

Projet et objectifs scientifiques de l'unité EA 4712

L'EA 4712 est l'une des rares équipes de recherche en France dont la thématique est centrée sur le rôle non moteur des noyaux gris centraux chez l'homme. C'est la seule équipe qui réunit une approche clinique multidisciplinaire (neurologie, psychiatrie, neuropsychologie et neurochirurgie) et une plateforme technique dédiée à l'exploration cérébrale à la fois par l'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons et IRM fonctionnelle) et par l'exploration neurophysiologique (enregistrement de potentiels de champs locaux sur électrodes de stéréo-électroencéphalographie et de stimulation cérébrale profonde).

L'équipe a pour objectif d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des maladies neurologiques et psychiatriques affectant les processus émotionnels et motivationnels impliquant les noyaux gris centraux afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques grâce aux liens étroits qu'elle a su créer avec l'industrie et le CIC du CHU de Rennes (CIC-P et CIC-IT).

Au terme du processus d'analyse de l'Unité pour la période 2006-2011, il a été décidé de maintenir à l'identique la structuration scientifique en termes de thématiques et d'organigramme fonctionnel. Outre l'approfondissement de l'analyse des fonctions émotionnelles et motivationnelles des noyaux gris centraux, et la conceptualisation de celles-ci, l'évolution par rapport à la période précédente portera sur l'acquisition de nouveaux outils d'exploration grâce à l'élargissement des compétences des membres de l'unité et au développement de collaborations au plan régional, national et international.

L'ambition de l'unité est de renforcer encore sa lisibilité au plan international parmi les équipes de référence sur ces thématiques émergentes. Pour y parvenir, elle maintiendra une politique exigeante de publication en termes de facteur d'impact, cherchera à augmenter ses effectifs en personnel hospitalo-universitaire et, si possible, chercheur statutaire et accueillera des étudiants issus de cursus non médicaux (en particulier Psychologie et Biologie).

Le souhait de l'équipe est d'intégrer à terme une structure fédérative INSERM regroupant ses partenaires régionaux pour le Contrat 2016-2019.

Synthèse du projet

Objectif: améliorer grâce à une approche multidisciplinaire la compréhension du rôle fonctionnel des noyaux gris centraux chez l'homme au cours des processus émotionnels et motivationnels, en situations physiologique et pathologique, contribuant ainsi à développer de nouveaux outils diagnostiques (biomarqueurs) et de nouvelles options thérapeutiques.

Méthodes: neuropsychologie clinique, stimulation cérébrale profonde, tomographie par émission de positons, IRM fonctionnelle, enregistrements neurophysiologiques des potentiels de champs locaux sur électrodes de stéréo-électro-encéphalographie et de stimulation cérébrale profonde, stimulation magnétique transcrânienne, corrélations multimodales utilisant une banque de données dédiée.

Population: patients présentant une pathologie du système nerveux central (maladie de Parkinson, syndrome de Gilles de la Tourette, épilepsie) ou psychiatrique (troubles obsessionnels compulsifs, dépression, schizophrénie) connue pour impliquer les circuits cortico-sous-corticaux incluant les noyaux gris centraux, comparés à des témoins sains.

Interfaces de Recherche au plan régional

- INSERM U 746 « VisAGeS » (C. Barillot)
- INSERM U 642 « LTSI » (L. Senhadji)
- CIC-IT (P. Mabo et G. Carrault)
- CIC-P - INSERM 0203 (Y. Deugnier et E. Bellissant)
- Service de Neurologie - CHU de Rennes
- Service de Neurochirurgie - CHU de Rennes
- Service de Psychiatrie - CHU de Rennes
- Service de Neuroradiologie - CHU de Rennes
- Service de Physiologie - CHU de Rennes
- Service de Médecine Nucléaire - CRLCC Eugène Marquis - Rennes

Interfaces de Recherche au plan national

- Equipe INSERM Avenir « Behavior, Emotion, and Basal Ganglia » (L. Mallet)
CHU Pitié-Salpêtrière - Paris
- Groupe de travail Neurologie de la Société Française de Médecine Nucléaire

Interfaces de Recherche au plan international

- National Centre of Competence in Research in the Affective Sciences (K. Scherer)
Université de Geneve
- Sobell Department of Motor Neurosciences and Movement Disorders (P. Brown)
Institute of Neurology Queen Square - London
- Unité de Neurosciences Cognitives (P. Philippot)
Université Catholique de Louvain la Neuve
- Medtronic - Neuromodulation Department - Minneapolis - Minnesota - USA
- Boston Scientific - Neuromodulation Department - Valencia - Californie - USA

Mise en oeuvre

Afin d'atteindre les objectifs affichés par l'unité dans chacune des thématiques, l'acquisition de compétences et la construction de partenariats sont indispensables. Les mesures suivantes ont été prises en amont et seront poursuivies :

Emotions, motivation et noyaux gris centraux

L'essentiel du bilan scientifique 2006-2011 de l'EA 4712 concerne les avancées à propos du rôle non moteur des noyaux gris centraux obtenues par l'Unité à partir du modèle de la SCP du NST dans la maladie de Parkinson (MP). Les constatations suivantes ont servi de base de réflexion au développement du projet pour le contrat 2012-2015 :

1. Le NST et les différentes composantes émotionnelles

Les résultats des travaux étudiant les conséquences émotionnelles de la SCP du NST dans la MP permettent de poser l'hypothèse selon laquelle le NST serait

impliqué dans plusieurs composantes du traitement émotionnel associant à la fois la reconnaissance et l'expérience émotionnelles.

2. Le rôle fonctionnel du NST dans les processus émotionnels

Si l'on se réfère à un modèle d'émotions discrètes, on peut suggérer que le NST soit impliqué dans le traitement d'émotions spécifiques. Les résultats des études rapportent en effet de manière récurrente l'implication de la peur (Biseul et al, 2005; Drapier et al, 2008; Le Jeune et al, 2008; Péron et al, 2010a), de la colère (Dujardin et al, 2004; Schroeder et al, 2004), du dégoût (Dujardin et al, 2004), et de la tristesse (Drapier et al, 2008; Dujardin et al, 2004; Schneider et al, 2003; Péron et al, 2010a). Ce constat nous amène en première analyse à envisager un rôle prépondérant de cette structure dans le traitement des émotions négatives.

Il faut noter cependant qu'une étude a démontré une perturbation de l'émotion de joie lors d'une tâche d'induction émotionnelle (Schneider et al, 2003) et, dans notre étude sur les effets de la SCP du NST dans la MP sur la reconnaissance de la prosodie émotionnelle (Péron et al, 2010b), le traitement de la joie faisait également l'objet d'un biais de traitement émotionnel en condition post-opératoire.

On peut ainsi envisager que le NST ne soit pas impliqué dans le traitement de certaines émotions spécifiques ni en fonction de la valence négative ou positive des stimuli, mais plutôt que la spécialisation computationnelle du NST, à l'instar du striatum ventral (Zink et al, 2006) et de l'amygdale (Sander et al, 2005) soit d'agir en tant que détecteur de pertinence (Sauleau et al, 2009). Dans cette hypothèse, le NST pourrait faire partie intégrante de la voie sous corticale de traitement émotionnel délivrant une information rapide et peu détaillée, suffisante pour permettre une évaluation élémentaire de la pertinence. L'existence de cette voie précoce automatique a permis de concevoir les structures sous corticales, et notamment l'amygdale et le striatum ventral, comme satisfaisant à une fonction homéostatique générale, évaluant la signification des informations issues de sources extéroceptives et intéroceptives et amorçant rapidement les réponses comportementales et viscérales correspondantes. Selon cette hypothèse, les structures sous corticales, notamment le NST, permettraient de détecter la pertinence d'informations environnementales pour modifier l'action en cours. La SCP du NST affecterait ce processus de détection de pertinence et entraverait les capacités de détection de la menace notamment.

3. La SCP du NST entraînerait une désynchronisation amygdalo-orbitofrontale

Notre travail corrélant le métabolisme glucidique cérébral et les capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles après la chirurgie a permis de confirmer que le NST est fonctionnellement connecté au cortex orbitofrontal et de montrer qu'il est fonctionnellement connecté à l'amygdale (Le Jeune et al, 2008). Dans notre étude, les modifications de reconnaissance de la peur après la SCP du NST étaient positivement corrélées aux modifications du métabolisme orbitofrontal et négativement aux modifications du métabolisme amygdalien.

De récents travaux ayant montré la synchronisation fonctionnelle entre le cortex orbitofrontal et l'amygdale (Grandjean et al, 2007), nous pourrions envisager l'hypothèse que la SCP du NST soit à l'origine d'une désynchronisation fonctionnelle entre le cortex orbitofrontal et l'amygdale.

4. Le noyau subthalamique jouerait un rôle intégrateur des trois modalités motrice, cognitive et émotionnelle

Mallet et al (2007) rapportent le cas de deux patients parkinsoniens stimulés dans le NST présentant des épisodes transitoires hypomaniaques liés à certains paramètres de stimulation. Ils furent évalués à chaque modification des paramètres de stimulation sur le plan comportemental, moteur, et cognitif, et ont bénéficié en plus d'une imagerie cérébrale en ¹⁸FDG-TEP. La localisation des quatre plots de stimulation était effectuée avec un atlas 3D. Les résultats ont montré que la stimulation du contact situé dans la zone antéromédiale du NST induisait des épisodes transitoires hypomaniaques concomitants avec l'activation de régions corticales et thalamiques connues pour être impliquées dans les réseaux associatifs et limbiques. La stimulation de ce contact, couplée à la stimulation du contact dorsal adjacent, améliorait au mieux la symptomatologie motrice. La stimulation du contact le plus dorsal ainsi que le contact le plus ventral situés à la limite du NST n'induisaient quant à eux aucun troubles émotionnels et n'amélioraient pas les performances motrices.

Ces travaux suggèrent que le NST joue un rôle intégrateur des trois modalités émotionnelle, cognitive, et motrice sans que la ségrégation fonctionnelle des trois circuits ne soit absolue en son sein. En revanche, les influx provenant de cette

structure se projetteraient de manière différenciée sur le cortex selon les circuits fonctionnels et de manière discrète. La voie associative recruterait préférentiellement le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral, la voie limbique recrutant quant à elle le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur et impliquant également l'amygdale, comme l'ont montré les données métabolique de notre équipe (Le Jeune et al, 2010). La concomitance des modifications émotionnelles et motivationnelles après SCP du NST également mises en évidence par notre groupe est un argument qui renforce l'hypothèse du rôle intégrateur de cette structure.

L'un des principaux objectifs du projet scientifique de l'équipe dans l'axe émotions, motivation et noyaux gris centraux pour le prochain contrat sera de confirmer cette hypothèse fonctionnelle du NST, à l'aide des outils utilisés lors des précédentes études et grâce au développement des outils et partenariats suivants :

Evaluation clinique neuropsychologique

Dans le domaine de l'exploration clinique des émotions chez l'homme, **le National Centre of Competence in Research in the Affective Sciences** de Genève (K. Scherer) est un centre de référence sur le plan international. Nous avons établi une collaboration avec ce groupe (D. Grandjean) sur la base d'un transfert de compétence entre son savoir faire méthodologique dans le domaine des émotions et le savoir faire de l'URU-EM 425 en matière de SCP. Un membre de l'unité (Julie Péron, neuropsychologue) réalise actuellement un stage post-doctoral d'une durée de deux ans (2009-2011) afin d'acquérir des compétences d'évaluation des émotions qui seront valorisées au sein de l'unité.

IRM fonctionnelle

Dans le domaine de l'exploration des émotions au moyen de l'IRM fonctionnelle, **la Section of Neuroscience and Emotion, Psychological Medicine and Psychiatry - Institut of Psychiatry - King's College** de Londres (M. Phillips) est un centre de référence sur le plan international. Un stage d'une durée d'un an d'un membre de l'unité (Dominique Drapier, psychiatre) a été effectué (septembre 2005-août 2006) avec pour mission l'acquisition de compétences dans l'élaboration et la réalisation de

paradigmes expérimentaux d'IRM fonctionnelle dans le domaine des émotions et de la motivation.

Parallèlement à l'acquisition de ces compétences, l'URU-EM 425 a initié un partenariat avec *l'INSERM U 746 « VisAGeS »* (C. Barillot) pour l'utilisation de *la plateforme « NeurINFO »* - IRM 3 Tesla dédiée Recherche, implantée au CHU de Rennes. Les paradigmes d'IRM fonctionnelle de l'unité seront développés dans le cadre de ce partenariat.

Enregistrements neurophysiologiques de potentiels de champs locaux

Dans le domaine de l'enregistrement des potentiels de champs locaux sur électrodes implantées chez l'homme, *le Sobell Department of Motor Neurosciences and Movement Disorders - Institute of Neurology Queen Square – London* (P. Brown) est un centre de référence sur le plan international. Un stage d'une durée d'un an d'un membre de l'unité (Paul Sauleau, neurophysiologiste) a été effectué (novembre 2007-octobre 2008) avec pour mission l'acquisition de compétences dans l'élaboration et la réalisation de paradigmes expérimentaux d'enregistrement de potentiels de champs locaux sur électrodes de SCP et de SEEG pendant la passation de paradigmes comportementaux.

Parallèlement à l'acquisition de ces compétences, l'EA 4712 a initié un partenariat avec *l'INSERM U 642 « LTSI »* (L. Senhadji) et *l'équipe EPIC « Dynamique des systèmes neuronaux dans l'Épilepsie et la Cognition »* (F. Wendling). L'analyse des potentiels de champs locaux sur électrodes de SEEG enregistrés au cours de paradigmes comportementaux sera réalisée dans le cadre de ce partenariat.

Analyse pharmacologique

Grâce au partenariat établi depuis plusieurs années avec *le service de Médecine Nucléaire du Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis* de Rennes, l'URU-EM 425 va bénéficier du développement de radiotraceurs sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques dans le cadre de la création d'une radiopharmacie au cours du prochain Contrat 2012-2015 (ouverture prévue au premier semestre 2011). Seront ainsi analysés grâce à la TEP les corrélats

neurochimiques des troubles émotionnels et motivationnels dans les pathologies neurologiques et psychiatriques impliquant les noyaux gris centraux.

Un stage d'une durée d'un an d'un membre de l'unité (Florence Le Jeune, médecin nucléaire) est en cours (novembre 2009-octobre 2010) dans **le service de Médecine Nucléaire du CHU de Lille** (Pr F. Semah) avec pour mission l'acquisition de compétences dans l'élaboration et la réalisation de paradigmes expérimentaux utilisant de nouveaux marqueurs isotopiques.

Applications thérapeutiques neuropsychiatriques

A partir de la mise en évidence des biomarqueurs comportementaux émotionnels et motivationnels de pathologies neuropsychiatriques, l'EA 4712 poursuivra lors du prochain Contrat 2012-2015 la politique de valorisation de ses travaux de recherche en participant à l'innovation dans le domaine de la SCP.

Deux objectifs seront poursuivis : l'innovation clinique et l'innovation technique.

Innovation clinique : nouvelles indications de la SCP

Les applications thérapeutiques des concepts élaborés dans l'unité ou en collaboration avec d'autres centres français de SCP bénéficieront du partenariat privilégié établi avec **le CIC-P INSERM 0203** du CHU de Rennes (E. Bellissant et Y. Deugnier) dans le cadre du **CIC « Neurosciences »** associant Neurologie et Psychiatrie (G. Edan). Cette structure apportera son savoir faire méthodologique pour la conduite des essais cliniques.

Quatre études de grande ampleur, dont le financement institutionnel ou industriel est d'ores et déjà acquis, seront menées durant le prochain contrat :

- « Etude préliminaire stimulation de cérébrale profonde chez des patients souffrant d'une dépression résistante et chronique - Etude Pré-STHYM » (Laboratoire Medtronic – Minneapolis – Minnesota – USA : 400 k€). Promoteur CHU de Rennes - Porteur du projet EA 4712.

- « Stimulation cérébrale profonde chez des patients souffrant d'une dépression résistante et chronique – Etude STHYM » (PHRC National 2008 : 900 k€). Promoteur CHU de Rennes - Porteur du projet EA 4712.
- « Etude de non infériorité de l'effet du traitement des formes sévères et résistantes de TOC par une stimulation unilatérale droite ou gauche versus bilatérale à haute fréquence du noyau subthalamique - Etude STOC UNI-BIL » (PHRC National 2009). Promoteur CHU de Poitiers.
- « Traitement du TOC sévère et résistant par stimulation à haute fréquence du striatum ventral et du noyau sous-thalamique. Essai clinique randomisé en simple insu avec évaluation médico-économique - Etude STOC2 » (Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Couteuses 2010 : 1600 k€). Promoteur CHU de Bordeaux.

Innovations techniques : optimisation du matériel implantable de SCP

Pour le développement de nouveaux matériels implantables destinés dans un premier temps à la SCP dans la maladie de Parkinson, un partenariat a été établi avec **le laboratoire Boston Scientific - Neuromodulation Department - Valencia-Californie - USA** (Vantage Study). L'EA 4712 est le partenaire français privilégié de ce laboratoire. Avec cinq autres équipes européennes (Allemagne, Autriche, Angleterre, Espagne et Italie), l'unité testera à compter de 2010 un nouveau type de stimulateur (rechargeable durant 24 ans) et d'électrodes (comportant 8 plots contre 4 actuellement disponibles, chacun étant réglable indépendamment les uns des autres). Les concepts développés dans l'EA 4712 devraient participer à la démonstration que ce nouveau matériel permet une stimulation ciblée sur la partie sensori-motrice du NST et respecte le fonctionnement physiologique des compartiments limbique et associatif tout en assurant un meilleur résultat moteur qu'avec le matériel actuellement disponible. Le financement de cette étude sera industriel dans le cadre du partenariat.

Développement de neurostimulateurs intelligents et communicants

L'analyse des signaux biologiques intracérébraux est une étape essentielle à la compréhension des processus physiopathologiques du système nerveux central. D'importantes avancées ont déjà été réalisées ces toutes dernières années grâce à l'analyse des signaux intracérébraux essentiellement issus de patients souffrant de maladie de Parkinson.

La possibilité d'enregistrer les signaux biologiques intracérébraux par le biais d'électrodes implantées constitue une opportunité unique de mieux comprendre les dysfonctionnements neuronaux rencontrés au cours des pathologies neuropsychiatriques, en particulier le trouble obsessionnel compulsif et les dépressions sévères et résistantes et, à terme, d'améliorer la technique de SCP dans ces indications. Dans ces deux cas cependant les données électrophysiologiques des structures cérébrales profondes demeurent très parcellaires. La possibilité d'enregistrer l'activité neuronale des structures profondes de la même manière qu'au cours de la maladie de Parkinson représente donc une nécessité de premier ordre.

La prochaine étape dans le développement de la SCP consistera à développer un neurostimulateur capable à la fois d'enregistrer les signaux neuronaux et de moduler la stimulation électrique de manière individuelle en fonction des signaux biologiques détectés et analysés. Elle valorisera sur le plan clinique les connaissances scientifiques acquises grâce aux enregistrements obtenus par le biais des électrodes de SCP. Ce stade correspondra ainsi à l'utilisation thérapeutique d'un neurostimulateur intelligent et communicant ouvrant la voie à une neuromodulation adaptée à chaque pathologie et à ses différentes expressions à l'échelon individuel. Il apparaît clairement que le développement de tels neurostimulateurs intelligents et communicants trouvera un large champ d'application tant dans le domaine neurologique que psychiatrique.

L'EA 4712 souhaite jouer un rôle de premier plan dans le développement de cette nouvelle génération de neurostimulateur.

La première étape, d'ores et déjà initiée en partenariat avec ***l'équipe EPIC (F. Wendling) de l'unité « LTSI » INSERM U 642 (L. Senhadji)***, consiste à corrélérer l'enregistrement des potentiels de champs locaux avec la symptomatologie neuropsychiatrique (en particulier avec l'émergence d'obsessions dans le champs de la conscience).

Des contacts ont d'emblée été pris avec ***l'industrie (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)*** et ***le CIT-IT de Rennes (P. Mabo et G. Carrault)*** pour planifier la deuxième étape consistant au développement lui-même des neurostimulateurs intelligents et communicants.