

LES SUPPORTS NEURO-ANATOMIQUES FONCTIONNELS DE L'ANXIÉTÉ

1 A PROPOS DE L'ANXIÉTÉ.

L'anxiété est un symptôme fréquent, dont l'intensité peut être très variable, pouvant être modérée et constante, ou bien intense et aiguë. Sa forme pathologique la plus fréquente, l'attaque de panique (ou crise d'angoisse aiguë), qui touche environ 5% de la population générale, est présente dans de nombreux troubles psychiatriques (trouble panique, attaque de panique, anxiété généralisée, troubles phobiques, troubles obsessionnels compulsifs, troubles somatoformes et dissociatifs, bouffée délirante aiguë, schizophrénie,...) ainsi que lors d'intoxications aiguës ou chroniques (alcool, cannabis, cocaïne,...) ou de pathologies organiques (angor, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, asthme, AVC, hypoglycémie, etc...).

L'attaque de panique se traduit par une *peur intense et sans objet*, accompagnée de symptômes variables par leur nature : on retrouve des *signes psychiques* (sensation de malaise, sentiment d'insécurité, de dépersonnalisation, de déréalisation, des troubles sensoriels), des *signes physiques* (tachycardie, palpitations, douleur thoracique, dyspnée, oppression thoracique, nausées, bouffées de chaleur, sueurs, frissons, tremblements, paresthésies, céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements), ainsi que des *signes comportementaux* (agitation, fuite, sidération stuporeuse, actes auto- ou hétéro agressifs).

Si l'attaque de panique permet une description exhaustive des symptômes présents dans l'anxiété, certaines pathologies sont regroupées dans ce que l'on appelle les troubles de l'anxiété : l'anxiété généralisée, les phobies, les troubles paniques, les troubles du stress post traumatique (PTSD) et les troubles obsessionnels compulsifs. Toutes ces pathologies ont en commun une peur intense et sans objet, associée au cortège de signes possibles précédemment décrits.

Une question se pose alors : existe-t-il un support anatomique et biologique au niveau neurologique qui rendrait compte des symptômes communs à toutes ces pathologies ? Un circuit de l'anxiété dont l'activation serait susceptible de provoquer les réactions de peur, et dont l'altération à un niveau donné provoquerait des pathologies aussi variées que les phobies et les TOCS ? C'est ce que de nombreux chercheurs ont tenté d'élucider, en partant tout d'abord d'expérimentations réalisées sur des animaux, qu'ils ont ensuite tenté de rapporter à l'homme. Le sujet le plus intéressant de ces recherches était *l'apprentissage de la peur*. En effet peur et anxiété ont des liens très étroits : la peur est classiquement une réaction à un stimulus spécifique et immédiatement présent, tandis que l'anxiété est une inquiétude sur ce qui pourrait arriver, mais toutes deux ont en commun l'apparition de signes spécifiques, tels que l'immobilisation, la tachycardie, la sudation, etc... De plus, l'étude de l'apprentissage de la peur est, comme nous le verrons plus loin, souple, et peut être appliquée de façon comparable à l'homme comme à l'animal, permettant d'étudier le cerveau de l'animal pour comprendre la peur de l'homme.

2 SUPPORTS.

2.1 Supports neuro-anatomiques.

Les structures cérébrales manifestement en action dans le circuit de l'anxiété sont multiples, et leur rôle encore sujet à discussion. Dans la classique trilogie mentale qui regroupe les fonctions du cerveau en cognition, émotion (affects) et motivation (capacité de décision), le siège de nos émotions était, selon une théorie développée initialement par **Paul Mc Lean**, localisé au niveau du *système limbique*. Ce terme désignait les structures circonscrivant le hile des hémisphères cérébraux. Dans sa théorie, Mc Lean regroupait dans ce système le cortex ancien et les régions sous-corticales qui s'y rattachent, définissant ainsi une zone où devait s'opérer le traitement de nos émotions, les aspects les plus anciens du point de vue évolutif de la vie mentale et du comportement, par rapport au néocortex, censé être l'apanage des mammifères, notamment des êtres humains et des primates, permettant de penser, raisonner, résoudre des problèmes.

Les structures constituant ce système n'ont jamais été bien définies. Schématiquement il regroupait le *télencéphale* (hippocampe, amygdale, aire septale, mésocortex et paléocortex), le *diencéphale* (thalamus, hypothalamus, épithalamus et zona incerta) et le *mésencéphale*.

Mais cette théorie a rapidement posé problème. Dès 1950, on découvrit qu'une atteinte de l'hippocampe conduisait à un déficit majeur d'une importante fonction cognitive : la mémoire à long terme. A la fin des années 1960, un néocortex rudimentaire fut découvert chez des vertébrés non mammaliens, remettant en cause la distinction entre cortex ancien et récent. Malgré tout, la notion que les émotions impliquent des circuits relativement primitifs conservés au cours de l'évolution semblait juste.

D'après **J. Ledoux**, si cette théorie a échoué, c'est en partie parce qu'elle essayait de prendre en considération toutes les émotions simultanément, et ce faisant ne rendait compte d'aucune de façon adéquate. C'est pourquoi il a décidé, à la fin des années 1970 de n'étudier qu'une émotion : la peur. On l'a vu, peur et anxiété sont très proches, utilisant probablement les mêmes circuits, du moins en partie. Il a ainsi pu mettre en évidence différentes structures cérébrales impliquées dans ces circuits, certaines entrant dans la conception du système limbique, d'autres appartenant au néocortex.

2.1.1 Amygdale.

L'amygdale est une structure grise assez volumineuse située dans la partie antéro médiane du lobe temporelle (figure 1), où elle forme la paroi antéro-supérieure de la corne inférieure du ventricule latéral, en dessous du noyau lenticulaire. Elle doit son nom à sa forme en amande. Sa structure est hétérogène, comportant une douzaine de noyaux séparés par des faisceaux fibreux constitués par les fibres des connexions intra- et extra-amygdaliennes. Ses connexions sont très nombreuses. On peut notamment citer, dans le cadre qui nous intéresse, des connexions à l'hippocampe, au thalamus, aux neurones à monoamines et au nucléus accumbens. Son rôle est déterminant dans les comportements émotionnels, affectifs, sociaux et motivationnels.

2.1.2 Hippocampe.

L'hippocampe se situe à la face interne du lobe temporal (figure 1). Dans le plan sagittal, il forme un anneau enroulé autour de la corne temporale du ventricule latéral dont il constitue pour une grande partie le plancher. C'est sa forme qui lui a valu son nom, évoquant pour les premiers anatomistes l'animal marin dont le nom (*hippokampus*) signifie en grec « cheval recourbé ». Stricto sensu, l'hippocampe comporte trois parties : les deux premières forment l'hippocampe dorsal, réduit à l'état de vestige par le développement du corps calleux, la seule partie développée dans le cerveau mature étant l'hippocampe ventral.

Initialement partie du rhinencéphale, qui fait référence à l'odeur ou l'olfaction, il apparut plus tard comme appartenant au système limbique, et **Paul Mc Lean** le concevait comme le siège du Ça freudien, pensant que son architecture primitive pouvait mêler les choses d'une façon surréelle, comme dans un rêve, et ne pouvait intervenir dans des fonctions plus complexes comme la cognition. Il apparut pourtant que l'hippocampe tenait un rôle crucial dans une fonction cognitive importante : la mémoire. Cette fonction a pu être mise en évidence grâce à la LTP (potentialisation synaptique à long terme), phénomène expérimental de plasticité synaptique tenu pour être un modèle cellulaire de mémoire. En effet la formation hippocampique est l'endroit du système nerveux central où il est le plus facile d'induire une LTP. Mais l'hippocampe ne prend en charge qu'une partie de la mémoire : *la mémoire explicite ou déclarative*, c'est-à-dire les souvenirs dont nous avons été au moins une fois conscients.

2.1.3 Cortex préfrontal.

Les lobes frontaux, dont la masse représente le tiers du cerveau humain, a comme fonctions cognitives la mémoire à court terme (ou mémoire de travail) et les fonctions exécutives (prévision, résolution d'un problème, contrôle du comportement). Le cortex préfrontal est une zone particulièrement développée chez l'homme et les primates, située en avant des régions de contrôle du mouvement (figure 2). Il a un rôle majeur dans le passage de la perception à l'action, et ces capacités fonctionnelles ont conduit **Goldmann-Rakic** en 1990 au concept de « mémoire du cortex préfrontal » à laquelle cet auteur réserve le nom de « mémoire de travail ». Cette mémoire présente trois caractéristiques : elle est *prospective* (maintien de l'information sensorielle qui doit être utilisée pour une réponse comportementale précise), *rétrospective* (sélection de la réponse comportementale sur la base d'une information passée) et *transitoire* (maintien de l'information pendant le seul temps nécessaire à son utilisation).

C'est aussi une zone de convergence synaptique : il a des connexions à des systèmes spécialisés (ouïe, vue,...), à la mémoire à long terme (explicite), et aux aires qui contrôlent le mouvement.

2.1.4 Nucléus accumbens.

Le nucléus accumbens est situé dans la région septale, immédiatement en dedans du striatum dorsal, au niveau de la limite entre le noyau caudé et le putamen (figure 3). Il est particulièrement en rapport avec la gratification et la motivation. Relié à différentes structures impliquées dans le traitement émotionnel comme l'amygdale, et à des structures contrôlant le mouvement comme le pallidum (constituant la capsule interne avec le putamen), le nucléus accumbens place le cerveau dans un « état de motivation » en présence d'un stimulus suscitant l'émotion, permettant de fournir vigueur et direction au comportement orienté vers des buts positifs et loin de ceux à éviter.

2.2 Supports neurobiologiques.

La synapse est le point de rencontre entre les parties émettrices (axones) et réceptrices (dendrites) des neurones. La compréhension de quelques mécanismes à l'origine des transferts d'information est nécessaire à la compréhension plus globale du circuit de l'anxiété. Nous verrons ici tout d'abord les deux principaux neurotransmetteurs, glutamate et GABA, puis des neuromodulateurs très impliqués dans l'anxiété, regroupés dans le système à monoamines : sérotonine, dopamine, adrénaline et noradrénaline.

2.2.1 Glutamate et GABA.

Le glutamate et le GABA (pour Gamma-Amino-Butyrique-Acide) sont les deux principaux neurotransmetteurs assurant le fonctionnement synaptique.

Le glutamate intervient lorsqu'un neurone de projection (pré-synaptique) active le suivant. Les potentiels d'action traversant l'axone activent au niveau de la synapse une libération de glutamate : ce neurotransmetteur va permettre rapidement de changer l'état électrique de la cellule post-synaptique par passage d'ions extra-cellulaires chargés positivement à l'intérieur de la cellule à travers le récepteur au glutamate, rendant ainsi la production d'un potentiel d'action plus probable. Il s'agit d'un neurotransmetteur excitateur ubiquitaire dans le cerveau.

Le GABA, lui, est relâché par les terminaisons des courts axones des neurones inhibiteurs (notamment les interneurons). En envoyant leurs axones vers les neurones de projection environnants, ils modulent le trafic à travers une zone donnée en diminuant la probabilité qu'un potentiel d'action soit engendré par la cellule post-synaptique. En effet, quand les récepteurs GABA sont occupés, l'intérieur de la cellule devient encore plus négatif en raison du passage d'ions chargés négativement, en particuliers le chlore, à travers ces récepteurs.

La production d'un potentiel d'action dépend donc de la relation entre le glutamate excitateur et le GABA inhibiteur, le glutamate devant, pour déclencher un potentiel d'action, franchir la garde exercée par le GABA. (Figure 4)

2.2.2 Le système à monoamines.

Les neuromodulateurs comprennent les neuropeptides, les monoamines et les hormones. Chacun peut avoir des effets excitateurs ou inhibiteurs suivant les conditions spécifiques où il intervient dans les circuits fonctionnels. La classe de neuromodulateurs qui nous intéresse, les monoamines, regroupe des substances comme la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. Leur action est de faciliter ou d'inhiber les actions du glutamate et du GABA. Il est intéressant de noter que les neurones produisant les monoamines se trouvent seulement dans quelques endroits, surtout au niveau du tronc cérébral, mais leurs axones s'étendent à travers tout le cerveau. Ainsi leur fonction n'entre pas dans les circuits spécifiques de la représentation précise des stimuli, mais plutôt dans des changements globaux et simultanés d'états dans plusieurs régions cérébrales, comme par exemple le haut degré d'alerte se produisant dans tout le cerveau quand on rencontre un danger, ou le faible niveau d'activité requis au moment de s'endormir. Malgré tout, les neuromodulateurs n'agissent pas également au niveau de toutes les synapses qu'ils atteignent. Ils sont surtout efficaces pour moduler la transmission au niveau des synapses déjà actives quand ils arrivent : comme les systèmes neuromodulateurs sont activés lors d'expériences porteuses d'une signification, les neuromodulateurs peuvent faciliter sélectivement la transmission au niveau des synapses traitant l'information de telles expériences dans des systèmes neuronaux largement répartis dans le cerveau.

3 HISTORIQUE.

Dans la compréhension de la nature de l'anxiété, les travaux de **Jeffrey Gray** sur l'anxiété généralisée et les circuits cérébraux qui l'engendrent permirent de poser de premières bases solides. Les méthodes employées lors de ses recherches furent un véritable tour de force de logique neuropsychologique. Partant du fait que alcool, barbituriques et benzodiazépines, produits différents par leurs propriétés et leurs formules chimiques, pouvaient tous soulager l'anxiété, Gray se proposa d'étudier les effets de ces trois substances sur diverses tâches comportementales chez le rat, et ainsi de dresser un portrait comportemental de l'anxiété. De plus il rechercha des régions cérébrales dont les lésions produiraient des effets comparables aux anxiolytiques sur la réalisation de ces tâches afin d'isoler les structures anatomiques en action. Ce projet a conduit en 1982 à ce qui fut appelé la « *théorie neuronale de l'anxiété* ».

Cette théorie a permis de mettre en avant certains mécanismes. Tout d'abord le rôle central du GABA dans l'anxiété. En effet alcool, barbituriques et benzodiazépines ont un effet direct sur le GABA, facilitant son action inhibitrice, et ainsi rendant difficile l'excitation du neurone post-synaptique par le glutamate. L'alcool augmente l'inhibition en agissant directement sur le récepteur du GABA, gardant le canal chlore ouvert plus longtemps, rendant l'intérieur de la cellule plus négatif. Les barbituriques agissent de la même façon, mais sur des récepteurs GABA différents de ceux de l'alcool. Quant aux benzodiazépines, elles ont leurs propres récepteurs reliés à ceux du GABA qui, lorsqu'ils sont occupés, facilitent la liaison du GABA avec son récepteur. Les benzodiazépines agissent donc uniquement là où le GABA est relâché de façon naturelle, c'est-à-dire par exemple face à un stimulus menaçant, au niveau des synapses traitant la menace.

Deux structures anatomiques ont aussi été mises en avant : le septum et l'hippocampe, formant le système septohippocampique ou système d'inhibition du comportement. Quand ce système est activé, le comportement en cours est inhibé (immobilisation par exemple) et l'organisme devient éveillé, attentif et vigilant, les anxiolytiques empêchant l'activation de ce système.

Mais le lien entre l'activation GABA par les anxiolytiques et l'inactivation du système d'inhibition du comportement n'était pas direct, comme le prouvait l'inefficacité de l'injection de ces médicaments directement dans l'hippocampe. L'intermédiaire évoqué par Gray fut le système à monoamines du tronc cérébral, et spécifiquement ceux de la sérotonine et de la noradrénaline, se basant sur le fait que leur activation induisait des comportements de type anxieux chez le rat et le singe.

Gray avança donc l'idée que les anxiolytiques augmentaient la transmission GABA au niveau des synapses actives des neurones à monoamines du tronc cérébral, réduisant ainsi la libération de sérotonine et de noradrénaline dans le cerveau antérieur, et éliminant l'activation du système septohippocampique, ce qui empêchait l'apparition de l'anxiété.

Malgré tout, cette théorie présentait deux lacunes : tout d'abord elle mettait au centre du système la transmission GABA comme mécanisme exclusif de réduction de l'anxiété, propriété réfutée par l'apparition de médicaments traitant l'anxiété sans affecter la transmission GABA. De plus, elle ne donne aucun rôle à l'amygdale qui, comme nous le verrons plus tard, a pourtant un rôle clé dans le circuit de l'anxiété. La solution viendra par une autre approche expérimentale, menée notamment par Joseph Ledoux : l'apprentissage de la peur.

4 APPRENTISSAGE DE LA PEUR.

4.1 *Conditionnement de la peur.*

Une grande partie des découvertes sur les bases neuronales de la peur a été rendue possible ces vingt dernières années par l'application du conditionnement de la peur, longtemps utilisé en psychologie du comportement, à l'étude du cerveau. Joseph Ledoux et plusieurs autres chercheurs l'ont utilisé comme moyen d'étudier les circuits d'apprentissage de l'émotion.

Son principe est simple : il tient ses origines dans le réflexe pavlovien. Pavlov étudiait la digestion des chiens quand il remarqua qu'ils salivaient quand la personne chargée de les nourrir entra dans la salle. En associant une sonnerie à l'arrivée de la nourriture, il démontra qu'il était possible par la suite de déclencher une salivation réflexe en faisant retentir la sonnerie seule. Dans l'étude des circuits de l'anxiété, c'est le conditionnement pavlovien de défense ou de peur qui est utilisé.

Les études sur les bases neuronales de l'apprentissage utilisant le conditionnement de la peur ont été effectuées sur un grand nombre d'espèces différentes (abeille, criquet, écrevisse, limace, mouches et mollusques). Une étude particulièrement poussée, réalisée par **Eric Kaudel** de l'Université Columbia, qui lui a dans une large mesure valu le prix Nobel en 2000, concernait un mollusque : *Aplysia Californica*, et utilisait un conditionnement très simple. Ce mollusque respire par des branchies recouvertes d'un tissu cellulaire appelé le manteau. Si on le touche légèrement, la branchie se rétracte, restant ainsi protégée. Le conditionnement classique de la peur est une forme associative d'apprentissage. Cela signifie qu'on associe au toucher du manteau un choc, tel qu'un choc électrique, au niveau de la queue du mollusque. Par la suite, le fait de toucher le manteau entraînera un retrait plus important de la branchie qu'avant le conditionnement. Il est intéressant de noter que la nature associative de cet apprentissage est démontrée par la relation déterminante entre les deux stimuli : la réponse conditionnée est moins forte si le contact du manteau et le choc électrique ne se produisent pas en même temps. Ceci est à distinguer des méthodes d'apprentissage non associatives comme la sensibilisation. Dans ce cas, un stimulus fort déclenché au niveau de la queue aura aussi pour effet un retrait plus fort lorsque le manteau sera touché, mais l'apprentissage n'est alors pas spécifique du test contact : beaucoup de stimuli après le choc verront aussi l'intensité de leur réponse augmenter. Les études de conditionnement classiques utilisent souvent ces stimuli non couplés comme contrôle pour s'assurer que la réponse est bien induite par le conditionnement, et non due aux effets non associatifs d'un stimulus fort.

Chez cette forme de mollusque, le petit nombre de neurones impliqués dans les réflexes étudiés en faisait un matériel d'étude très intéressant. Mais dans les laboratoires de J. Ledoux, c'est le rat qui a permis d'apporter de nouvelles connaissances sur le conditionnement de la peur. Les circuits étudiés peuvent être retracés depuis le système d'entrée qui recevra le stimulus conditionné (par exemple un bip sonore initialement associé à une décharge électrique) jusqu'au système de sortie qui conditionne les réactions de peur. La simplicité du procédé de conditionnement lui confère une réalisation pratique et rapide, ainsi qu'une reproductibilité fiable. La transformation d'un stimulus dépourvu de signification comme un bip sonore en un motif de peur ne nécessite que quelques répétitions du son en même temps qu'un stimulus d'aversion comme un léger choc électrique à la patte. De plus, cette procédure est souple, car n'importe quel stimulus qui prédit le choc ou d'autres types de stimuli dangereux peut servir à conditionner la peur. Le conditionnement réalisé est alors durable, parfois permanent, et les réponses définies sont automatiques : les conséquences de la peur

telles que l'immobilisation, l'augmentation de la pression artérielle, ne sont pas dues à un apprentissage, le cerveau étant programmé par l'évolution pour faire ces choses. Enfin ce conditionnement peut être appliqué à l'homme comme au rat, permettant d'étudier le cerveau du rat pour comprendre la peur chez l'homme.

4.2 Amygdale et conditionnement de la peur.

Un équivalent du conditionnement de la peur créé en laboratoire se retrouve dans la nature. Il s'agit par exemple pour un rat qui a survécu à l'attaque d'un prédateur de réagir de façon automatique lorsque le son, la vue ou l'odeur de ce même prédateur se présente à lui. Ces stimuli qui avaient précédé la première rencontre retiennent son attention pour augmenter ses chances de rester en vie. Ce genre de processus a pu s'établir grâce à un système répondant d'une part aux dangers propres à l'espèce (de façon innée ou génétiquement programmée) et d'autre part mémorisant les nouveaux dangers expérimentés : l'amygdale. Ainsi ce dispositif mis en place par l'évolution pour détecter le danger est aussi modifiable par l'expérience. Il en résulte que le cerveau peut traiter de nouveaux dangers en profitant des moyens de réponse ajustés au cours de l'évolution.

Comme nous l'avons vu, l'amygdale est composée d'une douzaine de noyaux distincts, mais seulement peu d'entre eux sont importants pour le conditionnement de la peur. Le noyau latéral sert de zone d'entrée. Il reçoit des informations provenant de différents sens, et permet d'être à l'écoute des informations menaçantes venant du monde extérieur. Ce noyau est connecté à la plupart des autres régions de l'amygdale, mais seules les connexions avec le noyau central sont essentielles pour le conditionnement de la peur. Le noyau central est la zone de sortie, et comporte des connexions avec les réseaux du tronc cérébral qui contrôlent le comportement et les changements physiologiques associés à la peur.

Ainsi quand le noyau latéral détecte un stimulus menaçant, l'information est transmise au noyau central qui déclenche l'expression des comportements de défense (comme l'immobilisation par activation de la structure grise périaqueducule) et des changements physiologiques associés (augmentation de la pression artérielle par l'intermédiaire de l'hypothalamus latéral par exemple). (Figure 5)

Selon ce schéma d'entrée des signaux au niveau de l'amygdale latérale, on peut préciser le caractère associatif du conditionnement : cet apprentissage résulterait de la convergence du signal issu d'un faible stimulus conditionnel (le bip sonore) à l'amygdale latérale se chevauchant avec l'arrivée du signal d'un fort stimulus inconditionnel (choc électrique), le traitement du stimulus conditionnel étant modifié de telle sorte qu'il parvient aux circuits contrôlant les réponses de la peur.

L'arrivée des signaux à l'amygdale latérale peut se faire par deux voies différentes (figure 6) : après que l'information ait atteint le thalamus sensoriel, elle peut atteindre l'amygdale directement par une voie rapide, dite basse, permettant l'appréciation de quelques caractères du stimulus, principalement son intensité. Ainsi, si l'appréciation du stimulus est grossière, connaître rapidement l'intensité d'un bruit peut néanmoins permettre d'évaluer la distance du danger. La deuxième voie, appelée voie haute, est relayée du thalamus sensoriel à l'amygdale via le cortex sensoriel. Ce cheminement comporte beaucoup plus de connexions synaptiques, chaque étape prenant du temps dans le processus de la transmission. Cette voie est donc moins rapide, mais elle permet à des informations complexes sur les objets et les expériences de déclencher des réactions de peur. Si les informations en provenance des deux voies arrivent à l'amygdale avec des délais différents, elles n'en atteignent pas moins les mêmes neurones. Ainsi, si l'information thalamique permet d'activer le système pour provoquer une réponse

instantanée, elle permet aussi de préparer les neurones de l'amygdale latérale à recevoir des informations plus précises : ces cellules sont alors plus efficaces si le danger est confirmé, ou bien capables d'arrêter le processus si aucun danger n'est détecté.

Il est intéressant de noter que ces résultats obtenus par l'expérimentation sur le rat mettant en avant le rôle primordial de l'amygdale dans le conditionnement de la peur ont pu être confirmés chez l'homme, notamment par l'étude du conditionnement chez des patients présentant des lésions cérébrales au niveau temporal, et plus récemment grâce à l'apport de l'imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle) qui a pu montrer une activation de l'amygdale au cours de l'apprentissage de la peur chez l'homme.

4.3 Hippocampe et conditionnement par le contexte.

Si l'amygdale a un rôle central dans le conditionnement de la peur induit par des sons ou des stimuli visuels, l'hippocampe intervient aussi dans le conditionnement, mais d'une façon différente. Lorsqu'un rat est conditionné dans un laboratoire pour manifester de la peur face à un stimulus donné, il pourra présenter les mêmes symptômes simplement en se retrouvant dans la pièce où ont lieu les expérimentations, en l'absence de stimulus : c'est le résultat du conditionnement par le contexte. En effet, dans une situation émotionnellement chargée, il y a souvent un stimulus qui ressort et d'autres moins saillants bien qu'importants. Suite à une agression par exemple, on se souviendra de l'agresseur, mais l'environnement seul pourra par la suite provoquer de l'anxiété si on se retrouve sur les lieux de l'agression.

Comme le conditionnement par le son, le conditionnement par le contexte fait intervenir l'amygdale. Mais si dans le premier cas les informations sont transmises par le système auditif via le thalamus sensoriel, les informations sur le contexte proviennent de l'hippocampe.

Nous avons déjà vu que l'hippocampe est responsable de la mémoire déclarative, qui est la partie consciente de la mémoire. Plus généralement, il intervient dans le traitement de ce qui est relation/configuration/espace. L'aspect relationnel de la mémoire déclarative tient en ce que l'activation d'un souvenir déclaratif mène à l'activation d'autres souvenirs auxquels ils sont liés. Il en résulte que les souvenirs déclaratifs peuvent être activés indépendamment du contexte dans lequel ils ont été établis, et par d'autres stimuli que ceux initialement impliqués dans leur mémorisation. L'aspect configurationnel suppose que les objets individuels sont configurés de telle façon qu'ils peuvent rendre compte de plusieurs objets dans une seule représentation. Enfin la mémoire déclarative a aussi une composante spatiale, c'est-à-dire la mémorisation et la reconnaissance de l'espace environnant.

Ainsi dans le conditionnement par le contexte, c'est l'hippocampe qui fournit les informations contextuelles de l'apprentissage émotionnel à l'amygdale. De même que l'association son-choc se produit dans l'amygdale au cours du conditionnement, celle contexte-choc s'y produit également. Mais le noyau amygdalien recevant les informations est différent : dans le conditionnement par le contexte, c'est le noyau basal qui reçoit les connexions de l'hippocampe. Ce noyau communique avec le noyau central dans le contrôle des réactions de peur liées au contexte. C'est par le biais de ces circuits hippocampe-amygdale que les réactions de peur peuvent être adaptées suivant les particularités de la situation. Ainsi un lion pourra nous terroriser dans la savane, et nous fasciner dans un zoo.

5 CIRCUITS DE L'ANXIETE.

Si une grosse partie des découvertes sur les bases neuronales de la peur vient d'études de son conditionnement, cette technique expérimentale pourrait en fin de compte ne pas révéler tout ce que nous aimerions savoir sur la peur, particulièrement chez l'homme. Par exemple, les circuits neuronaux de la réponse à des stimuli de conditionnement pour la peur pourraient prendre part, sans probablement les expliquer entièrement, à des aspects plus complexes du comportement ayant un rapport avec la peur, en particulier les réponses qui dépendent non de stimuli spécifiques mais de concepts abstraits et de pensées comme la peur d'échouer, d'être effrayé ou de tomber amoureux. Malgré tout, le conditionnement de la peur a permis de commencer à comprendre certains faits de base sur la peur, notamment comment les réponses de peur sont couplées à des stimuli spécifiques rencontrés par les gens ou les animaux dans leur vie quotidienne. Ainsi on peut faire le parallèle avec l'anxiété qui est, nous l'avons vu, une peur sans objet. On peut donc supposer que, même en l'absence de stimuli spécifiques comme ceux employés dans le conditionnement, les circuits de la peur et ceux de l'anxiété sont les mêmes, avec tout de même des réserves que nous verrons plus tard. Nous parlerons ici des circuits de la peur initiés par un stimulus menaçant, en gardant à l'esprit que dans le cadre de l'anxiété, cette menace est subjective.

5.1 *Détection du danger par l'amygdale.*

L'amygdale détecte le danger en vertu de sa position dans un système de connexions synaptiques. Les neurones de l'amygdale reçoivent en permanence des signaux sensoriels du monde extérieur, mais ne transmettent pas la majorité d'entre eux. Ils ont tendance à être le plus souvent au repos, et n'entrent en action que lorsque le stimulus est le bon, celui qui indiquera un danger par exemple. Cette difficulté à être activés tient à une inhibition tonique par le GABA. Comme on l'a vu, le GABA augmente la concentration intracellulaire en ions chargés négativement. Ainsi, au repos, certains neurones de l'amygdale peuvent avoir un potentiel membranaire de l'ordre de -80 mV, ce potentiel étant d'environ -60 mV dans la plupart des régions cérébrales. Il en résulte que le stimulus qui pourra activer l'amygdale devra avoir des propriétés bien spéciales lui permettant de vaincre l'inhibition tonique produite par le GABA. C'est le cas des stimuli intrinsèquement liés à un danger, comme la vue ou l'odeur d'un prédateur chez l'animal, ou ceux provoquant une douleur ou une stimulation trop forte, ainsi que ceux ayant une résonance émotionnelle acquise au cours d'un apprentissage antérieur. Mais même une fois l'inhibition GABA vaincue, les signaux restent sous le contrôle du GABA : si les signaux activent les neurones de projection, ils activent aussi les neurones GABA avec pour conséquence une inhibition croissante qui à son tour peut réduire l'activité des neurones de l'amygdale.

On voit à ce niveau un possible dysfonctionnement pouvant entraîner des troubles de l'anxiété : si la capacité des neurones GABA à filtrer les stimuli anodins est compromise, soit parce qu'ils sont moins actifs, soit parce que les neurones de projection déchargent plus facilement leurs potentiels d'action, ces stimuli seront alors pris pour des signaux de danger.

5.2 Circuits activés par l'amygdale.

Les informations sur un stimulus émotionnel sont transmises à l'amygdale par le thalamus via deux voies : une voie basse, directe et rapide, mais grossière, qui nous alerte de tout ce qui peut présenter un danger, et une voie haute, plus lente, car relayée par le cortex sensoriel qui peut, par son pouvoir de discrimination, corriger en apaisant les réponses qui s'avèrent inappropriées. Le cortex sensoriel transmet aussi des informations à l'hippocampe, et ce dernier peut, grâce à ses connexions au cortex préfrontal, fournir à la mémoire de travail des informations sur des relations en rapport avec le stimulus perçu dans le contexte environnemental en cours, et sur les relations passées stockées en mémoire explicite. Ainsi, par ses relations avec l'amygdale basale, il peut réguler les réactions de peur. (Figure 7)

Quand les informations sensorielles sur un stimulus menaçant sont détectées par l'amygdale latérale, elles sont transmises à l'amygdale centrale qui, par ses connexions aux aires du tronc cérébral qui contrôlent les réactions de peur, déclenche l'expression des réponses de défense et les changements physiologiques qui les sous-tendent. Une fois que les signaux émis par l'amygdale ont suscité ces réactions, le cerveau commence à recevoir les réponses corporelles. Cette rétroaction corporelle peut se faire sous forme de messages sensoriels des organes internes (sensations des viscères), ou des muscles (sensations proprioceptives), ou par l'intermédiaire de neuromodulateurs comme les hormones ou les peptides relâchés par les organes et qui peuvent, via la circulation sanguine, pénétrer dans le cerveau et influencer l'activité neuronale. Cette rétroaction est plus lente que celle qui a lieu dans le cerveau par voie synaptique, mais ajoute de l'intensité et de la durée, et pourrait aider à préciser l'interprétation des émotions éprouvées une fois l'épisode émotionnel déclenché.

L'activité neuronale peut aussi être influencée par d'autres neuromodulateurs : les monoamines. En effet, des connexions directes relient l'amygdale aux neurones à monoamines du tronc cérébral. Ainsi, lors de menaces, sérotonine, noradrénaline et dopamine sont libérées dans de larges aires du cerveau antérieur incluant le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale. Ces neuromodulateurs seront surtout actifs au niveau des circuits en action, et pourront moduler le fonctionnement synaptique, et donc l'activité de ces structures cérébrales. Comme on l'a vu le cortex préfrontal est le siège de la mémoire de travail. Cette mémoire peut aussi être influencée par d'autres mécanismes, notamment les hormones de stress libérées lors de la rétroaction corporelle.

Une zone d'importance dont nous avons peu parlé pour l'instant permet à l'organisme d'éviter la source de menace : le nucléus accumbens. Cette région du striatum située devant l'amygdale, près de la base du cerveau antérieur, est directement reliée à l'amygdale dont il reçoit des signaux lors des traitements émotionnels, et envoie des signaux vers des aires en jeu dans le mouvement comme le pallidum. Le circuit est le suivant (Figure 8) : comme décrit précédemment, le noyau latéral de l'amygdale traite les propriétés sensorielles du stimulus menaçant. L'information sur la menace est ensuite envoyée, par le biais de connexions au noyau basal, au nucléus accumbens. L'information atteint aussi le noyau central. Ce dernier active les neurones à dopamine qui libèrent leur neurotransmetteur dans le nucléus accumbens. La dopamine facilite la capacité des cellules du nucléus accumbens à traiter l'information envoyée par l'amygdale. Il en résulte qu'un signal amplifié parvient au pallidum qui active les systèmes contrôlant le comportement motivé, permettant à l'organisme de réagir de façon à éviter la source de la menace.

5.3 Conséquences sur la mémoire de travail.

L'amygdale interagit avec le cortex préfrontal médian. Cette région inclut les régions du cingulaire antérieur et orbitofrontal, ainsi que les aires de transition entre elles. Ces aires sont connectées à plusieurs régions de l'amygdale, noyau central compris, et à des projections du noyau central vers le tronc cérébral, ce qui permet aux fonctions cognitives des régions préfrontales de réguler l'activité de l'amygdale et ses réactions liées à la peur. En fait, les relations entre amygdale et cortex préfrontal sont réciproques : pour permettre à l'amygdale de répondre à des réactions de peur, la région préfrontale doit être inactive. De même, lorsque cette dernière intervient, l'amygdale serait inhibée, limitant son expression de la peur. On voit ici aussi un possible dysfonctionnement pouvant expliquer certains troubles de l'anxiété : la peur pathologique pourrait survenir quand l'amygdale échappe à l'influence du cortex préfrontal. Mais si le cortex préfrontal régule l'activité de l'amygdale, il apparaît clair que le traitement émotionnel de l'amygdale peut influencer la prise de décision et d'autres fonctions cognitives du cortex préfrontal.

Le cortex préfrontal est le siège de la mémoire de travail. Si l'on admet que la mémoire de travail représente notre contenu de pensée immédiat, on peut alors penser que le sentiment (en tant qu'expérience consciente d'une émotion) est la représentation dans la mémoire de travail d'éléments variés d'un état émotionnel intermédiaire. Ainsi le sentiment d'être effrayé serait un état de conscience dans lequel la mémoire de travail intégrerait un stimulus immédiatement présent, des souvenirs à long terme en rapport avec ce stimulus, et l'émotion soulevée par l'amygdale. Seule cette dernière information est spécifique d'une expérience émotionnelle, les deux autres intervenant à chaque fois que l'on identifie un stimulus. En d'autres termes, l'activation de l'amygdale transforme une simple expérience de la perception en une expérience chargée de crainte. L'émotion en vient à monopoliser la conscience dans le cas de la peur, quand l'amygdale domine la mémoire de travail.

Cette domination de l'amygdale sur la mémoire de travail se fait de façons multiples. On peut en citer quelques unes. Par exemple, par le biais des connexions aux aires corticales du traitement sensoriel, l'amygdale peut modifier les informations que la mémoire de travail reçoit du monde extérieur. De plus, le cortex sensoriel intervient de façon cruciale dans l'activation du système de la mémoire du lobe temporal médian (mémoire à long terme). Par son influence sur les aires corticales sensorielles, l'amygdale peut ainsi avoir un impact sur les souvenirs à long terme qui sont actifs et disponibles en mémoire de travail. On notera aussi que l'amygdale interfère avec un aspect important de l'attention (attention et mémoire de travail étant très proches) : l'attention sélective. Normalement, si nous sommes vigilants à un stimulus, nous négligeons les autres. Mais si un second stimulus a une signification émotionnelle, il peut déborder le processus de sélection et se glisser en mémoire de travail. Une lésion de l'amygdale empêchera cela d'arriver. Ainsi l'amygdale permet à des stimuli émotionnels traités de façon implicite de parvenir à la mémoire de travail et à la conscience.

En rapportant ces faits à l'anxiété, on peut définir cette dernière comme un état cognitif dans lequel la mémoire de travail est monopolisée par des pensées sources d'inquiétude et de souci. La différence entre un état d'esprit normal et un état anxieux est que dans ce dernier cas les systèmes en jeu dans le traitement émotionnel comme l'amygdale ont détecté une situation menaçante et influencent la mémoire de travail dans ce qu'elle suit et traite. Cela affectera à son tour la manière dont les fonctions exécutives sélectionneront l'information des autres réseaux corticaux et des systèmes de mémoire, et prendront des décisions sur le cours des actions à mener.

5.4 Peur et anxiété.

Le rôle fondamental de l'amygdale dans les circuits de l'anxiété a donc pu être mis à jour grâce aux recherches menées sur le conditionnement de la peur. Ainsi la théorie mettant au centre des circuits de l'anxiété le système septohippocampique pourrait être en accord avec celle de l'amygdale si les réseaux de cette dernière prenaient en charge la peur tandis que ceux de l'hippocampe s'occuperaient de l'anxiété. Mais le rôle de l'amygdale est confirmé par de nombreuses autres expériences, notamment dans les recherches sur les mécanismes d'action des benzodiazépines. Injectées dans l'amygdale, ces dernières peuvent soulager l'anxiété. Ceci est en accord avec le fait que les récepteurs des benzodiazépines sont concentrés dans les régions d'entrée de l'amygdale.

Des travaux menés récemment par **Michael Davis** ouvrent une autre voie dans la compréhension de ces circuits. Ils suggèrent que l'anxiété pourrait être prise en charge par une région du cerveau considérée comme une extension de l'amygdale et dont les voies de sortie des informations seraient identiques : *le noyau du lit de la strie terminale*. Ce dernier pourrait en effet activer les mêmes régions du cerveau que l'amygdale. Mais les voies d'entrée des signaux de ces deux structures étant différentes, elles pourraient être activées par des circuits distincts. Si la distinction entre ces deux circuits pourrait expliquer pourquoi des patients sous anxiolytiques peuvent être moins anxieux, et pourtant conserver la capacité de réagir face à un danger, des travaux sont encore nécessaires pour préciser les circuits en jeu et leur fonctionnement.

6 CONCLUSION.

La compréhension des circuits de l'anxiété a bien sûr pour but d'approfondir les connaissances sur certaines pathologies psychiatriques, mais aussi d'améliorer la pratique médicale en permettant de trouver des thérapeutiques (médicaments ou psychothérapies) plus efficaces et mieux tolérées. Mais si les progrès accomplis permettent de mieux cibler les problèmes, comme le fait que l'activité du cortex préfrontal, de l'hippocampe ou de l'amygdale doit être altérée à un niveau dans les troubles de l'anxiété, ils ne permettent pas de comprendre certaines différences entre les pathologies, par exemple entre le trouble panique et le stress post traumatique. Dans le trouble panique, la peur surgit sans un stimulus comportemental évident, et se traduit par une crise d'anxiété menant à une anxiété anticipatoire avec manifestations d'évitement. En revanche le stress post traumatique associe une sensibilité accrue aux stimuli rappelant un événement traumatique passé avec résurgence de souvenirs sous forme de flash-backs. L'altération des circuits neuronaux doit donc se situer à des niveaux différents.

Malgré tout, les avancées permises par les études sur le conditionnement de la peur laissent entrevoir de grandes capacités d'expérimentation. Ce conditionnement peut permettre de juger si les configurations d'activité neuronale dans et entre hippocampe, amygdale et cortex préfrontal diffèrent chez les patients atteints de troubles de l'anxiété par rapport à des sujets sains. De plus, l'effet de médicaments (comme les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine) ou de la thérapie comportementale et cognitive sur le fonctionnement de ces circuits pourra être évalué, et comparé au fonctionnement chez les personnes normales. Par la suite, une fois que sera élucidé en quoi les cerveaux des patients atteints de troubles de

l'anxiété différent entre eux et de ceux des personnes saines, il sera possible de rechercher chez l'animal quel type d'expérience peut induire les mêmes changements, par exemple modifier le fonctionnement de l'hippocampe ou du cortex préfrontal sans changer celui de l'amygdale, puis en reproduisant ces modifications, il sera possible d'explorer les changements moléculaires se produisant au niveau des synapses et de trouver de nouveaux médicaments plus spécifiques.

Les équipes de J. Ledoux ont commencé un tel programme de recherche sur des patients atteints de troubles paniques et de stress post traumatique, et s'il est trop tôt pour prévoir les résultats, il amènera forcément à isoler des différences entre les cerveaux étudiés. Et si les résultats obtenus ne sont pas ceux attendus, ils forceront au moins à penser les problèmes d'une autre manière.

7 BIBLIOGRAPHIE.

- J. LEDOUX, *Neurobiologie de la personnalité*, éd. Odile Jacob, 2003.
- P. CESARO, Y. KERAVEL, H. OLLAT, M. PESCHANSKI, M. SINDOU, *Neuroanatomie fonctionnelle – De la cellule aux comportements*, vol 2.
- F. FERRERI, C. AGBOKOU, *Psychiatrie et développement – Maturation et vulnérabilité*, éd. Med-Line, 2002.
- Annexes : figures 1, 2 et 3 : site Internet www.lecerveau.mcgill.ca/flash/index_d.html.

8 ANNEXES.