

Ministère de l'enseignement supérieur
université Ferhat Abbas Sétif 1 faculté de
Médecine - Laboratoire de Physiologie
Service de neurologie médicale -CHU Sétif

Cours de Physiologie

PHYSIOLOGIE DES GANGLIONS DE LA BASE

Dr BELLOUZ .I

I/ INTRODUCTION

- Les noyaux gris centraux sont quatre structures subcorticales en paires qui participent en premier au contrôle des mouvements.
- Leur dysfonctionnement se traduit par une pauvreté extrême de mouvement(maladie de PARKINSON) ou un Excès de mouvement(maladie de HUNTINGTON).
- Ils ont également un rôle dans la cognition, l'humeur et les comportements non moteurs.
- La maladie de PARKINSON = une maladie moléculaire causée par un trouble dans le métabolisme du neurotransmetteur.
- de nouvelles approches pharmacologiques et neurochirurgicales ont été mis en jeu pour le traitement des malades.

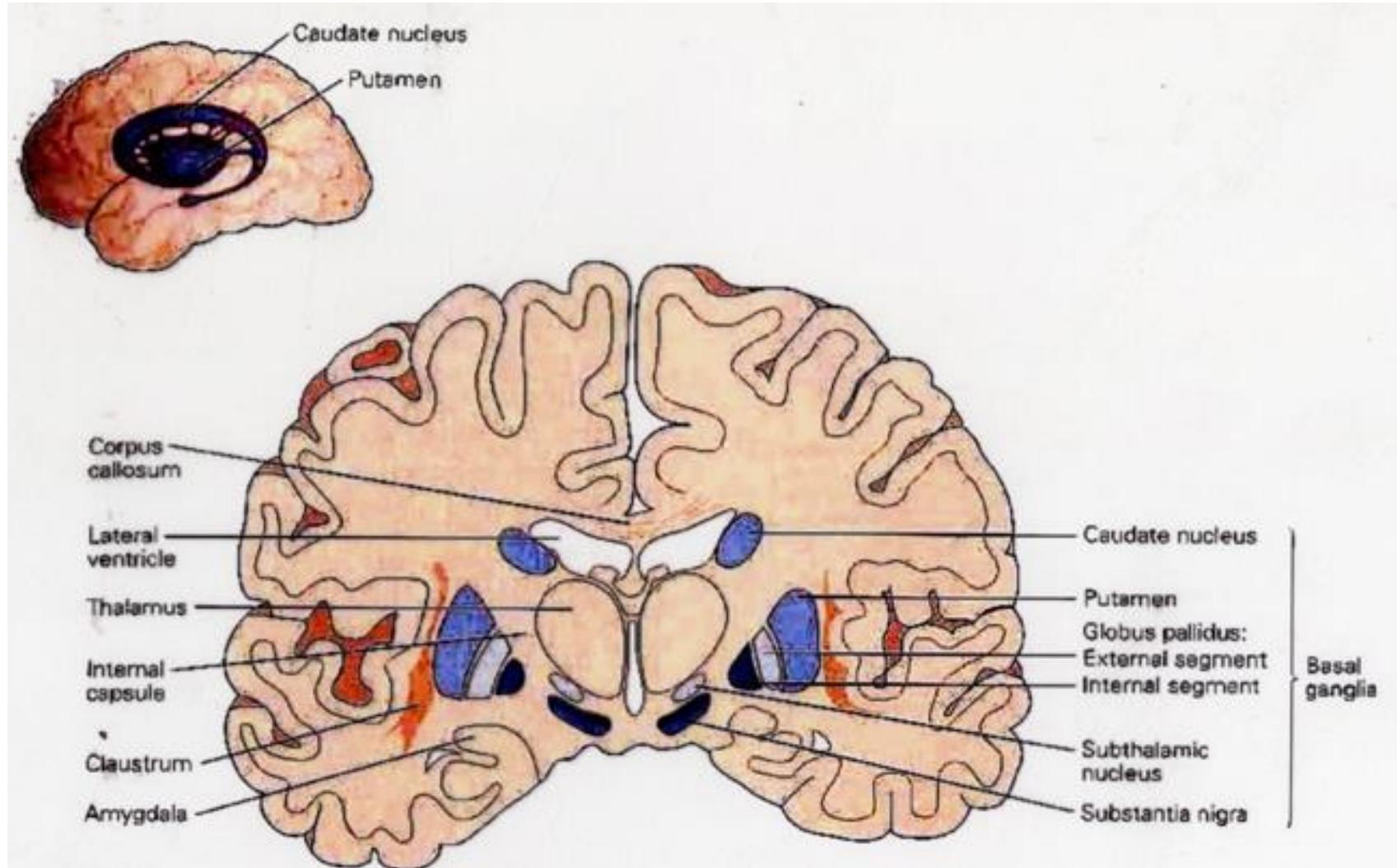
II/ Données anatomiques

:

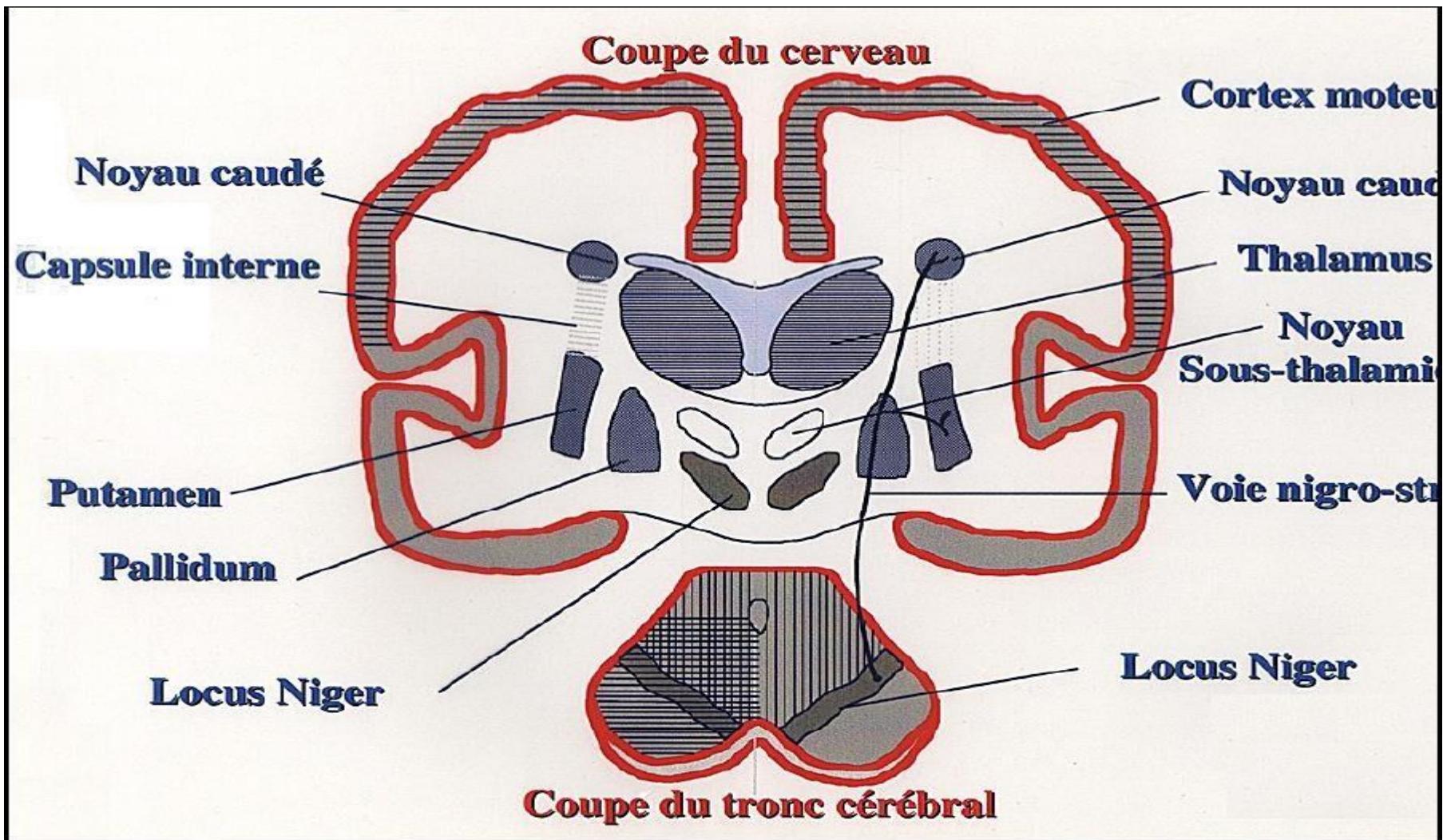
NOYAUX OU GANGLIONS DE LA BASE : Quatre Noyaux bilatéraux et symétriques:

- Le Striatum: Noyau caudé
Putamen (même cyto-architecture-beaucoup de connexions identiques)
- Pallidum ou globus pallidus (Gpi + Gpe)
- Noyau sous thalamique ou corps de luys
- Substance noire ou substantia nigra ou locus niger (pars réticulata, pars compacta (dopamine))

Données anatomiques



Données anatomiques



III/ Données Histo chimiques

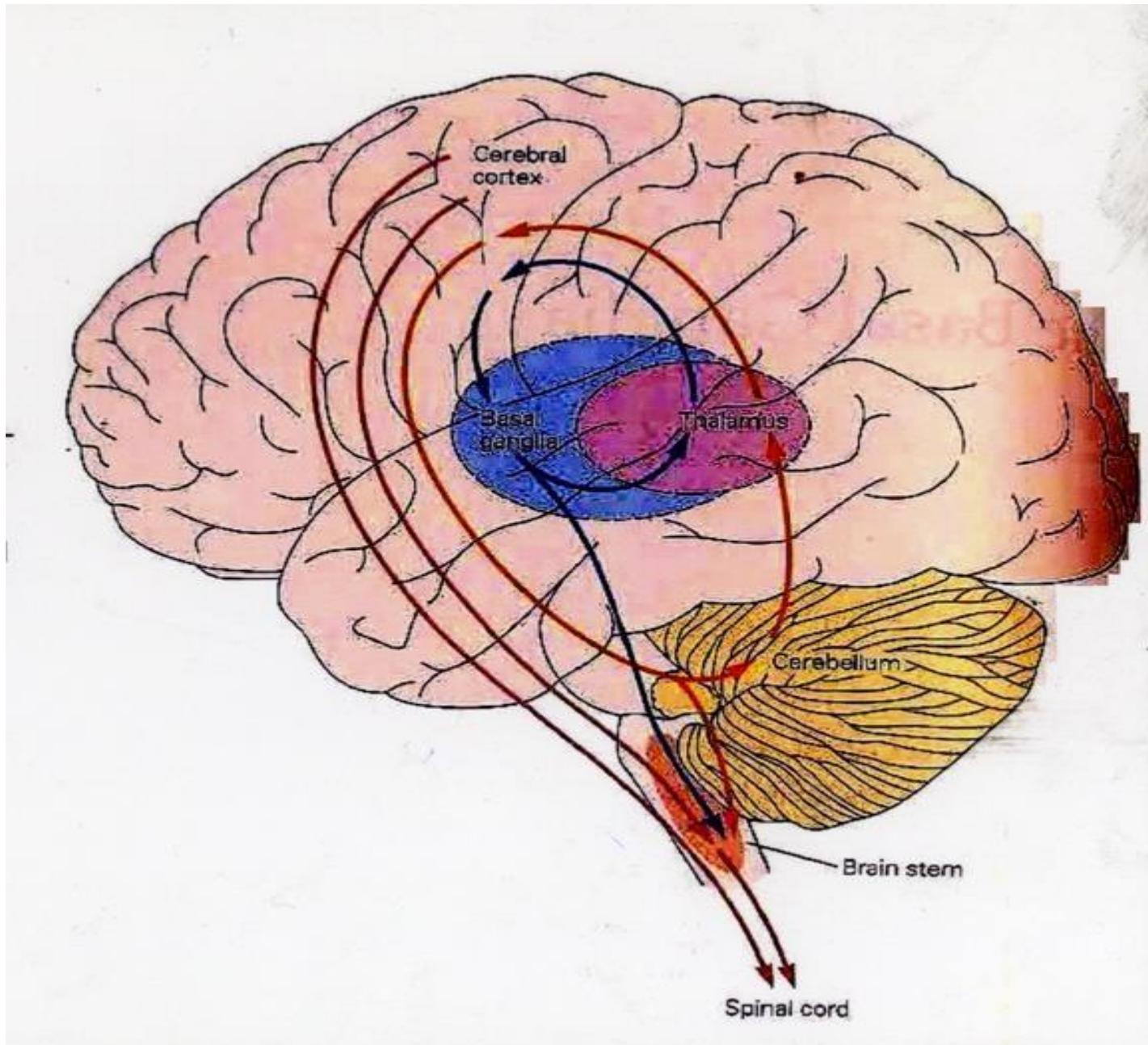
- La plupart des neurones des NGC produisent un neurotransmetteur inhibiteur le GABA.
- le NST le seul noyau avec des neurones excitateurs utilisant le glutamate).
- Les neurones de la SNc synthétisent de la dopamine.
- La majorité des neurones du striatum sont des neurones épineux (dendrites recouvertes d'épines)
- Les neurones à épines synthétisent également des neuropeptides: substance P, Dynorphine ou Enképhaline. Ils sont normalement silencieux, mais lorsqu'ils reçoivent un influx excitateur du cortex ils déchargent et inhibent leur cible (GPi) ou (SNr).
- Un petit nombre de neurones du striatum sont de grande taille, cholinergiques et déchargent de manière tonique .

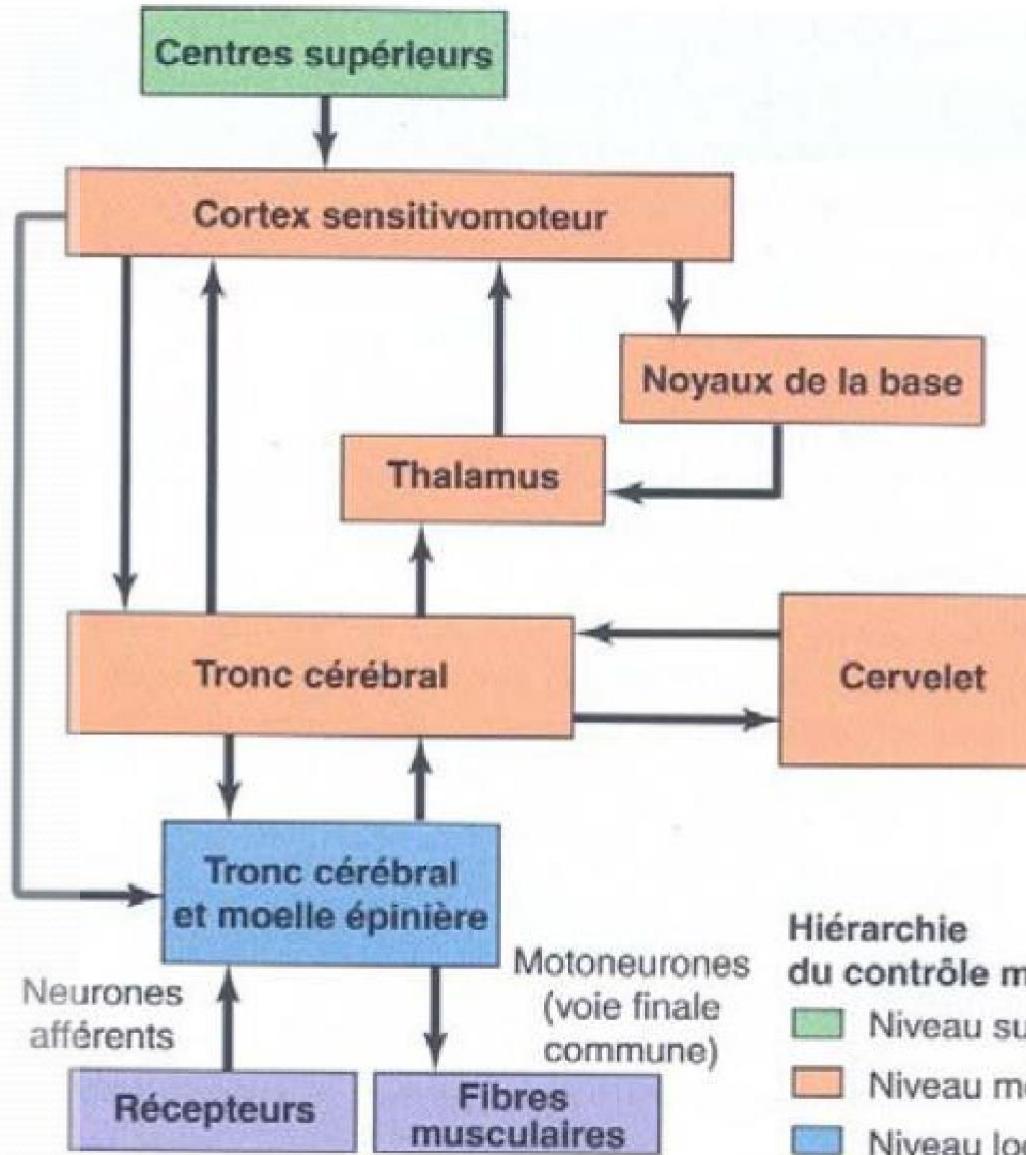
Données Histo chimiques

- La majorité des synapses du Pallidum et SNr se font avec les neurones du striatum (90%) le reste avec NST.
- Les neurones du NST ont un effet excitateur sur leurs cibles pallidale et nigrale (SNr).
- On distingue deux territoires fonctionnels dans le striatum selon les aires corticales d'origine :
 - *Le territoire somatomoteur (putamen)* : reçoit des projections bilatérales des deux cortex moteurs.
 - organisé somatotopiquement avec trois bandes (jambe, bras, face) dans le sens médio latéral
- *Le territoire associatif (Noyau Caudé)* : reçoit des projections homolatérales du cortex frontal, pariétal, temporal et occipital.
- Le *striatum ventral* est un *territoire limbique*.

IV/Relation des NGC avec les composants majeurs du système moteur

- Les ganglions de la base et le cervelet sont deux systèmes parallèles, recevant et projetant leurs influences au cortex cérébral à travers des parties séparées du thalamus ventro-latéral.
- Ils influencent également le TC et La moelle spinale sans avoir de projections directes sur les motoneurones.
- Ils ont un rôle essentiel dans la planification, l'initiation, et le contrôle du déroulement du mouvement.





Extrait de Physiologie humaine (Vander, Sherman, Luciano)

V/ Principales connexions des NGC

- Les NGC sont connectés au cortex cérébral et au thalamus dont ils reçoivent des projections afférentes et projettent leurs efférences en retour vers le cortex, le thalamus et le tronc cérébral :
- Le striatum constitue la porte **d'entrée principale** des messages afférents en provenance du cortex vers les NGC
- le groupe Gpi-SNr servent de **porte de sortie** vers le cortex via des noyaux relais spécifiques du thalamus.

BOUCLE SOUS-CORTICALE DE RÉGULATION MOTRICE PASSANT PAR LES NOYAUX GRIS

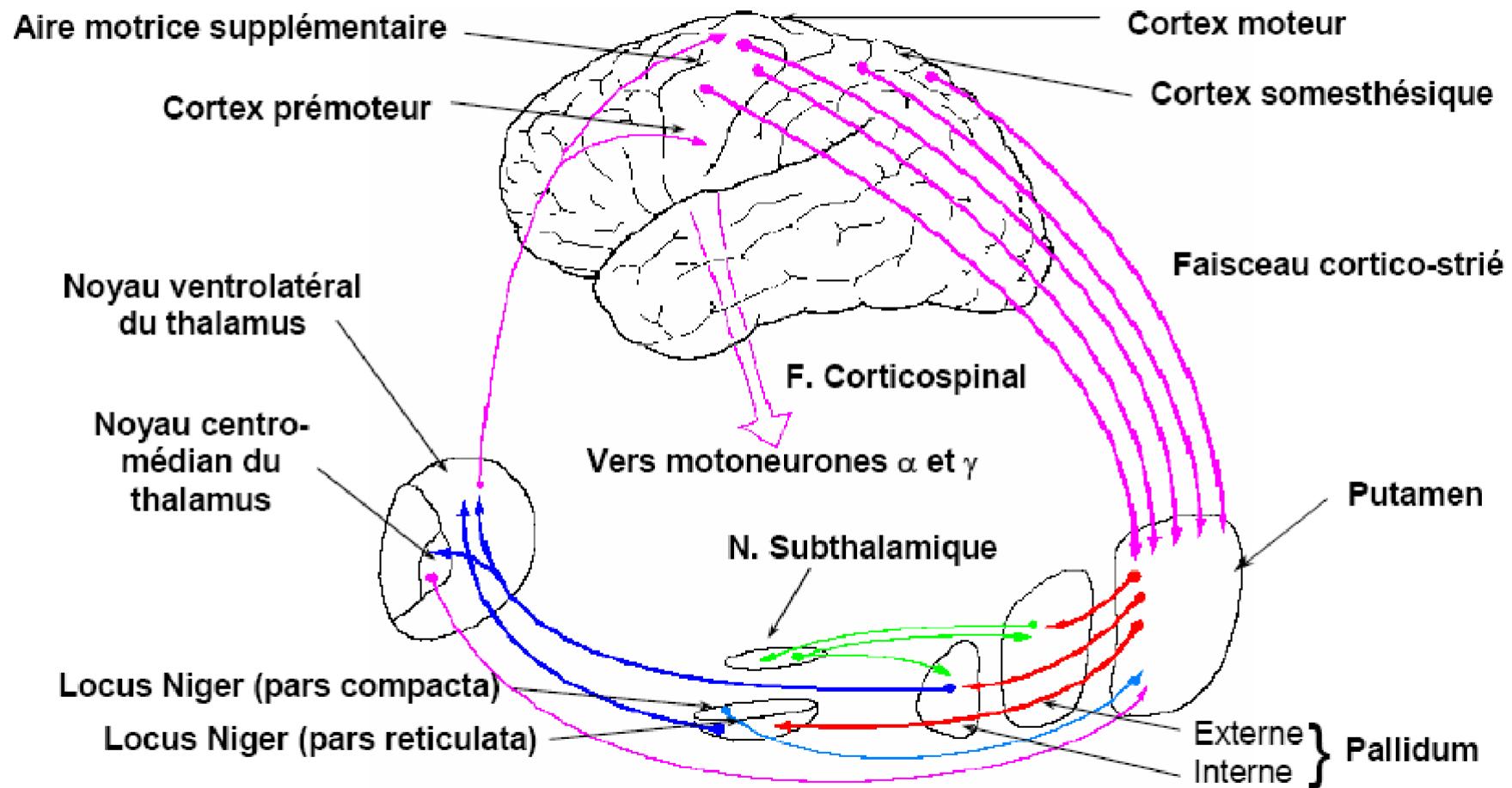
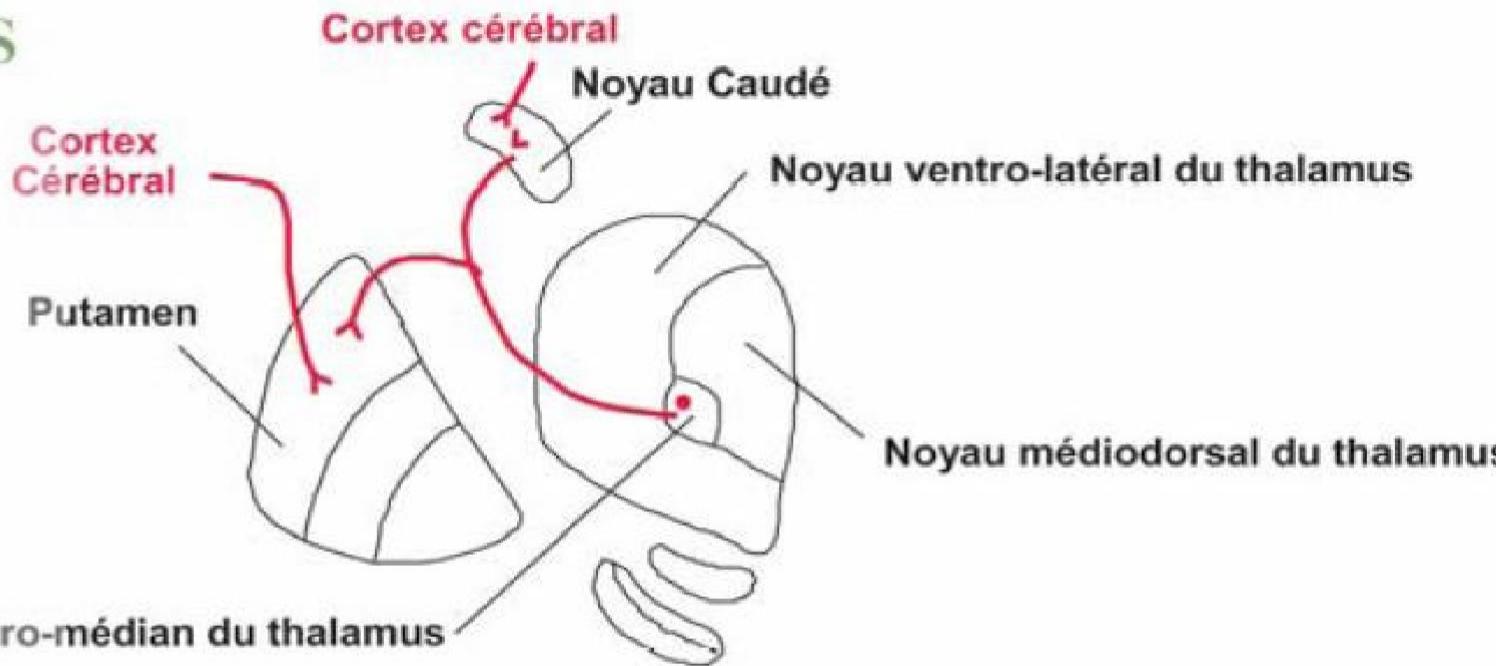


Figure adaptée de Kandel et al, 1991 et Vibert et al, 2005 (Neurophysiologie, Campus illustré, Elsevier eds)

PRINCIPALES CONNEXIONS DES NOYAUX DE LA BASE

ENTRÉES



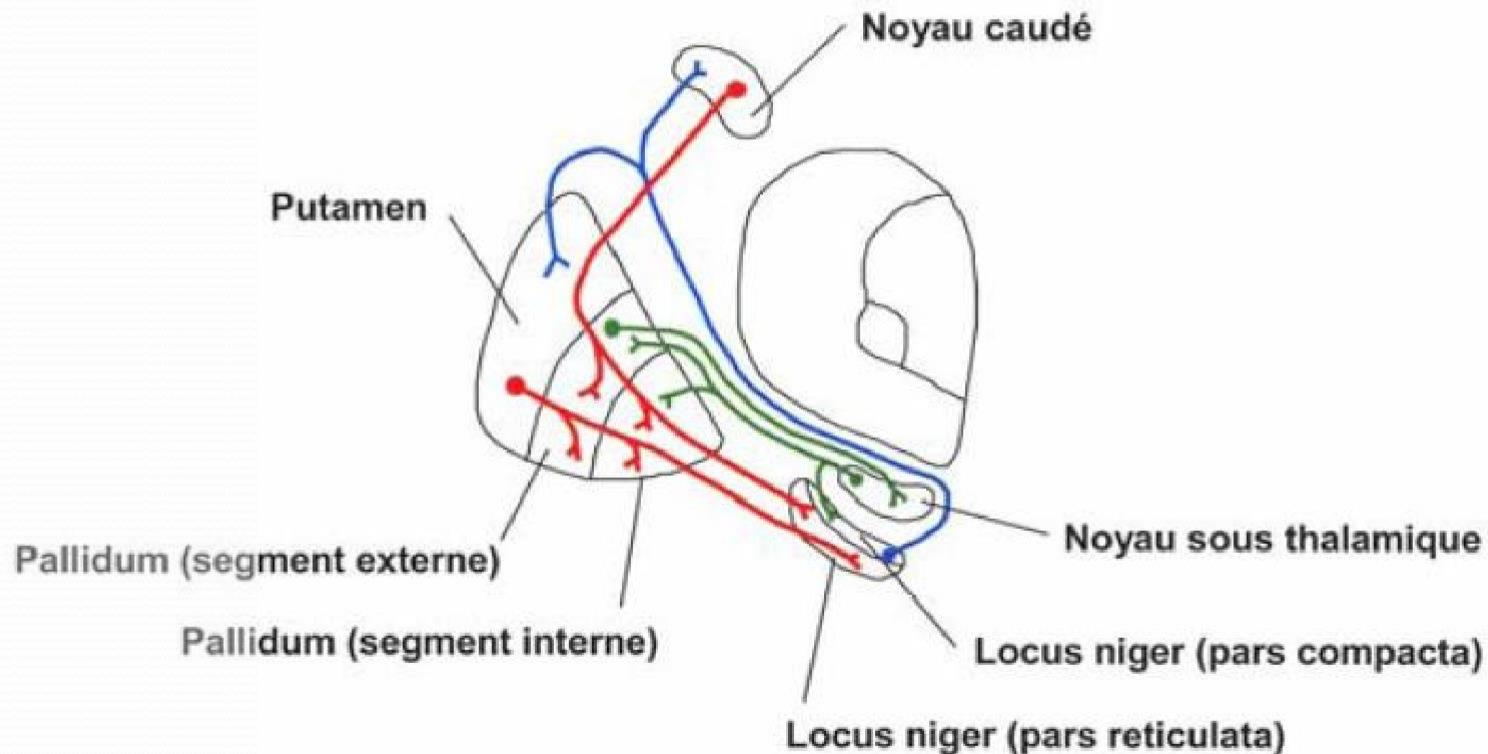
*Adapté d'après Dupui, Enseignement Neurophysique
Faculté Médecine-Toulouse*

Striatum – voie d'entrée

Afférence la plus importante corticale – faisceau cortico – striatal
(cortex sensitivo-moteur – aires corticales d'association)

PRINCIPALES CONNEXIONS DES NOYAUX DE LA BASE

INTER-CONNEXIONS



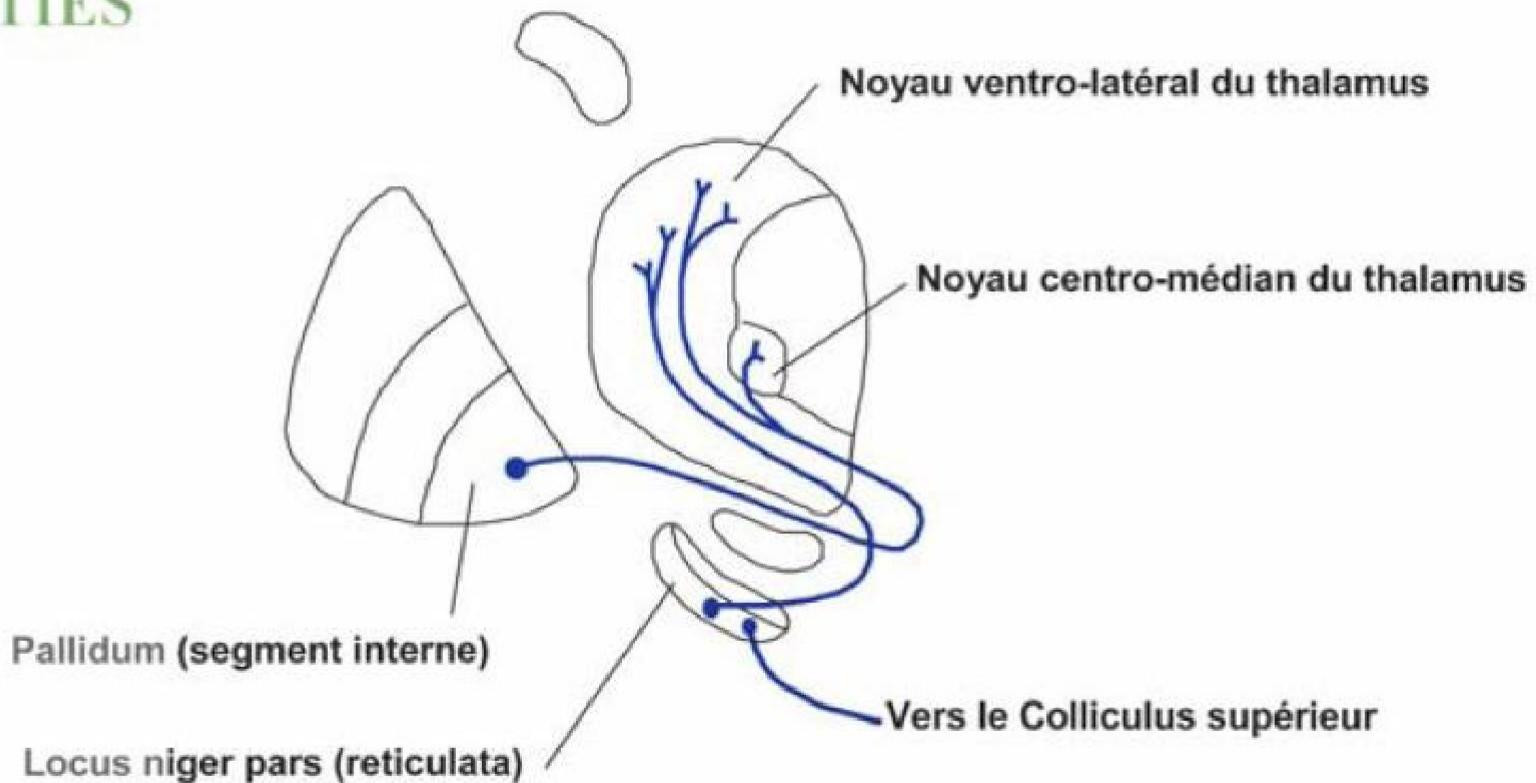
Projections du striatum sur le pallidum

Circuit pallidum-corps de Luys

*Adapté d'après Dupui, Enseignement
Neurophysiologie, Faculté Médecine-Toulouse*

PRINCIPALES CONNEXIONS DES NOYAUX DE LA BASE

SORTIES



Efférences **pallidum interne (Gpi)** et substance noire vers le thalamus + colliculus supérieur

*Adapté d'après Dupui, Enseignement Neurophysiologie,
Faculté Médecine-Toulouse*

VI/Réseau de circuits en boucles parallèles corticaux-striato-pallido-thalamo-corticales

- En 1980 un modèle de fonctionnement des NGC a été proposé,
- Il s'agit d'un réseau comportant plusieurs circuits e
- Chaque circuit est indépendant et assure un rôle particulier, moteur, associatif ou limbique.
- Ils sont constitués de *boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales reliant des aires corticales spécifiques à des territoires indépendants des NGC qui projettent en retour sur les mêmes aires corticales via des noyaux de relais spécifiques du thalamus.*

boucles parallèles corticaux-striato-pallido-thalamo-corticales

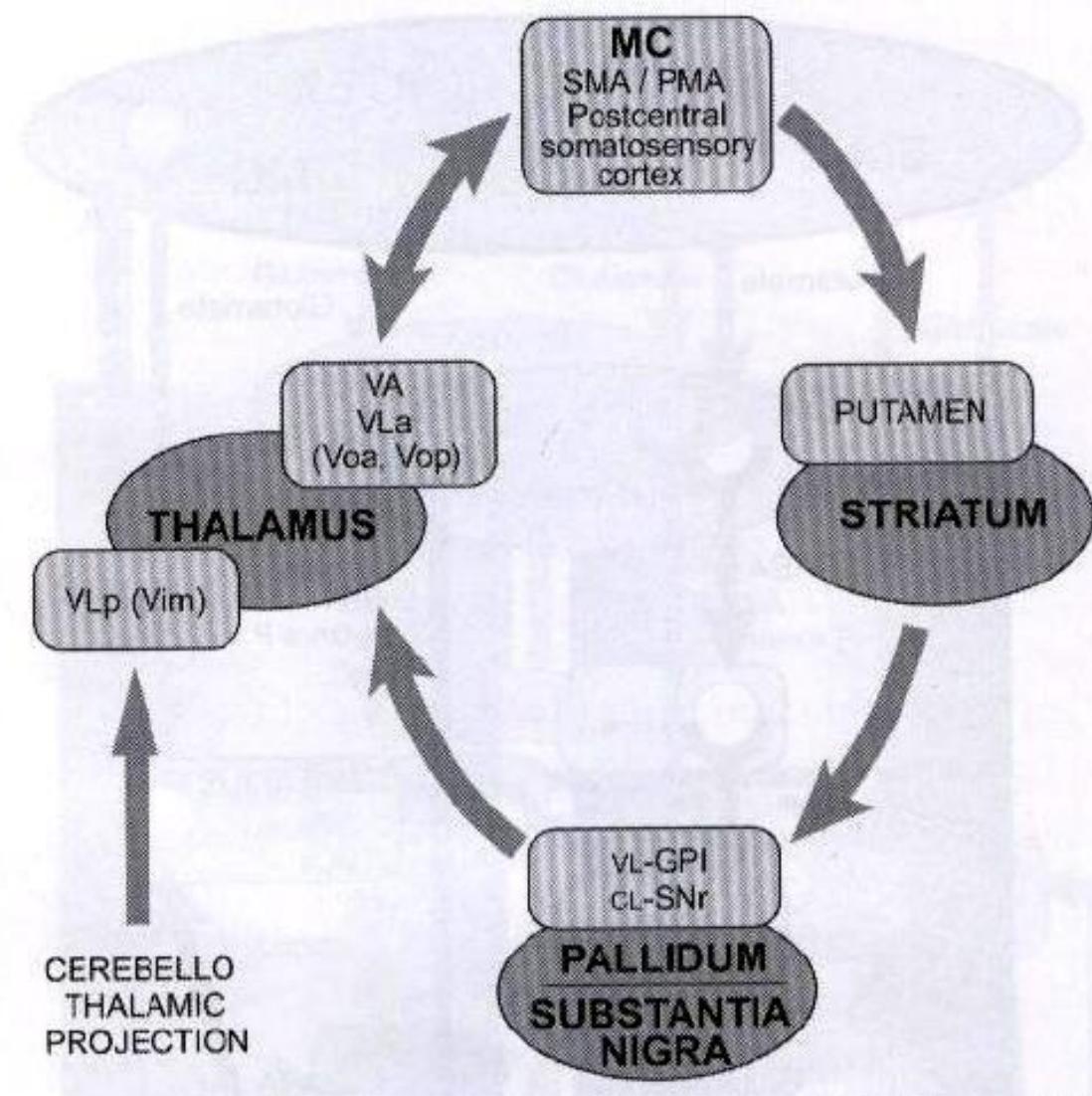


Figure 4

Les différentes boucles du circuit cortico-striato-pallido-thalamo-cortical de Delong.

MC – cortex Moteur Primaire ;
SMA – Aire Motrice Supplémentaire ; PMA – aire prémotrice ; vl-GPi – Partie ventro latérale du Pallidum Interne ; cl-SNr – partie caudolatérale de la Substance Noire pars reticulata ; VLp – partie postérieure du noyau ventro latéral du thalamus (Vim – ventral intermédiaire dans la dénomination d'Hassler) ; Va – ventral antérieur ; VLa – partie antérieure du thalamus ventro latéral (Voa et Vop selon Hassler)

1/ Le circuit oculomoteur

- Il intervient dans le contrôle de mouvements oculaires appelés saccades.
 - origine corticale au niveau de l'aire oculomotrice (aire 8 de Brodmann) qui projette sur le Noyau Caudé (NC) et le Colliculus Supérieur (CS).
 - Le NC projette sur la SNr qui envoie ses efférences vers le CS et en retour vers l'aire 8 corticale.
-
- L'activité tonique des neurones de la SNr inhibe en permanence les neurones du CS.
 - Les neurones du CS ne peuvent activer une saccade oculaire sous la commande du cortex oculomoteur que si l'inhibition de la SNr est levée.
 - Lorsque le cortex oculomoteur est actif, il excite simultanément le NC et le CS.
 - L'activation du NC désinhibe les neurones de la SNr et permet le déclenchement d'une saccade oculaire vers le champ visuel controlatéral.

Le circuit oculomoteur

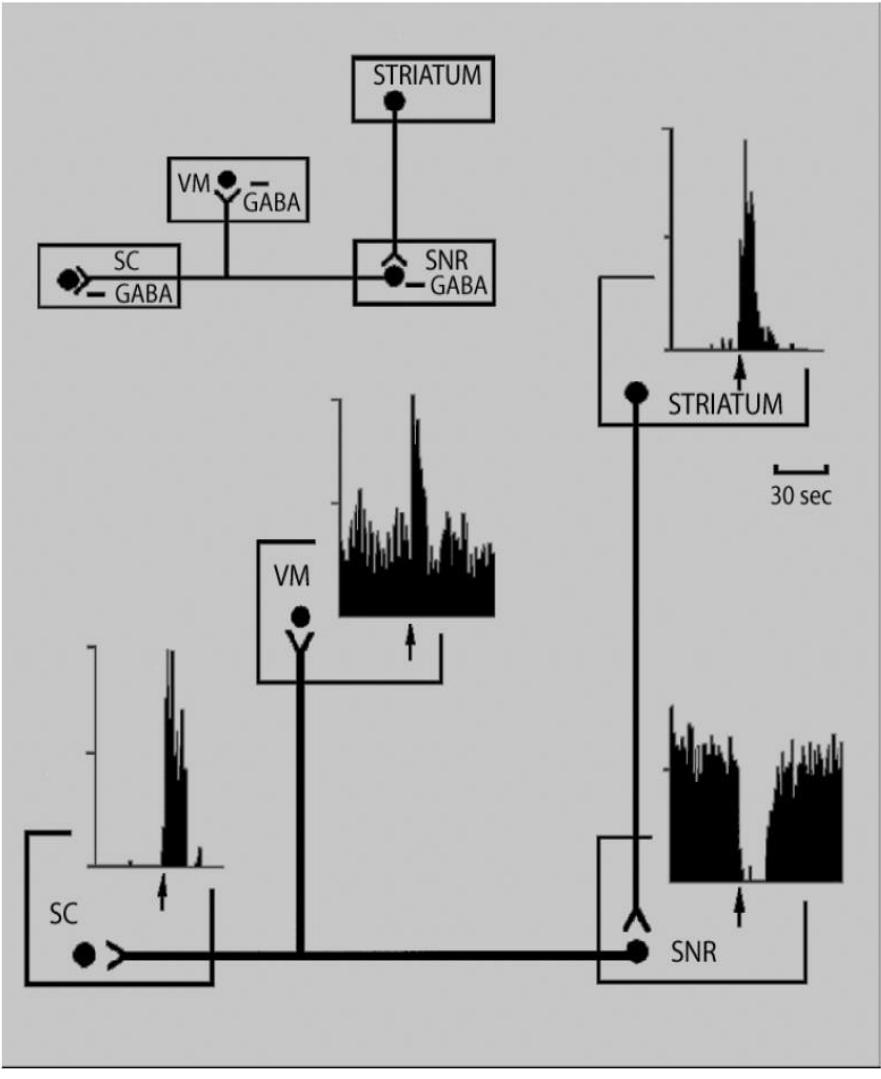


Figure 5

Effet de la stimulation du striatum sur l'activité neuronale de la SNR, du Colliculus Supérieur et du cortex oculomoteur (VM). Les histogrammes traduisent le nombre de potentiels d'actions émis par seconde par le neurone enregistré.
Enregistrements monocellulaire par microélectrode.
SC – Colliculus supérieur ;
SNR – Substance Noire Reticulata

2/ Le circuit squeletto-moteur

- Ce circuit implique (*les aires 4 et 6 de Brodmann*) et le *cortex somatosensoriel* qui projettent sur le *putamen*.
 - *Le putamen* projette à son tour sur *GPi* et la *SNr*.
 - Ces noyaux projettent respectivement sur les noyaux *Vop* (*VLa*) et *Voa* (*VA*) du thalamus.
-
- On distingue **deux voies** selon les 2 populations de neurones striataux (leurs cibles et leur sensibilité à la dopamine):
 - Les neurones synthétisant le neuropeptide substance P projettent mono-synaptiquement sur les noyaux de sortie des NGC (*GPi* et *SNr*), constituant ce que l'on appelle la **voie directe**.
 - Ceux contenant la Dynorphine et l'Enképhaline projettent sur le *GPe* → le *NST* → *GPi* / *SNr*. Cette projection polysynaptique vers les noyaux de sortie est appelée **voie indirecte**.

2/ Le circuit squeletto-moteur

Les deux voies ont des rôles fonctionnels opposés

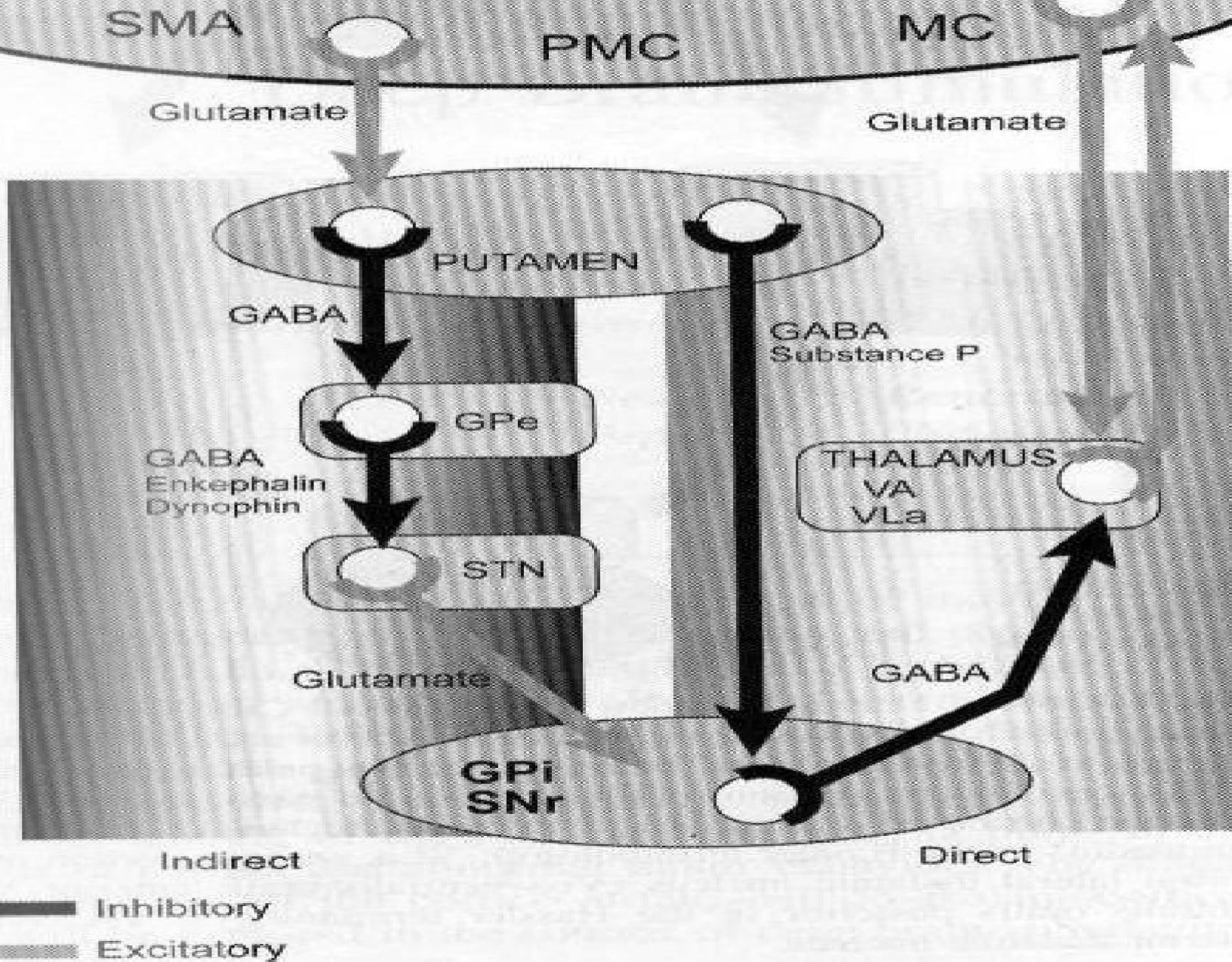
1. l'activation de la voie directe → réduction de l'activité des noyaux de sortie conduisant → désinhibition de l'activité thalamocorticale.

Les conséquences : facilitation des mouvements.

2. l'activation de la voie indirecte → inhibition de l'activité thalamocorticale ce qui tend à réduire les mouvements.

Les projections du cortex sur les NGC et les projections réciproques thalamocorticale sont glutaminergiques excitatrices.

CEREBRAL CORTEX



2/ Le circuit squeletto-moteur

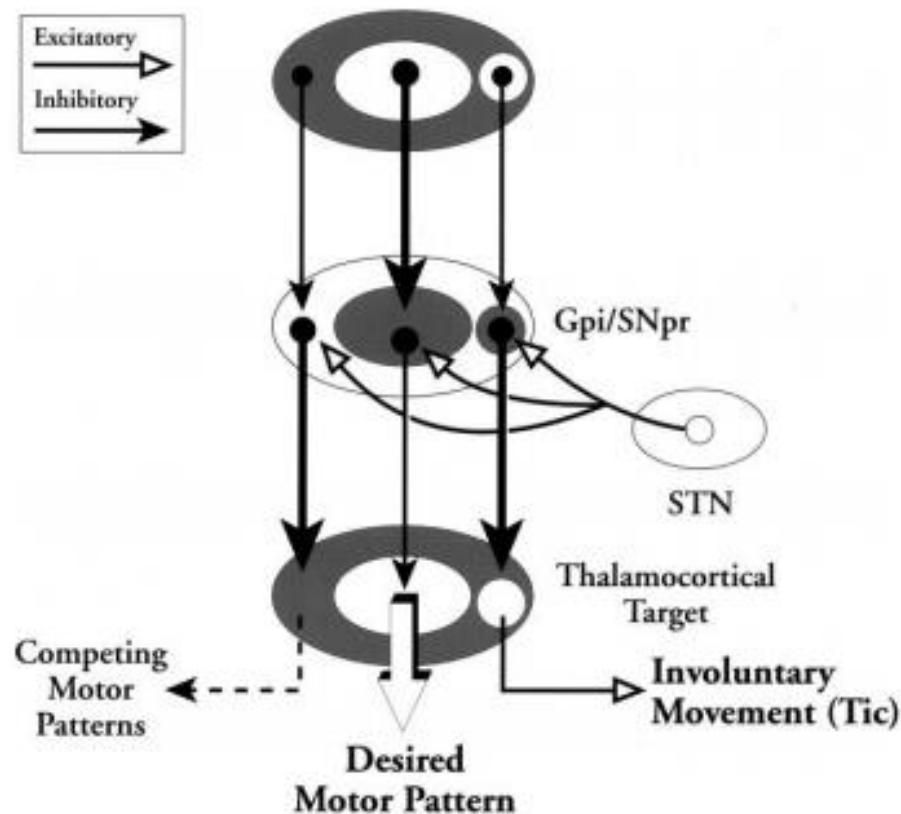


Figure 3. Schematic of hypothetical reorganization of basal ganglia output in tic disorders. Excitatory projections are indicated with open arrows, and inhibitory projections are indicated with filled arrows. When a discrete set of striatal neurons becomes active inappropriately (right of figure), the result is aberrant inhibition of a discrete set of GPi neurons. The abnormally inhibited GPi neurons disinhibit thalamocortical mechanisms involved in a specific unwanted, competing motor pattern, which results in a stereotyped involuntary movement (tic). GPi = globus pallidus pars interna; SNpr = substantia nigra pars reticulata; and STN = subthalamic nucleus.

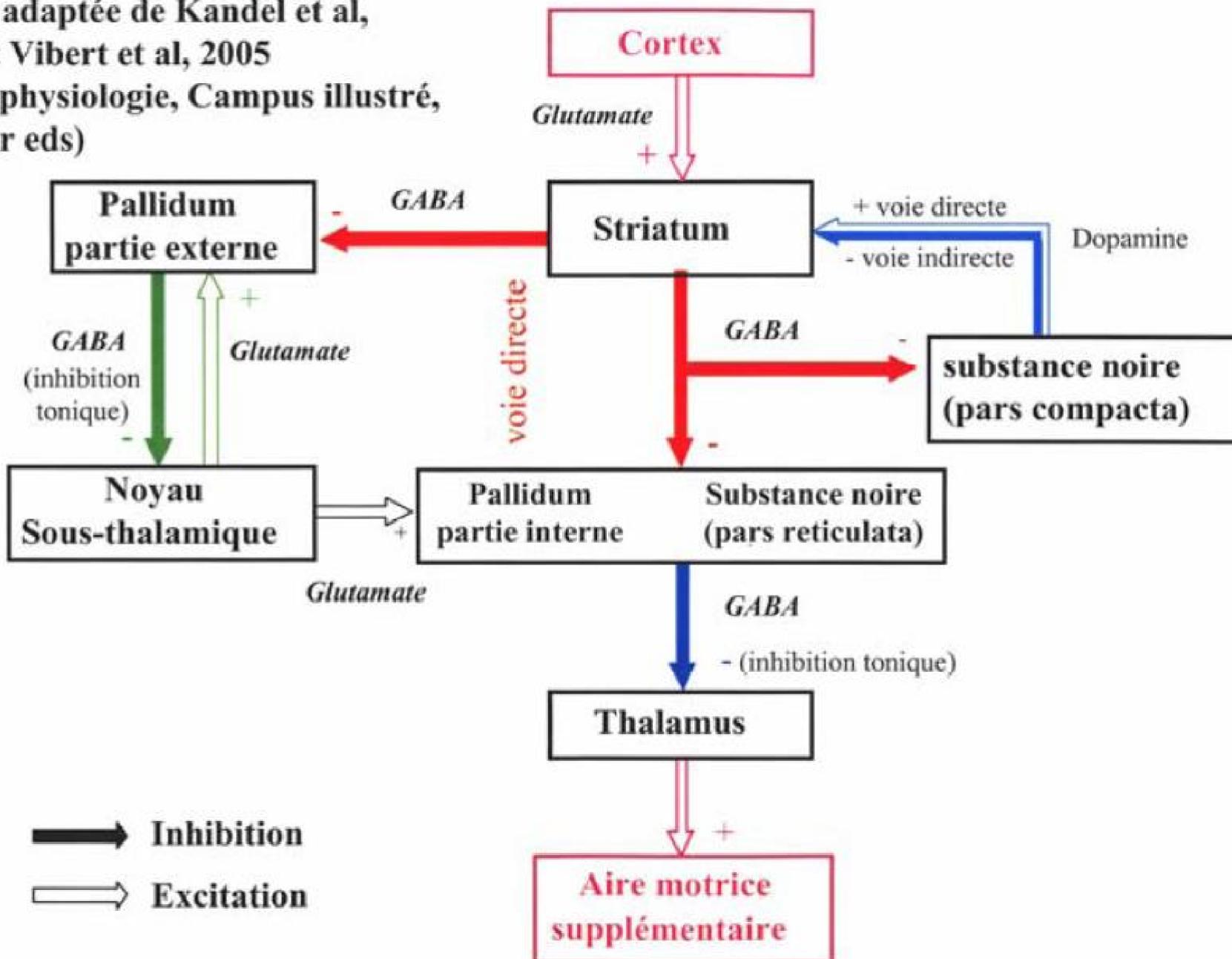
CONNEXIONS DES NOYAUX GRIS

Figure adaptée de Kandel et al,

1991 et Vibert et al, 2005

(Neurophysiologie, Campus illustré,
Elsevier eds)

voie indirecte



3/Autres connexions

Plus récemment, d'autres connexions ont été décrites :

- Il existe notamment des projections directes excitatrices des aires motrice supplémentaire AMS (SMA) et prémotrice (PMA) corticales sur le NST.
- Ce noyau envoie des projections en retour vers le GPe.
- On a aussi identifié des projections du GPe vers les noyaux GPi / SNr.

4/Role de la Dopamine

- La dopamine est produite par les neurones de la Substance Noire pars compacta (SNc).

Les neurones de la voie dopaminergique nigro-striatale projettent sur deux types de neurones striataux . Leur sensibilité à la dopamine est opposée:

- Ceux de *la voie directe* possèdent des récepteurs D1 et
- ceux de *la voie indirecte* ont des récepteurs de type D2

La dopamine produit un effet :

- excitateur sur les récepteurs D1
- inhibiteur sur les récepteurs D2.

- Par son effet sur le striatum, la dopamine entraîne une désinhibition des voies thalamocorticales. Ceci facilite l'exécution des mouvements.

CEREBRAL CORTEX

SMA

PMC

MC

Glutamate

Glutamate

PUTAMEN

D2

D1

GABA

Dopamine

GABA
Substance P

SNC

GPe

GABA
Enkephalin
Dynorphin

Glutamate

Glutamate

STN

Glutamate

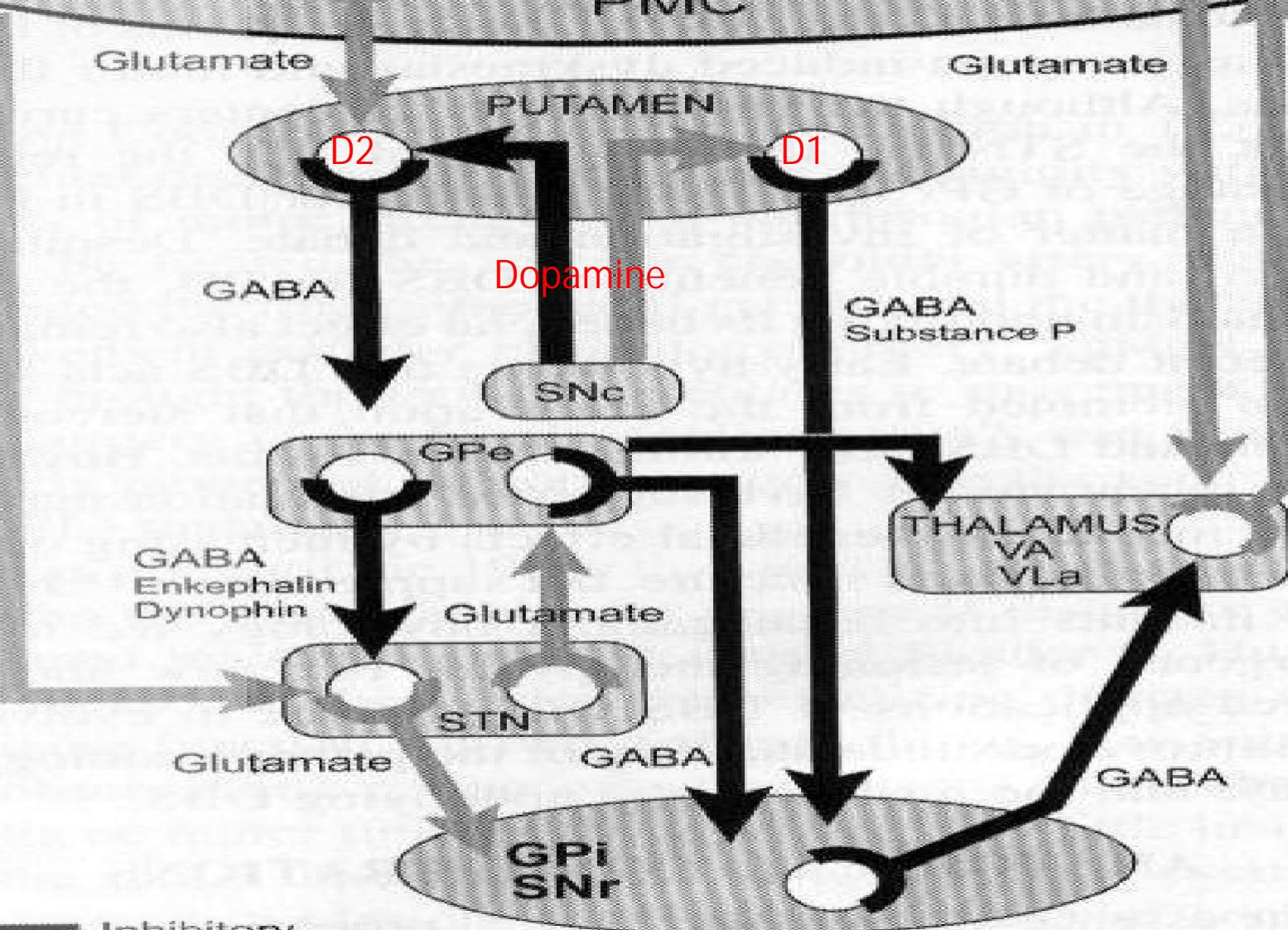
GABA

GPi
SNr

GABA

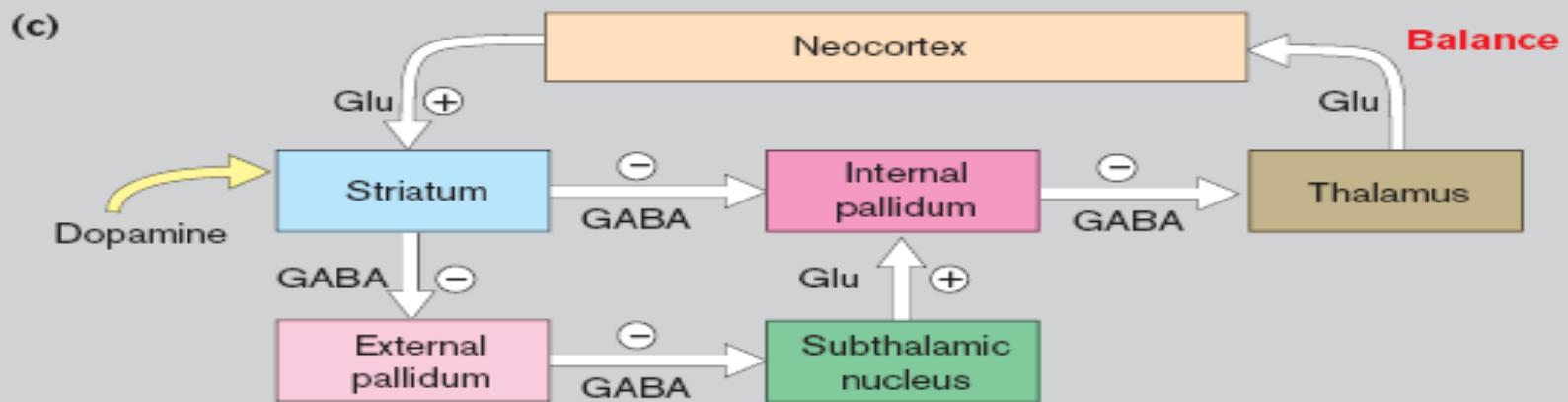
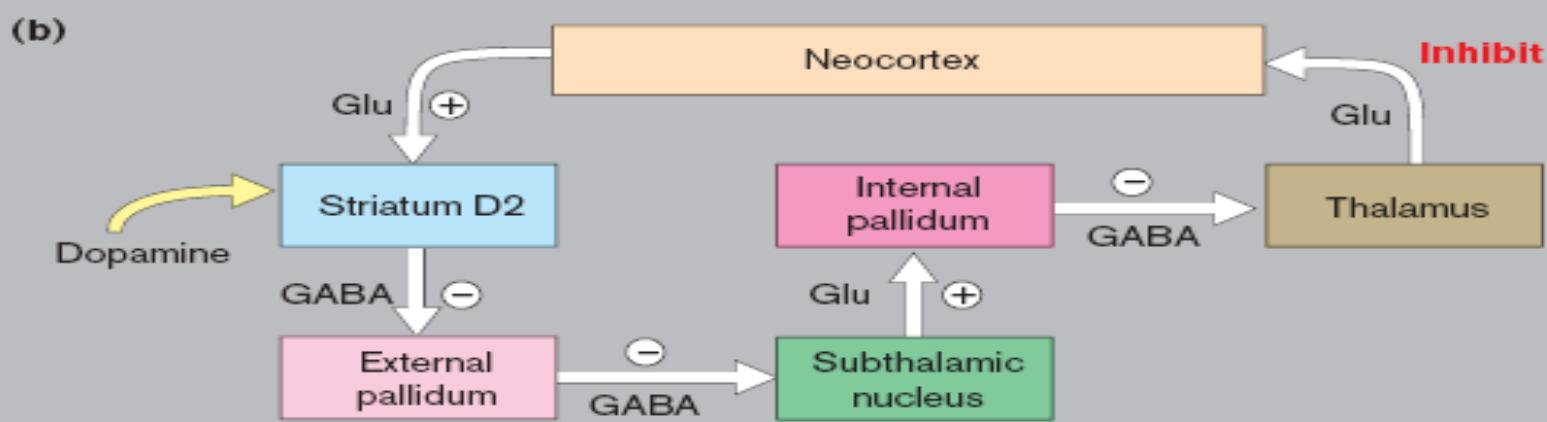
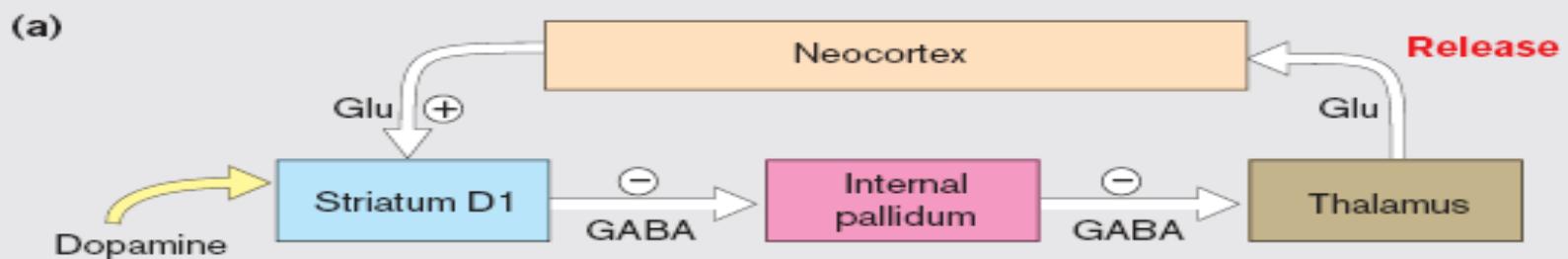
GPe

THALAMUS
VA
VLa



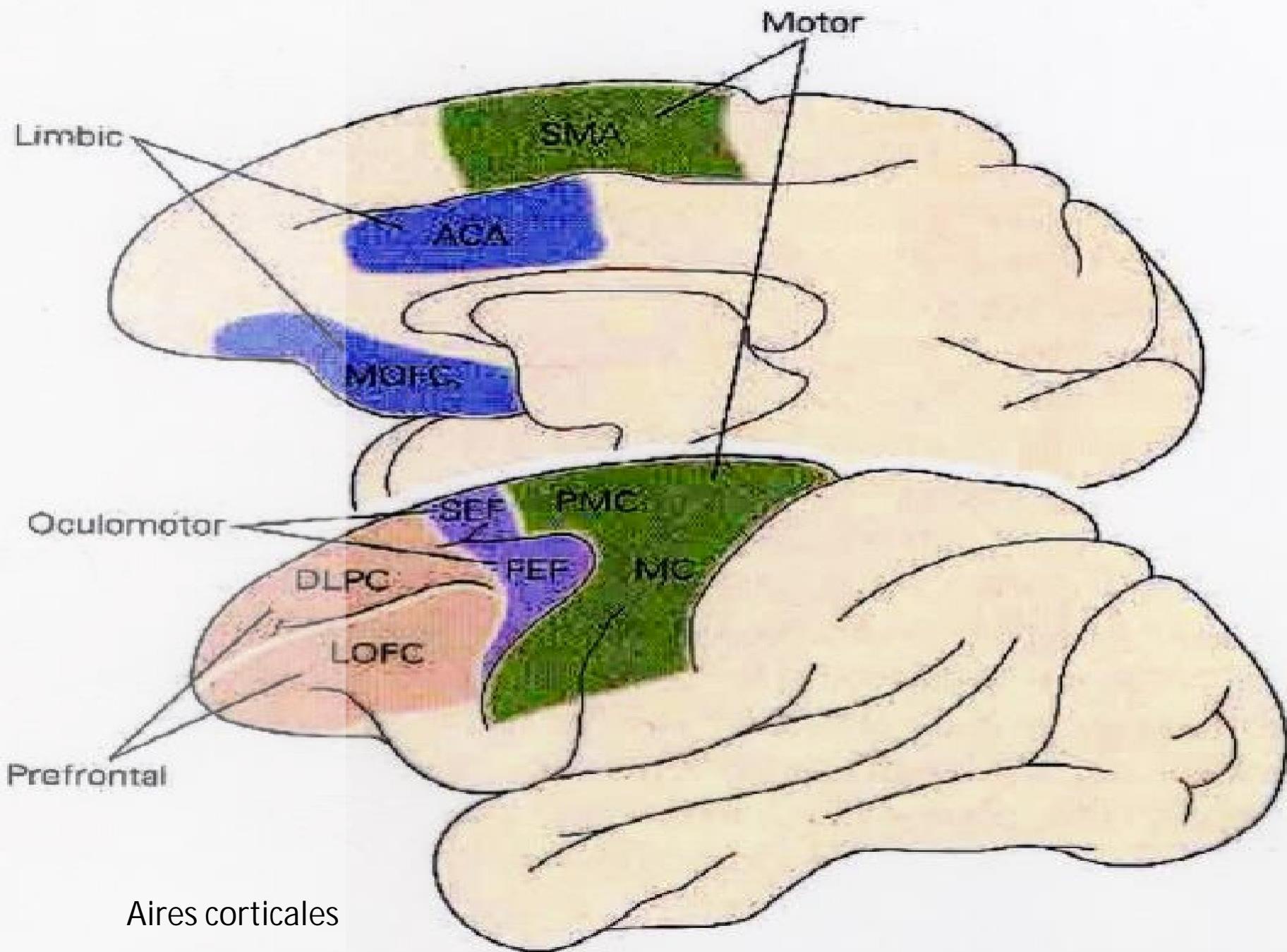
Inhibitory

Excitatory



5/Circuits cognitifs

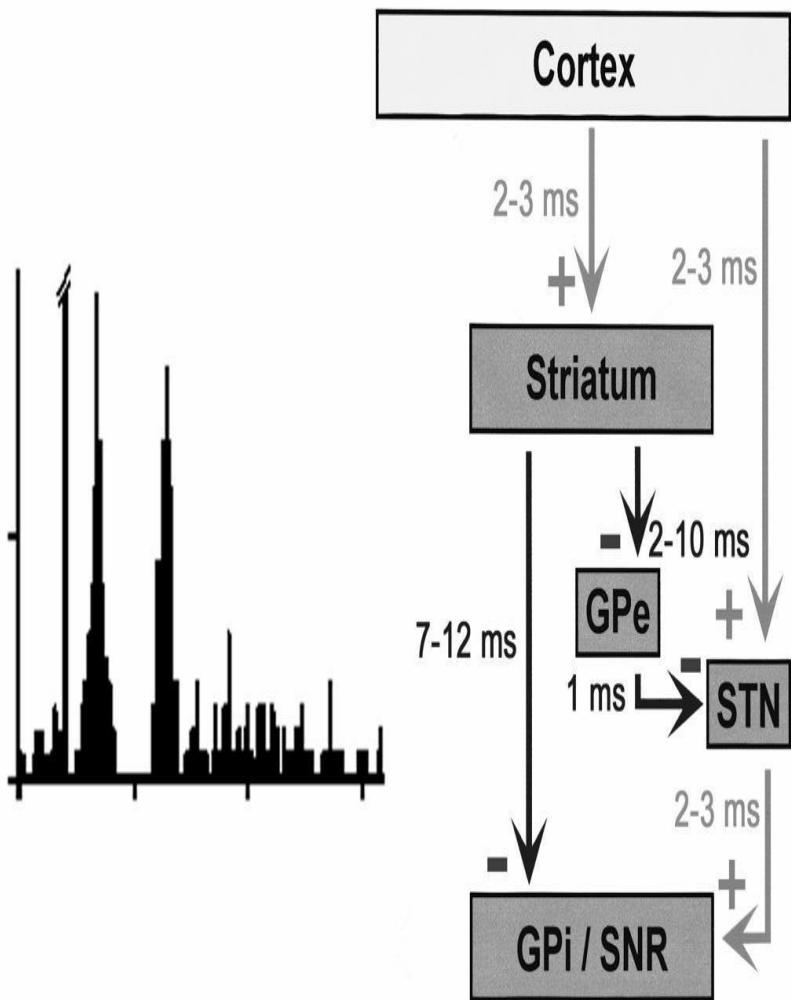
- Les NGC ont également un rôle dans les activités cognitives, l'humeur et les comportements non moteurs.
- 3 autres circuits cortico-striato- pallido-thalamo-corticaux :
 - **Le circuit préfrontal dorsolatéral** : impliqué dans la préparation et programmation des actions
 - Cortex associatif (aires 9 et 10 de Brodmann) → noyau caudé → GPi/SNr.
 - GPi/SNr → noyaux Ventral Antérieur et Medio Dorsal du thalamus → cortex préfrontal dorsal.
- **Le circuit orbitofrontal latéral** implique le noyau caudé, le pallidum interne et la SNr et le thalamus → cortex orbito frontal.
 - Ce circuit joue un rôle dans l'empathie et les réponses appropriées aux stimuli sociaux.
- **Le circuit cingulaire antérieur** implique le striatum ventral. Celui-ci reçoit des afférences limbiques de l'amygdale, l'hippocampe et le cortex entorhinal.
 - Le striatum ventral → le pallidum ventral → noyaux CentroMédian et Para fasciculaire du thalamus.
 - Ce circuit joue un rôle important dans la motivation des comportements.



VII/Données électrophysiologiques

- une stimulation du cortex somatomoteur et enregistrement des réponses par microélectrode au niveau d'un seul neurone du GPi.
- L'analyse des latences des réponses montre comment le message cortical parvient au pallidum par les trois voies possibles :
 - La voie la plus rapide passe du cortex au pallidum via le NST.
 - La seconde assez rapide est la voie directe.
 - La troisième est la voie indirecte qui passe successivement par le striatum, le GPe et le NST.

Données électrophysiologiques



Réponse triphasique (excitation-inhibition-excitation) enregistrée avec une microélectrode dans le Pallidum (GPi) lors de la stimulation du cortex somatomoteur.

L'histogramme dans la partie gauche illustre le nombre de potentiels d'actions enregistrés par seconde en fonction du temps suivant la stimulation (trait vertical interrompu).

A droite, temps de propagation du signal selon les circuits et relais synaptiques traversés. La voie ultra directe trans NST (STN) vers le Gpi est particulièrement rapide et responsable de la première réponse excitatrice.

VIII/ Fonctions

- Indications sur les fonctions basées sur l'observation de patients atteints par des maladies de ces structures.
- Les noyaux gris sont impliqués dans le **contrôle du mouvement** :
 - ✓ Permettent l'harmonie du mouvement
 - ✓ **Planification** - Choix de stratégies motrices adaptées
Assemblage et organisation des séquences nécessaires à la réalisation de l'action
 - ✓ **Programmation** et exécution d'actes moteurs complexes
 - ✓ Changements rapides d'activité

Fonctions

- **Les noyaux gris sont aussi impliqués dans d'autres fonctions :**
 - ✓ Contrôle des mouvements oculaires saccadiques (**boucle oculo-motrice**)
Projection GABAergique inhibitrice de la SNpr sur le colliculus supérieur (contrôle des saccades automatiques)
Hypokinésie oculo-motrice dans la maladie de Parkinson
 - ✓ **Boucle limbique** : expression motrice des émotions
 - ✓ **Boucle cognitive** : participe à l'apprentissage moteur et à la planification préalable des intentions motrices complexes.
Projection de la tête du noyau caudé vers le cortex préfrontal

IX/ Pathologie des NGB

L'altération du fonctionnement du circuit moteur squelettique entraîne :

- ✓ un ralentissement(akinésie de la maladie de parkinson par exemple)
- ✓ des mouvements involontaires (syndromes hyperkinétiques, dyskinésies).

Si les désordres fonctionnels touchent les autres circuits, ils peuvent donner lieu à :

- ❖ des troubles de l'action(impulsivité, apathie) pour le circuit associatif,
- ❖ Des troubles de l'humeur(manie, dépression) ou des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) pour le circuit limbique orbito-frontal latéral.

Pathologies des noyaux gris de la base

- Symptômes illustrent la dysfonction (et donc le rôle) des noyaux gris de la base
=> dérèglement de la projection du pallidum sur le thalamus
- Symptômes dus à des lésions à différents niveaux des noyaux gris de la base
 - ✓ Maladie de Parkinson
 - ✓ Chorée de Huntington
 - ✓ Ballisme
 - ✓ Athétose
 - ✓ Dystonie

Pathologies des noyaux gris de la base

Maladie de Parkinson :

- Environ 1% des sujets de plus de 60 ans
- Signes cliniques
 - ✓ **Akinésie** (diminution du nombre de mouvements –difficulté à initier les mouvements)
 - ✓ Bradykinésie (lenteur des mouvements) – Hypokinésie
 - ✓ **Rigidité** – hypertonie plastique
 - ✓ **Tremblement** de repos (4-6 Hz - « émiettement »)
 - ✓ Expression figée sans signification émotionnelle
 - ✓ Démarche traînante – perte du balancement des bras
 - ✓ Posture voûtée et instable

Physiopathologie de la maladie de Parkinson

- L'activité excessive de la voie indirecte au niveau du STN apparaît comme un facteur important dans la production des signes parkinsoniens ;
- La perte des afférences dopaminergiques à partir de la substance noire pars compacta au striatum entraîne une augmentation de l'activité dans la voie indirecte et une diminution de l'activité dans la voie directe (action différente de la dopamine sur les récepteurs D1 et D2)
- Ces deux actions entraînent une augmentation de l'activité dans le Gpi :
→ augmentation de l'inhibition thalamo-corticale d'où les caractères hypokinétiques de la maladie
- Les signes moteurs anormaux sont réversibles par l'administration systémique d'agonistes des récepteurs de la dopamine

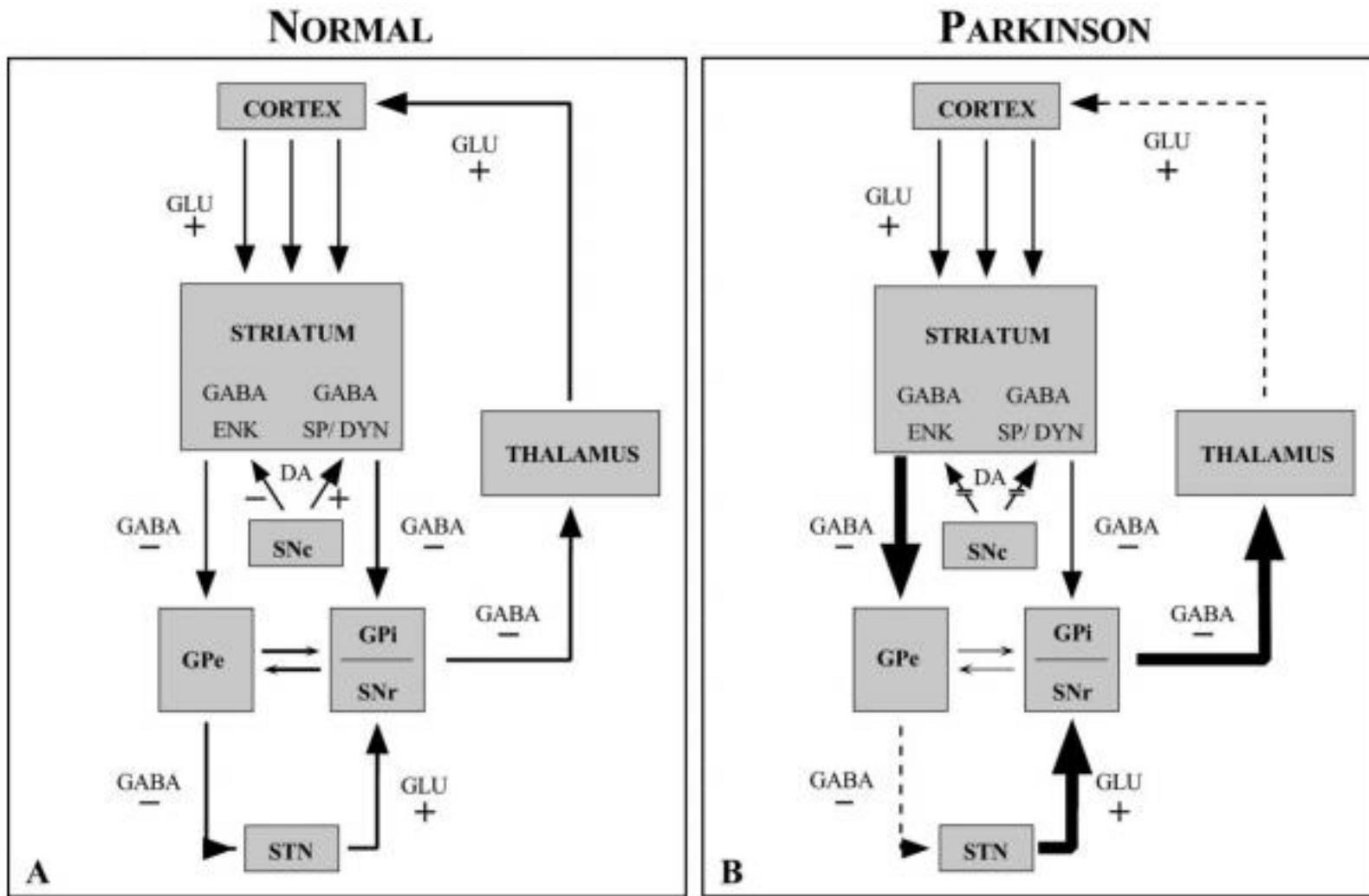


Fig. 1. Diagrams based on the current model of the basal ganglia illustrating the functional organization of this set of subcortical structures in a normal individual (A) compared with patients who died with Parkinson's disease (B). Thick and dashed lines indicate pathways that are believed to be respectively hyperactive or hypoactive in these pathological conditions.

CEREBRAL CORTEX

SMA

PMC

MC

Glutamate

Glutamate

PUTAMEN

D2

D1

GABA

Dopamine

GABA
Substance P

SNC

GPe

GABA
Enkephalin
Dynorphin

Glutamate

Glutamate

STN

Glutamate

GABA

GPi
SNr

GABA



Inhibitory



Excitatory



Sites d'intervention chirurgicales dans la maladie de parkinson

- La lésion du noyau STN réduit l'excitation excessive conduite vers le Gpi (amélioration remarquée sur les signes parkinsoniens chez les singes traités au MPTP)
- L'inactivation sélective de la portion sensori-motrice à la fois du noyau STN et du Gpi, est suffisante pour améliorer les signes moteurs cardinaux de la maladie de parkinson(akinesie-tremblement-et rigidité).
- Les lésions chirurgicales de la portion sensori-motrice du Gpi(pallidotomie) chez des patients présentant des cas avancés de la maladie, intraitables médicalement est également hautement efficace dans la réversibilité des symptomes .

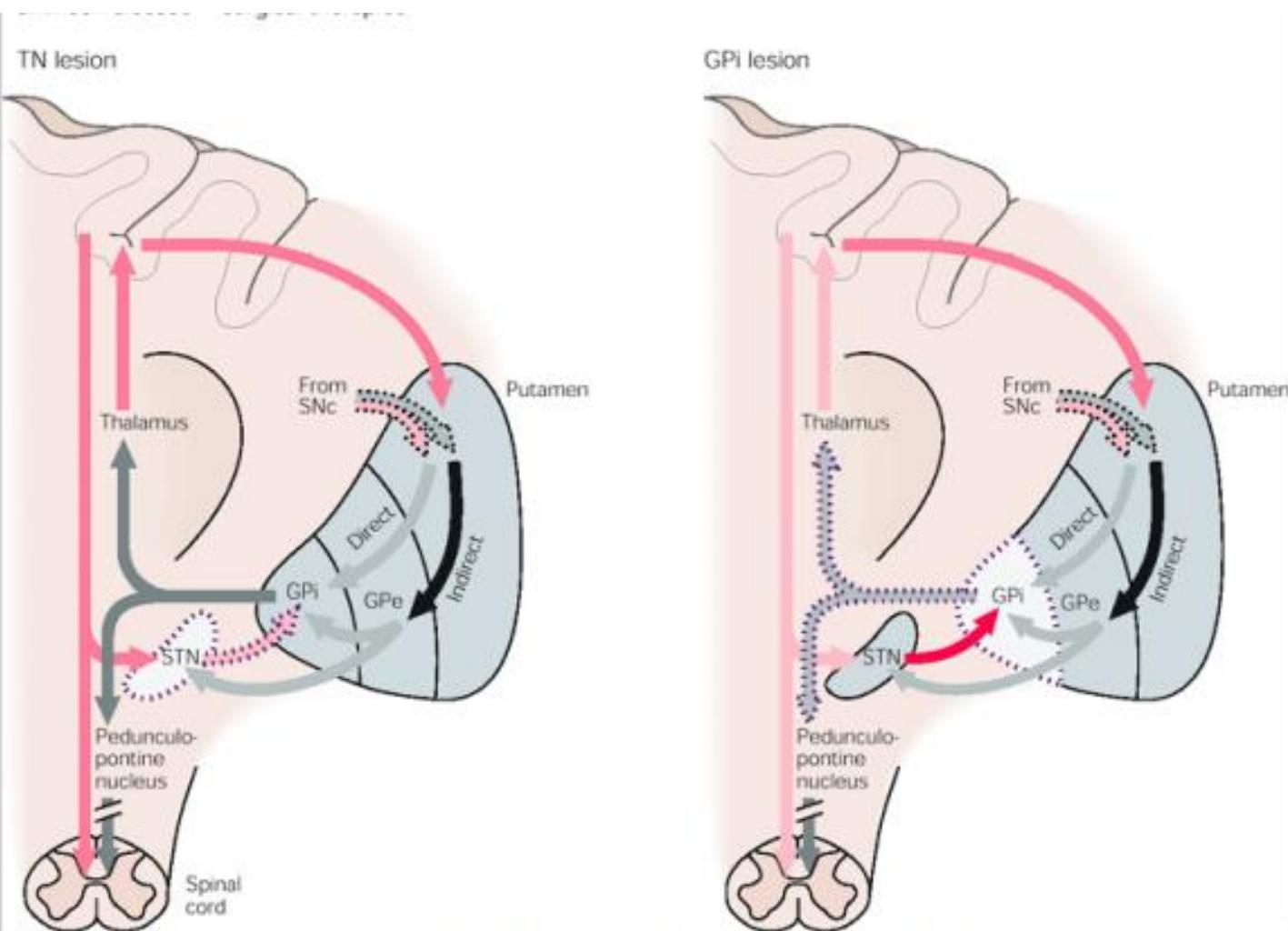


Figure 43-7 Sites of surgical intervention in Parkinson disease. Lesions of the subthalamic nucleus (left) or internal segment of the globus pallidus (right) effectively reduce parkinsonian signs and dyskinesias by respectively normalizing or eliminating abnormal and excessive output from the internal pallidal segment. GPe = external segment of the globus pallidus; GPI = internal segment of the globus pallidus; STN = subthalamic nucleus; SNC = substantia nigra pars compacta.

Pathologies des noyaux gris de la base

- **Ballisme**

- ✓ Mouvements involontaires, brusques et rapides, irréguliers de grande amplitude –Hypotonie
- ✓ Le plus souvent hémiballisme (controlatéral) à une lésion d'un des corps de Luys (noyau sub-thalamique) (AVC unilatéral)
- ✓ Illustre l'action stabilisatrice du NST - En cas de lésion diminution de l'influence inhibitrice du pallidum interne

Pathologies des noyaux gris de la base

- **Chorée de Huntington :**

- ✓ Dégénérescence des noyaux gris striés (noyau caudé - putamen) et du cortex (lobes frontaux en particulier).
- ✓ Affection génétique autosomale dominante (mutation du chromosome 4)
- ✓ Mouvements anormaux de tout le corps
- ✓ Hypotonie dans la plupart des cas ; parfois manifestations hypertoniques transitoires et localisées
- ✓ Démence

X/ Conclusion

Les études expérimentales récentes ont donné de nouvelles approches pharmacologiques et neurochirurgicales pour le traitement des malades et ceux grâce à une bonne connaissance du fonctionnement normal et pathologique des circuits parallèles impliquant les NGC.

La stimulation à haute fréquence est une nouvelle approche thérapeutique, qui a donné une amélioration spectaculaire des signes moteurs .

plusieurs centaines de patients (à Grenoble, puis dans d'autres villes françaises, européennes et américaines) ont bénéficié de l'implantation bilatérale d'électrodes de stimulation dans le NST.