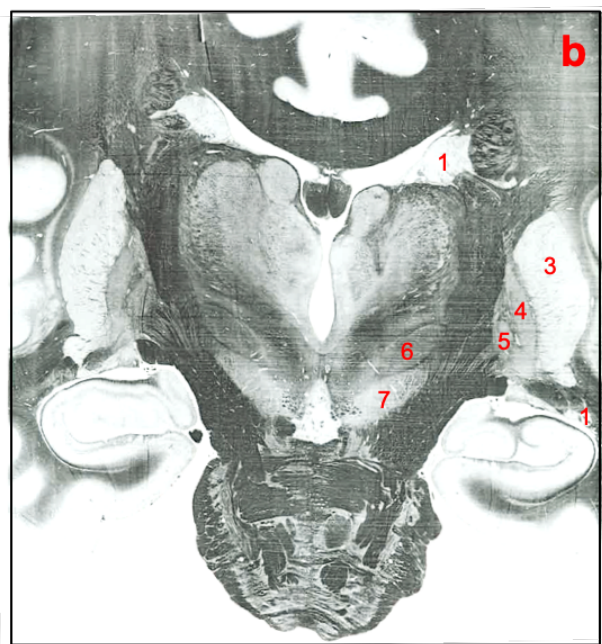
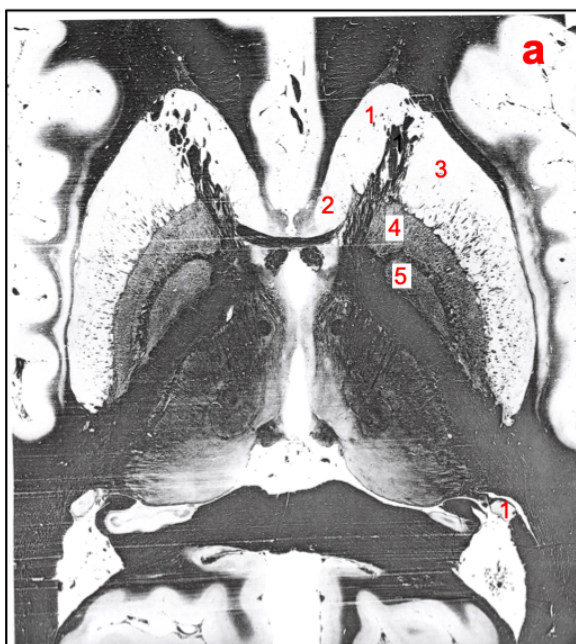
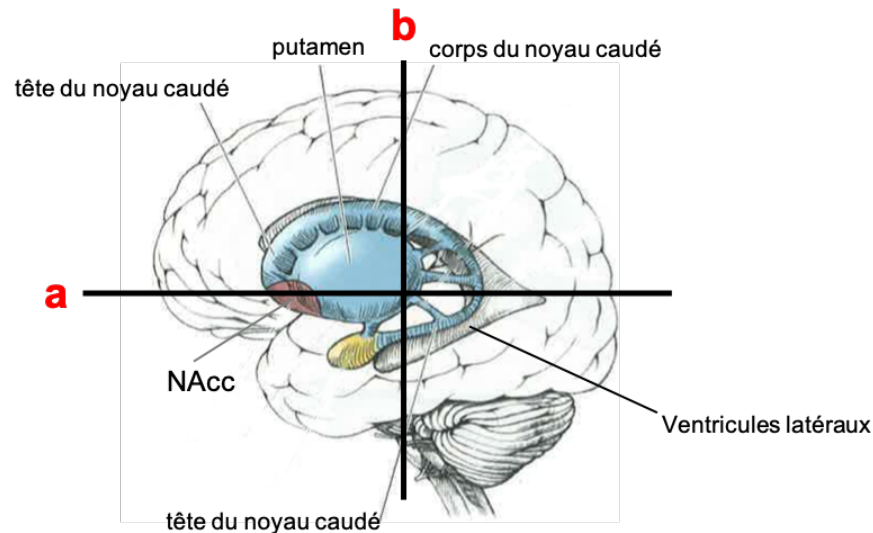


Fig. 3. Les ganglions de la base en coupe horizontale (a) et coronale (b). 1. Noyau caudé ; 2. noyau accumbens ; 3. Putamen ; 4. Globus pallidus ext. ; 5. Globus pallidus int. (3+4+5=noyau lenticulaire) ; 6. Noyau sous thalamique ; 7. Substantia nigra. Adapté du Martins.

1.3. Cytoarchitecture et circuits

Comme on l'a déjà mentionné, les ganglions de la base participent à différentes boucles sous-corticales ayant toutes comme schéma de base des circuits cortex-ganglions de la base-thalamus-cortex et dont la finalité est la régulation des activités motrices, cognitives et comportementales/affectives de leurs régions cibles du cortex. Comme nous le verrons ci-dessous, une de ces boucles a également pour cible une région non corticale : les collicules supérieurs du tronc cérébral, pour la régulation des mouvements des yeux. De manière générale, presque toutes les aires corticales peuvent être impliquées dans les circuits des ganglions de la base et projettent donc vers ceux-ci ; les sorties des ganglions de la base, elles, sont majoritairement destinées aux aires du lobe frontal (toujours via le thalamus).

Les structures des ganglions de la base peuvent être fonctionnellement regroupées en quatre catégories :

(1) les noyaux d'entrée : les noyaux caudé, putamen et accumbens du striatum, recevant les entrées corticales (notons que le NST reçoit aussi des afférences corticales par la voie hyperdirecte, cf plus bas)

(2) les noyaux de sortie : GPi et SNr projetant vers le thalamus et le tronc cérébral ;

Ainsi que les noyaux intrinsèques :

(3) les noyaux de connexion, GPe et NST reliant les noyaux d'entrée aux noyaux de sortie ; et (4) les noyaux modulateurs, la SNc et la VTA, modulant l'activité des ganglions de la base via des projections dopaminergiques. Le NST est donc à la fois une structure d'entrée et une structure intrinsèque.

Afin de décrire le fonctionnement et les circuits de ganglions de la base, nous prendrons principalement comme modèle la boucle motrice pour les mouvements du corps, les autres boucles fonctionnant selon des principes similaires.

Le striatum (noyau caudé et putamen) est le point d'entrée majeur des ganglions de la base depuis le cortex cérébral. La quasi-totalité du cortex cérébral envoie des informations vers le striatum (voies corticostriales), à l'exception des cortex sensoriels primaires olfactif, visuel et auditif.

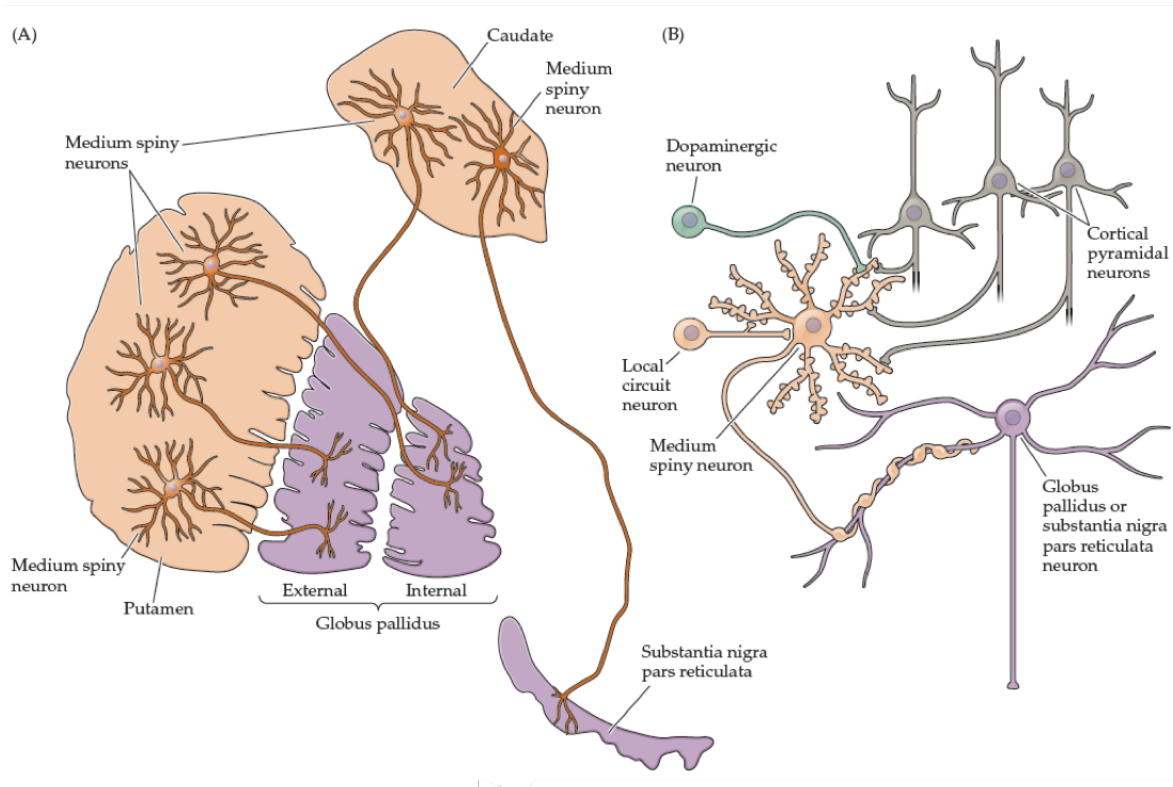


Fig. 4 Les neurones épineux moyens sont la cible des afférences corticales du striatum et leurs axones projettent sur le pallidum et la SNc. Purves, chap.18.

Ces voies corticostriaires projettent sur les **neurones épineux moyens (NEM)** du striatum (Fig.5). Ces neurones GABAergiques, représentent environ 75% de la population neuronale du striatum (environ 100 millions de neurones au total). Les NEM sont donc les neurones d'entrées du striatum (Fig.4B) ; leurs axones en constituent les projections efférentes (Fig.4A). On distingue les NEM qui expriment des récepteurs D1 dopaminergiques ou D2 dopaminergiques (cf aussi voie directe et indirecte plus bas). Les projections corticales pour les NEM montrent une très forte divergence, mais ne font que peu de synapses avec chacun d'entre eux. Dès lors, les grands arbres dendritiques des NEM leur permettent d'intégrer un grand nombre d'informations provenant de multiples zones cérébrales. Les synapses des axones cortico-striaires se font sur les épines dendritiques des NEM, à distance du corps cellulaire (Fig.4B).

En plus des projections corticales, les NEM reçoivent également des synapses (i) via des circuits locaux depuis d'autres NEM et depuis des interneurons GABAergiques et cholinergiques ainsi que (ii) depuis les noyaux dopaminergiques du tronc cérébral (SNc) et les noyaux thalamiques centromédian intralaminaires. Notons la formation d'une synapse tri-partite importante pour la fonction du striatum: afférences glutamatergiques corticales descendantes, projections ascendantes dopaminergiques et NEM comme cellule postsynaptique (Figure 5).

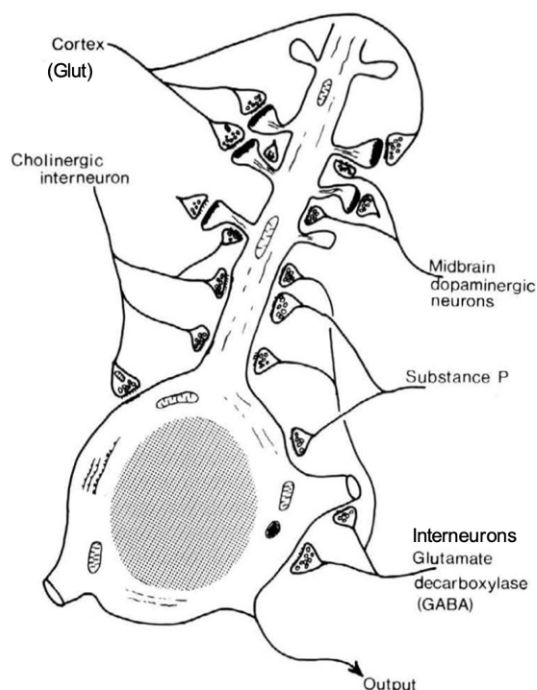


Fig. 5 : Afférences projetant sur un neurone épineux moyens (Smith & Bolam, 1990)

Localisation des synapses sur les cellules épineuses (Fig.5) :

Sur les épines par les afférences corticales et sur la base des épines par les neurones dopaminergiques de la SNc (synapse tri-partite), sur le corps dendritique et le corps cellulaire par les autres cellules épineuses, les interneurons du striatum, et les noyaux thalamiques. La localisation des synapses sur les NEM a une importance majeure pour leurs fonctions ; nous le verrons plus tard.

Les projections corticostriaires ont une organisation topographique (Fig.6)

Le cortex préfrontal médial projette sur le striatum ventral, alors que le cortex cingulaire antérieur (ACC) envoie des axones vers la partie médiale du striatum dorsal, le cortex orbitofrontal (OFC) au centre du striatum dorsal et finalement des cellules du cortex moteur M1 vers la partie dorso-latérale du striatum.

Le noyau caudé contrôle les mouvements oculaires, il reçoit principalement les projections des aires associatives multimodales du lobe pariétal et des aires oculomotrices du cortex préfrontal. Le putamen, lui, reçoit des inputs du cortex sensoriel primaire (S1) et secondaire (S2), des aires auditives associatives, du cortex visuel extrastrié, du cortex moteur primaire (M1) et prémoteur. Il contrôle principalement les mouvements du tronc et des membres. Notez que le striatum reçoit aussi des afférences des noyaux thalamiques associés à ces différentes aires corticales. Ainsi, on remarque que le noyau caudé s'active juste avant un mouvement de l'œil, tandis que le putamen s'active plutôt avant un mouvement du reste du corps.

Ensuite, à un niveau plus fin, on remarque également une organisation des projections cortico-striaires en bandes rostro-caudales dans le néo-striatum, avec un chevauchement important pour les aires corticales étant très interconnectées. Par exemple, toutes les aires s'occupant de la main iront vers

une même bande spécifique alors que les projections des aires d'autres parties du corps iront vers d'autres bandes.

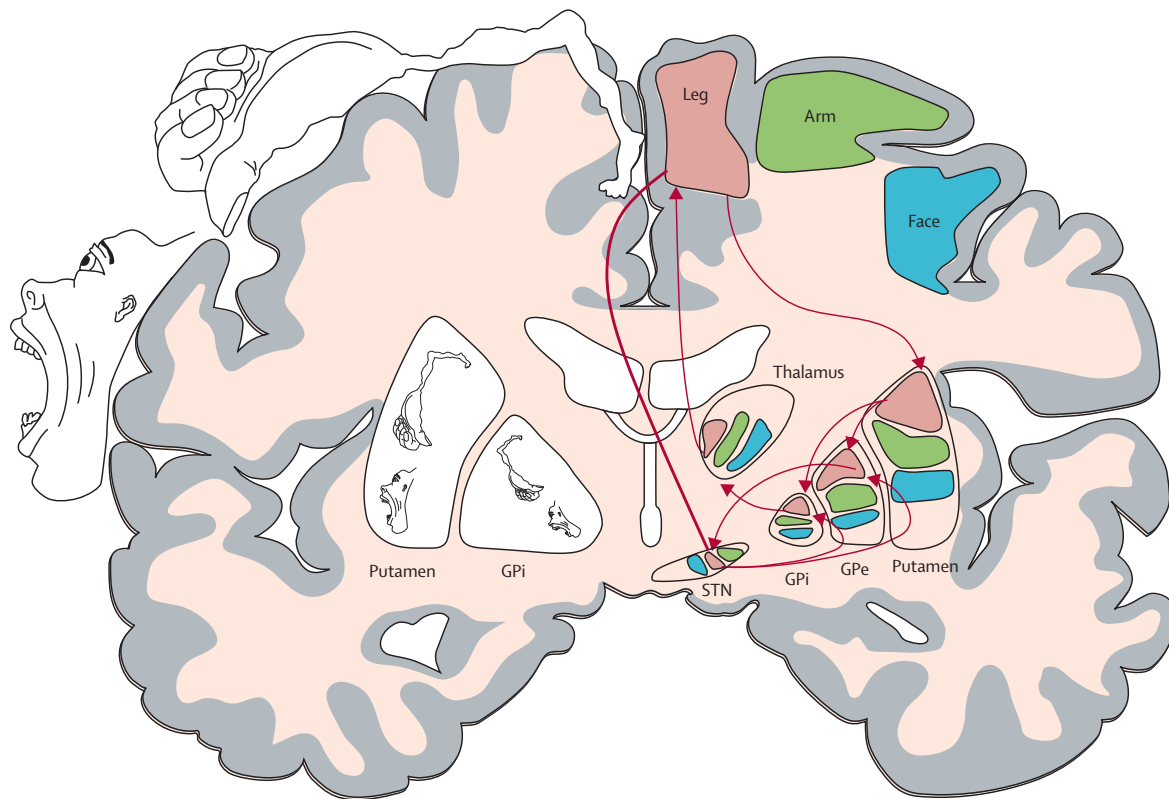


Fig. 6 : Arrangement somatotopique des ganglions de la base (Rodriguez-Oroz et al. 2009)
 Les régions motrices représentant la jambe sont situées dans la région dorsale et médiane, celles pour les mouvements de la face sont plus ventrales et latérales.

Enfin notons que l'on peut observer des manifestations de l'organisation « compartimentée » : les îlots (patches) clairs appelés striosomes, entourés par une matrice plus densément colorée (Figure 7). Il a été observé que les striosomes auraient plus de cellules exprimant les récepteurs μ opiacés et une tendance à recevoir des afférences des couches corticales profondes. Cette organisation compartimentée du striatum et de ses afférences suggère l'existence de voies fonctionnelles parallèles dans les ganglions de la base, cependant le rôle fonctionnel de ces îlots reste inconnu.

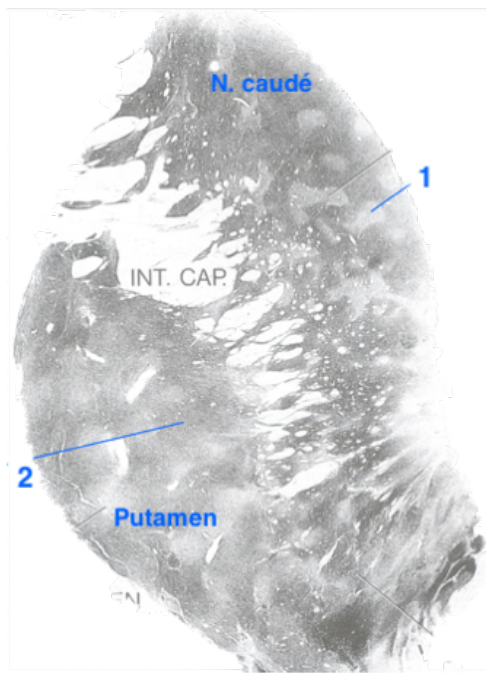


Fig. 7 Distribution histochimique de la réactivité de l'acétylcholine estérase (AChE) dans le striatum.

1 : striosome. 2 : matrice. Cours sur les ganglions de la base du Pr. Burkhard

Les sorties pallidales des ganglions de la base (GPe et SNr)

sont GABAergiques. L'activation des cibles des ganglions de la base (thalamus et SNr) se fera donc par des mécanismes de désinhibition. Afin de comprendre ces mécanismes, il faut comprendre tout d'abord l'activité de base des NEM (entrées) et des neurones de sortie, tous deux de type GABAergique.

Il est important de savoir que les NEMs ont une activité spontanée faible à cause de la conductance potassique forte au repos (canaux potassiques se fermant lors de la dépolarisation). De plus, les NEM reçoivent leurs afférences

du cortex sur leurs épines dendritiques, éloignées du cône d'émergence de l'axone, ont besoin d'une forte convergence d'influx pour les activer. Les NEMs sont donc très stables.

A l'inverse, les neurones GABAergiques dans les noyaux de sortie ont des taux de décharge au repos élevés (40–100 Hz), qui sous-tendent donc une inhibition tonique des neurones dans les régions thalamiques et du tronc cérébral dans des conditions de repos. L'activité accrue des afférences corticales glutamatergiques via les cellules épineuses striatales entraîne une réduction de leur taux de décharge et donc une réduction de l'inhibition de leurs cibles : mécanisme de désinhibition, un facteur clé dans la manière dont les ganglions de la base influencent le comportement.

Les synapses dopaminergiques de la SNc étant positionnées à la base des épines jouent un rôle fondamental dans l'impact des afférences corticales sur les NEM notamment dans les mécanismes de plasticité synaptique. Les afférences du thalamus et des interneurons inhibiteurs et cholinergiques arrivent sur le corps cellulaire des NEMs et vont donc fortement influencer leur capacité à répondre aux stimulations par l'émission de potentiel d'action.

Remarque : Les gros interneurons cholinergiques (diamètre 20–35 mm, immunoréactifs à la choline acétyltransférase (ChAT) ne représentent qu'environ 1% de tous les neurones striataux. Ces neurones reçoivent des informations du cortex, du thalamus et à leur tour innervent les afférences ascendantes des cellules dopaminergiques. Par les récepteurs présynaptiques nicotiniques, l'ACh peut provoquer une libération de la dopamine même en absence d'un potentiel d'action. Les médicaments anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson agiraient à ce niveau.

1.4. Voies directes, indirectes et « hyperdirectes »

Les NEM peuvent être classés en deux groupes : les cellules qui expriment les récepteurs D1 et les cellules qui expriment les récepteurs D2. Des cellules dites « hybrides » exprimant à la fois D1R et D2R sont très rares, soit environ 1% dans le striatum dorsal.

Depuis le striatum, deux voies principales, opposées et complémentaires, émergent : la voie directe et la voie indirecte. Elles sont initiées par les deux populations, D1-NEM et D2-NEM des neurones épineux moyens qui auront des effets distincts sur les structures en aval (Fig. 8).

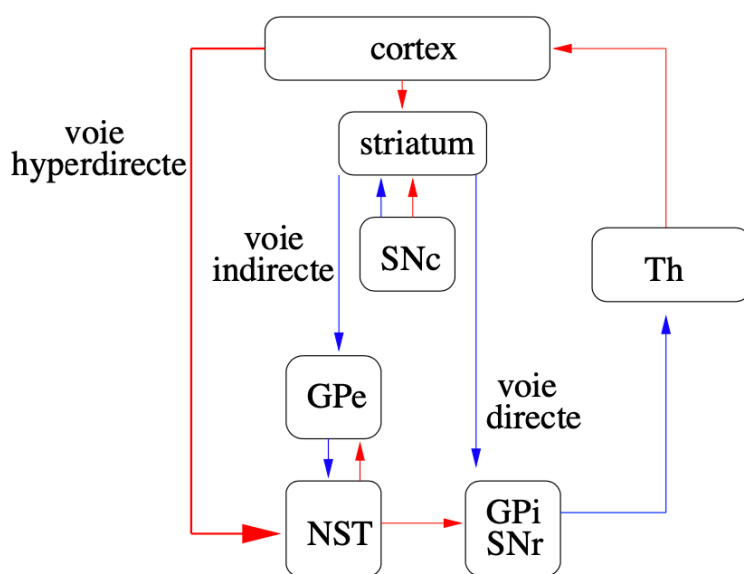


Fig 8. Voies de connexions des noyaux gris centraux. Flèches rouges : connexions excitatrices. Flèches bleues : connexions inhibitrices. SNc : substance noire pars compacta, SNr : substance noire pars reticulata, GPe : globus pallidus externe, GPi : globus pallidus interne, NST : noyau sous-thalamique, Th thalamus. Adapté de Linda Marrakchi Kacem.
« Connectivité anatomique des ganglions de la base : développements méthodologiques et application aux troubles »

La voie directe, si stimulée artificiellement, facilite le mouvement volontaire. Elle est à son origine dans le striatum et fait une synapse GABAergique sur le globus pallidus interne ou SNr. Ces structures ont une activité tonique de base ; dès lors l'activation des neurones épineux inhibiteurs de la voie directe va permettre de supprimer transitoirement l'activité tonique inhibitrice du globus pallidus interne sur le thalamus. Le résultat sera donc une désinhibition de ce dernier. Dans cette voie, la substance P sert de co-transmetteur au GABA.

Si la voie devient trop active, il peut survenir des mouvements pathologiques tels que des tics ou encore une hypertonie.

La voie indirecte peut empêcher le mouvement ou arrêter un mouvement en cours. L'activation des NEM de la voie indirecte provoque une libération phasique de GABA sur le globus pallidus externe. Cette libération de neurotransmetteurs va désactiver transitoirement l'inhibition tonique du globus pallidus externe sur le noyau sous-thalamique qui pourra alors libérer du glutamate sur le globus pallidus interne (et la SNr). En conclusion, il y aura donc une stimulation de l'inhibition exercée par le GPi sur le thalamus.

La voie hyperdirecte est une troisième voie fondamentale qui a été récemment identifiée. Dans cette voie, le noyau sous-thalamique, nœud majeur de la voie « indirecte », reçoit des afférences monosynaptiques du cortex cérébral. La voie « hyperdirecte » véhicule donc des stimuli excitateurs depuis les aires cérébrales motrices, associatives et limbiques directement sur le NST, augmentant l'activité du GPi (et de la SNr), en contournant la voie indirecte.

1.5. Le concept de voies concurrentes (frein et accélérateur)

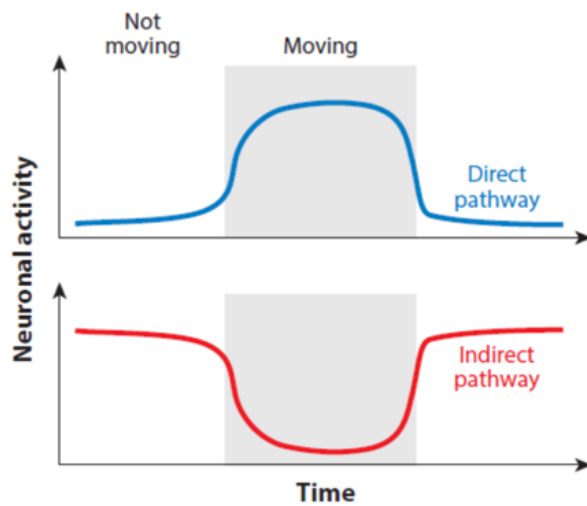


Fig. 9 La balance entre la voie directe et indirecte. Cours du Pr. Burkhard

Une hypothèse ancienne, entre-temps nuancée, essayait de comprendre la balance entre la voie directe et l'indirecte comme un frein et un accélérateur. La voie directe, faciliterait le mouvement, ce serait l'accélérateur, alors que la voie indirecte inhiberait le mouvement, le frein. Pourtant, l'imagerie calcique reflétant l'activité des NEM démontre que des cellules des deux populations s'activent au moment de l'initiation d'un mouvement (Figure 9).

Le concept appelé « **action sélection** » suggère une explication à cette contradiction apparente. Selon ce concept, l'activité des cellules de la voie directe code pour le mouvement souhaité alors que l'activité des NEM avoisinants de la voie indirecte inhiberait les mouvements non souhaités. On pourrait alors décrire une organisation spatiale de type centre « on » et périphérie « off » qui permettrait une sélection fine des mouvements (e.g. gestes agonistes exécutés alors que les muscles antagonistes seront inhibés) (Fig.10).

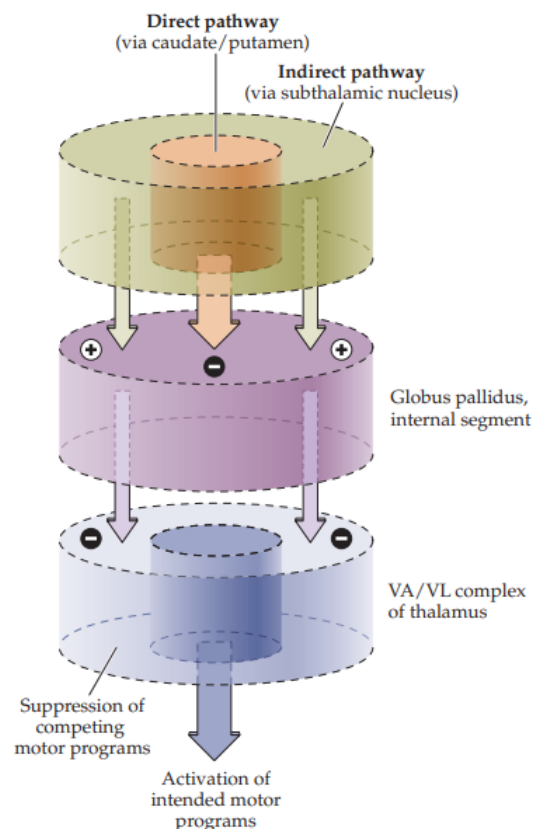


Fig. 10 Interaction antagoniste des voies directes et indirectes. Purves, chap.18.

En effet, la voie directe projetterait de façon très focalisée sur des unités fonctionnelles du GPi (et de la SNr), tandis que l'influence de la voie indirecte serait plus diffuse, couvrant un éventail plus large d'unités fonctionnelles. Les axones individuels des NEM du striatum vers le GPi ont tendance à faire un grand nombre de synapses sur un petit nombre de neurones pallidaux (tout en établissant également des contacts épars sur de nombreuses cellules pallidales). Cela permet à la voie directe de concentrer son influence sur une unité fonctionnelle "centrale" à l'étape de sortie des ganglions de la base. En revanche, les afférences du NST sont réparties de façon beaucoup plus uniforme dans le GPi, ce qui permet à la voie indirecte de supprimer l'activité d'un ensemble plus large d'unités fonctionnelles environnantes. Par conséquent, lorsque les systèmes des ganglions de la base reçoivent et traitent des signaux corticaux, la suppression des programmes moteurs concurrents ou récemment activés est renforcée, et simultanément, l'activation des circuits thalamocorticaux (ou colliculaires) particuliers qui sous-tendent le mouvement voulu est facilitée.

De façon schématique :

- Dans un premier temps, la voie hyperdirecte inhibe le programme sélectionné, les programmes en compétition et les programmes parasites. Elle a un rôle dans la prévention des réponses prématurées.
- Ensuite, la voie directe désinhibe le programme moteur souhaité.
- En même temps, la voie indirecte inhibe les unités des mouvements non souhaités et peut stopper l'action par la désinhibition du NST.

En résumé :

Inputs	Connexions intrinsèques	Outputs
Cortex (glutamate) Noyaux intralaminaires du thalamus (Glutamate) Substance noire pars compacta (Dopamine)	Circuits locaux d'interneurones (GABA) Connexions réciproques entre NEMs (GABA).	GPi (GABA) SNr (GABA)

1.6. La dopamine dans les ganglions de la base

1.6.1 Introduction

La **3-hydroxytyramine** (dopamine ou DA) fait partie de la famille des catécholamines et est un neuromodulateur. Elle est synthétisée dans les neurones dopaminergiques du système nerveux central et du système nerveux périphérique et exerce ses actions en se liant à des récepteurs métabotropiques, couplés aux protéines G. Chez les mammifères, la dopamine est synthétisée à partir des acides aminés **phénylalanine** ou **tyrosine**. Ces acides aminés sont présents dans presque toutes les sources protéiques du régime alimentaire humain. La dopamine passe difficilement la barrière

hématoencéphalique, alors que ses précurseurs (ex : L-dopa) traversent la barrière à l'aide de transporteurs d'acide aminés. Les voies de signalisation dopaminergiques sont cruciales pour le maintien de nombreux processus physiologiques et leurs dysfonctionnements sont liés à certaines maladies neurodégénératives.

1.6.2 Les neurones et les voies dopaminergiques dans le cerveau

La grande majorité des neurones dopaminergiques du cerveau (300 000 à 400 000 cellules chez l'homme) est regroupée dans trois noyaux : la **substantia nigra pars compacta**, l'**aire tegmentale ventrale** (VTA pour ventral tegmental area en anglais) et le **noyau arqué de l'hypothalamus** (Fig.11). Ces trois structures projettent vers le néostriatum, le cortex cérébral, les structures limbiques et l'hypothalamus, et spécifiquement via 4 voies :

1- La **voie nigro-striée** projette ses axones de la substance noire pars compacta au striatum (noyau caudé et putamen) vers les régions des ganglions de la base impliquée dans le contrôle moteur et le contrôle des habitudes. La dégénérescence de ces neurones est associée aux symptômes de bradykinésie, de tremblement et de rigidité musculaire de la maladie de Parkinson.

2-La **voie méso-limbique** part des neurones de la VTA et innerve plusieurs structures du système limbique dont le noyau accumbens. Elle est associée au circuit de la récompense et du renforcement comportemental. Cette voie est donc cruciale pour l'apprentissage par renforcement et la motivation de nos comportements. Son activation excessive – par exemple par les opiacés – peut entraîner une addiction.

3-La **voie méso-corticale** part aussi de la VTA mais innerve le cortex frontal et d'autres régions corticales. Certaines études suggèrent qu'un dysfonctionnement de cette voie pourrait être à l'origine de certains symptômes de la schizophrénie (hallucinations, désordre de la pensée...). Le blocage médicamenteux de ce faisceau réduit notamment les délires psychotiques, mais altère aussi le fonctionnement global des lobes frontaux.

4-Enfin, nous pouvons mentionner une quatrième voie dopaminergique, la **voie tubéro-infundibulaire**, qui va de l'hypothalamus à l'hypophyse et qui influence la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine.

Les voies dopaminergiques

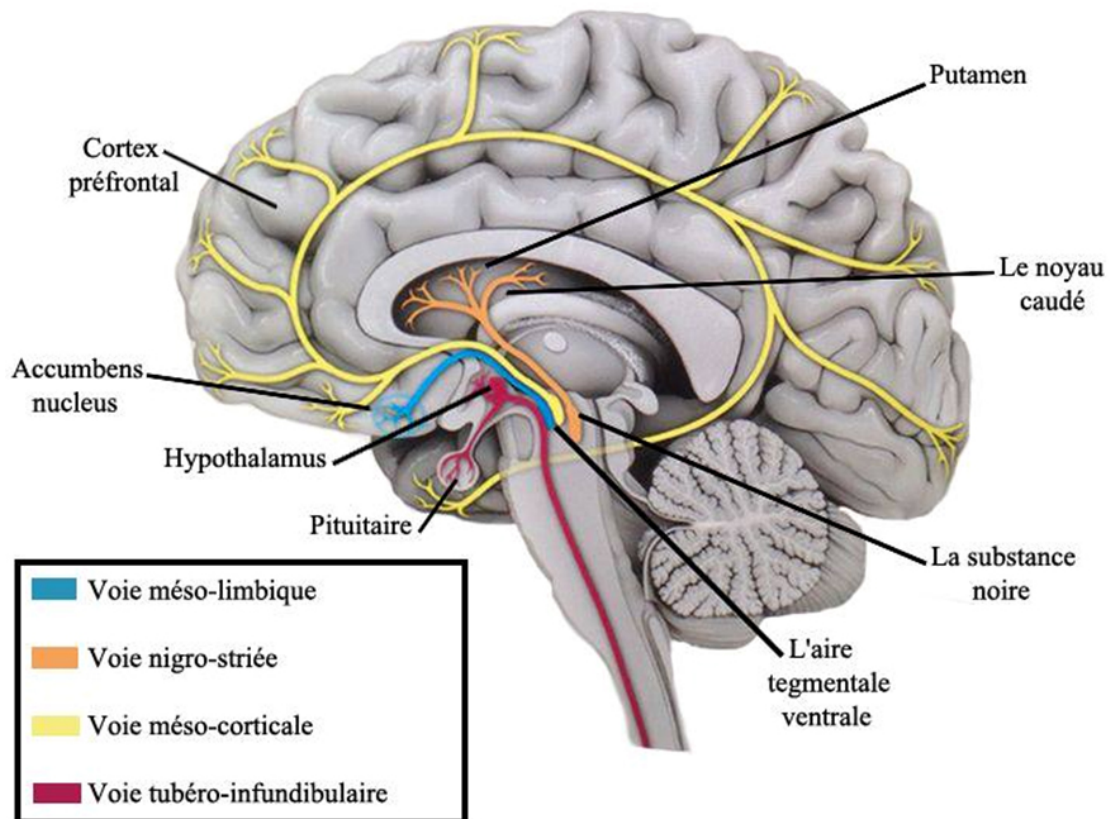


Fig. 11 : Les grandes voies des systèmes dopaminergiques

En conclusion, ces systèmes dopaminergiques jouent un rôle important dans la neuromodulation, et sont particulièrement impliqués dans l'apprentissage moteur, la régulation de la motivation et du système de récompense ainsi que des fonctions cognitives et des comportements, par exemple les comportements maternels et reproductifs.

1.6.3 Synthèse/dégradation de la dopamine et transmission synaptique

La voie métabolique primaire de la synthèse de la dopamine débute par la conversion de la tyrosine en L-DOPA, par la tyrosine hydroxylase (TH). La L-DOPA est ensuite convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase. La dopamine, une fois synthétisée, est transportée dans les vésicules synaptiques par un transporteur vésiculaire monoamine (VMAT2).

Deux enzymes principales permettent de métaboliser la dopamine : la catéchol-o-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO) (Figure 12A). Cette dégradation aurait lieu principalement après recapture dans les cellules gliales et les neurones eux-mêmes, mais également pour partie en extra-cellulaire. Le produit final est l'acide homovanillique (HVA). Certains médicaments, notamment des médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson, agissent sur le métabolisme de la dopamine en inhibant ces enzymes, augmentant ainsi les taux de ce neurotransmetteur et l'activité dopaminergique (Box1).

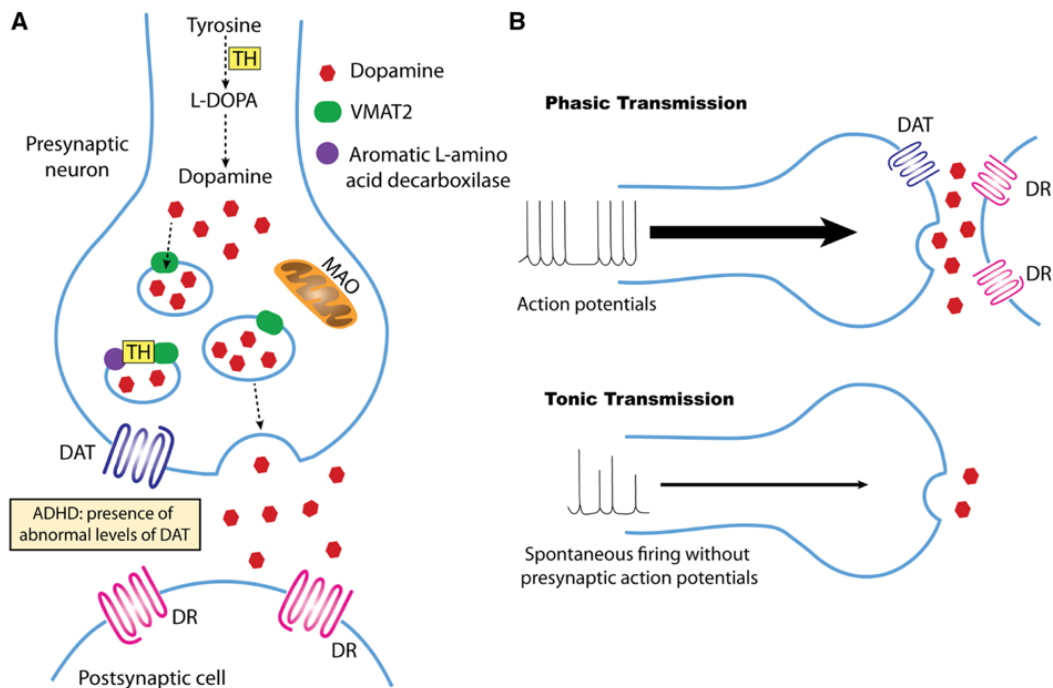


Fig.12 : Synthèse de la dopamine et transmissions phasique/tonique. Klein et al, 2019, in Cellular and Molecular Neurobiology, <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>

La libération de la dopamine dans la fente synaptique est régulée par deux différents taux de décharge (firing rate) (Fig. 12B) : soit un relargage tonique spontané soit un relargage phasique provoqué par l'excitation en « bursts » des neurones dopaminergiques. Le relargage phasique est donc directement dépendant du potentiel d'action des neurones dopaminergiques et entraîne une augmentation rapide et transitoire du niveau de dopamine dans la fente synaptique. Le relargage tonique, lui, reflète l'activité intrinsèque (environ 4 potentiels d'action par seconde) des neurones. Il a aussi été suggéré que la liaison de l'ACh des interneurones striataux aux récepteurs nicotiniques présynaptiques pouvait également produire une libération de dopamine.

Plusieurs récepteurs de la dopamine ont été identifiés. Ceux qui nous intéressent principalement sont les récepteurs D1 (D1R) et les récepteurs D2 (D2R). Contrairement aux idées reçues, les D1R et D2R n'ont pas un effet direct sur l'excitabilité des NEMs mais modulent leur activité via des protéines G. Cela devient évident si on regarde les voies de signalisation des récepteurs à la dopamine. Les récepteurs de la dopamine appartiennent à la super famille des GPCR associés à différents types de protéines G. Les récepteurs de type D1 sont couplés à la protéine $G_{\alpha s/olf}$, activant la protéine adénylylcyclase (ou adénylate cyclase) pour produire des niveaux plus élevés du second messenger AMPc, ce qui stimule l'activité de la protéine kinase A (PKA). Les D1R activent aussi la voie des MAP kinases comme ERK, important pour la potentialisation des afférences glutamatergiques. À l'inverse, les récepteurs de type D2, couplés à la protéine $G_{\alpha i/o}$, inhibent l'adénylyl cyclase et réduisent la concentration intracellulaire d'AMPc, ce qui bloque l'activité de la PKA. La PKA a plusieurs cibles tels que la protéine de liaison aux éléments de réponse à l'AMPc (CREB), les récepteurs du glutamate, les récepteurs GABA, les canaux ioniques (par exemple, des canaux calciques et le potassiques) (Fig. 13). Les récepteurs de type D2 sont localisés dans le compartiment postsynaptique des NEMs de la voie

indirecte, des cellules dopaminergiques et des interneurons cholinergiques. Les NEMs sont dépourvus de canaux potassiques normalement couplés aux récepteur GiOCPR, ce qui explique l'absence d'un effet inhibiteur aiguë de la dopamine sur ces cellules. Les D2R se trouvent aussi sur les axones des cellules dopaminergiques. Ces voies de signalisation permettent à la dopamine de réguler d'innombrables réponses cellulaires et notamment la plasticité synaptique.

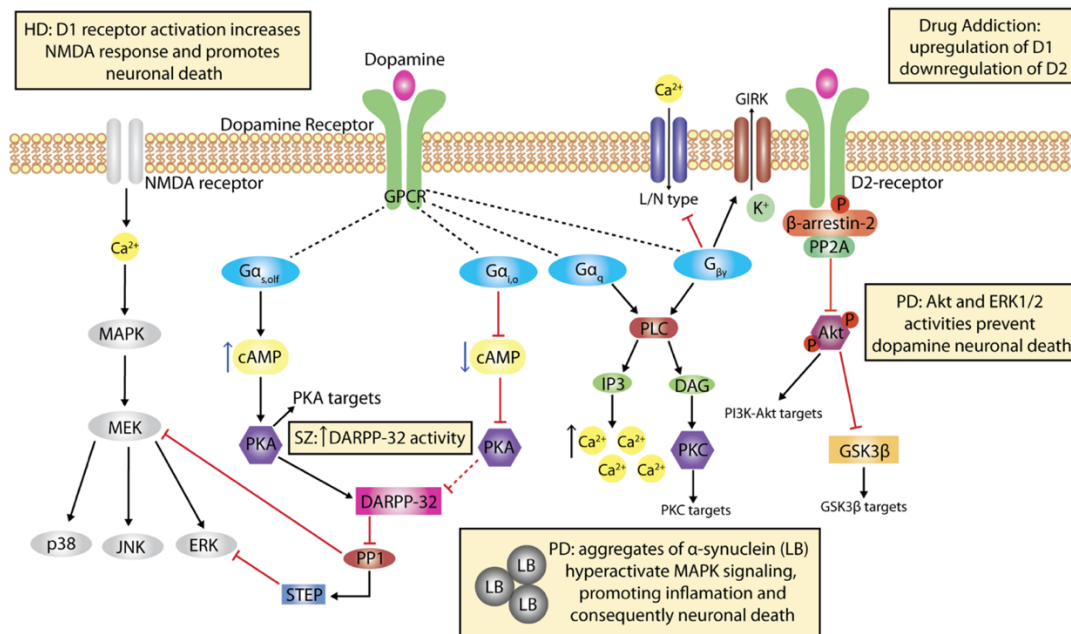


Fig. 13 : Voies de signalisation des récepteurs de la dopamine et maladies associées : HD=Huntington disease, PD= Parkinson disease. Klein et al, 2019, in *Cellular and Molecular Neurobiology*, <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>

La période d'action de la dopamine s'achève principalement par sa recapture dans les terminaisons présynaptiques grâce au transporteur de la dopamine (DAT). Cette protéine transmembranaire élimine la dopamine de la fente synaptique. En pratique clinique, cette protéine peut être marquée par un traceur radioactif, ce qui permet de visualiser et d'étudier « in vivo » la fonction dopaminergique présynaptique en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (DaTSCAN) (Box 2).

1.6.4 Fonctions de la dopamine dans les ganglions de la base

La dopamine sécrétée par la substance noire pars compacta joue un rôle majeur dans la modulation de l'activité des voies directe et indirecte. Dans la maladie de Parkinson par exemple, la perte de ces neurones dopaminergiques va induire une hyperactivation de la voie indirecte. Le thalamus sera trop inhibé et le signal vers le cortex ne sera pas réalisé correctement.

Les NEMs de la voie directe et indirecte diffèrent par leurs récepteurs dopaminergiques. Les NEMs de la voie directe expriment le récepteur D1, couplé à une protéine Gs, alors que ceux de la voie indirecte expriment le récepteur D2, couplé à la protéine Gi. La dopamine aura donc des effets opposés dans ces deux voies. Elle promeut une potentialisation des afférences glutamatergiques sur les NEMs de la

voie directe (D1) et favorise ainsi le mouvement sélectionné. À l'inverse, elle favorise une dépression des afférences de la voie indirecte (D2) et inhibe le mouvement inapproprié. La dopamine va donc moduler positivement l'input excitateur du cortex dans la voie directe et négativement dans la voie indirecte.

En conclusion, la libération de dopamine dans le striatum entraîne (1) l'amélioration de la boucle de rétroaction positive vers le cortex par la voie directe et (2) l'inhibition de la rétroaction négative vers le cortex par la voie indirecte. Ainsi, s'il y a un taux plus faible de dopamine, les afférences glutamatergiques des NEMs de la voie indirecte seront potentialisées et le thalamus sera d'autant plus inhibé, entraînant une diminution des mouvements, c'est-à-dire une bradykinésie. Ces phénomènes illustrent bien le fait que l'effet d'un neuromodulateur est déterminé par le récepteur post-synaptique et par la voie de signalisation qui en découle.

1.7. Les circuits parallèles des ganglions de la base

Les circuits des ganglions de la base comprennent plusieurs boucles anatomico-fonctionnelles parallèles (Fig. 14-15) provenant de différentes régions corticales, empruntant différents noyaux des ganglions et du thalamus et aboutissant à différentes parties distinctes du lobe frontal.

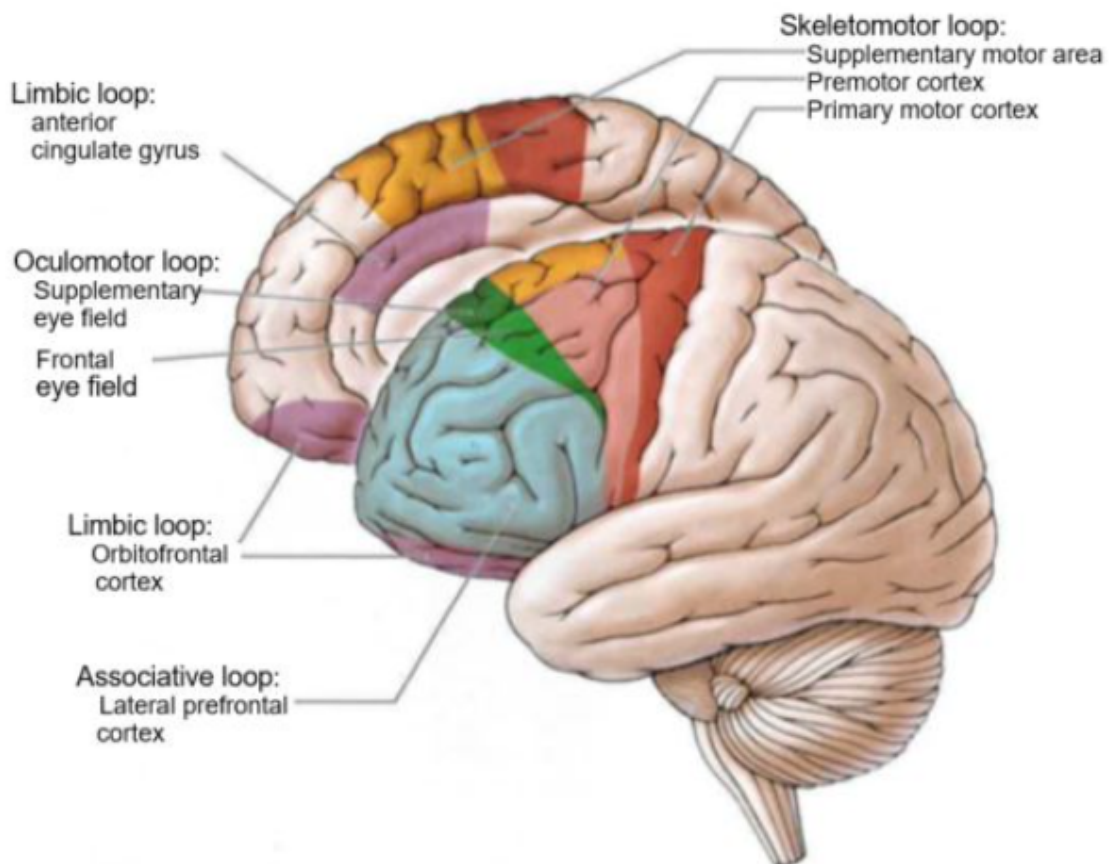


Fig. 14 : Les aires corticales impliquées dans les boucles parallèles des ganglions de la base. Martins
Il existe quatre boucles principales :

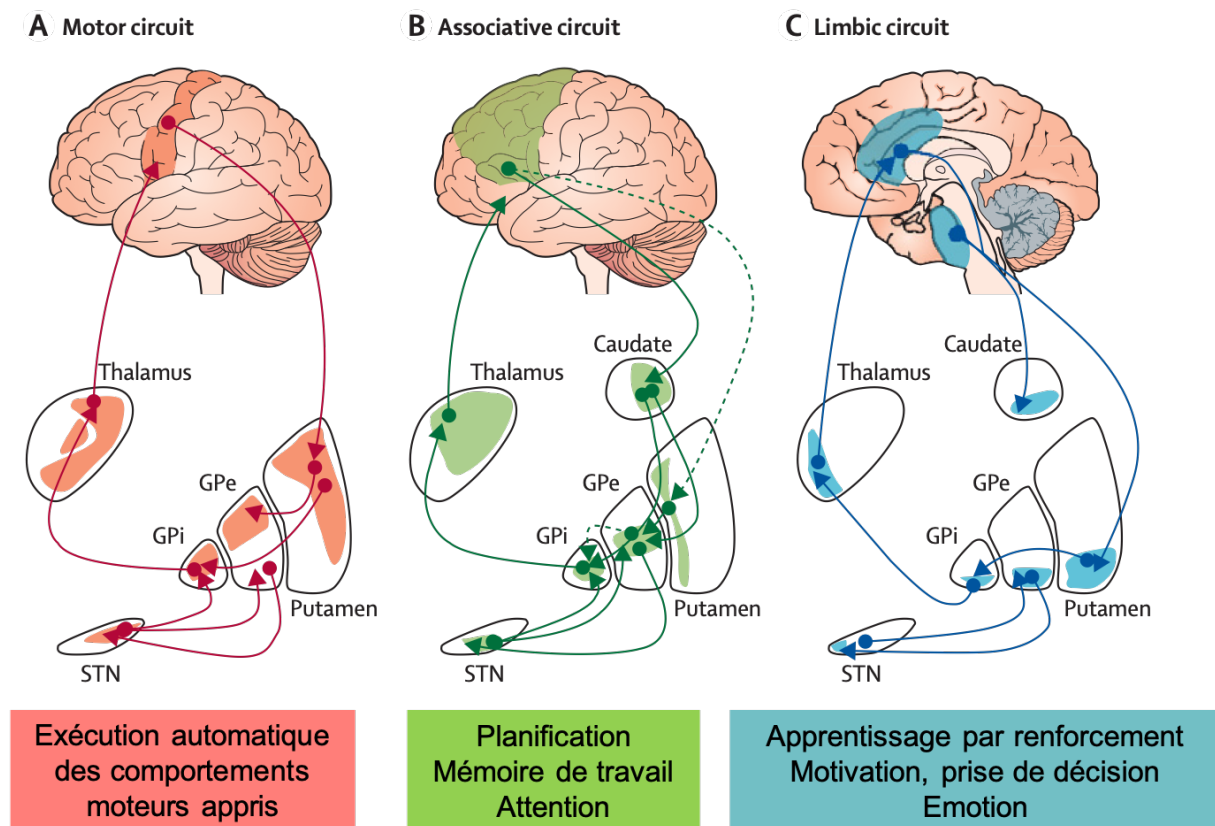


Fig. 15: Rodriguez-Oroz et al. *Lancet Neurology*, 2009. Des circuits parallèles traversent les ganglions de la base, restant séparés et se reprojettant sur les aires corticales frontales desquels ils étaient issus. Les circuits postérieurs sont liés aux territoires moteurs et interviennent dans le contrôle des mouvements (motor circuit). Les circuits dorsaux sont liés au cortex préfrontal et sont impliqués dans les fonctions cognitives supérieures (associative circuit). Les circuits ventraux sont liés au cortex orbitofrontal, ainsi qu'à certains noyaux du système limbique comme l'amygdale et l'hippocampe, et représentent la valeur des récompenses (Limbic circuit, voir APP8).

Schématiquement, on peut dire que les ganglions de la base abritent des boucles parallèles formant des circuits moteurs, associatifs ou limbiques (Fig. 15). Parmi ces circuits, on distingue quatre boucles principales :

La **boucle squeletto-motrice** joue un rôle important dans le contrôle de la musculature du visage, des membres et du tronc. Les entrées de cette boucle proviennent des aires sensorielles somatiques primaires et des aires motrices frontales et les sorties se projettent vers les aires motrices frontales.

La **boucle oculomotrice** agit dans le contrôle des mouvements oculaires. Les entrées clés de cette boucle proviennent du champ oculomoteur frontal (essentiellement le Frontal Eye Field, FEF), qui joue un rôle important dans la production des mouvements oculaires conjugués rapides (saccades) par le biais de ses projections vers le tronc cérébral. Rappelons que le FEF travaille en association avec le cortex d'association pariétal postérieur qui traite les informations visuelles pour contrôler la vitesse

et la direction des mouvements oculaires (voir APP3), et qui donne également des entrées à la boucle oculomotrices. La sortie de cette boucle se fait vers les centres frontaux de contrôle des mouvements oculaires, c'est-à-dire le champ oculomoteur frontal.

La **boucle associative** joue un rôle dans la cognition et les fonctions comportementales exécutives, telles que la planification stratégique du comportement. Recevant des entrées de diverses zones d'association, cette boucle se projette principalement vers le cortex préfrontal dorsolatéral, ainsi que vers certaines régions prémotrices. Bien qu'il soit principalement impliqué dans la pensée et le raisonnement et au niveau le plus élevé de l'organisation des comportements dirigés vers un but, le cortex préfrontal a également des connexions directes avec les régions prémotrices impliquées dans la planification des mouvements.

La **boucle limbique** participe à la régulation motivationnelle du comportement et aux émotions. Le cortex d'association limbique et la formation hippocampique constituent les principales entrées de la boucle limbique. La boucle limbique engage un ensemble distinct des circuits des ganglions de la base : le striatum ventral (qui comprend le noyau accumbens et les portions ventromédiales du noyau caudé et du putamen) et le pallidum ventral. Le cortex d'association limbique dans le gyrus cingulaire antérieur est la principale cible des sorties de la boucle limbique.

1.8. Place des ganglions de la base dans le système moteur

Le système pyramidal est au cœur de l'exécution et du contrôle des mouvements volontaires mais il n'est pas le seul système à réguler la motricité. Il est assisté par des systèmes moteurs accessoires (généralement désignés comme les systèmes « extra-pyramidaux ») : les ganglions de la base et le cervelet. Ces systèmes ne projettent pas directement vers les motoneurones inférieurs mais ils modulent l'activité des motoneurones supérieurs et agissent ainsi sur les voies descendantes afin de permettre la réalisation de mouvements appropriés et fluides.

Si l'ensemble des rôles joués par les ganglions de la base restent encore mal compris, leur rôle dans l'activité motrice volontaire est bien connu, notamment car les atteintes des ganglions de la base entraînent des pathologies typiques, caractérisées par des dysfonctionnements spécifiques du système moteur (comme dans les maladies de Parkinson ou de Huntington).

On sait que les NEMs s'activent avant (jusqu'à plusieurs secondes) et pendant le mouvement (du corps pour le putamen, des yeux pour le caudé). Les décharges anticipatrices reflèteraient une fonction de sélection des mouvements. Certains neurones déchargent spécifiquement en fonction de la position de la cible à atteindre, quelle que soit la position des membres : ils participeraient à l'encodage de la décision d'atteindre un objectif plutôt que de la direction et de l'amplitude des mouvements à effectuer pour l'atteindre. Actifs avant et pendant les mouvements, **les ganglions de la base permettent donc le déclenchement**, l'amorçage normal et « harmonieux » **des mouvements volontaires**. Les mouvements en question sont des processus surappris, automatisés, que les ganglions de la base adaptent au contexte, à la situation dans laquelle ils sont employés.

Les ganglions de la base modulent l'activité des motoneurones supérieurs en influençant les projections thalamo-corticales. En bref, avant qu'un signal moteur ne descende du cortex moteur vers

le tronc cérébral et la moelle épinière, il est d'abord analysé par les ganglions de la base qui traitent cette information et envoient un signal à un autre acteur important de la régulation du mouvement : le thalamus. Sur la base de ces signaux, le thalamus exercera une influence excitatrice ou inhibitrice sur les zones appropriées du cortex moteur. Le cortex moteur envoie finalement un ordre structuré final à la moelle épinière (via le tractus corticospinal pour le corps) et au tronc cérébral (via le tractus corticobulbaire pour la face) afin que les muscles exécutent des schémas de mouvements complexes. Ainsi, les ganglions de la base **influencent la voie de sortie motrice finale** par le biais d'une boucle qui peut être résumée comme suit : cortex-ganglions de la base-thalamus-cortex.

Les ganglions de la base jouent aussi un rôle dans le **contrôle locomoteur** (Fig. 16). L'automatisme de la marche est rendu possible par des circuits spécialisés du système nerveux central qui sont capables de coordonner des schémas complexes d'activation neuromusculaire. Ces circuits permettent un contrôle locomoteur à la fois stable et flexible qui ne nécessite pas de contrôle attentionnel continu. Ils produisent des outputs rythmiques sans input rythmique préalable (exemple de la respiration, rendue automatique grâce à un circuit dans le tronc cérébral).

Les circuits les mieux décrits, appelés **Central Pattern Generators (CPG)**, sont situés :

- dans la moelle épinière pour la locomotion et les réflexes de protection,
- dans le tronc cérébral pour la respiration, la mastication, la déglutition et les mouvements saccadés des yeux,
- dans l'hypothalamus pour l'alimentation et la boisson.

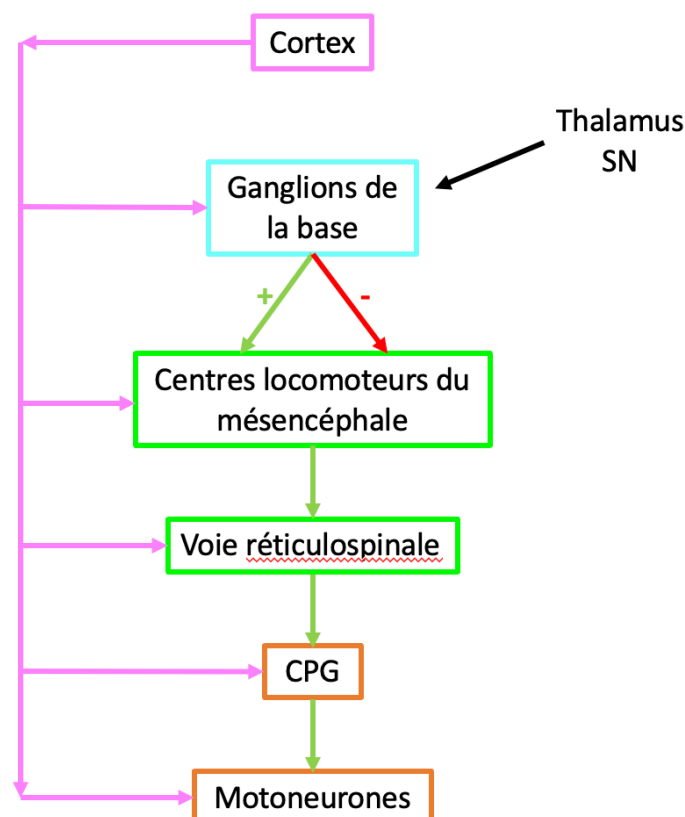


Fig. 16 : Les circuits des “Central Pattern Generators” (CPG).

Les ganglions de la base modulent l'activité de ces CPG, notamment au niveau spinal, grâce aux voies directe et indirecte. La balance entre ces deux voies penchera soit en faveur d'une stimulation ou d'une inhibition des centres locomoteurs en aval. Parmi eux on peut noter les noyaux pédonculopontiques et cunéiformes du mésencéphale ainsi que la voie réticulospinale. Ces structures vont ensuite contacter les CPG et faciliter l'apprentissage.

1.9. Rôle des ganglions de la base dans l'apprentissage des habitudes

Les ganglions de la base sont importants dans l'apprentissage des habitudes et l'automatisation des mouvements. Les habitudes impliquent généralement **l'acquisition de comportements séquentiels, répétitifs et moteurs** suscités par des déclencheurs externes ou internes qui, une fois déclenchés, peuvent se terminer sans surveillance consciente constante. Les caractéristiques spécifiques des habitudes sont qu'elles se produisent à plusieurs reprises au cours des jours ou des années, et qu'elles deviennent remarquablement fixes. De plus, les habitudes entièrement acquises sont exécutées presque automatiquement, pratiquement inconsciemment, ce qui permet de concentrer l'attention ailleurs. Ainsi, les habitudes aident à libérer les charges cognitives lors de l'expression de procédures routinières et permettent aux organismes de se concentrer sur de nouvelles situations et tâches.

Le striatum fait partie de la **machinerie d'apprentissage et de mémoire du cerveau**. Des preuves expérimentales suggèrent que le striatum est impliqué dans l'apprentissage de type procédural ou implicite entraînant des réponses automatisées, à peu près équivalentes aux habitudes. Cette fonction contraste avec l'apprentissage basé sur l'hippocampe, qui construit des souvenirs qui dépendent d'indices particuliers dans l'environnement. Les mémoires procédurales sont considérées comme stockées par des modifications synaptiques dans les boucles néocorticales des ganglions de la base, bien qu'elles dépendent également de circuits cérébelleux. La mémorisation impliquerait donc des **changements synaptiques** (plasticité) au niveau des synapses corticales sur les neurones épineux moyens du striatum, sous l'influence prépondérante d'un signal dopaminergique déclenché par le renforcement.

1.10. Les troubles du mouvement

De manière générale, on distingue dans les troubles du mouvement les troubles hyperkinétiques (le patient présente trop de mouvements) des troubles hypokinétiques (le patient ne présente pas assez de mouvements).

1.10.1 Troubles hypokinétiques : définitions

Bradykinésie : Lenteur dans l'exécution des mouvements.

Hypokinésie : Diminution globale ou partielle progressive de l'amplitude des mouvements alternatifs rapides des membres (ex : ouvrir et fermer la main rapidement, faire les marionnettes,

battre la mesure, taper du pied). Elle peut survenir à cause d'une hyperactivité de la voie indirecte ou d'une hypoactivité de la voie directe.

Akinésie : Retard à l'initiation d'un mouvement volontaire, indépendante d'une paralysie et d'une hypertonie.

Dans le langage médical courant, le terme général de « bradykinésie » est utilisé pour parler de la bradykinésie, de l'hypokinésie et de l'akinésie. Elle se manifeste au niveau de la face, avec un aspect figé du visage (amimie ou hypomimie) et des clignements rares des paupières, et au niveau des membres par la perte des automatismes moteurs, notamment du balancement associé des bras à la marche, la disparition des mouvements spontanés, et l'altération des mouvements alternatifs rapides. Le patient perdant ses automatismes primaires, il doit réfléchir avant chaque action.

Rigidité : Forme d'hypertonie musculaire se manifestant par une augmentation du tonus à la mobilisation passive, non -dépendante de la vitesse. Signe classique des syndromes parkinsoniens, particulièrement de la maladie de Parkinson, elle touche les muscles proximaux, distaux et axiaux.

La rigidité parkinsonienne peut être de deux types :

- constante de type plastique, dite "*en tuyau de plomb*".
- en *roue dentée*, qui marque la variation d'intensité de la résistance, avec des à-coups successifs.

La rigidité parkinsonienne n'est pas modifiée par la vitesse donnée au déplacement du segment de membre, ni par la position d'une articulation. Elle s'oppose ainsi à la spasticité ou raideur "élastique" du syndrome pyramidal. Elle est mise en évidence dans les mouvements de flexion-extension du poignet.

La rigidité doit être distinguée d'un tonus oppositionnel (« *Gegenhalten* ») souvent présent chez la personne âgée atteinte de troubles cognitifs.

1.10.2 Troubles hyperkinétiques : définitions

Dyskinésie : Ensemble de mouvements anormaux involontaires.

Le terme « dyskinésie » est surtout employé dans 2 contextes :

Les mouvements anormaux secondaires au traitement dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Les mouvements anormaux secondaires au traitement par neuroleptiques au long court. Ils touchent notamment la sphère bucco-linguo-faciale ou les muscles axiaux du rachis. On parle alors de « dyskinésies tardives ».

Dystonie : Trouble du mouvement caractérisé par des contractions musculaires (co-contractions des muscles agonistes et antagonistes) involontaires, soutenues ou intermittentes, entraînant des prises de postures anormales et/ou des mouvements anormaux souvent répétitifs. A la différence de la chorée, les mouvements dystoniques intéressent de façon répétée les mêmes groupes musculaires chez un même patient.

Exemples : crampes de l'écrivain, dystonie du musicien, torticoli spasmodique, dystonie généralisée génétique.

Athétose : ce terme est de moins en moins utilisé. Il est de plus en plus remplacé par le terme de dystonie. Il se réfère à des mouvements anormaux involontaires lents, incessants, irréguliers, de faible amplitude, intéressant surtout les extrémités et ressemblant à des mouvements de reptation.

Chorée : Mouvement anormal irrégulier, non rythmique, plus lent qu'une myoclonie mais plus rapide qu'un mouvement dystonique, imprévisible, migrant au hasard d'une partie du corps à l'autre. Il peut concerner aussi bien la partie proximale ou distale des membres, le tronc, les muscles du cou et de la face. La chorée est généralement associée à une hypotonie.

ex : haussements d'épaule, flexion ou extension d'un ou de plusieurs doigts, allure dansante à la marche (d'où le nom du syndrome) présents dans la maladie de Huntington.

Ballisme : Mouvement involontaire caractérisé par la projection imprévisible et brusque d'un membre, surtout supérieur. Plus ample que le geste choréique et souvent proximal. Dans la majorité des cas, survient d'un côté seulement (hémiballisme), controlatéralement à la lésion cérébrale.

Tics : contraction brusque de groupes musculaires squelettiques (tic moteur) ou laryngés (tics vocaux) mimant un fragment d'un comportement moteur (sorte de caricature de gestes naturels) ou vocal (ex : aboiement, cri, succion, raclement gorge, reniflement, injures). Les mouvements sont stéréotypés chez un même patient, simples ou complexes. Ils sont précédés par une sensation de tension interne désagréable avec nécessité de tiquer. La réalisation du tic amène une impression de libération et d'apaisement transitoire. Les tics peuvent être contrôlés par la volonté pendant une période brève. Il peut exister un phénomène de rebond après blocage par la volonté.

Ex : syndrome de Gilles de la Tourette qui associe tics moteurs et vocaux.

Myoclonies : Contractions musculaires caractérisées par des secousses involontaires brusques et brèves « shock-like », secondaires à une contraction (myoclonie positive) ou inhibition (myoclonie négative) musculaire.

Tremblements : mouvements involontaires, rythmiques, oscillatoires de groupes musculaires antagonistes, impliquant généralement les mains, la tête, le visage, les cordes vocales, le tronc ou les jambes.

1.10.3 Différents types de tremblement

Les tremblements varient en fréquence (voir Box 3 clinique), intensité, mode de survenue (p. ex., progressive, abrupte) et localisation. Ils peuvent être normaux (physiologiques) ou pathologiques.

Les tremblements physiologiques, généralement à peine perceptibles, sont dus à des interactions complexes entre des circuits neuronaux oscillatoires du cerveau (oscillateurs centraux) et des mécanismes périphériques neuromusculaires (boucle réflexe, propriétés élastiques des tissus) et peuvent être influencés par le métabolisme. Il s'agit de tremblements d'action rapides de faible amplitude et qui sont favorisés par le stress, l'anxiété, les émotions, la fatigue, la privation de sommeil, le café, la nicotine, les médicaments (antidépresseurs tricycliques, valproate, lithium, neuroleptique, salbutamol), l'hyperthyroïdie et le sevrage éthylique.

Il existe plusieurs types de tremblements pathologiques qui seraient liés à des perturbations au niveau des oscillateurs centraux. La gravité de ces tremblements peut ne pas être liée à la gravité

du trouble sous-jacent. Par exemple, le tremblement essentiel est une maladie généralement considérée comme bénigne car il n'abrège pas la vie (Box 3). Cependant, les symptômes peuvent être invalidants et embarrassants car le tremblement gêne le mouvement.

La classification du tremblement est basée sur le moment de son apparition :

- Les **tremblements de repos** sont visibles au repos et se produisent lorsqu'une partie du corps est complètement détendue. Les tremblements de repos sont minimes ou absents pendant l'activité. Ils se produisent à une fréquence de 4 à 7 cycles/s (hertz [Hz]). Ils sont typiques dans la maladie de Parkinson.
- Les **tremblements d'action** sont maximaux lors d'un mouvement volontaire ou lors du maintien d'une posture. Les tremblements d'action peuvent ou non s'aggraver lorsque la cible du mouvement est atteinte ; ils peuvent se produire à des fréquences très différentes. Ils sont présents dans le tremblement essentiel et dans certaines pathologies du cervelet.

Dans les tremblements d'action, on distingue :

- Les tremblements posturaux : ils sont maximaux lorsqu'un membre est maintenu dans une position fixe contre la pesanteur (p.ex., bras tendus en avant). Ex : tremblement essentiel, tremblement physiologique, tremblement induit par les médicaments.
- Les tremblements cinétiques. Ils surviennent lors du mouvement. Ex : lors du trajet du doigt de l'examineur vers le nez du patient.

Il existe parfois un renforcement à l'approche de la cible, on parle alors de tremblements intentionnels. Ex : tremblement cérébelleux, tremblement essentiel.

2. Maladie de Parkinson

2.1. Épidémiologie

La maladie de Parkinson est l'une des maladies les plus fréquentes du système nerveux central. On estime que 7,5 millions de personnes en sont atteintes dans le monde et 15'000 en Suisse. La fréquence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge et les hommes sont un peu plus souvent atteints que les femmes (3 hommes pour 2 femmes).

2.2. Pathogénèse

La maladie de Parkinson est le résultat d'une interaction complexe entre prédisposition génétique, facteurs de risque environnementaux, variations épigénétiques et processus liés au vieillissement. Cinq pourcents des patients présentent une forme monogénique (c'est-à-dire que la mutation d'un gène va entraîner la maladie). Exemples : mutation SNCA, LRRK2, DJ-1. Dans 6-36% des cas on retrouve des variants génétiques, facteurs de risque de la maladie qui individuellement induisent une petite augmentation du risque d'avoir la maladie de Parkinson au cours de sa vie. Ils ne sont ni suffisants ni nécessaires pour déclencher la maladie de Parkinson.

Sur le plan moléculaire, la maladie de Parkinson implique :

- Une perturbation de l'homéostasie de l'alphasynucléine (c'est-à-dire une perturbation des mécanismes de régulation maintenant l'alphasynucléine à son état d'équilibre). Elle va favoriser une accumulation et une agrégation d'alphasynucléine.
- Une neuro-inflammation.
- Une dysfonction mitochondriale.
- Une augmentation du stress oxydatif. Le stress oxydatif est l'ensemble des agressions causées par des molécules dérivant de l'oxygène aux cellules de notre corps. Les plus connus de ces substances néfastes aux constituants de nos cellules sont les radicaux libres.
- Une perturbation de l'homéostasie du calcium.

Ces mécanismes interagissent entre eux et aboutissent à des dépôts de protéines anormales riches en alphasynucléine dans les neurones : les corps de Lewy (Fig. 17). Notez que l'alphasynucléine est une protéine cellulaire neuronale et gliale normale. Elle devient une protéine anormale lorsqu'elle forme des agrégats de fibrilles insolubles dans les corps de Lewy.

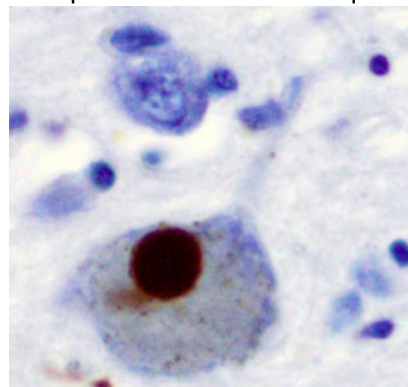
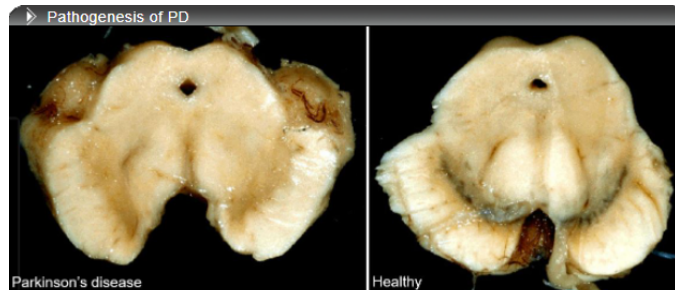


Fig. 17. Le corps de Lewy. Wikipedia

Dans la maladie de Parkinson, la projection nigrostriatale dopaminergique dégénère (Fig. 18). Pour rappel, l'activation des projections nigrostriatales entraîne des effets opposés mais synergiques sur les voies directe et indirecte : la libération de dopamine dans le striatum augmente la réactivité de la voie directe (effet D1) tout en diminuant la réactivité de la voie indirecte (effet D2).

Fig. 18. Coupe du mésencéphale sain (à droite) et pathologique (à gauche). La substance noire pars compacta est quasi-inexistante dans le cas de la maladie de Parkinson. From Agamanopolis DP. Neuropathology chapter 9



Normalement, ces deux effets dopaminergiques servent à diminuer la sortie inhibitrice des ganglions de la base. En revanche, lorsque les cellules dopaminergiques de la pars compacta sont détruites, le débit sortant inhibiteur des ganglions de la base est anormalement élevé et l'activation thalamique des motoneurones du cortex moteur est donc moins probable. En parallèle, le noyau sous-thalamique présente également une activité accrue et inhibe donc excessivement les neurones glutamatergiques du thalamus. L'effet global est une inhibition nette à la sortie de la boucle des ganglions de la base et, par conséquent, une activation réduite des aires motrices corticales.

Les deux principales caractéristiques pathologiques sont la mort cellulaire dans la substance noire pars compacta et la VTA (affectant jusqu'à 70 % des neurones sécréteurs de dopamine dans la substantia nigra en fin de vie) et la présence de corps de Lewy (accumulations de la protéine α -synucléine) dans bon nombre des neurones restants.

Cette perte de neurone s'accompagne de la mort des astrocytes et d'une augmentation significative du nombre de microglies dans la substantia nigra. Pour que les symptômes se manifestent, il faut qu'au moins 40 % de la substantia nigra soit perdue, la maladie de Parkinson est donc une maladie progressive qui est déjà installée avant sa manifestation clinique.

Dans la boucle squeletto-motrice, les ganglions de la base exercent normalement une influence inhibitrice constante sur un large éventail de systèmes moteurs, les empêchant de s'activer à des moments inappropriés. Lorsqu'il est décidé d'effectuer une action particulière, l'inhibition est réduite pour le système moteur requis, le libérant ainsi pour l'activation. La dopamine agit pour faciliter cette libération de l'inhibition, de sorte que des niveaux élevés de la fonction dopaminergique tendent à favoriser l'activité motrice, tandis que des niveaux faibles de la fonction dopaminergique, comme c'est le cas dans la maladie de Parkinson, exigent des efforts plus importants pour tout mouvement donné. Ainsi, l'effet net d'un manque de dopamine est de produire une hypokinésie.

2.3. Caractéristiques cliniques

La triade : les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson :

Tremblements	Rigidité	Akinésie, bradykinésie
Unilatéraux puis asymétriques Distaux et lents (4-6 Hz) Main, pied, mâchoire Présents au repos et disparaissent pendant les mouvements volontaires Aggravés par le stress 	Hypertonie plastique en tuyau de plomb ou roue dentée  Unilatérale puis asymétrique D'abord dans les membres qui prennent une attitude en flexion Posture voûtée 	Perte des mouvements automatiques Délai à l'initiation d'un mouvement volontaire Lenteur dans l'exécution Diminution de l'amplitude avec une fatigabilité On peut voir apparaître une amimie, hypophonie, micrographisme

Des neurones situés dans d'autres régions du cerveau que la substance noire pars compacta sont également détruits à un stade précoce de la maladie, entraînant une série de symptômes non moteur comme :

- Constipation (secondaire aux corps de Lewy dans le système nerveux entérique et le noyau dorsal du vague)
- Hyposmie (secondaire aux corps de Lewy dans le bulbe olfactif notamment)
- Dépression, anxiété, apathie
- Sommeil (secondaire aux corps de Lewy dans le locus coeruleus notamment)

Les troubles de l'humeur et de la motivation peuvent survenir aux premiers stades de la maladie et parfois avant le diagnostic. Leur prévalence augmente avec la durée de la maladie. Les troubles de l'humeur les plus fréquents sont la dépression, l'apathie et l'anxiété. Le déficit cognitif le plus courant

est le dysfonctionnement exécutif, qui peut inclure des problèmes de planification, de flexibilité cognitive, d'inhibition d'actions inappropriées, d'initiation d'actions appropriées, de mémoire de travail et de contrôle de l'attention. Il survient plus tard dans le développement de la maladie. Il peut aussi y avoir un ralentissement de la vitesse de traitement cognitif, une altération du rappel et de la perception ou de l'estimation du temps. Néanmoins, une amélioration apparaît lorsque le rappel est aidé par des indices, contrairement à la maladie d'Alzheimer. Les difficultés visuospatiales font également partie de la maladie. Des hallucinations ou des délires apparaissent chez environ 50 % des personnes atteintes de Parkinson au stade avancé de la maladie.

2.4. Diagnostic

Diagnostic clinique

- Le diagnostic repose sur les signes et les symptômes examinés au cours d'une anamnèse et d'un examen physique général et neurologique minutieux. Le symptôme essentiel est la bradykinésie. Pour parler de syndrome parkinsonien, la bradykinésie doit être associée à une rigidité et/ou à un tremblement de repos.
- Les autres caractéristiques qui appuient le diagnostic sont les suivantes : début unilatéral, tremblement de repos, efficacité du traitement dopaminergique.
- Les symptômes non moteurs sont très fréquents.

Imagerie

- Le scanner et l'IRM sont utilisés pour exclure d'autres maladies qui peuvent être des causes secondaires du parkinsonisme (ex : atteinte vasculaire, hydrocéphalie à pression normale).
- L'IRM 3 Tesla peut montrer la perte du nigrosome 1 (disparition de l'image normale caractéristique en "queue d'hirondelle" de la substantia nigra dorsolatérale).
- La scintigraphie au DaTscan peut être proposée dans les cas de syndrome parkinsonien cliniquement douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndromes parkinsoniens dégénératifs, ou entre un syndrome parkinsonien médicamenteux et un syndrome parkinsonien dégénératif ou encore pour différencier une démence à corps de Lewy d'une maladie d'Alzheimer (Box 2).

2.5. Traitements

Aucun traitement connu ne peut arrêter la mort des cellules neuronales à l'origine de la maladie de Parkinson. Il existe cependant de nombreux traitements qui permettent d'améliorer les symptômes et la qualité de vie.

La **lévodopa** reste le traitement le plus efficace pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. Elle est associée à la carbidopa (inhibiteur de la décarboxylase périphérique, diminuant la conversion de la levodopa en dopamine dans le compartiment périphérique) afin d'augmenter la disponibilité de la lévodopa et son passage vers le SNC à travers la BHE. La levodopa

est ensuite captée par les neurones qui vont assurer sa conversion en dopamine. Il n'est pas possible de donner directement la dopamine car elle ne passe pas la BHE. L'utilisation à long terme de la levodopa est associée au développement de fluctuations motrices et de dyskinésies.

Les **agonistes des récepteurs de la dopamine (ex : pramipexole, ropinirole)** offrent un avantage symptomatique modéré mais retardent le développement des dyskinésies et des fluctuations par rapport à la lévodopa. On les utilise surtout en tant que traitement de première intention de la maladie de Parkinson chez les patients de moins de 60 ans car leur utilisation est associée à une incidence plus faible des fluctuations de la réponse au traitement et des dyskinésies. Ces agents entraînent cependant une augmentation des effets indésirables tels que la somnolence, les troubles du contrôle des impulsions (par exemple, jeu pathologique, achats compulsifs, utilisation d'Internet, hypersexualité, hyperphagie) et les hallucinations.

Les **inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO)-B** peuvent être envisagés pour le traitement initial de la maladie précoce. Deux types de monoamine oxydase ont été identifiés dans le système nerveux. La monoamine oxydase A métabolise la norépinéphrine, la sérotonine et la dopamine ; la monoamine oxydase B métabolise sélectivement la dopamine. La **rasagiline** ou le **safinamide**, des inhibiteurs (irréversible pour la rasagiline et réversible pour le safinamide) sélectif de la monoamine oxydase B (à des doses plus élevées, elle inhibe également la monoamine oxydase A), retarde la dégradation de la dopamine. Par conséquent, les inhibiteurs de la MAO-B (IMAO-B) renforcent et prolongent l'effet antiparkinsonien de la lévodopa (ce qui permet de réduire la dose de lévodopa) et peuvent réduire les fluctuations motrices tels que les phénomènes de on-off ou de wearing-off (akinésie de fin de dose). Ils sont donc utilisés comme traitement d'appoint chez les patients dont la réponse à la lévodopa diminue ou fluctue.

Les **inhibiteurs de la COMT** comme l'**entacapone** permettent de maintenir les taux plasmatiques de lévodopa plus longtemps. Ainsi, la quantité de lévodopa disponible au niveau du striatum est augmentée. L'entacapone empêche la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthylidopa (3-OMD) et en dopamine.

Des **anticholinergiques** comme le **bipéridène** peuvent également être proposés pour le traitement du tremblement de repos. Ils inhibent l'action inhibitrice sur les neurones épineux moyens des interneurons cholinergiques dans le striatum. Ils sont à éviter chez la personne âgée car ils aggravent la confusion et les troubles cognitifs.

La **stimulation cérébrale profonde** (Deep Brain Stimulation, **DBS**) est une alternative aux traitements médicamenteux (Fig. 19).

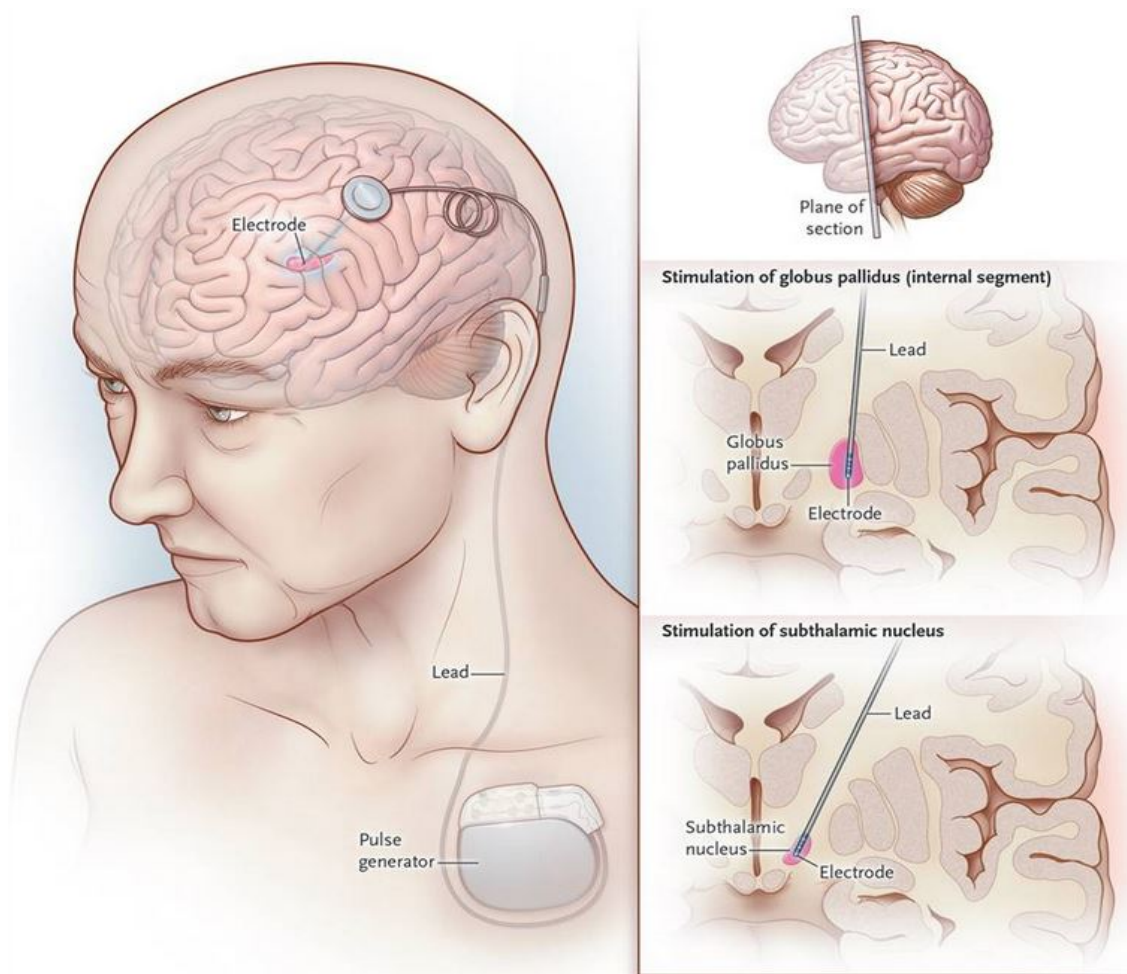


Fig. 19. Deep Brain Stimulation (DBS). La sonde pour la stimulation cérébrale profonde est implantée soit dans le noyau sous-thalamique, soit dans le segment interne du globus pallidus. Attaché à la sonde, un fil de connexion est « tunnelisé » sous la peau du cuir chevelu et du cou jusqu'à la paroi thoracique antérieure, où il est connecté à un générateur d'impulsions. Figure adaptée de Michael S. Okun, *N Engl J Med*, 2012

Cette technique s'est avérée être une thérapie très efficace pour la maladie de Parkinson avancée. Pour traiter les complications motrices induites par la Lévodopa ou les tremblements résistants, la cible privilégiée de la DBS à haute fréquence est le noyau sous-thalamique (STN), bien que d'autres structures puissent être ciblées comme le GPi. Les mécanismes exacts de l'effet de la DBS dans le cerveau restent l'objet de recherches intenses mais l'hypothèse majeure serait que la DBS entraînerait une déconnexion de l'activité de la zone ciblée par rapport aux autres structures du réseau cérébral (Fig. 20). La DBS du STN entraîne une réduction significative des dyskinésies et des médicaments dopaminergiques, une amélioration de tous les symptômes moteurs avec des bénéfices durables à long terme, et une amélioration significative de la qualité de vie par rapport au meilleur traitement médicamenteux.

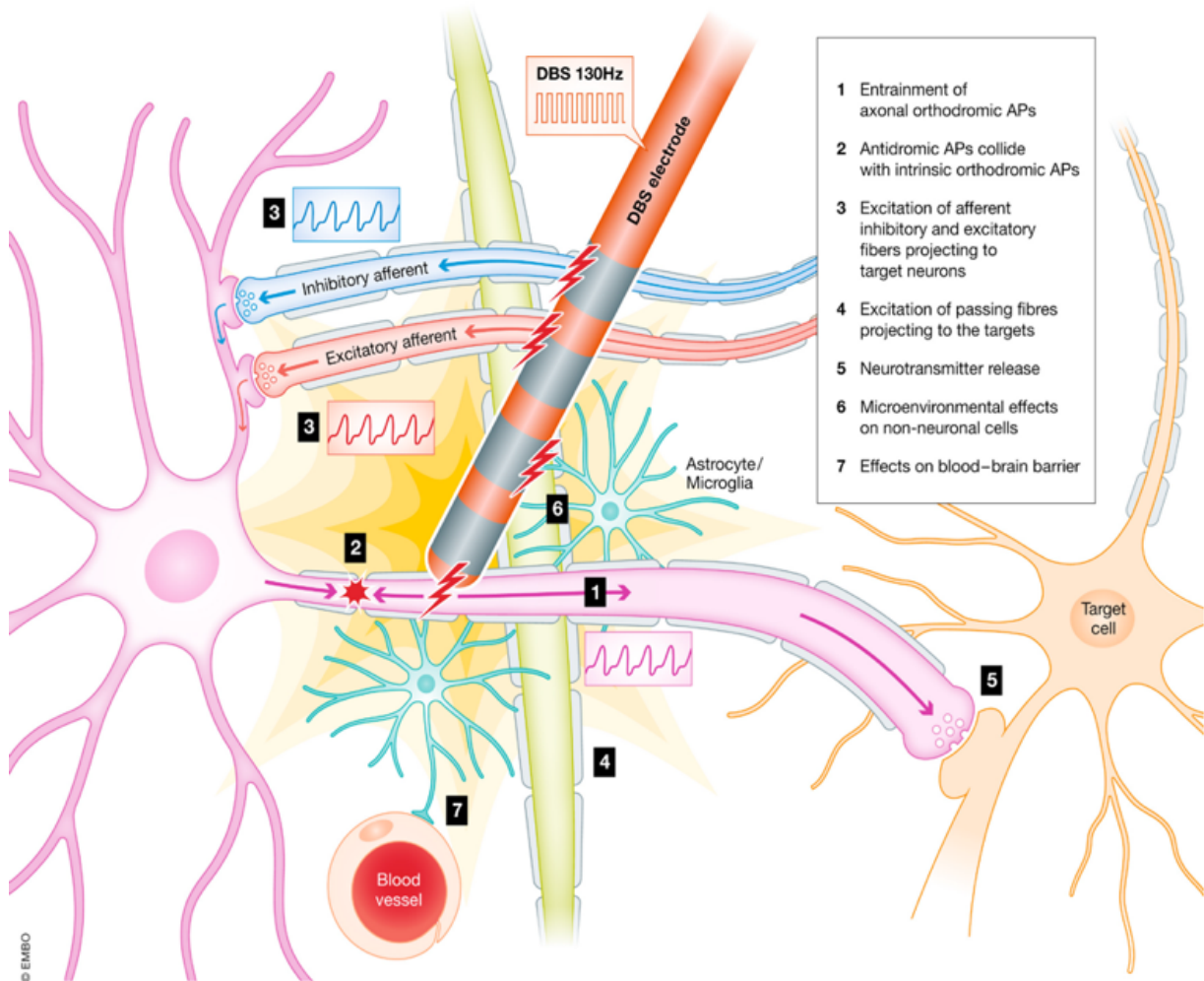


Figure 20. Effets potentiels de la DBS sur l'activité neuronale. EMBO reviews.

3. Maladie de Huntington

Dans la maladie de Huntington, on observe une atrophie du noyau caudé. Les neurones inhibiteurs épineux moyens dans le striatum dégénèrent et les taux des neurotransmetteurs acide gamma-aminobutyrique (GABA) et substance P diminuent.

3.1. Génétique

La maladie de Huntington est une maladie autosomique dominante qui résulte d'une mutation du gène de l'*huntingtine* (*HTT*) sur le chromosome 4, avec une expansion anormale de triplets CAG de l'ADN qui code pour l'acide aminé glutamine. Le produit du gène, une protéine de grande taille appelée huntingtine, comporte une expansion de résidus polyglutamine qui s'accumulent dans les neurones et provoquent la maladie par des mécanismes inconnus. Plus il y a de répétitions de triplets CAG, plus la maladie commence tôt et plus elle est sévère (phénotype). Le nombre de répétitions CAG peut augmenter avec les générations successives lorsque le père transmet la mutation et, au fil du temps, peut conduire à des phénotypes de plus en plus graves au sein d'une famille (phénomène appelé anticipation).

3.2. Épidémiologie

Dans la plupart des pays européens, la maladie de Huntington a une prévalence d'environ 5 cas pour 100.000 personnes et touche autant les hommes que les femmes.

3.3. Caractéristiques cliniques

La symptomatologie de la maladie de Huntington commence entre 35 et 40 ans, en fonction de la gravité du phénotype, par des troubles cognitifs et/ou des troubles psychiatriques (p. ex. : dépression, apathie, irritabilité, anhédonie, comportement antisocial, troubles bipolaires généralisés ou troubles schizophréniformes). Ils se développent avant les troubles du mouvement ou simultanément. Ces symptômes prédisposent les patients aux idées suicidaires et au suicide, qui sont beaucoup plus fréquents chez les patients atteints de la maladie de Huntington que dans la population générale.

Des mouvements anormaux apparaissent sous forme de chorée pouvant toucher toutes les parties du corps (Fig. 21), des troubles oculomoteurs avec une incapacité à bouger les yeux rapidement sans cligner des paupières ou avancer la tête (apraxie oculomotrice), et une incapacité à maintenir un acte moteur (impersistence motrice), comme une protrusion de la langue ou le serrage de la main de l'examineur.



Fig.21 Des mouvements anormaux chez un patient atteint de la maladie de Huntington.

La maladie de Huntington évolue, rendant la marche impossible et la déglutition difficile. Elle provoque une démence sévère. La plupart des patients doivent finalement être institutionnalisés. La mort survient généralement 13 à 15 ans après le début des symptômes.

3.4. Diagnostic

La neuroimagerie permet d'identifier l'atrophie caudée et souvent une atrophie corticale frontalement prédominante.

Le diagnostic de la maladie de Huntington repose sur la symptomatologie typique associée à des antécédents familiaux positifs. Il est confirmé par les tests génétiques montrant un nombre excessif de répétitions CAG. On doit proposer aux parents au premier degré un conseil génétique avant que les tests génétiques ne soient effectués.

3.5. Traitements

Le traitement de la maladie de Huntington est un traitement de support et symptomatique.

Mesures de support

Le recours à une psychothérapie de soutien, pour le patient et/ou les aidants, doit être proposé dès que des difficultés apparaissent. La prise en charge en logopédie est proposée pour améliorer les stratégies de mémorisation et de planification et pour réduire la dysarthrie. Elle est aussi utile pour réduire les fausses routes. La physiothérapie est nécessaire dès que surviennent des difficultés d'équilibre, et les troubles posturaux et de la coordination.

La rencontre précoce avec une assistante sociale est recommandée pour identifier les besoins actuels et à venir, aider au maintien de revenus suffisants, obtenir une reconnaissance sociale et professionnelle du handicap puis le financement des aides.

Traitement symptomatique

Les antipsychotiques peuvent supprimer partiellement la chorée et l'agitation. Ils permettent aussi l'amélioration d'une éventuelle psychose.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent aider les patients souffrant de dépression, d'anxiété ou de troubles obsessionnels-compulsifs associés à la maladie de Huntington.

Conseil génétique pour les membres de la famille

Il convient de proposer aux sujets qui ont des parents au 1er degré atteints par la maladie de Huntington, en particulier aux femmes en âge de procréer et aux hommes qui envisagent d'avoir des enfants, un conseil et un dépistage génétique. Le conseil génétique doit être proposé avant les tests génétiques car les ramifications de la maladie de Huntington sont très profondes.

En cours de recherche :

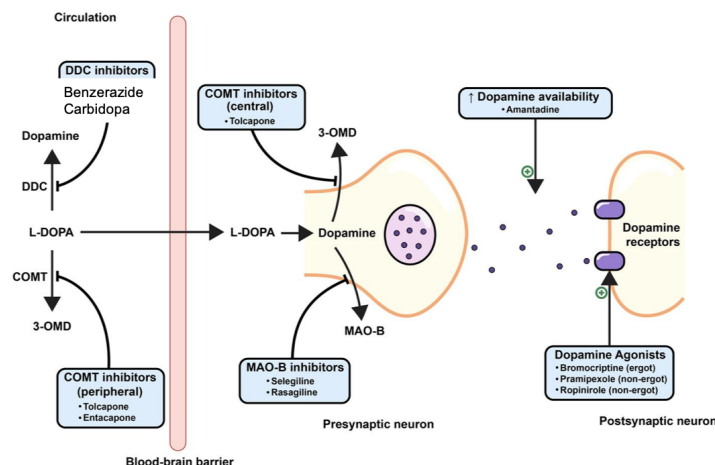
Thérapie génique par oligonucléotide anti-sens visant à diminuer l'expression de la protéine huntingtine.

Box 1 Pharmacologie : Actions synaptiques des traitements dopaminergiques.

Les traitements dopaminergiques permettent d'augmenter la transmission dopaminergique qui est altérée dans la maladie de Parkinson. Ces médicaments agissent à différents niveaux : pré-synaptique, synaptique et post-synaptique. Certains inhibent les enzymes qui dégradent la Levodopa, augmentant ainsi les taux de ce neurotransmetteur. Certains miment l'action de la dopamine (agoniste dopaminergique).

Action présynaptique

- L-Dopa (Madopar®, Sinemet®, Duodopa®)
- Inhibiteur MAO-B: rasagiline (Azilect®), safinamide (Xadago®)
- Inhibiteur COMT: entacapone (Comtan®, Stalevo®), opicapone (Ongentys®), tolcapone (Tasmar®): inhibent surtout la COMT périphérique



Action postsynaptique

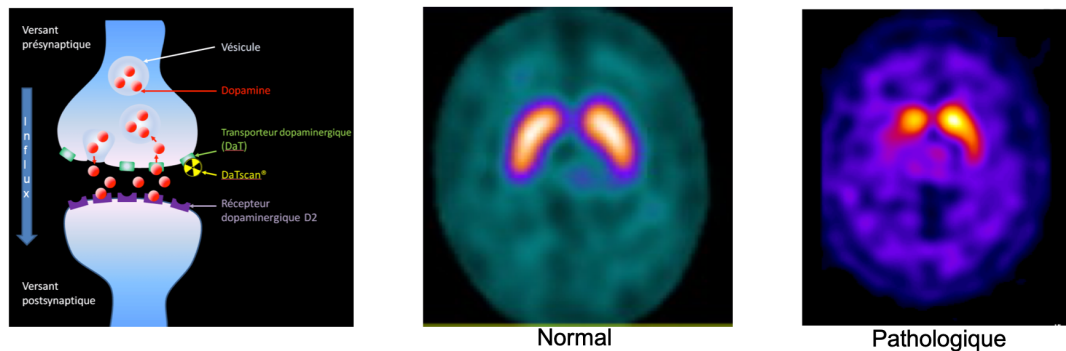
- Agonistes dopaminergiques
Pramipexole (Sifrol®)
Ropinirole (Requip®)
Apomorphine (Apokinin®)
Rotigotine (Neupro®)

Action synaptique

- Amantadine (Symmetrel®, PK-Merz®)

Box 2 Technique de diagnostic :

DaTSCAN. La scintigraphie cérébrale DaTSCAN permet de détecter la perte des terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum grâce au marquage de la protéine DAT du striatum par un radiotracer, le ioflupane I-123. Cet examen peut aider au diagnostic de syndrome parkinsonien dégénératif tel que la maladie de Parkinson où il sera positif car les neurones dopaminergiques portant le DAT dégénèrent. A l'inverse, en cas de syndrome parkinsonien médicamenteux, secondaire aux neuroleptiques par exemple, cet examen sera normal car les neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques sans dégénérescence du neurone pré-synaptique.

**Box 3 clinique : Le tremblement essentiel**

Le tremblement essentiel est le trouble du mouvement le plus fréquent avec une prévalence estimée à 3 pour 1000 habitants, augmentant avec l'âge, passant à 3% après 80 ans. Typiquement, il se manifeste par un tremblement postural et cinétique, bilatéral, le plus souvent symétrique, isolé des mains. Il existe souvent une sensibilité à l'alcool, c'est-à-dire que l'alcool atténue parfois