RAPPORT

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Un rapport exprime une prise de position officielle de l 'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 2 février 2021, a adopté le texte de ce r apport par 97 voix pour, 4 voix contre et 18 abstentions.

Méconnaissance du Cortex Préfrontal

The Prefrontal Cortex, a disregarded territory

Bruno Dubois, Bernard Lechevalier, Bernard Bioulac (rapporteurs)*
Au nom de la Commission Santé-Mentale-Neurosciences-Addictions

***Personnes auditionnées** : Jean Adès, Jean-François Allilaire, Phillipe Fossati, Bernard Guégen, Thomas Michelet, Florence Noble, Emmanuel Procik, Vincent de la Sayette, Danielle Seilhean, Fausto Viader, Emmanuelle Volle.*

**Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt pour cet article*

Mots-Clés
Anatomie et Physiologie, Contrôles cognitif et exécutif, Comportement, Cognition sociale, Démences neurodégénératives, Dépression, Addiction, Aspects médico-légaux et judiciaires, Evaluation clinique et neuropsychologique.

RÉSUMÉ
Le cortex préfrontal (CPF) représente 30% des aires corticales et inclut des ensembles neuronaux qui encodent : mémoire de travail, conditionnement et valeur de la récompense, inhibition des comportements inappropriés, détection des erreurs, gestion des conflits et contrôle cognitif. Ce cortex associatif élabore des réponses adaptées aux contingences sociales, environnementales et aux besoins internes. Les lésions du CPF (traumatismes crâniens, accidents vasculaires, tumeurs, démences dégénératives, affections psychiatriques) engendrent un état clinique aux multiples facettes retentissant sur les comportements du patient qui peuvent être diminués (apathie) ou mal contrôlés (désinhibition, troubles des conduites sociales) avec de multiples conséquences médico-légales.
Une meilleure connaissance du cortex préfrontal et de ses troubles est souhaitable pour mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les phénomènes d'addiction ou certaines pathologies psychiatriques (dépression, schizophrénie notamment) et pour mieux repérer sa responsabilité dans les difficultés de reprise de vie professionnelle ou sociale après traumatisme crânien ou dans la survenue d'actes délictueux inexpliqués.

Keywords
Anatomy and Physiology, Cognitive and executive control, Behavior, Social cognition, Neurological disorders, Degenerative dementias, Depression, Addiction, Forensic and judicial aspects, Clinical and Neuropsychological assessment.

SUMMARY
The prefrontal cortex (PFCx) accounts for 30% of the cortical areas in humans and includes important neural units which encode working memory, conditioning and reward value, inhibition of inappropriate behaviors, error detection, conflict monitoring and cognitive control. This associative cortex works out behaviors in adequacy with social and environmental contingencies and internal needs. PFCx lesions (head injury, stroke, tumors, degenerative dementia**s**, psychiatric disorders) generate a multifaceted clinical picture influencing the patient's behaviors, which may be decreased (apathy) or poorly regulated (disinhibition, social behavior disorders) with multiple medico-legal consequences.
A finer analysis of the prefrontal cortex and its disorders is essential to better understand the mechanisms underlying addictive behaviors or some psychiatric disorders (particularly depression and schizophrenia) and to better identify its responsibility in the difficulties of resuming professional activity or social life after a brain trauma or in the occurrence of unexplained criminal acts.

MÉCONNAISSANCE DU CORTEX PRÉFRONTAL

Introduction

Le cortex préfrontal (CPF) est la région du cerveau où s'organisent les actions et les comportements en fonction des besoins internes ou en réponse aux sollicitations extérieures. Il permet de s'adapter aux règles de la vie sociale. Le rôle du CPF dans l'adaptation comportementale a été évoqué pour la première fois par John Harlow, médecin américain qui a suivi pendant plusieurs années un patient du nom de Phineas Gage (1), victime, en 1848, d'un accident de chantier : à la suite d'une explosion, une barre à mine lui a traversé le crâne, pénétrant par l'œil gauche et sortant par le sommet droit du crâne. Phineas Gage survécut mais présenta une dégradation de son comportement, décrit comme un « bon à rien, paresseux, instable, irrévérencieux, grossier et ivrogne, errant de cirques en foires, incapable de s'occuper de lui-même, jusqu'à mourir sans le sou ». J. Harlow conclut : « Gage n'était plus Gage » (1). A partir de l'examen du crâne conservé au musée de médecine d'Harvard, Damasio a montré que le trajet de la barre à mine avait détruit la partie ventro-médiane du CPF (2) (Figure 1).

Cette observation emblématique interroge sur le rôle du CPF comme déterminant essentiel de nos actes et de nos pensées. Grâce au lobe frontal qui représente 30% du poids du cerveau (Figure 2, A), l'homme est capable d'inhiber ses réactions automatiques, instinctuelles et de bloquer l'activation de comportements sur-appris en dérivant les informations vers le CPF où va pouvoir s'élaborer un programme de réponse personnel, et propre à chacun (3). Cette réponse est le fruit de sa propre histoire, de sa culture, de son éducation mais aussi de sa structure génétique, de ses expériences passées, de ses besoins du moment et de ses attentes à venir. Le CPF nous permet de passer du registre de la réponse d'espèce à celui de la réponse d'individu car il autorise l'ouverture de la boucle sensori-motrice/stimulus-réponse en créant un espace temporel de traitement d'informations et de planification de la réponse, interposé entre les systèmes sensoriel et moteur.

I. Anatomie, Physiologie et Bases des Comportements

Le rôle du CPF dans le contrôle comportemental est en lien direct avec sa situation anatomique et les propriétés physiologiques de ses neurones.

-**Au plan anatomique**, le CPF est divisible en quatre secteurs : le cortex préfrontal dorso-latéral, le cortex orbito-frontal, le cortex ventro-médian et le cortex cingulaire antérieur (Figure 2, B). Ils font partie, selon Goldberg (4), des cortex associatifs hétéromodaux c'est-à-dire qu'ils intègrent de nombreuses modalités avec une transition graduelle d'une fonction associative à l'autre. Ainsi, le CPF reçoit les projections issues de toutes les aires associatives corticales impliquées dans le traitement des messages sensoriels perceptifs permettant que se réalise, à son niveau, une représentation et une intégration plurimodale de la situation environnementale où se trouve la personne.

Par ailleurs, les secteurs du CPF sont intégrés dans trois boucles de régulation : dorso-latérale, orbito-frontale et limbique pour le cortex cingulaire antérieur. Elles sont modulées par les systèmes dopaminergiques centraux à deux niveaux : le striatum pour le système dopaminergique nigro-striatal et le cortex pour le système dopaminergique méso-cortico-limbique (3,5). Ces boucles jouent un rôle majeur dans la motivation lors de la planification de l'action et son contrôle exécutif (Figure 2, C).

Le CPF est également connecté avec les formations hippocampiques par des voies spécifiques qui actualisent des traces épisodiques d'expériences passées nécessaires au moment de produire un comportement. Enfin, c'est la seule région du cortex qui reçoit des projections de l'hypothalamus, lui assurant ainsi une relation avec les structures impliquées dans l'homéostasie et le milieu intérieur. A partir de ces messages environnementaux, motivationnels, mnésiques et biologiques, le CPF peut élaborer et planifier une réponse comportementale adaptée aux contingences environnementales, à l'expérience et aux besoins internes (Figure 3).

-**Mais ce sont surtout les propriétés physiologiques de ses neurones** qui rendent compte du rôle central du CPF dans la planification comportementale, et la prise de décision. Grâce à l'enregistrement unitaire, chez le primate non-humain entrainé à effectuer des tâches précises, il est possible d'analyser les fonctions des neurones des différents secteurs préfrontaux, principalement impliqués dans la mémoire de travail et l'évaluation de la récompense liée aux conséquences de l'action à venir.

-Le cortex préfrontal dorso-latéral. P. Goldman-Rakic a étudié l'activité des neurones de l'aire 46 au cours d'une tâche avec réponse différée chez le singe rhésus (6). Elle a observé la

survenue d'une décharge neuronale uniquement pendant le délai situé entre la présentation de la cible et la réponse, c'est-à-dire pendant une période de l'expérience où il ne se passe rien, démontrant ainsi que l'activité de ces neurones préfrontaux assure un maintien actif des informations entre leur présentation et la réponse de l'animal. Ce sont des neurones de mémoire de travail, impliqués dans le traitement des informations pour préparer la réponse à venir. Ainsi, se met en place la boucle de l'adaptation comportementale qui repose sur une sélection des informations pertinentes (attention sélective), le maintien de ces informations en mémoire de travail, l'élaboration et l'exécution de la réponse et le contrôle de sa réalisation (3,6).
Bien avant les travaux d'électrophysiologie et de neuroimagerie, A. Luria (7) s'appuyant sur la neuropsychologie et l'anatomo-clinique, distinguait deux fonctions aux réseaux neuronaux du cortex dorso-latéral : 1) le réseau de la stabilité localisé à droite est impliqué dans la genèse de la mémoire de travail. Sa lésion entraine : distractivité et exploration excessive. Le syndrome d'imitation et d'utilisation de F. Lhermitte en est une conséquence (8) ; 2) le réseau de la flexibilité mentale localisé à gauche contrôle, dans le déroulement d'un programme, son arrêt ou sa bascule vers un autre. Sa lésion altère cette flexibilité et induit une exploitation excessive avec persévération.
-Le cortex orbito-frontal. Les neurones du cortex orbito-frontal, et particulièrement ceux situés dans l'aire 11, sont facilement conditionnables à la récompense. E. Rolls (9) a montré qu'ils augmentent très rapidement leur activité en réponse à un signal lumineux ou sonore qui annonce la récompense. Mais l'autre grande caractéristique concerne leur capacité à inverser leur réponse vis-à-vis de ce signal en fonction du contexte. Dès lors qu'une information perd sa valeur annonciatrice de récompense et si, dans le même temps, une autre information jusque-là neutre acquiert cette valeur gratifiante, le neurone inverse immédiatement sa réponse et augmente son activité pour l'information prédictive de la récompense. Ainsi, cet ensemble neuronal est apte à inhiber la réponse comportementale inappropriée au profit de celle qui engendre la satisfaction.
-Le cortex ventro-médian. Les neurones de l'aire 14 ont la particularité de coder la valeur de la récompense (10) (Figure 4). Ce codage prend en compte tant la quantité annoncée de récompense que la probabilité de l'obtenir. Lors de la présentation de deux offres possibles, ces neurones modifient leur activité de façon différentielle et ce, en faveur de l'offre que l'animal estime la plus avantageuse. Ce traitement central sera à la base de son choix définitif qui portera autant sur la quantité que sur la probabilité.
-Le cortex cingulaire antérieur. Ce secteur préfrontal (aires 24c et 32) est impliqué dans l'évaluation d'une tâche planifiée et concerne la détection des erreurs, la gestion des conflits et le contrôle cognitif (11, 12). A cette fin, T. Michelet (13) a construit une tâche mimant le test de Stroop appliquée au primate non-humain (Figure 5). Il montre l'existence de neurones qui sont influencés par l'effet de l'essai précédent, surtout s'il s'agit d'une erreur. Tout se passe comme « s'ils tiraient profit de l'échec » pour éviter une nouvelle erreur. Un hyperfonctionnement des neurones qui codent pour l'erreur contribuerait à l'émergence du trouble obsessionnel compulsif (TOC) où le sujet perçoit un sentiment d'erreur permanente malgré ses efforts de correction et persévère dans l'action (13). L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) fonctionnelle révèle l'existence d'une hyperactivité du cortex cingulaire antérieur lors des phases de ritualisations compulsives de correction (14).

Originalité fonctionnelle du cortex préfrontal.
L'hétéromodalité associative, l'organisation en boucles et les propriétés physiologiques de ses neurones font du CPF un modèle opérant doté d'une sensibilité aux conséquences de l'action qui valide ou modifie la réponse (qu'elle soit cognitive, comportementale ou sociale) en fonction de l'adéquation aux attentes perçues. Les neurones du cortex ventro-médian codent la valence affective des comportements et ceux du cortex orbito-frontal déchargent en anticipation de la récompense. Ils créent ainsi l'état mental qui sous-tend l'engagement comportemental. L'altération des neurones « détecteurs d'erreur » du cortex cingulaire antérieur engendre une insensibilité aux conséquences de l'action et explique certains comportements inadaptés au cours de la démence fronto-temporale. Ainsi s'expliquent les persévérations frontales et les prises de risques liées à la difficulté de s'extraire d'un comportement déjà initié ce dont le patient ne perçoit pas l'intérêt. A. Bechara a montré que les patients frontaux continuaient à faire les mauvais choix parce qu'ils n'étaient plus informés, par leurs marqueurs somatiques, des conséquences de l'action à venir, à la différence des sujets de contrôle chez lesquels une augmentation de la résistance cutanée témoignait de leur capacité à anticiper les conséquences de leurs choix (15).

Lobe frontal et adaptation sociale.
Cette boucle d'adaptation comportementale repose sur deux processus fondamentaux dépendant du CPF : un système de traitement des informations pertinentes en mémoire de travail et un système de rhéostat émotionnel permettant d'ajuster le comportement en cours, jouent un rôle essentiel dans la cognition sociale. La cognition sociale fait référence à la capacité à identifier les émotions que les autres ressentent et de répondre à ces émotions de façon appropriée (16). Une bonne intégration sociale reposera sur trois modules complémentaires : 1) la connaissance des règles sociales acquises par l'éducation et par l'expérience ; 2) la production d'une réponse sociale adaptée à une situation donnée ; et enfin 3) la capacité d'inférer ou de percevoir en retour l'émotion, la pensée ou le sentiment des autres, qui sont essentiels et critiques pour un réajustement de la réponse sociale. L'inadaptation sociale peut être la conséquence, d'une altération du fonctionnement du CPF.

Les bases du syndrome frontal ou préfrontal
Au total, les ensembles neuronaux constituant les différents secteurs du CPF possèdent les qualités et les compétences fonctionnelles qui sous-tendent la planification de l'action, la motivation, la créativité, la cognition du système de valeur, l'identification et l'intégration des émotions, la cognition sociale. Les lésions du CPF (affections dégénératives, tumeurs, accidents vasculaires, traumatismes…) touchent la plupart du temps plusieurs de ces secteurs On retrouvera dans un syndrome frontal, ou plus exactement préfrontal, un état clinique aux multiples facettes avec : apathie, indifférence, distractivité, irresponsabilité et prise de risques, perte de l'autocritique, insensibilité à la punition, persévération dans l'erreur, perte des affects mais jovialité, désinhibition, pulsions vers des besoins immédiats, absence de regret et relativisme moral (4,7,8). Il s'agit d'un changement de personnalité. Un tel état se rencontrait après lobotomie et leucotomie frontales.

II- Cortex préfrontal et pathologies

Cortex préfrontal et pathologies neurologiques

Il faut distinguer les pathologies non spécifiques du lobe frontal et les atrophies dégénératives.
L'atteinte du lobe frontal est fréquente au cours des *traumatismes crâniens* qui touchent fréquemment les aires orbito-frontale et ventro-médiane. Les conséquences peuvent être catastrophiques avec une apathie résiduelle sévère. Souvent, les changements sont discrets et ne seront pas identifiés lors du bilan initial. On observe parfois de vrais changements de trajectoire de vie après un traumatisme crânien considéré, à tort, comme bénin car sans déficits moteurs ou sensitifs. Leurs conséquences s'avèrent alors dramatiques avec une incapacité à reprendre la vie sociale ou professionnelle. Une évaluation des fonctions cognitives, comportementales et émotionnelles devrait être systématique, à 2 mois, après tout traumatisme crânien même léger car une dimension médico-légale n'est pas à exclure. Chez l'enfant, les traumatismes crâniens survenant lors du développement peuvent entraîner des troubles irréversibles réalisant une psychopathie sociale par incapacité d'acquisition des règles nécessaires à une vie en société (17). D'une façon générale, devant tout comportement socialement inadapté et inexpliqué, il faut s'assurer de l'absence de lésions du CPF passées inaperçues par un examen de neuro-imagerie (18). Les hématomes sous-duraux post-traumatiques ne sont parfois révélés qu'à l'examen radiologique devant des céphalées persistantes après un accident.
Parmi les tumeurs, les *méningiomes* sont souvent longtemps méconnus pris à tort pour des démences, alors que les *gliomes* ont une évolution plus rapide. Les *accidents vasculaires* intéressent notamment le territoire de l'artère cérébrale antérieure (19). Ils s'expriment à l'occasion de ruptures d'anévrysmes de l'artère communicante antérieure, responsables de syndromes orbito-frontaux où prédomine l'apathie. Des hématomes lobaires frontaux sont souvent observés dans le cadre de l'angiopathie amyloïde.
Les atrophies dégénératives du CPF constituent un vaste domaine pathologique. Les travaux menés par J. Delay, S. Brion et R. Escourolle (20, 21) ont caractérisé la maladie de Pick comme une démence présénile différente de la maladie d'Alzheimer. Les lésions spécifiques de cette maladie sont une raréfaction et une ballonisation neuronales, une gliose et des inclusions argyrophiles inconstantes témoignant d'une hétérogénéité et atteignent la partie antérieure des cortex frontal et temporal ainsi que la tête du noyau caudé. Des chercheurs d'abord suédois puis britanniques, ont dénommé cette entité « démence fronto-temporale » (DFT) dont la maladie de Pick n'est qu'une forme histologique (21).
Cliniquement la démence fronto-temporale se manifeste par des troubles psycho-comportementaux : une apathie mise, à tort, sur le compte d'un état dépressif alors que manque la souffrance morale remplacée au contraire par un « jovialité niaise : la moria », un appauvrissement intellectuel du langage avec des stéréotypies verbales et comportementales souvent absurdes, une désinhibition entrainant une boulimie et des actes sociaux délictueux Parfois, le patient reste actif mais son comportement est inadapté, grossier, maladroit, choquant par ses propos et ses conduites sociales (21)
L'inertie résulte ici de la dégénérescence primaire des neurones impliqués dans l'activation comportementale et la motivation à agir, situés au sein cortex orbito-frontal. A ce niveau on retrouve une atrophie, caractérisée par un amincissement du cortex et un élargissement des sillons à l'IRM morphologique et un hypométabolisme à la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au Fluorodésoxyglucose (FDG).

Les modifications comportementales se font sur un mode différent. On rapporte ainsi le cas d'une jeune patiente âgée de 30 ans, dont le comportement avait été normal jusqu'à l'âge de 23 ans, mais qui a été par la suite inculpée et emprisonnée pour actes de violence sur ses enfants. Les expertises psychiatriques n'avaient rien révélé d'anormal. Examinée 7 ans après les faits, cette patiente présentait un grand syndrome frontal avec indifférence, inertie, comportement d'imitation, réduction du discours spontané, de la fluence verbale, nombreuses persévérations et comportements d'urination. L'IRM morphologique confirmait une démence fronto-temporale extrêmement avancée, certainement déjà présente au moment de ses troubles du comportement mais méconnue. L'atteinte frontale avait modifié le contrôle qu'elle exerçait sur ses actions, autorisant la libération d'une conduite inappropriée et une mauvaise évaluation des conséquences de ses actes (22).
On a rattaché secondairement à la démence fronto-temporale les « aphasies primaires progressives » (APP), décrites en 1982 par M. Mesulam (23), dont on reconnaît trois types différents : l'aphasie primaire non fluente (APPNF) , la démence sémantique (DS) et l'aphasie logopénique (AL) qui évolue souvent vers une maladie d'Alzheimer. L'ensemble formé par la DFT et les APP est aujourd'hui regroupé sous l'appellation de « Dégénérescences lobaire fronto-temporales » (DLFT) (24). Les progrès de l'imagerie et de la génétique ont révélé l'hétérogénéité de cette entité. Les inclusions sont faites à parts égales de protéines TAU et TDP43. Les formes familiales (environ 40%) de DFT sont en rapport avec trois principaux types de gènes : le gène MATP codant pour la protéine TAU ; le gène PGRN codant pour la progranuline ; et le gène C9orf72 codant pour la protéine TDP43 (25). Bien qu'il n'y ait pas d'adéquation stricte entre génétique et clinique, certaines corrélations sont fréquentes : les DFT par mutation MATP s'accompagnent volontiers d'une désinhibition, avec une atrophie temporale antérieure tandis que les mutations C9orf72 peuvent avoir des traits psychotiques avec hallucinations et une atrophie gagnant le cortex pariétal. Les gènes codant pour TDP43 sont présents dans plus de 95% des cas de sclérose latérale amyotrophique dont on considère qu'elle forme avec la DFT un continuum physiopathologique. Certaines de ces mutations seraient restaurées par des oligonucléotides antisens qui représenteraient un espoir thérapeutique pour des pathologies comme la sclérose latérale amyotrophique (26).
Enfin des inclusions TAU sont présentes dans la paralysie supra-nucléaire progressive dont les troubles cognitifs sont du type frontal pour J. Cambier (27) et la dégénérescence cortico-basale, deux syndromes extrapyramidaux atypiques associant des troubles dysexécutifs et moteurs. Ce fait a justifié pour certains auteurs leur inclusion dans le groupe des DLFT constituant un ensemble baptisé « Pick complex » en hommage à l'inventeur de la première forme clinique de ce groupe de maladies (28).

Cortex préfrontal et pathologies psychiatriques.
Un dysfonctionnement du CPF est évoqué dans de nombreuses pathologies psychiatriques : schizophrénie, psychopathie, névrose obsessionnelle, pathologies dépressives notamment. Les liens entre CPF et dépression ou conduites suicidaires sont régulièrement rapportés par les études de neuro-imagerie et neuropsychologie en population clinique (Figure 6-1). L'approche lésionnelle avait tenté de démontrer le rôle de lésions frontales sur la production ou la réduction de symptôme dépressif : les résultats furent contradictoires. L'approche fonctionnelle, utilisant la neuro-imagerie, fut plus productive (29) : les études au TEP-scan ont souligné l'importance du CPF dorso-latéral dans le ralentissement psychomoteur et les troubles cognitifs de la

dépression. Le cortex cingulaire antérieur dans la région sub-génuale a été incriminé dans la production et le maintien d'une tristesse pathologique (30). Mais il existe une grande variabilité de patrons d'activité cérébrale ce qui est probablement en cohérence avec l'hétérogénéité clinique et biologique des maladies dépressives.
Grâce à des travaux en neuro-imagerie sur les signes et symptômes dans le domaine cognitivo-émotionnel, il a pu être montré le rôle du CPF médial dans les tâches nécessitant un effort cognitif, les tâches avec du matériel émotionnel négatif, et sur des aspects symptomatiques tels que la focalisation excessive sur soi et les processus de rumination du déprimé (31).
Dans des tâches de mémoire de travail, le déprimé sur-activerait le CPF dorso-latéral gauche (32). Récemment, les activations du cortex orbito-frontal et du striatum ventral sont apparues corrélées à deux ensembles sémiologiques du trouble dépressif, la dimension anhédonique et la perte de sensibilité à la récompense.
La physiopathologie de la pathologie dépressive ne se résume pas à une atteinte focale du CPF. Elle met en jeu la totalité du lobe frontal, en relation avec d'autres réseaux cérébraux (amygdale, noyau accumbens, hippocampe, cortex cingulaire postérieur, précunéus..) pour produire la diversité phénoménologique observée en clinique.
Le CPF est néanmoins un acteur essentiel qui représente une cible thérapeutique des troubles dépressifs, en particulier avec les techniques de neuromodulation (stimulation magnétique transcrânienne) (33).

Cortex préfrontal et addictions

Il existe un noyau clinique commun aux comportements addictifs pharmacologiques (substances psychotropes licites et illicites) ou non pharmacologiques (jeu, achats, travail, sexe, internet…).
Le trouble addictif s'installe au moment de la rencontre initiale d'une expérience hédonique à partir de laquelle s'instaure le désir obsédant de l'objet ou du comportement lié à cette expérience. Après la consommation initiale (ou le comportement) ayant généré la sensation de plaisir s'installe l'incapacité à résister au besoin de consommer ou « craving » malgré les conséquences négatives aussi bien sociales (que le sujet reconnaît et tente de minimiser) que psychologiques (anxiété, dépression), comportementales (agressivité), somatiques (insomnie, amaigrissement) voire médico-légales.
L'addiction a longtemps été comprise comme le résultat d'une hyperactivité dopaminergique, donc des circuits de la récompense : aire tegmentale ventrale, striatum ventral (noyau accumbens) et sécrétion d'endorphines.
De nombreux travaux de neuro-imagerie, ont mis en évidence une altération du cortex préfrontal (Figure 6-2). R. Goldstein et N. Volkow ont proposé, en 2011, le modèle IRISA (34) qui inclut : altération de la réponse d'inhibition ; attribution excessive d'une primauté à la drogue et à ses effets ; diminution de la sensibilité aux renforcements antidrogues et diminution de la capacité d'inhiber les comportements inadaptés et nocifs.
Les données de neuro-imagerie (IRM et TEP-Scan) chez les personnes porteuses d'un trouble addictif, montrent une hypoactivité dans le cortex orbito-frontal (qui joue dans l'inhibition des conduites et du self-control) et le cortex cingulaire antérieur (qui intervient sur la prise de décision, la douleur, la sensibilité aux opiacés). En revanche, on a observé une hyperactivité du cortex dorso-latéral qui témoignerait d'une hyper-émotivité liée à la pression du besoin de drogue (35).

Ces dysfonctionnements peuvent rendre compte des symptômes essentiels de l'addiction : altération du self-control et de la conscience de soi, déni total ou partiel des conséquences négatives de la consommation ou du comportement voire attribution erronée de propriétés positives de la drogue.
Ces dysfonctionnements seraient précocement observables voire préalables à l'usage de drogues ce qui rendrait possible une prévention ciblée des addictions dès l'enfance.

III- Cortex préfrontal et conduites pénales

Au regard du code pénal (article 121.1 et 121.2), une personne dont le discernement ou le contrôle des actes est aboli au moment de l'événement jugé n'est pas pénalement responsable, une personne dont le discernement ou le contrôle des actes est altéré doit bénéficier d'une atténuation de peine car punissable. Le choix de la sanction appartient à l'autorité judiciaire, l'expert médical n'ayant qu'un avis consultatif.
Les progrès des connaissances en physiologie et physiopathologie du CPF doivent être portés à la connaissance de l'institution judiciaire et intégrés à la pratique médico-légale (4). Ceci concerne notamment les affaires au civile où le repérage des altérations du fonctionnement frontal doit entrer dans l'évaluation des dimensions affectives et sociales dépendantes de la physiologie et de physiopathologie du CPF. L'évaluation neuropsychologique classique doit désormais s'enrichir de tests simples et validés des fonctions affectives et sociales contrôlées par le CPF. Il en résulterait une meilleure estimation des conséquences des lésions préfrontales et une plus juste prise en compte de ces atteintes chez les personnes cérébro-lésées.

IV- Evaluation clinique des fonctions contrôlées par le CPF

Le CPF, très développé chez l'homme, joue un rôle clé dans l'adaptation à des règles sociales sophistiquées et exigeantes. C'est en réalité le chef d'orchestre qui contrôle nos actions. Toute altération, même minime de cette structure, peut avoir des répercussions dans le domaine cognitif, dans le contrôle des comportements et dans la qualité des interactions sociales. Les troubles vont du retrait social discret à une inertie comportementale majeure avec aboulie ou à une désinhibition inexpliquée et récente chez un sujet jusque-là parfaitement adapté. Ainsi non seulement les cliniciens et autres professionnels du monde de la santé, mais aussi les personnels chargés de la sécurité, les juristes, les travailleurs sociaux, doivent être alertés du fait que l'apparition de modifications comportementales nouvelles et inexpliquées (apathie majeure, désinhibition, comportement violent, incurie, rupture inexpliquée dans la trajectoire de vie…) peut être liée à un dysfonctionnement du CPF et donc à un problème clinique et doit faire recourir à une évaluation des fonctions exécutives et émotionnelles qu'il contrôle.

En raison de l'importance que joue cette région du cerveau dans la gestion des relations sociales, professionnelles ou familiales - sans compter les aspects proprement médico-légaux qui peuvent survenir- il est essentiel d'évaluer son fonctionnement par des épreuves cognitives ou dans des situations de cognition sociale (4,7). Il s'agit en particulier de :

- *la mémoire de travail ou mémoire à court terme*, c'est à dire le maintien actif des informations nécessaires au choix et à la planification de la réponse optimale ;
- *les capacités attentionnelles* et la sélection des informations pertinentes ;
- *la capacité de conceptualisation*, c'est à dire la capacité à s'extraire d'une réalité physique pour en dégager des règles ou des relations abstraites ;
- *l'élaboration conceptuelle* et plus simplement l'activation des stratégies cognitives qui sont directement sous le contrôle du CPF ;
- *l'adhérence* du sujet frontal à la réalité et à son environnement physique qui s'exprime également par le comportement de préhension (8) ou par le phénomène de grasping ;
- *le contrôle inhibiteur* exercé par le CPF, essentiel pour permettre une prise de distance par rapport à la réalité du sujet et l'élaboration d'une réponse individuelle et personnelle. Il est évalué cliniquement par la réalisation de consignes conflictuelles ou de gestes contradictoires.

La lésion du CPF va induire, à des degrés divers, des perturbations dans ces fonctions dites *« exécutives »*, car ce sont celles qui contribuent à la planification et à la gestion de nos comportements (4,7,8).
Mais il ne faut pas négliger, dans cette évaluation du fonctionnement frontal, les composantes motivationnelle et émotionnelle qui jouent un rôle central par la mise en jeu et l'activation des schémas de réponse. La lésion frontale peut, à l'extrême, conduire à une apathie majeure, à une aboulie, le sujet devenant incapable de la moindre action ou de la moindre réponse, non par négation dépressive, mais par incapacité à activer un schéma de comportement. Le sujet n'est plus sensible aux conséquences de l'action à venir. Ce trouble résulte d'une désorganisation de l'appareil neuronal impliqué dans la valence motivationnelle et émotionnelle nécessaire à notre détermination à agir. Cette composante est étudiée par la capacité à reconnaître correctement les émotions exprimées sur différentes photographies de visages (test des visages d'Eckman) ou à attribuer à autrui une pensée ou des idées différentes des siennes (théorie de l'esprit), ou encore à comprendre les erreurs d'appréciation ou de conduites dans des scénarios inventés (test des faux-pas), toutes situations qui illustrent les difficultés d'intégration sociale que rencontrent les personnes atteintes de lésions des lobes frontaux.

V- Recommandations

1) Informer les professionnels de la santé, de la justice, de la sécurité et les travailleurs sociaux que toute modification comportementale nouvelle et inexpliquée (apathie, désinhibition, rupture inexpliquée de la trajectoire de vie, ou comportement violent…) peut être liée à un dysfonctionnement du cortex préfrontal et doit faire recourir à un examen neurologique, un bilan de neuro-imagerie morphologique (Scanner ou IRM) et une évaluation neuropsychologique spécialisée incluant l'étude des fonctions exécutives, émotionnelles et d'intégration sociale.
2) Une telle évaluation neuropsychologique doit être systématiquement réalisée, conjointement au bilan de neuro-imagerie, au décours de toute lésion traumatique ou vasculaire du cerveau qui peut être responsable de troubles souvent méconnus (difficulté de réinsertion sociale, apathie persistante) aux possibles conséquences médico-légales.

3) Il est suggéré aux médecins experts, lors de l'expertise d'un individu ayant commis un acte délictueux ou criminel, d'éliminer, si nécessaire par des examens appropriés de neuro-imagerie (IM ou PET-FDG), un éventuel dysfonctionnement frontal.
4) Chercher à identifier, par une approche pluridisciplinaire comprenant une évaluation neuropsychologique du fonctionnement frontal, les éléments prédictifs des addictions en vue de mesures préventives.
5) Soutenir les recherches neurobiologiques sur les dégénérescences lobaires fronto-temporales et les recherches neurocognitives sur la validation d'outils pour l'évaluation des fonctions émotionnelles, d'intégration sociale et de créativité, dimensions majeures de l'examen neurologique des patients dits frontaux.

Remerciements:
Les auteurs remercient, pour leur participation à la rédaction de ce document : Fausto VIADER (Atrophies frontales), Philippe FOSSATI (Pathologies psychiatriques), Jean ADES (Addictions), Bernard GUEGUEN (Conduites Pénales), Jean-François ALLILAIRE (Neuro-imagerie) et Jean-Jacques HAUW, Marie Germaine BOUSSER, Jean-Pierre OLIE, Dominique LECOMTE pour leurs propositions constructives.

REFERENCES

1- Harlow JM. Recovery from the passage of an iron bar through the head. Publications of the Massachusetts Medical Society 1868; 2: 327-47.

2- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda HM, Damasio AR. The return of Phineas Gage : The skull of a famous patient yields clues about the brain. Science 1994; 264 :1102-05.

3- Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cerebral cortex 2005; 16(7):916-28.

4- Goldberg E. The new executive brain, Frontal lobes in a complex world. Oxford University Press 2009.

5- Alexander GE, Crutcher MO. Functional arhitecture of basal ganglia circuits: natural substrates of parallel processing. Trends Neurosci. 1990;13:266-71.

6- Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. Neuron 1995;14,3: 477-85.

7- Luria AR. Higher cortical functions in man. Springer Science & Business Media 2012.

8- Lhermitte F. Human autonomy and the frontal lobes. Part II: patient behavior in complex and social situations: the “environmental dependency syndrome”. Annals of Neurology 1986;19(4):335-43.

9- Rolls TR. The functions of the orbitofrontal cortex. Brain and Cognition 2004; 55:11-29.

10- Strait CE, Blanchard TC, Hayden BY. Reward value comparison via mutual inhibition in ventromedial prefrontal cortex. Neuron 2014;82(6):1357-66.

11- Gehring WJ, Goss B, Coles MG, Meyer DE, Donchin E. A neural system for error detection and compensation. Psychol.Sci.1993;4:385-90.

12- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex an update. Trends Cogn. Sci. 2004;8:539-46.

13- Michelet T, Bioulac B, Langbour N, Goillandeau M, Guehl D, Burbaud P. Electrophysiological correlates of a versatile executive control system in the monkey anterior cingulate cortex. Cerebral Cortex 2016;26:1684-97.

14- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J et al. Pathophysiology of obsessive compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropyschology, imagery and physiology. Prog Neurobiol 2004;72:195-221.

15- Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. Brain 2000;123, 11:2189-202.

16- Amodio, D.M. and C.D. Frith, Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. Nature reviews neuroscience, 2006. 7(4): p. 268.Baddeley, A., G. Hitch, and G. Bower, Recent advances in learning and motivation. Working memory 1974. 8: p. 647-67.

17- Barrash J, Tranel D, Anderson SW. Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to the ventromedial prefrontal region. Dev Neuropsychol 2000;18(3):355-81.

18- Damasio AR1, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by

frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. Behav Brain Res 1990;41(2):81-94.

19- Martinaud O, Perin B, Gérardin E, Proust F, Bioux S, Le Gars D et al., Anatomy of executive deficit following ruptured anterior communicating artery aneurysm. European Journal of Neurology 2009;16(5): 595-601.

20- Delay J, Brion S, Escourolle R. Limits & current concept of Pick's disease; its differential diagnosis. Ann Med Psychol (Paris) 1957;115(4):609-34.

21- Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, Volteau M, Thomas-Anterion C et al. French research network on FTD/FTD-MND, Brice A, Habert MO, Dubois B. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. Brain 2006;129 (11):3051-65.

22- Volle E, Levy R. Rôle du cortex préfrontal dans l'adaptation comportementale chez l'homme. médecine/sciences 2014 ; 30 : 179-85

23- Mesulam M, Rogalski EJ, Wienecke C, Heurley RS, Geula C, Bigio EH et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nat Rev Neurol 2014;10:554-69.

24- Viader F, de la Sayette V. De la maladie de Pick aux Atrophies Lobaires Circonscrites Dégénératives. Bull. Acad. Natle Med 2017; 201, (7,8,9):1305-14.

25- Sellami L, Saracino D, Le Ber I. Genetic forms of Frontotemporal lobar degeneration: current diagnostic approach and new directions in therapeutic strategies. Revue neurologique (in press).

26- Clayton EL, Milioto C, Muralidharan B, Norona FE, Edgar JR, Soriano A et al. Frontotemporal dementia causative CHMP2B impairs neuronal endolysosomal traffic-rescue by *TMEM106B* knockdown. Brain 2018;141:3428-42.

27- Cambier J, Masson M, Viader F, Limodin J, Strube A. Le syndrome frontal de la paralysie supranucléaire progressive. Rev Neurol 1985;141: 528-35.

28- Kertesz A, Davidson W, Munoz DG. Clinical and pathological overlap between frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and corticobasal degeneration: the Pick complex. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10 Suppl.1:46-9. Review.

29- Müller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, & Eickhoff SB. Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited: Meta-analyses of Neuroimaging Studies. JAMA Psychiatry 2017; 74(1): 47–55

30- Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE, Kelley ME, McGrath CL, Choi KS, et al. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex and Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. Am J Psychiatry 2017; 174, 6 : 533-45.

31- Lemogne C, Delaveau P, Freton M, Guionnet S, Fossati P. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. Journal of Affective Disorders 2012; 136(1-2), e1–e11. http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.034

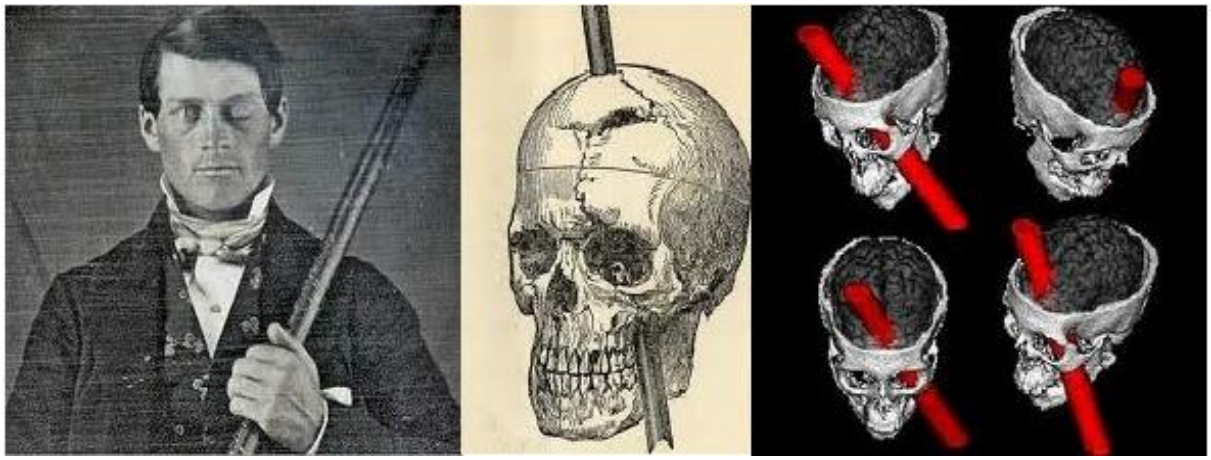
32- Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, Levy R, Lebastard G, Lehéricy S, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. NeuroImage 2005; 26(3): 860–9.

33-Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MFS, Katz E, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Cerebral Cortex 2008 ; 18,6:1374–83.

34-Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction. Neuroimagery findings and clinical implications. Nat. Rev. Neurosci. 2011; 12(11):652-69.

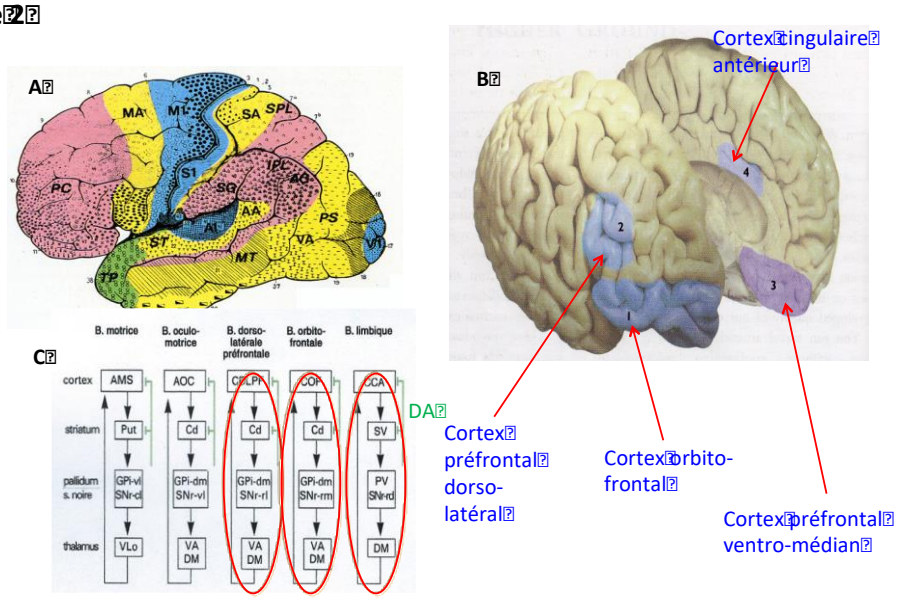
35-Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. Physiological Reviews 2019;99:2115-40.

Figure 1 - Phineas Gage; a) photographie prise après son accident de chantier tenant dans la main la barre à mine qui lui a traversé le crâne; b) dessin du crâne de Phineas Gage, consevé dans le musée d'Harvard; c) reconstruction du trajet intracranien de la barre (*Hanna et Antonio Damsio*)



a b c

Figure 2



Boucles cortico-sous cortico-corticales

D'après R Carter

Figure 3 – Les principales connections anatomiques du cortex prefrontal

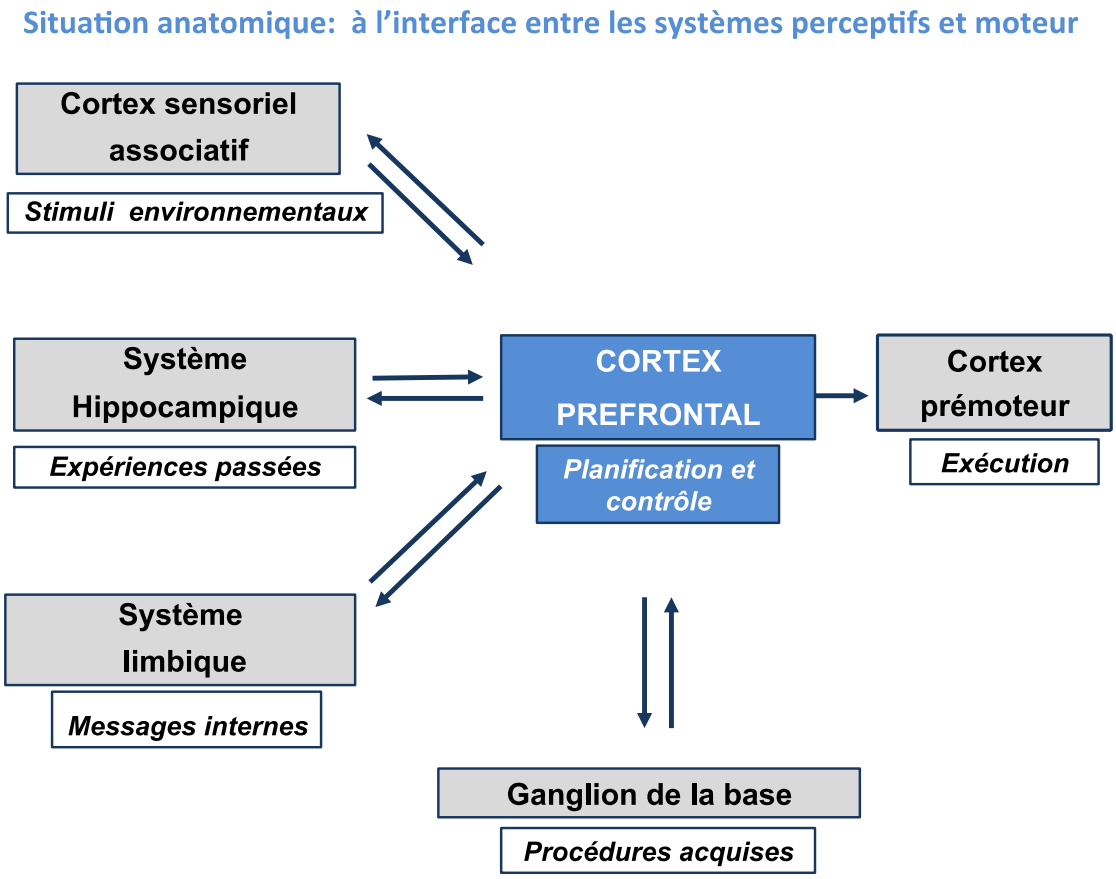
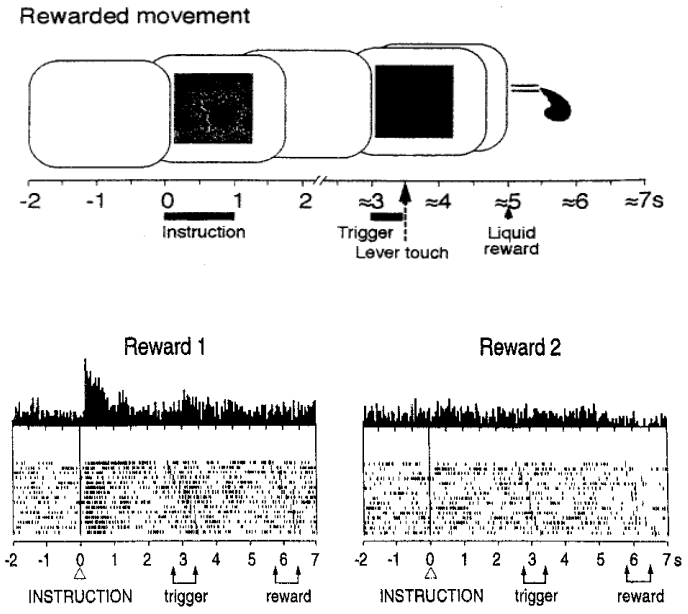


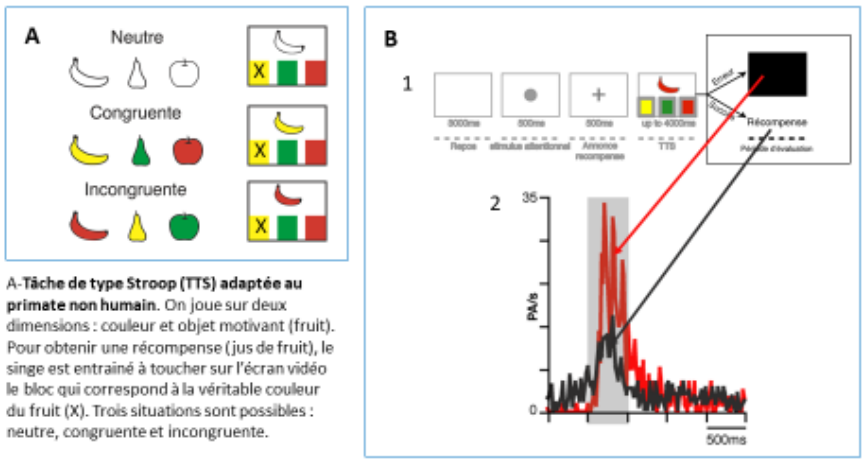
Figure 4 – Les neurons du cortex préfrontal codent la valeur de la récompense à venir (neurons dits ‘anticpateurs’) *(d’après Tremblay L et Schultz W, Nature 1999).*



Une instruction indique la nature du renforcement associé à la réponse

Des neurones du Cx PF sont activés par la valence affective de l’action à venir

Figure 5 – Enregistrement d'un neurone du cortex cingulaire du singe au cours de la tache de Stroop adaptée au primate non-humain



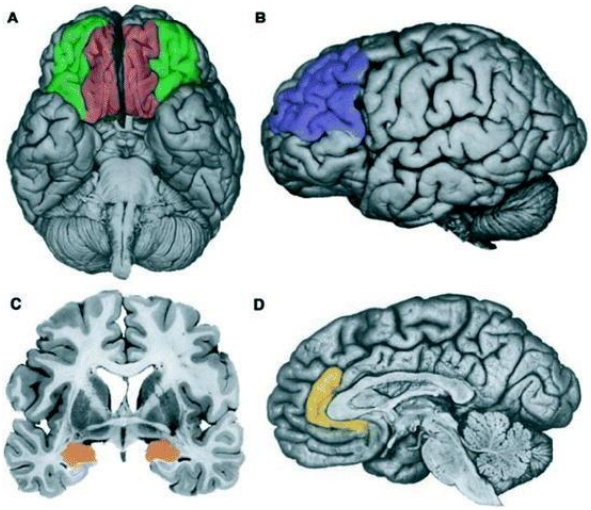
A-**Tâche de type Stroop (TTS) adaptée au primate non humain.** On joue sur deux dimensions : couleur et objet motivant (fruit). Pour obtenir une récompense (jus de fruit), le singe est entrainé à toucher sur l'écran vidéo le bloc qui correspond à la véritable couleur du fruit (X). Trois situations sont possibles : neutre, congruente et incongruente.

B-Activité d'un neurone cingulaire (aire 24) pendant l'exécution de la TTS en situation incongruente.
(1) Une première séquence de repos autorise l'enregistrement de l'activité de base. Puis survient le stimulus attentionnel. Après un délai variable la TTS est présentée et le singe a 4000 ms pour répondre. L'animal doit faire coïncider la banane avec la bonne couleur et éviter l'interférence qui favorise l'erreur. La récompense est délivrée s'il y a succès, en cas d'échec un signal négatif s'affiche sous forme d'un écran noir. (**2**) Le péristimulus histogramme révèle que la fréquence de décharge (PA/s : potentiels d'action par seconde) de ce neurone augmente à la fois pour un succès ou un échec mais l'augmentation est beaucoup plus importante pour l'échec. Il s'agit d'un neurone codant pour la détection des erreurs.

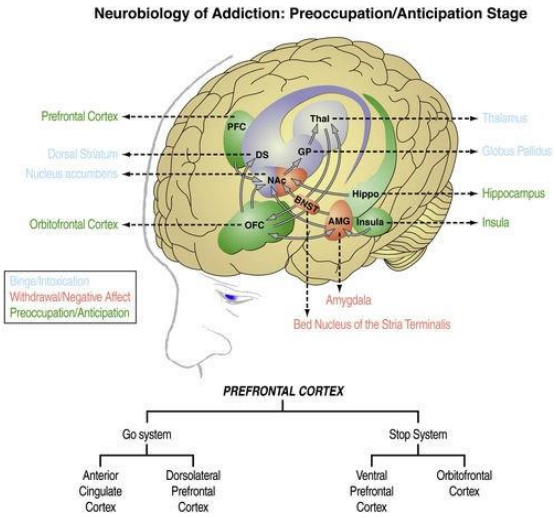
Michelet et al.J. Neurosci 2007

Figure 6 – 1) Régions cérébrales impliquées dans la depression: A: cortex prefrontal orbito-ventral; B: cortex prefrontal dorso-latéral; C: complexe amygdalo-hippocampique; D: cortex cingulaire antérieur *(d'après Davidson et coll., 2002) ;* 2) Réseaux neuronaux impliqués dans le procssus addictif *(d'après Koob GF et Volkov ND, 2010).*

1- Dépression



2- Addiction



Pour copie certifiée conforme

Professeur Jean François ALLILAIRE
Secrétaire perpétuel