

Unité Neurosciences

APP 10 – Système limbique, émotions :

M. Amande et Mme Spleen

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

M. Amande

Problème aigu

Alors qu'il est en période de révision d'examens, M. Amande présente dans un bus bondé une sensation d'oppression thoracique accompagnée de palpitations et d'une sensation de vertige ; il commence à transpirer profusément. Au bout de quelques minutes, les palpitations s'amplifient et il présente une dyspnée. Étant alors convaincu que quelque chose de grave est en train de lui arriver, il descend du bus et se rend immédiatement aux urgences.

Trois quarts d'heure plus tard, lorsque vous l'examinez et prenez l'anamnèse, les symptômes ont nettement diminué mais le patient ressent encore une oppression thoracique et présente une tachycardie. Il n'a encore jamais vécu un tel épisode et est convaincu qu'il a eu un problème cardiaque. L'ECG indique une tachycardie sinusale à 140 battements par minute.

Evolution

Six mois plus tard, M. Amande présente ce type de symptômes environ 2 fois par semaine, notamment lorsqu'il prend les transports publics. Il évite maintenant de prendre le bus, préférant se déplacer à vélo ou en voiture. Il dort mal et, inquiet de cette situation, il décide de vous consulter à la permanence.

Mme Spleen

Depuis quelques mois, Mme Spleen, une jeune informaticienne, se sent démotivée et moins efficace dans son travail. Elle se sent fatiguée et a de la peine à se concentrer et le moindre effort lui demande beaucoup d'énergie. Elle a tendance à rester seule chez elle car elle n'a plus vraiment l'envie ou la force de sortir avec ses amis. Elle a de la peine à s'endormir et "rumine" une bonne partie de la nuit. Elle doit se forcer pour manger, la nourriture ne présentant plus d'intérêt. Ses parents la trouvent triste et irritable ; inquiets, ils insistent pour qu'elle vienne vous consulter.

A l'examen clinique, la patiente est ralentie et présente de légers troubles de l'attention, mais elle reste orientée et collaborante. Elle parle de façon monocorde et l'expression de son visage est assez statique. Par contre, au questionnement dirigé, la patiente vous rapporte des "idées noires", elle a pensé dernièrement à prendre des somnifères "pour en finir".

Objectifs

A propos du cas : dans cet exemple, M. Amande souffre d'une attaque de panique suivie d'un trouble anxieux. Mme Spleen souffre d'une dépression.

Les étudiants doivent comprendre :

- Les termes suivants : **conditionnement aversif, extinction, stress, coping**.
- Les structures et circuits qui sous-tendent les émotions, en intégrant les rôles-clé de l'amygdale, des cortex limbiques et préfrontaux.
- Le circuit du stress : réponses neuro-endocriniennes/axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, anatomie des principaux noyaux de l'hypothalamus, systèmes sympathique et parasympathique, réponses comportementales (fight, flight, freeze).
- La mémoire émotionnelle : le modèle de peur conditionnée et le phénomène d'extinction, ainsi que les structures/circuits qui leur sont associés.
- Les troubles de l'humeur (faire le lien avec le circuit des émotions) et les troubles anxieux (faire le lien avec le circuit du stress): étiologie, mécanisme, présentation clinique et traitement.
- Le mode d'action des principales classes d'antidépresseurs et de stabilisateurs de l'humeur.

Table des matières

1. Stress	7
1.1 Introduction	7
1.2 La réponse aigue au stress	7
1.3 Le circuit du stress	8
1.4 Homéostasie versus allostasie	10
1.5 Les effets délétères du stress chronique	10
2. Émotion, peur, anxiété et leurs circuits	12
2.1 Émotion	12
2.2 La peur conditionnée (Conditionnement aversif et mémoire émotionnelle)	13
2.3 L'anxiété	13
2.4 Le circuit de la peur et de l'anxiété : l'amygdale	14
2.4.1 Introduction	14
2.4.2 Complexe basolatéral	15
2.4.3 Noyau central et noyau cortical	17
2.4.4 L'amygdale et la peur conditionnée	17
3. Troubles anxieux	19
3.1 Introduction	19
3.2 Entités cliniques des troubles anxieux	19
3.3 Physiopathologie	20
3.4 Thérapie	21
3.4.1 Psychothérapie	21
3.4.2 Médicaments	21
4. Hypothalamus	21
4.1 Introduction	21
4.2 Anatomie	21
4.3 Fonctions	23
4.4 Principaux noyaux de l'hypothalamus	23
4.5 Les afférences de l'hypothalamus	23
4.6 Les efférences de l'hypothalamus	24
4.7 Les connexions vasculaires : Le système neuroendocrinien	25
4.8 Contrôle hypothalamique du SN autonome	27
4.9 Contrôle hypothalamique du rythme circadien	28

4.10 L'axe système limbique-hypothalamus et l'intéroception	30
5. Troubles de l'humeur.....	32
5.1 Introduction	32
5.2 Dépression unipolaire	32
5.3 Troubles bipolaires.....	33
5.4 Pathophysiologie.....	33
5.5 Thérapie	37
5.5.1 Généralités	37
5.5.2 Prescription en pratique clinique	38

1. Stress

1.1 Introduction

Lorsque l'équilibre d'un individu est soumis à une menace réelle ou imaginaire, un certain nombre de processus sont mis en œuvre pour le soustraire à l'effet de cette menace. L'état de **stress** correspond à l'état de l'organisme pendant que ces réactions ont lieu. Les stimuli (**stresseurs**) pouvant déclencher un état de stress sont extrêmement variés et peuvent être soit de nature physiologique (p. ex. hémorragie, détresse respiratoire, anoxie, défi immun) soit de nature psychologique (peur, faim, angoisse, frustrations).

1.2 La réponse aiguë au stress

La réponse au stress dépend du type de stimulus, de son intensité et de sa durée. Elle se traduit par l'activation de plusieurs systèmes : l'activation du système nerveux (SN) autonome, l'augmentation des glucocorticoïdes circulants, ainsi que les comportements visant à échapper à la menace et un éveil général du cerveau. Ces différentes réactions ont une finalité commune : celle de préparer le corps à fuir ou à se défendre, en augmentant la fréquence cardiaque et respiratoire, et en mobilisant les ressources énergétiques afin de les rendre disponibles pour les muscles. En parallèle à cette activation, une inhibition de tout système pouvant être inutile dans de telles circonstances (comme les systèmes digestif, immunitaire et reproductif, ainsi que la croissance) se produit.

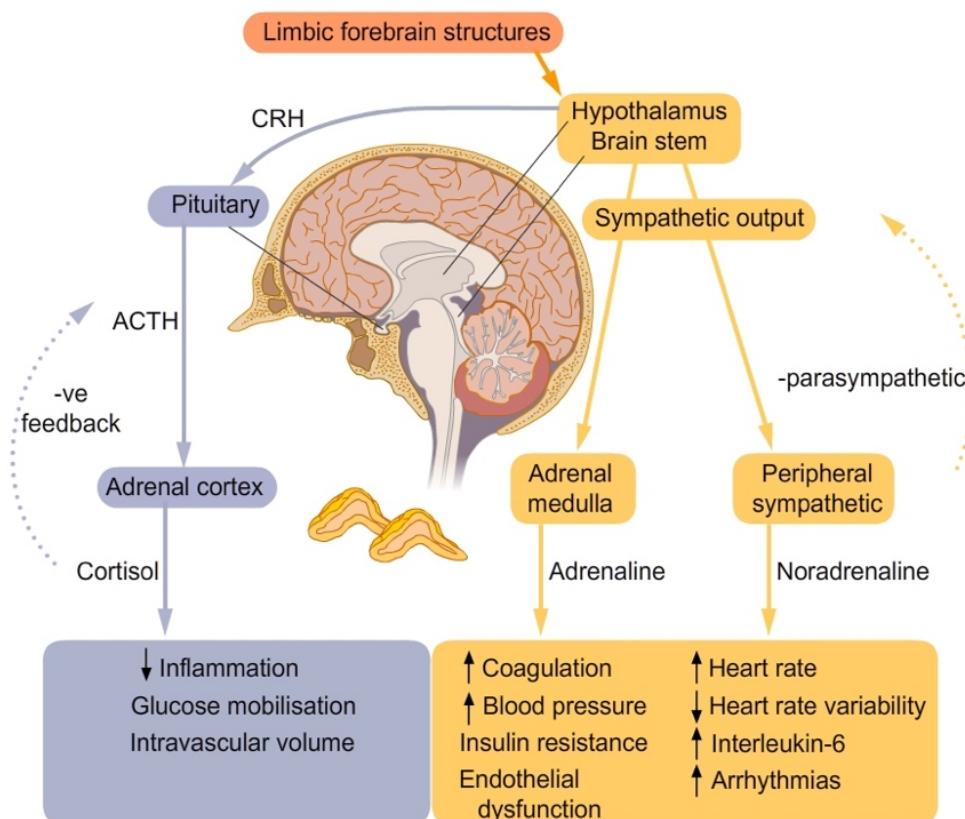


Fig. 1 : CRH : corticotropine releasing hormone ou corticolibérine ; ACTH : hormone adrénocorticotrope.

Adaptée de <https://mauriti.us.bio-med.ch>

Ainsi, les 2 grands axes efférents du stress sont :

1. Le système nerveux sympathique, SNS : L'activation du **système sympathico-surrénalien** provoque la libération d'adrénaline synthétisée par la glande surrénale et de noradrénaline stockée dans les terminaisons nerveuses du système nerveux sympathique. L'augmentation d'adrénaline dans la circulation provoque l'accroissement de la force musculaire, l'accélération du rythme cardiaque, la dilatation des vaisseaux des tissus musculaires ainsi qu'une vasoconstriction au niveau viscéral, ce qui aboutit à une augmentation de la tension artérielle et de l'irrigation sanguine au profit du système musculo-squelettique.

2. L'axe neuroendocrinien corticotrope : L'activation de l'axe **hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Axe HHS**, ou HPA axis pour hypothalamic-pituitary-adrenal en anglais) entraîne la sécrétion des hormones glucocorticoïdes (essentiellement le cortisol), et est pour cette raison aussi désigné sous le terme d'**axe corticotrope** (cf cours neuroendocrinologie BA1). La coordination de la sécrétion de glucocorticoïdes est assurée par les **neurones parvocellulaires** du **noyau paraventriculaire (PVN)** de l'hypothalamus qui synthétisent les hormones peptidiques CRH (corticotropin-releasing hormone) et AVP (arginine-vasopressine). Contrairement à l'action de l'adrénaline, qui est considérée rapide, celle des glucocorticoïdes est plus lente. Les effets physiologiques des glucocorticoïdes incluent :

A. Une mobilisation d'énergie :

- Augmentation du captage du glucose par les muscles et accroissement de la force musculaire
- Augmentation de la néoglucogenèse (foie)
- Diminution de la synthèse d'acides gras

B. Une inhibition des voies anaboliques :

- Ralentissement de la digestion et de la croissance

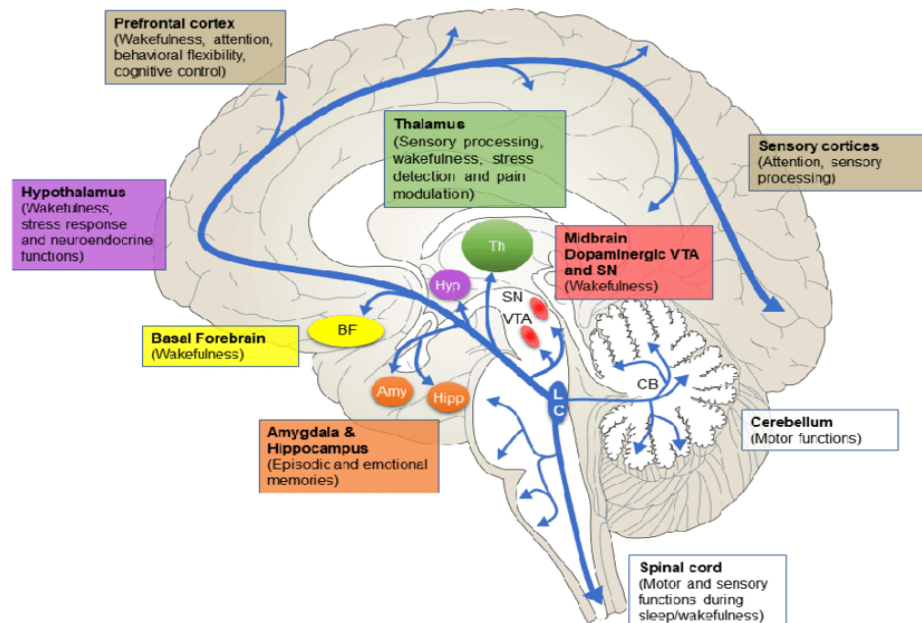
C. Baisse de l'immunité et de la reproduction

1.3 Le circuit du stress

Une étape importante de la cascade qui engendre les réponses biologiques au stress est l'interprétation subjective du stimulus. Cette fonction est attribuée aux structures limbiques du cerveau telles que l'amygdale et la formation hippocampique. Ces structures reçoivent des informations des régions sensorielles du cortex et transmettent ces signaux au tronc cérébral, à l'hypothalamus et au cortex frontal qui déclencheront la modification des paramètres physiologiques. Lorsque des signaux provenant de l'environnement ou du corps sont interprétés par le système limbique comme une menace pour l'homéostasie, il déclenche un signal d'alarme.

Fig. 2 :

Projections ascendantes et descendantes du Locus Coeruleus et leurs fonctions principales, adaptée de <https://mauritius.bio-med.ch>.



Cette réaction d'alarme (**réaction d'alerte** ou **arousal**) inclut l'activation de la **formation réticulée** du tronc cérébral, dont fait partie le **locus coeruleus** (LC). Ce noyau – un groupement de neurones noradrénergiques – est très sensible aux stimuli externes et internes à l'organisme. Il projette vers de multiples régions du SNC, notamment le système limbique, l'hypothalamus, le cortex ainsi que la moelle épinière. L'activation des différents systèmes endocriniens et neurovégétatifs induite par le stress est médiée par la formation réticulée. L'activation du locus coeruleus induit une décharge de noradrénaline dans le SNC et s'accompagne d'une augmentation de la vigilance et de l'anxiété.

Le noyau paraventriculaire (PVN) dans l'hypothalamus représente la structure chargée de l'intégration finale de toutes les afférences limbiques et sensorielles. Cette structure hypothalamique reçoit des entrées mono et multi-synaptiques depuis plusieurs régions cérébrales, en particulier le cortex préfrontal, les noyaux amygdaliens, l'hippocampe, le subiculum et le locus coeruleus. Le PVN est à son tour relié à l'hypophyse, aux centres du tronc cérébral et à la moelle épinière, qui modulent l'activité du système nerveux végétatif.

Ainsi, le PVN est une région essentielle pour l'intégration des réponses neuroendocriniennes et végétatives au stress. Les neurones parvocellulaires du PVN, point de départ majeur de la réponse au stress, libèrent ainsi la **CRH** dans le système porte local de l'hypophyse antérieure (cfr chapitre sur l'hypothalamus). Celle-ci libère ensuite l'**ACTH** (adrenocorticotrop hormone) dans le sang, qui va stimuler la libération de cortisol (glucocorticoïde) par la glande corticosurrénale. En plus de ses actions majeures de médiateur de la réponse au stress, le cortisol libéré dans la circulation sanguine exerce un feedback négatif au niveau pituitaire, hypothalamique et hippocampique.

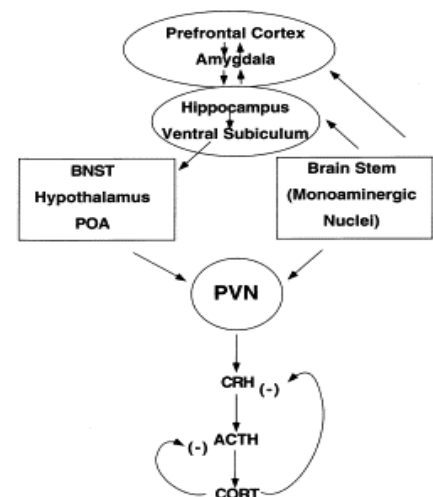


Fig. 3 : Activation et réaction du noyau paraventriculaire (PVN). BNST: bed nucleus of the stria terminalis; POA: preoptic area; CORT: cortisol. Monoaminergic nuclei: raphe (serotonin), ventral tegmental area (dopamine), locus coeruleus (Noradrenaline).

Adaptée de *Role of biological and psychological factors in early development and their impact on adult life - Neural Circuits Mediating Stress* - Juan F. López, Huda Akil, and Stanley J. Watson

1.4 Homéostasie versus allostasie

Si la réponse au stress se prolonge ou se répète, la recherche d'un nouvel état d'équilibre (appelé alors **allostasie**) se fait au prix d'une consommation importante de ressources énergétiques. Le prix de cette adaptation s'appelle **charge allostatique** : lorsque cette charge est importante et/ou prolongée, elle peut provoquer ou accélérer le développement d'un état pathologique. Il existe une variabilité inter-individuelle de la réponse au stress qui dépend largement du bagage génétique et des expériences de vie propres à chacun. Un phénomène de tolérance face à certains facteurs de stress peut se développer, tandis que dans d'autres situations, notamment si l'état de stress est intermittent et répété, l'activation de l'HPA devient chronique, avec une sécrétion d'hormones augmentée.

Pour un individu qui est capable d'anticiper une issue positive, et qui dispose donc d'une stratégie de **coping** (aptitude à faire face), la réponse au stress sera significativement réduite. Ainsi le concept de coping fait référence à la capacité de maîtriser une situation, son résultat concret et mesurable est la réponse biologique diminuée. Le coping est le résultat d'un apprentissage : le cerveau mémorise un rapport entre le stress et une expérience positive, et l'utilise lors de stress ultérieurs. Le

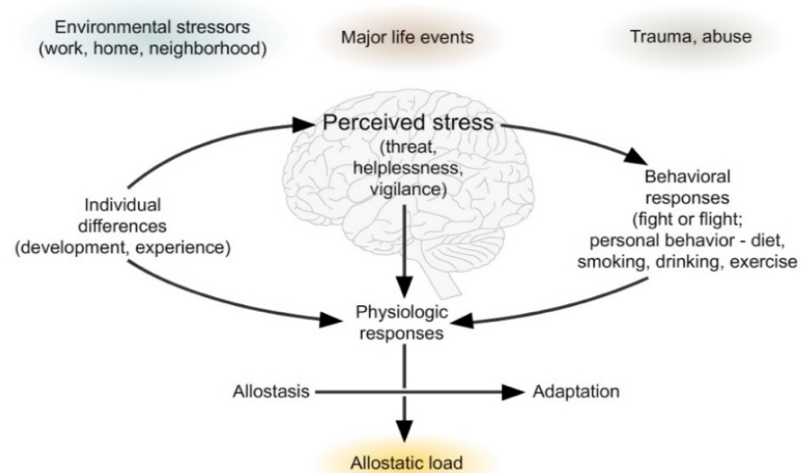


Fig. 4 : adaptée de <https://mauritius.bio-med.ch>

concept de **résilience** fait lui référence à la capacité de retrouver un équilibre satisfaisant après un ou des stressseurs importants. Les capacités de résilience et de coping sont très variables d'un individu à l'autre. Elles peuvent aussi dans une certaine mesure s'apprendre, via la psychothérapie par exemple.

1.5 Les effets délétères du stress chronique

Le stress chronique inadapté peut avoir des effets délétères insidieux, surtout par hypersécrétion de glucocorticoïdes et de catécholamines.

Le stress chronique peut favoriser la survenue des pathologies suivantes :

- Maladies cardiovasculaires : HTA, infarctus du myocarde
- Maladies du système digestif : colite, ulcères gastriques
- Maladies du système immunitaire : susceptibilité accrue aux infections, cancers et maladies auto-immunes, atrophie du tissu thymique et du tissu lymphoïde
- Ralentissement du processus de cicatrisation
- Apparition, récurrence ou aggravation des problématiques psychiques (par exemple dépression, angoisse,...)
- Maladies neuro-dégénératives : troubles de la mémoire (par altération morphologique et fonctionnelle des neurones de l'hippocampe).

- Hyperlipidémie (par augmentation de la disponibilité des substrats énergétiques)
- Troubles de la fonction reproductive : aménorrhée, impuissance...
- Retard de croissance

Au niveau cérébral, l'hippocampe est la première structure qui a été identifiée comme cible des hormones stéroïdiennes impliquées dans la réponse au stress, en l'occurrence le cortisol. L'hippocampe participe au système de rétroaction sur l'axe HPA : sous l'action du cortisol, il joue un rôle de feedback négatif pour éviter une trop forte sécrétion de cette hormone. Mais l'effet des stéroïdes – via les récepteurs aux glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes – sur les neurones hippocampiques est biphasique, surtout en termes de potentialisation à long terme (LTP). Sur ces neurones, un renforcement du phénomène de LTP semble accompagner un épisode de stress aigu, tandis que la persistance du stress serait plutôt liée à une diminution de LTP.

Aujourd'hui, le rôle joué par le cortisol et la dérégulation de l'axe HHS sur les changements morphologiques et structurels du cerveau n'est pas clair. Toutefois, on sait qu'il y a une dérégulation de la sécrétion des corticostéroïdes chez une partie des patients déprimés, et qu'une augmentation de la cortisolémie peut être associée à la survenue de symptômes du spectre du trouble de l'humeur (par exemple des symptômes dépressifs chez les sujets avec syndrome de Cushing).

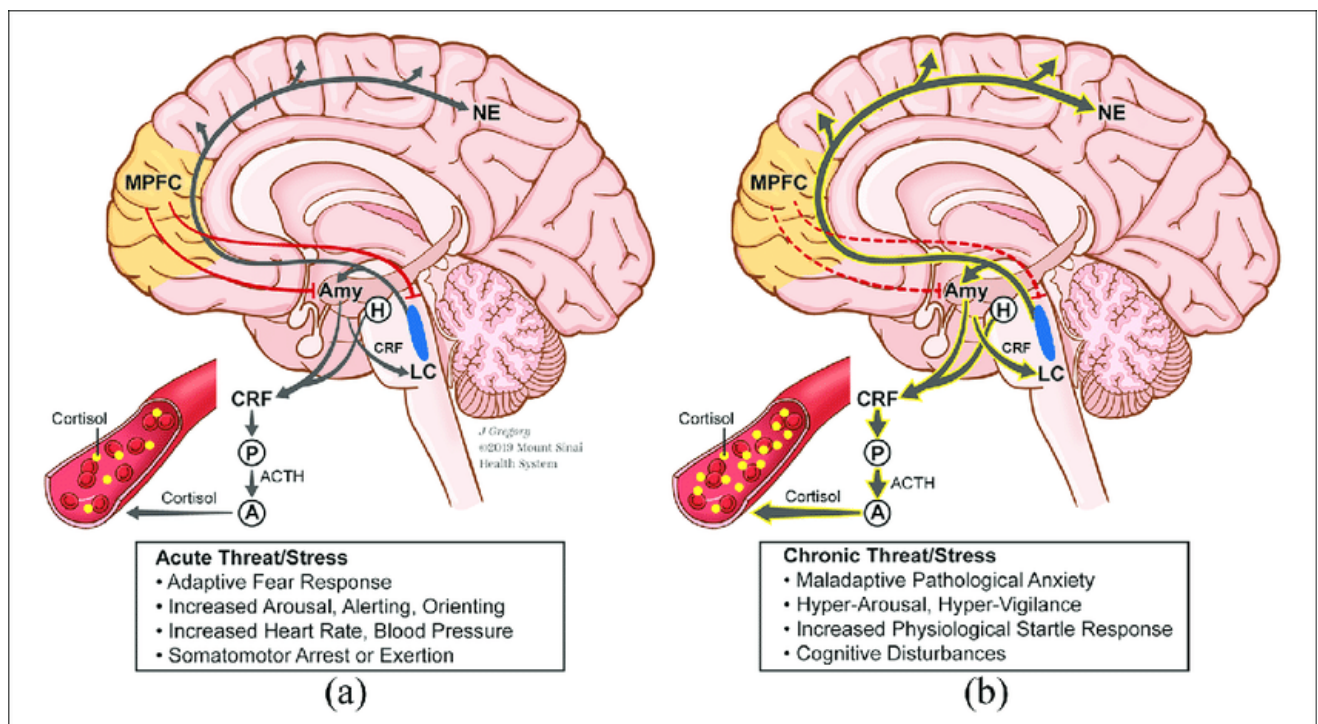


Fig. 5 : Réponses de l'axe HHS (ou HPA) au stress aigu et chronique dans les circuits du stress.

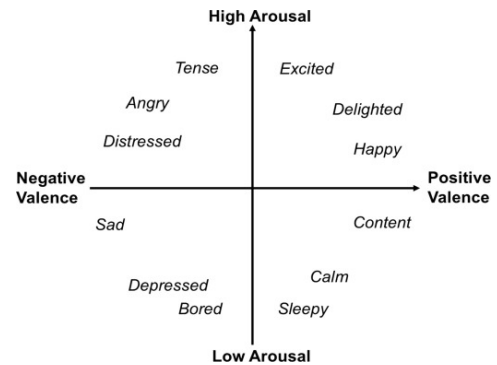
A) En réponse au stress aigu, l'axe HHS est activé et on observe une libération de CRH (CRF pour corticotropin releasing factor dans le schéma), activant le LC et la libération d'ACTH (Hypophyse) → Cortisol (glande surrénale).

B) Un stress chronique aboutit à une dérégulation de l'axe HHS avec hyperactivité du LC et augmentation de la sécrétion de cortisol. in "The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety, Brain and neuroscience advances", L.S. Morris et al (2020).

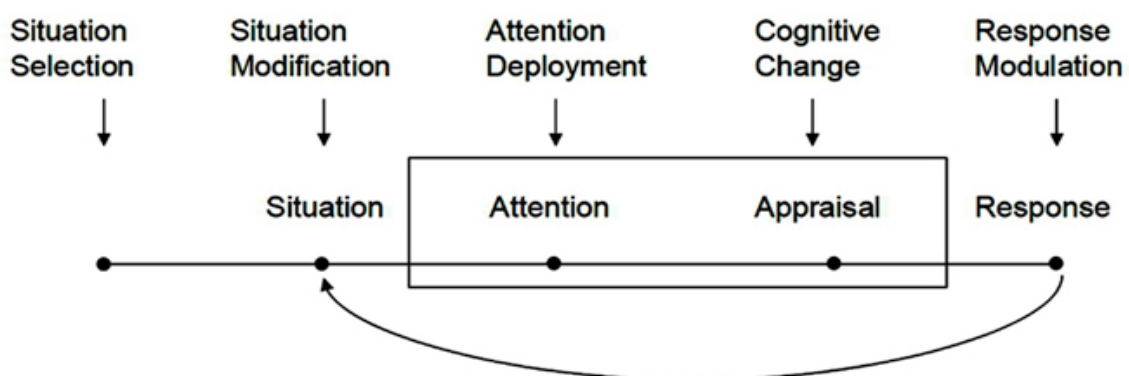
2. Émotion, peur, anxiété et leurs circuits

2.1 Émotion

Une émotion est une réaction rapide du système nerveux à une situation, qu'elle provienne d'un stimulus interne ou externe. L'événement en question déclenche une évaluation, visant à déterminer l'importance positive ou négative d'un événement particulier pour le bien-être d'un individu, suivie de réponses physiologiques et neurales, en général conscientes, mais pas systématiquement. Une émotion est normalement brève, avec un début et une fin. La dynamique des émotions peut être divisée en deux parties : d'une part le traitement/élicitation des émotions et d'autre part les réponses aux émotions/réactivité et ses conséquences sur le comportement. Certains modèles issus de la recherche en psychologie ont montré qu'il existe des **émotions de base**, peut-être universelles (Armony & Vuilleumier, 2013; Ekman, 1992; Ekman & Matsumoto, 2011): joie, peur, surprise, tristesse, dégoût, colère. D'autres modèles ont classé les émotions selon différentes dimensions telles que la **valence**, l'activation (arousal) et la pertinence (Scherer, 2011). Les émotions existent pour nous permettre de guider notre comportement, même dans des contextes nouveaux et en l'absence de pensée logique. L'évaluation (appraisal) de l'émotion va dépendre du contexte et de l'individu.



Quel que soit le modèle, ils suggèrent tous qu'une fois l'émotion déclenchée, avec ses composantes physiologiques et cognitives, des mécanismes de régulation des émotions peuvent se mettre en place (Gross & Thompson, 2007). Brièvement, suivant le modèle de processus de Gross (Gross, 2015), cinq stratégies de la régulation des émotions peuvent avoir lieu soit . avant l'émotion attendue (sélection de la situation ou modification de la situation) ; soit pendant cette émotion, par modulation de l'attention ou par changement du sens de la situation (**réévaluation cognitive**) ; soit après l'expression de l'émotion (modulation de la réponse telle que la suppression) ;



Plusieurs auteurs considèrent comme intrinsèques aux émotions les réponses physiologiques qui les accompagnent. Il est maintenant clair que la représentation mentale d'une expérience émotionnelle inclut des composantes motrices et viscérales ainsi que des composantes cognitives. Les signes les plus saillants d'une activation émotionnelle forte consistent en l'augmentation ou la baisse de la fréquence cardiaque, du flux capillaire et de la température cutanée, ainsi qu'un changement de la sudation, de la piloérection, du diamètre pupillaire, et de la motilité gastrique. Ces changements sont effectués par un ajustement du tonus sympathique / parasympathique.

La neuro-imagerie fonctionnelle a tenté de différencier les émotions et de mettre en évidence des réseaux communs pour le traitement des émotions, avec comme élément central le circuit cortico-limbique et notamment amygdalo-préfrontal (Lindquist et al., 2012; Touroutoglou et al., 2015).

2.2 La peur conditionnée (Conditionnement aversif et mémoire émotionnelle)

La peur est un sentiment généralement induit par la détection d'une menace potentielle. La peur peut être divisée en deux catégories : **peur innée**, et peur apprise ou **peur conditionnée**. La peur innée est évoquée face à des menaces naturelles et permet aux animaux (et aux humains) d'éviter des dangers et menaces sans en avoir fait l'expérience auparavant. Par exemple, la peur innée est évoquée chez les rongeurs lorsqu'ils sont exposés à des endroits ouverts et exposés à la lumière ; ces mammifères préfèrent les endroits fermés et peu éclairés. La peur conditionnée (ou apprise) est évoquée lorsque l'animal apprend à associer un stimulus prédictif à une menace, une sensation douloureuse, un danger. C'est cette dernière catégorie de peur qui a été exploitée dans les études sur la circuiterie de la peur.

La peur conditionnée (ou apprise) est un exemple d'apprentissage classique (ou pavlovien). Dans le cadre d'expériences de laboratoire explorant le conditionnement par la peur, un cobaye reçoit un stimulus conditionné neutre, généralement un son, suivi d'un stimulus inconditionnel aversif, tel qu'un choc électrique à la patte. Après un ou plusieurs appariements, le stimulus conditionné provoque une réponse émotionnelle conditionnée qui se produit naturellement en présence d'un stimulus dangereux et menaçant, tel qu'un prédateur. La réponse émotionnelle conditionnée comprend des changements du comportement et une activation du système nerveux autonome. Le conditionnement de la peur est utilisé en recherche pour examiner les mécanismes cérébraux de l'apprentissage et de la mémoire implicites (Voir APP9) chez les animaux et les humains.

2.3 L'anxiété

L'anxiété est une peur excessive et non ciblée qui peut être déclenchée par une variété de stimuli. L'anxiété causée par le stress peut persister longtemps après la suppression du déclencheur ou survenir sans aucun déclencheur. L'anxiété est un sentiment de malaise et d'inquiétude, habituellement généralisé et flou, survenant comme une réaction excessive à une situation qui n'est perçue que subjectivement comme menaçante. Elle s'accompagne souvent de tensions musculaires, d'agitation, de fatigue, d'incapacité à reprendre son souffle, d'oppression dans la région abdominale, de nausées et de problèmes de concentration. L'anxiété est étroitement liée à la peur, qui est une réponse à une menace immédiate réelle ou perçue (réaction de combat ou de fuite).

2.4 Le circuit de la peur et de l'anxiété : l'amygdale

2.4.1 Introduction

L'amygdale peut être qualifiée de structure cérébrale émotionnelle centrale, notamment de par son rôle dans la détection de la pertinence d'une information (détecteur de saillance). Ce groupe de noyaux sous-cortical évalue et intègre en permanence une variété d'informations sensorielles de l'environnement et utilise ces informations pour participer à la régulation des fonctions autonomes et endocriniennes, à la prise de décision et aux adaptations des comportements instinctifs et motivationnels face aux changements de l'environnement.

L'amygdale est aussi un centre important pour certains apprentissages associatifs implicites, grâce à des mécanismes de modifications de la plasticité synaptique à court et long terme en son sein. On sait également que ses projections efférentes depuis son noyau central vers les structures corticales et sous-corticales activent la **réponse de lutte ou de fuite** (plus communément appelé "**fight or flight response**").

L'amygdale est constitué d'un ensemble de noyaux sous-corticaux localisé antérieurement à l'hippocampe, à l'intérieur du lobe limbique, en profondeur de l'uncus. L'amygdale peut être subdivisée en trois régions : **le complexe basolatéral, le noyau central et le noyau cortical**.

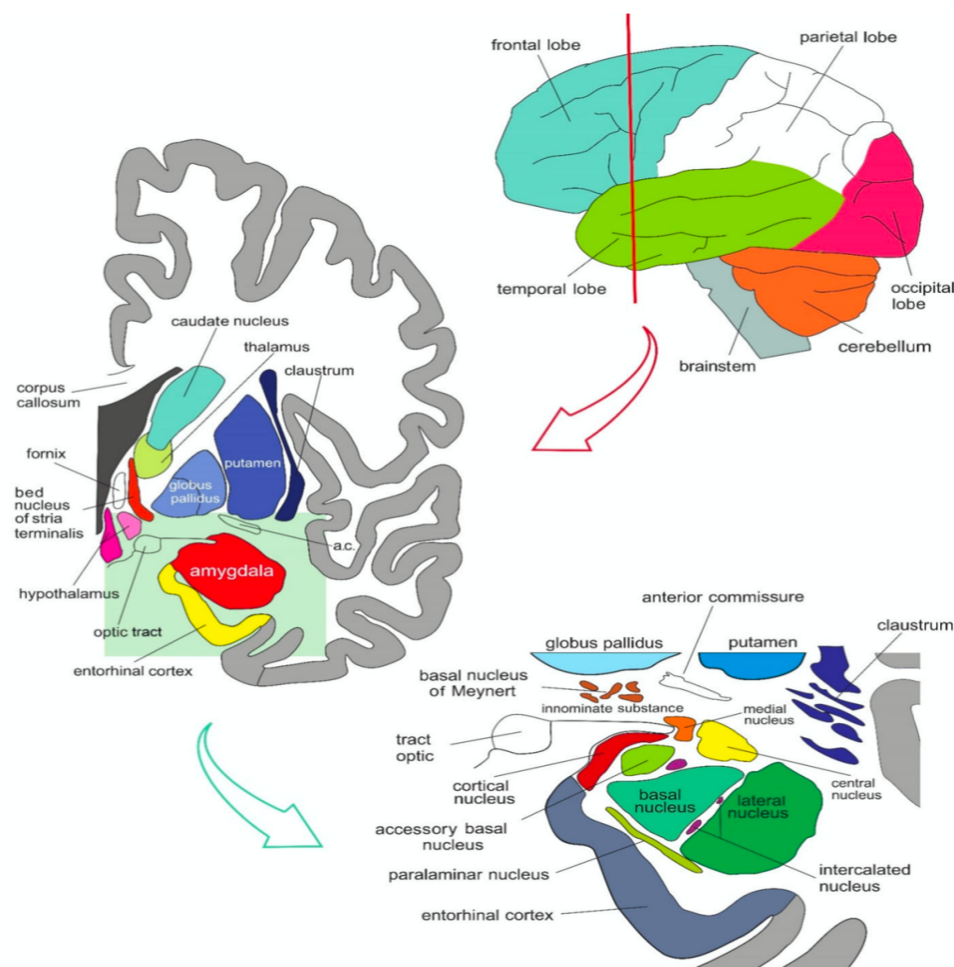


Fig. 6 : adaptée de Šimic et al., 2021

Représentation simplifiée de la structure et de la localisation de l'amygdale. Observez la position de l'amygdale, au-dessous du cortex entorhinal, en profondeur de l'uncus, dans le lobe temporal. La partie inférieure du schéma montre une amygdale élargie avec ses noyaux individuels. a.c.=commissure antérieure.

2.4.2 Complexe basolatéral

Le groupe profond ou complexe basolatéral (BLA) contient plusieurs noyaux, les plus importants étant le **noyau latéral (LA)** et le **noyau basolatéral propre** (labélisé BLA sur la figure 7). Ce groupe de noyaux constitue la plus grande division de l'amygdale et est connecté réciproquement avec le cortex cérébral. Ces noyaux contiennent les plus gros neurones de l'amygdale et sont également appelés le « cortex dans l'amygdale », car ces neurones pyramidaux partagent de nombreuses caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques avec des neurones pyramidaux corticaux.

Afférences :

Le complexe basolatéral reçoit des projections topographiques de divers champs néocorticaux, essentiellement des cortex sensoriels, de l'insula et des aires associatives. Le BLA est notamment une cible des voies ventrales du "what", impliquées dans la reconnaissance des objets.

Notons que l'amygdale et l'hippocampe reçoivent des informations de nature différentes, en lien avec leurs fonctions dans l'élaboration de nos réponses. Contrairement aux informations qui atteignent l'hippocampe, les informations dirigées vers l'amygdale, bien que déjà intégrées, sont construites essentiellement sur la modalité sensorielle du stimulus et concernent principalement celui-ci. L'hippocampe, lui, reçoit des informations intégrées à des plus hauts niveaux qui reflètent des caractéristiques plus complexes du contexte du stimulus, de l'environnement qui nous entoure, comme le rapport spatial entre les objets.

Notons enfin que le BLA reçoit des projections des systèmes diffus, et notamment des projections dopaminergiques depuis l'aire tegmentale ventrale qui jouent un rôle important dans la plasticité lors des apprentissages associatifs qui ont lieu dans l'amygdale (renforcement positif par ex).

Efférences :

Le complexe BLA envoie la majorité de ses projections vers les cortex du système limbique, notamment le cortex orbitofrontal et le striatum ventral (plus particulièrement au niveau du noyau accumbens). Les efférences du BLA ciblent également l'hippocampe et le noyau central de l'amygdale. Les connexions bidirectionnelles entre le complexe BLA et la formation hippocampique seraient impliquées dans la consolidation des souvenirs ayant une composante émotionnelle et dans l'apprentissage des émotions ressenties dans un contexte spécifique, face à un stimulus précis (mémoire émotionnelle). Les projections du groupe de noyaux BLA vers les noyaux centraux (CE, figure 7) régulent la réponse autonome et somatique au « stress ».

Les projections vers le cortex limbique peuvent être soit directes, soit indirectes, via la voie **amygdalofuge ventrale** qui passe par le noyau (MD) du thalamus. Certaines fibres de ce faisceau se dirigent aussi vers le noyau basal de Meynert, l'une des principales régions cholinergiques, activateur du cerveau (présenté dans l'APP9).

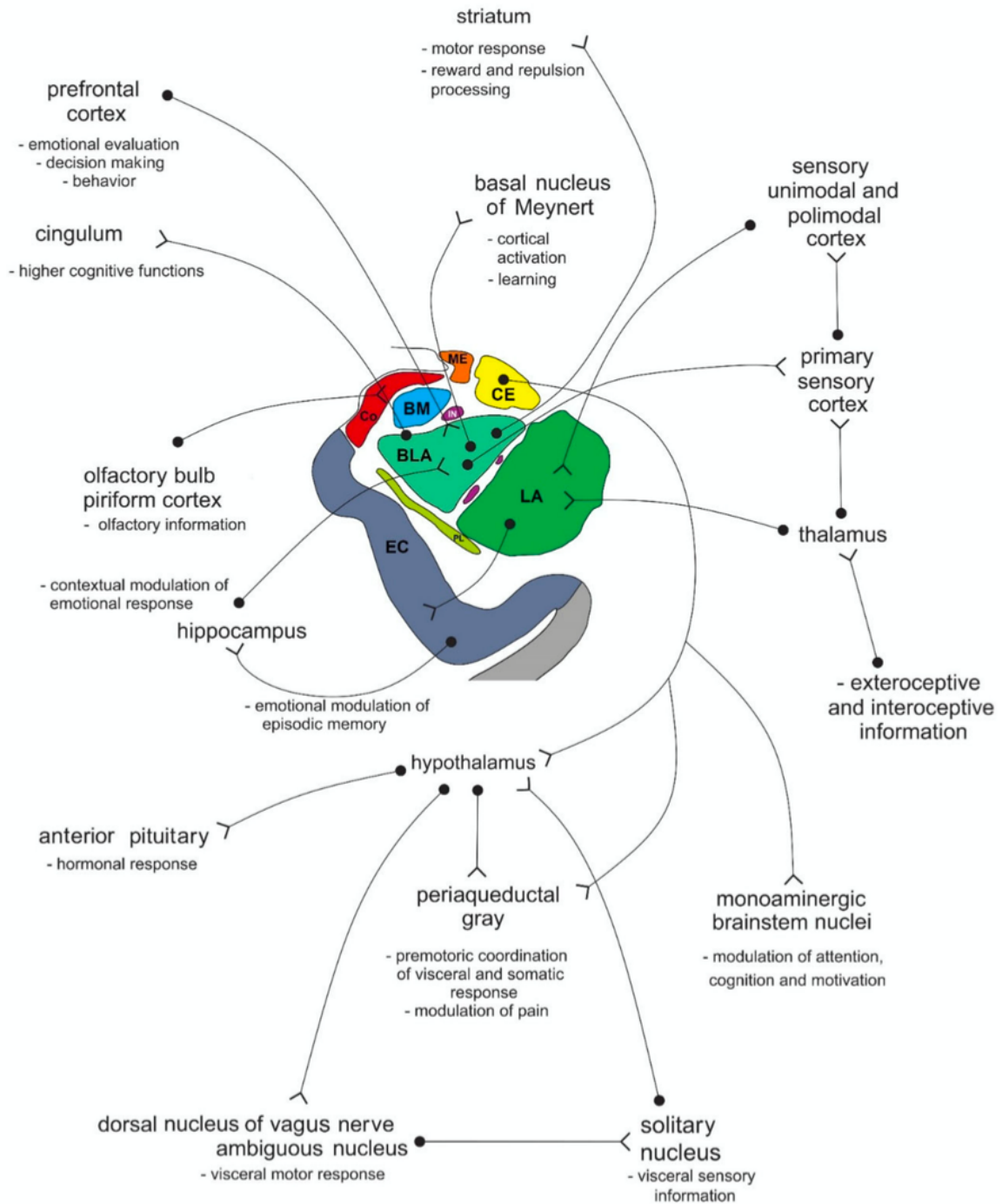


Fig.7 : adaptée de Šimic ´ et al., 2021

Représentation schématique simplifiée des connexions des noyaux individuels de l'amygdale avec de nombreuses structures corticales et sous-corticales, et des fonctions spécifiques majeures dans lesquelles ces connexions agissent. BLA—noyau basolatéral (basal) et LA—noyau latéral ; BM—noyau basomédial (basal accessoire) ; CE— noyau central ; Co—noyau cortical ; EC—cortex entorhinal ; IN - neurones intercalés ; ME—noyau médian ;; PL—noyau paralaminaire.

2.4.3 Noyau central et noyau cortical

Le noyau central (CE) est la principale source de fibres efférentes de l'amygdale. La plus grande partie de ces neurones sont GABAergiques et exercent une forte influence sur l'hypothalamus et le tronc cérébral. Cette portion de l'amygdale module l'activation du système nerveux autonome, neuroendocrinien (hypothalamus), et l'activation de certaines réponses motrices stéréotypées (tronc cérébral).

Afférences : depuis les autres noyaux amygdaliens et depuis les noyaux du tronc cérébral (noyau solitaire, noyau parabrachial). Les informations qui atteignent ce groupe de noyaux concernent donc à la fois les émotions ressenties et la viscéro-sensation.

Efférences : vers l'hypothalamus latéral, et, via la voie amygdalofuge ventrale, vers les noyaux du tronc (dorsal moteur du vague, formation réticulée, noyau parabrachial, PAG). Son influence sur le tractus réticulospinal et la PAG permet de moduler certaines réactions stéréotypées.

Noyaux corticaux

La principale afférence dirigée vers ce groupe de noyaux est le bulbe olfactif.

Les noyaux corticaux représentent l'origine de la **strie terminale**, qui forme un ensemble de fibres se dirigeant caudalement en passant entre le thalamus et le noyau caudé, à proximité de la **veine thalamostriée**. Au niveau du foramen interventriculaire cette voie efférente se divise en plusieurs faisceaux. Certaines fibres se dirigent vers les noyaux septaux (cf APP9 Partie 1), d'autres vers la partie rostrale de l'hypothalamus, et d'autres se prolongent en direction caudale vers les noyaux habénulaires (cf APP9 Partie 1), via la **strie médullaire**. De plus, la strie terminale régule indirectement la libération d'hormones en agissant sur le noyau arqué l'hypothalamus.

2.4.4 L'amygdale et la peur conditionnée

L'amygdale joue un rôle clé dans l'acquisition de la peur conditionnée, c'est-à-dire dans les processus par lesquels un stimulus initialement neutre devient par association un indice d'une menace imminente qui provoque une réaction de peur. Le noyau latéral du complexe BLA permet de faire l'association entre le stimulus conditionné (SC, initialement neutre) et le stimulus inconditionné (IC).

Ce sont les travaux de Joseph Ledoux à New York chez l'animal qui ont permis de mettre en évidence pour la première fois les circuits amygdaliens responsables de l'acquisition de la peur conditionnée. Ses travaux, ainsi que d'autres travaux ultérieurs, démontrèrent que l'amygdale, centre régulateur principal dans le déclenchement des réponses à la peur, était aussi la cible de voies convergentes activées par les stimuli sensoriels et de voies provenant des régions hippocampales et préfrontales et était indispensable au conditionnement. En position centrale dans ces circuits de la peur, l'amygdale est maintenant reconnue comme le lieu où peut avoir lieu l'association entre les stimuli SC et IC (voir Figure 8).

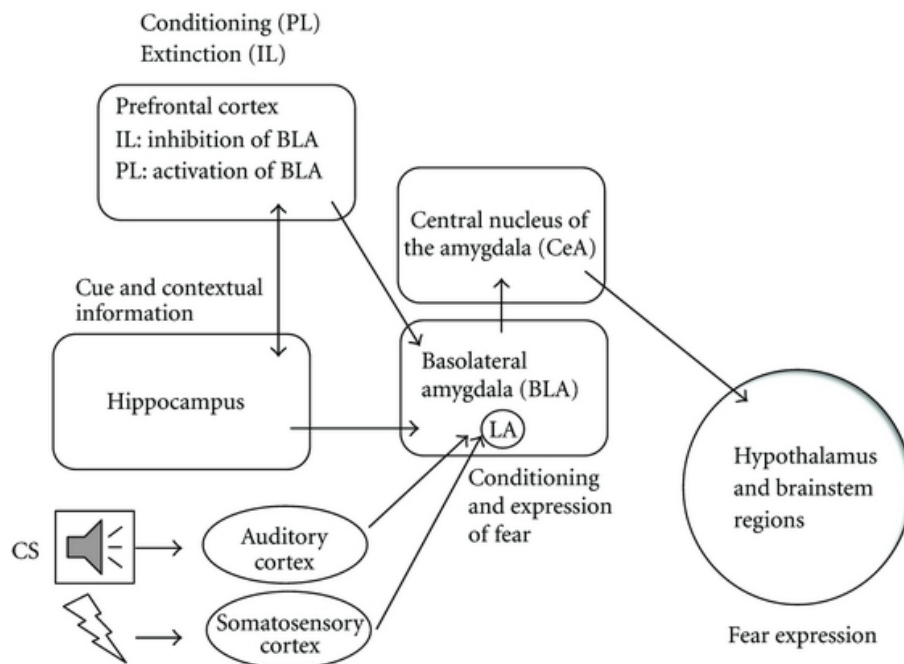


Fig. 8 : Schéma des circuits du conditionnement de la peur. (CS=SC) Adapté de *Serotonergic Modulation of Conditioned Fear*, Judith R. Homberg

Des études chez l'homme ont confirmé le rôle clé de l'amygdale dans le conditionnement de la peur mais aussi dans diverses formes de comportements psychopathologiques. Par exemple, les lésions de l'amygdale chez l'homme désactivent le conditionnement de la peur (Syndrome d'Urbach Wiethe, sclérose de l'amygdale bilatérale), tandis qu'un volume réduit ou augmenté de l'amygdale est fréquemment retrouvé dans différentes pathologies psychiatriques. Plus rare, le **Syndrôme de Klüver-Bucy**, associe habituellement une hyperoralité, une hypersexualité, des troubles comportementaux, mnésiques, et gnosiques visuels. Il a été décrit pour la première fois en 1937 chez le singe, et décrit par la suite chez l'homme dans des cas de lésions bitemporales.

L'amygdale ne fonctionne pas indépendamment des autres structures, mais fait partie de circuits neuronaux plus larges impliquant les systèmes sensoriels, le système moteur, l'hippocampe (qui fournit des informations contextuelles) et le cortex préfrontal. Ce dernier est responsable de la régulation de la réactivité de l'amygdale, de sorte qu'une activité amoindrie du cortex préfrontal entraîne une hyperréactivité de l'amygdale.

L'amygdale contribue à ces circuits de la peur de deux manières : directement, en détectant la menace à un niveau inconscient et en régulant les réponses comportementales et physiologiques, et indirectement, via les systèmes cognitifs, dans l'émergence d'un sentiment conscient de peur.

3. Troubles anxieux

3.1 Introduction

Les troubles anxieux sont les troubles psychiatriques les plus courants : environ 14 % de la population répond aux critères de certains de ces troubles au moins une fois dans sa vie. Bien qu'une réponse appropriée au danger soit cruciale pour la survie, il est tout aussi important de distinguer le vrai du faux danger. Si les humains n'étaient pas capables de le faire, les stimuli signalant un danger provoqueraient trop souvent des réactions impulsives de combat, d'évitement ou de fige. Les troubles anxieux recouvrent une série de difficultés causées notamment par une hyperactivation anormale des circuits de détection de la menace et de réponse au stress décrit ci-dessus. Ils ont en commun une crainte et une anxiété excessive ainsi que des perturbations apparentées du comportement, et ont tendance à être fortement concomitants. Toutefois, il est possible de les stratifier en examinant de près les types de situations qui suscitent des craintes ainsi que le contenu des pensées à ces moments.

3.2 Entités cliniques des troubles anxieux

Actuellement, le DSM-5 regroupe sous la catégorie « troubles anxieux » six entités psychiatriques :

- Anxiété de séparation et mutisme sélectif (enfants)
- **Trouble anxieux généralisé**
- **Trouble panique**
- **Anxiété sociale**
- Phobie simple ou spécifique
- Agoraphobie

A noter que les **attaques de panique** peuvent survenir dans le contexte de n'importe quel trouble anxieux ainsi que dans d'autres troubles mentaux (p. ex. troubles dépressifs, trouble stress post-traumatique, troubles de l'usage d'une substance) et dans certaines affections médicales (p. ex. Cardiaques, respiratoires, vestibulaires, gastro-intestinale).

Selon le DSM-5, une attaque de panique est « une montée soudaine de peur ou de malaise intense qui atteint un pic en quelques minutes, et durant laquelle quatre (ou plus) des symptômes suivants se produisent :

1. Palpitations, accélération du rythme cardiaque.
2. Transpiration.
3. Tremblements ou secousses.
4. Sensations d'essoufflement ou d'étouffement.
5. Sensation d'étranglement.
6. Douleur ou gêne thoraciques.
7. Nausées ou gêne abdominale.
8. Sensations de vertige, d'instabilité, d'étourdissement, ou de faiblesse.
9. Frissons ou sensations de chaleur.
10. Paresthésies (engourdissement ou picotement).

11. **Symptômes dissociatifs**, regroupant les phénomènes de **déréalisation** (sentiment d'irréalité) ou de **dépersonnalisation** (impression d'être détaché de soi)
12. Peur de perdre le contrôle ou de « devenir fou ».
13. Peur de mourir.

Le trouble anxieux généralisé est « un état d'inquiétude constant, difficilement contrôlable et durable (au moins 6 mois), concernant au moins deux thèmes différents (travail, argent, santé, avenir...). La personne est en état d'anxiété et de craintes quasi permanente et ses inquiétudes sont disproportionnées par rapport à la réalité des risques. Elle est en état de vigilance extrême vis-à-vis de son entourage et de son environnement ». Des symptômes physiques sont également présents.

Le trouble panique est un trouble anxieux caractérisé par la répétition d'attaques de panique et par la peur de leur survenue. Il associe la présence répétée d'attaques de panique et/ou des crises d'angoisse. La survenue de ces épisodes est inattendue et de fréquence variable. Ce trouble s'accompagne également de la crainte par anticipation d'une nouvelle attaque de panique.

Le trouble d'anxiété sociale est caractérisé par une sensation d'anxiété au regard d'autrui, qu'il s'agisse d'une seule personne ou d'un groupe. Elle est présente par anticipation, avant même que la personne soit exposée au regard d'une autre personne.

Les autres troubles anxieux seront revus en détail pendant l'AMC psychiatrie.

3.3 Physiopathologie

D'un point de vue évolutif, en raison du rôle adaptatif dans les événements indésirables, l'absence totale d'anxiété serait probablement préjudiciable. Néanmoins, la peur, l'anxiété et l'inquiétude perdent leur valeur adaptative dans les troubles anxieux. Par rapport aux individus en bonne santé, les personnes anxieuses présentent deux types de changements : l'expérience exagérée de la peur, parfois en l'absence totale de danger, et un comportement d'évitement ultérieur ; après cessation du danger, il peut survenir une persistance de l'alarme de peur conduisant l'individu à agir comme s'il était constamment menacé. La compréhension actuelle suggère que la base de l'anxiété réside dans une régulation inappropriée des circuits neuronaux qui supervisent les réponses émotionnelles et physiologiques aux menaces potentielles. Ainsi, la réponse à des stimuli désagréables ou appariés à des stimuli neutres sont amplifiés (via un conditionnement aversif entre autres). L'anxiété pathologique résulte d'une excitation excessive des voies afférentes qui signalent la peur ou d'une activité insuffisante des voies descendantes qui inhibent le comportement induit par la peur. Dans les troubles anxieux, la réactivité de l'amygdale est généralement augmentée, non seulement aux situations et stimuli menaçants, mais aussi aux situations neutres.

3.4 Thérapie

3.4.1 Psychothérapie

Les psychothérapies, en particulier la **thérapie cognitivo-comportementales** (TCC), sont les thérapies de première ligne pour les troubles anxieux simples. Elle comporte une partie d'exposition dans laquelle le patient rencontre progressivement l'objet ou la situation qui déclenche l'anxiété (une technique appelée **extinction**), et des aspects cognitif (réduction des biais cognitifs, et recalibrage des pensées automatiques).

3.4.2 Médicaments

Les benzodiazépines et d'autres anxiolytiques peuvent être utilisés à court terme pour le traitement des symptômes. Toutefois, ces médicaments sont très susceptibles de conduire à une addiction et ne sont pas adaptés pour le traitement sur le long terme des troubles anxieux.

Les antidépresseurs, en particulier les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** (SSRI en anglais), sont utilisés pour le traitement pharmacologique à long terme de ces troubles. Reférez-vous à vos cours de pharmacologie pour plus de détails.

4. Hypothalamus

4.1 Introduction

Bien qu'il n'occupe que 4 cm³ du cerveau, l'hypothalamus est le maître coordinateur d'une myriade de fonctions homéostatiques essentielles à la vie telles que la croissance, la reproduction, le sommeil, le métabolisme et l'homéostasie autonome.

4.2 Anatomie

L'hypothalamus est :

- Une structure diencephalique composée de plusieurs noyaux (bien qu'il n'y ait qu'un hypothalamus, ses noyaux sont pairs et répartis de façon symétrique de part et d'autre de la ligne médiane)
- Situé entre le thalamus et le mésencéphale
- Relié à l'hypophyse par la tige pituitaire
- Il forme une partie du plancher et des parois latérales du troisième ventricule
- Limité en avant par la **lamina terminalis**, une couche de matière grise d'aspect triangulaire étendue au-dessus du chiasma optique, entre les deux cornes antérieures du fornix.
- Limité latéralement par les voies optiques
- Subdivisé en plusieurs zones
 - Selon l'axe antéro-postérieur : **région antérieure, tubérienne et postérieure**,
 - Selon l'axe médio-latéral : **région périventriculaire, médiane et latérale**

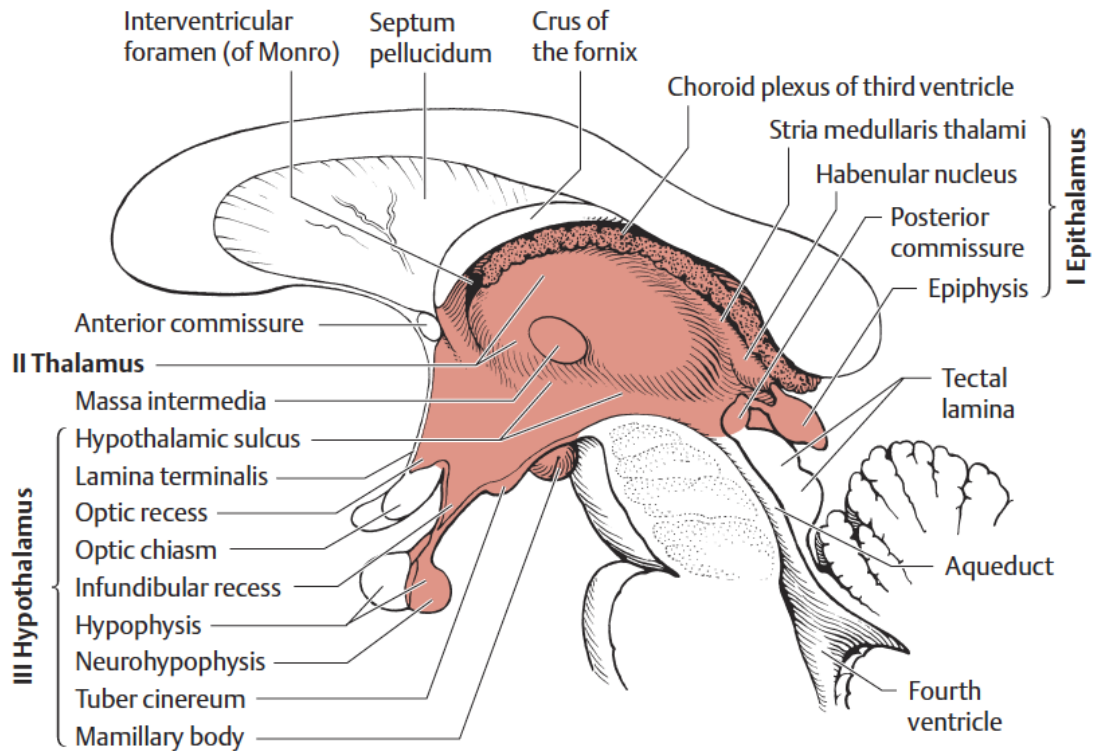


Fig. 9, Thalamus et hypothalamus sur une coupe sagittale Duus

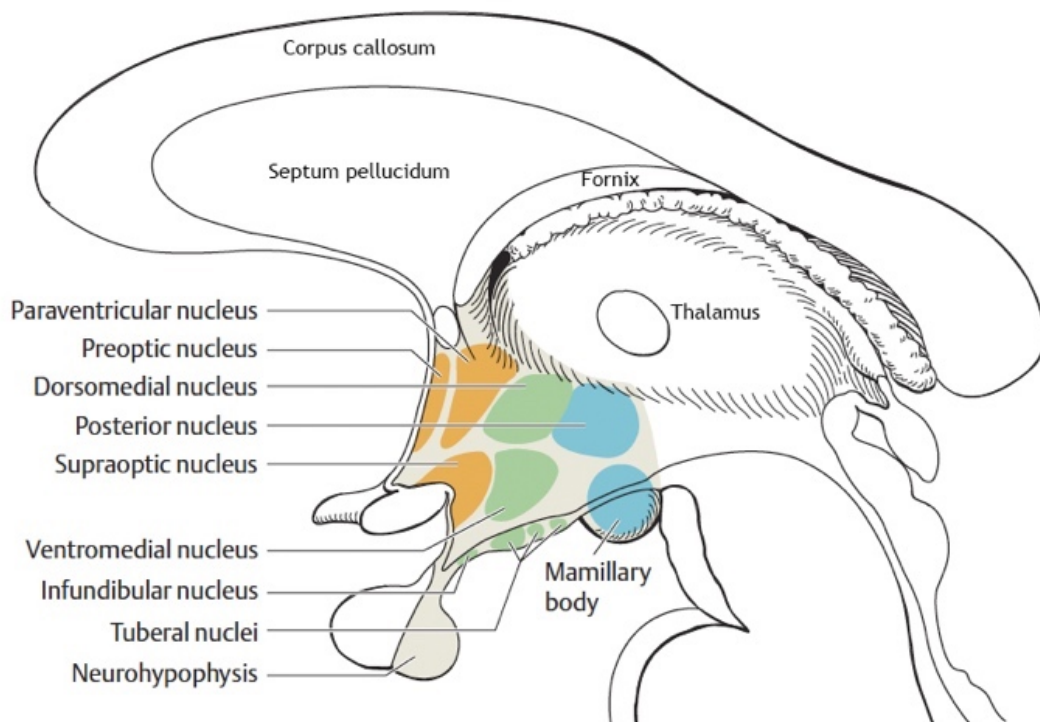


Fig. 10, L'hypothalamus et ses noyaux, Duus.

4.3 Fonctions

- Contribution au maintien de l'homéostasie
- Régulation de la fonction endocrine
- Contrôle des fonctions végétatives
- Fonctions comportementales :
 - Reproduction
 - Alimentation
 - Thermorégulation
 - Rythme circadien

4.4 Principaux noyaux de l'hypothalamus

Au même titre que le thalamus qui le surplombe, l'hypothalamus est constitué d'un nombre important de noyaux bien distincts, chacun possédant un panel de connexions et de fonctions spécifiques, dont une liste non-exhaustive est donnée ci-dessous.

- **Noyau suprachiasmatique** : régulation du rythme circadien.
- Noyau pré-optique : régulation de la libération des hormones gonadotropes par l'adénohypophyse.
- Noyau antérieur : stimulation du SN parasympathique et régulation de la température.
- **Noyau paraventriculaire (PVN)**: libère les peptides hypophysiotropes CRH, somatostatine et TRH (thyrotropin-releasing hormone) par ses neurones parvocellulaires dans le système porte-hypophysaire ainsi que l'ADH (vasopressine) et l'ocytocine par ses neurones magnocellulaires dans l'hypophyse postérieure. De plus, le PVN projette sur la formation réticulée et vers les noyaux du tronc et de la moelle pour le contrôle du SN autonome.
- **Noyau supra-optique** : synthèse d'ADH et d'ocytocine (neurones magnocellulaires).
- Noyau dorso-médial : comportement agressif.
- Noyau ventro-médial : centre de la satiété. Sa stimulation inhibe le désir de nutrition.
- **Noyau arqué** : synthèse de facteurs excitateurs ou inhibiteurs régulant d'autres noyaux de l'hypothalamus et libération de dopamine dans le système porte hypophysaire. Rôle important dans la régulation de la prise alimentaire.
- **Noyaux mamillaires** : au sein des corps mamillaires, reçoivent les informations depuis la formation hippocampique. Projette sur le noyau antérieur du thalamus (circuit de Papez).
- Noyau postérieur : thermorégulation.
- Noyau (région) latéral : Stimulation du SN sympathique, centre de la faim. Sa stimulation induit le désir de nutrition.

4.5 Les afférences de l'hypothalamus

- Afférences somatiques et viscérales via les fibres du noyau du tractus solitaire et de la formation réticulée
- Les afférences visuelles de la rétine (pour le noyau suprachiasmatique)
- Les afférences olfactives via le faisceau médian du cerveau antérieur

- Les afférences de l'hippocampe via le fornix (pour les corps mamillaires)
- Fibres tegmentales du mésencéphale
- Fibres thalamo-hypothalamiques des noyaux médian et dorsomédian du thalamus
- Fibres du complexe amygdaloïde
- Fibres du cortex orbitofrontal et cingulaire

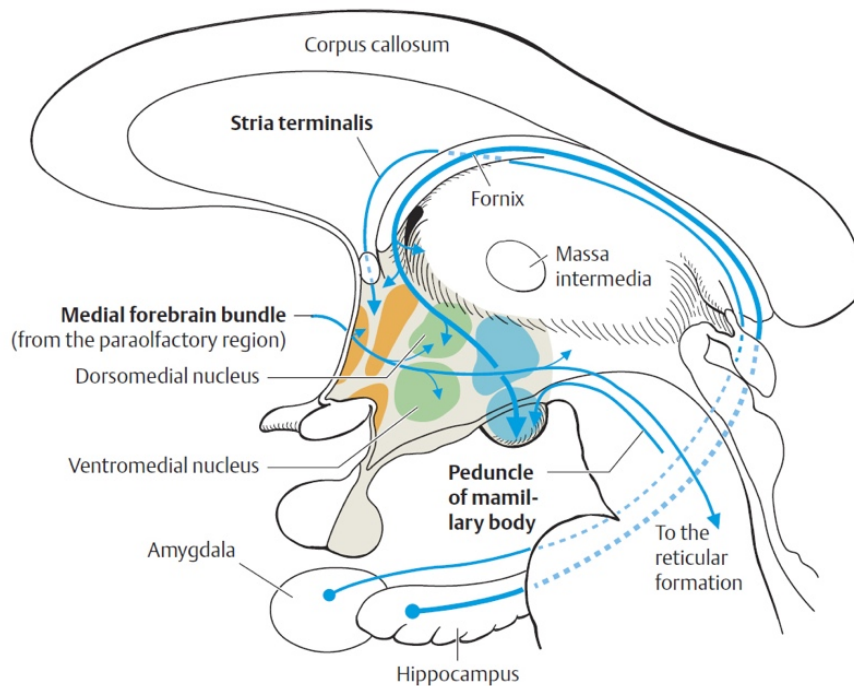


Fig. 11 : Afférences majeures de l'hypothalamus, adapté du Duus.

4.6 Les efférences de l'hypothalamus

- Tronc cérébral et moelle épinière depuis les noyaux hypothalamiques paraventriculaire et latéral pour le contrôle du système nerveux autonome.
- Tractus mamillothalamique pour le noyau antérieur du thalamus.
- **Tract mamillo tegmental** pour la formation réticulée du tegmentum du mésencéphale.
- Système limbique : les noyaux de l'hypothalamus envoient également des fibres efférentes aux différents noyaux et régions corticales du système limbique.
- Système neuroendocrinien : les noyaux hypothalamiques envoient des fibres vers les capillaires portes et la neurohypophyse.

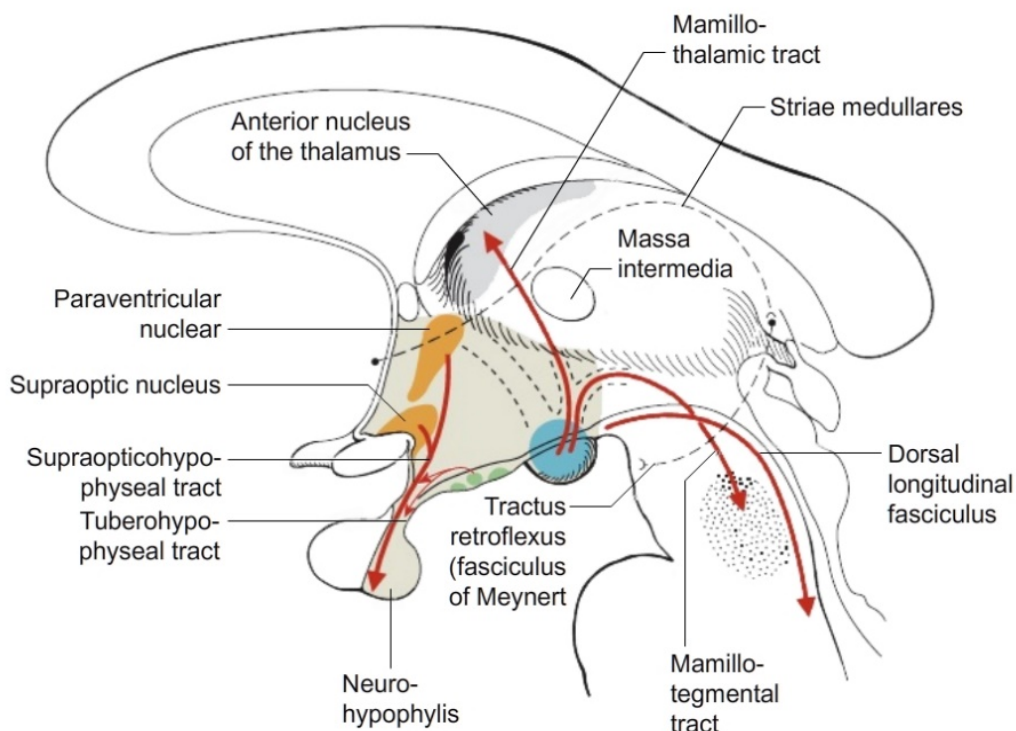


Fig. 12 : Les efférences de l'hypothalamus adapté du Duus.

4.7 Les connexions vasculaires : Le système neuroendocrinien

L'hypothalamus utilise la circulation sanguine pour communiquer avec l'hypophyse antérieure. Ces connexions de l'hypothalamus sont appelées connexions sanguines ou neuroendocriniennes. Les cellules de l'hypophyse libèrent des hormones en réponse aux facteurs de régulation ou **hormones hypophysiotropes** libérées par l'hypothalamus. Ces facteurs de régulation atteignent l'hypophyse via le système porte hypophysaire.

Rappelez-vous que la glande pituitaire (hypophyse) est connectée à la face ventrale de l'hypothalamus par la tige pituitaire, et que la glande est constituée de deux subdivisions anatomiques : l'**adénohypophyse** (ou antéhypophyse / lobe antérieur) et la **neurohypophyse** (ou posthypophyse / lobe postérieur), chacune responsable de la sécrétion d'hormones distinctes.

Les lobes antérieurs et postérieurs constituent deux systèmes neurosécréteurs distincts, et le relargage de leurs hormones est sous le contrôle de différentes populations neuronales au sein de l'hypothalamus. Notez que les connexions entre l'hypothalamus et le lobe hypophysaire antérieur sont assurées par le réseau vasculaire, tandis que les connexions entre l'hypothalamus et l'hypophyse postérieure (neurohypophyse) sont formées par les axones de **neurones hypothalamiques magnocellulaires**.

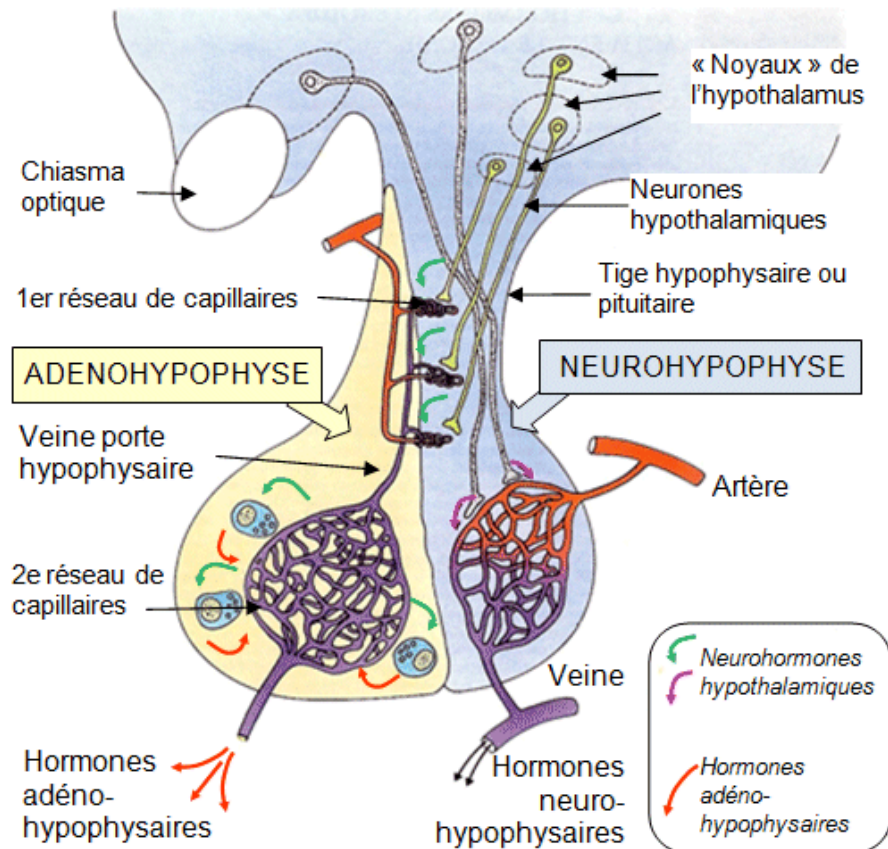


Fig. 13 : Adaptée de *Astrocytes and hypothalamic glucose sensing : metabolic role and involvement of astroglial connexins*, Camille Allard.

Le lobe antérieur de l'hypophyse est soumis au contrôle du **système parvocellulaire** de l'hypothalamus. Rappelez-vous que l'antéhypophyse, du point de vue embryologique, ne fait pas partie du système nerveux : elle naît de la **poche de Rathke** et ne contient pas de neurones.

Le système parvocellulaire est ainsi appelé car les neurones hypothalamiques qui participent à ce système sont de petite taille. Ceux-ci influencent le relargage d'hormones par les cellules épithéliales de l'antéhypophyse par le mécanisme suivant :

Au lieu de projeter directement sur les cellules épithéliales, les neurones sécrètent des hormones hypophysiotropes dans la circulation pituitaire porte (le lit capillaire concerné se distingue par une absence de barrière hémato-encéphalique). Ces hormones vont influencer à leur tour la sécrétion des hormones antéhypophysaires dans le deuxième lit capillaire. (Voir figure 14 pour un résumé des hormones impliquées).

On distingue plusieurs axes hormonaux, communément appelés axes hypothalamo-hypophysaires :

- L'axe **gonadotrope**, qui influence les fonctions reproductrices
- L'axe **lactotrope**, impliqué dans la production du lait maternel
- L'axe **thyrotrope**, qui module le métabolisme via la thyroïde
- L'axe **somatotrope**, qui orchestre la croissance des enfants/adolescents

- L'axe **corticotrope**, impliqué dans la réponse aux stressseurs

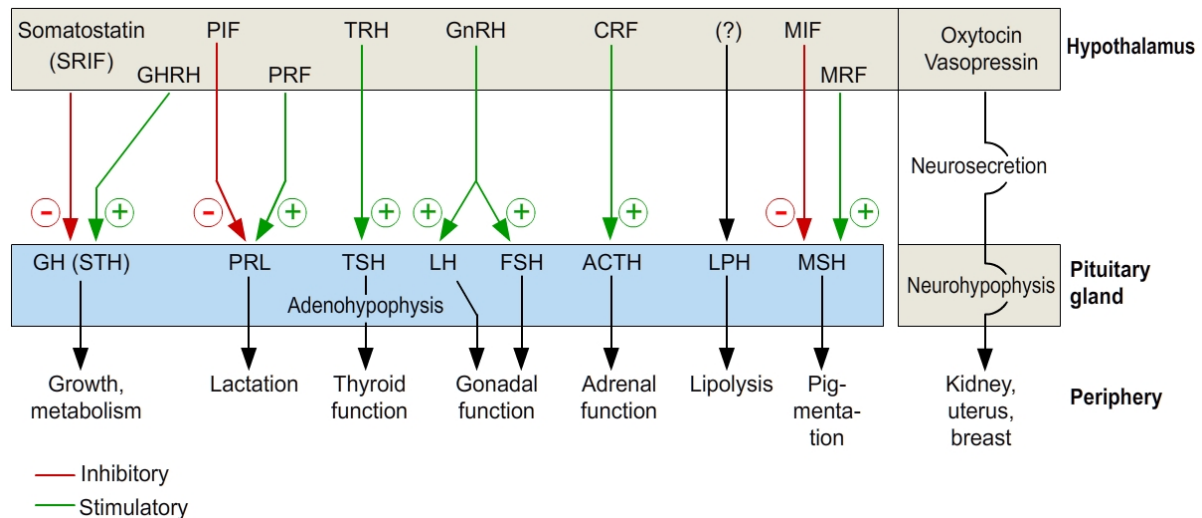


Fig. 14 : adaptée de <https://mauritus.bio-med.ch>

Le lobe postérieur fait, quant à lui, partie du système neurosécréteur dit magnocellulaire : les neurones hypothalamiques sont de taille bien plus grande. Dans ce cas de figure, les axones de ces neurones projettent directement vers un lit capillaire poreux dans la neurohypophyse et évitent donc la circulation porte. Deux hormones sont concernées par ce mode sécrétoire : l'ADH (aussi appelé vasopressine, ou AVP pour *arginine vaso-pressine*) qui n'est autre que l'**hormone anti-diurétique** - et l'**ocytocine**. La première favorise la réabsorption d'eau dans les canaux collecteurs et a un effet vasoconstricteur. L'ocytocine joue un rôle utérotonique et est impliquée dans la lactation.

4.8 Contrôle hypothalamique du SN autonome

Les motoneurones inférieurs qui pilotent les fibres musculaires squelettiques ont leur origine dans le SNC et sont modulés par les motoneurones supérieurs provenant des centres moteurs du cerveau du cortex ou du tronc cérébral. Dans le système nerveux autonome, les motoneurones inférieurs qui projettent sur les organes ont leurs corps cellulaires dans des ganglions périphériques. Ces neurones postganglionnaires sont activés par des neurones préganglionnaires provenant du SNC (tronc ou moelle) qui sont eux sous le contrôle de voies descendantes venant des centres autonomes du cerveau, principalement de l'hypothalamus mais aussi de plusieurs noyaux du tronc cérébral (noyau solitaire, formation réticulée, raphé ; voir Figure 17). C'est la région latérale de l'hypothalamus qui contrôle les motoneurones sympathiques de la corne latérale de la moelle épinière et les centres parasympathiques du tronc (comme par exemple le noyau moteur du vague et le noyau solitaire, illustrés sur la figure 15). En particulier, c'est le noyau PVN (via une population de neurones distinctes de celles sécrétant l'ADH et l'ocytocine) qui projette vers les neurones préganglionnaires autonomes, en notant toutefois que d'autres noyaux de la région latérale sont également impliqués.

Les efférences hypothalamiques émergent latéralement, joignant le **faisceau médial du télencéphale**. Les fibres quittent ensuite ce faisceau pour rejoindre les noyaux autonomes parasympathiques du tronc cérébral et se prolongent par la suite le long de la moelle épinière pour projeter sur les cornes intermédiolatérales

(ou noyaux intermédiolatéraux) sympathiques au niveau thoracique et lombaire, et la série distale des noyaux parasympathiques au niveau sacré.

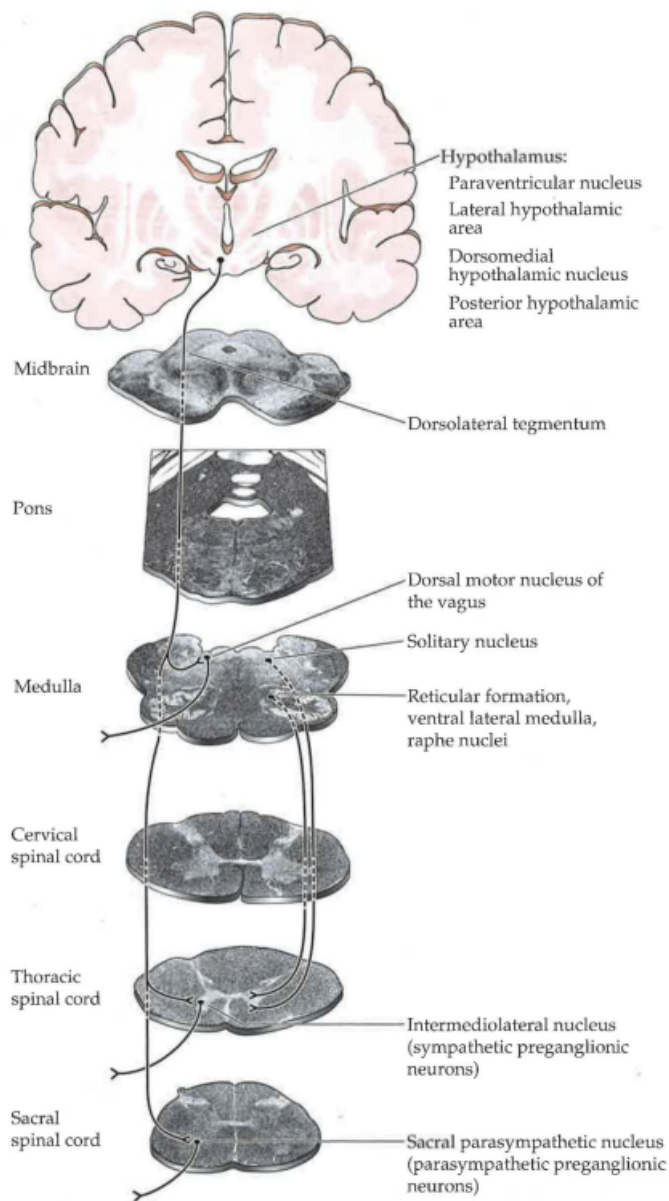


Fig. 15 : Voies descendantes de contrôle du système nerveux autonome Adapté de : Martins, Chapitre 15, Hypothalamus.

4.9 Contrôle hypothalamique du rythme circadien et du cycle veille sommeil

Le sommeil est subdivisé en différents états : le sommeil « lent » (ou NREM non rapid Eye movement), et le sommeil « paradoxal » (ou REM). Selon ces états, de nombreux changements des paramètres corporels, tels que la respiration et le métabolisme sont observés. L'activité musculaire somatique subit aussi des modifications pendant notre sommeil. Alors qu'en sommeil NREM le tonus musculaire diminue de façon plus ou moins importante, une atonie musculaire est caractéristique du sommeil REM.

Tous ces aspects du sommeil sont en partie sous le contrôle de certaines régions de l'hypothalamus ce qui n'est pas étonnant compte tenu du rôle central de cette structure dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme, des fonctions comportementales et la fonction cruciale du sommeil.

En outre, l'hypothalamus est une région cérébrale impliquée dans la régulation du rythme **circadien** de l'organisme ainsi que du **cycle veille sommeil**. Il faut toutefois noter que d'autres structures sous corticales du tronc cérébral mais aussi du télencéphale basal sont également impliquées dans la régulation du cycle veille sommeil (Cf cours 11).

Les structures hypothalamiques intervenant dans ces fonctions sont :

- Le **noyau suprachiasmatique (SCN)** pour la régulation du rythme circadien
- L'aire **pré-optique (POA)**, l'aire **latérale hypothalamique (LatH)** et le **noyau tubéro-mamillaire** histaminergique pour la régulation du cycle veille-sommeil.

Le noyau suprachiasmatique est considéré comme étant l'horloge interne principale de l'organisme; il est doué d'une rythmicité intrinsèque émanant de propriétés spécifiques de ses neurones. Grâce à une machinerie moléculaire complexe de régulations cycliques de certains gènes, « les gènes Clock », ces neurones alternent cycliquement leurs patterns d'activité. La périodicité du cycle est synchronisée sur 24h (rythme circadien) grâce à des donneurs de temps tel que l'alternance jour/nuit. La régulation des neurones du noyau suprachiasmatique se fait via la voie Retino-Hypothalamique (cf l'APP3 -Vision). Le rythme circadien est un phénomène adaptatif de l'organisme à son environnement (rotation de la terre sur elle-même en 24h) et il influence la plupart des processus biologiques de l'organisme (température, rythme cardiaque, production hormonale, cycle veille-sommeil...) pour permettre un fonctionnement optimal de ce dernier (Fig16- A).

L'aire pré-optique, et notamment les neurones GABAergiques du **noyau ventrolatéral préoptique**, est responsable de la transition de l'état d'éveil à celui du sommeil NREM. Lorsque ces neurones sont activés, ils inhibent les neurones des différents « centres de l'éveil » du tronc cérébral (noyaux cholinergiques, noradrénergiques) ou de l'hypothalamus, avec notamment le noyau histaminergique tubéro-mamillaire. On comprend alors pourquoi des antihistaminiques administrés pour traiter une allergie peuvent avoir des effets secondaires sur les états de vigilance et induire une somnolence chez l'individu. (Fig16- B)

Parmi les différents centre d'éveil, les neurones à **orexine** localisés exclusivement dans l'**aire tubérale de l'hypothalamus latéral** sont des neurones particulièrement importants pour maintenir l'éveil (Fig16- B-C). Une déficience dans ce neuropeptide orexine provoque un trouble du sommeil spécifique, la **narcolepsie**, se traduisant par une somnolence diurne excessive accompagnée d'épisodes soudains d'endormissement en sommeil REM. Beaucoup de personnes narcoleptiques souffrent aussi de cataplexie : perte brutale de tonus musculaire à l'état de veille déclenchée par une émotion forte. Il est également observé chez ces personnes un sommeil fragmenté de mauvaise qualité. La cause exacte de la diminution ou absence d'orexine responsable de la narcolepsie n'est pas encore comprise mais implique des facteurs auto-immuns, génétiques et environnementaux. (cf cours 11 pour plus de détails).

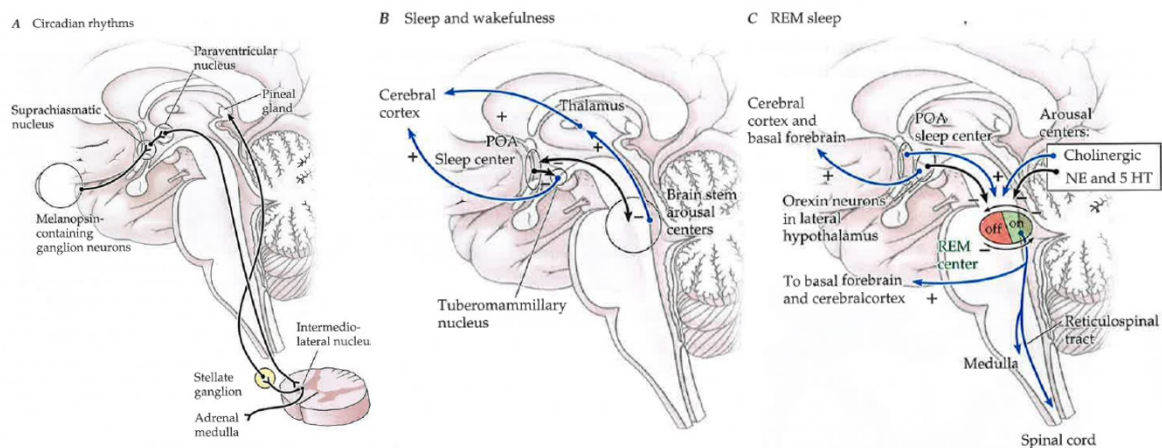


Fig. 16 : adaptée de Martins, Chapitre 15, *Hypothalamus*

4.10 L'axe système limbique-hypothalamus et l'intéroception

Le système limbique et l'hypothalamus jouent un rôle essentiel dans **l'intéroception**. L'intéroception peut être définie comme le processus par lequel le système nerveux détecte, intègre, interprète et régule les informations sur l'état interne du corps. La détection et la régulation optimales des signaux internes du corps sont cruciales pour de nombreuses fonctions physiologiques essentielles, telles que respirer, manger, boire, uriner et maintenir la température corporelle, ainsi que pour des expériences psychologiques allant des multiples sentiments et émotions diverses aux motivations et aux comportements adaptatifs. De plus, les processus intéroceptifs et extéroceptifs peuvent interagir pour orchestrer des fonctions physiologiques et comportementales complexes, comme dans la réponse au stress. Les fonctions de l'intéroception peuvent aller des fonctions corporelles essentielles aux comportements cognitifs et émotionnels de haut niveau. De nombreux troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux, tels que la schizophrénie, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, la dépression et les troubles anxieux, ne sont pas seulement liés à des réseaux cérébraux altérés qui sont cruciaux pour l'intégration des signaux intéroceptifs dans le traitement des émotions et la cognition, mais ils s'accompagnent également de divers symptômes physiques.

L'intéroception commence par des **signaux intéroceptifs** provenant de l'organisme. Les signaux intéroceptifs peuvent inclure des signaux biochimiques allant depuis des molécules inorganiques, tels que les ions acides, aux molécules organiques et aux petits peptides, des forces mécaniques qui modifient les structures, telles que la forme cellulaire, par l'étirement ou l'extension des tissus et les signaux thermiques et électromagnétiques.

Les intérocepteurs sont des capteurs moléculaires ou des récepteurs dans les neurones qui détectent directement ces différents signaux et les transduisent en signaux électriques, hormonaux ou autres signaux non neuronaux pour être intégrés et interprétés par le cerveau. Les intérocepteurs comprennent les chimiorécepteurs, les récepteurs humoraux, des mécanorécepteurs spécialisés et des terminaisons nerveuses libres ou nocicepteurs.

Il existe généralement deux grandes voies neurales périphériques ascendantes ou afférentes qui transmettent les signaux intéroceptifs au SNC : l'une se fait via les nerfs crâniens (notamment le nerf vague) à destination du noyau solitaire, appelée aussi **afférences parasympathiques** ou **vagales**, l'autre se fait via

des fibres voyageant par la colonne dorsale de la moelle épinière, souvent appelées **afférences sympathiques**. (cf. APP1). On suppose que les afférences vagales portent principalement des signaux mécanorécepteurs et chémosensoriels tandis que les afférences spinales propagent des signaux liés à la température, à la douleur et aux lésions tissulaires.

Les structures centrales impliquées dans l'interprétation et l'intégration comprennent les structures sous-corticales du cerveau telles que le noyau du tractus solitaire, le noyau parabrachial et le noyau ventromédian du thalamus. À leur tour, les neurones de ces structures peuvent se projeter vers des régions cérébrales supérieures, notamment l'hypothalamus, l'insula, le cortex cingulaire antérieur. Le cortex insulaire contient une **carte viscérotopique (intéroceptive)**. L'activité de l'insula, souvent en association avec l'amygdale, code à la fois l'état émotionnel subjectif et la valeur émotive des stimuli externes.

Les signaux de **régulation de l'intéroception** peuvent être transmis à la fois par des voies non neurales (par exemple, humorales, neuroendocriniennes) et neurales (par exemple, crâniennes/vagales ou efférentes spinales) ciblant les organes périphériques. Dans les voies non neurales, les signaux régulateurs sont délivrés à l'organe périphérique via les systèmes vasculaires et interagissent directement avec les cellules non neurales qui répondent. Dans les voies neurales, les effecteurs finaux, communément appelés neurones ganglionnaires sympathiques ou parasympathiques, reçoivent des informations du cerveau via les nerfs spinaux ou vagues/crâniens efférents et synapsent directement avec les cellules non neurales des organes internes.

5. Troubles de l'humeur

5.1 Introduction

La **dépression** est une maladie psychiatrique fréquente qui touche environ 300 millions de personnes dans le monde. Ses symptômes peuvent survenir en l'absence de tout événement précipitant évident. La prévalence de la dépression est d'environ 12 % dans le monde et est plus élevée dans les pays industrialisés. Typiquement, la maladie est évolutive et récurrente. La plupart des patients se remettent après un épisode dépressif majeur. Cependant, une proportion importante des patients est touchée par une forme chronique de la maladie. Chez les patients qui guérissent, le taux de récurrence est élevé (environ 75 % des patients vont récidiver dans les 10 ans). Le suicide est un risque considérable de mortalité dans la dépression.

5.2 Dépression unipolaire

A. Les critères du DSM-5 exigent la présence d'au moins cinq de ces neuf symptômes bien connus pendant une même période d'une durée de deux semaines au minimum :

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours, un phénomène appelé **anhédonie**.
3. Poids/Apétit perturbés : Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit.
4. Sommeil perturbé soit sous la forme d'insomnie soit d'hypersomnie.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur.
6. Fatigue ou perte d'énergie.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante).
8. Trouble de la concentration : Diminution de l'aptitude à penser ou indécision (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9. **Idées noires** ou **idéation suicidaire** ou **tentamen** : Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir) ou idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide respectivement.

5.3 Troubles bipolaires

Les **troubles bipolaires** font partie, comme la dépression unipolaire, des troubles de l'humeur. Comme leur nom le suggère, la thymie des patients bipolaires oscille entre deux extrêmes, en alternant des périodes dépressives avec des **épisodes maniaques (trouble bipolaire type I)** ou **hypomaniaques (trouble bipolaire type II)**.

Les symptômes d'un épisode dépressif chez l'individu atteint de trouble bipolaire sont similaires aux symptômes dépressifs qui caractérisent la dépression unipolaire (plus de détails seront abordés pendant l'AMC psychiatrie en première année Master).

Critères diagnostiques d'un épisode maniaque et hypomane :

Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire. Ces épisodes sont caractérisés par la présence de plusieurs symptômes, dont par exemple une augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, réduction du besoin de sommeil, fuite des idées, plus grande communicabilité que d'habitude.

Les symptômes d'un épisode hypomane sont similaires, mais le retentissement sur le fonctionnement de l'individu est mineur. Un épisode hypomane ne nécessite jamais d'hospitalisation, et ne s'accompagne jamais d'hallucinations ou de délires. Un épisode hypomane est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

5.4 Pathophysiologie

Plusieurs hypothèses sont en cours d'investigation en ce qui concerne l'étiologie de la dépression, ou plutôt des troubles de l'humeur puisque les présentations cliniques sont hétérogènes. Les pistes investiguées sont les interactions entre terrains génétiques vulnérables, multifactoriel, et stressseurs / traumatismes. Leur conséquences sur les systèmes de réponse au stress, au système , circuits monoaminergiques, réseaux cérébraux structurels et fonctionnels de régulation émotionnelle. Ceci sera abordé plus en détail en AMC.

Pour approfondir, voir Nemeroff, Am J Psychiatry 2020; 177:671–685 et Bondy, Dialogues in Clinical Neuroscience, 4:1, 7-20

Génétique

De nombreuses études sur la famille et les jumeaux démontrent que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'étiologie des troubles affectifs. Dans les troubles bipolaires, l'hérédité est estimée à 80 %. Cependant, l'hérédité ne suit pas le modèle mendélien classique, ce qui suggère qu'un seul locus génétique majeur peut ne pas expliquer le risque intrafamilial accru de trouble. Il est plus probable qu'il s'agisse d'un modèle de trouble complexe, qui postule que plusieurs gènes ayant un effet modeste interagissent les uns avec les autres ou avec divers facteurs environnementaux pour augmenter la susceptibilité familiale à ce trouble. Parmi les facteurs génétiques qui influencent la susceptibilité à la

dépression, on peut mentionner, à titre d'exemple, la région promotrice liée au transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR).

Traumatisme précoce (maltraitance infantile)

La maltraitance, sous forme de violence et de négligence, est associée à une augmentation marquée du risque de dépression. Cette corrélation a été observée dans une multitude d'études, y compris dans de vastes méta-analyses. En effet, l'importance des traumatismes précoces dans la physiopathologie de la dépression majeure est devenue le prototype d'interaction gène-environnement. Une multitude de conséquences durables et persistantes de l'adversité pendant l'enfance a été décrite, par exemple des altérations à l'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle, ainsi que des perturbations de la fonction immunitaire, une dérégulation de l'axe neuroendocrinien et du système nerveux autonome.

L'axe HPA

Le dérèglement de la réponse au stress peut entraîner des maladies psychiatriques, notamment la dépression ; cependant, toutes les personnes exposées au stress ne développent pas un trouble psychiatrique. Les individus qui ont une capacité diminuée à s'adapter à des situations stressantes sont plus vulnérables face à certains troubles psychiatriques. Chez certains de ces individus, une activation inappropriée des systèmes allostatiques et un déséquilibre du fonctionnement des autres systèmes physiologiques peut être observé.

Le fonctionnement de l'axe HPA chez les patients avec dépression a été investigué : la sécrétion de cortisol est augmentée chez certains patients dépressifs, et le rythme circadien est dérégulé. Un stress prolongé, et plus particulièrement une augmentation durable de la cortisolémie, peuvent modifier le métabolisme des monoamines, en particulier la sérotonine. Les modifications du métabolisme du 5-HT et du cortisol observées pendant des périodes prolongées de stress ressemblent aux modifications du métabolisme de ces neurotransmetteur et hormones observées chez les patients avec dépression.

Les monoamines et la dépression

Les principaux neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine) semblent jouer un rôle clé dans la pathogénèse de la dépression. Les circuits sérotoninergiques et noradrénergiques des noyaux du raphé et du pont envoient des projections étendues au cerveau antérieur, où ils exercent un contrôle sur une multitude de fonctions physiologiques (l'appétit, la libido, la concentration et l'humeur) qui sont souvent perturbées chez les patients déprimés.

Une diminution des taux dopaminergiques serait impliquée dans la physiopathologie de l'anhédonie, symptôme clé de la dépression. À l'appui de cette idée, la déplétion de ces monoamines chez les animaux de laboratoire entraîne des symptômes de type dépressif. De plus, il a été démontré que les antidépresseurs agissent principalement en augmentant la disponibilité de ces neurotransmetteurs.

Cependant, il existe des arguments importants contre la théorie monoaminergique. Premièrement, la réserpine, qui supprime jusqu'à 95 % de la sérotonine, de la dopamine et de la norépinéphrine du cerveau produit une dépression chez seulement 15% des sujets. Deuxièmement, les effets pharmacologiques des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) en tant qu'antagonistes des sites de transport de la monoamine sont immédiats, mais leurs effets antidépresseurs sont retardés de 3 à 5 semaines, voire plus chez certains patients.

Troisièmement, certains antidépresseurs avérés n'agissent clairement pas comme inhibiteurs de la recapture sur ces sites, notamment le bupropion, l'agomélatine, la kétamine, la pimavansérine et d'autres.

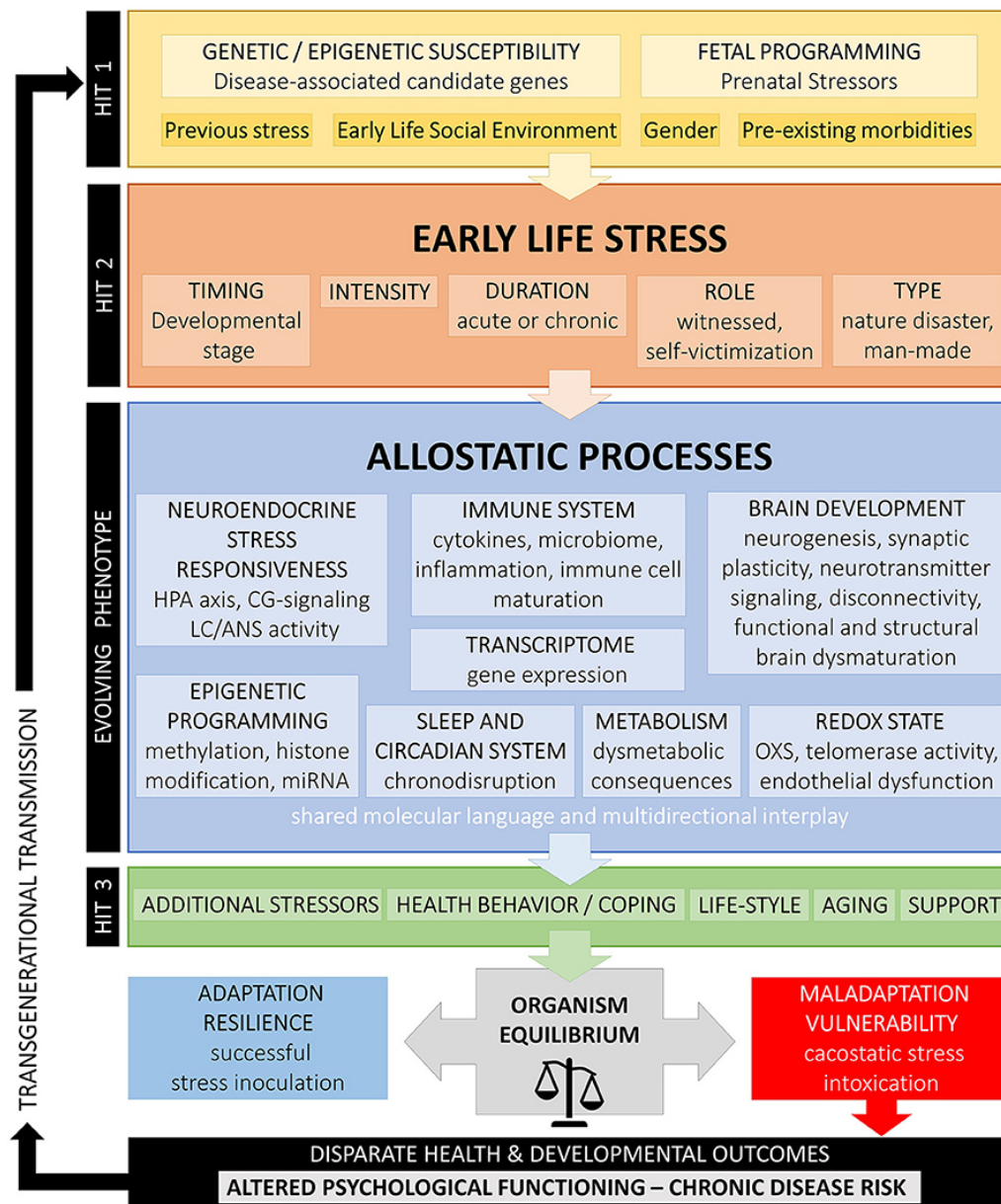


Fig. 17 : Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation, Front Psychiatry 2019

Le système immunitaire et l'inflammation

Il a été rapporté que des altérations du système immunitaire adaptatif et inné se produisent dans la dépression majeure. La dépression majeure a été associée à une activation immunitaire systémique, comprenant des altérations des marqueurs inflammatoires, du nombre de cellules immunitaires et des titres d'anticorps. Les cytokines pro-inflammatoires et les protéines de phase aiguë sont augmentées chez les patients souffrant de dépression majeure ; les preuves les plus solides concernent l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF) et la protéine C-réactive (CRP). Même si tous les patients souffrant de dépression majeure ne présentent pas ce profil, on observe généralement que les patients souffrant de dépression majeure sont

relativement immunodéprimés. Il existe des preuves considérables que des antécédents de dépression majeure sont associés à un risque accru d'infections.

Les cytokines périphériques peuvent pénétrer dans le SNC via les **organes circumventriculaires** du cerveau. Il existe également des preuves que les cytokines peuvent être transportées à travers les capillaires cérébraux. Enfin (discuté plus en détail ci-dessous, dans la section sur le traitement), il est prouvé que les traitements anti-inflammatoires, y compris les anti-TNF, qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, possèdent des propriétés antidépessives, en particulier chez les patients souffrant de dépression majeure avec preuve d'une augmentation de l'inflammation.

Plasticité et BDNF

Une hypothèse pour la physiopathologie et le traitement de la dépression implique la plasticité des systèmes neuronaux. Selon ces hypothèses, la dépression pourrait ainsi résulter d'une incapacité à produire les réponses adaptatives appropriées au stress ou à d'autres stimuli aversifs, et les antidépresseurs pourraient agir en corrigeant ce dysfonctionnement ou en induisant directement les réponses adaptatives appropriées. Cependant, aucune recherche ne démontre encore comment la neuroplasticité influence la dépression. Une signalisation insuffisante par les facteurs neurotrophiques, qui joue un rôle important dans la plasticité neuronale, est considérée comme un facteur latent de la dépression et des réponses antidépessives ont été observées quand la signalisation des **neurotrophines** était favorisée. Le **BDNF** est la neurotrophine la plus représentative liée à la dépression. Le BDNF est une molécule impliquée dans le contrôle de la formation des synapses et la régulation des changements dépendant de l'activité dans la structure et la fonction des synapses. La stimulation du BDNF augmente la densité synaptique. Il a été démontré que l'expression du BDNF et de son récepteur **TrkB** étaient diminués dans des échantillons de cerveau post-mortem de patients déprimés. De même, dans les échantillons de cerveau de patients déprimés, l'expression du BDNF dans l'hippocampe des sujets prenant des antidépresseurs était plus élevée que celle des sujets n'en prenant pas.

Le rôle des neurotrophines dans le mécanisme des traitements antidépresseurs est beaucoup plus clair que leur rôle dans la dépression. Il a été constaté que les antidépresseurs et la **thérapie électroconvulsive** pourraient améliorer l'expression de l'ARNm du BDNF et du TrkB dans l'hippocampe et les régions corticales dans un délai similaire à l'apparition de la réponse aux antidépresseurs.

Imagerie (connectivité fonctionnelle)

Des études récentes ont identifié une connectivité fonctionnelle accrue dans les réseaux du cortex cingulaire antérieur sous-génual, du thalamus et du réseau du mode par défaut (Default mode network) et une diminution de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux corticaux frontopariétaux dans la dépression majeure.

Une diminution de la taille de l'hippocampe a été observée chez des patients déprimés ayant un antécédent de maltraitance pendant l'enfance. Une hypoactivité du noyau accumbens en réponse à l'anticipation d'une récompense a été décrite. De telles études aident à comprendre l'anhédonie chez les patients souffrant de dépression majeure et fournissent une base neuroanatomique pour de nouveaux traitements.

5.5 Thérapie

5.5.1 Généralités

« Pendant plusieurs décennies, les seuls antidépresseurs disponibles ont été les **antidépresseurs tricycliques (ACT)** et les **inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO)**. Au milieu des années 1980, la situation a évolué avec la mise progressive sur le marché de nouvelles classes d'antidépresseurs : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN)**, les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI)**, les **inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine-oxydase (IRMA)**. Tous les antidépresseurs n'ont pas la même efficacité chez tous les patients, mais globalement, leur efficacité est similaire. L'efficacité dépend notamment de la sévérité de la maladie, des troubles comorbides, de la réponse antérieure aux traitements et de différences interindividuelles encore mal connues. Les études cliniques indiquent que, dans des cohortes homogènes et sélectionnées (comme cela se pratique dans ce type d'études), ces classes de médicaments auraient une efficacité similaire pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs et que seul le profil des effets indésirables serait différent. En tout état de cause, il convient, avant de conclure à une non-réponse à un antidépresseur et de changer de classe thérapeutique, de s'assurer que le patient a été traité pendant une durée adéquate avec une dose adéquate (confirmée par une concentration plasmatique adéquate) ». (source : *Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant*, HUG, version 2015, Jean-Michel Aubry, Patricia Berney, Marie Besson, Logos Curtis.)

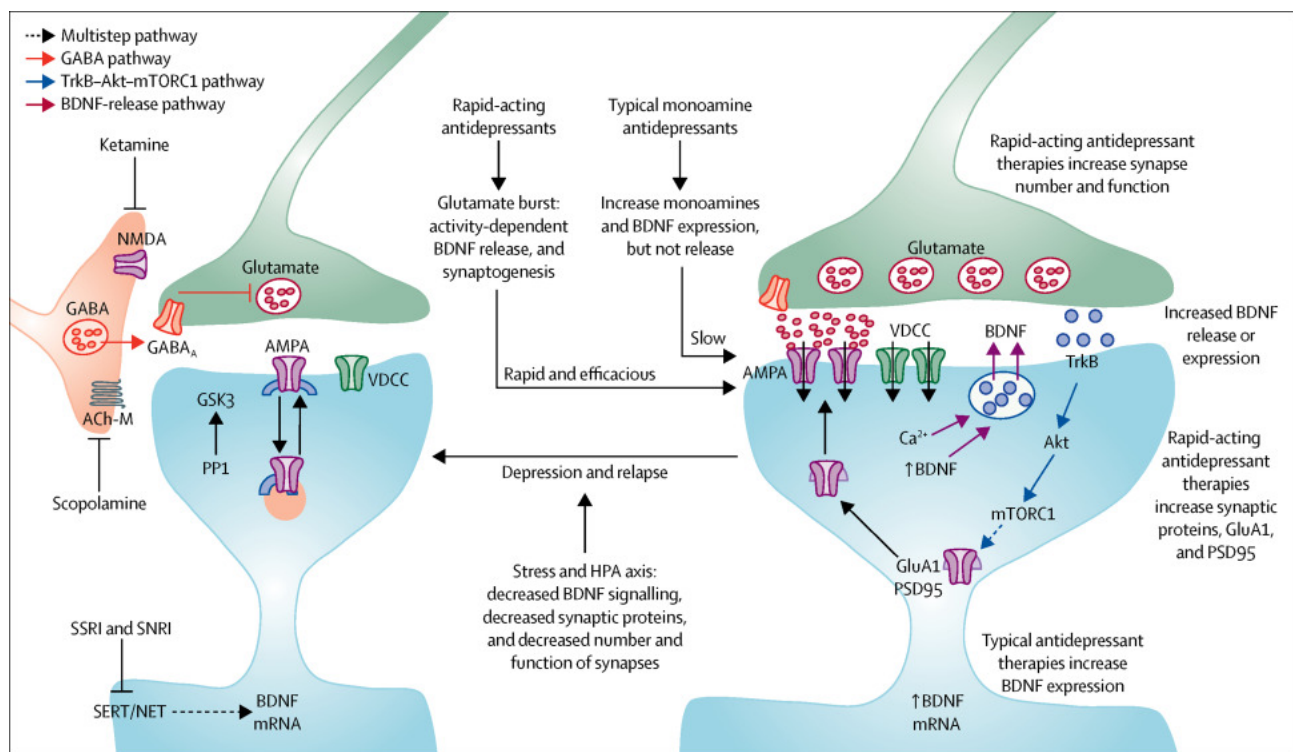


Fig. 18 : How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches, Harmer et al.

5.5.2 Prescription en pratique clinique

Il est conseillé de ne pas prescrire toute la gamme des antidépresseurs, mais d'acquérir avec quelques-uns d'entre eux une expérience clinique approfondie, ainsi qu'une bonne connaissance de la littérature scientifique concernant ces molécules.

Dépression modérée ou sévère sans « syndrome somatique/mélancolique » :

Chez un patient qui présente une dépression (sans comorbidité), modérée ou sévère, sans syndrome somatique/mélancolique ou ralentissement psychomoteur, et si l'on n'a pas d'information sur une réponse à un traitement antidépresseur antérieur, on peut considérer que tous les antidépresseurs se valent en première intention (à part la réboxétine qui semble moins efficace (Cipriani et al., 2009)). Pour les dépressions d'intensité légère, les recommandations officielles diffèrent et l'efficacité des antidépresseurs est controversée, leur bénéfice thérapeutique n'ayant été montré que pour les dépressions modérées et sévères.

Dépression sévère avec « syndrome somatique/mélancolique » :

En cas de dépression sévère avec syndrome somatique/mélancolique ou ralentissement psychomoteur, on propose généralement en première intention un IRSN tel que la venlafaxine ou la duloxétine, ou un ATC. »