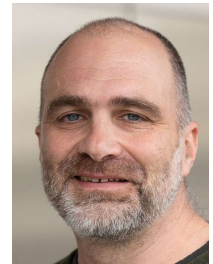


Le thalamus cognitif

MATHIEU WOLFF

INCIA, UMR5287, Bordeaux Neurocampus



Les fonctions thalamiques font actuellement l'objet de nouvelles découvertes. Trop longtemps considéré comme un simple relai, le thalamus apparaît désormais comme un acteur majeur dont les fonctions intégratives opèrent à l'échelle du cerveau entier. Retour sur un véritable changement de paradigme.

Le thalamus, une structure plus hétérogène que complexe

Le thalamus est souvent considéré comme une structure profonde dont la complexité serait intimidante en raison notamment d'une riche connectivité avec d'autres régions cérébrales et de l'existence de multiples noyaux thalamiques définissant autant de cas particuliers. Pourtant, les principes d'organisation élémentaires du thalamus sont assez simples. Il est en effet pour l'essentiel constitué de neurones de projection glutamatergiques qui contactent principalement des zones précises du cortex cérébral. A l'inverse du cortex, il y a peu d'interneurones locaux et les principales sources d'inhibition sont donc extra-thalamiques (1). Cette relative simplicité a conduit à largement privilégier une analyse des voies anatomiques d'entrée et de sortie de cette structure pour envisager ses fonctions. Au plan histologique, il est relativement aisé d'identifier au sein du thalamus différents regroupements cellulaires qui forment autant de noyaux thalamiques. C'est en fait de leur nombre relativement élevé que résulte la supposée complexité thalamique. En réalité il s'agit donc simplement d'une structure hétérogène qui se singularise par une connectivité forte avec le cortex cérébral.

Thalamus de premier ordre et thalamus d'ordre élevé

Cette hétérogénéité du thalamus a très vite posé la question de la nomenclature à adopter pour mieux cataloguer, et donc mieux comprendre, son schéma d'organisation. L'une des premières propositions conséquentes propose un focus sur la nature des voies de sorties du thalamus vers le cortex qui peuvent être relativement peu nombreuses mais avec de larges terminaisons bien définies (Core), ou alors plus nombreuses, mais de façon plus clairsemée et diffuse (Matrix). C'est la dichotomie Core/Matrix proposée par Jones (2). Une alternative influente issue de la neurophysiologie des systèmes sensori-moteurs propose une approche plus fonctionnelle qui pose la question de la nature des afférences qui arrivent au thalamus. Ces afférences peuvent en effet être classifiées comme *driver*, c'est-à-dire capable de déclencher de l'activité neuronale dans une cible cellulaire jusqu'alors silencieuse, ou alors de type *modulator*, qui sont simplement capables de moduler de l'activité neuronale existante sans pour autant la déclencher. Les afférences de type *driver* sont relativement peu nombreuses mais se constituent typiquement en larges terminaisons qui vont directement innervent les corps cellulaires. A l'inverse les afférences de type *modulator* sont nombreuses, mais de taille plus modeste et innervent les parties plus distales de l'arbre dendritique du neurone cible. La proposition majeure de Ray Guillery et Murray Sherman consiste à classer les

noyaux thalamiques en fonction de l'origine des afférences de type *driver* (3). Si cette origine est périphérique, il s'agit de noyaux thalamiques qui sont considérés comme de premier ordre (*first-order*, FO). C'est typiquement le cas des relais thalamiques sensoriels. Mais l'origine de ces afférences peut aussi être corticale, comme c'est le cas pour les noyaux thalamiques dits d'ordre élevé (*higher-order*, HO) qui dès lors ne peuvent se concevoir comme de simples relais sensoriels. Dans tous les cas, les noyaux FO et HO reçoivent des afférences modulatrices issues de la couche la plus profonde du cortex (Figure 1).

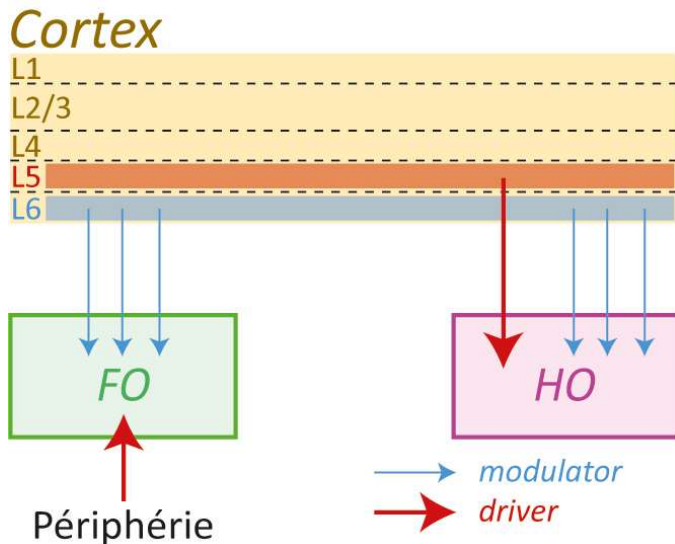


Figure 1. Tous les noyaux thalamiques reçoivent une innervation corticale de type *modulator* issue de la couche 6 mais seuls les noyaux thalamiques de type *Higher-Order* (HO) reçoivent également une innervation corticale de type *driver* de la couche 5. Cette dernière provient de la *périphérie* pour les noyaux de type *First-Order* (FO).

Cette nomenclature est toujours influente mais elle est issue d'une recherche portant sur les circuits sensori-moteurs et peut donc perdre en pertinence lorsque l'on s'intéresse aux fonctions intégratives et cognitives qui sont par définition multi- voire a-modales. Surtout, on voit que les différentes nomenclatures proposées se focalisent sur une analyse des entrées et de sorties thalamiques sans considérer la contribution fonctionnelle propre au thalamus, ce qui a certainement contribué à généraliser l'idée classique que cette structure joue un simple rôle de relais.

Du circuit de Papez à une conception moderne des circuits de la mémoire

De façon paradoxale, le rôle important joué par le thalamus dans les fonctions intégratives et même cognitives est apparu de façon assez précoce, avec un effort de recherche qui s'est finalement développé en parallèle du travail de neurophysiologie des circuits sensori-moteurs. On doit en effet au médecin Korsakoff

des observations absolument fondamentales sur des patients atteints de démence résultant le plus souvent de consommation d'alcool chronique et de malnutrition. Il rapporte en effet dès la fin du 19^{ème} siècle que ces patients manifestent souvent des troubles mnésiques sévères qu'il rapporte notamment dans les termes suivants : « *the patient constantly asks the same questions and repeats the same stories ... may read the same page over and again sometimes for hours...* » (4).

Cette description correspond sans équivoque à une amnésie dite antérograde (une incapacité à mémoriser de nouvelles informations) mais Korsakoff et bien d'autres après lui prennent aussi bonne note du fait qu'elle est souvent accompagnée d'une amnésie rétrograde avec gradient (les souvenirs récents sont perdus mais des souvenirs plus anciens peuvent être conservés). Ce tableau clinique en ce qui concerne l'amnésie est en fait en tout point conforme à celui qui sera établi quelques décennies plus tard par Brenda Milner pour le patient HM qui deviendra l'un des plus fameux patients de l'histoire de neuroscience cognitive (5). Mais là où le cas HM était très clair en ce qui concerne les déterminants biologiques de ses troubles (une opération chirurgicale durant laquelle la formation hippocampique lui fut retiré), les patients atteints du syndrome de Korsakoff ont un lobe temporal intact ! En réalité ce sont des lésions du diencephale qui caractérisent ces patients. Parmi les structures candidates, ce sont surtout les corps mamillaires et les noyaux thalamiques qui semblent émerger. Il sera établi au début des années 2000 que ce sont les dommages au niveau du thalamus antérieur qui sont le plus systématiquement associés aux troubles mnésiques. Il en résultera un focus sur un circuit connectant l'hippocampe à l'ensemble de ces régions diencephaliques qui correspond finalement au fameux circuit de Papez, initialement conçu comme le support anatomique hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire de l'expérience émotionnelle. Sous l'impulsion notamment de John Aggleton, ce circuit anatomique est progressivement reconsidéré au plan fonctionnel, d'abord en reconnaissant clairement sa contribution aux processus mnésiques, pour lequel le thalamus antérieur semble crucial, et ensuite en remettant en question son principe d'organisation purement sériel qui ne prend pas suffisamment en compte l'importance de nombreuses projections réciproques. Au final, les bases neurales de la mémoire sont désormais conceptualisées comme un ensemble tripartite avec des flux diencephaliques et hippocampiques partiellement indépendants mais qui peuvent interagir au niveau des sites corticaux vers lesquels ils convergent (6) (Figure 2).

Cette recherche au long cours a donc finalement permis de mettre en évidence des éléments clés pour

comprendre les fonctions thalamiques en mettant en avant son intégration stratégique au sein de circuits largement distribués et l'importance des interactions avec les régions corticales.

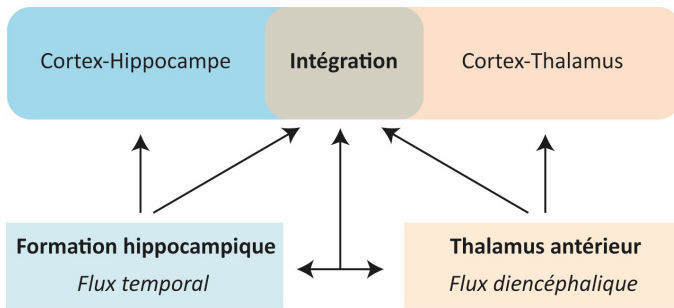


Figure 2. Modèle tripartite de la consolidation mnésique. L'hippocampe et le thalamus antérieur contribuent de façon partiellement indépendante à ce processus mais il y a convergence et intégration au niveau cortical en plus des interactions possibles au niveau sous-cortical. Adapté d'après (6).

Des fonctions thalamiques intégratives

Bien entendu, au-delà du thalamus antérieur, de nombreux noyaux thalamiques contribuent à des fonctions intégratives complexes. Pour reprendre l'exemple de la mémoire, le rôle important d'une région médiane et profonde du thalamus, le complexe *reuniens*/rhomboïde, a émergé ces dernières années pour ce qui concerne tout particulièrement la capacité à former des souvenirs sur le long terme, ce qui implique vraisemblablement un transfert au niveau cortical des traces mnésiques. Il semblerait que cette région thalamique puisse contribuer de façon importante à ce processus de consolidation mnésique en connectant la région hippocampique à différents modules corticaux et notamment préfrontaux (7).

Cette connectivité corticale spécifique est un élément important pour mieux aborder les fonctions associées aux différents noyaux thalamiques. Les régions préfrontales sont particulièrement connectées avec le thalamus, ce qui est en soi un indicateur probant de la nature intégrative des fonctions thalamiques. C'est tout particulièrement le cas pour le thalamus médiodorsal, dont les projections vers l'ensemble du cortex préfrontal furent considérées comme un critère constitutif de ce cortex préfrontal : sont considérées comme préfrontales les aires corticales qui reçoivent une innervation thalamique en provenance du thalamus médiodorsal. La prise en compte de cette particularité anatomique a naturellement abouti à suspecter un rôle tout particulier pour le thalamus médiodorsal (mais d'autres noyaux thalamiques sont également concernés) dans les fonctions intégratives de haut niveau qui sont typiquement associées au cortex préfrontal : contrôle cognitif, flexibilité comportementale, attention focalisée, prise de décision... Pour l'essentiel,

un effort de recherche internationale qui a pris de l'ampleur dans les dix dernières années a en effet permis de confirmer que le thalamus médiodorsal semble contribuer de façon spécifique à l'ensemble de ces fonctions dites exécutives (8). De façon intéressante, les données sont globalement en convergence entre ce qui a été accompli chez le rongeur et chez le primate, ce qui accrédite l'idée que les principes fonctionnels à l'œuvre dans les circuits thalamocorticaux sont plutôt bien conservés dans le phylum.

Un exemple qui illustre bien ce point concerne les comportements dits « orientés vers un but » qui s'inscrivent dans le registre comportemental flexible et adaptatif des organismes. L'idée principale est qu'il s'agit d'un mode de contrôle de l'action qui est fondamentalement réflexif et qui dépend notamment de la valeur courante du but poursuivi. Des manipulations comportementales qui peuvent s'effectuer aussi bien chez le rongeur que le primate humain ou non humain, permettent de manipuler la valeur du but pour étudier la prise de décision adaptative des sujets (Figure 3).

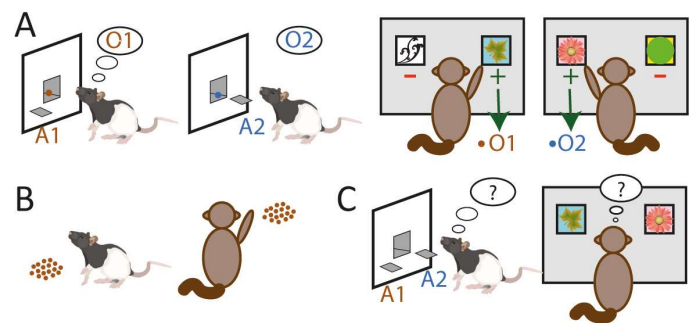


Figure 3. Prise de décision adaptative chez le rongeur et le primate. A. Dans une première phase d'apprentissage, les sujets forment des associations spécifiques : l'appui entre un levier spécifique (A) et une récompense alimentaire (O) qui lui est spécifiquement associée pour un rongeur, ou différents items visuels qui peuvent être associés à des récompenses chez le primate. B. On peut modifier la valeur du but en donnant l'une des deux récompenses à volonté aux sujets. Son appétence relative va donc diminuer si on propose au sujet de choisir ensuite entre ces deux récompenses. C. Lorsque le sujet est ensuite en situation de choix avec deux actions (ou items) préalablement associées aux deux récompenses, le sujet va donc manifester une réponse adaptative en choisissant l'option dont la valeur n'a pas été dévaluée. Adapté d'après (9).

De nombreuses données lésionnelles ou des manipulations plus subtiles (plus sélectives et transitoires) ont ainsi permis de montrer non seulement que l'intégrité fonctionnelle du thalamus médiodorsal est nécessaire pour permettre au sujet d'exprimer un tel comportement adaptatif, mais aussi que les interactions fonctionnelles avec le cortex préfrontal sont alors déterminantes (9).

Représentations mentales et synergie thalamique

D'une façon générale, le nouveau tableau qui se dessine est donc celui d'un thalamus largement dévolu à la

cognition avec des fonctions intégratives pour plusieurs noyaux thalamiques qui semblent opérer de façon complémentaire entre fonctions mnésiques (apprendre, se rappeler) et fonctions exécutives (planifier, décider, contrôler). Nous avons respectivement considéré le thalamus antérieur et le thalamus médiodorsal pour aborder ces fonctions mais il est clair que d'autres noyaux thalamiques contribuent. Un point essentiel et qui ressort de façon assez systématique est l'importance des interactions fonctionnelles entre noyaux thalamiques et les régions corticales qui leur sont associées. Ces interactions, de par leur complexité, font actuellement l'objet d'une recherche soutenue pour en décrypter les principes fonctionnels et les mécanismes cellulaires. Des données indiquent que les projections thalamiques pourraient notamment exercer un contrôle fin sur des microcircuits corticaux, permettant ainsi au thalamus de jouer un rôle important dans la capacité à former et à façonner nos représentations mentales. Ces représentations mentales, ou cartes cognitives, sont conçues comme un espace abstrait dans lequel l'inférence peut se développer. Au plan computationnel, c'est une condition nécessaire pour trouver des solutions rationnelles à un problème, s'adapter à des conditions changeantes ou tout simplement faire des choix. Une hypothèse fonctionnelle émergente est donc que le thalamus d'ordre élevé (HO) pourrait jouer un rôle fondamental pour façonner les représentations corticales (10). Différents noyaux thalamiques seraient appelés à concourir de façon complémentaire pour implémenter une telle fonction. Il y a donc vraisemblablement à l'œuvre une véritable synergie thalamique qui opère à l'échelle de multiples circuits thalamocorticaux.

On peut maintenant revenir à l'un des points évoqués en première partie de cet article, à savoir le rôle fonctionnel du thalamus dit HO qui a donc pour caractéristique de recevoir des afférences de type *driver* du cortex. Une idée influente est que les noyaux HO pourraient constituer un lien « transthalamique » pour permettre d'intégrer différents éléments représentés au niveau cortical. Construire des représentations mentales riches et élaborées nécessite en effet de mettre en relation un grand nombre d'éléments qui sont susceptibles d'être représentés dans différentes régions corticales. Les représentations corticales étant par ailleurs souvent complexes et multidimensionnelles, l'un des rôles du thalamus pourrait être de compresser ces représentations corticales pour faciliter une prise de décision rapide et adaptée (8). Ces concepts restent à démontrer formellement mais forment dès à présent un socle fécond qui guide un effort de recherche en ce sens.

Dysfonctions thalamiques et troubles mentaux

Les pathologies affectant le thalamus sont fréquemment associées à des troubles mentaux. Nous avons déjà survolé l'impact profond des lésions du thalamus antérieur sur les fonctions mnésiques et on peut aussi indiquer ici que les affections vasculaires sont également une grande cause de dysfonctionnement du thalamus (11). Ces dernières années ont donc vu émerger de nombreuses données indiquant qu'un trait transversal à certaines pathologies mentales réside dans un syndrome de « dysconnectivité » fonctionnelle au sein de circuits cérébraux largement distribués (12). Dès lors, le thalamus apparaît comme un élément critique, au vu de son positionnement stratégique central. Plusieurs de ces pathologies sont donc susceptibles de dépendre, à des degrés divers (soyons prudents et reconnaissons des causes vraisemblablement multifactorielles aux pathologies mentales complexes) de troubles de la connectivité thalamique. L'une des pathologies qui revient le plus fréquemment en exemple est assurément la schizophrénie, avec des éléments probants montrant que l'architecture thalamocorticale est impactée pendant le développement (13). Cela étant, une réduction de la connectivité entre noyaux thalamiques et aires préfrontales est un élément transversal qui l'on retrouve aussi dans les troubles bipolaires ou la dépression. Ces liens qui existent entre troubles cognitifs et troubles de l'humeur nous rappellent que l'on a longtemps qualifié le thalamus de structure « limbique » (14). Au final, les troubles de connectivité au sein des circuits thalamocorticaux apparaissent comme trait commun à nombre de pathologies mentales, soulignant ainsi les enjeux de la recherche en cours visant à mieux conceptualiser les fonctions thalamiques.

Conclusions

Ce survol des fonctions thalamiques met donc clairement en évidence un changement de paradigme. Initialement envisagé comme une structure-relai sans réelle contribution fonctionnelle spécifique, le thalamus apparaît désormais comme un point nodal stratégique au sein de circuits largement distribués. Les neurosciences actuelles ont certainement pour travers un focus un peu trop important sur l'analyse des entrées et des sorties de chaque structure, au détriment d'une réflexion sur leur fonction spécifique. Il en découle une conception pauvre du « relai » dont on peine à saisir l'utilité sans computation spécifique.

Le rôle des noyaux thalamiques a été largement appréhendé au niveau cortical dans cet article mais il est clair qu'une connectivité sous-corticale tout aussi importante est à considérer avec notamment des liens privilégiés avec le système des ganglions de la base et le cervelet. Appréhender les fonctions thalamiques au niveau du cerveau entier est donc un enjeu majeur d'une recherche qui se décline désormais aussi bien chez la personne humaine qu'avec de nombreux modèles animaux, avec pour perspective importante l'apport des approches computationnelles. La période est stimulante et la réunion d'un grand nombre de disciplines qui œuvraient auparavant de façon relativement indépendante ouvre de nouvelles opportunités. En ce sens, conduire une recherche résolument interdisciplinaire associant neurophysiologistes et spécialistes des systèmes sensori-moteurs avec les neurosciences comportementales, cognitives et computationnelles semble la direction la plus prometteuse pour mieux comprendre ce qu'il convient bien d'appeler le thalamus cognitif.

mathieu.wolff@u-bordeaux.fr

Références

- (1) Halassa, M. M.; Acsady, L. (2016) *Trends Neurosci* 39, 680–693.
- (2) Jones, E. G. (1998) *Neuroscience* 85, 331–345.
- (3) Sherman, S. M.; Guillery, R. W. J (1996) *Neurophysiol* 76, 1367–1395.
- (4) Kopelman, M. D. (2015) *Neurosci Biobehav Rev* 54, 46–56.
- (5) Scoville, W. B.; Milner, B. (1957) *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 12, 103–113.
- (6) Aggleton, J. P.; O'Mara, S. M. (2022) *Nat Rev Neurosci.* 23, 505-516
- (7) Ferraris, M.; Cassel, J.-C.; Pereira de Vasconcelos, A.; Stephan, A.; Quilichini, P. P. (2021) *Neurosci Biobehav Rev* 125, 339–354.
- (8) Wolff, M.; Halassa, M. M. (2024) *Neuron* 112, 893–908.
- (9) Wolff, M. (2023) In *The Cerebral Cortex and Thalamus*; Usrey, M., Sherman, M. S., Eds.; Oxford.
- (10) Wolff, M.; Vann, S. D. (2019) *J Neurosci* 39, 3–14.
- (11) Carlesimo, G. A., Lombardi, M. G., Caltagirone, C. (2011) *Neuropsychologia* 49, 777-789.
- (12) van den Heuvel, M. P.; Sporns, O. (2019) *Nat. Rev. Neurosci.* 20, 435–446.
- (13) Benoit, L. J.; Canetta, S.; Kellendonk, C. (2022) *Biol Psychiatry* 92, 491–500.
- (14) Vogt, B. A., et M. Gabriel. *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*. Édité par B. A. Vogt et M. Gabriel. Boston: Birkhäuser, 1993.