



HAL
open science

Étude de la préfrontalité et applications à la pratique clinique

Emmanuelle Laroudie Brosset-Heckel

► **To cite this version:**

Emmanuelle Laroudie Brosset-Heckel. Étude de la préfrontalité et applications à la pratique clinique. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00684796

HAL Id: dumas-00684796

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684796v1>

Submitted on 3 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2012

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

LAROUDIE BROSSET-HECKEL Emmanuelle

Née le 3 août 1983 à PARIS XIII

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 FEVRIER 2012

**ETUDE DE LA PREFRONTALITE
ET APPLICATIONS A LA PRATIQUE CLINIQUE**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Didier HANNEQUIN

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Jean-Luc SALADIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO -
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C.
FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND -
G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P.
LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M.
MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.
PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB -
R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON -
C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE**PROFESSEURS**

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront proposées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements :

A Jacques pour son amour et son soutien de tous les jours,

*A Monsieur le Docteur Saladin pour m'avoir fait découvrir la préfrontalité et m'avoir accompagnée
tout au long de ce travail,*

A ma fille Mathilde,

A Madame L., Madame F. et Madame B. pour leurs témoignages.

RESUME :

L'idée de cette thèse a germé lors d'une session de la commission médicale des permis de conduire lors de la rencontre d'un patient dont le comportement a été profondément perturbé à la suite d'un traumatisme crânien. La démarche suivante a ainsi été murie:

- étudier les mécanismes du fonctionnement cérébral, et plus particulièrement des aires préfrontales qui régissent une grande partie des comportements de l'Homme,
- rechercher les causes des altérations du fonctionnement préfrontal,
- appliquer ces résultats à la pratique du médecin généraliste.

Pour cela, il a fallu lire les ouvrages expliquant les dernières avancées en matière de neurosciences et réaliser une étude bibliographique en entrant les mots-clés se rapportant au sujet dans les différents moteurs de recherche.

En faisant cette étude, on a observé que :

- les causes d'altérations des aires préfrontales sont multiples, à savoir : les addictions (cannabis, cocaïne, alcool), les traumatismes crâniens, le stress, le vieillissement physiologique,
- de nombreuses pathologies peuvent avoir un rapport avec une altération préfrontale, comme par exemple : la schizophrénie, les démences ou l'hyperactivité de l'enfant,
- le médecin généraliste a dans toutes ces situations un rôle à jouer fondamental, aussi bien auprès du patient atteint que de son entourage, pour le dépistage, la prévention, l'information, le conseil et l'orientation vers les bons spécialistes.

Ce travail offre aussi un éclairage pour étayer au quotidien la pratique du médecin généraliste et faire mieux connaître la notion préfrontalité.

Mots clés Mesh et équations de recherche :

("Frontotemporal Dementia"[Mesh]) AND ("Primary Health Care"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh])

("Neurobehavioral Manifestations"[Mesh]) AND "Primary Health Care"[Mesh]

"Family Relations"[Mesh] OR "Family Conflict"[Mesh] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "Family Health"[Mesh]) AND "Frontal Lobe"[Mesh]

("Automobile Driving"[Mesh]) AND "Prefrontal Cortex"[Mesh]

("Substance-Related Disorders"[Mesh]) AND "Prefrontal Cortex"[Mesh]

("Executive Function"[Mesh]) AND "Marijuana Abuse"[Mesh]

("Memory, Short-Term"[Mesh]) AND "Marijuana Abuse"[Mesh]

("Prefrontal Cortex"[Mesh]) AND "Marijuana Smoking"[Mesh]

((("Memory, Short-Term"[Mesh]) AND "Marijuana Abuse"[Mesh]) AND "Prenatal Exposure Delayed Effects"[Mesh])

("Executive Function"[Mesh]) AND "Cocaine-Related Disorders"[Mesh]

("Prefrontal Cortex"[Mesh]) AND "Cocaine"[Mesh] AND "Cocaine-Related Disorders"[Mesh]

((("Recurrence"[Mesh]) AND "Alcoholism"[Mesh]) AND "Prefrontal Cortex"[Mesh])

("Executive Function"[Mesh]) AND "Alcoholism"[Mesh]

("Fetal Alcohol Syndrome"[Mesh]) AND "Neurobehavioral Manifestations"[Mesh]

("Frontal Lobe"[Mesh] AND "Prefrontal Cortex"[Mesh]) AND "Alcoholism"[Mesh]

((("Executive Function/drug effects"[Mesh]) AND "Prenatal Exposure Delayed Effects"[Mesh])

("Executive Function"[Mesh]) AND "Brain Injuries"[Mesh]

((("Prefrontal Cortex"[Mesh]) AND "Brain Injuries"[Mesh]) OR "Brain Injury,

"Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "Prefrontal Cortex"[Mesh]

("Parkinson Disease"[Mesh]) AND "Dementia"[Mesh]

Sommaire

RESUME :	17
Mots clés Mesh et équations de recherche :	18
Table des illustrations :	24
INTRODUCTION :	26
1 ^{ère} partie : La préfrontalité	28
I/Introduction :	28
II/Phylogénèse	29
A/ Cerveau instinctif et réflexe : L'Archencéphale ou cerveau reptilien	29
B/ Cerveau impulsif et automatique : Le Paléencéphale ou cerveau paléomammalien	29
C/Cerveau conscient puis rationnel chez l'homme : Le Néencéphale ou cerveau mammalien ...	29
III/Ontogénèse :	31
IV/La région préfrontale : description anatomique	32
A/Localisation du lobe frontal :	32
B/La vascularisation du lobe frontal :	34
C/Configuration interne du lobe frontal :	35
V/Description cytoarchitectonique	38
A/Les différentes couches :	38
B/Des cellules particulières :	39
C/Les différents types de cortex :	41
VI/Rappels anatomiques :	43
A/ Introduction sur les rappels anatomiques :	43
B/Les corps striés :	44
C/Le thalamus :	45
D/L'hypothalamus :	46
E/L'hippocampe :	48
F/L'amygdale :	49
G/Le système limbique :	49
VII/Anatomie fonctionnelle :	51
A/Introduction sur l'anatomie fonctionnelle :	51
B/Les différentes régions fonctionnelles du cortex préfrontal :	51
C/Les interactions du cortex préfrontal :	52
VIII/Topographie fonctionnelle du cortex :	56
A/introduction sur la topographie fonctionnelle du cortex :	56

B/Fonction motrice :.....	56
C/Fonctions sensitive et sensorielle :.....	58
D/Fonctions associatives :.....	59
E/En conclusion :	62
IX/Le syndrome frontal :.....	63
A/Manifestations psychocomportementales :.....	63
B/Sémiologie neuropsychologique.....	64
C/sémiologie topographique.....	66
D/Sémiologie neuropsychologique :	67
E/Sémiologie neurologique :	68
F/Sémiologie topographique en fonction de l'hémisphère atteint :	69
G/Sémiologie en fonction de l'ontogénèse de l'individu :	70
H/Conclusion sur la sémiologie du syndrome frontal :.....	71
X/Les modèles du fonctionnement frontal :	72
A/Introduction sur les modèles de fonctionnement frontal :.....	72
B/L'approche de Luria :	72
C/Les modèles actuels du fonctionnement frontal :.....	74
XI/La mémoire de travail :.....	80
A/Les différents types de mémoire :.....	80
B/La mémoire de travail :.....	81
XII/L'attention :.....	84
A/Définition de l'attention :	84
B/Les fonctions de l'attention :	85
C/Les conséquences de la définition de James :	85
D/Trois systèmes attentionnels principaux :.....	86
E/Et trois niveaux de contrôle attentionnel :.....	87
XIII/L'inhibition :	89
A/Définition de l'inhibition :.....	89
B/Déficit de l'inhibition chez les patients frontaux :.....	89
XIV/Les théories de l'action :.....	90
A/Historique :	90
B/Le cortex préfrontal et la planification de l'action volontaire :.....	90
XV/Les fonctions exécutives :.....	91
A/Définition des fonctions exécutives :.....	91

B/Les tâches qui impliquent les fonctions exécutives :.....	91
C/Fonctions exécutives et aires préfrontales :.....	92
D/Evaluation des fonctions exécutives :	92
XVI/Evaluation des syndromes frontaux :.....	94
A/Les différents types de tests :.....	94
B/QI et syndrome frontal :	96
XVII/La « théorie de l'esprit » :.....	97
XVIII/Les données de la neuroimagerie :.....	98
XIX/Le circuit ou système de la récompense :.....	100
A/Introduction sur le système de la récompense :	100
B/Anatomie du système de la récompense :	100
C/Le circuit de la récompense et les drogues :	103
D/Circuit de la récompense et dépendance :.....	105
XX/Conclusion sur l'étude de la préfrontalité:.....	106
2 ^{ème} partie : Les applications à la médecine générale.....	107
I/Les addictions :.....	107
A/Préfrontalité et cannabis :.....	107
B/ Préfrontalité et cocaïne :	112
C/Préfrontalité et alcool :.....	115
D/Préfrontalité, addictions et conduite automobile :.....	122
II/Préfrontalité et ADHD :.....	124
A/Diagnostic de l'ADHD :.....	124
B/Aspects cognitifs des patients présentant un ADHD :	126
C/Les troubles de la motricité des patients présentant un ADHD :	127
D/Place des traitements dans l'ADHD :.....	128
E/Hypothèses étiopathogéniques de l'ADHD :.....	129
F/Pour la pratique du médecin généraliste :.....	131
III/Le vieillissement normal :	132
A/Introduction sur le vieillissement normal :.....	132
B/Une grande variabilité individuelle :.....	132
C/Les causes du déclin cognitif et des fonctions exécutives :.....	133
D/Les causes du déclin mnésique :.....	134
E/La résistance au stress des personnes âgées :.....	134
F/Déclin cognitif physiologique et conduite automobile :	134

G/Conclusion sur le déclin cognitif physiologique :	135
IV/Les démences :	137
A/Introduction sur les démences :	137
B/La démarche du médecin généraliste :	137
C/La dégénérescence lobaire fronto-temporale :	139
D/La maladie d'Alzheimer :	144
E/ Les autres démences :	150
V/Traumatismes crâniens :	151
A/Physiopathologie des traumatismes crâniens :	151
B/Particularités sémiologiques du syndrome frontal des traumatisés crâniens :	152
C/Causes du déficit cognitif des patients traumatisés crâniens :	155
D/La réadaptation :	156
E/Conséquences des traumatismes crânio-cérébraux pour la vie quotidienne :	157
F/Conséquences des traumatismes crânio-cérébraux pour la conduite automobile :	157
G/Un exemple de traumatisme crânien :	158
H/Le cas de Monsieur L. :	158
I/Le témoignage de l'épouse d'un patient traumatisé crânien :	160
J/Un exemple de prévention des traumatismes crâniens : le port du casque de vélo :	161
K/Conclusion sur les patients traumatisés crâniens :	161
VI/Les effets du stress :	162
A/Introduction sur le stress :	162
B/Les effets neuropsychologiques du stress :	162
C/Le substrat neural du stress chronique :	163
D/Conclusion sur le rôle du cortex préfrontal dans la sensation de stress :	165
VII/La schizophrénie :	166
A/Définition de la schizophrénie :	166
B/Les anomalies cognitives de la schizophrénie :	166
C/Etio-pathogénie :	167
D/Une étude de neuro-imagerie :	172
E/Conclusion sur la schizophrénie :	172
IX/Préfrontalité et vie familiale :	174
X/Préfrontalité et vie intérieure :	175
XI/Bénéfice de l'exercice physique sur le fonctionnement préfrontal :	176
Conclusion :	177

Bibliographie.....	178
--------------------	-----

Table des illustrations :

<i>Figure 1 schéma : la barre de fer traversant le crâne de Phineas Gage.</i>	26
<i>Figure 2 schéma : le cerveau humain (2).</i>	28
<i>Figure 3 schéma : Vues latérale et médiale de l'hémisphère (7)</i>	32
<i>Figure 4 schéma : vues médiale, latérale et inférieure du cerveau. En rouge : le lobe frontal, en vert : le lobe occipital, en bleu : le lobe pariétal, en jaune : le lobe temporal (8)</i>	33
<i>Figure 5 schéma : le cortex cérébral</i>	34
<i>Figure 6 schéma : vascularisation de la face médiale de l'encéphale</i>	35
<i>Figure 7 représentation des aires motrices le long de la circonvolution frontale ascendante (d'après Penfield et Rasmussen)</i>	36
<i>Figure 8 schéma : la carte cytoarchitectonique détermine les aires de Brodmann (1909) (13)</i>	37
<i>Figure 9 schéma : architectonie du cortex cérébral</i>	39
<i>Figure 10 schéma : coupe frontale du cerveau. Les noyaux gris centraux ou ganglions de la base.</i>	43
<i>Figure 11 schéma : vues médiale et latérale du cerveau en 3 dimensions (8)</i>	44
<i>Figure 12 schéma : le thalamus, les ventricules latéraux et le globus pallidus (8)</i>	45
<i>Figure 13 schéma : le thalamus en coupe parasagittale gauche et en coupe frontale</i>	46
<i>Figure 14 schéma : l'hypothalamus. Coupe parasagittale gauche du cerveau.</i>	47
<i>Figure 15 schéma : les connexions de l'hippocampe (24)</i>	48
<i>Figure 16 schéma : les aires préfrontales sont déterminées par la carte cytoarchitectonique de Brodmann (11)</i>	51
<i>Figure 17 schéma : les connexions fronto-sous-corticales.</i>	54
<i>Figure 18 schéma : les différentes aires corticales d'après (33)</i>	60
<i>Figure 19 schéma : les aires associatives.</i>	61
<i>Figure 20 schéma : modèle de contrôle attentionnel de Norman et Shallice (1980)</i>	75
<i>Figure 21 schéma : le cortex préfrontal est un carrefour d'informations.</i>	77
<i>Figure 22 : schéma : l'amygdale, axe de la peur, d'après (25)</i>	78
<i>Figure 23 schéma : le modèle de Baddeley.</i>	84
<i>Figure 24 schéma : test de Stroop</i>	95
<i>Figure 25 schéma : la Tour de Londres.</i>	95
<i>Figure 26 : schéma : le circuit de "récompense " cérébral tel qu'il a été défini chez l'animal.</i>	102
<i>Figure 27 schéma : Humeur sous influence : la progression d'une personne vers l'addiction (68).</i>	103
<i>Figure 28 schéma : le rôle des neurotransmetteurs.</i>	104
<i>Figure 29 schéma : Régions du cortex préfrontal impliquées dans l'organisation d'une action volontaire (10)</i>	106
<i>Figure 30 schéma : les variations individuelles du déclin des capacités cognitives sont considérables (129).</i>	132
<i>Figure 31 schéma : les mécanismes lésionnels.</i>	151
<i>Figure 32 schéma : l'effet du stress (66)</i>	162
<i>Figure 33 schéma : évolution des cas de schizophrénie en fonction du nombre de joints de cannabis fumés dans la cohorte de suédois selon Andreasson.</i>	171

<i>Tableau 1 schéma : l'implication des différents neuromédiateurs impliqués au niveau des différents symptômes de sevrage. (69).....</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 2 : Critères diagnostiques du DSM-IV (117).....</i>	<i>124</i>
<i>Tableau 3 Odds ratio selon le niveau de consommation d'après la cohorte d'Andreasson.....</i>	<i>171</i>

INTRODUCTION :

Tout a commencé en 1848 (1), lorsqu'un ouvrier des chemins de fers américains, Phineas Gage, connu pour son sérieux et sa compétence, a été victime d'un accident. Afin de construire une voie ferrée, il utilise des explosifs pour faire sauter la roche. Et c'est lors d'une de ces explosions que Phineas Gage reçoit dans la tête une barre de fer d'un mètre dix de long, d'environ cinq centimètres de large, et d'un poids de six kilos. La barre de fer a pénétré dans la joue gauche de Gage, lui a percé la base du crâne, traversé l'avant du cerveau, pour ressortir par le dessus de la tête, lésant les régions ventrales et médianes de ses lobes frontaux.

Figure 1 schéma : la barre de fer traversant le crâne de Phineas Gage.



Après quelques mouvements convulsifs, Phineas Gage est de nouveau capable de parler et de se tenir assis. Sa guérison physique sera totale. Mais à la suite de cet accident, Gage subit une modification radicale de sa personnalité. Alors qu'il était efficace et sérieux, il devint grossier, impulsif. Le Dr Harlow, présent sur les lieux de l'accident étudia pour la première fois les conséquences de telles lésions frontales. Il dira de Gage que « l'équilibre, pour ainsi dire, entre ses facultés intellectuelles et ses pulsions animales » avait été aboli. Gage était devenu incapable de prendre en compte les conséquences à long terme de ses décisions. Et il mourut dans la misère.

C'est à partir du cas de Phineas Gage que de nombreux chercheurs ont étudié l'implication des lobes frontaux dans le fonctionnement cérébral.

Phineas Gage ne fut malheureusement pas le seul à présenter des lésions des lobes frontaux, d'autant plus que les causes en sont multiples.

Antonio R. Damasio (1) décrit également un patient surnommé Elliot. Elliot, bon mari et père de famille, réussissant dans les affaires commerciales, avait été victime d'un méningiome comprimant les lobes frontaux. Il fut opéré de ce méningiome et le tissu cérébral endommagé par la tumeur fut retiré. Mais dès la période de son rétablissement, Elliot présenta des modifications importantes de sa personnalité. Il n'était plus capable d'effectuer une tâche jusqu'au bout, de gérer son emploi du temps de façon rationnelle. Il perdit son travail, puis divorça. Il se lança dans plusieurs entreprises financières sans succès. Il était également devenu incapable de prendre en compte les conséquences

à long terme de ses décisions et ses actes. Un problème pressant poussa son médecin à l'envoyer à Damasio car on lui avait refusé toute allocation pour invalidité.

Et de la même façon, arriva en novembre 2009, à la commission d'attribution des permis de conduire, un patient, Monsieur L., ayant subi un drame similaire. Il avait subi un traumatisme crânien grave en 1982 entraînant un coma de stade 3 pendant trois semaines. Dans les mois qui suivirent, Monsieur L. ne présenta pas de modifications de son comportement. Ingénieur en physique, chimie et agronomie, il continuait à gérer sa société agricole. Puis en 1995, Monsieur L. fait une première crise convulsive généralisée sur une cicatrice temporo-pariétale droite, et apparaissent des troubles de la mémoire, du comportement, de l'attention. Ces troubles sont d'une telle intensité qu'il n'est plus capable de gérer sa société, ce qui le mène à la faillite en 2008. Cette même année, de nombreuses altercations avec la gendarmerie le mènent au retrait de son permis de conduire. Il devient complètement indifférent à ses cinq enfants.

C'est également le cas de Mme F. qui a vu sa vie basculer après le traumatisme crânien de son mari. Elle nous décrit les modifications de comportement de cet homme : « Avant l'accident, mon mari était un homme calme, courageux et bienveillant. Celui-ci était très soucieux de l'éducation de ses enfants. Il s'investissait rigoureusement dans le domaine professionnel. Six à huit mois après l'accident, nous avons retrouvé un homme transformé, que l'on ne reconnaissait pas. Son caractère a changé. Il est devenu triste, ne fait plus part de ses sentiments. Il est impatient et irascible. Il accuse une fatigabilité accrue tant pour les activités physiques (trois siestes par jour s'imposent) que pour les tâches intellectuelles. Il réfléchit longtemps avant de formuler une réponse. Il a des difficultés d'attention, de concentration, et de mémorisation. J'ai l'impression que l'intelligence est restée intacte, mais que cela représente une grande souffrance pour la faire fonctionner. Je pense remarquer également des périodes d'absence. Il a beaucoup de problèmes pour organiser un rangement et perd ainsi souvent ses clés ou sa carte bancaire. Nous ne pouvons plus fréquenter les musées et les restaurants. »

Face à de tels cas cliniques, un grand nombre de questions viennent à l'esprit. Quel est le rôle des lobes frontaux dans la personnalité d'un individu ? Quel est le lien entre lésion frontale et modification de la personnalité ? Quelles sont les causes de lésions frontales ? Pour le médecin généraliste, comment repérer ces patients, et les aider ? En quoi la connaissance du fonctionnement des aires préfrontales est un outil de travail fondamental pour le médecin généraliste ?

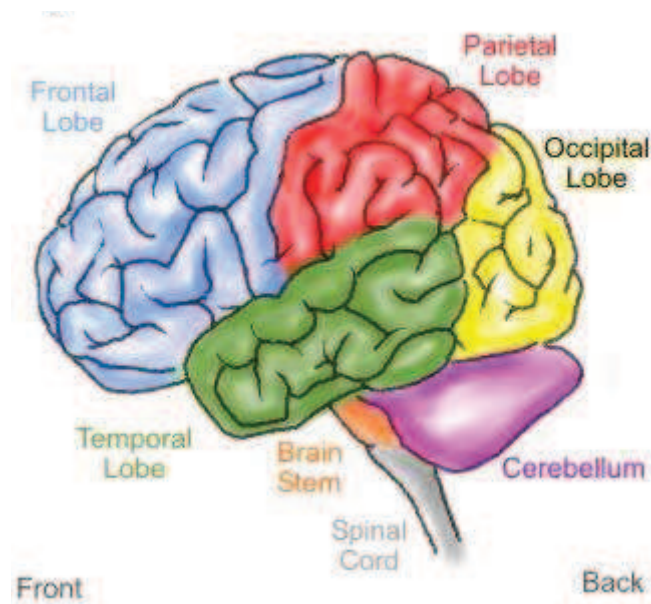
C'est à toutes ces questions que l'on tentera de répondre, avec une première partie sur l'étude de la préfrontalité, et une seconde partie sur les applications de ces connaissances à la médecine générale, dans le but de faire connaître cette notion peu connue, et pourtant capitale, de préfrontalité.

1^{ère} partie : La préfrontalité

I/Introduction :

La première partie de cette étude est consacrée à la préfrontalité. On tentera d'expliquer cette notion en partant des structures anatomiques impliquées, puis en décrivant la sémiologie clinique résultant de la déficience de ces structures, et les différents modèles du fonctionnement cérébral qui ont chacun apporté leur pierre aux neurosciences.

Figure 2 schéma : le cerveau humain (2).



II/Phylogénèse (3) :

Les centres nerveux cérébraux sont hiérarchisés. Ainsi les centres sous-corticaux sont sous la dépendance du cortex. Cependant les centres sous-corticaux sont capables d'autonomie relative lorsqu'ils assurent des fonctions automatiques. Cette subordination est la conséquence des acquisitions fonctionnelles successives des étapes de la phylogénèse (évolution organique et fonctionnelle, étudiée tout au long des espèces animales successives). Les structures les plus récentes, comme le cortex préfrontal, dominent les structures qui les ont précédées mais celles-ci conservent leurs fonctions propres.

Sur le plan fonctionnel, il est donc intéressant de retrouver, dans les structures du cerveau, les trois niveaux de développement évolutif du Système Nerveux Central (archencéphale : cerveau instinctif et réflexe, paléencéphale : cerveau impulsif et automatique, néencéphale : cerveau conscient puis rationnel, chez l'homme). A chaque stade évolutif, le cerveau possède un cortex et des noyaux gris.

Cette théorie a été énoncée en 1970 par Paul MacLean sous le nom de théorie du cerveau triune.

A/ Cerveau instinctif et réflexe : L'Archencéphale ou cerveau reptilien

C'est le niveau de développement des poissons et des amphibiens. Les informations sont reçues par le cerveau sensitif et sensoriel (olfactif et visuel). Les centres d'intégration sont représentés par l'archéo-cortex (dont les structures sont présentes chez l'homme : hippocampe dorsal - atrophié chez l'homme - et hippocampe ventral) et la substance réticulée.

B/ Cerveau impulsif et automatique : Le Paléencéphale ou cerveau paléomammalien

C'est le stade de développement des reptiles puis des oiseaux. Il se superpose aux structures précédentes pour constituer le RHINENCEPHALE.

Il comprend un cortex (paléo-cortex), représenté par le gyrus cingulaire et la circonvolution entorhinale ou T5. Il contient, en plus, un centre sensitif et sensoriel, le thalamus, (noyau ventro-latéral postérieur). Les centres moteurs sont constitués par le paléo-striatum (pallidum et noyaux moteurs du thalamus).

Globalement, le Paléencéphale est un cerveau fonctionnellement très complet. Dépassant les impératifs biologiques élémentaires de l'instinct, il assure toute l'activité automatique (mouvement et posture) du comportement.

C/Cerveau conscient puis rationnel chez l'homme : Le Néencéphale ou cerveau mammalien

C'est le stade évolutif des mammifères avec des graduations à l'intérieur du groupe. Il est spécialement développé, en volume et en fonction, chez les primates et surtout chez l'homme. Il se superpose aux deux stades précédents, dont les structures restent cependant fonctionnelles chez l'homme. Il comprend le cortex cérébral. Il est intéressant de noter que le cortex préfrontal représente un tiers du néocortex.

Il possède aussi des aires primaires (aire 4) dont la voie efférente constitue le faisceau pyramidal. Le néencéphale possède ses propres noyaux gris, qui sont le noyau caudé et le putamen (néo-striatum).

En bref, le concept fonctionnel du cerveau, basé sur la phylogenèse, reconnaît trois structures superposées :

- ▀ le cerveau instinctif et réflexe (archencéphale)
- ▀ le cerveau impulsif et automatique (paléencéphale)
- ▀ le cerveau conscient, puis rationnel (néencéphale)

III/Ontogénèse :

Le développement des lobes frontaux est incomplet à la naissance (4). Ainsi chez un individu, le développement de la région frontale :

- est long,
- commence très tôt (dès la naissance), car la densité synaptique augmente de la naissance à 2 ans,
- et se termine très tard, puisque la myélinisation se poursuit jusqu'à 25 à 30 ans.

Et au sein de la région frontale, le cortex préfrontal est la zone qui atteint sa maturation en dernier.

Des études récentes (5), réalisées par IRM fonctionnelle, ont mis en évidence une « frontalisation fonctionnelle » lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte.

Pour étudier le développement cérébral pendant l'enfance et l'adolescence, Giedd et coll. (6) ont réalisé des IRM cérébrales régulièrement au cours de la croissance de 145 jeunes âgés de 4 à 21 ans. Les résultats de cette étude ont montré une augmentation de la substance blanche due à la myélinisation progressive et une diminution de la substance grise. Il y a plus exactement une augmentation de la substance grise prépubertaire pour laquelle les auteurs évoquent une modification de la taille des neurones, une modification de l'arborisation des dendrites et des axones et des facteurs hormonaux. Puis il y a, après la puberté, une diminution de la substance grise par diminution du nombre des neurones. On peut comparer ce phénomène à une sculpture du cerveau par diminution de la matière.

La physiologie du cortex cérébral est organisée de façon hiérarchique. L'organisation la plus simple est celle du cortex sensoriel et moteur, et progressivement, des aires corticales de développements phylogénétique et ontogénétique plus tardifs, supportent des fonctions plus complexes. Et le cortex préfrontal constitue le plus haut niveau de cette hiérarchie.

IV/La région préfrontale : description anatomique (7) :

Le cortex préfrontal représente chez l'homme le tiers du néocortex cérébral.

A/Localisation du lobe frontal :

Le lobe frontal représente un tiers du volume cérébral. Il est séparé du gyrus cingulaire par le sillon cingulaire, du lobe pariétal par le sillon central (ou scissure de Rolando) et du lobe temporal par le sillon latéral (ou scissure de Sylvius). Le lobe frontal est subdivisé en 4 parties :

*le gyrus précentral, ou circonvolution frontale ascendante, limité en arrière par le sillon central et en avant par le sillon précentral.

*le gyrus frontal supérieur (F1) qui est situé au bord supérieur et sur la face médiale de l'hémisphère cérébral. Il est limité sur la face latérale par le sillon frontal supérieur.

*le gyrus frontal moyen (F2) qui est situé entre F1 et F3 est limité supérieurement par le sillon frontal supérieur et inférieurement par le sillon frontal inférieur.

*le gyrus frontal inférieur (F3) qui est limité en arrière par le sillon précentral, en haut par le sillon frontal inférieur et inférieurement par le sillon latéral. Le gyrus frontal inférieur est divisé par les rameaux horizontal et vertical du sillon latéral en pars orbitalis (rostrale) ou segment orbitaire, pars triangulis ou cap et en pars opercularis (caudale) ou pied.

Figure 3 schéma : Vues latérale et médiale de l'hémisphère (7)

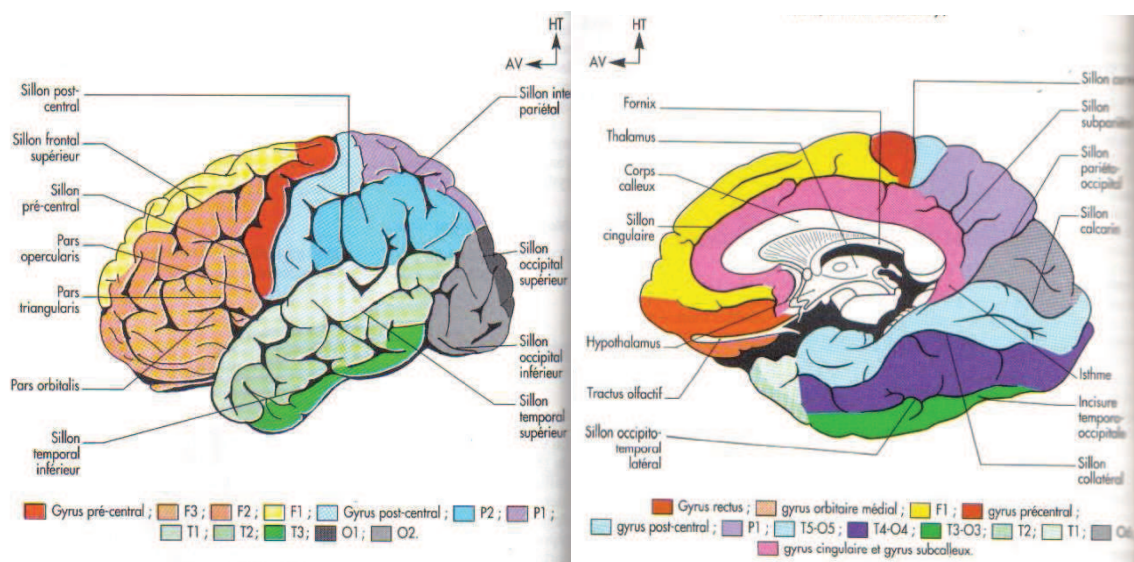


Figure 4 schéma : vues médiale, latérale et inférieure du cerveau. En rouge : le lobe frontal, en vert : le lobe occipital, en bleu : le lobe pariétal, en jaune : le lobe temporal (8)

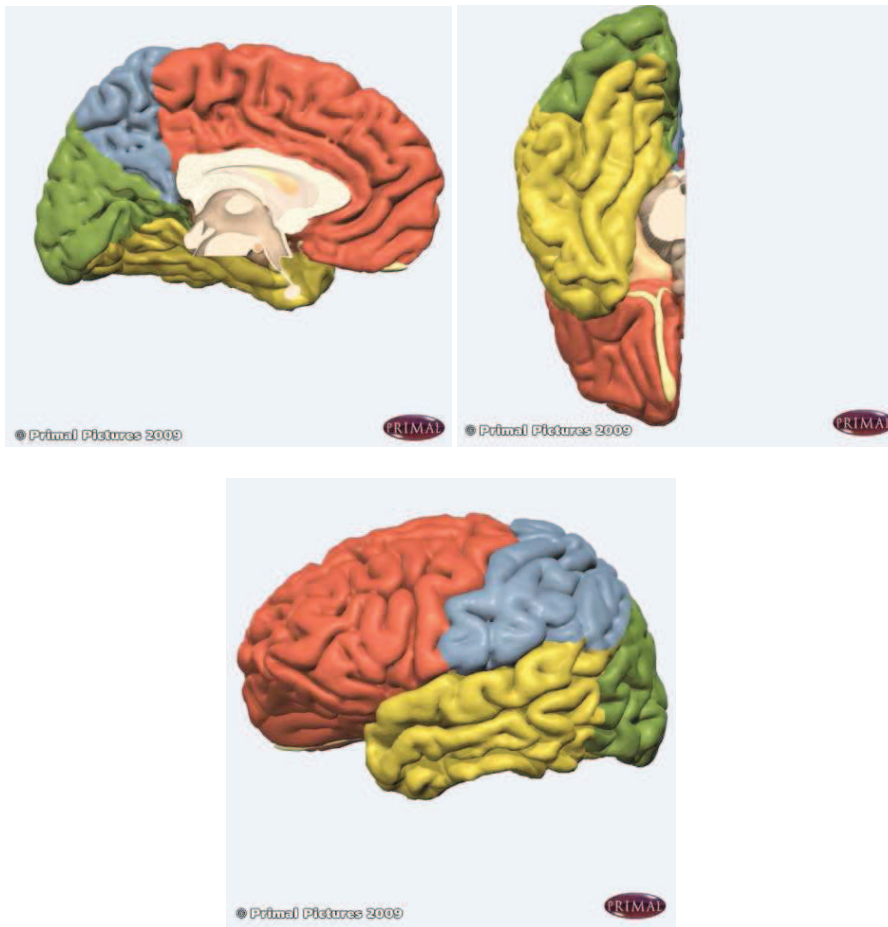
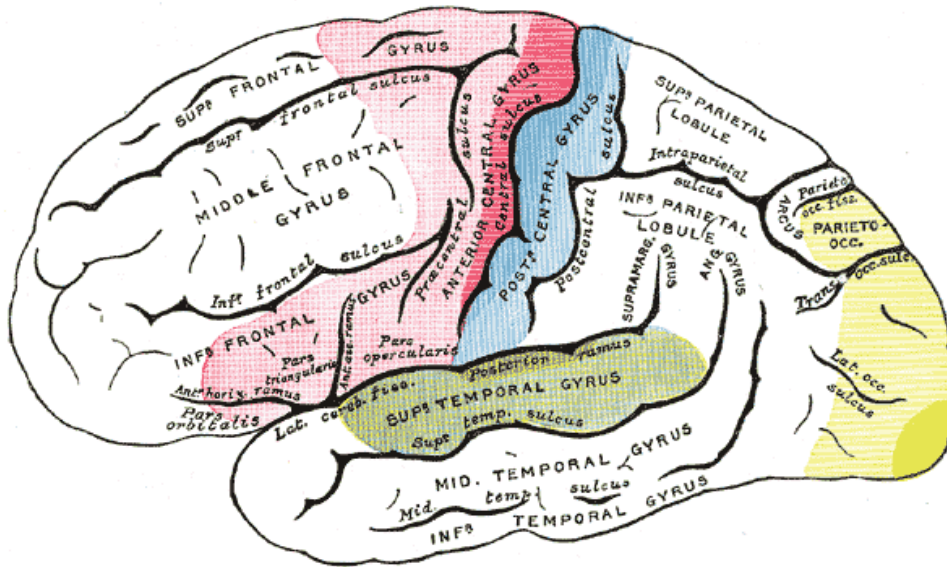


Figure 5 schéma : le cortex cérébral



B/La vascularisation du lobe frontal :

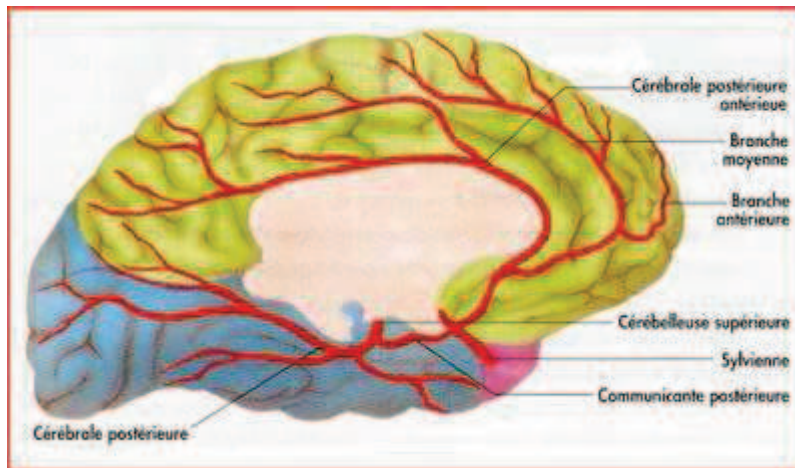
L'artère cérébrale antérieure, branche de terminaison médiale de l'artère carotide interne, vascularise :

- la face médiale du lobe frontal,
- la partie médiale de la face inférieure du lobe frontal,
- et la substance blanche de la partie inféro-médiale du lobe frontal.

L'artère cérébrale moyenne ou artère sylvienne, branche de division de l'artère carotide interne, vascularise :

- la face latérale du lobe frontal,
- et la partie latérale de la face inférieure du lobe frontal.

Figure 6 schéma : vascularisation de la face médiale de l'encéphale

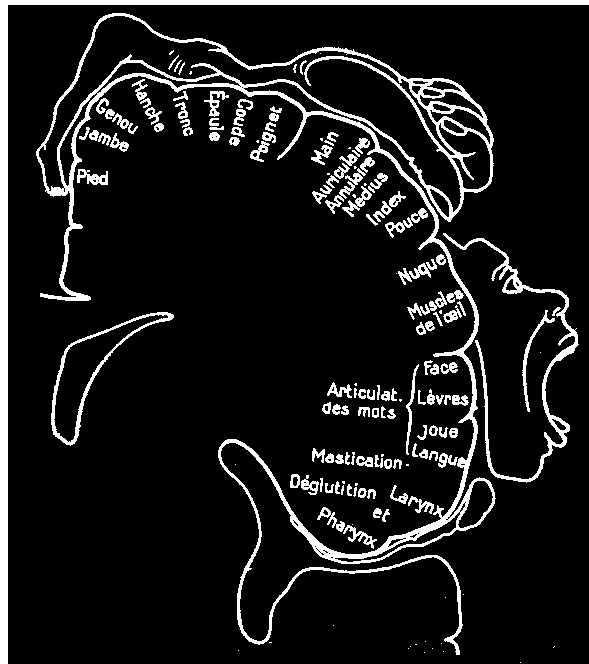


C/Configuration interne du lobe frontal :

Le lobe frontal contient trois grandes régions (9) :

- 1) **L'aire motrice primaire ou cortex précentral** qui correspond à la circonvolution frontale ascendante ou aire 4 de Brodmann. Cette zone doit son nom au fait qu'il est possible par stimulation électrique de cette zone, d'obtenir une réponse musculaire avec le seuil de courant le plus bas (10). Elle est impliquée dans la motricité élémentaire de l'hémicorps controlatéral. En effet, la stimulation électrique du cortex moteur primaire provoque des contractions musculaires isolées, aboutissant à des mouvements élémentaires d'une seule articulation. Il est important de noter que le cortex moteur primaire présente une représentation somatotopique des différentes régions musculaires controlatérales. Ce qui a permis à Penfield en 1930, de dessiner l'homunculus. D'autre part, la surface corticale dévolue aux différents groupes musculaires est fonction de leur degré d'innervation, et non de leur masse.

Figure 7 représentation des aires motrices le long de la circonvolution frontale ascendante (d'après Penfield et Rasmussen)



Une autre caractéristique récemment découverte de la carte du cortex moteur est qu'elle n'est pas figée, mais qu'elle peut au contraire se modifier en fonction des circonstances. Par exemple, chez un violoniste professionnel, la zone somatotopique du cortex moteur primaire contrôlant les mouvements des doigts est plus étendue que chez un profane non musicien. L'apprentissage et la pratique sculptent en quelque sorte la topographie du cortex moteur (10).

- 2) **Le cortex prémoteur ou cortex moteur secondaire** qui correspond à la partie dorsale de F1, F2 et F3, ou aire 6 de Brodmann. Il doit son nom au fait que les stimulations électriques à ce niveau donnent des réponses motrices, avec un seuil de déclenchement plus élevé que dans le cortex primaire (10). Il est impliqué dans l'organisation et le contrôle des mouvements fins et séquentiels. En effet, la stimulation électrique du cortex prémoteur provoque des déplacements coordonnés de plusieurs segments du même membre. Le cortex prémoteur comprend deux parties :
- ⇒ l'aire prémotrice (qui correspond à la partie latérale de l'aire 6) qui comprend elle-même : une aire prémotrice dorsale PMd, qui s'active lors de l'exécution des mouvements dirigés vers un but visuel, et une aire prémotrice ventrale PMv qui s'active lors des mouvements fins des extrémités.
 - ⇒ l'aire motrice supplémentaire située sur la face médiale du gyrus frontal supérieur, c'est-à-dire la partie médiane de l'aire 6. L'aire motrice supplémentaire est impliquée dans l'initiation des mouvements, et surtout des mouvements bi-manuels. Certains de ces neurones s'activent lors d'une action comportant un enchaînement de mouvements

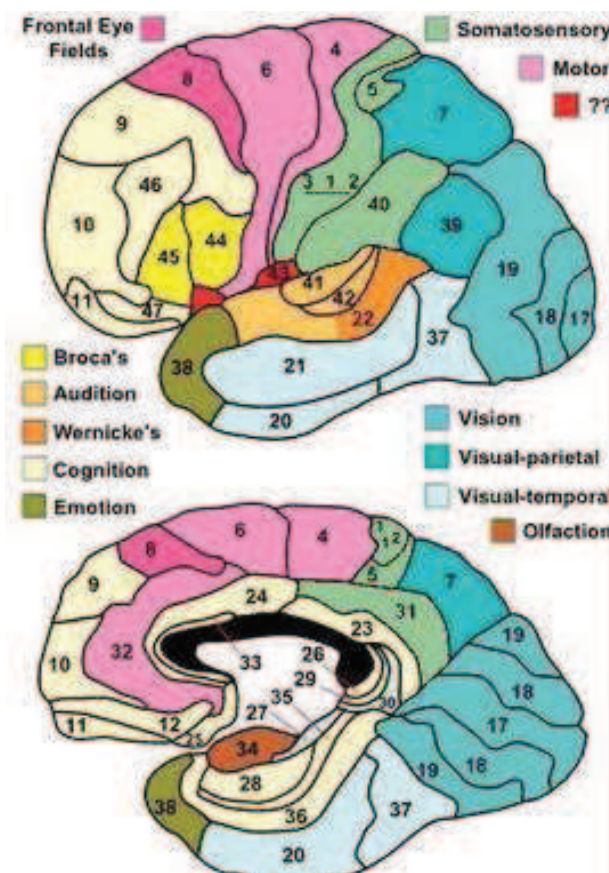
exécutés par l'une ou l'autre des mains dans un ordre déterminé, mais restent silencieux si les mêmes mouvements sont exécutés dans un ordre différent.

D'autre part, il existe une sensibilité particulière des neurones prémoteurs pour les actions dirigées vers un but.

Le cortex prémoteur est relié au cortex pariétal postérieur et au cortex préfrontal. Et les différentes aires du cortex prémoteur sont connectées directement-par l'intermédiaire d'une seule synapse-avec le cortex moteur primaire, et ces connexions respectent la somatotopie.

- 3) **Le cortex préfrontal** qui se situe sur la face latérale du lobe frontal en avant de l'aire prémotrice, sur la face médiale du lobe frontale sur le gyrus frontal médial et comprend aussi la partie ventrale de la région orbitaire. Il correspond aux aires de Brodmann 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 44 (pars opercularis de F3 ou aire de Broca), 45, 46 et 47 et une partie de l'aire 24. Et certains auteurs lui attribuent également l'aire 32 (11). Le cortex préfrontal est constitué par l'ensemble des régions non motrices du cortex des lobes frontaux (12).

Figure 8 schéma : la carte cytoarchitectonique détermine les aires de Brodmann (1909) (13)



V/Description cytoarchitectonique (9) :

A/Les différentes couches :

En 1890, Santiago Ramon y Cajal a découvert que d'un point de vue histologique, le néocortex est organisé en six couches composées de cellules différentes, alors que le paléocortex ne comporte que trois couches (14). Pour le néocortex, auquel appartient le cortex frontal, il y a de la plus superficielle à la plus profonde :

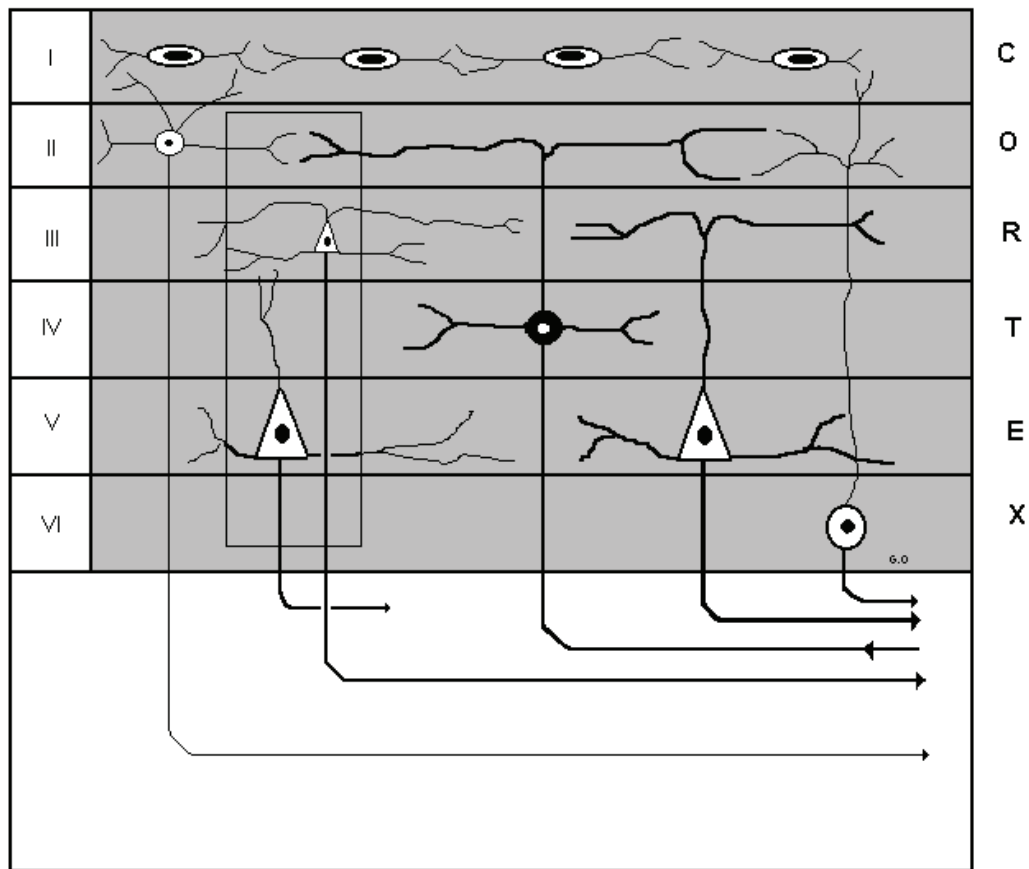
- I- la couche moléculaire qui contient essentiellement des fibres (axones ou dendrites) et des cellules d'association superficielles ;
- II- la couche granulaire externe qui contient des neurones granulaires ou cellules d'association intra-hémisphériques (c'est une couche réceptrice) ;
- III- la couche pyramidale externe qui contient des cellules pyramidales (c'est une couche effectrice) ;
- IV- la couche granulaire interne qui contient des cellules de projection sensibles et sensorielle (c'est une couche réceptrice) ;
- V- la couche pyramidale interne (c'est une couche effectrice) ;
- VI- la couche polymorphe qui contient des cellules d'association inter-hémisphériques (fibres calleuses).

Les cellules pyramidales sont des cellules motrices.

Les cellules des couches II et III permettent la communication entre les différentes aires corticales (15).

Et la structure fonctionnelle du cortex se fait en colonnes. C'est-à-dire qu'en plus de cette disposition laminaire, les connections entre les neurones dans le cortex se font en colonnes verticales, chaque colonne contenant différents neurones, mais qui concernent le même territoire périphérique. Cette disposition en colonnes a surtout été étudiée dans les aires visuelles, mais il est vraisemblable qu'elle existe dans tous les territoires corticaux.

Figure 9 schéma : architecture du cortex cérébral



Lorsque le cortex a une fonction réceptrice, on observe une prédominance des couches II et IV. Et lorsqu'il a une fonction effectrice, on observe une prédominance des couches III et V (16).

B/Des cellules particulières :

1/Les cellules chandeliers :

Il est important de noter la présence de « cellules chandeliers ». Ces cellules sont des interneurons présents dans les couches II et III qui ciblent les axones des cellules pyramidales et modulent ainsi spécifiquement la sortie des potentiels d'action somatiques dépassant toute l'intégration survenant au niveau de leurs dendrites (17). En effet, ces cellules ont des axones qui leur confèrent une forme de chandelier et qui réalisent avec les cellules pyramidales des synapses axo-axoniques de type inhibitrice. Le rôle de ces cellules dans les couches 2 et 3, serait d'éviter une excitation excessive du réseau cortical (18). Mais les cellules chandeliers ne seraient pas seulement inhibitrices, car selon l'étude de Molnar et coll. (19), les cellules chandeliers seraient capables de déclencher la mise à feu d'une multitude d'évènements neuronaux à partir d'une seule et unique stimulation. Son rôle chez

l'humain est donc d'amplifier le signal électrique sortant de la cellule pyramidale pour démultiplier la stimulation des neurones avec qui elle est connectée (20).

Enfin ces cellules chandeliers ne sont présentes que dans le cerveau mammalien (20), et pourraient expliquer en partie la capacité de l'Homme à parler, penser, manipuler des idées abstraites, créer des concepts, éprouver de l'empathie pour autrui, jouer avec des symboles, ou encore à avoir conscience de soi... En bref, à être intelligent. D'autre part, cela pondérerait la théorie qui confère à l'Homme son intelligence de par le développement quantitatif de son lobe frontal.

2/Neurones miroirs et neurones canoniques :

Enfin, il faut noter la présence de deux types de neurones impliqués dans la transformation visuo-motrice. Ces neurones ont été découverts chez le singe au niveau d'une aire cérébrale appelée F5. Des études de neuro-imagerie et d'anatomie comparés ont montré par la suite qu'elle correspond, chez l'Homme, à l'aire de Brodmann 44, c'est-à-dire à l'aire de Broca. Ces neurones sont :

a/ les neurones miroirs.

Ces neurones sont capables de s'activer aussi bien durant la réalisation d'une action que lors de l'observation de cette même action par d'autres individus (21). Du côté visuel, ils reçoivent des informations sur le mouvement observé par l'intermédiaire du cortex pariétal postérieur. Du côté moteur, ils sont connectés au cortex moteur primaire. De ces neurones, découlent la notion de « cognition motrice » (10). Ce sont des neurones à la fois sensoriels et moteurs. Il y a une forte congruence entre l'acte moteur codé par le neurone et l'acte moteur observé qui l'active. 85% des neurones miroirs répondent à la vue d'actes comme saisir un morceau de nourriture, le mastiquer ou le sucer, ils sont donc appelés *neurones ingestifs*. Ces neurones liés aux mouvements de la bouche ne s'activent que pour des mouvements ayant un but communicatif ou ingestif. Tandis que les neurones miroirs de l'Homme répondant aux mouvements de la main s'activent aussi bien pour des mouvements transitifs, c'est-à-dire lorsqu'il existe une interaction entre un effecteur et un objet, que pour des mouvements intransitifs. Ce qui signifie que les neurones miroirs de l'Homme s'activent aussi lorsqu'une action est mimée. Selon les auteurs le fait que l'ingestion et la communication renvoient à un substrat neural commun renvoie au fait que certains actes communicatifs se seraient développés à partir d'un répertoire de mouvements originairement associés à l'ingestion.

Enfin, il est important de préciser que les neurones miroirs peuvent anticiper sur une action prévisible (10).

b/Les neurones canoniques.

Ils s'activent lors de l'exécution de certains actes moteurs spécifiques comme prendre ou tenir un objet et répondent également à des stimuli visuels.

c/Conclusion sur les neurones miroirs et les neurones canoniques :

Il est important de noter que F5 est directement connectée au cortex moteur primaire. Ainsi en transformant les propriétés visuelles des objets en patterns moteurs, l'aire F5 permet au singe et l'aire de Brodmann 44 permet à l'Homme, d'interagir de manière appropriée avec les objets de son

environnement et de comprendre la signification des actes d'autrui. Cet élément sera développé plus loin, lorsque nous expliquerons « la théorie de l'esprit », c'est-à-dire cette fonction de la région préfrontale permettant de comprendre le comportement des autres.

D'autre part, il est possible de subdiviser les neurones miroirs en fonction de l'action pour laquelle ils s'activent : il y a des neurones miroirs « tenir », des neurones miroirs « saisir »,... L'aire F5 contient une sorte de « vocabulaire des actions », dont les populations de neurones constitueraient les mots. On comprend bien que cette aire joue un rôle fondamental dans l'imitation et donc dans l'apprentissage.

Avec la découverte de ces neurones, on comprend que « la frontière rigide entre les processus perceptifs, cognitifs et moteurs finit par se révéler artificielle ».... « le cerveau qui agit est aussi et avant tout le cerveau qui comprend ». Cette découverte constitue également une base neurophysiologique de l'émergence du langage humain.

Après avoir expliqué tout cela, une mention particulière doit être faite à propos de l'**échopraxie**, cette tendance compulsive des patients frontaux à imiter les gestes d'autrui, comme s'il s'agissait d'un réflexe. En effet, l'aire préfrontale a un rôle de contrôle du système des neurones miroirs. Lorsque cette région est déficiente, pour des raisons que nous détaillerons en deuxième partie, le patient ne peut plus empêcher l'apparition d'actes imitatifs.

C/ Les différents types de cortex :

La détermination de ces couches architectoniques est importante car elle détermine le type de cortex. En effet dans le cortex frontal, on retrouve deux types de cortex et une zone transitionnelle :

1/un cortex agranulaire

Il correspond aux aires de Brodmann 4 et 6, c'est-à-dire au cortex moteur primaire et au cortex prémoteur. Dans cette zone du cortex frontal, il n'y a presque pas de couches II et IV, et les couches III et V sont fusionnées. Et d'un point de vue cellulaire, on peut distinguer l'aire 4 de l'aire 6 par la présence d'un type cellulaire particulier dans l'aire 4 : ce sont les cellules pyramidales géantes ou cellules de Betz dans la couche V. Vladimir Betz, qui a découvert ces cellules, en faisait la base anatomique des fonctions physiologiques de la région motrice du cortex (10). Ces cellules de Betz forment la voie motrice directe cortico-spinale, en ce sens que leurs axones contribuent au faisceau pyramidal ou cortico-spinal (3).

2/un cortex granulaire

Il correspond au cortex de la région préfrontale. Il est caractérisé par la présence de nombreuses cellules granulaires de la couche IV (10). Dans cette zone, il n'y a presque pas de couches III et V, et

les couches II et IV sont très importantes. Et c'est cette zone de cortex granulaire qui est apparue très tardivement au cours de l'évolution phylogénétique et qui se trouve très développée chez les primates et surtout chez l'homme.

3/un cortex transitionnel

Il correspond à l'aire de Brodmann 8 avec une granulation progressive. L'aire de Broca, une région qui, chez l'homme, intervient dans la production du langage, et qui correspond au pied de F3, fait partie de cette zone transitionnelle (10).

Enfin, il est important de noter qu'il y a eu une complexification progressive de la cyto-architectonique au cours de l'évolution. Ainsi au fur et à mesure que l'on se dirige vers la face externe du cortex préfrontal, on observe une différenciation et un développement progressif des couches supra-granulaire et une diminution des couches infra-granulaire. Ceci explique que les fonctions touchées sont d'autant plus complexes que l'on se dirige vers la face latérale du cortex préfrontal.

VI/Rappels anatomiques :

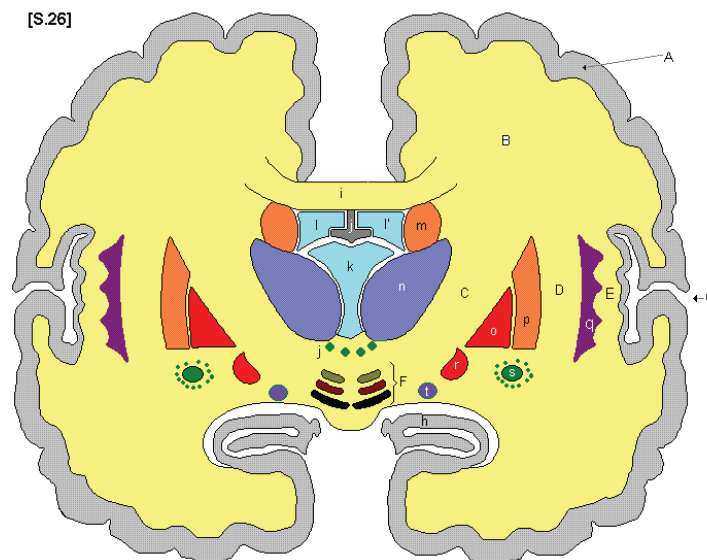
A/ Introduction sur les rappels anatomiques :

Le fonctionnement du lobe frontal fait appel à plusieurs structures anatomiques cérébrales. La substance grise du cerveau est composée :

-du cortex cérébral, ou substance grise périphérique, ou écorce ;

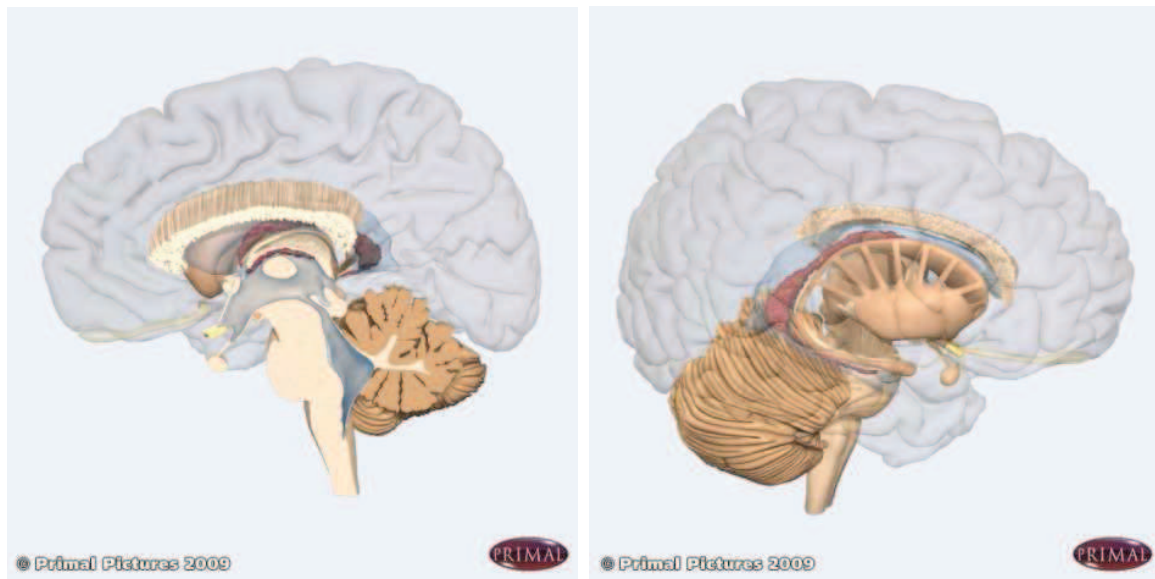
-et des noyaux gris centraux ou ganglions de la base. Les noyaux gris centraux ou ganglions de la base sont des noyaux pairs interconnectés au niveau télencéphalique et diencephalique. Ils comprennent : les corps striés (qui comprend le noyau caudé, le noyau lenticulaire et le claustrum), et le thalamus.

Figure 10 schéma : coupe frontale du cerveau. Les noyaux gris centraux ou ganglions de la base.



A : cortex	B : centre ovale	C : capsule interne	D : capsule externe
E : capsule extrême	F : noyaux sous-opto-striés	G : sillon latéral	h : hippocampe
i : corps calleux	j : hypothalamus	k : 3 ^{ème} ventricule	l et l' : ventricules latéraux
m : noyau caudé	n : thalamus	o : pallidum	p : putamen
q : claustrum	r : noyau accumbens	t : noyau amygdalien	

Figure 11 schéma : vues médiale et latérale du cerveau en 3 dimensions (8)



B/Les corps striés :

Il y a un corps strié dans chaque hémisphère cérébral. Et chaque corps strié contient trois noyaux gris :

1/le noyau caudé :

Il a une forme de fer à cheval enroulé autour du thalamus. Dans sa région antérieure, le noyau caudé s'articule avec le putamen via le noyau accumbens.

2/le noyau lenticulaire :

Il a une forme pyramidale dont la base est latérale et le sommet médial. Il est divisé en une partie latérale : le putamen, et une partie médiale : le pallidum. Le pallidum est lui-même divisé en une partie latérale : le globus pallidus latéral dont les efférences vont se projeter sur le globus pallidus médial et sur les noyaux sous-thalamiques, et une partie médiale : le globus pallidus médial dont les efférences vont se projeter sur la formation réticulaire et le thalamus (noyau ventro-latéral).

3/le claustrum ou avant-mur :

Il se rattache au noyau lenticulaire. C'est une mince lame de substance grise qui s'étend verticalement entre l'écorce de substance grise de l'insula et la face externe du noyau lenticulaire (22). L'avant-mur est compris entre deux couches de substance blanche :

- l'une externe est la capsule extrême,
- l'autre interne est la capsule externe.

Le noyau caudé et le putamen constituent le néostriatum, tandis que le pallidum forme le paléostriatum. Les corps striés sont les centres sous-corticaux des fonctions motrices.

Le néostriatum reçoit les afférences en provenance du néocortex, du thalamus, de la substance noire et du tronc cérébral. Le cortex moteur primaire (aire 4 de Brodman) se projette bilatéralement et de façon somatotopique sur le putamen. Et le cortex préfrontal se projette sur le noyau caudé. Le neurotransmetteur utilisé pour les afférences est le glutamate.

Le paléostriatum envoie les efférences. Les efférences striatales inhibitrices gagnent le pallidum par une voie caudo-pallidale et putameno-pallidale. Le neurotransmetteur utilisé est l'acide gamma-amino-butirique ou GABA. Et le pallidum se projette sur l'hypothalamus (noyau ventro-médial) et sur le système limbique.

Le corps strié contrôle la programmation, l'initiation du mouvement et les ajustements posturaux. Par ses connexions, il assure la régulation du système nerveux végétatif durant le mouvement et contrôle le tonus.

C/Le thalamus :

C'est un noyau pair (un dans chaque hémisphère cérébral) dont la forme est ovoïde à grosse extrémité postérieure. La face supérieure (7) est limitée médialement par l'habenula (contenant la strie médullaire) et latéralement par le sillon thalamo-strié (entre le thalamus et le noyau caudé).

La face médiale est limitée dorsalement par l'habenula et ventralement par le sillon hypothalamique.

La face inférieure est limitée par l'hypothalamus.

La face latérale constitue la limite médiale du bras postérieure de la capsule interne.

Figure 12 schéma : le thalamus, les ventricules latéraux et le globus pallidus (8)

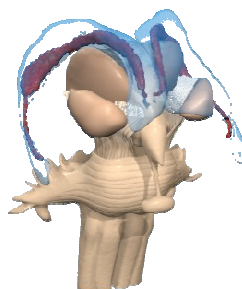
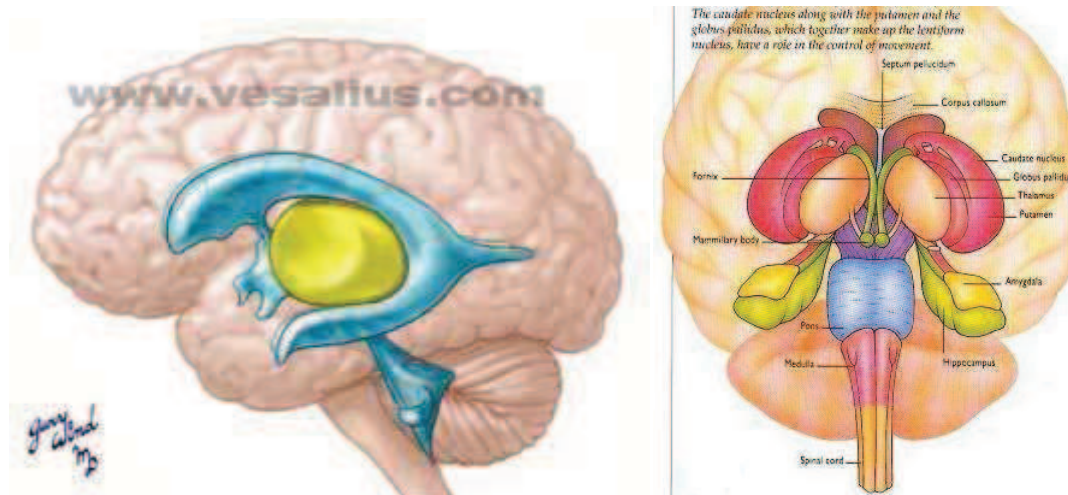


Figure 13 schéma : le thalamus en coupe parasagittale gauche et en coupe frontale



La configuration interne du thalamus est due à la coalescence de plusieurs noyaux :

- des noyaux spécifiques qui projettent leurs fibres sur les aires primaires du cortex. Les plus importants d'entre eux sont : le noyau latéral ventral postérieur (noyau sensitif) et deux noyaux moteurs : le noyau latéro-ventral intermédiaire et le noyau latéro-ventral antérieur ;
- des noyaux spécifiques qui projettent leurs fibres sur les aires associatives du cortex. Le plus volumineux est le noyau médian dorsal.

Des lames de substance blanche déterminent ainsi :

- antérieurement : le groupe nucléaire antérieur ;
- latéralement : le groupe nucléaire latéral ;
- médialement : le groupe nucléaire médial ;
- et caudalement : le pulvinar.

Cette masse de substance grise que représente le thalamus, est le grand carrefour auquel aboutissent toutes les sensibilités et les impressions sensorielles. C'est un véritable centre de tri qui répartit ensuite les informations sur les différentes zones du cortex.

D/L'hypothalamus :

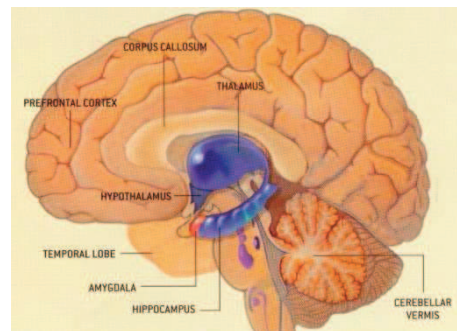
L'hypothalamus est un organe de régulation homéostatique.

Il s'agit d'un noyau gris, pair (un dans chaque hémisphère cérébral), qui présente (7) :

- une face médiale formant la partie rostro-ventrale de la paroi latérale du 3^{ème} ventricule ;

- une face inférieure constituée rostro-caudalement par le chiasma optique et les corps mamillaires ;
- une face supérieure représentée par le sillon hypothalamique ;
- une face rostrale ou paroi rostrale du 3^{ème} ventricule ;
- une face latérale définie caudo-rostralement par la capsule interne et le tractus optique.

Figure 14 schéma : l'hypothalamus. Coupe parasagittale gauche du cerveau.



L'hypothalamus est divisé en trois parties fonctionnellement différentes :

- l'hypothalamus rostral (régions pré- et supra-optique) qui a surtout une fonction endocrine, il est en relation avec l'hypophyse ;
- l'hypothalamus intermédiaire ou moyen qui est en relation directe avec l'hypophyse;
- l'hypothalamus caudal (région mamillaire) qui intervient dans la mémoire et appartient au système limbique.

L'hypothalamus est le centre intégrateur du système nerveux autonome. Il reçoit des afférences limbiques, thalamiques, du corps amygdaloïde, de la rétine, du cortex frontal et du pallidum. Les fonctions de l'hypothalamus sont multiples et concernent :

- les mouvements de l'eau intra et extracellulaire,
- le métabolisme des glucides, des lipides et des protides,
- la régulation thermique,
- la régulation de l'émotivité,
- les fonctions sexuelles,
- le sommeil.

En bref, l'hypothalamus est l'étage fonctionnel le plus élevé du système nerveux végétatif. Il est en connexion avec :

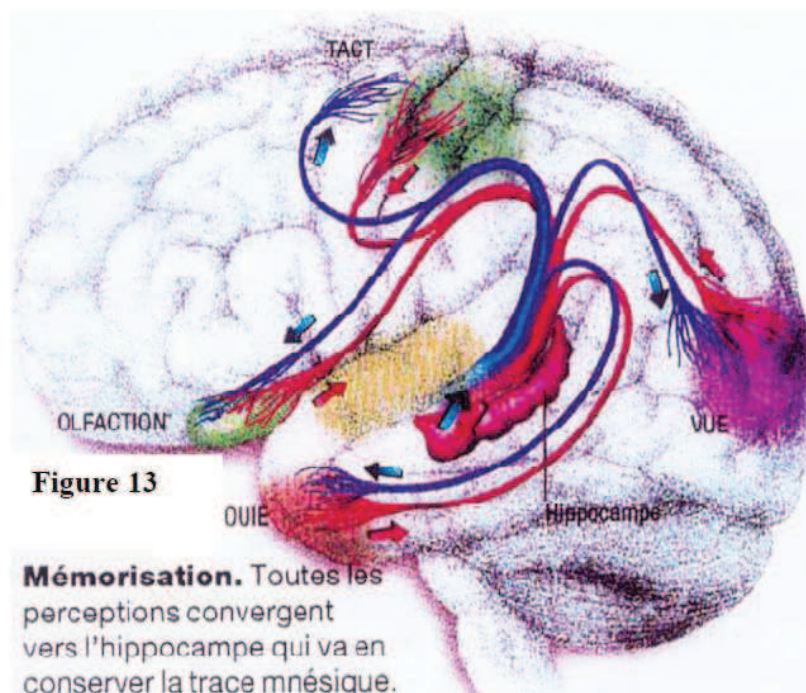
- en haut : le lobe limbique et les aires préfrontales ;
- en bas : avec les noyaux végétatifs de la substance réticulée du tronc cérébral.

E/L'hippocampe :

L'hippocampe est un repli complexe du pallidum constituant le plancher de la corne temporale du ventricule latéral. Son extrémité antérieure est marquée par 3 ou 4 sillons qui lui donnent l'aspect d'un pied : le pied de l'hippocampe ou corne d'Ammon. Son bord inférieur se continue par le gyrus denté et son bord postérieur par le subiculum (zone de transition entre le pied de l'hippocampe et le cortex entorhinal). On appelle formation hippocampique (23) l'ensemble de la corne d'Ammon, du gyrus dentatus et du subiculum.

D'un point de vu microscopique, la corne d'Ammon est un archicortex, qui contrairement au néocortex, ne comporte que trois couches : la couche moléculaire, la couche pyramidale et la couche polymorphe. La couche pyramidale, contient des cellules pyramidales dont les axones sont les seules voies efférentes de l'hippocampe. Les principales efférences de l'hippocampe se projettent, via le fornix, sur l'hypothalamus antérieur, le tubercule mamillaire, et les noyaux antérieurs du thalamus. Et les principales afférences de l'hippocampe viennent de l'aire entorhinale (BA28), de la région septale et du gyrus dentatus.

Figure 15 schéma : les connexions de l'hippocampe (24)



F/L'amygdale :

L'amygdale ou corps amygdaloïde est un noyau situé en avant de la queue du noyau caudé, dans la partie médio-dorsale du lobe temporal. Elle a été appelée ainsi par les premiers anatomistes en raison de sa forme en amande (amygdale est le mot grec pour amande) (25). Elle est constituée d'une douzaine de sous-régions. Sa portion dorso-médiale reçoit des informations olfactives tandis que sa portion ventro-latérale appartient au système limbique.

G/Le système limbique :

1/Introduction sur le système limbique :

Le système limbique a trois fonctions primordiales (3) qui sont :

- vivre (motivations alimentaires)
- survivre (en cas de menaces, deux comportements possibles : combattre ou fuir)
- se reproduire

Le système limbique est composé par un ensemble de centres nerveux très profonds abondamment reliés entre eux, mais aussi avec les aires corticales associatives, le thalamus, l'hypothalamus, et les aires préfrontales.

2/Anatomie du système limbique :

Au plan du développement phylogénétique, il correspond à l'association de l'archencéphale et du paléencéphale. Il forme ainsi *le rhinencéphale* des mammifères macrosomatiques (c'est-à-dire dont l'odorat est extrêmement fin (26)), pour lesquels l'olfaction est une fonction essentielle. Le rhinencéphale avait été baptisé « lobe limbique » par Paul Pierre Broca (25). Puis il fut renommé « rhinencéphale » pour rendre compte de son apparente implication dans la perception des odeurs. Mais le rhinencéphale est loin de n'être que le cerveau de l'odorat, comme le témoigne le fait que certaines de ses aires, telles que l'hippocampe ou le gyrus cingulaire antérieur atteignent leur développement maximal chez l'homme où l'odorat est pourtant de faible importance. Chez l'homme, la fonction olfactive est réduite, mais toutes les autres fonctions du lobe limbique sont conservées. Puis en 1952, Maclean rebaptise ce système « système limbique ». Le système limbique correspond à une fonction et non plus uniquement à une structure anatomique comme le lobe limbique de Broca. Le système limbique comprend les organes suivants :

- ▶ L'appareil olfactif ;
- ▶ Le cortex préfrontal orbito-médian ;
- ▶ La formation hippocampique qui comprend : l'hippocampe, le gyrus dentatus, et le subiculum (23) ;
- ▶ Le striatum ventral ;

- ▶ Le noyau amygdalien (ou complexe amygdalien) : c'est un noyau gris situé dans l'épaisseur du lobe temporal au niveau de l'uncus ;
- ▶ La région septale, avec les noyaux du septum. Il ne s'agit pas exactement du septum lucidum, mais d'une aire voisine (aire 25) située dans la partie basse de la face médiale du lobe frontal et sous le bec du corps calleux (gyrus sous - calleux). Elle est l'aboutissement de la bandelette olfactive médiale. Les noyaux profonds (noyaux du septum, dont le noyau accumbens) ont gardé, peut-être au détriment des finalités olfactives, une vive activité impulsive et motivante. Ce sont des éléments très actifs de la physiologie du lobe limbique (attirance, appétit, satisfaction) ;
- ▶ Les structures paralimbiques ou grand lobe limbique de Broca. Il est formé par : le gyrus cingulaire et la circonvolution para-hippocampique ou T 5 ;
- ▶ Les structures qui sont considérées comme apparentées au système limbique en raison de leurs connexions avec certaines des régions décrites ci-dessus et qui incluent l'aire tegmentale ventrale, certains noyaux du thalamus (les noyaux dorso-médian et ventral antérieur), et l'hypothalamus (12).

3/Fonctions du système limbique :

D'un point de vue fonctionnel, le système limbique est le siège de deux manifestations du comportement :

a/C'est le centre de la manifestation de certaines émotions :

Les émotions se rapportant soit aux motivations alimentaires (attirance, appétit) soit aux instincts de conservation en cas de danger (combattre ou fuir, c'est-à-dire agressivité, ou répulsion), soit aux instincts fondamentaux de la sexualité sont véhiculées via le système limbique. Les voies sont représentées par la bandelette semi-circulaire assurant le circuit SEPTUM / AMYGDALÉ. Les expériences neuro - physiologiques ont montré que les stimulations des noyaux du septum, étaient génératrices de sensations de plaisir ou de satisfaction.

Au contraire, la stimulation du noyau amygdalien est génératrice de sensations d'agressivité (combat) ou de crainte (fuite). Toutes ces manifestations fondamentales étant en rapport avec la vie végétative, on comprend que le système limbique échange de nombreuses relations avec l'hypothalamus et la substance réticulée. Il est aussi en relation avec les aires associatives sensorielles du cortex et spécialement les aires pré-frontales. Toutes ces régions sont inter - connectées, dans les deux sens, par le faisceau médian du télencéphale.

b/C'est aussi le centre de la mémoire :

A l'intérieur du système limbique, il existe, en plus, une boucle fermée sur elle-même, utilisant le tubercule mamillaire, le noyau antérieur du thalamus, le gyrus cingulaire, la région de l'hippocampe et le fornix. Ce circuit hippocampo-papillo-thalamo-cingulaire, décrit par Papez, est responsable de la *mémoire de fixation*. Une interruption de ce circuit provoque une amnésie antérograde (seuls les souvenirs anciens sont conservés, mais il ne peut s'en constituer de nouveaux).

VII/Anatomie fonctionnelle :

A/Introduction sur l'anatomie fonctionnelle :

La Première Guerre mondiale avec son cortège de soldats blessés par des éclats d'obus a fait naître la neuroanatomie fonctionnelle (27). C'est la naissance de la neuroscience moderne.

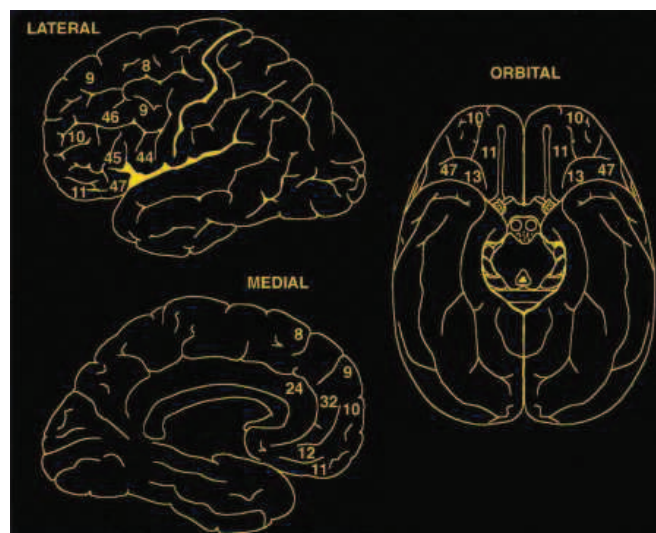
Nous traiterons dans ce paragraphe des différentes régions fonctionnelles du cortex préfrontal et de leurs interactions avec le système limbique, le néocortex sensoriel, et le système moteur.

B/Les différentes régions fonctionnelles du cortex préfrontal :

On distingue 3 parties dans la région préfrontale, chaque partie ayant une fonction particulière (12) (28) :

- le cortex préfrontal dorso-latéral : qui correspond aux aires de Brodmann 9, 10, 45 et 46 ;
- le cortex préfrontal orbito-frontal : qui correspond aux aires de Brodmann 10, 11, 12, 25, 32 et 47 ;
- le cortex préfrontal médial : qui correspond aux aires de Brodmann 24 et 32 et aux parties internes des aires 6, 8, 9 et 10.

Figure 16 schéma : les aires préfrontales sont déterminées par la carte cytoarchitectonique de Brodmann (11)



Une étude (29) a cherché à montrer qu'il y a différentes régions fonctionnelles au sein de la région la plus rostrale de l'aire préfrontale, correspondant à peu près à l'aire 10 de Brodmann (BA 10). Cette méta-analyse d'études réalisées par TEP fonctionnelle (Tomographie par Emission de Positrons), a démontré que cette région n'est pas homogène d'un point de vue fonctionnel. Ainsi, la mémoire de

travail et la mémoire épisodique activent la partie latérale de BA 10, la réalisation de tâches multiples active la région la plus rostrale de BA 10, tandis que la tâche de mentalisation active les parties médiale et caudale de BA 10.

Le cortex préfrontal est ainsi constitué d'une mosaïque d'aires possédant des connexions spécifiques et donc assurant des fonctions distinctes (10).

C/ Les interactions du cortex préfrontal :

Le cortex préfrontal a des connexions avec d'autres aires corticales, mais aussi le tronc cérébral, le thalamus, les ganglions de la base et le système limbique. Comme cela est expliqué plus loin en détails, le cortex préfrontal dorsal est principalement relié à la partie motrice des ganglions de la base et le cortex préfrontal orbito-frontal et ventro-médian est principalement relié au système limbique.

1/ Les connexions intrafrontales :

Les cortex préfrontaux ventro-médian et dorsal sont fortement reliés mais le cortex ventro-médian semble avoir une supériorité sur le cortex dorsal dans ce sens où il a une influence descendante sur le cortex dorsal. Ce n'est donc pas un hasard si c'est le cortex préfrontal ventro-médian qui appartient au système limbique.

2/ Au niveau cortical :

Le cortex préfrontal reçoit des projections directes de tout le néocortex sensoriel ipsilatéral et également des projections moins importantes du cortex contralatéral. Ces projections ont la particularité de se faire selon une organisation topographique. Par exemple, le cortex visuel associatif occipital se projette dans un territoire bien particulier du cortex préfrontal. Chaque aire sensorielle associative se projette dans un territoire du cortex préfrontal. Ainsi des connexions réciproques s'établissent entre le cortex préfrontal et des aires corticales associatives situées dans le lobe pariétal (aires 5 et 7 de Brodmann), ainsi que dans la partie supérieure (aire 22 de Brodmann) et inférieure (aire 21 de Brodmann) du lobe temporal, et le cortex occipital. De ce fait, le cortex préfrontal se trouve en relation avec des zones où sont traitées des informations en provenance des sphères visuelle, auditive et somesthésique.

3/Les connexions avec les régions motrices :

Le cortex préfrontal est étroitement connecté avec les régions motrices du cortex. Ces connexions s'établissent principalement avec le cortex prémoteur : la région dorsale centrée sur l'aire 46 est en relation avec l'aire motrice supplémentaire et l'aire 6 ventrale PMv (10).

4/Les connexions avec le système limbique :

Le cortex préfrontal est relié au système limbique par d'importantes connexions réciproques avec le noyau médiodorsal du thalamus (10). Ce noyau est un relai entre le cortex préfrontal et des structures comme le noyau amygdalien et le cerveau limbique dans son ensemble. La portion médiane, dite « magnocellulaire », du noyau médio-dorsal est connectée avec les régions médiane et orbitaire du cortex préfrontal, tandis que sa portion latérale, dite « parvocellulaire », est en rapport avec la région dorso-latérale.

Les connexions du cortex préfrontal avec les ganglions de la base, également réciproques, respectent cette dualité. En effet, les projections des régions médiane et dorsale du cortex préfrontal sur le striatum restent séparées. Un premier circuit part du cortex préfrontal orbitaire et médian vers la région limbique du striatum (le striatum ventral), connectée au noyau amygdalien, à l'hippocampe et à l'hypothalamus : il met en relation le système de l'action avec des informations qui guident le comportement. Un autre circuit, davantage impliqué dans le contrôle de la motricité, part du cortex préfrontal latéral vers le striatum dorsal, la substance noire, le pallidum et le thalamus.

5/Les boucles fronto-souscortico-frontales :

Le cortex préfrontal est, de plus, connecté aux ganglions de la base (en particulier au striatum) pouvant définir un axe fonctionnel « fronto-striatal » d'élaboration et de contrôle de l'action (30). Cet ensemble fonctionnel est organisé en plusieurs boucles fronto-striato-pallido-thalamo-frontales relativement ségréguées. Les lésions des différentes structures des ganglions de la base rendent compte de syndromes frontaux par désafférentation du cortex préfrontal. En conséquence, la pathologie sous-corticale, altérant le fonctionnement des ganglions de la base (les maladies de Parkinson ou de Huntington, les accidents vasculaires touchant les thalamus ou les noyaux caudés) ou des fibres connectant le cortex préfrontal aux ganglions de la base entraînent un « syndrome préfrontal » dit sous-cortico-frontal (ou « démence sous-corticale »).

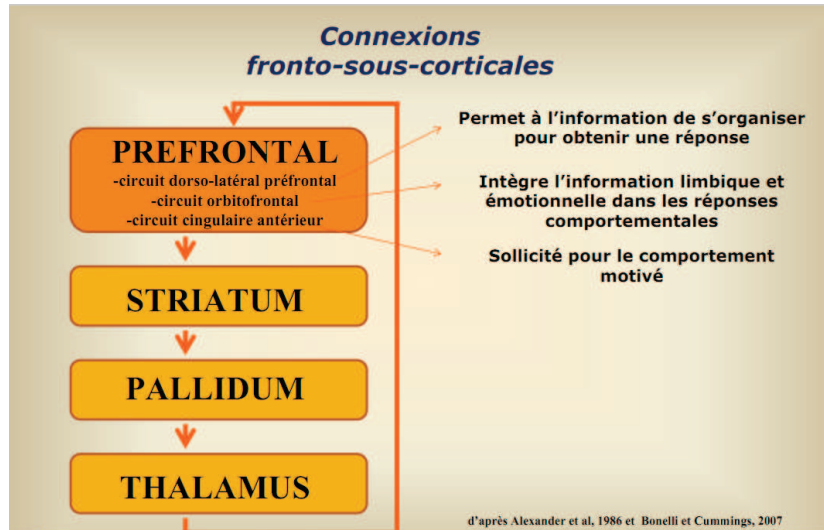
Boucles fronto-sous-cortico-frontales (28) :

Chaque région préfrontale (médiale, orbitale, et latérale) est reliée à elle-même et aux deux autres (11). Les informations ont donc un circuit particulier. Lorsqu'elles arrivent au cortex préfrontal, elles passent dans le striatum, puis le pallidum, puis le thalamus et reviennent au cortex préfrontal dans :

- le circuit dorso-latéral qui permet à l'information de s'organiser pour obtenir une réponse,
- le circuit orbito-frontal qui intègre l'information limbique et émotionnelle dans les réponses comportementales,

-le circuit médial qui est sollicité pour le comportement motivé.

Figure 17 schéma : les connexions fronto-sous-corticales.



6/En résumé (9):

- le sillon principal et la partie adjacente du cortex préfrontal dorso-latéral se projettent sur le gyrus cingulaire, le subiculum et le cortex entorhinal. Et le cortex orbito-frontal se projette également sur le cortex entorhinal.
- les aires 11-12 sont connectées avec le noyau basal de l'amygdale, et les aires 13-14 avec le noyau latéral de l'amygdale.
- le cortex préfrontal est également relié au circuit de Papez par des projections qu'il reçoit des noyaux antérieur et dorsomédian du thalamus.
- l'amygdale, structure limbique située dans le lobe temporaire, est le point de convergence de tous les messages sensoriels en provenance des aires associatives spécifiques (vision, audition,...) (12). Et elle possède des afférences avec les régions préfrontales et les noyaux dorso-médians du thalamus. Toutes ces connexions lui confèrent un rôle dans le contrôle des émotions et l'identification du danger.
- le cortex préfrontal est étroitement connecté avec le cortex prémoteur.

Les connexions cortico-corticales unissant le cortex préfrontal au cortex prémoteur, ainsi que les connexions plus indirectes par les ganglions de la base, font qu'au total le cortex préfrontal n'est séparé du cortex moteur primaire, et donc de l'exécution des mouvements, que par un très petit nombre de synapses (10).

Enfin, les circuits thalamo-corticaux renvoient au cortex préfrontal une « copie » de son influence sur les structures motrices sous-corticales, ce qui lui permet de contrôler le comportement en cours (9). Tout cela sera détaillé plus loin dans cet exposé.

Alors que les informations proviennent du milieu extérieur par les voies sensorielles et les aires corticales de projection primaires, leur traitement (c'est à dire leur compréhension et leur charge symbolique) est assuré par les aires corticales associatives. Celles ci sont stimulées par les boucles ascendantes provenant du cerveau profond le plus archaïque (archencéphale), et se projetant, en particulier sur le thalamus d'une part et les aires préfrontales, d'autre part. Elles concernent les réactions, les pulsions affectives, les tensions et les motivations élémentaires, nécessaires à la vie et à la survie. Elles suscitent ainsi l'établissement de liens comparatifs et associatifs entre les multiples informations qui entrent dans le système. Le développement progressif des aires associatives corticales et le développement corrélatif de l'intelligence humaine, résultent d'une confrontation entre les situations extérieures à l'individu, et leurs traitements internes, régulés par les réactions affectives élémentaires.

7/Conclusion sur l'anatomie fonctionnelle des aires préfrontales :

Les aires préfrontales (10) reçoivent donc des informations qui proviennent du cortex du lobe pariétal ou du lobe temporal et qui sont d'origine sensorielle et concernent donc le monde extérieur ; et des informations qui proviennent du système limbique et des relais sous-corticaux et qui sont d'origine endogène et se rapportent la mémoire et à l'affectivité, c'est-à-dire au monde intérieur. Cette synthèse entre les deux types d'informations est ce qui caractérise le mieux la fonction du cortex préfrontal : s'abstraire des buts immédiats, former des plans à plus long terme et éventuellement s'abstenir de les mettre à exécution.

VIII/Topographie fonctionnelle du cortex :

A/introduction sur la topographie fonctionnelle du cortex :

On distingue plusieurs types de cortex (31):

1/le cortex primaire :

Le cortex moteur primaire a des connexions directes avec :

- des muscles, permettant les mouvements précis de ces muscles ;
- des récepteurs sensoriels, permettant les sensations visuelle, auditive ou somesthésique.

2/le cortex secondaire :

Le cortex secondaire donne un sens aux fonctions du cortex primaire ;

3/les aires associatives :

Les aires associatives reçoivent et analysent des signaux provenant de multiples régions du cortex, voire de structures sous-corticales. Comme le disent G. Rizzolatti et C. Sinigaglia (21), le rôle des aires associatives est de « rassembler les informations en provenance des différentes aires sensorielles et de former des percepts d'objets spatiaux qui doivent être transmis aux aires motrices pour l'organisation des différents mouvements ».

B/Fonction motrice :

Le système moteur n'est en aucune façon périphérique et isolé du reste des activités cérébrales, mais consiste en une trame complexe d'aires corticales différenciées par leur localisation et par leurs fonctions. Ces aires corticales sont fortement connectées entre elles et aux muscles.

1/Les connexions intrinsèques :

Les aires motrices postérieures (F1-F5) reçoivent leurs principales afférences corticales du lobe pariétal, c'est-à-dire qu'elles reçoivent des informations sensorielles, qu'elles utilisent pour l'organisation et le contrôle des mouvements.

Les aires motrices antérieures F6-F7 reçoivent leurs afférences du cortex préfrontal et du cortex cingulaire, c'est-à-dire qu'elles reçoivent des informations cognitives d'ordre supérieur. Ces informations permettent de déterminer dans quelles circonstances le mouvement sélectionné par les aires postérieures doit se traduire en acte effectif.

2/ Les connexions extrinsèques :

a/ Le tractus cortico-spinal :

Le faisceau cortico-spinal ou pyramidal (7) correspond aux neurones qui traversent les pyramides bulbaires. Cette voie monosynaptique unit le cortex central aux motoneurones de la moelle spinale. Ce faisceau, véhiculant la motricité volontaire, naît du cortex moteur primaire (gyrus précentral ou aire 4 de Brodmann), plus précisément des cellules pyramidales géantes de Betz présentes dans la couche V.

b/ Le tractus cortico-nucléaire :

Le tractus cortico-nucléaire naît de la face latérale du sillon central au niveau de sa partie inférieure (opercule rolandique : partie inférieure des deux gyri situés de part et d'autre du sillon central ou scissure de Rolando).

c/ L'aire 8 ou aire oculo-motrice :

L'aire 8 ou aire oculo-motrice est un petit territoire responsable des mouvements associés de la tête et des yeux.

d/ Les aires 5 et 7 :

Les aires 5 et 7 forment des petits territoires corticaux associatifs au niveau du lobe pariétal, donnant le faisceau pariéto-pontin.

e/ Les aires 21 et 22 :

Ce sont des territoires moteurs corticaux associatifs au niveau du lobe temporal, donnant le faisceau temporo-pontin. Ce dernier intervient indirectement dans les mouvements cortico-oculo-céphalogyres (de la rotation de la tête).

Il existe d'autres voies motrices, mais qui ne naissent pas du cortex.

C/Fonctions sensitive et sensorielle :

La topographie sensitive et sensorielle du cortex cérébral a des caractères très particuliers (24). On distingue trois localisations concentriques pour une même projection sensitive et sensorielle :

-une zone de réception primaire corticale où émerge le signal neurophysiologique ;

-autour de la zone primaire sont disposés des neurones de structure particulière qui correspondent à la prise de conscience de la nature du signal et de ses paramètres. C'est la zone de perception ou zone de gnosie ;

-et autour de la zone de perception, il existe une troisième zone de neurones spécialisés qui correspondent à l'analyse du message sensoriel, à son identification et à sa reconnaissance. C'est la zone d'interprétation ou zone psychique.

Les zones de perception et d'interprétation sont donc des territoires associatifs et intégratifs.

En bref, il existe une diffusion corticale du message sensoriel, qui s'accompagne d'un changement de nature par intellectualisation et enrichissement symbolique.

1/Les aires corticales de la vision :

Il existe dans le lobe occipital les aires sensorielles de la vision. L'aire 17 est le centre de réception primaire, l'aire 18 est l'aire de perception et l'aire 19 est l'aire d'interprétation. Ces trois territoires se retrouvent sur la face médiale de l'hémisphère de part et d'autre du sillon calcarin. Ces aires sont reliées entre elles par des faisceaux d'association courts et à l'ensemble du cortex par les grands faisceaux d'association hémisphériques (7).

2/Les aires corticales de l'audition :

Les centres sensoriels de l'audition sont situés au niveau des premières circonvolutions du lobe temporal. On distingue ici seulement deux territoires : l'aire 41 est l'aire de réception primaire et l'aire 42 correspond à la zone de gnosie. Il faut aussi savoir qu'au niveau du cortex, les sons aigus sont superficiels et les sons graves sont profonds. D'autre part, du fait de la bilatéralité des voies auditives, il faut une lésion bilatérale des aires 41 pour avoir une surdité corticale.

3/ Les aires corticales de l'olfaction :

Les stries olfactives médiale et latérale se terminent dans le rhinencéphale. On distingue deux territoires olfactifs situés dans l'aire 24 et dans l'aire 38.

4/ Les aires gustatives :

Le 3^{ème} neurone se termine au niveau du gyrus post-central (aires 40 et 43) ou encore au niveau de l'uncus (aire 38).

5/ Les aires corticales de la somesthésie :

Le troisième neurone de la voie de la sensibilité tactile épicritique (c'est-à-dire la « sensibilité tactile et thermique fine et discriminative » (32)) et proprioceptive consciente se projette au niveau du gyrus post-central (aire somesthésique primaire). Cette aire somesthésique est connectée au cortex pariétal mais aussi au cortex moteur. Et il existe au niveau de ce territoire une topographie somatotopique tout à fait comparable à celle de l'homonculus de Penfield.

D/ Fonctions associatives :

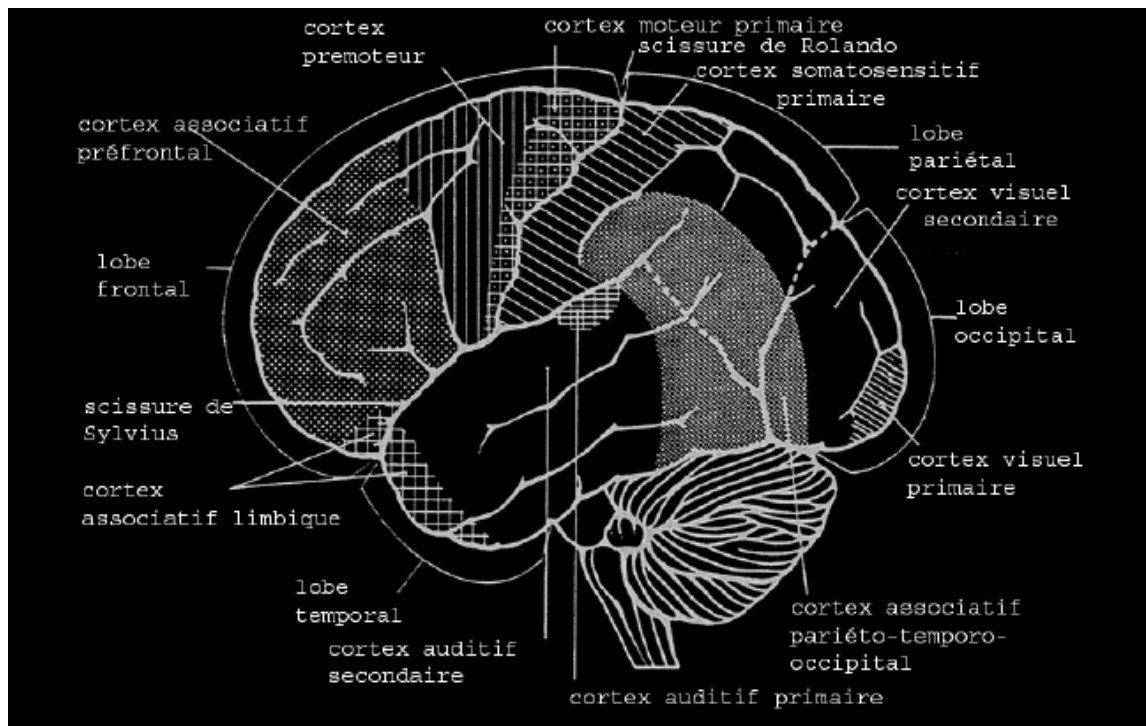
Les aires associatives reçoivent et analysent des signaux provenant de multiples régions du cortex, voire de structures sous-corticales. Elles interviennent dans :

- l'intégration de plus d'une modalité sensorielle,
- la planification du mouvement,
- les fonctions cognitives,
- la mémoire,
- le comportement émotionnel,
- la motivation.

On distingue trois régions associatives :

- le cortex associatif pariéto-temporo-occipital,
- le cortex préfrontal,
- le cortex limbique.

Figure 18 schéma : les différentes aires corticales d'après (33)



1/L'aire associative pariéto-occipito-temporale :

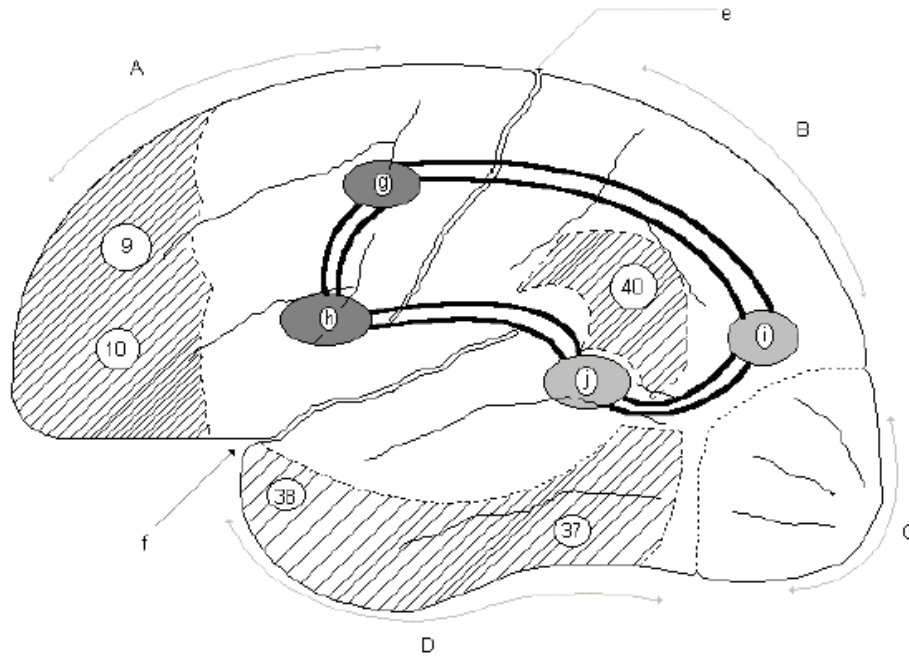
L'aire associative pariéto-occipito-temporale est une zone associative très importante qui correspond à l'aire 40. Elle est également appelée aire du Pli courbe. Elle comprend :

- le cortex pariétal postérieur et le cortex occipital supérieur : qui a un rôle dans la coordination spatiale de toutes les parties du corps ;
- l'aire de Wernicke dans la partie postérieure du lobe temporal supérieur de l'hémisphère dominant. L'aire de Wernicke a un rôle dans la compréhension du langage ;
- l'aire du lobe pariétal inférieur de l'hémisphère dominant : qui a un rôle dans la compréhension des mots lus.

Cette aire est donc principalement le territoire de la représentation spatiale et du schéma corporel. Ses troubles pathologiques se caractérisent par des déficits fonctionnels complexes, qui sont :

- des apraxies : perturbation de l'exécution motrice volontaire et coordonnée ;
- des agnosies : troubles de l'identification et de la reconnaissance.

Figure 19 schéma : les aires associatives.



Topographie fonctionnelle corticale - Hémisphère cérébral gauche - Face latérale
Aires associatives principales et Polygone du langage

A : lobe frontal

e : sillon central

B : lobe pariétal

f : sillon latéral

C : lobe occipital

9-10 : aires préfrontales

D : lobe temporal

40 : carrefour pariéto-temporo-occipital ou Aire du Pli courbe

Aires 37 et 38 : aires associatives du cortex temporal et qui concernent la mémorisation d'informations, spécialement visuelles

Le polygone du langage avec ses 4 centres et ses fibres d'association :

g : centre de l'écriture

h : centre du langage (aire de Broca)

i : centre de la cécité verbale (déficit sélectif dans la lecture des mots en cas d'atteinte de cette région)

j : centre de la surdité verbale (aire de Wernicke) (forme d'agnosie auditive caractérisée par un trouble de la reconnaissance des signes sonores du langage en cas d'atteinte de cette région)

2/Le cortex associatif préfrontal :

Le cortex associatif préfrontal a :

- des interconnexions avec le cortex associatif pariétal postérieur ;
- des afférences du noyau thalamique dorso-médian sur la couche granulaire ;
- des efférences vers les noyaux gris centraux et le thalamus.

On distingue :

- le cortex préfrontal dorso-latéral qui correspond à la région dorso-latérale,
- et le cortex préfrontal orbito-frontal qui correspond aux régions médiane et basale, et qui fait partie du cortex associatif limbique.

Comme nous l'avons déjà vu, le cortex préfrontal dorso-latéral a un rôle dans l'organisation du comportement (planification et exécution du mouvement, planification du futur, mémoire procédurale), l'élaboration de la pensée et contient l'aire de Broca dans l'hémisphère dominant. L'aire de Broca a un rôle dans la formation des mots.

3/L'aire associative limbique :

L'aire associative limbique comprend :

- le cortex orbito-frontal et le gyrus cingulaire, qui ont un rôle dans le comportement émotionnel et la motivation ;
- le pôle temporal, impliqué dans le comportement émotionnel et la mémorisation. Ainsi, le pôle temporal gauche est impliqué dans la mémoire verbale, et le pôle temporal droit est impliqué dans la mémoire visuospatiale.

E/En conclusion :

En conclusion, nous énumérerons les particularités du cerveau humain qui d'un point de vue neurologique semblent spécifiques aux êtres humains par rapport aux singes :

- la présence de cellules chandelier en grande quantité,
- la présence d'un cortex préfrontal très volumineux,
- la présence d'une aire 40.

IX/Le syndrome frontal :

Une atteinte préfrontale entraîne des troubles de la saisie de l'information, de la résolution de problèmes et de l'évaluation des conséquences de l'action. Elle touche la personnalité et l'analyse des conséquences de l'action. Une atteinte frontale peut entraîner une amplification progressive d'un trait de caractère (le terrain antérieur est donc très important).

A/Manifestations psychocomportementales :

En fonction de la localisation de la lésion préfrontale, on peut retrouver deux grandes catégories de troubles (12).

1/ « Syndrome de pseudo-dépression » :

En cas de lésion frontale dorso-latérale ou médiane, on retrouve un « syndrome de pseudo-dépression », caractérisé par :

a/L'apathie : c'est-à-dire une diminution de la motivation associée à un émoussement des affects. On peut différencier l'apathie de la dépression par l'absence de douleur morale et d'anxiété et par le fait que l'émoussement affectif touche aussi bien les événements agréables que désagréables. Le déprimé ne ressent plus les événements agréables (on parle d'anhédonie) mais ressent toujours les événements douloureux (34).

b/L'adynamie

c/La réduction de la spontanéité verbale

d/Le manque d'intérêt et de motivation pour les activités de la vie quotidienne

e/L'apparente indifférence affective, sans douleur morale

En cas de lésion médiane, on retrouve également une incapacité à exprimer ou à ressentir des émotions.

2/ « Syndrome de pseudo-psychopathie » :

->En cas de lésion préfrontale orbito-frontale, on retrouve un « syndrome de pseudo-psychopathie », caractérisé par (12) :

a/La désinhibition : on retrouve des conduites sociales désinhibées. On parle de pseudopsychopathie qui peut également prendre un aspect pseudomaniaque.

b/Les épisodes d'euphorie et de surexcitation

c/L'irritabilité

d/L'agressivité

e/Le langage egocentrique et mégalomane

f/La logorrhée

g/L'attitude irresponsable et puérile : plaisanteries niaises, à connotation souvent sexuelle.

->En cas de lésion orbitaire postérieure ou ventro-médiane, on retrouve une incapacité à gérer les interactions sociales et une difficulté à retarder la survenue des satisfactions et à anticiper les conséquences de ses propres choix. C'est ce que Damasio appelle « la sociopathie acquise » lorsqu'il décrit le cas de Phineas Gage (1).

3/Et dans tous les cas, on retrouve (34) :

a/Des comportements obsessionnels-compulsifs : on retrouve une rigidité du comportement, des persévérations, une difficulté à changer de consigne d'un exercice à l'autre.

b/Une anosognosie : le patient ne se rend pas compte de ses difficultés, il nie sa maladie.

c/Un syndrome de dépendance à l'environnement : le patient a des comportements d'imitation, il reproduit les gestes, de l'examineur, on parle alors d'échopraxie. Ceci a pour conséquences les difficultés pour le médecin généraliste à faire le diagnostic. En effet, le patient frontal aura tendance, sans s'en rendre compte, à imiter le praticien, et à dire les paroles qui lui plairont. Le praticien sera rassuré par le comportement du patient, alors que ce qui le rassure n'est que le reflet de sa maîtrise comportementale qui est en médecine générale très dépendante des fonctions exécutives et donc des aires préfrontales du praticien !

B/Sémiologie neuropsychologique (34) :

1/Le syndrome dysexécutif :

On retrouve des difficultés à planifier, à juger, à prendre des décisions. Concrètement ce syndrome crée des difficultés à exécuter des tâches nouvelles et complexes. Le patient présente un défaut d'initiative ou de flexibilité : il devient rigide, figé dans ses habitudes, et persévère dans ses actions. D'autre part, le patient n'a plus la capacité de contrôler la réalisation de l'action par rapport au plan initial. Enfin le syndrome dysexécutif se manifeste par une incapacité à évaluer les conséquences futures des actes réalisés du fait d'un déficit des marqueurs somatiques des expériences émotionnelles.

N.B. : La théorie des marqueurs somatiques a été décrite pour la première fois par Antonio R. Damasio comme une « perception corporelle associée à une situation » se produisant dans le cortex préfrontal. Le modèle de Damasio sera développé plus loin.

2/ Les troubles de l'attention :

Selon le modèle de Shallice et Norman, notre activité est constituée d'unités élémentaires ou schémas d'action. En cas de situation nouvelle l'intervention du Système Attentionnel Superviseur ou SAS permet le choix du meilleur schéma d'action. Ce modèle sera aussi développé plus loin, mais il explique très bien la distractibilité (c'est-à-dire le défaut d'inhibition des stimuli non pertinents) que l'on retrouve en cas de lésion frontale.

3/ Les troubles de la mémoire :

Il existe des troubles de la mémoire à court terme. Ces perturbations sont particulièrement subtiles. Le déficit est encore plus net dans les épreuves sollicitant la mémoire de travail. Il existe aussi une atteinte de la mémoire à long terme. En fait, c'est la mémoire épisodique qui est la plus atteinte. Le patient présente des difficultés à récupérer les informations, et à ordonner ces informations selon l'axe du temps.

4/ Les troubles du langage :

On retrouve :

a/ Des perturbations linguistiques :

En cas de lésions du lobe frontal gauche, on retrouve deux types d'aphasie : une aphasie transcorticale motrice caractérisée par une réduction de la fluence verbale, des persévérations ou une aphasie non fluente caractérisée par un trouble de l'articulation et de l'expression sans trouble de la compréhension.

En cas de lésion frontale droite, on retrouve une aprosodie, c'est-à-dire une « monotonie de la parole, [...] caractérisée par la disparition de l'accent tonique des syllabes, du changement de rythme des phrases et des modifications de ton » (32). Cela ressemble au parler de certains jeunes et de certaines chansons. Et l'aprosodie implique un réseau pariéto-occipito-temporal préfrontal non actif.

b/ Des perturbations extralinguistiques :

-la diminution de la fluence verbale lorsque l'on demande au patient de produire le plus grand nombre de mots commençant par une lettre, ou appartenant au même registre sémantique.

-agraphie sans perturbation du langage dans certaines lésions de l'aire de Broca.

c/Lobe frontal et régulation du comportement par le langage :

Comme le disait Luria, le langage intérieur intervient dans l'exécution de gestes nécessitant l'élaboration d'un programme, les réactions de choix, les consignes conflictuelles. Cet aspect peut être mis en évidence par des épreuves analogues aux épreuves dites de go-no-go. Par exemple, on demande au malade de taper deux fois avec la main lorsque l'examineur ne tape qu'une fois et inversement. Le patient est incapable de maintenir la consigne et la remplace par une échopraxie (imitation automatique des gestes d'autres personnes) ou des persévérations.

C/sémiologie topographique (34) :

Comme indiqué plus haut, le lobe frontal peut être divisé en trois parties : dorso-latérale, médiale et orbito-frontale. Et des lésions de chacune des ces trois parties provoquent cliniquement des symptômes différents. Il est donc possible de rattacher un symptôme à la lésion d'une partie du cortex frontal.

1/La région dorso-latérale :

La région dorso-latérale est impliquée dans un réseau permettant l'élaboration de processus cognitifs complexes tels que la planification, le raisonnement déductif, la régulation et l'intégration des fonctions cognitives. Ce sont les fonctions exécutives.

Ainsi des lésions de la région dorso-latérale provoquent :

- des troubles de la planification et de l'organisation,
- une stratégie mnésique diminuée,
- un comportement dépendant du contexte,
- une diminution de la flexibilité,
- un trouble de la régulation du comportement par le langage (*cf. Luria*)
- des difficultés dans le traitement mnésique de l'information spatiale
- une absence de spontanéité dans les réactions.

En cas de lésion dorso-latérale, les symptômes du syndrome dysexécutif prédominent.

2/La région orbito-frontale :

La région orbito-frontale est impliquée dans les processus affectifs et motivationnels, et l'ajustement social et émotionnel de l'individu. Des lésions de la région orbito-frontale provoquent donc :

- des troubles de l'adaptation sociale, la désinhibition des pulsions sexuelles, tendance à commettre des actes antisociaux et violents,
- un désintérêt de son sort et du sort d'autrui,
- des comportements d'urination, qui est une miction effectuée apparemment normalement quels que soient le lieu et l'entourage sans que le patient n'en paraisse aucunement affecté (35),
- on retrouve également : une perturbation de l'identification olfactive (anosmie), des déficits attentionnels (grande distractibilité), une hyperactivité, une impulsivité.

3/La région médiale :

La région médiale est impliquée dans l'auto-génération des comportements. Des lésions de la région médiale provoquent donc :

- un mutisme akinétique : phénomène pouvant correspondre à une atteinte complète des mécanismes d'initiation comportementale,
- une indifférence à la douleur,
- une pauvreté du langage spontané.

Il n'existe donc pas un, mais des syndromes frontaux, en fonction de la localisation de la lésion.

D/Sémiologie neuropsychologique :

Elle est dominée par le syndrome dysexécutif qui comprend des difficultés de planification, de jugement, de prise de décision, des troubles de la pensée abstraite, de la perception de soi et des difficultés à réaliser les tâches nouvelles.

Mais on retrouve également des troubles de l'attention se traduisant par des troubles de la concentration, une distractibilité, un syndrome de désorganisation de l'action dans l'accomplissement des tâches routinières.

Et le syndrome frontal peut aussi se manifester par des troubles de la mémoire de travail, de la mémoire à long terme, de la mémoire épisodique, et de la mémoire prospective.

Nous détaillerons et expliquerons tous ces troubles dans la suite de l'exposé.

E/Sémiologie neurologique :

Les lésions frontales peuvent provoquer des troubles moteurs élémentaires, des troubles réflexes et des troubles sphinctériens.

1/ Les troubles moteurs élémentaires :

a/en cas de lésions bilatérales :

-on observe un mutisme akinétique si la lésion bilatérale touche les deux régions cingulaires, comme c'est le cas dans l'infarctus du territoire des artères cérébrales antérieures.

-on observe un trouble de la marche appelé ataxie frontale qui correspond à des troubles de l'équilibre associés à une marche à petits pas, avec un renforcement tonique des membres inférieurs.

b/en cas de lésions unilatérales :

On observe :

- une aspontanéité,

-une réduction d'activité,

-en cas de lésion unilatérale de l'aire motrice supplémentaire, on observe un défaut d'initiation des mouvements, et une négligence motrice controlatérale s'il s'agit d'une lésion de l'aire motrice supplémentaire droite (il ne faudra pas la confondre avec une hémiplégie),

-en cas de lésion de l'aire 8, on retrouve un trouble de l'oculomotricité avec un défaut de la motricité volontaire dans le regard opposé alors que les mouvements automatiques et réflexes sont conservés,

-en cas de lésion du cortex prémoteur, on observe une paralysie proximale des membres.

2/ Les troubles moteurs réflexes :

Les lésions frontales s'accompagnent d'une réapparition des réflexes dits « archaïques ». Il s'agit de réflexes présents chez le nourrissons et qui disparaissent au cours de la maturation.

Le plus étudié est le réflexe de préhension ou grasp reflex. Sous l'influence d'une stimulation tactile de la face palmaire des premiers espaces interosseux de la main, celle-ci se referme sur les doigts ou l'objet qui la stimule, puis maintient sa préhension de manière forcée, en dépit des injonctions faites au patient de lâcher l'objet. Et cela peut aller jusqu'au collectionnisme ou apraxie d'aimantation, c'est-à-dire une « Variété de réflexe de préhension automatique dans laquelle la main du malade est attirée par tout objet effleuré ou aperçu et tente de le saisir, parfois même de l'utiliser (comportement d'utilisation) » (32) . Ce réflexe témoigne d'une lésion frontale contro-latérale, située dans la région dorso-latérale ou cingulaire.

Il existe ainsi plusieurs réflexes présents de façon pathologique :

- la préhension réflexe buccale : lorsqu'on stimule avec un doigt ou un objet une commissure labiale, on observe un réflexe de succion.

- le réflexe de la moue : se traduit par une avancée des lèvres lorsqu'on percute le visage au niveau du philtrum.

- le réflexe naso-palpébrale est inépuisable en cas de lésion frontale.

- le réflexe palmo-mentonnier

En dehors du réflexe de préhension et du réflexe palmo-mentonnier qui peuvent être observés du côté opposé dans les lésions unilatérales, la libération des réflexes archaïques est habituellement observée dans les lésions diffuses.

3/ Les troubles sphinctériens :

Des troubles sphinctériens de mécanismes divers peuvent être observés :

- le plus souvent, il s'agit de troubles du comportement. L'impulsivité et la désinhibition font que le patient urine où il se trouve, sans gêne. On parle de comportement d'urination.

F/Sémiologie topographique en fonction de l'hémisphère atteint :

Les deux lobes frontaux (droit et gauche) ne sont pas équivalents, il est possible de retrouver des particularités fonctionnelles à chacun d'eux. Ainsi, en fonction du lobe frontal (droit ou gauche) qui est atteint, il est possible de retrouver certaines particularités sémiologiques.

1/Le lobe frontal droit est spécialisé dans :

a/l'attention soutenue ou vigilance avec l'aire 40 (9),

b/l'interprétation et l'expression des émotions (34),

c/le génèse des émotions immédiates, les formes les plus primitives d'émotions et la régulation des émotions négatives comme la tristesse, l'inquiétude, ou l'effroi (12),

d/ la prosodie (c'est-à-dire la chanson du langage) et les aspects paralinguistiques du langage (c'est-à-dire les gestes et les mimiques qui accompagnent la parole) (34),

e/dans la compréhension de l'humour (34),

f/dans la récupération en mémoire épisodique (9) (34).

D'autre part, il est important de noter qu'il y a une anosognosie en cas de paralysie gauche par atteinte frontale droite, et pas dans le cas inverse (1).

2/Le lobe frontal gauche est spécialisé dans :

a/l'attention sélective (9),

b/la récupération en mémoire sémantique et dans l'encodage en mémoire épisodique (34), sachant que l'on appelle encodage le processus par lequel les caractéristiques d'un stimulus ou d'un événement sont traitées et converties en une trace mnésique (36),

c/le contrôle intentionnel de l'expression des émotions, les émotions sociales comme la jalousie, ou la honte et la régulation des émotions positives (12).

G/Sémiologie en fonction de l'ontogénèse de l'individu :

Le cortex préfrontal est la zone qui atteint sa maturité en dernier. En effet la densité synaptique de cette région augmente jusqu'à l'âge de 16 ans, et la myélinisation se poursuit jusqu'à l'âge de 25 ans. Les lésions neurologiques préfrontales ont un effet à retardement car elles altèrent les capacités d'apprentissage. Ce qui signifie par exemple qu'un enfant de cinq ans ayant un traumatisme crânien lésant sa région préfrontale aura peut-être des difficultés d'apprentissage, et du coup, n'aura pas à trente ans les capacités préfrontales de mémoire de travail, d'attention, d'inhibition, et de fonctions exécutives qu'il aurait eues sans le traumatisme crânien. Mais cet enfant aura eu avant l'âge de cinq

ans des capacités d'apprentissage physiologiques pour son âge. Ainsi les conséquences des lésions neurologiques préfrontales sont d'autant plus lourdes qu'un enfant sera blessé jeune (4).

Ces conséquences se reflètent donc ultérieurement et personne ne peut savoir l'importance de ce déficit, car personne ne peut savoir le niveau de raisonnement qu'aurait acquis un individu s'il n'avait pas eu de traumatisme crânien ou s'il n'avait pas pris de cannabis. C'est pour cette raison qu'il est difficile de faire entendre un message auprès des jeunes pour la prévention des lésions préfrontales.

D'autre part, les jeunes ont une région préfrontale incomplète, et une des caractéristiques du syndrome frontal est l'incapacité à évaluer les conséquences futures de ses actes, il n'y a pas de projection dans l'avenir et pas de responsabilité de conséquence. Même bien informés, les jeunes ont du mal à évaluer les conséquences futures d'une consommation de cannabis ou d'une conduite à risque de traumatisme crânien, car ils n'arrivent pas à se projeter dans le futur. Ceci implique que les adultes et la société doivent suppléer aux fonctions préfrontales insuffisantes et seul le contact réel est opérant.

Ainsi lorsque des lésions préfrontales ont lieu durant l'enfance, les symptômes semblent démontrer une interférence dans le développement de l'introspection, le jugement social, l'empathie, le raisonnement abstrait et la planification (37).

H/Conclusion sur la sémiologie du syndrome frontal :

Le syndrome frontal est donc caractérisé par une grande variété de troubles dont le dénominateur commun est le déficit d'une fonction de contrôle. Et le profil sémiologique est variable en fonction de la pathologie causale et de la localisation de la lésion.

X/Les modèles du fonctionnement frontal :

A/Introduction sur les modèles de fonctionnement frontal :

Au début du XXème siècle, sont apparues les sciences cognitives qui cherchent à comprendre le fonctionnement du cerveau, et les modalités de traitement de l'information par le cerveau humain (38). Et l'un des développements conceptuels les plus importants dans l'établissement des sciences cognitives fut le fonctionnalisme (25). Il soutient que l'esprit est au cerveau ce que le logiciel est à l'appareil électronique. Les scientifiques ont donc pu sous la bannière du fonctionnalisme, rechercher l'organisation fonctionnelle de l'esprit sans se référer au matériel qui générerait les états fonctionnels. Et ce n'est que par la suite que l'on a trouvé les structures anatomiques correspondant aux structures fonctionnelles.

B/L'approche de Luria :

(39) Alexandre Romanovitch Luria, né en 1902 en Russie dans une famille bourgeoise, à la fois psychologue et neurologue, a étudié des patients traumatisés crâniens suite à la Seconde Guerre Mondiale. Il a étudié la restauration des facultés cérébrales à la suite des traumatismes de guerre éprouvés par les milliers de blessés de Stalingrad (40). C'est comme cela qu'il a établi plusieurs concepts :

1/L'organisation tripartite du cerveau.

Il existe :

a/Le **cerveau primitif** qui correspond au tronc cérébral, est associé au système limbique. C'est le système des émotions et des affects qui permet de maintenir une sorte d'éveil optimal du cortex et de détecter des signaux du milieu interne ou de l'environnement pour orienter l'attention.

b/La **partie postérieure des hémisphères cérébraux** qui traite et stocke ce que l'on perçoit du milieu extérieur.

c/Le **bloc antérieur ou lobe frontal** qui programme et régule le comportement volontaire, la créativité et la gestion des situations nouvelles. Ce qui explique que les lésions du lobe frontal engendrent une perte d'autonomie par rapport au monde environnant et aux multiples situations nouvelles que l'on peut y trouver.

2/L'organisation du lobe frontal :

Luria établit l'organisation du lobe frontal en trois zones qui permettent de réaliser les trois niveaux de contrôle de la décision (41) (39) (9) :

a/La partie inférieure ou zone orbitaire :

Elle fait la synthèse des signaux en provenance du milieu interne. Cette zone est en relation avec le cerveau primitif limbique pour assurer la régulation des comportements primitifs comme la faim, ou la soif, mais aussi l'autocritique du comportement et des conduites sociales. Ce contrôle est effectué par un processus continu de comparaison entre l'action effectivement réalisée et le plan initial.

b/La partie antérieure :

Elle reçoit les signaux du monde extérieur (visuel, auditif,...) et permet de construire un plan d'action comportemental en réponse aux signaux extérieurs. C'est là que s'élabore la programmation des actions les plus complexes. C'est le cerveau planificateur.

c/La partie postérieure :

Elle organise la réponse finale, et régule la décision selon le contexte immédiat de l'action. C'est là que sont réalisées la discrimination et l'intégration des informations des informations afférentes. C'est le cerveau opérationnel.

3/Le modèle de Luria :

Luria voit donc le lobe frontal comme la zone de contrôle cognitif et comportemental. Le lobe frontal est le compositeur et le chef d'orchestre du comportement volontaire, puisqu'il contrôle et planifie l'action. Il est ainsi le premier à parler de fonction exécutive en tant que fonction cognitive de haut niveau, c'est-à-dire une fonction de contrôle des tâches cognitives (28).

Le modèle de Luria est donc un modèle anatomo-fonctionnel de contrôle de tâche en quatre étapes (28) :

->l'analyse des données initiales, l'identification et le maintien du but sont réalisés par le cortex orbitaire

->la planification est réalisée par le cortex préfrontal dorso-latéral

->l'exécution du programme est réalisée par le cortex prémoteur

->et la vérification du résultat par confrontation du résultat et des données initiales. Cette étape mène à une correction si nécessaire.

4/ Les analyses de Luria :

Les analyses de Luria porteront sur la régulation des mouvements, sur les mécanismes de prise d'information et sur la résolution de problèmes (9).

a/ Les désordres de la régulation des mouvements :

Selon Luria, tout mouvement non automatisé exige un plan préalable à son exécution et un mécanisme de comparaison permettant la correction des erreurs. Ainsi, chez les patients frontaux, le geste n'est plus contrôlé par le plan et il tombe de ce fait sous l'influence de facteurs extérieurs non pertinents.

b/ Les désordres de la prise d'informations :

Selon Luria, ces troubles de la prise d'informations concernent surtout le domaine visuel. L'exploration visuelle des frontaux perdrait son caractère organisé, elle ne se présenterait plus comme une suite organisée d'hypothèses au cours de laquelle le sujet sélectionne parmi plusieurs solutions possibles celles qui lui paraissent adéquates.

c/ Les désordres de l'activité intellectuelle :

Luria décrit les caractéristiques des patients frontaux lors de la résolution de problèmes : un défaut dans l'analyse des données, la non émission d'un plan de résolution, des tentatives immédiates et précipitées de résolutions, ou au contraire une inertie pathologique. Et, une fois obtenue, la réponse n'est pas critiquée.

D'autre part, Luria introduit un rôle régulateur du langage sur l'action et sa perturbation en cas de lésion frontale.

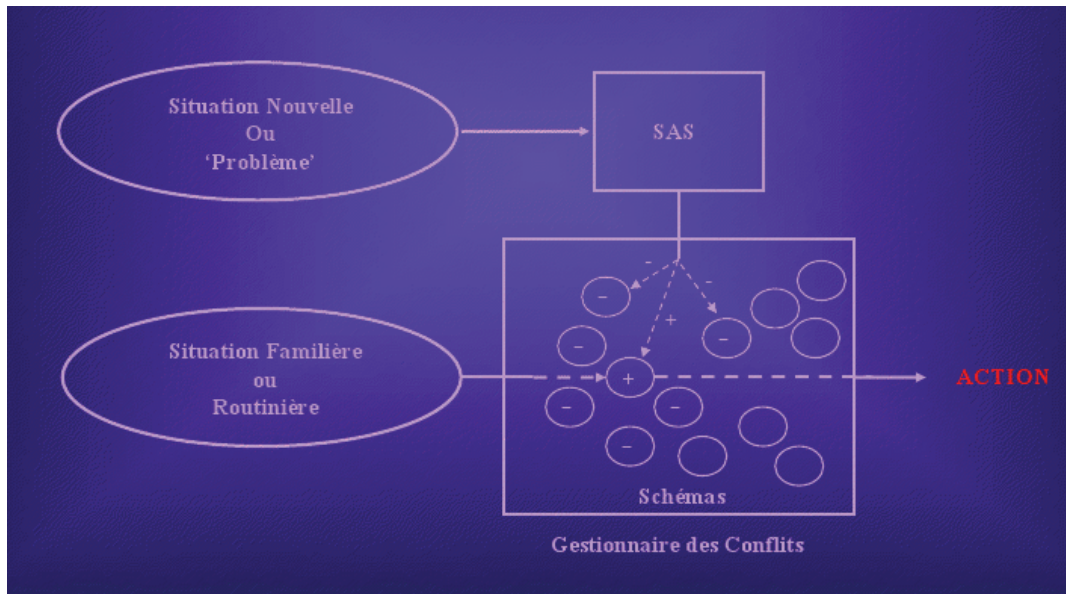
C/ Les modèles actuels du fonctionnement frontal :

1/ Le modèle de Norman et Shallice (42) :

En 1982, puis 1988, Shallice et Norman élaborent un modèle dont le but est d'expliquer les différents niveaux de contrôle attentionnel. Notre activité est constituée d'unités élémentaires ou schémas d'action. A chaque schéma d'action, correspond une séquence d'actions ou de pensées surappries. Ils sont déclenchés par les informations perceptives ou par le produit de l'activation d'autres schémas. Chaque schéma est donc déclenché dans une situation bien précise. Mais il peut arriver que deux schémas entrent en conflit. Il existe alors un GESTIONNAIRE DE CONFLIT qui sélectionne le schéma le plus pertinent en cas de situation familière. Mais dans les situations nouvelles, on voit l'intervention du Système Attentionnel Superviseur (ou SAS) qui permet un contrôle attentionnel

volontaire. Il module le gestionnaire de conflit en ajoutant un supplément d'activation ou d'inhibition à un schéma pour en sélectionner un.

Figure 20 schéma : modèle de contrôle attentionnel de Norman et Shallice (1980)



Selon Norman et Shallice, il existe 5 situations où la mise en œuvre du SAS est indispensable :

- Les processus de planification ou de prise de décision
- La correction d'erreurs
- Les situations dans lesquelles les réponses ne sont pas bien apprises ou qui contiennent de nouvelles séquences d'action
- Les situations techniquement difficiles ou dangereuses
- Les situations qui exigent de résister à la tentation.

D'autre part, le SAS est particulièrement impliqué quand le sujet doit réaliser simultanément deux tâches exigeantes sur le plan attentionnel, d'où l'utilisation de protocoles de tâche double pour en tester les capacités (36).

D'autres modèles ont été proposés, venant compléter le modèle de Shallice et Normann.

2/Le modèle de Damasio : la théorie des marqueurs somatiques (1)

a/Le modèle de Damasio :

En 1995, Antonio R. Damasio, neurologue portugais exerçant en Californie publie « L'Erreur de Descartes » dans lequel il expose la théorie des marqueurs somatiques. Il soutient que « La capacité d'exprimer et ressentir des émotions fait partie des rouages de la raison », elle « est indispensable à la mise en œuvre des comportements rationnels ». Il définit les émotions comme « des configurations de réponses chimiques et neurales, dont la fonction est d'aider l'organisme à se maintenir en vie en provoquant des comportements d'adaptation ». Cette théorie des marqueurs somatiques vient expliquer le rôle des émotions dans la prise de décision et la rationalité des émotions. Les émotions sont biologiquement déterminées (12). Et un marqueur somatique est « une perception corporelle associée à une situation ». Comme il y a dans le cortex préfrontal un classement des situations dans lesquelles l'organisme a été impliqué, ces perceptions corporelles ont été reliées, par l'apprentissage, au sein du cortex ventro-médial de l'aire préfrontale, aux conséquences prévisibles de certains scénarios (9). Ainsi lorsqu'un sujet rencontre à nouveau cette situation, cette perception corporelle est à nouveau disponible et qualifie la situation de « bonne » ou « mauvaise ». Le sujet agira ensuite en fonction de cette perception pour ne pas se mettre dans une situation inconfortable ou désagréable et favoriser les solutions avantageuses pour lui. Et le cortex préfrontal est directement relié à toutes les voies cérébrales conduisant à la réponse motrice de mise en œuvre de ces solutions. En effet le cortex préfrontal peut activer le cortex prémoteur qui active le cortex moteur primaire (1). C'est grâce aux marqueurs somatiques que le sujet est capable de prendre des décisions et de les mettre en œuvre, en évaluant les conséquences à long terme de ses actes et d'organiser ses choix futurs. « Le moi est donc un état neurobiologique perpétuellement recréé » (1).

Damasio explique également qu'il y a des marqueurs somatiques explicites dont le sujet est conscient et des marqueurs somatiques cachés qui ne sont pas conscients. Ces marqueurs somatiques cachés forment ce que l'on appelle l'intuition (1).

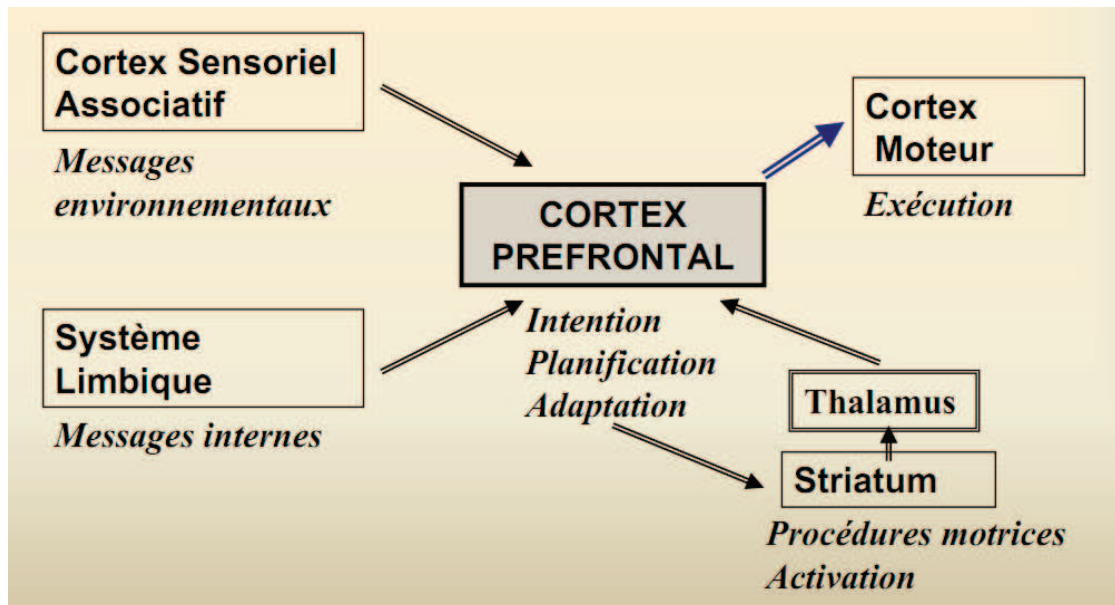
b/La preuve de Von Economo :

La découverte de cellules de Von Economo (43) (neurones de grande taille) dans la couche V du cortex cingulaire antérieur et dans le cortex fronto-insulaire, vient étayer l'approche de Damasio. En effet ces neurones présentent :

- des récepteurs à la vasopressine, ce qui leur confère une activité dans les liens sociaux,
- des récepteurs à la Dopamine D3, ce qui leur confère une activité dans l'attente d'une récompense incertaine,
- et des récepteurs à la sérotonine 2b, ce qui leur confère une activité dans la crainte d'une punition.

D'autre part, la grande taille de ces neurones leur confère une activité très rapide. Ces neurones de Von Economo seraient donc impliqués dans l'intuition qu'une situation est bonne ou mauvaise et surtout lors de la formation de liens sociaux.

Figure 21 schéma : le cortex préfrontal est un carrefour d'informations.



3/Le modèle de Ledoux :

Pour J. Ledoux, « les éléments de base des émotions sont des systèmes cérébraux qui nous permettent d'adapter notre comportement à l'environnement et qui sont notamment essentiels à notre survie. » (25) Ledoux ajoute également que « les sentiments ne peuvent se produire que lorsque s'y ajoute une conscience. »

Sachant l'importance fondamentale des émotions pour l'homme, Ledoux a choisi d'explorer la peur pour comprendre comment le cerveau réalise certaines fonctions cognitives en relation avec les émotions. Pour cela, Ledoux a utilisé des techniques de marquage des voies neuronales dans le cerveau par un traceur, et des expériences de lésions de voies nerveuses. Il a ainsi découvert les voies neuronales permettant le conditionnement de la peur. Ainsi lorsqu'un stimulus auditif arrive au thalamus auditif, il existe deux voies possibles :

-l'une allant au cortex auditif, puis se projetant sur l'amygdale. Cette voie de communication est lente, mais permet d'envoyer à l'amygdale des informations très précises sur la nature du stimulus auditif ;

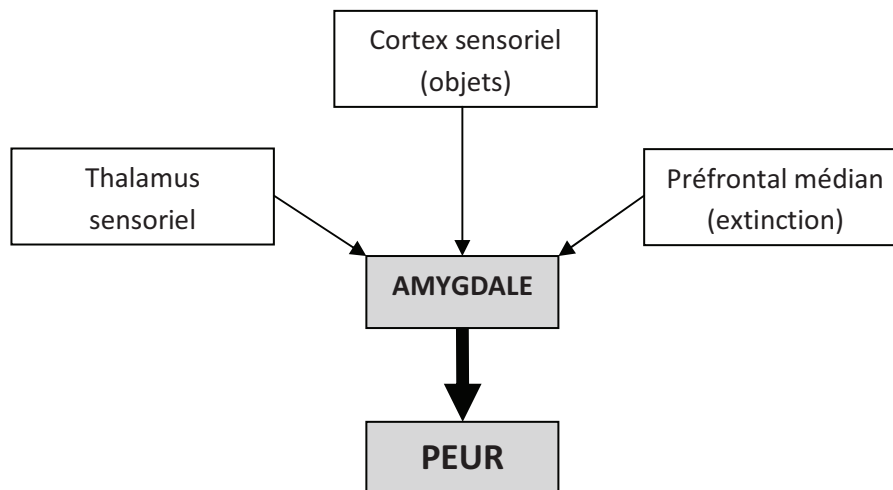
-l'autre, beaucoup plus rapide, va directement du thalamus auditif à l'amygdale. Par cette voie, le système thalamique donne à l'amygdale une information rapide, mais grossière.

Il y a donc une voie permettant d'avoir rapidement une réaction de peur face à un stimulus vu au premier abord comme potentiellement dangereux, et une autre voie passant par le cortex, plus lente, et qui permet de mieux discerner le stimulus, et qui mènera ou non au maintien de l'émotion de la peur.

Cette découverte a montré que l'apprentissage émotionnel peut s'effectuer par des voies court-circuitant le néocortex. Les réponses émotionnelles peuvent donc se produire sans la participation des systèmes cérébraux de traitement plus élevés, comme le raisonnement ou la conscience.

D'autre part, les stimuli sensoriels individuels sont regroupés avant d'atteindre l'hippocampe, et l'une des tâches de ce dernier est de créer une représentation du contexte contenant non pas les stimuli pris un à un, mais les relations qui les unissent. Puis l'hippocampe envoie cette représentation à l'amygdale.

Figure 22 : schéma : l'amygdale, axe de la peur, d'après (25)



Enfin, le cortex préfrontal médian est relié à l'amygdale, permettant le **phénomène d'extinction**. Ce phénomène consiste à dire que lorsqu'un sujet a une peur conditionnée par un stimulus, ce conditionnement peut s'atténuer, non pas disparaître, mais diminuer d'intensité.

Et grâce à ces connexions, l'amygdale est capable de traiter la signification émotionnelle de stimuli individuels comme de situations complexes. L'amygdale est ainsi impliquée dans l'évaluation de ce qui a un sens du point de vue émotionnel.

La thèse de Ledoux est renforcée par le fait que le noyau central de l'amygdale est relié à des aires du tronc cérébral impliquées dans la régulation du rythme cardiaque et d'autres réponses de peur du système nerveux autonome (mains moites, accélération du rythme cardiaque,...).

Enfin, il est certain que le rat est l'animal qui a été le plus étudié pour ce qui de l'émotion de la peur, mais si on compile tous les résultats obtenus chez d'autres espèces, on constate que ces mécanismes cérébraux sont très conservés au cours de l'évolution.

Les découvertes de J. Ledoux chez le rat, sont tout à fait transposables à l'homme, car :

-la stimulation électrique de l'amygdale de certains patients épileptiques provoque un sentiment de peur,

-les patients ayant un foyer épileptogène au niveau de l'amygdale, ont également ce sentiment de peur,

-les patients ayant l'amygdale lésée, ne présentent plus de conditionnement de peur à la suite d'un stimulus,

-une patiente présentant une lésion strictement limitée à l'amygdale, étudiée par A. Damasio présentait une incapacité à détecter l'expression de peur sur un visage, et n'avait plus de conditionnement de peur.

Tout cela permet d'expliquer les émotions, mais non les sentiments, c'est-à-dire « les expériences émotionnelles subjectives ». C'est pourquoi, J. Ledoux ajoute que le sentiment se produit lorsque nous devenons conscients qu'un système émotionnel du cerveau est actif. Or la prise de conscience de quelque chose se fait en intégrant ce quelque chose en mémoire de travail. Stephen Klosslyn, pionnier parmi les scientifiques de la cognition, la définit ainsi : « *La mémoire de travail correspond à l'information activée parmi les souvenirs à long terme, à l'information parmi les souvenirs à court terme et aux processus de décision qui commandent quelle information est activée en mémoire à long terme et retenue en mémoire court terme.* » Comme nous le verrons par la suite, la mémoire de travail est un système localisé dans le cortex préfrontal.

Le cortex préfrontal a donc un rôle dans la conscience des émotions, et la cénesthésie, ou conscience globale du corps.

Comme le dit J. Ledoux, « l'anatomie peut ainsi donner un nouvel éclairage à la psychologie ».

XI/La mémoire de travail :

A/Les différents types de mémoire :

Il existe différents types de mémoires :

1/Les mémoires à long terme :

Elles comprennent :

-la mémoire sémantique : est un système par lequel l'individu stocke sa connaissance du monde. Elle correspond à la culture. Elle fournit au sujet le matériau nécessaire pour effectuer des opérations cognitives sur des aspects du monde qui ne peuvent pas être appréhendés par la perception immédiate.

-la mémoire épisodique : qui contient les événements de notre vie. Cette forme de mémoire permet de stocker l'information avec son contexte d'acquisition, l'ensemble constituant un « épisode » particulier s'intégrant lui-même dans un flux d'épisodes liés les uns aux autres (30). La caractéristique la plus distinctive de la mémoire épisodique est le fait que la récupération d'un événement du passé s'accompagne d'une prise de conscience par le sujet que cet événement a été vécu dans un contexte particulier. Il faut aussi indiquer que le cortex préfrontal, comme structure exécutive, participe à la mémoire épisodique, notamment pour mettre en œuvre les stratégies d'encodage et de récupération de l'information et pour étiqueter, temporellement, l'information à mémoriser.

-la mémoire procédurale : qui stocke les automatismes associés à nos activités routinières, qu'elles soient verbales, physiques ou cognitives. C'est une mémoire qui s'exprime dans l'action. Elle nécessite l'activation de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique (44). La connaissance procédurale n'est pas accessible à la conscience et ne peut être démontrée qu'indirectement sous la forme d'actions.

-le système de représentation perceptive : qui est concerné par l'acquisition et le maintien de la connaissance relative à la forme et à la structure des mots, des objets, etc (36).

2/La mémoire à court terme :

Elle correspond à la mémoire à court terme ou mémoire de travail.

Il est important de noter que la mémoire à court terme, et la mémoire épisodique sont des mémoires explicites, c'est-à-dire qu'un sujet peut consciemment récupérer où et quand il a acquis cette connaissance. Et à l'opposé, la mémoire procédurale, la mémoire sémantique et le système de

représentation perceptive sont des mémoires implicites, c'est-à-dire qu'un sujet est incapable de déterminer comment, où et quand il a acquis cette connaissance (36).

Chacune de ces mémoires fait appel à des aires cérébrales spécifiques.

Nous traiterons dans ce paragraphe de la mémoire de travail.

B/La mémoire de travail :

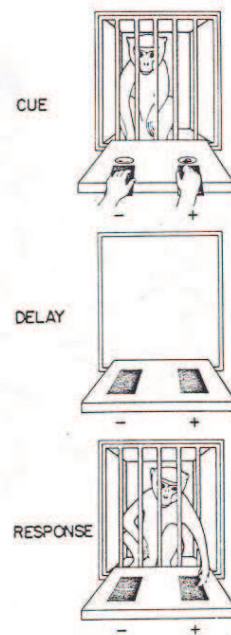
1/Définition :

La mémoire de travail est la capacité à maintenir une information en mémoire durant un bref laps de temps et à la manipuler durant la réalisation de diverses tâches cognitives. C'est donc une mémoire à court terme, de capacité limitée, où l'information est stockée pour être utilisée rapidement. Elle permet le raisonnement, la compréhension, la prise de décision. La notion de mémoire de travail renvoie au fait que toute activité psychologique a une durée qui dépasse l'instant présent.

2/La tâche de réponse oculomotrice différée de Fuster et Alexander :

La tâche de réponse oculomotrice différée de Fuster et Alexander en 1971 (45) permet d'étudier la mémoire de travail : pendant que le singe fixe un point central sur un écran, une cible périphérique est brièvement allumée. Et après un délai de durée variable, au cours duquel il doit maintenir la fixation centrale, l'animal doit diriger son regard vers le site où était apparue la cible. Pendant toute la durée de l'étude, les activités neuronales dans le cortex préfrontal dorsolatéral sont enregistrées. On retrouve une activation des neurones du cortex préfrontal dorso-latérale lors :

- de l'apparition de la cible
- de la phase de délai pour le maintien de la trace du stimulus
- de la réponse oculomotrice



Cette étude montre que le cortex préfrontal dorsolatéral possède des neurones qui maintiennent leur activité parce que l'information est pertinente pour la réponse comportementale. Il s'agit donc d'une mémoire dirigée vers un but, en relation avec la préparation de l'action.

3/L'étude de Pochon et coll. :

En 2001, une deuxième étude vient confirmer cela : celle de Pochon et coll. (46). Afin de déterminer si le cortex préfrontal dorsolatéral est plus impliqué dans le maintien de l'information en mémoire à court terme, ou dans la préparation de l'action, il est demandé à des sujets sains de réaliser deux tâches : il y a une phase de présentation d'une figure géométrique et après une phase de délai, les sujets doivent soit reconnaître la figure (c'est-à-dire de maintenir l'information visuo-spatiale en mémoire à court-terme), soit la reproduire. L'activité du cortex préfrontal dorso-latérale est enregistrée par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pendant toute la durée de l'étude. Et les auteurs observent pendant la phase de délai :

- lors de la tâche de reconnaissance (c'est-à-dire de maintien de l'information visuo-spatiale en mémoire à court-terme), une activation du cortex pariétal et prémoteur,

- lors de la tâche de reproduction, une activation du cortex pariétal et prémoteur, ainsi qu'une activation du cortex préfrontal dorsolatéral .

Ces résultats suggèrent qu'un réseau pariéto-prémoteur suffit au maintien de l'information en mémoire à court terme, tandis que le cortex préfrontal dorso-latéral a un rôle crucial dans la mémoire de travail : celui de préparer l'action à partir des informations stockées en mémoire à court terme.

4/Le modèle de mémoire de Baddeley (47) :

En 1974 Baddeley et Hitch (48) et en 1986 Baddeley (47), proposent un modèle selon lequel la mémoire de travail serait composée :

a/d'un **administrateur central** amodal de capacité limitée, qui permet le partage de l'attention et des ressources cognitives. Il est considéré comme un système attentionnel de contrôle qui sélectionne les stratégies cognitives et coordonne l'information.

b/de **deux systèmes esclaves** (49):

-la boucle phonologique (the articulatory loop) : spécialisée dans le stockage temporaire de l'information verbale. Elle se compose d'un stock phonologique et d'un processus de récapitulation articulatoire. Le stock phonologique reçoit directement et obligatoirement l'information verbale présentée auditivement, qu'il stocke sous la forme de codes phonologiques. L'information n'est maintenue dans le stock phonologique que pendant une durée très brève. Cependant le mécanisme de récapitulation articulatoire permet de rafraîchir l'information en la réintroduisant dans le stock phonologique. Il permet également le transfert de l'information verbale présentée visuellement vers le système de stockage phonologique. Enfin, plusieurs études récentes suggèrent que la boucle phonologique n'a pas uniquement un rôle de stockage passif de l'information, mais qu'elle a une fonction exécutive plus active. Elle serait impliquée dans le contrôle verbal de l'action, notamment en maintenant actives et hautement accessibles à la conscience les informations cruciales liées à la tâche en cours (49).

-le registre visuo-spatial (visuo-spatial sketchpad) : spécialisé dans le stockage à court terme de l'information visuo-spatiale. Il est également impliqué dans la génération et la manipulation des images mentales. De façon analogue à la boucle phonologique, son fonctionnement repose sur un système de stockage visuel passif et une procédure de récapitulation spatiale. Mais contrairement à la boucle phonologique, il a été peu étudié, car il est plus difficile de trouver une tâche pertinente.

Les fonctions de l'administrateur central sont :

-la coordination des tâches doubles (capacité de réaliser deux activités mentales simultanément)

-le changement de stratégie de récupération

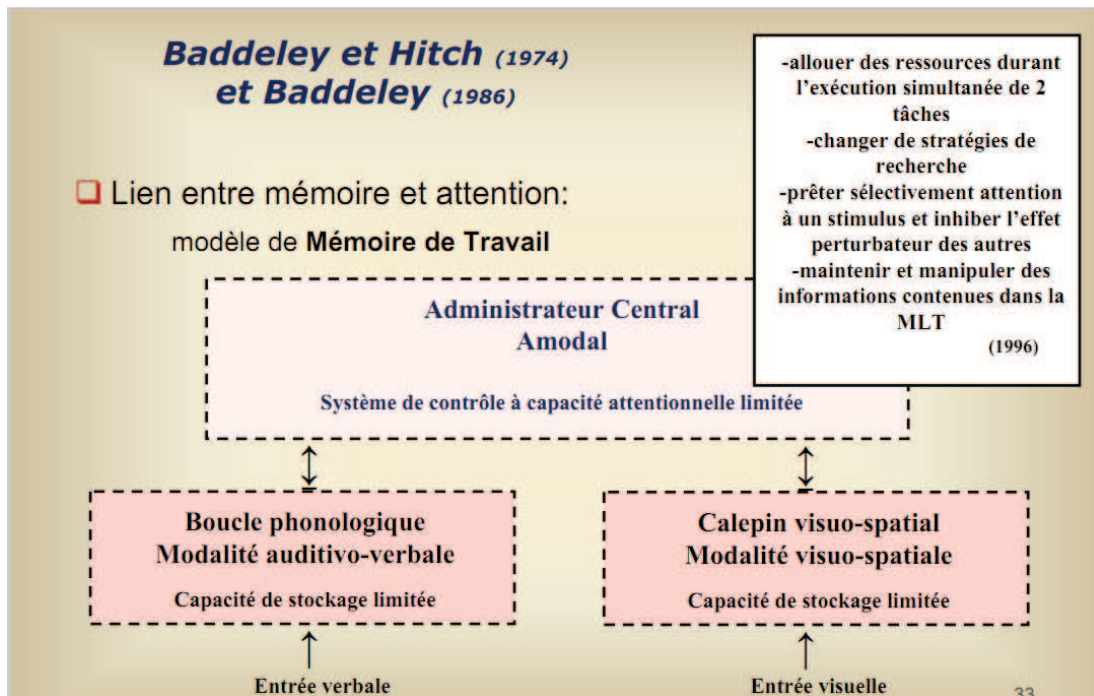
-l'activation des informations en mémoire à long terme

-l'attention sélective

-le processus de mise à jour

L'administrateur central est un équivalent du système attentionnel superviseur du modèle de Shallice et Norman.

Figure 23 schéma : le modèle de Baddeley.



XII/L'attention :

A/Définition de l'attention :

En 1890, Williams James définit l'attention comme : « It is the taking possession by the mind, in clear and vivid form of one out of what seem several simultaneously possible objects or train of thoughts. Focalisation, concentration, of consciousness are of its essence » (49), c'est-à-dire qu' « il s'agit de la compréhension par l'esprit, de façon claire et nette, de l'un de ce qui apparaît être plusieurs objets ou pensées possibles en même temps. Focalisation, concentration de la conscience en sont l'essence. »

Tous les paradigmes élaborés par la suite sur les processus cognitifs de l'attention répondent aux contraintes de la définition de William James, à savoir : la propriété sélective de l'attention, et les changements qualitatifs que l'attention applique à l'information ou aux opérations qui sont sous son contrôle (49).

Et Damasio définit l'attention dans les années 1980 comme « le maintien d'une image mentale dans le champ de la conscience, à l'exclusion des autres » et il définit la capacité d'attention comme la capacité « à se concentrer sur un objet mental particulier à l'exclusion d'autres ».

B/Les fonctions de l'attention :

En pratique clinique, le terme attention regroupe en fait plusieurs fonctions (50) :

1/La vigilance :

Elle régule le niveau d'éveil.

2/L'orientation spatiale de l'attention :

Elle permet d'orienter l'attention vers une région de l'espace, comme dans le paradigme visuo-spatial de Posner. Les troubles de l'orientation spatiale de l'attention s'observent dans les situations nécessitant d'explorer l'espace pour y prélever une information.

3/la sélectivité de l'attention :

Elle correspond à l'inhibition des informations concurrentes et l'amplification des informations pertinentes. Une distractibilité excessive, où le patient réagit de façon erronée à des informations non pertinentes, au risque de compromettre la réussite de l'activité en cours, suggère un déficit de la sélectivité attentionnelle.

4/la division de l'attention :

Elle intervient principalement lorsque deux tâches sont effectuées de façon simultanée. Un déficit de division de l'attention est souvent évoqué en cas de difficulté à mener de front deux activités comme marcher et parler.

La division de l'attention, la sélectivité de l'attention et l'orientation spatiale de l'attention dépendent principalement des régions frontales.

C/Les conséquences de la définition de James :

De la définition de James, il découle :

1/Le paradigme de l'amorçage visuo-spatiale de Posner (51) en 1980 :

Posner considère l'attention visuo-spatiale sous la forme d'un pinceau de taille fixe permettant d'éclairer la région de l'espace sur laquelle il est dirigé (51). L'information apparaissant à cet endroit

est donc rehaussée, et les décisions prises sont plus rapides, plus efficaces. Il y a donc un bénéfice attentionnel. A l'inverse, les régions voisines et périphériques sont inhibées, et les opérations cognitives sont plus compliquées. Il y a donc un coût attentionnel plus important pour le traitement de ces informations.

2/Alertness, selectivity et vigilance :

En 1987, Posner et Rafal (52) ont proposé une base théorique au concept d'attention en faisant la distinction entre « alertness », « selectivity » et « vigilance ». Ces termes qui définissent plusieurs formes d'attention, n'ont pas d'équivalent en français, mais on peut les cerner de la façon suivante (36):

-« alertness » : correspond à un état d'alerte globale ou d'éveil comportant en général une exigence de rapidité et de précision.

-« selectivity » : ou attention sélective implique avant tout un choix quant à l'information à traiter.

-« vigilance » ou « sustained attention » : nécessite un effort de concentration, est soumise au contrôle volontaire. Elle est consciente.

D/Trois systèmes attentionnels principaux :

En 1990, le modèle de Posner (53) propose que :

-l'attention correspond à des opérations cognitives qui peuvent être spécifiées.

-les opérations attentionnelles sont sous-tendues par des réseaux spécifiques différents des réseaux traitant les données perceptives et motrices.

Et Posner et Petersen (53) individualisent trois systèmes attentionnels principaux :

1/Le système d'orientation attentionnelle :

Il dépend principalement du réseau postérieur.

2/Le système de maintien attentionnel :

Il dépend surtout des régions frontales supéro-latérales droites.

3/Le système exécutif :

Il dépend du réseau antérieur (principalement le gyrus cingulaire antérieur). Il est impliqué dans l'orientation endogène de l'attention, la résolution de conflits et l'inhibition des réponses automatiques. Il agit comme un régulateur, il détermine la priorité de traitement des tâches, garantissant à une tâche un niveau satisfaisant de ressources attentionnelles.

En 1973, Kahneman (49) avait nommé ce système exécutif, administrateur central ou central exécutif ou superviseur attentionnel. C'est un équivalent du Système Attention Superviseur (SAS) du modèle de Shallice et Norman ou de l'Administrateur Central du modèle de Baddeley.

E/ Et trois niveaux de contrôle attentionnel :

Tous ces auteurs (Baddeley, Hitch, Norman, Shallice et Kahneman), postulent donc pour l'existence de trois niveaux de contrôle attentionnel (36):

1/Un niveau automatique :

Un niveau de contrôle attentionnel automatique utilisé pour les schémas routiniers, ne demandant qu'un contrôle attentionnel minima, comme marcher ou parler.

2/Un système résolveur de conflits :

Il sélectionne de façon semi-automatique un schéma parmi plusieurs en compétition.

3/Un système de contrôle volontaire :

Il existe un système de contrôle volontaire, le SAS, intervenant dans la sélection d'actions plus élaborées.

Et pour Zimmermann et al. en 1993 (54), l'attention sélective est un système organisé de manière hiérarchique, partant du contrôle de l'entrée sensorielle jusqu'à son intégration dans le SAS. Ainsi conçue, l'attention focale, de même que la capacité de changer de foyer attentionnel sont à la base de la notion de flexibilité mentale.

Les troubles attentionnels les plus spécifiques de la pathologie frontale concernent donc le système exécutif et le maintien de l'attention.

L'attention fait appel à la notion d'inhibition, c'est-à-dire au fait d'empêcher que des informations non pertinentes ne perturbent la tâche en cours et au fait de supprimer des informations précédemment pertinentes mais qui sont devenues inutiles (28).

XIII/L'inhibition :

A/Définition de l'inhibition :

L'inhibition est définie comme l'ensemble des mécanismes qui permettent d'une part d'empêcher que des informations non pertinentes n'entrent en mémoire de travail (et donc ne perturbent la tâche en cours) et d'autre part de supprimer des informations précédemment pertinentes mais qui sont devenues inutiles (49).

Dans ce sens, l'inhibition peut être considérée comme une des fonctions de contrôle remplies par le système attentionnel superviseur ou par l'administrateur central de la mémoire de travail. Dans cette perspective, l'inhibition est le produit de processus contrôlés exigeant des ressources de traitement.

B/Déficit de l'inhibition chez les patients frontaux :

Il existe différentes données qui suggèrent l'existence chez les patients frontaux de déficit de l'inhibition. Et notamment :

-la présence d'un effet Stroop (c'est-à-dire que si le mot ROUGE est écrit à l'encre verte, le patient frontal mettra plus de temps à dire la couleur de l'encre qui a servi à écrire le mot) a été retrouvée en premier par Perret en 1974 (55).

-et une tendance aux persévérations est une caractéristique souvent attribuée aux patients frontaux. Ces persévérations ont été étudiées expérimentalement au moyen du test de Wisconsin Card Sorting Test (56). Et les patients frontaux ayant des persévérations, continuent à classer des cartes selon un critère en dépit de la demande de l'examineur de changer de critère.

XIV/ Les théories de l'action :

A/ Historique :

Au début du XXème siècle, de nombreux neuroscientifiques se sont interrogés sur l'origine de la naissance de l'action. Deux thèses s'opposaient alors (10) :

- une thèse exogène qui faisait de l'action la conséquence d'informations sensorielles mémorisées,
- une thèse endogène qui privilégie la construction de représentations à partir de formules ou de schémas plus ou moins élémentaires dont l'assemblage se fait en fonction du but à atteindre.

En 1950, c'est la thèse endogène qui prendra le dessus avec le modèle de la copie d'efférence d'Erich Von Holst. Von Holst a émis l'hypothèse que chaque fois que les centres moteurs envoient une commande motrice, ils envoient une copie de cette commande à un autre centre du cerveau. Et cet autre centre du cerveau a pour rôle de comparer en permanence le but et le mouvement effectué, afin d'effectuer d'éventuels réajustements. D'autre part, ce centre du cerveau a un rôle d'anticipation des effets qui vont résulter de l'action. Des études de neuro-imagerie ont montré par la suite que ce centre du cerveau n'est autre que l'Aire Motrice Supplémentaire ou SMA. Cette région a, entre autres, la mission de gérer les conflits visuo-moteurs. Mais il y a aussi le cervelet et le lobule pariétal inférieur qui sont sensibles à la discordance entre un mouvement et ces conséquences. Le cervelet est une structure d'autant plus intéressante qu'elle comporte des projections sur le cortex moteur primaire.

B/ Le cortex préfrontal et la planification de l'action volontaire :

L'étude de patients frontaux a posé la première pierre de l'étude de l'origine du comportement volontaire. En effet, comme je l'ai déjà dit dans l'étude sémiologique du syndrome frontal, les patients frontaux sont incapables d'élaborer un plan. Ils sont « livrés aux stimulations qui les assaillent de l'extérieur » (10). Ces observations ont permis de mettre en évidence la fonction du cortex préfrontal : la détermination du but et la formation du plan d'action.

Comme nous l'avons déjà expliqué précédemment, le cortex préfrontal a dans la réalisation de l'action un rôle de superviseur, il construit la représentation de l'action. Puis une copie de cette représentation est envoyée aux ganglions de la base (notamment au noyau caudé) qui gèrent la réalisation des différentes étapes de l'action.

XV/Les fonctions exécutives :

A/Définition des fonctions exécutives :

Le terme de fonction exécutive est introduit pour la première fois en 1982 par une psychologue américaine M. Lezak pour désigner les fonctions que Luria avait attribuées aux lobes frontaux dans la planification, le monitoring et la maîtrise des activités cognitives (57). Il s'agit de la traduction du terme anglais « executive functions ». Les fonctions exécutives sont des fonctions impliquées dans des tâches séquentielles dirigées vers un but.

Autant parler de syndrome frontal renvoie à un concept anatomo-clinique, autant parler de fonctions exécutives renvoie à une modélisation des mécanismes cognitifs (28). Il s'agit donc d'une approche fonctionnelle qui implique, entre autres, les structures préfrontales.

Aujourd'hui les fonctions exécutives peuvent être définies comme l'ensemble des opérations mentales nécessaires à la poursuite d'un objectif et à sa réalisation (4). Elles recouvrent un large éventail de processus cognitifs : inhibition, flexibilité mentale, mise à jour, planification, maintien d'un programme d'actions, récupération d'informations en mémoire à long terme, attention, mémoire de travail, vitesse de traitement. Et ces fonctions cognitives supérieures dépendent d'un ensemble de processus plus élémentaires comme la mémoire de travail ou l'attention.

Elles permettent l'adaptation aux situations nouvelles (1). Et par le biais de l'inhibition des réponses habituelles, les fonctions exécutives permettent à l'individu d'acquiescer une indépendance vis-à-vis du contexte immédiat (1).

En 2000, Miyake et al. (58) retiennent trois principales fonctions exécutives :

- la flexibilité mentale,
- la mise à jour des informations en mémoire de travail,
- l'inhibition.

B/Les tâches qui impliquent les fonctions exécutives :

Les tâches qui impliquent particulièrement les fonctions exécutives sont (57) :

- les tâches nouvelles,
- la recherche délibérée d'informations en mémoire,
- l'élaboration de nouvelles séquences de comportement,
- l'inhibition de réponses inappropriées,
- les tâches doubles,

- la détection et la correction des erreurs dans l'exécution de nouveaux plans,
- le maintien d'une attention soutenue sur une longue période.

Les fonctions exécutives sont donc étroitement dépendantes du contrôle des processus attentionnels et de la mémoire de travail.

C/Fonctions exécutives et aires préfrontales :

Au cours de l'ontogénèse, les fonctions exécutives se développent parallèlement au développement des régions préfrontales. Il n'est pas possible d'attribuer une aire préfrontale spécialisée dans les fonctions exécutives. En revanche, dans un article publié en décembre 2010 (59), *Wilson and al.* montrent qu'il est possible d'attribuer une fonction à chaque sous-région du cortex préfrontal, mais qu'il existe aussi une fonction supérieure impliquant l'ensemble du cortex préfrontal, et que cette fonction serait la représentation d'évènements étendus dans le temps. Et la représentation des événements complexes dans le temps sous-tend l'implication du cortex préfrontal dans l'intelligence générale, la prise de décision, et les fonctions exécutives.

D'autre part, en 2002, Kane et coll. (60) ont recherché les causes des différences individuelles de capacité de mémoire de travail (working memory capacity WMC). Comme le rappellent les auteurs, la mémoire de travail fait appel à deux composantes : la mémoire à court terme et l'attention exécutive. La notion de capacité de mémoire de travail, réfère donc à la capacité de l'attention exécutive d'un individu. Et les auteurs définissent l'attention exécutive comme la capacité de maintenir des représentations mentales dans un état hautement actif en présence d'interférences. Pour étudier ces différences individuelles de mémoire de travail, une méta-analyse est réalisée. Les auteurs concluent cette étude par le fait que la capacité de mémoire de travail dépend du fonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral.

D/Evaluation des fonctions exécutives :

L'évaluation objective des fonctions exécutives par des tests est très difficile (28) car :

- aucun test utilisé n'est une pure mesure du système exécutif.
- les processus exécutifs entrent en jeu quand différentes composantes de l'activité cognitive doivent être coordonnées.
- les fonctions exécutives sont sollicitées lors des situations nouvelles. La réalisation d'un même test à plusieurs reprises pour évaluer la progression d'un individu n'a donc pas de sens.

-les tests réalisés en laboratoire ne sont pas l'équivalent des situations vécues. (1) En effet, en laboratoire, toutes les situations ne sont perçues que par une seule modalité sensorielle, alors que dans la vie réelle, les situations sont présentées à travers différentes modalités sensorielles.

XVI/Evaluation des syndromes frontaux :

A/Les différents types de tests :

On sait maintenant qu'il existe quatre catégories d'évaluation des syndromes frontaux (61):

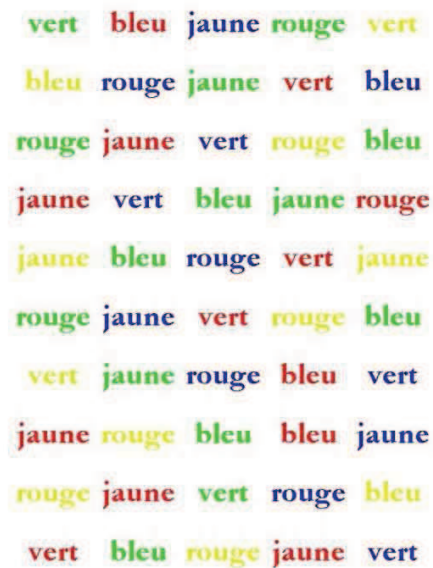
1/L'observation du patient dans ses conduites quotidiennes et l'entretien avec les proches du patient,

2/L'examen neuropsychologique :

L'examen neuropsychologique correspond aux tests classiques d'évaluation des fonctions cognitives. Les tests les plus connus sont :

a/le Wisconsin Card Sorting Test : Il permet une évaluation globale des fonctions exécutives et de rechercher des persévérations. On présente au sujet 4 cartes qui diffèrent de par leur couleur, la forme des items présentés sur chaque carte (ronds, carrés, triangles, etc.) et de par le nombre de ces items. La personne a, dans sa main, le paquet du reste des cartes. Sa tâche est de catégoriser une à une les cartes restantes en les posant sur l'un des 4 tas. On ne lui donne pas de critère pour organiser ses cartes, il peut, à sa guise les classer par couleurs, formes ou nombres de formes mais l'examineur lui signifie uniquement par oui ou pas non si le critère choisi est le bon. On laisse alors le sujet organiser ses cartes selon le premier critère choisi pendant quelques cartes, puis à un moment, l'examineur décide de changer de critère et le sujet doit retrouver le nouveau critère de classification. La mesure principale de cette tâche est alors les persévérations (c'est-à-dire si le sujet persévère dans le critère qui lui est devenu routinier). Cela permet de voir si le sujet est capable de tenir compte de l'information en retour, mais aussi s'il est capable d'inhiber une réponse qui lui est devenue routinière.

b/le test de Stroop : Il permet d'évaluer l'inhibition. Dans un premier temps, le sujet doit dénommer la couleur de rectangles colorés. Il doit ensuite lire des noms de couleur imprimés sous encre noire. Enfin, on inclut une interférence: le participant doit dénommer la couleur de l'encre dans laquelle les mots sont écrits et inhiber la lecture de chaque mot.

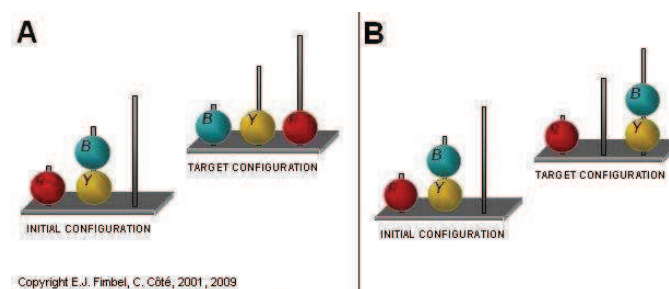
Figure 24 schéma : test de Stroop

c/le paradigme de Brown-Peterson : Il permet de tester la mémoire à court terme. Le patient doit se rappeler d'un trigramme après un délai donné. Pendant ce délai une tâche distractive est donnée au patient.

d/le test de go/no-go : lorsque l'examineur tape une fois, le patient doit taper une fois, et lorsque l'examineur tape deux fois, le patient ne doit pas taper. On dit qu'il y a un défaut d'inhibition lorsque le patient tape alors que l'examineur a tapé deux fois.

e/le test de Hayling : dans une première partie, le patient doit lire 15 phrases en complétant les trous avec les mots les plus appropriés. Dans une deuxième partie, le patient doit lire 15 phrases en complétant les trous avec des mots sans aucun lien sémantique avec la phrase.

f/le test de la Tour de Londres : qui permet d'étudier les capacités de planification et de programmation du SAS.

Figure 25 schéma : la Tour de Londres.

3/L'imagerie fonctionnelle :

L'imagerie fonctionnelle comporte principalement l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) et le scanner/Tomographie par Emission de Positons (PETscan). Le principe des

méthodes de neuro-imagerie fonctionnelle est que plus une aire corticale est impliquée dans la tâche que le sujet exécute, plus son métabolisme augmente (10). L'IRMf mesure l'activité des différentes régions cérébrales en mesurant la consommation en oxygène de ces différentes régions. Et le PETscan mesure les débits sanguins cérébraux par la mesure de la fixation de l'HMPAO (oxime d'amine de hexamethylpropylene) marqué.

4/ Les investigations écologiques :

Les investigations écologiques consistent à observer et évaluer le patient dans les situations de la vie quotidienne. Il existe par exemple le test des commissions multiples, ou le test du Casino pour évaluer l'influence des émotions dans la prise de décision (57). On peut aussi demander au patient de réaliser une tâche de la vie quotidienne, comme par exemple de réaliser une tarte aux pommes, pour apprécier sa capacité à élaborer une stratégie.

Il est important de noter que l'instrument de dépistage des déficits cognitifs le plus fréquemment utilisé, le Mini Mental State Examination, MMSE, n'est pas un bon test pour détecter des syndromes frontaux, car il ne comporte pas d'évaluation des fonctions exécutives et peut donc être normal en cas de syndrome frontal, alors même qu'il existe un dysfonctionnement exécutif patent, comme dans les démences fronto-temporales (57). Le seul item sensible à un dysfonctionnement frontal est le compte à rebours, puisqu'il s'agit d'une épreuve de mémoire de travail.

B/QI et syndrome frontal :

Le test de Quotient Intellectuel (QI) n'est pas adapté au diagnostic de syndrome frontal, car un patient présentant d'importants troubles du comportement social, peut réussir normalement de nombreux tests d'intelligence, et même la plupart, et les cliniciens et les chercheurs se battent sur cette énigme depuis des années (1). En effet le test de QI ne cerne pas correctement la fonction préfrontale touchée.

XVII/La « théorie de l'esprit » :

La capacité de faire des inférences sur l'état mental des autres, donc de comprendre et de prédire leur comportement, a été appelée « théorie de l'esprit » (57). Bien qu'impliquant le contrôle exécutif, cette capacité est aujourd'hui considérée comme une fonction indépendante. Elle se développe progressivement chez l'enfant, mais n'atteint sa pleine capacité que vers 8 à 11 ans. Elle repose sur l'activité d'un réseau distribué impliquant particulièrement le cortex orbito-frontal, le système limbique et les noyaux amygdaliens.

Des altérations de cette capacité se retrouvent en effet chez les patients frontaux, entraînant des altérations importantes du comportement social (insensibilité aux codes sociaux, égocentrisme, indifférence aux opinions des autres comme à la conséquence de ses actes).

Les déficits de la « théorie de l'esprit » représentent ainsi un volet important parmi les facteurs intervenant dans les troubles du comportementaux des patients frontaux.

XVIII/Les données de la neuroimagerie :

Les données obtenues par neuroimagerie ont permis de réintégrer les structures fonctionnelles décrites ci-dessus dans les structures anatomiques que l'on connaissait déjà.

Mais la relation structure-fonction s'est détachée de l'approche de localisation stricte « une région-une fonction » pour s'orienter vers une conception connexionniste. Selon cette conception, la fonction résulte de l'interaction de régions multiples associées entre elles, « en réseau ». La « note localisationniste » résiduelle de cette approche consiste à considérer qu'au sein de ce réseau distribué, chaque nœud apporte une valeur ajoutée à la fonction (30).

Ainsi la contribution du cortex préfrontal dans le fonctionnement de l'administrateur central de la mémoire de travail a été explorée au moyen des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

En 1996, Salmon et al. (62) ont réalisé une étude visant à rechercher les aires cérébrales activées lors d'une tâche verbale mettant en jeu la mémoire de travail et à spécifier les bases neurales de l'administrateur central en utilisant une tâche de mise à jour mettant en jeu la mémoire de travail. Les difficultés de l'étude ont été :

- d'établir les bases neurales de l'administrateur central alors qu'un large éventail de fonctions lui sont attribuées. La fonction de mise à jour a été choisie pour l'étude.

- de trouver une tâche faisant intervenir la mémoire de travail et dans laquelle le rôle de l'administrateur central est clairement séparé de celui des systèmes esclaves.

Pour cette étude 10 hommes droitiers entre 19 et 30 ans ont été soumis à un PETscan mesurant le débit sanguin cérébral pendant qu'ils réalisaient des tâches faisant appel à la mémoire de travail et des tâches contrôles de mémoire à court terme.

La tâche contrôle de mémoire à court terme visuelle consistait à regarder 6 lettres coréennes (non codables phonologiquement). Puis après un bref délai, une nouvelle lettre coréenne est présentée et le sujet doit décider si elle faisait partie de la séquence vue précédemment.

Pour la tâche contrôle de mémoire à court terme phonologique, la procédure est identique, mais les items utilisés sont des consonnes.

Dans la tâche de mise à jour, des séquences de 8, 9 ou 10 consonnes sont présentées au sujet. Il doit en retenir les 6 dernières. Après un délai, on présente au sujet une nouvelle consonne et il doit indiquer si cette dernière faisait partie des 6 dernières consonnes de la séquence.

Les résultats ont montré que les régions activées lors de la tâche de mise à jour (en comparaison avec les tâches de mémoire à court terme) se situent principalement au niveau des aires préfrontales dorso-latérales bilatérales (BA 9/46/10) et du pôle frontal droit (BA 10).

Puis en 2006, Collette et al. (63) ont étudié le substrat neurologique des fonctions exécutives par neuroimagerie fonctionnelle. Pour cette étude, les auteurs ont réalisé une méta-analyse en séparant

les études qui sont focalisées sur le substrat neural de la mise à jour, de la flexibilité, de l'inhibition, et de la coordination des tâches simultanées. Et l'utilisation de paradigmes spécifiques des tâches a montré une grande hétérogénéité des aires cérébrales impliquées dans la réalisation de ces différentes fonctions, et dans les différentes tâches explorant une même fonction. Néanmoins, cette étude montre clairement que la réalisation des tâches impliquant les fonctions exécutives fait appel à la fois aux régions préfrontales et aux régions plus postérieures (principalement la région pariétale). Les fonctions exécutives sont en effet reliées à un véritable réseau cérébral. Enfin cette étude a montré en tenant compte de la dynamique temporelle des zones cérébrales impliquées dans les fonctions exécutives, que les régions cérébrales associées aux processus exécutifs, peuvent être caractérisées par une activité cérébrale continue ou transitoire ce qui présuppose que ces aires cérébrales peuvent avoir différentes fonctions.

Toutes ces études montrent que les régions frontales permettent d'élaborer, de préparer, de contrôler et de valider les actions volontaires. Les régions préfrontales sont donc nécessaires, mais non suffisantes aux fonctions explicitées précédemment, à savoir les fonctions exécutives, la mémoire de travail, le SAS, l'inhibition, la théorie de l'esprit, et l'attention.

XIX/Le circuit ou système de la récompense :

A/Introduction sur le système de la récompense :

1/Définition du système de la récompense :

Le circuit de la récompense est à la base de nos comportements motivés : aussi bien des comportements sociaux, qu'alimentaires ou sexuels. Il est au cœur des besoins vitaux pour l'espèce. Il agit comme un « baromètre » qui indique à l'individu l'état physique et psychique dans lequel il est ou va se trouver (64). Les addictions sont associées à un dérèglement de ce circuit. En effet, par le biais de la plasticité du système nerveux qui persiste tout au long de notre vie (65), certains mécanismes se mettent en place lors de la prise de substances psychoactives. C'est une prise de pouvoir sur nos comportements motivés habituels.

2/Le circuit de la récompense et aires préfrontales :

Le rôle du cortex préfrontal est la sélection de l'action en fonction de la « volition », ce mot faisant appel à la fois à la notion de choix, de préférence et d'option. On comprend parfaitement le rôle des aires préfrontales dans le circuit de la récompense si l'on considère deux observations :

a/La première observation basée sur l'anatomie fonctionnelle :

La partie dorsale du cortex préfrontal est principalement reliée aux ganglions de la base qui ont la tâche de mettre en œuvre l'action, tandis que la partie orbito-frontale est principalement reliée au système limbique qui joue un rôle dans les affects,

b/La deuxième observation extraite du livre de Marc Jeannerod, *Le cerveau volontaire* :

« C'est l'organisation de ce circuit qui donne au cortex orbito-frontal son rôle anticipateur : il informe les neurones dopaminergiques de la sélection d'un but dont la réalisation aurait des conséquences potentiellement positives ; en retour, les connexions entre les neurones dopaminergiques, le striatum et la partie dorsale du cortex préfrontal déclenchent la mise en œuvre du plan d'action destiné à matérialiser cette conséquence positive. » (10)

B/Anatomie du système de la récompense :

(66)Le circuit de la récompense met en jeu l'aire tegmentale ventrale, le cortex préfrontal, le noyau accumbens, l'hypothalamus, l'amygdale, et l'hippocampe. En effet, l'aire tegmentale ventrale, qui contient le corps cellulaire des neurones dopaminergiques ascendants (64), réagit à des stimuli associés à la nourriture, l'activité sexuelle, les signaux sensoriels... Et elle active, via ses neurones dopaminergiques :

- le noyau accumbens qui évalue la valeur hédonique d'une action et la motivation pour effectuer cette action,

- le cortex préfrontal qui permet de focaliser l'attention et de prendre la décision.

Puis le cortex préfrontal, via des neurones à glutamate, active :

- l'amygdale qui évalue le caractère plaisant ou non d'une expérience,

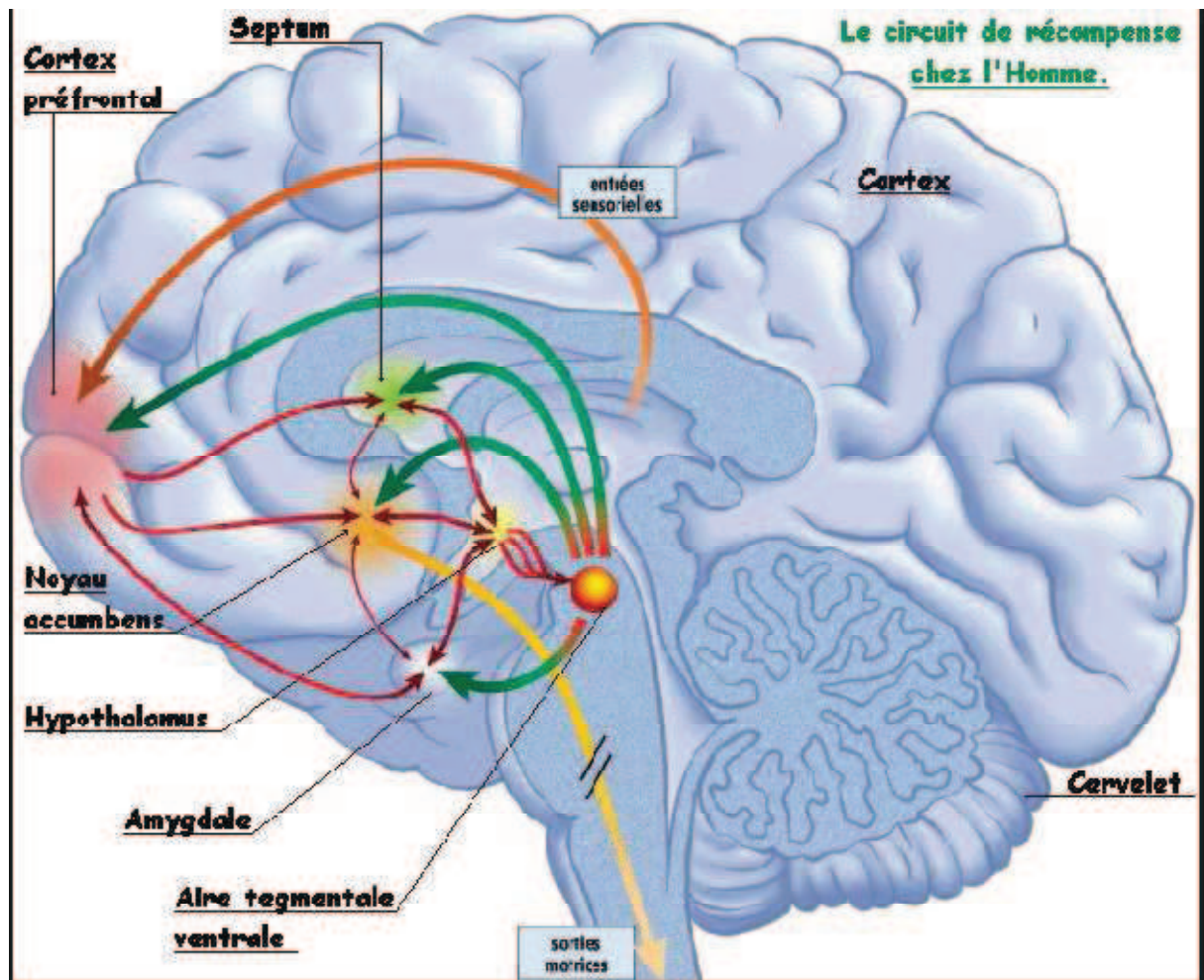
- le noyau accumbens.

Enfin le noyau accumbens et l'amygdale activent l'hypothalamus, via d'autres neuromédiateurs. Et c'est l'hypothalamus qui permet la genèse des comportements de survie.

L'hypothalamus ne reçoit donc aucune information de l'extérieur. Tout ce qu'il reçoit est filtré par le cortex préfrontal et les structures limbiques. Lorsque la récompense est obtenue, il renvoie néanmoins des projections vers l'aire tegmentale ventrale et peut ainsi, en quelque sorte, contrôler en retour l'activité des neurones dopaminergiques (64). En revanche, si la récompense n'est pas obtenue, l'absence de retour en provenance de l'hypothalamus entraînerait la baisse d'activité des mêmes neurones. On peut supposer que c'est cette baisse momentanée de dopamine qui est associée au mal-être (67).

Figure 26 : schéma : le circuit de "récompense" cérébral tel qu'il a été défini chez l'animal.

En situation « naturelle », le circuit fonctionnerait de la façon suivante. L'arrivée d'un signal annonçant une récompense, après traitement sensoriel par le cortex, modifie l'activité de certains neurones de l'aire tegmentale ventrale. Ceux-ci libèrent de la dopamine dans le septum, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal (flèches vertes). Le noyau accumbens intervient dans l'activation motrice de l'animal. Le cortex préfrontal est impliqué dans la focalisation de l'attention. Toutes ces cibles sont interconnectées et innervent l'hypothalamus (flèches rouges), l'informant de la présence d'une récompense. Chaque structure cérébrale participerait ainsi, pour sa part, aux aspects moteurs, cognitifs et affectifs de la réponse (67).



En vert : la dopamine

En rouge : le glutamate

C/Le circuit de la récompense et les drogues :

La drogue bouleverse l'équilibre du circuit de la récompense. Toutes les addictions ont en commun de perturber le circuit de la récompense en augmentant la concentration de dopamine dans le noyau accumbens (64) (66). Et il est vraisemblable que l'installation de la dépendance soit due à la modification, par la drogue, de la cinétique et de l'amplitude de cette production de dopamine (67)

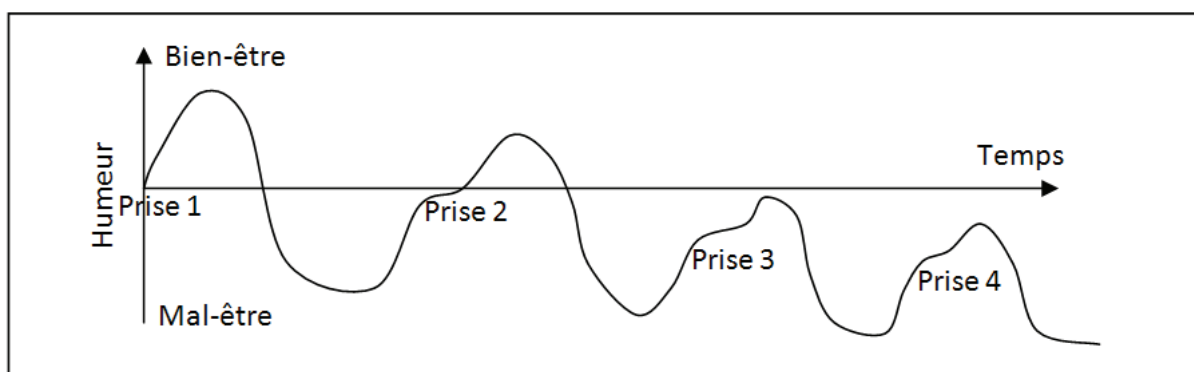
En fait la libération de dopamine peut intervenir en présence d'un stimulus, mais sans consommation. Il y a un apprentissage des signaux annonceurs de la récompense qui conduit à anticiper et à rechercher la récompense. Après apprentissage, la seule présence des signaux annonceurs de la récompense, active la libération de dopamine qui, en retour, permet de déclencher un comportement adapté à l'obtention de la récompense (64).

Mais la drogue, en activant la libération de dopamine, reproduit les signaux qui informent l'animal de l'existence d'une récompense. C'est la sensibilisation comportementale (64) .

Ainsi le système de la récompense permet de reproduire un comportement de recherche du stimulus qui l'active. On dit qu'il y a « renforcement positif » : répéter l'acte de prise de drogue vise à retrouver l'effet de bien-être initialement ressenti (68).

Dans le cas de l'usage de drogues, c'est la drogue qui active le circuit du plaisir et de la récompense, court-circuitant ainsi l'environnement pour donner un renforcement positif. De plus, la substance psychoactive donne en général un renforcement positif **beaucoup plus puissant** que les stimuli naturels, le sujet ne va plus chercher qu'à consommer la drogue de nouveau (24). Chez les personnes devenues « addictes », c'est un effet de « renforcement négatif » (68) qui est à l'œuvre. L'individu agit alors non pas pour se trouver « mieux que dans son état normal », mais pour effacer un mal-être et se rapprocher de son état normal. Le problème est que cet état normal est entre-temps devenu hors de portée !

Figure 27 schéma : Humeur sous influence : la progression d'une personne vers l'addiction (68).



Sur le plan neuronal, ce renforcement négatif semble correspondre à une moindre réactivité « de base » du circuit de la récompense : seule la drogue arrive à le stimuler de manière perceptible pour le sujet. C'est-à-dire qu'en plus de provoquer la recherche de la drogue, le circuit de la récompense n'entraîne plus la recherche de récompenses naturelles.

Mais l'état addictif ne se traduit pas uniquement par l'importance que prend l'objet addictif, mais aussi par l'importance des « indices » associés à l'utilisation de cet objet (68). Qu'il s'agisse d'un lieu, de gens, d'objets, d'un contexte social, ces indices s'ancrent de plus en plus profondément dans la mémoire, il s'agit de la sensibilisation comportementale. Au point que, in fine, ils arrivent à eux seuls à déclencher l'acte de recherche et de prise de drogue ! Il existe deux mécanismes pour expliquer cela :

-le premier mécanisme s'exerce à court terme : il y a une suractivation de la protéine CREB (cAMP response élément binding protéin) dans les neurones du noyau accumbens. Cette protéine stimule la transcription du gène qui code pour la dynorphine. Et cette protéine -la dynorphine- qui est associée à la modulation de la douleur, inhibe les neurones à dopamine de l'aire tegmentale ventrale. Ce qui désactive en partie le circuit de la récompense. Il est aussi important de préciser que la production de dynorphine est associée à une sensation désagréable, ce qui peut expliquer la sensation désagréable du manque.

-le second mécanisme s'exerce à plus long terme dans l'emprise des drogues sur le cerveau : il s'agit de la surexpression de la protéine delta FosB. Cette protéine active la transcription de gènes qui codent pour des protéines structurales des neurones. Or, la protéine delta FosB étant très stable, elle reste active dans les neurones plusieurs semaines, voire plusieurs mois après l'administration chronique de la drogue. Delta FosB pourrait donc être responsable de nouvelles connexions entre neurones.

Figure 28 schéma : le rôle des neurotransmetteurs.

Neurotransmetteur :	Rôle :
Dopamine	Transmission d'information de l'aire tegmentale ventrale vers : -le cortex préfrontal -le noyau accumbens -l'amygdale -les tubercules olfactifs C'est le système mésolimbique.
Glutamate	Transmission d'information du cortex préfrontal vers : -le noyau accumbens -l'amygdale
Sérotonine	Au niveau du noyau accumbens, son effet traduit la satiété et l'inhibition
Noradrénaline	Se trouve au niveau du locus coeruleus Stimule le cortex préfrontal

Tableau 1schéma : l'implication des différents neuromédiateurs impliqués au niveau des différents symptômes de sevrage. (69)

↘ Dopamine	Dysphorie
↘ Sérotonine	Douleur, dysphorie, dépression
↗ Noradrénaline	Agitation, tremblements, sueurs, tachycardie, larmoiements, rhinorrhée
↗ Glutamate	Mort neuronale

D/Circuit de la récompense et dépendance :

En 1981, l'Organisation Mondiale de la Santé définit la dépendance comme un « *syndrome pour lequel la consommation d'un produit devient une exigence supérieure à celle d'autres comportements qui avaient auparavant une plus grande importance* ».

Il existe deux types de dépendance (64) :

-la dépendance physique : qui correspond à la réaction de l'organisme à l'absence de produit. Elle disparaît après quelques jours d'abstinence.

-la dépendance psychique : qui a trait aux troubles de l'humeur. Elle peut subsister plusieurs années après l'arrêt de la consommation.

Et la perturbation du circuit de la récompense provoque les deux types de dépendance. La dépendance physique est provoquée par la perturbation des signaux envoyés à l'hypothalamus. En effet, l'hypothalamus est le point de départ des manifestations végétatives, le générateur des manifestations symptomatiques des émotions (12).

Mais il est important de noter que le potentiel de dépendance n'appartient pas qu'au produit, mais aussi à la vulnérabilité du consommateur (64). Et cette vulnérabilité a une part innée qui dépend de la sensibilité aux drogues des neurones libérant la dopamine, et une part acquise qui dépend de l'histoire de l'individu.

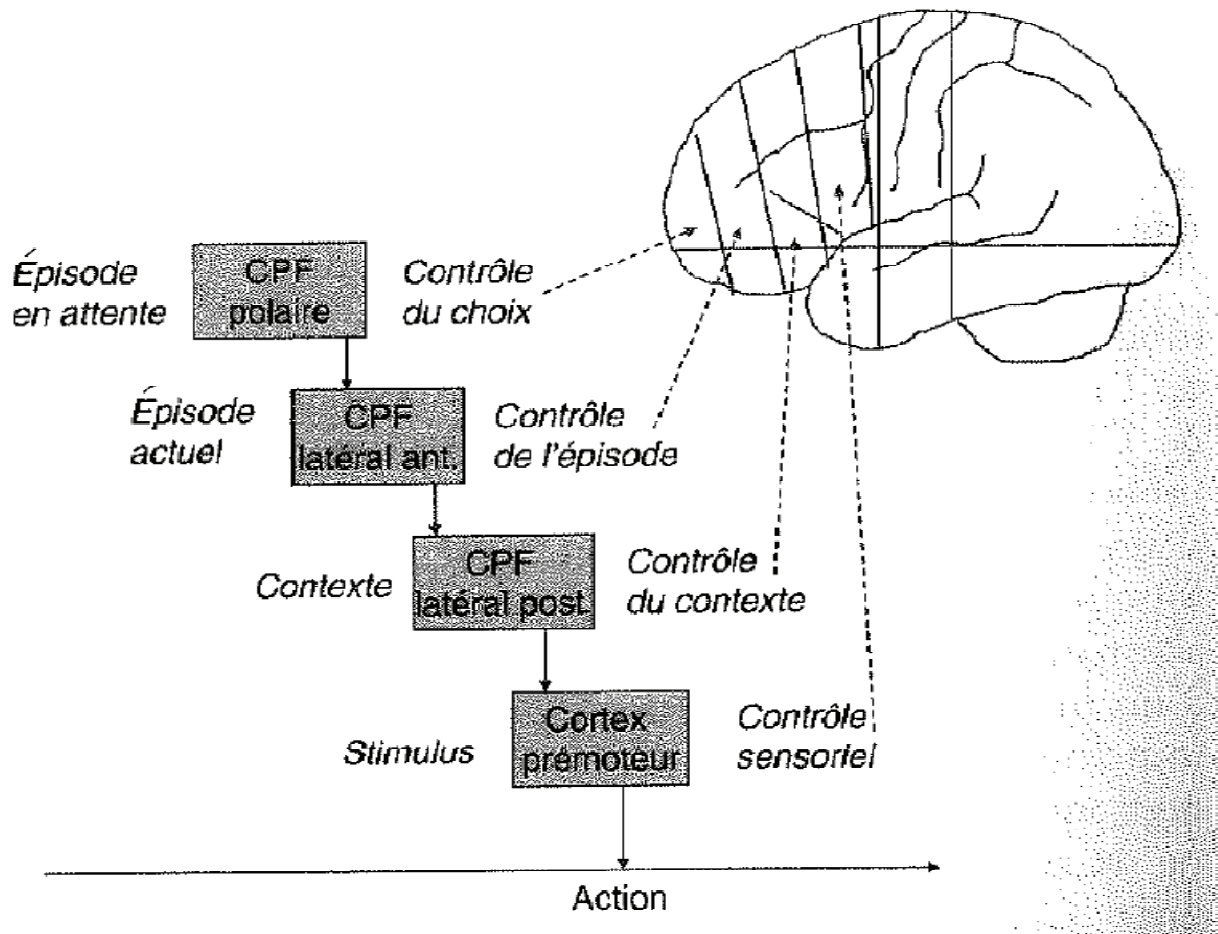
La dépendance à une substance psychoactive met en jeu plusieurs entités complémentaires :

- la susceptibilité individuelle,
- l'environnement,
- l'effet neurobiologique propre de la molécule psychoactive contenue dans la drogue.

XX/Conclusion sur l'étude de la préfrontalité:

Pour conclure sur les aires préfrontales, nous pouvons citer l'article de Badre de 2008 (70). Dans cet article, Badre décrit le gradient de fonction antéro-postérieur de la région préfrontale. En effet, le rôle joué par le cortex des régions les plus antérieures est le plus abstrait, le plus élaboré, tandis que le rôle joué par les régions les plus postérieures des lobes frontaux est le moins abstrait, le plus simple. Dans son livre « Le Cerveau Volontaire », Marc Jeannerod, résume cet article par la figure suivante :

Figure 29schéma : Régions du cortex préfrontal impliquées dans l'organisation d'une action volontaire (10)



2^{ème} partie : Les applications à la médecine générale

Maintenant que nous avons exposé les bases de la préfrontalité, de son fondement anatomique à sa description clinique, en passant par sa physiologie et son histologie, nous allons étudier les applications de ces connaissances dans la pratique du médecin généraliste.

I/Les addictions :

La toxicomanie est un domaine permettant de voir la variété des sémiologies du syndrome frontal en fonction de la substance consommée et donc du type d'atteinte.

A/Préfrontalité et cannabis :

1/Introduction sur le cannabis :

a/Epidémiologie de la consommation de cannabis :

Il y a en France parmi les 12-75 ans :

-12,4millions d'expérimentateurs de cannabis,

-dont 1,2millions de consommateurs réguliers (71).

La substance active du cannabis est le T.H.C. ou Tetra Hydro Cannabitol.

b/Troubles neurologiques et psychiques liés à la consommation de cannabis :

Dans le DSM-4, les troubles liés au cannabis sont divisés en deux rubriques (24):

- o Troubles liés à l'utilisation de cannabis, qui regroupent la dépendance au cannabis et l'abus de cannabis.
- o Troubles induits par le cannabis, qui regroupent l'intoxication au cannabis (éventuellement avec perturbation des perceptions), délirium par intoxication au cannabis (qui se distinguent de l'intoxication par une plus grande sévérité des symptômes cognitifs).

Les cannabinoïdes augmentent le niveau de dopamine dans le noyau accumbens et dans l'aire tegmentale ventrale. Le cannabis, tout comme les autres drogues modifie de **façon stéréotypée** l'expression de gènes impliqués dans la plasticité neuronale et donc la dépendance. Il est donc logique de penser qu'il modifie à long terme la plasticité synaptique et inscrit dans l'expression génétique de celle-ci une véritable dépendance (24).

La dépendance psychique et physique au cannabis est confirmée par de nombreuses études réalisées chez l'homme. Il paraît intéressant de rappeler la cinétique du T. H. C. (Tetra Hydro Cannabitol). Celui-ci a une rétention forte au sein du système nerveux central mais aussi, au sein d'autres organes riches en tissu adipeux. Elle explique l'intensité modérée de ces dits syndromes de sevrage. Il n'en reste pas moins qu'il existe une dépendance au cannabis. Elle est dose dépendante, et, compte tenu du taux de T. H. C. toujours croissant rencontré dans les résines en Europe, il faudra s'attendre à la rencontrer plus fréquemment. C'est une dépendance psychique, physique et neurobiologique à expression psychique. Le cannabis serait un exemple de « dépendance physique à expression biologique », notion émise par Jean Paul Tassin : « On parle de dépendance biologique à expression physique ou de dépendance biologique à expression psychique. La première disparaît en quelques jours, la deuxième peut subsister de nombreuses années après l'arrêt de la première prise de la substance » (24).

2/Les troubles neuropsychologiques et comportementaux dus au cannabis :

Il existe un continuum entre les troubles neuropsychologiques et les troubles psychiatriques induits par le cannabis. Nous ne reviendrons pas sur les effets psychiatriques induits par le cannabis, comme : l'ivresse cannabique, le syndrome amotivationnel, l'anxiété et les attaques de panique (le « bad trip »), et les bouffées délirantes aiguës.

Il est maintenant bien connu que l'intoxication aiguë au cannabis induit des troubles cognitifs à court terme, comme (72) :

- les troubles de la mémoire
- une difficulté à réaliser une tâche
- des troubles de la concentration
- des altérations du raisonnement et de la logique
- des modifications de la capacité verbale

Pour ce qui est de la consommation à long terme, une étude publiée en 2007 (73), a étudié le fonctionnement neuropsychologique d'adolescents consommateurs de cannabis abstinents depuis environ 1 mois, en le comparant à des adolescents sains. Cette étude réalisée chez 65 consommateurs de cannabis et 65 sujets sains, montre que, après un mois d'abstinence, persistent des déficits au niveau des fonctions exécutives, de l'attention et de la mémoire. En effet, les adolescents consommateurs de cannabis ont montré des résultats moins bons pour des tâches de rapidité psychomotrice, d'attention, de planification, et d'habileté séquentielle. L'étude a été réalisée chez des adolescents pour montrer l'influence négative sur la neuromaturation et le développement cognitif.

Puis en 2010, Solowij et coll. (74) ont mis à jour les connaissances que l'on avait sur les atteintes cognitives dues à la consommation de cannabis, avec les derniers résultats de la littérature récente. Pour réaliser cela, les auteurs ont fait une méta-analyse. Cette étude confirme que la consommation de cannabis détériore la mémoire, l'attention, le contrôle de l'inhibition, les fonctions exécutives et la prise de décision, aussi bien à la phase aiguë d'intoxication, qu'à plusieurs semaines après la consommation de cannabis.

3/Effets du cannabis sur l'aire préfrontale :

On retrouve des modifications à la fois cellulaire et tissulaire du système nerveux central dues à la consommation de cannabis :

a/Modifications tissulaires :

Wilson, Coleman et coll (75) ont retrouvé, sur un échantillon de 57 jeunes fumeurs de moins de 17 ans, un cerveau plus petit, et un rapport substance grise sur substance blanche, inférieur.

b/Imagerie :

La neuroimagerie permet de mieux appréhender la relation entre les déficits cognitifs retrouvés chez les consommateurs de cannabis et les régions du système nerveux central atteintes.

Mathew (76) et coll ont étudié par PET scan le flux sanguin cérébral de 32 utilisateurs réguliers de cannabis lors d'une intoxication aiguë. En condition de double aveugle, 11 consommateurs de cannabis ont reçu une faible dose de THC, 10 consommateurs ont reçu une forte dose de THC, et 11 consommateurs ont reçu un placebo. Les images par PET scan ont été acquises avant et après l'administration de THC ou de placebo. Ils retrouvent, en cas de prise de THC, une augmentation transitoire des flux sanguins cérébraux frontaux, insulaires et du gyrus cingulaire de façon bilatérale, mais l'effet était plus important dans l'hémisphère droit. Les auteurs supposent que les manifestations comportementales de la prise de cannabis sont dues à une augmentation d'activité fonctionnelle cérébrale au niveau du cortex frontal, de l'insula et du gyrus cingulaire.

Volkow (77) retrouve dans une étude par PET (tomodensitométrie à émission de positon couplée à du glucose marqué) de vieux consommateurs une perturbation du métabolisme du glucose dans les régions orbito-frontales et cérébelleuses.

Amen (78) montre une diminution de l'activité du cortex préfrontal chez les utilisateurs de cannabis. Elle s'apparente à celle que l'on retrouve chez les patients atteints de déficit de l'attention et de syndrome d'hyperactivité (AD/HD).

Plusieurs travaux de Struve (études sous EEG) ont mis en évidence une élévation significative de l'activité alpha et thêta (79) (80) (81) dans les régions préfrontales et frontales, encore appelée hyperfrontalité alpha, chez les vieux fumeurs de marijuana.

Volkow et coll confirment par PET SCAN (82) une augmentation du métabolisme cérébelleux 40 minutes après injection de THC chez des volontaires qu'ils soient néophytes ou vieux

consommateurs. En revanche l'activité du cortex préfrontal orbito-frontal et des ganglions de la base est électivement diminuée chez les vieux fumeurs de cannabis. Cette particularité pourrait expliquer en partie les mécanismes conduisant à l'addiction.

Mathew (83) a montré que les perturbations de la notion du temps étaient corrélées à une élévation du flux sanguin cérébral cérébelleux, uniquement chez des fumeurs. Il confirme aussi la relation entre le syndrome de dépersonnalisation et l'augmentation du flux sanguin cérébral frontal provoqué par injection de THC.

Block et O'Leary (84) (85) ont aussi retrouvé au PET (tomodensitométrie à émission de positons) une perturbation du flux sanguin cérébral, accru dans les régions frontales, insulaires et temporales correspondant aux régions paralimbiques. Il montre aussi le lien de cause à effet entre ces anomalies neurovasculaires et fonctionnelles et la perturbation de la mémoire épisodique (84).

Puis en février 2011, Lopez-Larson et coll. (86) étudient par IRM les différences d'épaisseur de la substance grise de patients de 18 consommateurs et non consommateurs de cannabis. Cette étude montre chez les consommateurs de cannabis, une diminution de l'épaisseur de la substance grise des régions frontales.

Comme le montrent toutes ces études, la consommation de cannabis provoque des anomalies neurologiques qui sont à l'origine de troubles neuropsychologiques, de maladies psychotiques, de troubles de la mémoire et de syndrome préfrontal (72).

4/En cas d'exposition prénatale au cannabis :

Le cannabis est la substance psychoactive illicite la plus fréquemment utilisée chez les adolescents, les jeunes adultes et les femmes enceintes (87).

En 2006, Karila et coll. (87) ont étudié les conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. Pour cela, les auteurs ont réalisé une méta-analyse sur Medline. Les études réalisées chez l'animal montrent que chez le rat, une exposition prénatale au cannabis a des conséquences neurocomportementales : altération des capacités locomotrices et comportementales exploratoires. Et chez les rats adultes exposés soit en période gestationnelle, soit en période néonatale au cours de la lactation, il est retrouvé des altérations persistantes des comportements sexuels, des interactions sociales et de la réponse comportementale face à la nouveauté. Les études réalisées chez l'homme montrent que :

- le THC passe la barrière placentaire ;

- les concentrations sanguines fœtales sont au moins égales à celle de la mère ;

- au niveau neuropsychologique et comportemental, on peut retrouver chez le nouveau-né exposé in utero : une diminution du périmètre crânien, des tremblements, une atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, des pleurs inconsolables, et des troubles du sommeil ;

- à trois ans, des enfants exposés in utero peuvent présenter des altérations cognitives touchant la mémoire à court terme, les capacités d'abstraction, les capacités attentionnelles, et le raisonnement verbal ;

-à six ans, il a été retrouvé chez des enfants exposés in utéro, des déficits attentionnels, des déficits mnésiques, une hyperactivité et une grande impulsivité ;

-il a été retrouvé chez des enfants exposés in utero de douze ans et au-delà, des altérations des fonctions cognitives regroupant l'attention, l'intégration visuelle, la planification, les capacités de jugement et les capacités d'inhibition ;

-il a également été retrouvé chez des adolescents exposés in utéro et ayant de treize à seize ans, de faibles performances aux tests cognitifs impliquant la mémoire visuelle, l'analyse et l'intégration de données. Et les mêmes résultats ont été retrouvés deux ans plus tard chez les mêmes adolescents ;

Enfin, il semblerait qu'une exposition prénatale au cannabis favoriserait l'installation d'un usage nocif, voire d'une dépendance à l'adolescence.

Les auteurs expliquent ces résultats par :

-le fait que le cortex préfrontal est riche en récepteurs cannabinoïdes, et que ces récepteurs sont déjà abondamment présents chez le fœtus et le nouveau-né ;

-le fait que de discrètes altérations moléculaires au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe de fœtus exposés au cannabis ont été mises en évidence. Or l'amygdale est souvent définie comme le substratum des comportements émotionnels.

5/Cannabis et schizophrénie :

Nous étudierons dans le chapitre « Schizophrénie », le cannabis en tant que facteur environnemental favorisant le risque de développer une schizophrénie par atteinte des aires préfrontales.

6/Conclusion sur le cannabis :

Le cannabis est une drogue d'utilisation malheureusement très répandue. Et il appartient au médecin généraliste de :

a/faire de la prévention avec les arguments forts cités ci-dessus, principalement auprès :

-des adolescents. La prévention auprès des adolescents est primordiale et difficile.

Primordiale car, les adolescents sont les principaux sujets à risque de consommation du cannabis. Et du fait de leur lobes frontaux encore immatures, la consommation de cannabis aura en plus de toutes les nuisances que l'on retrouve chez l'adulte consommateur de cannabis, de graves conséquences sur les apprentissages et le développement de la personnalité (24).

Difficile, car du fait de leurs lobes frontaux encore immatures, les adolescents ont du mal à se projeter dans l'avenir, à évaluer les conséquences futures de leurs actes présents et donc à prendre soins de leur corps dans le présent pour éviter les maladies futures.

-des femmes enceintes. En effet, comme développé ci-dessus, les conséquences d'une consommation de cannabis chez la mère sont dévastatrices pour le fœtus. Il est donc essentiel d'informer les femmes enceintes et de les aider au sevrage si besoin.

b/faire le diagnostic probable d'une consommation de cannabis, à l'aide de tous les symptômes cliniques neurologiques et cognitifs détaillés ci-dessus, afin d'aider le patient au sevrage. Faire le diagnostic clinique de la consommation de cannabis est difficile si les lésions frontales sont déjà constituées, car une des particularités du syndrome frontal est le syndrome de dépendance à l'environnement avec des échopraxies. Le patient a donc tendance à imiter le médecin, et donc à faussement rassurer le médecin. La vigilance du médecin devra donc être accrue.

B/ Préfrontalité et cocaïne :

1/Introduction sur la cocaïne :

a/Epidémiologie de la consommation de cocaïne :

Le nombre d'expérimentateurs de cocaïne en France est estimé à 1 millions de personnes, dont 200000 consommateurs réguliers (88).

b/Troubles neurologiques et psychiques dus à la consommation de cocaïne :

La cocaïne perturbe le circuit de la récompense en augmentant la concentration extracellulaire de dopamine au niveau du noyau accumbens. Pour ce faire, la cocaïne bloque le processus de recapture de la dopamine par le neurone qui l'a émise (66) (64). La cocaïne bloque également le processus de recapture de la sérotonine (64), ce qui crée une synergie entre les monoamines.

Une augmentation à faible dose de la libération des catécholamines (dopamine et sérotonine) due à des faibles doses de cocaïne provoque une disparition de la sensation de fatigue et une augmentation des facultés cognitives (64). Tandis qu'une augmentation à forte dose de la libération de ces catécholamines entraîne des hallucinations et des délires (64).

2/ Les modifications comportementales dues à la cocaïne :

En 1999, Bolla et coll. (89) ont étudié la relation entre la dose de cocaïne consommée par semaine et les performances neurocomportementales chez :

-30 patients cocaïnomanes depuis au moins un an, s'administrant de la cocaïne au moins 4 fois par mois, et abstinents depuis 28 jours ;

-et 21 sujets sains contrôles.

Tous les participants ont été soumis à des tests neurologiques, neuropsychiatriques et psychiatriques. Et la dose, la fréquence par jour, mois, et la durée de la consommation de cocaïne ont été demandés par un questionnaire. Les résultats de cette étude montrent que la consommation chronique de cocaïne est associée à des déficits persistants des fonctions cognitives. Et ces déficits sont plus importants chez les gros consommateurs.

3/ Les données de la neuroimagerie :

En 1993, Volkow et coll. (90) ont étudié le métabolisme cérébral du glucose par PET scan fonctionnel chez 20 hommes cocaïnomanes chroniques et 38 hommes sains contrôles. Les résultats de cette étude ont montré une diminution de métabolisme du glucose dans la région préfrontale et principalement dans le cortex orbito-frontal, et dans le gyrus cingulaire.

Puis en 2004, Hester et coll. (91) ont étudié les fonctions exécutives des cocaïnomanes. Pour cela, 15 cocaïnomanes et 15 sujets sains contrôles, ont été soumis à des épreuves de Go/No-Go impliquant de plus en plus la mémoire de travail. Et de façon simultanée, l'activité cérébrale était mesurée par IRM fonctionnelle. Les cocaïnomanes avaient consommé de la cocaïne dans les 72 heures précédant le test. Les résultats de cette étude ont montré que :

-plus la mémoire de travail est sollicitée, plus il y a d'erreurs lors des tâches d'inhibition, mais aussi que l'activation préfrontale est plus importante ;

-les patients cocaïnomanes ont fait plus d'erreurs d'inhibition au test de Go/No-Go ;

-plus la mémoire de travail est sollicitée, plus les gyri frontaux moyens droit et gauche, et les cortex frontal médial gauche, et cingulaires antérieur et postérieur sont activés ;

-les sujets contrôles ont une activation plus importante du cortex cingulaire antérieur, de l'aire motrice supplémentaire, et du gyrus frontal supérieur droit, par rapport aux cocaïnomanes.

Dans un article publié en mai 2009 (92), les chercheurs ont mesuré l'activité cérébrale de cocaïnomanes et de sujets sains, par IRM fonctionnelle, lors d'une tâche consistant à appuyer sur un bouton de la même couleur que le mot qui leur était présenté. Les mots présentés étaient soit en rapport avec l'usage de drogue comme : crack, ou addiction, soit neutres (sans aucun lien avec l'usage de drogue). Dans une deuxième partie de ce test, une récompense financière était promise pour les bonnes réponses. Les deux groupes de patients ont obtenu les mêmes résultats au test, avec une amélioration lorsqu'une récompense financière était promise. Mais les mesures par IRMf ont montré que :

-les cocaïnomanes ont une diminution d'activité dans le cortex cingulaire antérieur dans la partie du test où une récompense est promise, comparée aux sujets sains.

-les cocaïnomanes ont également une diminution d'activité dans une autre partie du cortex cingulaire antérieure qui normalement survient lorsque l'on réprime une émotion avec succès. Cette baisse d'activité était d'autant plus importante que les patients réprimaient avec succès l'envie très forte de consommer de la cocaïne suscitée par les mots en rapport avec l'usage de drogue.

Cette étude donne un indice de ce qui se passe lorsqu'un cocaïnomane a une envie irrésistible de consommer de la drogue.

4/En cas d'exposition prénatale :

En 2006, Duckworth Warner et coll. (93) ont étudié les effets de l'exposition prénatale à la cocaïne sur la substance blanche frontale et les fonctions exécutives, chez 28 enfants exposés à la cocaïne et 25 enfants non exposés. Pour réaliser cette étude, tous les enfants ont été soumis :

-à une imagerie cérébrale de tenseur de diffusion pour étudier la substance blanche ;

-et à des tests neuropsychologiques.

Les résultats de cette étude ont montré que :

-les enfants exposés à la cocaïne sont plus lents pour les tâches de motricité visuelle et ont des résultats moins bons pour les tâches d'inhibition verbale ;

-les enfants exposés à la cocaïne ont des modifications des fibres de projection frontales droites ;

-d'autre part, une corrélation a été retrouvée entre les performances aux tests et les modifications de la substance blanche frontale retrouvées à l'imagerie.

Les auteurs concluent que l'exposition prénatale à la cocaïne est associée à des fonctions cognitives légèrement plus faibles et à des modifications microstructurales suggérant un moins bon développement de la substance blanche frontale.

5/Conclusion sur la cocaïne :

Sachant qu'il y a environ 1 millions d'expérimentateurs de la cocaïne dont 200000 consommateurs réguliers, et 100000 médecins généralistes en France (94) et bien que la répartition des médecins et des consommateurs de cocaïne ne soit pas homogène sur le territoire, il est fort probable que tout médecin généraliste soit un jour confronté à un patient cocaïnomanie.

Cette thèse montre que l'exposition à la cocaïne, diminue les performances frontales en cas de consommation à l'âge adulte, mais aussi en cas d'exposition prénatale.

Le médecin généraliste doit donc informer, expliquer, faire de la prévention auprès de ses patients pour que cette substance cesse de faire des ravages.

C/Préfrontalité et alcool :

1/Introduction sur l'alcool :

a/Epidémiologie de la consommation d'alcool en France :

L'alcool fait des ravages en France. En effet, on estime à 5 millions le nombre de personnes que l'usage excessif d'alcool expose à des difficultés d'ordre médical, psychologique ou sociales, et entre 2 et 3 millions de personnes le nombre de sujets dépendants à l'alcool (95).

b/Physiopathologie des effets neuropsychiques de l'alcool :

L'une des spécificités de l'alcool réside dans son action directe sur les récepteurs canaux et plus précisément sur les récepteurs GABAergiques (acide gamma amino-butérique) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate-activated), un sous-type des récepteurs glutamatergiques. Lors d'une exposition chronique, les récepteurs GABAergiques subissent une diminution de sensibilité et la transmission glutamatergique augmente (64).

Il est important de noter que d'une façon générale, l'alcool amplifie les effets des psychotropes, en particulier, le cannabis, les opiacés, les psychostimulants et les antidépresseurs (64).

2/Les modifications neuropsychologiques dues à l'alcool :

En 2003, Kähkönen et coll. (96) ont étudié les modifications d'excitabilité du cortex préfrontal lors de la prise d'alcool. Pour cela, ils ont réalisé des enregistrements EEG de l'activité du cortex préfrontal lorsqu'il était stimulé par TMS (Transcranial Magnetic Stimulation). L'expérience a été réalisée sur 9 sujets sains. Les enregistrements EEG ont été réalisés 30 min après l'ingestion de 0,8 g/kg d'éthanol. Les auteurs ont comme ceci observé une diminution d'excitabilité du cortex préfrontal après

l'ingestion d'alcool. Ils ont supposé que des mécanismes GABA peuvent expliquer cette diminution d'excitabilité, car la stimulation électrique du cortex moteur entraîne des potentiels post-synaptiques inhibiteurs par l'intermédiaire des interneurons et les potentiels post-synaptiques inhibiteurs sont médiés par le neurotransmetteur GABA. Mais les auteurs supposent également que des mécanismes dopaminergiques et sérotoninergiques pourraient intervenir. Et cette diminution d'excitabilité du cortex préfrontal suite à l'ingestion d'alcool, peut être la cause des symptômes d'intoxication alcoolique, comme la labilité de l'humeur, et la diminution de l'attention et de la mémoire.

L'alcoolisme est caractérisé par des modifications du comportement et par une physiopathologie cérébrale particulière. Le sevrage alcoolique présente également des symptômes, comme l'anxiété, ou une envie irrésistible (craving) de boire de l'alcool, qui peuvent mener à une rechute. Des modifications métaboliques intervenant :

- au cours du sevrage au niveau du système NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ou du système GABA (acide gamma-amino-butirique) ;

- et pendant la phase de dépendance au niveau de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline.

D'autre part, le cerveau humain présente une asymétrie fonctionnelle pour ce qui est des états cognitifs et émotionnels. Et un grand nombre d'actions réalisées sous l'emprise de l'alcool sont déterminées de façon asymétrique par le cortex préfrontal médian (mPFC) et l'amygdale (AMY). C'est pourquoi en 2006, Carlson et coll. (97) ont étudié les effets du sevrage alcoolique sur l'asymétrie du métabolisme du cortex préfrontal médian (mPFC) et de l'amygdale chez des rats droitiers et gauchers et ont cherché à déterminer si les variations métaboliques et fonctionnelles due à l'asymétrie cérébrale sont associées à des variations de comportement vis-à-vis de l'alcool dans la période de post-sevrage. Les résultats de cette étude ont montré que les rats présentent des variations individuelles dans le métabolisme cérébral et dans le comportement vis-à-vis de l'alcool dans la période post-sevrage et que ces variations sont associées à l'asymétrie cérébrale fonctionnelle.

En 2007, Chanraud et coll. (98) ont étudié la relation entre les régions cérébrales lésées, la performance des fonctions exécutives, et l'histoire de la consommation d'alcool. Le volume de la substance blanche et de la substance grise a été mesuré par IRM chez des sujets sains et chez des patients alcoolo-dépendants sevrés. Et les fonctions exécutives ont été mesurées par des tests neuropsychologiques. Les auteurs ont retrouvé :

- une diminution de la substance grise de façon bilatérale dans le cortex préfrontal dorso-latéral des patients alcoolo-dépendants (jusqu'à 20% en moins) et d'une moindre façon dans le cortex temporal, l'insula, le thalamus et le cervelet.

- une diminution de la substance blanche (jusqu'à 10%) dans le corps calleux.

-la dégradation des performances neuropsychologiques était reliée à la diminution de substance grise dans le lobe frontal, l'insula, l'hippocampe, le thalamus et le cervelet et à une diminution de substance blanche dans le tronc cérébral.

-d'autre part un âge précoce de début de consommation alcoolique était relié à une diminution de substance grise dans le cervelet, le tronc cérébral, et les lobes frontaux.

70% des agressions et des morts violentes sont commises ou subies par des personnes en état d'ébriété. C'est pourquoi en 2008, Faccidomo et coll. (99) ont cherché si les récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1B} localisés dans le cortex préfrontal médian, le cortex orbito-frontal et le raphé dorsal modulent de manière différentielle l'agressivité liée à la consommation d'alcool. En effet, il était déjà connu que :

- la sérotonine (5-HT) joue un rôle significatif dans la modulation du comportement impulsif et d'agressivité,

- les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} de la sérotonine, comme le CP-94,253, diminuent de manière dose-dépendante l'agressivité en présence ou non d'alcool,

-et que les récepteurs 5-HT_{1B} sont fortement exprimés dans les régions cérébrales impliquées dans le comportement impulsif et agressif comme le cortex préfrontal.

Pour faire cette étude, les auteurs ont injecté du CP-94,253 dans le cortex préfrontal médian, orbito-frontal et le raphé dorsal avant une confrontation agressive chez la souris mâle, et ont quantifié les taux extracellulaires de 5-HT dans le cortex préfrontal médian chez des souris naïves et des souris s'auto-administrant volontairement de l'alcool de façon chronique.

Les résultats de cette étude ont montré que l'agressivité facilitée par l'auto-administration d'alcool est régulée fonctionnellement par les récepteurs 5-HT_{1B} spécifiquement dans le cortex préfrontal médian, chez les souris mâles.

3/ Les données de la neuroimagerie :

Il était déjà connu que les déficits cognitifs et émotionnels liés à l'alcoolisme étaient dus à un dysfonctionnement cortical frontal et limbique et plus particulièrement dans l'hémisphère droit. C'est pourquoi en 2008, Harris et coll. (100) ont étudié l'intégrité des faisceaux de substance blanche indispensables à la connectivité fronto-cingulaire. Pour cette étude, les auteurs ont analysé la substance blanche de 15 patients alcooliques chroniques abstinents depuis 4 semaines et de 15 patients contrôles par des techniques de « diffusion tensor IRM » ou DT-IRM. La DT-IRM consiste à déterminer la direction et le degré d'indépendance et de liaisons des molécules d'eau dans les tissus. Les résultats ont montré, chez les patients alcooliques, des déficits dans la microstructure de la substance blanche de plusieurs faisceaux hémisphériques droits reliant le cortex préfrontal et la

substance blanche. Ces déficits pourraient être une des causes du dysfonctionnement émotionnel, de la mémoire, et du système de la récompense dans l'alcoolisme.

4/En cas d'exposition prénatale :

En 1968, le Docteur Paul Lemoine, pédiatre à Nantes décrit en premier le syndrome d'alcoolisation fœtale, ou SAF. Dans son article publié en 1997, intitulé *The history of alcoholic fetopathies (1997)* (101), il précise bien à la fin que quelques cas le perturbent : il s'agit de quatorze enfants de mères alcooliques qui ne présentent pas de dysmorphie faciale, mais qui présentent à l'âge adulte les mêmes problèmes psychologiques et les mêmes troubles du comportement que les patients ayant un syndrome d'alcoolisation fœtale. Tout ceci sera précisé par la suite. En effet, les enfants ayant des antécédents d'exposition prénatale à l'alcool peuvent présenter en fonction de la dose d'alcool ingérée par la mère, du terme, et de la durée d'exposition :

-soit un syndrome d'alcoolisation fœtale ou FAS, caractérisé cliniquement par (102) : un retard de croissance intra-utérin, une dysmorphie crânio-faciale avec un faciès caractéristique, des malformations congénitales, et des anomalies neuro-comportementales (microcéphalie, retard des acquisitions, retard intellectuel, instabilité psycho-motrice) ;

- soit des déficits des fonctions exécutives et de la mémoire de travail de gravité variable, regroupés sous le terme de « fetal alcohol spectrum disorder » ou FASD.

En 2005, Carmen Rasmussen (103) a cherché à mieux comprendre ce déficit de la mémoire de travail et des fonctions exécutives chez les enfants présentant un FASD en réalisant une méta-analyse. Elle a retrouvé que les enfants présentant un FASD ont des déficits des fonctions exécutives concernant principalement la flexibilité mentale, l'inhibition, la planification, la stratégie, et le raisonnement verbal.

Puis en 2007, Fryer et coll (104) ont étudié le substrat neural sous-tendant les comportements de désinhibition des enfants présentant une exposition prénatale à l'alcool. Cette étude a été réalisée chez 21 enfants entre 8 et 18 ans, 13 enfants ayant des antécédents d'exposition prénatale importante à l'alcool, et 9 enfants sans antécédent d'exposition à l'alcool. Ces enfants ont été soumis à une IRM fonctionnelle cérébrale mesurant la consommation d'oxygène tissulaire pendant qu'ils réalisaient une tâche de test de l'inhibition de type go/no-go. Les résultats ont montré que :

-les deux groupes d'enfants ont des performances identiques pour le test d'inhibition,

-mais les enfants avec des antécédents d'exposition à l'alcool ont des besoins accrus en oxygène dans la région préfrontale lors de la réalisation de ce test.

Enfin en 2009, Piyadasa W. Kodituwakku (105) a réalisé une revue de la littérature visant à déterminer le profil neuropsychologique des enfants ayant un FASD. Les résultats de cette étude montrent que les enfants ayant un FASD ont :

- un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information,
- des perturbations de l'attention,
- un déficit des fonctions exécutives, et particulièrement des tâches impliquant de retenir et de manipuler des informations en mémoire de travail,
- et de façon plus générale, un déficit dans le traitement et l'intégration des informations.

5/Sevrage et risque de rechute :

En 2002, Noël et coll. (106) ont cherché à déterminer si les déficits de l'inhibition et de la mémoire de travail, et la diminution régionale du flux sanguin cérébral mesurés à la fin d'un programme de sevrage de patients alcoolo-dépendants, peut prédire le risque de rechute à 2 mois. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont soumis 20 patients alcoolistes à la fin d'une cure de sevrage, à des tests neuropsychologiques et à des mesures du flux sanguin cérébral par PET scan. Les patients ont été contactés 2 mois plus tard pour savoir s'ils avaient rechuté. Les résultats de cette étude ont montré que :

-les patients qui ont rechuté avaient une diminution du flux sanguin cérébral au niveau du gyrus frontal médial de façon bilatérale par rapport aux patients abstinents ;

-les patients qui ont rechuté avaient de moins bonnes performances à deux tests neuropsychologiques évaluant l'inhibition et la mémoire de travail.

Les auteurs concluent donc que les déficits d'inhibition et de mémoire de travail, et la diminution du flux sanguin au niveau du gyrus frontal médial sont associés à un plus grand risque de rechute.

En 2003, Bowden-Jones et coll. (107) ont remarqué que le cortex préfrontal étant particulièrement sensible à l'alcool, une consommation chronique d'alcool engendre un syndrome dysexécutif. Et comme vu précédemment, la conséquence d'un tel syndrome est entre autre, l'incapacité à évaluer la conséquence à long terme de ses actes. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que les patients alcoolo-dépendants ayant des lésions préfrontales, ne sont pas capables d'élaborer des stratégies pour éviter l'alcool et de repousser leur besoin de boire immédiatement. Pour tester cette hypothèse, ils ont donc soumis 21 patients sevrés depuis 3 semaines et 21 sujets contrôles à des

tests évaluant les fonctions exécutives, puis ils ont comparé les résultats des patients qui rechutaient à ceux des patients toujours abstinentes. La durée de l'étude était de 3 mois. Les tests évaluant les fonctions exécutives étaient : des tests de planification évaluant la fonction du cortex préfrontal dorso-latéral et des tests de prise de décision ou de paris évaluant la fonction du cortex préfrontal ventro-médial. Les résultats ont montré que les patients rechutent d'avantage à 3 mois s'ils font des choix guidés par la récompense immédiate et pas par les conséquences à plus long terme de leurs actes.

6/Qu'en est-il après sevrage ?

La consommation chronique d'alcool entraîne une mort neuronale importante qui se répercute par une diminution du volume du cortex cérébral.

En 2006, Bartsch et coll. (108) ont étudié, par IRM, les modifications du volume cérébral localement et globalement chez 15 patients alcooliques, à leur admission et après 6 ou 7 semaines de sevrage. Les auteurs ont observé un gain de volume cérébral et ont également trouvé que ce gain de volume cérébral est relié à la récupération du métabolisme cérébral et des fonctions neuropsychologiques. Le volume cérébral était mesuré par IRM, le métabolisme cérébral par IRM fonctionnelle et les fonctions cognitives par des tests neuropsychologiques. En effet, alors que le gain de volume cérébral était d'environ 2% en moyenne, et était en particulier au niveau des zones périventriculaires et frontales, et qu'une augmentation du métabolisme de la choline au niveau cérébelleux et de la N-acétylaspartate au niveau frontomédial était mesurée par IRM fonctionnelle, une amélioration des performances des tests de l'attention était retrouvés. Les auteurs supposent que ces résultats sont expliqués par la capacité du cerveau humain, et plus particulièrement de la substance blanche de repousser après l'agression subie par l'alcool.

Et l'étude Chanraud et coll en 2007 (98) permet de supposer que l'amélioration des fonctions cognitives après sevrage serait liée à la régénération anatomique cérébrale.

Toutefois, l'étude de Fein et coll en 2004 (109) montre que malgré une longue abstinence de 6 ou 7 ans, des patients alcoolodépendants ont toujours une faiblesse dans la prise de décision. Cette étude est faite chez 102 patients alcoolodépendants sevrés depuis 6 à 7 ans, par des tests de simulation de tâches de jeux de cartes qui reflètent les fonctions exécutives.

Et en 2006, cette même équipe a réalisé une étude (110) visant à trouver le corrélat neuronal à ce déficit persistant. Il a été démontré que pour la réalisation des tâches de jeux de cartes simulés, il est nécessaire que l'amygdale et le cortex préfrontal ventro-médial soient intacts. Les auteurs ont donc

étudié ces deux régions par IRM chez 101 patients parmi les 102 patients de l'étude précédente et chez des sujets contrôles. Les résultats ont montré :

-une diminution significative de la densité de la substance grise au niveau de l'amygdale, chez les patients par rapport aux sujets contrôles.

En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence significative au niveau de la substance grise du cortex préfrontal ventro-médial entre les patients et les témoins.

Les auteurs émettent deux hypothèses pour expliquer ces résultats :

-soit cette diminution de la densité de la substance grise de l'amygdale est une conséquence de l'alcoolisme chronique de ces patients,

-soit il s'agit d'un facteur préexistant, prédisposant à l'alcoolisme chez ces patients.

7/Le cas particulier du binge drinking :

Le binge drinking est une appellation récente pour une pratique ancienne, qui consiste en une alcoolisation paroxystique intermittente (111). 30 à 40% des jeunes de 16 à 20 ans pratiquent le binge drinking, principalement en Belgique et au Royaume-Uni. Le principal problème du binge drinking, c'est que les binge drinkers ne la considèrent pas comme une pratique à risque. Mais cette pratique pose de nombreux problèmes :

-à court terme, elle engendre une augmentation des conduites à risque : conduite automobile, conduite sexuelle à risque, violence, autres consommations,

-à moyen terme, elle engendre des troubles de la mémoire, de la concentration,

-à long terme, elle engendre un désinvestissement scolaire ou professionnel, un risque d'alcoolisme chronique.

Les troubles de l'attention se retrouvent aussi bien sur l'attention sélective que sur l'attention divisée, ou sur la vigilance. Et les troubles de la mémoire se retrouvent aussi bien sur la mémoire de travail que sur la mémoire à long terme. D'autre part, les binge drinkers présentent également des déficits des fonctions exécutives touchant principalement les capacités d'inhibition.

Le binge drinking est d'autant plus néfaste pour le cerveau qu'il est généralement pratiqué par des personnes jeunes, dont les aires préfrontales ne sont pas encore matures.

Au plan anatomique, il semble que le binge drinking soit associé à une diminution du volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal (112).

En mars 2009, Maurage et coll. (112) ont montré qu'il y a un ralentissement de l'activité cérébrale associée à l'alcoolisation paroxystique intermittente.

8/Conclusion sur l'alcool :

L'alcoolisme est très répandu en France.

L'alcoolisme provoque des déficits cognitifs portant principalement sur :

- l'attention,
- la mémoire,
- le comportement, avec une augmentation de l'agressivité,
- et la capacité à décoder des visages ou des voix (théorie de l'esprit) (111).

Il appartient au médecin généraliste, de :

-faire de la prévention avec les arguments forts cités ci-dessus, auprès de toute personne présentant une consommation excessive d'alcool et principalement des femmes enceintes. L'objectif ZERO VERRE PENDANT LA GROSSESSE est plus que jamais à mettre en œuvre pour éviter les lésions préfrontales d'origine alcoolique qui impacteront tous les domaines de la vie de l'enfant.

-faire le diagnostic de lésions préfrontales d'origine alcoolique. En effet, ces lésions impacteront tous les domaines de la vie du patient et une aide médicale lui sera probablement nécessaire. La mise en place d'une tutelle ou d'une curatelle pourra s'avérer nécessaire en fonction de la gravité des lésions. D'autre part, en cas de sevrage, ces lésions préfrontales d'origine alcoolique rendent le patient plus à risque de rechute. Le médecin généraliste sera donc plus vigilant. Enfin, la mise en œuvre d'une réadaptation comportementale pourra être organisée.

D/Préfrontalité, addictions et conduite automobile :

1/Rôles des aires préfrontales dans la conduite automobile :

En mai 2007, Spiers et coll. (113) ont étudié le substrat neural du comportement lors de la conduite automobile en utilisant des techniques d'IRM fonctionnelles associées à une simulation de conduite automobile. Les résultats de cette étude ont ainsi montré que :

-les actions préparées, anticipées comme démarrer, s'arrêter, tourner, faire demi-tour, mettent en jeu un réseau commun comprenant les régions prémotrices, pariétales et cérébelleuses ;

-les événements dangereux et inattendus, comme éviter une collision mettent en jeu les régions occipitales latérales et pariétales, l'insula, et le cortex prémoteur médial ;

-la planification des actions futures et la surveillance des autres usagers de la route mettent en jeu les cortex pariétal supérieur et occipital latéral et le cervelet ;

-et le cortex préfrontal latéral droit est spécifiquement activé pour le traitement des règles du code de la route.

2/Préfrontalité, alcool et conduite automobile :

En 2009, Allen et coll. (114) ont étudié les effets d'une intoxication alcoolique sur la conduite automobile. Pour ce faire, les auteurs ont réalisé des séances d'imagerie fonctionnelle par IRM fonctionnelle pendant que quarante sujets sains alcoolisés avec des doses d'alcool nulles (placebo), moyenne ou élevée, étaient soumis à une tâche d'attention divisée. Cette tâche consistait à conduire sur un simulateur de conduite automobile et à appuyer sur un bouton si un signal lumineux rouge apparaissait. Les résultats de cette étude ont montré une diminution d'activation de l'hippocampe, du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorso-latéral, ainsi qu'une augmentation des temps de réactivité, au fur et à mesure que le taux d'alcool ingéré augmente. Cette étude montre bien :

-que la déficience de la conduite automobile des personnes en état d'ébriété est due à un effet de l'alcool sur l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur, et le cortex préfrontal dorsolatéral ;

-et que les conducteurs en état d'ébriété sont moins aptes à détecter des stimuli inattendus et soudains.

3/Conclusions sur la conduite automobile :

D'après ce qui a été énoncé ci-dessus, conduire une voiture fait travailler de façon prépondérante le cortex préfrontal, et les patients en état d'ébriété ne sont plus aptes à la conduite automobile. Là aussi, grâce à son rôle de prévention, le médecin généraliste devient un véritable acteur de la santé publique.

II/Préfrontalité et ADHD :

A/Diagnostic de l'ADHD :

ADHD ou Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, soit en français TDA/H ou Troubles du déficit de l'Attention et Hyperactivité est un trouble neurologique caractérisé par des problèmes de concentration, avec ou sans hyperactivité et impulsivité. Il s'agit d'un trouble du développement neurologique répandu, hétérogène et d'apparition précoce.

L'enfant ADHD présente un trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité. Il répond à toutes les sollicitations sensorielles sans les sélectionner.

C'est le trouble psychiatrique de l'enfant le plus fréquent en Europe et aux Etats-Unis, puisqu'il représente 3 à 10% des enfants à l'école primaire (115), soit au moins un enfant par classe ! Il est plus fréquent chez les garçons, mais plus sévère chez les filles. Ce trouble est associé à des accidents répétés, une anxiété, des risques de dépression, d'addiction, d'actes antisociaux, des troubles de l'apprentissage et des échecs scolaires.

L'ADHD est souvent associé à des troubles neurologiques mineurs (116) :

- des troubles des digitognosies : c'est-à-dire de l'individualisation des doigts.
- une chorée de Prechtl : c'est-à-dire une instabilité des doigts lorsque les mains sont étendues.

Il est important de noter que deux tiers des enfants atteints d'ADHD présentent au moins un trouble psychiatrique associé : trouble oppositionnel, trouble des apprentissages, trouble anxieux, trouble dépressif ou bipolaire (117).

Les régions impliquées dans l'ADHD sont le cervebellum, et le cortex préfrontal.

Tableau 2 : Critères diagnostiques du DSM-IV (118)

Critères diagnostiques du Trouble : Déficit de l'attention/hyperactivité :

A. Présence soit de (1), soit de (2) :

- **(1) six des symptômes suivants d'inattention (ou plus) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :**

Inattention

- **(a) souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails, ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités**
- **(b) a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux**
- **© semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement**

- **(d) souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition, ni à une incapacité à comprendre les consignes)**
- **(e) a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités**
- **(f) souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison)**
- **(g) perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (ex. : jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils)**
- **(h) souvent, se laisse facilement distraire par des stimuli externes**
- **(i) a des oublis fréquents dans la vie quotidienne**
- **(2) six des symptômes suivants d'hyperactivité-impulsivité (ou plus) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :**

Hyperactivité

- **(a) remue souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège**
- **(b) se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis**
- **© souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice)**
- **(d) a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir**
- **(e) est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts"**
- **(f) parle souvent trop**

Impulsivité

- **(g) laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée**
- **(h) a souvent du mal à attendre son tour**
- **(i) interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p. ex., fait irruption dans les conversations ou dans les jeux)**

B. Certains des symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de 7 ans.

C. Présence d'un certain degré de gêne fonctionnelle liée aux symptômes dans deux, ou plus de deux types d'environnement différents (p. ex., à l'école - ou au travail - et à la maison).

D. On doit mettre clairement en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

E. Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un Trouble envahissant du développement, d'une Schizophrénie ou d'un autre Trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex., Trouble thymique, Trouble anxieux, Trouble dissociatif ou Trouble de la personnalité)

En fonction des critères du DSM IV (4^{ème} édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Désordres Mentaux), on peut définir 3 types de patients ADHD :

-les patients ADHD avec prédominance de l'inattention : ADHD-PI, qui représente entre 28 et 31% des patients ADHD,

-les patients ADHD avec prédominance de l'hyperactivité et de l'impulsivité : ADHD-HI, qui représente entre 7 et 9% des patients ADHD,

-les patients ADHD de type combiné, sans prédominance : ADHD-C, qui représente entre 60 et 65% des patients ADHD.

Pour ce qui est de l'évolution des enfants atteints de l'ADHD (119), il semble que :

-seuls 20 à 30% des cas s'amenderaient spontanément au cours de l'adolescence,

-environ 30% des cas connaîtraient une évolution péjorative marquée par une personnalité antisociale,

-pour le reste des sujets, l'ADHD se poursuivrait à l'âge adulte, avec des difficultés d'adaptation plus ou moins invalidantes dans tous les domaines de la vie, tant affective et familiale que sociale et professionnelle.

Donc, contrairement aux idées reçues, dans la majorité des cas, l'ADHD ne guérit pas à l'adolescence (120).

B/Aspects cognitifs des patients présentant un ADHD :

Les troubles de l'attention, l'agitation motrice excessive et l'impulsivité observés chez des enfants atteints de l'ADHD sont actuellement interprétés comme relevant d'un déficit des fonctions exécutives.

En 1997, RA Barkley (121) explique que les enfants présentant un ADHD, ont un déficit de base du contrôle de l'inhibition, ce qui les empêche d'utiliser de façon optimale leurs fonctions exécutives véhiculées par le cortex préfrontal. La mauvaise utilisation du temps, sous la forme d'un manque de recul ou d'un manque de prévoyance sont les caractéristiques centrales de la théorie de Barkley. Il propose d'interpréter l'ensemble des perturbations observées chez les enfants hyperactifs comme un déficit d'autocontrôle et plus généralement des fonctions exécutives. Le déficit fondamental réside dans l'inhibition du comportement qui entraîne des répercussions dans les quatre sphères des fonctions exécutives :

-la mémoire de travail (non verbale),

-la mémoire de travail verbale, c'est-à-dire l'intériorisation du langage,

-l'autorégulation des affects, de la motivation et de la vigilance,

-la reconstitution, c'est-à-dire la capacité de synthèse.

Dans un article publié en 2002, S. Cupello (117) indique que :

-les observations cliniques et les données expérimentales montrent que la majorité des enfants atteints de l'ADHD a une efficacité intellectuelle globale normale ou supérieure à la moyenne des enfants. Toutefois, certaines études rapportent un Quotient Intellectuel diminué dans le domaine verbal ;

-mais des tests évaluant la mémoire de travail verbale et l'attention montrent des performances diminuées ;

-les enfants présentant un ADHD semblent être plus lents pour la réalisation du test de Stroop, ce qui montre un déficit de l'inhibition.

Pour résumer le syndrome dysexécutif des patients ADHD, le Docteur J. Bouloche (pédiatre du Centre de Référence des Troubles du langage et des Apprentissages) (122) précise que les patients ADHD n'ont pas d'autocritique, pas de contrôle de leurs pulsions, sont intolérants à la frustration, présentent des persévérations motrices et une perte du contrôle et de la sélection du comportement social et présentent- en cas de lésion de la face orbito-frontale de la région préfrontale-une désinhibition, une euphorie, des changements d'humeur et une agitation psychomotrice.

C/Les troubles de la motricité des patients présentant un ADHD :

Des troubles de la motricité (ralentissement, contrôle, stabilité, coordination et planification motrice) ont également été retrouvés chez 47 à 69% des enfants (123) présentant les symptômes de l'ADHD.

Ces troubles de la motricité touchent à la fois :

-la motricité fine, c'est-à-dire la dextérité, la rapidité d'exécution, ou le contrôle visuo-moteur,

-et la motricité plus globale, c'est-à-dire l'agilité, la force, ou la vitesse de la course.

En 2004, une étude (123) a évalué la relation entre les compétences motrices, l'attention, l'impulsivité et le niveau d'hyperactivité des enfants présentant l'ADHD. Pour ce faire, 42 enfants présentant l'ADHD, et un groupe contrôle de 42 enfants ne présentant aucun symptôme de l'ADHD, ont réalisé des tests évaluant la motricité fine, la motricité globale, et l'attention et l'impulsivité. Et il a été demandé aux parents et aux enseignants d'évaluer le niveau d'activité de chaque enfant. Il a été retrouvé que :

-l'attention, l'impulsivité et l'évaluation parentale du niveau d'activité, peuvent permettre de prédire la motricité globale,

-et que l'attention et l'impulsivité peuvent permettre de prédire la motricité fine.

Il y a deux interprétations possibles pour expliquer ces résultats :

- soit le déficit attentionnel interfère avec les compétences motrices,
- soit l'impulsivité, l'inattention, et l'hyperactivité causent les troubles de la motricité.

Le fait que le niveau d'activité permette de prédire la motricité globale et pas la motricité fine suggère que, pour les motricités fine et globale, différents processus comportementaux sont impliqués.

Une autre étude (115) a montré que ces troubles de la motricité sont retrouvés chez les trois types de patients ADHD, avec des symptômes plus sévères chez les patients ADHD-C.

Il est donc primordial pour le médecin généraliste de détecter le déficit moteur des patients ADHD pour mettre en œuvre la prise en charge adaptée. Et ce d'autant plus que ces déficits moteurs n'apparaissent pas dans les critères diagnostiques du DSM-IV.

D/Place des traitements dans l'ADHD :

Le traitement de l'ADHD repose sur une prise en charge multimodale associant psychothérapie, aides psycho-éducatives, psychomotricité et le cas échéant, un traitement psychostimulant.

Les traitements médicamenteux psychostimulants :

Comme le précise le Dr Bouloche (122), le traitement médicamenteux ne doit être initié que si :

- le diagnostic est posé,
- un soutien psychologique est mis en route, mais n'est pas suffisant,
- l'enfant présente un échec scolaire,
- il existe un retentissement social de la symptomatologie.

Le seul traitement psychostimulant disponible en France est le méthylphénidate ou Ritaline®. Son utilisation est récente en France, puisque l'Autorisation de Mise sur le Marché date de 1995. La littérature médicale est très riche sur le sujet et une écrasante majorité des études fait état d'une supériorité significative des psychostimulants sur le placebo (116). Le méthylphénidate semble efficace sur plusieurs dimensions du trouble, tout particulièrement sur les capacités d'attention (avec en corollaire une amélioration des performances scolaires), les interactions sociales et les tensions familiales (meilleure habileté dans les relations sociales, jeux plus autonomes, moins d'attitudes oppositionnelles), et l'hyperactivité motrice. Le traitement permet aussi d'atténuer l'agressivité et l'impulsivité de ces enfants et adolescents. Son effet est immédiat.

D'autre part, l'ADHD, de par son caractère frontal entraîne des conduites impulsives et un déficit des capacités comportementales de résistance aux frustrations. Ceci entraîne donc un risque accru de toxicomanie. Et le traitement de l'ADHD permettrait de réduire le risque de conduites addictives au niveau de celui de la population générale. Mais les données ne sont pas consensuelles sur ce sujet.

La plupart des traitements de l'ADHD (méthylphénidate, dextroamphétamine, pémoline), inhibent la recapture de la dopamine en bloquant le DA transporteur et permettent donc d'améliorer l'hyppoactivité dopaminergique frontale retrouvée chez les patients ADHD.

En 2002, Tervo et coll. (124) a cherché à identifier des différences entre les enfants ADHD et ADHD avec des troubles moteurs (ADHD-MD), et à évaluer la réponse médicamenteuse des enfants ADHD-MD au méthylphénidate (aujourd'hui commercialisé sous le nom de Concerta® ou Ritaline®). Les auteurs ont émis l'hypothèse que les enfants ADHD répondent au médicament de la même façon que les enfants ADHD-MD. Il s'agit d'une étude contrôlée en triple aveugle. 63 enfants ADHD ont été évalués à l'aide de plusieurs échelles d'évaluation du syndrome ADHD par les parents et par les enseignants. Certains enfants avaient un placebo, d'autres des faibles doses de methylphenidate (0,05 mg/kg deux fois par jour) et d'autres des fortes doses de methylphenidate (0,3mg/kg deux fois par jour). Les résultats ont montré que :

-les enfants ayant un ADHD-MD avaient plus fréquemment un ADHD de type combiné, et avaient plus souvent d'autres troubles du comportement et d'autres problèmes neurodéveloppementaux ne rentrant pas dans le cadre de l'ADHD.

-la réponse au methylphenidate est dose-dépendante. Les enfants ADHD ayant eu de fortes doses de methylphenidate ont une meilleure évaluation que les enfants ayant eu de faibles doses, et ont aussi une meilleure évaluation que les enfants ayant eu un placebo.

E/Hypothèses étiopathogéniques de l'ADHD :

Dans un article publié en 2002, J-P. Reneric et M-P. Bouvard (125) ont répertorié les hypothèses étiopathogéniques actuelles de l'ADHD. On retrouve :

1/Des facteurs psycho-physiologiques :

En effet, un modèle intégratif a été développé qui fait de l'inhibition de réponse le processus déficitaire dans l'ADHD. Et lorsque ce processus est déficitaire, cela perturbe : la mémoire de travail, l'autorégulation des processus de motivation, de vigilance et des affects, et l'internalisation du discours.

2/Des facteurs neuro-biologiques :

Ces aspects psycho-physiologiques sont à mettre en relation avec des données neurobiologiques et pharmacologiques suggérant l'implication des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques. En effet, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus (noyau situé dans le tronc cérébral et

appartenant au système noradrénergique de la formation réticulaire) jouent un rôle très important dans la vigilance et dans l'attention sélective.

3/Des facteurs neuro-anatomiques :

Différentes techniques d'imagerie cérébrale ont été utilisées dans l'exploration de l'hyperactivité, et convergent vers l'implication du cortex préfrontal et des ganglions de la base. En effet, il a été retrouvé une diminution du volume du cortex préfrontal droit et une perte, voire une inversion de l'asymétrie des noyaux caudés.

D'autre part, Zametkin et coll. (126) ont étudié le métabolisme cérébral du glucose par des techniques d'imagerie par Tomographie par Emission de Positron PETscan, chez des adultes présentant un ADHD depuis l'enfance. Les auteurs ont montré une diminution du métabolisme du glucose principalement au niveau du cortex prémoteur et préfrontal supérieur.

4/Des facteurs génétiques :

Les taux de concordance plus élevés chez les jumeaux monozygotes (66%) que chez les jumeaux dizygotes (28%), incitent à rechercher des facteurs génétiques. Plusieurs gènes candidats impliquant le système dopaminergique ont été incriminés. Mais à ce jour, très peu de données existent sur le caractère monogénique ou polygénique de l'ADHD.

Néanmoins, d'après l'étude de Swanson et coll. (127) il existe une association significative entre le génotype du récepteur de la dopamine DRD4 et l'apparition de l'ADHD. Or le gène DRD4 code pour un récepteur de la dopamine présent en grande majorité dans le cortex préfrontal. Cette étude renforce donc l'implication du cortex préfrontal dans l'ADHD.

5/Des facteurs environnementaux :

De nombreux facteurs environnementaux ont été examinés comme risques potentiels, mais aucun ne peut être considéré à ce jour comme une condition nécessaire et suffisante au développement de l'ADHD.

Mais pour rechercher les causes de l'ADHD, Thapar et coll (128) ont émis l'hypothèse que le tabagisme maternel pendant la grossesse pourrait être une cause d'ADHD chez les enfants et que le tabagisme pourrait s'ajouter à des facteurs génétiques préexistants. Pour vérifier ces hypothèses, les auteurs ont demandé aux parents et aux enseignants de 2054 paires de jumeaux ayant entre 5 et 16 ans de répondre à des questionnaires évaluant le nombre de cigarettes fumées par la mère pendant la grossesse, l'environnement familial et les symptômes de l'ADHD. Les résultats ont montré une association significative entre le tabagisme maternel durant la grossesse, et le syndrome de l'ADHD.

Et ce facteur de risque (le tabagisme maternel pendant la grossesse) s'additionne avec les facteurs génétiques, mais pas avec les facteurs concernant l'environnement familial.

F/Pour la pratique du médecin généraliste :

Il est très important de diagnostiquer au plus tôt l'ADHD, car l'enfant hyperactif souffre, et il faut le soulager. Il est nécessaire aussi d'aider ses parents, de veiller à son insertion scolaire et sociale, afin de lui éviter l'échec scolaire, l'exclusion, les conduites antisociales et la toxicomanie.

Comme le précisent Wolraich et coll. (120), le médecin généraliste apporte la majorité des soins à l'enfant présentant un ADHD.

Il est donc fondamental que le médecin généraliste, sache :

- évoquer ce diagnostic à bon escient. En effet une inquiétude des parents ou des enseignants sur une hyperactivité est un motif fréquent de consultation. Il appartient donc au médecin généraliste de savoir évoquer le diagnostic ou rassurer les parents,

- organiser la prise en charge pluridisciplinaire (psychologique, entourage familial et social, médicamenteuse),

- prévenir le risque d'alcoolisme et de toxicomanie des patients ADHD et principalement à l'adolescence, car le risque de développer une addiction est deux fois plus élevé chez ces patients que dans la population générale (120),

- orienter l'enfant vers une structure hospitalière si une prise en charge médicamenteuse devient nécessaire. En effet la prescription initiale de méthylphénidate doit se faire en milieu hospitalier. Puis le renouvellement est généralement fait, pour 28 jours sur une ordonnance sécurisée, par le médecin traitant qui doit donc bien connaître cette pathologie,

- faire de la prévention avec des arguments forts auprès des jeunes femmes enceintes tabagiques,

- s'assurer que le patient présentant un ADHD a accès aux soins facilement.

III/Le vieillissement normal :

A/Introduction sur le vieillissement normal :

Le vieillissement physiologique de l'individu fait aussi appel à la notion de préfrontalité. En effet, le vieillissement cognitif normal se caractérise par (129):

- des modifications des fonctions intellectuelles avec : un raisonnement logique qui diminue, mais des connaissances qui restent stables,

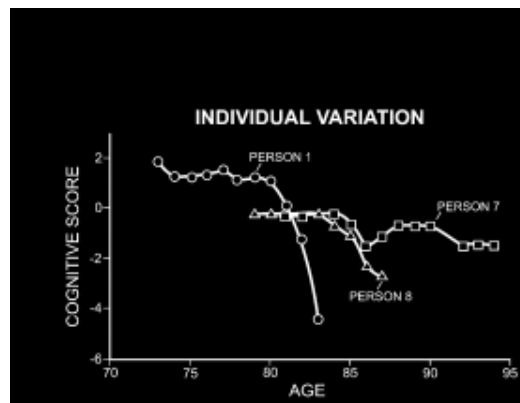
- des modifications des fonctions mnésiques avec : une mémoire épisodique qui diminue, mais une mémoire procédurale qui reste stable,

- des modifications des fonctions attentionnelles avec : une attention sélective qui décline et une vigilance soutenue.

B/Une grande variabilité individuelle :

Il est important de noter que les variations individuelles du déclin cognitif sont très importantes (130).

Figure 30 schéma : les variations individuelles du déclin des capacités cognitives sont considérables (130).



Trois personnes ont été soumises tous les ans à des tests cognitifs. Le principal objectif des sciences cognitives gériatriques est de comprendre les causes de ce déclin cognitif et des variations individuelles de ce déclin. Et nous verrons comment l'altération des fonctions exécutives et l'altération de la mémoire sont intriquées.

C/Les causes du déclin cognitif et des fonctions exécutives :

Depuis les années 1980, plusieurs hypothèses ont été exposées pour expliquer le déclin cognitif lié à l'âge. L'hypothèse la plus discutée actuellement est celle d'un déficit des fonctions exécutives liée au dysfonctionnement du lobe frontal accompagnant le vieillissement. C'est-à-dire que selon cette hypothèse, l'essentiel des déclin cognitif liés à l'âge s'expliquerait par l'atteinte des compétences cognitives sous le contrôle du lobe frontal, à savoir les fonctions cognitives.

En ce sens plusieurs travaux, ont montré que le vieillissement normal s'accompagne de modifications neuroanatomiques plus importantes dans les régions frontales qu'ailleurs dans le cerveau :

-En 1991, Hauga et Egger (131) : ont observé que :

- la réduction générale du volume cortical cérébrale chez le sujet âgé de plus de 65 ans est de 10% dans le cortex frontal, contre 1% en temporal, pariétal ou occipital.

-la réduction de la taille cellulaire chez le sujet âgé de plus de 65 ans atteint 43% dans le cortex préfrontal, contre 11% en pariétal et 13 en occipital.

Et d'autres travaux ont montré une moindre activité frontale pendant la réalisation de tâches exécutives chez le sujet âgé :

-En 2000, Andersen et coll. (132) ont montré que la hausse de métabolisme frontal qui accompagne la réalisation de tâches doubles chez le sujet jeune n'apparaît pas chez le sujet âgé.

-En 1997, Cabeza et coll. (133) ont montré que l'augmentation du débit sanguin frontal, observée chez le sujet jeune en réponse à des tâches d'apprentissages complexes, n'apparaît pas chez le sujet âgé.

Ce serait un défaut d'inhibition cognitive dû à un dysfonctionnement du lobe frontal, qui permettrait d'expliquer le vieillissement.

Il existe de nombreux paradigmes expérimentaux permettant d'appréhender le défaut d'inhibition cognitive chez les personnes âgées :

-les tâches motrices : comme le test de go/no-go

-les tâches attentionnelles : comme le test de Stroop ou le Wisconsin Card Sorting Test

-les tâches verbales : comme le Hayling Test ou la tâche de lecture avec distracteurs

-les tâches mnésiques : comme l'oubli dirigé

Toutefois, toutes les études ne vont pas dans le même sens. En effet, des études ont montré :

-des effets d'interférence normaux au test de Stroop : (134)

Le vieillissement normal s'accompagne donc d'une diminution des capacités d'inhibition qu'il est peut-être excessif de considérer comme global. Existe-t-il plusieurs formes d'inhibition ? Y a-t-il une atteinte plus sélective de certaines fonctions inhibitrices ? Cela reste encore à préciser.

D/Les causes du déclin mnésique :

De nombreuses sources à la fois neurobiologiques et comportementales suggèrent qu'il existe de multiples facteurs permettant d'expliquer le déclin mnésique des personnes âgées (130). Mais il faut considérer et faire la distinction entre ces deux principaux facteurs:

-la perturbation des fonctions exécutives qui se répercutent sur la mémoire, par exemple des personnes âgées n'ayant aucun symptôme de démence présentent souvent des difficultés lors de la réalisation des tâches impliquant l'attention et les capacités exécutives en situation de stress. La perturbation des fonctions exécutives se répercute sur la mémoire car la mémoire s'appuie souvent sur des processus contrôlés tels que l'élaboration d'une stratégie de mémorisation ou de récupération ;

-et le déclin de la mémoire à long terme, comme on peut le voir dans la maladie d'Alzheimer par exemple.

E/La résistance au stress des personnes âgées :

D'autre part, en mai 2010, Bloss et coll. (135) ont étudié les effets de l'âge sur les modifications comportementales et neuronales liées au stress. En effet, il est déjà connu que le stress provoque des modifications neuronales (136), a priori réversibles. Mais est-ce le cas chez la personne âgée ? Pour réaliser cette étude, les auteurs ont soumis des rats de 3, 12 et 20 mois, à un stress pendant 3 semaines. Puis 24 heures après le dernier stress, les rats ont été autopsiés, et des coupes de cerveau ont été analysées. Il a été retrouvé chez ces rats, une perte de poids, une hypertrophie des glandes surrénales, et :

-chez les jeunes rats, le stress induit également une diminution de la taille et du nombre des dendrites des neurones du cortex préfrontal. Cette altération des dendrites est réversible ;

-chez les rats d'âge moyen, et âgés, ces altérations des dendrites ne sont pas réversibles.

Si l'on applique à l'Homme cette étude réalisée chez l'animal, les personnes âgées seraient donc plus sensibles au stress.

F/Déclin cognitif physiologique et conduite automobile :

Pour conduire convenablement, le conducteur d'une voiture doit pouvoir percevoir toutes les informations qui sont disponibles dans l'environnement.

La conduite automobile fait appel aux trois types d'attention :

-attention sélective : le conducteur doit filtrer les informations disponibles dans l'environnement pour ne retenir que les informations pertinentes,

-attention divisée : le conducteur doit être capable de réaliser plusieurs gestes simultanément,

-attention soutenue ou vigilance : en cas d'évènement imprévu.

Comme montré ci-dessus, les personnes âgées présentent un déficit attentionnel et des fonctions exécutives.

D'autre part, les personnes âgées présentent une dégradation des fonctions perceptives (vue, audition) qui diminue encore ses capacités à percevoir toutes les informations environnementales.

Mais dans sa thèse soutenue en janvier 2008, Madame le Docteur Virginie Etienne (137) montre que les personnes âgées sont aussi capables de mettre en place des stratégies de compensation et d'adaptation qui dépendent de l'expérience et de l'accumulation de connaissances.

Ainsi les personnes âgées peuvent acquérir « un savoir-faire au volant » permettant de compenser l'apparition des déficits cognitifs. Cependant pour mettre en place ces stratégies de compensation, le conducteur doit être conscient des difficultés qu'il peut rencontrer.

G/Conclusion sur le déclin cognitif physiologique :

Le déclin cognitif est donc physiologique, et est dû à l'altération des lobes frontaux en rapport avec l'âge. Le médecin généraliste qui côtoie des patients sur le long terme, parfois plusieurs dizaine d'années, est le plus à même d'évaluer ce déclin cognitif. Par la suite, il est du rôle du médecin généraliste de savoir faire la différence entre un déclin cognitif physiologique et le début d'une démence.

D'autre part, l'altération des lobes frontaux explique la moins bonne résistance au stress des personnes âgées. On en déduit bien sur que toute évaluation cognitive de la personne âgée doit se faire dans le calme et la sérénité.

Ensuite, le ralentissement du déclin cognitif est pour le médecin généraliste un argument de plus pour promouvoir l'activité physique auprès de ses patients, car comme nous le verrons par la suite, l'activité physique a un effet bénéfique sur les fonctions cognitives.

Pour terminer sur le déclin cognitif physiologique, les personnes âgées présentent des altérations des fonctions exécutives qui peuvent augmenter le risque d'accident de la route, si le conducteur n'adopte pas de stratégies de compensation. Un des rôles du médecin généraliste sera donc de faire de la prévention des accidents de la route auprès des personnes âgées, et de dépister les personnes âgées qui ne sont pas conscientes de leur déficit et ne sont du coup pas aptes à mettre en place ces stratégies de compensation.

Ainsi il ne faut pas imaginer un organisme vieillissant comme un organisme qui fonctionne moins bien, mais plutôt comme un organisme qui fonctionne différemment avec ses accumulations d'expériences.

IV/Les démences :

A/Introduction sur les démences :

Les principales causes de démences sont :

- la maladie d'Alzheimer,
- la démence vasculaire,
- la démence à corps de Lewy,
- la démence compliquant la maladie de Parkinson,
- et la dégénérescence lobaire fronto-temporale.

Selon l'Inserm, environ 5% des personnes de plus de 65 ans sont démentes. Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique.

Nous avons choisi dans cet exposé de détailler la maladie d'Alzheimer et la dégénérescence lobaire fronto-temporale.

B/La démarche du médecin généraliste :

1/A qui s'adresse le dépistage ?

Selon les recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS) (138), le dépistage doit être proposé et notamment en cas de troubles de la mémoire :

- aux personnes se plaignant de ressentir une modification récente de leur cognition ou de leur état psychique ;
- aux personnes chez lesquelles l'entourage remarque l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs ou un changement psycho-comportemental non expliqué par une pathologie psychiatrique identifiée ;
- aux patients venant consulter ou étant hospitalisés pour un symptôme pouvant accompagner, révéler ou provoquer un déclin cognitif : chute, syndrome confusionnel, etc. ;
- à l'entrée et en cours de séjour en structure d'hébergement.

2/La démarche de dépistage :

Il est recommandé au médecin généraliste de réaliser en soins primaires (138) :

a/Une évaluation clinique :

Cette évaluation clinique comprend :

-un interrogatoire avec recherche des facteurs de risque de démences : facteurs de risques cardio-vasculaires, antécédents psychiatriques, antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, prise de médicaments, etc ;

-un examen clinique appréciant : l'état général du patient, son degré de vigilance ;

-une évaluation cognitive globale :

Il est recommandé de réaliser un MMSE (Mini Mental State Examination), sachant qu'il ne préjuge d'aucune étiologie et que pour l'interpréter, il faut prendre en compte l'âge, le niveau socioculturel, et l'activité professionnelle et sociale du patient.

-une évaluation fonctionnelle : pour évaluer la capacité du patient à effectuer les gestes et les activités de la vie courante.

b/Une évaluation paraclinique :

-Biologique :

Il est recommandé de réaliser : un hémogramme, un ionogramme, une glycémie, une CRP, une albuminémie et une fonction rénale (créatininémie).

-Imagerie :

Il est recommandé de réaliser une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cérébrale avec des coupes passant par l'hippocampe.

3/Après cette évaluation initiale :

Après cette évaluation initiale, si elle est en faveur d'un déclin cognitif, il est recommandé au médecin généraliste (138) :

-de demander l'avis spécialisé d'un neurologue,

-de mettre en œuvre si besoin, les mesures d'aide au patient : aide à la toilette, portage des repas à domicile, etc.

Ce n'est qu'après l'avis du neurologue que le diagnostic étiologique de la démence sera posé.

C/La dégénérescence lobaire fronto-temporale :

1/Introduction sur la dégénérescence lobaire fronto-temporale :

La dégénérescence lobaire fronto-temporale représente 15 à 20% des démences survenant avant l'âge de 65 ans et 5 à 10% des démences totales. Il s'agit de la 2^{ème} cause de démence dégénérative, dont le 1^{er} cas a été décrit en 1892 par le Dr Pick.

Définition : il s'agit d'un « syndrome clinique lié à des lésions dégénératives de la région antérieure du cortex cérébral ».

En fonction des données cliniques et paracliniques (imagerie et biologie), il existe plusieurs formes syndromiques regroupées sous le terme de dégénérescences lobaires frontotemporales (139) :

- le variant comportemental de la dégénérescence lobaire frontotemporale ;
- les aphasies primaires progressives ;
- l'aphasie progressive non fluente ;
- la démence sémantique ;
- l'aphasie progressive logopénique ;
- la dégénérescence frontotemporale-sclérose latérale amyotrophique. Comme nous le verrons par la suite ces deux pathologies sont les deux extrêmes d'un spectre de troubles qui se superposent cliniquement et génétiquement ;
- le syndrome corticobasale-paralysie supranucléaire progressive.

Ces syndromes ne sont pas prédictifs de la nature des lésions. Et un même patient, peut au cours de l'évolution de sa maladie passer d'une forme à l'autre (139).

2/Physiopathologie des démences fronto-temporales :

Les mécanismes physiopathologiques des démences fronto-temporales sont complexes, mal connus et probablement multiples.

a/ Histologie des démences fronto-temporales :

D'un point de vue histologique, on retrouve une dégénérescence du lobe frontal et de la partie antérieure du lobe temporal (140).

Les études immunohistochimiques des cellules cérébrales permettent de différencier 4 types d'étiologies de la démence fronto-temporales (140) :

- les démences fronto-temporales dues à des microvacuoles, mais sans inclusions cellulaires neuronales ;
- les démences fronto-temporales dues à des microvacuoles avec des inclusions neuronales arrondies ubiquitaires et à des neurones dystrophiques dans la couche II des néocortex frontal et temporal ;
- les démences fronto-temporales dues à inclusions intraneurales arrondies contenant la protéine *tau*, aussi appelées corps de Pick, ainsi qu'en général des neurones achromiques de taille augmentée, aussi appelés cellules de Pick ;
- les démences fronto-temporales dues à des microvacuoles et à des enchevêtrements d'inclusions dans les neurones ressemblant aux corps de Pick.

b/Biochimie de la dégénérescence lobaire fronto-temporale :

Sur le plan biochimique (141), il ne semble pas exister de déficit cholinergique et l'activité acétylcholine transférase est normale. En revanche, un déficit en sérotonine est reconnu, par défaut de fixation aux récepteurs sérotoninergiques. Ces perturbations du système sérotoninergique expliquent que le traitement par Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine (IRS) n'est pas toujours efficace (142).

c/La composante génétique :

Des antécédents familiaux de démence sont retrouvés dans 20 à 30% des cas de dégénérescences lobaires frontotemporales (139). Il y a une forme autosomique dominante dans 10% des cas et 40% de ces formes autosomiques dominantes sont identifiées. Le plus souvent il s'agit d'une mutation du gène codant pour une protéine appelée granuline (GRN) ou du gène codant pour la protéine Tau (MAPT).

Une autre étude étayant également l'hypothèse d'une origine génétique est celle de Gijssels et coll. (143). Dans cette étude, les auteurs ont cherché à identifier le gène commun provoquant la sclérose latérale amyotrophique et la dégénérescence lobaire fronto-temporale. Ils ont trouvé la répétition d'une séquence nucléotidique dans un gène du chromosome 9 pouvant provoquer à la fois la sclérose latérale amyotrophique et la dégénérescence lobaire frontotemporale. Mais ce gène ne semble pas être le seul.

3/Clinique :

Cliniquement, on observe un syndrome frontal associé à un syndrome démentiel, sachant que le syndrome démentiel est défini par le DSM-IV par : des troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives, etc.) suffisamment importants pour retentir sur la vie

quotidienne et qui durent depuis au moins six mois. On peut également observer un polymorphisme des signes comportementaux lié à la topographie des lésions frontales. Le signe principal est la survenue de modifications du comportement et des changements progressifs de la personnalité. Les difficultés observées dans la vie quotidienne sont expliquées par un désordre attentionnel, une perturbation de la mémoire de travail ou une incapacité à traiter plusieurs informations simultanées.

Selon les Recommandations de bonnes pratiques de l'HAS (138), certains symptômes permettent d'orienter vers les différentes formes de dégénérescence lobaire fronto-temporale :

- des troubles comportementaux inauguraux (apathie, désinhibition) et prédominants par rapport aux troubles cognitifs évoquent une démence fronto-temporale de variant comportemental.
- une réduction progressive et isolée de l'expression orale spontanée avec un manque du mot évoque une aphasie primaire progressive.
- un trouble de compréhension des mots isolés ou une perte de reconnaissance des visages ou des objets évoque une démence sémantique.

En 1998, Lebert et coll. (144) ont déterminé une échelle de dysfonctionnement frontal pour aider au diagnostic clinique de la démence fronto-temporale. Cette échelle contient plusieurs items :

-les troubles du self-control, avec : hyperphagie, désinhibition verbale, irritabilité, colère, instabilité psychomotrice, conduites alcooliques, désinhibition comportementale, et trouble du contrôle des émotions avec pleurs et rires ;

-la négligence physique par rapport à l'état antérieur, portant sur : l'hygiène corporelle, les cheveux avec coupe, propreté et les vêtements (harmonie, propreté, indifférences aux tâches) ;

-les troubles de l'humeur, avec : tristesse apparente, hyperémotivité, indifférence affective et exaltation ;

-les manifestations d'une baisse d'intérêt, avec : assoupissement diurne, désintérêt social, apathie et persévérations idéiques.

On considère que chez un patient présentant un syndrome démentiel, la présence d'au moins un symptôme dans 3 domaines sur 4, est très évocatrice d'une démence fronto-temporale.

En 2004, Neary et coll. (140) précisent les modifications comportementales survenant dans la démence fronto-temporale. Ils précisent que les modifications affectives et le manque d'intérêts et de perspicacité, ainsi que la présence de comportements répétitifs, stéréotypés, et de troubles du comportement alimentaire avec une glotonnerie, une préférence pour les aliments sucrés, sont les principaux facteurs discriminants de la démence fronto-temporale par rapport à la maladie d'Alzheimer. Un autre élément qui a une forte spécificité et une faible sensibilité pour la démence fronto-temporale est une hypersensibilité pour les stimuli sans importance. D'autre part, en fonction

de la localisation des lésions, on peut déterminer plusieurs phénotypes de démences fronto-temporales. Ainsi si l'atrophie corticale touche plutôt le cortex préfrontal orbitaire et temporal antérieur, le patient présentera plutôt une désinhibition sociale et si l'atrophie corticale s'étend au cortex préfrontal dorso-latéral, le patient sera plutôt apathique. Et les démences fronto-temporales touchant plus l'hémisphère droit entraînent des modifications comportementales plus importantes que les démences fronto-temporales touchant l'hémisphère gauche. Les auteurs rappellent aussi dans cet article que les troubles des fonctions exécutives caractérisent les démences fronto-temporales, et que les patients présentent des troubles de la planification, du jugement, de l'attention, de l'organisation et de la flexibilité mentale. Et, en contraste, les capacités de perception visuelle et la mémoire sont conservées. Les tests évaluant les capacités exécutives frontales ont de mauvais résultats et les tests évaluant la mémoire sont typiquement bien conservés. Enfin, les patients présentant une démence fronto-temporale avec une atrophie corticale touchant la région préfrontal orbito-frontale, ont des difficultés à déduire ce que les gens pensent ou ressentent, c'est-à-dire une perte de la théorie de l'esprit.

En 2004, Bherer et coll (145) ont étudié le déclin des fonctions exécutives dans la démence fronto-temporale sous l'angle des différents mécanismes élémentaires qui gouvernent l'action en réalisant une méta-analyse. Il est naturellement attendu que les altérations des fonctions exécutives s'observent principalement chez les patients présentant vf-DFT (variant frontal) et peu ou pas du tout chez les patients ayant une vt-DFT (variant-temporal). Ainsi en tout début d'évolution, la sémiologie de la vf-DFT se caractérise surtout par des désordres comportementaux comme la désinhibition, l'apathie, l'irritabilité, le manque d'initiative, le caractère superficiel de l'affect, et des conduites persévérantes et stéréotypées. Puis graduellement, des troubles cognitifs font aussi leur apparition. Les résultats des études réalisées auprès de patients vf-DFT ont mis en évidence d'importants déficits exécutifs dans certaines épreuves d'alternance, alors que les épreuves d'inhibition ont donné lieu à des atteintes dans certaines tâches (par exemple le test de Stroop) mais à des résultats normaux dans d'autres tâches (l'amorçage négatif). En ce qui concerne la mémoire de travail, aucune étude n'a permis de mettre en évidence un trouble de cette composante exécutive. Il semble donc que les mécanismes exécutifs ne soient pas tous touchés dans la vf-DFT.

4/Imagerie :

a/Le scanner cérébral :

Le scanner cérébral montre une atrophie corticale à prédominance fronto-temporale avec une dilatation ventriculaire symétrique des cornes frontales des ventricules latéraux (146).

b/L'IRM cérébrale :

L'Imagerie par Résonance Magnétique montre également une atrophie corticale des lobes frontal et temporal qui peut être asymétrique (140).

c/Le PET-scan (Tomographie par Emission de Positons) :

Le PET-scan montre un hypométabolisme frontal (142).

D'autre part, le PET-scan a montré que le cortex frontal ventro-médial est une région lésée dans tous les types de démence fronto-temporale, suggérant que cette région est la première atteinte dans cette pathologie (140).

5/En pratique :

En pratique, le diagnostic sera posé grâce :

- à différents tests d'évaluation comportementale ;
- au bilan neuropsychologique centré sur les fonctions exécutives, le langage et les épreuves de cognition sociale ;
- l'imagerie morphologique : IRM cérébrale (Imagerie par Résonance Magnétique), et éventuellement dans les cas difficiles par la TEP.

6/Conclusion sur la dégénérescence lobaire fronto-temporale :

La démence fronto-temporale est donc une maladie fréquente et il appartient au médecin généraliste de :

- la dépister,
- de savoir faire la distinction entre un déclin cognitif physiologique et une démence,
- d'organiser le bilan initial pour évoquer le diagnostic de démence,
- d'orienter le patient vers un spécialiste pour confirmer le diagnostic et rechercher l'étiologie.
- de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire adaptée, et d'orchestrer la communication entre les différents professionnels de santé qui vont intervenir.

D/La maladie d'Alzheimer :

1/Introduction sur la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence après 65 ans (300000 cas en France) (146). Elle est la principale cause de dépendance lourde du sujet âgé et le motif principal d'entrée en institution. La maladie d'Alzheimer est la première étiologie des syndromes démentiels et en représente au moins deux tiers des cas.

Comme nous l'avons vu précédemment, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est évoqué par le médecin généraliste et établi par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre).

2/Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :

a/Histologie de la maladie d'Alzheimer :

Les lésions anatomopathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont :

-l'atrophie cérébrale avec perte neuronale qui concerne principalement les neurones corticaux de grande taille,

-les dégénérescences neurofibrillaires, qui sont des inclusions neuronales intracytoplasmiques constituées de faisceaux de neurofilaments. La protéine *tau* est un des constituants majeurs de ces inclusions,

-les plaques séniles dues à l'accumulation extracellulaire d'une protéine,

-l'angiopathie amyloïde : qui correspond à l'accumulation de dépôts amyloïdes dans les vaisseaux cérébraux.

Ces lésions prédominent au niveau de l'hippocampe et du cortex associatif.

b/Biochimie de la maladie d'Alzheimer :

Et en janvier 2010, Querfurth et coll. (147) ont récapitulé les anomalies cérébrales retrouvées dans la maladie d'Alzheimer au niveau moléculaire et cellulaire:

Une hypothèse appelée « l'hypothèse amyloïde » serait que toutes les modifications moléculaires et cellulaires seraient dues à l'accumulation d'un peptide appelé β -amyloïde peptide.

-Au niveau protéique, il y a un déséquilibre entre la production et l'élimination d'une protéine appelée peptide β -amyloïde ($A\beta$). Ceci a pour conséquence un dépôt de ce peptide β -amyloïde, provoquant des plaques amyloïdes. En fait, des polymères de ce β -amyloïde peptide s'accumulent au niveau synaptique et deviennent toxiques pour les synapses. Il est important de noter qu'une petite quantité d' $A\beta$ est physiologiquement présente au niveau synaptique et qu'il y a une enzyme chargée de la dégrader pour réguler la quantité d' $A\beta$ au niveau synaptique. Il y a par cette voie-là des recherches de traitement de la maladie d'Alzheimer en cours pour essayer d'augmenter la dégradation d' $A\beta$ au niveau synaptique.

Il y a également une accumulation de la protéine tau. Le rôle de cette protéine, physiologiquement soluble, est de maintenir la stabilité des microtubules. Dans la maladie d'Alzheimer, cette protéine tau est hyperphosphorylée, elle n'est plus soluble et s'accumule dans les neurones pyramidaux.

-Au niveau synaptique, on observe dans la maladie d'Alzheimer une diminution du nombre de synapses proportionnellement au nombre de neurones. Et il est important de noter que cette perte de synapses est corrélée avec le déclin cognitif de la maladie d'Alzheimer.

Une autre voie possible de traitement en cours d'exploration est celle des neurotrophines. Ces facteurs de croissance permettent la survie des neurones. Et des chercheurs ont remarqué que dans la maladie d'Alzheimer, les neurones cholinergiques ont une forte diminution des récepteurs des neurotrophines.

-Au niveau mitochondrial : Il se trouve que le peptide amyloïde $A\beta$ est également toxique pour les mitochondries, ce qui entraîne la perte des synapses et l'apoptose neuronale.

On observe également dans la maladie d'Alzheimer :

-une insulino-résistance,

-une diminution du flux sanguin cérébral, principalement par une angiopathie amyloïde due aux dépôts d' $A\beta$,

-une inflammation locale toujours liée aux dépôts amyloïdes,

-une modification du métabolisme calcique : il y a des concentrations élevées de calcium dans le cytosol, ce qui stimule l'agrégation d' $A\beta$,

-une diminution du transport de certaines protéines du corps cellulaire vers les synapses,

-une modification du métabolisme du cholestérol.

Toutes ces anomalies observées sont autant de voies possibles pour rechercher des traitements.

En janvier 2011, Igarashi et coll. (148) ont étudié les modifications de concentration d'un large panel de lipides dans le cerveau de patients ayant eu une maladie d'Alzheimer en réalisant des biopsies post mortem des aires préfrontales. Et cette étude montre qu'il y a au niveau des aires préfrontales

des patients atteints de maladie d'Alzheimer, des modifications de concentrations de certains lipides qui favorisent l'instabilité membranaire des neurones, la perte synaptique et l'inflammation neuronale.

D'autre part, la concentration d'hormone thyroïdienne dans le cortex préfrontal jouerait un rôle dans la probabilité de survenue de la maladie d'Alzheimer (149). En effet, l'hormone thyroïdienne module l'expression de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer, dont le précurseur de la protéine amyloïde.

3/Les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une atteinte cognitive le plus souvent diffuse (150). Elle est due à des lésions qui déconnectent le cortex frontal des informations en provenance du cortex postérieur et des formations hippocampiques (57). Elle est caractérisée par l'association d'une amnésie hippocampique à des troubles cognitifs instrumentaux (langage, praxies, gnosies).

Une grande partie des symptômes de la maladie d'Alzheimer peuvent être expliqués par des lésions de l'administrateur central (voir : for review, see Morris, 1994). De façon plus spécifique, il apparaît que les patients ayant la maladie d'Alzheimer ont des difficultés à coordonner deux tâches simultanées.

Cliniquement, le syndrome démentiel débute souvent par des troubles de la mémoire des faits récents, isolés ou associés à des troubles du langage, et évolue progressivement vers un syndrome aphaso-apraxy-agnosique.

Le trouble neuropsychologique le plus souvent observé est également une apathie. Cette apathie peut être expliquée par un dysfonctionnement du système générant les comportements volontaires, c'est-à-dire le cortex préfrontal et le circuit préfronto-sous cortical. En juin 2008, Cerqueira Guimarães et coll. (151) montrent que dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'apathie est principalement due à un dysfonctionnement du cortex préfrontal médial.

On observe aussi dans 63% des cas de maladie d'Alzheimer un syndrome dépressif de gravité variable (152). Levy-Cooperman et coll. (152) ont observé que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et présentant un syndrome dépressif ont une moins bonne perfusion du cortex préfrontal comparativement aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ne présentant pas de syndrome dépressif. Cette constatation concorde avec le rôle du cortex préfrontal dans la régulation des affects et des émotions, que nous avons détaillé en première partie de cet exposé.

4/Critères diagnostics (138):

a/Selon la classification du DSM-IV :

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (l'Axe I étant pour le DSM IV l'axe des troubles majeurs cliniques comprenant la dépression, les troubles anxieux, le trouble bipolaire, l'anorexie mentale, la schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

b/Selon le NINCDS-ADRDA :

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State Examination, le Blessed Dementia Scale ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

5/Traitement médicamenteux spécifique de la maladie d'Alzheimer :

Le traitement médicamenteux spécifique est une option dont la primoprescription est réservée à un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre). On peut proposer :

- au stade léger (MMS>20) : un inhibiteur de la cholinestérase ;
- au stade modéré (10<MMS<20) : un inhibiteur de la cholinestérase ou un antiglutamate ;
- au stade sévère (MMS<10) : un antiglutamate

6/Conclusion sur la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus fréquente après 65 ans avec 300000 cas en France. Le rôle du dysfonctionnement du cortex préfrontal est indiscutable dans cette pathologie. Et il appartient au médecin généraliste de savoir la dépister, la prendre en charge, d'être le pivot entre tous les professionnels de santé des différentes disciplines qui vont intervenir, de savoir expliquer à l'entourage du patient le mécanisme de cette pathologie avec des mots simples et de soutenir les aidants.

E/ Les autres démences :

La dégénérescence lobaire fronto-temporale et la maladie d'Alzheimer ne sont pas les seules démences concernées par un dysfonctionnement frontal. Il existe d'autres causes de démences qui font appel à un syndrome frontal. En effet, la démence de la maladie de Parkinson est due à plusieurs phénomènes (153) :

-le déficit dopaminergique crée une perturbation du circuit fronto-striatal, provoquant un syndrome dysexécutif;

-un dysfonctionnement visuo-spatial ;

-les systèmes de mémoire explicite et implicite sont défectueux.

La démence de la maladie de Parkinson est donc en partie liée à un dysfonctionnement des connexions des aires préfrontal avec les noyaux gris centraux.

Et il en est de même pour la démence à Corps de Lewy qui fait également appel à un dysfonctionnement frontal.

V/Traumatismes crâniens :

A/Physiopathologie des traumatismes crâniens :

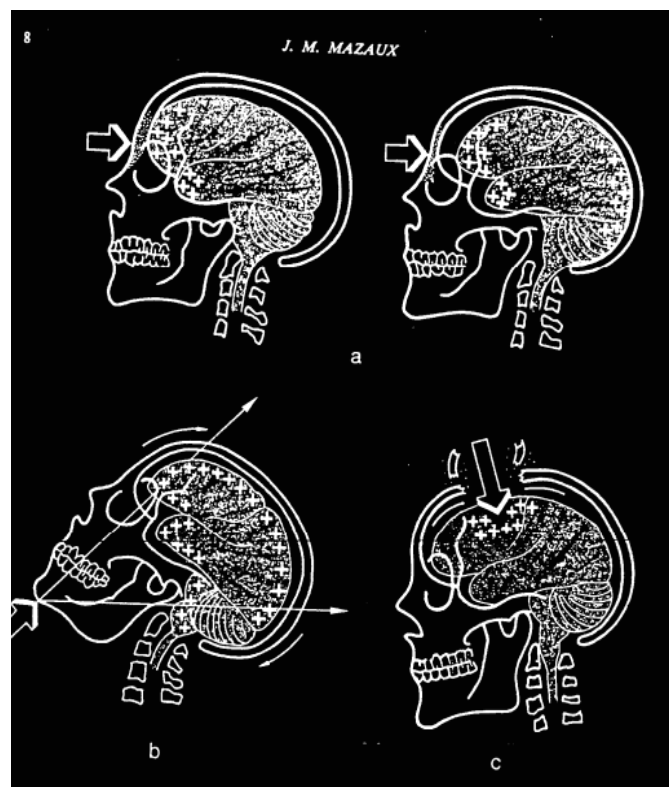
1/Les mécanismes des traumatismes :

L'étude de traumatismes crâniens a surtout pris son essor avec le nombre dramatique de traumatismes crâniens suite à la 1^{ère}, puis la 2^{nde} guerres mondiales.

Comme le montre l'étude de Courville (154), les traumatismes crâniens touchent le plus souvent la région frontale, car :

- les impacts portent le plus souvent sur la partie antérieure du crâne,
- des impacts postérieurs peuvent également provoquer des lésions frontales par un effet de « coup et contre coup », par impact des hémisphères cérébraux sur les reliefs internes du crâne.

Figure 31 schéma : les mécanismes lésionnels.



A noter que de nos jours, 70%des traumatismes crâniens sont dus à des accidents liés à la circulation routière (155) et qu'il y a environ 90000 traumatismes crâniens par an en France qui nécessitent une hospitalisation (156).

2/ Les lésions cérébrales :

Les traumatismes crâniens peuvent provoquer plusieurs types de lésions cérébrales (36) :

-les lésions encéphaliques focales : qui peuvent être soit des contusions cérébrales (lésions superficielles de destruction ou de gonflement cellulaires et lésions vasculaires), soit des attritions cérébrales (qui s'étendent à la substance blanche).

-les lésions diffuses : qui résultent de l'étirement et/ou de la rupture des axones et des vaisseaux.

Des phénomènes d'auto-aggravation secondaire de la lésion peuvent être observés à distance du traumatisme, notamment par la production d'une hypertension intracrânienne.

Un traumatisme crânien est grave si le patient a un score de Glasgow inférieur ou égal à 8, ou s'il a les yeux fermés après restauration des fonctions vitales. Un traumatisme crânien est modéré si le score de Glasgow est compris entre 9 et 12. Et un traumatisme crânien est léger si le score de Glasgow est supérieur ou égal à 13 (157).

La durée de l'amnésie post-traumatique (APT) sépare la perte de conscience (ou l'amnésie) initiale de la récupération des souvenirs d'un jour à l'autre.

B/ Particularités sémiologiques du syndrome frontal des traumatisés crâniens :

Les conséquences des traumatismes crâniens au niveau attentionnel ont surtout été étudiées par Van Zomeren et Brouwer (158) qui concluent que « le ralentissement des processus de traitement de l'information constitue le principal déficit attentionnel faisant suite à un traumatisme crânien fermé ».

1/ Evaluation du syndrome frontal des traumatisés crâniens :

Le syndrome frontal post-traumatique peut être étudié sous des angles différents :

a/ Les tests classiques de préfrontalité : sont peu perturbés : au Wisconsin Test Sorting Card, les critères de classement des cartes sont retrouvés, et le Test de Stroop est réalisé sans erreur. Mais ces tests sont effectués un peu plus lentement que la normale. En effet, les patients traumatisés crâniens semblent privilégier la tâche aux dépens de la rapidité.

b/ Les tests standardisés : comme les tests de QI ne sont pas très utiles car les résultats quantitatifs ne sont pas un bon reflet de la réalité. En effet, c'est l'analyse qualitative des performances qui doit être étudiée.

c/*Les tâches linguistiques* : le langage spontané perd, chez les traumatisés crâniens, une partie de sa fonction de communication dans la mesure où le sujet tient peu compte de son interlocuteur. Le discours manque de cohésion. En effet, on retrouve des difficultés d'abstraction, une incapacité à inhiber des associations parasites, une prise en compte inadéquate des éléments pertinents.

d/*Les épreuves de raisonnement*. Dans ces épreuves, c'est également le repérage des prémices pertinentes par rapport à la tâche qui est mal effectué. L'observation des patients qui manipulent du matériel montre de manière générale, qu'ils procèdent par essais et erreurs et qu'ils ne formulent pas d'hypothèse.

2/ Les troubles de la mémoire des traumatisés crâniens :

a/*Les tâches mnésiques* :

-pour ce qui est de la mémoire rétrograde, on retrouve :

-indépendamment du syndrome frontal : une lacune rétrograde,

-en rapport avec le syndrome frontal : une fluidité verbale diminuée, une mémoire de travail déficiente, une dyschronologie dans les souvenirs autobiographiques.

-pour ce qui est de la mémoire antérograde, on retrouve : des erreurs de contexte, des associations parasites viennent perturber l'encodage du contexte (159).

b/*La vie quotidienne* :

En situation écologique, les troubles les plus dérangeants pour la famille sont les troubles de la mémoire. Les déficits de l'attention sont aussi fréquemment mentionnés par l'entourage du patient traumatisé crânien. Ces troubles sont encore plus criants lors de la réalisation de tâches doubles. Mais aussi l'apathie, l'apragmatisme, le manque de motivation, et l'apparente indifférence aux troubles ont souvent été décrits (160). D'autre part, les familles rapportent aussi souvent une irritabilité, un manque de patience, et des réactions agressives. Enfin, Eslinger et Damasio (161) rapportent également un décalage entre des capacités à raisonner, discuter sur des problèmes pratiques proposés sous forme d'hypothèses, et l'utilisation de ces capacités dans la vie quotidienne, comme si les situations de la vie réelle ne déclenchaient pas un comportement social adapté. Il y a une incapacité à prendre une décision à l'aide des éléments essentiels à la situation.

En conclusion, il y a une inadéquation à deux niveaux :

-Inadéquation dans la prise en compte des éléments à organiser, trop, trop peu, ou mal choisis.

-Inadéquation dans le choix des outils combinatoires.

Différents troubles de la mémoire ont été retrouvés chez les patients traumatisés crâniens : l'amnésie post-traumatique, les troubles de la mémoire de travail et les troubles de la mémoire à long terme.

c/ Les troubles de la mémoire de travail après traumatisme crânien grave :

En 1985, Stuss et al. (162) ont soumis 20 patients ayant une « bonne récupération » apparente à une série de tests neuropsychologiques. Ils ont retrouvé des tests de Brown-Peterson perturbés par rapport aux patients « contrôles ».

En 1991, Shallice et Burgess (163) ont réalisé une évaluation écologique du SAS à 3 patients traumatisés crâniens. Cette étude a observé, chez ces patients traumatisés crâniens, de moins bonnes stratégies, plus d'erreurs d'exécution et d'interprétation, et plus de ruptures des conventions que les sujets « contrôles ». Il semble donc que leurs capacités de planification et d'organisation stratégique du SAS soient altérées.

D'autres études (164), (165) ont été faites sur un nombre un peu plus grand de patients (11 patients), suggérant que l'administrateur central de la mémoire de travail a des capacités de traitement et de répartition des ressources satisfaisantes tant que le sujet est libre de choisir une vitesse de traitement suffisamment lente et qu'il n'a pas à partager ses ressources entre plusieurs tâches concurrentes. Mais ces différentes études demandent à être confirmées et étendues à un nombre de patients plus important, les traumatismes crâniens graves entraînant des troubles par nature très hétérogènes et variables selon les patients.

d/ Les troubles de la mémoire à long terme consécutifs à un traumatisme crânien grave :

Des troubles mnésiques durables sont retrouvés dans 23% des cas de traumatisme crânien et dans 50% des cas de traumatisme crânien grave (36).

-Traumatismes crâniens et mémoire sémantique :

En 1993, Schmitter-Edgecombe et coll. (166) ont étudié la mémoire sémantique de patients traumatisés crâniens graves et chez des sujets normaux, au moyen d'une tâche de décision lexicale (décider si un item est un mot ou un non-mot) dans laquelle les catégories sémantiques servaient d'amorce. Les résultats de cette étude montrent que les patients traumatisés crâniens manifestent globalement des temps de réaction plus longs que les sujets contrôles.

-Traumatismes crâniens graves et mémoire procédurale :

L'étude de patients devenus gravement amnésiques à la suite d'un traumatisme crânien montre qu'ils sont capables d'acquérir de nouvelles connaissances procédurales, mais plus lentement qu'un patient témoin, et que ces connaissances (comme l'utilisation d'un ordinateur) peuvent être utilisées pour accroître leur insertion sociale et professionnelle.

3/ Les troubles de l'attention post-traumatiques après traumatisme crânien grave :

Les troubles de l'attention consécutifs aux traumatismes crâniens ont des conséquences lourdes pour les patients, car comme l'a dit Squire en 1986 : « Lorsque l'attention est altérée, alors l'apprentissage et la mémoire seront déficients ».

Les perturbations attentionnelles : peuvent s'exprimer (36) :

-soit par le fait que les patients se plaignent de troubles de la concentration, d'une distractibilité, d'un ralentissement, d'une fatigabilité, d'une difficulté à effectuer des tâches concomitantes, à passer rapidement d'une tâche à l'autre, ou à maintenir leur attention de façon soutenue et prolongée.

-soit par les erreurs et/ou les omissions retrouvées lors de tâches plus ou moins complexes.

Les patients traumatisés crâniens sont souvent obligés de faire appel à l'attention soutenue (ou vigilance, ou sustained attention) pour réaliser des tâches qu'ils réalisaient avant de façon automatique. Ceci explique leur lenteur et leur fatigabilité, car l'attention soutenue ne peut être mobilisée longtemps sans effort.

Le degré de déficit attentionnelle permet de prédire la probabilité de retour au travail et la performance dans les autres activités fonctionnelles (167). C'est pourquoi la réadaptation de l'attention est capitale pour les traumatisés crâniens ayant un déficit attentionnel.

C/ Causes du déficit cognitif des patients traumatisés crâniens :

En janvier 2006, Serino et coll. (168) ont cherché à savoir si le déficit cognitif des patients traumatisés crâniens est :

-une conséquence d'un déficit de la vitesse de traitement des informations, c'est-à-dire d'un ralentissement général touchant le traitement des informations perceptives, motrices, et cognitives,

-ou est dû à une atteinte de l'administrateur central de la mémoire de travail.

Pour réaliser cette étude, trente-sept patients traumatisés crâniens graves, modérés ou légers, ont été soumis à une batterie de tests neuropsychologiques évaluant la vitesse de traitement, l'attention soutenue, la mémoire à court terme, l'attention divisée, les fonctions exécutives et la mémoire à long terme. Il est à rappeler que l'attention divisée, les fonctions exécutives et la mémoire à long terme dépendent de l'administrateur central de la mémoire de travail. Les résultats de cette étude ont montré que les patients traumatisés crâniens avaient des déficits sévères de la mémoire de travail, de l'attention soutenue, de l'attention divisée, des fonctions exécutives et de la mémoire à long terme. D'autre part, les analyses statistiques montrent que le déficit de l'administrateur central permet de prédire le déficit de l'attention divisée, des fonctions exécutives et de la mémoire de

travail. Mais le déficit de la vitesse de traitement ne permet pas de prédire le déficit de ces fonctions. Les auteurs concluent donc que le déficit cognitif des patients traumatisés crâniens semble être plutôt dû à une atteinte de l'administrateur central, qu'à un ralentissement de la vitesse de traitement des informations.

D/La réadaptation :

En 2001, Park et coll. (167) ont étudié l'efficacité de la réadaptation cognitive de l'attention chez les traumatisés crâniens ayant des troubles de l'attention par une méta-analyse de 30 études déjà réalisées. Dans cette études, deux types de techniques ont été utilisées pour entraîner les traumatisés crâniens à améliorer leurs performances cognitives :

-une première approche a consisté à faire travailler l'attention en faisant réaliser aux patients traumatisés crâniens des tests d'attention de plus en plus difficiles,

-une seconde approche a consisté à réapprendre aux patients la réaction adéquate à chaque situation.

Les résultats de cette méta-analyse montrent que les patients ayant subi un programme de réadaptation cognitive ont de meilleurs résultats que les patients n'ayant pas subi de programme de réadaptation, et que la deuxième approche semble un peu plus efficace que la première.

La rééducation des troubles mnésiques post-traumatiques :

Une rééducation cognitiviste devra être la mise en œuvre d'une stratégie précise en fonction d'un déficit spécifique présenté par le patient et en fonction du patient lui-même. En effet, il n'existe pas de programme de rééducation-type sur la base sémiologique du traumatisme crânien puisque celui-ci ne présente pas un tableau unique et constant (36).

Il existe plusieurs stratégies :

a/Restaurer le fonctionnement mnésique déficitaire :

Cette technique consiste à administrer des tâches mnésiques répétitives et stimulant différentes fonctions, pendant une période donnée. Les résultats de cette approche sont discutés.

b/Faciliter ou réorganiser le fonctionnement mnésique :

Cette technique consiste à utiliser une voie alternative intacte pour pallier une fonction déficitaire. On apprend aux patients à mieux utiliser leurs fonctions mnésiques résiduelles.

c/L'apprentissage de connaissances spécifiques à un domaine par l'exploitation des capacités mnésiques préservées.

d/La modification de l'environnement physique ou la mise en place de prothèses mnésiques :

Cette technique consiste en la mise en place d'aide-mémoire (carnets de mémoire, alarmes,....).

e/La mise en place de groupes de patients :

Ces groupes permettent de travailler à plusieurs, d'échanger sur les difficultés du quotidien, d'apporter aux patients un soutien psychologique.

E/Conséquences des traumatismes crânio-cérébraux pour la vie quotidienne :

En novembre 2010, lors du 4^{ème} Congrès pluridisciplinaire « Route et Médecine 2010 », Vanessa Bosserelle (psychologue clinicienne-neuropsychologue) (169) fait part des résultats de l'étude faite sur 504 patients traumatisés crâniens suite à un accident de la route, pour évaluer le retentissement de cet accident sur leur vie quotidienne un an après l'accident. Le retentissement sur la vie quotidienne a été évalué par le patient et par une personne de son entourage. Sur les 504 patients inclus dans l'étude, 257 sont sortis vivants des soins aigus, et 134 ont pu être évalués à un an. 18,8% des patients avaient une bonne récupération, 40,6% avaient un handicap modéré, et 40,6% avaient un handicap sévère. Les plaintes les plus récurrentes des patients concernaient : la prise de décision, la distractibilité accrue, l'appauvrissement des affects ressentis, une impulsivité plus grande, des problèmes de planification, la difficulté à se conformer aux règles sociales, et une agressivité plus importante. Moins de 42% des blessés ont pu reprendre une activité professionnelle.

Ces divers troubles ont un fort impact sur la vie quotidienne des patients et leurs interactions sociales et constituent une plainte majeure des patients, même longtemps après l'accident. Ils constituent ce que les associations appellent le « handicap invisible » du patient traumatisé crânien (170).

Cette étude met bien en lumière les difficultés à long terme des patients traumatisés crâniens. Il est indispensable que ces patients puissent être sensibilisés sur les possibilités de suivis possibles et réorientés vers le réseau de soin et les professionnels référents.

F/Conséquences des traumatismes crânio-cérébraux pour la conduite automobile :

Dans son compte-rendu du 4^{ème} Congrès pluridisciplinaire « Route et Médecine 2010 (171), Le Dr Daveluy (médecin de Médecine Physique et Réadaptation) écrit que :

-les capacités pour la conduite ne peuvent s'envisager que par des évaluations pluridisciplinaires ;

-la mise en situation de conduite sera déterminante et fournira le plus d'éléments ;

-un bilan neuropsychologique va mesurer par des tests psychométriques les capacités principales intervenant dans la conduite. Ces tests possèdent des normes validées et donnent une évaluation quantifiée ;

-l'évaluation doit comporter, de manière indispensable, une ou plusieurs mises en situation dans l'activité de conduite, soit sur véhicule avec moniteur d'auto-école, soit sur un simulateur de conduite. Le comportement pourra y être particulièrement étudié.

Et il faudra apporter une attention toute particulière à la fatigabilité du patient traumatisé crânio-cérébral et donc aux variations intra-individuelles possibles.

G/Un exemple de traumatisme crânien :

Dans la revue Le Quotidien du Médecin, le Dr Bé. V. (172) écrit un article sur les conséquences cognitives des « têtes » des footballeurs. Ces traumatismes crâniens légers et répétés ont pour conséquences une diminution des scores de mémoire verbale et de rapidité psychomotrice.

Et lors du Meeting of Radiological Society of North America 2011 (cité dans (173), K. Namhee et coll. confirment cette idée. La répétition des chocs déclenche un mécanisme de mort neuronale. Il est estimé qu'au-delà de 1000 « têtes » par un an, un footballeur professionnel endommage sa substance blanche.

Une étude (174) a été réalisée en 2008 chez des jeunes étudiants américains pratiquant le basket, le football, le baseball ou le volleyball. Certains de ces jeunes avaient des antécédents de commotion cérébrale lors de la pratique de ces sports dans les cinq jours précédents les tests et d'autres n'en avaient pas. Ces étudiants ont été soumis à des tests neuropsychologiques évaluant l'attention, la mémoire de travail, la rapidité de traitement visuel, la vitesse de séquençage numérique et l'apprentissage. Les résultats de cette étude ont montré chez les sportifs aux antécédents de commotion cérébrale des scores moins bons particulièrement pour la mémoire verbale et la rapidité de réaction.

Toutes ces études montrent bien l'impact de ces traumatismes crâniens légers sur les capacités mentales des jeunes. La prévention dans ce domaine est donc capitale et le médecin généraliste est très bien placé pour cela.

H/Le cas de Monsieur L. :

1/L'histoire de Monsieur L. :

En 1982, Monsieur L., ingénieur en physique, chimie et agronomie et gérant d'une ferme agricole avec six salariés, a 25 ans lorsqu'un automobiliste ne respectant pas une signalisation de stop heurte sa voiture à grande vitesse. Les lésions sont graves et multiples : coma de stade II avec œdème

cérébral diffus, hémiplégié gauche, déviation de la tête et des yeux à gauche, plaie frontale et multiples fractures des membres supérieurs et inférieurs gauches.

Monsieur L. reste trois semaines dans le coma et récupère de son hémiplégié gauche en quatre mois environ. Il est également opéré de ses multiples fractures. Un an plus tard, il récupère l'ensemble de ses fonctions et reprend son activité.

Puis en 1995, Monsieur L. fait une première crise convulsive généralisée. Un bilan complet montre une séquelle pariéto-temporale droite secondaire au traumatisme crânien. Avec un traitement antiépileptique bien équilibré, Monsieur L. fait quelques rares crises. Puis apparaissent des troubles de la mémoire, du comportement, de l'attention. Il devient complètement indifférent à ses cinq enfants. Les crises convulsives deviennent alors plus fréquentes jusqu'en 2003, où Monsieur L. fait un état de mal épileptique. En 2003 et en 2006, des tests neuropsychologiques sont réalisés, concluant :

-en 2003 : « ...à une absence de détérioration majeure. Cependant, certaines erreurs tendent à mettre en avant des difficultés sur le versant exécutif avec des difficultés de concentration relayées par des perturbations thymiques et des troubles du contrôle émotionnel... ».

-en 2006 : « ...des difficultés en mémoire épisodique dissociées des autres composantes assez stables et comparables... ».

Alors qu'il était sérieux et fiable, il a de nombreuses altercations avec la gendarmerie. Il a eu plusieurs procès pour conduite automobile dangereuse et en 2008, on lui retire son permis de conduire et sa société est en faillite pour mauvaise gestion. Et c'est en novembre 2009 que nous l'avons rencontré à la commission d'attribution des permis de conduire. Alors qu'il souhaitait récupérer son permis de conduire, il répondait de façon agressive à toutes nos questions dès lors que fût évoquée la possibilité qu'il ne récupère pas son permis.

En 2010, devant l'aggravation des troubles du comportement, de nouveaux tests neuropsychologiques sont réalisés. Ces tests comportent la plupart des tests décrits en première partie de cette thèse : test de Stroop, Tour de Londres, le Wisconsin Cards Sorting Test, etc. et des tests écologiques de mise en situations réelles. Ces tests ont montré : « ... une aggravation des troubles cognitifs (mémoire épisodique, mémoire de travail et dysfonctionnement exécutif), ainsi qu'une amplification des troubles du comportement résultant probablement d'une intrication du dysfonctionnement exécutif et de troubles psychiatriques... ». Ces tests montrent aussi des troubles de l'organisation des informations à stocker, une atteinte de la mémoire sémantique, une difficulté à s'adapter à des changements environnementaux, « ... un dysfonctionnement exécutif qui se manifeste par des difficultés d'organisation et de prises de décision, ainsi qu'un émoussement de l'esprit critique et du jugement... ». Il présente même une attitude puérile lors de certains tests.

Madame L. explique que « devant une situation, il ne sait plus juger et prendre une décision ».

Monsieur L. présente également un syndrome dépressif sévère avec plusieurs tentatives de suicide.

Aujourd'hui Monsieur L. est en invalidité catégorie 2 depuis novembre 2010 et sous curatelle renforcée depuis juin 2011.

Madame L. se bat pour faire reconnaître le handicap de son mari, sachant que la prise en charge sanitaire, médico-sociale et sociale des traumatisés crâniens n'a de cadre juridique que depuis 2004 !

2/Conclusion sur le cas de Monsieur L. :

Le cas de Monsieur L. montre bien le syndrome préfrontal apparu dans les suites d'un traumatisme crânien. La physiopathologie de ce syndrome préfrontal est complexe, plusieurs causes peuvent être évoquées pour l'expliquer :

-lésion de l'aire préfrontale lors du traumatisme par l'hypertension intracrânienne suite à l'œdème cérébral post-traumatique et également par traumatisme directe du lobe frontal, puisque les comptes-rendus font état d'une plaie frontale,

-l'anoxie cérébrale engendrée par les crises convulsives,

-la lésion du carrefour temporo-pariéto-occipital.

1/Le témoignage de l'épouse d'un patient traumatisé crânien :

Madame B., famille de victime d'un traumatisme crânien, a accepté de m'accorder un entretien pour témoigner de son histoire et de sa souffrance.

Il y a six ans, la vie de la famille B. a basculé. Monsieur B., viculteur, père de quatre enfants, et travaillant soixante-dix heures par semaines, est victime d'un grave accident de la route. Un camion de trente-huit tonnes vient à toute vitesse heurter sa voiture. Le traumatisme crânien est grave. Monsieur B. est opéré de toute urgence d'un hématome sous-dural, il restera six semaines dans le coma. Il conserve comme séquelle apparente une aphasie définitive et des troubles de la mémoire qui régresseront dans les six premiers mois. Puis, c'est au quotidien que Madame B. découvre les modifications de comportement de son mari. Alors qu'il était jovial, « une force de la nature », « c'est lui qui menait le couple » dit Madame B., il est devenu « incapable d'avoir une volonté ». « Il n'a plus de pensée par lui-même » dit-elle. Il présente parfois des accès de violence imprévisibles envers ses enfants, et ne réagit pas aux événements qui devraient l'affecter. La vie familiale se retrouve profondément perturbée par cet accident. Monsieur B. est actuellement incapable de reprendre son activité professionnelle. La Sécurité Sociale lui reconnaît une indemnisation à 80%, mais selon Madame B. l'expertise n'aurait comporté aucun test comportemental...

J/Un exemple de prévention des traumatismes crâniens : le port du casque de vélo :

Une étude publiée en 2009 par Thomson et coll. (175) a montré en réalisant une méta-analyse que le port du casque à vélo réduit le risque de traumatisme crânien de 63 à 88%, et le risque de traumatisme facial de 65%.

K/Conclusion sur les patients traumatisés crâniens :

Les traumatismes crâniens, quelle que soit la localisation de l'impact, provoquent le plus souvent des lésions frontales. Et de nombreux patients se trouvent incapables de retrouver une vie normale longtemps après que les symptômes aigus de leur traumatisme se soient dissipés.

Le rôle du médecin généraliste sera capital pour ces patients :

- prévenir les traumatismes crâniens, par exemple en promouvant le port du casque de vélo,
- mais aussi repérer les symptômes de la préfrontalité chez les traumatisés crâniens, les orienter vers les bons spécialistes et les bonnes structures, faire de la vulgarisation auprès des patients et de leurs familles en quête d'explications, afin de leur apporter une information claire, loyale et appropriée,
- et également les aider à faire valoir leurs droits et à obtenir des pensions d'invalidité s'ils y ont droit.

VI/Les effets du stress :

A/Introduction sur le stress :

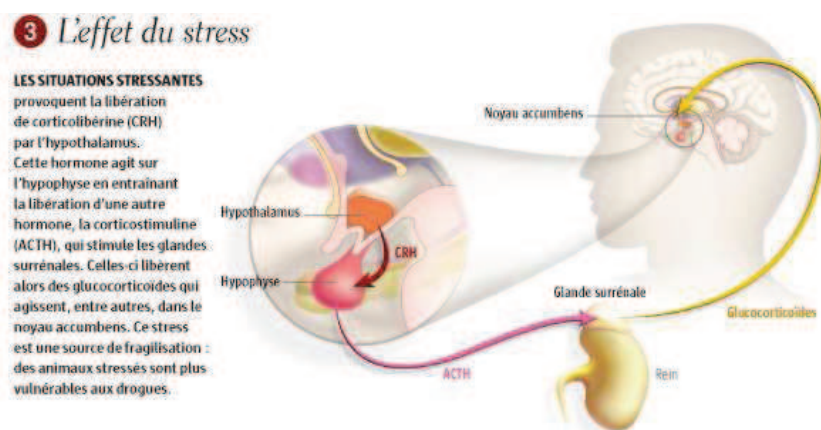
Les stimuli menaçants (25) provoquent la libération par l'hypophyse de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui induit à son tour celle d'une hormone corticoïde par les glandes surrénales. Cette hormone gagne ensuite le cerveau par le sang. Sa libération va d'abord aider l'organisme à affronter le stress, mais si celle-ci se prolonge, elle peut avoir un effet pathologique en interférant avec les fonctions cognitives et même provoquer des dégâts dans le cerveau.

B/Les effets neuropsychologiques du stress :

Plusieurs études ont montré (176) que l'exposition au stress fait chuter les performances des tâches qui requièrent une réflexion complexe et flexible, mais améliore les performances des tâches simples et/ou bien rodées. On sait maintenant que les tâches impactées négativement par le stress sont celles qui font appel au cortex préfrontal. Il est important de noter que l'impact du stress sur ces performances peut changer en fonction de la capacité du patient à faire preuve de self-control par rapport au stress de la situation.

En fait, un stress aigu incontrôlable lèse les fonctions cognitives médiées par le cortex préfrontal et transfère le contrôle des émotions et du comportement sur des circuits cérébraux plus primitifs (amygdale, hippocampe).

Figure 32 schéma : l'effet du stress (66)



Puis en janvier 2009, Liston et coll. (177) ont étudié les séquelles structurales du cortex préfrontal et comportementales à long terme du stress chronique. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont soumis 20 adultes sains à un stress pendant un mois. A la fin de ce premier mois, ces 20

adultes ont été soumis à une imagerie cérébrale par IRM fonctionnelle, alors qu'ils réalisaient des tests attentionnels impliquant le cortex préfrontal. Puis un mois plus tard, alors qu'ils n'étaient plus soumis à aucun stress, une deuxième imagerie cérébrale par IRM fonctionnelle et de tests attentionnels a été réalisée. Les résultats de ces adultes soumis à un stress ont été comparés aux résultats d'adultes non stressés et ayant réalisé les mêmes épreuves au même moment. Les résultats de cette étude montrent que le stress psychologique impacte négativement les performances attentionnelles, et perturbe la connectivité fonctionnelle du réseau fronto-pariétal qui a un rôle de médiateur pour le travail attentionnel. D'autre part, ces effets du stress sont réversibles, car après un mois sans stress, il n'y a plus de différences entre les sujets ayant subi un stress un mois auparavant et les sujets contrôles.

C/Le substrat neural du stress chronique :

1/Au niveau du cortex préfrontal :

En juillet 2006, Liston et coll. (136) ont publié une étude sur les altérations de la morphologie des dendrites induites par le stress, au niveau du cortex préfrontal médial et orbito-frontal. Pour réaliser cette étude, des rats ont été soumis à un stress pendant 21 jours. Puis ils ont été soumis à des tâches testant leur attention. Ces tâches testent des fonctions exercées par le cortex préfrontal médial et orbito-frontal. Une partie de ces rats a été autopsiée pour étudier les dendrites des cellules pyramidales des couches II et III du cortex préfrontal médial et orbito-frontal. Les résultats de cette étude ont montré qu'un stress chronique induit :

-une altération de l'attention ;

-dans le cortex préfrontal médial : une rétraction correspondante de la taille des dendrites des cellules pyramidales d'environ 20%, ainsi qu'une diminution de l'arborisation des dendrites des mêmes cellules. Et la diminution de cette arborisation permet de prédire les performances aux tests attentionnels ;

-dans le cortex préfrontal orbito-frontal : une diminution de l'arborisation des dendrites des cellules pyramidales des couches II et III d'environ 43%. Mais la taille des dendrites n'est pas modifiée dans le cortex préfrontal orbito-frontal.

Les auteurs concluent que le remodelage dendritique du cortex préfrontal est probablement la cause du déficit attentionnel dans les maladies liées au stress.

Puis en février 2010, Goodfellow et coll. (15) ont étudié les modifications cellulaires frontales survenant dans les situations de stress. En effet, chez un individu sain, les couches II et III du cortex préfrontal contiennent un taux élevé de récepteur à la sérotonine 5-HT_{1A} et un taux significativement plus faible chez les individus stressés. Dans cette étude, les auteurs ont étudié

comment la sérotonine module les neurones pyramidaux des couches II et III dans le cortex préfrontal de rats dans la période postnatale et chez des rats adultes. Les résultats de cette étude ont montré que : la sérotonine inhibe directement les neurones pyramidaux lors du développement postnatale. D'autre part, les rats soumis à un stress au tout début de leur vie présentent des taux significativement plus élevés de sérotonine 5-HT1A pendant la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine de vie. Il en découle que des taux élevés de sérotonine à l'âge adulte provoquant des comportements d'isolement social, peuvent être la résultante d'un taux de sérotonine élevé dans les neurones des couches II et III, depuis la jeune enfance. Ces résultats suggèrent un lien entre les événements du début de la vie et expériences à l'âge adulte.

Et en mai 2010, Bloss et coll. (135) ont publié un article dans lequel ils étudient les effets interactifs du stress et de l'âge sur la plasticité structurelle du cortex préfrontal. Le but de cette étude était de rechercher si l'âge influence la réversibilité des modifications morphologiques liées au stress, des neurones du cortex préfrontal médian. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont soumis soixante-neuf rats de 3, 12 et 20 mois à un stress chronique pendant 21 jours. Environ 24 heures après le dernier stress, les rats ont été tués, puis autopsiés. Le poids des rats, et de leurs glandes surrénales a été mesuré, et des coupes histologiques cérébrales ont été étudiées. Les résultats de cette étude ont montré :

-pour les rats âgés de 3 mois :

-une diminution du gain de poids, et une augmentation du poids des glandes surrénales, qui se normalisent après 3 semaines d'arrêt du stress,

-une diminution de la longueur des dendrites de la région préfrontale réversible à l'arrêt du stress,

-pour les rats âgés de 12 mois :

-une perte de poids, et une augmentation du poids des glandes surrénales, qui se normalisent après 3 semaines d'arrêt du stress,

-une diminution de la taille des dendrites de la région préfrontale, partiellement réversible à l'arrêt du stress,

-pour les rats âgés de 20 mois :

-une perte importante de poids et une augmentation du poids des glandes surrénales, qui ne se normalisent pas après l'arrêt du stress,

-une diminution de la taille des dendrites non réversible à l'arrêt du stress.

Les résultats de cette étude montrent bien que le stress chronique entraîne une atteinte de la plasticité du cortex frontal, qui devient de moins en moins réversible avec l'âge.

2/Au niveau de la voie hippocampe-cortex préfrontal :

L'hippocampe se projette sur le cortex préfrontal par des axones de neurones originaires du subiculum qui font des synapses avec des cellules pyramidales et des interneurons des couches II et III du cortex préfrontal médial. Et la modulation de l'activité synaptique de la connexion entre l'hippocampe et le cortex préfrontal contribue aux processus d'apprentissage, de mémoire et de réponse au stress (car ces deux régions inhibent la production de corticotrophin-releasing hormone CRH dans le noyau hypothalamique paraventriculaire).

En 2007, Cerqueira et coll. (178) ont analysé l'impact du stress chronique sur l'intégrité de la voie hippocampe-cortex préfrontal chez le rat. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont d'abord soumis des rats stressés de façon chronique et des rats contrôles à des tests comportementaux testant séparément le cortex préfrontal et l'hippocampe. Puis ils ont soumis des rats à un stress chronique pour évaluer les impacts du stress sur la plasticité synaptique de la voie hippocampe-cortex préfrontal. Puis, ils ont mesuré l'impact du stress sur le volume du cortex préfrontal. Enfin, l'assemblage des analyses comportementales et du volume du cortex préfrontal pour déterminer les modifications induites par le stress. Les résultats de cette étude montrent que le stress induit :

- de sévères perturbations de la mémoire de travail, et de la flexibilité comportementale,
- une diminution de la plasticité synaptique qui provoque une diminution de la connectivité de la voie hippocampe-cortex préfrontal,
- et une atrophie du cortex préfrontal.

Les auteurs concluent que le cortex préfrontal a un rôle fondamental dans les réponses inadaptées au stress et que c'est une zone cible pour agir sur les troubles liés au stress.

D/Conclusion sur le rôle du cortex préfrontal dans la sensation de stress :

Ainsi, le stress impacte négativement le fonctionnement du cortex préfrontal avec tout ce que cela implique sur l'attention, l'inhibition, les fonctions exécutives, la mémoire de travail, le système de la récompense et le comportement de manière générale.

Il appartient donc au médecin généraliste de repérer le patient stressé. L'amélioration des performances préfrontales est donc un argument supplémentaire pour conseiller au patient un rythme de vie sain.

VII/La schizophrénie :

Comme le dit J. Ledoux : « La santé mentale est maintenue par une hygiène émotionnelle et les problèmes mentaux traduisent dans une large mesure la rupture de cet équilibre émotionnel » (25).

A/Définition de la schizophrénie :

La schizophrénie est une maladie mentale sévère (179) constituée d'une symptomatologie dissociative, délirante et autistique, l'évolution désorganise en profondeur la personnalité des sujets et peut conduire à un état démentiel terminal.

Il s'agit d'une psychose fréquente, touchant 1% de la population, et d'évolution chronique (supérieure à 6 mois). Cette psychose débute chez l'adulte jeune, chez qui l'on retrouve souvent des anomalies prémorbides du développement psychomoteur et affectif, et parfois des traits de personnalité prémorbide comme la personnalité schizoïde avec une indifférence aux relations et une inactivité, ou la personnalité schizotypique avec un trouble de l'adaptation et une bizarrerie des idées.

B/Les anomalies cognitives de la schizophrénie :

En 1998, Hutton et coll. (180) ont étudié les fonctions exécutives des patients présentant un premier épisode de schizophrénie. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont soumis 30 patients schizophrènes au tout début de leur maladie, et 30 sujets contrôles à des tests évaluant les capacités de planification, de mémoire de travail, et de flexibilité mentale. Pour faire cette étude, les auteurs ont soumis 30 patients schizophrènes et 30 sujets sains contrôles à une batterie de tests neuropsychologiques. Les résultats de cette étude ont montré que : les patients schizophrènes ont de moins bons résultats que les sujets contrôles pour tous les tests. Et une analyse plus poussée de ces résultats montre que les patients ont une faible capacité à anticiper et à organiser leurs réponses, et ont un déficit de la mémoire de travail. En revanche leurs capacités sont intactes pour ce qui est de changer le motif de leur attention et d'inhiber une réponse. Cette étude montre bien que les patients schizophrènes ont dès le début de leur maladie un profond déficit des fonctions exécutives.

En 2005, Lee et coll. (181) ont étudié le déficit cognitif des patients schizophrènes. Pour cela, ils ont réalisé une méta-analyse pour savoir si les patients schizophrènes présentent un déficit de la mémoire de travail quelle que soit la méthodologie utilisée pour l'étude. Les résultats de cette étude ont montré que les patients schizophrènes ont un déficit de la mémoire de travail quelle que soit la méthodologie utilisée.

En 2010, Gold et coll. (182) ont étudié la mémoire de travail de patients schizophrène afin de déterminer si leur déficit de mémoire de travail touche la capacité de stockage, ou la précision de la mémoire de travail et s'il y a une amplification de ces déficits lorsque la durée de rétention de l'information en mémoire augmente. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont soumis 31 patients schizophrènes et 26 sujets sains contrôles à un test évaluant la mémoire de travail. Les résultats de cette étude ont montré que, par rapport aux cas contrôles :

-les patients schizophrènes ont une nette diminution du nombre d'items qu'ils peuvent stocker en mémoire de travail,

-les patients schizophrènes n'ont pas présenté de différences dans la précision des items qu'ils ont stockés en mémoire,

-l'augmentation du délai entre l'encodage et le rappel, n'a pas provoqué d'aggravation de ce déficit chez les patients schizophrènes.

C/Etio-pathogénie :

La schizophrénie semble être d'origine multifactorielle, mais il existe plusieurs hypothèses explicatives :

1/Existence d'anomalies structurelles du cerveau :

En juillet 2010, El-Sayed et coll. (183) ont testé l'hypothèse qu'un déficit de substance grise est impliqué dans l'apparition précoce de la schizophrénie chez les jeunes psychotiques. Pour cela, ils ont mesuré par Imagerie par Résonance Magnétique IRM, le volume cérébral de 12 jeunes psychotiques ayant une schizophrénie, chez 12 jeunes psychotiques ayant des troubles de l'humeur et chez 17 jeunes adultes contrôles. Les résultats de cette étude ont montré que :

- les patients psychotiques schizophrènes ont un volume cérébral total plus petit que les patients psychotiques ayant un trouble de l'humeur, et que les sujets contrôles,

- les patients psychotiques schizophrènes ont un déficit de substance grise principalement au niveau des lobes frontal et pariétal, et ne présentent pas de différences pour ce qui est des volumes de substance blanche.

Les auteurs suggèrent que les déficits de substance grise au niveau frontal et pariétal ne sont pas toujours associés à la psychopathie, mais peuvent être associés de façon spécifique à la schizophrénie.

Puis en avril 2010, Sigurdsson et coll. (184) ont étudié le rôle des troubles de la connexion entre les lobes frontal et temporal dans la schizophrénie. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont étudié des souris présentant la mutation génétique au niveau du chromosome 22 qui est, chez l'homme, le principal facteur de risque de schizophrénie. Et pour étudier la connectivité fonctionnelle entre les lobes frontal et temporal, les auteurs ont étudié la synchronisation des cellules entre le cortex frontal et l'hippocampe chez des souris présentant la mutation et des souris contrôles non mutées, lors de la réalisation d'une tâche impliquant la mémoire de travail. Les résultats de cette étude ont montré que :

-chez les souris non mutées, la synchronisation entre l'hippocampe et le cortex préfrontal augmente lors de la réalisation de la tâche impliquant la mémoire de travail,

-chez les souris mutées, la synchronisation entre l'hippocampe et le cortex préfrontal diminue lors de la réalisation de la tâche impliquant la mémoire de travail.

Les auteurs suggèrent par ces résultats que la mutation génétique du chromosome 22 cause le déficit de connectivité entre l'hippocampe et le cortex préfrontal et que ceci est une composante fondamentale de la physiopathologie de la schizophrénie.

Puis en juillet 2010, Gutiérrez-Galve et coll. (185) ont étudié la corrélation entre les modifications du cortex fronto-temporal et les troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont soumis 37 patients dont 34 présentant un premier épisode de schizophrénie et 3 patients présentant des troubles schizoaffectifs pour la première fois, ainsi que 38 sujets sains contrôles, à des mesures de l'épaisseur du cortex fronto-temporal et à des tests neuropsychologiques évaluant le QI actuel et prémorbide, la mémoire de travail et la mémoire verbale, et les fonctions exécutives. Les résultats de cette étude ont montré que :

-les patients schizophrènes ou présentant des troubles schizoaffectifs ont une diminution de la surface du cortex fronto-temporal, plus marquée au niveau temporal,

-il n'y a pas de différence d'épaisseur du cortex fronto-temporal entre les patients et les sujets contrôles,

-il existe chez les patients schizophrènes une association significative entre le QI prémorbide et le QI à l'apparition de la maladie avec la surface du cortex fronto-temporale, mais pas avec l'épaisseur de ce cortex ;

-et chez les patients schizophrènes, les capacités de la mémoire de travail sont associées de façon significative à la surface du cortex frontal.

Le volume cortical étant déterminé génétiquement, et la corticogénèse ayant lieu in utero, les auteurs concluent cette étude en suggérant la présence de perturbations précoces de la corticogénèse dans la schizophrénie.

2/Théories neurochimiques :

Ces théories soutiennent qu'il existe dans la schizophrénie une altération du fonctionnement dopaminergique et sérotoninergique avec un fonctionnement hyperdopaminergique.

3/Une origine génétique :

La principale hypothèse étiologique est actuellement celle de microdélétions ou de microduplications au niveau de certains loci, regroupées sous le terme de variations du nombre de copies (ou copy number variations CNVs). Ces CNVs contiennent des gènes impliqués dans la neurotransmission ou dans la formation ou l'entretien des synapses. En 2009, Guilmatre et coll. (186) ont montré la présence de ces CNVs chez des patients schizophrènes, autistes ou ayant des retards mentaux. Les auteurs précisent que ces CNVs ne semblent pas spécifiques d'une pathologie ou d'une autre, car on peut retrouver un CNVs identique au niveau d'un même locus dans plusieurs de ces trois pathologies. D'autre part, la présence de ces mêmes CNVs dans ces pathologies suggère une origine pathogénique identique.

En 2010, Schoder et coll. (187) ont recherché s'il y a une étiologie commune entre la démence frontotemporale et la schizophrénie. Cette étude a été réalisée en trois étapes :

- la première a consisté à évaluer le risque de développer une schizophrénie chez les parents du premier degré de patients atteints d'une démence fronto-temporale ;
- la deuxième a consisté à recherché la mutation génétique chez des proches du premier degré de patients ayant une démence frontotemporale pour lesquels une mutation génétique a été retrouvée et qui ont dans leur entourage du premier degré un patient schizophrène ;
- la troisième a consisté à réaliser une caractérisation clinique, neuropsychologique et neuroradiologique de patients ayant une démence frontotemporale ou une schizophrénie dans des familles où l'on retrouve les deux pathologies.

Les résultats de cette étude montrent un lien significatif entre les deux pathologies. Les auteurs concluent par une probable expression phénotypique variable de mutations génétiques identiques, et suggèrent qu'il y ait un continuum entre les deux pathologies en fonction de l'âge.

Puis en juin 2001, Egan et coll. (188) ont étudié l'impact du polymorphisme génétique Val108/158Met du gène codant pour la catechol-O-méthyltransferase (COMT) sur le mécanisme moléculaire du fonctionnement préfrontal. En effet, ce polymorphisme est associé à un risque accru de schizophrénie. En effet la COMT est impliquée dans le catabolisme de la dopamine au niveau préfrontal, la dopamine étant impliquée dans la modulation de la réponse neuronale dans la mémoire de travail. Les auteurs ont donc soumis 175 patients schizophrènes, 219 de leurs frères et

sœurs sains, et 55 sujets contrôles, au Wisconsin Card Sorting Test. Les résultats de cette étude ont montré que :

-la présence de ce polymorphisme est corrélée à plus de persévérations au test de Wisconsin Card Sorting Test.

Ce résultat suggère que l'allèle COMT Val, parce qu'il augmente le catabolisme de la dopamine au niveau préfrontal, porte atteinte aux capacités cognitives, et par ce biais augmente le risque de schizophrénie.

4/Les facteurs environnementaux :

Un argument fort en faveur des facteurs environnementaux est que la schizophrénie est 8 fois plus fréquente dans les classes socio-économiques défavorisées que dans les classes favorisées (189). Mais il faut mettre un bémol à ce résultat si l'on considère que les états prémorbides de la schizophrénie, comme les anomalies du développement psychomoteur, ou les personnalités schizoïdes ou schizotypiques sont des facteurs de difficultés sociales et donc économiques.

Cannabis et schizophrénie :

La consommation de cannabis peut mener à l'expression de symptômes psychotiques transitoires (24) tels que : dépersonnalisation, déréalisation, sensation de perte de contrôle de soi, peur de mourir, peur panique irrationnelle et idées paranoïdes.

En 2000, Hall et coll. (190) ont voulu répondre à deux questions en réalisant une méta-analyse :

-Y a-t'il une psychose cannabique ? La réponse est qu'il existe une forme de psychose cannabique due à la consommation de fortes doses de THC et qu'elle est rare. Cette forme de psychose disparaît après arrêt du cannabis.

-Est-ce que la consommation de cannabis met en exergue une psychose jusque là latente ? La réponse est que la consommation de cannabis peut mener à une psychose chronique qui persiste après abstinence.

Le cannabis (72) accélère le cours évolutif de la schizophrénie, avec des décompensations plus brutales, plus précoces, des rechutes plus nombreuses, une compliance moindre aux soins et un pronostic plus péjoratif. Mais le cannabis, provoque également des schizophrénies, le risque de développer une schizophrénie est multiplié par 4 chez les consommateurs réguliers de cannabis.

En 1969, Andreasson et coll. (cité par (72)) ont suivi sur quinze ans une population d'environ 50000 conscrits suédois âgés de dix-huit à vingt ans, pour évaluer leur risque de développer une schizophrénie en fonction de la quantité de cannabis qu'ils ont consommée. La cohorte de cette

étude a été réévaluée en 2002 par Zammit et coll. (191) afin de suivre cette cohorte sur une durée plus longue et d'éliminer des biais. En effet, certaines informations, comme les traits de personnalité préexistants à la consommation de cannabis et la consommation concomitante d'autres drogues, n'étaient pas prises en compte dans l'étude d'Andreasson. Les conscrits avaient rempli un questionnaire évaluant leur consommation de drogues.

Les résultats de l'étude de Zammit à partir de la cohorte d'Andreasson, montrent un effet dose-dépendant entre le nombre de joints fumés et le risque de développer une schizophrénie.

Figure 33 schéma : évolution des cas de schizophrénie en fonction du nombre de joints de cannabis fumés dans la cohorte de suédois selon Andreasson (cité par (72)).

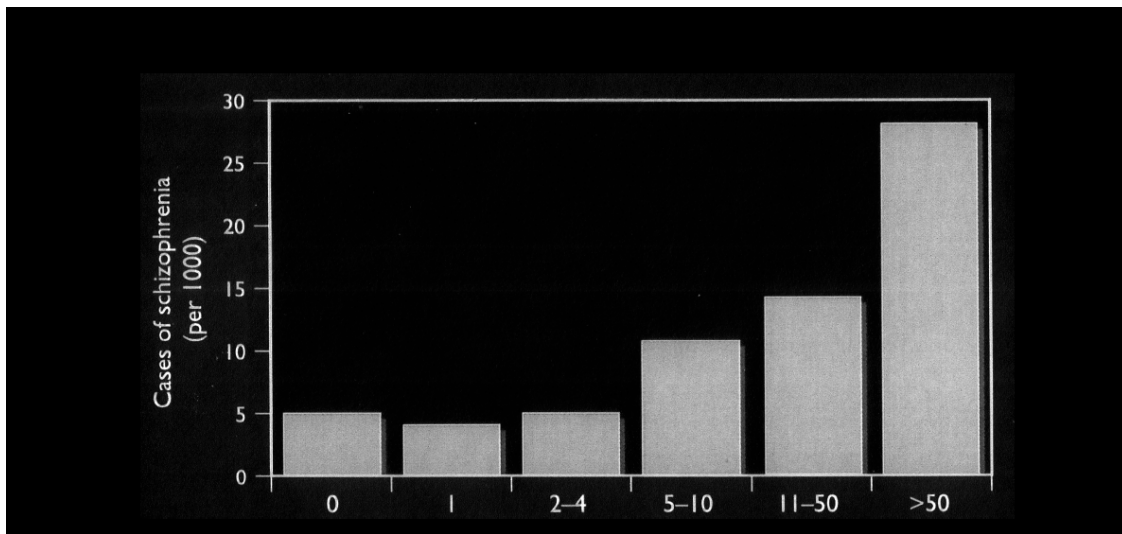


Tableau 3 Odds ratio selon le niveau de consommation d'après la cohorte d'Andreasson.

Niveau de consommation pendant l'étude	Risque de schizophrénie en pourcentage	Odds ratio
Pas de consommation	0,6 %	
2 à 3 fois	0,6 %	1
4 à 10 fois	1,1 %	1,9
5 à 10 fois	1,9 %	3,2
Plus de 50 fois	3,8 %	6,7

Les auteurs précisent que ces chiffres ne peuvent pas être expliqués par le fait que des patients déjà schizophrènes consommeraient du cannabis, comme une médication en rapport avec les symptômes qu'ils ressentent.

Et ils concluent cette étude par le fait que si le cannabis était totalement éliminé de la population, 13% des schizophrénies pourraient être évitées.

Et tout récemment en mars 2011, Kuepper et coll. (192) ont publié une étude dans laquelle les auteurs ont étudié, sur une période de 10 ans, 1923 sujets jeunes âgés de 14 à 24 ans. Ils ont été testés sur le plan psychiatrique à l'enrôlement dans l'étude, puis à 3 ans et demi (fin de la phase 1) puis après 8 ans de suivi (fin de la phase 2). L'incidence des symptômes psychotiques infracliniques ou non, dépistés par le questionnaire spécifique, a ainsi pu être évaluée en fonction de l'usage ou non de cannabis. Parmi les sujets n'ayant jamais eu de symptômes psychotiques, ni jamais consommé de cannabis au moment de l'inclusion dans l'étude, l'usage de cannabis durant la phase 1 augmentait le risque de troubles psychotiques durant la phase 2. Et en fin d'étude, 14% des jeunes ayant consommé du cannabis, contre 8% de ceux n'en ayant jamais consommé avaient des symptômes psychotiques.

Quels sont les fondements neurologiques de la psychose due au cannabis ?

Existe-t-il un lien neurobiologique entre la consommation de cannabis et l'apparition d'une schizophrénie ? Les dernières études scientifiques montrent en effet une interaction entre les systèmes cannabinoïdes et dopaminergiques.

En 2001, Dean et coll. (193) ont étudié les modifications du système cannabinoïde chez les patients schizophrènes ayant consommé de grandes quantités de cannabis. Les résultats de cette étude ont montré qu'il y a chez les patients qui développent une schizophrénie une augmentation des récepteurs cannabinoïdes dans le cortex préfrontal.

D/Une étude de neuro-imagerie :

L'hypofrontalité des patients schizophrènes était assez controversée, c'est pourquoi en 2004, Hill et coll. (194) ont étudié par imagerie cérébrale fonctionnelle les différences entre des patients schizophrènes et des sujets sains. Pour cela, ils ont réalisé une méta-analyse de toutes les études déjà parues sur le sujet. Les résultats de cette étude ont montré chez les patients schizophrènes une hypofrontalité, c'est-à-dire une diminution du flux sanguin cérébral frontal et du métabolisme cérébral frontal à la fois au repos et lorsque le patient réalise des tests neuropsychologiques.

E/Conclusion sur la schizophrénie :

Le symptôme cognitif fondamental de la schizophrénie est donc un déficit de la mémoire de travail due à un dysfonctionnement frontal. Les causes de cette maladie sont multiples, mais toujours en lien avec un dysfonctionnement frontal. Il appartient donc encore au médecin généraliste :

-de faire de la prévention, d'informer les jeunes consommant du cannabis ou à risque d'en consommer des risques de schizophrénie qu'ils encourent ;

-d'évoquer le diagnostic de schizophrénie au plus vite ;

-d'orienter le patient vers le bon spécialiste ;

-de mettre en place les structures adaptées pour :

-protéger le patient. En effet, si l'on considère qu'un patient présentant un déficit des fonctions exécutives a du mal à tenir compte des conséquences futures de ses actes, la gestion de l'argent pourra devenir un problème, et la mise en place d'une tutelle ou d'une curatelle sera peut-être nécessaire. Enfin, il pourra être nécessaire d'évaluer l'aptitude du patient à la conduite automobile ;

-aider le patient : adaptation du poste de travail, etc. ...

IX/Préfrontalité et vie familiale :

Dans une étude publiée en 2009, Minagawa-Kawai et coll. (195) ont trouvé que l'attachement social et émotionnel de la mère à son enfant implique les aires préfrontales. En effet, les mères présentent une activation de la région antérieure du cortex préfrontal orbito-frontal lorsqu'elles voient leur enfant et pas lorsqu'elles voient un autre enfant. Et l'amplitude de cette activation est corrélée avec la bonne humeur de l'enfant. D'autre part, les enfants présentent une activation spécifique de cette même région (la région antérieure du cortex orbito-frontal) de leur cortex préfrontal lorsqu'ils voient le sourire de leur mère. Cette étude montre de façon concrète le rôle du cortex préfrontal dans l'encodage et la régulation des affects, et dans l'attachement.

D'autre part, Whittle et coll. (196) ont trouvé une corrélation entre le volume de l'amygdale chez l'enfant et la durée de la relation d'agressivité entre l'enfant et ses parents survenant à l'adolescence. Il y a également une corrélation entre le volume des structures préfrontales et les comportements affectifs. En effet, plus la durée de la relation conflictuelle entre enfant et parents est courte, plus le volume du cortex paralimbique antérieur de l'enfant diminue. Et plus cette relation conflictuelle augmente, plus le volume du cortex orbito-frontal gauche diminue.

Ces études montrent à quel point ce lobe frontal est précieux et à quel point il est important d'en prendre soins. Le rôle de prévention et d'information du médecin généraliste, bien souvent appelé médecin de famille, est donc capital.

X/Préfrontalité et vie intérieure :

La capacité à élaborer une vie intérieure par la prière et la méditation est le propre de l'homme. Nous allons voir dans ce paragraphe que cette spiritualité ne peut se faire sans l'aire préfrontale.

Dans une interview (197) à propos de son livre *The Spiritual Brain*, M. Beauregard (chercheur en neurobiologie des expériences mystiques à l'Université de Montréal) dit que le cerveau est le médiateur des expériences spirituelles, comme de toutes les expériences de vie de l'existence humaine. Ce qui ne veut pas dire que le cerveau crée ces expériences.

Une étude réalisée en 2010 par Fleming et coll. (198) ont étudié le lien entre la capacité d'intériorité d'un individu et son anatomie frontale. Ils ont d'abord énoncé le principe que la introspection réfère à la capacité de percevoir une décision correcte ou fautive. Les auteurs ont donc soumis des volontaires sains à des tests les obligeant à prendre des décisions, leur ont demandé le degré de confiance qu'ils avaient dans la décision qu'ils avaient prise, et ont réalisé des biométries cérébrales par IRM. Ils ont trouvé que les capacités d'intériorité d'un individu sont corrélées avec le volume de substance grise dans la région préfrontale antérieure droite. Cette étude pourrait amener à penser que les capacités d'intériorité ont évolué au cours de l'évolution phylogénétique en même temps que la région préfrontale s'est développée.

Afin d'étudier l'influence de la méditation sur le fonctionnement cérébral, Lutz et coll. (199) ont soumis des sujets pratiquant le Bouddhisme depuis plusieurs années et des sujets contrôles à des électroencéphalogrammes (EEG). Les résultats de cette étude ont montré que les sujets pratiquant régulièrement la méditation émettent d'avantage d'ondes gamma que les sujets contrôles, en particulier au niveau des aires préfrontales. Or ces ondes gamma sont des ondes de haute fréquence que l'on retrouve lorsque le cerveau met en œuvre une fonction cognitive supérieure comme l'attention. Le cerveau peut donc s'entraîner, comme un muscle. Et comme il y a un phénomène maintenant bien établi de plasticité cérébrale, les auteurs démontrent par cette étude que la méditation façonne la matière grise.

Puis en 2011, Schjoedt et coll. (200) ont étudié par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) fonctionnelle ce qu'il se passe au niveau cérébral lorsque des croyants reçoivent la prière de personnes qu'ils croient dotées de pouvoir. Les résultats de cette étude montrent que les croyants désactivent leur réseau frontal, et ce principalement au niveau du cortex préfrontal médial et dorso-latéral. Et les auteurs concluent cette étude par le fait que ces résultats sont transposables dans les relations sociales, lorsqu'un individu est soumis à une autorité.

Ainsi la prière active provoque une activation préfrontale importante et le fait de recevoir une prière de la part de quelqu'un que l'on croit doté de pouvoir provoque une désactivation préfrontale.

XI/Bénéfice de l'exercice physique sur le fonctionnement préfrontal :

En 2007, Kramer et coll. (201) ont étudié l'influence de l'activité physique sur les capacités cognitives, le fonctionnement cérébral et les structures du cerveau. Pour cela, ils ont réalisé une méta-analyse en étudiant :

- des études prospectives et épidémiologiques observant la survenant de maladies neuro-dégénératives chez les personnes âgées,
- des essais cliniques évaluant l'effet de l'activité physiques sur les performances de tests cognitifs et sur les structures cérébrales,
- la littérature qui explore les mécanismes moléculaires des effets de l'activité physique chez l'animal,

Les auteurs concluent leur étude pour le fait que l'exercice physique protège contre l'apparition de maladies neuro-dégénératives, et améliore les fonctions cognitives et cérébrales.

En juillet 2011, Eric Ahlskog (202) rappelle que chez l'animal, l'exercice physique améliore la plasticité neuronale et augmente l'expression de facteurs neurotrophiques et que la sédentarité a les effets opposés. Il rappelle également que chez l'Homme, l'activité physique augmente la sécrétion dans le sérum de BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) dont on sait qu'il passe la barrière hémato-encéphalique.

D'autre part, comme le montre l'étude de Korhonen et coll. (203) réalisée chez des jumeaux finlandais le niveau d'activité physique à l'adolescence est prédictif du risque d'alcoolisme ou de la consommation de substances illicites à l'âge adulte.

Promouvoir l'activité physique chez les jeunes serait donc un formidable moyen de les protéger des agressions de leurs aires préfrontales encore immatures.

Parmi tous les effets positifs pour la santé de l'activité physique (204) : prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires, diminution du risque de certains cancers (colorectal, sein, colon, prostate, endomètre, poumon), prévention de la prise de poids, augmentation de la capacité pulmonaire, amélioration du bien-être émotionnel et de la perception de soi, il faut donc rajouter la prévention des maladies neuro-dégénératives et l'amélioration des fonctions cognitives et cérébrales. Un argument de plus pour le médecin généraliste pour inciter ses patients à pratiquer un sport !

Conclusion :

Ainsi, nous l'aurons compris, le rôle de l'aire préfrontale est de rendre la conduite du sujet cohérente avec ses intentions.

Le rôle du médecin généraliste est donc capital dans notre société si l'on considère le très grand nombre de patients potentiellement frontaux. En effet, si l'on ajoute les 5 millions de personnes qui ont des difficultés médicales, psychologiques ou sociales à mettre en relation avec l'alcool (95), aux 200000 personnes qui consomment de la cocaïne (88), aux 1,2 millions de consommateurs réguliers de cannabis (71), à tous les enfants hyperactifs, sans oublier les traumatisés crâniens, et les personnes présentant une démence fronto-temporale, et sachant qu'il y a en France environ 100000 médecins généralistes (94), on se rend compte que le médecin généraliste est sans cesse au contact des patients frontaux.

Les rôles du médecin généraliste sont donc :

- de repérer les symptômes de la préfrontalité, de repérer tous ces Phinéas Gage, pour les accompagner du mieux possible,
- de savoir orienter les patients vers les bons spécialistes,
- de faire de la prévention auprès des femmes enceintes qui consomment des drogues, auprès des conducteurs automobiles qui prennent des risques en n'étant pas aptes à la conduite automobile, ou en consommant des substances avant de prendre le volant, auprès des adolescents qui sont de par leur âge à risque de consommer des drogues,
- d'informer les patients et les familles des patients,
- de prévoir l'autonomie et les possibilités d'insertion sociale et professionnelle,
- d'évaluer l'aptitude d'un patient à la conduite automobile,
- de faire le lien entre les différents professionnels de santé qui interviendront dans cette prise en charge multidisciplinaire,
- et bien sûr de promouvoir l'activité physique et de lutter contre la sédentarité.

En bref, et nous le savions déjà, la tâche du médecin généraliste est immense !

Bibliographie

1. **Damasio, Antonio R.** *L'Erreur de Descartes*. Paris : Odile Jacob, 1994.
2. Bios des scientifiques. *science.ca*. [En ligne] [Citation : 1er Février 2012.] <http://www.science.ca/scientists/scientistprofile.php?-action=list&-cursor=0&-lang=fr&-limit=30&-mode=list&-skip=0&-table=activities&pID=273>.
3. **Boutillier, Bertrand et Outrequin, Gérard.** Anatomie. <http://www.anatomie-humaine.com/>. [En ligne] 2007. [Citation : 16 Février 2011.]
4. **Roche, Jeanne.** Les fonctions exécutives développement et perturbation. [En ligne] [Citation : 17 Février 2011.] SMAEC Service mobile d'accompagnement, d'évaluation et de coordination pour enfants, adolescents et jeunes adultes cérébro-lésés acquis. <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=gmail&attid=0.0&thid=124f9dbb8d595fdc&mt=application/vnd.ms-powerpoint&url>.
5. **Patia Spear, Linda.** *Neurodevelopment During Adolescence*. Cambridge : CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, 2003. pp. 62-83.
6. **Giedd, Jay N., et al.** Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience*. 1999.
7. **Chevallier, Jean-Marc et Vitte, Elizabeth.** *Neuro-anatomie, volume 4*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2002.
8. **Primal Pictures 2009.** Head and Neck. *Anatomie 3D*. [En ligne] 2009. [Citation : 24 Mars 2011.] <http://www.primalpictures.com/>.
9. **Van der Linden, Martial, et al.** *Neuropsychologie des lobes frontaux*. 13005 Marseille : Solal, 1999.
10. **Jeannerod, Marc.** *Le cerveau volontaire*. Paris : Odile Jacob Sciences, 2009.
11. **Fuster, Joaquin M.** The Prefrontal Cortex-An Update: Time Is of the Essence. *Neuron*. May 2001, pp. 30, 319-333.
12. *Anatomie des émotions*. **Staub, F, et al.** 2002, Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, pp. 344-353.
13. Les neurones de la lecture. *Mèmes et neurosciences*. [En ligne] 11 Novembre 2007. [Citation : 12 Avril 2011.] <http://www.memetics-story.com/article-7243263.html>.
14. **Lyon, Equipes du centre de recherche en neuroscience de.** Les voies olfactives centrales. *Lyon Neurosciences*. [En ligne] [Citation : 14 Mars 2011.] <http://olfac.univ-lyon1.fr/sysolf/cerveau/piriforme/piriforme-01.html>.
15. **Goodfellow, Nathalie M., et al.** Layer II/III of the prefrontal cortex: inhibition by the serotonin 5-HT1A receptor in development and stress. *J Neurosci*. August 2009, pp. 12; 29(32): 10094–10103.

16. **Hasboun, Dr.** Cortex cérébral_Neuroanatomie_université Pierre et Marie Curie CHU La Pitié-Salpêtrière. www.chups.jussieu.fr/ext/.../cadre_contenucortex.html. [En ligne] [Citation : 18 Février 2011.]
17. **Baho, Elie.** *Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la régulation du développement des circuits d'interneurones GABAergiques dans le néocortex :rôle de la molécule d'adhésion cellulaire neurale (NCAM)*. Université de Montréal : Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de M.Sc en Sciences biomédicales, 2010.
18. **Zhu, Yinghua, Stornetta, Ruth L. et Zhu, J. Julius.** Chandelier Cells Control Excessive Cortical Excitation: Characteristics of Whisker-Evoked Synaptic Responses of Layer 2/3 Nonpyramidal and Pyramidal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2 June 2004, pp. 24(22):5101-5108.
19. **Molnar, Gabor, et al.** Complex Events Initiated by Individual Spikes in the Human Cerebral Cortex. *PLOS Biology*. September 2008, pp. 6(9) 1842-1849.
20. Des neurones si humains. *Sciences et avenir*. Novembre 2008, p. 60.
21. **Rizzolatti, Giacomo et Sinigaglia, Corrado.** *Les neurones miroirs*. Paris : Odile Jacob sciences, 2008.
22. **Cordier, G. et Delmas, A.** *Anatomie humaine descriptive et topographique H. Rouvière 9ème édition*. Paris : Masson et Compagnie Editeur, 1962.
23. **Poirier, Jacques et Ribadeau Dumas, Jean-Louis.** *Le système limbique*.
24. **Chamayou, Jacques.** Les dangers du haschich : les dernières découvertes scientifiques sur le cannabis. *Thèse de médecine générale*. Université de médecine de Rouen : s.n., 2002.
25. **Ledoux, Joseph.** *Le cerveau des émotions*. Paris : Odile Jacob, 2005.
26. Dictionnaire. *Reverso*. [En ligne] [Citation : 7 Mars 2011.] <http://dictionnaire.reverso.net/francais-definition/macrosmatique>.
27. **Giros, Bruno.** La neurobiologie moléculaire aide à comprendre le fonctionnement cérébral. *La Jaune et la Rouge_Revue mensuelle de l'association des anciens élèves et diplômés de l'école Polytechnique*. Avril 2010, pp. 11-13.
28. **Joseph, Pierre-Alain.** Fonctions exécutives et syndromes frontaux. Modèles et anatomie fonctionnelle. <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/NeuPsyDysex08.pdf>. [En ligne] 2008. [Citation : 15 février 2011.]
29. **Gilbert, Sam J., et al.** Functional Specialization within Rostral Prefrontal Cortex (Area 10): A Meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2006, pp. 932-948.
30. **Lévy, Richard.** Organisation fonctionnelle du cerveau. *La Revue du Praticien*. 2003, pp. (53) 361-366.

31. **Kocher, L.** Le cortex associatif. *Faculté de médecine Lyon Sud*. [En ligne] 12 Décembre 2007. [Citation : 18 Avril 2011.] http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/1197454350988/0/fiche___document/&RH=1196427363463.
32. **Garnier et Delamare.** *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. 28ème édition. Paris : Maloine, 2004.
33. **Kandel, E.R., Schwartz, J.H. et Jessel, T.M.** *Principles of neural science*. s.l. : McGraw Hill, 1991.
34. Syndrome frontal_Cours de neurologie. *Medix*. [En ligne] 2003/2010. [Citation : 18 Février 2011.] <http://www.medix.free.fr/cours/syndrome-frontal-neurologie.php>.
35. **Pitié-Salpêtrière, les neurologues du groupe.** Sémiologie : neurologie 2000-2001. *Faculté de médecine Pierre et Marie Curie*. [En ligne] [Citation : 7 Mars 2011.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/index.html>.
36. **Bergego, Catherine et Azouvi, Philippe.** *Neuropsychologie des traumatismes crâniens graves de l'adulte*. Paris : Editions Frison-Roche, 1995.
37. *Evaluation de la contribution frontale ventrale au syndrome de psychopathie dans un contexte de neuropsychologie cognitive.* **Lapierre, Dominique.** 1994.
38. **Falissard, Bruno.** Neurosciences : de l'étude du système nerveux à celle de la pensée. *La Jaune et la Rouge_ Revue mensuelle de l'association des anciens élèves et diplômés de l'école polytechnique*. Avril 2010, p. 5.
39. **Levis, Professeur Olivier Lyon-Caen et interview du Professeur Richard.** *Avec ou sans rendez-vous sur France Inter*. 19 octobre 2010, p. 2010.
40. **Danchin, Antoine et Mange, Daniel.** L'autonomie...des êtres vivants. *La Recherche*. [En ligne] [Citation : 28 Avril 2011.] <http://www.larecherche.fr/content/recherche/article?id=12061>.
41. **Koechlin, Etienne.** Action et décision. *La Jaune et la Rouge_ Revue mensuelle de l'association des anciens élèves et diplômés de l'école Polytechnique*. Avril 2010, pp. 16-17.
42. **Norman, D.A. et Shallice, T.** *Attention to action : willed and automatic control of behavior*. Center for human information processing. New York et London : Plenum Press, 1980.
43. **Allman, John M., et al.** Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *TRENDS in Cognitive Sciences*. August 2005, pp. 367-372.
44. **Beaunieux, Hélène.** Comment la répétition façonne nos habitudes. *Les dossiers de La Recherche*. Août 2010, pp. 22-25.
45. *L'anatomie fonctionnelle du cortex préfrontal : du singe à l'homme.* **Pirot, Sylvain.** 2003, Neuropsychiatrie : Tendances et Débats , pp. 27-31.
46. **Pochon, Jean-Baptiste, et al.** The Role of Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Preparation of Forthcoming Actions: an fMRI Study. *Cerebral Cortex*. Mar 2001, pp. 11:260-266.
47. **Baddeley, A.D.** *Working Memory*. Oxford : University Press, 1986.

48. **Baddeley, A.D. et Hitch, G.J.** *Working memory. In : Recent advances in learning and motivation, vol III.* New York : Academic press, 1974.
49. **Couillet, Josette, et al.** *La neuropsychologie de l'attention.* 13005 Marseille : Solal, 2001.
50. **Godefroy, Olivier.** Sémiologie des déficits attentionnels. *La Revue du Praticien.* 2003, pp. (53) 367-370.
51. *Orienting of Attention.* **Posner, M.I.** 1980, Quarterly Journal of Experimental, pp. 32, 3-25.
52. **Posner, M.I. et Rafal, R.D.** *Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits.* Edinbergh : Churchill Livingstone. : Neuropsychological Rehabilitation., 1987.
53. *The attention system of the human brain.* **Petersen, Michal I. Posner et Steven E.** 1990, Annual Revue of Neuroscience, pp. 25-42.
54. *Diagnosis of Attentional Deficits : Theoretical Consideration and presentation of a Test Battery.* **Zimmermann, P., North, P. et Fimm, B.** [éd.] Gunter Narr Verlag. Tübingen : s.n., 1993, Developments in the Assesment ans Rehabilitation of Brian-Damaged Patients, pp. 3-15.
55. *The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categoral behavior.* **Perret, E.** 1974, Neuropsychologia, pp. 20, 249-262.
56. *A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem.* **Grant, D. et Berg, E.A.** 1948, Journal of Experimental Psychology, pp. 38, 404-411.
57. **Derouesné, Christian.** Sémiologie des fonctions exécutives. *La Revue du Praticien.* 2003, pp. (53) 388-393.
58. *The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis.* **Miyake, Akira, et al.** 2000, Cognitive Psychology, pp. 41, 49–100.
59. **Wilson, Charles R.E., et al.** Functional localization within the prefrontal cortex: missing the forest for the trees? *Trends Neurosciences.* December 2010, pp. 533-540.
60. **Kane, Michael J. et Engle, Randall W.** The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An Individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review.* 2002, pp. 9(4), 637-671.
61. **Eustache, Francis et Faure, Sylvane.** *Manuel de neuropsychologie.* s.l. : Dunod, 2000, 2ème ed.
62. **Salmon, E., et al.** Regional brain activity during working memory tasks. *Brain.* 1996, pp. 119, 1617-1625.
63. **Collette, Fabienne, et al.** Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience.* 2006, pp. 139 (1), 209-221 .
64. *Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept.* **Tassin, Jean-Pol.** 2007, L'Information psychiatrique , pp. 91-97.

65. **Changeux, Jean-Pierre.** *La plasticité cérébrale forge notre individualité.* [interv.] Marie-Laure Théodule. août 2010. pp. 6-9.
66. **Klinger, Cécile.** Le cerveau dérégulé. *Les dossiers de La Recherche.* août 2010, pp. 32-33.
67. **Tassin, Jean-Pol.** Drogues, plaisir et douleur. *La Recherche n°306.* Février 1998.
68. **Klinger, Cécile.** L'empreinte des drogues. *Les dossiers de La Recherche.* Août 2010, pp. 34-37.
69. **Mallaret, Michel.** Neurobiologie. *Association Française des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.* [En ligne] [Citation : 9 Novembre 2011.] <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/orithye/Neurobio/Neurobio.htm>.
70. *Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes.* **Badre, David.** 2008, Trends in Cognitive Sciences, pp. (5) 193-200.
71. La consommation de cannabis en France. *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies.* [En ligne] [Citation : 24 Novembre 2011.] http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cannabis/conso.html#aff_rech.
72. **Dang, Nicolas.** Publications sur le cannabis depuis 2002. *Thèse pour le doctorat en médecine.* 5 Mai 2008.
73. **Medina, KL, et al.** Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users : subtle deficits detectable after a month of abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2007, pp. 13: 807-820.
74. **Solowij, Nadia et Pesa, Nicole.** Cognitive abnormalities and cannabis use. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* May 2010, pp. 32(1), S31-S40.
75. **Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J.** Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.* 2000, pp. 19(1):1-22.
76. **Mathew, RJ, et al.** Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci.* 1997, pp. 60(23):2075-89.
77. **Volkow, ND, et al.** Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res.* May 1996, pp. 31;67(1):29-38.
78. **Amen, DG et Waugh, M.** High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *J Psychoactive Drugs.* Apr-Jun 1998, pp. 30(2):209-14.
79. **Stuve F.A., Patrick G., Straumani J.J., Fitz-Gerald M.J., et Manno J.** Possible EEG sequelae of very long duration marihuana use: pilot findings from topographic quantitative EEG analyses of subjects with 15 to 24 years of cumulative daily exposure to THC. *Clin Electroencephalogr.* jan 1998, pp. 29, 31-36.

80. **Stuve FA, Staumani JJ, et Patrick G.** Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: a replication study and initial discriminant function analysis. *Clin Encephalogr.* April 1994, pp. 25, 63-75.
81. **Stuve F.A., Straumanis J.J., Patrick G., Leavitt J., Manno J.E., et Manno B.R.** Topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: a replication using medically and psychiatrically screened normal subjects. *Drug Alcohol Depend.* Oct 1999, pp. 56, 167-179.
82. **Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Ivanovic M, Hollister L.** Cerebellar metabolic activation by delta-9-tetrahydro-cannabinol in human brain: a study with positron emission tomography and 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose. *Psychiatry Res.* May 1991, pp. 40, 69-78.
83. **Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, Degrado TR, Coleman RE.** Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatr Scand.* Jul 1999, pp. 100, 67-75.
84. **Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC.** Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav.* May 2002, pp. 72, 237-250.
85. **O'Leary DS, Block RI, Flaum M, Schultz SK, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hurtig RR, Andreasen NC, Hichwa RD.** Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. *Neuroreport.* Nov 2000, pp. 11(17):3835-41.
86. **Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. Lopez-Larson, Melissa P., et al.** 2011, Behavioral Brain Reserch, pp. (220)164-172.
87. **Karila, L., et al.** Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *J Gynecol Biol Reprod.* 2006, pp. 35 : 62-70.
88. **Cocaïne et Crack. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies.** [En ligne] [Citation : 23 Novembre 2011.] <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cocaine/conso.html>.
89. **Bolla, Karen I., Rothman, Richard et Cadet, Jean Lud.** Dose-Related Neurobehavioral Effects of Chronic Cocaïne Use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* Summer 1999, pp. 11(3) 361-369.
90. **Volkow, Nora D., et al.** Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaïne abusers. *Synapse.* 1993, pp. 14: 169-177.
91. **Hester, Robert et Garavan, Hugh.** Executive Dysfunction in Cocaïne Addiction: Evidence for Discordant Frontal, Cingulate, and Cerebellar Activity. *The Journal of Neuroscience.* 8 December 2004, pp. 24(49):11017-11022.
92. **Brookhaven National Laboratory.** Brain-behavior Disconnect In Cocaine Addiction. *Science Daily.* [En ligne] 26 May 2009. [Citation : 17 August 2010.] <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/05/090525173438.htm>.
93. **Duckworth Warner, Tamara, et al.** Diffusion Tensor Imaging of Frontal White Matter and Executive Functioning in Cocaine-Exposed Children. *Pediatrics.* 1 November 2006, pp. 118(5) 2014-2024.

94. **Lebreton-Lerouillois, Gwénaëlle.** Atlas de la démographie médicale en France_Situation au 1er janvier 2009. *Conseil National de l'Ordre des Médecins*. [En ligne] 2009. [Citation : 24 Novembre 2011.] http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas2009_0.pdf.
95. **Ménard, Colette, et al.** La santé en chiffre_Alcool. *Institut national pour l'éducation à la santé INPES*. [En ligne] [Citation : 23 Novembre 2011.] <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/435.pdf>.
96. **Kähkönen, Seppo, et al.** Alcohol Reduces Prefrontal Cortical Excitability in Humans: A Combined TMS and EEG Study. *Nature*. 2003, pp. 28, 747-754.
97. **Carlson, Jeffrey N. et Drew Stevens, K.** Individual Differences in Ethanol Self-Administration Following Withdrawal Are Associated With Asymmetric Changes in Dopamine and Serotonin in the Medial Prefrontal Cortex and Amygdala. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. October 2006, pp. 30(10) 1678-1692.
98. **Chanraud, Sandra, et al.** Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning. *Neuropsychopharmacology*. 2007, pp. 32, 429-438.
99. **Faccidomo, Sara, Bannai, Makoto et Miczek, Klaus A.** Escalated aggression after alcohol drinking in male mice: dorsal raphe and prefrontal cortex serotonin and 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2008, pp. 2888-2899.
100. **Harris, Gordon J., et al.** Frontal White Matter and Cingulum Diffusion Tensor Imaging in Alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. June 2008, pp. 32(6) 1001-1013.
101. **Lemoine, Paul.** THE HISTORY OF ALCOHOLIC FETOPATHIES (1997). *J FAS Int* . April 2003.
102. **Courbière, B. et Carcopino, X.** *Gynécologie-obstétrique*. Paris : Vernazobres-Grego, 2006-2007.
103. **Rasmussen, Carmen.** Executive Functioning and Working Memory in Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. August 2005, pp. 29(8) 1359-1367.
104. **Fryer, Susanna L., et al.** Prenatal Alcohol Exposure Affects Frontal-Striatal BOLD Response During Inhibitory Control. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. August 2007, pp. 31(8) 1415-1424.
105. **Kodituwakku, Piyadasa W.** Neurocognitive Profile In Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Dev Disabil Res Rev*. 2009, pp. 15(3): 218–224.
106. **Noël, Xavier, et al.** Contribution of frontal cerebral blood flow measured by 99mTc-Bicisate spect and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol & Alcoholism*. 2002, pp. 37(4) 347-354.
107. **Bowden-Jones, Henrietta, et al.** Risk-Taking on Tests Sensitive to Ventromedial Prefrontal Cortex Dysfunction Predicts Early Relapse in Alcohol Dependency: A Pilot Study. *The Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*. Summer 2005, pp. 17:417-420.

108. **Bartsch, Andreas J., et al.** Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain-a journal of neurology*. 2006, pp. 130, 36-47.
109. **Fein, G. Ph. D., Klein, L.B.A. et Finn, P. Ph.D.** Impairment on a Simulated Gambling Task in Long-Term Abstinent Alcoholics. *Alcohol Clin Exp*. October 2004, pp. 28(10): 1487-1491.
110. **Fein, George, Landman, Bennett et Tran, Hoang.** Brain Atrophy in Long-Term Abstinent Alcoholics Who Demonstrate Impairment on a Simulated Gambling Task. *Neuroimage*. September 2006, pp. 32(3): 1465-1471.
111. **Maurage, Pierre.** Effets cérébraux du binge drinking. [En ligne] [Citation : 29 Avril 2011.] www.slidefinder.net/c/charleroi/19577272.
112. **Maurage, Pierre, et al.** Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *J Psychiatry Neurosci*. March 2009, pp. 34(2): 111–118.
113. **Spiers, HJ et Maguire, EA.** Neural Substrats of Driving Behavior. *Neuroimage*. May 2007, pp. 15;36(1):245-55.
114. **Allen, Allyssa J., et al.** Effects of Alcohol on Performance on a Distraction Task During Simulated Driving. *Alcohol Clin Exp Res*. April 2009, pp. 33(4): 617-625.
115. *Behavioral and Brain Functions*. **Sagvolden, Anneke Meyer and Terje.** 2006, Behavioral and Brain Functions, pp. 1-13.
116. **Kochman, Frédéric, Karila, Laurent et Tiravi, Sandrine.** Place des psychostimulants chez l'enfant hyperactif. *La Revue du Praticien*. 15 Novembre 2002, pp. (52) 2017-2022.
117. **Cupello, Sylvia.** Aspects cognitifs de l'hyperactivité avec troubles de l'attention de l'enfant. *La Revue du Praticien*. 15 Novembre 2002, pp. 52: 2005-2008.
118. **American Psychiatric Association.** *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV*. Washington : DC:American Psychiatric Association, 1994.
119. **Messerschmitt, Paul.** Devenir de l'enfant hyperactif. *La Ravue du Praticien*. 15 Novembre 2002, pp. 2009-2012.
120. **Wolraich, Mark L., et al.** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adolescents: A Review of the Diagnosis, Treatment, and Clinical Implications. *Pediatrics*. 2005, pp. 115;1734-1746 .
121. **Barkley, RA.** *ADHD and the nature of self-control*. New-York : Guilford Press, 1997.
122. **Boulloche, Jacques.** Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Le Havre : s.n., 9 Juin 2011.
123. **Hui tseng, Mei, et al.** Relationship between motor proficiency, attention, impulse, and activity in children with ADHD. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2004, pp. 46: 381-388.
124. **Tervo, Raymond C., et al.** Children with ADHD and motor dysfunction compared with children with ADHD only. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2002, pp. 44 : 383-390.

125. **Renéric, Jean-Philippe et Bouvard, Manuel-P.** Hypothèses étiopathogéniques de l'hyperactivité avec troubles de l'attention de l'enfant. *La Revue du Praticien*. 15 Novembre 2002, pp. 1994-1997.
126. **Zametkin, AJ, et al.** Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *The New England Journal of Medicine*. 15 November 1990, pp. 323: 1361-1366.
127. **Swanson, JM, et al.** Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family based approach. *Molecular Psychiatry*. 1998, pp. 3, 38-41.
128. **Thapar, Anita, et al.** Maternal Smoking During Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Offspring. *Am J Psychiatry*. 2003, pp. 160:1985-1989.
129. **Allain, Philippe.** Inhibition (cognitive) et vieillissement normal. [En ligne] [Citation : 17 Février 2011.] laboratoire de psychologie de l'université d'Angers, unité de neuropsychologie, département de neurologie, CHU Angers.
<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=gmail&attid=0.0&thid=124f9d987a9c48a2&mt=application/vnd.ms-powerpoint&url=https://mail.google.com/mail/?ui%3D2%26ik%3D424ad>.
130. **Buckner, Randy L.** Memory and Executive Function in Aging and AD: Multiple Factors that Cause Decline and Reserve Factors that Compensate. *Neuron*. 30 September 2004, pp. 44, 195-208.
131. **Hauga, Herbert et Eggers, Reinhard.** Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiology of Aging*. July-August 1991, pp. 12, 336-338.
132. **Anderson, Nicole D., et al.** The Effects of Divided Attention on Encoding- and Retrieval-Related Brain Activity: A PET Study of Younger and Older Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*. September 2000, pp. 12, 775-792.
133. **Cabeza, Roberto, et al.** Age-Related Differences in Neural Activity during Memory Encoding and Retrieval: A Positron Emission Tomography Study. *The Journal of Neuroscience*. January 1997, pp. 17(1):391-400.
134. **Kieley, James M. et Hartley, Alan A.** Age-Related Equivalence of Identity Suppression in the Stroop Color-Word Task. *Psychology and Aging*. March 1997, pp. 12, 22-29.
135. **Bloss, Erik B., et al.** Interactive Effects of Stress and Aging on Structural Plasticity in the Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*. May 2010, pp. 30(19): 6726-6731.
136. **Liston, Conor, et al.** Stress-Induced Alterations in Prefrontal Cortical Dendritic Morphology Predict Selective Impairments in Perceptual Attentional Set-Shifting. *The Journal of Neuroscience*. 26 July 2006, pp. 26(30):7870-7874.
137. **Etienne, Virginie.** Fonctions exécutives et Conduite automobile. Etude dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer. *Thèse de Doctorat de Neuropsychologie*. Université de Lyon, Rhône (69), France : s.n., 10 janvier 2008.
138. **Petitprez, Karine, et al.** Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. *Haute Autorité de Santé*. [En ligne] Décembre 2011. [Citation : 30 Janvier 2012.]

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1148883/maladie-dalzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge.

139. **Hannequin, D., et al.** Nosologie des dégénérescences lobaires frontotemporales. *Pratique Neurologie*. 2011, pp. 2 : 53-63.
140. **Neary, David, Snowden, Julie et Mann, David.** Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2005, pp. 4: 771–80.
141. **Medjahed, S., Pariel-Madjlessi, S. et Belmin, J.** Les démences fronto-temporales : un diagnostic à bien connaître en gériatrie. *La Revue de Gériatrie*. Octobre 2001, pp. (Tome 26, N°8).
142. **Dondelinger, René et Lefevre, Jérémie.** *INTER-MEMO Gériatrie Module V*. Paris : Editions Vernazobres-Gregio, 2004.
143. **Gijssels, Ilse, et al.** A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *The Lancet*. 8 December 2011, DOI:10.1016/S1474-4422(11)70261-7.
144. **Lebert, F., et al.** Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. December 1998, pp. 12(4):335-9.
145. **Bherer, Louis, Belleville, Sylvie et Hudon, Carol.** Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence fronto-temporale. *Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse*. 2004, pp. 2(3) 181-189.
146. **Danziger, Nicolas et Alamowitch, Sonia.** *Neurologie 3ème édition*. Paris : MED-LINE, 2004.
147. **Querfurth, Henry W. et LaFerla, Farnk M.** Alzheimer's Disease. *The new England Journal of Medicine*. 2010, pp. 362:329-44.
148. **Igarashi, Miki, et al.** Disturbed choline plasmalogen and phospholipid fatty acid concentrations in Alzheimer disease prefrontal cortex. *J Alzheimers Dis*. January 2011, pp. 1; 24(3): 507–517.
149. **Duncan Davis, Jennifer, et al.** Thyroid Hormone Levels in the Prefrontal Cortex of Post-Mortem Brains of Alzheimer's Disease Patients. *Curr Aging Sci*. . December 2008, pp. Curr Aging Sci. 2008 December; 1(3): 175–181.
150. **Bakchine, Serge.** Avant-propos. *La Revue du Praticien*. 2003, p. (53) 360.
151. **Cerqueira Guimarães, Henrique, et al.** Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. June 2008, pp. 66(2-B):436-443.
152. **Levy-Cooperman, Naama, et al.** Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. *Rev Psychiatr Neurosci*. 2008, p. 33(3).
153. **Wu, Chuang-Kuo.** Parkinson's Disease with Dementia, Lewy-Body Disorders and Alpha-Synuclein: Recent Advances and a Case Report. *Acta Neurol*. 2011, pp. 20:4-14.
154. *Pathology of the Central Nervous System. Part. 4.* **Courville, C. B.** 1937, California : Pacific Publishers, Mountain View.

155. **Vieux, et al.** Groupe de travail sur les traumatisés crâniens_Rapport définitif. *Ministère de la Justice*. [En ligne] Juin 2002. [Citation : 23 Novembre 2011.]
<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/024000398/0000.pdf>.
156. **Moritz, J.** Traumatisme cranien. [En ligne] [Citation : 23 Novembre 2011.]
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIF/Ressources_locales/Urgences/MIF_201_trauma_cranien.pdf.
157. *Les traumatisés crâniens adultes en médecine physique et réadaptation : du coma à l'éveil. Société Française de Médecine Physique et Réadaptation (SOFMER)*. Bordeaux : s.n., 5 octobre 2001. Conférence de consensus.
158. **Brouwer, E. Van Zomeren et W.** *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York : Oxford University Press, 1994.
159. **Nicolas, S., Carbonnel, S. et Tiberghien, G.** Les capacités préservées d'apprentissage et de mémoire chez les patients atteints d'amnésie organique. *Revue de Neuropsychologie*. 1992, pp. 2 : 227-268.
160. **Laplaine, D., et al.** Perte d'auto-activation psychique et activité mentale stéréotypée par lésion frontale. *Rev. Neurol.* 1988, pp. 144 : 564-570.
161. **Eslinger, P.J. et Damasio, A.R.** Severe disturbances of higher cognition following unilateral frontal lobe ablation. *Patient E.V.R. Neurology*. 1985, pp. 35 : 1731-1741.
162. **Stuss, D.T., et al.** Subtle neuropsychological deficits in patients with good recovery after closed head injury. *Neurosurgery*. 1985, pp. 17 : 41-47.
163. **Shallice, T. et Burgess, P.** Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*. 1991, pp. 114 : 727-741.
164. **Azouvi, P. et Bussel, B.** Working memory troubles after severe closed head injury. Third meeting of the European Neurological Society, Lausanne, Suisse. *J Neurol.* 1992, pp. 239 (suppl 2), S26.
165. **Jokic, C., et al.** *Performances en tâches doubles et capacités de traitement de l'information chez des patients traumatisés crâniens graves*. Angers : Société de Neuropsychologie de Langue Française, 1993.
166. **Schmitter-Edgecombe, Maureen, Marks, William et Fahy, John F.** Semantic Priming After Severe Closed Head Trauma: Automatic and Attentional Processes. *Neuropsychology*. April 1993, pp. 7(2)136-148.
167. **Park, Norman W. et Ingles, Janet L.** Effectiveness of Attention Rehabilitation After an Acquired Brain Injury: A Meta-Analysis. *Neuropsychology*. 2001, pp. 2, 199-210.
168. **Serino, Andrea, et al.** Central executive system impairment in traumatic brain injury. *Brain Injury*. January 2006, pp. 20(1): 23-32.

169. *Séquelles de traumatismes crânio-cérébraux et conduite automobile : devenir à un an des traumatisés crâniens graves accidentés de la route de la cohorte Paris-TBI*. **Bosserelle, Vanessa**. Boulogne : s.n., Novembre 2010. 4ème Congrès pluridisciplinaire "Route et Médecine 2010".
170. *Séquelles de traumatismes crânio-cérébraux et conduite automobile_Epidémiologie des traumatismes crâniens et problèmes sociétaux*. **Hours, Martine**. Boulogne : s.n., Novembre 2010. 4ème Congrès pluridisciplinaire "Route et Médecine 2010".
171. *Séquelles de traumatismes crânio-cérébraux et conduite automobile : évaluation du traumatisé crânio-cérébral pour la conduite*. **Daveluy, Walter**. Boulogne : s.n., 2010. 4ème Congrès pluridisciplinaire "Route et Médecine 2010".
172. **V, Bé**. Têtes de footballeurs. *Le Quotidien du Médecin*. 30 Novembre 2011.
173. **Namhee, Kim**. Pourquoi le football abîme le cerveau. *Cerveau & Psycho*. Janvier-Février 2011, 49.
174. **Covassin, Tracey, Stearne, David et Elbin, Robert**. Concussion History and Postconcussion Neurocognitive Performance and Symptoms in Collegiate Athletes. *Journal of Athletic Training*. 2008, pp. 43(2):119–124.
175. **Thompson, DC, Rivara, F et Thompson, R**. Helmets for preventing head and facial injuries in bicyclists (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews 1999*. 2009.
176. **Arnsten, Amy F. T**. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*. June 2009, pp. 410-422.
177. **Liston, C., McEwen, B. S. et Casey, B. J**. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 20 January 2009, pp. 106(3) 912-917.
178. **Cerqueira, João J., et al**. The Prefrontal Cortex as a Key Target of the Maladaptive Response to Stress. *The Journal of Neuroscience*. 14 March 2007, pp. 27(11):2781–2787.
179. **Gasman, Ivan**. *Psychiatrie Pédopsychiatrie*. Paris : Editions Vernazobres-Grego, 2007.
180. **Hutton, S.B., et al**. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1998, pp. 28, 463-473.
181. **Lee, J et Park, S**. Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*. 2005, pp. 114:599-611.
182. **Gold, JM, et al**. Reduced capacity but spared precision and maintenance of working memory representations in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. June 2010, pp. 67(6): 570-577.
183. **El-Sayed, Mohamed, et al**. Brain volumes in psychotic youth with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatry Neurosci*. July 2010, pp. 35(4): 229–236.
184. **Sigurdsson, Torfi, et al**. Impaired hippocampal–prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature*. April 2010, pp. 464(7289): 763–767.

185. **Gutiérrez-Galve, Leticia, et al.** Changes in the Frontotemporal Cortex and Cognitive Correlates in First-Episode Psychosis. *Biol Psychiatry*. 1 July 2010, pp. 68(1): 51–60.
186. **Guilmatre, Audrey, et al.** Recurrent Réarrangements in Synaptic and Neurodevelopmental Genes and Shared Biologic Pathways in Schizophrenia, Autism, and Mental Retardation. *Arch Gen Psychiatry*. 2009, pp. 66(9):947-956.
187. **Schoder, Delphine, et al.** Morbid risk for schizophrenia in first-degree relatives of people with frontotemporal dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 2010, pp. 197, 28-35.
188. **Egan, Michael F., et al.** Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 5 June 2001, pp. (12) 6917-6922.
189. **Gottesmann, Irving I. et Shields, James.** A Polygenic Theory of Schizophrenia. 26 April 1967.
190. **Hall, Wayne et Degenhardt, Louisa.** Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2000, pp. 34:26–34.
191. **Zammit, Stanley, et al.** Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 23 November 2002, Vol. 325, 7374, pp. 1-5.
192. **Kuepper, Rebecca, et al.** Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. March 2011, p. 342:d738.
193. **Dean, B., et al.** Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in the density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*. p. 103(1) pp. 9±15.
194. **Hill, K., et al.** Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004, pp. 110: 1–14.
195. **Minagawa-Kawai, Y, et al.** Prefrontal activation associated with social attachment: facial-emotion recognition in mothers and infants. *Cereb Cortex*. February 2009, pp. 19(2):284-92.
196. **Whittle, S, et al.** Prefrontal and amygdala volumes are related to adolescents' affective behaviors during parent-adolescent interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. March 2008, pp. 4;105(9):3652-7.
197. **Beauregard, Mario.** Mario Beauregard on The Spiritual Brain. *Harper Collins Publishers*. [En ligne] [Citation : 06 Février 2012.]
[http://www.harpercollins.com/author/authorExtra.aspx?authorID=30251&isbn13=9780060858834& displayType=bookinterview](http://www.harpercollins.com/author/authorExtra.aspx?authorID=30251&isbn13=9780060858834&displayType=bookinterview).
198. **Fleming, Stephen M., et al.** Relating introspective accuracy to individual differences in brain structure. *Science*. . 17 September 2010, pp. 329(5998): 1541–1543.
199. **Lutz, Antoine, et al.** Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *PNAS Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America*. 16 November 2004, pp. (vol. 101 no. 46) 16369-16373.

200. **Schjoedt, Uffe, et al.** The power of charisma-perceived charisma inhibits the frontal executive network of believers in intercessory prayer. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2011, pp. (1): 119-127.
201. **Kramer, Arthur F. et Erickson, Kirk I. Erickson.** Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *TRENDS in Cognitive Sciences.* 2007, pp. (Vol.11 No.8) 342-348.
202. **Ahlskog, J.Eric.** Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology.* 19 July 2011, pp. 288-294.
203. **Korhonen, Tellervo, et al.** Physical Activity in Adolescence as a Predictor of Alcohol and Illicit Drug Use in Early Adulthood: A Longitudinal Population Based Twin Study. *Twin Res Hum Genet.* . June 2009, pp. 12(3): 261–268.
204. Activité physique. *Inserm.* [En ligne] 2008. [Citation : 5 Janvier 2012.]
[http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/activite-physique.](http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/activite-physique)
205. **Pitcher, Thelma, Piek, Jan P. et Hay, David A.** Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2003, pp. 45: 525-535.
206. **Noland, Julia S., et al.** Executive functioning in Preschool-Age Children Prenatally Exposed to Alcohol, Cocaine, and Marijuana. *Alcohol Clin Exp Res.* April 2003, pp. 27(4): 647-656.
207. **Damasio, A.R.** *L'Erreur de Descartes.* Paris : Odile Jacob, 1994.
208. **Van derLinden, Martial, et al.** *Neuropsychologie des lobes frontaux.* Paris : Solal Editions, 1999.
209. **Bowden-Jones, Henrietta, et al.** Risk-Taking on Tests Sensitive to Ventromedial Prefrontal Cortex Dysfunction Predicts Early Relapse in Alcohol Dependency: A pilot Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* Summer 2005, pp. 17:3 417-420.
210. **Karila, L., et al.** Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2006, pp. 35 : 62-70.
211. **Fisher, CAH et AJ, Lerner.** Frequency and diagnostic utility of cognitive test instrument use by GPs prior to memory clinic referral. *Family Practice.* 2007, pp. 24 (5): 495-497.
212. **Szeszko, Philip R., et al.** Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first- episode schizophrenia. *British Journal Of Psychiatry.* 2007, pp. 190, 230-236.
213. **Luna, Beatriz, et al.** Maturation of Widely Distributed Brain Function Subserves Cognitive Development. *NeuroImage.* 2000, pp. 1053-81.
214. **Schjøedt, Uffe, et al.** Rewarding prayers. *Neuroscience Letters.* 2008, pp. (443) 165–168.