

Table des matières

Composition du Comité RST	V
Préface	IX
Composition du groupe de travail	XIII
Présentation générale	XXVII
General presentation	XXXIII

———— Chapitre 1 ————

Enjeux et méthodes des neurosciences fonctionnelles et cognitives	1
1 ■ Complexité du système nerveux	2
1.1. Complexité « microscopique »	2
1.2. Complexité « macroscopique » : organisation hiérarchique du cerveau	3
2 ■ Fonctions cérébrales et physiopathologie	5
2.1. Neurosciences des grands systèmes de perception	5
2.2. Neurosciences de la mémoire	6
2.3. Neurosciences de l'intention et de l'action	8
3 ■ Langage et transmission du savoir	9
3.1. Émergence lors du développement	9
3.2. Apprentissage et dysfonctionnements du langage	10
4 ■ Neurosciences cognitives	11
5 ■ Neuro-informatique et réseaux de neurones formels	13

XVIII Neurosciences et maladies du système nerveux

PARTIE I**Recherches sur l'organisation fonctionnelle du cerveau****Chapitre 2****Les systèmes nerveux d'invertébrés : modèles pionniers pour la compréhension des systèmes complexes** 23

- 1 ■ Rôle pionnier des préparations de systèmes nerveux d'invertébrés dans l'élaboration des concepts de base de la neurobiologie actuelle 25
 - 1.1. Genèse des impulsions nerveuses 25
 - 1.2. Transmission neurale 26
 - 1.3. Diversité des propriétés neuronales 27
 - 1.4. Programmation centrale et réseaux de neurones 27
 - 1.5. Flexibilité et adaptabilité des réseaux neuronaux 28
 - 1.6. Bases cellulaires des fonctions « cognitives » élémentaires 29
- 2 ■ Place des laboratoires français 29
- 3 ■ Enjeux actuels 30
 - 3.1. Vers une neurophysiologie génétique ? 31
 - 3.2. Vers une neurobiologie développementale 31
 - 3.3. Vers la compréhension des assemblées neuronales 31

Chapitre 3**Biologie cellulaire de la construction et de l'adaptabilité des réseaux neuronaux** 35

- 1 ■ Domaine axonal et sécrétions des neurotransmetteurs 36
 - 1.1. Canaux ioniques potentiel-dépendants et libération de neurotransmetteurs 36
 - 1.2. Complexes SNAREs et transport vésiculaire 37
 - 1.3. Canaux ioniques axonaux et microdomaines membranaires 38
 - 1.4. Canaux calcium et zones actives 38
 - 1.5. Mise en place et stabilisation de la structure présynaptique 39
- 2 ■ Organisation et dynamique de la membrane post-synaptique 40
 - 2.1. Synapses excitatrices 42
 - 2.2. Synapses inhibitrices 43
- 3 ■ Adhésion synaptique et plasticité 45
- 4 ■ Polarité de la membrane neuronale et adressage des canaux ioniques et des récepteurs 46

5 ■	Pathologie de l'excitabilité neuronale et de la biologie des récepteurs: liens avec la pathologie humaine	47
5.1.	Pathologie présynaptique	47
5.2.	Pathologie post-synaptique	47
6 ■	Perspectives	49

———— Chapitre 4 ————

La physiologie sensorielle	53
1 ■ Le système visuel	54
1.1. Photorécepteurs	54
1.2. Neurones centraux	55
1.3. Perspectives	57
2 ■ Le système auditif – L'oreille interne	58
2.1. Cellules réceptrices	58
2.2. Neurones centraux	59
2.3. Perspectives	60
3 ■ Le système vestibulaire	61
3.1. Cellules réceptrices	61
3.2. Neurones centraux	61
3.3. Perspectives	62
4 ■ Les sensibilités somatiques	62
4.1. La sensibilité cutanée	62
4.2. Tact et plasticité corticale	63
4.3. Les sensibilités proprioceptives	63
5 ■ Les sensibilités chimiques – Exemple de l'olfaction	65

PARTIE II

Fonctions cérébrales et leurs perturbations

———— Chapitre 5 ————

Physiologie et plasticité du contrôle moteur	71
1 ■ Activités motrices et structures nerveuses	73
1.1. Les différentes structures nerveuses impliquées dans le contrôle moteur	73
1.2. Conception « segmentarisée » et hiérarchique du système nerveux	75
1.3. Conception moderne plastique et dynamique	76
2 ■ Suppléances après lésion: plasticité et vicariance	79
2.1. Restauration anatomique	79
2.2. Vicariance	80

XX Neurosciences et maladies du système nerveux

3 ■ Pistes thérapeutiques : réorganisation du système nerveux après lésion du système nerveux central	81
3.1. Réorganisation corticale après lésions hémisphériques	81
3.2. Cortex sensitif et dystonies de fonction	81
3.3. Le « générateur spinal de la marche »	82
3.4. Le système propriospinal	82

———— Chapitre 6 ————

Les neurostéroïdes	85
1 ■ Biosynthèse des neurostéroïdes	86
2 ■ Mécanismes d'action des neurostéroïdes	89
3 ■ Neurostéroïdes et réparation nerveuse	90
4 ■ Neurostéroïdes et mémoire	91

———— Chapitre 7 ————

Neurobiologie de la mémoire	95
1 ■ Fondamentaux	97
1.1. Les systèmes de mémoire : des entités psychologiques et biologiques	97
1.2. La plasticité cellulaire	98
2 ■ Lobe temporal médian, hippocampe, et syndrome amnésique	99
2.1. Pathologie humaine	99
2.2. Modélisation chez l'animal	100
3 ■ Mécanismes de la mémoire dans le néocortex	103
4 ■ Autres systèmes cérébraux spécialisés dans l'apprentissage et la mémoire	104
5 ■ Considérations générales, horizon des recherches	105
6 ■ Pour une approche dynamique de l'apprentissage et de la mémoire	108

———— Chapitre 8 ————

Les états affectifs	111
1 ■ Le paradigme émotionnel et l'évolution des vertébrés	112
2 ■ Les émotions et la psyché	115

Chapitre 9

Neurobiologie du sommeil et des insomnies	119
1 ■ L'insomnie primaire	120
1.1. Rappel physiologique	120
1.2. Clinique de l'insomnie primaire	121
1.3. Physiopathologie de l'insomnie primaire	122
2 ■ L'insomnie des Épisodes Dépressifs Majeurs (EDM)	124
2.1. Rappel physiologique	126
2.2. Clinique des EDM	126
2.3. Physiopathologie de l'insomnie de l'EDM	127

Chapitre 10

Physiopathologie de la douleur: actualité et perspectives thérapeutiques	131
1 ■ Enjeux et complexité du problème	132
2 ■ L'évaluation de la douleur	134
3 ■ Les réseaux de neurones qui génèrent la douleur	135
4 ■ L'édification du message douloureux	137
5 ■ Les données récentes	138
6 ■ Perspectives thérapeutiques	140
6.1. Agir à la périphérie	140
6.2. Agir sur la moelle	142
6.3. Favoriser les contrôles	143

PARTIE III

Neurosciences cognitives

Chapitre 11

De la représentation de l'action à la conscience de soi	149
1 ■ La représentation de l'action	150
2 ■ Neuro-imagerie de la représentation motrice	152
3 ■ Les représentations partagées	153
4 ■ Conscience de l'intention, conscience de soi	157
5 ■ La simulation mentale	158

XXII Neurosciences et maladies du système nerveux**Chapitre 12**

Les nouvelles interfaces des neurosciences intégratives et la neurorobotique	163
1 ■ Complexité et flexibilité fonctionnelle du traitement de l'information dans le cerveau	164
2 ■ Interfaces cerveau-machines	166
3 ■ Thèmes communs à la robotique et aux neurosciences	170
4 ■ Perception de l'espace et psychiatrie : un champ d'application de la réalité virtuelle	172

Chapitre 13

Neuro-imagerie : un enjeu vital pour les neurosciences	175
1 ■ Les outils de l'imagerie et leur potentiel	176
1.1. Les équipements lourds d'imagerie	178
1.2. Équipements semi-lourds et légers d'imagerie	183
1.3. Équipement informatique, traitement et analyse d'images	183
1.4. Importance des ressources humaines	184
2 ■ État des lieux	185
2.1. Essor de l'imagerie fonctionnelle à l'étranger	185
2.2. Essor et misères de l'imagerie fonctionnelle en France	186
3 ■ Proposition d'actions	188

Chapitre 14

Investigations chez le primate inférieur et analyses du cerveau humain	191
1 ■ Recherches sur les fonctions cognitives	193
2 ■ Recherches sur le comportement	194
3 ■ Pathologies neurodégénératives et atteintes neurologiques chez l'homme	195

PARTIE IV**Pathologies du système nerveux****Chapitre 15**

Sur l'évolution des méthodologies d'analyse clinique neurologique : l'exemple des maladies neuromusculaires..	201
1 ■ Évolution vers une quantification rigoureuse des désordres cliniques	202

2 ■ Évolution vers une meilleure reproductibilité des résultats des examens	204
3 ■ Évolution vers une précision plus grande de l'analyse clinique et vers une révision nosographique	205
4 ■ Évolution vers une meilleure prise en compte de la personne malade	206

Chapitre 16

Recherche et maladies neurologiques	209
1 ■ Handicap cognitif et pathologie cérébrale: exemple de la maladie d'Alzheimer et des accidents vasculaires cérébraux	211
1.1. La maladie d'Alzheimer	211
1.2. Aphasie et accidents vasculaires cérébraux (AVC)	213
2 ■ La maladie de Parkinson	214
3 ■ La sclérose en plaques	216

Chapitre 17

Intérêt de l'approche génétique des pathologies neurologiques: du gène à la fonction et à la thérapeutique	219
1 ■ Les retombées potentielles de l'étude génétique des maladies neurologiques	220
2 ■ Quelques progrès récents	221
2.1. L'ataxie de Friedreich: du gène aux perspectives thérapeutiques	222
2.2. Un concept nouveau: les maladies par expansion de polyglutamine	222
2.3. La maladie de Parkinson expliquée par les formes familiales	223
2.4. L'apolipoprotéine E: un facteur de risque dans la maladie d'Alzheimer	224
3 ■ Les étapes de la recherche génétique	226
3.1. La quête des gènes	226
3.2. Des gènes au traitement	228

Chapitre 18

Susceptibilité génétique et affections psychiatriques	231
1 ■ Méthodologie clinique	233
2 ■ Méthodologie en génétique formelle et moléculaire	233

XXIV	Neurosciences et maladies du système nerveux	
	2.1. L'héritabilité des affections psychiatriques	233
	2.2. Mutations ou polymorphismes ?	234
	2.3. Analyses de liaison et d'association	234
3	■ La schizophrénie	236
	3.1. Les symptômes candidats	236
	3.2. Les endophénotypes dans la schizophrénie	237
	3.3. Les gènes ou régions chromosomiques en liaison avec la schizophrénie	238
	3.4. En conclusion	239
4	■ La maladie maniaco-dépressive (MMD)	239
	Les régions chromosomiques en liaison avec la MMD	240
5	■ L'autisme	241
	5.1. Les gènes ou régions chromosomiques en liaison avec l'autisme	241
	5.2. En résumé	243
6	■ Affections psychiatriques et modèles animaux	243
7	■ Perspectives	244

Chapitre 19

	Les épilepsies	247
1	■ Diversité des épilepsies	248
2	■ Recherches sur les épilepsies partielles de l'enfant et de l'adulte	251
	2.1. Modèles animaux	251
	2.2. Données humaines	252
3	■ Épilepsies dites « généralisées primaires » ou sans lésions visibles	256
	3.1. Épilepsies de type « Absence »	256
	3.2. Épilepsies réflexes familiales	257
4	■ Données génétiques	258
5	■ Perspectives	259

Chapitre 20

	Recherche et enjeux en thérapie fonctionnelle du système nerveux	261
1	■ Stimulations cérébrales	263
	1.1. Rationnel du développement de la méthode de neuromodulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson	263
	1.2. État actuel des applications de la neuromodulation cérébrale	264
	1.3. Perspectives générales	266

1.4. Perspectives et défis pour les stratégies de stimulations cérébrales	266
2 ■ Thérapies cellulaires	267
2.1. Rationnel - Rappels scientifiques	267
2.2. Contexte national et international	268
2.3. Perspectives et défis futurs	269
3 ■ Thérapie génique	270
3.1. Les différents concepts de thérapie génique <i>in vivo</i> et <i>ex vivo</i>	270
3.2. Transgènes d'intérêts pour les affections neurodégénératives	271
3.3. Place de la France dans le domaine de la thérapie génique	271
3.4. Perspectives et défis futurs	272

———— Chapitre 21 ————

La neuropharmacologie	277
1 ■ De l'empirique au rationnel: 50 ans de neuropharmacologie	279
2 ■ Les antidépresseurs – État des lieux	281
3 ■ Les systèmes opioïdes – État des lieux	284
4 ■ Pharmacologie inverse, nouvelles approches	286

———— Recommandations générales ————

1 ■ Rattraper le retard en physiologie fonctionnelle dans les neurosciences cognitives et computationnelles	292
2 ■ Favoriser la symbiose entre cliniciens et chercheurs en neurosciences	294
3 ■ Promouvoir la création d'Instituts de recherches	295
4 ■ Informer le corps social	295

———— General recommendations ————

1 ■ Making up for the evergrowing gap in functional physiology in cognitive and computational neurosciences .	298
2 ■ Promotion of a symbiosis between clinicians and researchers in neurosciences	300
3 ■ Creation of research institutes	301
4 ■ Increase public awareness	301

XXVI Neurosciences et maladies du système nerveux

Composition du groupe de lecture critique	305
Commentaires du groupe de lecture critique	307
Académie nationale de médecine. La biologie cellulaire et la morphologie	307
Association française de psychiatrie biologique. Recherche et maladies psychiatriques	311
CNRS. Activation et imagerie fonctionnelle cérébrale	315
Fondation pour la recherche médicale. Neurosciences et pathologies du développement cérébral	317
Institut national de recherche en informatique et en automatique. Neurosciences – Informatiques – Mathématiques – Physique	321
Société française de neurologie. L'état actuel de la recherche clinique en neurologie et en neuropédiatrie en France	323
Présentation à l'Académie des sciences	325