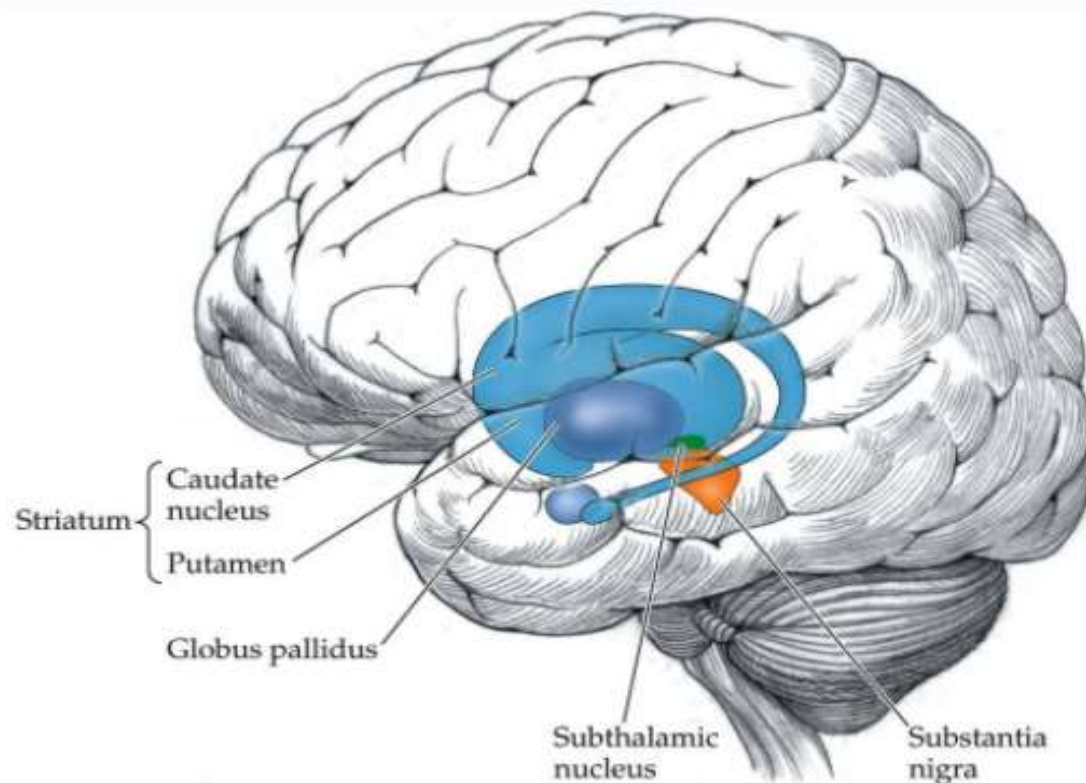


PHYSIOLOGIE DES GANGLIONS DE LA BASE



Dr SALEM.S

SOMMAIRE

- I. Introduction
- II. Données Anatomiques
- III. Données Histochimiques
- IV. Relation des NGC avec les Composants Majeurs du Système Moteur
- V. Principales Connexions des NGC
- VI. Réseau de Circuits en Boucles Parallèles Cortico-Striato-Pallido-Thalamo- Corticales
- VII. Données Électrophysiologiques
- VIII. Fonctions
- IX. Pathologies des NGB
- X. Conclusion

I/ INTRODUCTION

- Les noyaux gris centraux ou ganglions de la base consistent en quatre structures subcorticales qui associées aux différents aires corticales motrices, ainsi qu'au cervelet et aux noyaux moteurs du tronc cérébral, participent en au contrôle des mouvements.
- Les dysfonctionnements de ces noyaux ou de leurs connexions se traduisent par une pathologie motrice assez vaste qui peut aller d'une pauvreté extrême de mouvement (maladie de PARKINSON) jusqu'au contraire 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 est la première maladie du système nerveux à être identifiée comme une maladie moléculaire causée par un trouble dans le métabolisme du neurotransmetteur.
- Les études expérimentales récentes ont données de nouvelles approches pharmacologiques et neurochirurgicales pour le traitement des malades.

II/ Données anatomiques

NOYAUX OU GANGLIONS DE LA BASE:

Quatre Noyaux bilatéraux et symétriques:

- Le Striatum: formé par le noyau caudé et le Putamen
(même cyto-architecture-beaucoup de connexions identiques)
- Le Pallidum ou globus pallidus
- Le Noyau sous thalamique ou corps de Luys
- La Substance noire ou substantia nigra ou locus niger (pars réticulata et pars compacta (dopamine))

Données anatomiques

Les noyaux gris centraux sont situés à la base du cerveau d'où l'appellation de ganglions de la base (Basal Ganglia pour les auteurs Anglo-Saxons).

Le striatum comporte les deux noyaux les plus volumineux, le noyau caudé et le putamen. Le premier a une forme recourbée avec d'avant en arrière, la tête, le corps et la queue.

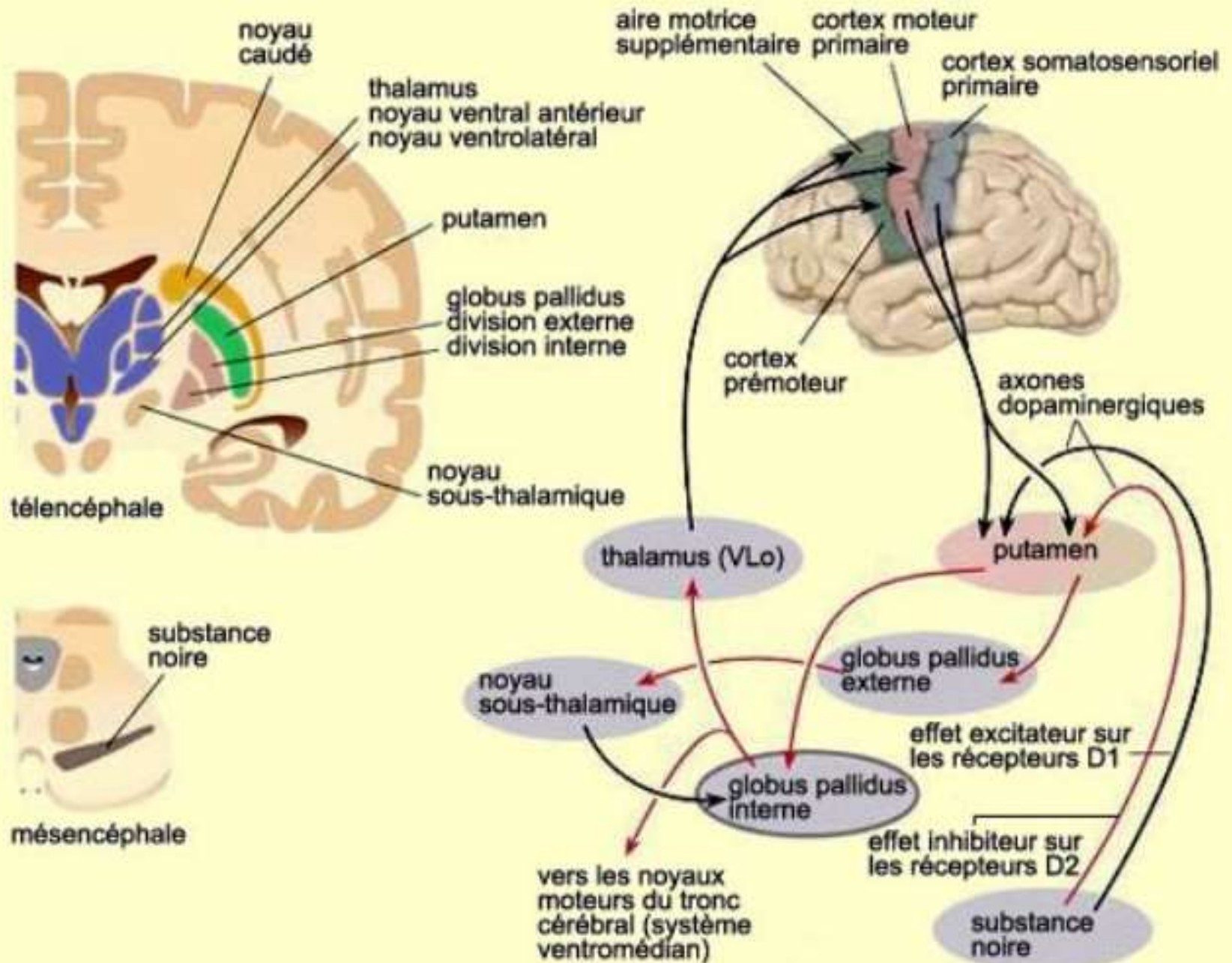
Le putamen et le Globus Pallidus (pallidum) sont à la jonction du diencephale et du télencéphale et ont une forme de banane en coupe horizontale.

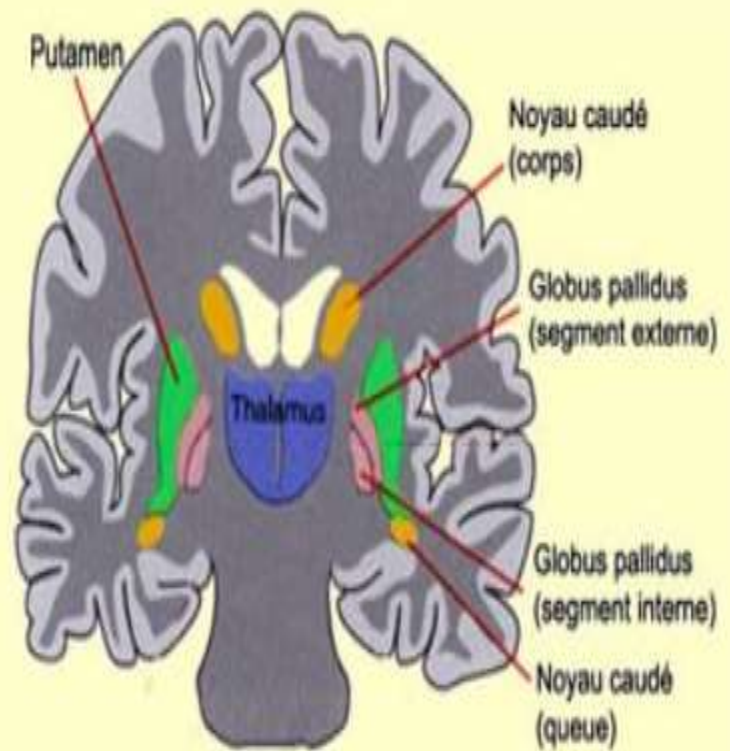
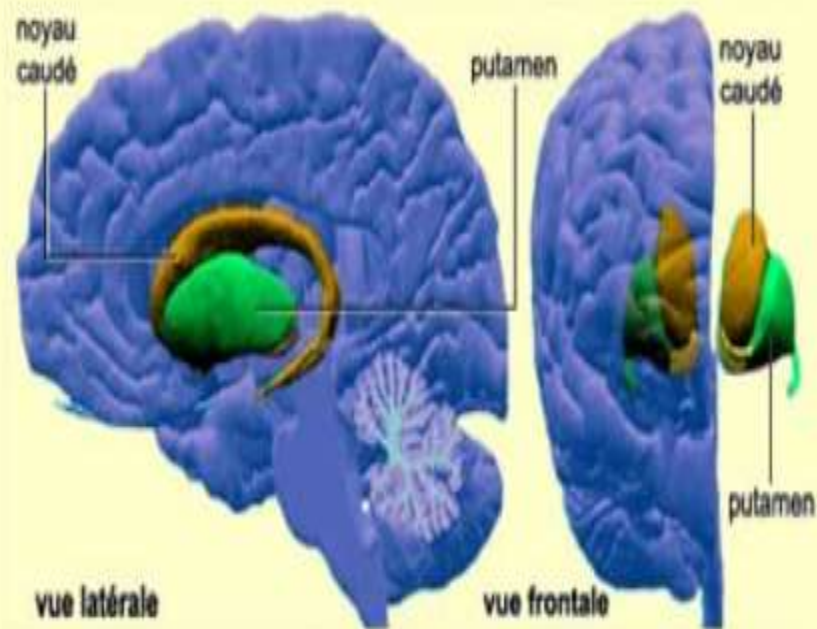
L'ensemble des deux a été nommé noyau lenticulaire du fait de leur forme triangulaire sur une coupe frontale.

Le Globus Pallidus est subdivisé en une partie externe et une partie interne (GPe, GPi).

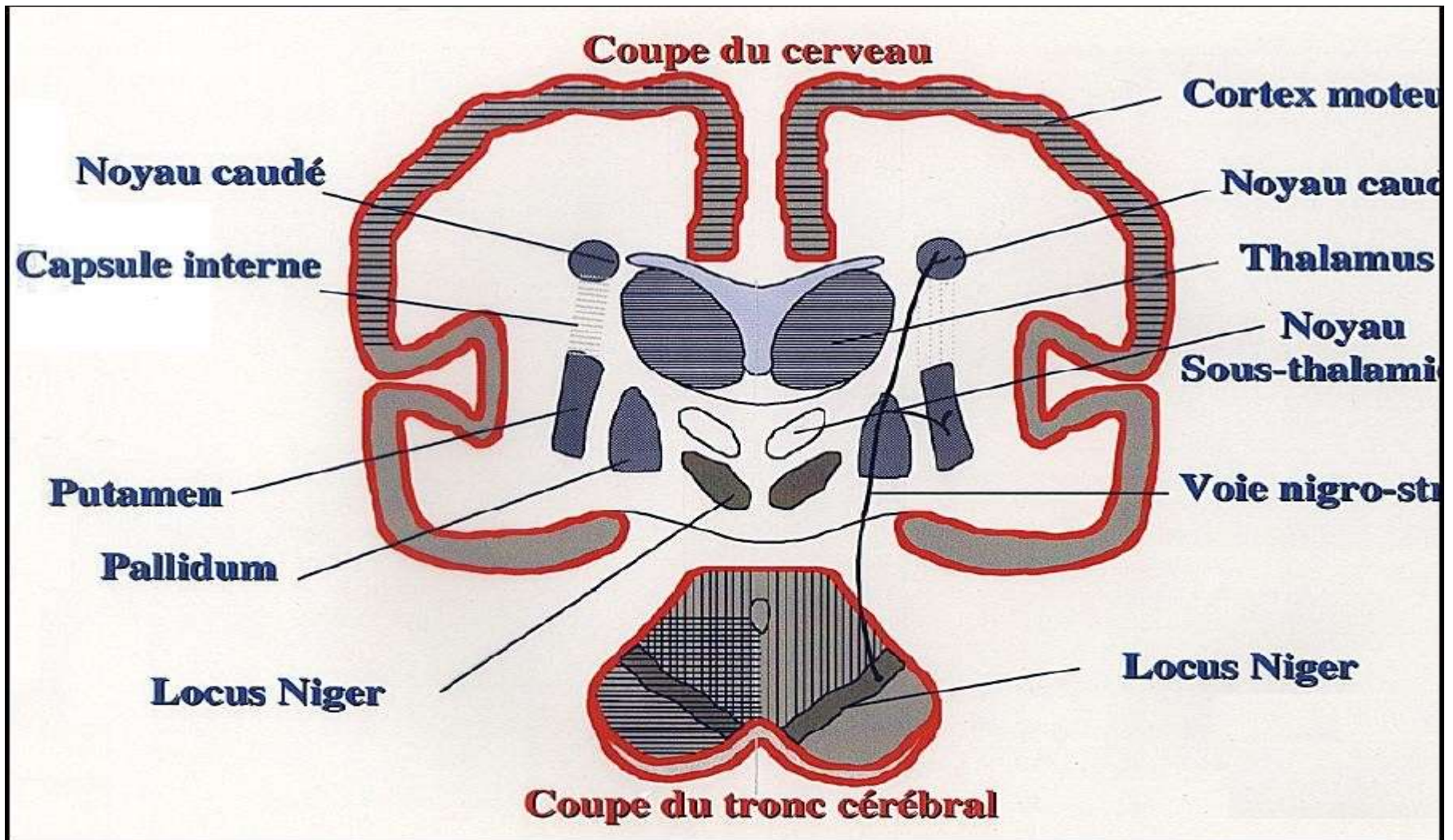
Le noyau subthalamique (NST) est situé sous le thalamus et au-dessus du mésencéphale. Il a une forme de lentille biconvexe de petit volume (3x5x12 mm).

La Substance Noire (SN) est localisée sous le NST et le mésencéphale le long du pédoncule cérébral.





Données anatomiques



III/ Données Histochimiques

La plupart des neurones des NGC produisent un neurotransmetteur inhibiteur le GABA.

Ils sont GABA ergiques.

Un seul noyau gris possède des neurones excitateurs, le NST, qui utilise du glutamate (glutaminergique).

Les neurones de la SNc synthétisent de la dopamine.

La majorité des neurones du striatum sont des neurones épineux (dendrites recouvertes d'épines).

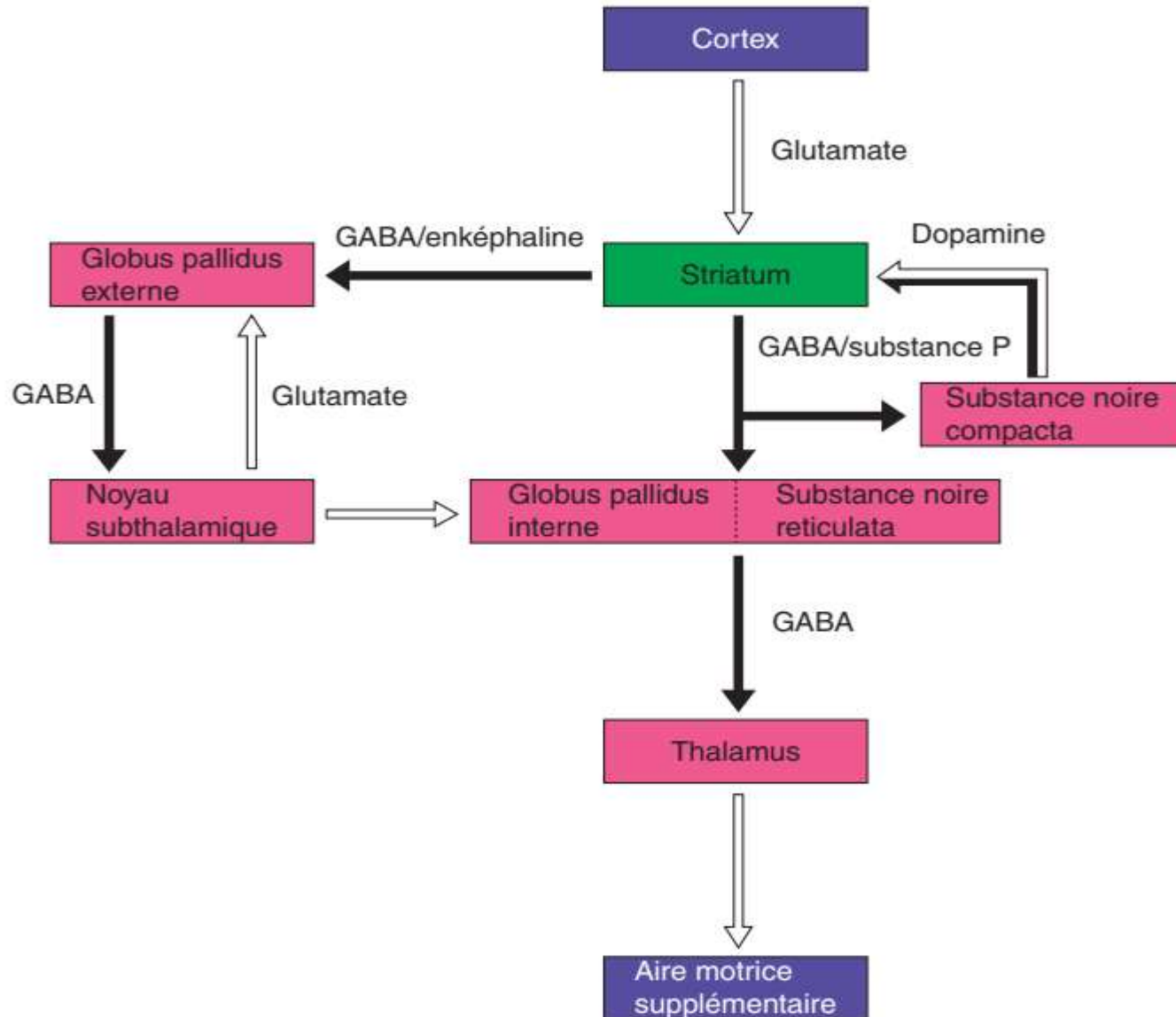
Les afférences corticales font synapse sur la partie distale des épines, tandis que les autres afférences en provenance du thalamus et de la SN font synapse à la base des épines. Cette disposition explique le rôle modulateur ou inhibiteur exercé par ces dernières sur les influx excitateurs en provenance du cortex :

Les neurones à épines synthétisent également des neuropeptides : substance P, Dynorphine ou Enképhaline.

Ils sont normalement silencieux, mais lorsqu'ils reçoivent un influx exciteur d'une région corticale active ils déchargent et inhibent leur cible pallidale (GPi) ou nigrale (SNr).

Un petit nombre de neurones du striatum sont de grande taille, cholinergiques et déchargent de manière tonique .

Les neurotransmetteurs impliqués dans les différentes synapses des noyaux gris centraux.
(En blanc : projections excitatrices. En noir : projections inhibitrices.)



Données Histochimiques

La morphologie des neurones du pallidum et de la SN est très différente.

Leurs dendrites sont très longues, lisses et peu ramifiées. La majorité des synapses sont issues des axones provenant du striatum (90%) le reste du NST.

Ils sont cent fois moins nombreux que les neurones striataux.

Les neurones du NST sont de taille intermédiaire avec des dendrites lisses et peu ramifiées. Glutaminergiques, ils ont un effet excitateur sur leurs cibles pallidale et nigrale (SNr).

Grâce à des techniques de marquage et de traçage histologiques on a pu mettre en évidence deux territoires fonctionnels dans le striatum selon les aires corticales d'origine :

le territoire somatomoteur et le territoire associatif.

Le territoire somatomoteur est principalement localisé dans le putamen et reçoit des projections bilatérales des deux cortex moteurs.

Il est organisé somatotopiquement avec trois bandes qui correspondent dans le sens médio latéral à la représentation de la jambe, du bras et de la face.

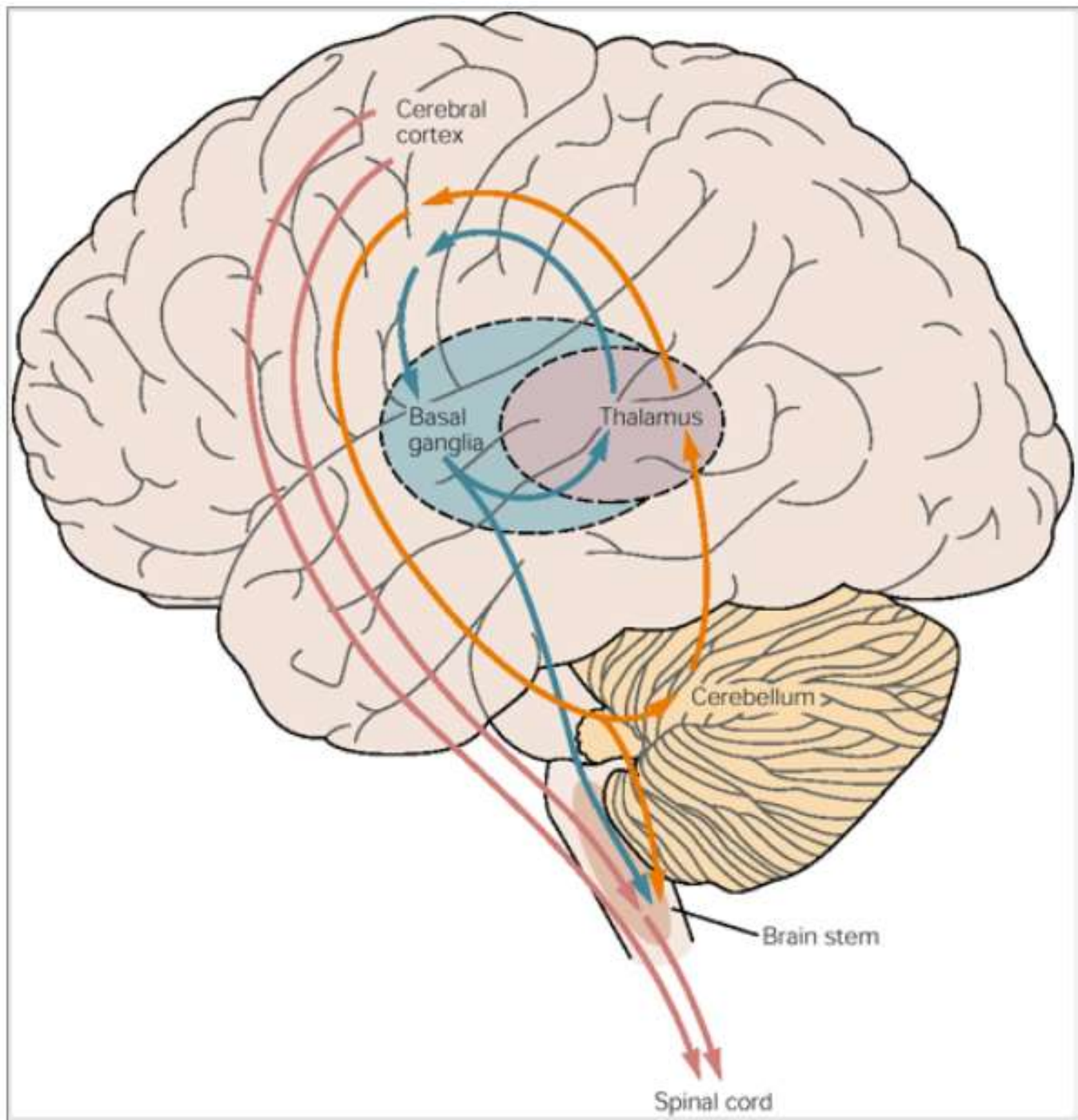
Le territoire associatif est principalement localisé au Noyau Caudé.

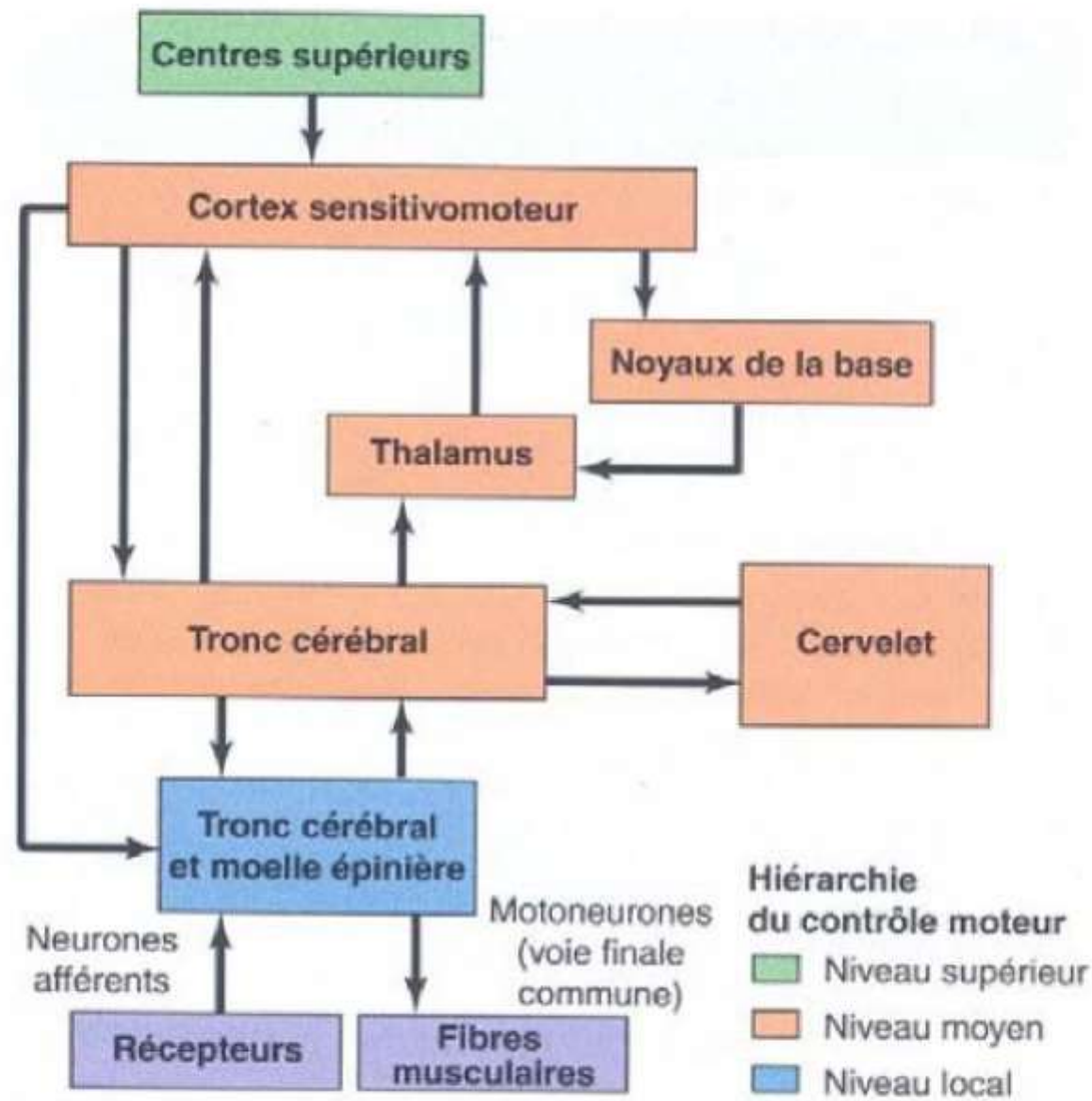
Il reçoit des projections homolatérales du cortex frontal, pariétal, temporal et occipital.

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 apparaissent comme les éléments clé de deux systèmes réentrants parallèles, recevant et projetant leurs influences au cortex cérébral à travers de discrètes portions séparées du thalamus ventro-latéral.
- Ils influencent également le TC et finalement des mécanismes spinaux 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

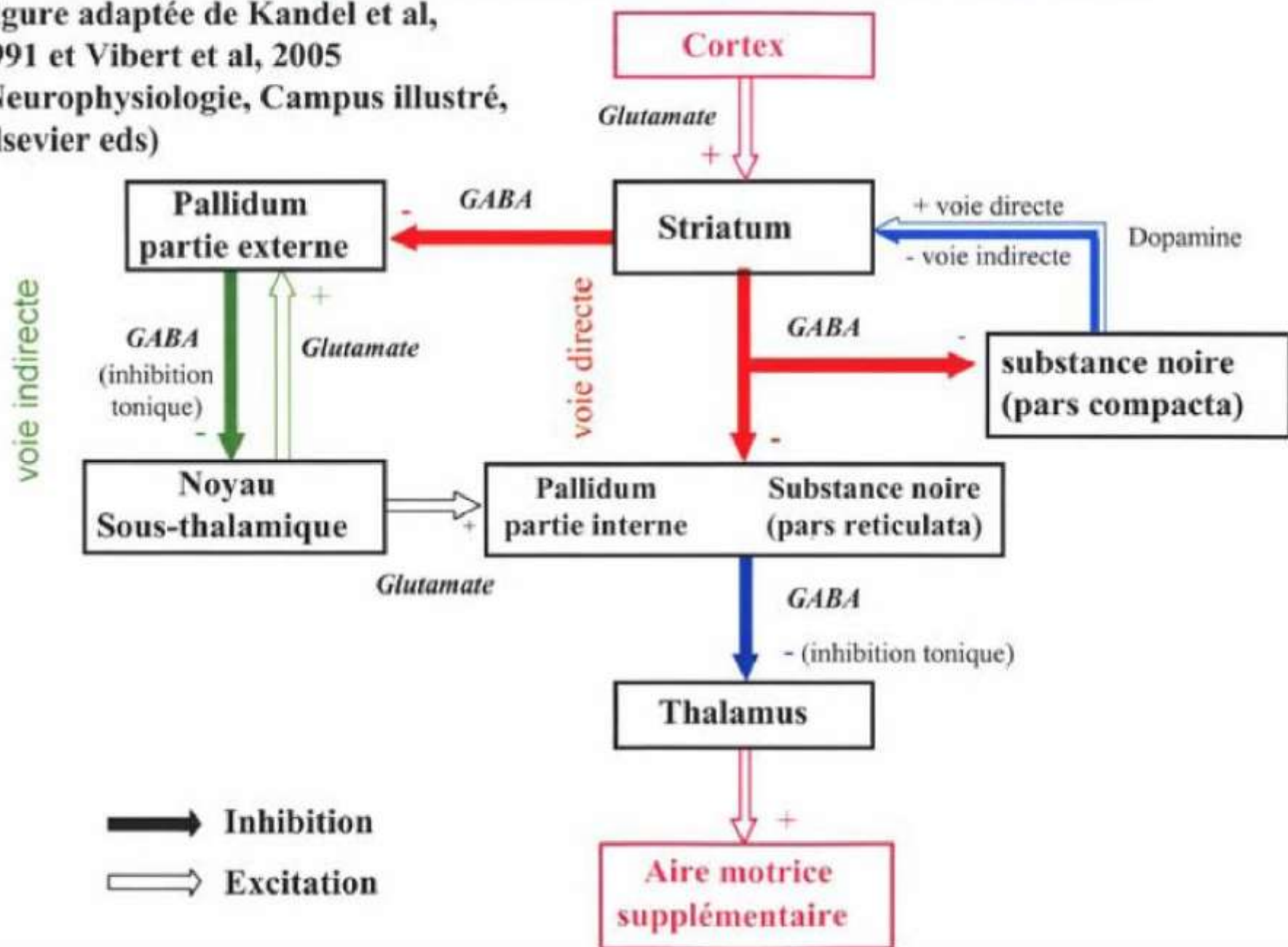
Les NGC sont connectés au cortex cérébral et au thalamus dont ils reçoivent des projections **afférentes** et projettent leurs **efférences** en retour vers le cortex, le thalamus et le tronc cérébral :

Le **striatum** constitue la porte **d'entrée principale** des messages afférents en provenance du cortex vers les NGC tandis que le groupe Gpi-SNr servent de **porte de sortie** vers le cortex via des noyaux relais spécifiques du thalamus.

Les NGC échangent de nombreuses connexions souvent réciproques. En 1966 Nauta et Mehler ont décrit un circuit en forme de boucle entre le thalamus et les NGC :

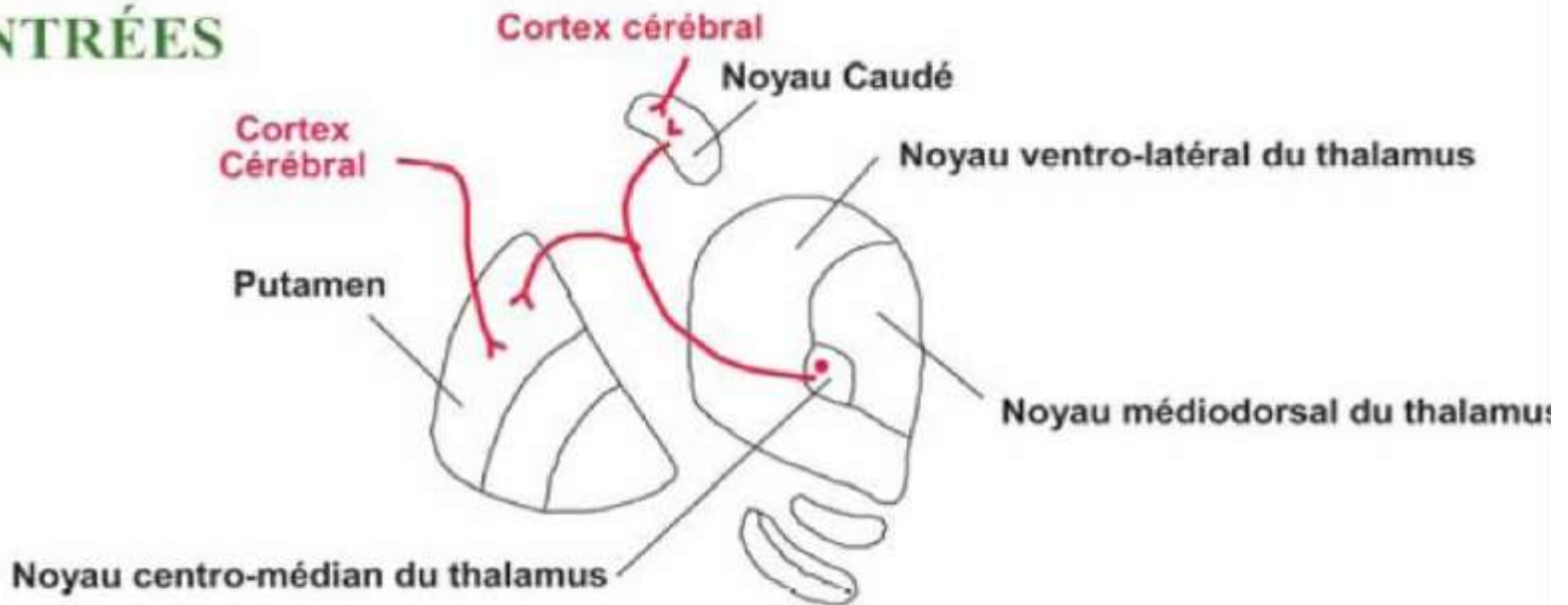
CONNEXIONS DES NOYAUX GRIS

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



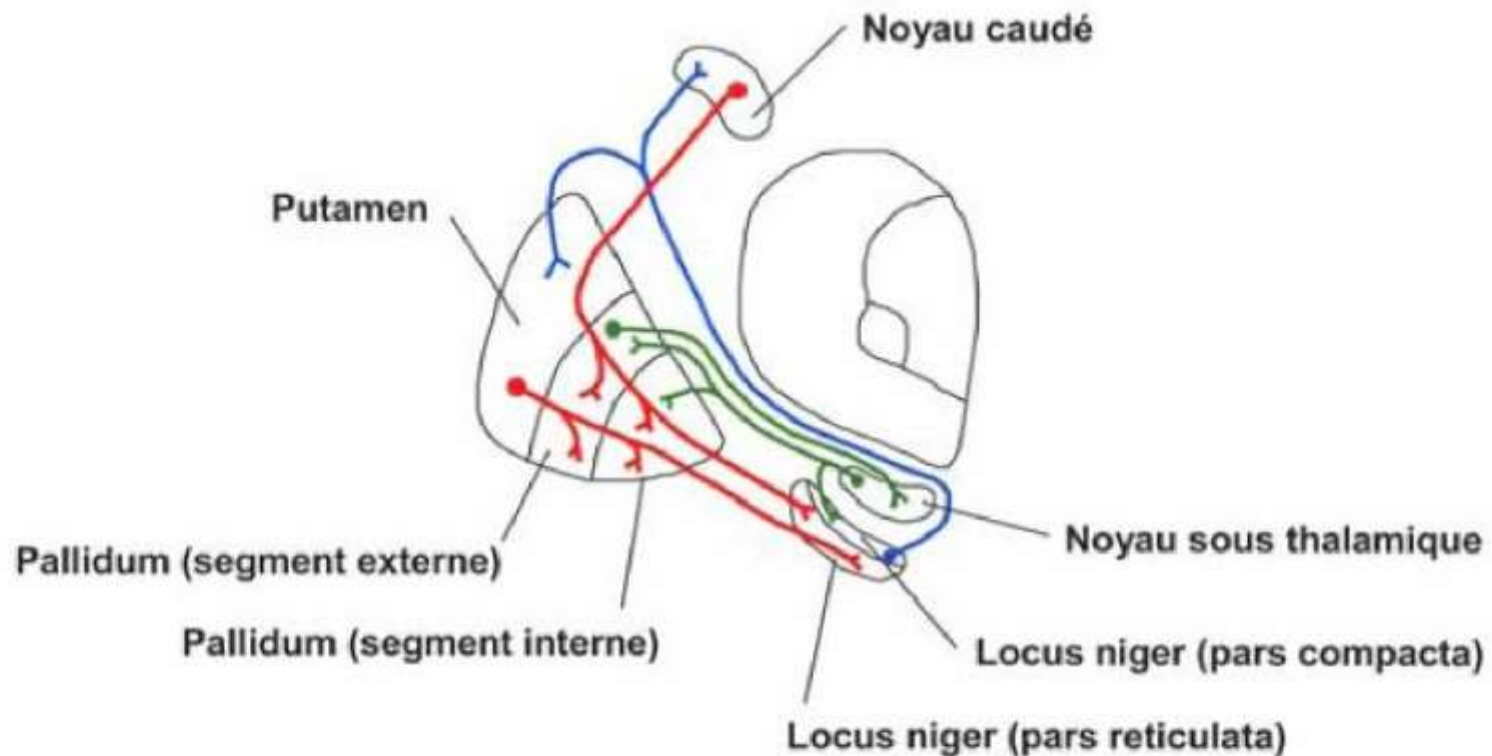
*Adapté d'après Dupui, Enseignement Neurophys
Faculté Médecine-Toulouse*

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



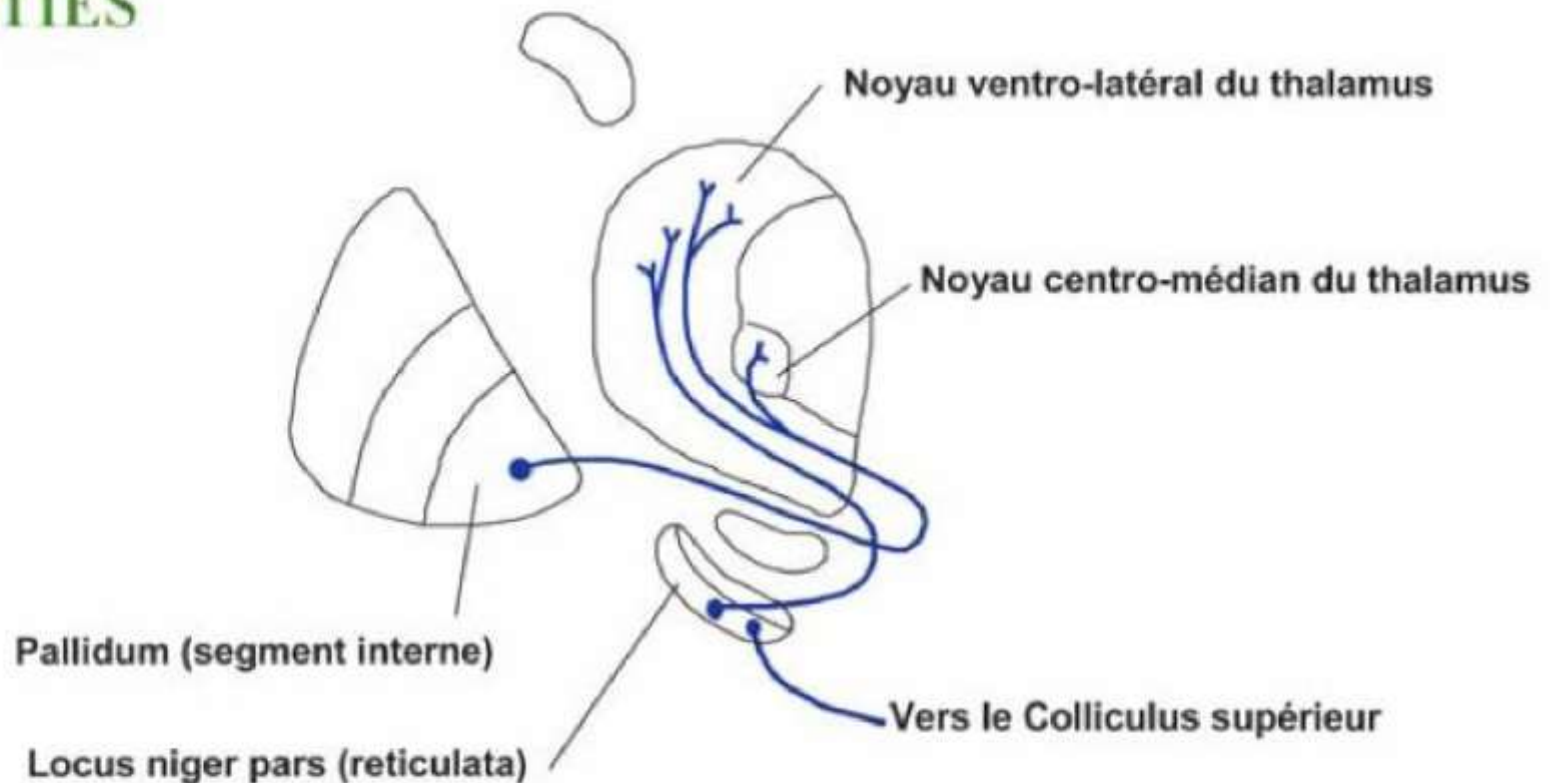
Projections du striatum sur le pallidum

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*

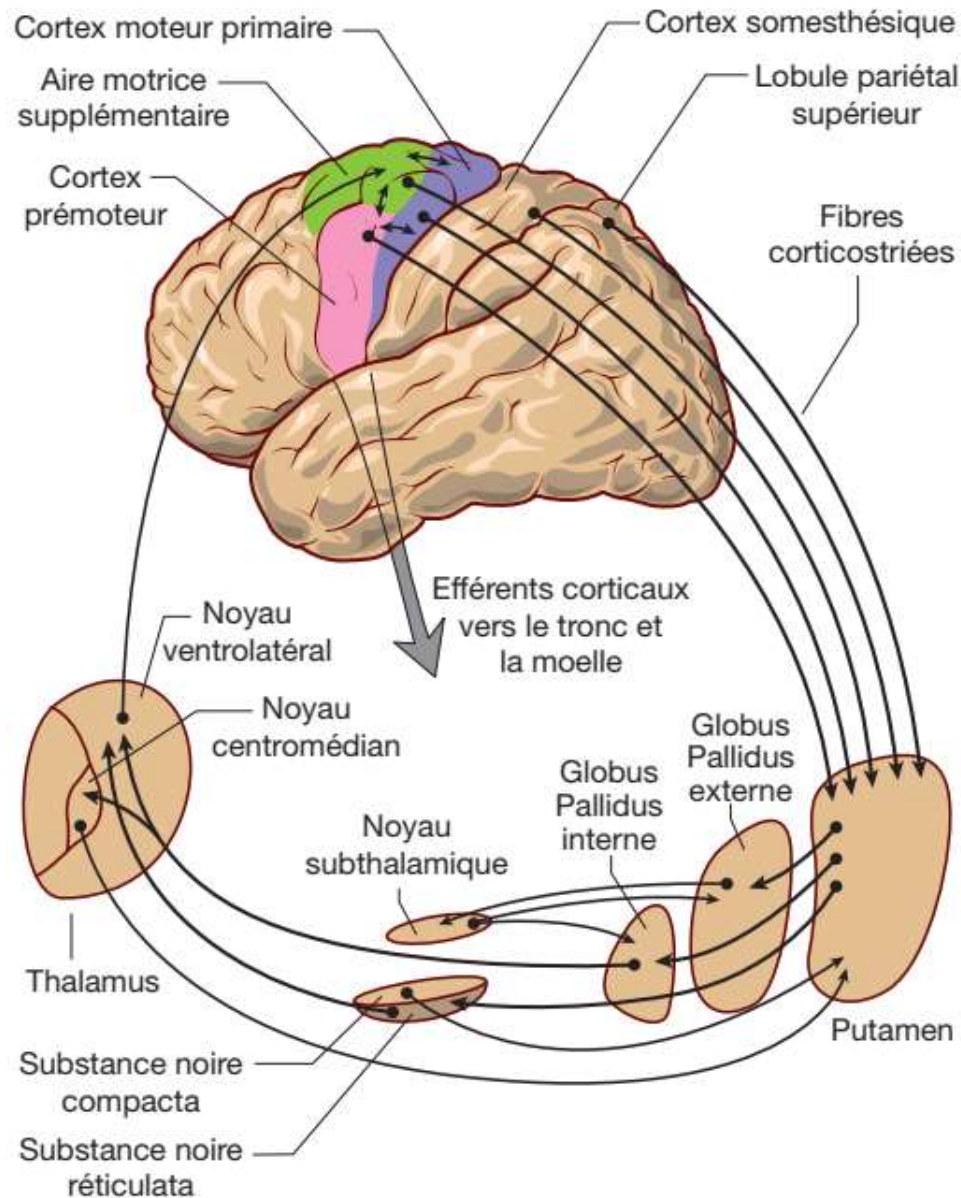
VI/Réseau de circuits en boucles parallèles corticaux-striato-pallido-thalamo-corticales

En 1980 un modèle de fonctionnement des NGC a été proposé, Ce modèle rend compte du fonctionnement normal du système dans la régulation des mouvements, mais aussi du fonctionnement pathologique dans les syndromes hyper et hypokinétiques.

Il s'agit d'un réseau comportant plusieurs circuits en parallèles qui impliquent les NGC et les voies thalamo corticales. 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.

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

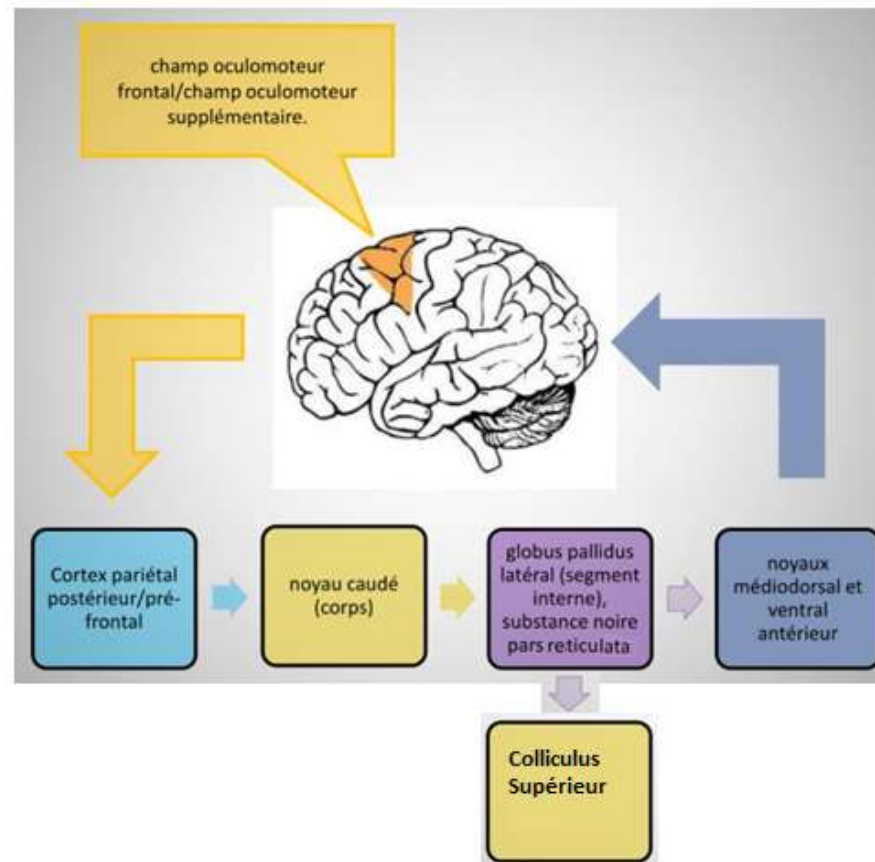


1/ Le circuit oculomoteur

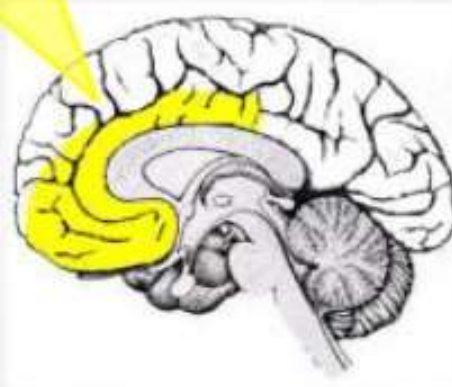
Contrôle des mouvements oculaires appelés (saccades oculaires).

L'activation du cortex oculo-moteur donne une saccade oculaire du champ visuel controlatéral

L'aire oculomotrice et oculomotrice supplémentaire se projette sur le striatum (noyau caudé), ce dernier se projette sur la SNr puis les neurones de la SNr se projettent sur le colliculus supérieur responsables du contrôle moteur des saccades oculaires.



Cortex cingulaire antérieur,
cortex frontal orbitaire



Amygdale,
hippocampe, cortex
temporal, frontal
orbitaire, cingulaire
antérieur

striatum ventral

pallidum ventral

noyau médiodorsal

2/ Le circuit squeletto-moteur

Le circuit moteur squelettique implique le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire (les aires 4 et 6 de Brodmann) et le cortex somatosensoriel post central qui projettent sur le putamen.

Le putamen projette à son tour sur les structures efférentes du GPi ventral et la SNr.

Ces noyaux projettent respectivement sur les noyaux ventro-anterieur (VA) et ventro-lateral (VL) du thalamus.

A l'intérieur de cette boucle motrice les auteurs distinguent deux voies sur la base de l'existence de deux sous populations de neurones striataux selon leurs cibles et leur sensibilité à la **dopamine**:

- Les neurones synthétisant le neuropeptide **substance P** projettent monosynaptiquement sur les deux 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 dont les efférences ciblent le NST puis de ce noyau projettent sur GPi / SNr. Cette projection polysynaptique vers les noyaux de sortie est appelée **voie indirecte**.

2/ Le circuit squelette-moteur

Les deux voies ont des **rôles fonctionnels opposés** puisque l'activation de la voie directe induit une réduction de l'activité des noyaux de sortie conduisant à une désinhibition de l'activité thalamocorticale.

Les conséquences en sont une facilitation des mouvements.

A l'inverse, l'activation de la voie indirecte aboutit à une inhibition de l'activité thalamocorticale ce qui tend à réduire les mouvements.

En effet, l'interposition du NST entre le GPe et les noyaux de sortie entraîne une hyperactivité des GPi / SNr car le NST est excitateur et voit son activité augmenter lorsqu'il n'est plus inhibé par les afférences du GPe.

On parle ici aussi de désinhibition.

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

cortex moteur
primaire/prémoteur/air motrice
supplémentaire



Cortex
moteur/pré-
moteur/moteur
supplémentaire
/somesthésique

putamen

globus pallidus
latéral (segment
interne)
SNr

Noyaux ventral
latéral et ventral
antérieur

4/La dopamine facilite les mouvements

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.

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

Leur sensibilité à la dopamine est opposée.

La dopamine produit un effet **excitateur** sur les récepteurs **D1** et **inhibiteur** sur les récepteurs **D2**.

Par son effet sur le striatum la dopamine entraîne une diminution de l'activité en sortie des NGC et produit ainsi une désinhibition des voies thalamocorticales. Ceci facilite l'exécution des mouvements.

5/Circuits limbiques

Les NGC ont également un rôle dans les activités cognitives, l'humeur et les comportements non moteurs.

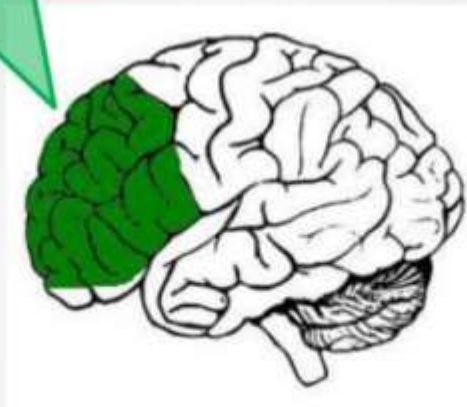
On décrit ainsi trois autres circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux :

Le **circuit préfrontal dorsolatéral** est impliqué dans les fonctions exécutives (préparation et programmation des actions) qui mettent en jeu les aires associatives du cerveau.

Le **circuit orbitofrontal latéral** Ce circuit joue un rôle dans l'empathie et les réponses appropriées aux stimuli sociaux.

Le **circuit cingulaire antérieur** Ce circuit joue un rôle important dans la motivation des comportements.

Cortex préfrontal
dorsolatéral



Cortex préfrontal
dorsolatéral

noyau caudé
antérieur

globus pallidus
(segment
interne),
substance noire
pars reticula

noyaux
médiadorsal et
ventral antérieur

VII/Données électrophysiologiques

L'enregistrement par microélectrode de l'activité neuronale au niveau du GPi, noyau de sortie des NGC, donne un éclairage sur la participation de ceux-ci aux mouvements.

Une expérience de l'équipe du laboratoire de Michel Deniau du Collège de France montre comment les NGC interviennent dans le calibrage temporel des mouvements. Les auteurs ont effectué une stimulation du cortex somatomoteur et enregistré les réponses par microélectrode au niveau d'un seul neurone du GPi.

La réponse est **triphasique** avec un renforcement de l'activité tonique spontanée après une courte latence post stimulus, suivie d'une hypoactivité de brève durée, elle-même suivie d'une hyperactivité.

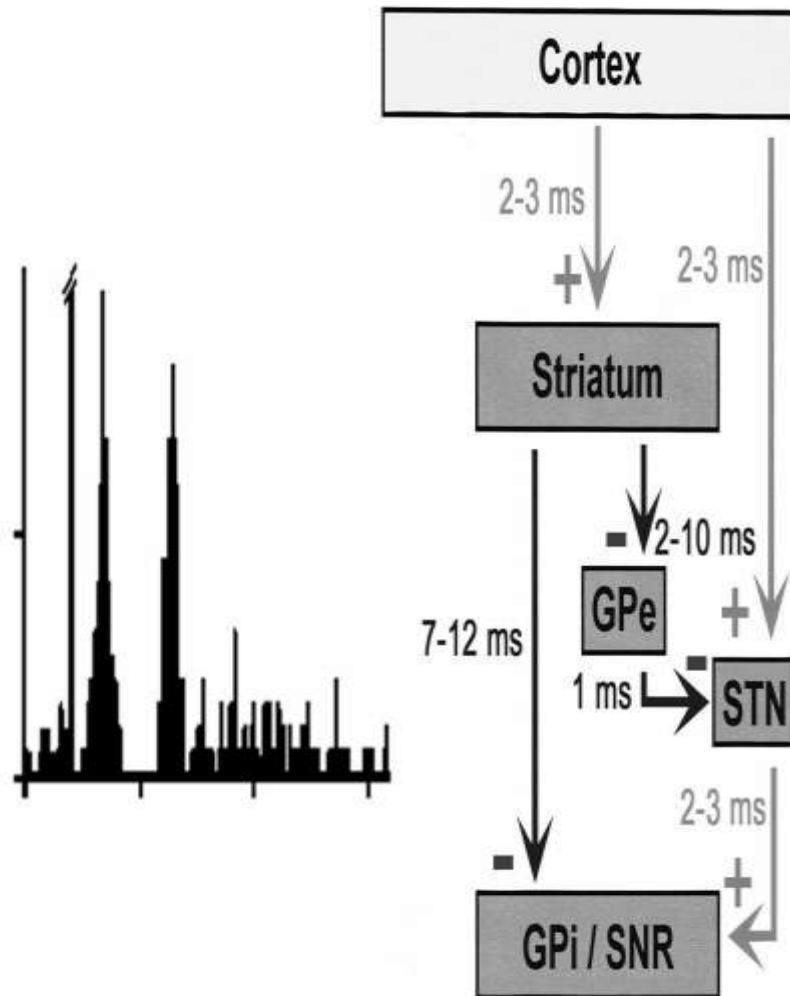
L'analyse des latences des réponses montre comment le message cortical parvient au pallidum par les trois voies possibles.

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.

La première phase de réponse pourrait avoir un rôle de sélection par limitation des mouvements non désirés, tandis que la seconde phase aurait un rôle facilitateur du mouvement programmé.

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.

Données électrophysiologiques

Le réseau des NGC aurait ainsi un rôle dans la sélection et le calibrage spatial (focalisation) et temporel des mouvements (amplitude).

Des études avec enregistrement unitaire de neurones chez le singe entraîné à exécuter des mouvements appris, montrent en effet que le circuit moteur des NGC est impliqué aussi bien dans l'exécution que dans la préparation des mouvements volontaires.

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 - Pathologies des NGB

Les maladies des ganglions de la base produisent des mouvements involontaires caractéristiques.

Les troubles **hypokinétiques** (dont la maladie de parkinson est le meilleur exemple connu) sont caractérisés par une :

Akinésie : initiation affaiblie du mouvement.

Bradykinésie : réduction de l'amplitude et de la vitesse du mouvement,

Ils sont accompagnés habituellement par une, rigidité musculaire et un tremblement.

Les troubles **hyperkinétiques** (chorée de Huntington et l'hémiballisme) sont caractérisés par une activité motrice excessive qui entraînent des :

Dyskinésies : mouvements involontaires et une,

Hypotonie : diminution du tonus musculaire.

Les mouvements involontaires peuvent prendre plusieurs formes.

Athétose : des mouvements lents et déformés des extrémités.

Chorée : des mouvements aléatoires saccadés des membres et des structures orofaciales.

Ballisme : des mouvements violents de grande amplitude des membres proximaux.

Dystonie : des postures soutenues anormales et des mouvements lents avec contraction des muscles agonistes et antagonistes.

Les 2 extrémités du spectre du trouble du mouvement peuvent être expliquées par des perturbations spécifiques des circuits moteurs ganglions de la base- thalamus-cortex.

Les comportements moteurs normaux dépendent d'un équilibre critique entre les voies directes et indirectes du striatum au pallidum.

Une hyperactivité de la voie indirecte par rapport à la voie directe entraîne des troubles hypokinetiques, une hypoactivité de la voie indirecte entraîne une chorée et un ballisme.

X/ Conclusion

Le changement d'une seule molécule est fondamental pour comprendre la physiopathologie, les symptômes et le pronostic d'une maladie.

Il est d'un principe fondamental pour la médecine moderne que chaque trouble ait une base moléculaire.

La recherche dans la maladie de parkinson a permis à la communauté médicale de réaliser que des composants particuliers des synapses chimiques peuvent être des cibles spécifiques d'une maladie.

Dans les maladies des ganglions de la base certains composants de la synthèse ou de l'emballage de la dopamine et de la sérotonine sont altérés.

de la protéine qu'il encode n'a pas été encore déterminée.

Il est clair qu'un traitement rationnel des maladies du métabolisme des transmetteurs exige une bonne compréhension de la transmission des voies affectées.

Merci