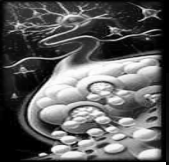


## Neurochimie Cognitive



Sonia J. Lupien, Ph.D.  
Université McGill



---

---

---

---

---

---

---

---

## Neurochimie Cognitive



-Pont entre la psychologie cognitive et la neurochimie



Etudes Humaines



Etudes Animales

Important : Psychologie cognitive ≠ Neuropsychologie Classique

Ex. Batterie Cognitive et  
Toxicomanie

*Donc, pour bien réussir, doit connaître les 2 domaines à fond...*

---

---

---

---

---

---

---

---

## L'éternelle définition....

**Neurochimie Cognitive** : Étude des modifications cognitives induites ou provoquées par des dérèglements neurochimiques de nature endogène ou exogène.

---

---

---

---

---

---

---

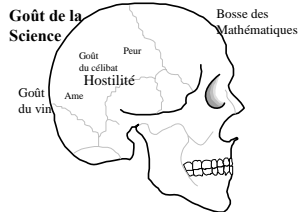
---

## Un peu d'histoire

...Il était une fois chez l'humain....

### 1. Localisation cérébrale des fonctions mentales

Maître : Gall



---

---

---

---

---

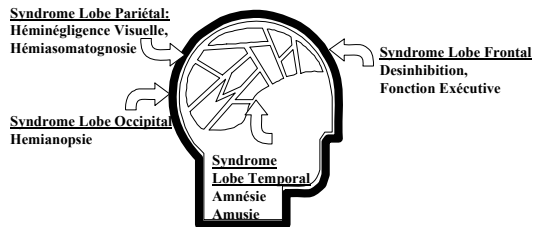
---

---

---

## 2. Neuropsychologie des lésions cérébrales

Mesure des 'syndromes' liés aux lésions cérébrales



---

---

---

---

---

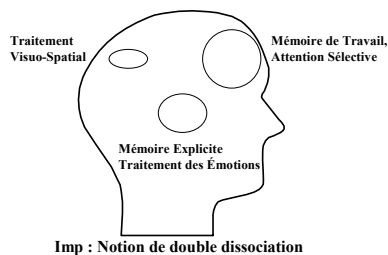
---

---

---

## 3. Neuropsychologie Cognitive

Basée sur les modèles de traitement de l'information



---

---

---

---

---

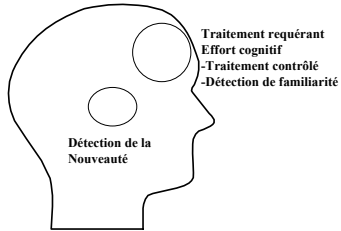
---

---

---

#### 4. Neuropsychologie imagée

Modification de certaines conceptions antérieures



---

---

---

---

---

---

---

---

#### Au même moment chez nos amis les psychiatres...

Troubles mentaux = Problèmes cognitifs et non seulement affectifs

Développement technologique : Nouvelles machines



Troubles mentaux : Dérèglements neurochimiques

- Ex. Schizophrénie :
- a. Hypothèse maternelle
  - b. Hypothèse complications obstétriques
  - c. Hypothèse dopaminergique



Trouvée par 'accident'...

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie :

1950 : Dr. Henri Laborit cherche drogue pour diminuer anxiété des patients avant opération

A tout hasard, s'intéresse à la chlorpromazine (une drogue nouvellement synthétisée) et note chez les patients une indifférence totale face à la chirurgie.

Dr. Laborit réalise le potentiel pour cette drogue chez les patients schizophrènes et l'administre à ceux-ci.

1952 : Les institutions mentales de Paris avaient drastiquement changées : Mort de la camisole de force.....

Chlorpromazine : agit sur dopamine  
Conclusion : si fonctionne chez schizophrène,  
Sx= dérèglement dopaminergique?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Au même moment sur la rue.....**

**Diverses drogues affectent la cognition**

**Si A, alors B  
Or A  
Donc B**

Ex. Amphétamines : Peuvent induire hallucinations

Amphétamines = agissent sur dopamine

Hallucinations = similaire à schizophrénie

Schizophrénie = sensible à la chlorpromazine

Chlorpromazine = Agit sur dopamine

Donc, schizophrénie = Dérèglement dopaminergique!!!

---

---

---

---

---

---

---

---

**Début des années 1980 :**

**'Boom' des études humaines en neurochimie cognitive**

Problème majeur : Domaine multidisciplinaire

-Manque de connaissance en psychologie cognitive  
...utilisation de mesures insensibles

-Manque de connaissance en neurochimie  
...hypothèses sans sens

**Importance des principes méthodologiques**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Qu'est-ce que la neurochimie?**

*Transmission d'information dans le système nerveux au moyen de messages chimiques.*

---

---

---

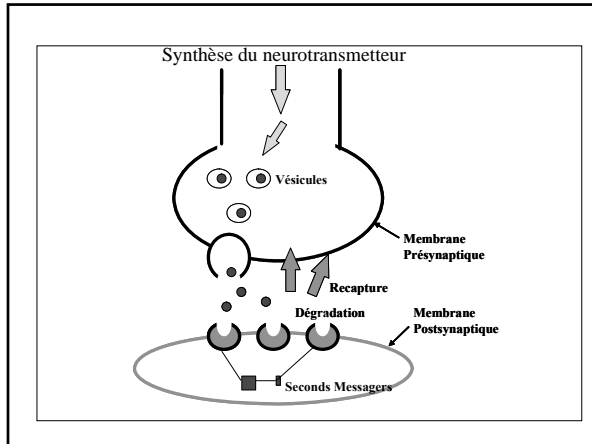
---

---

---

---

---




---

---

---

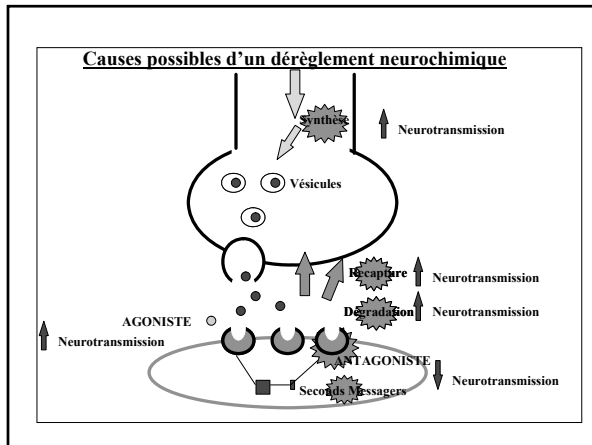
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Dérèglement neurochimique endogène et exogène**

**Endogène :** Dérèglement neurochimique déjà présent dans l'organisme et pour lequel la cause est connue ou inconnue

ex. dérèglement dopaminergique dans la schizophrénie  
ex. dérèglement cholinergique dans la maladie d'Alzheimer

**Exogène :** Dérèglement neurochimique induit par l'administration d'un agent qui modifie la neurotransmission.

ex. Inhibiteur de synthèse  
ex. Inhibiteur des enzymes de dégradation  
ex. Inhibiteur de la recapture  
ex. Agoniste  
ex. Antagoniste  
ex. Drogues : LSD, Cocaine etc.

---

---

---

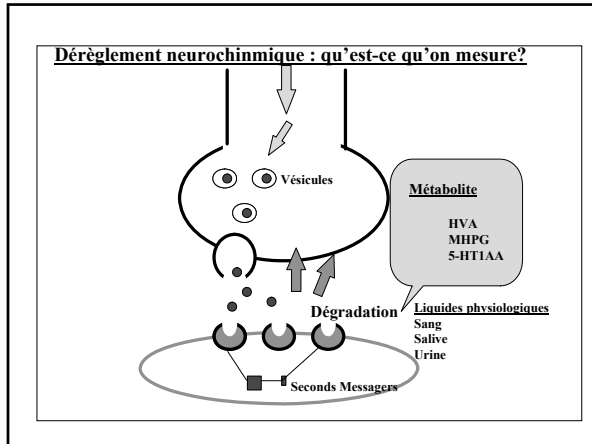
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Les récepteurs**

Leur distribution pour un système de neurotransmission donné définit le système de neurotransmission de ce système.  
e.g. Système dopaminergique

Important et complexe : Plusieurs types de récepteurs possèdent des sous-types

ex. récepteurs sérotoninergiques

--> 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4.....5-HT17

On définit les sous-types par l'action différentielle des agonistes et antagonistes sur ceux-ci.

---

---

---

---

---

---

---

---

**2 exemples**

**Système dopaminergique : 4 circuits majeurs**

**Noyaux Principaux :** -Substance Noire  
-Aire Tegmentale Ventrale

Noyaux= origine des 4 circuits

1. Mesolimbique
2. Mesocortical
3. Nigrostriatal
4. Tuberoinfundibulaire

QuickTime™ and a TIFF (LZW) decompressor are needed to see this picture.

---

---

---

---

---

---

---

---

## 2 exemples

### Système sérotoninergique : 1 circuit majeur

Noyaux Principaux : Noyau Raphé médian  
Noyau Raphé dorsal  
Noyaux : Origine le circuit qui projette à presque  
toutes les régions du cerveau  
..explique > implication 5-HT troubles mentaux

QuickTime™ and a  
TIFF (LZW) decompressor  
are needed to see this picture.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les aires de projection et la cognition

C'est PARCE QU'on connaît bien les aires de projection des systèmes de neurotransmission que la neurochimie cognitive est possible.

Par exemple, système dopaminergique = grandes projections en frontales  
système sérotoninergique = projection corticale

Donc, ce qui devrait différencier un dérèglement dopaminergique d'un dérèglement sérotoninergique = implication cognitive frontale vs autres

Autre exemple : Drogue DA ne devrait pas affecter le traitement pariétal de manière aussi importante que drogue 5-HT

QuickTime™ and a  
TIFF (LZW) decompressor  
are needed to see this picture.

QuickTime™ and a  
TIFF (LZW) decompressor  
are needed to see this picture.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Protocoles expérimentaux : Que doit-on contrôler?

- Effets prévisibles sur le cerveau (barrière hémato-encéphalique)
- Effets périphériques versus centraux
- Effets directs versus modulateurs
- Effets selon le type de récepteur impliqué (affinité & Distribution)
- Effets agonistes versus antagonistes
- Effets selon la dose
- Effets selon le temps d'administration (temporalité cognitive)
- Effets immédiats versus différés
- Effets spécifiques versus non-spécifiques

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets prévisibles sur le cerveau**

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets prévisibles sur le cerveau (barrière hémato-encéphalique)**

On doit s'assurer que le dérèglement neurochimique dont on mesure les Effets cognitifs est bien dû à un dérèglement au niveau du cerveau

Ex. Administration Exogène : On doit s'assurer que la drogue que l'on administre traverse la barrière hémato-encéphalique

QuickTime™ and a TIFF (Uncompressed) decompressor are needed to see this picture.

---

---

---

---

---

---

---

---

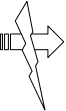
Un Exemple :

Exemple protocole problématique: ACTH endogène = glande pituitaire (cerveau)

ACTH = grosse protéine (chaîne acides aminés)

Synthèse ACTH<sub>4-10</sub> (acides aminés de la chaîne 4-10)  
Montre pendant 10 ans que ACTH<sub>4-10</sub> affecte cognition (vigilance)

Petit problème : Montré que ACTH<sub>4-10</sub> ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique  
.....d'où viennent les effets cognitifs???

ACTH  QuickTime™ and a TIFF (Uncompressed) decompressor are needed to see this picture.

---

---

---

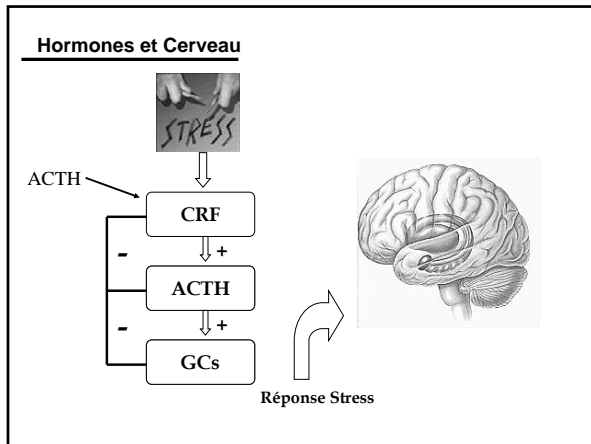
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets périphériques versus centraux**

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets périphériques versus centraux**

Meilleur exemple : Exogène

--> Certaines drogues vont avoir des effets centraux (vont atteindre le cerveau), mais vont AUSSI avoir des effets périphériques

**Ex. effets périphériques :** changement rythme cardiaque, pression sanguine etc.

--> Des troubles cognitifs peuvent apparaître suite à des modifications périphériques  
ex. rythme cardiaque : Interférence cognitive (Mandler)

Une drogue qui ne traverse PAS la barrière hémato-encéphalique et qui affecte la cognition  
--> Essentiellement dû à ses effets périphériques

Une drogue qui traverse la barrière hémato-encéphalique :  
**IMP :** Ne veut pas dire qu'elle n'a pas AUSSI des effets périphériques

Ex. Etude Cahill et al., 1998 (Neuroscience)

---

---

---

---

---

---

---

---

Un Exemple :

**MÉMOIRE ET ÉMOTIONS**

**Fondements Hormonaux**

...d'abord, quelques images....

---

---

---

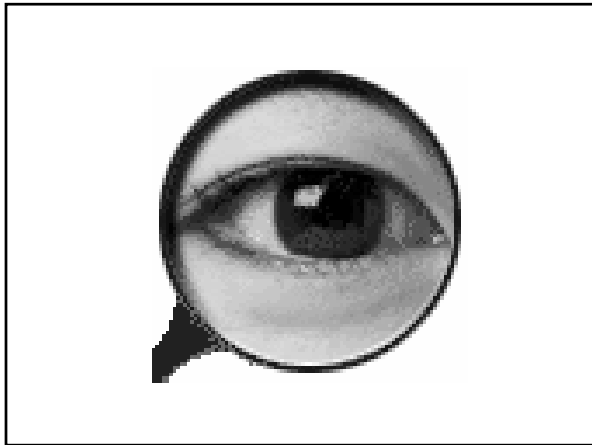
---

---

---

---

---



---

---

---

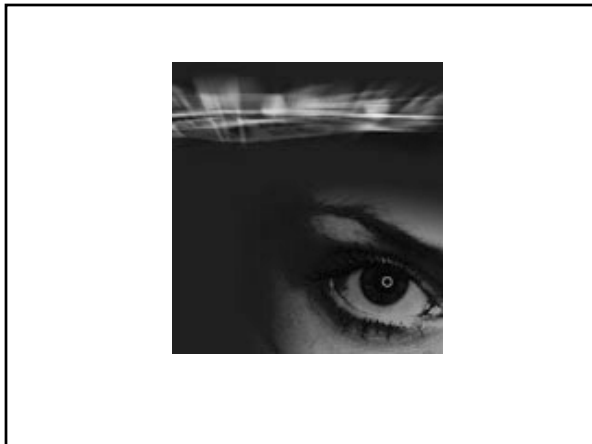
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

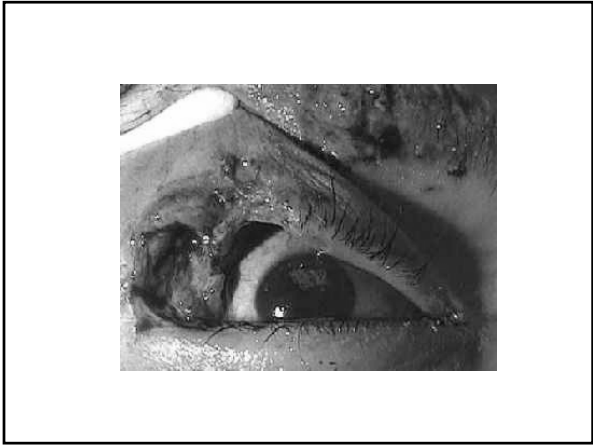
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

Par intuition :

-Lesquels seront mieux rappelés dans 2 semaines????

..... Pourquoi?????

**Phénomène du 'Flashbulb Memory'**

Cet effet semble être lié aux hormones sécrétées lors d'une émotion

---

---

---

---

---

---

---

---

Une émotion....

Ce n'est pas un Stress.

---

---

---

---

---

---

---

---

.....EMOTION.....



Surprise



Conséquentialité



Passivité

---

---

---

---

---

---

---

---

.....STRESS.....



Nouveauté



Imprévisibilité



Sens du  
Contrôle



---

---

---

---

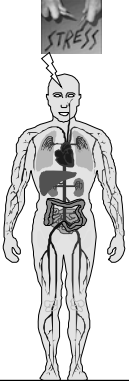
---

---

---

---

EMOTION & STRESS : Réponse du corps



Adrénaline

Guerrier



DC. Maire Barry apprenant qu'il fait face à accusations possession drogue

- Transpiration
- Augmentation Rythme cardiaque
- ... Conscience du Stress & Emotion

---

---

---

---

---

---

---

---

Situation stressante : Réponse du corps



Cortisol

Espion



- Accès direct au cerveau
- Affecte systèmes immunitaires, métaboliques
- ... Aucune conscience du Stress & Emotion

---

---

---

---

---

---

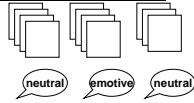
---

---

**Etude Cahill 1994 :**

**Intéressé aux effets modulateurs de la noradrénaline sur la mémoire émotive**

Mémoire différée

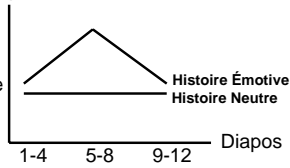


Etude Cahill et al., 1998: 2 groupes de sujets

**Task 1** : 12 diapos toutes neutres

**Task 2** : 12 diapos, avec 4 ématives et 8 neutres

Rappel :  
2 semaines  
après l'encodage



---

---

---

---

---

---

---

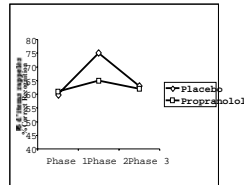
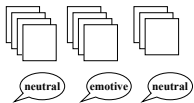
---

---

---

**Etude Cahill 1994 : ETUDE #2**

**2 groupes de sujets :** -Un groupe reçoit placebo  
-Un groupe reçoit un bêta-bloqueur (antagoniste noradrénaline)



**Résultat :** Sujets qui ont reçu bêta-bloqueur rappellent moins du contenu de l'histoire émotive que les sujets qui ont reçu le placebo

**Conclusion :** La noradrénaline a un rôle significatif à jouer dans l'encodage et le rappel d'informations ématives

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Petit problème méthodologique :**

L'auteur oublie de dire que la NA a aussi d'IMPORTANTES effets périphériques :

→ diminution rythme cardiaque

Possible qu'au moment de faire la tâche, le sujet le réalise, on est moins attentif à l'information à encoder (ex. stress; encodage)

**Si c'est le cas, on ne peut PAS dire que la NA module la mémoire émotive**

Peut pas conclure tant que ne connaît pas cet effet artéfactuel potentiel

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**EFFETS DIRECTS VS EFFETS MODULATEURS**

12/11/2006 43

---

---

---

---

---

---

---

---

**EFFETS DIRECTS VS EFFETS MODULATEURS**

**Tâche :** la même (Cahill et al., 1998)

**3 groupes :** -placébo  
-bêta bloqueur (antagoniste NA)  
-yhoimbine (agoniste NA)

**Résultat :** Groupe bêta-bloqueur : moins bon rappel émotif que placebo  
Groupe Yhoimbine : meilleur rappel émotif que placebo

**Conclusion :** **La noradrénaline agit en modulant la mémoire émotive.**

**Petit problème méthodologique :** .....

**Les effets "modulateurs" ont été démontrés dans des groupes différents. Donc difficile de démontrer totalement l'effet de modulation**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Effets Modulateurs :** chez un même sujet

**Lupien et al., 2000:** Effets des hormones de stress (cortisol) sur la mémoire humaine

Pourquoi étudier les effets des hormones du stress  
Sur la mémoire?

---

---

---

---

---

---

---

---

**1936 : Hans Selye :** Syndrome d'Adaptation Générale  
 Role des GCs dans la réponse au stress

**1949 : Hench et al.,** Découvrent les effets thérapeutiques des GCs comme agents anti-inflammatoires  
 ...l'effet inverse avait été postulé...

**1952 : Clark et al.,** Décrivent les effets secondaires négatifs De la thérapie GC sur la cognition et l'affect

**...1868 : Malabouche :** "De l'asthénie surrénale et ses rapports avec la folie"

**...1913 : Cushing** Décrit des cas de patients Cushing Avec des troubles psychiatriques  
 ....son premier patient était dans un asile

---

---

---

---

---

---

---

---

**Les 4 étapes de la "psychose stéroïdienne"**  
**(Rome et al., 1952)**

Etape 1 :	-Légère euphorie
	-Diminution Fatigue
	-Concentration accrue
	-Elevation de l'humeur
Etape 2 :	-Augmentation euphorie
	-Fuite des idées
	-Jugement affecté
	-Insomnie
	-Augmentation appétit
	-Troubles de mémoire
Etape 3 :	-Anxiété
	-Phobie
	-Rumination
	-Hypomanie
	-Dépression
Etape 4 :	-Psychose

---

---

---

---

---

---

---

---

**Rationnel :**

**Si les glucocorticoïdes donnent lieu à des troubles mentaux, ils doivent accéder au cerveau....**

---

---

---

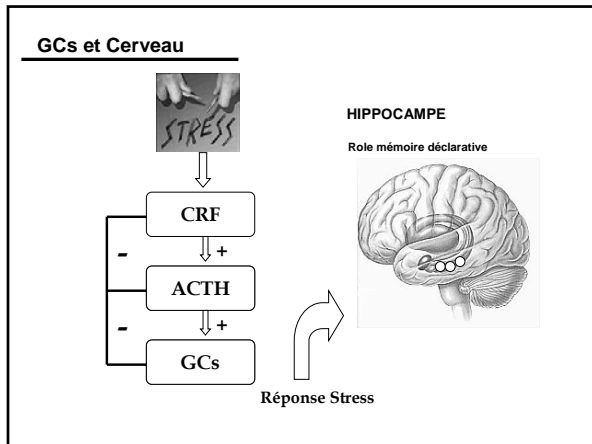
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Etudes Animales**

**Cortisol élevé :** -Diminution fonction mnésique  
-Effets négatifs sur l'hippocampe

**Adrenalectomie :** -Diminution fonction mnésique  
-Effets négatifs sur l'hippocampe

**→ Relation en U-inversé entre cortisol et fonction mnésique**

Performance Mnésique

Niveaux circulants de glucocorticoïdes

---

---

---

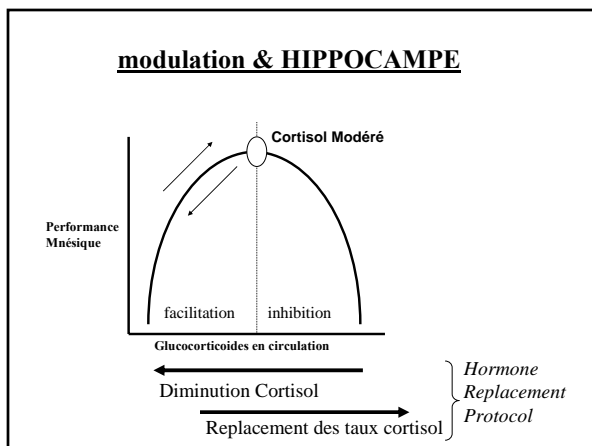
---

---

---

---

---




---

---

---

---

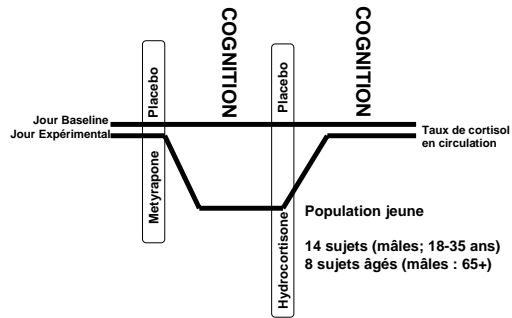
---

---

---

---

Effets modulateurs des glucocorticoïdes sur la mémoire âgée humaine




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Effets modulateurs des glucocorticoïdes sur la mémoire âgée humaine

Test de mémoire

LISTE DE 12 MOTS :

- 3 Rappel immédiat : Apprentissage
- 1 Rappel différé (20') : Oubli

---

---

---

---

---

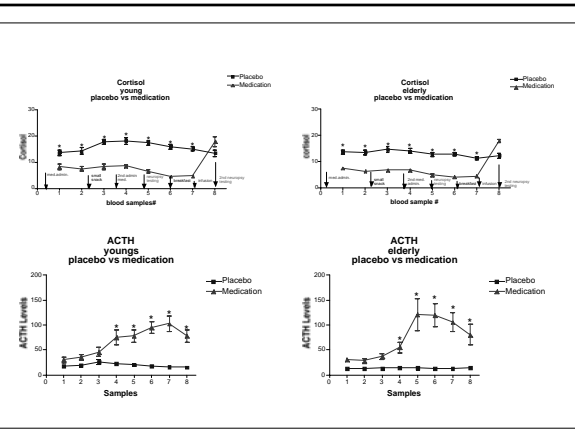
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**•-Effets selon le type de récepteur impliqué**

12/11/2006 58

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets selon le type de récepteur impliqué**

Rappelez-vous que plusieurs types de neurotransmetteurs possèdent différents sous-types de récepteurs; ex. 5-HT

**Il est possible de concevoir l'existence d'une différenciation cognitive selon le sous-type de récepteur activé ou inhibé**

**Ex. Récepteurs Glucocorticoïdes**

---

---

---

---

---

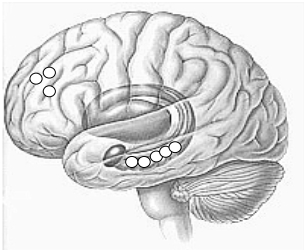
---

---

---

**Stress & Mémoire**

Récepteurs : 2 Types  
 → Différence d'affinité  
 → Différente distribution dans le cerveau



**AFFINITE**

○ Type I : Affinité élevée  
 ○ Type II: Affinité faible

**DISTRIBUTION**

Hippocampe : ○ ○  
 Frontal : ○ ○

---

---

---

---

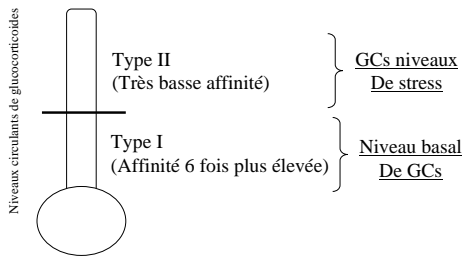
---

---

---

---

## Affinité des récepteurs




---

---

---

---

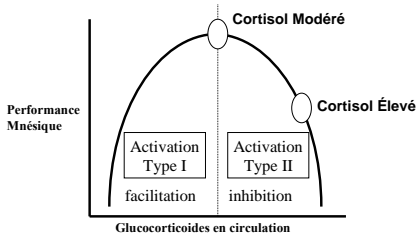
---

---

---

---

## Différence dans l'affinité des récepteurs : Hypothèse




---

---

---

---

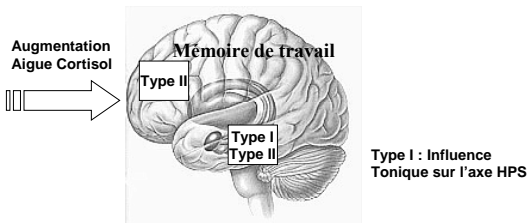
---

---

---

---

## Différence dans la distribution des récepteurs : Hypothèse



Hypothèse : La mémoire de travail est plus sensible que la mémoire déclarative à une augmentation aigue de cortisol

Lupien et al., 1999; Beh. Neuroscience

---

---

---

---

---

---

---

---

Population : Jeunes

Tâches : Mémoire de travail vs Mémoire déclarative

Drogues : Placebo vs 60 vs 300 vs 600 mcg/kg/h  
hydrocortisone (infusion)

Lupien et al. (1999) Beh. Neuroscience

---

---

---

---

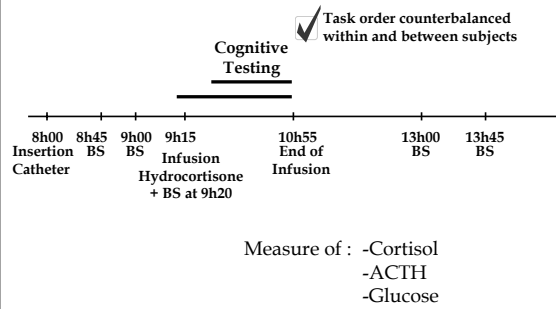
---

---

---

---

### Psychoneuroendocrine Protocol :



---

---

---

---

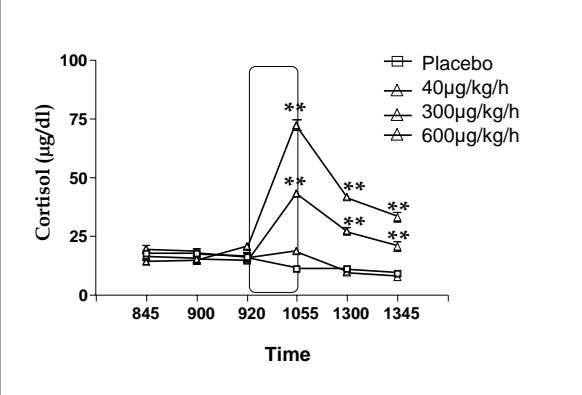
---

---

---

---

### Cortisol



---

---

---

---

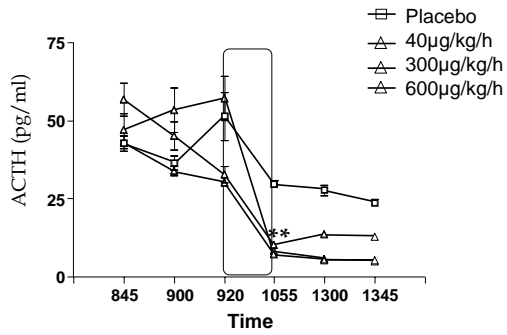
---

---

---

---

**ACTH**




---

---

---

---

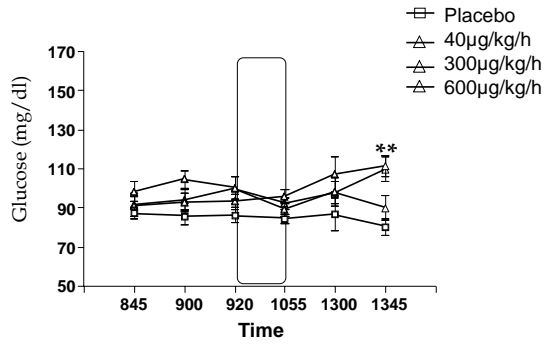
---

---

---

---

**Glucose**




---

---

---

---

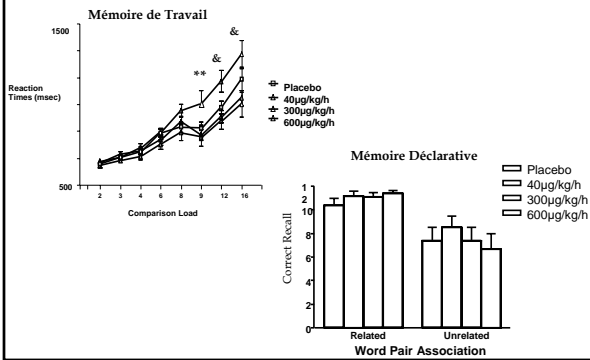
---

---

---

---

**Résultats :**




---

---

---

---

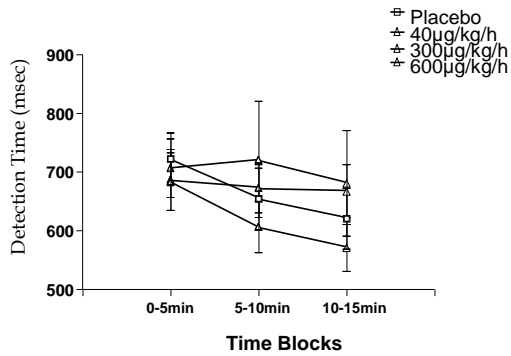
---

---

---

---

**Arousal/Vigilance**




---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets agonistes versus antagonistes**

12/11/2006 71

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets agonistes versus antagonistes**

**Effet agoniste :** Jamais pur  
**Effet antagoniste :** Jamais pur

**Agoniste :** Veut voir effet **activation récepteurs** NA sur la cognition  
 Prend un sujet, administre agoniste NA.  
 ...mais le sujet a **DÉJÀ** de la NA qui circule dans son corps...  
 Sujet A : possible que pas le même niveau de NA basal que sujet B  
**Prédiction :** Agoniste NA aura un effet plus important chez sujet qui a un niveau NA plus élevé à la base

**D'où parfois, le besoin d'effectuer études animales pour confirmer hypothèses**

Ex. Agoniste GC : chez le rat : surrénalectomie : aucun GC en circulation  
 Excellent contrôle des niveaux GC circulants  
**Problème :** mélange effet surrénalectomie avec effet agoniste  
**Solution :** Rat sham : opération bidon.  
**Comment composer avec cela chez l'Humain?** imagination!  
 ex. GC : rythme circadien : presque aucun GC l'après-midi....  
 similaire à la surrénalectomie.

---

---

---

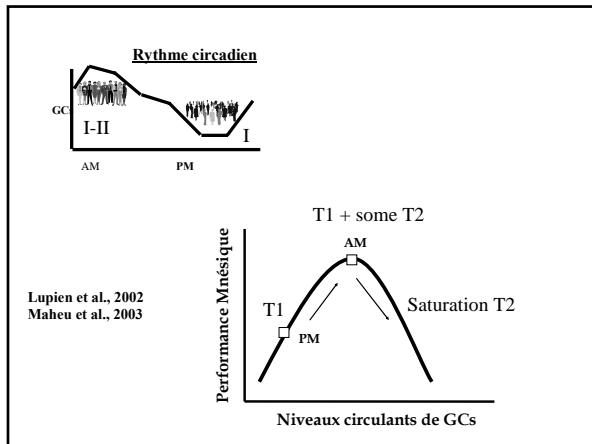
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**•Effets agonistes versus antagonistes (suite)**

**Antagoniste :** Jamais pur non plus car il existe différentes sortes d'antagonistes qui possèdent différents niveaux de spécificité pour le récepteur

Ex. Antagoniste #1 pour NA : très spécifique pour récepteur NA  
Antagoniste #2 pour NA : peu spécifique pour récepteur NA  
ie. peut AUSSI se lier à récepteur 5-HT

....complique un peu les choses!

**Donc, le chercheur qui veut oeuvrer en neurochimie cognitive DOIT absolument**

1. Connaître à fond les études animales sur le sujet qui l'intéresse chez l'humain
2. Connaître à fond les degrés de spécificité des drogues qu'il(elle) emploie

---

---

---

---

---

---

---

---

**•Effets selon la dose**

12/11/2006

75

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets selon la dose**

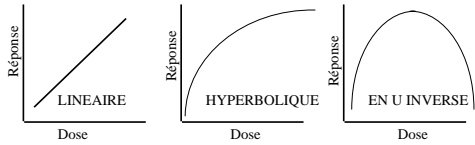
Alors, admettons que tout est pour le mieux dans le meilleur des mondes...

ie. Vous avez trouvé LA substance parfaite, ie. l'agoniste très spécifique

Autre problème : Quelle est la dose à donner pour obtenir les effets escomptés???

Rapide coup d'oeil à la littérature : infernale....toutes sortes de doses= toutes sortes d'effets

**PRIMORDIAL** : Connaître la **NATURE** de la courbe dose-réponse pour une substance donnée



Imaginez la prédiction selon une courbe linéaire versus en U-inversé.....

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets selon la dose (suite)**

Allons plus loin, et regardons l'effet de la dose SELON le niveau circulant de la substance chez un sujet

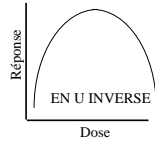
**NIVEAU DE BASE:**

Ex. GC : Matin : GC est à son plus haut niveau

Après-Midi : GC est à son plus bas niveau

**DROGUE :**

Ex. Agoniste GC matin versus après-midi (effet sur la mémoire) si l'on sait que la courbe reliant GC et mémoire est en U-inversé comme ci-bas



Quelles sont vos prédictions?

---

---

---

---

---

---

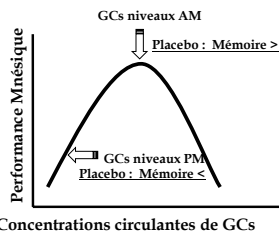
---

---

---

---

**Stress & Mémoire**  
Inverted-U Shape & Time of Day



Fehm-Wolfsdorf et al., 1993:

---

---

---

---

---

---

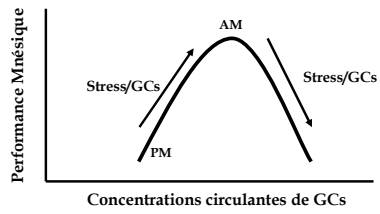
---

---

---

---

## Stress & Mémoire Inverted-U Shape & Time of Day



Fehm-Wolfsdorf et al, 1993;  
Lupien et al, 2002

---

---

---

---

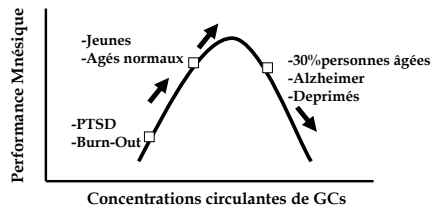
---

---

---

---

## Stress & Mémoire Inverted-U Shape & Population




---

---

---

---

---

---

---

---

**-Effets selon le temps d'administration**

---

---

---

---

---

---

---

---

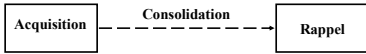
**•-Effets selon le temps d'administration**

Bon... On connaît la spécificité de nos agonistes et antagonistes,  
On connaît la nature de la relation dose-réponse  
On connaît les niveaux basaux endogènes de nos substances

Quoi d'autre?

**QUAND donner la drogue?**

IMP: Le moment auquel on administre la drogue peut déterminer la nature et l'étendue de la modification cognitive induite par la drogue



Majorité des études (animales et humaines) dans les années 70 et 80 :  
Donne la drogue et APRES mesure "mémoire"

**Problème:** Mesure beaucoup d'autres choses que la mémoire....

---

---

---

---

---

---

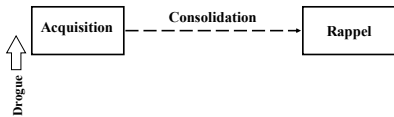
---

---

---

---

**•-Effets selon le temps d'administration (suite)**



**Si drogue AVANT l'acquisition quelconque d'une information:** Agit AUSSI sur processus attentionnels, vigilance etc.  
ex. Drogue qui endort : Pour sûr qu'on aura des effets sur la mémoire!  
...mais est-ce VRAIMENT des effets spécifiques sur la mémoire?

Meilleure façon de connaître les effets SPÉCIFIQUES de la drogue sur la mémoire :  
**donne drogue aux 3 temps**

---

---

---

---

---

---

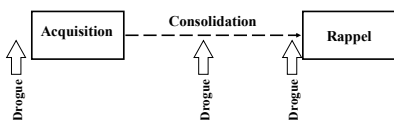
---

---

---

---

**•-Effets selon le temps d'administration (suite)**



**Conclusion:** Littérature sur Consolidation :

Donne drogue avant ou pendant consolidation ; Effets amnésiques  
Donne drogue avant rappel : aucun effet (information consolidée)

.....plus tout à fait vrai.....

---

---

---

---

---

---

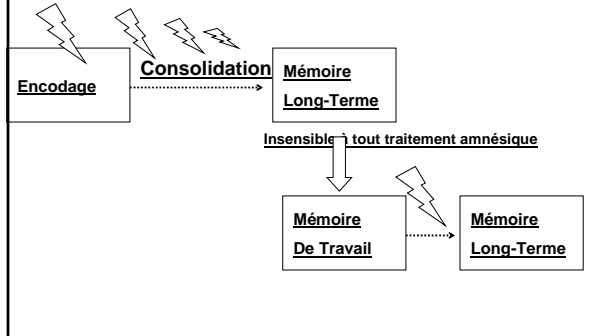
---

---

---

---

**Le phénomène de la reconsolidation**




---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets selon le temps d'administration (suite)**

Autre possibilité à prendre en compte : Effet de dépendance à l'état  
"State-dependency effect"

Il est possible qu'une drogue affecte la cognition seulement parce que l'état dans lequel se trouvait un individu au moment de l'encodage n'est pas le même que lors du rappel

	ENCODAGE	RAPPEL	
ETAT	X	X	OK
ETAT	X	Y	DEFICIT

**Problème théorique à ce possible effet :** Comment expliquer les effets néfastes de la drogue sur la consolidation : ie. aucune drogue à l'encodage, et aucune drogue au rappel.

Réponse possible : Temps d'action de la drogue.

---

---

---

---

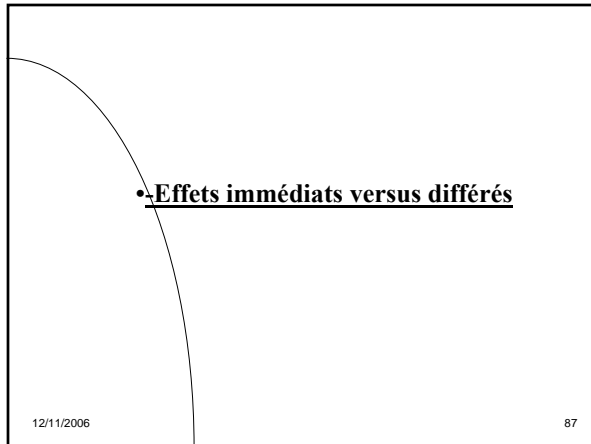
---

---

---

---

**•-Effets immédiats versus différés**




---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets immédiats versus différés**

On doit connaître le temps d'action d'une drogue car cela peut avoir des conséquences importantes sur la performance que l'on mesure.

Ex. Drogue à action courte versus longue durée

**Drogue à action courte :** Si donne durant la consolidation, peut être certain que l'effet est disparu au rappel, donc peu de probabilité d'effet de dépendance à l'état

	ENCODAGE	CONSOLIDATION	RAPPEL
ETAT	X	Drogue (Etat Y)	X

**Drogue à action longue :** Si donne durant la consolidation, ne peut pas être certain que l'effet a disparu au rappel, donc possible que l'individu soit encore en état Y, ce qui fait que mon effet pourra s'expliquer par un effet de dépendance à l'état

	ENCODAGE	CONSOLIDATION	RAPPEL
ETAT	X	Drogue (Etat Y)	Y

---

---

---

---

---

---

---

---

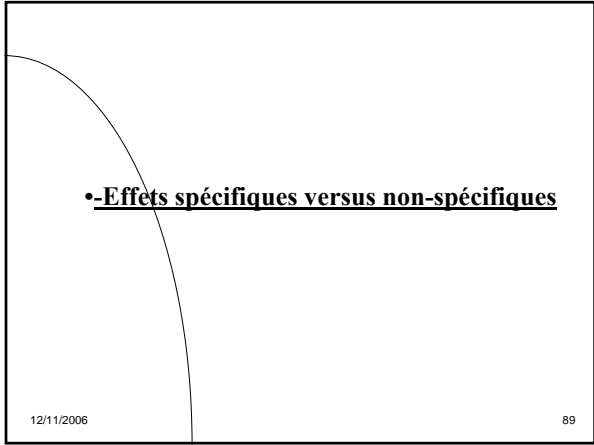
---

---

---

---

**•-Effets spécifiques versus non-spécifiques**



12/11/2006

89

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets spécifiques versus non-spécifiques**

Très important de vérifier, au niveau de l'évaluation neuropsychologique, que le trouble cognitif que nous croyons être induit par la drogue, est SPECIFIQUE

Ex. **La réalité :** Drogue X : Effet principal sur la vigilance  
**Mon hypothèse :** Drogue X : Effet principal sur la mémoire

**Mon problème :** Donne Drogue et ne mesure QUE la mémoire  
**La réalité :** Le sujet dormait presque au moment du testing donc trouble de mémoire : Yappi! J'ai raison

**Mon problème :** De moins en moins de chance d'être publié(e)

**Ma solution :** Donne drogue X et mesure la vigilance, la mémoire le langage, l'attention etc.

**Mon hypothèse :** La Drogue X n'affectera QUE la mémoire et ne touchera pas aux autres fonctions cognitives

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**•-Effets spécifiques versus non-spécifiques (suite)**

Aussi PRIMORDIAL pour la neurochimie cognitive :

**IMPOSSIBLE** d'utiliser des protocoles expérimentaux développés pour être sensibles aux effets des LESIONS cérébrales auprès des populations chez qui on mesure les effets SUBTILS de dérèglements neurochimiques.

Impossible : Parce que ces tests ne sont pas assez **SENSIBLES** pour détecter les **SUBTILS** troubles cognitifs induits par le dérèglement neurochimique

**Apport ESSENTIEL** : Psychologie et neuropsychologie COGNITIVE  
--> Tests neuropsychologiques BEAUCOUP plus sensibles.

Problème de beaucoup qui explique pourquoi cela n'est souvent pas fait :  
....encore une autre littérature à connaître.

Exemples d'approche problématique :

1. Retour à toxicomanie et cognition
2. Aricept et MMSE

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**LES BONS COTES DE LA NEUROCHIMIE COGNITIVE**

-Contrairement à la neuropsychologie classique, on peut mesurer les effets RÉVERSIBLES du dérèglement neurochimique (ex. patient cérébrolésé : impossible)

-Domaine d'étude très jeune : Donc **MINE D'OR** pour les chercheurs du genre "défricheurs de terrain"

-Domaine dans lequel on n'est **pas allergique aux hypothèses nulles confirmées**  
ex. savoir que l'agoniste NA n'affecte pas la mémoire tel que postulé est aussi important, à ce stade-ci des études (et si l'étude est correctement effectuée), que de savoir qu'il affecte la mémoire

-Domaine **parfait pour les genres curieux** : ENORMEMENT de littérature à digérer, mais peu de probabilités de s'ennuyer.

-PARCE QU'on connaît les types de protocoles effectués chez l'animal (qui sont en passant très bon au plan méthodologique), il est possible d'**intégrer ces protocoles à l'étude humaine** et d'augmenter la valeur méthodologique de ceux-ci.

-Bonne carrière pour ceux et celles qui désirent **œuvrer en privé** (compagnie pharmaceutique)!!!

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Une nouvelle approche :**

**L'imagerie pharmacologique**

**Ou**

**"Pharmacological fMRI ou**

***phfMRI*"**

---

---

---

---

---

---

---

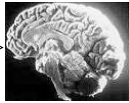

---

---

---

**PET & Pharmacologie**

Mesure les effets d'une manipulation pharmacologique  
Sur le pattern d'activation cérébrale

VI : Drogue →  → VD: Activation Cérébrale → 

*Friston et al., 1992* Apomorphine (DA Agoniste) rCBF

**Activation**  
-Cortex cingulaire antérieure  
-Cortex préfrontal droit

---

---

---

---

---

---

---

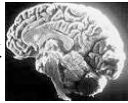

---



---

---

**fMRI & Pharmacologie**

Mesure les effets d'une manipulation pharmacologique  
Sur le pattern d'activation cérébrale induit par une tâche cognitive  
*Grasby et al., 1992*

VI #1 : Cognition →  → 

VI #2 : Drogue Apomorphine →  → 

**Effet d'interaction**

---

---

---

---

---

---

---

---


---

---

**Cortisol & Implication Frontale**

Etudes d'Imagerie cérébrale

Lupien & Pike: CIHR 2001-2005




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Pharmacological fMRI (phfMRI)**

**Lupien et al.**

1. Tâche : n-back (1 vs 2) → MEMOIRE DE TRAVAIL  
Activation frontale en fonction du `load`
2. Administration Drogue (Hydrocortisone; mesures répétées)  
  
Placebo vs 300 vs 600 mcg/kg hydrocortisone  
  
N=12 dans chaque groupe : 3 mesures par sujet
3. Temps d'administration : **AM versus PM**

---

---

---

---

---

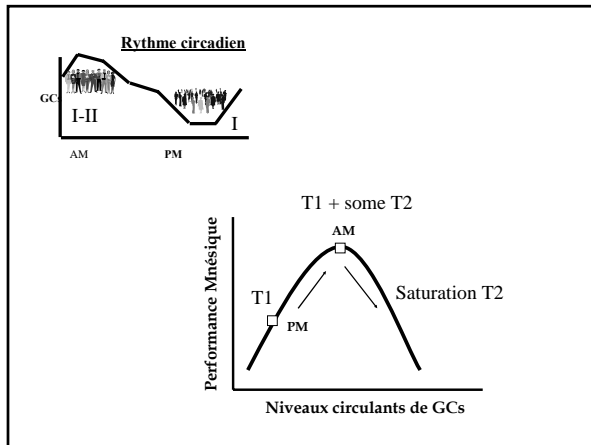
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

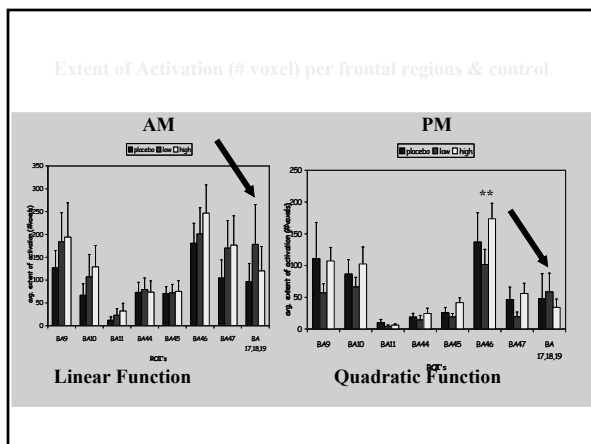
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

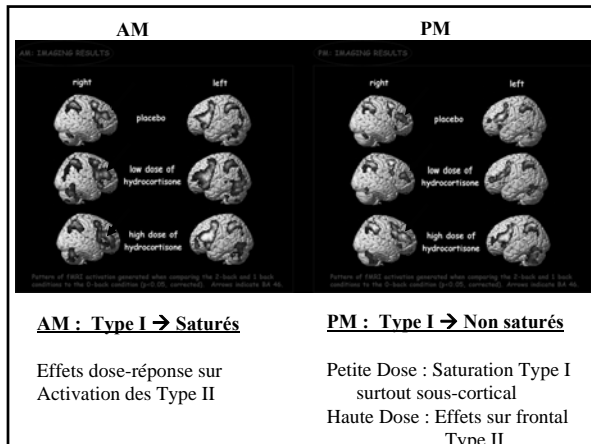
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Implications pour études fMRI

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**fMRI et Stress**

Environnement fMRI

**'Restraining Stress' : Augmentation GCs**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# fMRI et



Environnement fMRI



Bruit



fMRI : 90db ou plus

Premières études sur stress :  
bruit > 90db

Études bruit & stress

- Diminution performance
- Affecte attention divisée

---

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusion Générale

L'environnement fMRI peut causer une augmentation  
Des hormones de stress, qui peuvent en retour  
Affecter la DISTRIBUTION et L'ÉTENDUE  
De l'activation cérébrale

---

---

---

---

---

---

---

---

### COMMENT CONTROLER?

*A priori*

Adaptation à l'environnement

*... session de pratique dans le scanner*

Diminuer      -Nouveauté  
                      -Imprévisibilité

Augmenter    -Sens du contrôle

---

---

---

---

---

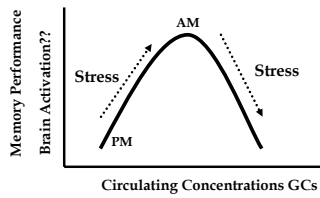
---

---

---

A priori

Scanner tous les sujets au même Moment de la journée



*Pour diminuer variabilité dans performance mnésique  
Et patterns d'activation cérébrale*

---

---

---

---

---

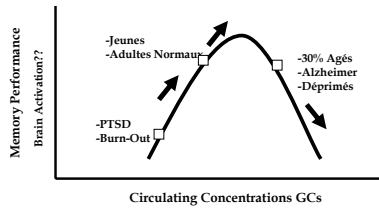
---

---

---

A priori

Populations et Niveaux Basals de cortisol



---

---

---

---

---

---

---

---

A posteriori

Mesurer niveaux de cortisol avant et après Session de scan et utiliser mesure en Covariable dans analyses

Ménard & Lupien, 1999

-Correlation entre RTs sur mémoire & signal PFC  
--> -0.66 (p<0.005)\*\*\*

-Correlation en prenant cortisol en covariable  
--> -0.52 (p=0.06)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusion

→Parce qu'on sait que les hormones de stress ont un impact Important sur traitement cognitif Frontal et Hippocampe

→Parce qu'on sait que les hormones de stress ont un impact Sur les patterns d'activation cérébrale

...Serait important de contrôler pour les effets du stress Induit par le scan en tant que biais potential sur performance Mnésique et activation cérébrale.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---