

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES

## NEUROSCIENCES?

### *Objets d'étude*

La structure, le fonctionnement et les pathologies du système nerveux

dont

L'Étude des fonctions cognitives  
(cognitif: qui concerne la connaissance)  
***Les neurosciences cognitives***

### *Approches disciplinaires*

Anatomique, Histologique, physiologique, ... pathologique

Disciplines autres que biologiques (psychologie, philosophie, ...)

*“Explosion” de cette branche de la biologie ces dernières décénies  
(en particulier connaissance du fonctionnement cérébral)*

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES

Les NEUROSCIENCES dans les programmes de SVT de collège et lycées

*Approche biologique et médicale*

## Collège (en 4<sup>e</sup>)

La communication nerveuse (dans le cadre de la commande des muscles squelettiques)

→ association structures du système nerveux à l'échelle de l'organisme et fonctions élémentaires de la communication nerveuse (**récepteur/perception de l'environnement, nerfs/transmission message nerveux, cerveau/analyse messages nerveux sensitifs et élaboration des messages nerveux moteurs**)

→ **échelle cellulaire**: notion de communication au sein de **réseau de neurones** (dans le cerveau)

→ dans le cadre de **l'éducation à la santé et au risque**: perturbation de cette communication nerveuse en cas de consommation de certaines substances

Sont exclues: -l'étude d'un mouvement réflexe, la nature et le codage du message nerveux

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES

## Les NEUROSCIENCES dans les programmes de collège et lycées

### Lycée

#### Seconde

exemple de communication nerveuse mise en jeu dans une boucle de régulation (de la pression artérielle)

échelle de l'organisme, autre exemple d'effecteur (coeur), de récepteur (barorécepteurs) et de nerfs (voies autonomes sympathiques)

#### *Premières S/ES/L*

→ exemple de **fonction sensorielle**: la vision  
échelle de l'organisme à l'échelle cellulaire et moléculaire (photorécepteurs et pigments rétiniens)

→ notion **d'aires cérébrales** associées à une fonction et **de plasticité cérébrale** associée à l'apprentissage

→ **aspect évolutif** (comparaison des pigments Homme et autres primates)

En ES/L: Notion de synapse, neurotransmetteur-cadre d'éducation à la santé et au risque (mécanisme d'action de drogues au niveau synaptique)

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES

## Les NEUROSCIENCES dans les programmes de collège et lycées

### Lycée

#### *Premières S/ES/L*

→ dans le cadre de la sexualité: notion de **systèmes de récompense** mis en jeu dans le comportement sexuel (fonctions émotionnelles/comportementales du cerveau)

#### *Terminale S*

→ Notion de **réflexe** (exemple du réflexe myotatique)-**moelle épinière** centre nerveux

→ Notion de **codage du message nerveux**

→ notions de **synapse, neuromédiateur** (exemple du fonctionnement de la synapse neuromusculaire)

→ Notion de **fonction cérébrale motrice** (**aires cérébrales motrices**)

→ Plasticité cérébrale motrice (en particulier post-lésionnelle → éducation à santé et risque “capital à préserver et entretenir”)

## *Extrait Préambule programmes lycée B.O.n° 4 29 avril 2010*

« ...l'histoire de l'élaboration d'une connaissance scientifique, celle de sa modification au cours du temps sont des moyens utiles pour comprendre la nature de la connaissance scientifique et son mode de construction, avec ses avancées et éventuelles régressions... »

**Jean-Gaël Barbara (CNRS - UPMC)**

Éléments d'histoire des neurosciences et repères historiques

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES: approche didactique

*Extrait Introduction commune programmes enseignement SVT  
collège B.O.n° 6 28 août 2008*

“...identifier les conceptions ou les représentations des élèves, ainsi que les difficultés persistantes (analyse d’obstacles cognitifs ou d’erreurs)...”

**Yann Lhoste (Université de Bordeaux) et Françoise Beorchia (Université de Caen)**

Apprendre la physiologie nerveuse : représentations des élèves et problématisations possibles du collège à la formation des enseignants. Vers certains obstacles à la compréhension des apports des neurosciences.

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES: approche didactique

*Extrait Introduction commune programmes enseignement SVT collège B.O.n° 6  
28 août 2008*

*Thème 1 (de convergence entre disciplines scientifiques): importance du mode  
de pensée statistique dans le regard scientifique sur le monde*

“...le domaine de l'aléatoire et les démarches d'observations sont intimement liées à la pensée statistique. Il s'avère donc nécessaire, dès le collège, de former les élèves à la pensée statistique dans le regard scientifique qu'ils portent sur le monde...”

**Grégoire Molinatti (Université de Montpellier 2)**

Les données de neuroimagerie : des questions socialement vives pour l'enseignement

*D'une part, nous proposerons des éclairages quand à certains des obstacles didactiques rencontrés par les enseignants et les élèves quand à la manipulation, en classe, des données de neuroimagerie entendues comme modèles statistiques.*

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES: approche biologique

*Choix parmi notions-clé neurosciences programmes lycée/apports science en marche*

→ **SYNAPSE** (Premières ES/L et Terminale S)

**Alain Buisson (Université Grenoble Alpes-Grenoble Institute of Neurosciences)**

Rôles des synapses dans la mémoire et les pathologies du système nerveux

→ **PLASTICITÉ CÉRÉBRALE** (Premières-aires visuelles- et Terminale S-aires motrices )

**François Chollet (CHU Toulouse-Inserm)**

Plasticité cérébrale et récupération fonctionnelle après accident vasculaire cérébral

→ **SYSTÈMES DE RÉCOMPENSE** (Premières S/ES/L-Féminin/masculin)

Obésité/surpoids (3è-obésité et maladies nutritionnelles et TS spé-diabète type 2)

**Serge Luquet (CNRS - Université Paris Diderot)**

Régulation de la prise alimentaire: entre nécessité métabolique et récompense

# ENSEIGNER LES NEUROSCIENCES: approches biologique et éthique

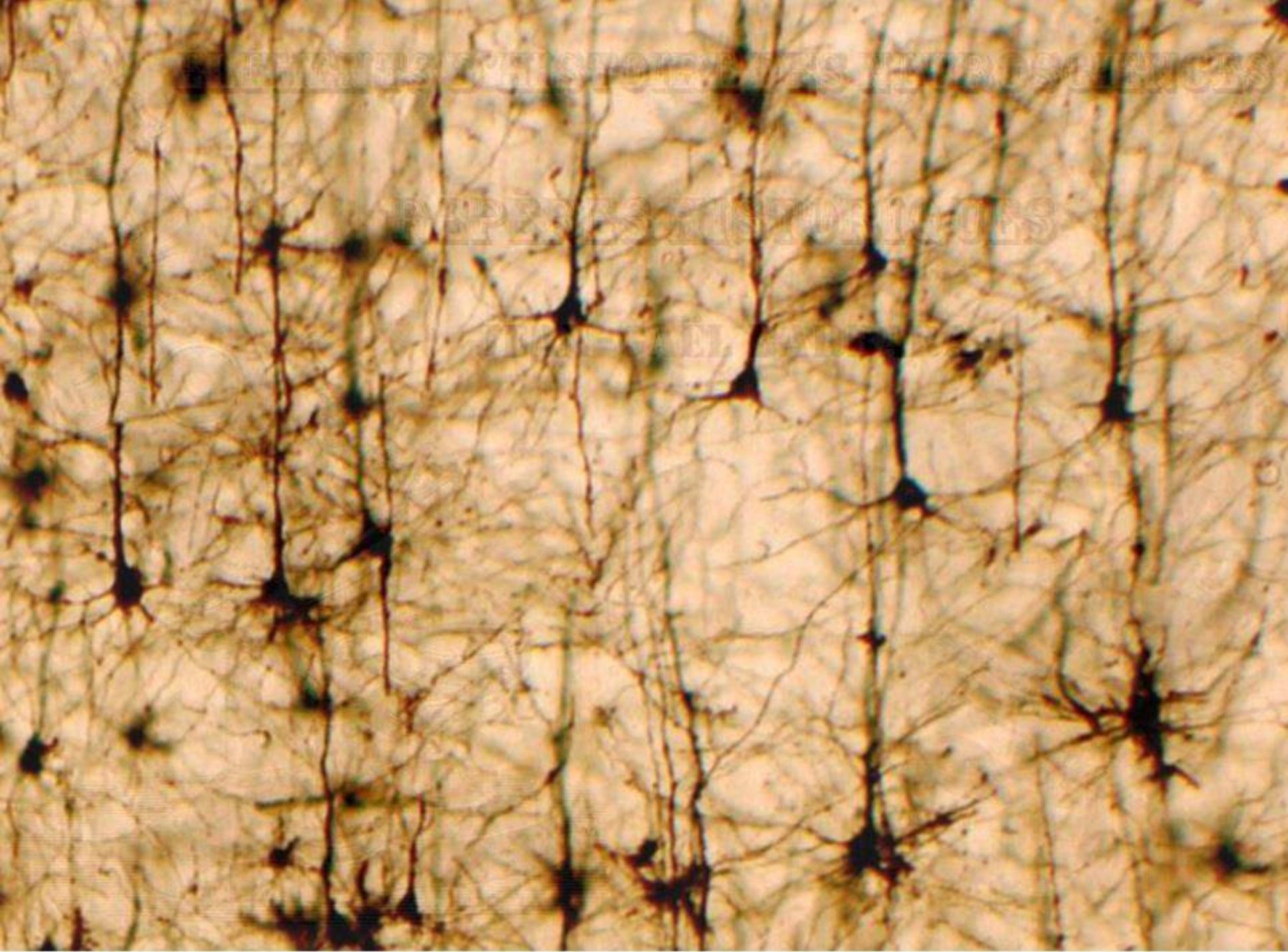
→ **IMAGES CÉRÉBRALES ET LEURS UTILISATIONS** (Premières-aires visuelles- et Terminale S-aires motrices )

**exemple de l'utilisation des images cérébrales dans le cadre des neurosciences de l'éducation**

*Grégoire Molinatti-**Les données de neuroimagerie : des questions socialement vives pour l'enseignement***

**exemple de l'utilisation des images cérébrales dans le cadre médical et dans le cas de situations à fort enjeu éthique**

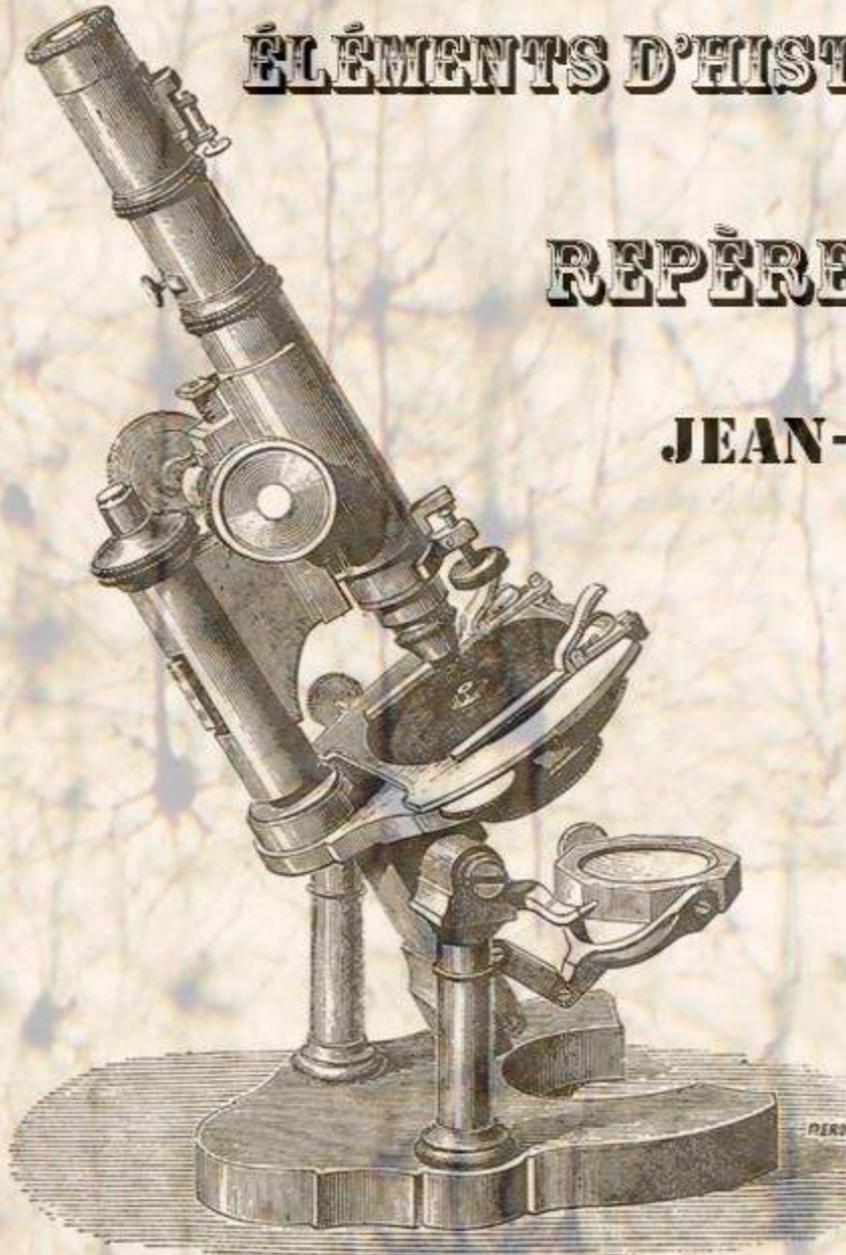
**Louis Puybasset**  
***Imagerie cérébrale et prédiction de sortie de coma: aspects médicaux et éthiques***



# ÉLÉMENTS D'HISTOIRE DES NEUROSCIENCES

## REPÈRES HISTORIQUES

**JEAN-GAËL BARBARA**





# Ernest Renan (1823-1892)

Écrivain, philologue, philosophe, historien

**« Les personnes qui n'ont pas l'esprit scientifique ne comprennent guère qu'on laisse ses opinions se former hors de soi par une sorte de concrétion impersonnelle, dont on est en quelque sorte le spectateur. »**

Renan, Ernest. *Souvenirs d'enfance et de jeunesse*. Paris, Calmann-Lévy, 1883, p. 296

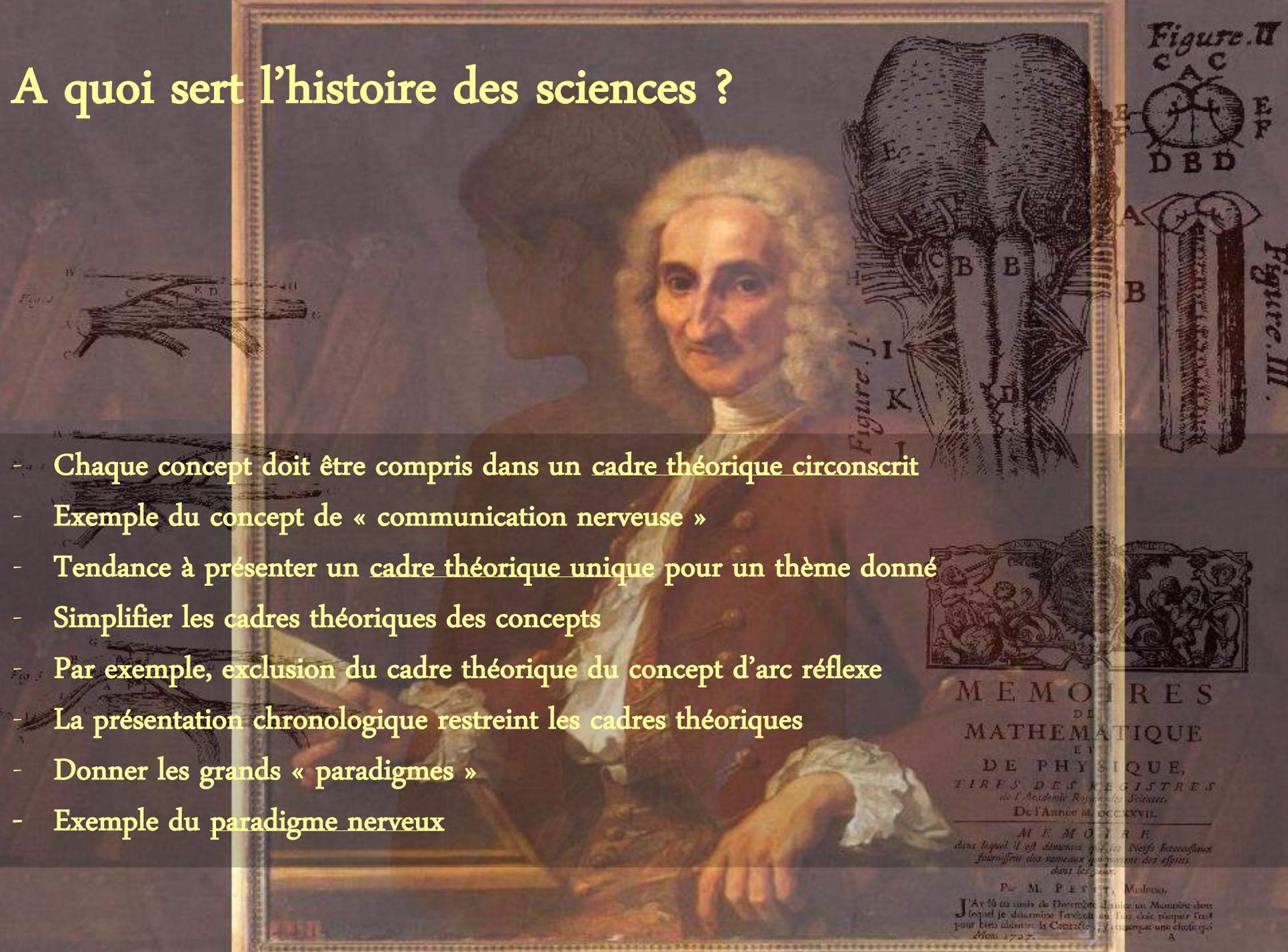
**« La meilleure manière de former des jeunes gens de talent est [...] de les instruire et d'exciter fortement leur esprit sur les questions philosophiques, religieuses, politiques, sociales, scientifiques, historiques [...] »**

Renan, Ernest. *Souvenirs d'enfance et de jeunesse*. Paris, Calmann-Lévy, 1883, p. 253-254.

Cité in J.G. Barbara, 2010, « Le nouvel ordre de la culture : historique, dérives et dissolution du concept de « culture générale » : à quoi – non à qui – doit profiter son véritable débat aujourd'hui ? », *Revue Atala*, 14, 67-86.

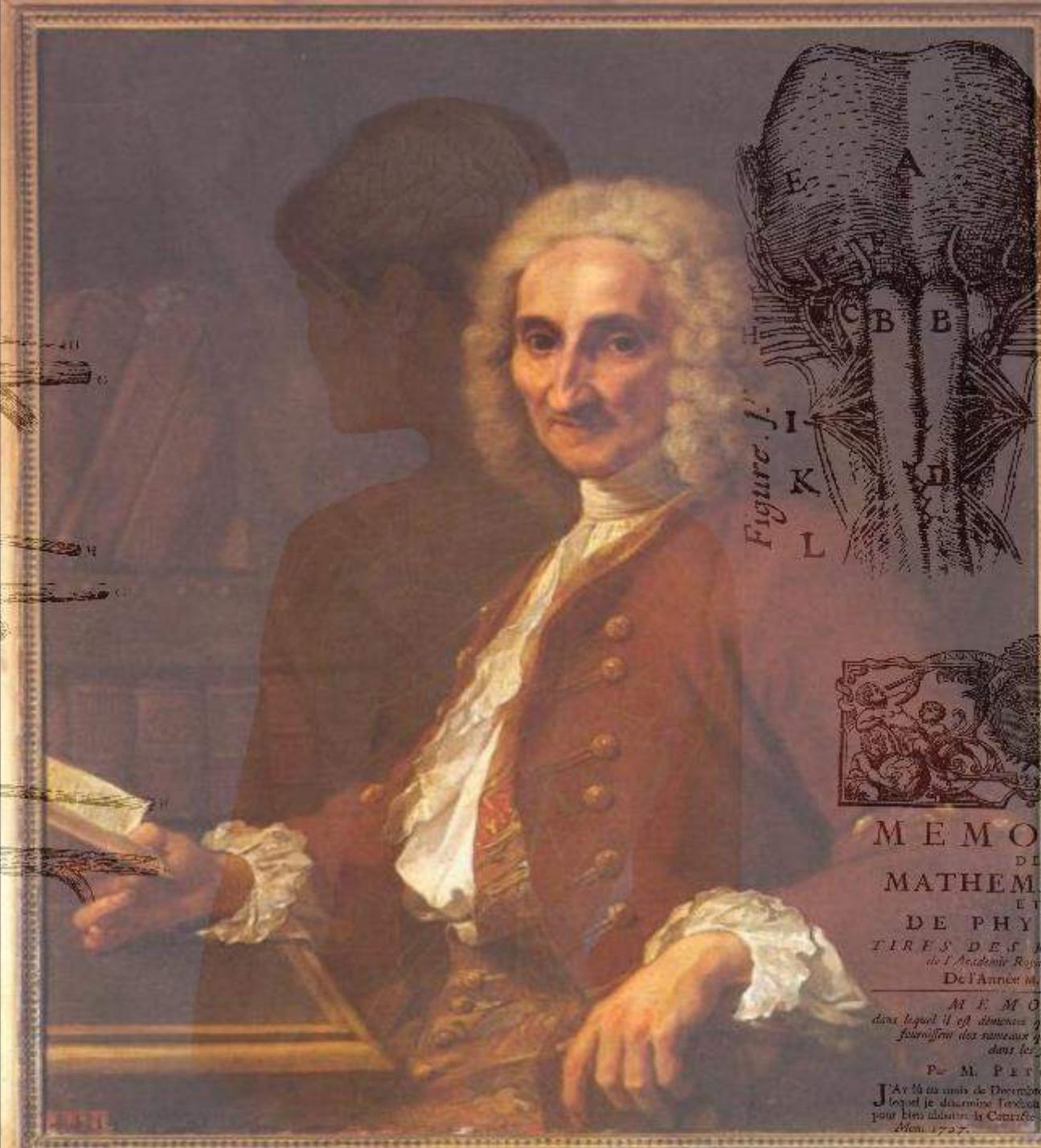
# A quoi sert l'histoire des sciences ?

- Chaque concept doit être compris dans un cadre théorique circonscrit
- Exemple du concept de « communication nerveuse »
- Tendance à présenter un cadre théorique unique pour un thème donné
- Simplifier les cadres théoriques des concepts
- Par exemple, exclusion du cadre théorique du concept d'arc réflexe
- La présentation chronologique restreint les cadres théoriques
- Donner les grands « paradigmes »
- Exemple du paradigme nerveux



Classe de 4ème :  
 « communication nerveuse »  
 « commande du mouvement »  
 « nerf sensitif »

Classe de Terminale S  
 « communication nerveuse »



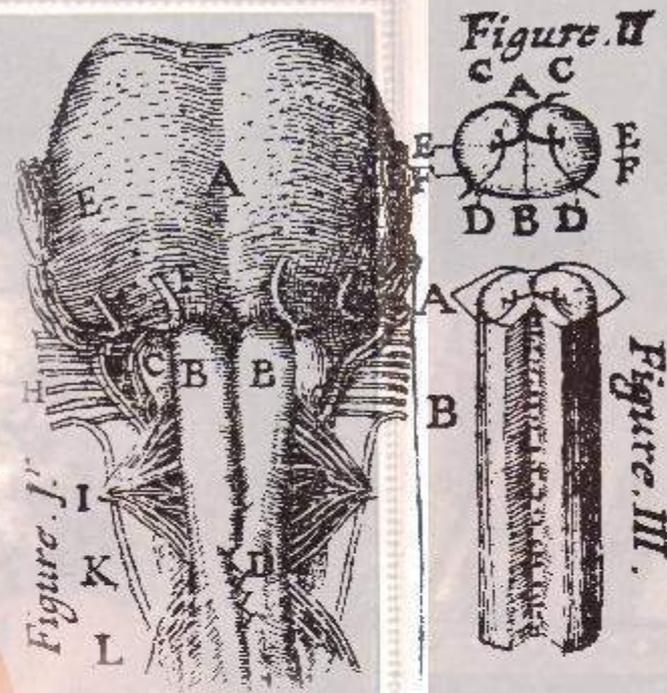
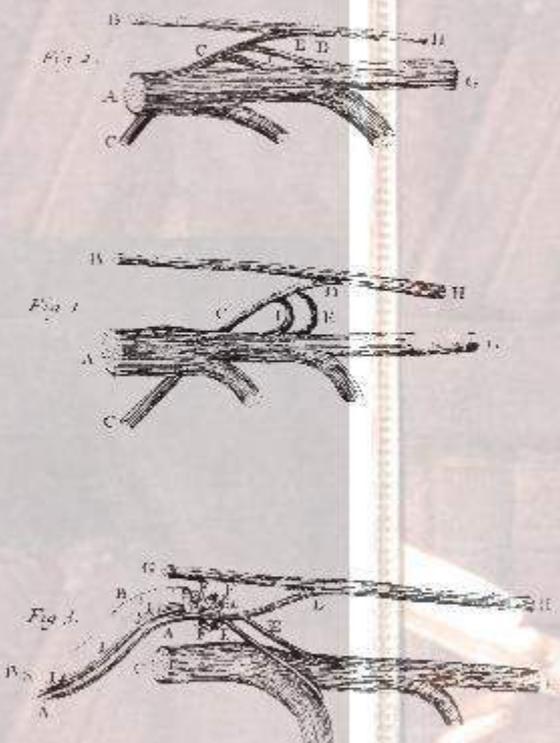
**MEMOIRES**  
 DE  
**MATHEMATIQUE**  
 ET  
 DE PHYSIQUE,  
 TIREES DES REGISTRES  
 de l'Academie Royale des Sciences  
 De l'Année M. DCCXXVII.

*MEMOIRE*  
 dans lequel il est démontré que les Nerfs Interostaux  
 fournissent des canaux qui versent des esprits  
 dans les os.

Par M. PÉRIER, Médecin.  
 J'Ay lu au sein de l'Académie Royale des Sciences  
 le 27. de Juin de l'année 1727. un Mémoire de M. Périer  
 pour bien établir la vérité de ce que j'ay avancé dans  
 mon Mémoire de l'année 1727.  
 A  
 M. D. C. C. L. X. X. V. I. I.

Classe de 4ème :  
 « communication nerveuse »  
 « commande du mouvement »  
 « nerf sensitif »

Classe de Terminale S  
 « communication nerveuse »



**MEMOIRES**  
 DE  
**MATHEMATIQUE**  
 ET  
 DE PHYSIQUE,  
 TIREES DES REGISTRES  
 de l'Academie Royale des Sciences.  
 De l'Année M. DCCXXXVII.

**MEMOIRE**  
 dans lequel il est démontré que les Nervis Intercoſtaux  
 fourniffent des rameaux qui portent des eſprits  
 dans les yeux.

Par M. PÉRET, Medecin.

J'AY lû au mois de Decembre dernier un Memoire dans  
 lequel je determine l'endroit où l'on doit picquer l'œil  
 pour bien abſorber la Cataſte; j'y remarque une chofe qui  
 Mém. 1727.



**Classe de 2nde :** « boucle de régulation nerveuse » ;  
« médiateurs nerveux » « message nerveux »  
« comme un train de signaux de nature électrique » ;  
« Recenser, extraire et exploiter des documents historiques relatifs à des travaux expérimentaux pour construire et/ou argumenter la boucle de régulation nerveuse »

**Classe de 4ème :** « Le cerveau est un centre nerveux qui analyse les messages nerveux sensitifs (perception) et élabore en réponse des messages nerveux moteurs. » ; « Les messages nerveux moteurs sont élaborés et transmis par les centres nerveux et les nerfs moteurs jusqu'aux muscles : les effecteurs du mouvement » ; « protocole de dissection dégageant les liaisons nerveuses entre les centres nerveux et un muscle d'une part, et un organe sensoriel d'autre part. » ; «

Formuler des hypothèses sur le rôle des organes du système nerveux dans la commande du mouvement. » ; « Participer à la conception d'un protocole pour éprouver ces hypothèses et le mettre en œuvre dans le cadre d'une démarche expérimentale » ; « Valider ou invalider les hypothèses formulées. Faire un schéma (en respectant des conventions) traduisant la relation existant entre les organes sensoriels et les muscles. »

**Classe de Terminale S :** « Les éléments de l'arc-réflexe : stimulus, récepteur, neurone sensoriel, centre nerveux, neurone moteur, effecteur (fibre musculaire) »

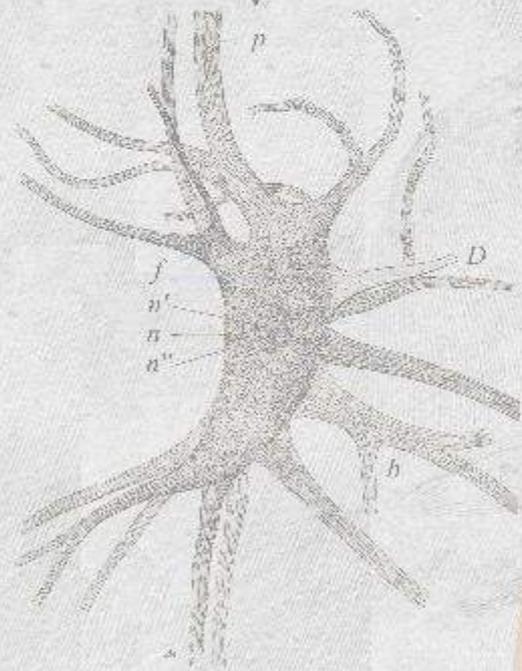
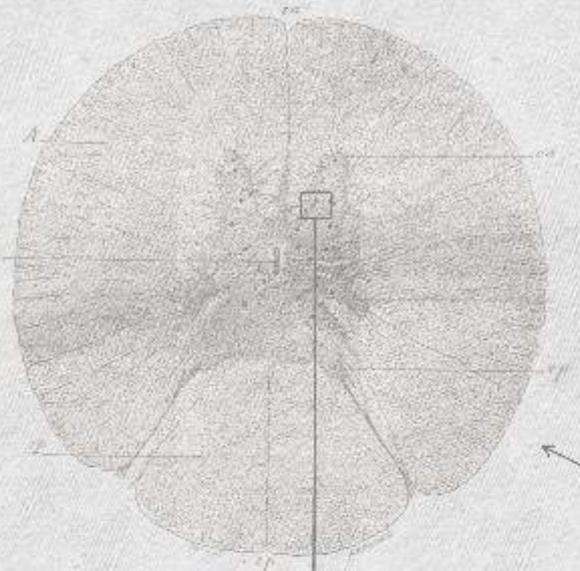
du système nerveux. 208.

La ligation des vaisseaux qui  
donnent à nos parties est donc le moyen de conserver  
la les nerfs de cette partie. Prenant une grosse artère,  
cavée, à la partie inférieure du tronc, peut une lig-  
ature qui embrasse tout exactly les nerfs lombaires N.  
de l'arc, les communications vasculaires entre  
le postérieur  
si supprimées ;  
les commu-  
cations nerveuses  
à conserver.  
mal doit être  
assuré par une  
un concentrée  
nerve injectée  
à peu du dos,  
sans greffe  
elle ou vient  
être subie cette  
fection, et elles  
du sous pou-  
voire la même  
bilité que chez  
autre qui a été  
cassée tout  
e. Cependant, tandis que celle qui a été empo-  
né en entier ne réagit aucunement sans l'influence  
stimulants mécaniques, sans pouvoir voir l'autre, est  
moteur seulement dans le train antérieur, réagit par  
moteur mouvements du train postérieur contraire



Fig. 24.





**Classe de 2nde :** « boucle de régulation nerveuse » ; « fonctionnement des récepteurs à l'échelle cellulaire » « fibres nerveuses », « bulbe »

**Classe de 4ème :** « stimulation extérieure, reçue par un organe sensoriel : le récepteur » ; « message nerveux sensitif » ; « Effectuer un geste technique en réalisant une observation microscopique de neurones. »

**Classe de Terminale S :** « lames histologiques de fibre et de nerf » ; « Observer des lames histologiques pour comprendre l'organisation de la moelle épinière » ; « caractéristiques structurales et fonctionnelles du neurone (corps cellulaire, dendrite, axone) » ; « Les messages nerveux moteurs qui partent du cerveau cheminent par des faisceaux de neurones qui descendent dans la moelle jusqu'aux motoneurones » ; « Le corps cellulaire du motoneurone reçoit des informations diverses qu'il intègre sous la forme d'un message moteur unique et chaque fibre musculaire reçoit le message d'un seul motoneurone »

FIG. 539. — Deux cellules nerveuses des ganglions spinaux du lapin, isolées par dissociation après injection intravertébrale d'une solution d'acide osmique. à 2 p. 100

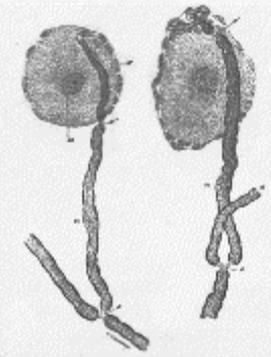
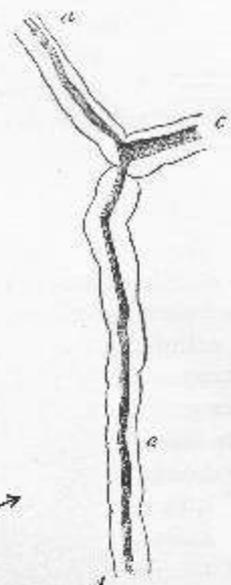
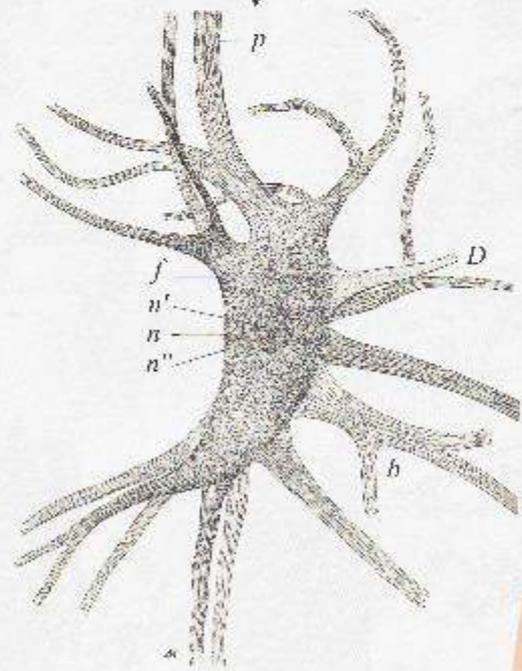
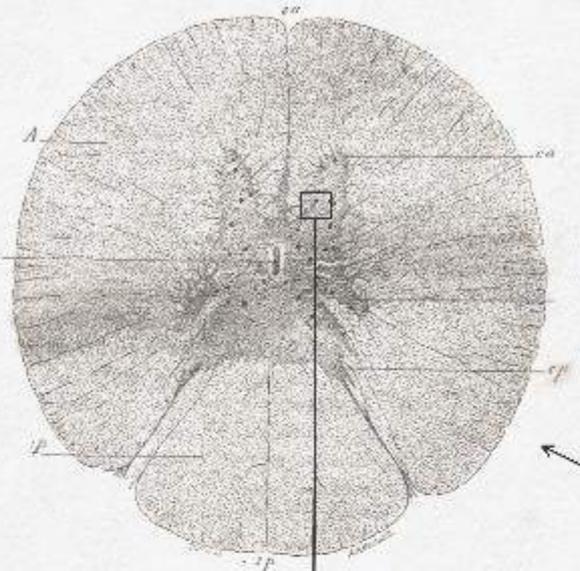
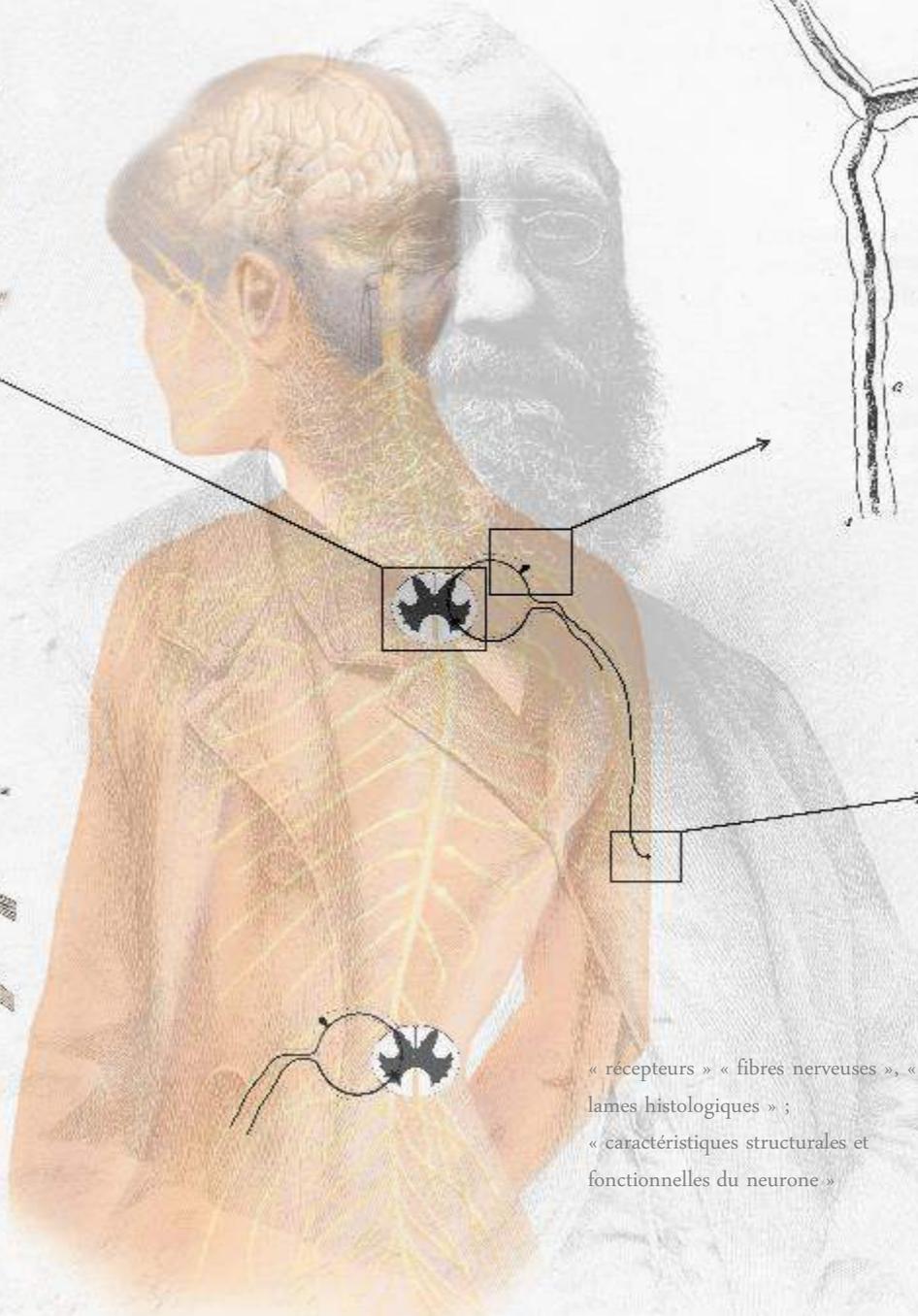


Fig. 340. — Deux cellules nerveuses des ganglions spinaux du lapin, isolées par dissociation après injection interstitielle d'une solution d'acide osmique à 2 p. 100



« récepteurs » « fibres nerveuses », « lames histologiques » ;  
 « caractéristiques structurales et fonctionnelles du neurone »

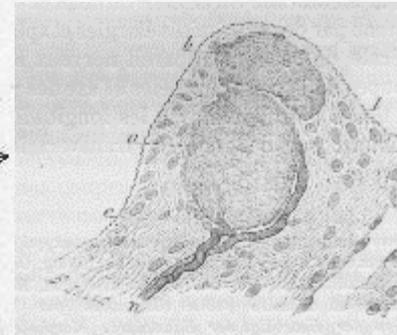
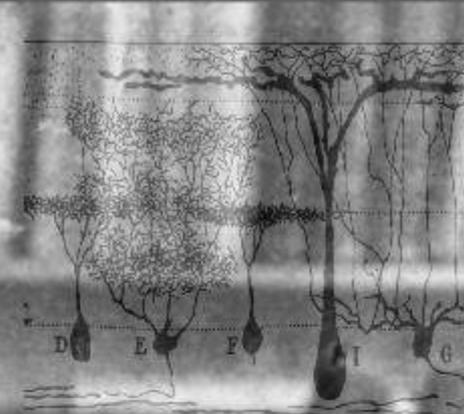
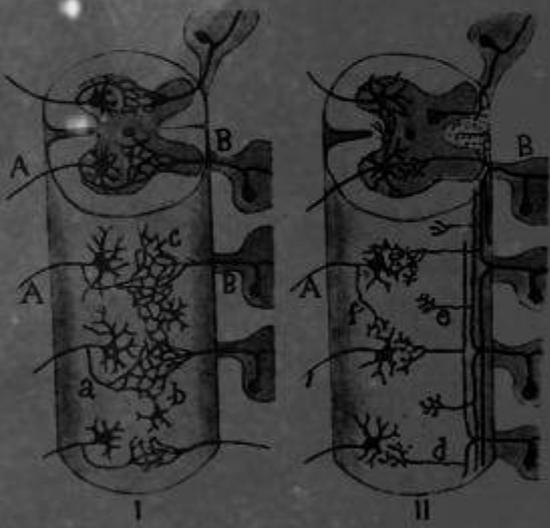


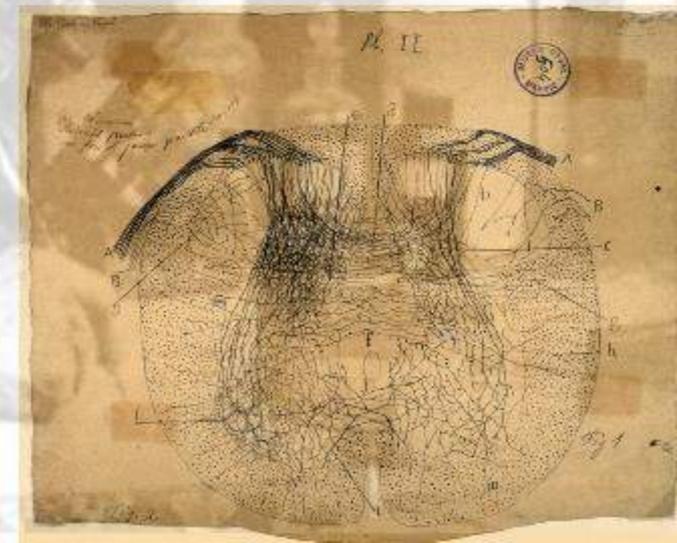
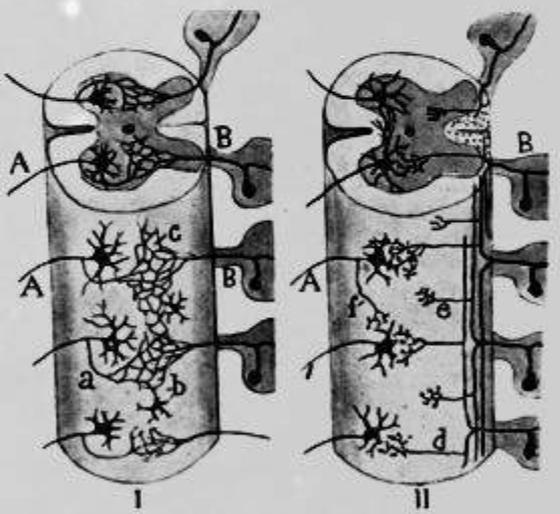
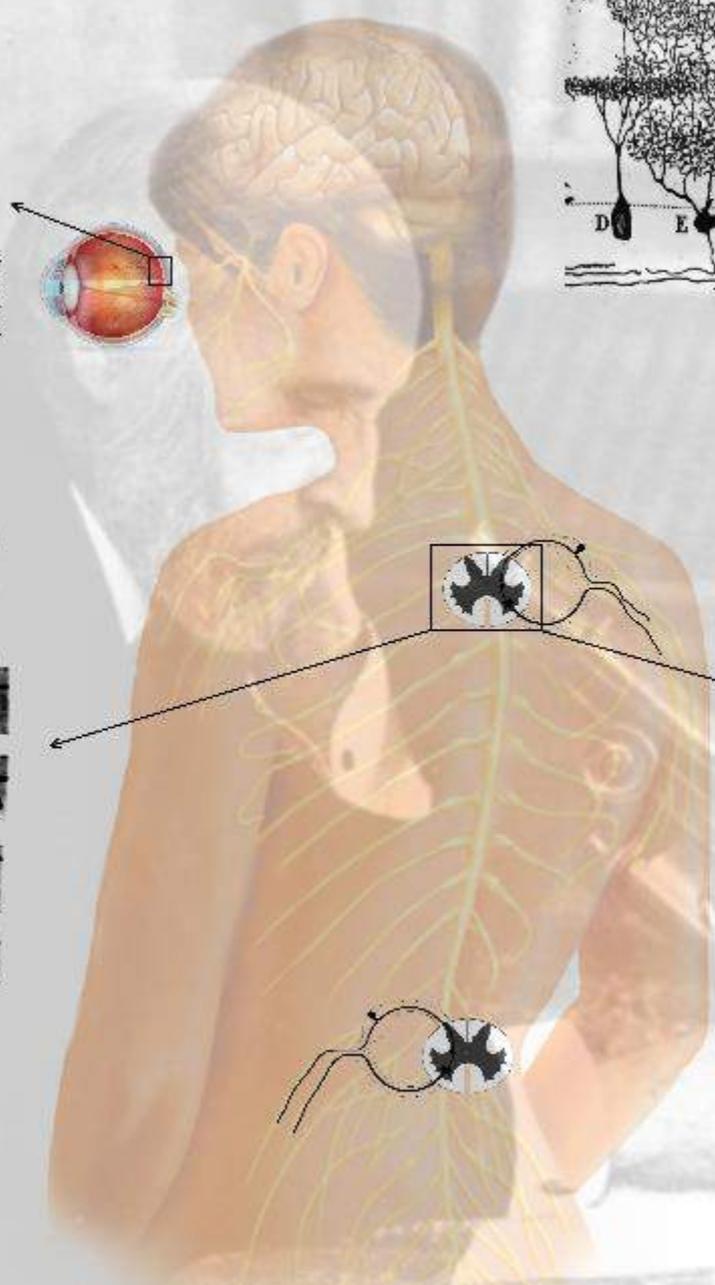
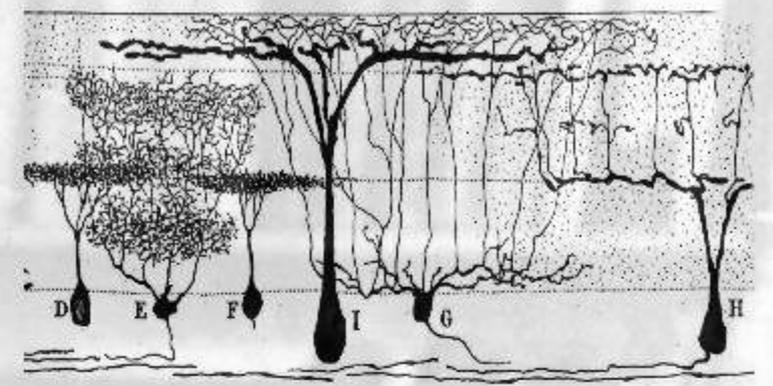
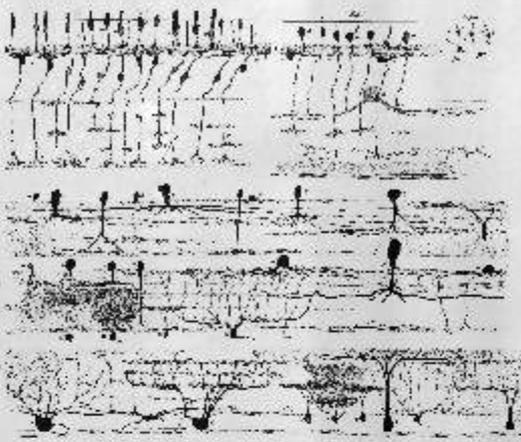
Fig. 346. — Papille du doigt de l'homme, contenant un corpuscule à deux lobes. Corps après l'action successive de l'acide osmique, nerf afférent; a, lobe inférieur du corpuscule; b, son lobe supérieur; c, nerf efferent; l, pôle de la membrane basale à la surface, vaisseau sanguin.

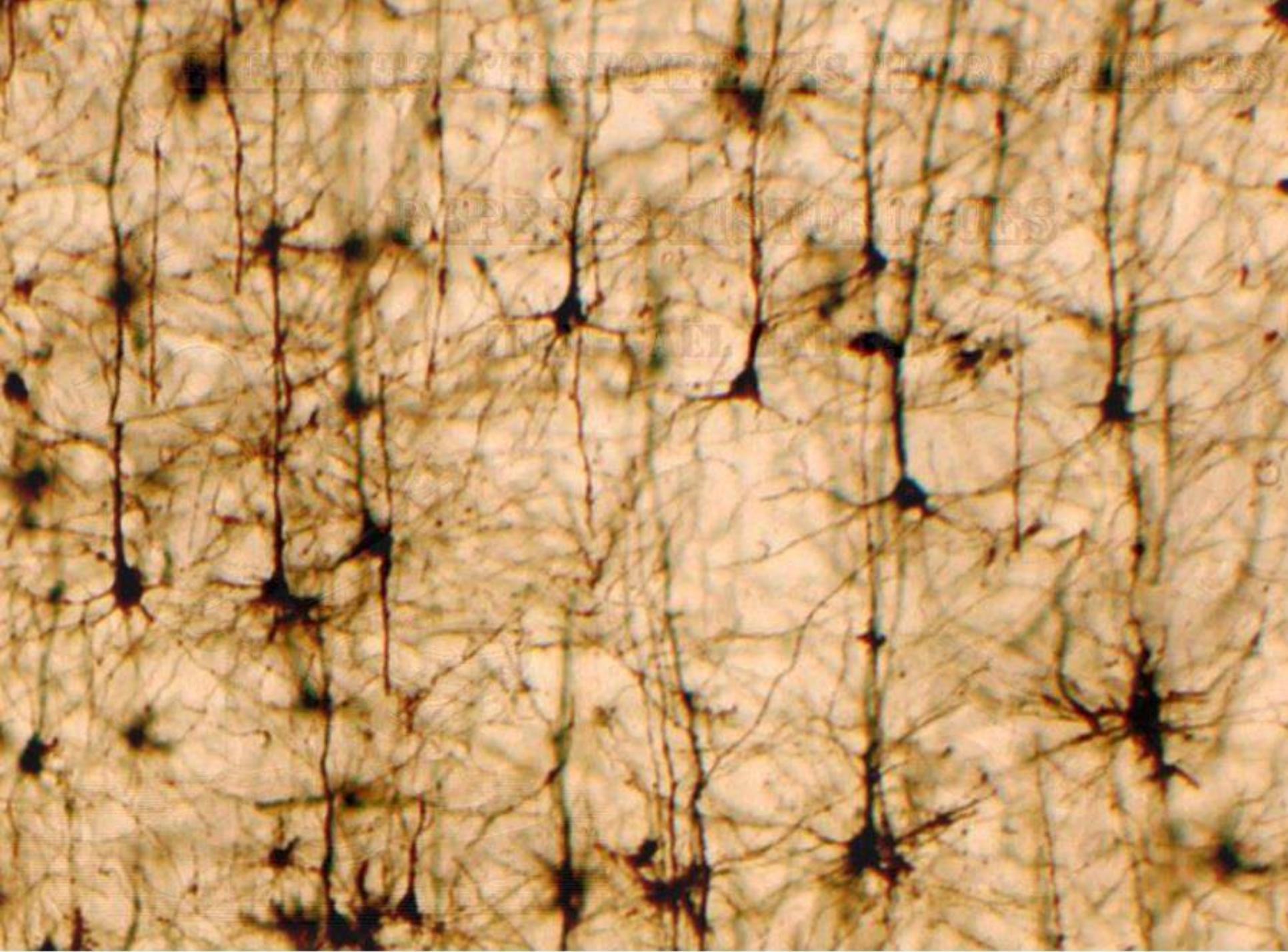


**Classe de 4ème :** « Perception de l'environnement et commande du mouvement supposent des communications au sein d'un réseau de cellules nerveuses appelées neurones. »

**Classe de 1ère S :** « La rétine est une structure complexe qui comprend les récepteurs sensoriels de la vision appelés photorécepteurs. Celle de l'Homme contient les cônes permettant la vision des couleurs » ; « Le message nerveux issu de l'œil est acheminé au cerveau par le nerf optique » ; « comprendre l'organisation de la rétine » ; « déterminer le rôle des photorécepteurs » ; « circuits neuroniques » ; « comprendre l'organisation des voies visuelles »







**Classe de Terminale S :** « Le corps cellulaire du motoneurone reçoit des informations diverses qu'il intègre sous la forme d'un message moteur unique et chaque fibre musculaire reçoit le message d'un seul motoneurone » ; « le neurone et la synapse »

*Double Conduction in the Central Nervous System.*

"Double (Antidromic) Conduction in the Central Nervous System." By C. S. SHERRINGTON, M.A., M.D., F.R.S., Holt Professor of Physiology, University College, Liverpool. Received February 15,—Read April 2, 1897.

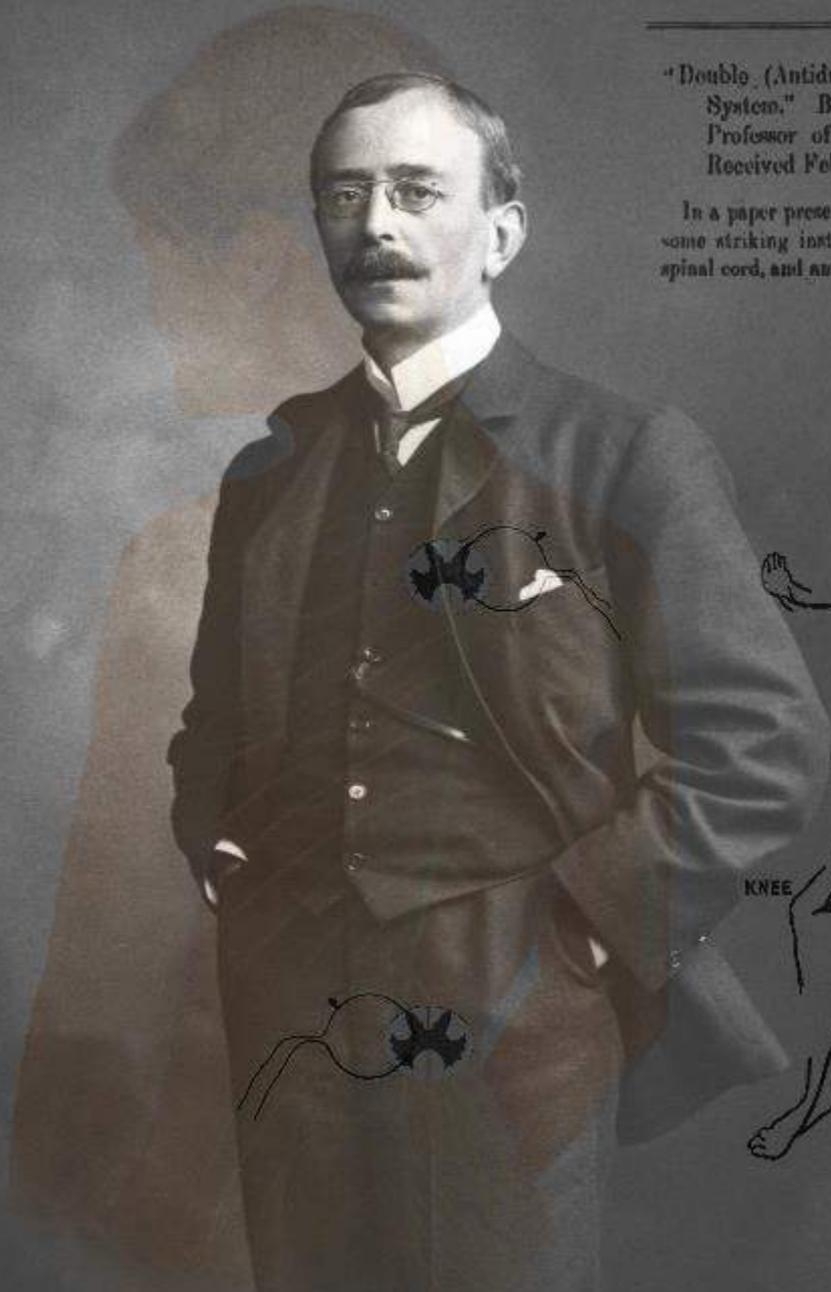
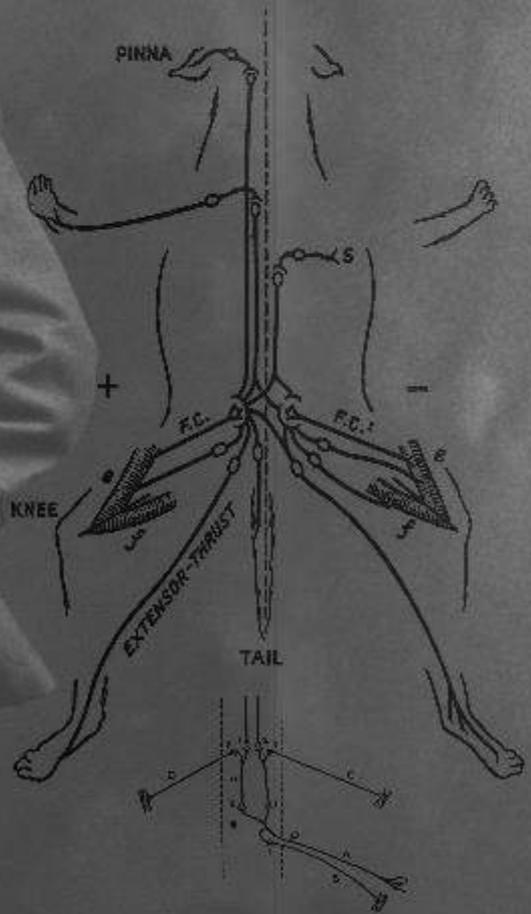
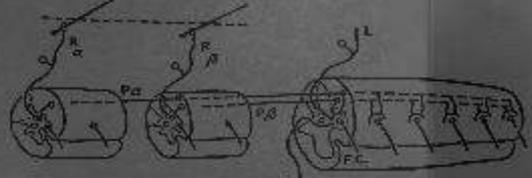
In a paper presented to the Society last year, I drew attention to some striking instances of "long conduction" through the bulbospinal cord, and among others to the following singular one. It after

BY  
CHARLES S. SHERRINGTON  
M.A., M.D., F.R.S.  
Holt Professor of Physiology,  
University College, Liverpool.

WELLS—ALLSOP & CO. LTD.



NEW YORK  
GIBBS BOSTON NEW YORK  
1897



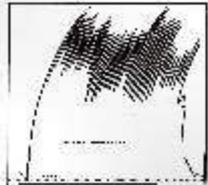
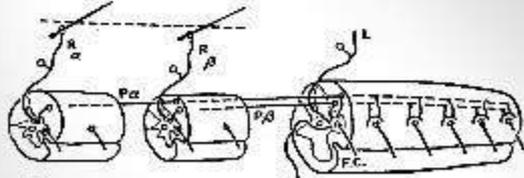
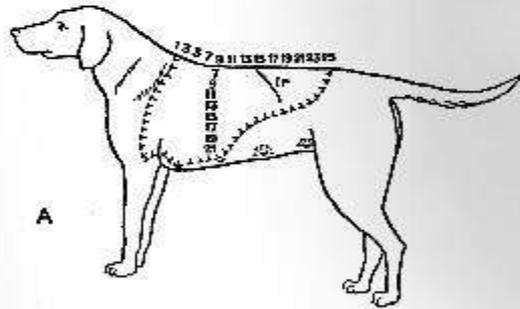
INTEGRATIVE ACTION  
 OF THE  
 NERVOUS SYSTEM

BY  
 CHARLES S. SHERRINGTON  
 M.A., M.C., M.D., F.R.S., F.R.C.P.  
 Lecturer in Physiology, University College, Liverpool.

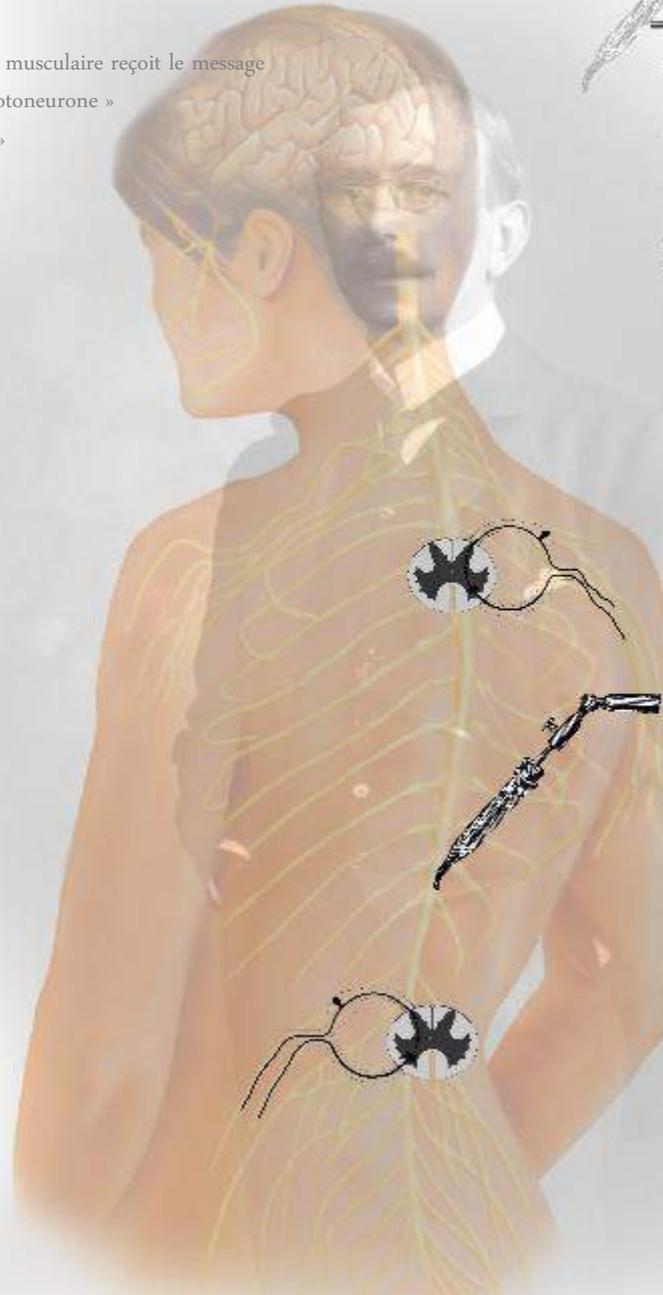
WITH ILLUSTRATIONS



NEW YORK  
 CHARLES SCRIBNER'S SONS  
 1896



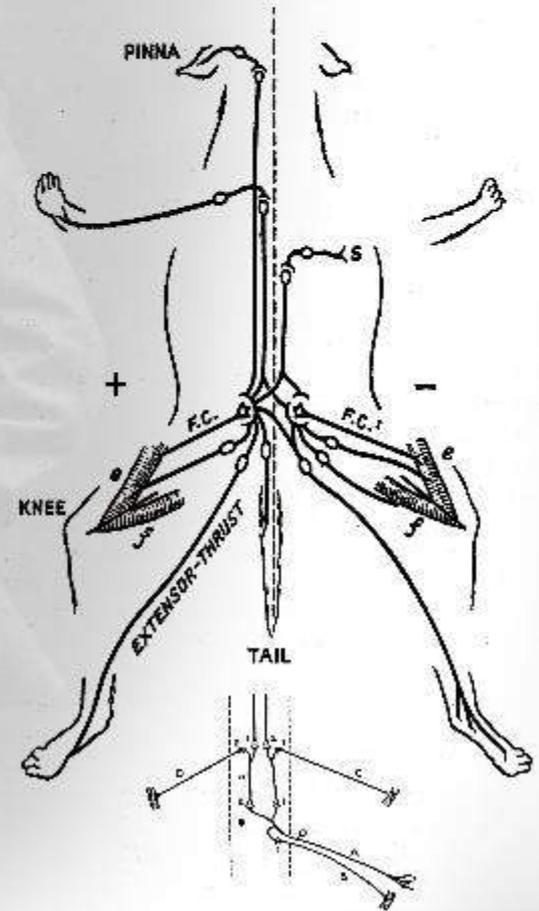
intégration sous la forme d'un message  
 moteur  
 chaque fibre musculaire reçoit le message  
 d'un seul motoneurone »  
 « la synapse »



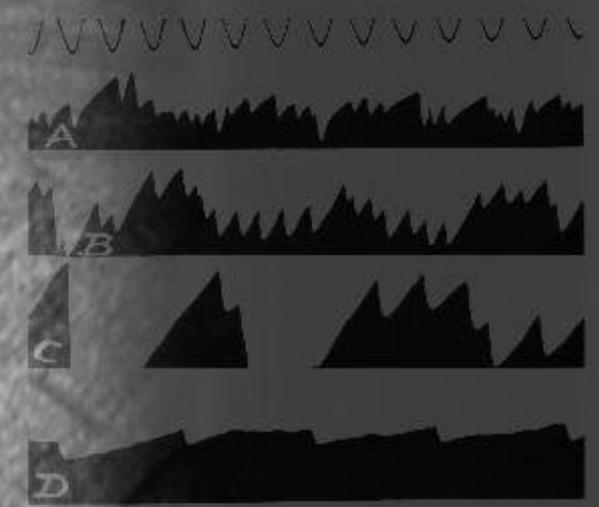
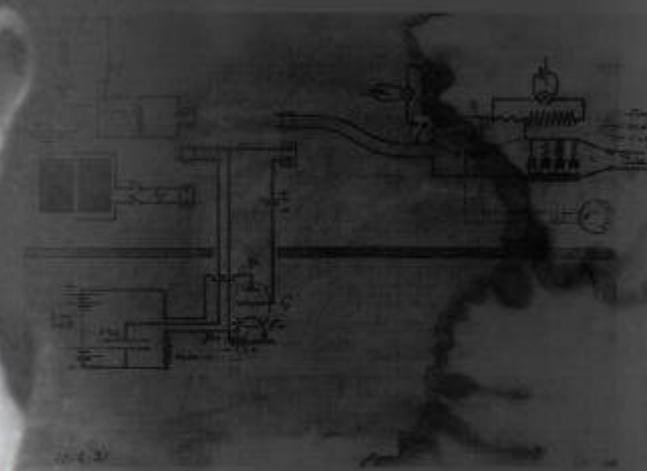
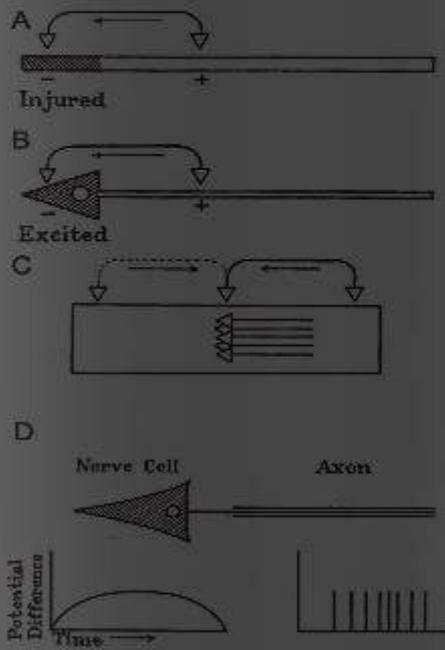
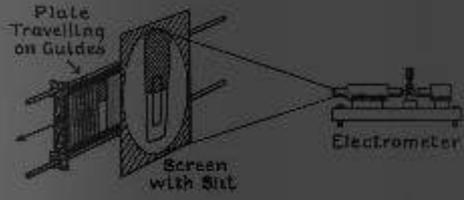
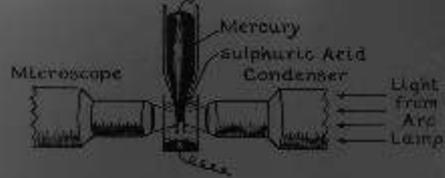
*Double Conduction in the Central Nervous System.*

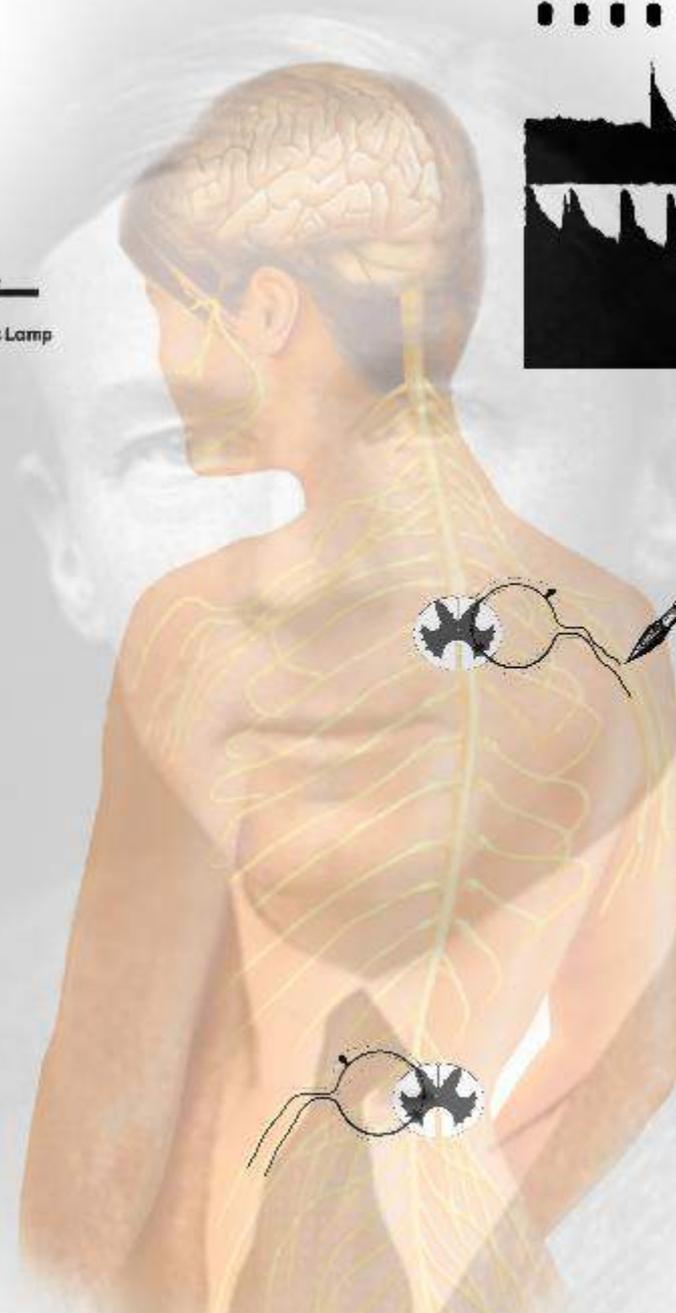
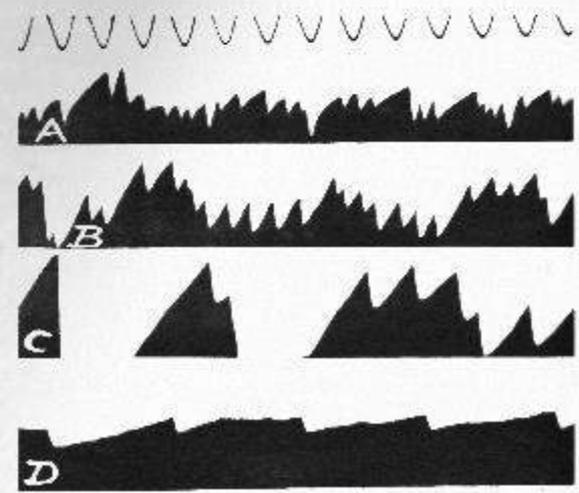
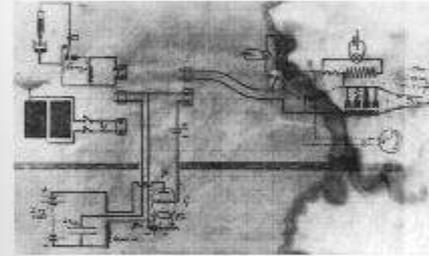
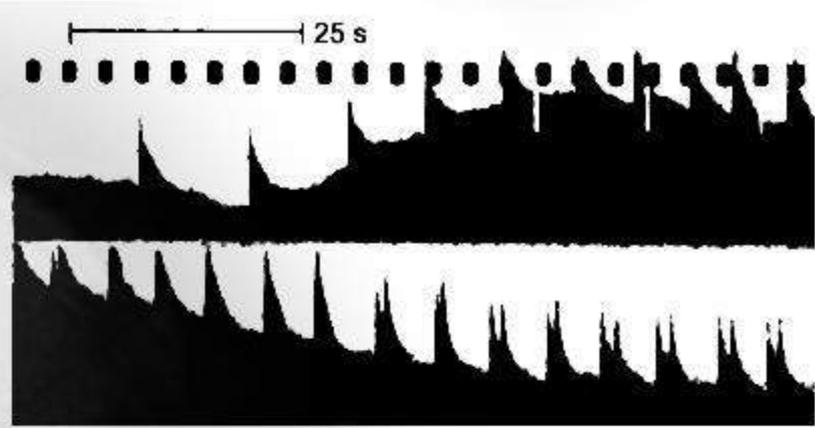
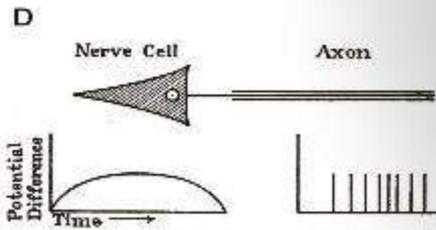
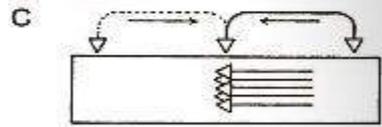
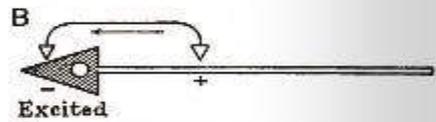
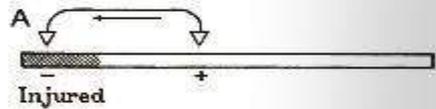
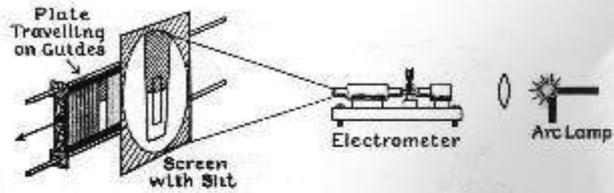
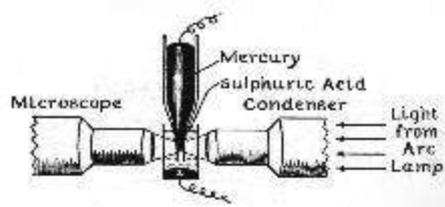
“Double (Antidromo) Conduction in the Central Nervous System.” By C. S. SHERRINGTON, M.A., M.D., F.R.S., Holt Professor of Physiology, University College, Liverpool. Received February 15,—Read April 8, 1897.

In a paper presented to the Society last year, I drew attention to some striking instances of “long conduction” through the bulbospinal cord, and among others to the following singular one. If after

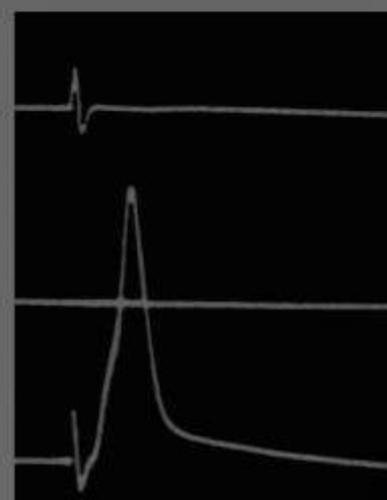
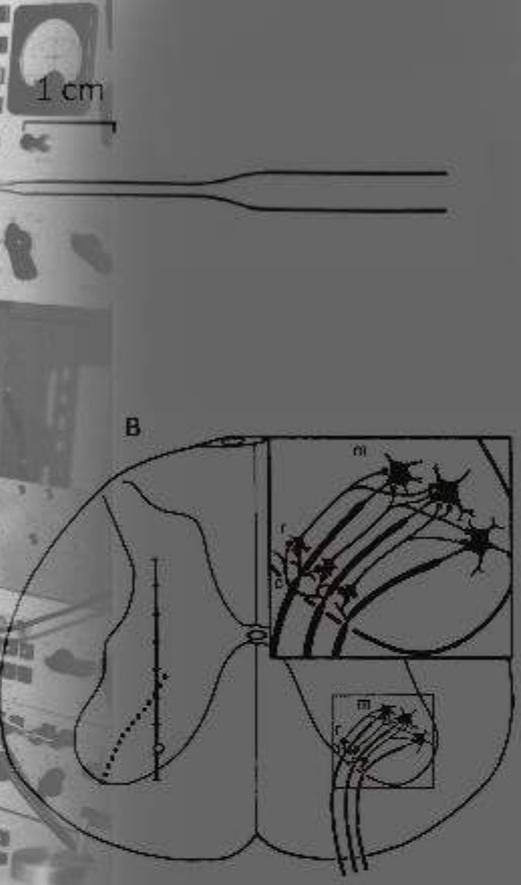
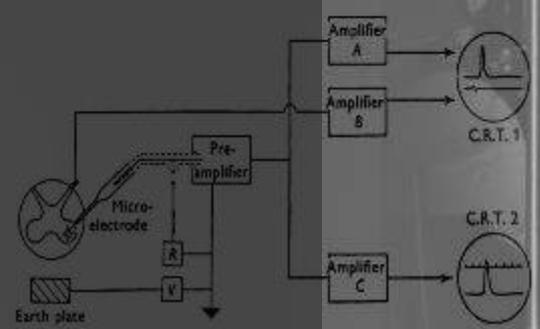
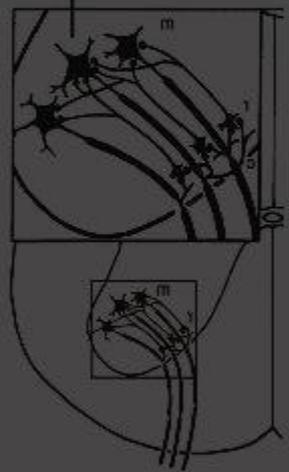


« Le neurone moteur conduit un message nerveux codé en fréquence de potentiels d'actions » ; « Codage électrique en fréquence, codage chimique en concentration »



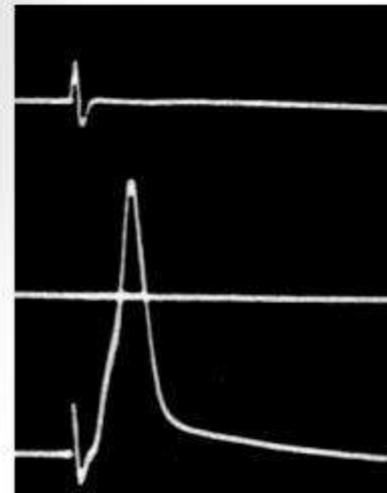
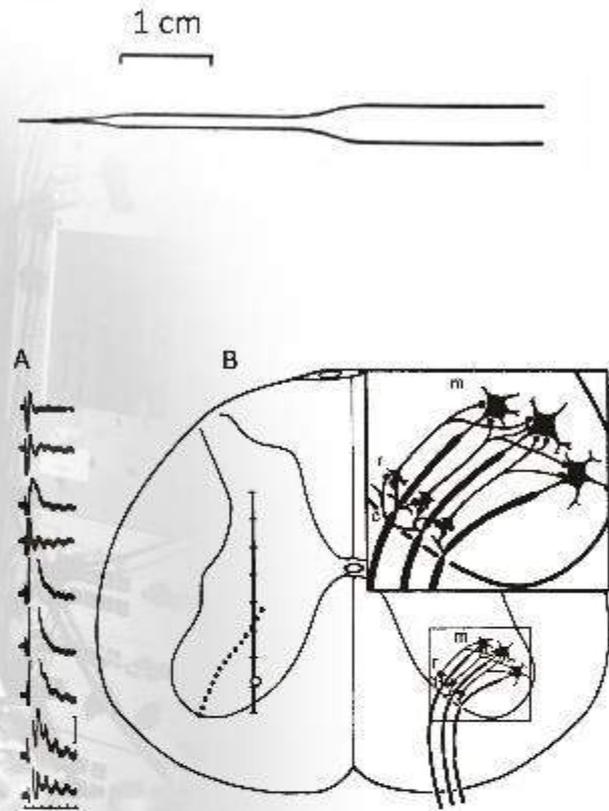
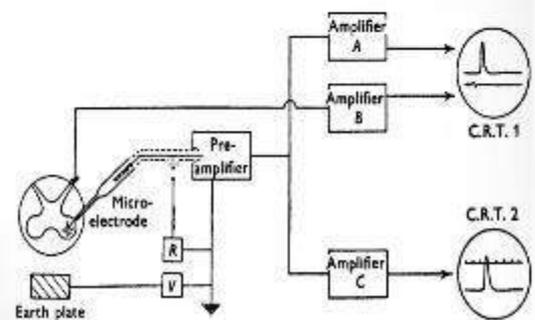
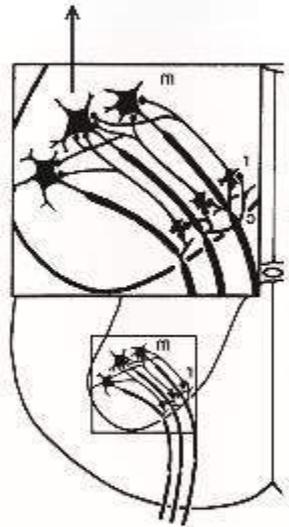


**Classe de Terminale S :** « Le réflexe myotatique, outil diagnostique pour apprécier l'intégrité du système neuromusculaire : par un choc léger sur un tendon, on provoque la contraction du muscle étiré (exemple du réflexe rotulien ou achilléen) » ; « Le réflexe myotatique est un réflexe monosynaptique » ; « potentiels de repos et d'action »





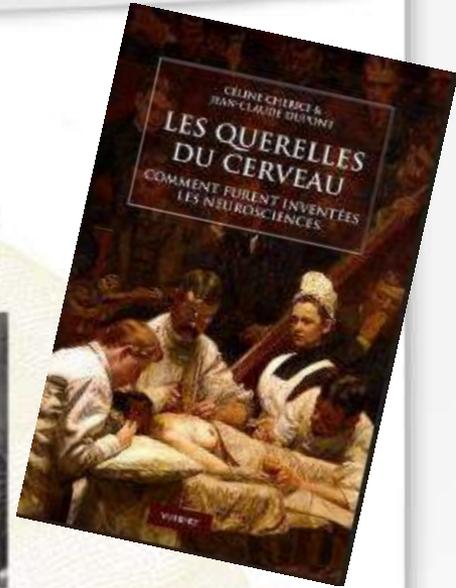
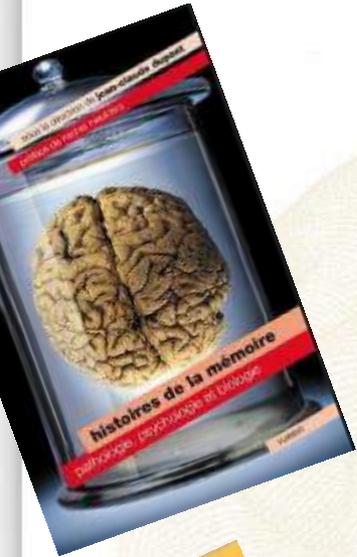
Classe de Terminale S : « Le réflexe myotatique, outil diagnostique pour apprécier l'intégrité du système neuromusculaire : par un choc léger sur un tendon, on provoque la contraction du muscle étiré (exemple du réflexe rotulien ou achilléen) » ; « Le réflexe myotatique est un réflexe monosynaptique » ; « potentiels de repos et d'action »



### Club Officiel de la Société des Neurosciences Française

<http://www.biusante.parisdescartes.fr/chn/fr>

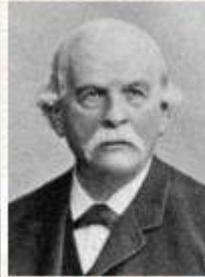
Responsables du Club : Jean-Gaël Barbara (CNRS) & Jean-Claude Dupont (Université de Picardie)



S. Ramón y Cajal



C. Golgi



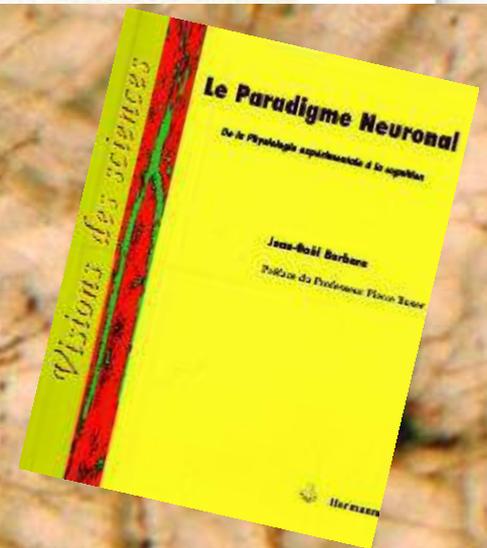
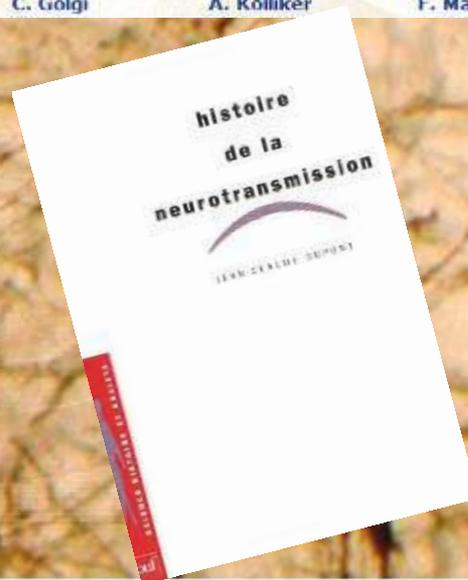
A. Kölliker



F. Magendie



C. Bernard





# université de **BORDEAUX**

**Apprendre la physiologie  
nerveuse** : représentations des  
élèves et problématisations  
possibles de l'école à la formation  
des enseignants. *Vers certains  
obstacles à la compréhension des  
apports  
des neurosciences*

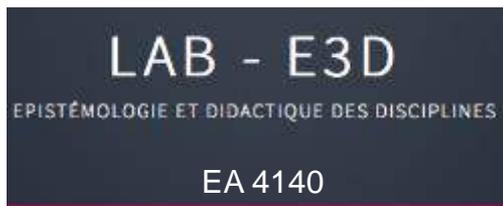
**Colloque de l'AFP-SVT  
5 janv. 2016**

*Enseigner les neurosciences :  
approches historique, didactique,  
biologique et éthique*

Yann Lhoste<sup>1</sup>, Françoise Beorchia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univ. Bordeaux, ESPE d'Aquitaine, Lab-E3D, EA 4140

<sup>2</sup>Univ. Caen-Basse-Normandie



# Apprendre la physiologie nerveuse

1. Savoirs à construire et grands principes d'explication
2. Problématisations d'élèves à différents niveaux
3. Conclusions : implications sur la réception des travaux en neurosciences ?

# 1. Une analyse du savoir en jeu en termes de nécessités que les élèves doivent construire

Comprendre comment le SN contribue physiologiquement à la coordination des mouvements, leurs ajustements dynamiques, les élaborations perceptives... implique de faire construire aux élèves :

→ ***La nécessité de transmission*** de messages

→ ***La nécessité de transformation*** de stimuli en messages nerveux, de messages nerveux en effets moteurs

→ ***La nécessité d'intégration*** des messages au niveau des synapses

## 2. Les principes d'explication

### → Explication mécaniste

*« un moteur mécanique se borne à restituer, sous forme de travail, l'énergie potentielle qu'une précédente interaction avec le monde lui a conférée: la cause et l'effet sont de même nature, et idéalement équivalents. » CANGUILHEM (1955)*

### → Explication vitaliste

- › *« comme cette chose est aussi obscure et aussi parfaitement inconnue que l'est la force d'attraction elle-même, il me paraît juste de devoir la nommer force nerveuse. Quant à la recherche de sa nature, j'en laisse le soin aux hommes très ingénieux et sagaces qui s'occupent d'expériences physiques ; pour moi, j'essaierai seulement d'établir quelques unes de ses propriétés générales avant d'aborder les fonctions spéciales du système nerveux ». PROCHASKA (1784)*
- › *« Le vitalisme ce serait simplement la reconnaissance de la vie comme ordre original de phénomènes et donc de la spécificité de la connaissance biologique. » CANGUILHEM G. (1955)*

### → Explication cellulaire et physico-chimique

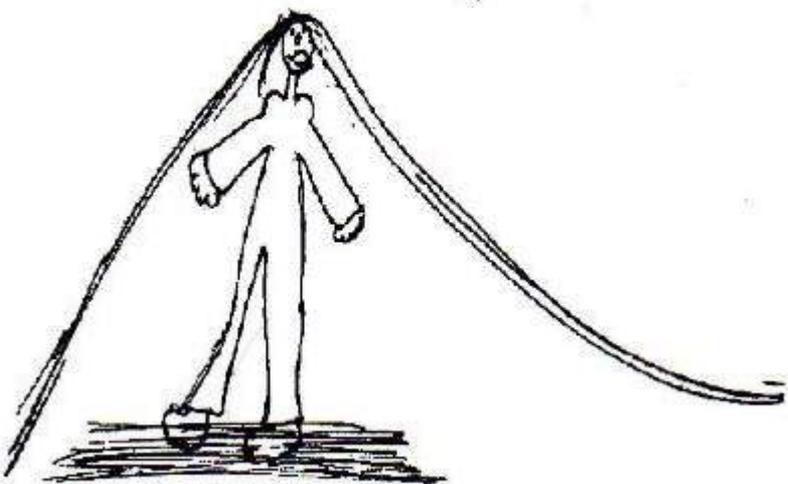
- › *« L'activité nerveuse évoquée ou spontanée, et sa propagation dans les réseaux de neurones s'expliquent en fin de compte par des propriétés atomiques..... Au niveau des mécanismes élémentaires de la communication nerveuse, rien ne distingue l'homme des animaux. » CHANGEUX 1983*

### 3. Les débuts en physiologie nerveuse (CP-CE1) (1/2)

« Que se passe-t-il quand vous mettez le pied dans le pédiluve pour savoir si l'eau est chaude ou froide ? ».

Axelle

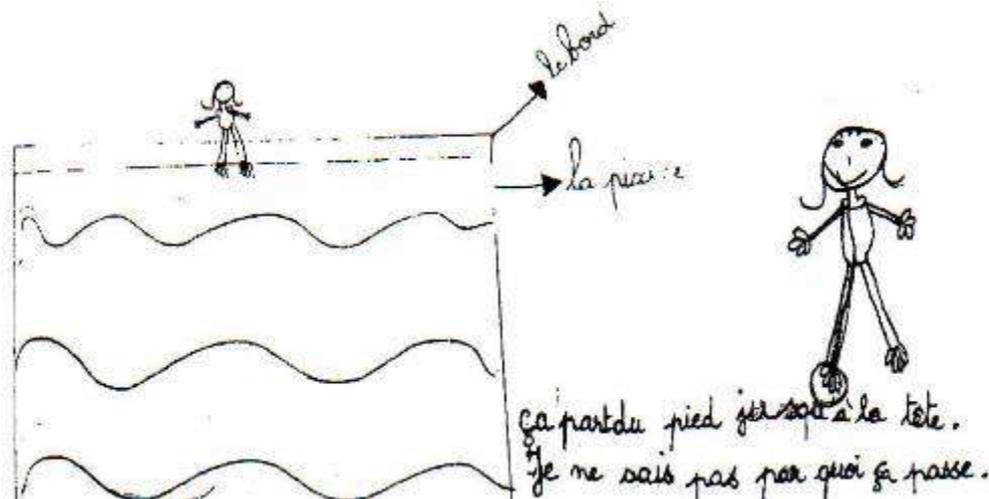
Je touche l'eau. Ça suffit.



Mélika

On met les pieds ou on va dans l'eau ou on met notre corps dans l'eau.

P. exp. 1



### 3. Les débuts en physiologie nerveuse (CP-CE1) (2/2)

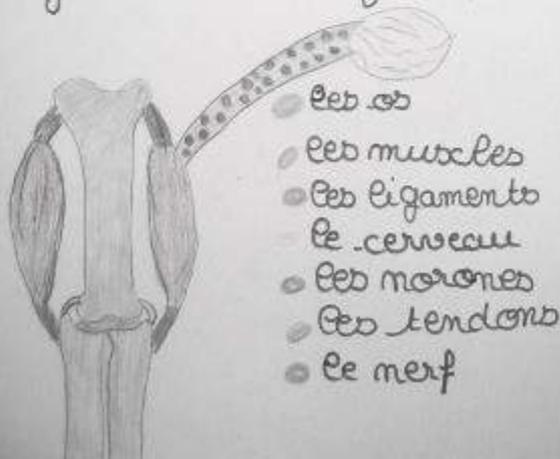
43	Donovan	on ne comprend pas le dessin parce que les pieds ne parlent pas
44	Classe	c'est vrai
45	?	oui mais on comprend
46	E	on comprend les pieds ↗
47	Donovan	les pieds ça ne parle pas
48	Laura V.	c'est notre tête qui //

54	Yanis	nous / on dit que c'est les pieds // ben // euh // ça va remonter jusqu'au cerveau // après / le cerveau / il réfléchit.
55	Donovan	les pieds ils remontent pas jusqu'au cerveau // on va lever le pied pour dire au cerveau



## 4.2. Exploration des possibles en CM2

Le cerveau est relié au muscle par un tuyau (le nerf), qui lui transmet des sortes de messages. Dans le tuyau il y a des neurones (sorte de boule). Dès que le message arrive dans le muscle, il se contracte. Les neurones se rejoignent au muscle. Entre le cerveau et les muscles il y a du sang, des veines, des vaisseaux sanguins et le nerf.



### Des demandes d'explication

- p 483. Romain : C'est des boules et puis dedans il y a des messages et puis ils vont dans le muscle et ça devient tout du liquide et après.
- p 484. Alexis : Je ne comprends pas pourquoi les boules sont liquides.

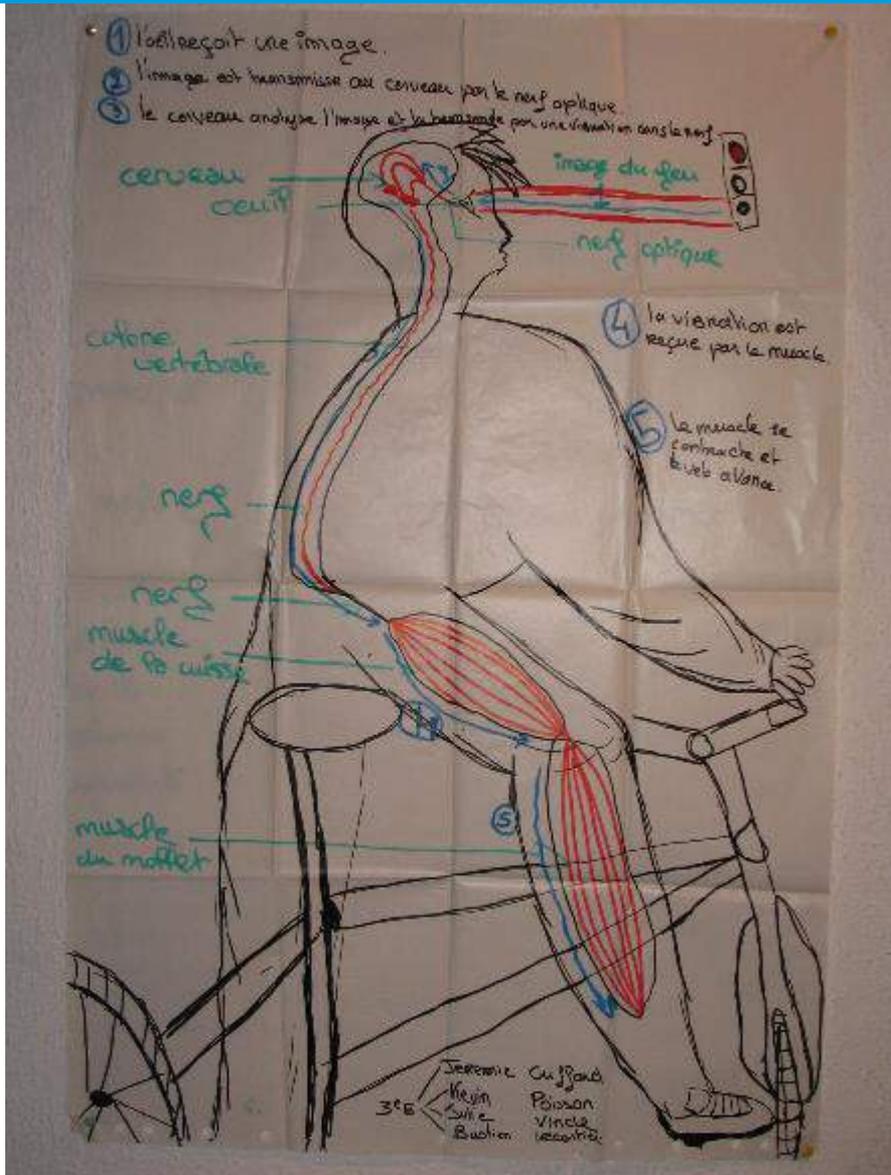
### Qui poussent à l'argumentation

- p 485. Romain : Si elles seraient pas liquides elles pourraient pas rentrer dans le muscle ; c'est pour ça qu'on a fait du liquide.
- p 504 Romain : Sinon l'ordre il va servir à rien ; si le cerveau dit un ordre il faut bien que l'ordre il rentre dans le muscle, il faut bien qu'il aille quelque part pour que le muscle puisse le comprendre ; c'est pour ça qu'il rentre dans le muscle.

## 4.3. Des explications mécanistes de la transmission en CM2

- Nerf = tuyau ou fil
- Nature de la transmission = traction, matière, énergie , ordre, électricité
- Continuité entre nerf et muscle
- Cerveau seul actif

# 5. Problématisations d'élèves de collège (1/2)



## De la perception d'un problème

- p 136. Kévin2 : Je ne comprends pas comment l'image entre l'œil et le cerveau.
- p 139. Kévin2 : Je n'arrive pas à comprendre comment ça arrive au cerveau il faut obligatoirement qu'il y ait; si ça passe par un nerf j'ai du mal à voir comment ça (l'image) peut passer par un nerf.

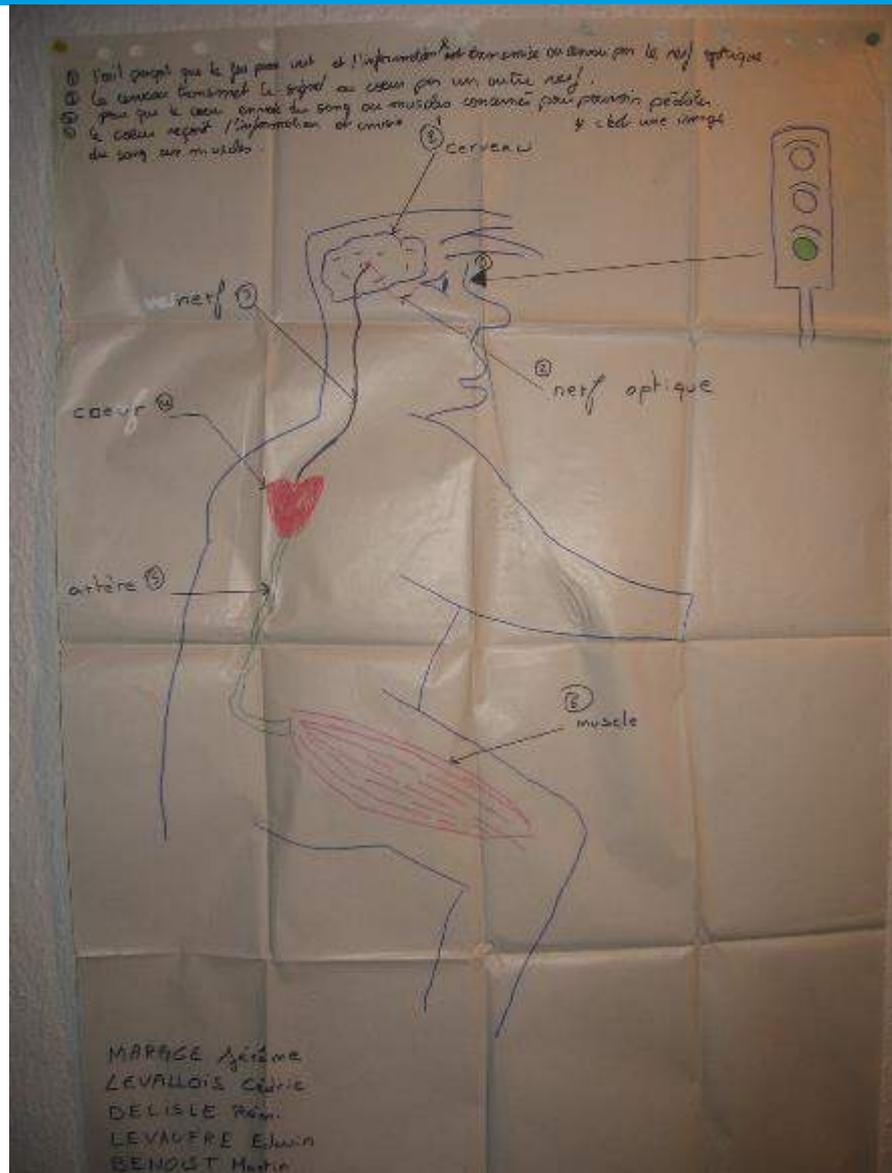
## À sa construction....

- p 148. Julie : ... sur le nerf optique il doit y avoir quelque chose qui transforme l'information en un code ou quelque chose comme ça pour être compréhensible par le cerveau

## Dans une explication vitaliste ?

- p 153. Kévin2 : C'est bien pour ça qu'il est fait le nerf optique; sa spécialité c'est il est spécialisé pour analyser l'image contrairement aux autres.

# 5. Problématisations d'élèves de collège (2/2)

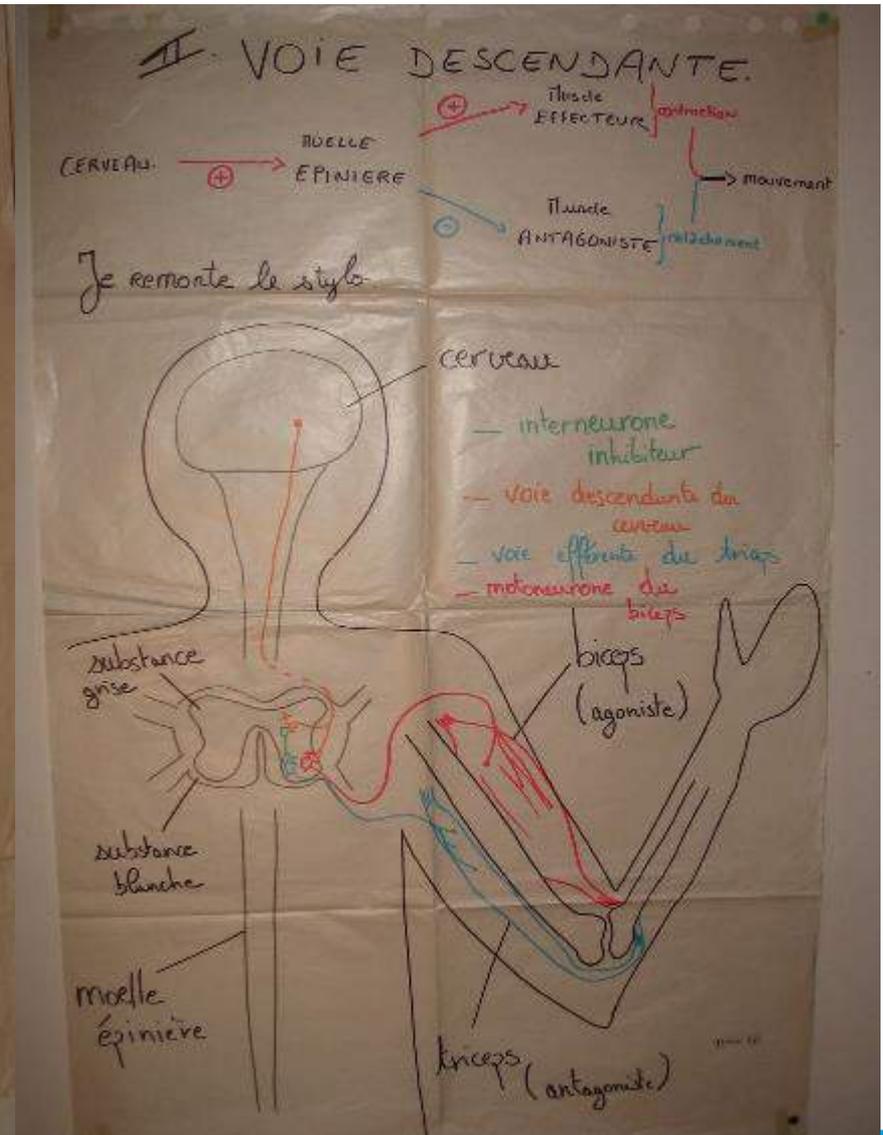
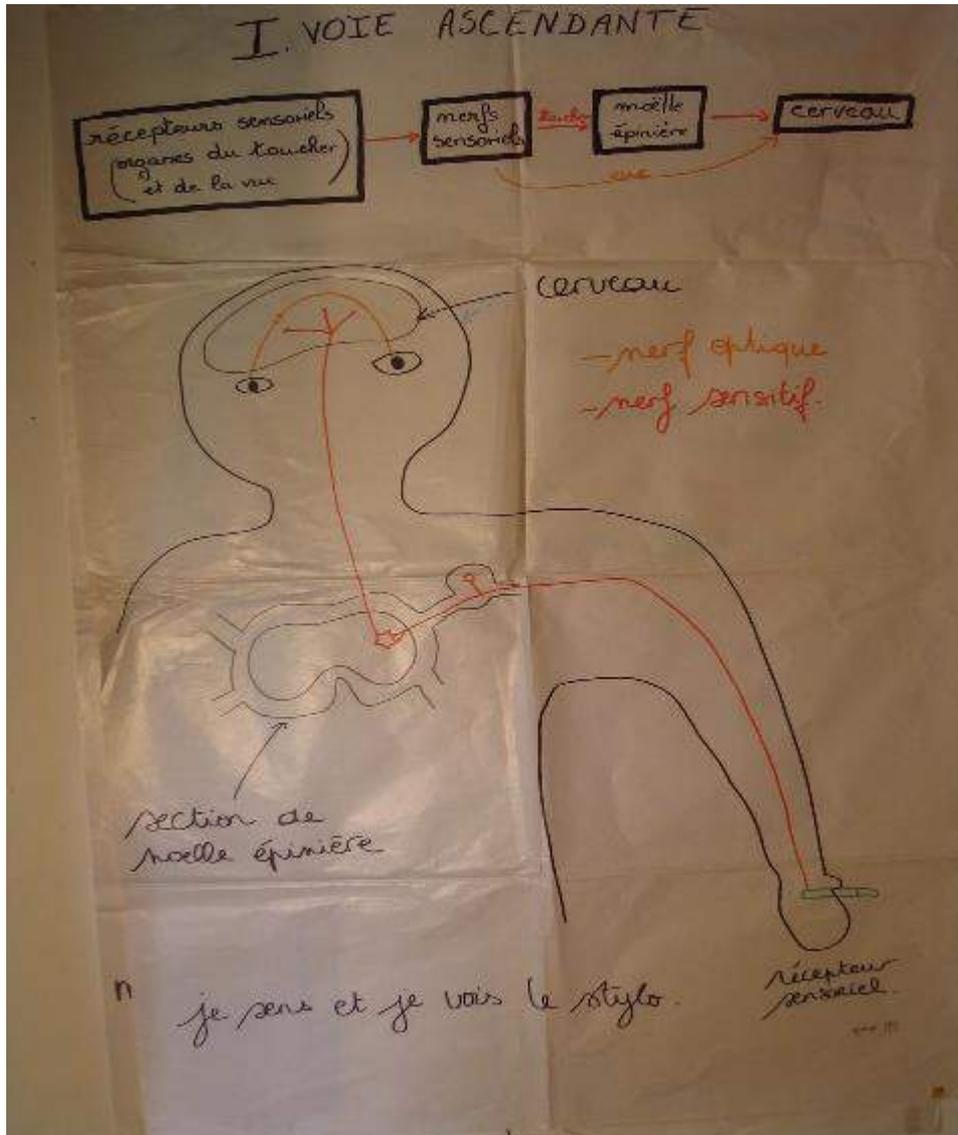


## Le centralisme cérébral qui empêche de réfléchir sur le fonctionnement des récepteurs sensoriels

p 141. Kévin1 : Le cerveau contrôle tout le corps donc c'est le cerveau qui fait bouger tous les membres donc je pense que c'est le cerveau qui transforme tout, le cerveau qui va transformer l'information visuelle qui passe par le nerf optique qui va être changé en je ne sais pas quoi qui passe dans le nerf qui va dans les muscles.

p 173. Martin : Car c'est le cerveau qui décide de se concentrer que sur le feu qui passe au vert parce que c'est ce qu'il regarde le reste il le voit parce que c'est dans son champ de vision mais sinon; c'est le cerveau qui commande tout de toute façon ; même quand tu touches quelque chose c'est tes doigts qui te dit mais c'est le cerveau qui réfléchit.

# 6.1. Groupe d'étudiantes préparant le CRPE (2 ont une licence de biologie et 2 un bac S) : exploration des possibles



## 6.2. Une explication neuronale : Intégration ? Centralisme cérébral ?

436. Emilie: Il est relié aux os de l'avant-bras et tire l'avant-bras ; alors ça c'est le muscle on dira agoniste et le muscle triceps pour permettre le mouvement du bras doit se relâcher parce que s'il se contractait aussi le bras resterait tendu ; c'est ce qu'on appelle le muscle antagoniste et lui il a besoin de relâchement pour pouvoir permettre le mouvement de redressement du bras. Donc on pense qu'il y a une voie descendante du cerveau et passant par la moelle épinière et cette voie fait une divergence qui inhibe le muscle antagoniste en l'inhibant c'est à dire qu'il est au repos il provoque le relâchement de ce muscle et active le muscle par l'intermédiaire de nerfs, active le biceps l'agoniste pour permettre la flexion.

485 Emilie: Alors que là au niveau du circuit réflexe, il ressent quelque chose, ça va au niveau de la moelle épinière, ça revient au niveau du muscle pour pouvoir intervenir pour pouvoir retirer la main.

486 Prof: Et ça ce n'est pas de l'intégration ?

487 Emilie: C'est de la transmission au niveau... il y a un circuit moteur.

# 7. Résistance et récurrence du centralisme cérébral

- Implicitement l'enseignement de la physiologie nerveuse utilise un registre explicatif bio-physico-chimique sans cependant en discuter les limites ni se préoccuper de la façon dont les élèves vont se l'approprier en fonction de leurs conceptions.
- Or, il semble que spontanément, les élèves ou étudiants mobilisent des explications mécanistes, ce qui les conduit à :
  - › attribuer au cerveau le seul rôle actif et en conséquence, négliger ce qui se passe au niveau des récepteurs sensoriels et de la moelle épinière considérés comme passifs
  - › donner au cerveau le rôle moteur et en conséquence confondre message et énergie
  - › considérer le cerveau comme une boîte noire trop complexe et en conséquence refuser d'en analyser le fonctionnement en tant qu'organe
- **Le centralisme cérébral : un obstacle épistémologique ?**

## 8. Quelques implications possibles de cet obstacle à la réception des travaux en neuroscience ?

- Héréditarisme, behaviorisme, constructivisme. Le système nerveux dans les manuels scolaires français et tunisiens (Clément, Mouelhi & Abrougui, 2006).

→ « *Le spiritualisme (ou le dualisme cartésien)*. Tout d'abord une question : pourquoi les programmes (et à leur suite les manuels) conservent-ils tant de réticence à dire que la pensée, l'intelligence, sont des constructions cérébrales, au même titre qu'ils osent désormais dire que « *la vision est une construction cérébrale* »? Ensuite nous avons montré que le cerveau est encore présenté comme étant aux commandes du corps, avec l'image d'un dualisme cerveau/corps qui n'est pas sans rappeler le dualisme esprit/corps ».

→ *Le réductionnisme et l'héréditarisme.* Canguilhem (1981) avait déjà mis en évidence l'idéologie de la biologie en l'identifiant à son approche anatomisante, puis réductionniste (voir aussi Clément *et al.*, 1981). L'idéologie du déterminisme génétique, que nous appelons «héréditarisme » (Rumelhard, 1986 ; Abrougui & Clément, 1997 ; Abrougui, 1997) en est une des manifestations les plus prégnantes et a été dominante durant la période du « *tout génétique* » (Atlan, 1999). Nous avons ici mis en évidence des choix de contenus, dans des manuels de 1re S ainsi que dans les manuels tunisiens, qui témoignent de la persistance de cette idéologie (place importante des réflexes innés et insistance à utiliser une expression scientifiquement dépassée comme la « *la part des gènes* »).

# Obstacle du centralisme cérébral + réductionnisme : un fort risque de réception fallacieuse des résultats en neuroscience

→ *Le positivisme.* Nous en avons identifié des traces précises, surtout dans les lières scientifiques. Pour les élèves des lières scientifiques, seuls des exemples abondamment prouvés et acceptés par la communauté scientifique sont choisis alors que des exemples plus médiatiques et plus controversés, comme le déterminisme de l'intelligence ou les supports cérébraux de la pensée ne sont pas abordés. En revanche, ces questions peuvent être introduites dans les lières littéraires (1re L). C'est ainsi que les élèves de 1re S associeront la plasticité cérébrale aux vibrisses des rongeurs, tandis que ceux de 1re L ont la possibilité de comprendre en quoi notre cerveau plastique construit sans cesse et mémorise des connaissances.

→ *Le constructivisme*. Il est présent dans les programmes et manuels français (mais pas encore en Tunisie). En développant les notions d'épigénèse et de plasticité cérébrales (même si le terme d'épigénèse n'est quasiment pas utilisé), ils commencent à poser les bases biologiques du constructivisme. Ils le font de façon plus explicite dans la lière littéraire (1re L) que dans la lière scienti que (1re S) où ces notions restent encore juxtaposées à celles sur le déterminisme génétique du cerveau et de son fonctionnement, sans interaction claire entre les déterminismes génétiques et épigénétiques. Ces interactions sont en revanche assez claires pour les 1re L. Ce pas en avant dans les programmes et manuels de SVT mérite d'être souligné et encouragé en espérant que les programmes ultérieurs présenteront plus encore les bases neurobiologiques du constructivisme.

# Réception des travaux dans le champ des neurosciences?

- N'existe-t-il pas un risque que le psychisme humain soit seulement compris dans le cadre d'un face à face réducteur cerveau – psychisme faisant totalement l'impasse sur un troisième terme, le monde culturel, qui est pourtant décisif si l'on veut comprendre les spécificités du développement du psychisme humain (Sève, 2014)
- « *Apprendre c'est éliminer* » (Changeux)
- « *Apprendre c'est résister* » (Houdé, 2014)
- « *Apprendre, c'est s'approprier* » (Vygotski, 1997, 2014)

# Bibliographie

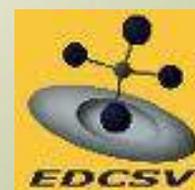
- Beorchia, F. (2003). *La communication nerveuse : Conceptions des apprenants et problématisation. Importance des explications mécanistes et vitalistes*. Thèse de doctorat en sciences de l'éducation.
- Beorchia, F. (2005). Débat scientifique et engagement des élèves dans la problématisation : Cas d'un débat sur la commande nerveuse en CM2 (10-11 ans). *Aster*, (40), 121-151.
- Lhoste, Y. (2014). *Langage, enseignement et appropriation de savoirs problématisés en sciences de la vie et de la terre. Un modèle de structuration des contextes*. Recherche complémentaire pour l'HDR en sciences de l'éducation (tome 4).
- Orange-Ravachol, D., & Beorchia, F. (2011). Principes structurants et construction de savoirs en sciences de la vie et de la terre. *Éducation & Didactique*, 5(1), 7-28.
- Sève, L. (2014). *Penser avec Marx aujourd'hui. Tome III. La philosophie?* Paris: La Dispute.
- Vygotski, L. S. (2014). *Histoire du développement des fonctions psychiques supérieures*. Paris: La Dispute.



## *Rôles des synapses dans la mémoire et les pathologies du système nerveux*

5 Janvier 2016

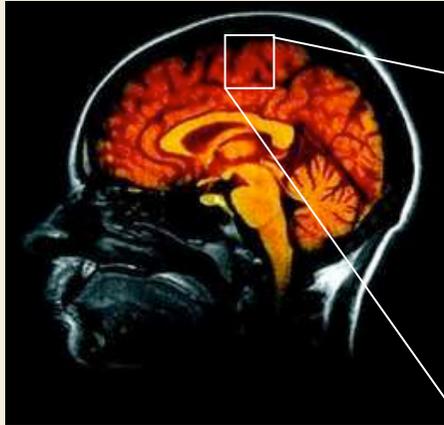
**Pr Alain Buisson**



Equipe 12 Neuropathologies et dysfonctions synaptiques

# Neurotransmission glutamatergique

Le système nerveux central : réseau complexe de **communication** et d'**intégration** des informations



SNC



Réseau neuronal



Synapse

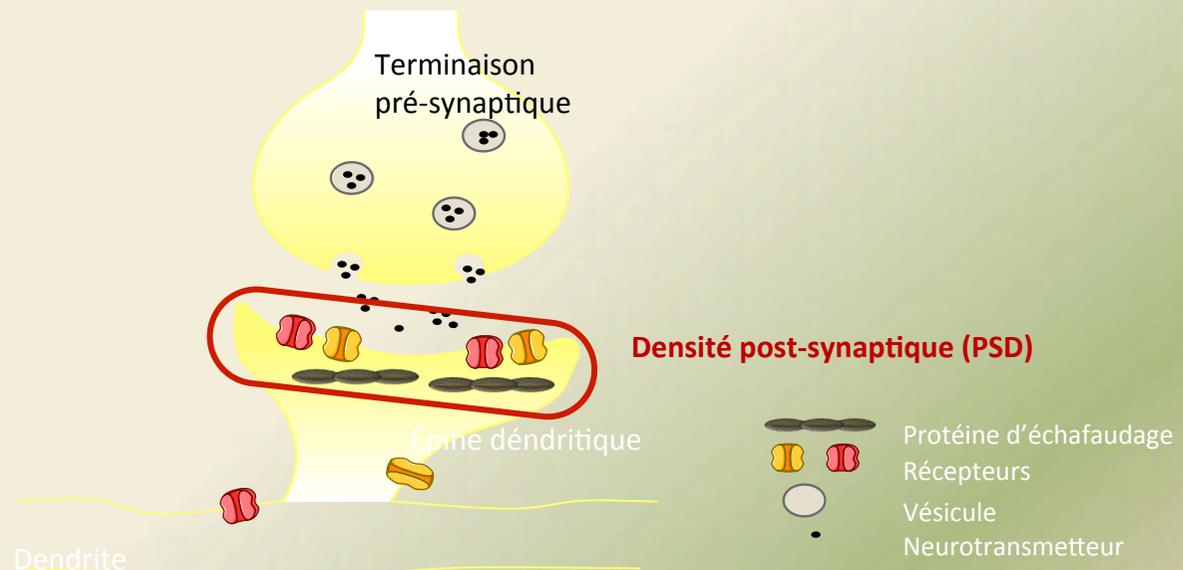
**50% neurotransmission du SNC**

**70% neurotransmission excitatrice du SNC**



# La neurotransmission glutamatergique

- **Glutamate :**
  - Constituant des protéines
  - Intermédiaire majeur du métabolisme énergétique
  - **50 % de la neurotransmission excitatrice**
  - **Développement du cerveau**
  - **Apprentissage, mémoire**
  - **Phénomènes pathologiques**
    - Aigus : Ischémie cérébrale, traumatismes crâniens
    - Chronique : Sclérose latérale amyotrophique, **Maladie d'Alzheimer ...**



# La neurotransmission glutamatergique

Métabotropiques	Ionotropiques		
3 groupes ≠	AMPA	NMDA	Kainate
Couplé à une protéine G	Homo/hétéro oligomérique	Hétéro oligomérique	Homo/hétéro oligomérique
8 récepteurs ≠	GluA1 à 4	GluN1-2(ABCD)-3	GluK1 à 5
Activation de voies de signalisation			

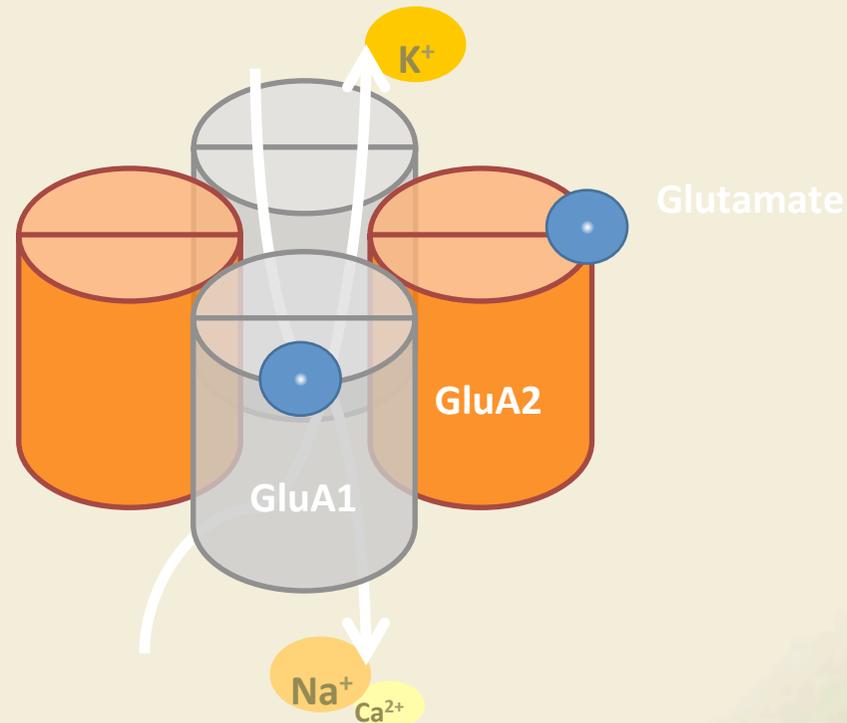
(Bettler & Mulle, 1995)

(Choi, 1992)

(Conn & Pin, 1997)

(Laube *et al.*, 1998)

# Les récepteurs de type AMPA (R-AMPA)



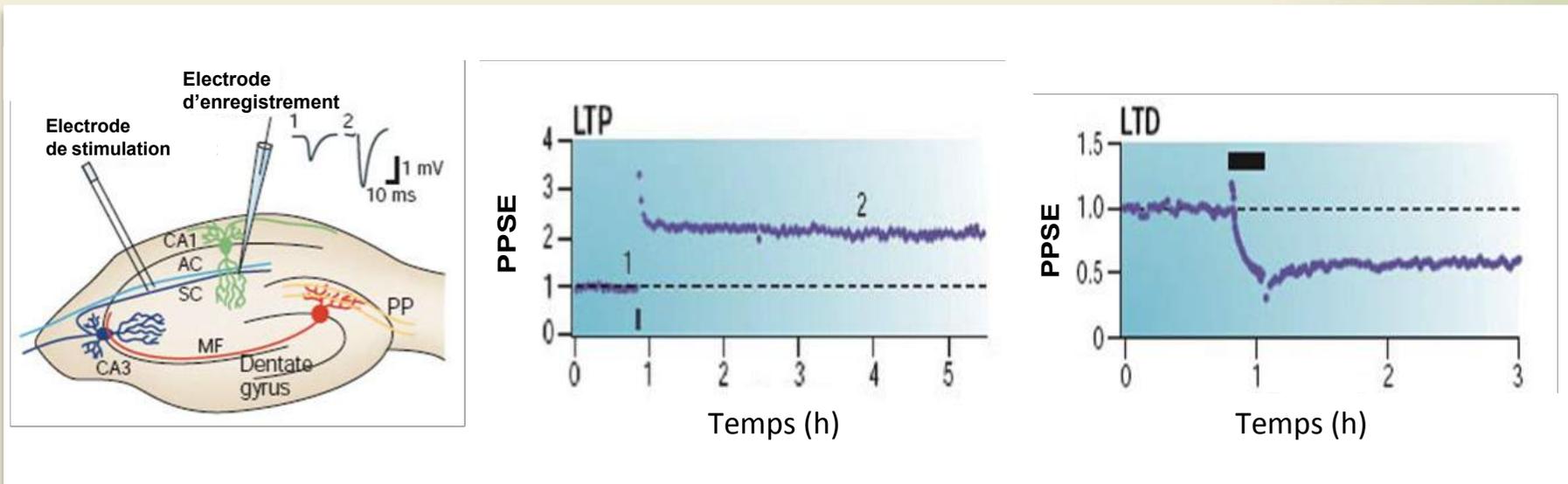
- Activés très rapidement (Choi, 1992)
- Mobilité membranaire latérale importante (Groc & Choquet, 2006)
- Présents en quantité importante au niveau de la synapse et péri-synaptique (Groc & Choquet, 2006)
- Régulation du nombre des R-AMPA synaptiques lors des phénomènes de plasticité synaptique (Davies *et al.*, 1989)



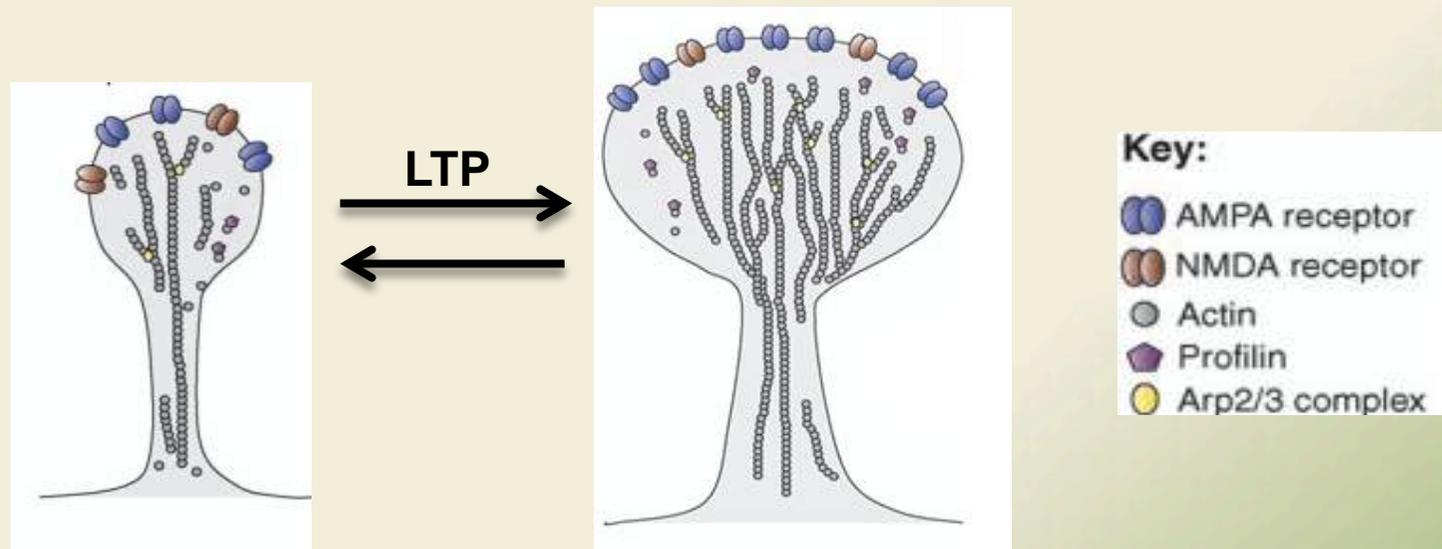
# La plasticité synaptique

## Augmentation ou diminution de la force de neurotransmission lors des processus d'apprentissage

- **LTP et LTD** : modélisation des processus d'apprentissage *in vitro in vivo*
- LTP : Stimulation à haute fréquence → augmentation persistante de l'efficacité de la transmission synaptique (Bliss & Gardner-Medwin, 1973 ; Bliss & Lomo, 1973)
- LTD : Stimulation à basse fréquence → diminution persistante de l'efficacité de la transmission synaptique (Bliss & Collingridge, 1993)



## Modifications structurelles et fonctionnelles de la synapse excitatrice au cours de la plasticité



From Bosh, M. and Hayashi, Y. 2011

- LTP nécessite :
- L'activation des récepteurs NMDA
- Ré-organisation du cytosquelette d'actine synaptique

# 1. La maladie d'Alzheimer

## *Quelques chiffres*

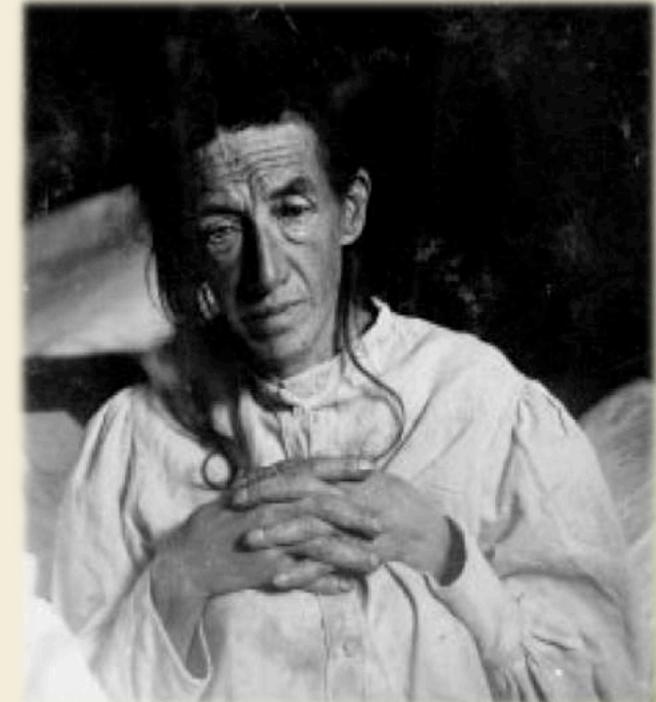


Campagne de la ligue nationale Alzheimer belge

- 1<sup>ère</sup> cause de démence sénile
- 35,6 millions de cas dans le monde
- Le double en 2030 et plus du triple en 2050
- 7,7 millions nouveaux cas/an
- Aucun traitement curatif
- Coût mondial/an : 442 milliard €  
(WAR: World Alzheimer Report 2013)



## Premier diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA): le cas Auguste Dieter



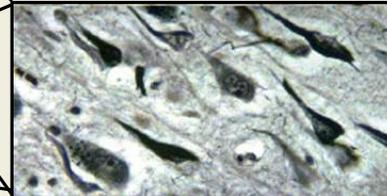
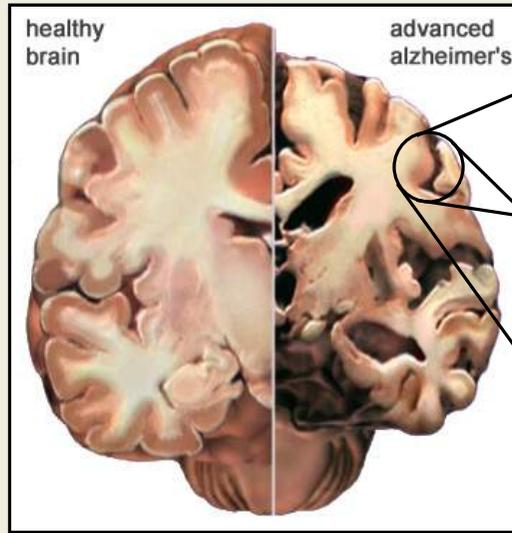
25/11/1901: Auguste Dieter

- Amnésie antérograde
- Déraillements paraphrasiques
- Comportement imprévisible, paranoïa

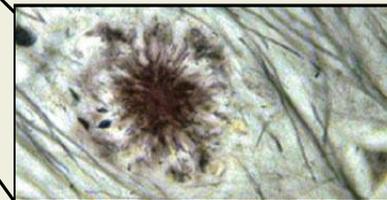


1907: "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde" ou "Une maladie grave du cortex à partir d'un processus particulier"

# Physiopathologie de la MA



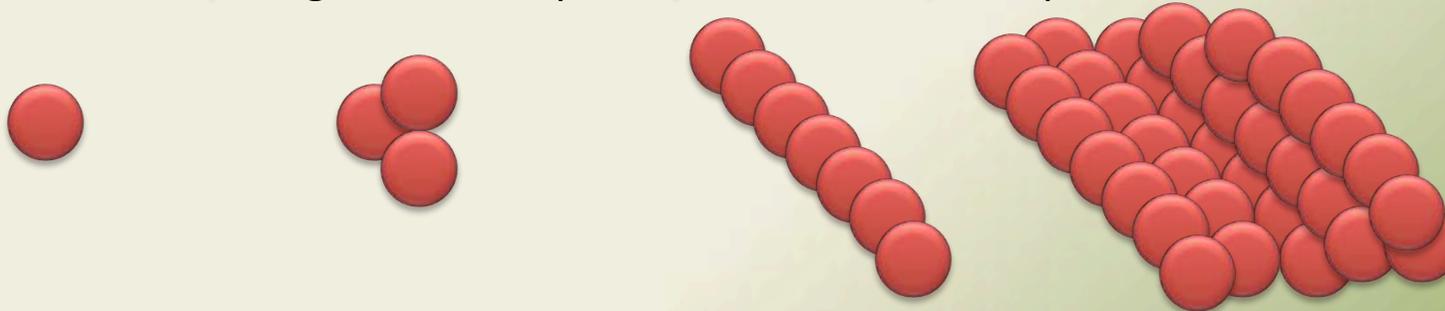
Enchevêtrements neurofibrillaires



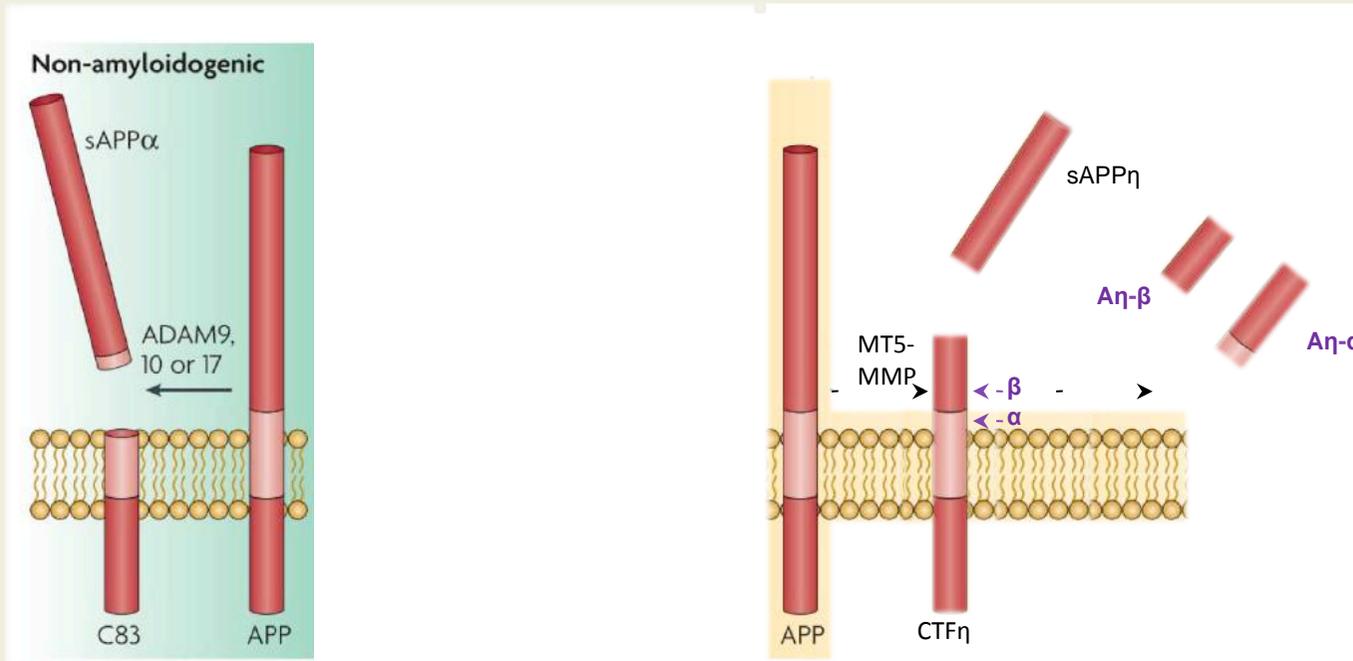
Plaques séniles

## Peptide $\beta$ -Amyloïde ou $A\beta$

Monomère  $\rightarrow$  Oligomère ou  $A\beta_o$   $\rightarrow$  Fibrille  $\rightarrow$  Plaque sénile



# Peptide A $\beta$



Activité  $\alpha$ -sécrétase

Activités  $\beta$  &  $\gamma$ -sécrétase

Activités  $\eta$  &  $\beta/\alpha$ -sécrétase

## Formes héréditaires:



Gènes:

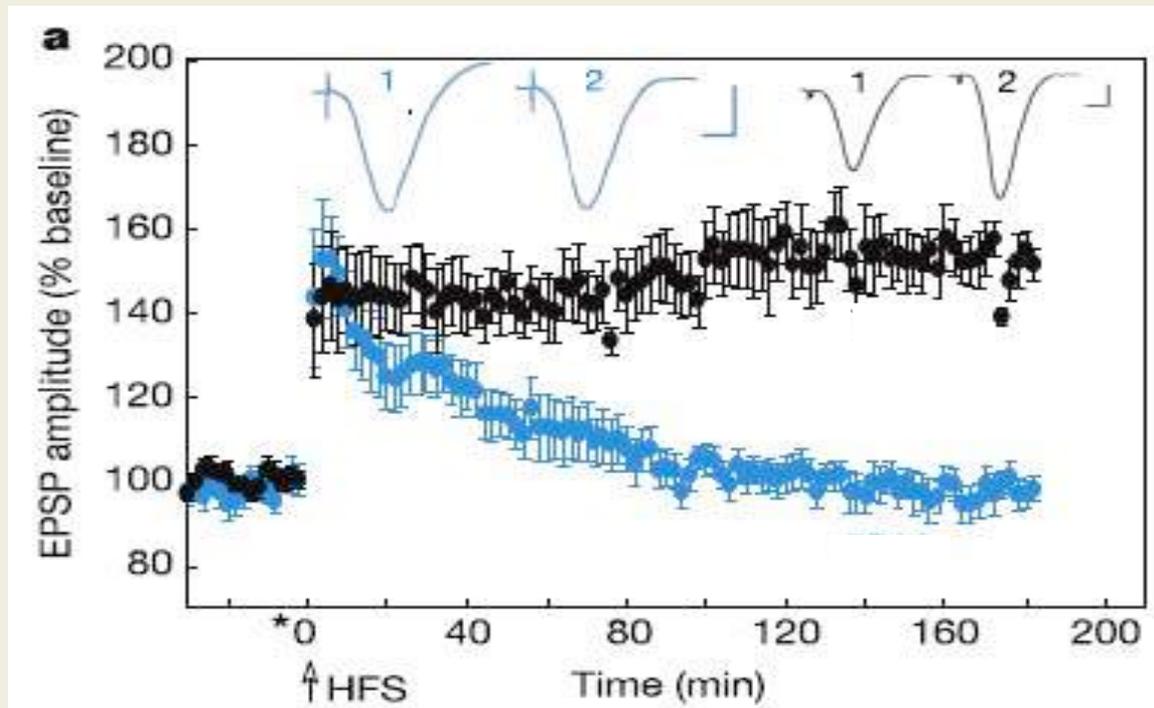
**APP:** mutation "Swedish"  $\rightarrow$  Lys-Met 670/671 Asn-Leu

**PS-1**

$\rightarrow$  Leu166Pro



Lignée **APP/PS-1**



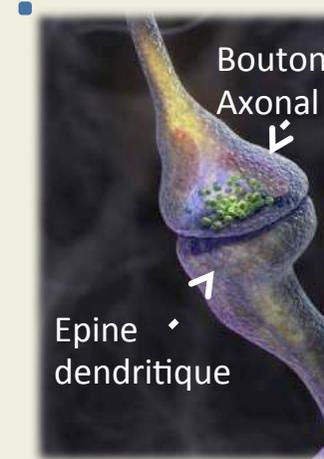
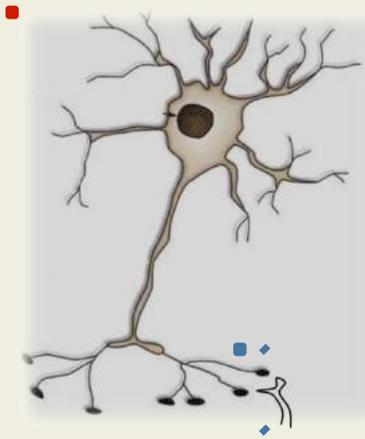
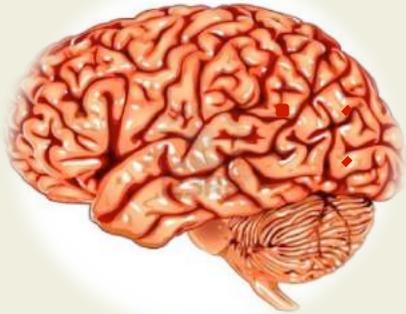
Control

A $\beta$  oligomers

(Walsh et al., 2002)

**Soluble A $\beta$  oligomers inhibit synaptic plasticity**

# La synapse excitatrice

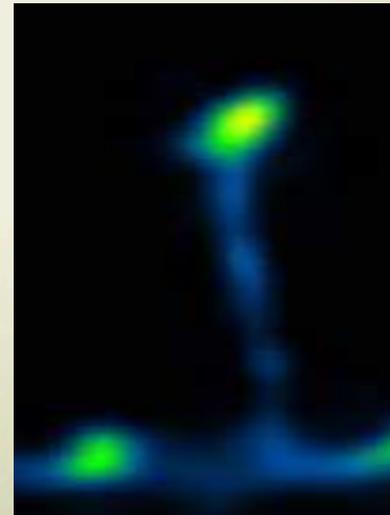
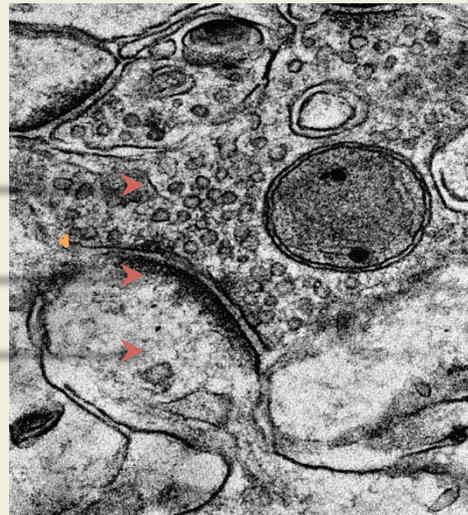


- 86-100 milliards de neurones
- ~10 000 synapses/neurone

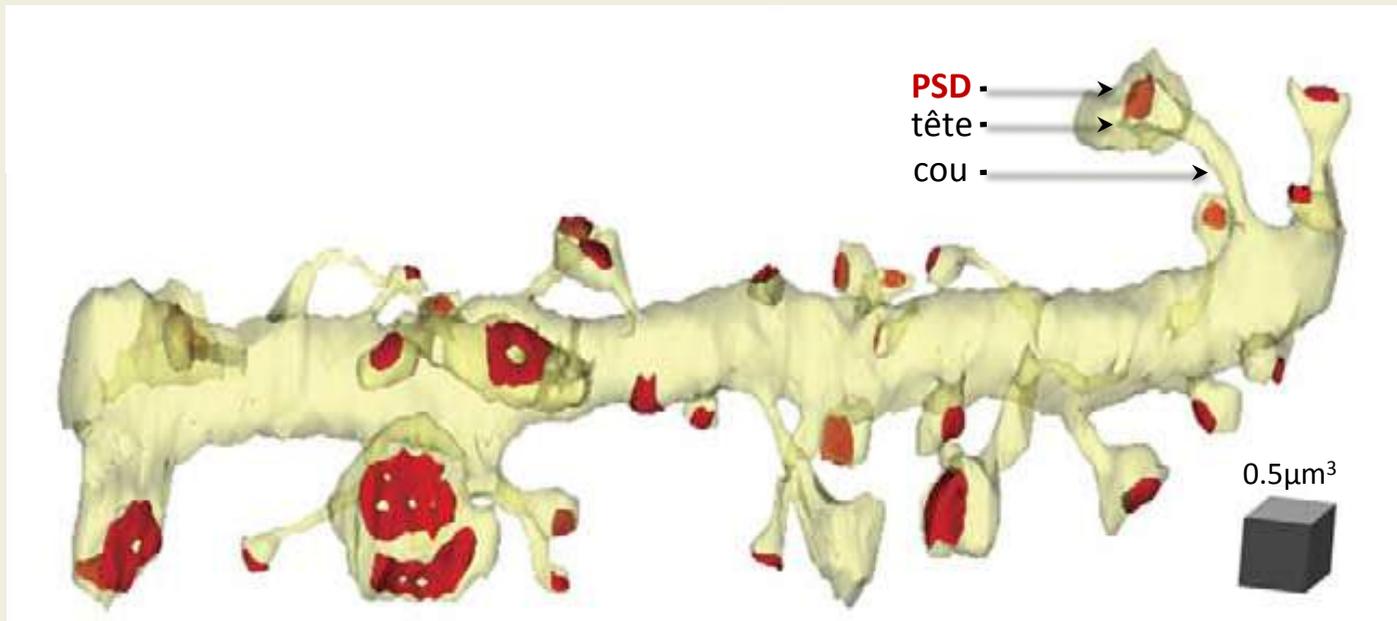
Pool de vésicules à neurotransmetteur

Densité Post-Synaptique (PSD)

Epine Dendritique

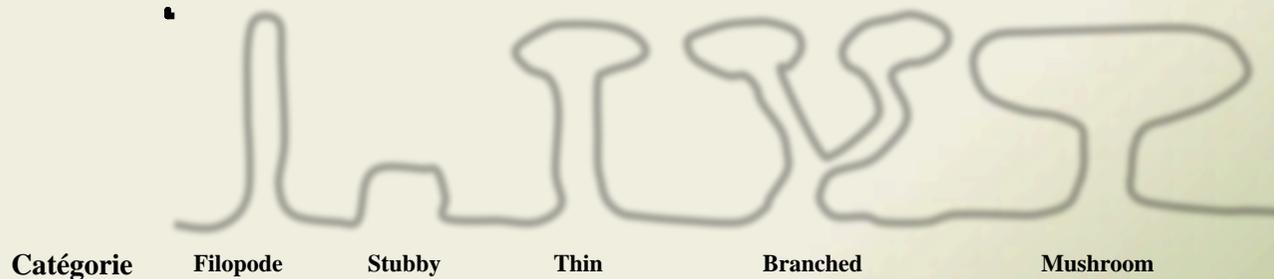


# Les épines dendritiques

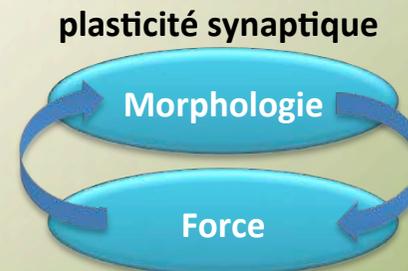


➤ Grande diversité de formes, de tailles

➤ PSD proportionnelle au volume de l'épine

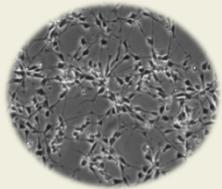


Epines Mushroom:  
-les plus volumineuses  
-aussi nommées épines mémoire



# Altérations de la morphologie des synapses

## A. Démarche



Lacor et al., 2007  
Shankar et al., 2007

Neurones en culture



Scheff et al., 2006

Patients MA

Réduction de la densité synaptique



Souris APP/PS-1

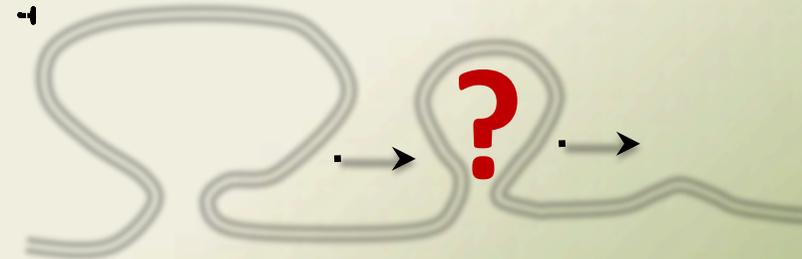
Bittner et al., 2012

Šišková et al., 2014

Alonso-Nanclares et al., 2013

Souris âgées (8 mois)

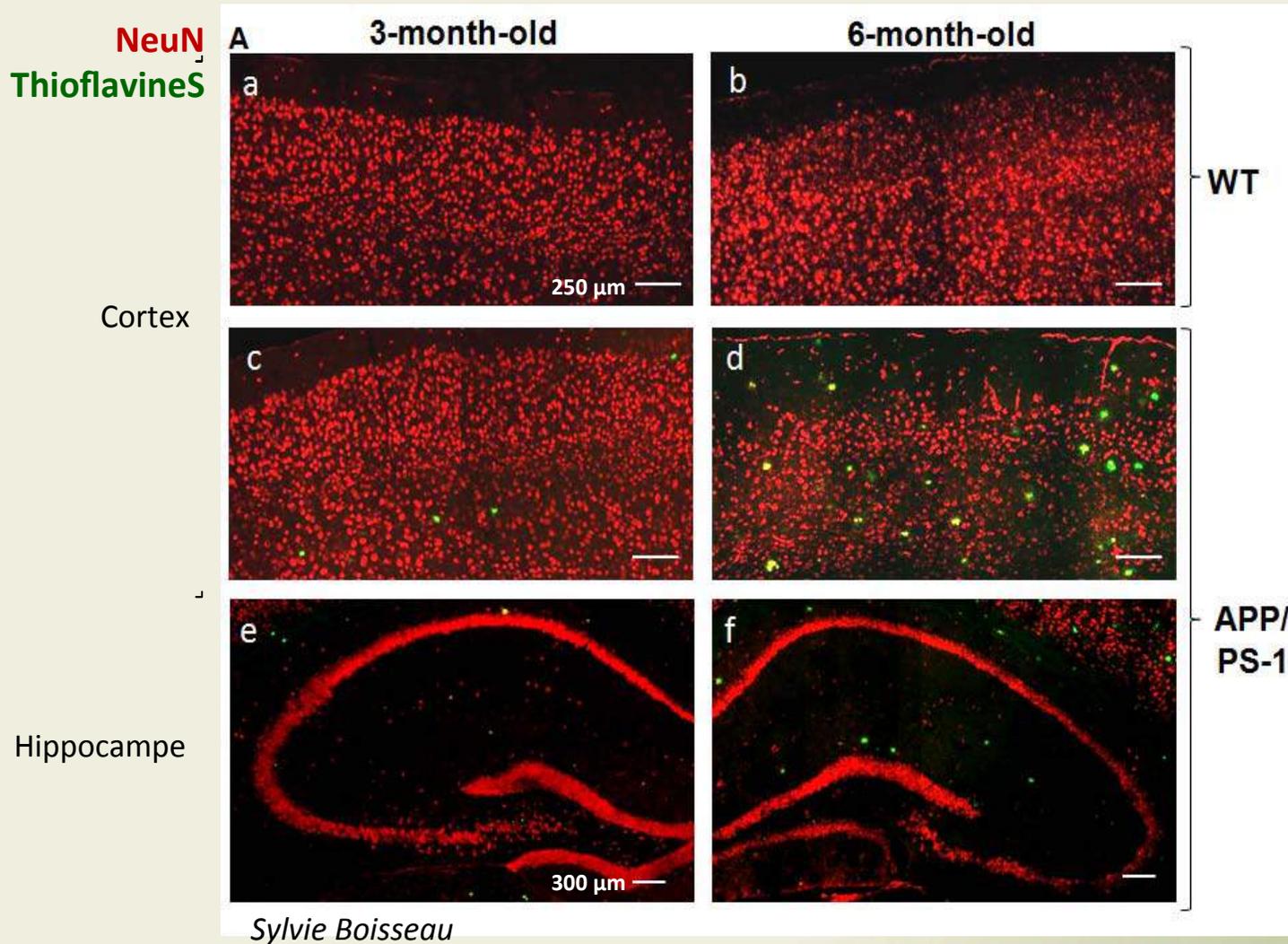
Augmentation du volume des épines persistantes



Objectif: réaliser une analyse multiparamétrique structurale des synapses de la souris APP/PS1 âgée de 3 mois

# Altérations de la morphologie des synapses

## B. Résultats



Souris APP/PS-1

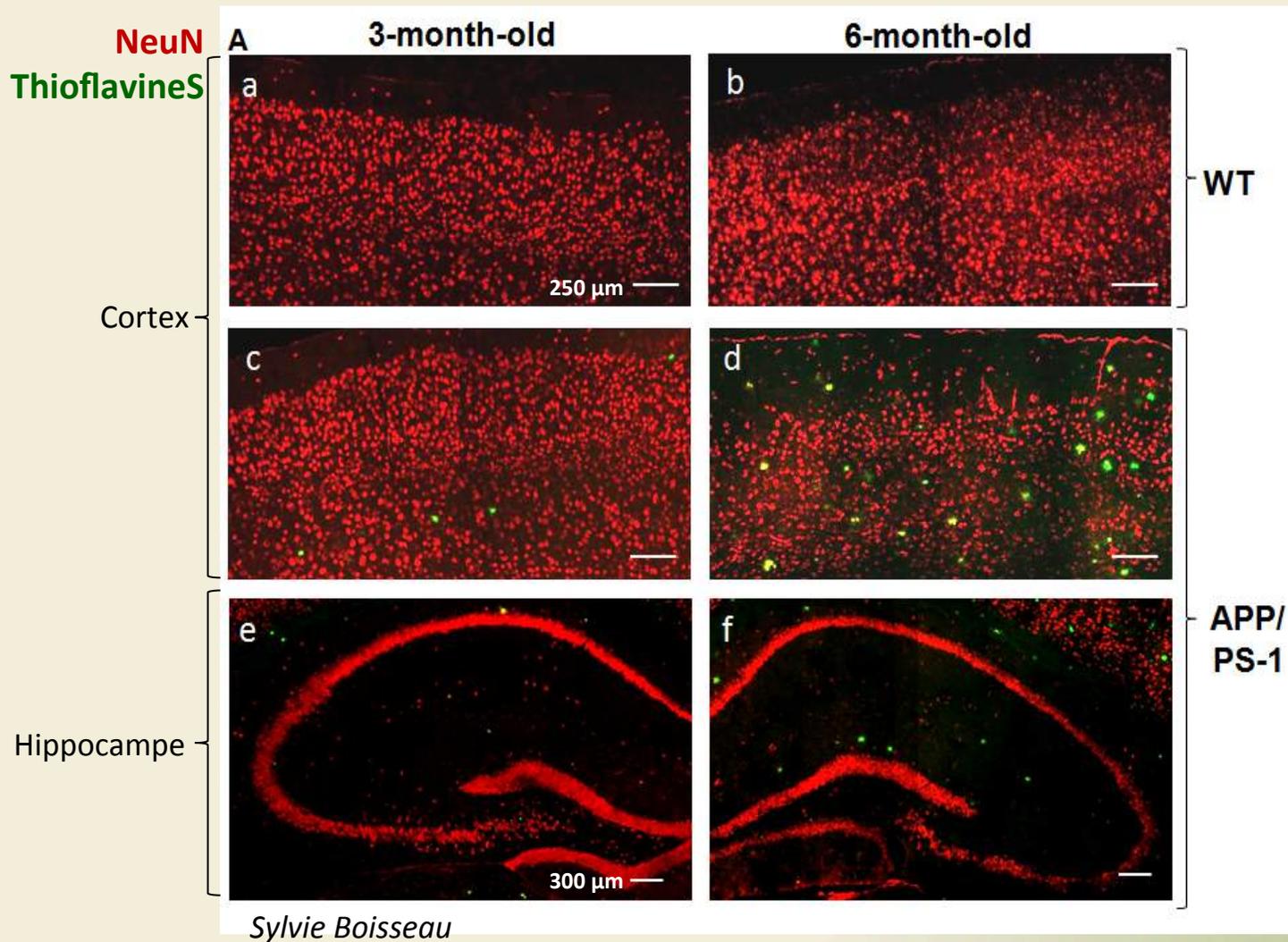
➤ Production  
abondante d'Aβ > 2  
mois

➤ Peu/pas de dépôts  
amyloïdes dans  
l'hippocampe à 3 mois

➤ Aβ sous forme  
soluble (Aβ<sub>o</sub>)

# Altérations de la morphologie des synapses

## B. Résultats



Souris APP/PS-1

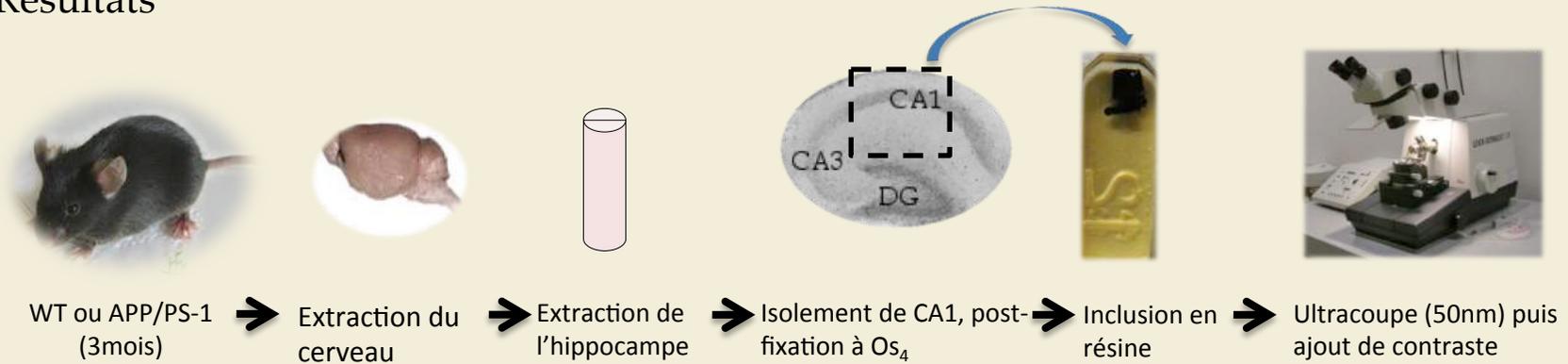
➤ Production  
abondante d'Aβ > 2  
mois

➤ Peu/pas de dépôts  
amyloïdes dans  
l'hippocampe à 3 mois

➤ Aβ sous forme  
soluble (Aβ<sub>o</sub>)

# Altérations de la morphologie des synapses

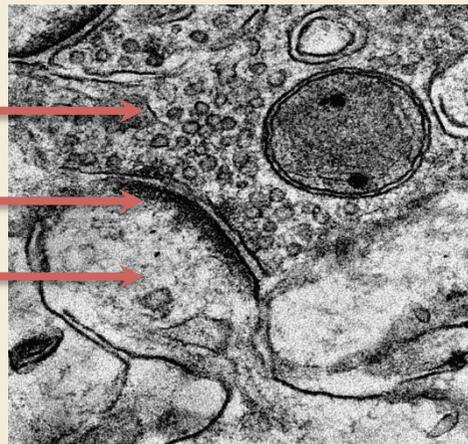
## B. Résultats



Pool de vésicules à glutamate

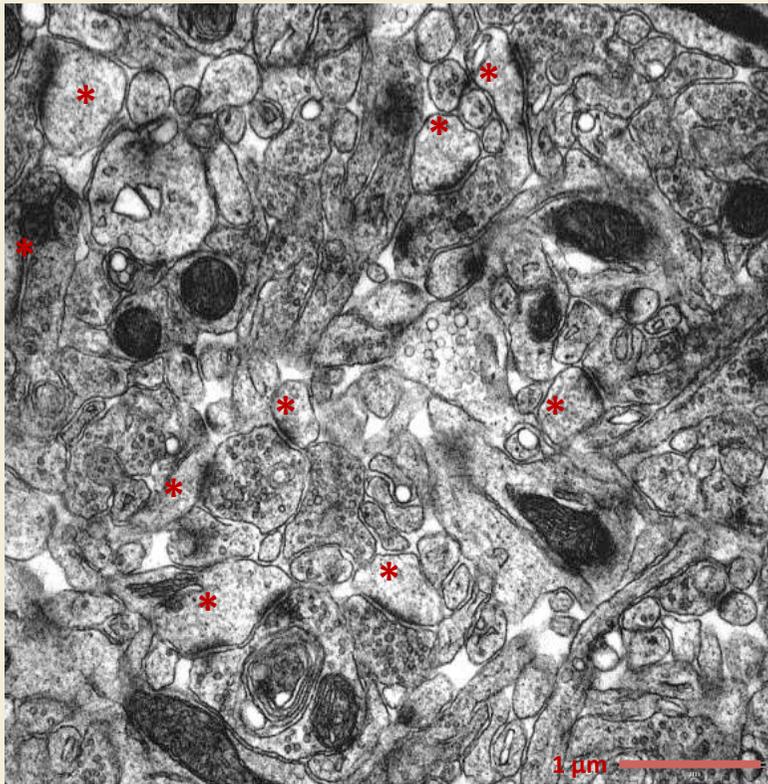
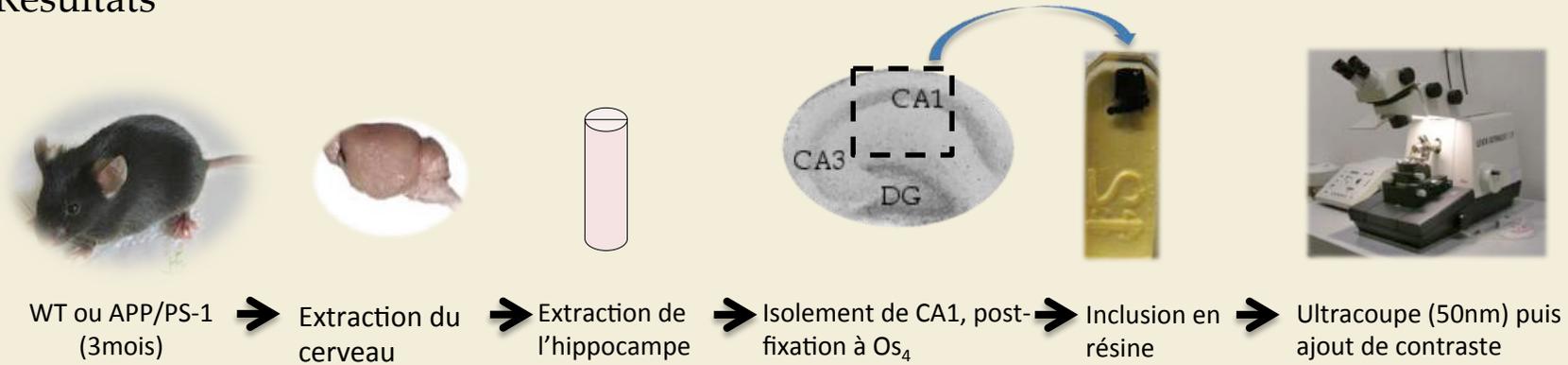
Densité Post-Synaptique (PSD)

Epine Dendritique

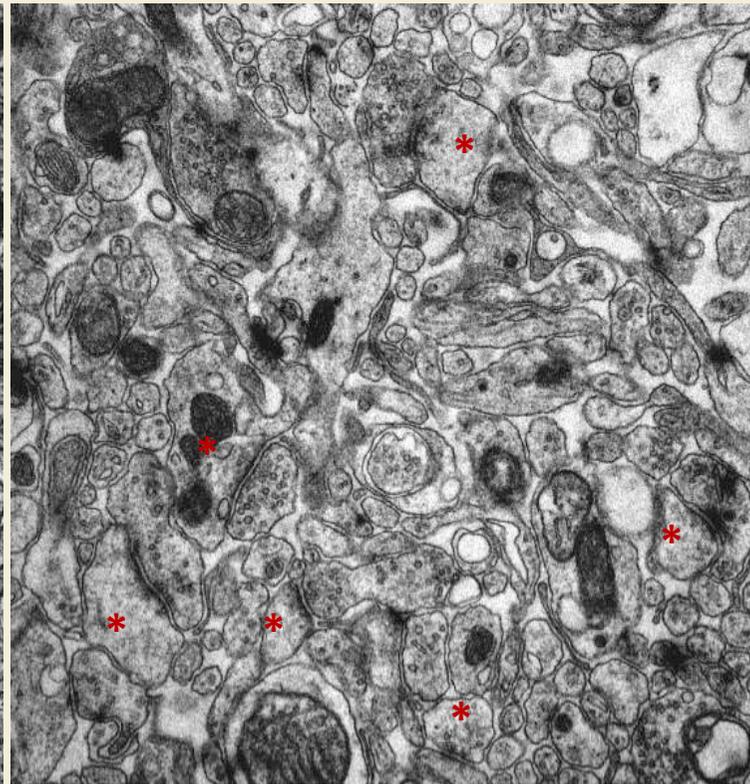


# Altérations de la morphologie des synapses

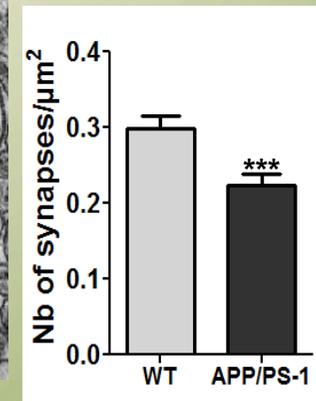
## B. Résultats



WT

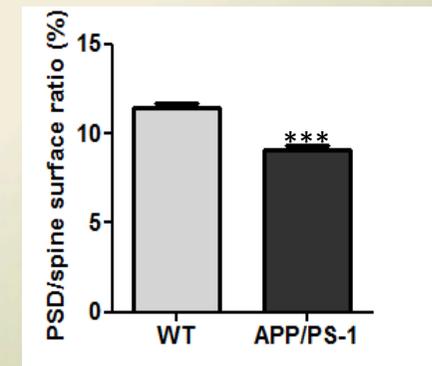
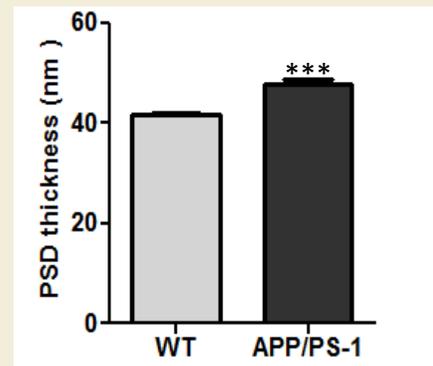
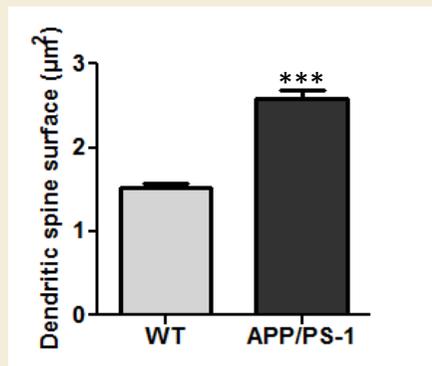
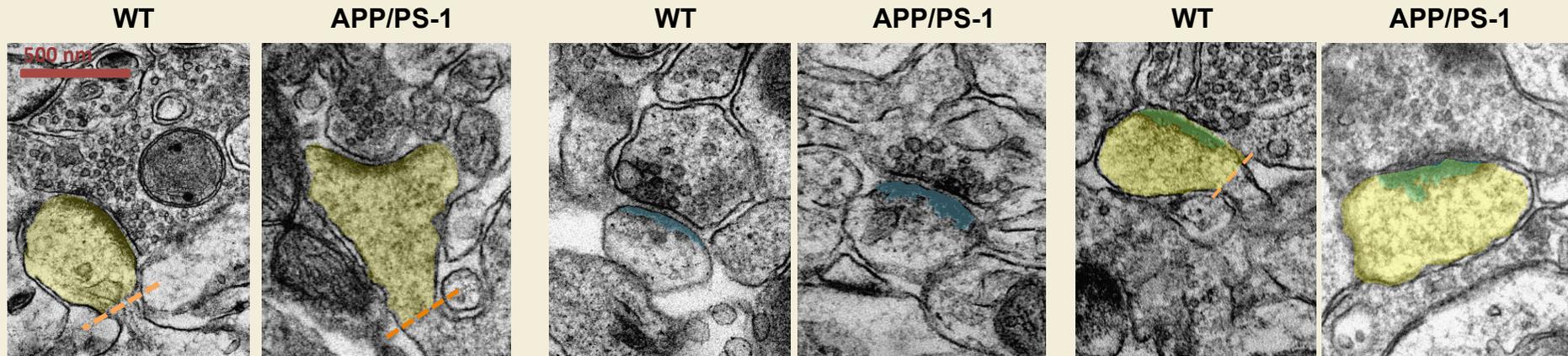


APP/PS-1



# Altérations de la morphologie des synapses

## B. Résultats

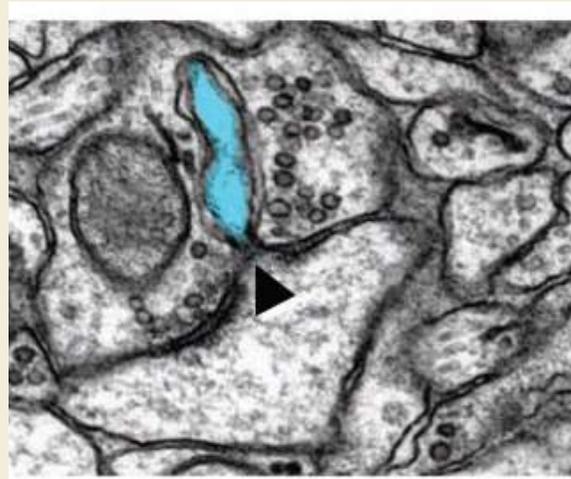
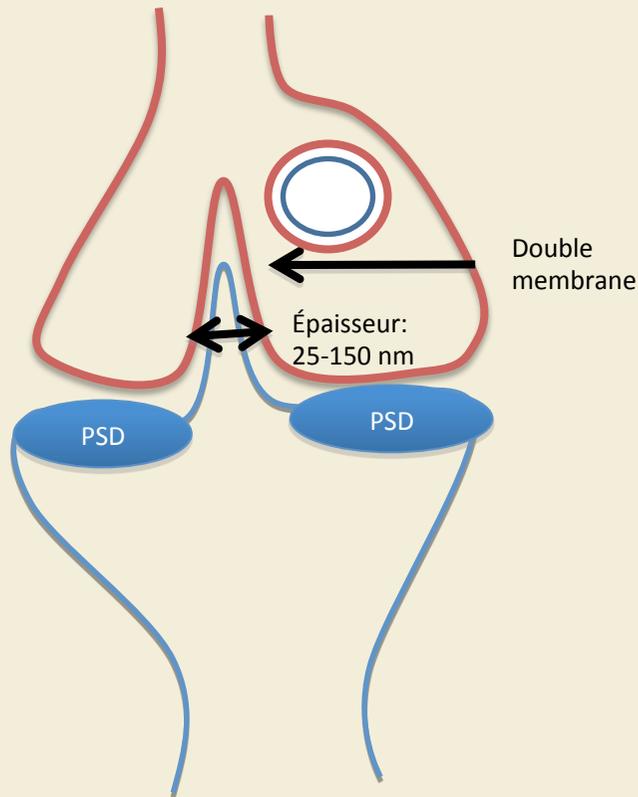


➤ Réduction de la densité synaptique  
➤ Augmentation **non-proportionnelle** de la surface de l'épine et de la PSD

# Altérations de la morphologie des synapses

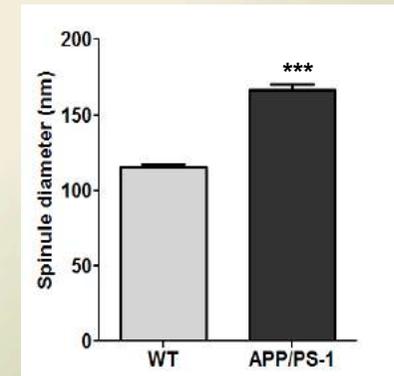
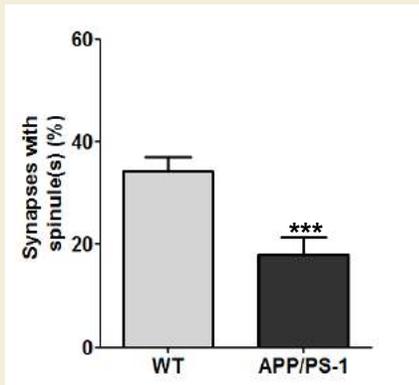
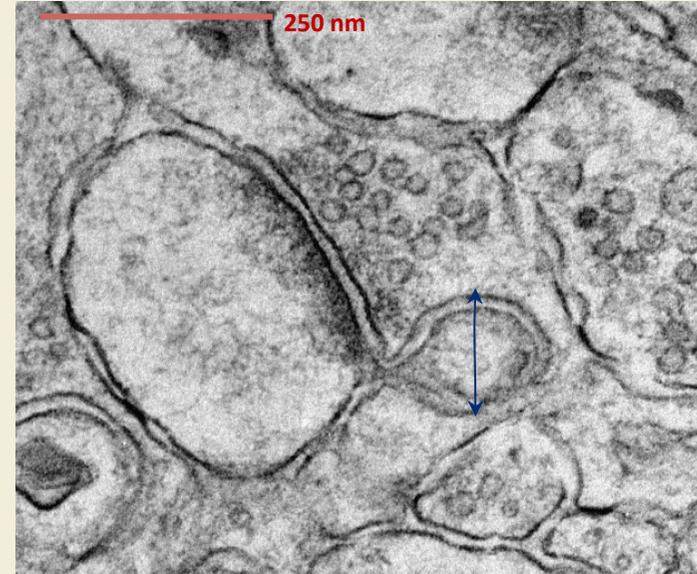
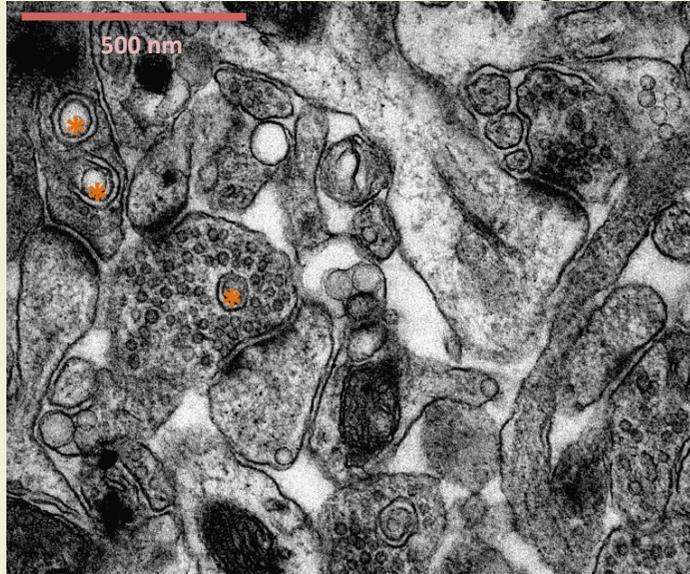
## C. Anomalies structurales des spinules synaptiques

- Phénomène de trans-endocytose: évagination de la membrane post-synaptique dans l'espace pré-synaptique
- Ne contiennent pas d'éléments de la PSD, peu/pas de vésicules
- Double membrane
- Localisés sur les épines mushroom
- Présence accrue en condition d'activité synaptique



# Altérations de la morphologie des synapses

## C. Anomalies structurales des spinules synaptiques



Souris APP/PS-1

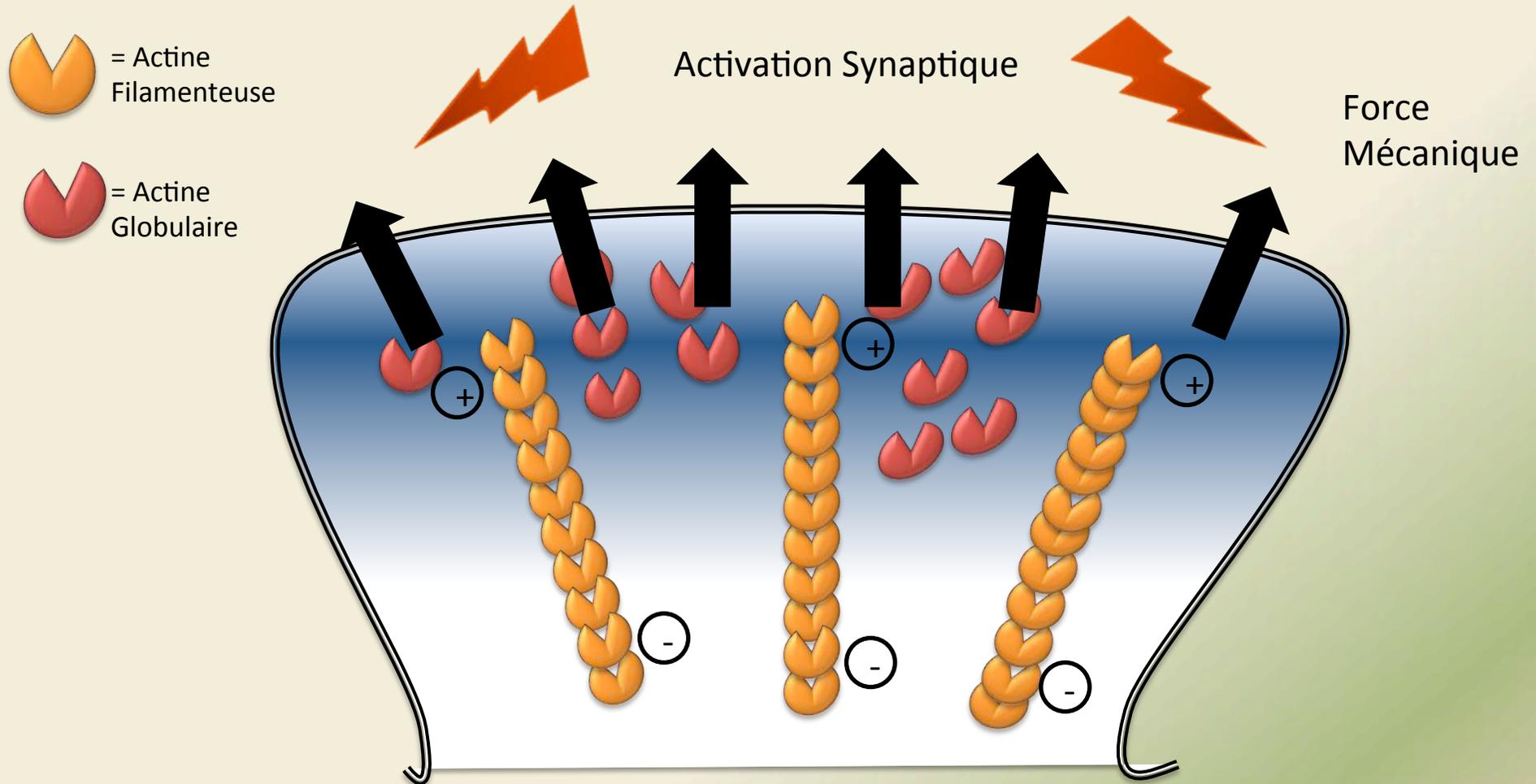
- Densité synaptique réduite
- Déficit de plasticité structurale
- Diminution et forme anormale des spinules

Processus dépendants du cytosquelette d'actine de l'épine

L'Aβo peut-il perturber la dynamique de l'actine ?

# Dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique

## A. Dynamique de l'actine dans l'épine

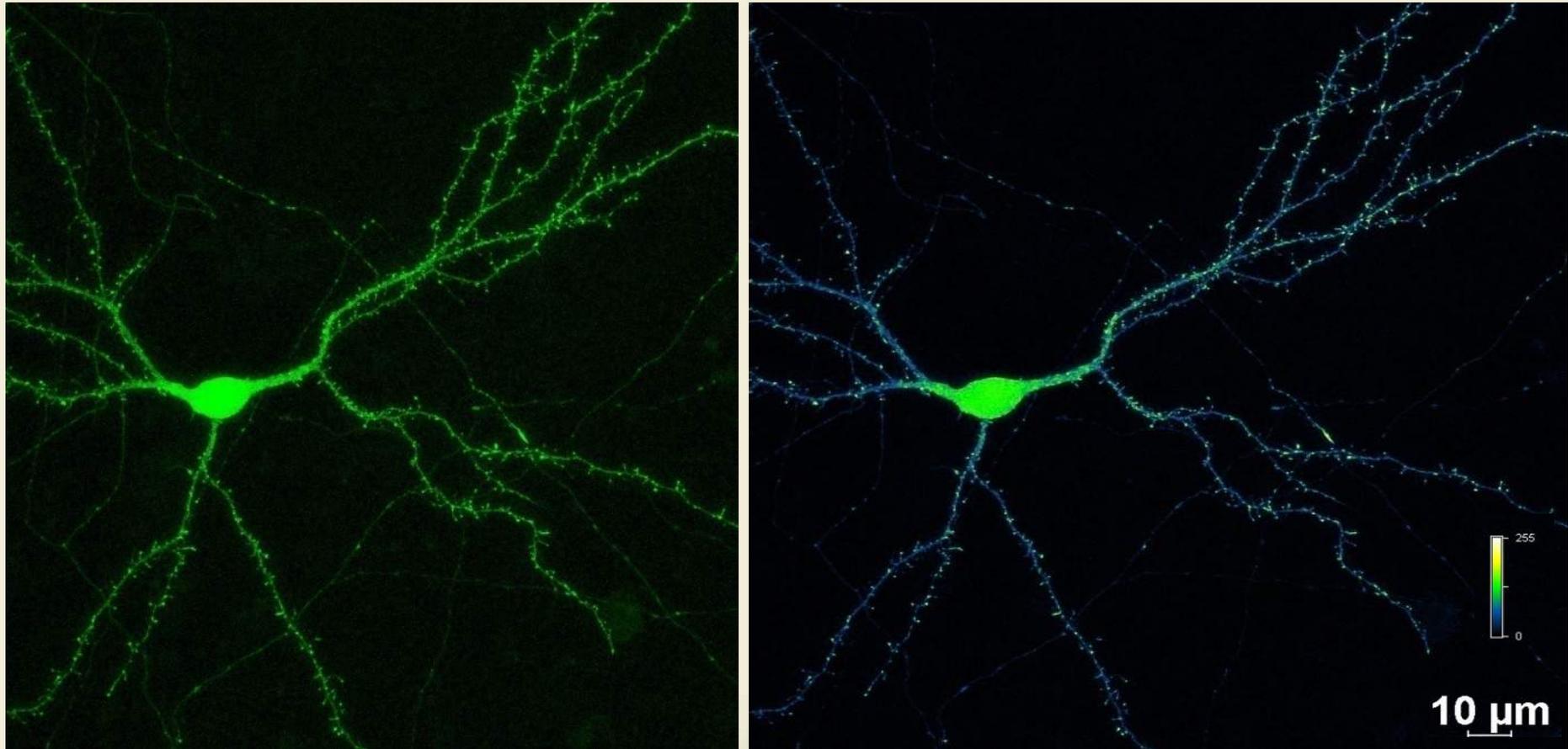


## *Dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique*

Méthodologie: visualisation de l'actine synaptique

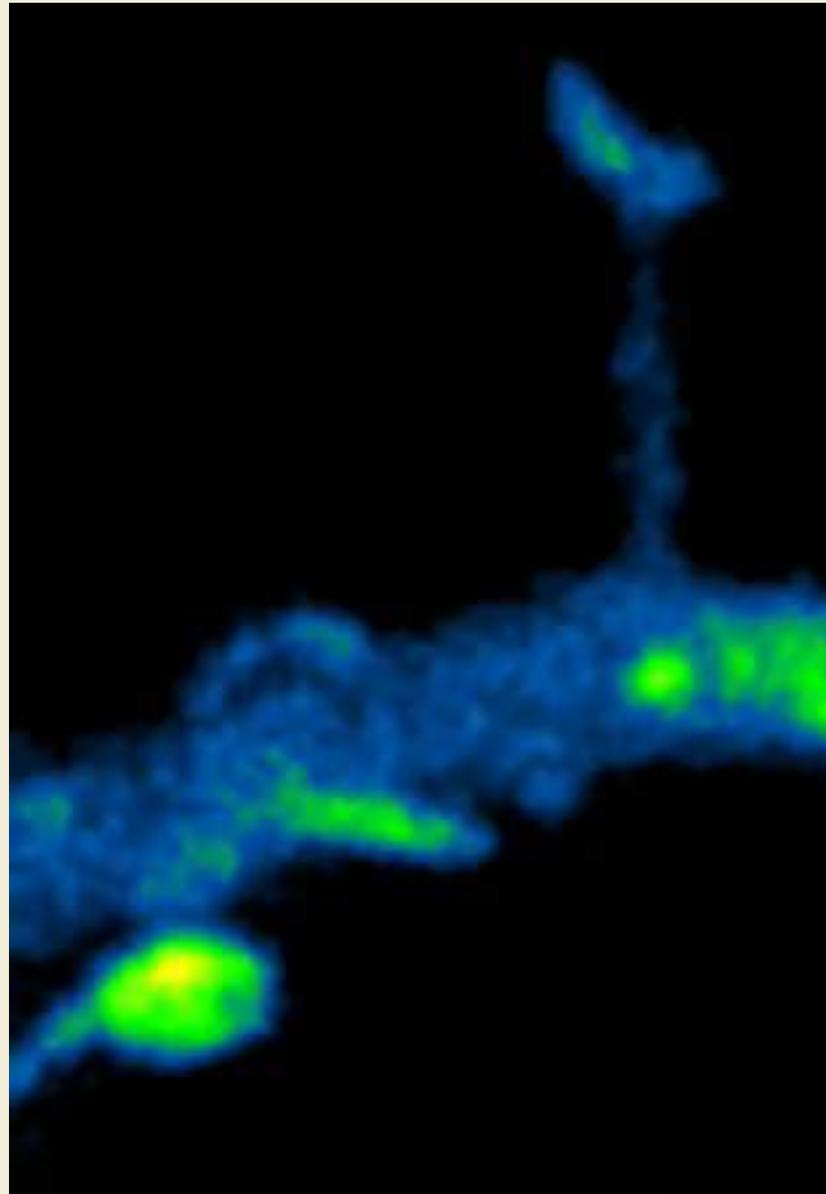
Transfection de neurones (12 DIV) par  $\text{CaCl}_2$  (1-3%)  
avec un cDNA encodant le lifeact-GFP ou RFP:

- marque l'actine filamenteuse
- pas de sur-expression d'actine
- ne perturbe pas la dynamique physiologique de l'actine



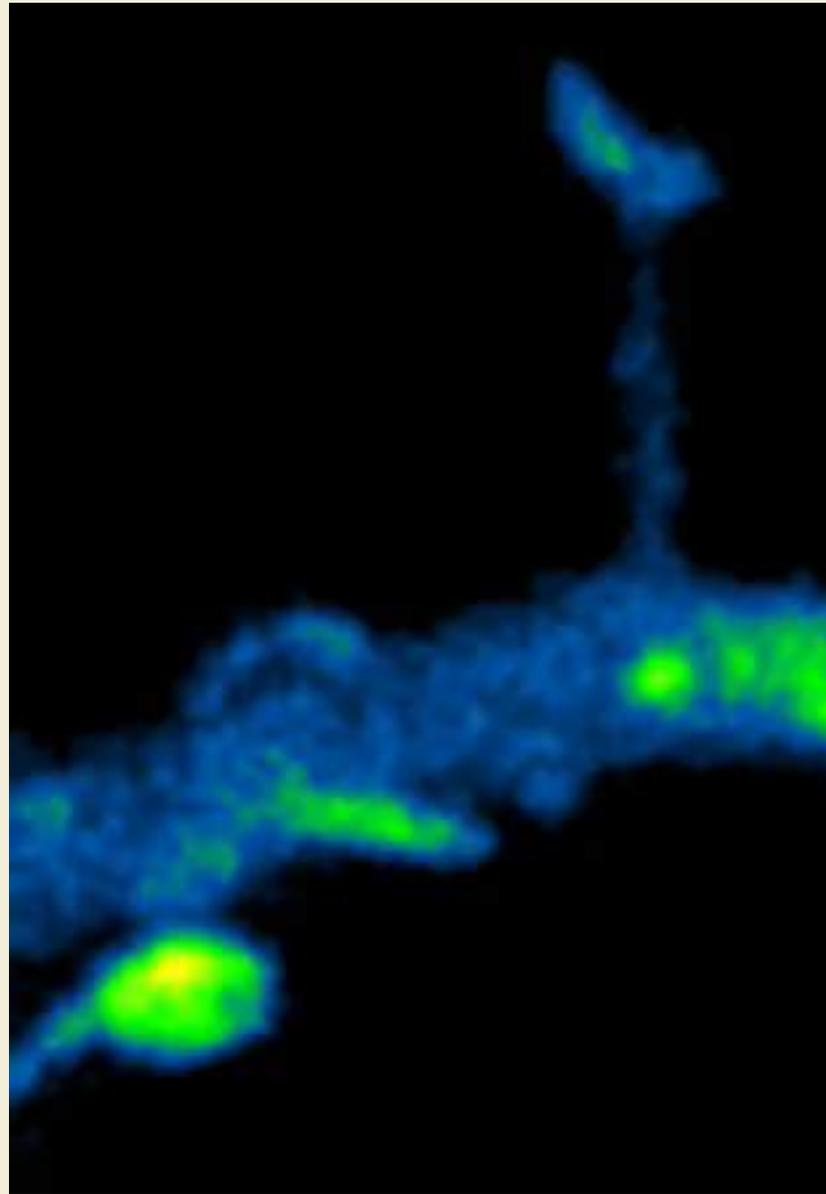
## *Dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique*

### A. Dynamique de l'actine dans l'épine



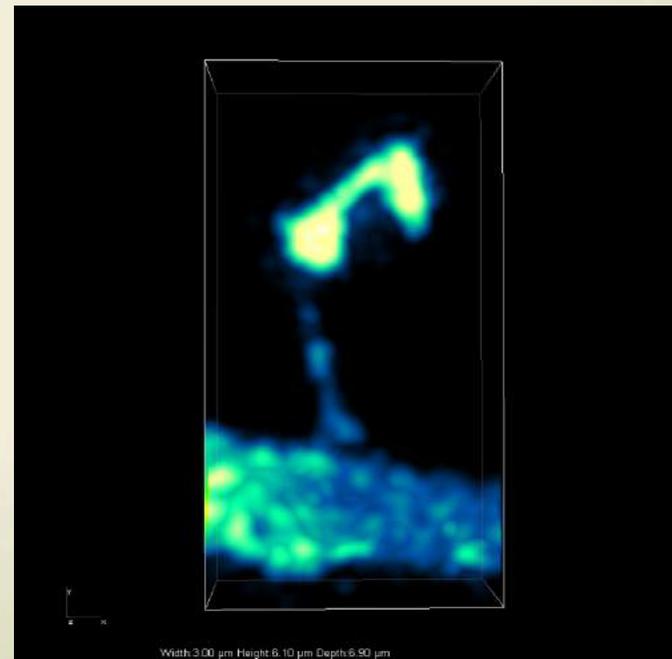
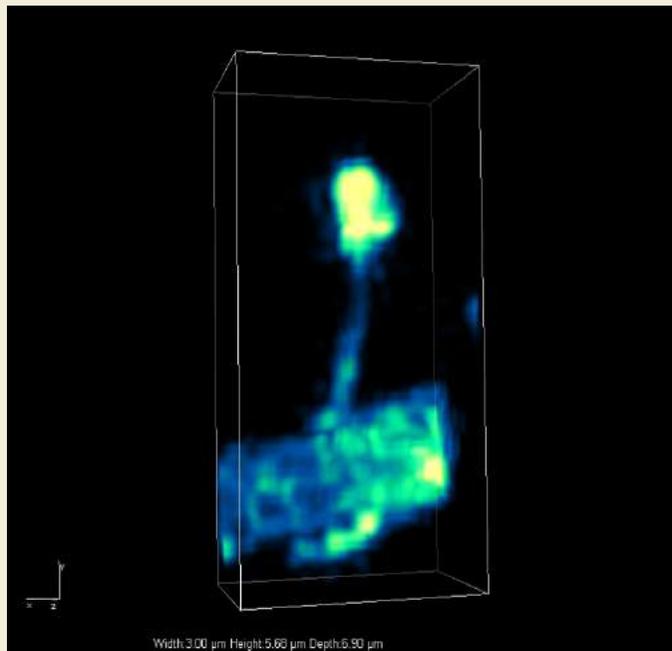
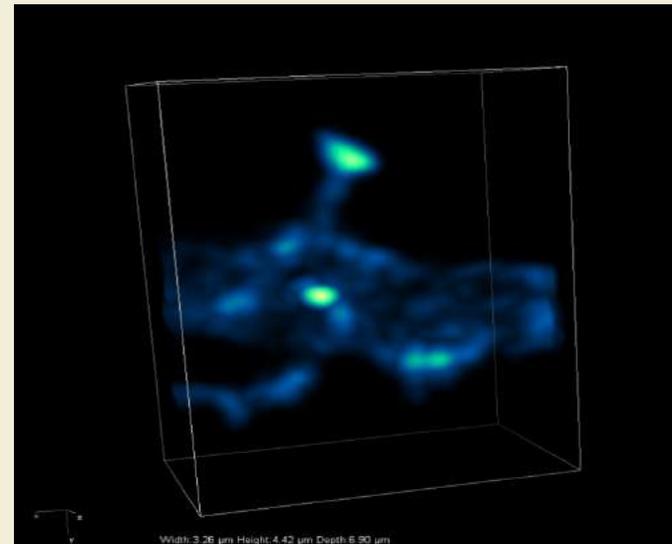
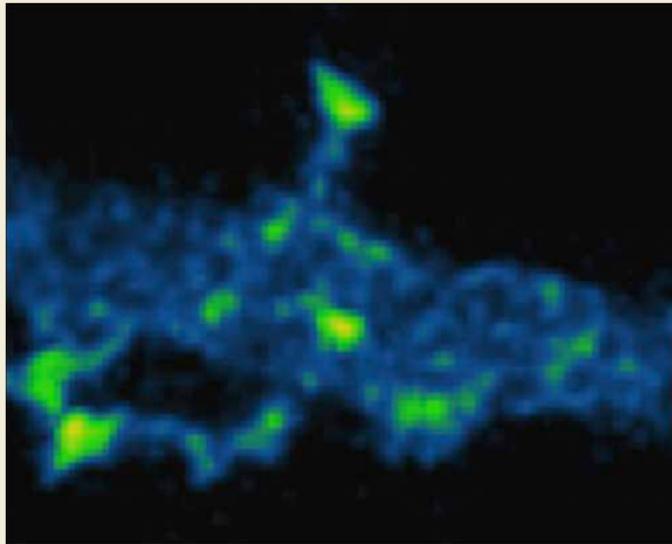
## *Dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique*

### A. Dynamique de l'actine dans l'épine



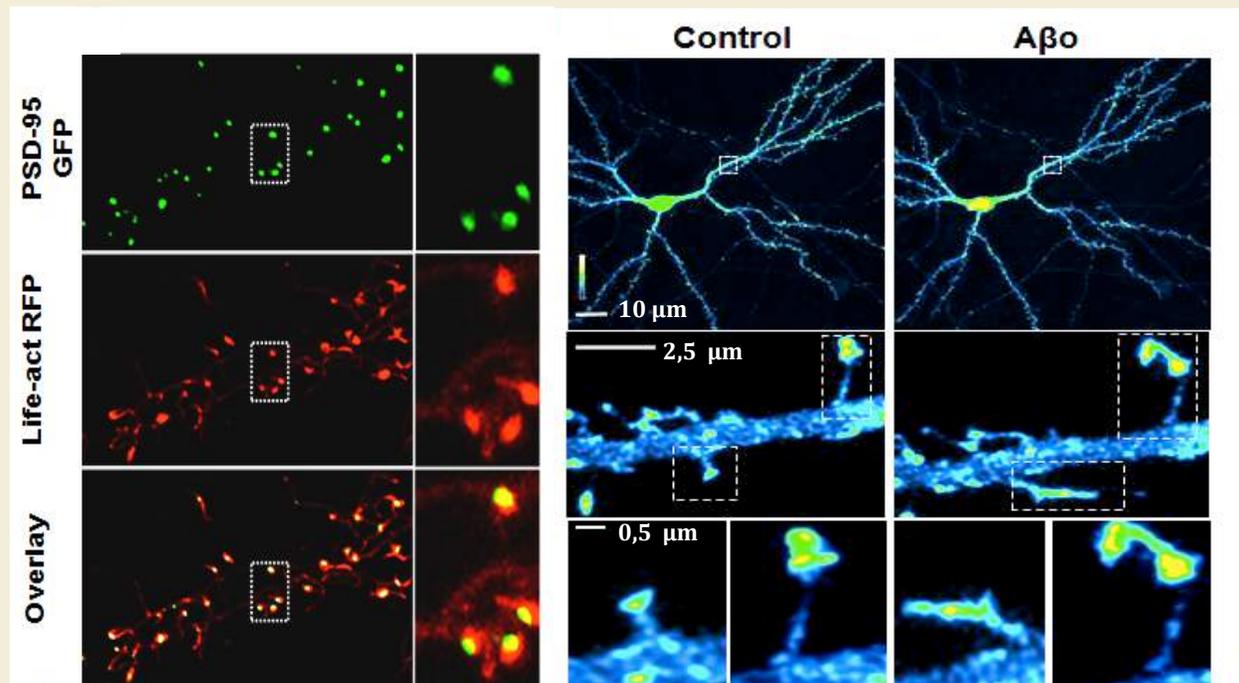
# *Dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique*

Altération de l'actine synaptique et de la morphologie des épines dendritiques

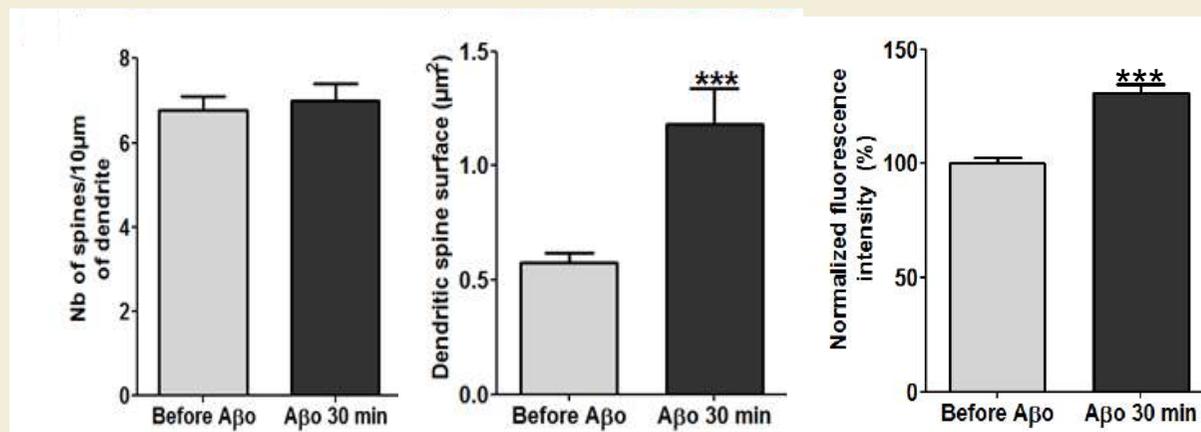


# Dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique

Altération de l'actine synaptique et de la morphologie des épines dendritiques



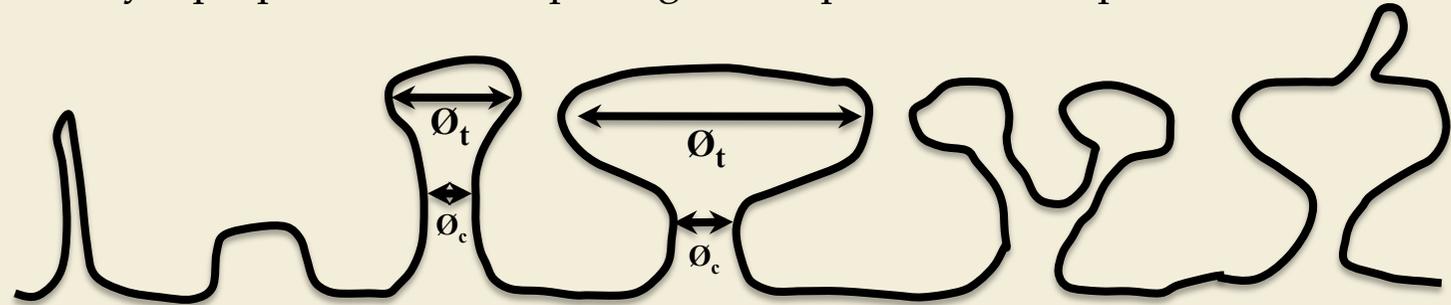
Marie-Lise Frandemiche



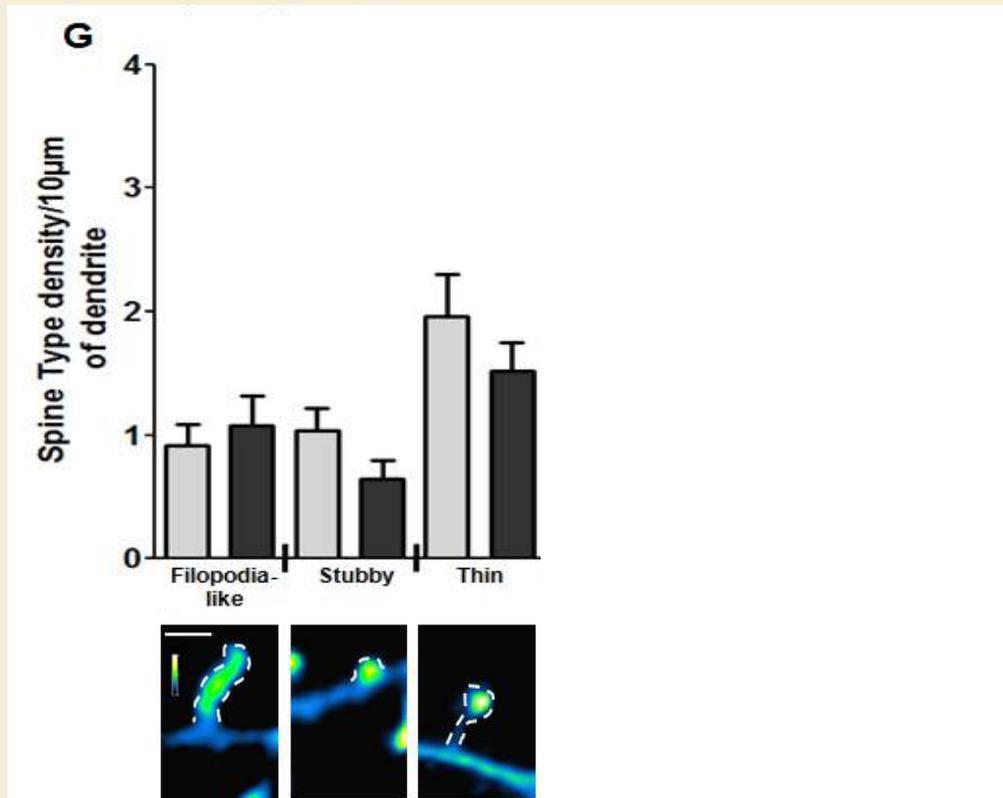
- L'exposition aigüe d'Aβ0:
- N'induit pas de perte synaptique
  - Augmente la surface des épines
  - Enrichit l'épine en actine-F
  - Présence d'excroissances

# Dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique

## D. Altération de l'actine synaptique et de la morphologie des épines dendritiques



Catégorie	Filopodia-like	Stubby	Thin	Mushroom	Branched	Dismorphic
Critère(s) Morphologique(s)			$\varnothing_t \geq \varnothing_c$	$\varnothing_t > 2 \times \varnothing_c$ $\varnothing_t > 0,6 \mu\text{m}$	> 1 tête	>1 protrusion > 0,2 $\mu\text{m}$



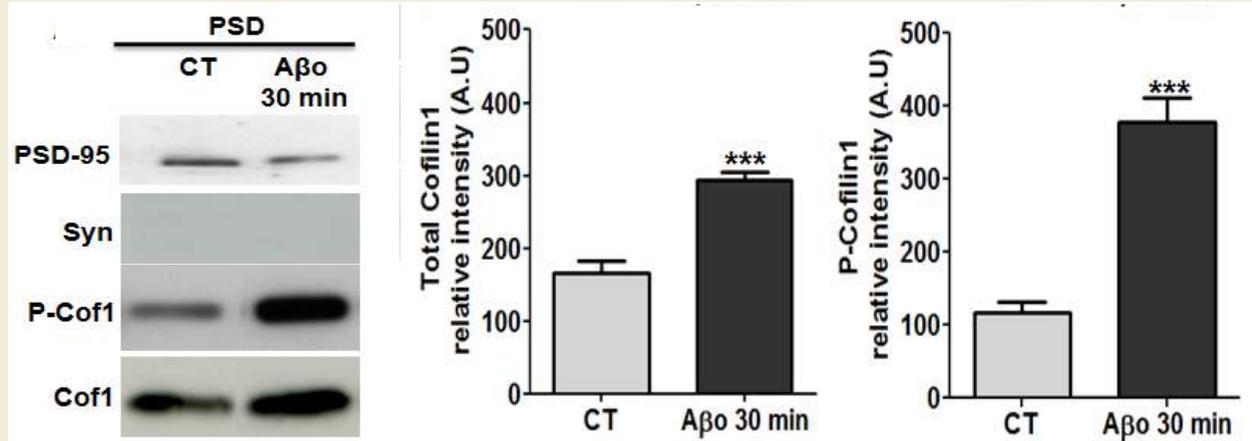
L'exposition aigüe d'Aβ<sub>1-42</sub>:  
Diminue la densité d'épines mushroom et augmente la proportion d'épines dismorphiques



Plasticité: ces remodelages morphologiques s'accompagnent-ils de remodelages fonctionnels ?

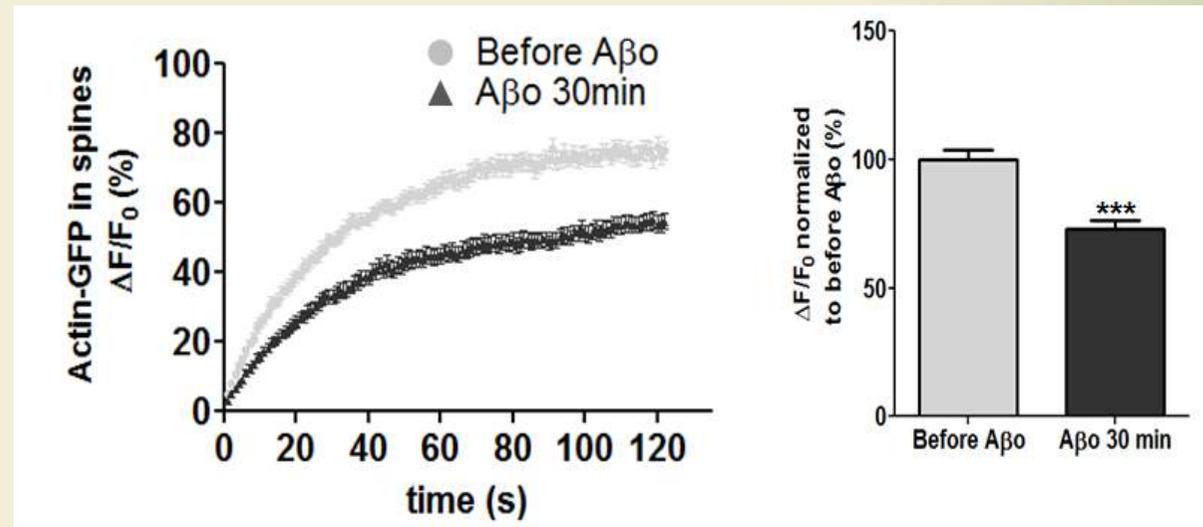
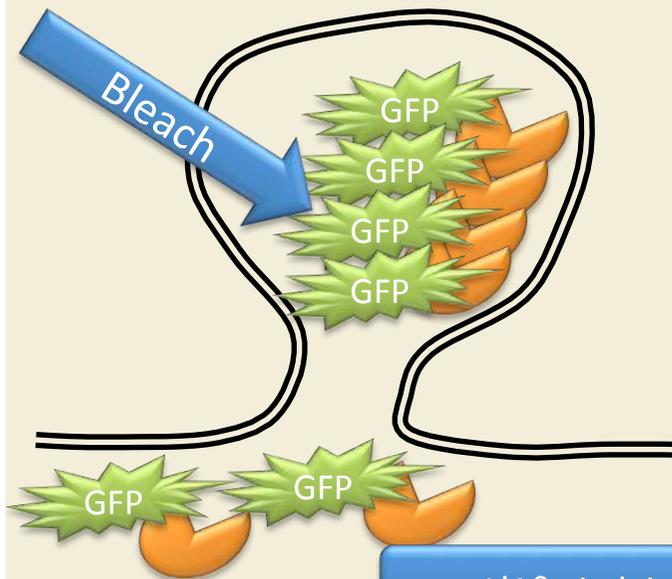
# dérégulation cofiline-dépendante du cytosquelette d'actine synaptique

## I. Altération A $\beta$ -dépendante de l'activité de la cofiline



L'exposition d'A $\beta$  induit un recrutement et une phosphorylation/ inactivation de la cofiline

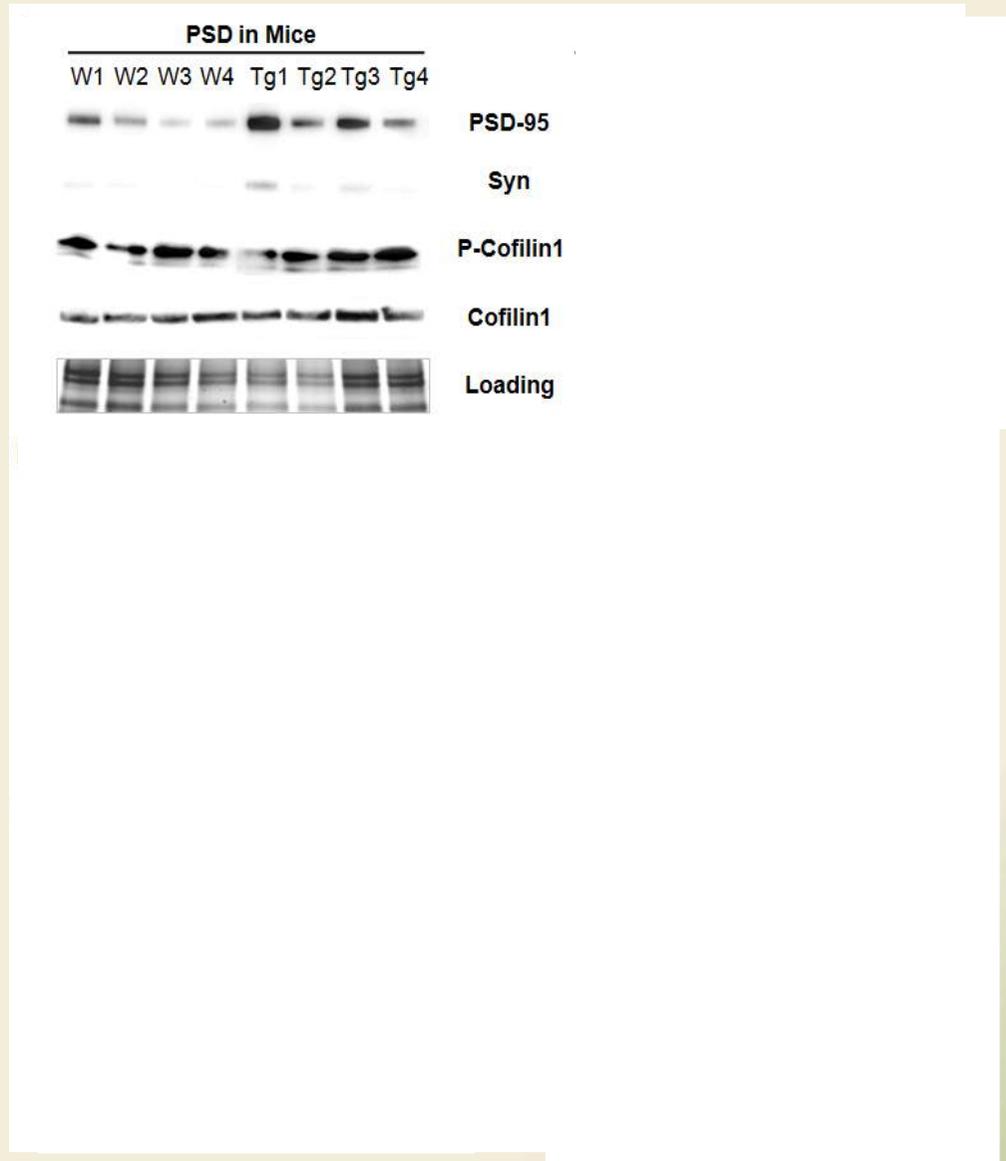
La phosphorylation A $\beta$ -dépendante de la cofiline influe-t-elle sur la dynamique de l'actine synaptique ?



L'A $\beta$  induit une stabilisation des filaments d'actine

P-cofiline: cause de la stabilisation de l'actine ?

## Phosphorylation de la Cofiline: une caractéristique redondante



- Augmentation de la phosphorylation de la cofiline.
- Intêt thérapeutique du fasudil ?

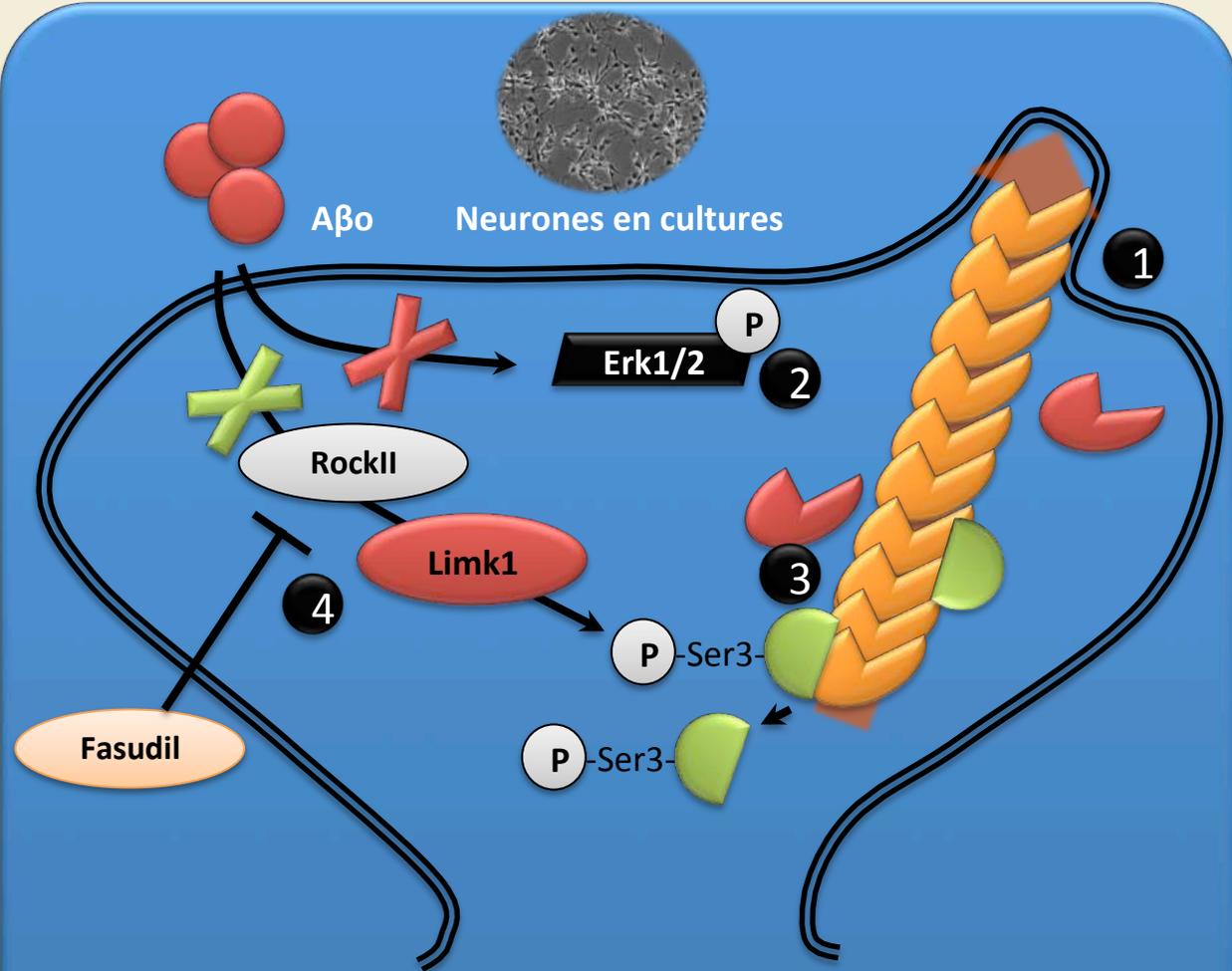


Souris APP/PS-1

1. Densité synaptique réduite

2. Altérations de plasticité structurale

3. Réduction du nombre de spinules + diamètre anormalement élevé



1. Excroissances (spinules ?)

2. Découplage force-morphologie

3. Inactivation de la cofiline, stabilisation des filaments d'actine

4. Dynamique de l'actine et P-cofiline restaurées par le fasudil

# Remerciements

Marie-Lise Frandemiche (WB)

Travis Rush, José Martinez, Alain Buisson (FRAP)

Eve Borel: mutants de cofiline

Sylvie Boisseau & Muriel Jacquier (WB tissus+ IF)

Karin Pernet-Gallay (M.E)

Karine Mora

Fabien Mehr

Georges Gérard

Magali Pourtier

Christelle Breton



Membres  
de 38Globule

Fabien Lanté

Mireille Albrieux

Anthony Bosson

Rebecca Powell

Marta Rolland



Membres du GIN



**Merci de votre attention !**



# régulation de la prise alimentaire: entre nécessité métabolique et récompense

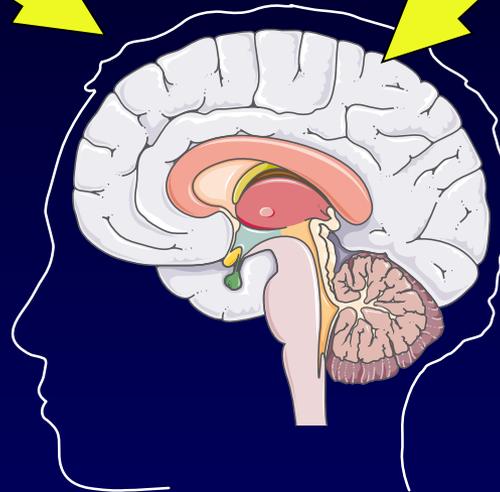
**Serge Luquet**

Unit of Functional and Adaptive Biology (BFA)  
Central control of Feeding behavior and Energy Expenditure  
Team C<sub>2</sub>OFEE  
Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cite, CNRS UMR 8251

# Signaux de contrôle énergétique alimentaire

facteurs émotionnels  
Stress, ennui

Facteurs intrinsèques  
Leptine, Insuline, Ghrelina,  
PYY, **dopamine**.



facteurs extrinsèques  
Disponibilité et appétence  
de la nourriture

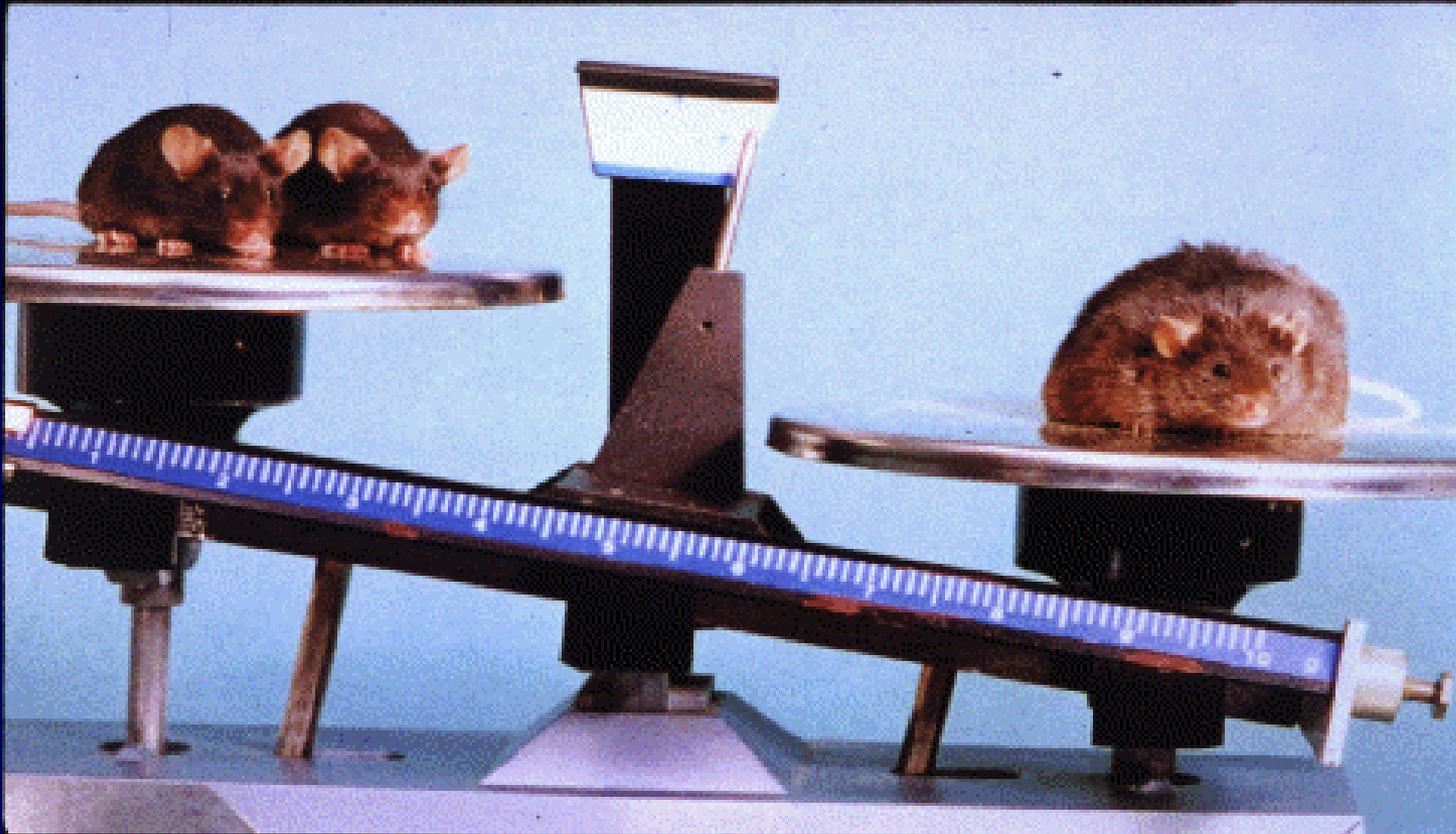
L' Hypothalamus & le système  
Mesolimbique dopaminergique



# Le système à la mélanocortine: une régulation homéostatique de la prise alimentaire

# Théorie “Lipostatique” - 1953

**Suggère qu’un facteur circulant agit directement sur le cerveau pour inhiber la prise alimentaire.**





WT

WT

*ob/ob*  
*db/db*



*A<sup>vy</sup>*  
Agouti yellow

# La leptine ...est une hormone adipocytaire....

Cytokine de 16 kDa

Synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux blanc  
(+ tissu adipeux brun, estomac, placenta, ....)

Pharmacocinétique:

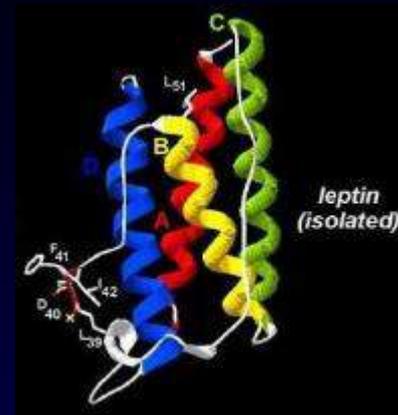
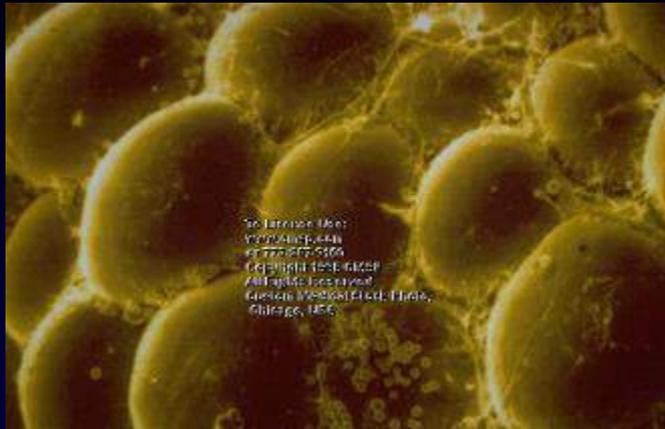
Dosable dans le sang et liquide céphalo-rachidien  
Circule liée à des protéines de transport (?)

Tissus cibles: Hypothalamus (+ tissu périphériques)

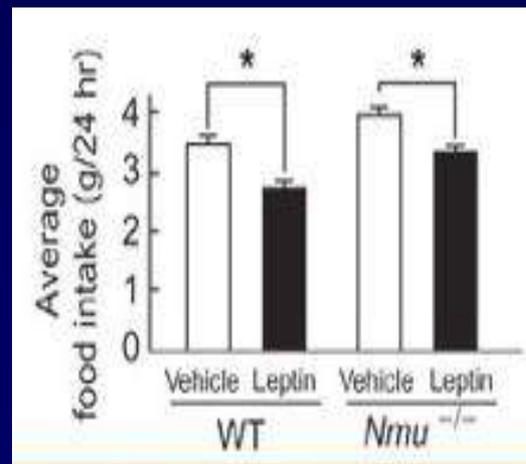
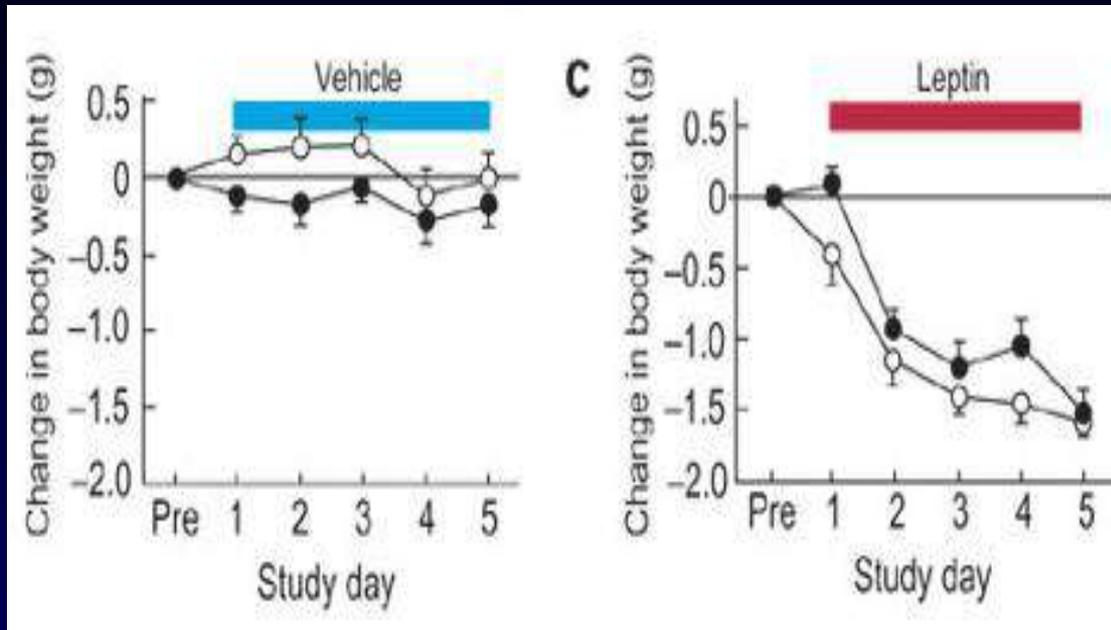
Récepteurs spécifiques (OB-R)

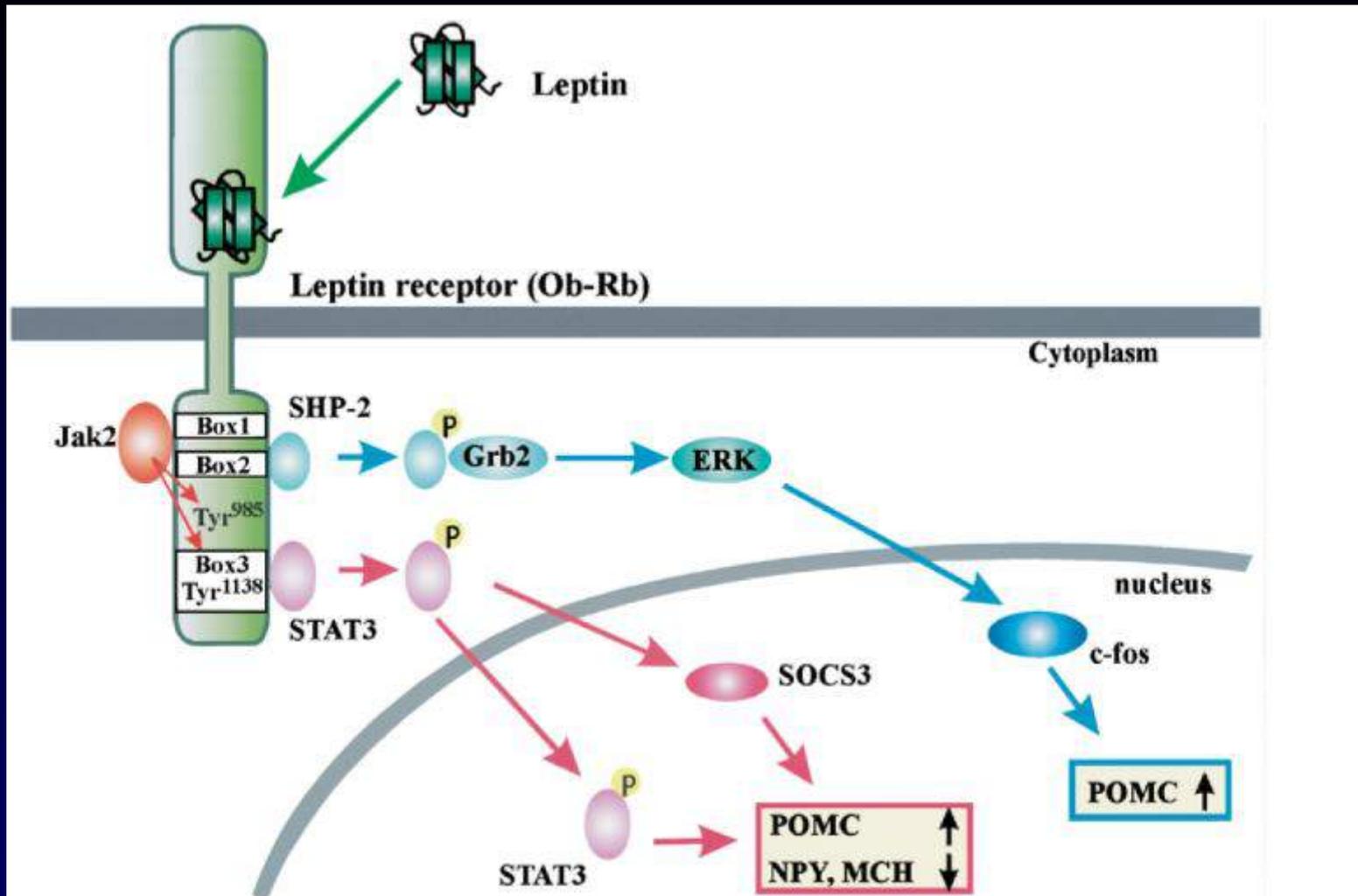


# La Leptine



# Un traitement à la leptine induit une baisse de la masse corporelle et de la prise alimentaire





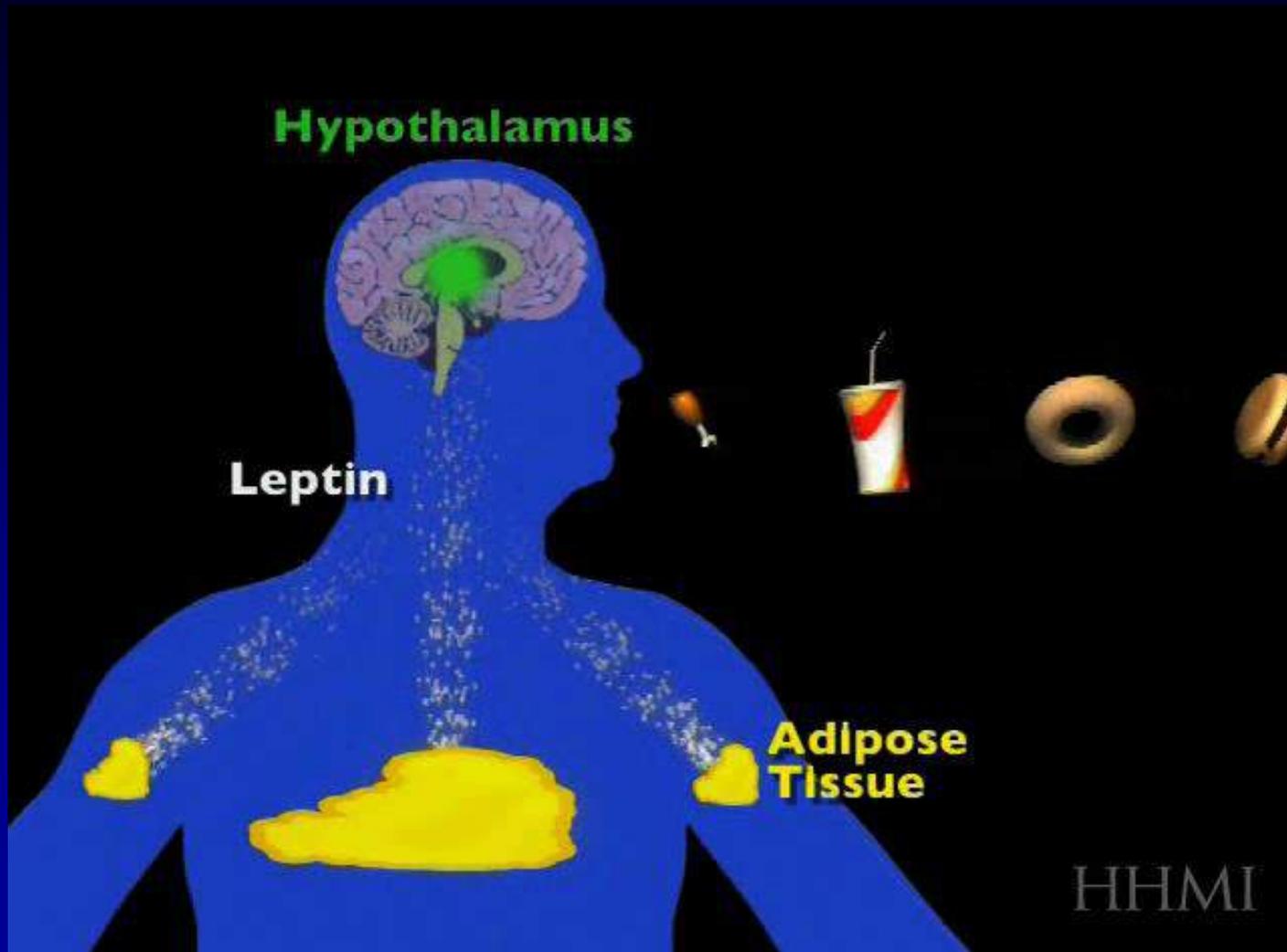
Janus kinase 2: jak2

Cytokine signaling : SOCS3

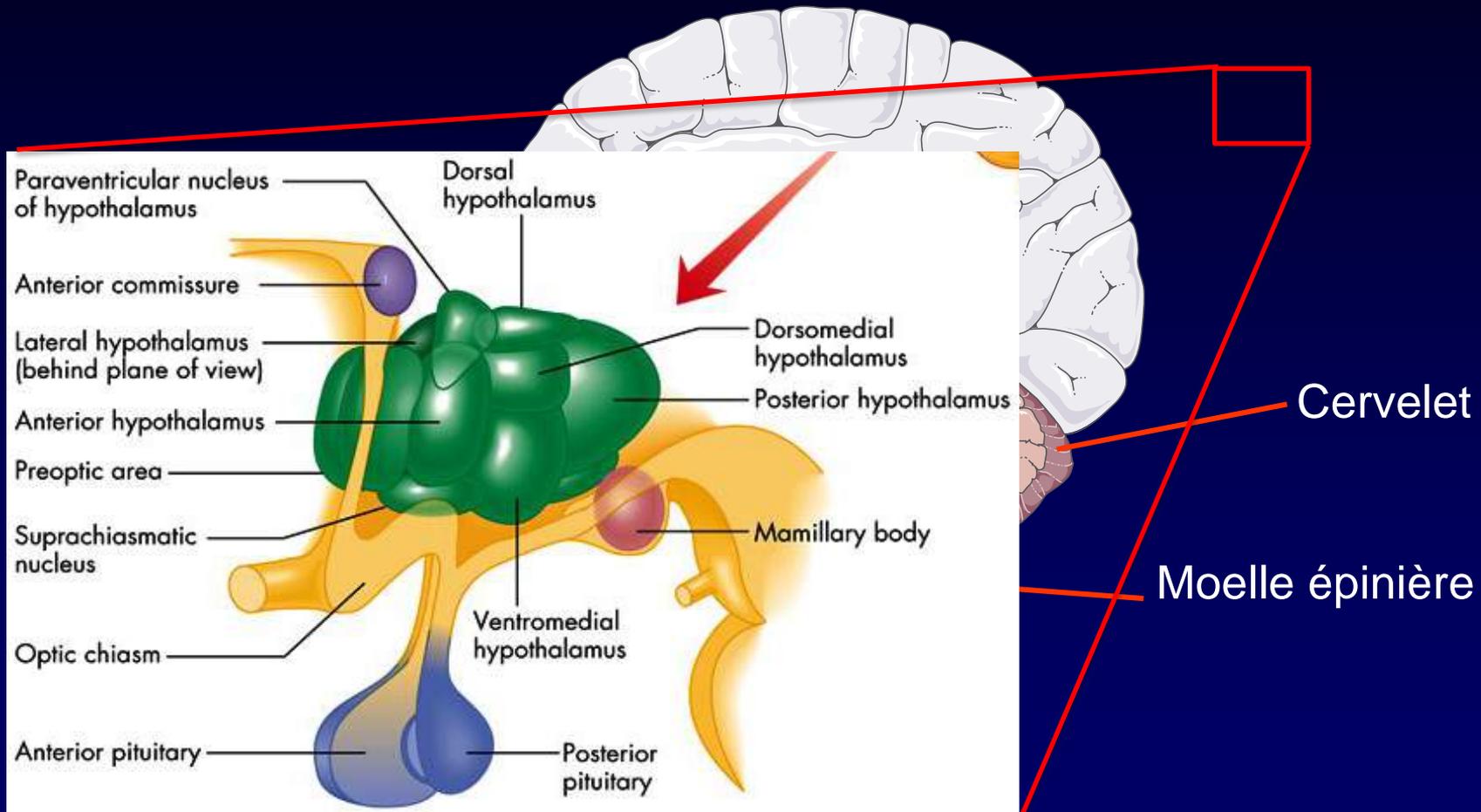
Melanin-concentrating hormone : MCH

Signal transducer and activator of transcription 3: STAT 3

# La boucle de réponse à la leptine



# Les structures centrales qui intègrent les signaux de faim et de satiété



La voie de signalisation à la  
mélanocortine est le  
médiateur de l'action de la  
leptine

Petit historique de la  
caractérisation du rôle du  
système central à la  
mélanocortine



WT

WT

*ob/ob*  
*db/db*



*A<sup>vy</sup>*  
Agouti yellow

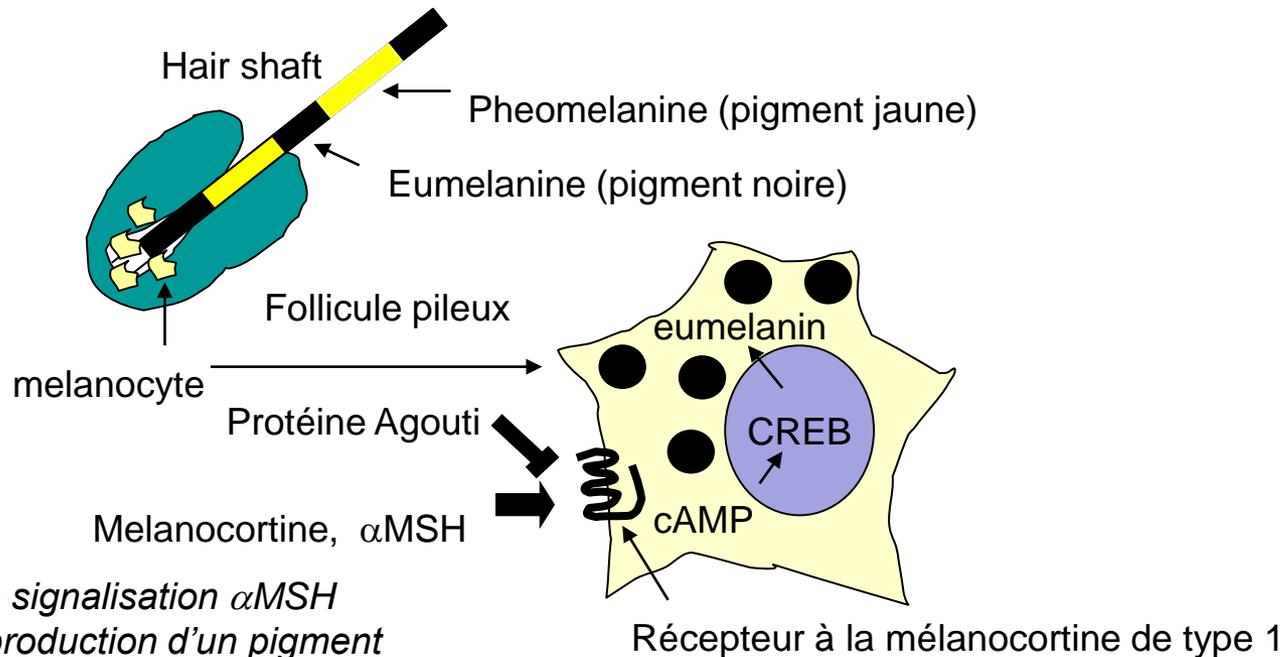
# Clonage positionnel du gène Agouti, A



+/+ = pelage brun  
+/- = pelage brun  
-/- = pelage noire

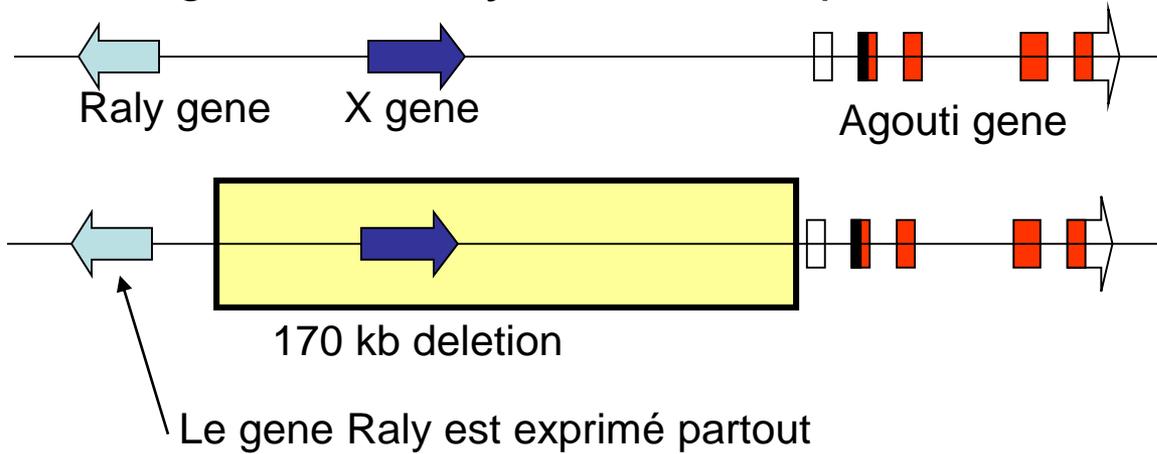


- code pour une petite protéine
- cette protéine est sécrétée
- normalement exprimée dans la peau seulement

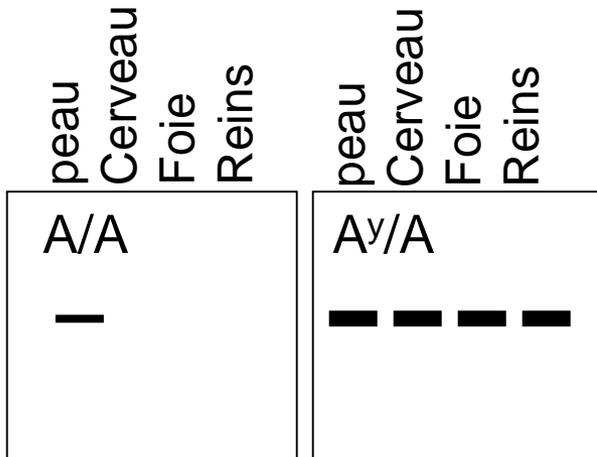
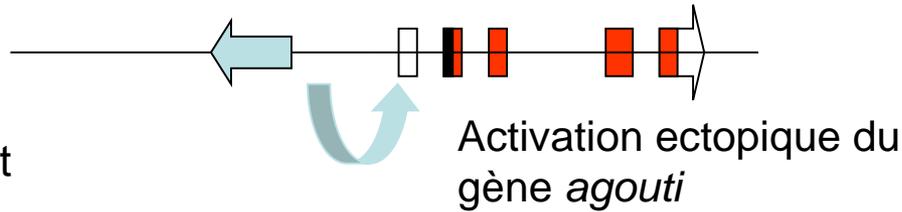


*L'absence de signalisation  $\alpha$ MSH conduit à la production d'un pigment jaune seulement (pheomelanine)*

# La mutation Agouti "*Lethal yellow*" correspond à une large délétion



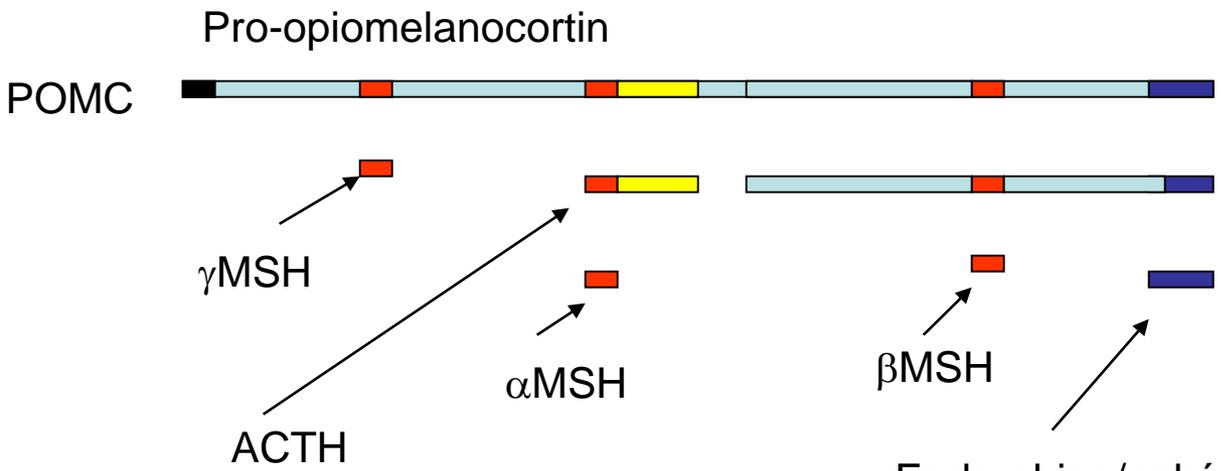
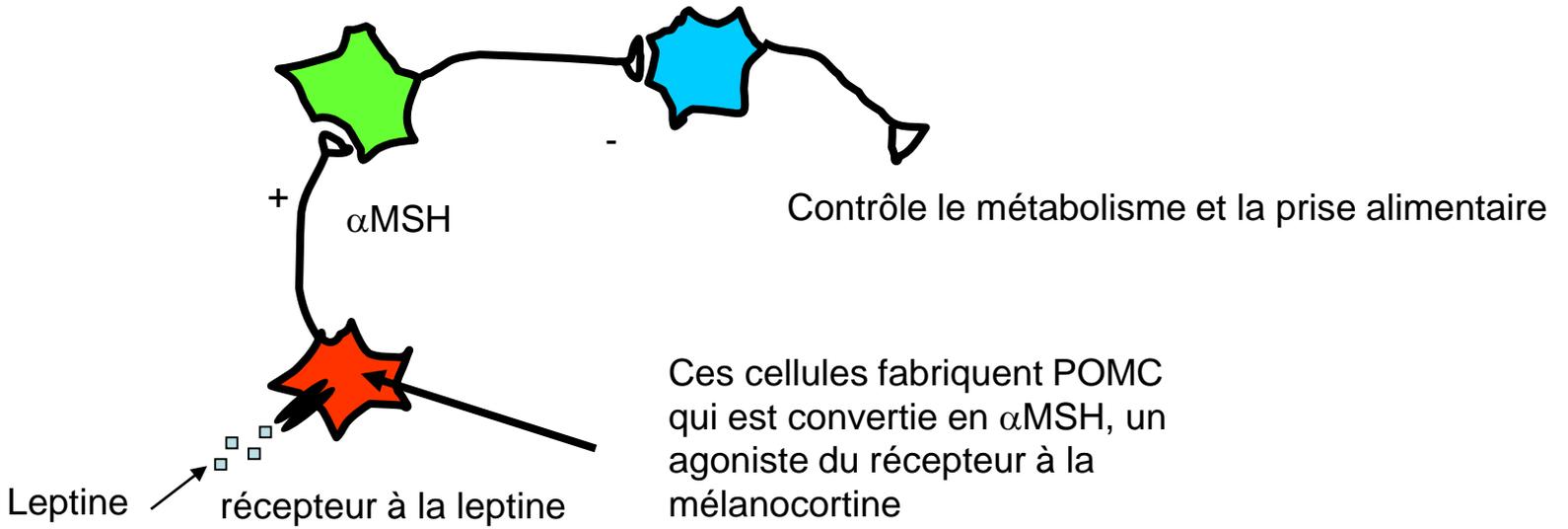
Après translocation le promoteur du gène *Raly* conduit à l'expression ectopique d'Agouti partout et notamment dans le cerveau



Northern (agouti cDNA probe)

Conséquences de cette délétion:

- Létale à l'état homozygote
- Fourrure jaune (sur-expression d'agouti)
- Obésité (pourquoi?)



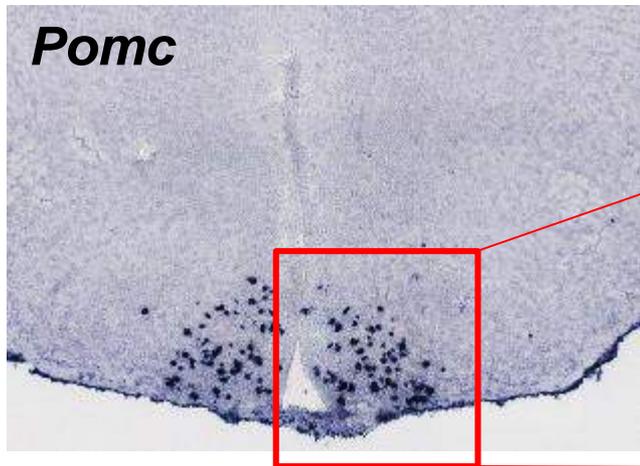
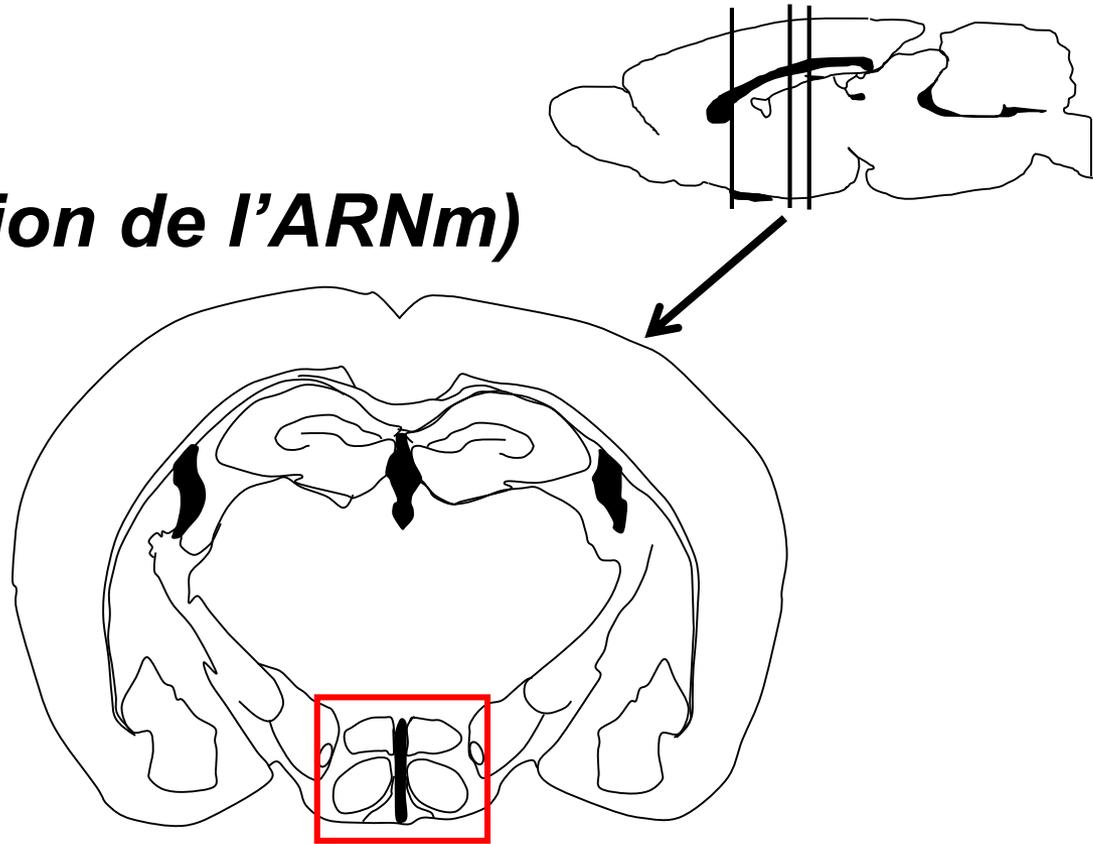
Hormone Adrenocorticotropique

Endorphine/enképhaline

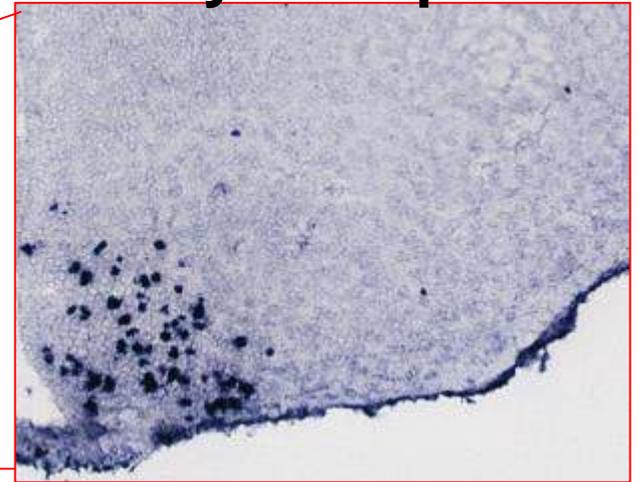
Hypothèse: peut être que l'expression en excès d'agouti dans le cerveau bloque un récepteur à la mélanocortine comme il le fait dans la peau?

- Les récepteurs à la mélanocortine sont-ils exprimés dans le cerveau
- Est-ce le même gène que dans la peau?
- Quelles cellules nerveuses expriment ce récepteur ?

***Pomc (détection de l'ARNm)***



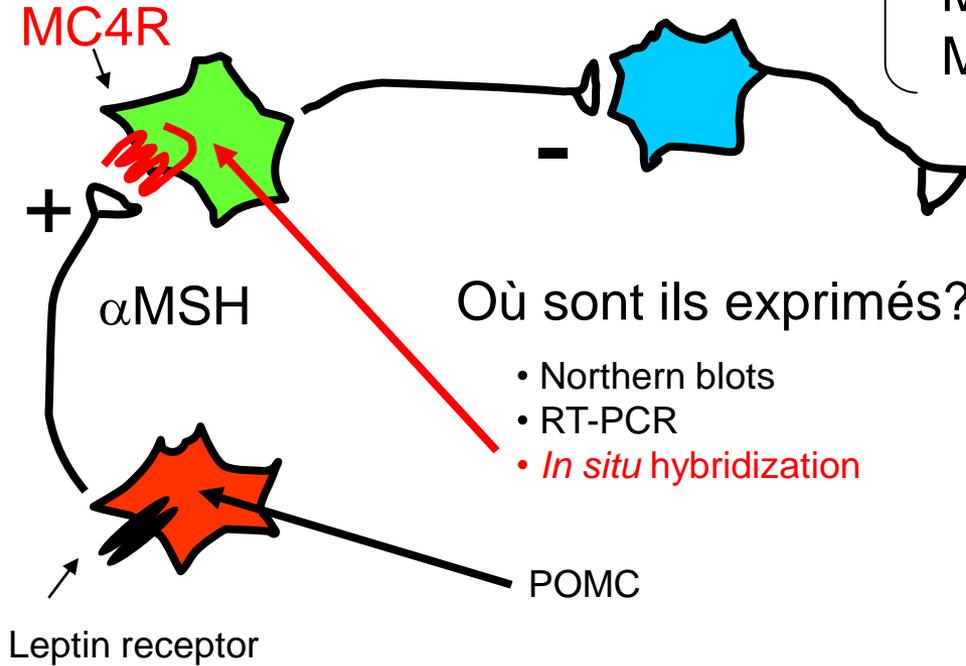
**Noyau arqué**



# Il y a-t-il d'autres récepteurs à la mélanocortine??

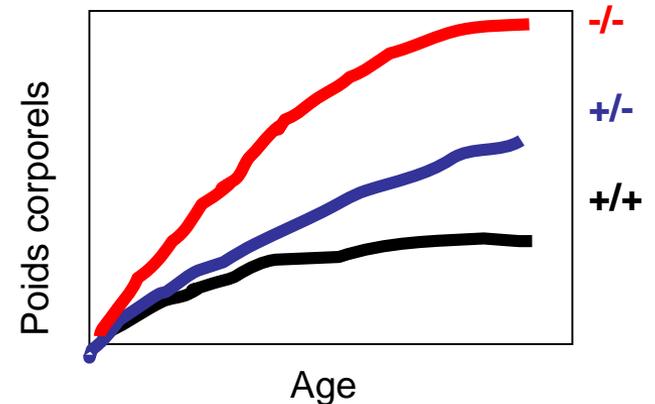
- Recherche d'homologie
- Clonage fonctionnel

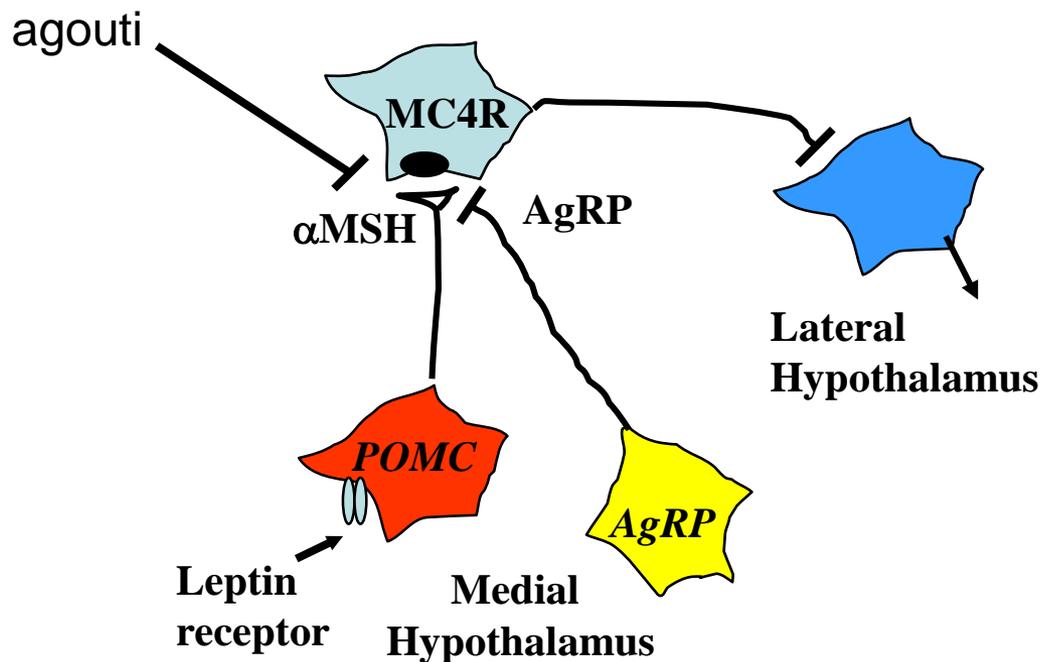
MC1R  
MC2R  
MC3R  
MC4R  
MC5R



*Invalidation du gène codant pour MC4R :*

Le MC4R est il important pour la régulation du métabolisme et de la prise alimentaire?





Il y a-t-il un gène similaire à agouti dans le cerveau qui pourrait réguler la prise alimentaire?

Recherche de base de séquence > agouti-related protein, AgRP

- AgRP est fabriqué par des neurones adjacents aux neurones à POMC
- AgRP est induit quand l'animal a faim
- AgRP stimule la prise alimentaire lorsqu'il est injecté dans le cerveau

Voie de signalisation:

Leptin > Récepteur à la leptine > POMC > αMSH > MC4R > Bloque la prise alimentaire

**T**

Agouti or AgRP

Stimule la prise alimentaire

La voie de signalisation telle qu'établie à ce jour

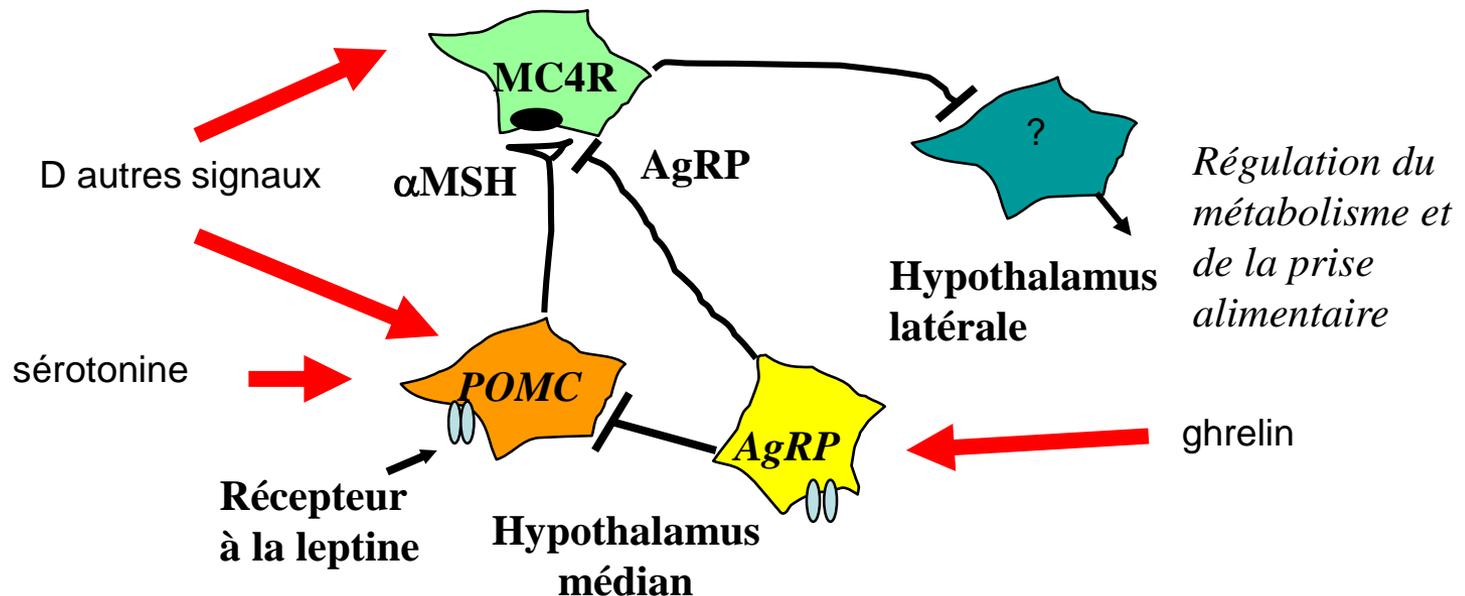
Leptin > Leptin receptor > POMC >  $\alpha$ MSH > MC4R >

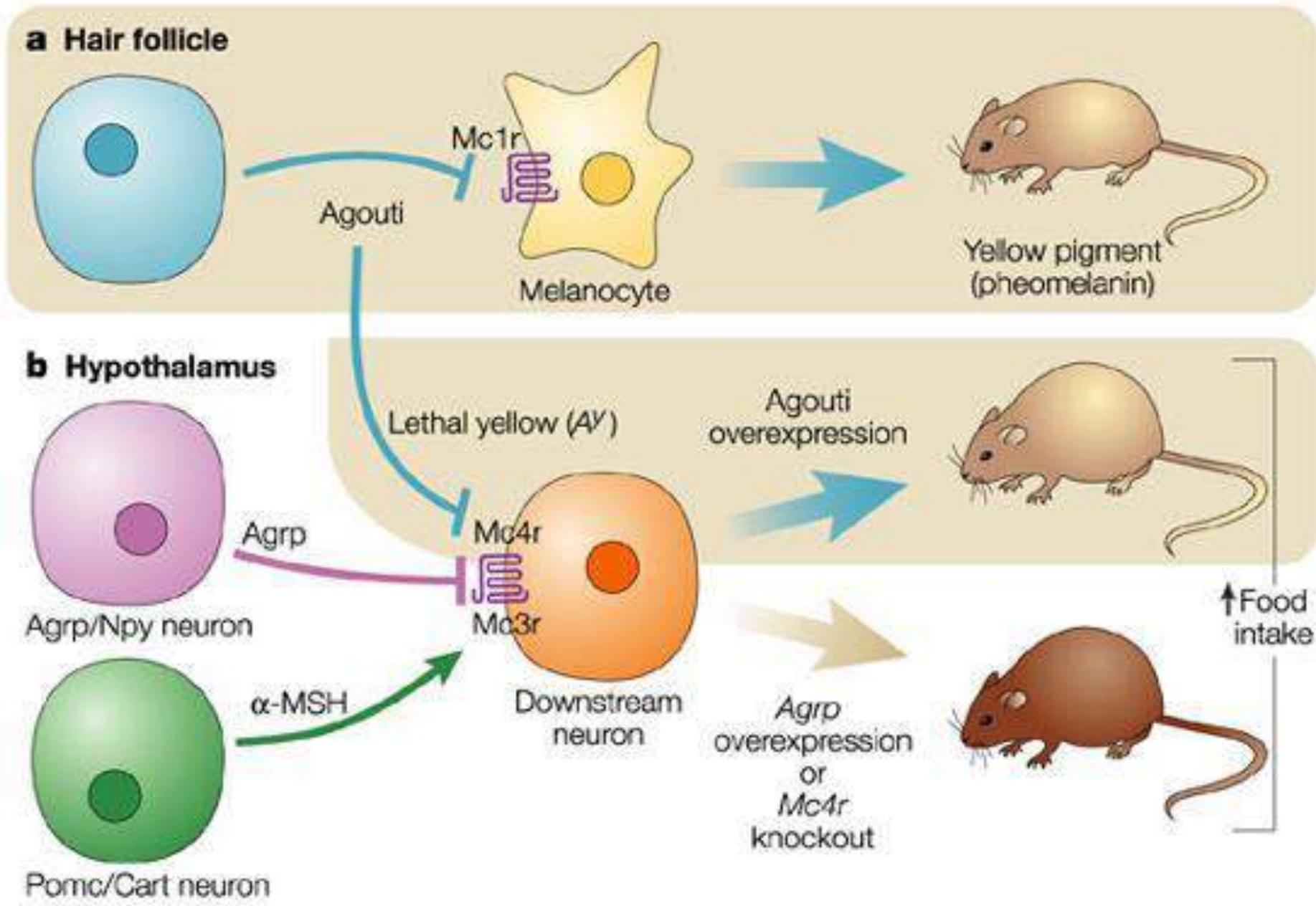
Bloque la prise alimentaire

Agouti or AgRP Stimule la prise alimentaire

Toute mutation dans l'un des composant de la voie de signalisation à la mélanocortine conduit à une obésité chez l'homme et l'animal.

Leptin ( <i>ob/ob</i> )	obésité
Leptin receptor ( <i>db/db</i> )	obésité
POMC gene inactivation ( <i>POMC<sup>-/-</sup></i> )	obésité
Proconvertase 1 deficiency ( <i>PC1<sup>-/-</sup></i> )	obésité
MC4R gene inactivation ( <i>MC4R<sup>-/-</sup></i> )	obésité
Ectopic expression agouti ( <i>Ay</i> )	obésité
Ectopic expression AgRP (transgenic)	obésité





# Mutation du récepteur à la mélanocortine déficiência en MC4R

murin

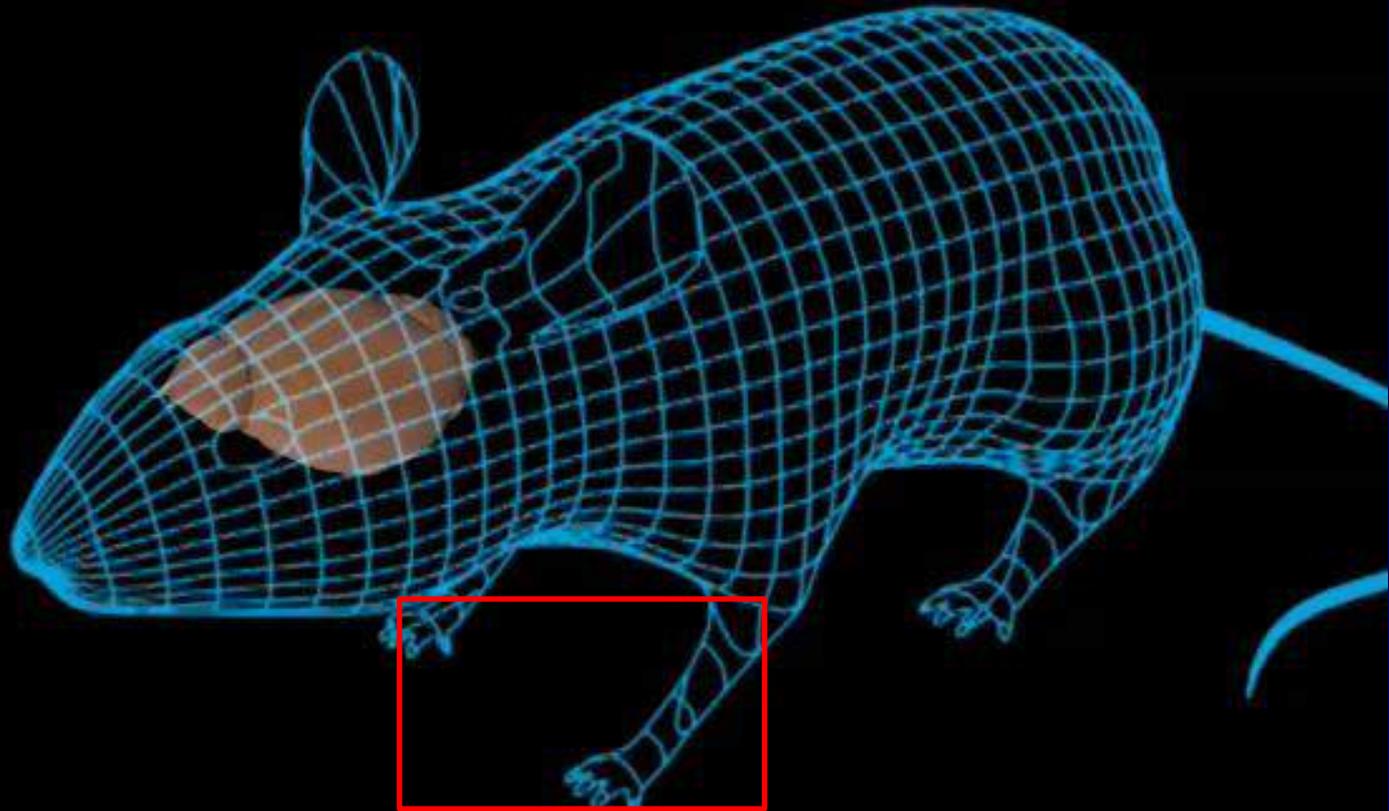


humain



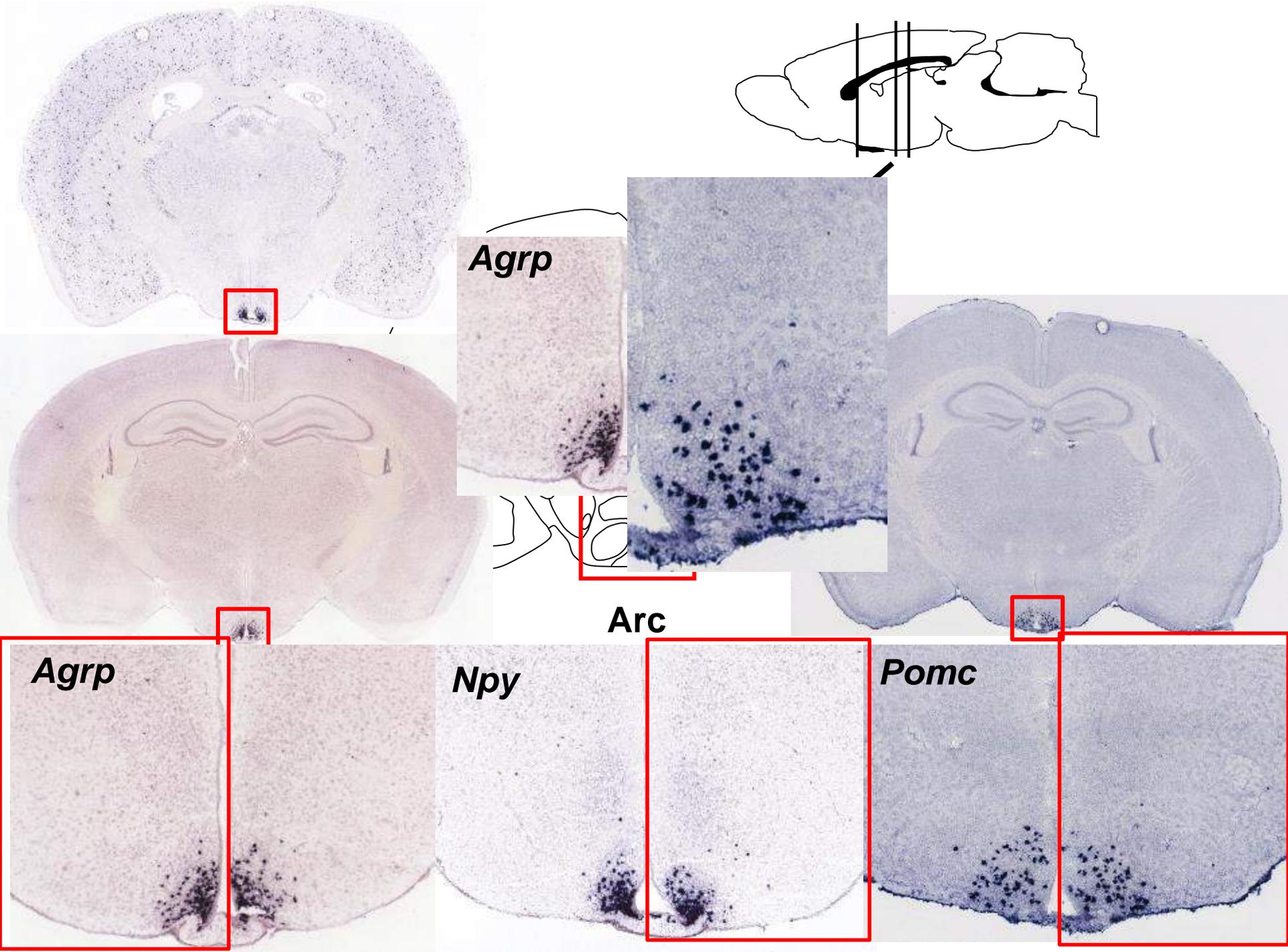
Les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus sont une cible des signaux de faim et de satiété et définissent les 2 branches opposées du système à la mélanocortine

# Le noyau arqué de l'hypothalamus



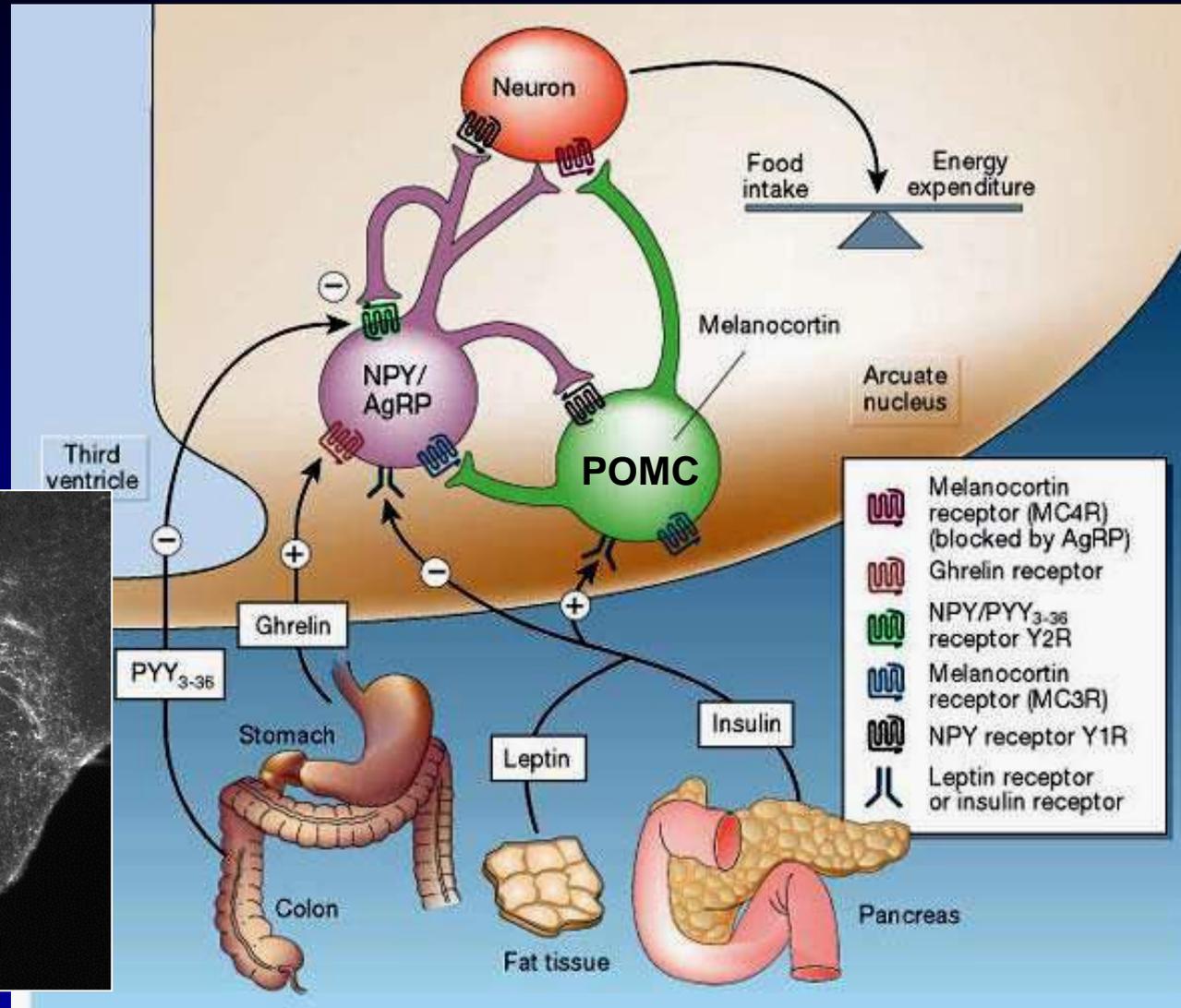
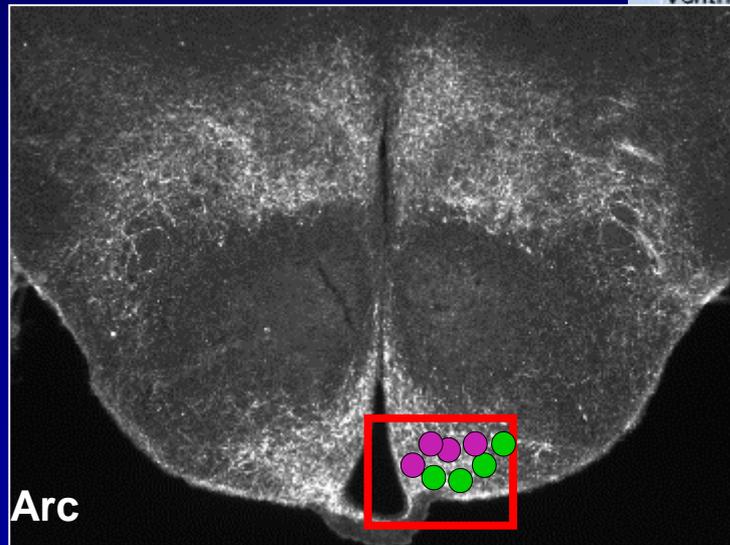
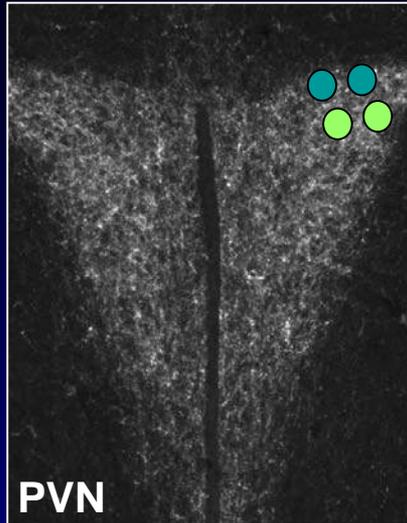
Noyaux arqué

HHMI



# Le Noyau Arqué

La porte d'entrée et d'intégration des signaux de faim et de satiété



Neurones NPY/AGRP: Orexigènes/Anaboliques

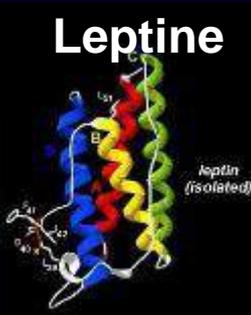
Neurones POMC/CART: Anorexigènes/Cataboliques

# Principaux signaux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

Molécules stimulant la prise alimentaire et réduisant la dépense énergétique	Molécules réduisant la prise alimentaire et augmentant la dépense énergétique
Neuropeptide Y (NPY)	$\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH)
Agouti-Related Protein (AGRP)	Cocaine & Amphetamine Related Peptides (CART)
Melanin Concentrating Hormone (MCH)	Urocortin
Galanin	Corticotropin releasing factor (CRF)
Noradrénaline	Neurotensin
Orexines A et B (ou hypocrétines)	Leptin
Opiïdes	Insulin
Endocannabinoïdes AEA, 2AG	Sérotonin
Ghréline	Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)
	Peptide YY <sub>3-36</sub> (PYY <sub>3-36</sub> )
	Cholecystokinin (CCK)

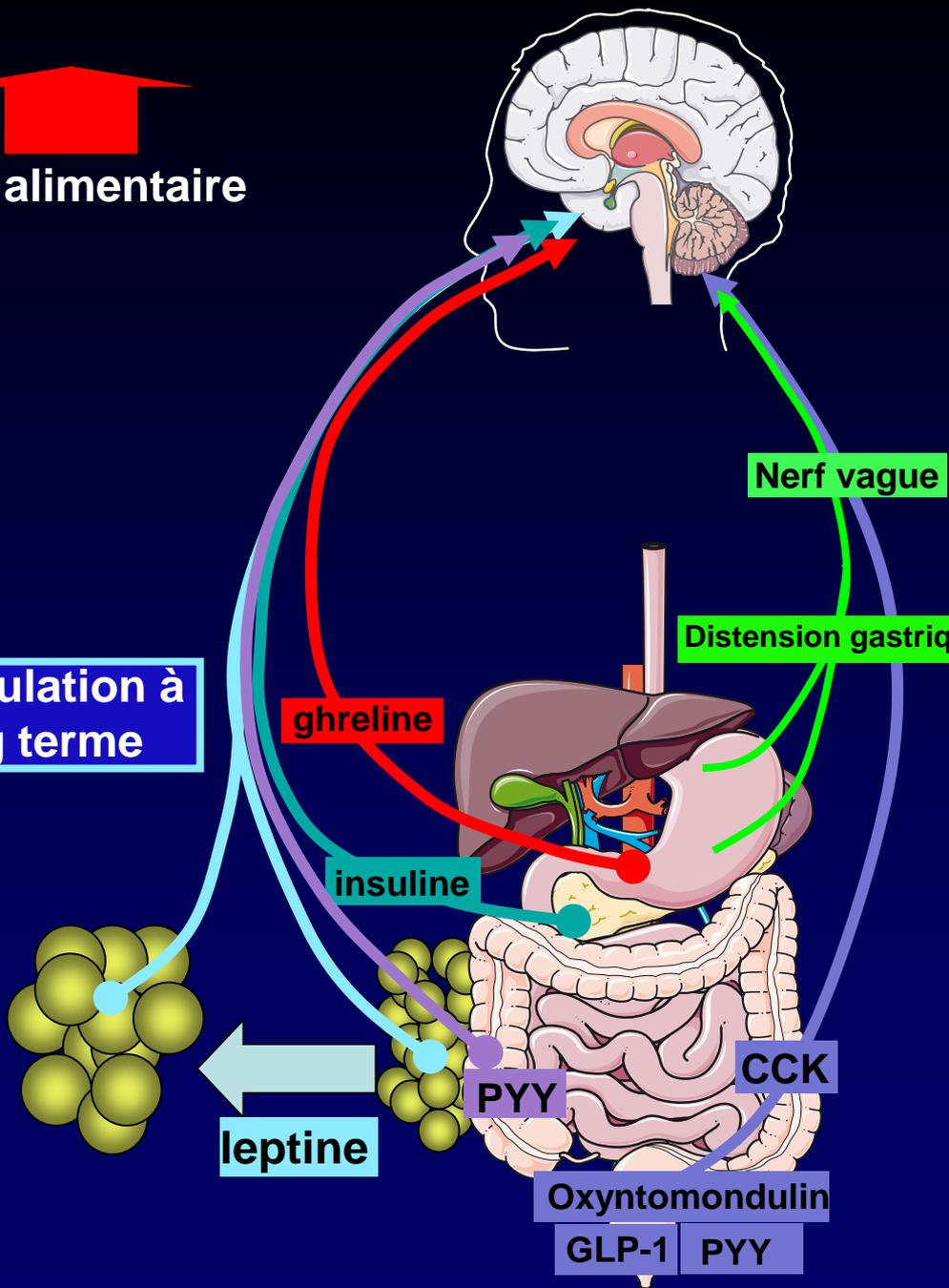
Prise alimentaire

Prise alimentaire



Régulation à long terme

Régulation à court terme



ghreline

Nerf vague

Distension gastrique

insuline

Régulation à court terme

PYY

CCK

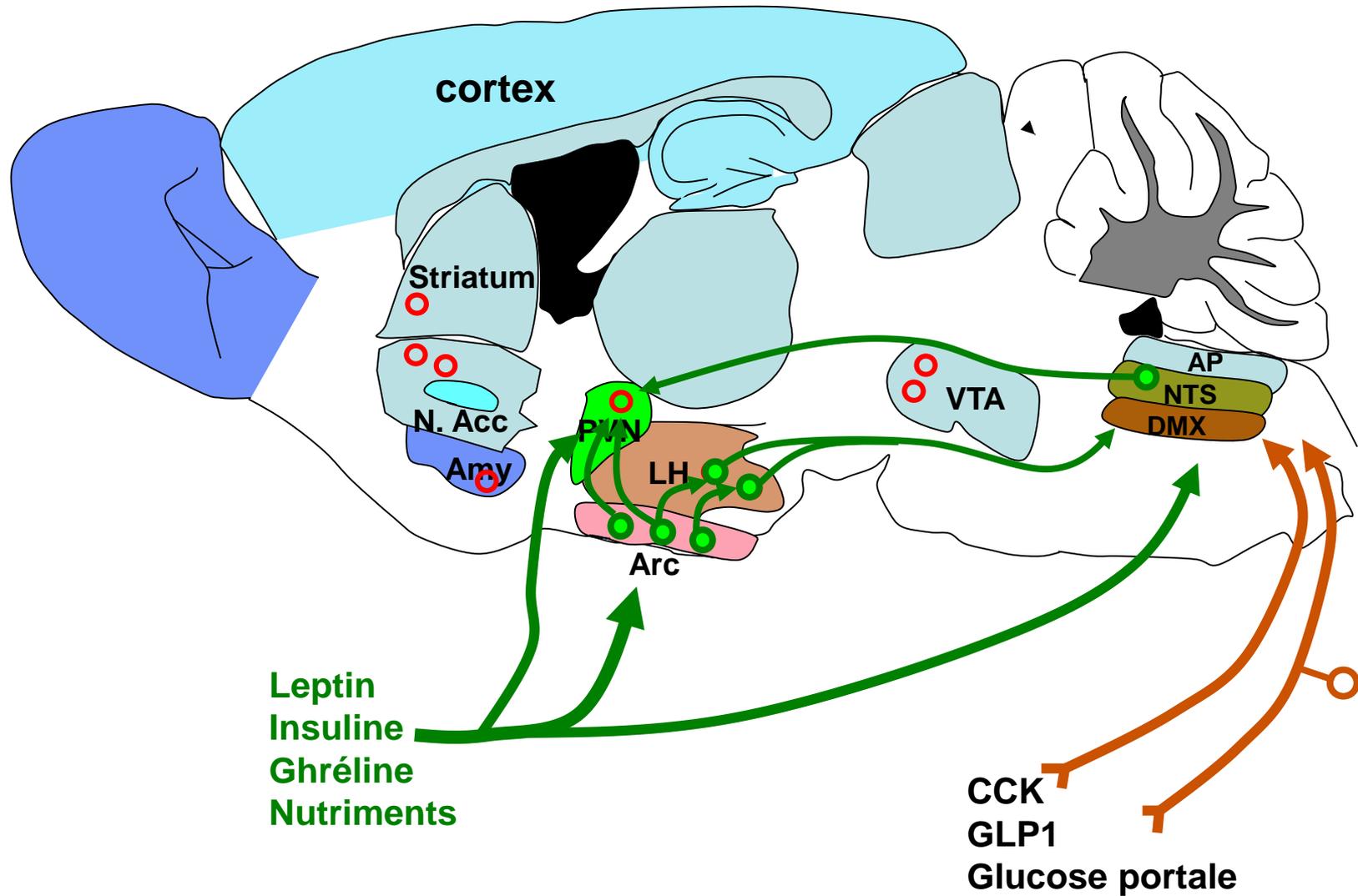
leptine

Oxyntomodulin

GLP-1

PYY

# Intégration hypothalamique des signaux de faim et satiété



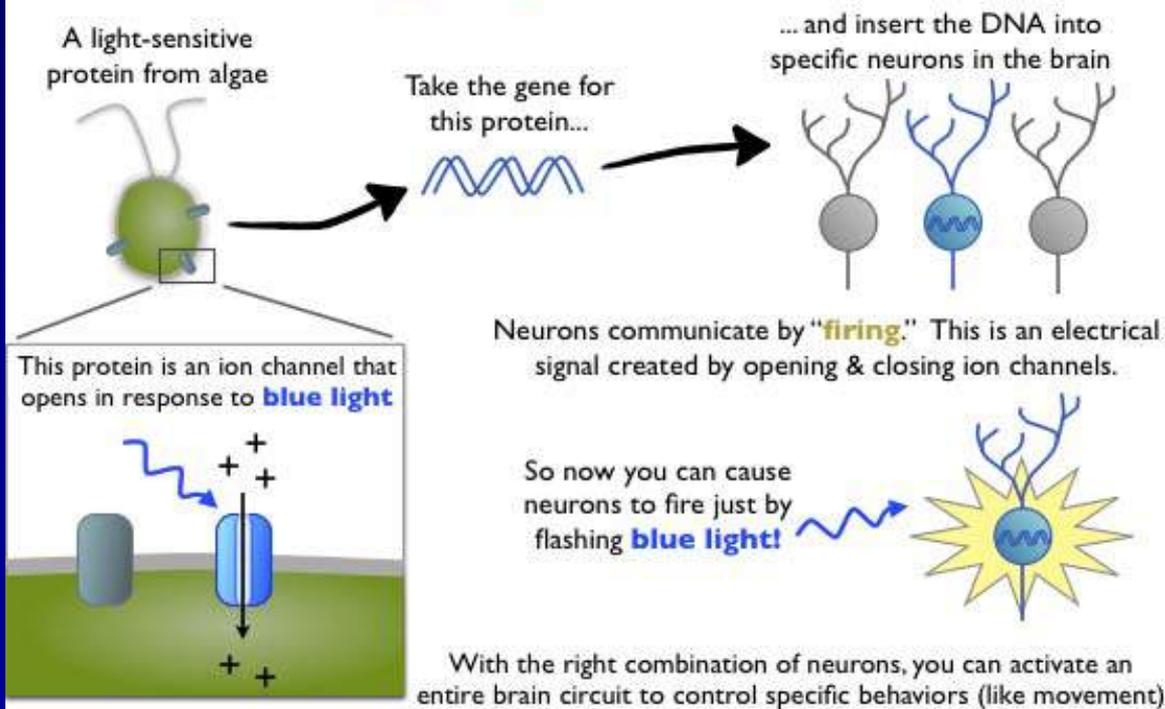
L'apport des nouvelles technologies dans la validation du rôle de circuits neuronaux : la manipulation des neurones in vivo par opto/pharmacogénétique

# Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice

Michael J. Krashes,<sup>1</sup> Shuichi Koda,<sup>1,2</sup> ChianPing Ye,<sup>1</sup> Sarah C. Rogan,<sup>3</sup> Andrew C. Adams,<sup>1</sup> Daniel S. Cusher,<sup>1</sup> Eleftheria Maratos-Flier,<sup>1</sup> Bryan L. Roth,<sup>3</sup> and Bradford B. Lowell<sup>1</sup>

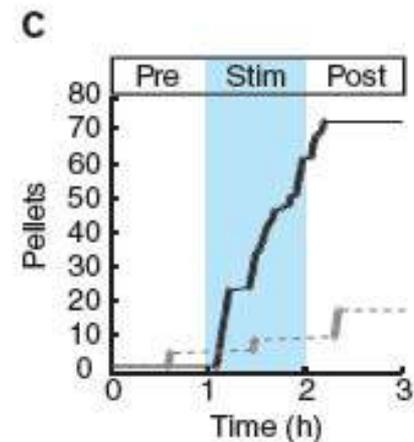
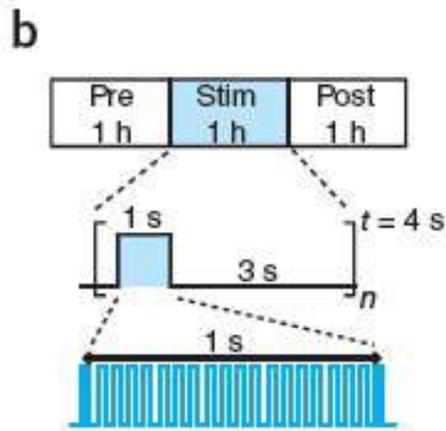
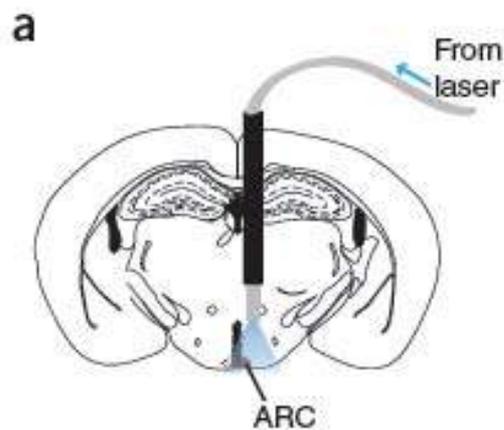
<sup>1</sup>Division of Endocrinology, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. <sup>2</sup>Asubio Pharma, Kobe, Japan. <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Psychiatry and Medicinal Chemistry and the Program in Neurosciences, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA.

## How optogenetics works

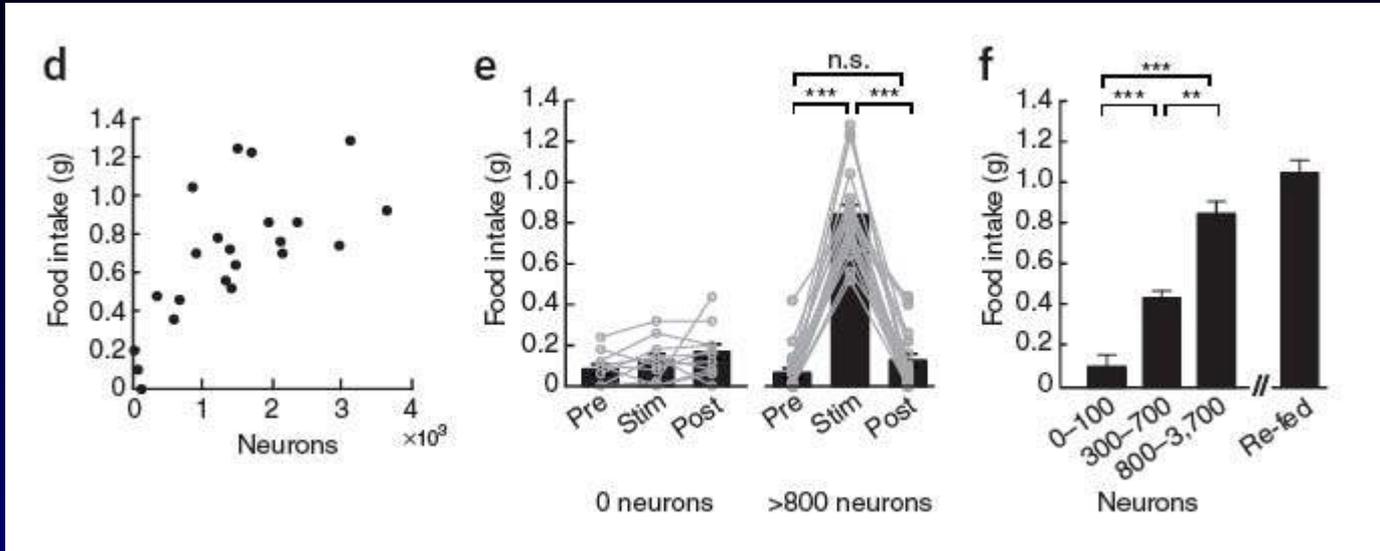


# AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training

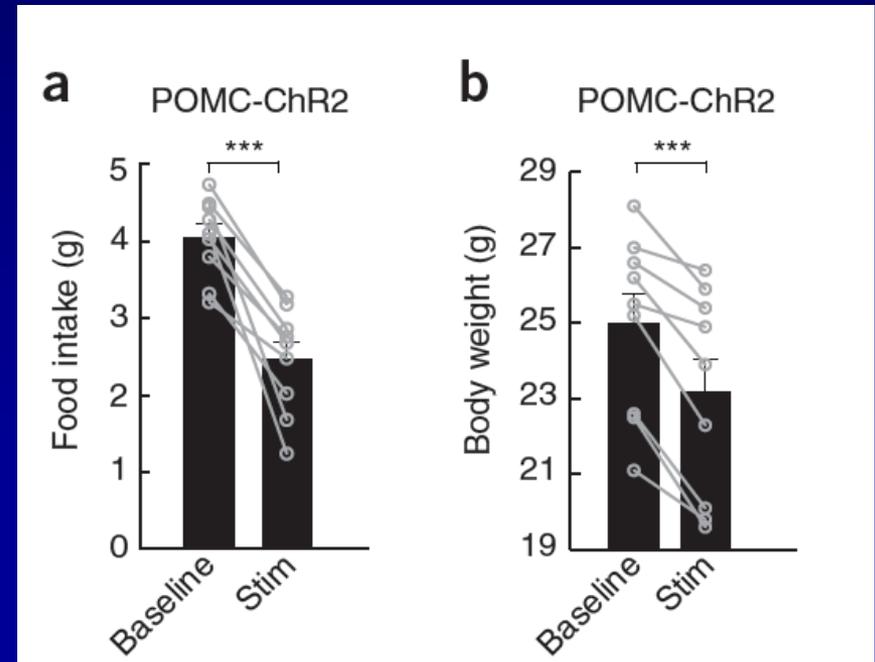
Yexica Aponte, Deniz Atasoy & Scott M Sternson

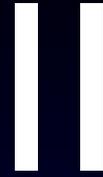


# L'activation in vivo des neurones NPY/AgRP se traduit par une augmentation de la prise alimentaire



L'activation in vivo des neurones à POMC se traduit par une diminution de la prise alimentaire





Le système mésolimbique à la dopamine:  
une régulation non-homéostatique de la  
prise alimentaire

“How sweet is sweet?”

The liking, learning and wanting side of food reward

# Pourquoi mange t on?

## La FAIM

Besoins métaboliques  
requis pour la survie

Hypothalamus, tronc  
cérébral  
Système endocrine

Renforcement négatifs  
-éviter ou abolir le déplaisir

## EMOTION

Stress & ennui  
Cortex, Amygdale,  
système endocrine

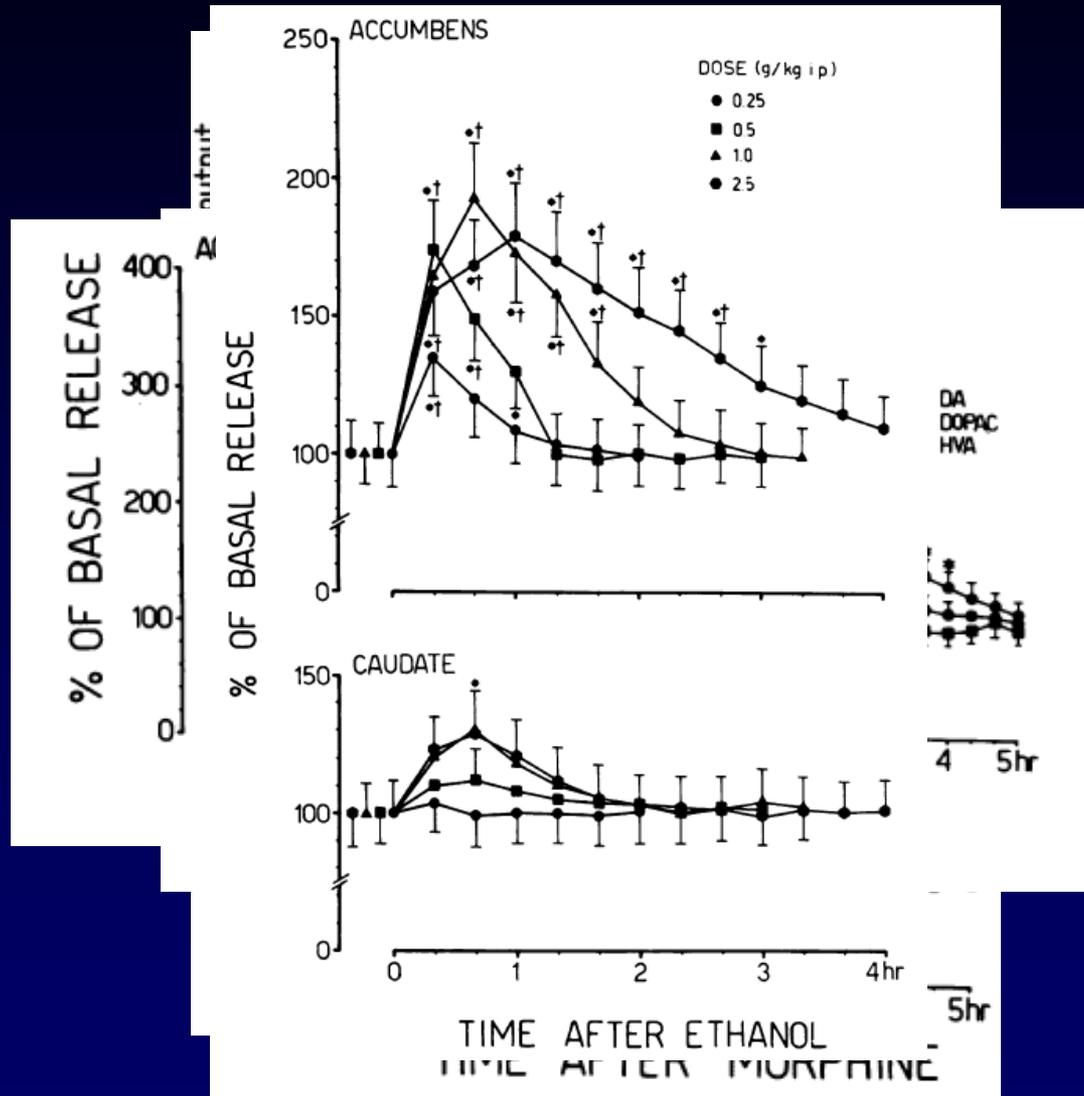
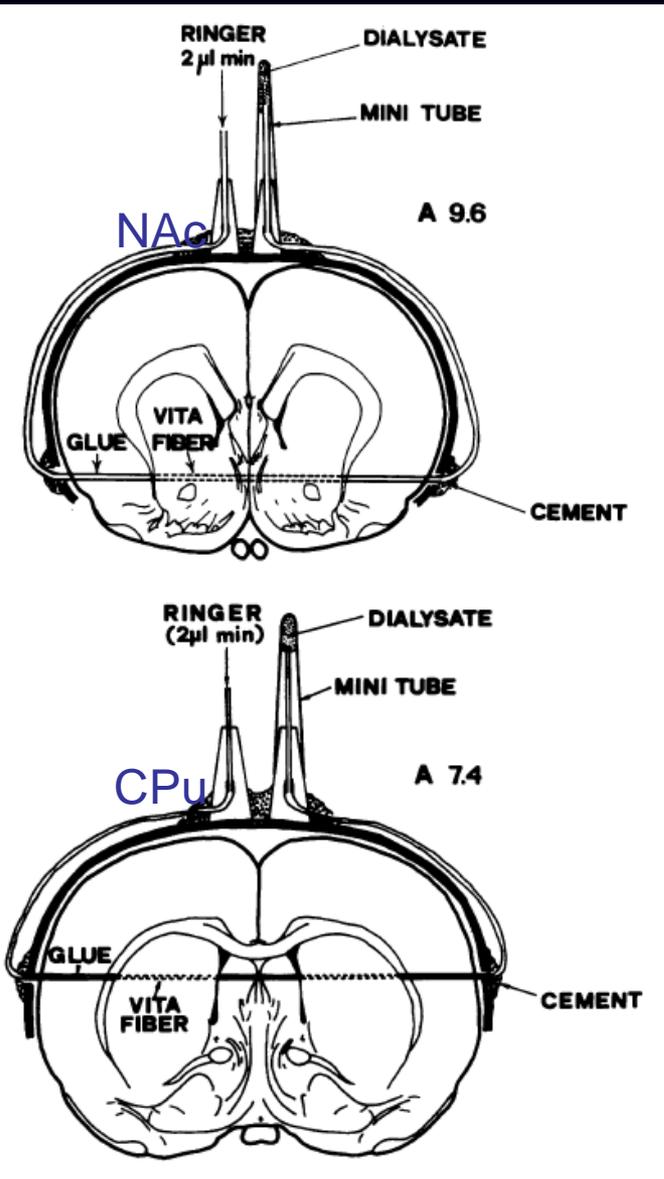
## RECOMPENSE

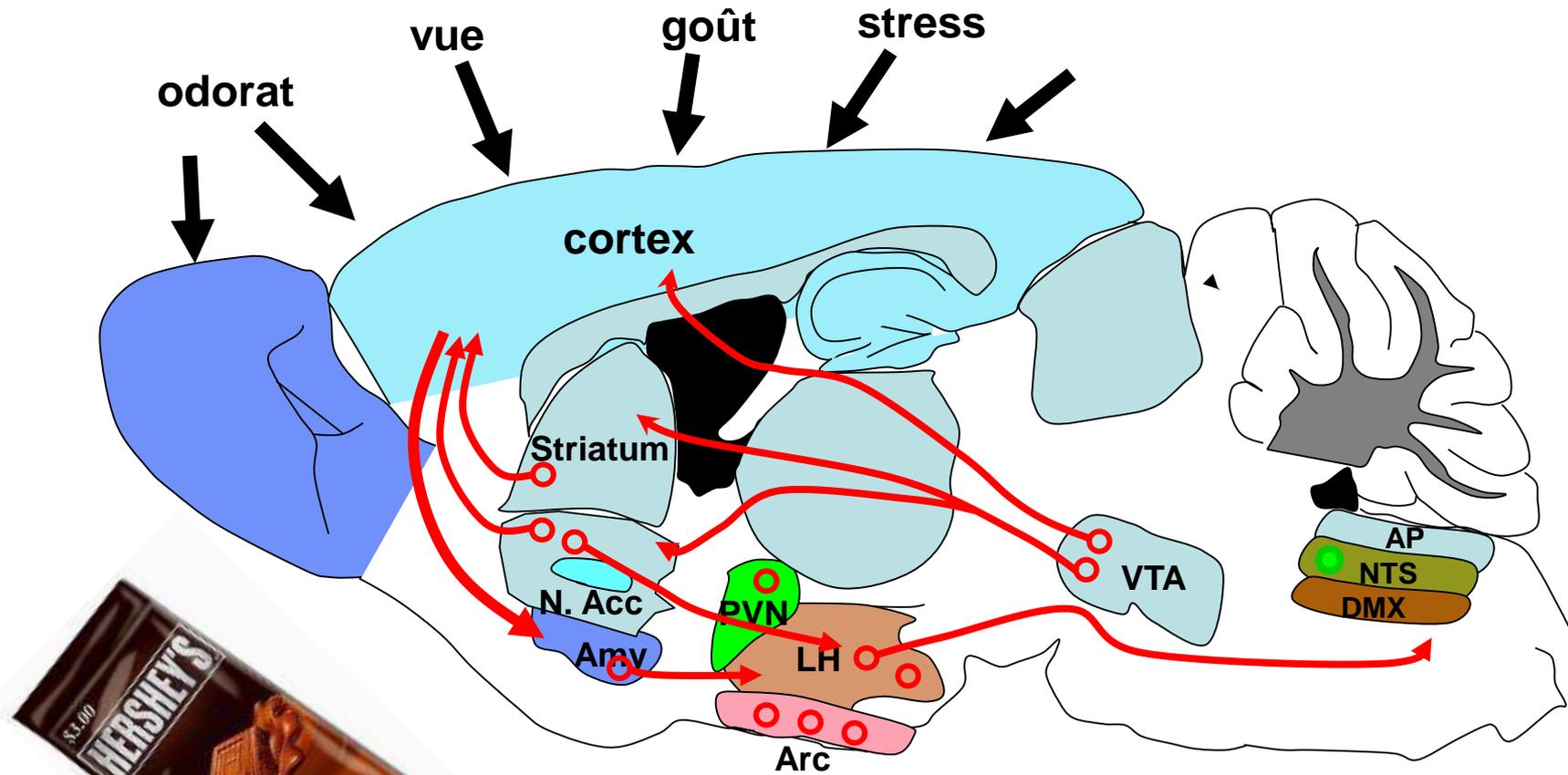
Renforcement positif  
Plaisir & désir

Cortex, Thalamus, Limbique  
& Ganglions de la base  
Monoamines [**dopamine**,  
norepinephrine, &  
serotonine]



# Les niveaux centraux de dopamine augmentent en réponse à...





**La composante Hédonique de la nourriture  
Et le circuit à la dopamine**

D'après Morton, G.J., et al (2006). *Nature* 443:289-295.

Comment la dopamine facilite-t-elle le renforcement positif?

(i.e. le déclenchement d'un comportement dirigé)

1. l'hypothèse hédoniste

la dopamine est elle le médiateur du « plaisir » ou « liking »?

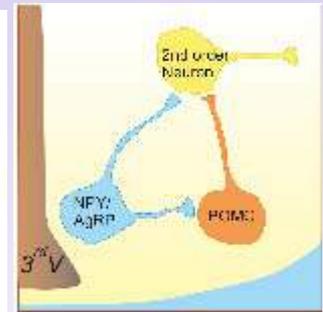
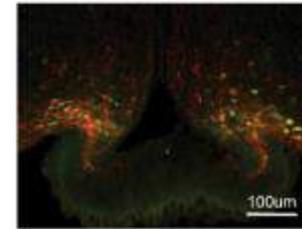
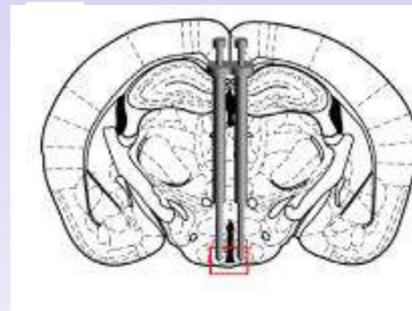
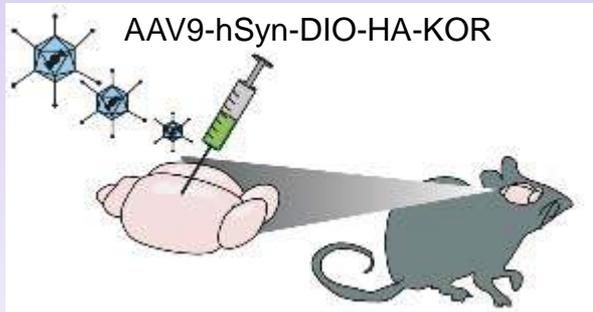
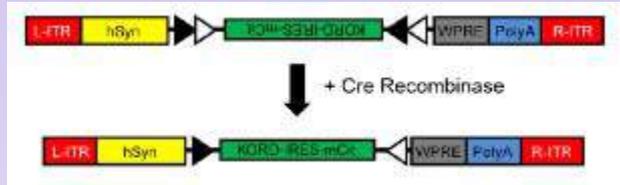
2. L'hypothèse d'apprentissage par association la dopamine est un signal « d'apprentissage » permettant d'évaluer une erreur « learning »

3. Motivation /stimulation associée à un objet

Saillant- « désirable ». Est-ce que la dopamine attribue une valeur d'importance pour rendre les objets désirables « wanted »?

Quelle contribution de la  
récompense “dopamine” et des  
besoins métaboliques “NPY/AgRP”  
dans la prise alimentaire

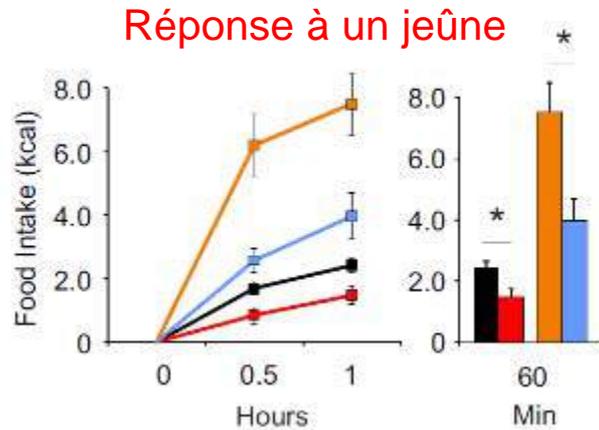
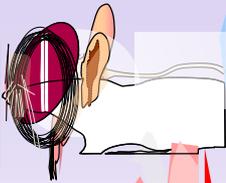
# Inhibition réversible des neurones AgRP in vivo



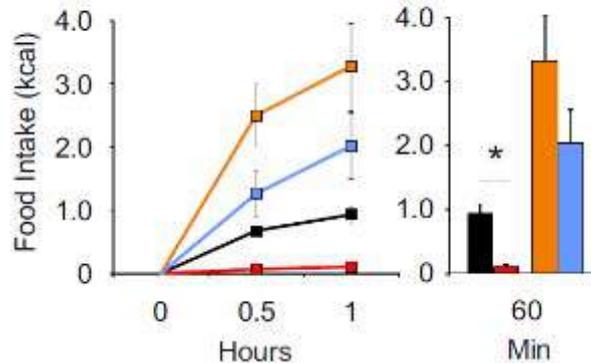
Un interrupteur permettant d'éteindre transitoirement l'activité des neurones AgRP in vivo

# Le statut métabolique définit la proportion relative de la “récompense” et du “besoin” dans la prise alimentaire

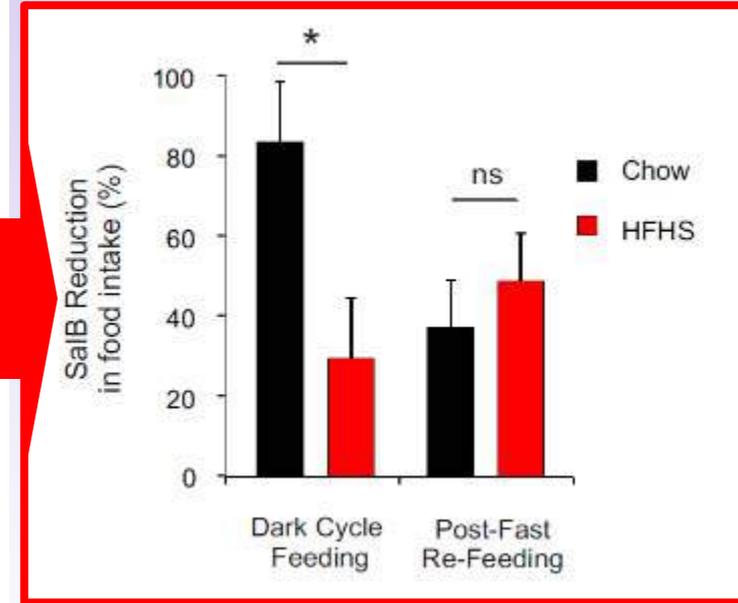
Regular Chow (RCD)



### Prise alimentaire spontanée



NaCl Chow     NaCl HFHS  
 SalB Chow     SalB HFHS



nonparametric Wilcoxon–Mann–Whitney test.

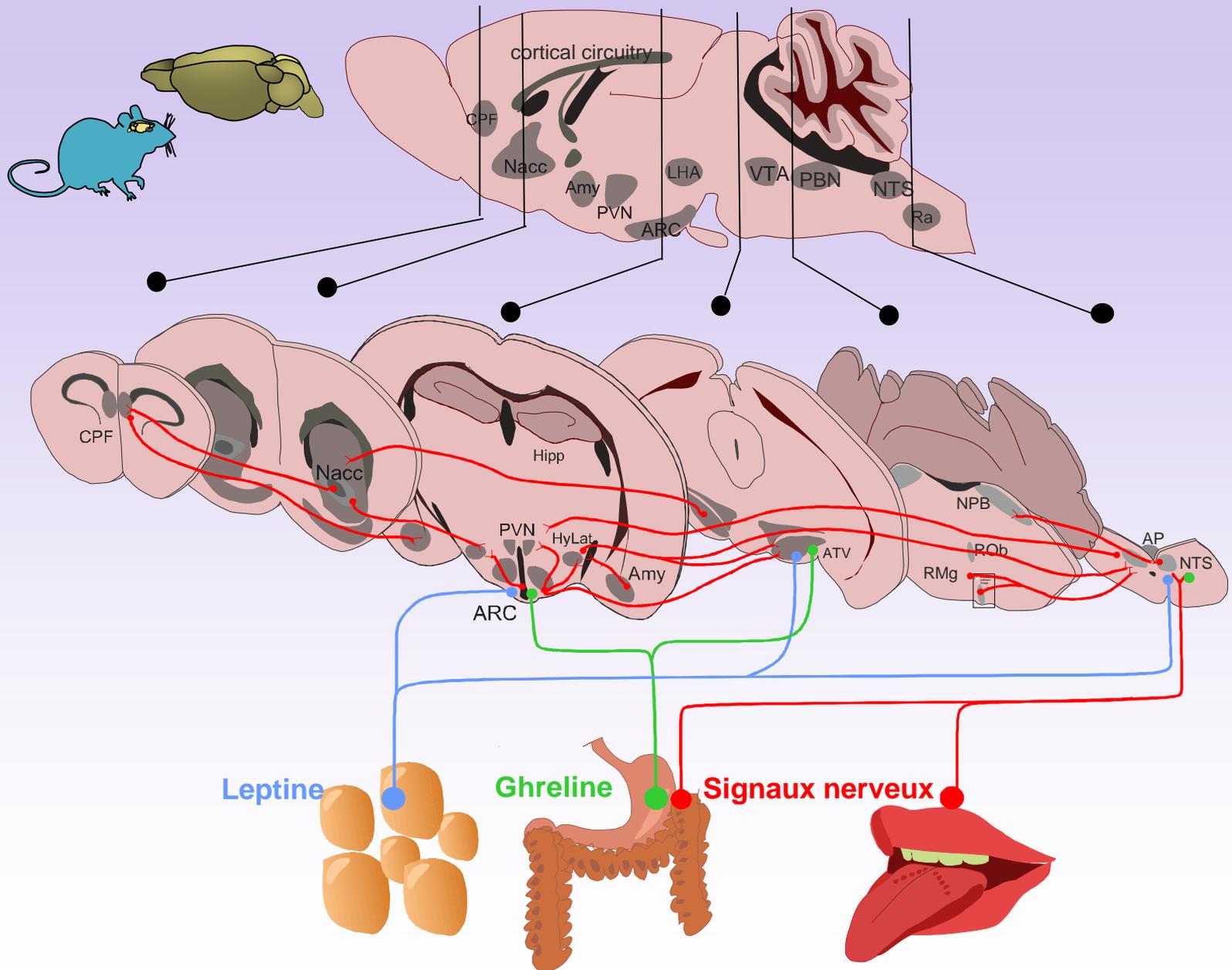
# « L'Évaluation des représentations animales les plus importantes des besoins à l'énergie »



# CONCLUSION

- Les substrats neuroanatomiques qui intègrent les signaux de faim et de satiété se trouvent à la fois dans les structures dites « homéostatiques » mais aussi dans celles régulant l'aspect hédonique associé à la nourriture
- L'expérience même de la récompense associée à la nourriture dépend du contexte environnemental et du statut nutritionnel
- La prise alimentaire est la résultante d'une séquence complexe d'évènement intégrant plusieurs informations à plusieurs niveaux
- La prise alimentaire est la résultante d'une séquence complexe d'évènement intégrant plusieurs informations à plusieurs niveaux

# Les signaux de contrôle de la prise alimentaire



# Remerciements

Thank you for your attention...



USA.  
niter  
dilla

ego,  
USA  
asko

USA  
Güler

DKD  
USA  
shes  
bber

Univ  
Raph  
Aurel  
Céline  
Raph

Univ  
Team  
Chris  
Clau  
Nadi

INSE  
Vince  
Béné

CNR  
Marie

CNR  
Jean  
Jena  
Pasc

Université  
PARIS  
DIDEROT  
75005





# Les nouvelles technologies en neurosciences: Vers une rupture épistémologique?

- **Optogénétique/pharmacogénétique**

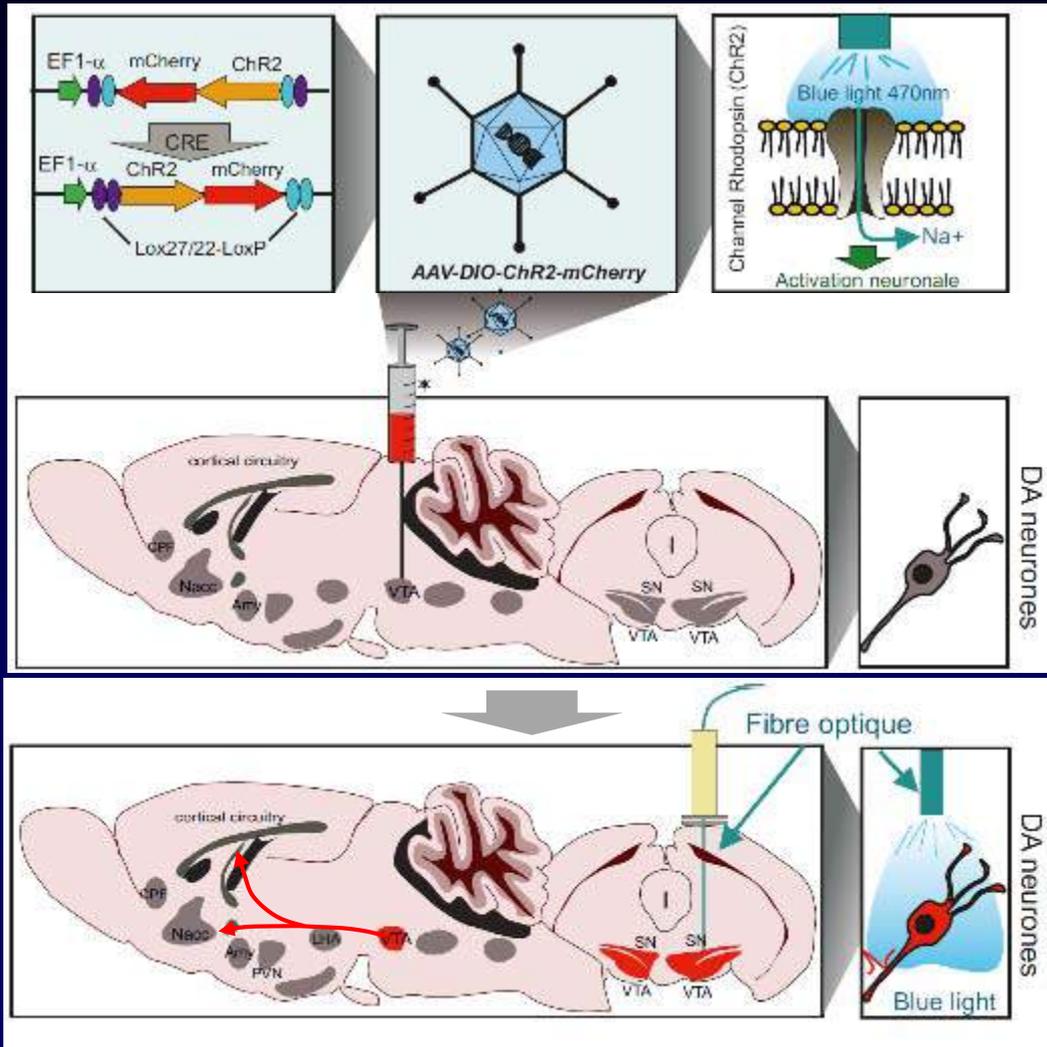
Activer ou inhiber directement in vivo une population neuronale identifiée génétiquement

- **Imagerie calcique génétiquement déterminée**

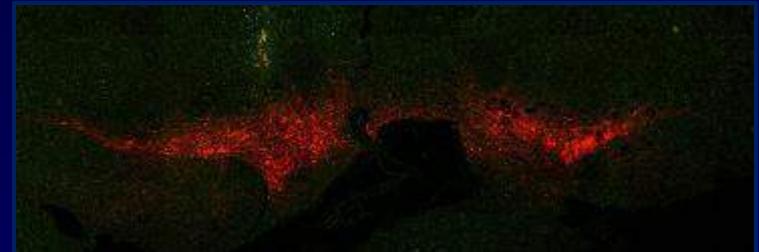
visualiser directement in vivo l'activité d'une population neuronale identifiée génétiquement

Pour la première fois une méthodologie permet de connecter directement la modulation d'un réseau neuronal avec une réponse comportementale

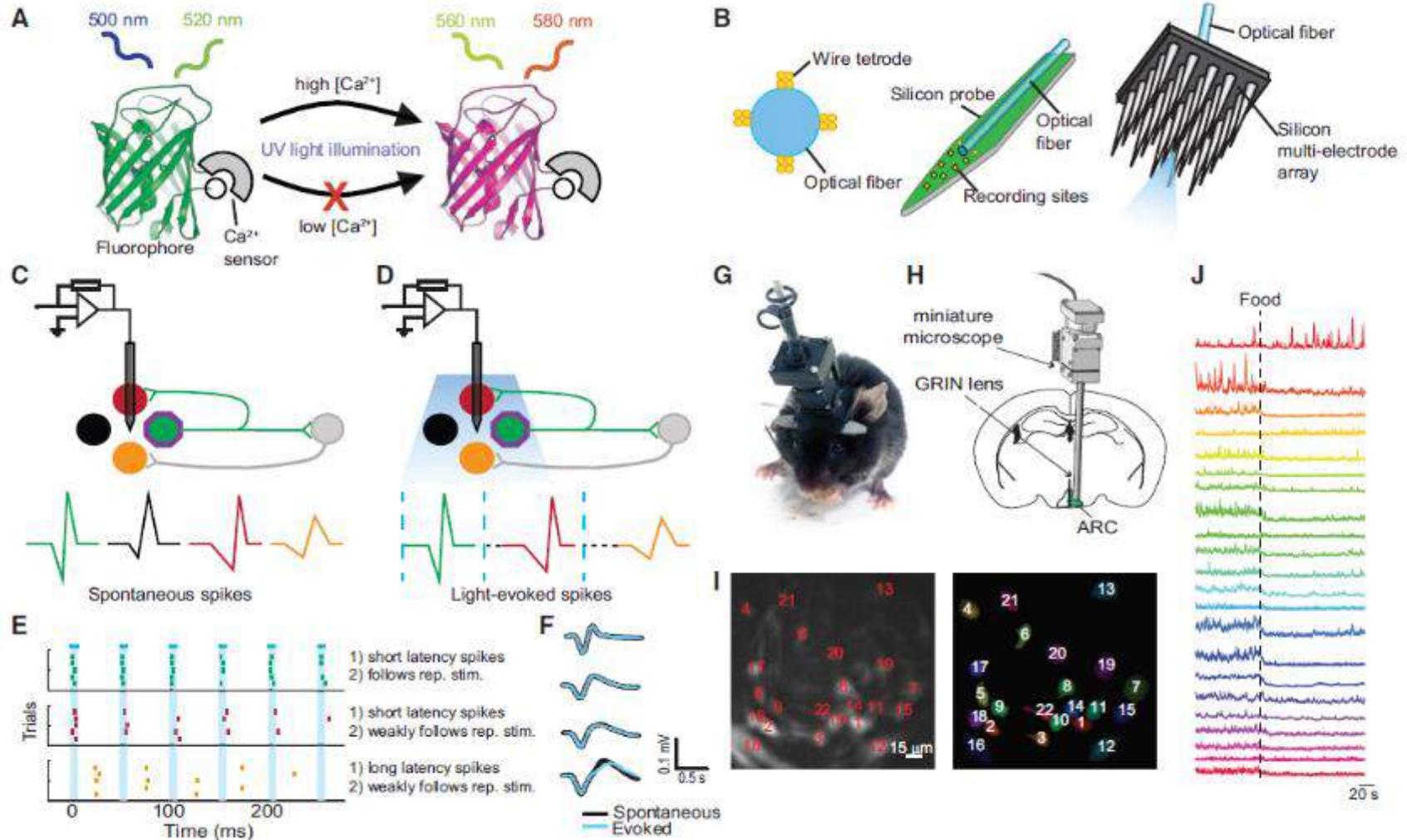
# Un exemple de modulation optogénétique



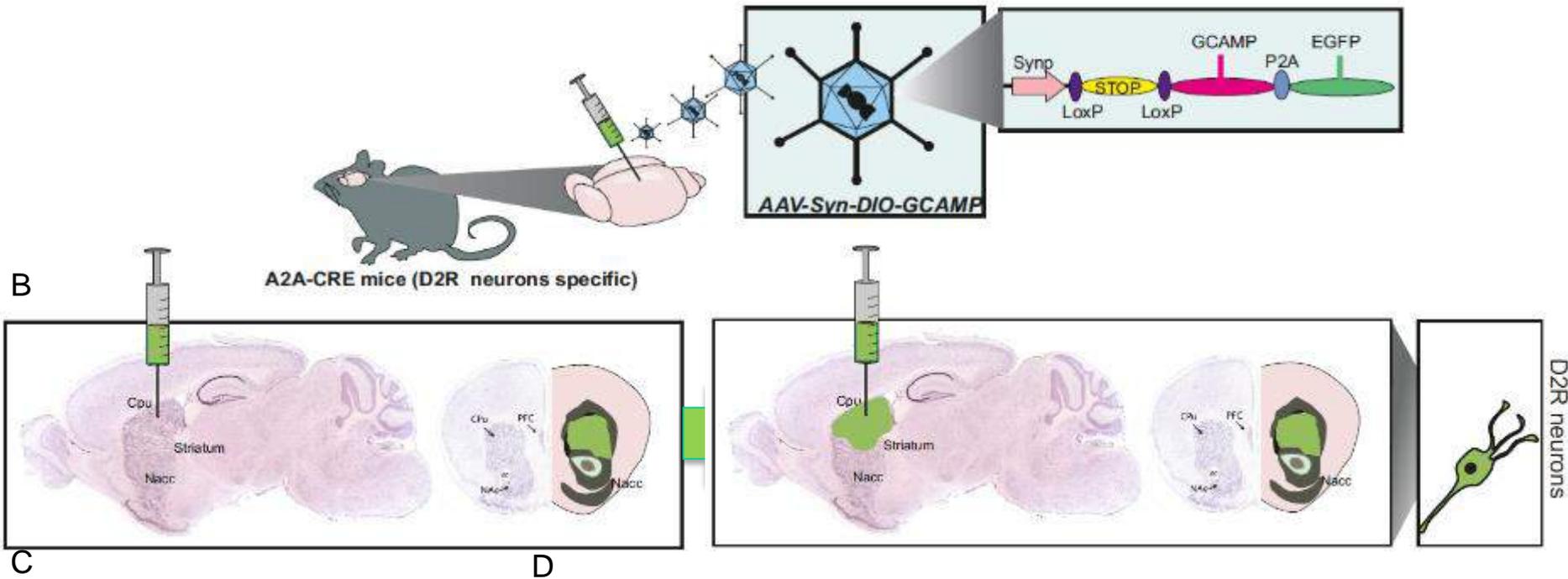
ATV modifié génétiquement par ChR2



# La visualisation directe in vivo de l'activité d'un groupe neuronal précis-approche microendoscope



# La visualisation directe in vivo de l'activité d'un groupe neuronal précis-approche microendoscope



D2R neurons

# Un Cerveau Lésé peut-il se réparer ?

**François  
CHOLLET**  
MD, PhD

Neurology  
Department: Stroke  
Unit  
Toulouse University  
Hospital (CHU)

Neurosciences  
Institute of Toulouse  
CNRS , INSERM,  
University, CHU



**Inserm**



# PLASTICITE DU CERVEAU HUMAIN ADULTE

- Le paradoxe de la récupération fonctionnelle en neurologie clinique
  - Des observations cliniques anciennes de récupération spontanée
  - Le cas de l'enfant : hemispherectomy for epilepsy in children
- L'accident vasculaire cérébral: modèle de lésion cérébrale aiguë et focale
- La plasticité cérébrale: substrat de la récupération fonctionnelle (?)
- Restauration et vicariance
- Des mécanismes cellulaires partiellement identifiés chez l'animal:  
restauration, levée d'inhibition, bourgeonnement synaptique, création de nouvelles synapses

# L'Observation de Dejerine et Dejerine

1902

Hémiplégie  
Cérébrale Infantile

Récupération  
satisfaisante de la  
motricité

Décès Accidentel à  
l'Age de 52 ans



5

**Cas de Déjerine et Déjerine (1902).**  
Coupe transversale passant par la décussation pyramidale chez un sujet ayant présenté une hémiplégie cérébrale infantile. Le faisceau pyramidal homolatéral (Pyhl) à la lésion est atrophié tandis que le faisceau pyramidal issu de l'hémisphère sain (Pyc) est hypertrophié.

# Récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral

## Histoire naturelle

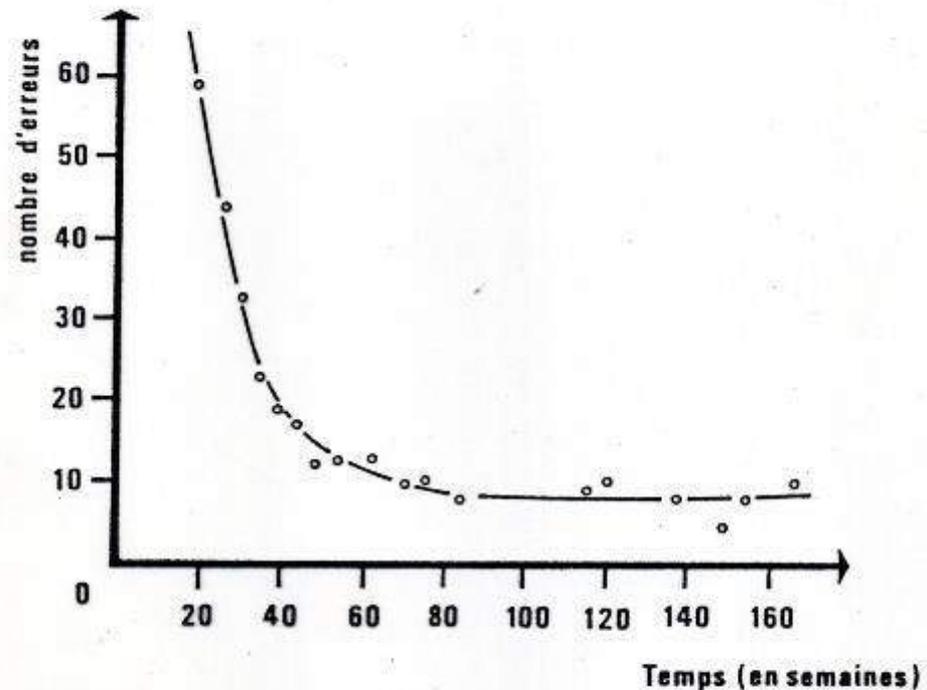
Récupération  
spontanée

Souvent partielle

Exceptionnellement  
totale

Très difficile à anticiper

Décours temporel en  
deux phases



6

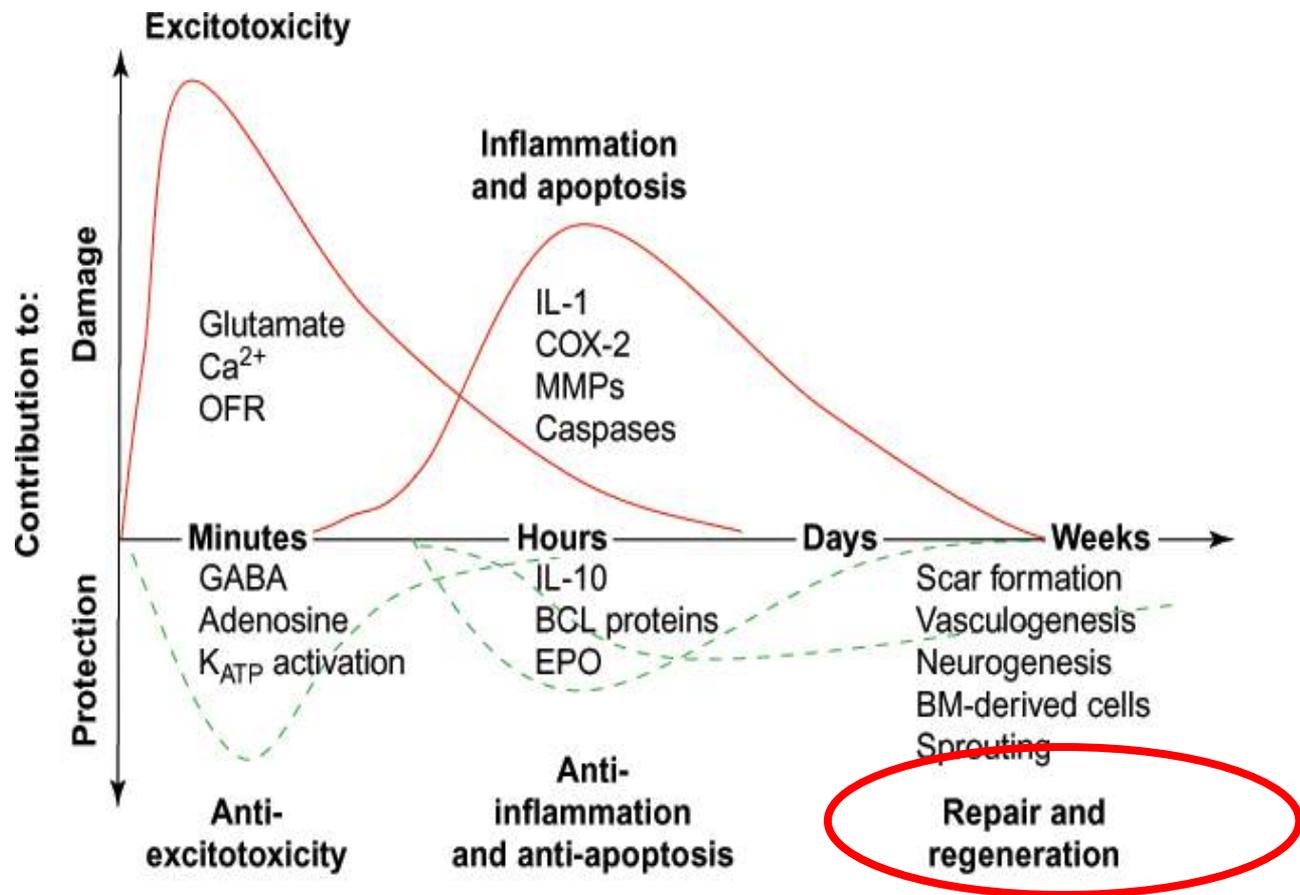
**Exemple de courbe de récupération chez des sujets présentant des troubles de la lecture consécutifs à des lésions cérébrales.**  
Le nombre d'erreurs dans la lecture de textes d'épreuve diminue d'abord rapidement, puis très lentement (d'après [20]).

# Plasticité Cérébrale Post AVC

Des phénomènes  
moléculaires  
complexes

Des cibles  
thérapeutiques

From U Dinargl et  
al  
Trends in  
Neurosciences  
2003

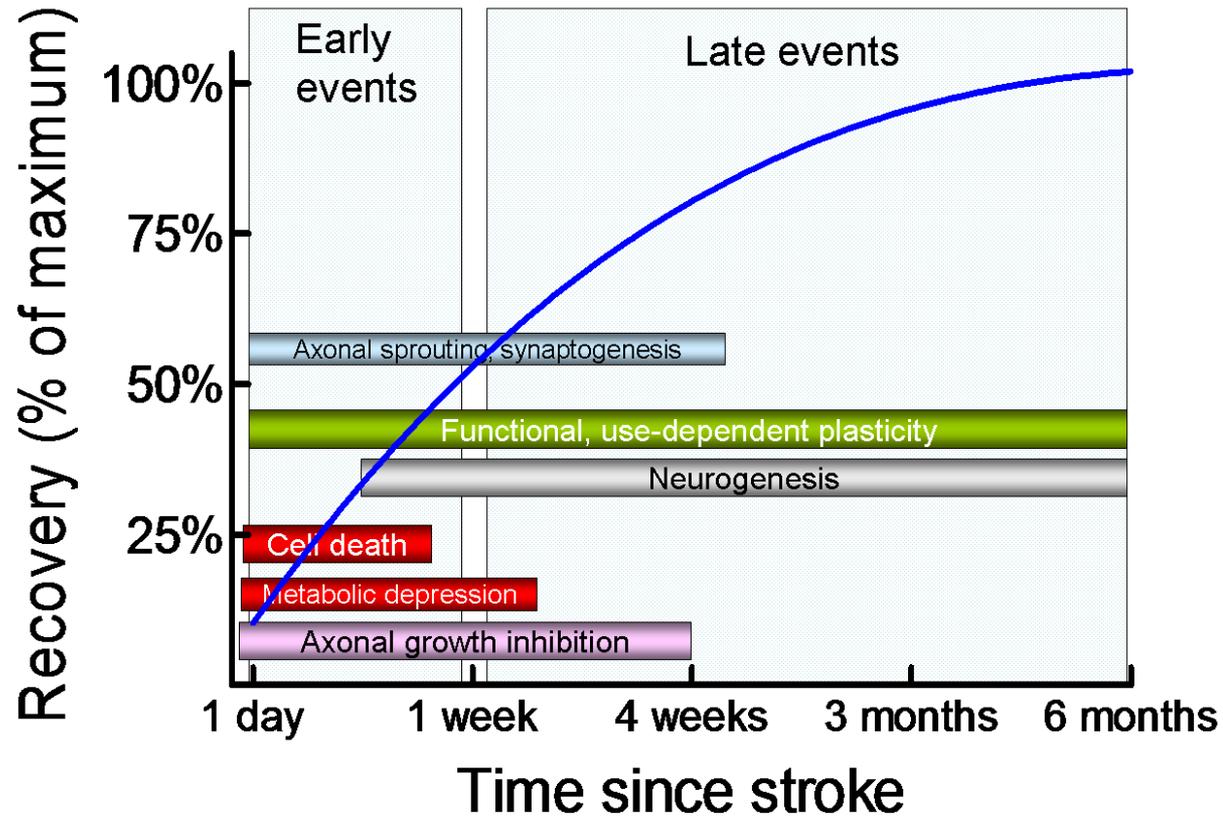


# Plasticité Cérébrale Post AVC

À partir  
d'expérimentations  
animales

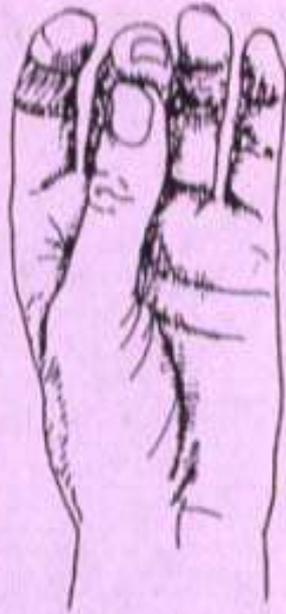
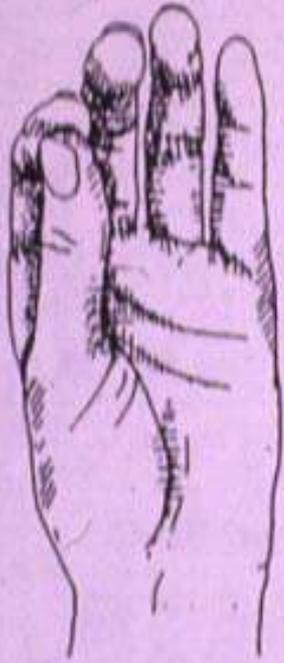
Plusieurs  
mécanismes dans un  
décours temporel  
prolongé

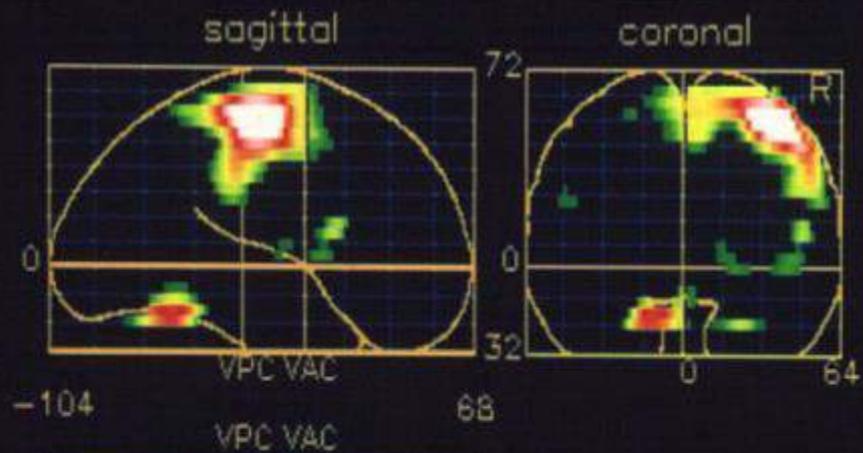
Adapté d'un dessin  
de C. Stinear



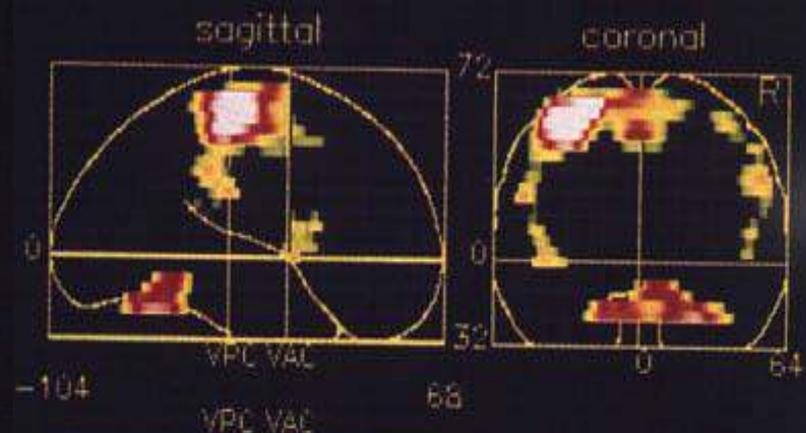
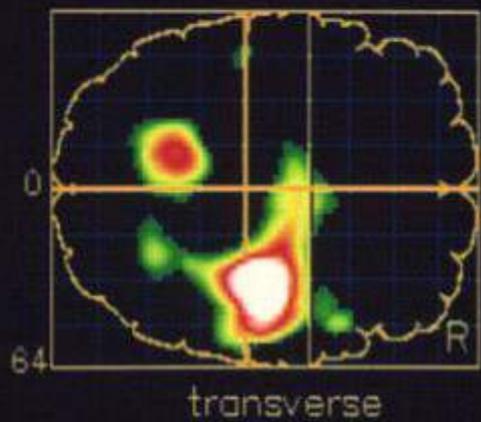
# PLASTICITE DU CERVEAU HUMAIN ADULTE

- Différents aspects de la plasticité cérébrale au cours d'affections neurologiques
- Plasticité cérébrale et récupération fonctionnelle
- Décours temporel de la récupération fonctionnelle
- Modulation de la plasticité cérébrale

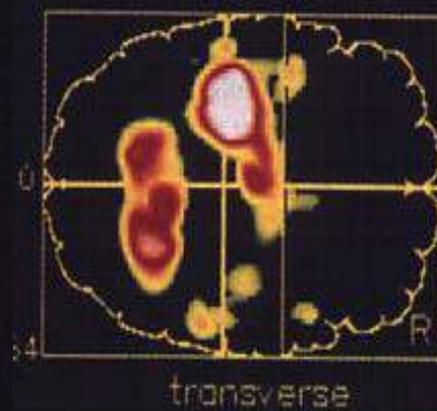




SPM  
projections



SPM  
projections



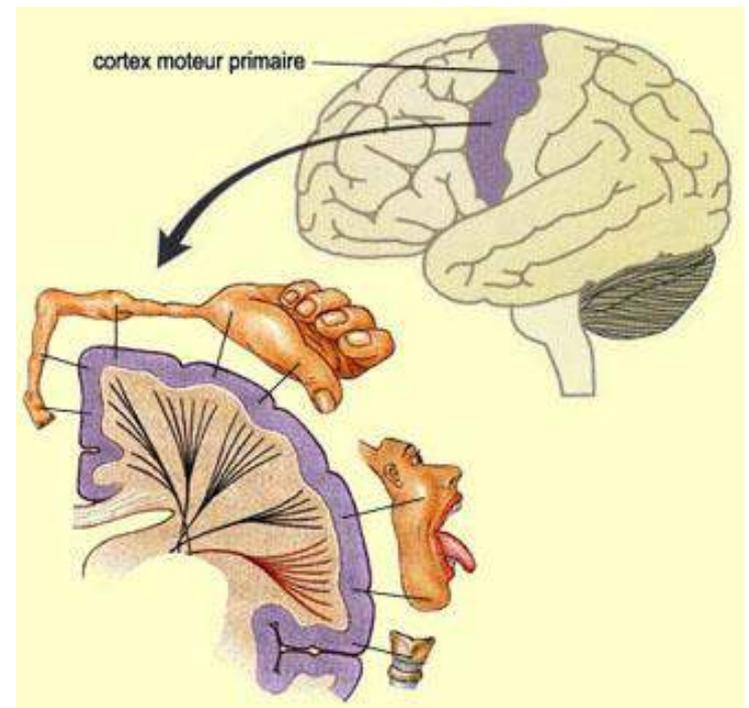
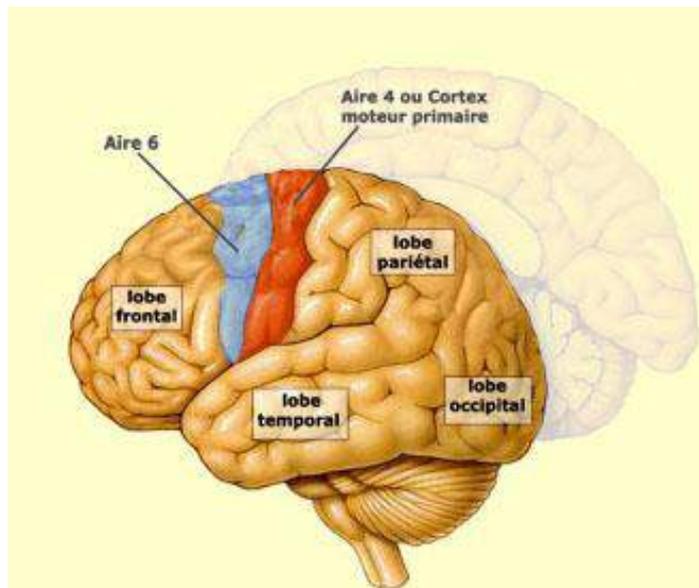
# Modification des cartographies corticales

## Somatotopie de Penfield

Face: +35mm

Main +45 mm

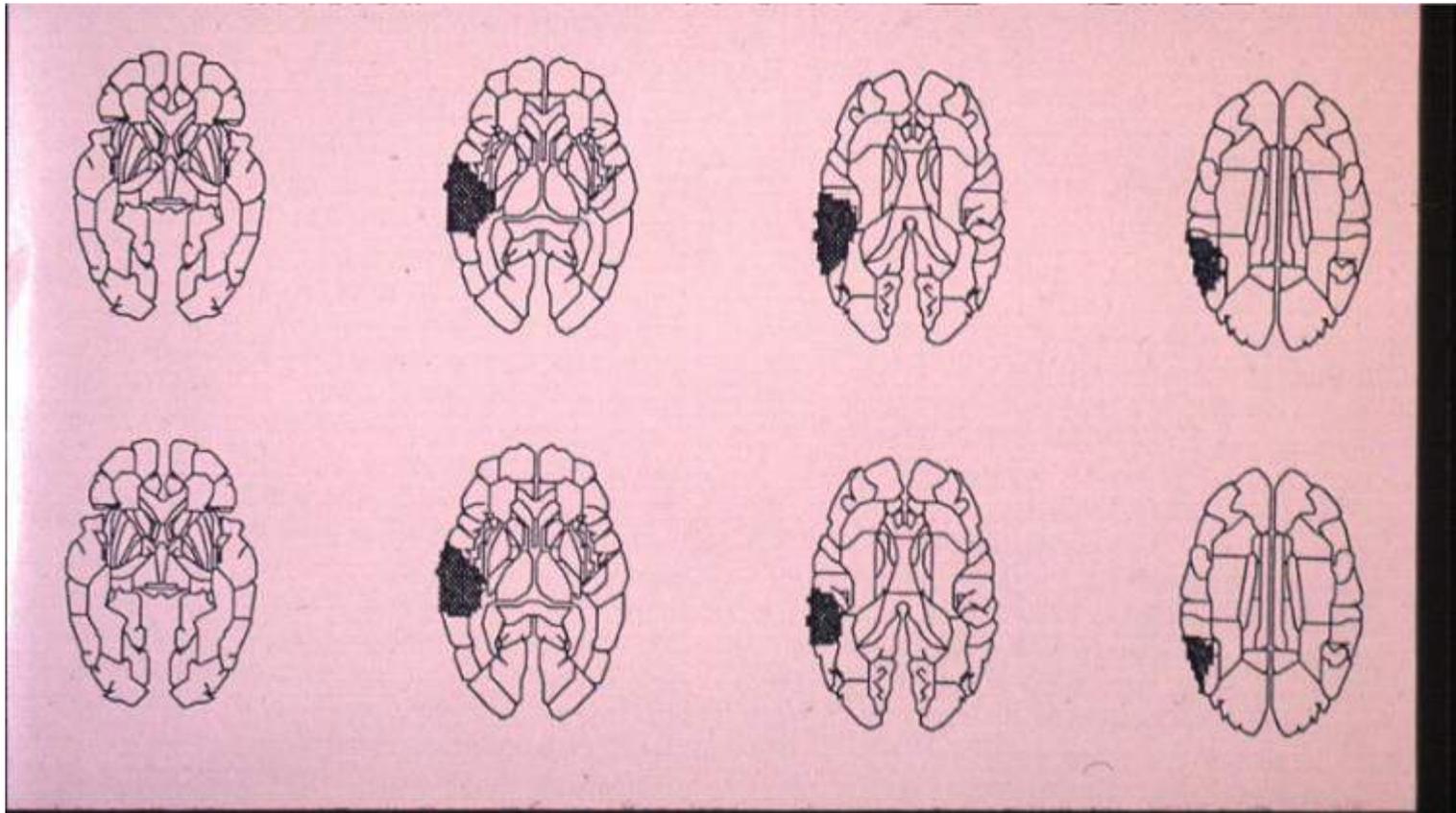
Pied +60mm



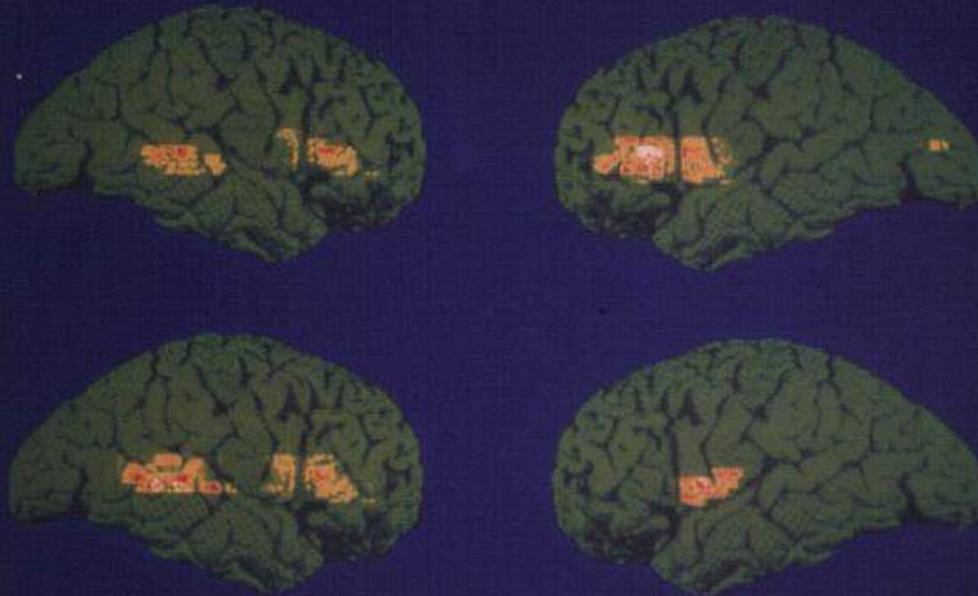
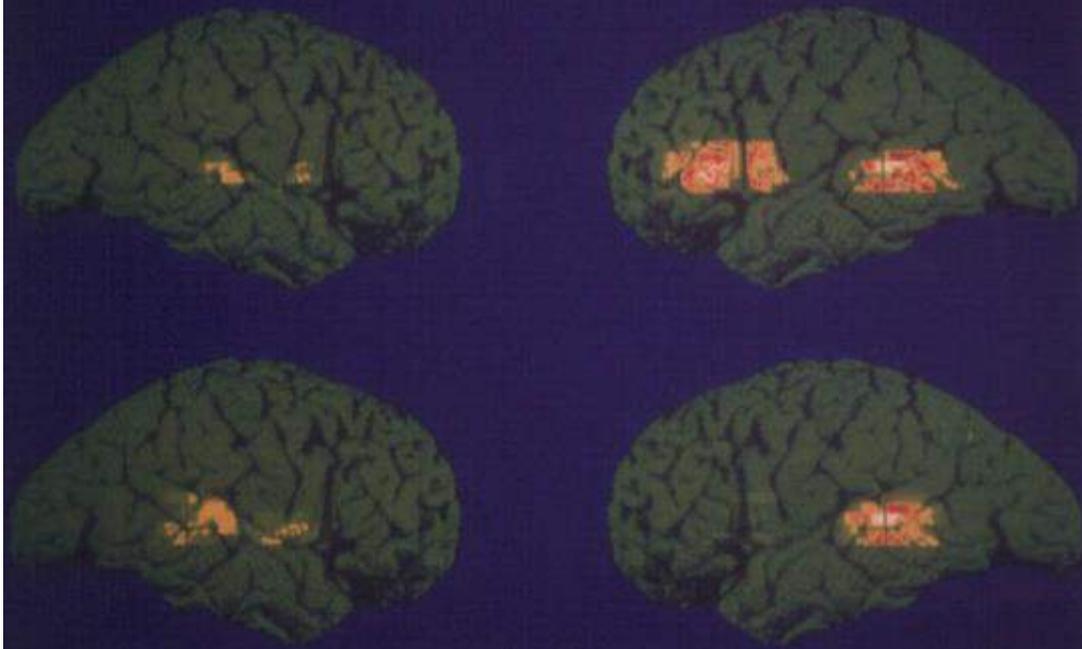


# Recovery from Wernicke's Aphasia: A Positron Emission Tomographic Study

Cornelius Weiller, MD,\* Christian Isensee, MD,† Michel Rijntjes, MD,\* Walter Huber, MD,†  
Stefan Müller, MD,‡ Dirk Bier,‡ Klaus Dutschka,‡ Roger P. Woods, MD,§  
Johannes Noth, MD,† and Hans Christoph Diener, MD\*



# Sujets Normaux



# Sujets Aphasiques

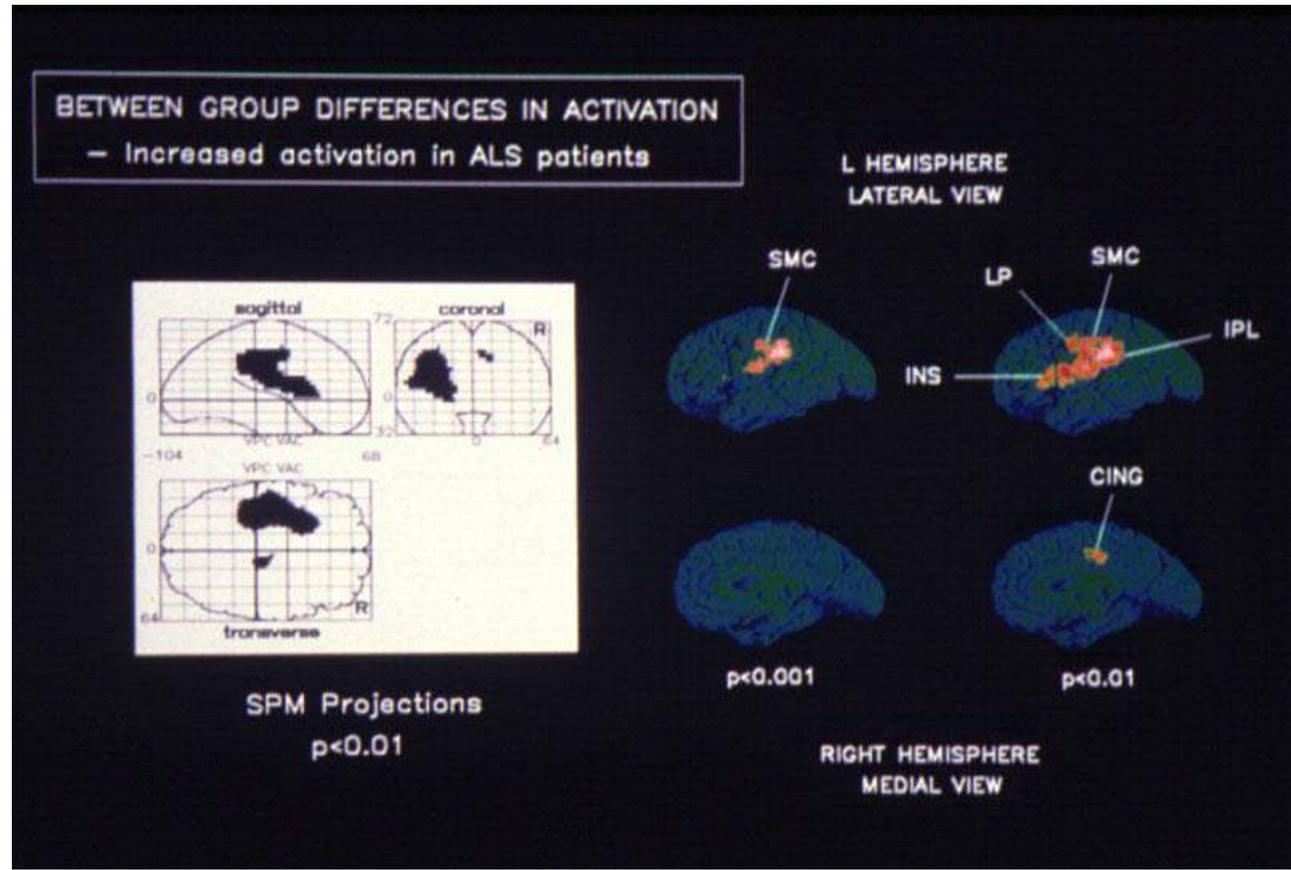
# Sclérose latérale amyotrophique

Maladie de  
Charcot

Dégénérescence des  
neurones moteurs

Maladie fatale

Pas de récupération  
spontanée

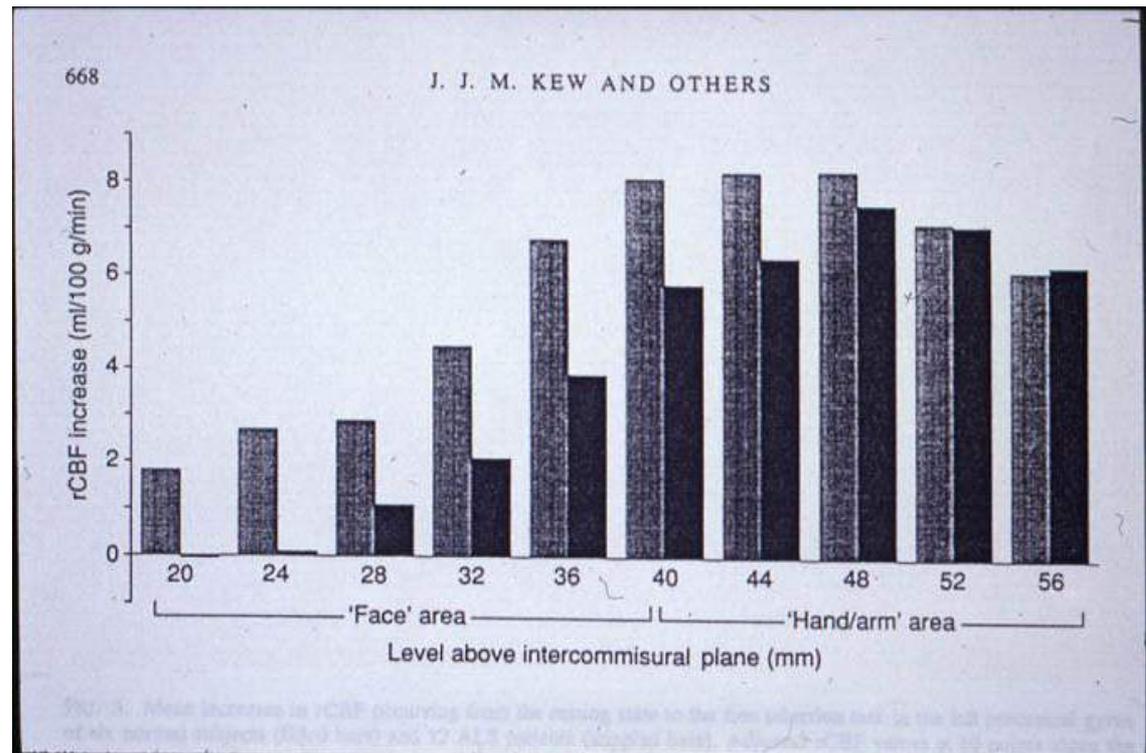


# Sclérose latérale amyotrophique

Maladie de  
Charcot

Modification de la  
somatotopie

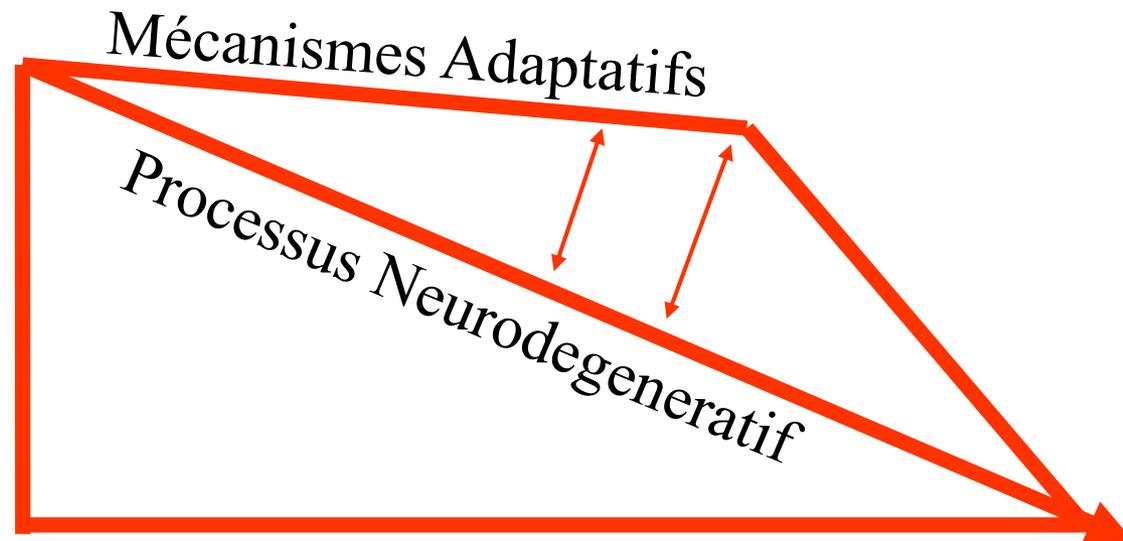
Activation de l'aire  
de la face



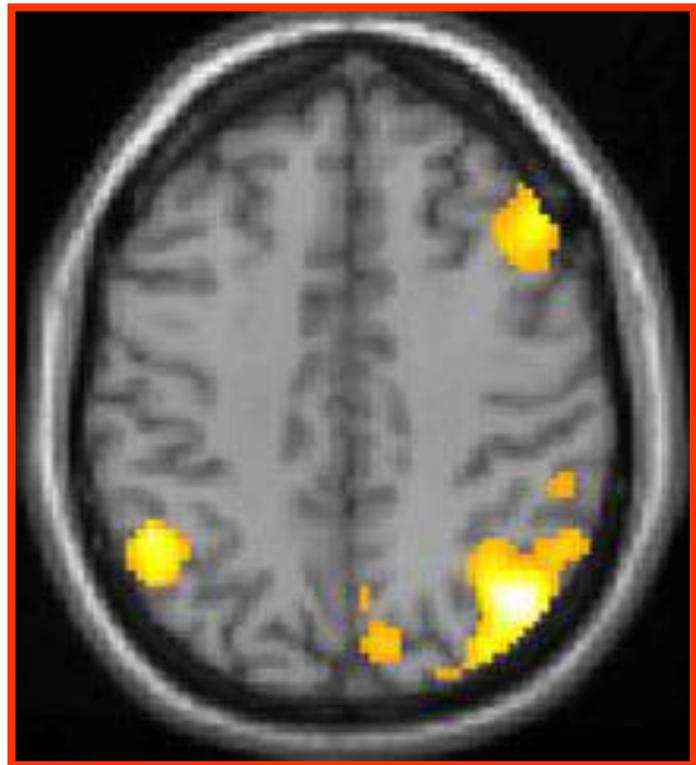
# Maladie d'Alzheimer

Lésion Hippocampique précoce

Trouble de la mémoire épisodique



- Quelles bases neuronales ?

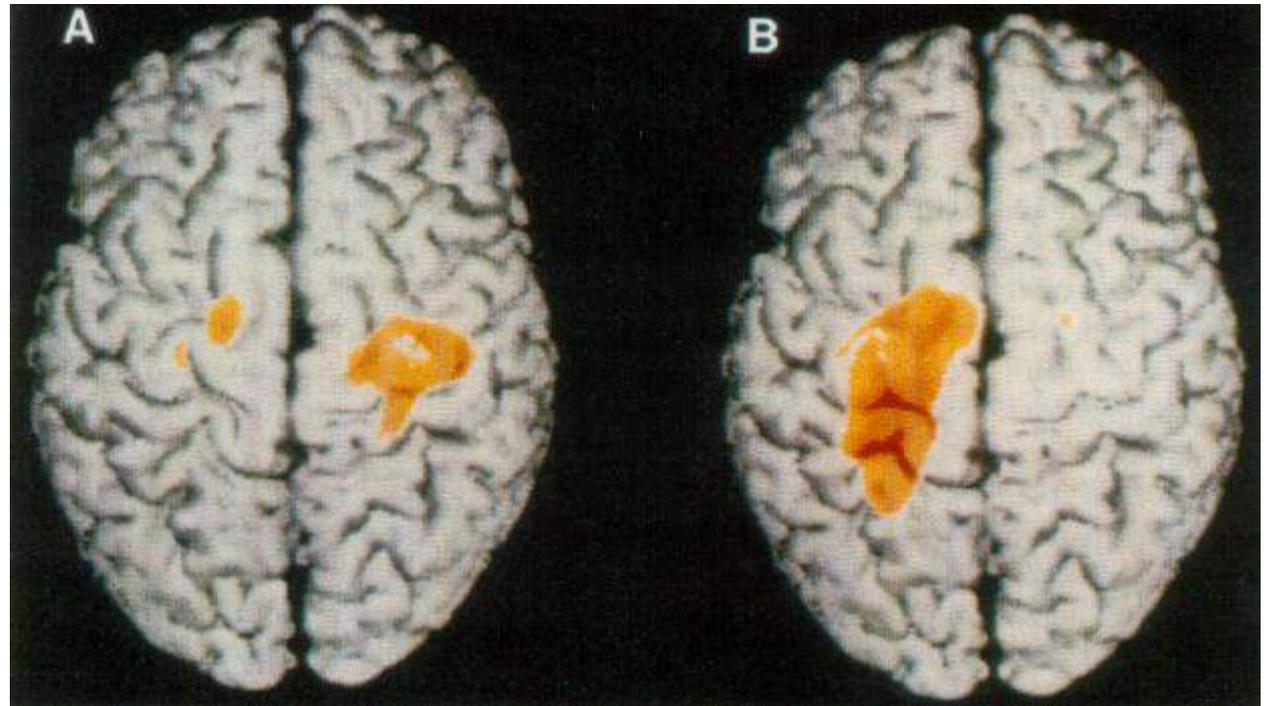


Pariente et al Ann Neurol

# Plasticité post amputation

Amputation post  
traumatique du  
membre  
supérieur

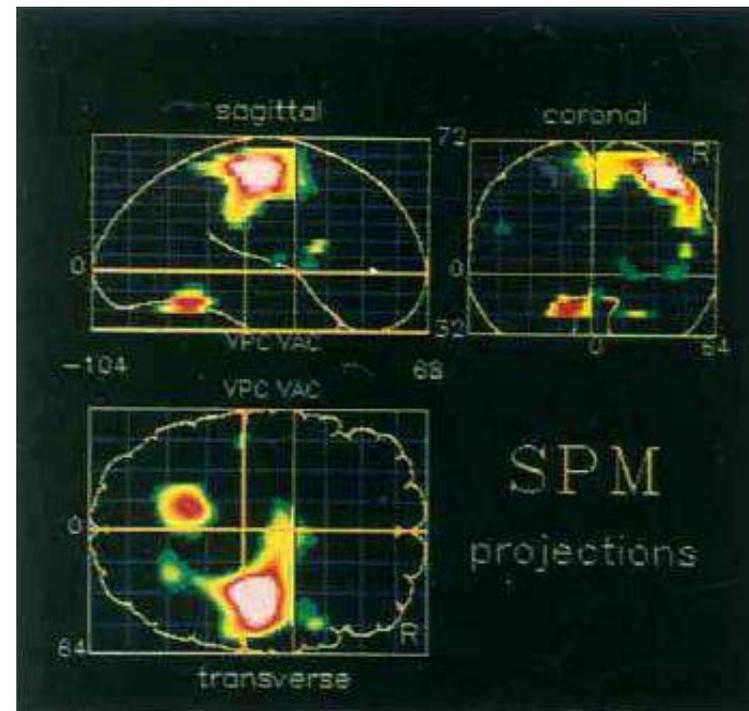
Suppression des  
afférences sensibles  
proprioceptives



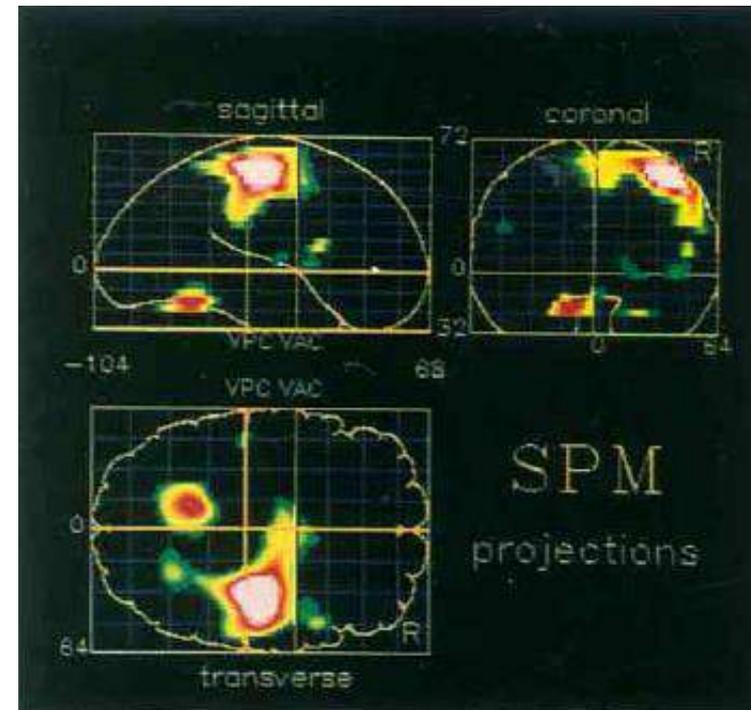
Mouvements du  
bras sain

Mouvements du moignon

- Phénomènes observés après une lésion unique, aiguë et focale du système nerveux central (AVC) :
  - Recrutement de réseaux alternatifs
  - Modification des cartographies corticales
  - Sur activation des cortex actifs
  - Stratégies individuelles



- Phénomènes observés après une lésion unique, aiguë et focale du système nerveux central (AVC) :
  - Non spécifiques d'un système
  - Non spécifiques des AVC
  - Observés au cours des maladies neurodégénératives
  - Parfois indépendants de toute récupération fonctionnelle observable
  - Observés après des lésions du système nerveux périphérique



# PLASTICITE DU CERVEAU HUMAIN ADULTE

- Différents aspects de la plasticité cérébrale au cours d'affections neurologiques
- Plasticité cérébrale et récupération fonctionnelle
- Décours temporel de la récupération fonctionnelle
- Modulation de la plasticité cérébrale

## – Plasticité Cérébrale et récupération fonctionnelle

- Signal IRMf statistiquement corrélé aux scores moteurs mesurés après l'AVC chez les patients en cours de récupération Liepert et al 1998, Musso et al 1999, Nelles et al 2001, Tombari et al 2004.
- Question: rôle fonctionnel des aires recrutées et normalement non fonctionnelles ? Controverse

- Effet délétère (?) des activations de l'hémisphère sain chez des patients porteurs d'un AVC et en cours de récupération (Calautti et 2007, Johansen-Berg 2002, Loubinoux et al 2003, Ward et al 2003, Saur et al 2006)

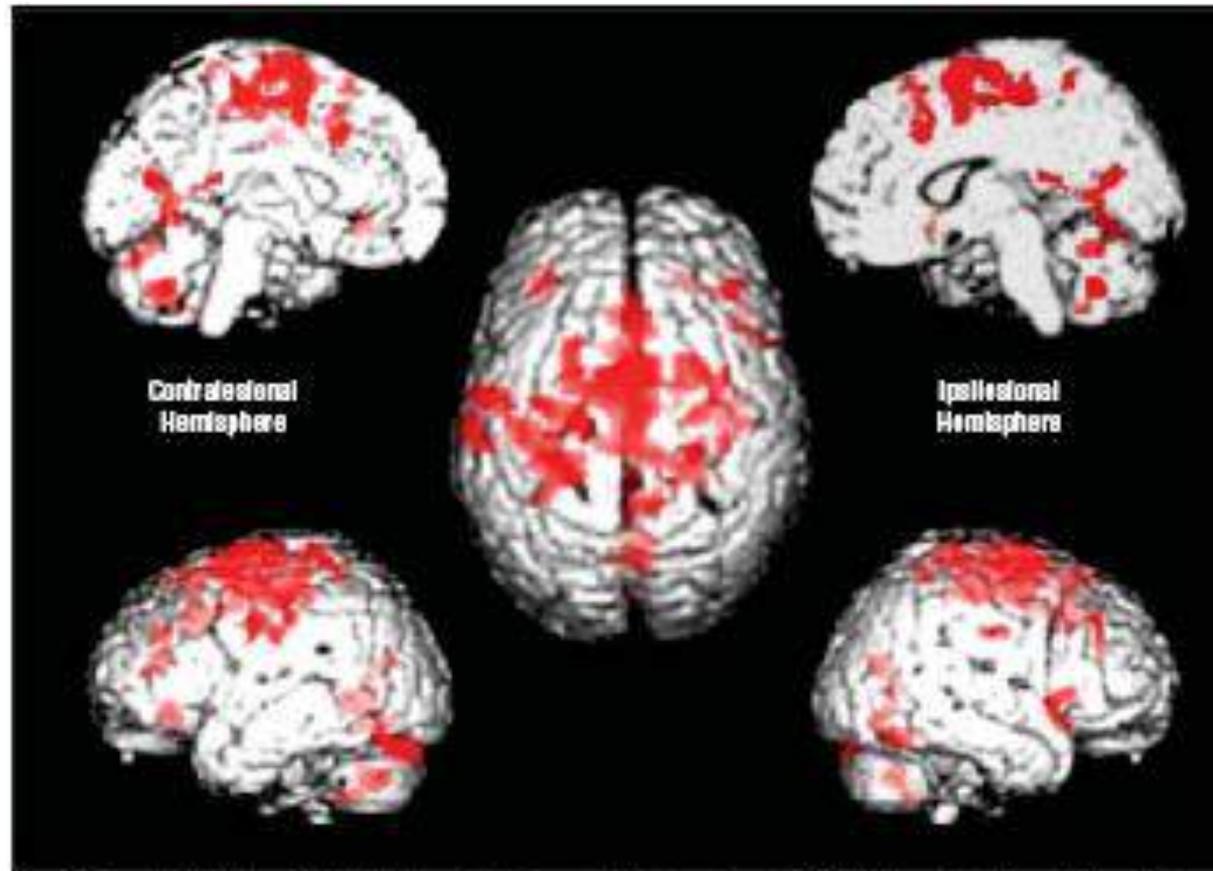


Figure 1. Brain regions (shown in red) in which there is a negative linear correlation between increases in BOLD (blood oxygen level-dependent) signal during hand grip and outcome in a group of patients with chronic stroke. The center brain is shown from above (left hemisphere on the left), and then clockwise from top left, left medial surface, right medial surface, right lateral surface, and left lateral surface.

N. Ward and L.Cohen

# PLASTICITE DU CERVEAU HUMAIN ADULTE

- Différents aspects de la plasticité cérébrale au cours d'affections neurologiques
- Plasticité cérébrale et récupération fonctionnelle
- Décours temporel de la récupération fonctionnelle
- Modulation de la plasticité cérébrale

# fMRI – longitudinal changes after stroke

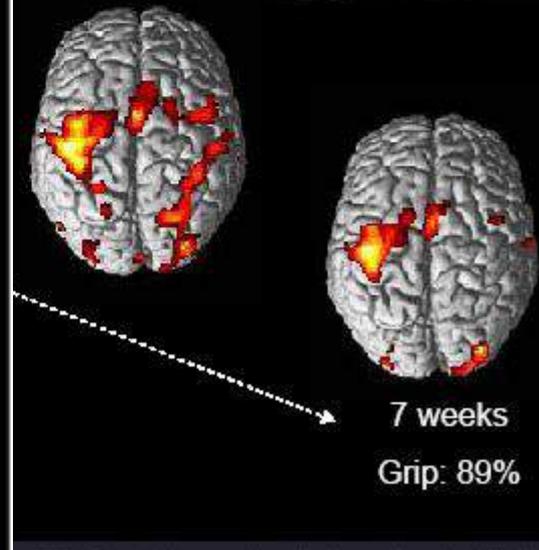
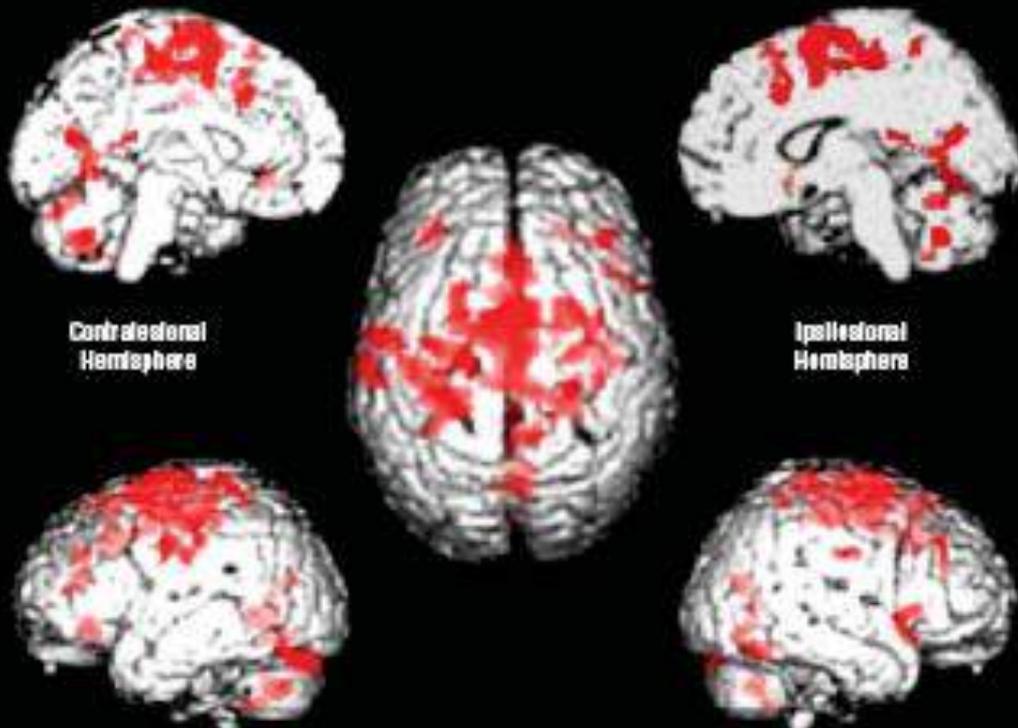


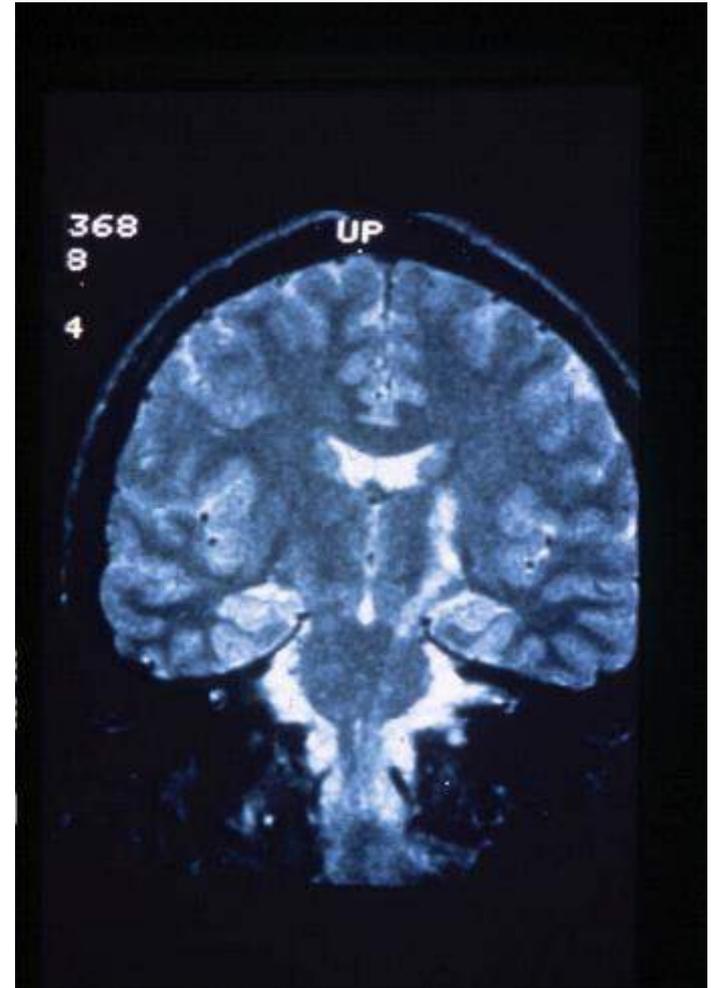
Figure 1. Brain regions (shown in red) in which there is a negative linear correlation between increases in BOLD (blood oxygen level-dependent) signal during hand grip and outcome in a group of patients with chronic stroke. The center brain is shown from above (left hemisphere on the left), and then clockwise from top left, left medial surface, right medial surface, right lateral surface, and left lateral surface.

# PLASTICITE DU CERVEAU HUMAIN ADULTE

- Différents aspects de la plasticité cérébrale au cours d'affections neurologiques
- Plasticité cérébrale et récupération fonctionnelle
- Décours temporel de la récupération fonctionnelle
- Modulation de la plasticité cérébrale

# Peut on améliorer la récupération fonctionnelle après un AVC ?

- La plasticité cérébrale est le substrat neuronal de la récupération fonctionnelle
- Peut on la moduler?
  - Quel rôle pour la rééducation ?
  - Quelle place pour les médicaments ?

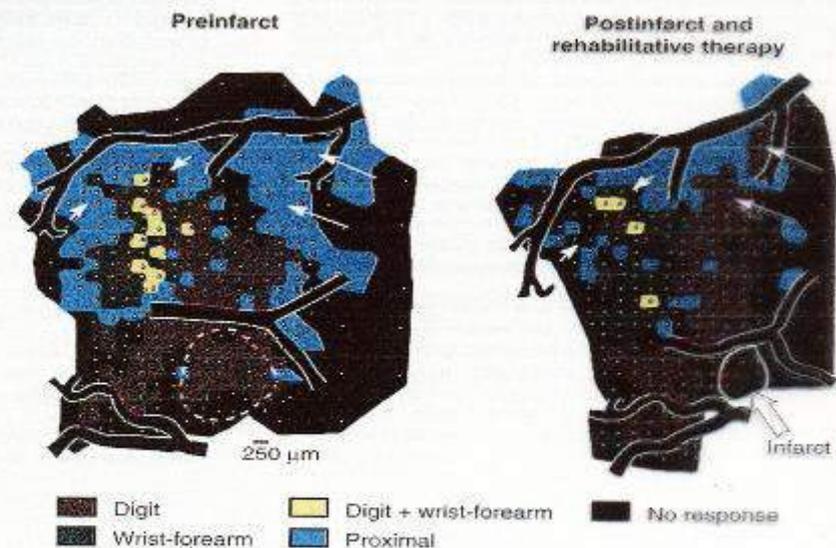


# Neural Substrates for the Effects of Rehabilitative Training on Motor Recovery After Ischemic Infarct

Randolph J. Nudo,\* Birute M. Wise, Frank SiFuentes, Garrett W. Milliken†

Substantial functional reorganization takes place in the motor cortex of adult primates after a focal ischemic infarct, as might occur in stroke. A subtotal lesion confined to a small portion of the representation of one hand was previously shown to result in a further loss of hand territory in the adjacent, undamaged cortex of adult squirrel monkeys. In the present study, retraining of skilled hand use after similar infarcts resulted in prevention of the loss of hand territory adjacent to the infarct. In some instances, the hand representations expanded into regions formerly occupied by representations of the elbow and shoulder. Functional reorganization in the undamaged motor cortex was accompanied by behavioral recovery of skilled hand function. These results suggest that, after local damage to the motor cortex, rehabilitative training can shape subsequent reorganization in the adjacent intact cortex, and that the undamaged motor cortex may play an important role in motor recovery.

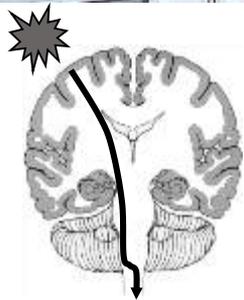
**Fig. 2.** Reorganization of hand representations in the primary motor cortex before infarct (left) and after a focal ischemic infarct and rehabilitative training (right). At each microelectrode penetration site (small white circles), ICMS techniques were used to define movements evoked by near-threshold electrical stimulation ( $<30 \mu\text{A}$ ). In this animal, the infarct destroyed 21.6% of digit and 4.1% of wrist-forearm representation. After rehabilitative training, the spared digit representational area increased by 14.9% and the spared wrist-forearm representational area increased by 58.5%. The dashed circle in the preinfarct map encompasses cortical territory targeted for ischemic infarct. The large white arrow in the postinfarct map indicates the infarcted region. The reduction in size of the infarcted zone is attributable to tissue necrosis during the rehabilitation period. Long thin arrows point to adjacent, undamaged cortex in which digit representations (red) appear to have invaded regions formerly occupied by representations of the elbow and shoulder (blue). Short thin arrows point to wrist-forearm representations (green) that appear to have invaded digit, elbow, and shoulder representations.



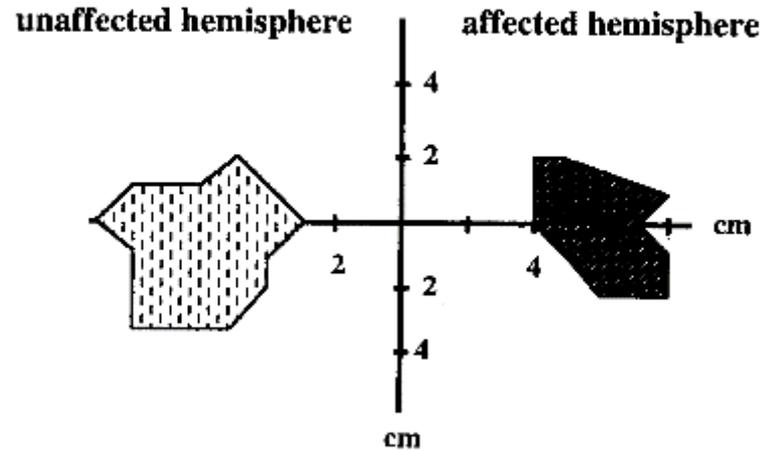
# **Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients**

J. Liepert<sup>a,\*</sup>, W.H.R. Miltner<sup>b</sup>, H. Bauder<sup>b</sup>, M. Sommer<sup>b</sup>,  
C. Dettmers<sup>a</sup>, E. Taub<sup>c</sup>, C. Weiller<sup>a</sup>

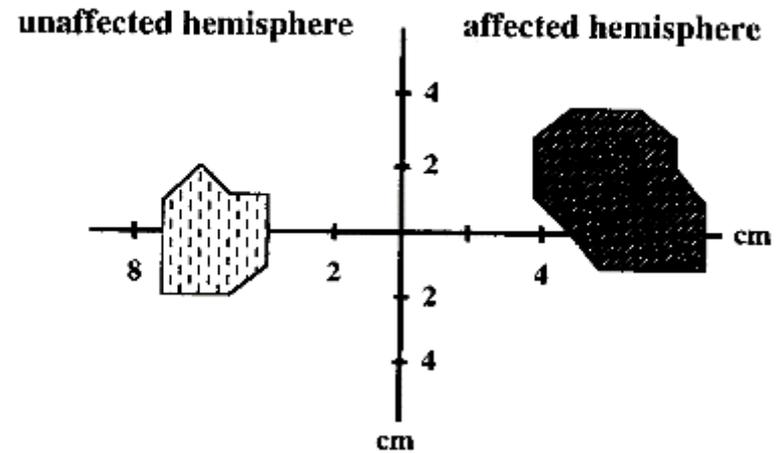
Stimulation  
magnétique Trans  
crânienne  
Potentiel évoqué



**APB cortical area sizes before training**



**APB cortical area sizes after training**



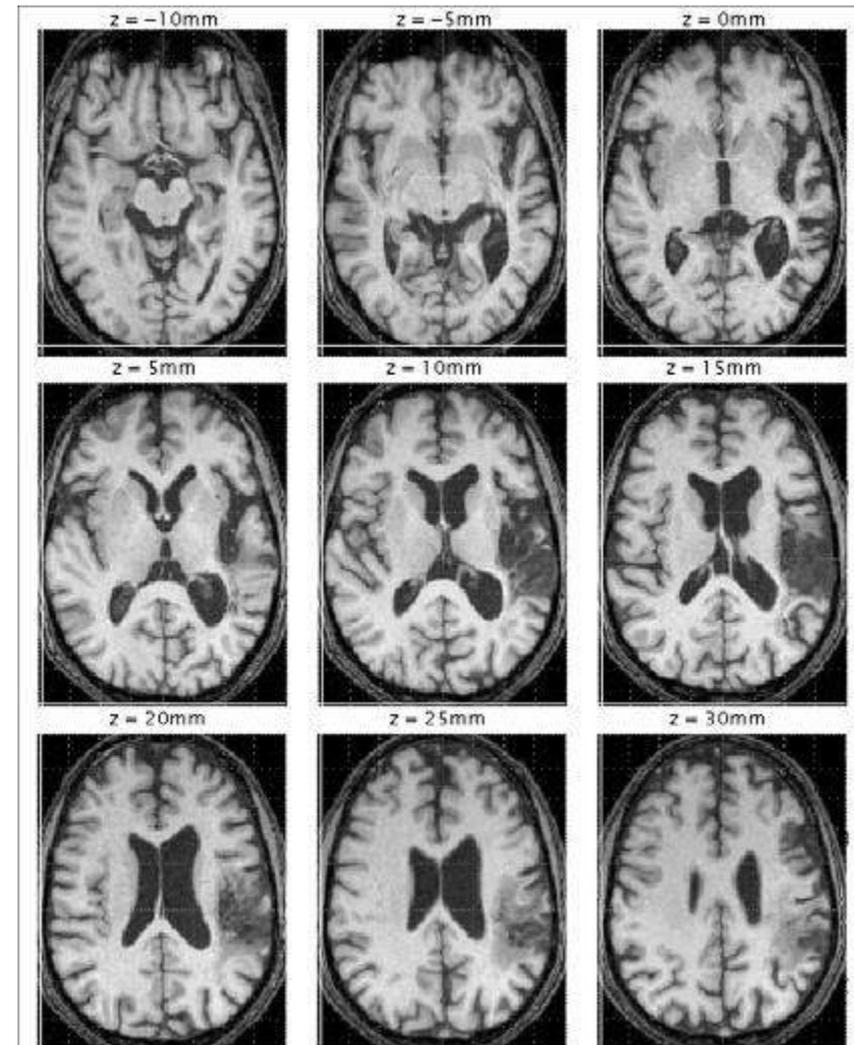
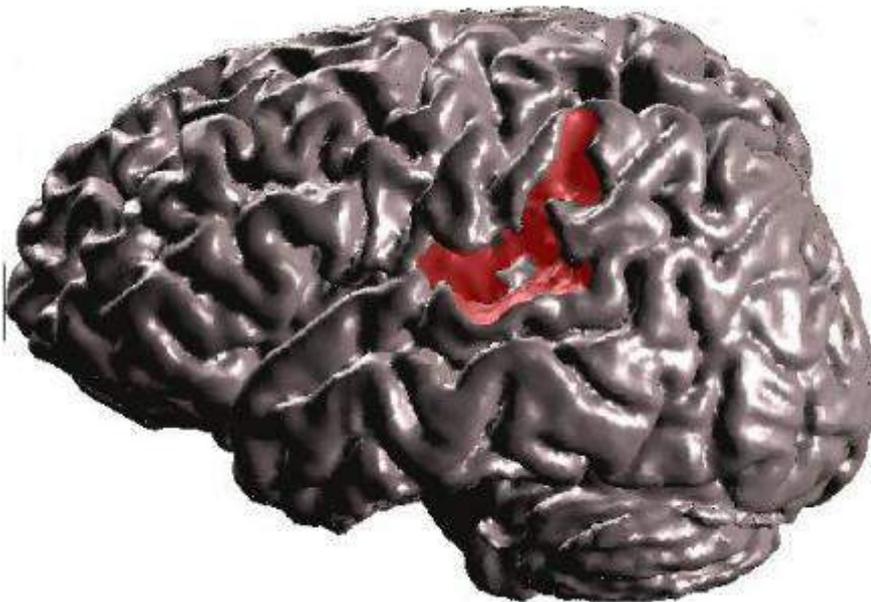
M X Ve., 42 ans, Droitier

AVCI Artère Cérébrale Moyenne Gauche

Tableau clinique:

→ Aphasie de CONDUCTION

→ Apraxie du Langage

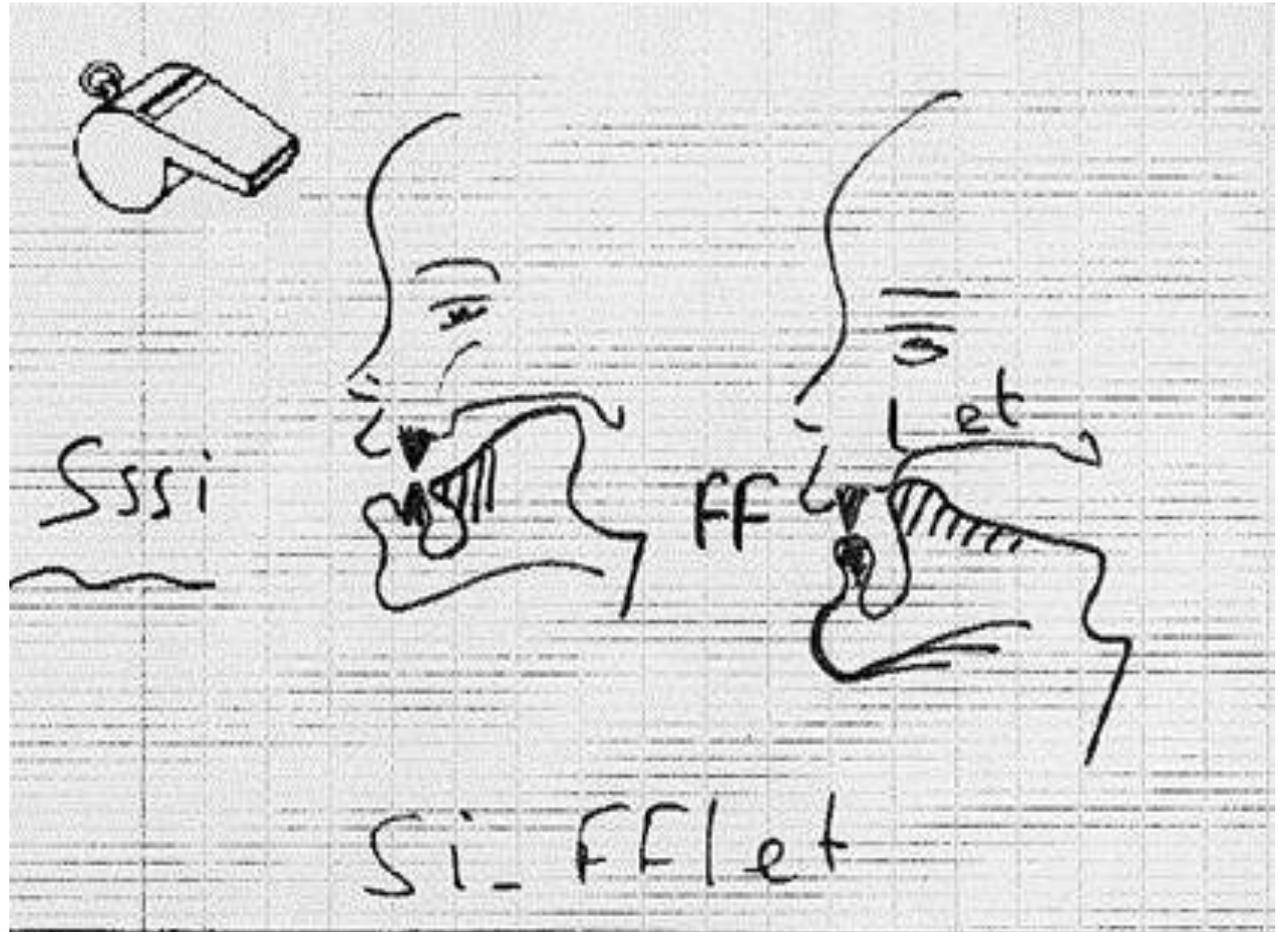


# Rééducation Orthophonique

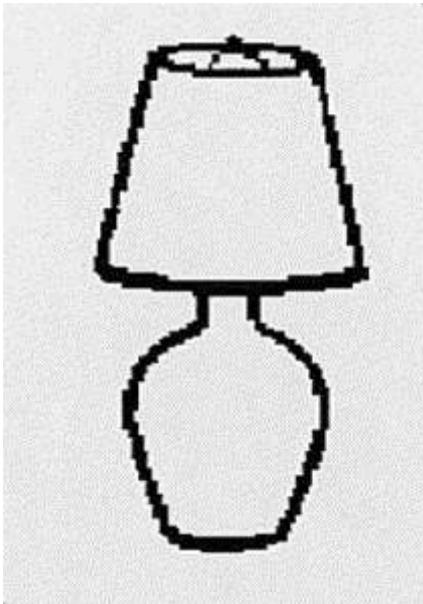
**Apprentissage,  
par voie visuelle,  
de  
l'enchaînement  
des positions de  
l'appareil bucco-  
phonatoire pour  
une production  
correcte –**

**6 semaines, 6j/7**

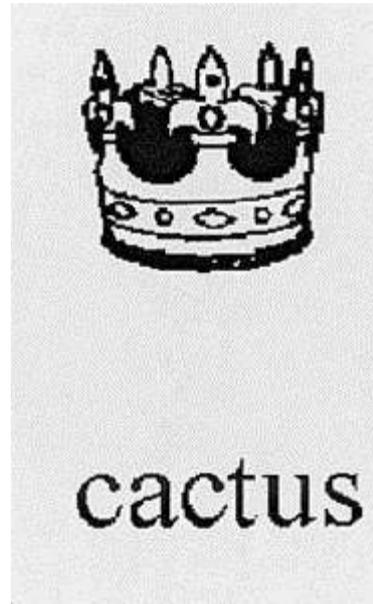
**30 images**



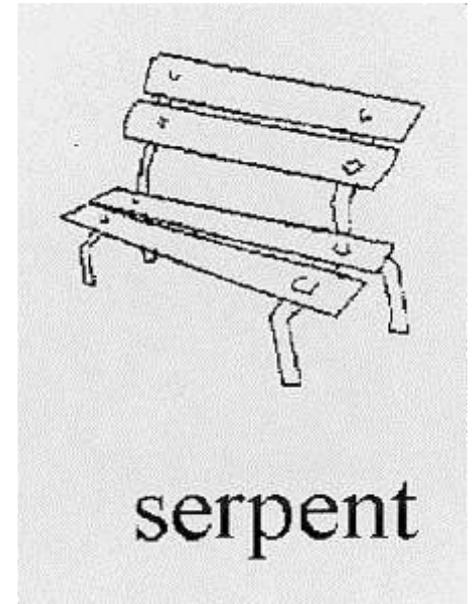
**1 tache de DÉNOMINATION à  
haute voix d'images,  
(2 runs de 30 items chacun)**



**1 tache de JUGEMENT DE RIME  
(réponse OUI/NON à haute voix)  
(2 runs de 30 items chacun) ⇒ MEMES  
images qu'en dénomination**



cactus



serpent

# RESULTATS COMPORTEMENTAUX

## Effets de la rééducation

### JUGEMENT DE RIME:

- Témoins 94.5%
- X Ve avant 93%
- X Ve après 95%

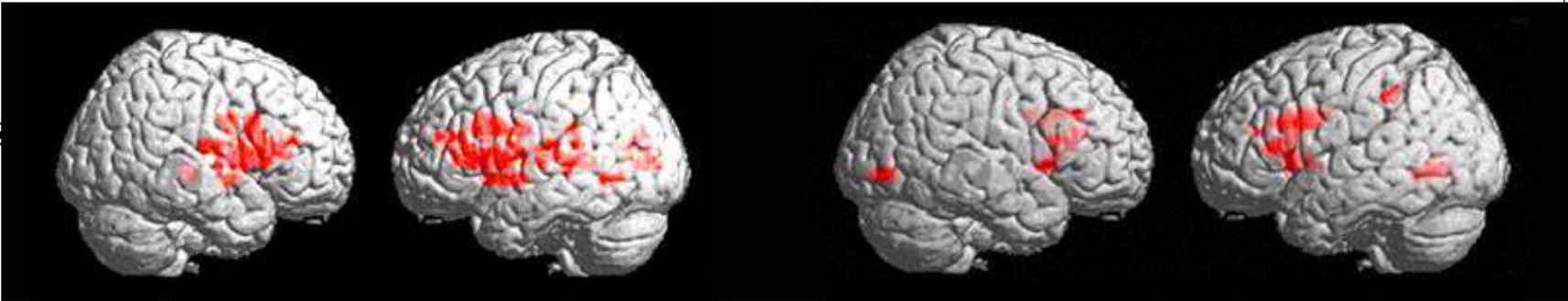
### DENOMINATION:

- Témoins: 94.5%
- X Ve avant: 20%
- X Ve après: 56.7%(\*)

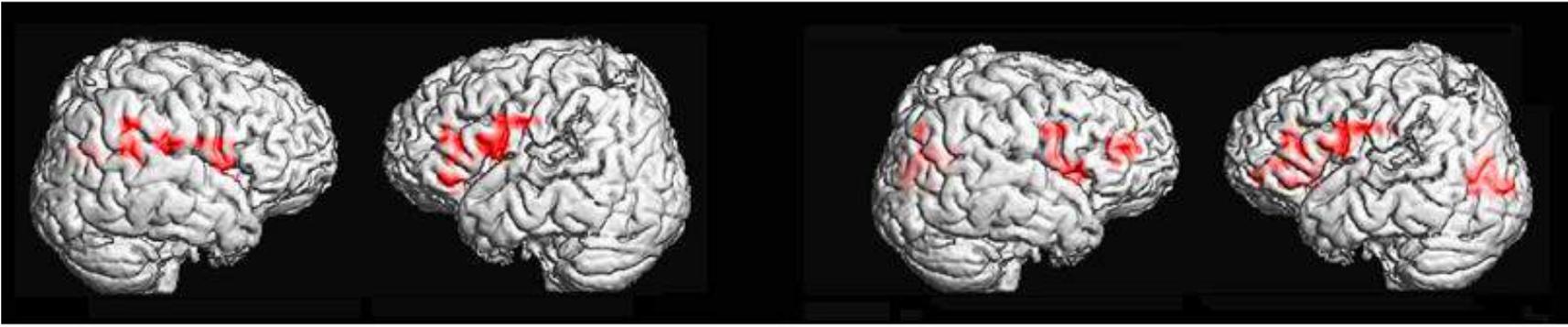
**DENOMINATION**

**RIME**

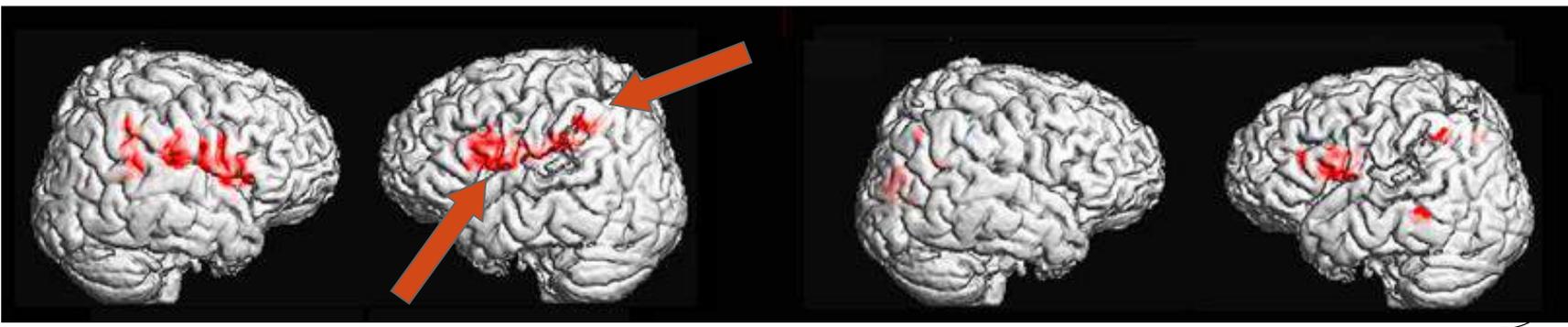
**Témoins**



**X Ve..  
Avant**



**X Ve..  
Après**



- **La rééducation permet:**
  - L'amélioration des performances y compris 2 ans après le début des troubles
  - Une modification des réseaux fonctionnels cérébraux:
  - Mais:
    - Type de rééducation
    - Quand ?
  - Qualité de vie ? Retour à une vie professionnelle ?

# Effets des médicaments sur la récupération fonctionnelle (modèles animaux)

- Effets négatifs
- Médicaments inhibiteurs
- Effets Positifs
- Médicaments excitateurs

phenytoïn  
phenobarbital  
haloperidol  
diazepam  
prazosin

amphetamine  
yohimbine  
idazoxan  
despiramine  
fluoxetine  
trazodone

# Effets des médicaments sur la récupération fonctionnelle

## (modèles animaux)

- Données générales issues de modèles animaux
  - Large interaction entre médicaments et récupération fonctionnelle
  - Rôle des monoamines: sérotonine, noradrénaline, dopamine...et antidépresseurs
  - Des mécanismes cellulaires encore mal connus
- Effets dépendants de la dose, du mode d'administration
- Beaucoup d'études concernent la motricité. Quelques unes la mémoire.
- Notion de fenêtre thérapeutique
- Indiscociable de la rééducation ? ?

# Récupération fonctionnelle après AVC: monoamines et antidépresseurs

**A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients**

Michele Acler · E. Robol · A. Fiaschi ·  
P. Manganotti

Vingt patients porteurs d'une hémiplégié:  
10 traités par citalopram (10mg/j) et  
10 par placebo. Physiothérapie. Un  
mois.

**Table 1** Patients' characteristics

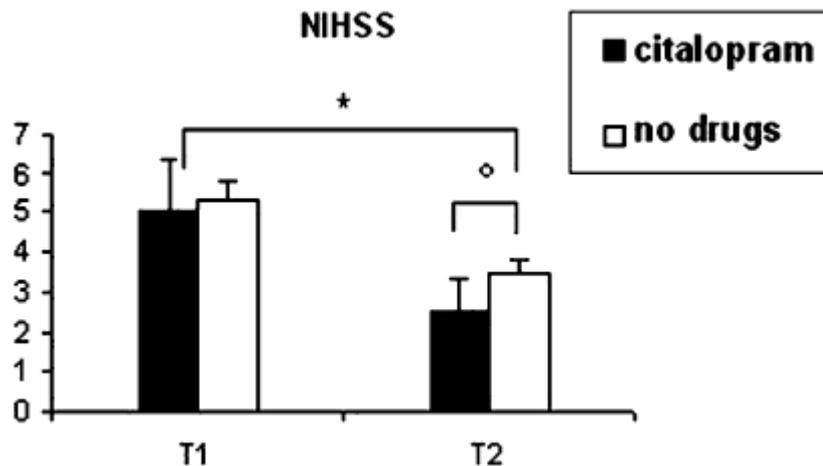
	Citalopram group	No drug group
No.	10	10
Mean age	68 ( $\pm 7$ )	65 ( $\pm 9$ )
Sex (M/F)	6/4	6/4
Cort-subcort/subcort	6/4	7/3
Side of lesion (L/R)	6/4	8/2
NIHSS	5	5.3
BI	61	60
HDRS	9.9	10

BI Barthel Index, HDRS Hamilton Depressive Rating Scale

# Récupération fonctionnelle après AVC: monoamines et antidépresseurs

**A double blind placebo RCT to investigate the effects  
of serotonergic modulation on brain excitability and motor  
recovery in stroke patients**

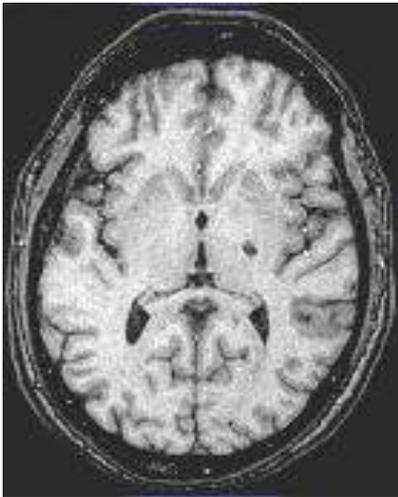
Michele Acler · E. Robol · A. Fiaschi ·  
P. Manganotti



Amélioration du NIHSS chez les  
patients traités par citalopram

# Fluoxetine Modulates Motor Performance and Cerebral Activation of Patients Recovering from Stroke

Jérémie Pariente, MD,<sup>1,2</sup> Isabelle Loubinoux, PhD,<sup>1</sup> Christophe Carel, MD,<sup>1,2</sup> Jean-François Albucher, MD,<sup>1,2</sup> Anne Leger, MD,<sup>1,2</sup> Claude Manelfe, MD, PhD,<sup>3</sup> Olivier Rascol, MD, PhD,<sup>1,2,4</sup> and François Chollet, MD<sup>1,2</sup>



- Essai prospectif en double aveugle contre placebo testant une monodose de 20mg de fluoxétine
- 8 patients hémiplégie motrice pure
- Lésions sous corticales
- Capables de réaliser flexions et extensions des doigts.

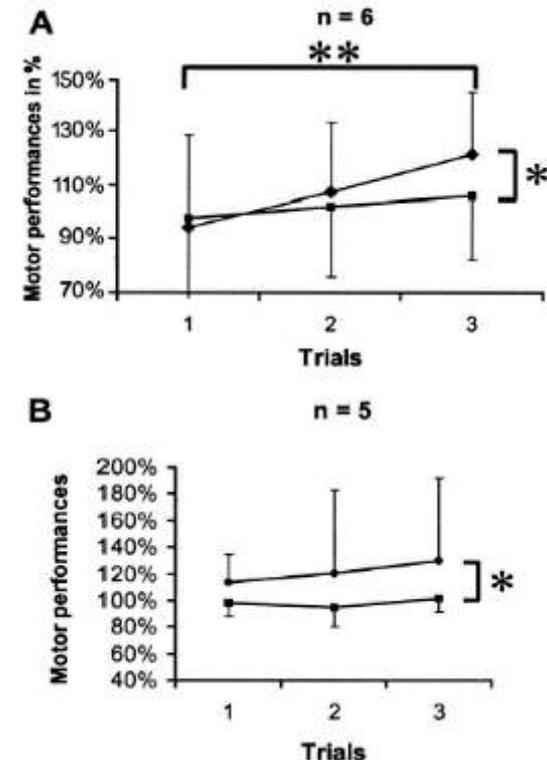
# Fluoxetine Modulates Motor Performance and Cerebral Activation of Patients Recovering from Stroke

Jérémie Pariente, MD,<sup>1,2</sup> Isabelle Loubinoux, PhD,<sup>1</sup> Christophe Carel, MD,<sup>1,2</sup> Jean-François Albucher, MD,<sup>1,2</sup> Anne Leger, MD,<sup>1,2</sup> Claude Manelfe, MD, PhD,<sup>3</sup> Olivier Rascol, MD, PhD,<sup>1,2,4</sup> and François Chollet, MD<sup>1,2</sup>

**La fluoxétine améliore la motricité de la main déficitaire**



**Une simple dose de fluoxétine est suffisante pour moduler l'activité corticale visualisée en IRMf.**

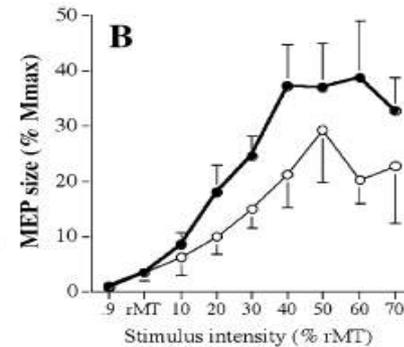
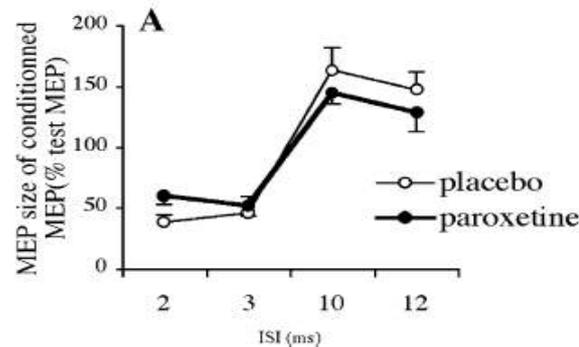
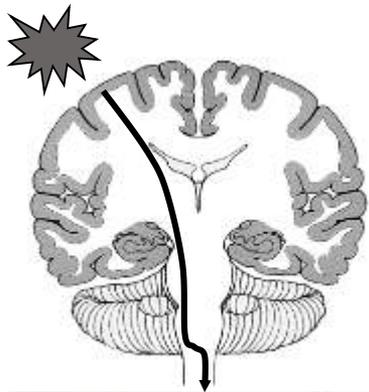


# Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects

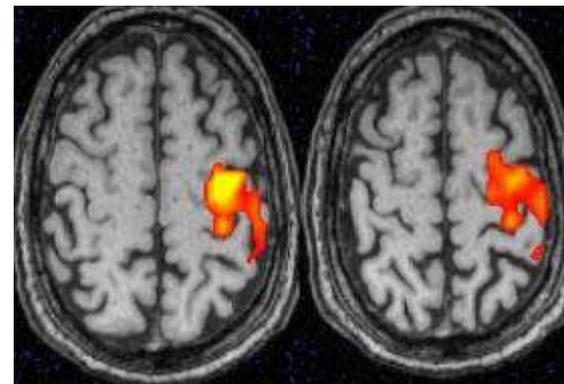
A. Gerdelat-Mas,<sup>a</sup> I. Loubinoux,<sup>a</sup> D. Tombari,<sup>a</sup> O. Rascol,<sup>b</sup>  
F. Chollet,<sup>a</sup> and M. Simonetta-Moreau<sup>a,\*</sup>

NeuroImage 27 (2005) 314–322

A. Gerdelat-Mas et al. / NeuroImage 27 (2005) 314–322

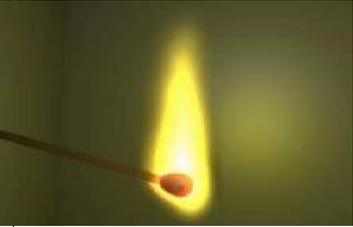


monodose  
de  
paroxetine

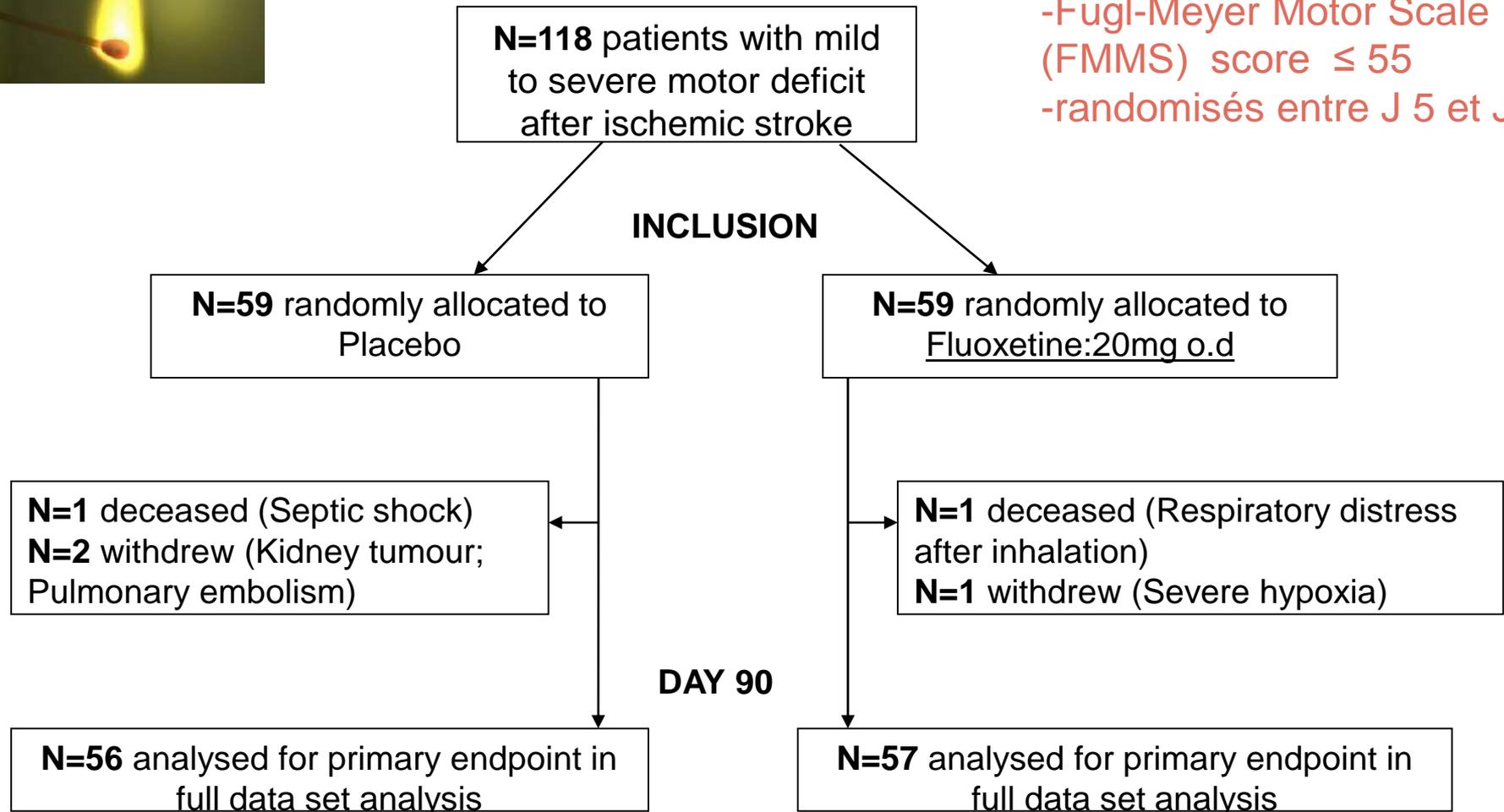


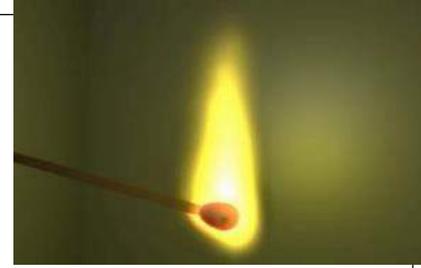
# Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial

Lancet Neurol 2011; 10: 123-30



- AVC aigu responsable d'une hémiplegie
- Patients non déprimés
- Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS) score  $\leq 55$
- randomisés entre J 5 et J10





## FMMS progression from D0 to D90

	Placebo	Fluoxetine	
FMMS, adjusted mean [95% CI]	+24.3 [19.9-28.7]	+34.0 [29.7-38.4]	0.003**
FMMS upper limb, adjusted mean [95% CI]	+13.1 [8.9-17.4]	+22.9 [18.6-27.1]	0.002**
FMMS lower limb adjusted mean [95% CI]	+9.5 [7.8-11.2]	+12.8 [11.1-14.5]	0.010**
	<b>N=56</b>	<b>N=57</b>	

# Les données de neuroimagerie : des questions socialement vives pour l'enseignement



Colloque national AFPSVT, 5 janvier 2016, Université Paris-Diderot-Paris 7

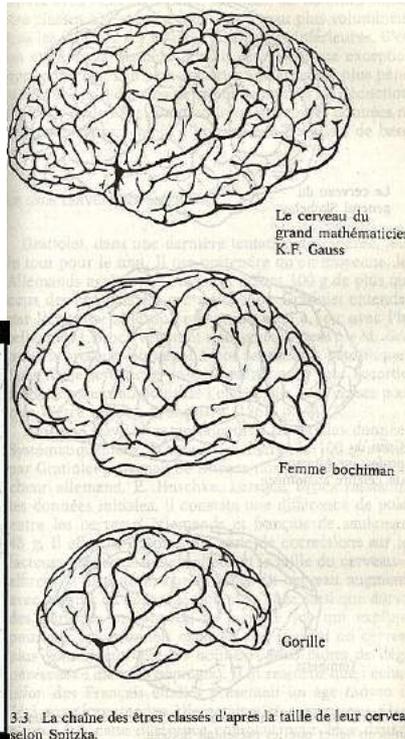
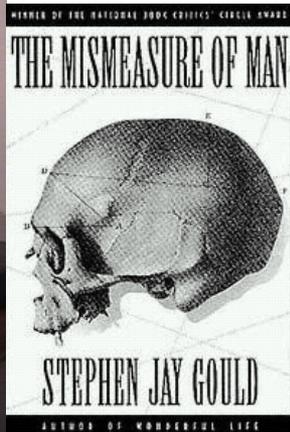
G. Molinatti, MCF médiation des sciences et sociétés [gregoire.molinatti@univ-montp2.fr](mailto:gregoire.molinatti@univ-montp2.fr)

LIRDEF, Université Montpellier 2 & Centre Norbert Elias, EHESS-CNRS, Marseille

# De la co-construction du (neuro)scientifique et du social

« Le cerveau humain a un tel besoin d'unité et de cohérence que toute théorie de quelque importance risque d'être utilisée de manière abusive et de dériver vers le mythe » F. Jacob, 1981. *Le jeu des possibles, Essai sur la diversité du vivant*, Paris, Editions Fayard. p 108

Gould S.J., 1983. *La mismeasure de l'homme*,



## SUR LE VOLUME ET LA FORME DU CERVEAU

SUIVANT LES INDIVIDUS ET SUIVANT LES RACES,

PAR

**M. PAUL BROCA**

Professeur agrégé à la Faculté de médecine,  
Chirurgien de l'hospice de Bicêtre,  
Secrétaire de la Société d'anthropologie de Paris.

PARIS

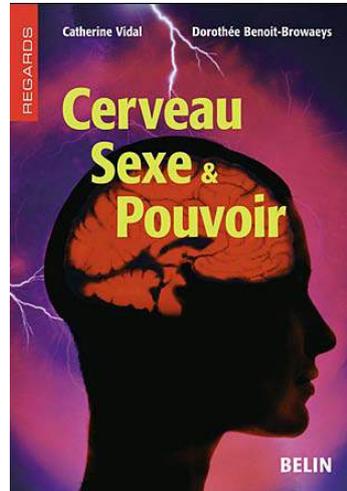
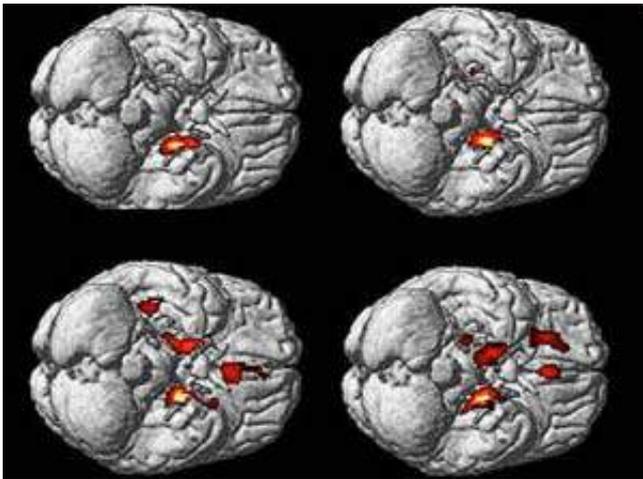
TYPOGRAPHIE HENNUYER, RUE DU BOULEVARD, 7.

1861

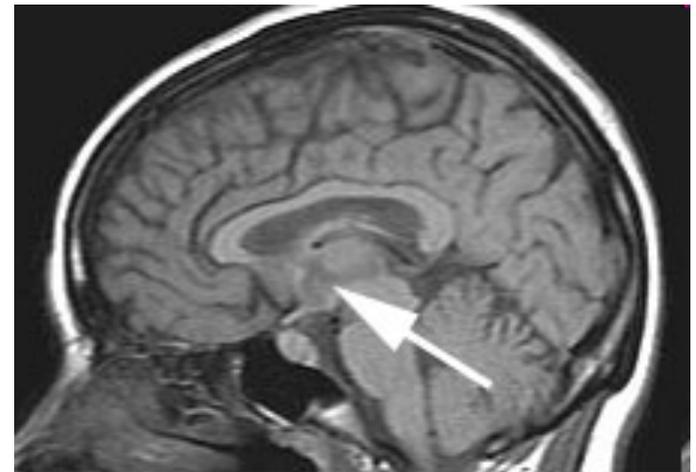
# Des débats actualisés...

## Sex differences in the functional organization of the brain for language

Shaywitz B., Shaywitz S., Pugh K., Constable T., Skudlarski P., Fullbright R., Bronen R., Fletcher J., Shankweiler D., Katz L. et Gore J., 1995, Nature



PET and MRI show differences in cerebral asymmetry and functional connectivity between homo- and heterosexual subjects. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008.



## Lecture et neuroimagerie

Un consensus de la communauté scientifique sur la question de l'apprentissage de la lecture S. Dehaene, directeur de l'unité INSERM-CEA de "Neuro-imagerie cognitive", au SHFJ, :

*La région cérébrale [spécialisée pour la lecture] paraît ne pas fonctionner par reconnaissance globale du mot". Au contraire, elle décompose les mots écrits en éléments simples (les lettres, les graphèmes) avant de pouvoir les identifier.* <http://media.education.gouv.fr/file/53/4/3534.pdf>

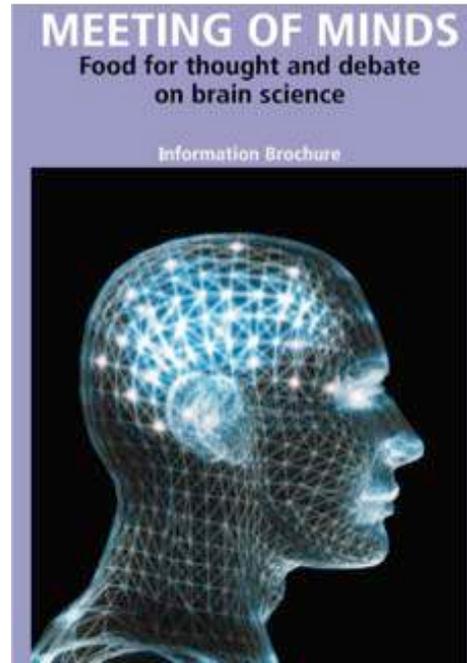
# Une triple vivacité

- Vivacité scientifique
- 1) **Vivacité sociale** : implications éthiques, médicales, économiques, politiques, juridiques, **éducatives...**

Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique :

« Les techniques d'imagerie cérébrale ne peuvent être employées qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique, ou dans le cadre d'expertises judiciaires. Le consentement express (*et révocable*) de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité »

- 2) **Vivacité didactique** : **objectifs d'apprentissages** (4<sup>ème</sup>, 2<sup>nde</sup>, 1<sup>ère</sup> L/ES/S, Term S : motricité, vision...) et **enjeux d'éducation à la citoyenneté**

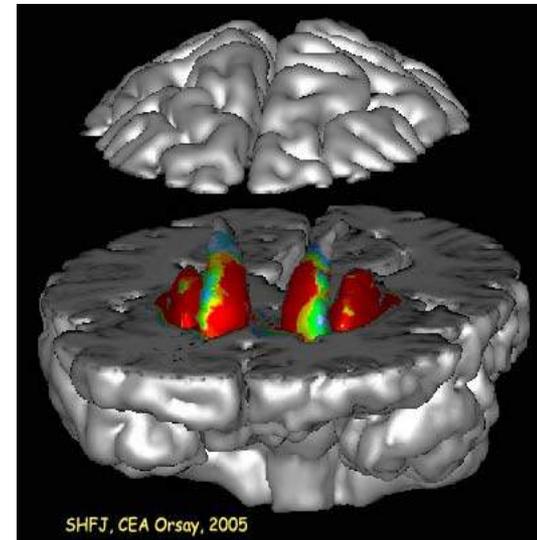


# 1) Neurosciences sociales, exemple de l'éducation

La neurodidactique des sciences : quelles  
épistémologies, quelles normativités ?



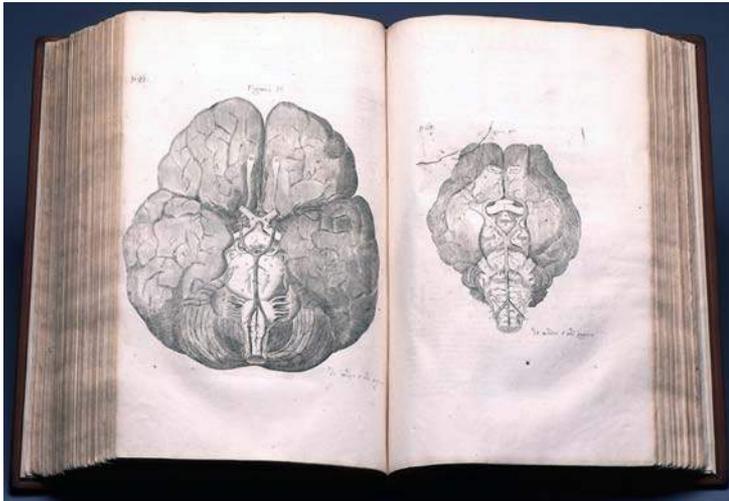
L'encéphale d'après Vésale  
*De humani corporis fabrica* (1534)



SHFJ, CEA Orsay, 2005

# Apprentissage, cerveau, neurosciences : éléments d'histoire

Solidisme de la Royal Society, T. Willis Cerebri Anatomie (1664)  
[www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)



F.J. Gall, *Anatomie et physiologie du système nerveux en général et du cerveau en particulier* (1810), Muséum d'Histoire Naturelle d'Aix en Provence



- **conceptions phylogénétiques** : psychologie comparée (Spencer, Romanes, Morgan) et défenseurs d'un déterminisme génétique strict (Galton, darwinisme psychologique d'Haeckel),
- **conceptions behavioristes** (1913, Watson) pour lesquels « le milieu se trouve investi de tous pouvoirs vis à vis des individus » (Canguilhem, 1989),
- **concepts de représentation ou d'image mentale**, Lashley et Tolman selon lesquels l'organisme se « propose au monde » (Canguilhem, 1989).
- **théorie constructiviste** (Maier et Schneirla : indissociabilité des déterminismes génétiques et environnementaux dans l'explication des comportements). Puis fondateurs de la **psychologie génétique** (Vygotski, Piaget).

# Quelles conceptions scientifiques du Sujet apprenant ?

Caussidier & Molinatti, 2015

- Prise en charge initialement par les sciences de la nature, aux prises avec des débats idéologiques
- **Maintien d'un lien entre Sujet biologique et Sujet Cognitif** chez les fondateurs de la psychologie génétique

... **non continuité** pour la didactique des sciences contemporaine qui, mobilise un **Sujet cognitif** sous les angles **épistémique, psychosocial, anthropologique**



# Neuroéducation, *educational neuroscience*

“Because cognitive neuroscientists have identified the major brain areas involved in memory, learning, attention and reasoning, it is now possible to understand the types of cognitive and neural changes that occur in educationally relevant learning” Dunbar & al, 2007

”**The bridge not to far**” : contributions possibles des neurosciences aux questions éducatives

- **Neurosciences cognitives et apprentissages** : mémoire, attention sélective, apprentissage lecture, mathématique en situation pathologique ou normale

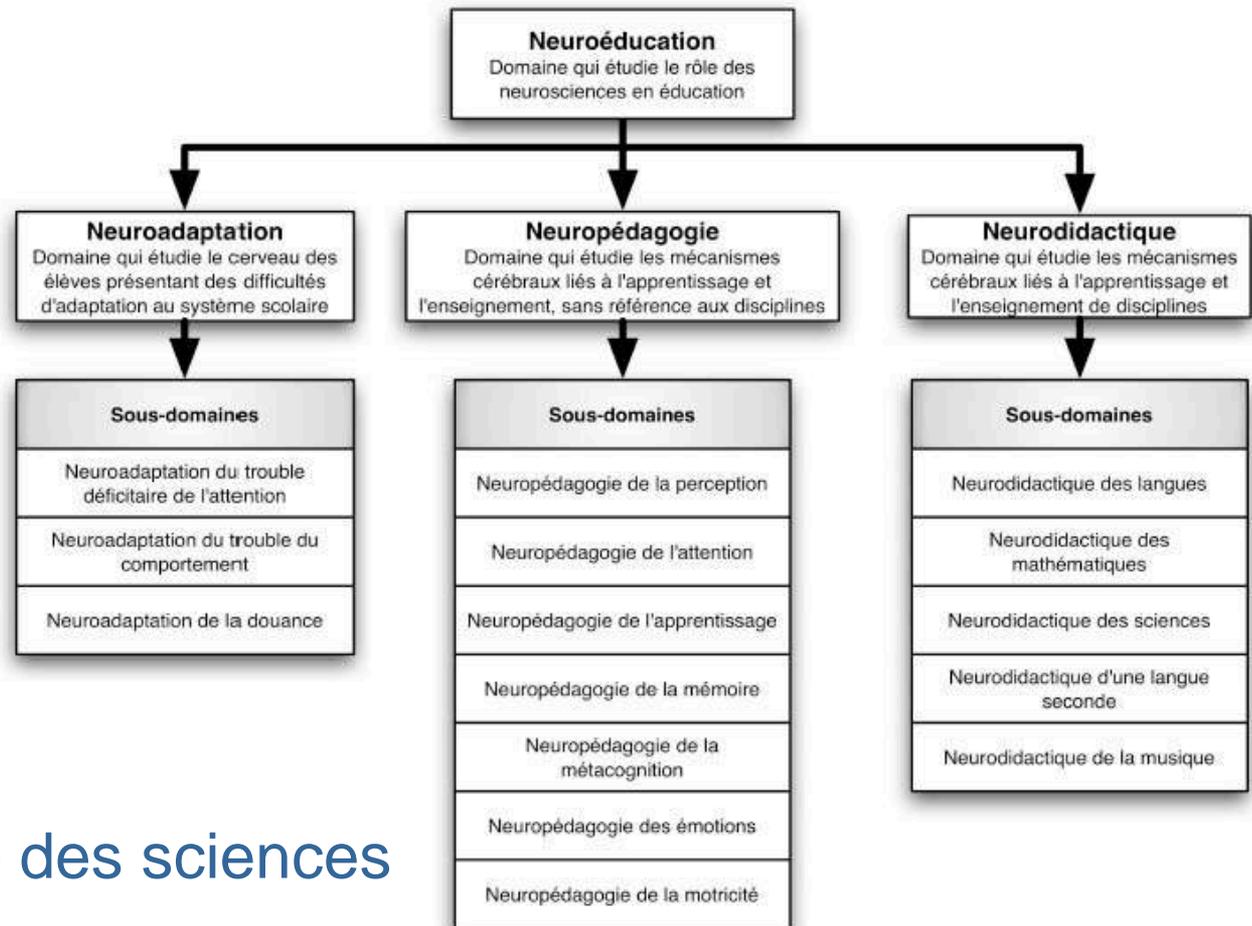
**Préciser les théories de l'apprentissage** avec comme hypothèses

- d'améliorer les performances par des méthodes de remédiation cognitive voir des modifications de structures et d'activité cérébrale (Flöel et al., 2008 ; Snowball et al., 2013, Campbell, 2011...)
- Sans effets contraires et en jouant sur la « réserve cérébrale » et cognitive

**Au nom de quels préjugés épistémologiques (théorie du sujet) ?**

# Le paradigme neuropsychologique en éducation

Figure 1. Principaux domaines de recherche en neuroéducation



- **Neurodidactique des sciences**

Preiss, 1998

« La **neurodidactique des sciences** est un domaine de recherche de la neurodidactique qui étudie les mécanismes cérébraux liés à l'apprentissage et à l'enseignement des sciences » (Masson, 2007).

# Les épistémologies mises en œuvre dans le champ de la neurodidactique

- Analyse d'une sélection de publications et de communications aux colloques 2009- 2013 de neurodidactique des sciences
  - Quels sont les **enjeux éducatifs identifiés**
  - Quelles sont les **cadres théoriques** mobilisés (théories, définitions du sujet ; théories / définition de l'apprentissage)
  - Quelles sont les **méthodes d'étude** (place du contexte, du langage) ?
- Améliorer les pratiques mais pour quoi faire ?  
Enjeux éducatifs centrés sur les apprentissages conceptuels (Masson, NeuroQuébec, 2011) ou le développement d'« habiletés neurocognitives » telle que la « flexibilité » (Houdé, 2012) par exemple

# A) Neuroréduction interventionniste

Auteurs	Cadres théoriques, épistémologies	Question de recherche	Méthode de recherche
Cohen Kadosh, 2012	Neuropsychologie	Quels sont les mécanismes neurocognitifs impliqués dans les habiletés numériques et comment les développer ?	Développement des compétences numériques (calculs complexes) par stimulation électrique transcranienne (tES) des lobes pariétaux et dorsolatéraux préfrontaux (augmentation des substrats énergétiques) N=15, tES vs placebo Tests symboles

Roi Cohen Kadosh, Sonja Soskic, Teresa Luculano, Ryota Kanai, Vincent Walsh.  
Modulating Neuronal Activity Produces Specific and Long-Lasting Changes in Numerical Competence. *Current Biology*, 04 November 2010

SUJET : NI ACTEUR NI CONSCIENT DE SES APPRENTISSAGES

# B) Neuropsychologie et Changement conceptuel

Auteurs	Cadres théoriques, épistémologies	Question de recherche	Méthodes de recherche
Masson & al., 2009 ; 2011, Brault Foisy & al., 2012	Psychologie et neurosciences Changement conceptuel	Quels sont les mécanismes cérébraux qui sous tendent le changement conceptuel en sciences ? Rôle du cortex prefrontal et du cortex angulaire dans le changement conceptuel en mécanique et en électricité	Tâche : évaluation de films « scientifiques » / naïfs / contrôles / repos Comparaisons experts / novices N=23 IRM fonctionnelle
Potvin & al., 2009 et Turmel & al., 2011, 2012	Psychologie et neurosciences Changement conceptuel Conflit cognitif Feeling of knowing	Quels sont les mécanismes cérébraux impliqués dans la réalisation de tâches scientifiques associées avec le « sentiment de connaître » ?	Tâches : évaluations de concepts scientifiques jugées correctes ou non Expression doute / certitude vis à vis de la réponse produite N=24 IRM fonctionnelle
Lafortune & al., 2012	Psychologie et Neurosciences Conception erronées	Quels sont les mécanismes cérébraux impliqués dans la capacité à surmonter les intuitions en sciences ?	Tâche : stimuli intuitifs vs contre intuitifs Temps de réaction / exactitude réponse IRMf 100 aines de sujets 8-14 ans
Riopel & al., 2012	Psychologie et neurosciences	Validation cérébrale des variables prédictives de la difficulté de tâches d'évaluation en sciences	Combinaison de plus de mille tâches (tests internationaux) administrées à plusieurs centaines de milliers d'élèves et de l'IRMf. Recherche de liens statistiques entre les états de deux variables prédictives identifiées et l'activation relative de certaines régions cérébrales

Masson, S., Potvin, P., & Riopel, M. (2011, June 4). *Expertise in electric circuits relies on brain areas involved in inhibition*. Paper presented at the Third Conference of the International Mind, Brain, and Education Society (IMBES), Catamaran Resort, United States, San Diego, CA.

# 3) Neuropsychologie cognitive et cognition incarnée

Modalités mentales, neurophysiologiques, comportementales

Auteurs	Cadres théoriques, épistémologies	Question de recherche	Méthodes de recherche
Campbell, 2009	Didactique des mathématiques, Psychologie cognitive, Neurosciences cognitives Cognition incarnée (corps esprit comportement) Matérialisme et constructivisme	Quelles sont les modalités mentales, physiologiques et comportementales de la cognition mathématique (perception des images et du raisonnement en géométrie) ?	EEG Stimuli visuels géométriques (parallélépipède sur écran), choix de représentation avec des flèches (verbalisation pour le protocole « raisonnement géométrique »)
Allaire-Duquette & al., 2012	Psychologie Neuroaffectivité	L'influence de la contextualisation des problèmes de physique mécanique sur la réaction émotionnelle	Exercice de physique, Mesure psychophysique (activité électrodermale) de l'activité émotionnelle n =30
Cimen & al., 2012	Meta cognition Inscription corporelle de la cognition et de l'apprentissage (Varela)	Connexion entre la métacognition dans l'apprentissage des mathématiques (théorie des nombres) et des mesures physiologiques	Tâche d'apprentissage (computation, compréhension raisonnement) Puis test avec mesures physiologiques (pistage œil, EEG, Electro-oculographie, réponse cardiovasculaire)

Campbell, S. R. (2006). Educational neuroscience: New horizons for research in mathematics education. In J. Novotná, H. Moraová, M. Krátká, & N. Stehlíková (Eds.), *Proceedings of the 30th Conference of the International Group for Psychology in Mathematics Education (PME)* (Vol. 2, pp. 257–264). Prague: PME

**Testent la possibilité d'une identité entre corrélats d'activité neurophysiologiques et apprentissages pour la discuter en prêtant en particulier attention au langage et aux effets de contexte**

# Conclusions

- Des **possibilités de dialogues interdisciplinaires fructueux** en évitant les écueils antimatérialistes et neuro-réductionnistes

Pour réinterroger conjointement sujet apprenant, cognitif et sujet biologique dans des situations d'apprentissage contextualisées, sans présager des conclusions (processus d'apprentissage, pratiques d'enseignement)

- Notamment au regard de la (faible) prise en compte des contextes d'apprentissage, des interactions langagières

# A propos des écueils neuroréductionnistes en termes d'apprentissages

- **Dimension normative** : comparaisons normal / pathologique, validité-limites peu discutées
- **Recherche de la performance cognitive** comme forme d'humanité augmentée, reposant sur les propriétés de neuroplasticité (OCDE, 2007)

Malabou (2004, pp 66-67) « La plasticité cérébrale permet-elle de penser, à titre de modèle, une multitude d'interactions dans lesquels les partenaires exercent les uns sur les autres des effets de transformation à travers des exigences de reconnaissance, de non domination et de liberté ? Ou bien faut-il considérer au contraire qu'entre déterminisme et polyvalence, la plasticité cérébrale constitue la justification biologique d'un type d'organisation économique, politique et social où seul compte le résultat de l'action en tant que tel, l'efficacité, l'adaptabilité – une flexibilité à toute épreuve ? »

# A propos des écueils neuroréductionnistes en termes d'apprentissages

## Double réduction

- au sens de l'entrée dans l'apprentissage par la **fonction** avec un **lien causal entre structure et fonction cérébrale** (confusion entre carte et territoire)

« observation de l'extérieur vers l'intérieur qui ne révèle pas l'expérience subjective fondamentale à la démarche humaine en éducation » (Biesta, 2010)

- au sens de la **confusion entre ce qu'est le concept** (problème ontologique) et **la façon dont le cerveau se le représente** (problème épistémologique).

Confusion entre le niveau mental des concepts spontanés individuels inconscients et le niveau symbolique des concepts scientifiques, construits socialement, explicites et communicables (Vygotsky (1986 [1934])).

« Pourquoi l'anatomie des centres corticaux du langage ne peuvent en aucune manière être considérées comme des sciences de l'homme. C'est que l'objet de celle-ci ne se donne jamais sur le mode d'être d'un fonctionnement biologique (ni même de sa forme singulière et de son prolongement en l'homme); il en est plutôt l'envers, la marque en creux ; il commence là où s'arrête non pas l'action ou les effets, mais **l'être de ce fonctionnement** – là où se libèrent des représentations vraies ou fausses, claires ou obscures, parfaitement conscientes ou engagées dans la profondeur de quelque somnolence, observables directement ou indirectement, offertes en ce que l'homme énonce lui même, ou repérables seulement de l'extérieur ; la recherche des liaisons intracorticales entre les différents centre d'intégration du langage (auditifs, visuels, moteurs) ne relève pas des sciences humaines ; **mais celles ci trouveront leur espace de jeu dès qu'on interrogera cet espace de mots**, cette présence ou cet oubli de leur sens, cet écart entre ce qu'on veut dire et l'articulation où cette visée s'investit, dont le sujet n'a peut être pas conscience, mais qui n'aurait aucun mode d'être assignable si ce même sujet n'avait des représentations » (Foucault, 1966, p 363)

## De l'importance du « travail conceptuel à mener avant de faire chauffer les scanners » Harrison (2008)

Pour penser l'apprentissage, tenter de réfléchir de manière indissociable

- les enjeux de l'enseignement (savoirs, valeurs),
- leur prise en charge, en contexte, par un sujet volontaire, conscient, réflexif
- et les processus d'apprentissage qui peuvent être appréhendés empiriquement selon leurs différentes dimensions (épistémique, biologique, comportementale, psychologique, socio-culturelle)

## 2) Cerveau, neuroimagerie : obstacles didactiques

- Quelques constantes des conceptions sur le cerveau
  - persistance des conceptions dualistes

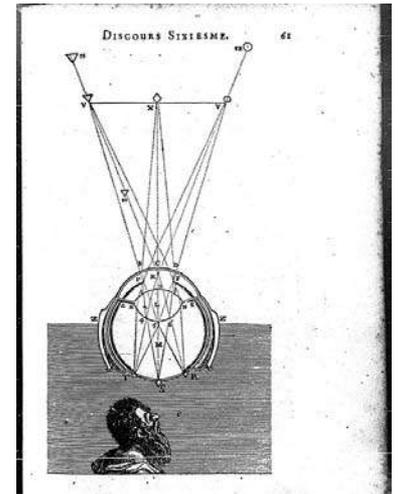
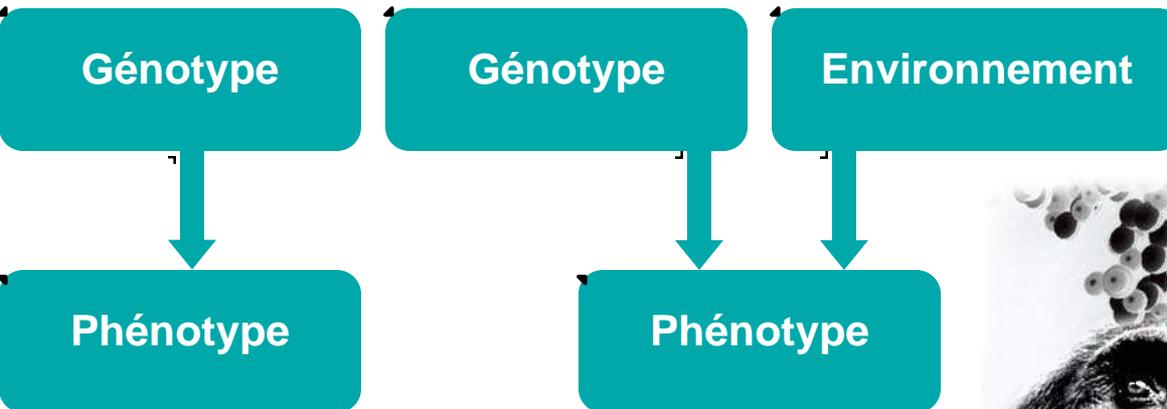
Descartes R., (1596-1650).

Van Blyenburgh N.H., 1989, MNHN, 1997, Abou Tayeb P, 2003)

- déterminismes du développement et du fonctionnement cérébral

Modèle linéaire causal et « informatif » (et modèles additifs) et non

Modèle complexe « interactif » (D'après Clément & Forissier, 2000,)



[www.bbc.co.uk/worldservice/specials/images](http://www.bbc.co.uk/worldservice/specials/images)



# Diversité et évolution des conceptions sur le cerveau

- Les conceptions des jeunes enfants

Modèles du cerveau entéroïde et du cerveau - ordinateur  
(Mein et Clément, 1990, Savy, 2003)



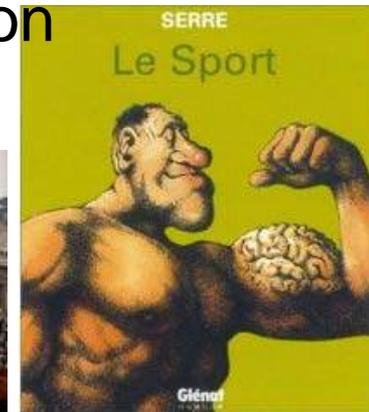
- Les conceptions des adolescents et leur évolution

- Le modèle du cerveau – muscle  
(x% utilisés)

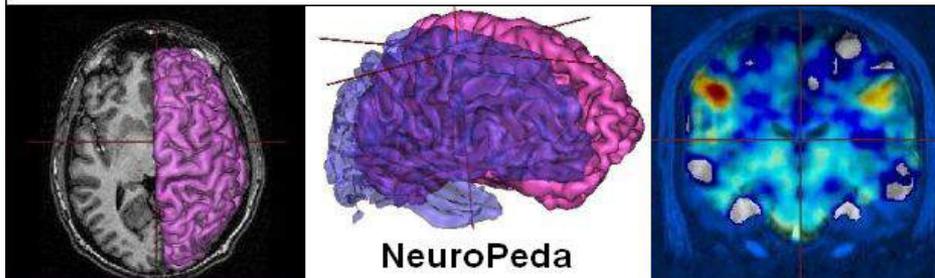
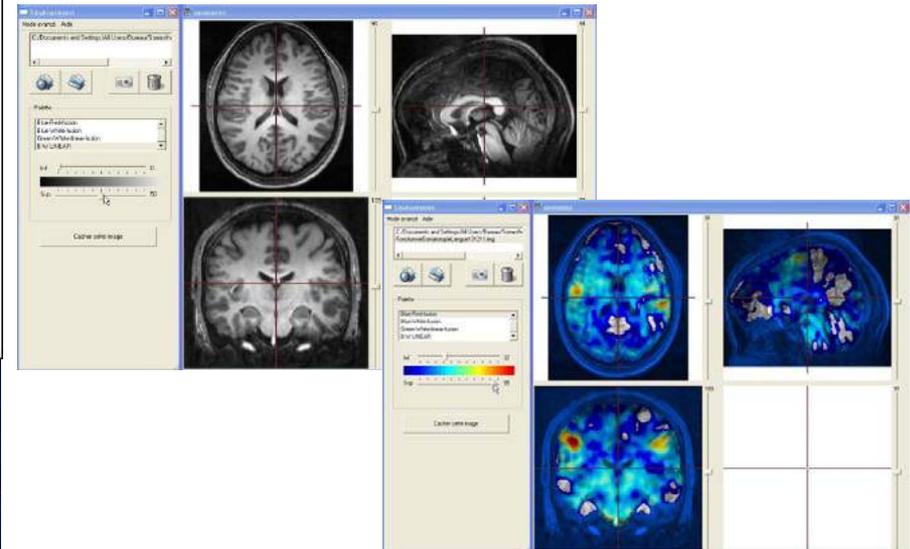
- Les pathologies cérébrales :  
un exemple de savoirs médiatisés

- L' évolution des conceptions relatives à la plasticité cérébrale

« plus on apprend, plus ça se connecte », « notre cerveau évolue au cours de notre vie, il y a des nouvelles connexions, les neurones se renouvellent », (adolescentes, lycée d'altitude, Briançon, Première S), il faut « faire des connexions, des synapses » (adolescent, lycée Saint Charles, Marseille, Première S).



# Autour des usages du logiciel EduAnatomist (IFE, Acces)



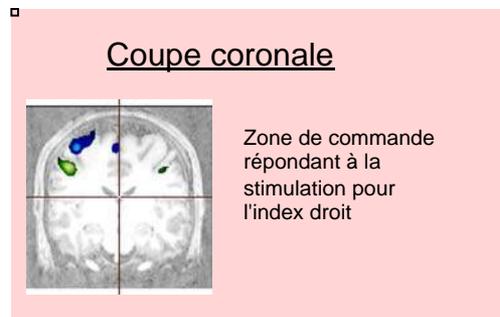
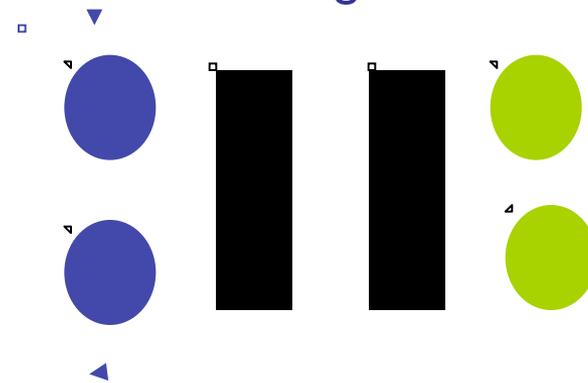
# Situation expérimentale

Ansaldi-Monod, Sanchez & Molinatti, 2009, 2011, en collaboration avec D. Devallois, Lycée Mme de Stael Saint Julien en Genevois

2 élèves réalisent  
une carte  
fonctionnelle pour  
l'index et le pied

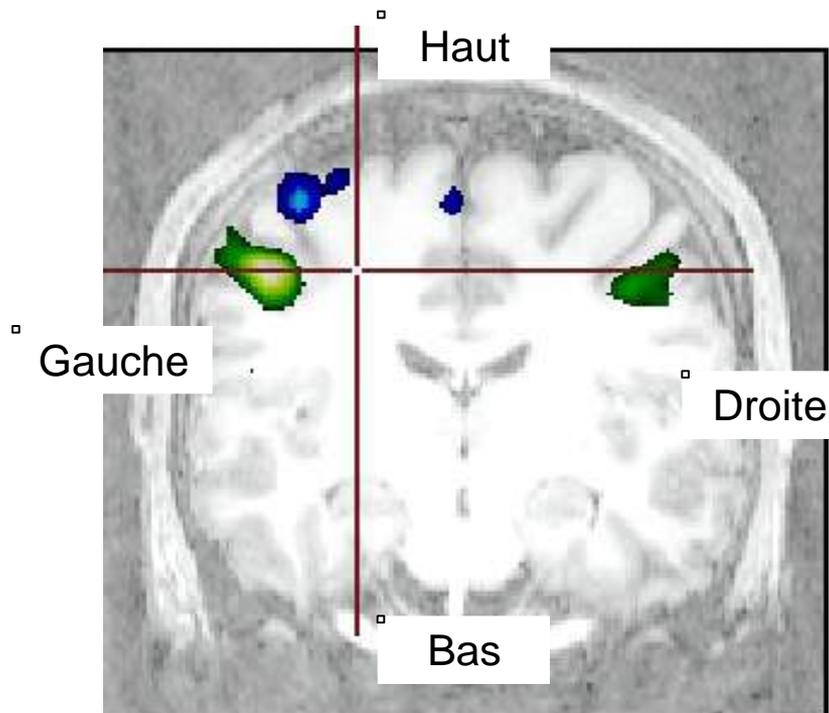


2 élèves réalisent  
une carte  
fonctionnelle pour  
l'index et la langue



▶ Elèves de 1°S  
n'ayant pas  
utilisé  
*EduAnatomist*

# Analyse de diapositives produite par les élèves



Index droit : Inf : 56 Sup: 100  
Langue : Inf : 69 Sup : 100

Activité cérébrale concernant l'index droit :

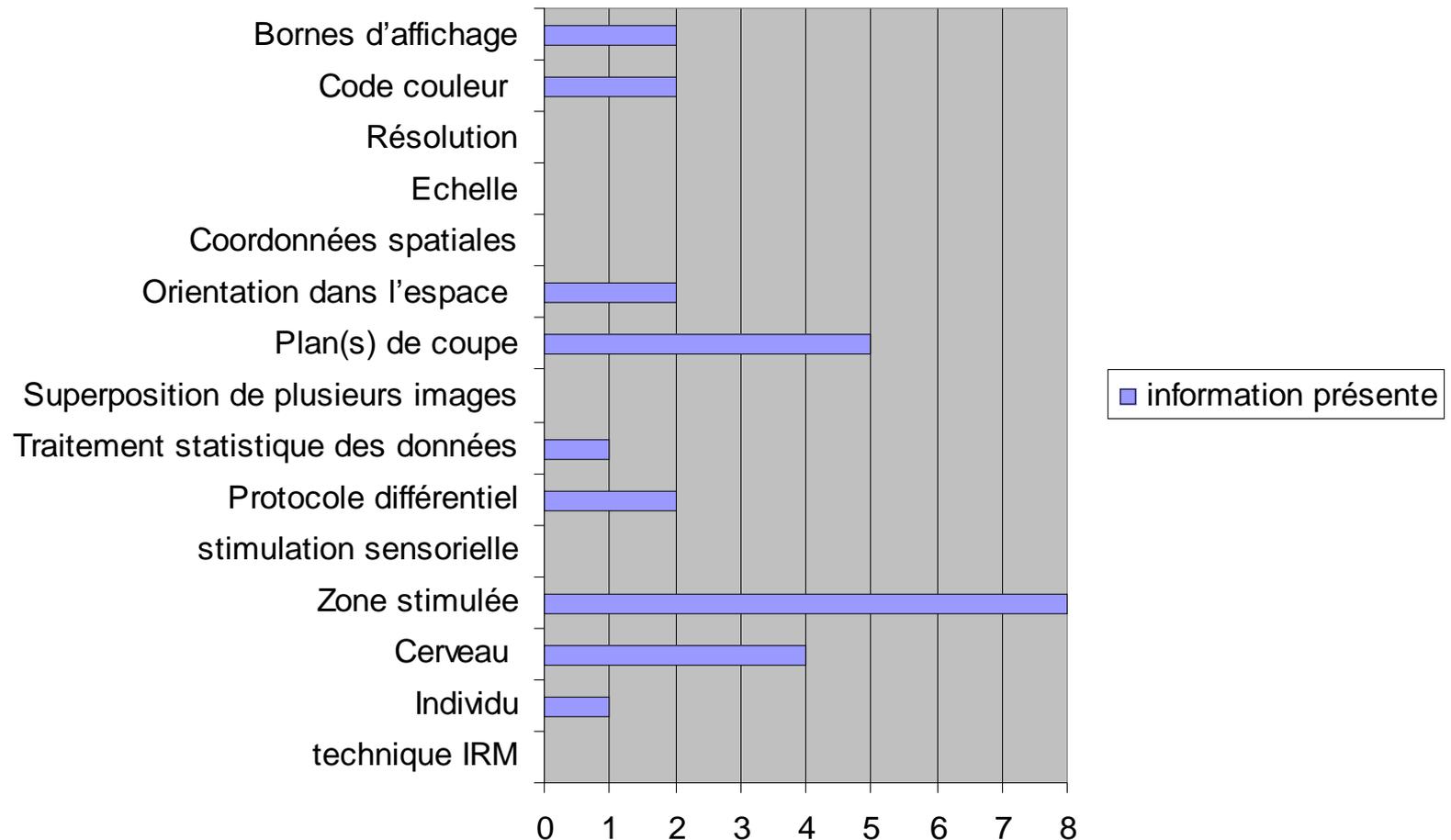


Activité cérébrale concernant l'auriculaire droit :



Activité cérébrale pour la langue et l'index droit vue d'une coupe coronal

# Étapes de la construction de la carte cérébrale d'activation fonctionnelle (titres et légendes)



# Exemples de réponse à la question :

Utilisez votre travail pour revenir sur les hypothèses proposées

:"

Texte de la réponse écrite par des binômes du groupe B

Etapes de construction de l' image citées

Fonction du modèle

« *On peut dire que chaque zone du cerveau s'occupe d'une zone spécifique du corps, car avec 70-100, la zone est petite mais c avec une forte... »*

Choix des bornes d'affichage

Visualisation  
Interprétation ?  
Communication

« *On a fait le choix de sélectionner un risque peu élevé car c'est entre les valeurs de 50 (ou 75 inf) à 100 sup que les zones les plus irriguées sont les mieux localisée »*

Choix des bornes d'affichage en référence au traitement statistique

Visualisation

« *Les coordonnées utilisées par rapport au curseur se sont avérées importantes pour avoir la vraie image vue par notre camarade »*

Choix des coordonnées spatiales ou des bornes d'affichage

Visualisation  
Communication

# Exemple d'analyse de clavardages

:'

De Message noms désignant la carte

5B je vous envoi mon machin :) // enfin ! >.<" envoyez moi votre truc...

3B a envoyé D:\Stock6b\3B-carte 1V1.odp. Le transfert de "3B-carte 1V1.odp" est terminé.

3B on rajoute oik ?

5B on peut rajouter sur pour les zone de commandes de la langue par exemple qu'elle réponde a la stimulation, non? // oops y a un 'sur' en trop XD

3B rien compris //

5B sur ta légende t'as mis : "Zone de commande de l'index droit«// on peut rajouter : répondant au stimulation pour l'index droit. sa simplifie un peu le "zone de commande« Z'en pensez quoi ? ... //

3B da why not //

5B zone de commande par zone de commande répondant à la stimulation pour l'index droit/ou langue

3B qui s'en charge ? ...on garde quelle carte ?

5B euh... Franck dit : fait le toi avec ta carte, la notre est moins top

3B okay francky

5B on peut mettre aussi les coupes qu'on a pris pour la légende en^plus que dans le titre et on pourrait indiquer les coordonnées :P //

3B vous avez pris les quelles ? nous 48 – 100 et 75 - 100

5B Wooch, attend j'te sors les miennes //

5B 61-142-108-79

3B a ok jparlai pas de celle la // mais ok

5B des quelles coordonnées tu pouvais parler ? -\_-'

3B tu sais quoi je te renvoie le fichier modifié pour que tu le complètes

# Conclusions

Enjeux d'apprentissage .... et de formation des enseignants :

- Se repérer dans l' « espace » cérébral
- Distinguer les données anatomiques des données fonctionnelles
- Relier les données fonctionnelles au protocole expérimental ayant permis de les obtenir (modèle, carte statistique)
- Appréhender les images fonctionnelles comme des tests statistiques spatialisés et mis en image (légendes)
- Coopération avec d'autres disciplines (mathématiques)

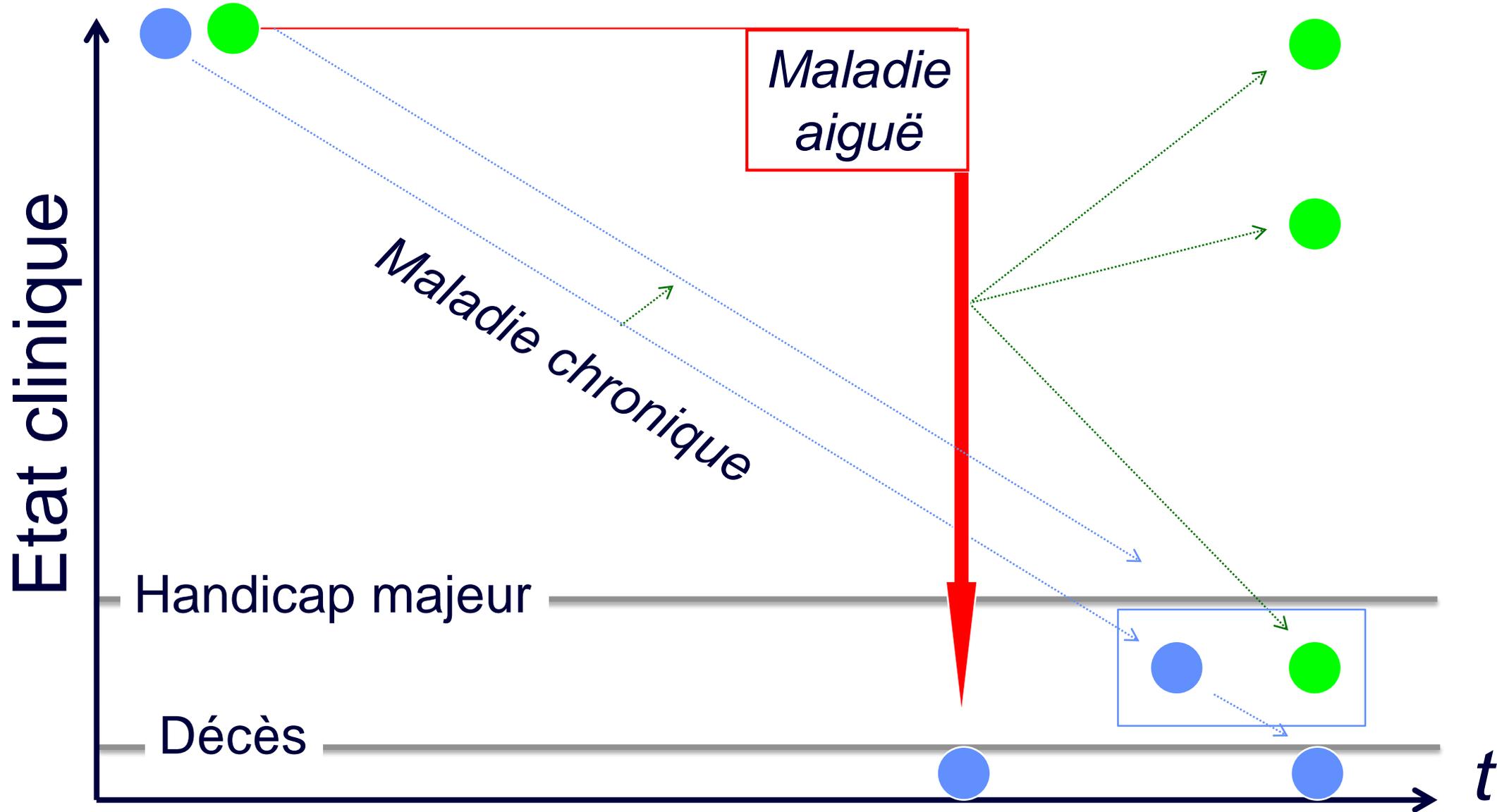
# **Comaweb Neuro-éthique**

**Louis PUYBASSET**

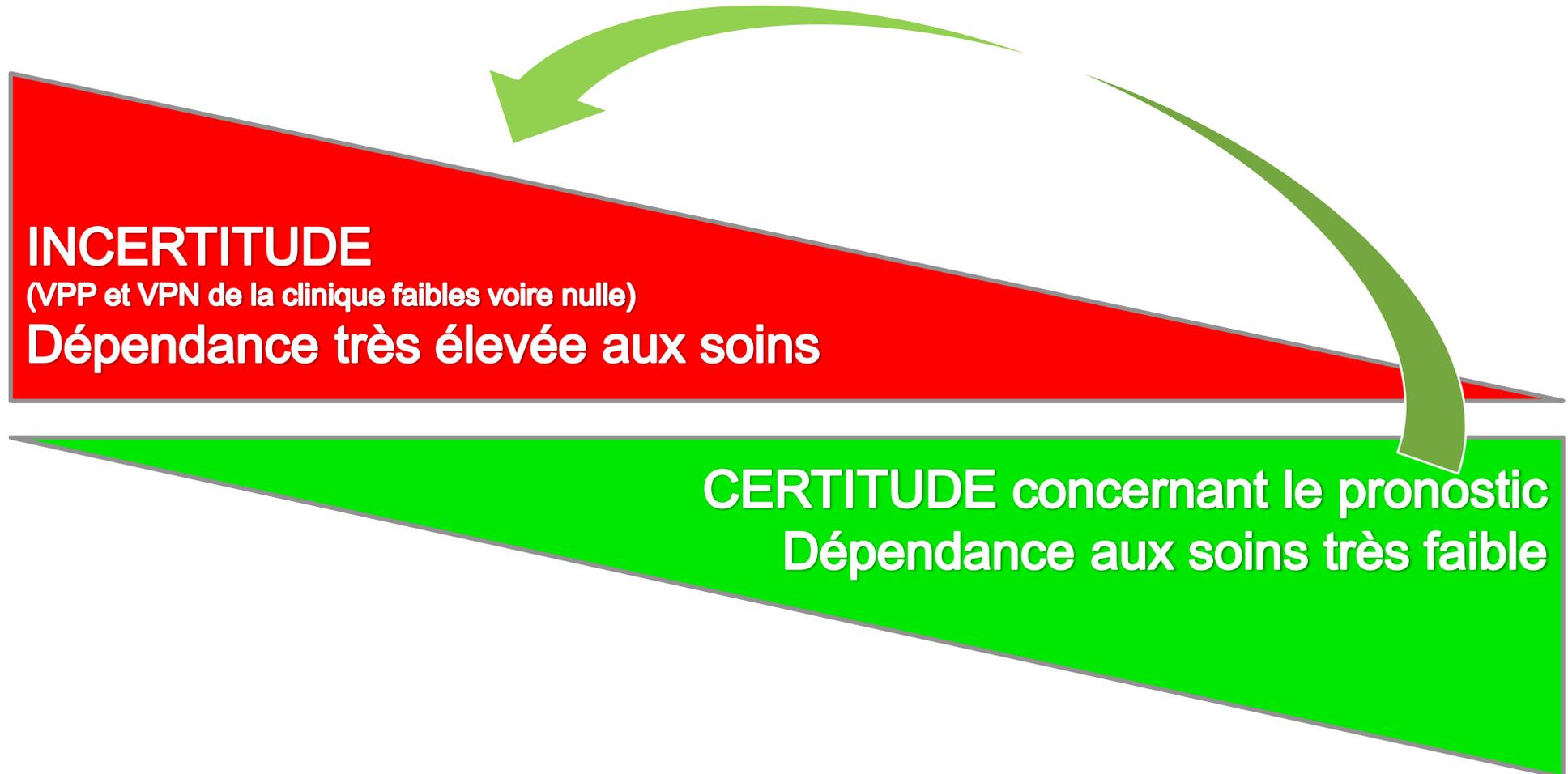
Unité de NeuroAnesthésie-Réanimation  
Département d'Anesthésie-Réanimation  
Hôpital Pitié-Salpêtrière

# L'éthique de la responsabilité en réanimation

## *Du fait des choses / du fait des hommes*

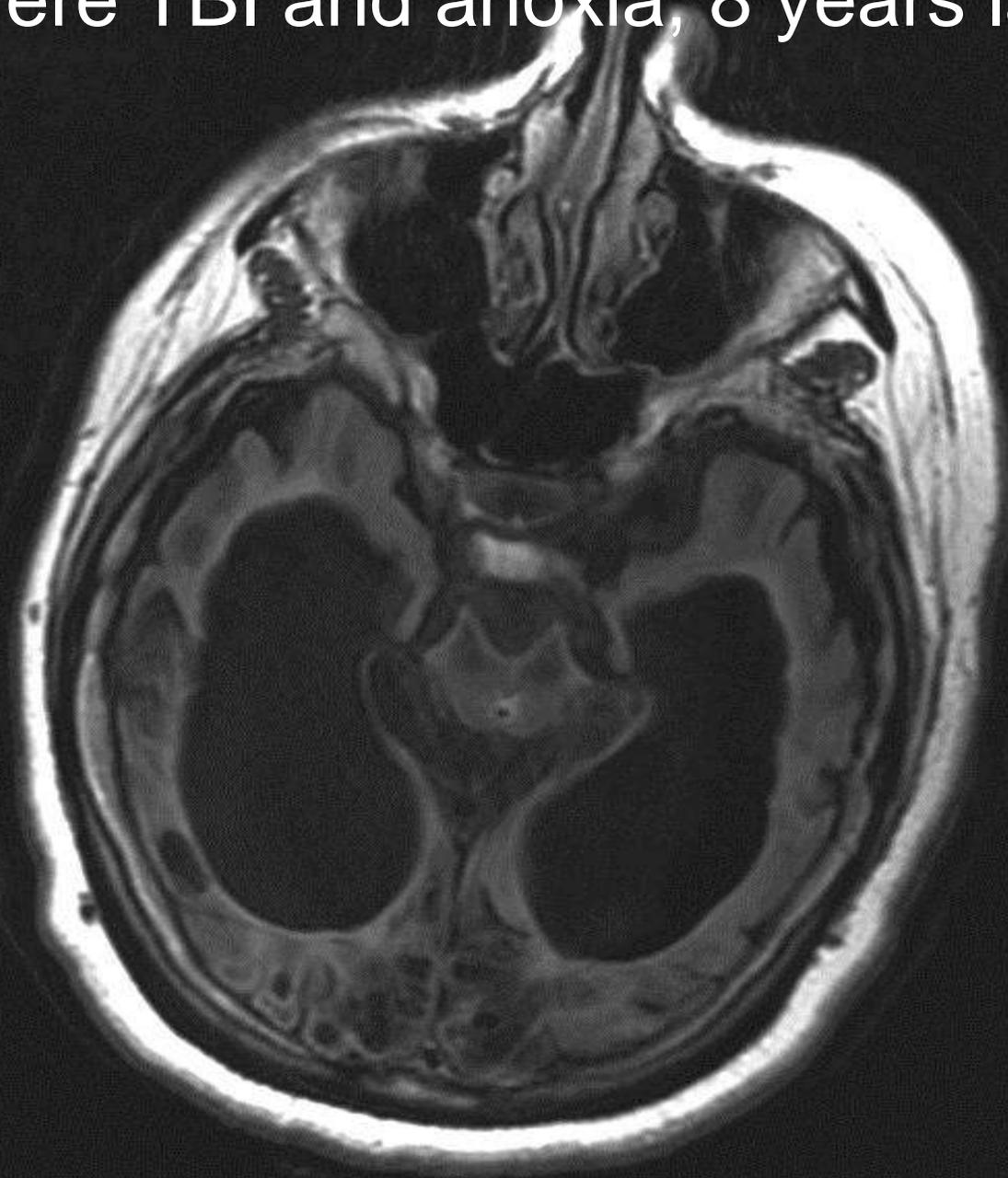


# La question de la temporalité



L'intérêt des examens paracliniques est de « gagner du temps » en réduisant l'incertitude dès la phase aiguë

Severe TBI and anoxia, 8 years later



# Head trauma and Cardiac arrest during childhood



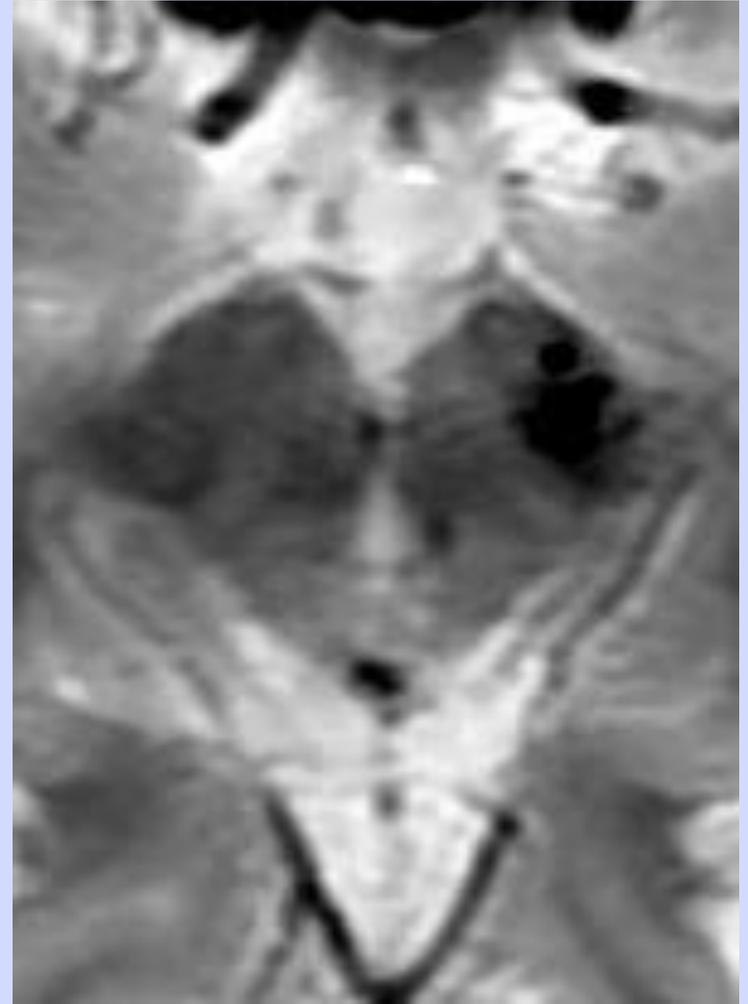
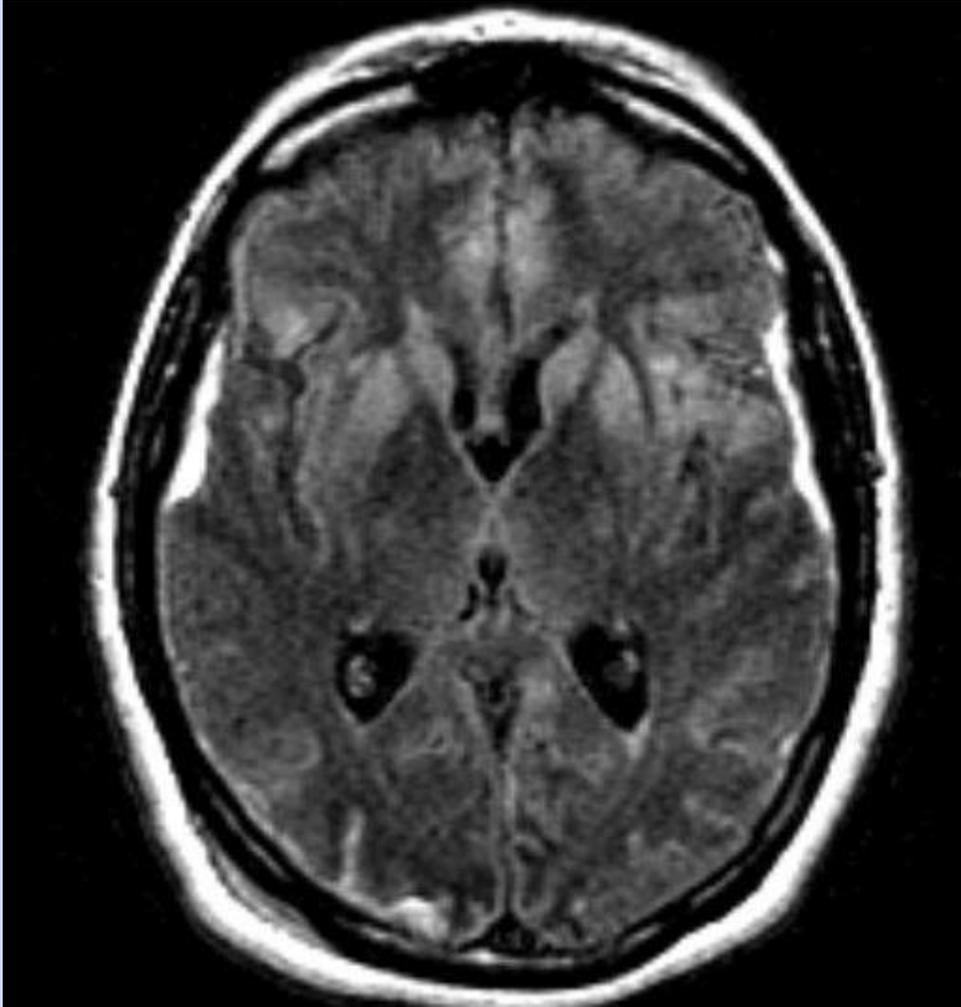
# F58, SAH grade 3, ICA, Brain edema Day 2, Double craniectomy



**FLAIR**

**T2\***  
**Gradient echo**  
**SWI**

**Morphological**



# Approche individuelle du pronostic neurologique

# Classification des troubles de la conscience altérations structurales

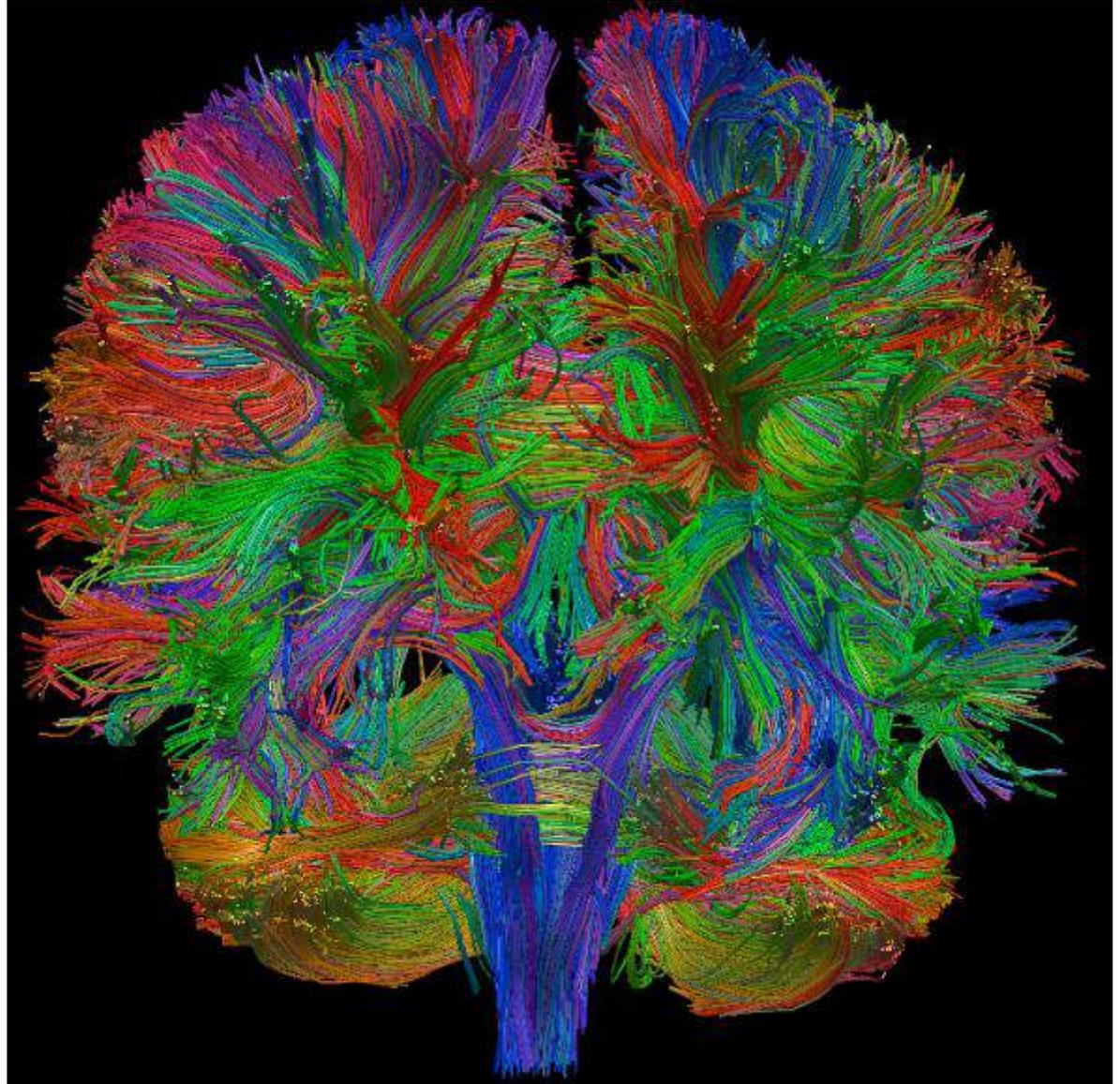
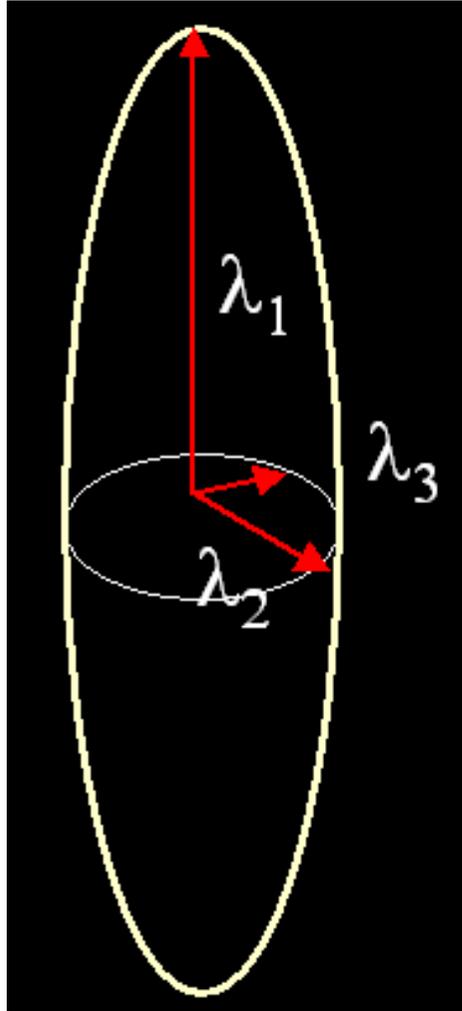
	PRIMAIRES ou SECONDAIRES
<b>LOCALISEES</b> Atteinte définitive de la conscience si bilatérale et symétrique	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pont Postero-supérieur</li><li>• Pédoncules cérébraux</li><li>• Thalamus Postérieur</li><li>• Hypothalamus</li><li>• Basal forebrain</li><li>• Aires cingulaires frontales ou pariétales</li></ul>
<b>DIFFUSE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Altérations corticales diffuses</li></ul>

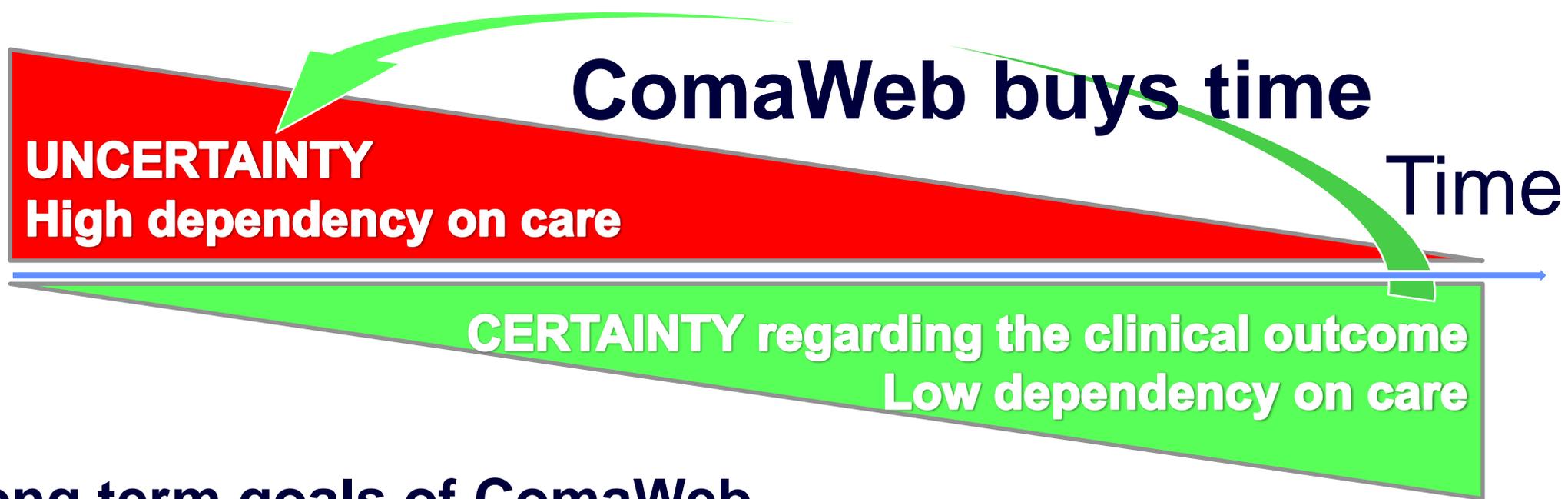
# Classification des troubles de la conscience altérations structurales

	PRIMAIRES	SECONDAIRES
LOCALISEES	<ul style="list-style-type: none"><li>• TC: contusions, LAD, transection du mésencéphale</li><li>• HSA</li><li>• AVC</li><li>• Hématome Intracrânien</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Engagement avec<ul style="list-style-type: none"><li>– compression directe</li><li>– or ischémie secondaire</li></ul></li></ul>
DIFFUSE	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACR</li><li>• Hypoxémie majeure</li><li>• PPC basse à la phase aiguë de l'HSA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augmentation PIC</li><li>• ACSOS</li></ul>

# Approche statistique du pronostic neurologique

# The revolution in outcome prognostication by Diffusion Tensor Imaging : 10-15 min



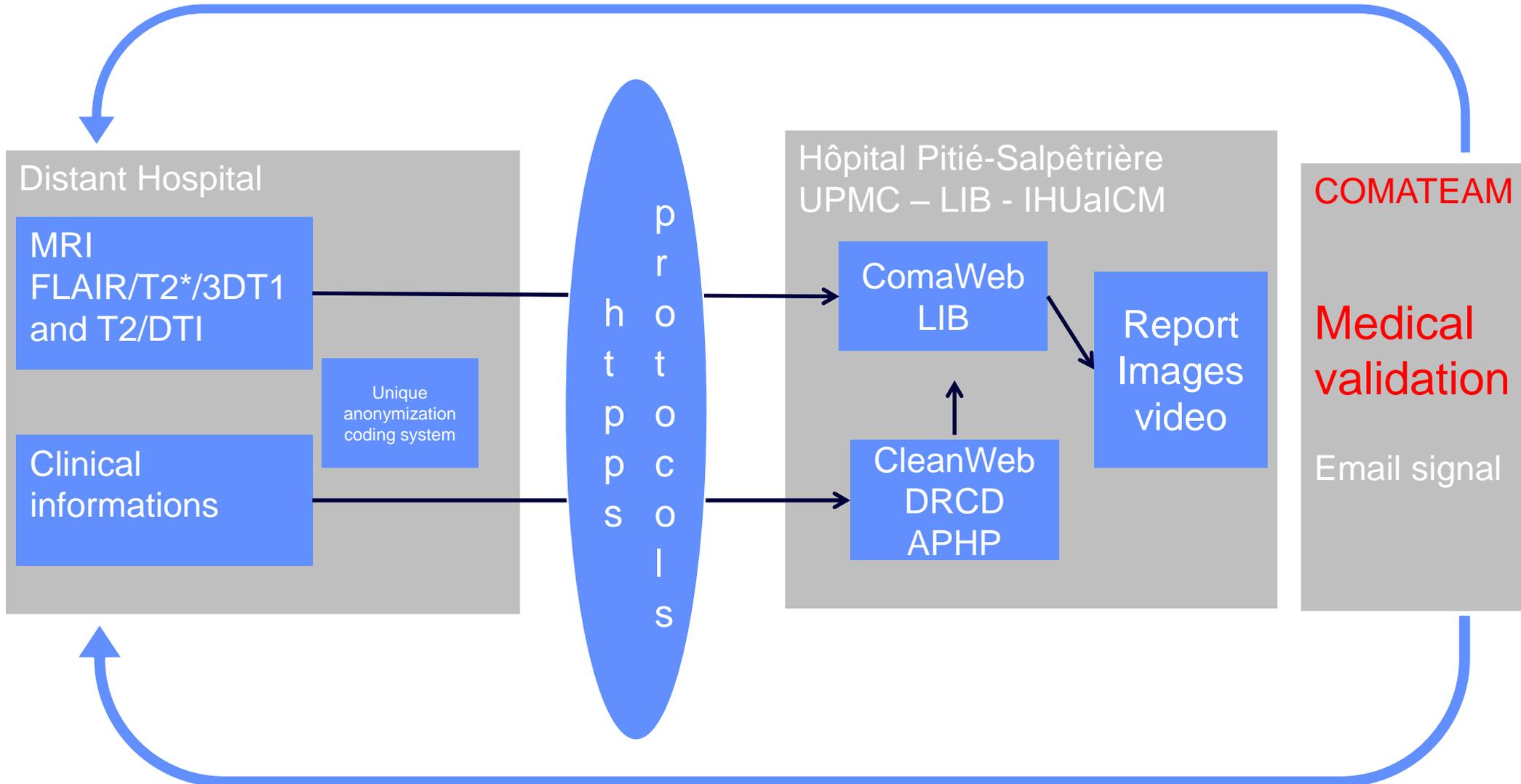


## Long term goals of ComaWeb

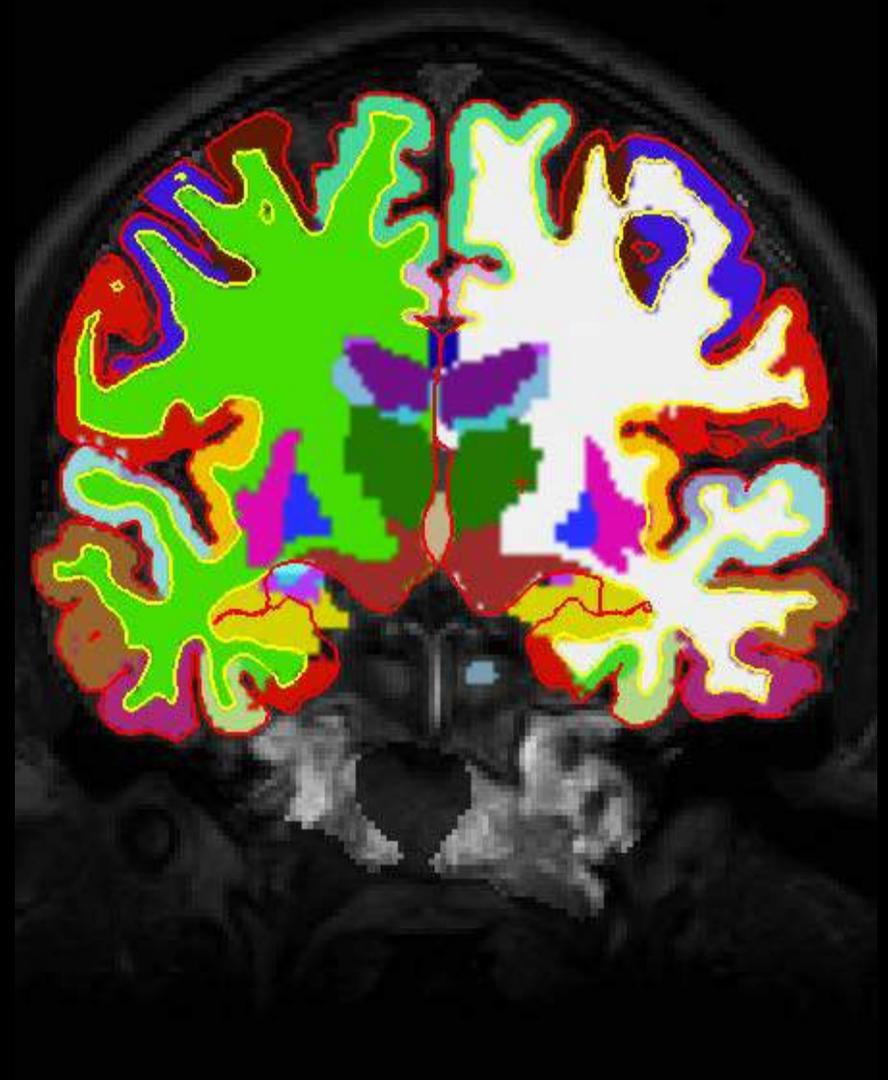
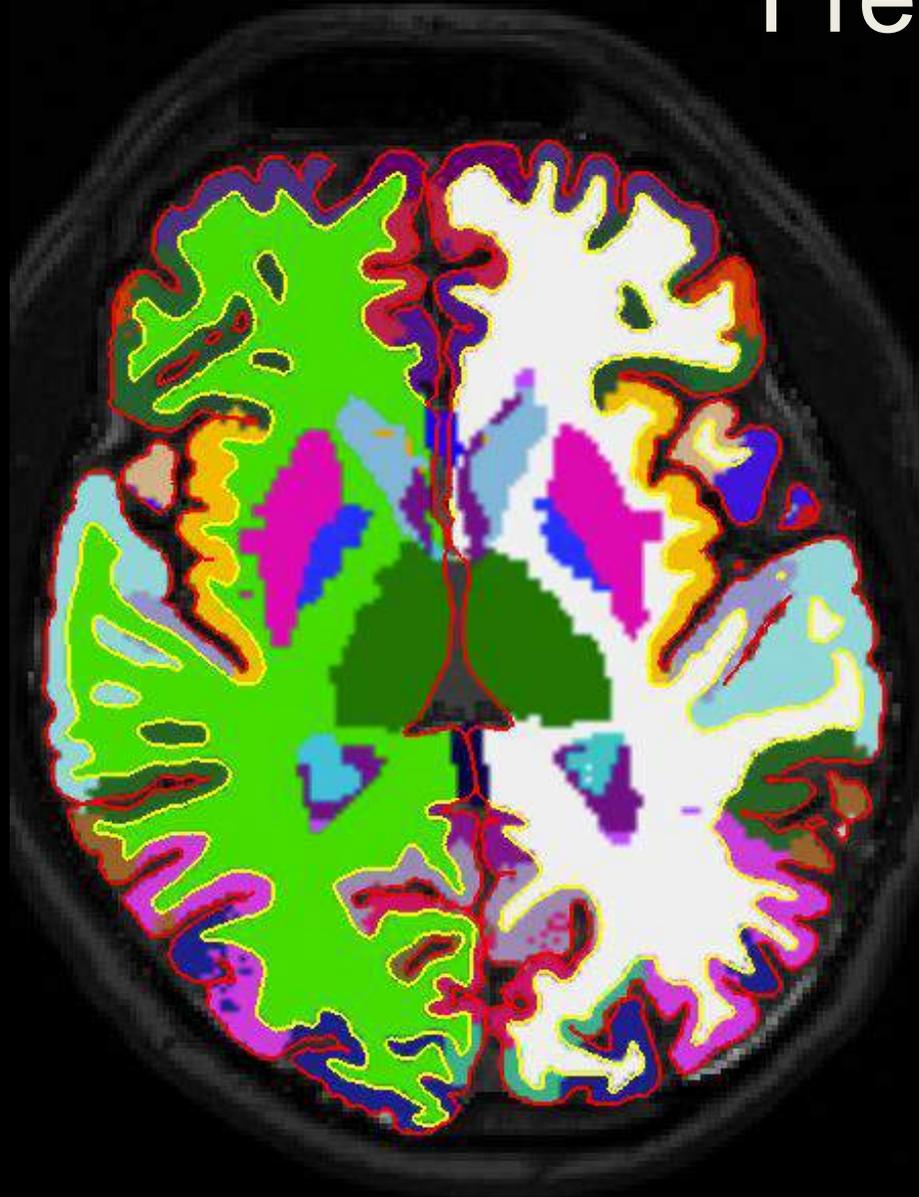
- ✓ To normalize acquisition of quantitative MRI and create biomarkers out of neuroradiology (3DT1 and T2, DTI, rsfMRI)
- ✓ To provide a mondial expert system internationally validated to predict recovery of consciousness after TBI, CA and SAH (to allow a better care titration)
- ✓ To provide surrogate imaging markers of neuronal injury for pharmacological (phase 2b) and rehab evaluations
- ✓ To participate to worlwide MRI databank on brain injury (big data)

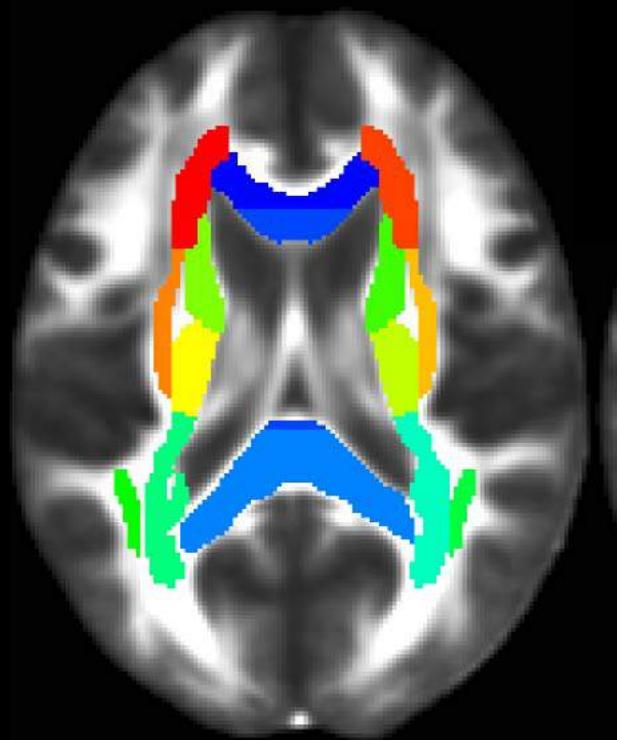
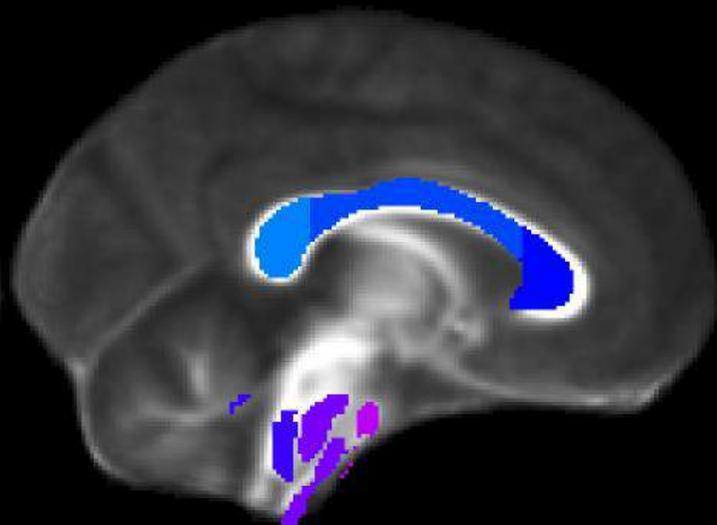
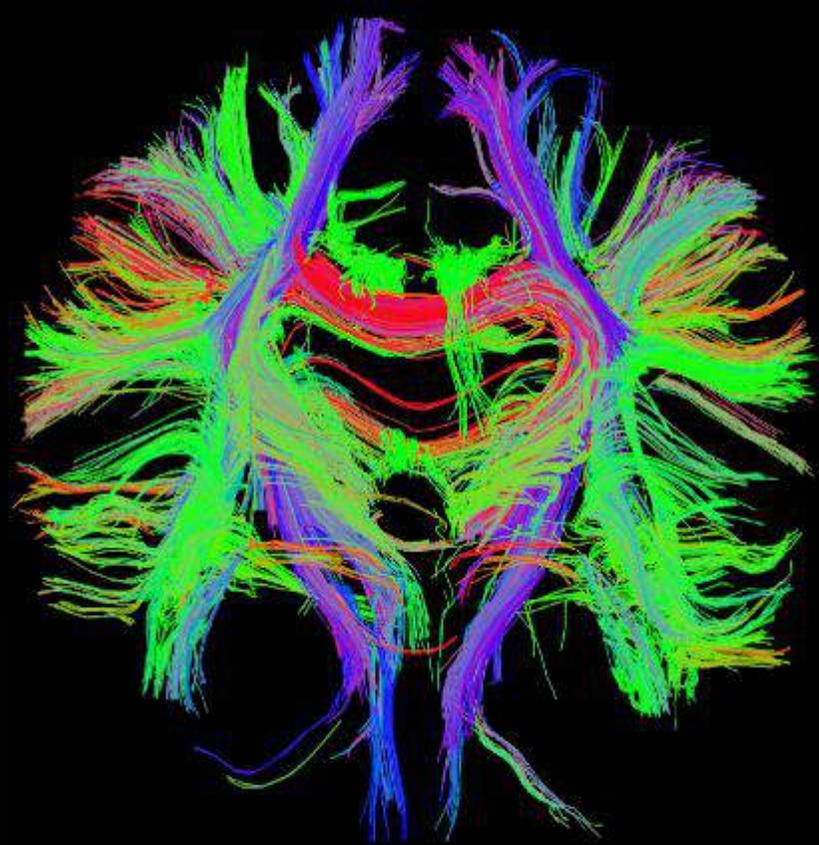
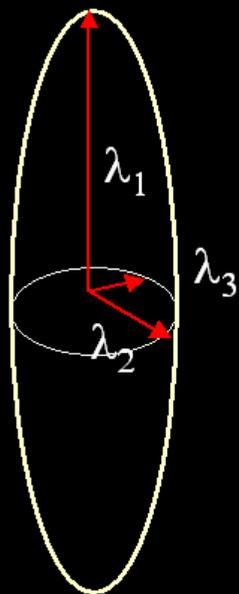
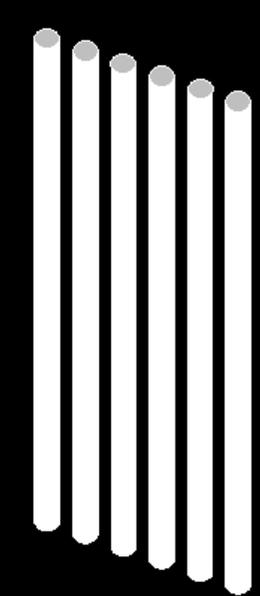
# ComaWeb

A telemedicine solution through the internet



# Freesurfer 3DT1 analysis





DTI analysis

# ComaWeb

A european network developed in Europe (France, Italy, Belgium, Spain)

Worldwide collaborations

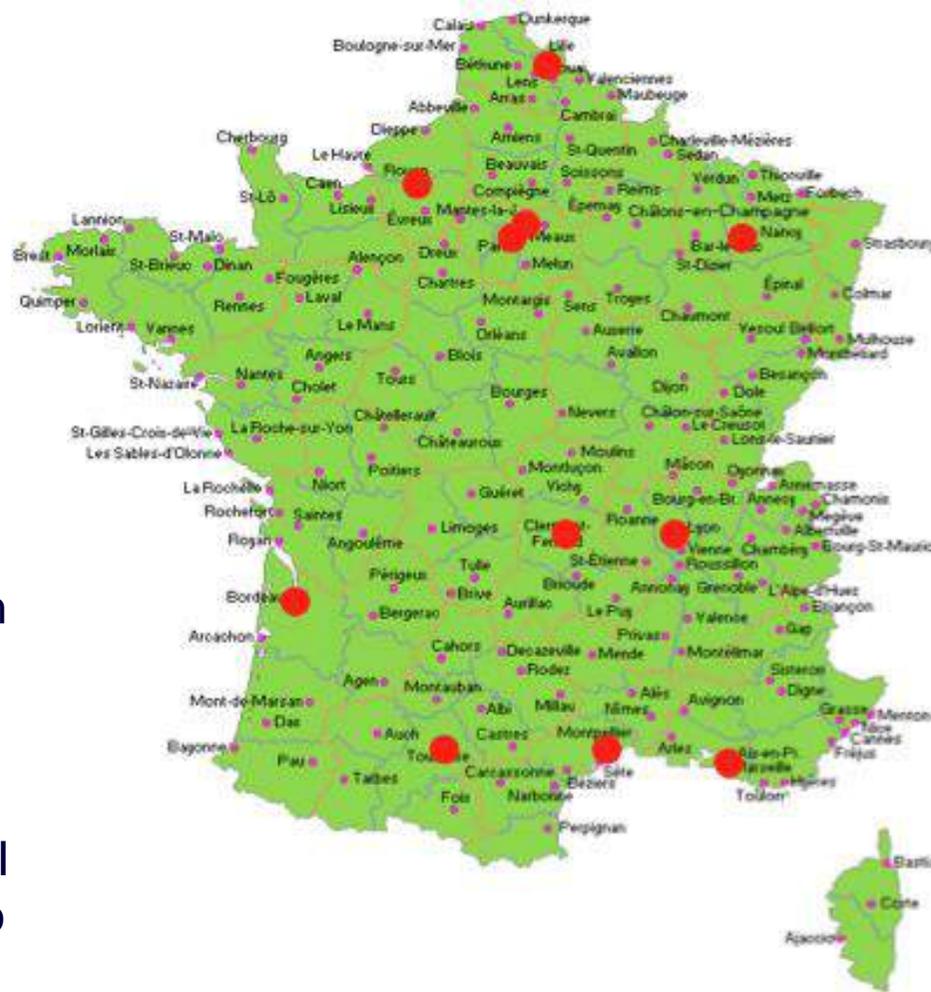
22 centers in Europe

- 11 in France
- 10 in Italy
- 1 in Belgium (Liège)
- 1 in Spain (Barcelone)

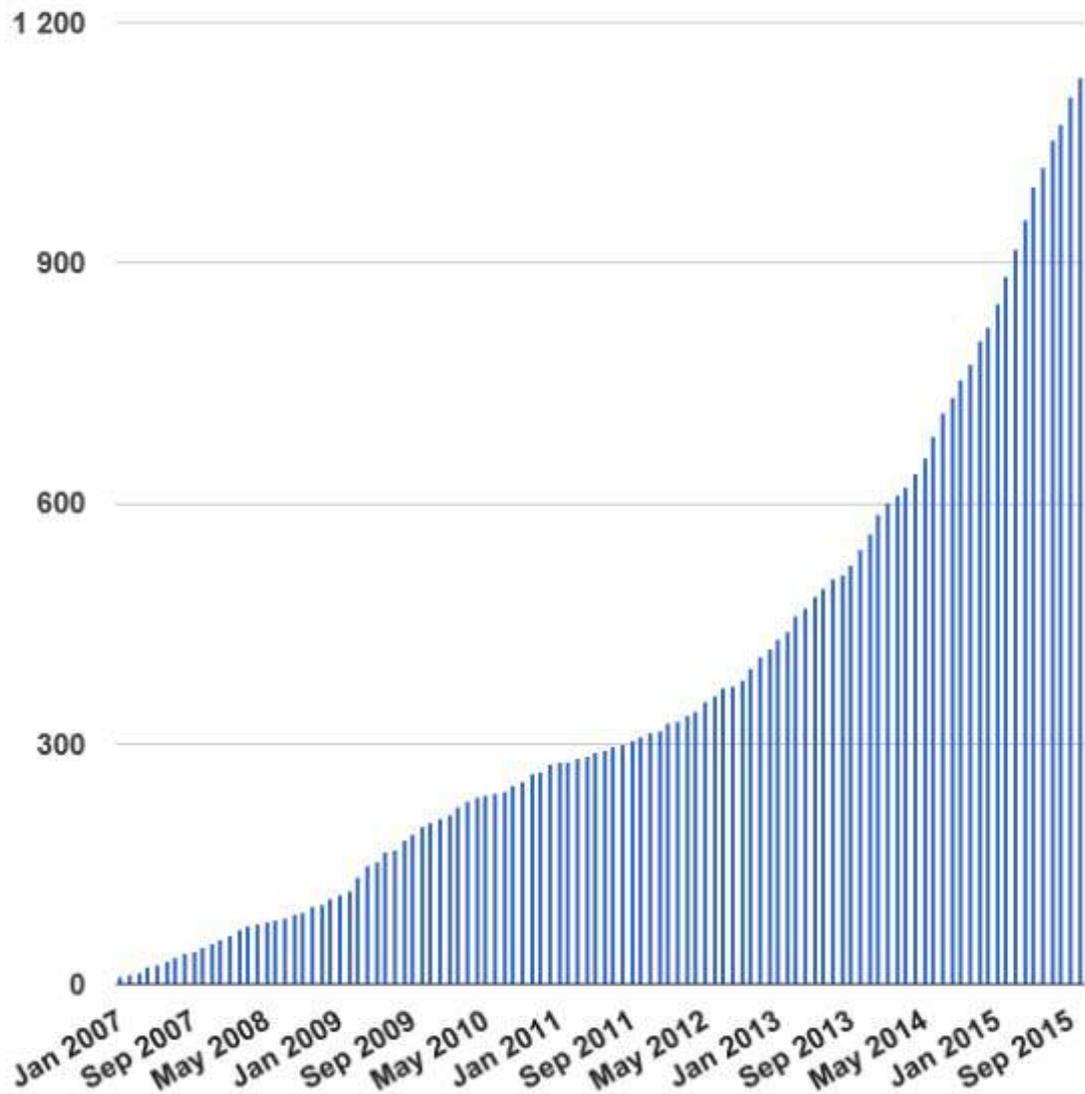
EU collaborations through  
Center-TBI

(37 centers to come)

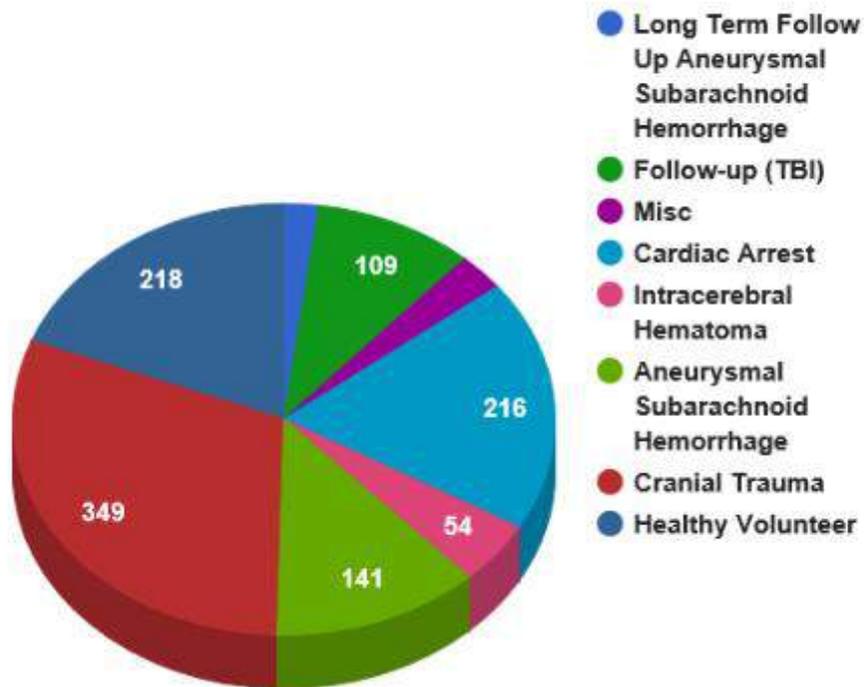
USA (NICER, TRACK-TBI  
and AUZ collaborations to  
develop



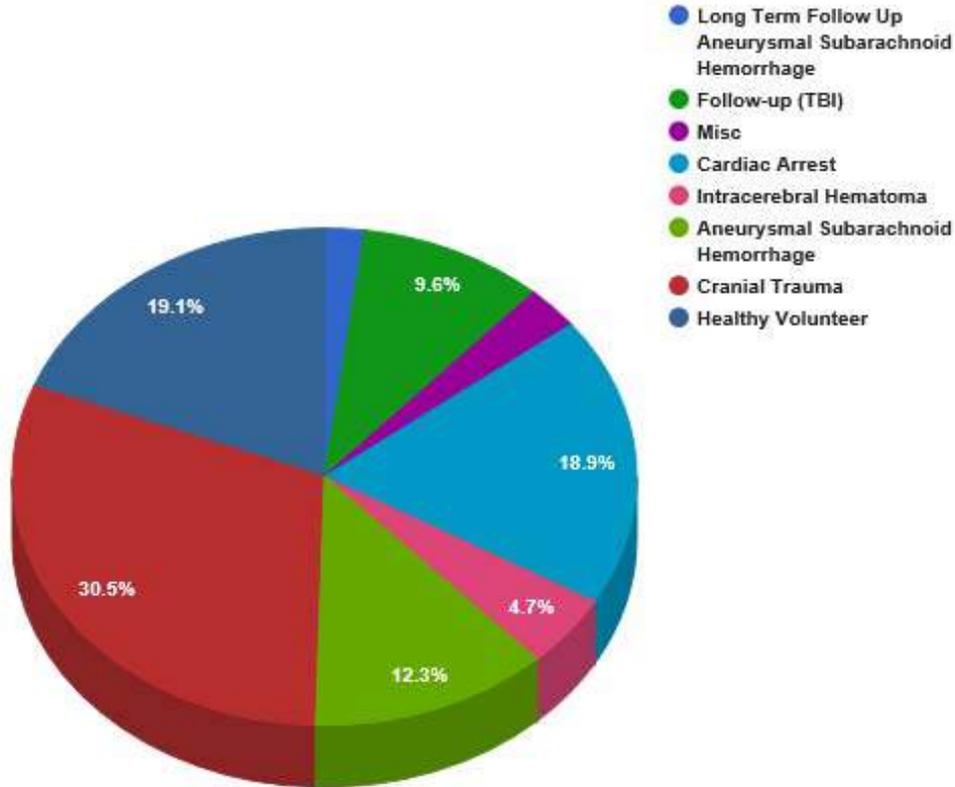
Patients vs Examination date (cumulative)



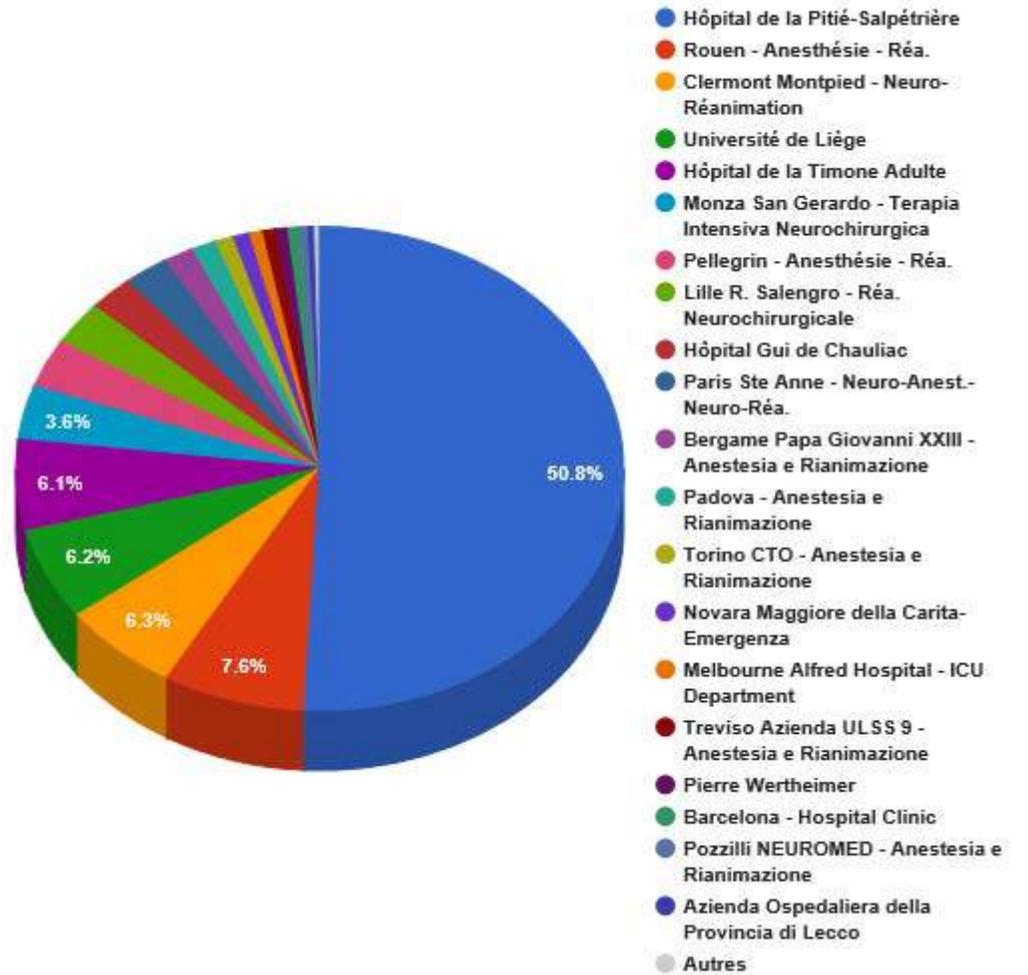
Patients vs Etiologies



Patients vs Etiologies



Patients vs Centers



ComaWeb provides for each individual patient  
within 24 hours of internet upload

1. Quality check : refitting movies and pdf reports
2. Lesionnal evaluation : regional volumes and analysis of the brain by diffusion tensor imaging expressed as movies in the JHU and in FS atlases
3. Prognostic information in terms of long term consciousness recovery

# Global and regional brain volumes measures

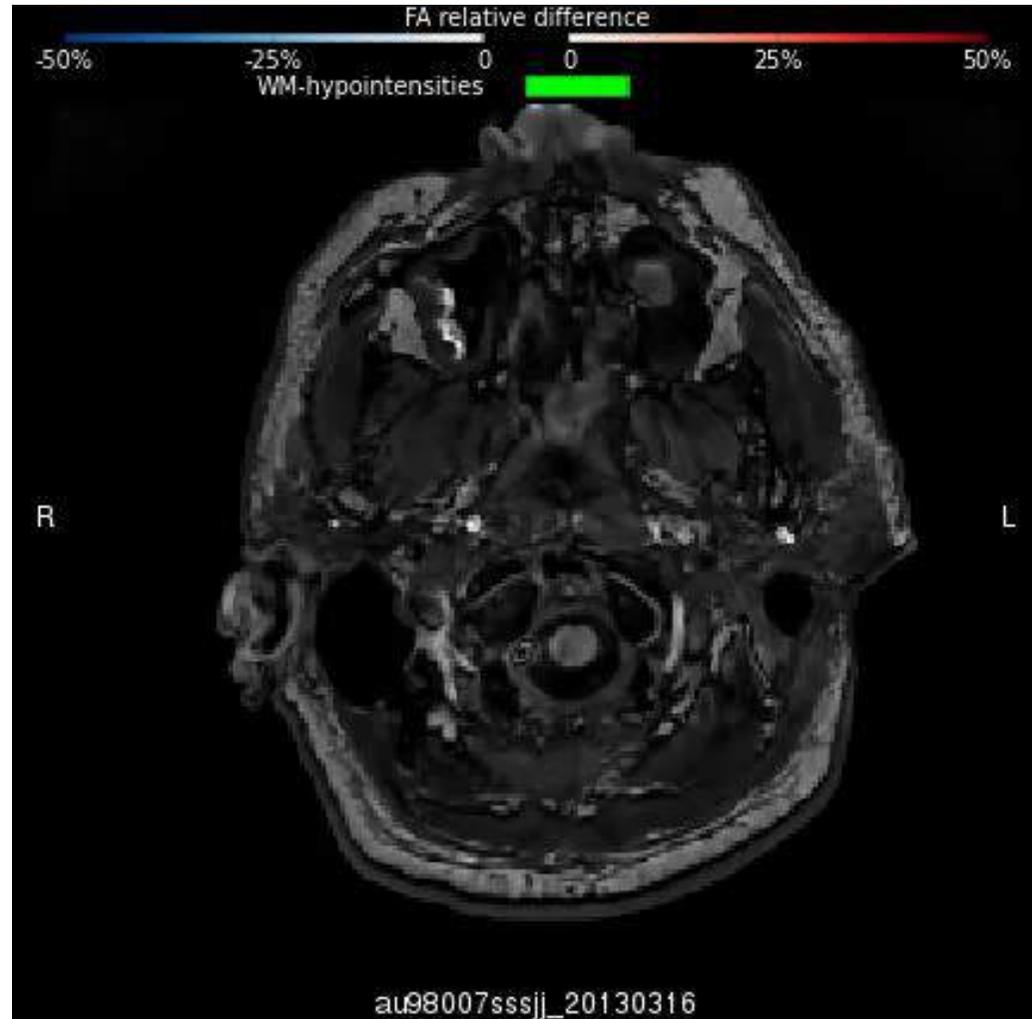
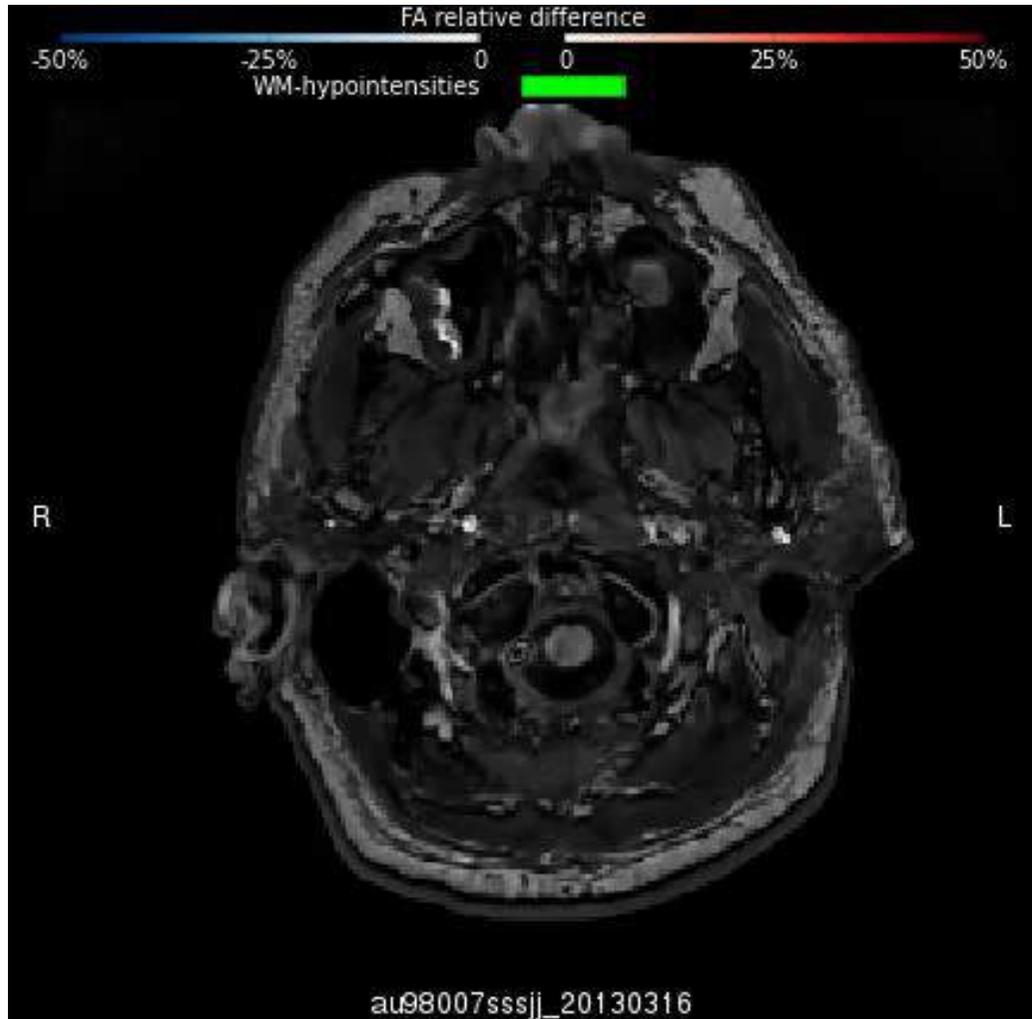
## Normalized Volumes

Label	Patient	Controls SD	Controls MIN-MAX
<b>Total Intracranial Volume (mm<sup>3</sup>)</b>	1631467.0	105132.0	1292776.0 - 1692054.0
WM Hypointensities (mm <sup>3</sup> )	3456.0	336.0	1077.0 - 2136.0
Brain Volume/tIV	0.904	0.027	0.946 - 1.041
Total Gray Volume/tIV	0.863	0.036	0.926 - 1.067
Total Subcortical Gray Volume/tIV	0.882	0.053	0.897 - 1.083
<b>Supratentorial</b>			
Cortex Volume/tIV	0.847	0.038	0.936 - 1.08
Cortical White Matter Volume/tIV	0.924	0.065	0.867 - 1.082
Splenium Corpus Callosum/tIV	0.944	0.125	0.807 - 1.222
Body Corpus Callosum/tIV	0.589	0.205	0.516 - 1.314
Genu Corpus Callosum/tIV	0.841	0.134	0.799 - 1.197
Diencephalum/tIV	0.824	0.094	0.826 - 1.129
Thalamus/tIV	0.829	0.068	0.883 - 1.087
Caudate/tIV	0.868	0.114	0.831 - 1.166
Putamen/tIV	0.893	0.116	0.819 - 1.179
Pallidum/tIV	1.183	0.078	0.882 - 1.132
Hippocampus/tIV	0.829	0.054	0.916 - 1.099
Amygdala/tIV	0.999	0.103	0.773 - 1.136
Accumbens/tIV	1.09	0.238	0.585 - 1.557
<b>Infratentorial</b>			
Cerebellum Cortical Volume/tIV	0.926	0.065	0.897 - 1.103
Cerebellum White Matter Volume/tIV	1.001	0.155	0.791 - 1.329
Brainstem Volume/tIV	0.974	0.076	0.87 - 1.181
<b>Not Brain</b>			
CSF Volume/tIV	1.701	0.332	0.684 - 1.901

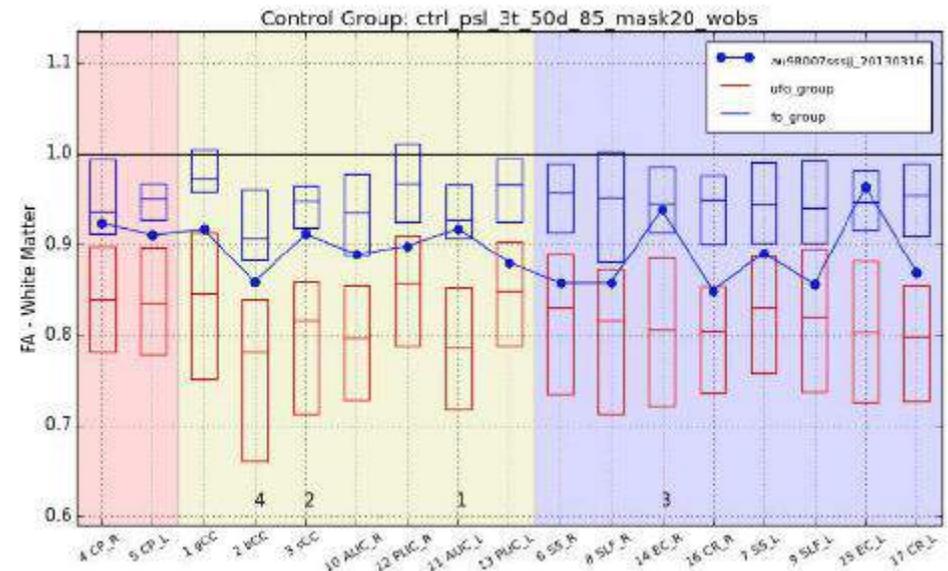
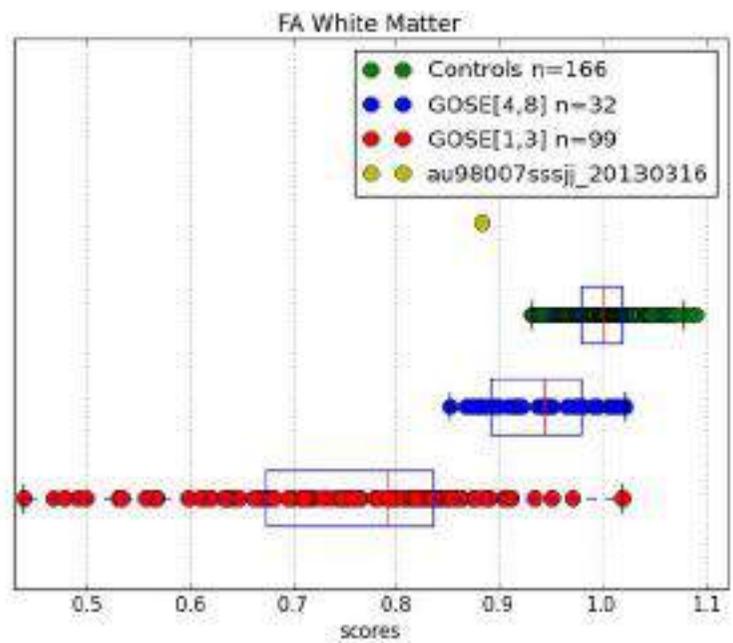
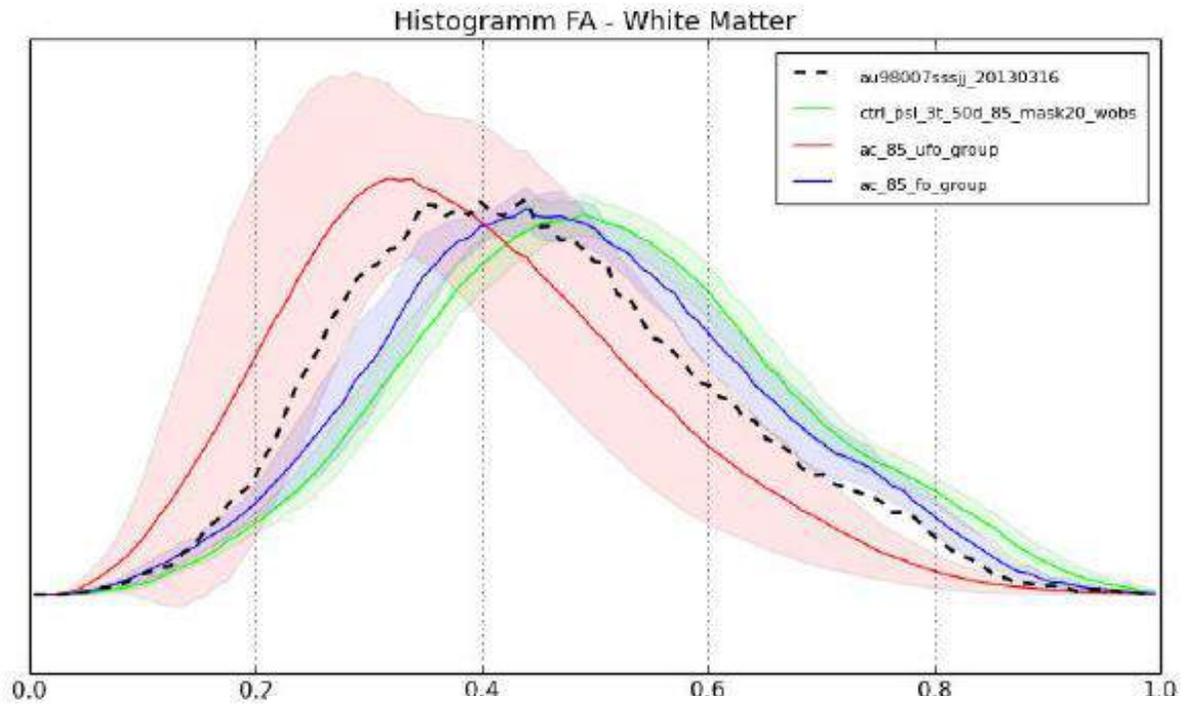
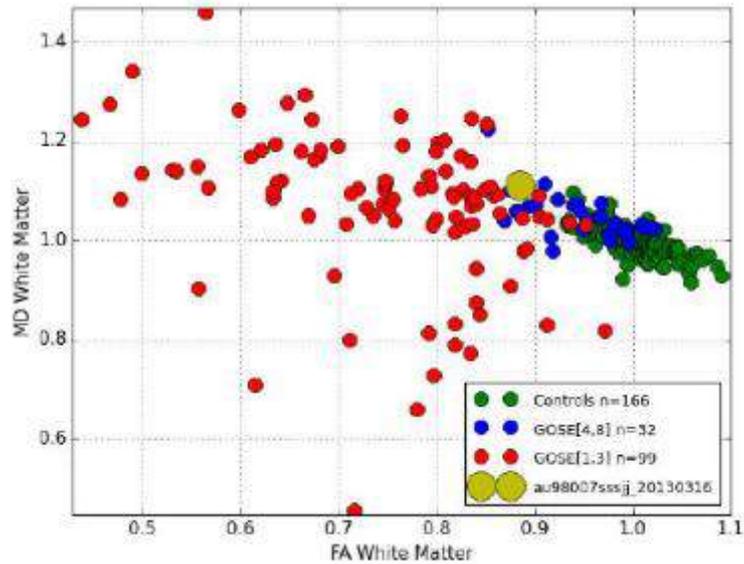
# 3D analysis of brain integrity using DTI refitted on 3DT1 with 2 atlases

JHU Atlas

FS Atlas



# Global and regional analysis of DTI: prognosis



# Cardiac arrest

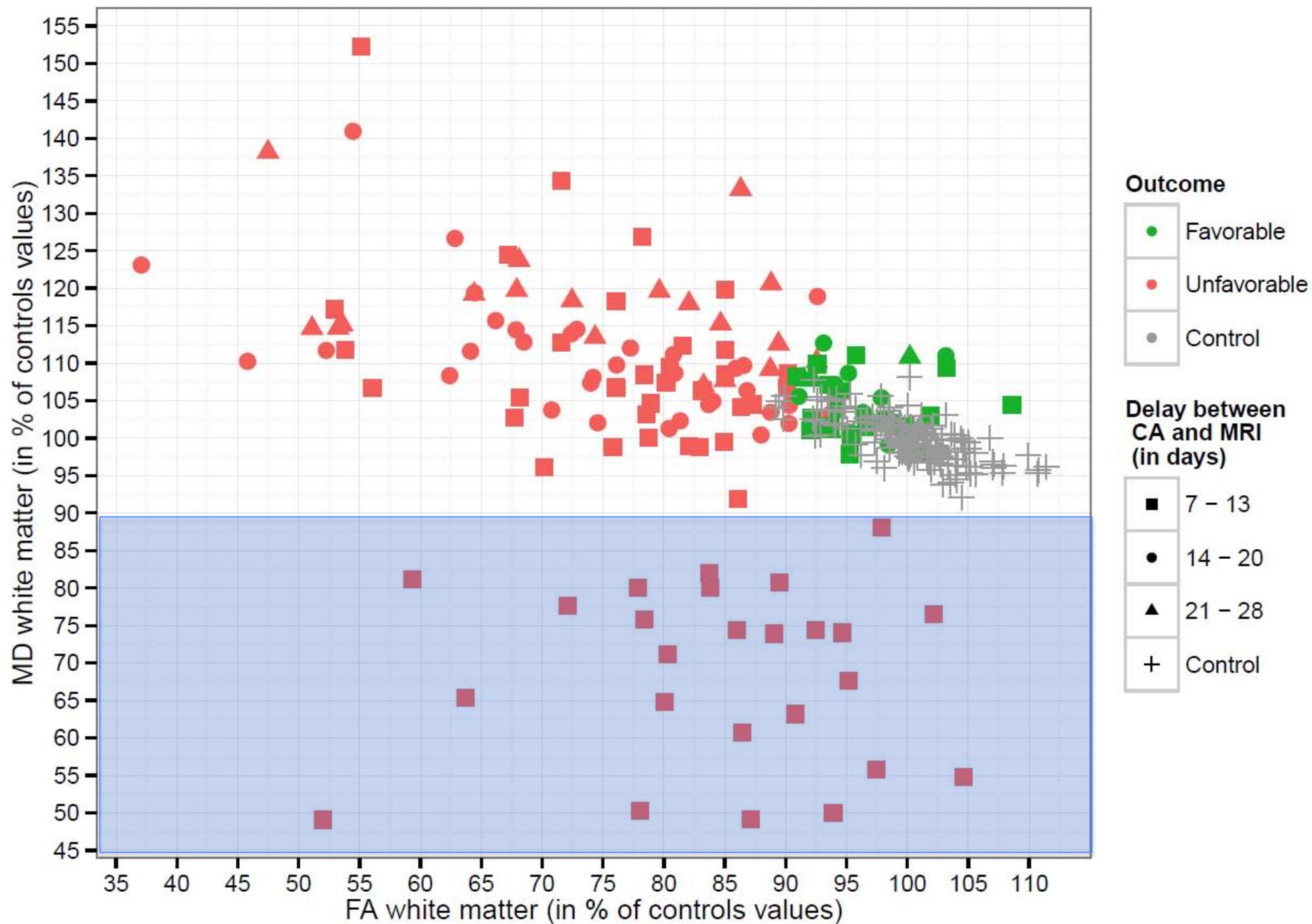
## Homogeneity

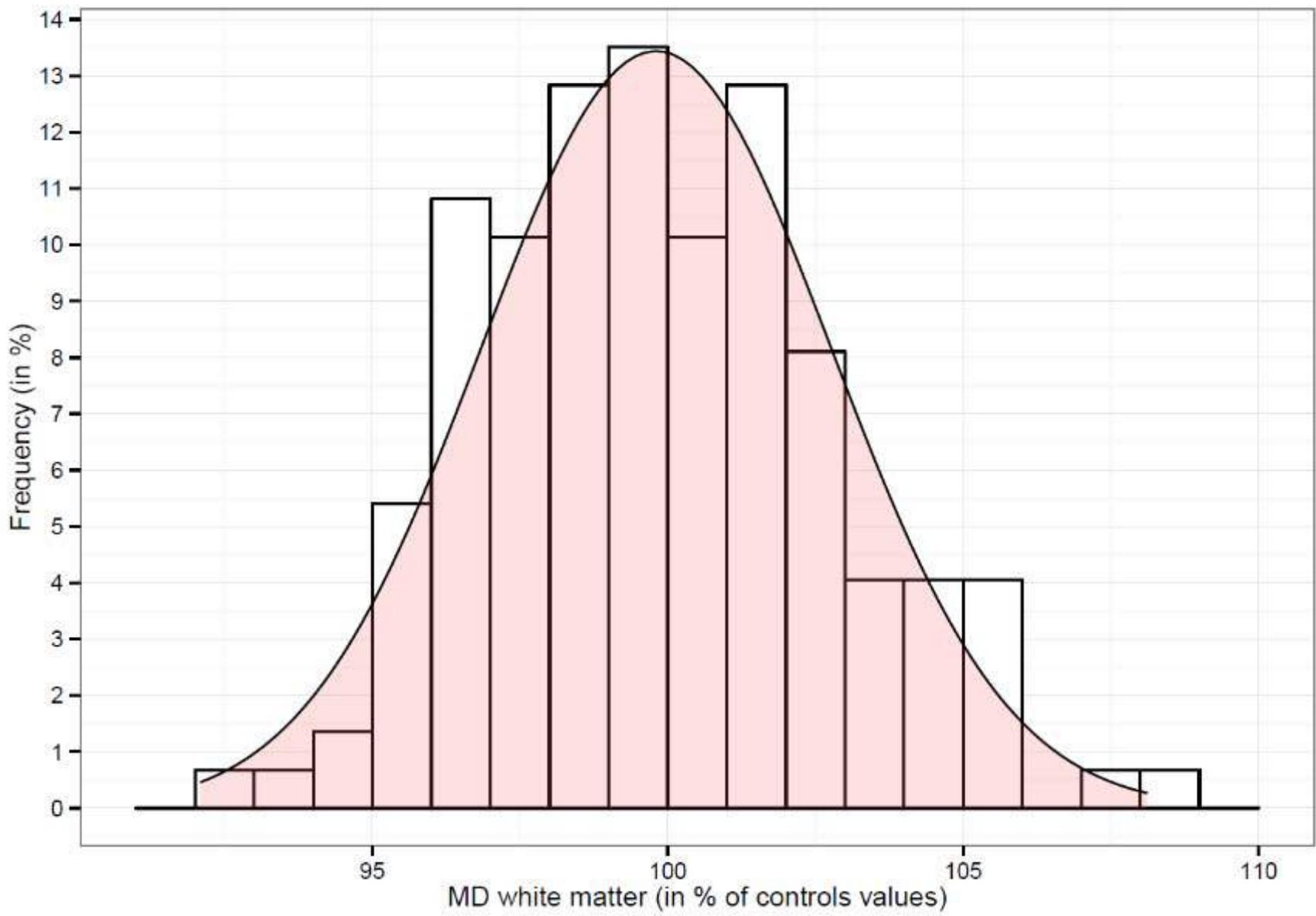
- Diffuse
- Symmetrical
- Lesions related only to duration of low/no flow
- Global assessment enough to provide prognostication
- → Small gray zone in prognostication

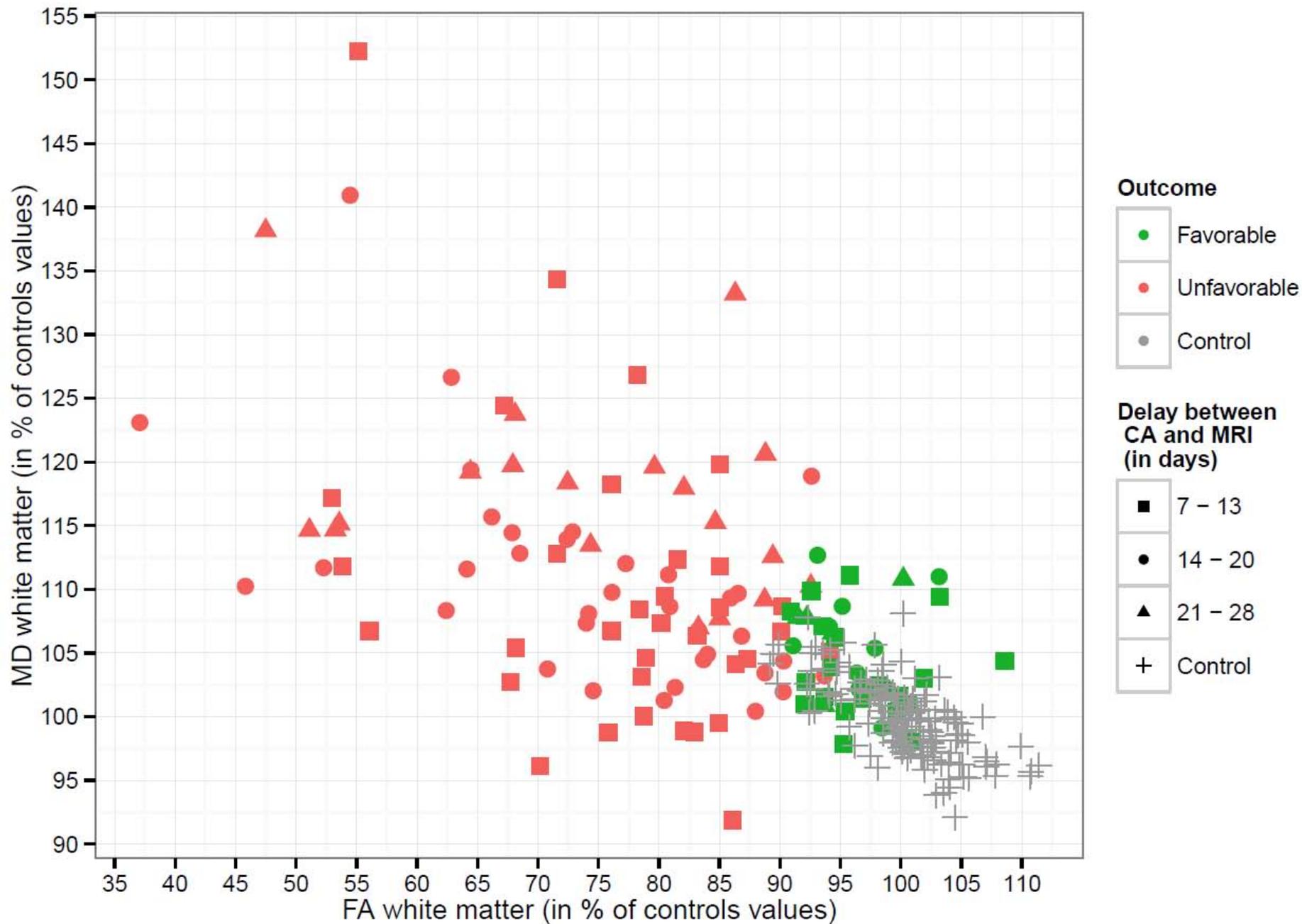
# TBI

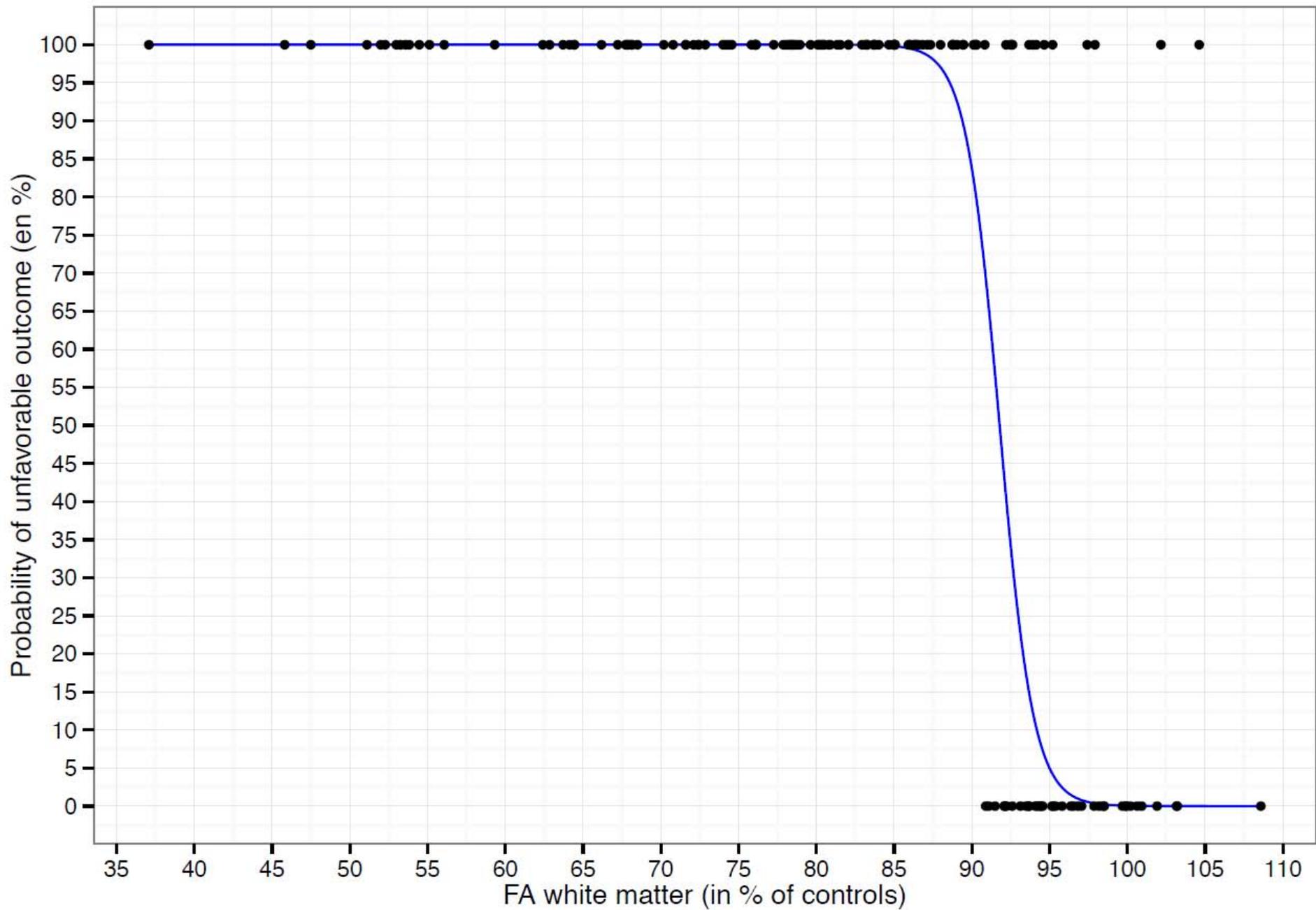
## Heterogeneity

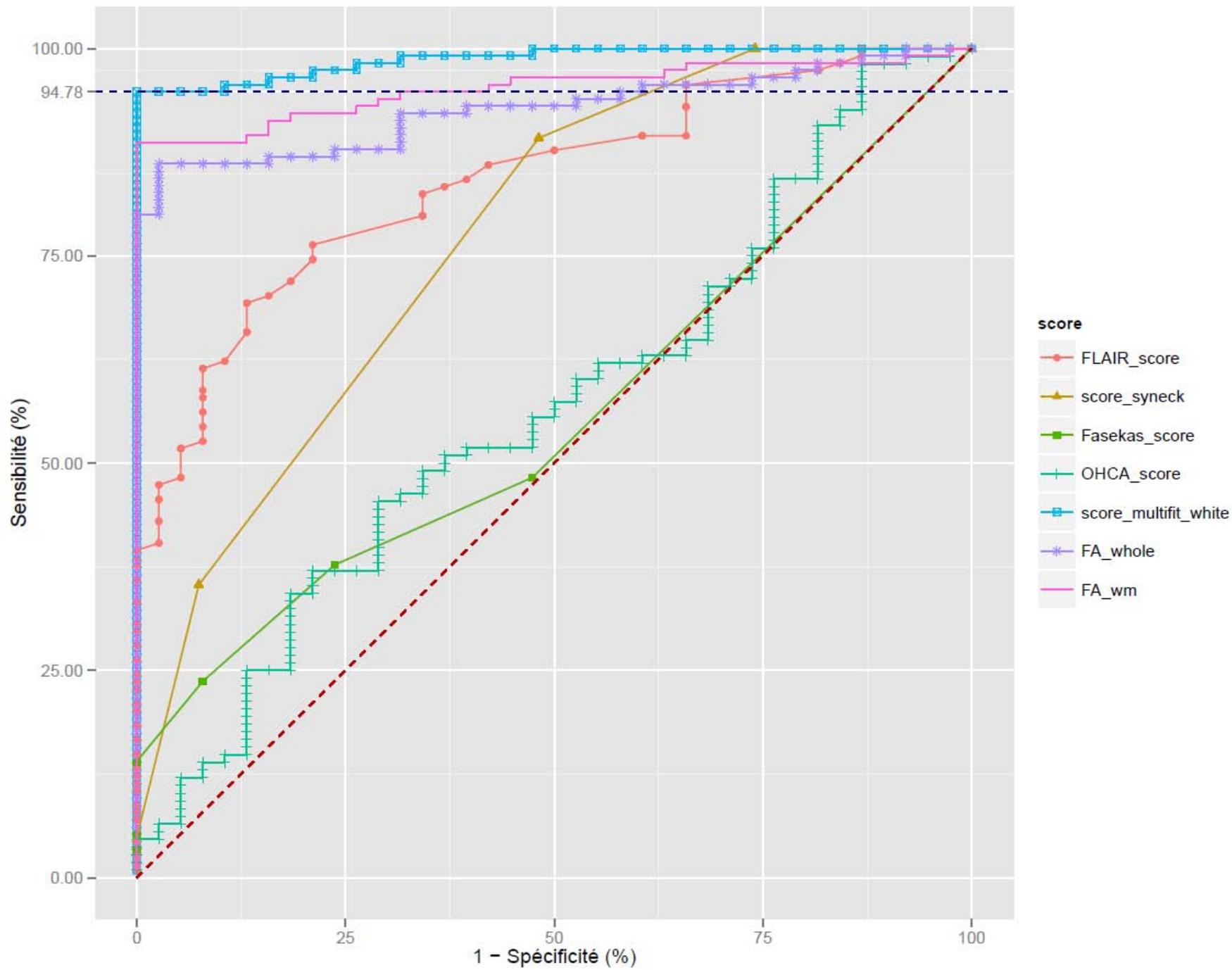
- Multiple injury mechanisms (primary vs secondary, LAD vs contusions)
- Need for a combined assessment of focal (axial or lobar) and global injury (increased ICP, secondary injury from systemic injury)
- Asymmetrical injury : need for a « symmetry » factor measure
- → Large gray zone in prognostication

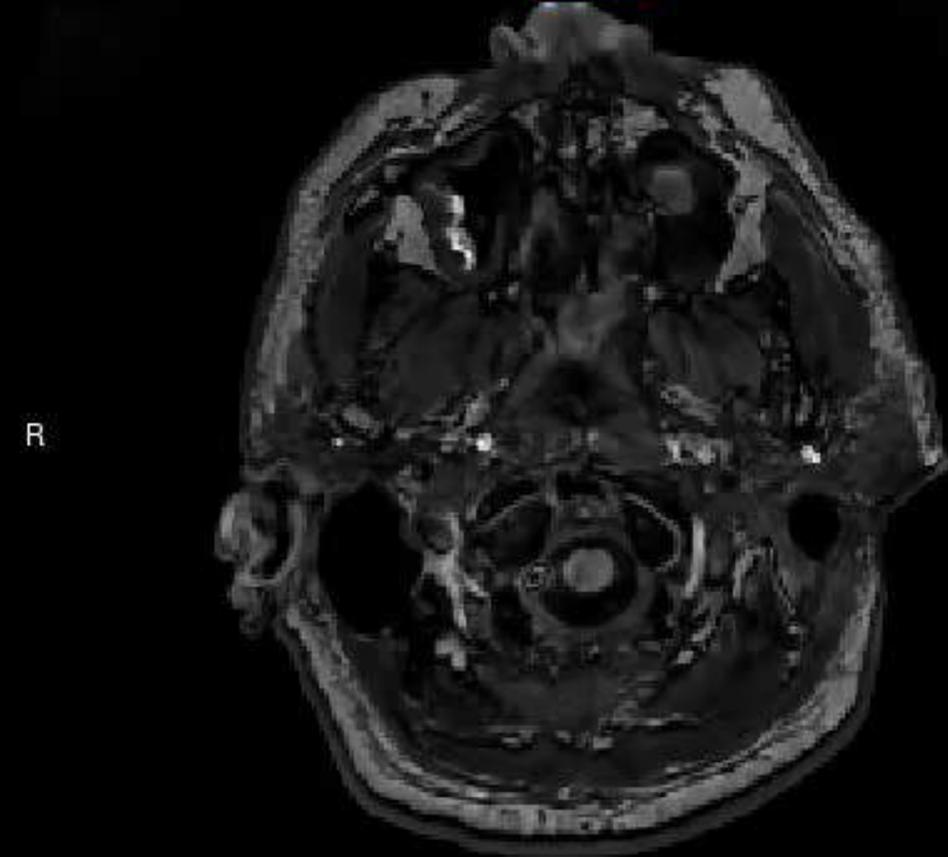




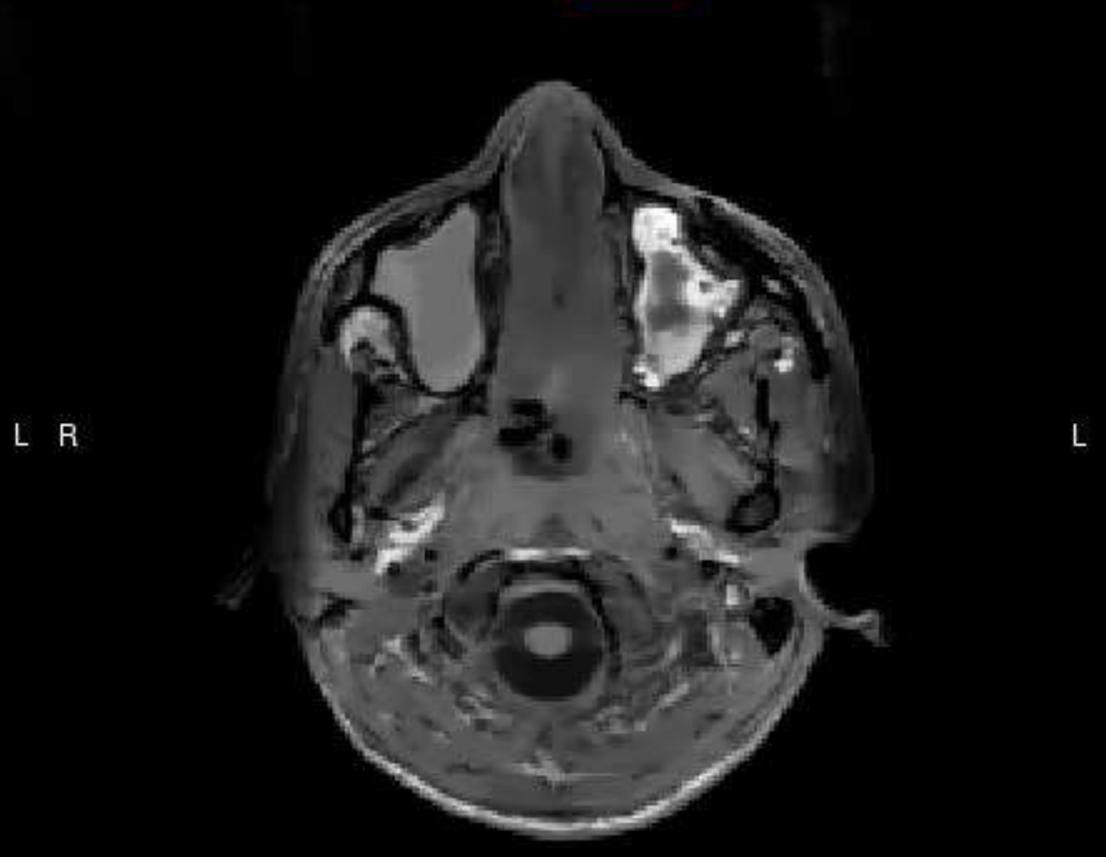








au98007sssjj\_20130316

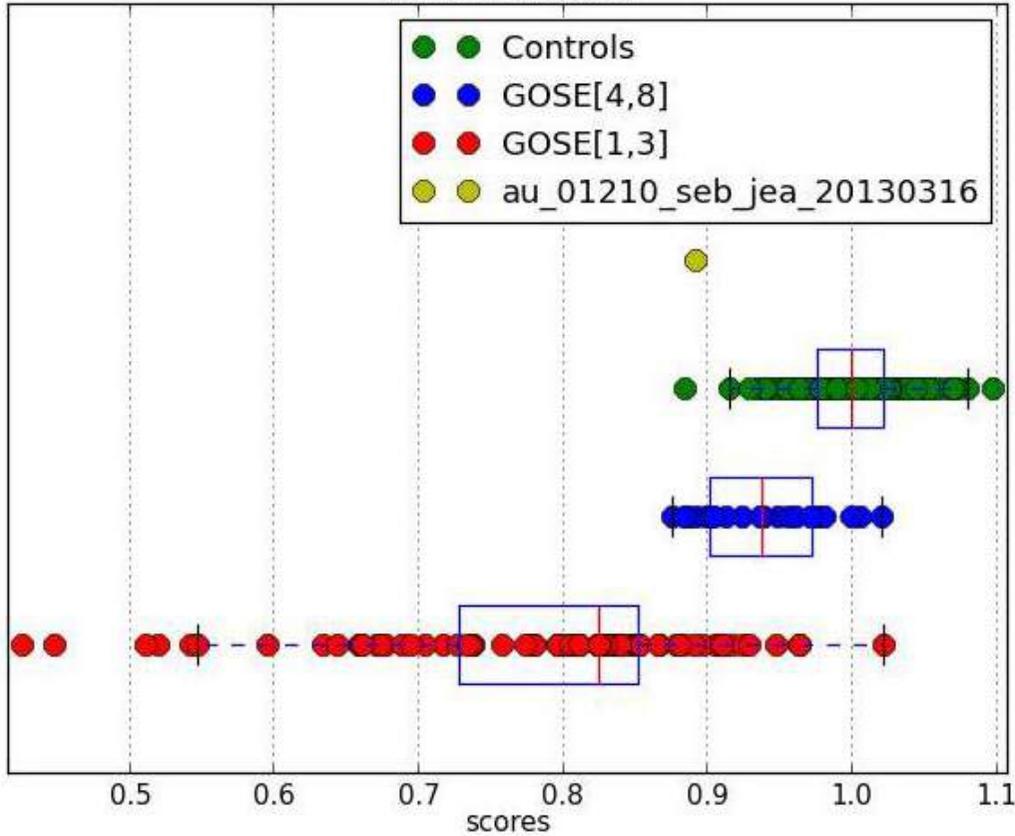


ca01154masbe\_20151013

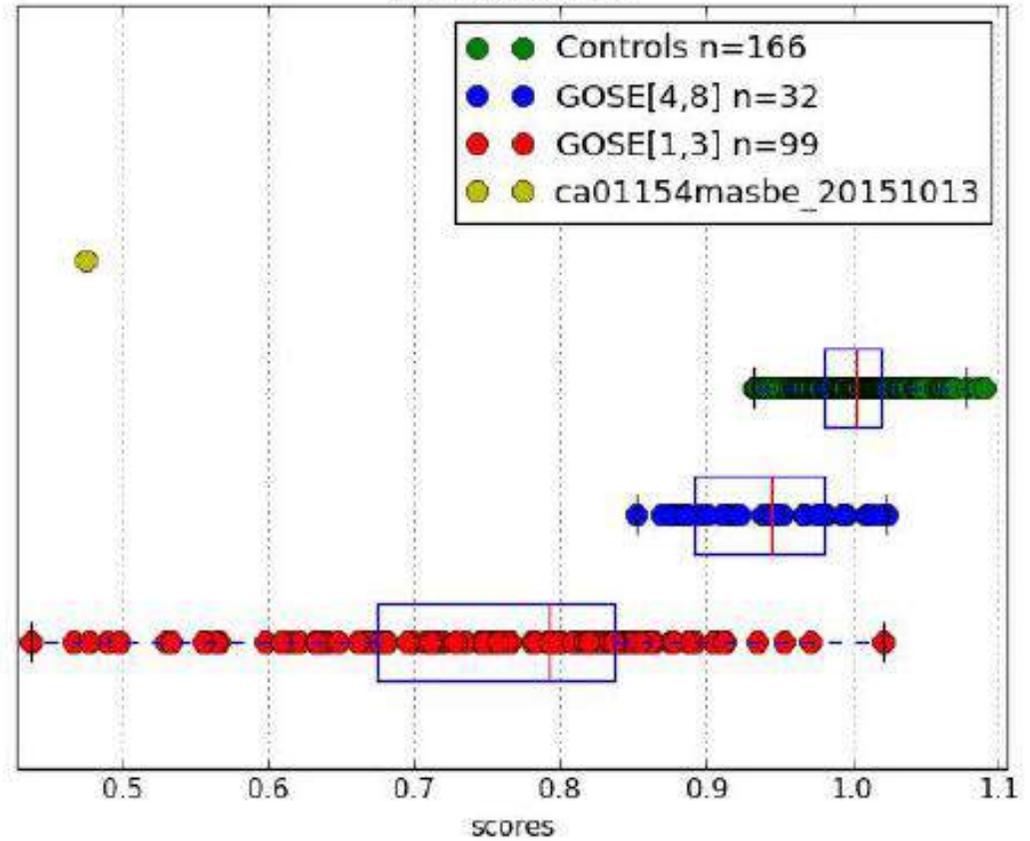
# Nearly complete recovery

# Vegetative

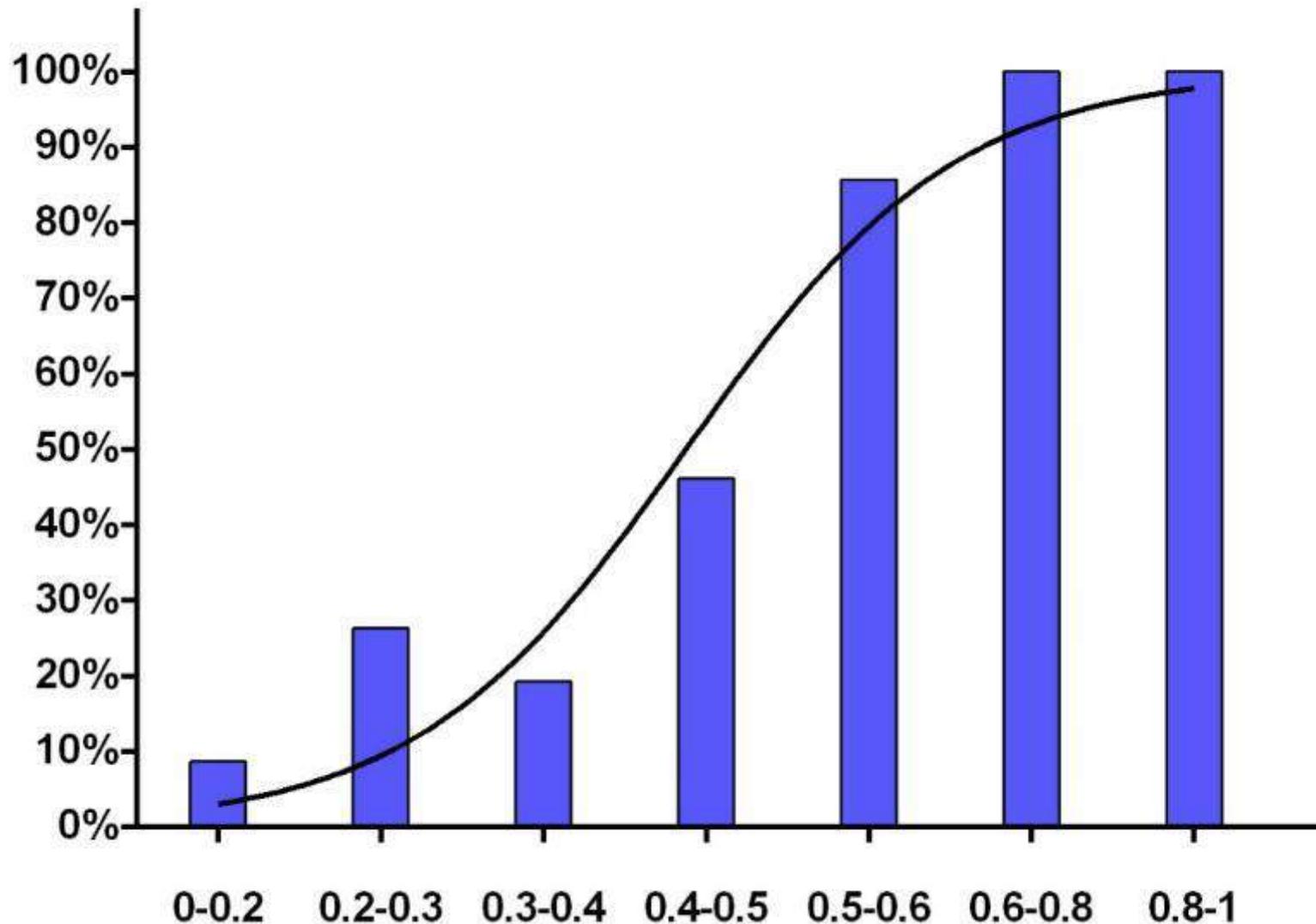
FA White Matter



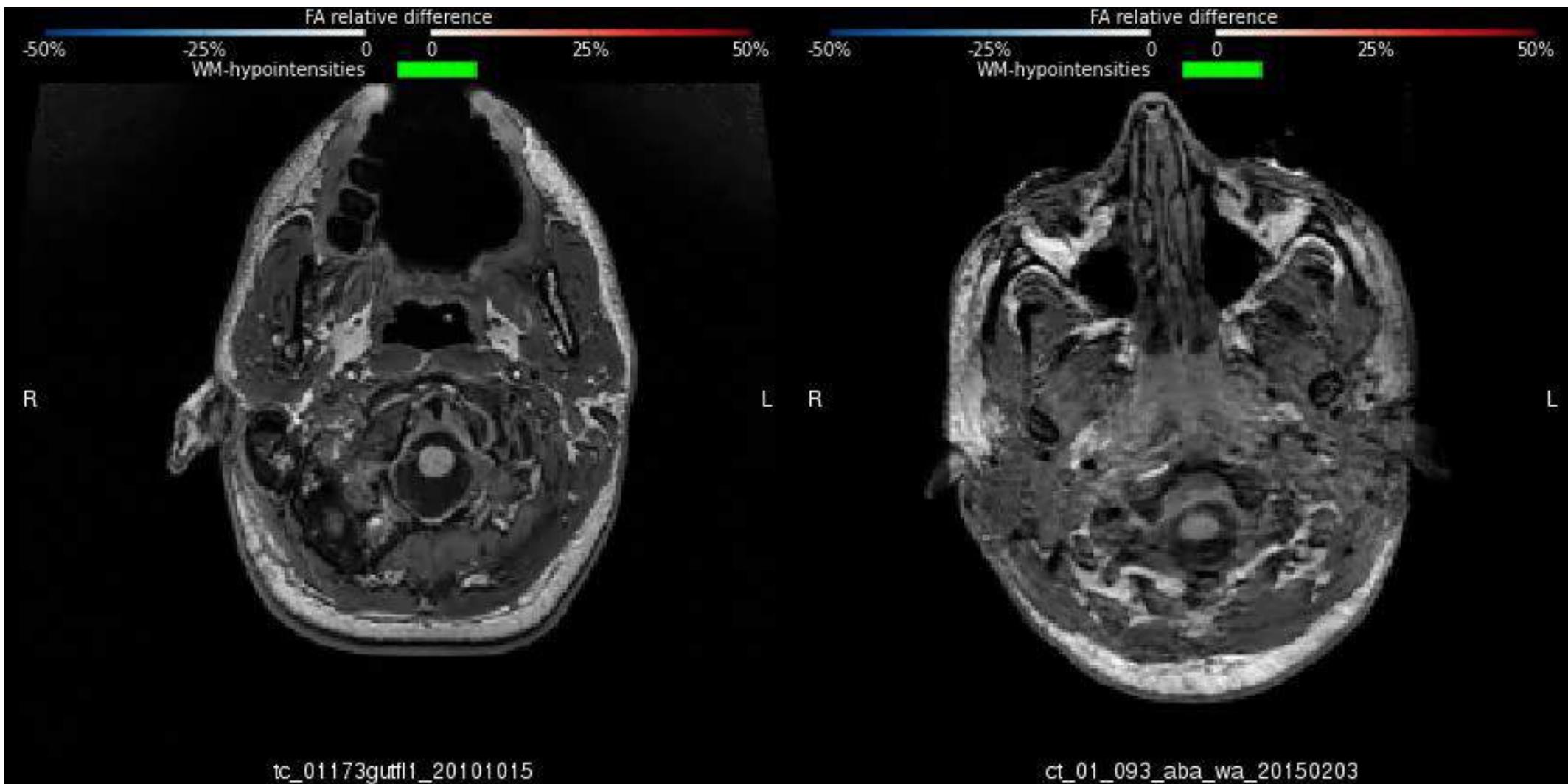
FA White Matter



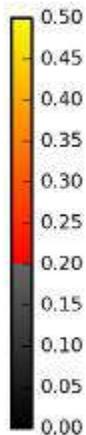
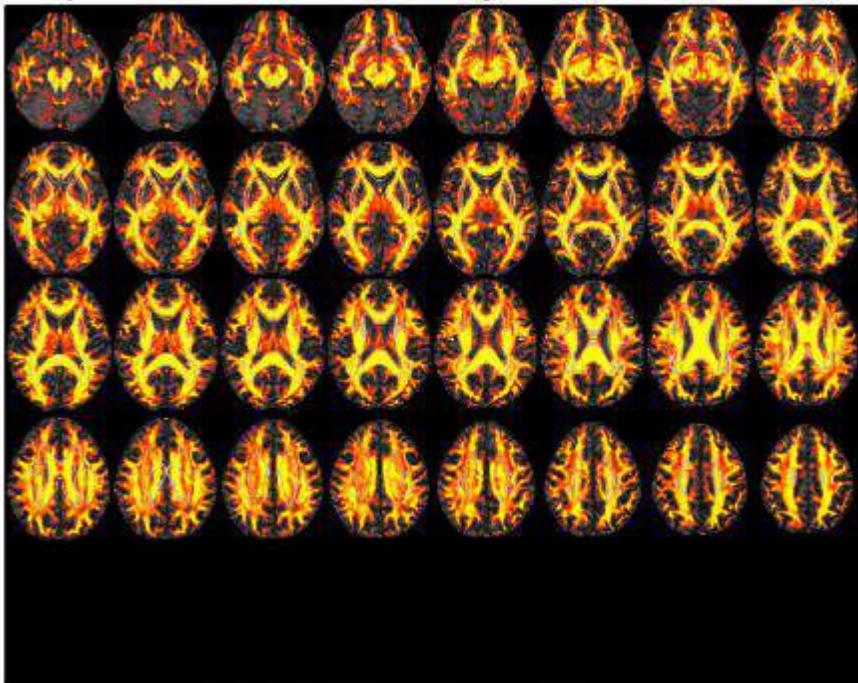
# Likelihood of unfavorable outcome according to the DTI-score



# Mr G (recovery) vs. Mr A (MCS)

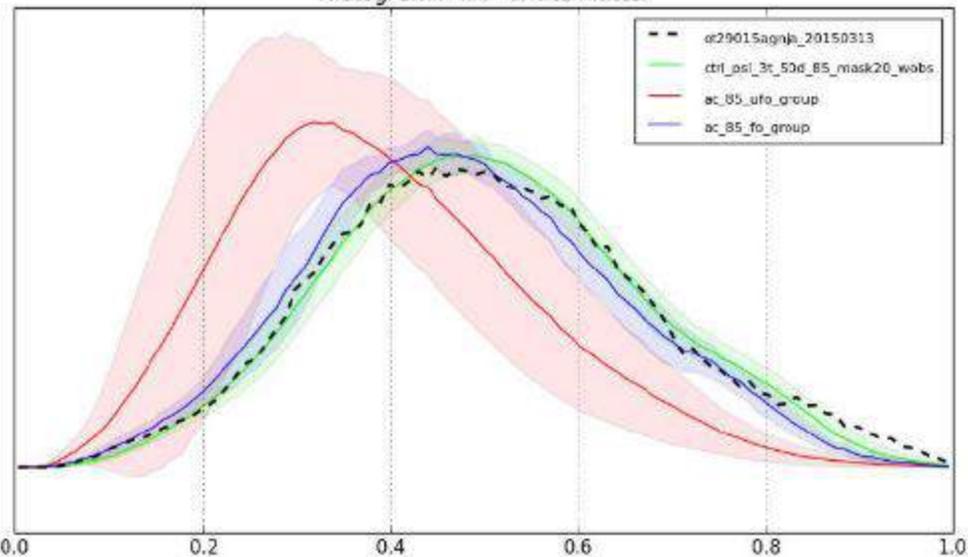


Spatial Normalization Check - Averaged FA within Mask = 1.008

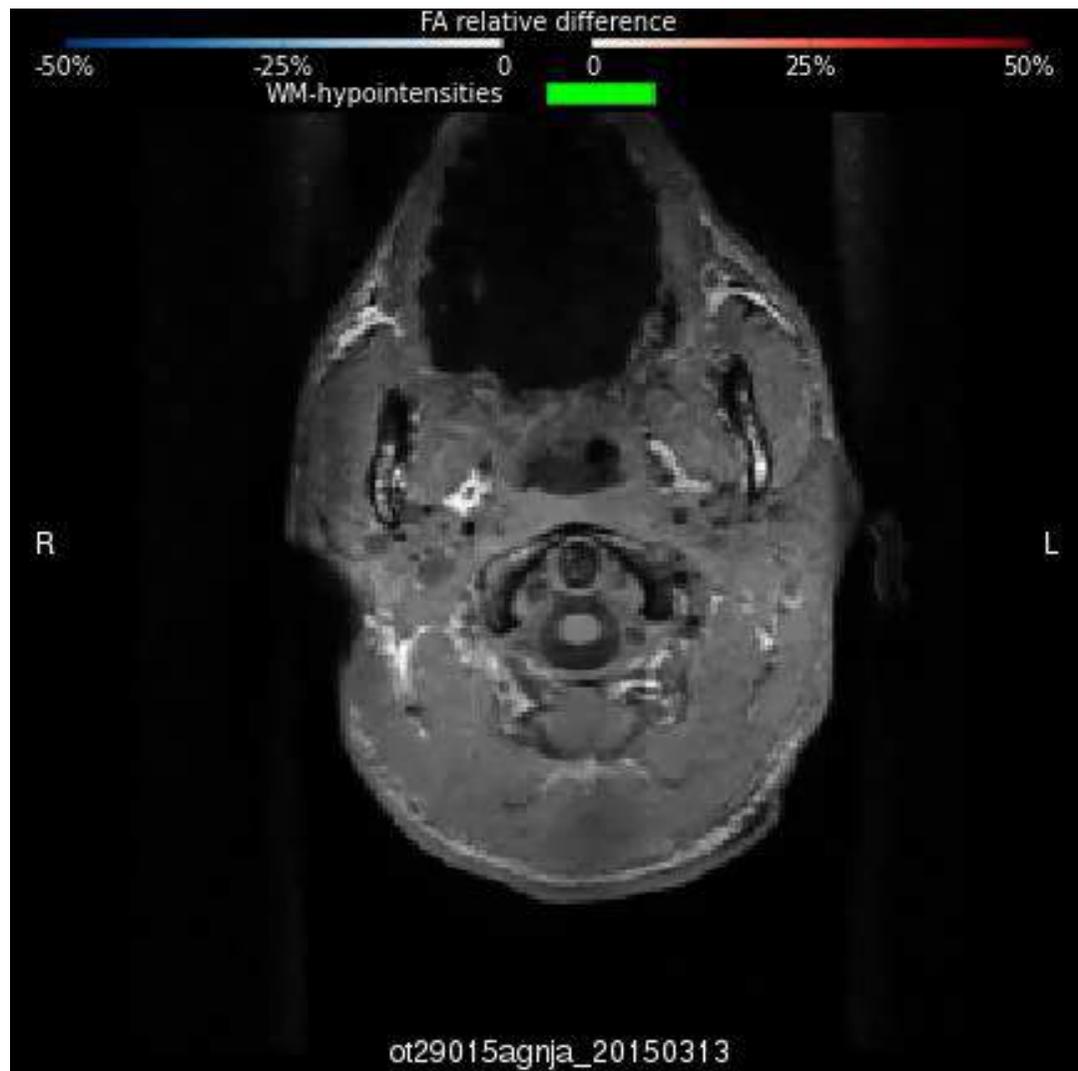


Radiological Convention <-Right|Left->

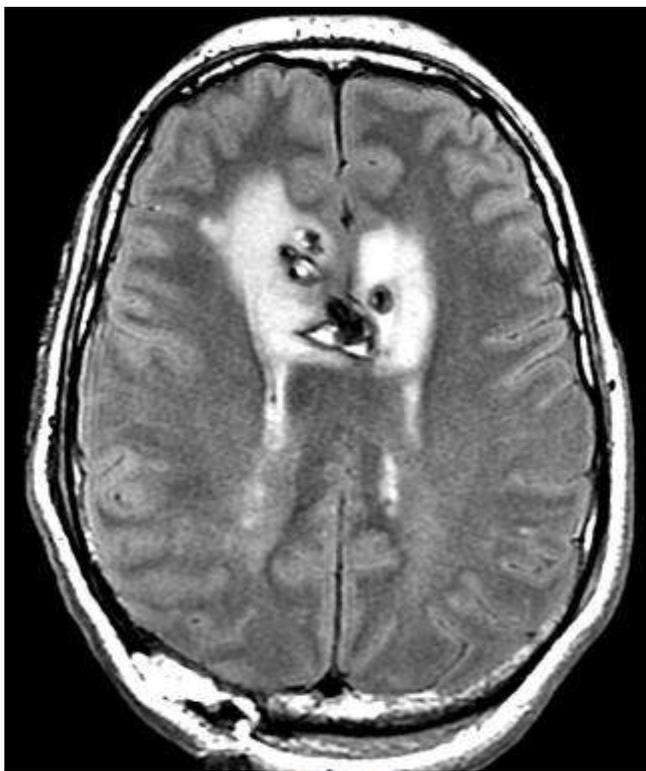
Histogramm FA - White Matter



# Mr Agn, 35 yrs, J7 ACR coma

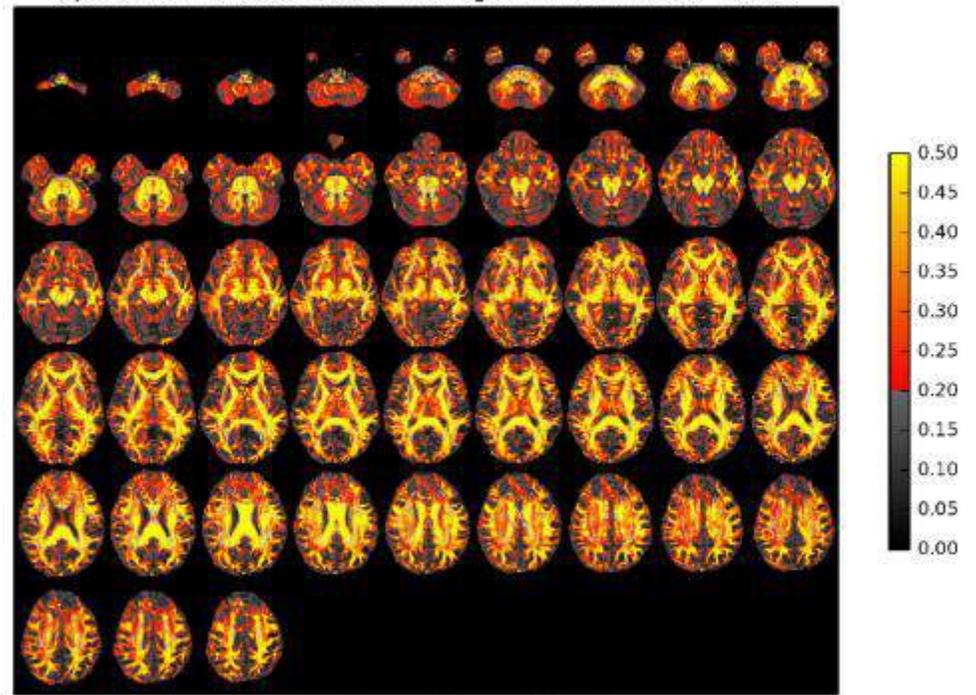


Mr R  
41 yrs  
TBI  
GCS 4



Increased  
ICP  
during  
30 jrs

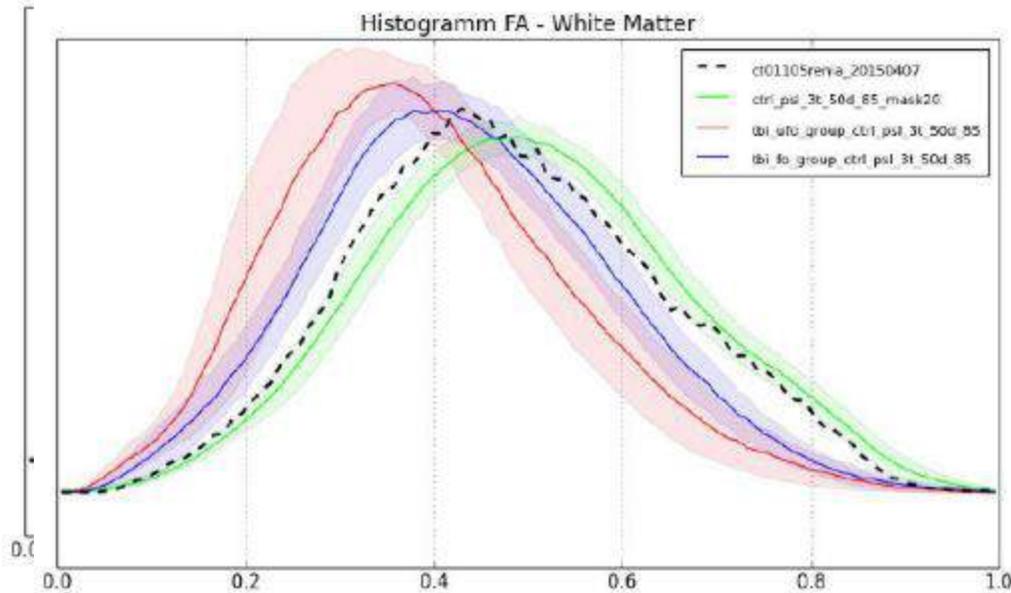
Spatial Normalization Check - Averaged FA within Mask = 0.959



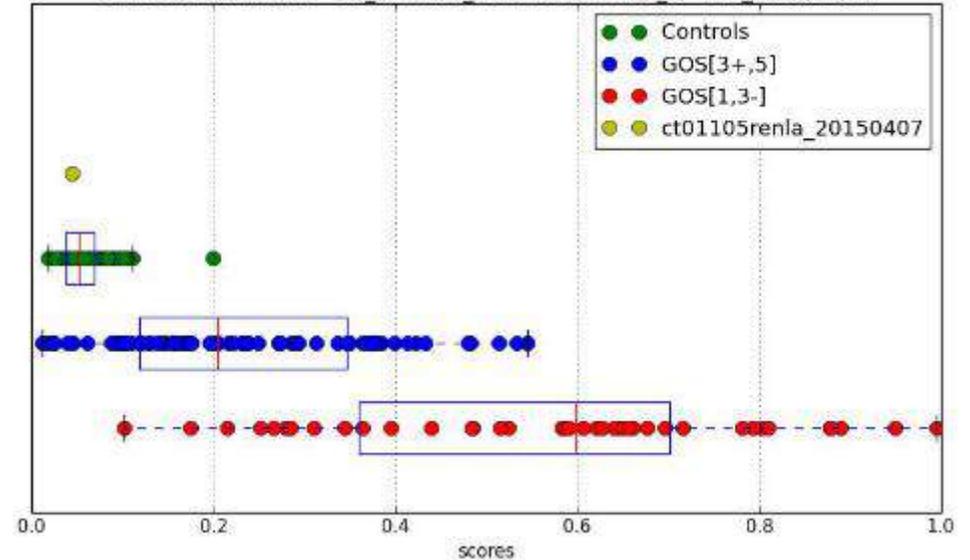
Radiological Convention <-Right|Left->

Histogramm FA - White Matter

Histogramm FA - White Matter

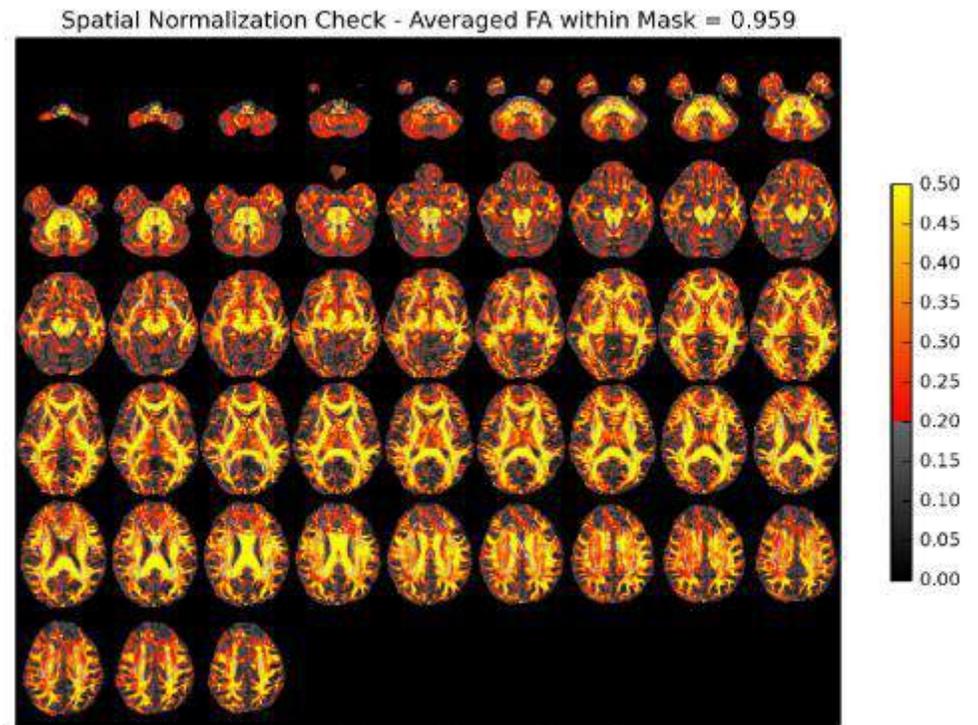
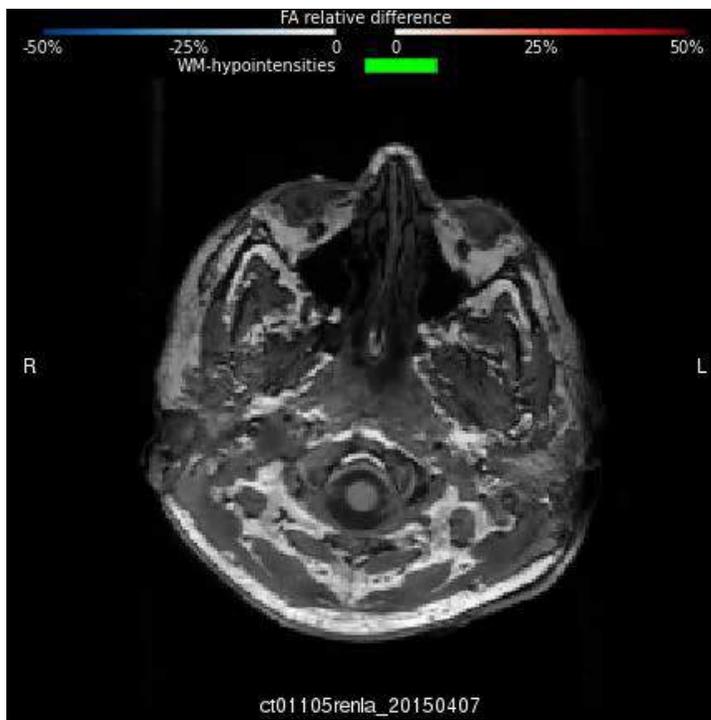


Outcome Prediction - TBI MASK20 SVMWFEATSELFA N=105 2012/12/01



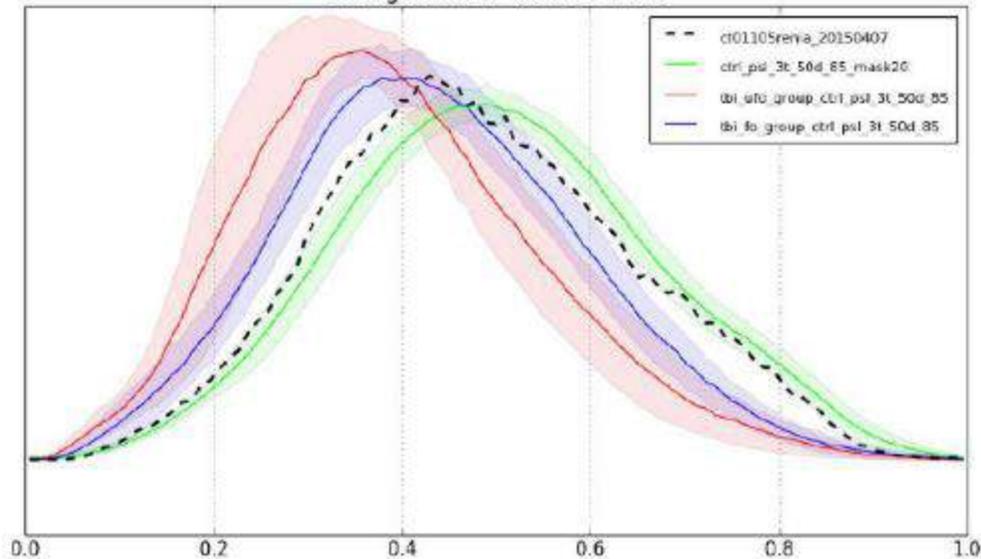
Mr R  
41 yrs  
TBI  
GCS 4

Increased  
ICP  
during  
30 jrs

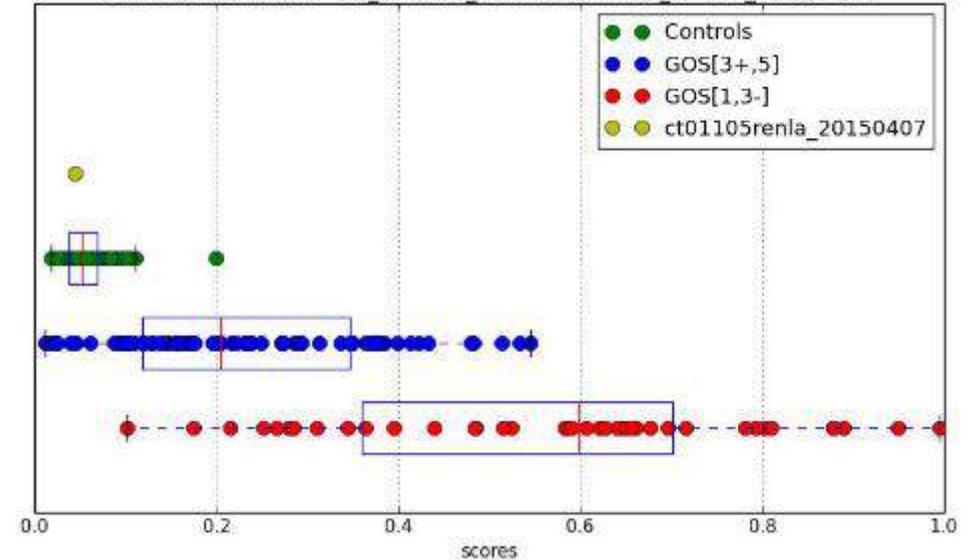


Radiological Convention <-Right|Left->

Histogramm FA - White Matter



Outcome Prediction - TBI MASK20 SVMFEATSELFA N=105 2012/12/01



# Demo access

comaWeb



User: Louis Puybasset - site manager

**Gentle reminder: you actually have**  
 - 184 (all etiologies) / 67 (HV, CA, SAH, CT, SLT) patients with missing outcome, accident date > 1 year  
 - 172 (all etiologies) / 155 (HV, CA, SAH, CT, SLT) patients with missing outcome, accident date ≤ 1 year

-  Patients
-  Configuration
-  Contact us
-  Documentation

[Browse](#)
[New patient](#)
[Import \(LP-DC\)](#)
[GT](#)
[Search by Demography](#)
[Search by MRI](#)
[Database Overview](#)
[Database Summary](#)

98 - Demo Center    All etiologies    All users       

Found 9 patients

#	Inclusion date	Examination date	Reference	Group control	Center										Observations
									1	2	3	4	5	6	
1	2015/10/16	2015/10/13	SAH98011TTTTPP	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	2/2	SAH, poor outcome
2	2015/05/11	2015/04/07	CT98010RRRLL	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	0/0	TBI- 1 month increased ICP, FO
3	2015/05/11	2015/02/03	CT98009AAAWW	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	0/0	TBI- Bilateral peduncular lesion, UFO
4	2015/02/06	2014/04/11	HV98001AAAAB	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	2/2	2/2	2/2	4/4	4/4	0/0	Healthy volunteer
5	2015/02/11	2013/08/16	CT98005IIJJ	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	0/0	TBI- Unfavorable outcome
6	2015/10/08	2013/03/16	AU98007SSSJ	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	0/0	Cerebral anoxia - Favorable outcome
7	2015/05/11	2013/03/15	AU98006BBBJ	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	0/0	Cerebral anoxia - Unfavorable outcome
8	2015/02/11	2012/05/22	CT98004GGGHH	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	0/0	TBI- Favorable outcome
9	2015/05/11	2010/10/15	TC98008GGGFF	ctrl_psi_3t_50d_85	98 - Demo Center	✓	✓	✓	1/1	2/2	1/1	4/4	4/4	0/0	TBI- Unilateral peduncular lesion, FO

# Le M3 : Mars 2015

# Le prélèvement d'organes après décision de LATA

## Classification de Maastricht

I	Arrêt cardiaque extra-hospitalier, période de no flow < 30 min
II	Arrêt cardiaque extra-hospitalier, pas de période no flow (MCE dans la 1 <sup>ère</sup> minute)
III	Arrêt cardiaque après LATA chez un patient en réanimation
IV	Arrêt cardiaque chez un patient en EME
V	Arrêt cardiaque intra-hospitalier

# Belgique

**UKDEC**  
UK Donator Ethics Committee

AN ETHICAL FRAMEWORK FOR  
CONTROLLED DONATION AFTER  
CIRCULATORY DEATH

**CMAJ·JAMC**

December 10, 2008, Vol. 177, No. 24

**National recommendations for  
donation after cardiocirculatory  
death in Canada**



Project  
**MUSE**  
*Today's Research. Tomorrow's Inspiration.*

**Development of the University of Pittsburgh Medical Center Policy for the Care of Terminally Ill Patients Who May Become Organ Donors after Death Following the Removal of Life Support**

Michael A. DeVita  
James V. Snyder

Kennedy Institute of Ethics Journal, Volume 3, Number 2, June 1993, pp. 131-143 (Article)



**Australian Government**  
**Organ and Tissue Authority**

**National Protocol  
for Donation after  
Cardiac Death**

**JULY 2010**

Donación en Asistolia en Español: Situación Actual y Recomendaciones



**7. DONACIÓN EN ASISTOLIA  
CONTROLADA**

# Pays-Bas

# Les malades concernés

- Dans les centres pilotes
  - Autorisés au prélèvement d'organes
  - Expérimentés pour la prise en charge de donneurs en EME avec une coordination hospitalière de prélèvement
  - Accord fort des professionnels impliqués et l'établissement (collectivité médicale hospitalière)
  - Ayant signé un engagement de respect des conditions du protocole
  - Que dans les services de réanimation
- Ceux pour lesquels un arrêt des thérapeutiques actives a été décidé
  - Du fait de la gravité du pronostic vital et/ou neurologique
  - Mais ne réunissant pas les critères de mort encéphalique ++++
- Dont l'âge, les antécédents médicaux et les résultats d'analyse sont compatibles avec le don d'organes
  - Limite d'âge (reste à fixée) – comorbidités prohibitives – tumeurs malignes - infection non contrôlée – défaillance multi-viscérale
- Seulement si l'évolution vers la mort encéphalique n'est pas prévisible ++++
- Dont le décès par arrêt cardio-circulatoire est considéré comme imminent après l'arrêt des supports (score pronostique)

# Principes cardinaux

« Les soins de fin de vie incluent l'opportunité de donner ses organes et tissus après sa mort si telle est la volonté du patient »

- L'éventualité d'un don d'organes ne doit en rien interférer dans la décision de LAT.
- Etanchéité des filières : Réanimation (décision et mise en œuvre de la LAT), Coordination et équipes de Greffe (procédure don d'organes).
- Chronologie : démarche découplée avec différenciation des temps entre discussion et décision de LAT d'une part, et abord des proches pour l'information éventuelle sur le don possible, d'autre part.

# Impératifs « éthiques »

- Se donner les moyens d'un très haut niveau de preuve concernant le pronostic et être précis sur ce pronostic dans la communication aux familles
- Mettre en place une collégialité renforcée
- Savoir décrire précisément la procédure et les temps pendant lesquels la famille sera présente
- Assurer l'absence de souffrances et d'inconfort au moment de l'extubation

# Questions « éthiques » ouvertes

- Quel est le niveau de preuve à apporter concernant le pronostic en fonction des pathologies ?
- Comment le standardiser sur le territoire national ?
- Qu'est ce qu'un mauvais pronostic neurologique : EVC; EVC + EPR; EVC + EPR + handicap sévère ?
- Quelle place donner à l'avis des proches ?
- Quelle place pour les futures directives anticipées opposables ?

# La question de la sédation entourant l'extubation, reco ABM

La sédation comme analgésie de confort doit être adaptée aux symptômes que présentent le patient (douleur, dyspnée, angoisse, agitation, ...) et doit respecter la règle de proportionnalité (sédation titrée).

Une approche multi modale doit être privilégiée, mis à part les agents curarisants qui ne doivent pas être utilisés. Il n'existe pas de contre-indications à utiliser les différents produits utilisés pour une sédation-analgésie.

# Fin 2015 : la loi Leonetti-Clayes

*Les points nouveaux du texte sont :*

- 1. L'encadrement juridique de la prescription de la sédation terminale.*
- 2. L'opposabilité des directives anticipées (avec l'introduction d'un dispositif de sécurité permettant de ne pas les appliquer si elles apparaissent manifestement inappropriées)*
- 3. La qualification de la nutrition et de l'hydratation artificielle comme des traitements.*

*Toute l'architecture actuelle de la nouvelle loi repose sur l'élargissement de la collégialité définie par le code de déontologie, en sus de ce qui existait déjà pour les décisions de limitations thérapeutiques, à l'administration de la sédation terminale et au non-respect des directives.*

*Tous ces dispositifs sont essentiels et tout à fait adaptés à la pratique médicale actuelle.*

# Fin 2015 : la loi Leonetti-Clayes

*La sédation terminale peut être administrée dans trois cas*

*1° à la demande du patient en phase terminale dont le pronostic vital est engagé à court terme et qui a une souffrance qui ne répond pas aux traitements usuels*

*2° à la demande du patient qui souhaite arrêter un traitement (de suppléance vitale) en prévention d'une détresse liée à cet arrêt*

*3° chez le cérébrolésé chez lequel il a été décidé d'arrêter un traitement de suppléance vitale (ventilation, nutrition) du fait de son pronostic neurologique pour éviter toute souffrance supplémentaire pour le patient ou ses proches. Cette disposition fait remonter dans la partie L du CSP l'article R4127-37-III qui y a été introduite en 2010 suite à l'affaire Hervé Pierra.*

# Fin 2015 : la loi Leonetti-Clayes

*Dans ce texte, c'est l'opposabilité des directives anticipées qui aura le plus gros impact sur la relation soignant-soigné sur le moyen et long terme. Il sera donc capital d'être très attentif aux rédactions et modèles proposés. Il ne faudrait pas que ces directives en viennent à mettre en danger les patients.*

*Ces précautions étant prises, c'est une excellente mesure car si elle est bien appliquée, elle va responsabiliser tant les malades que les médecins et va permettre de sortir du tabou de la mort lors de la prise en charge des maladies chroniques d'une part et de mieux connaître l'opinion des patients en cas de cérébrolésion aiguë d'autre part (voir le cas de Vincent Lambert).*