

Physiologie des Noyaux Gris Centraux

Les Noyaux Gris Centraux (NGC) participent en premier lieu à la *programmation* et au *contrôle des mouvements*. Leurs dysfonctionnements induisent soit des troubles moteurs avec production excessive de mouvements anormaux (hyperkinésie) soit une pauvreté (akinésie) et un ralentissement de ceux-ci (bradykinésie), soit des tremblements comme dans la maladie de Parkinson. En deuxième lieu, les NGC jouent un rôle dans la *cognition*, l'*humour* et les *comportements non moteurs*.

Les NGC sont au nombre de quatre, le **striatum**, le **pallidum**, le **noyau subthalamique** et la **substance noire** (pars compacta, SNc et pars reticulata, SNr). Ils 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 (3 x 5 x 12 mm). La Substance Noire (SN) est localisée sous le NST et le mésencéphale le long du pédoncule cérébral. Le volume du GPe est 12 fois plus petit que celui du striatum, ceux du GPi et de la SNr sont 20 fois plus petits et celui du STN 60 fois. Il existe donc une importante réduction de volume en allant du cortex vers les noyaux les plus profonds des NGC, ce qui témoigne d'une convergence anatomique.

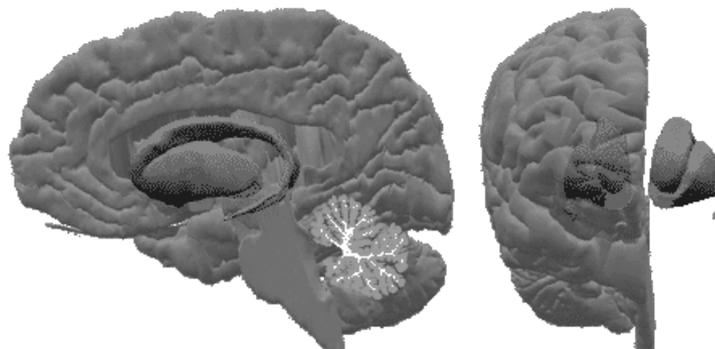


Figure 1 – Coupe sagittale du cerveau avec au centre le striatum : noyau caudé et pallidum.

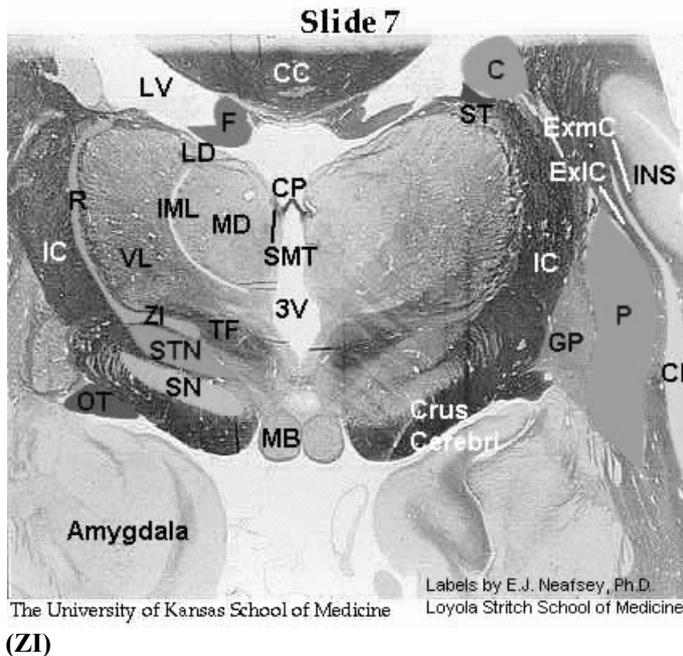


Figure 2

Coupe frontale montrant les Noyaux Gris centraux et leurs rapports.

Corpus Callosum (CC)

Fornix (F)

Lateral Ventricle (LV)

Body of Caudate (C)

Stria Terminalis (ST)

Stria Medullaris Thalami (SMT)

Mediodorsal Nucleus (MD)

Lateral Dorsal nucleus (LD)

Choroid Plexus (CP) forming roof of third ventricle (3V)

Internal Medullary Lamina (IML)

Ventral Lateral Nucleus (VL)

Thalamic fasciculus (TF, contains cerebello-thalamic and pallido-thalamic fibers)

Reticular Nucleus (R) and Zona Incerta (ZI)

Internal Capsule (IC), Subthalamic Nucleus (STN), Substantia Nigra (SN), Crus Cerebri, Extreme Capsule (ExmC), Claustrum (CI), External Capsule (ExIC), Putamen (P), Globus Pallidus (GP), Amygdala, Mammillary Bodies (MB), Optical Tract (OT), voies optiques.

La plupart des neurones des NGC produisent un neurotransmetteur inhibiteur le GABA. Ils sont GABAergiques. Un seul noyau gris possède des neurones excitateurs, le NST, qui libère du glutamate (glutamatergique). 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 excitateur 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. 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 (90%) sont issues des axones provenant du striatum, les autres 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. Glutamatergiques, 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 médiolatéral 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**.

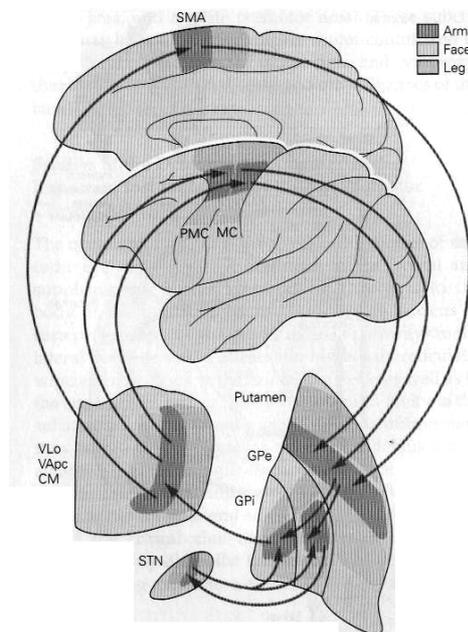


Figure 3

Organisation somatotopique du circuit moteur Noyaux Gris Centraux – thalamo cortical :

Arm = bras ; Face = visage ; Leg = jambe

SMA – Aire Motrice Supplémentaire

PMC – Cortex Pré Moteur

MC – Cortex Moteur

GPe – Globus Pallidus externe

GPi – Globus Pallidus interne

STN – Noyau Sub Thalamique

Thalamus :

VLo – noyau ventro latéral pars oralis

VApc – noyau Ventral Antérieur parvo cellulaire

CM – Centre Médian

Réseau de circuits en boucles parallèles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales

Les NGC sont connectés au cortex moteur et au thalamus dont ils reçoivent des projections afférentes et projettent leurs efférences en retour vers le cortex moteur, 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 GPi et la SNr servent de porte de sortie vers le cortex moteur via des noyaux relais spécifiques du thalamus.

Le premier **circuit** que nous décrivons intervient dans les mouvements **oculomoteurs**. C'est un des premiers et des mieux étudiés. Il intervient dans le contrôle de mouvements oculaires appelés saccades. Son origine est corticale au niveau de l'aire oculomotrice (aire 8 de Brodmann) qui projette sur le corps du 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 de décharge tonique des neurones de la SNr inhibe en permanence les neurones du CS. Ceux-ci 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 inhibe les neurones de la SNr, ce qui désinhibe ceux du CS et permet le déclenchement d'une saccade oculaire vers le champ visuel controlatéral.

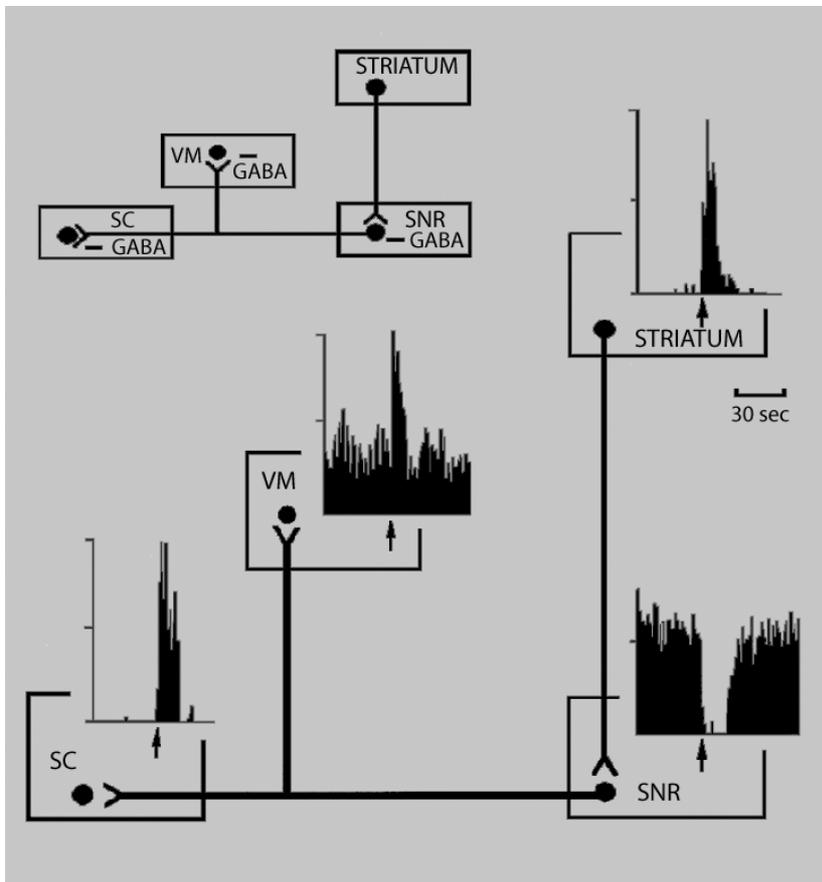


Figure 5

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'action émis par seconde par le neurone enregistré. Enregistrements monocellulaire par microélectrode.
STRIATUM – Noyau Caudé
SC – Colliculus supérieur
VM – Cortex visuo moteur
SNR – Substance Noire Reticulata

Le circuit moteur squelettique implique le cortex moteur précentral (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 Vop (VL_a) et Voa (VA) 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 du Striatum 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**. 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 thalamocorticales sont glutamatergiques excitatrices.

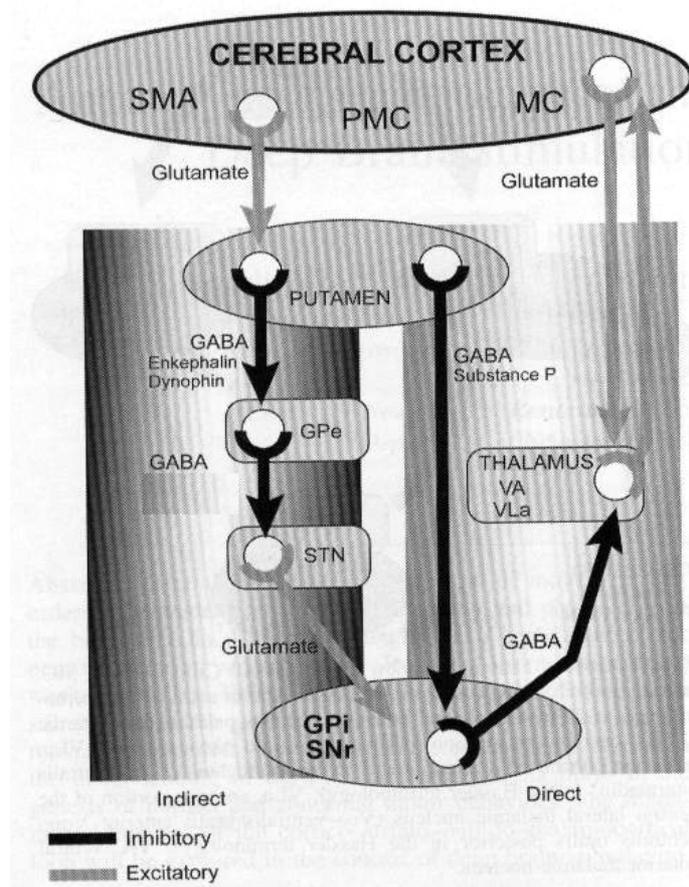


Figure 6

- SMA : Aire Motrice Supplémentaire**
- PMC : Cortex Prémoteur**
- MC : Cortex Moteur**
- GPe : Globus Pallidus externe**
- STN : Noyau Sub Thalamique**
- GPi : Globus Pallidus interne**
- SNr : Substance Noire pars reticulata ;**
- VA : noyau Ventral Antérieur**
- VLa : noyau Ventro Lateral antérieur**
- Voie indirecte : PUT-GPe-STN-GPi**
- Voie directe : PUT-GPi/SNr**

Plus récemment, d'autres connexions ont été décrites. Il existe notamment des projections directes excitatrices des aires motrice supplémentaire AMS (SMA) et prémotrice (PMC) 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.

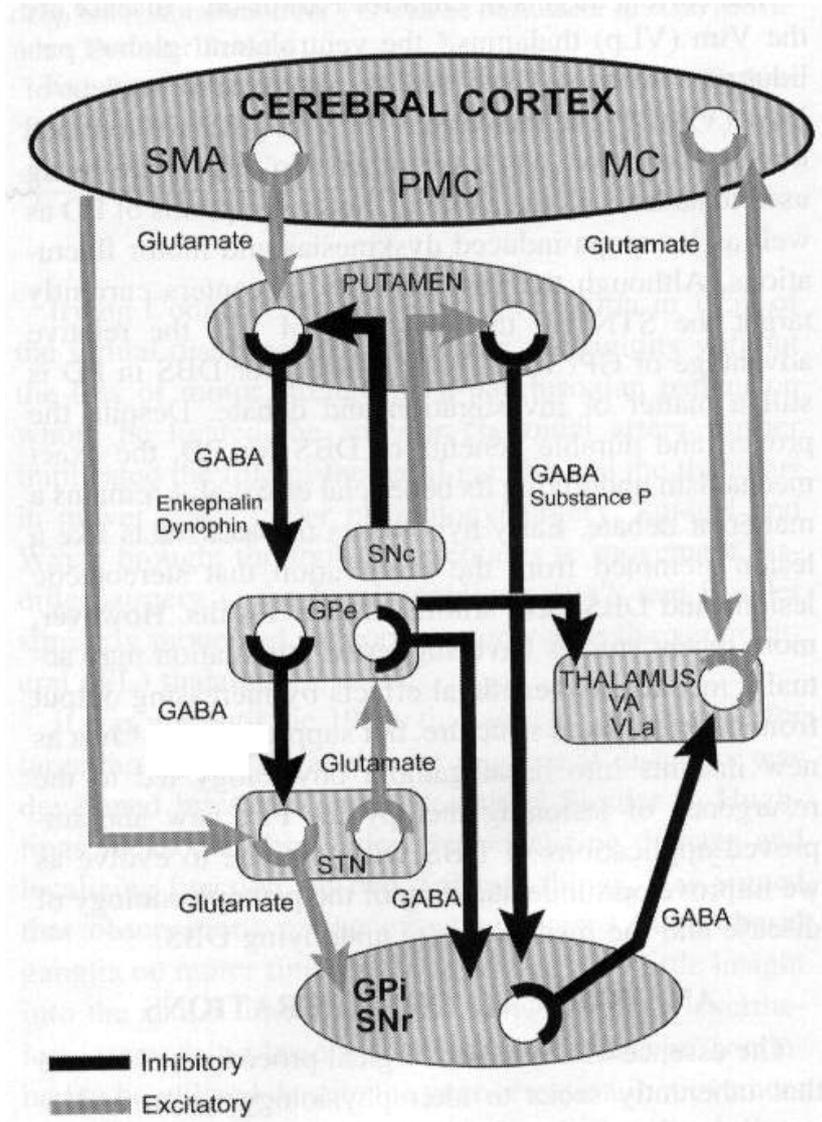


Figure 7

SNc : Substance Noire pars compacta

Inhibitory = voie inhibitrice
Excitatory = voie excitatrice

(d'après Eric Kandel et James Schwartz, **Principles of Neural Science** – McGraw-Hill)

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. Il prend son origine dans les aires 9 et 10 de Brodmann et projette sur la tête du noyau caudé qui projette sur le GPi/SNr. De ces noyaux les projections gagnent les noyaux Ventral Antérieur et Medio Dorsal du thalamus qui projettent en retour sur le cortex préfrontal dorsal.

Le **circuit orbitofrontal latéral** implique la partie ventro médiane du noyau caudé, le pallidum interne et la SNr et le thalamus qui projette en retour sur le cortex orbito frontal. Ce circuit joue un rôle dans l'empathie et les réponses appropriées aux stimuli sociaux.

Le **circuit cingulaire antérieur** projette sur le striatum ventral. Celui-ci reçoit également des afférences **limbiques** de l'amygdale, l'hippocampe et le cortex entorhinal. Le striatum ventral projette sur le pallidum ventral qui relaie vers les noyaux Centre Médian et Para fasciculaire du thalamus. Ce circuit joue un rôle important dans la motivation des comportements.

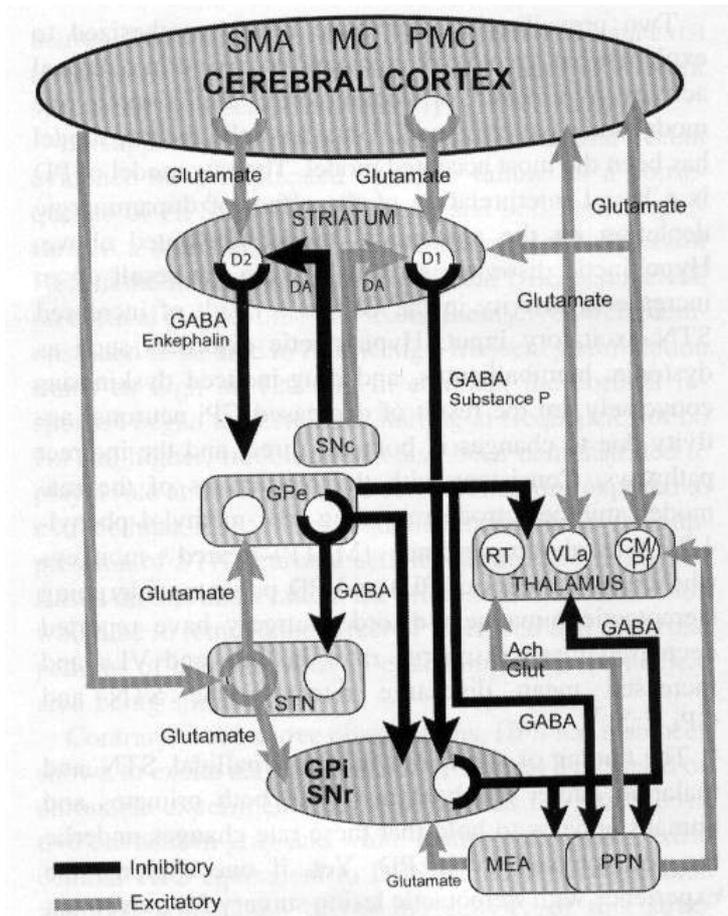


Figure 8

DA : Dopamine

D1, D2 récepteurs dopamine

THALAMUS - RT : noyau reticularis ; CM/Pf : Centre Médian Para Fasciculaire ;

Ach : Acétylcholine ;

Glut : Glutamate

PPN : noyaux pédoculo pontins ;

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 nigrostriatale 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.

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 (figure 9). 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 **triphase** 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.

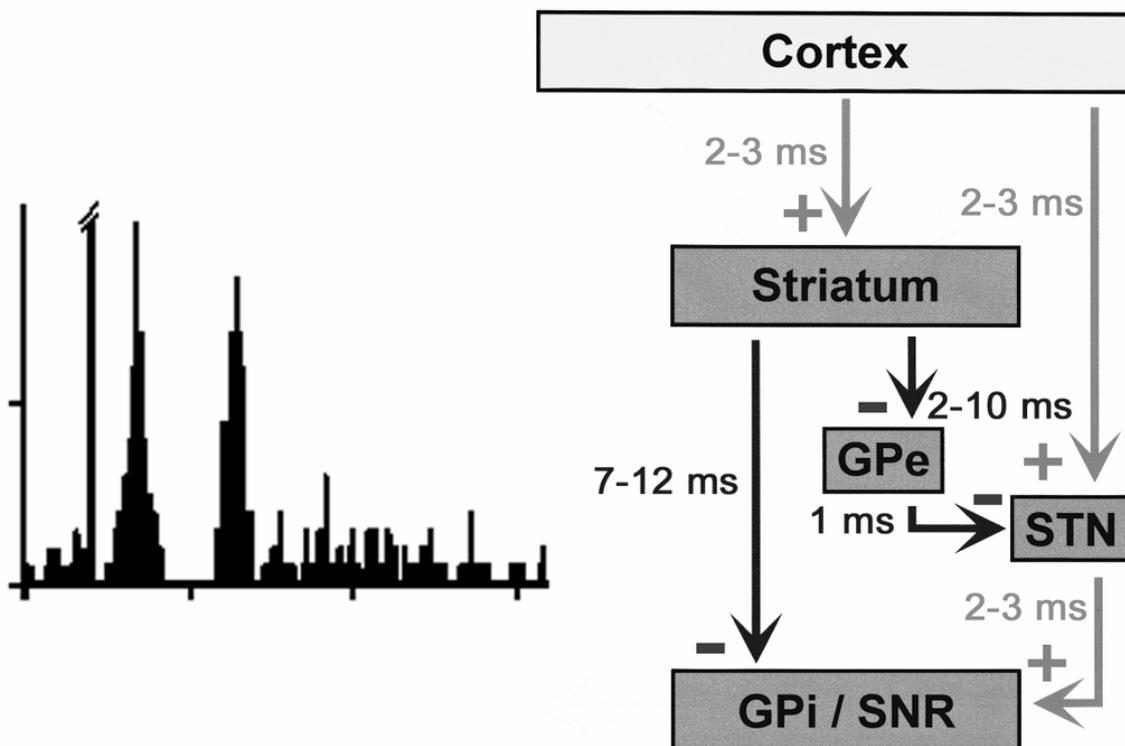


Figure 9

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.

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

Le striatum est actif au cours des différentes phases de l'organisation des mouvements

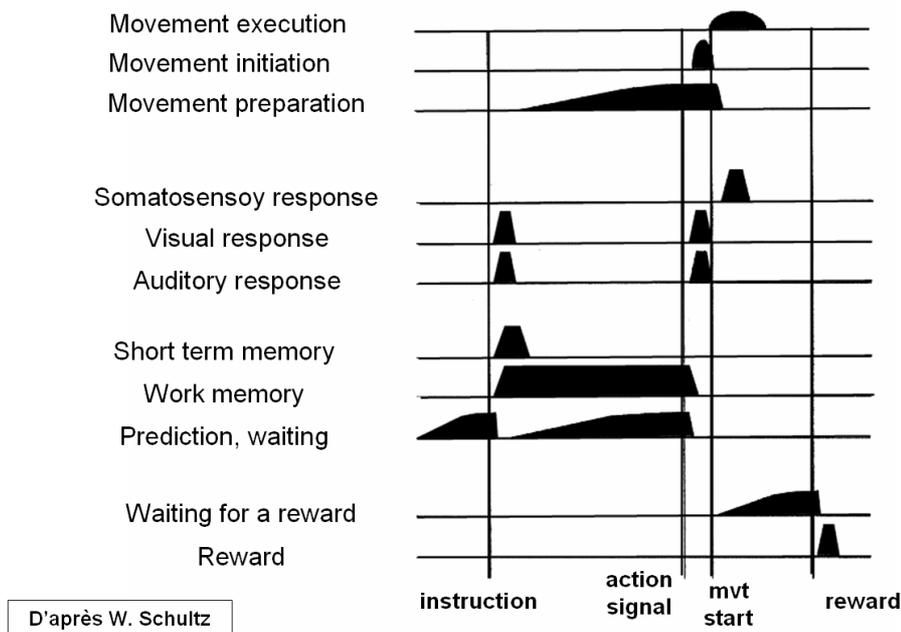


Figure 10

L'altération du fonctionnement du circuit moteur squelettique impliquant les NGC donne naissance à des pathologies du mouvement dans le sens d'un ralentissement (akinésie de la maladie de Parkinson par exemple) ou 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, de l'humeur (manie, dépression) ou des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) pour le circuit limbique orbito frontal latéral, pathologies à la frontière entre la neurologie et la psychiatrie.