

**14 octobre 2016**

**1<sup>ère</sup> heure : NOTRE HISTOIRE**

Évolution cosmique, chimique,  
et biologique

Émergence des systèmes  
nerveux et hominisation



**2<sup>e</sup> heure : GRAMMAIRE  
NEURONALE**

Neurones et cellules gliales

Plasticité et mémoires

**3<sup>e</sup> heure : CERVEAU DYNAMIQUE**

Activité endogène

Oscillation et synchronisation

**4<sup>e</sup> heure : CARTES CÉRÉBRALES**

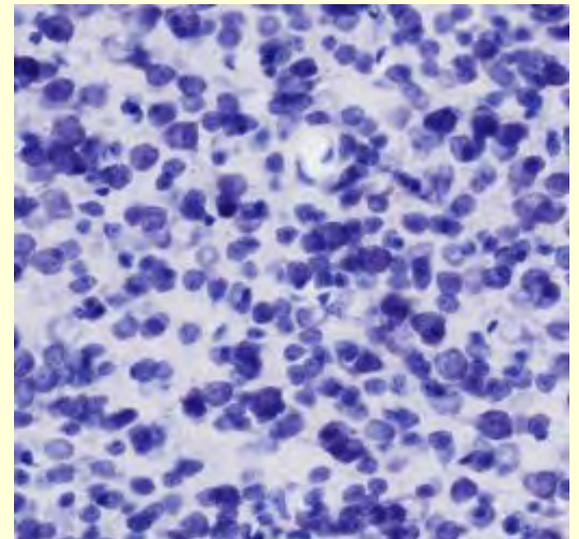
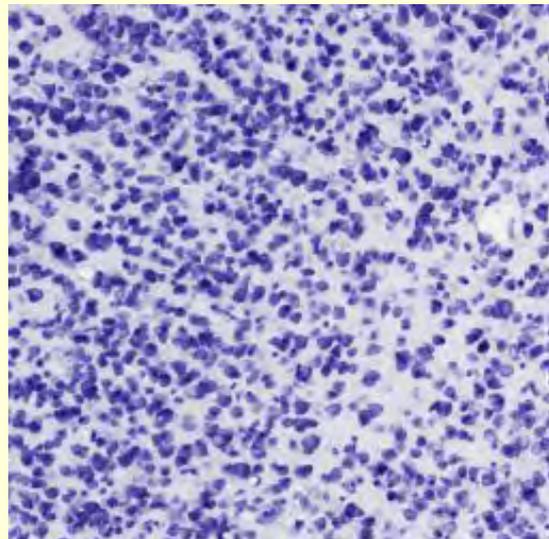
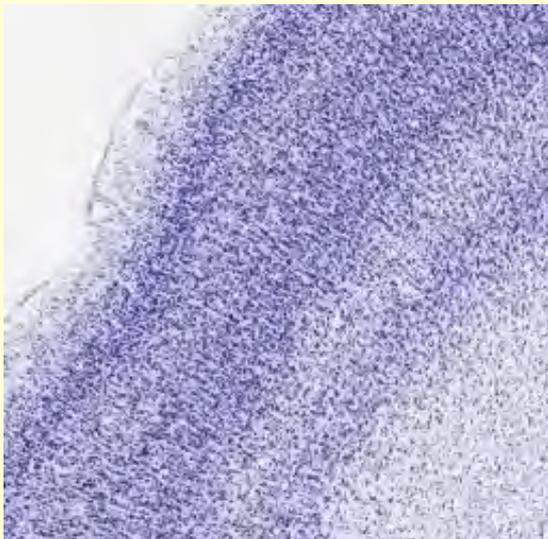
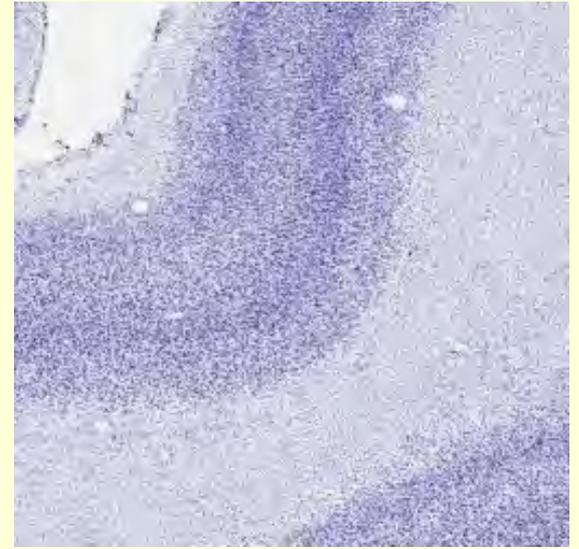
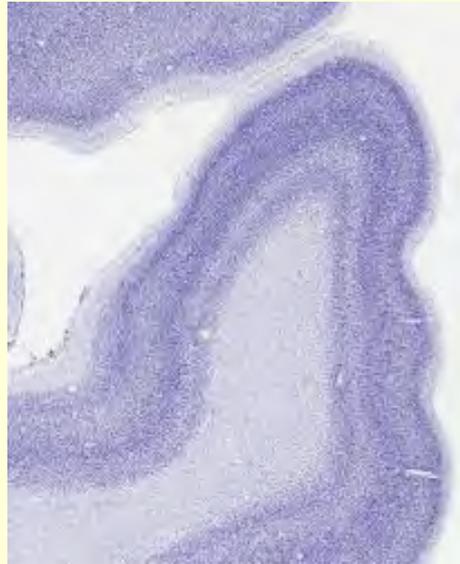
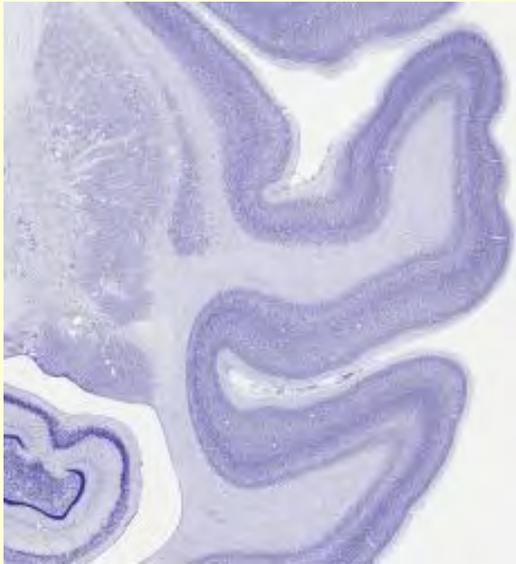
Connectome et réseaux

Spécialisation cérébrale ?

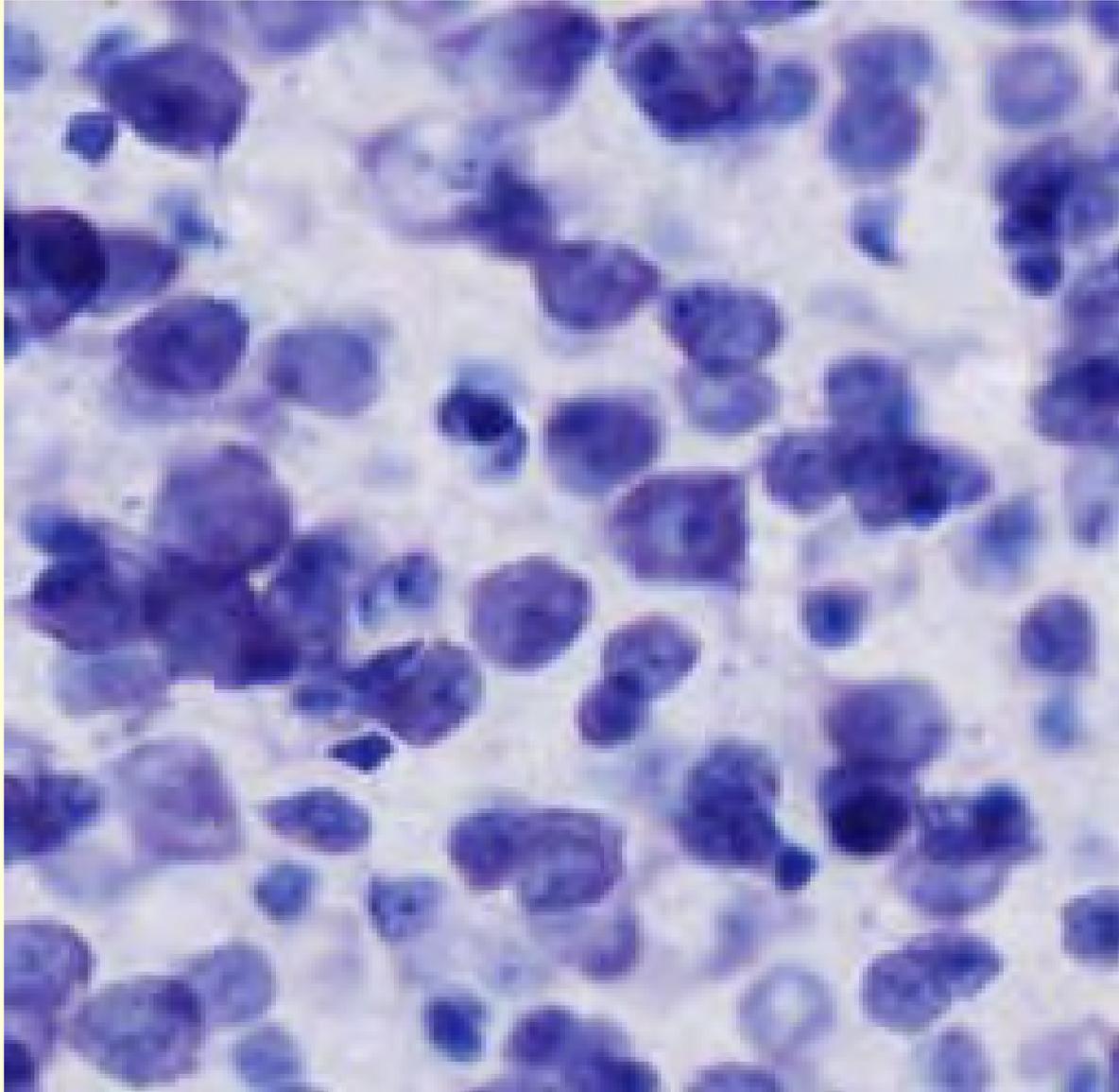
Pour le reste de la séance,  
on va considérer **l'anatomie** et la **physiologie** du cerveau humain  
tel qu'il est aujourd'hui.

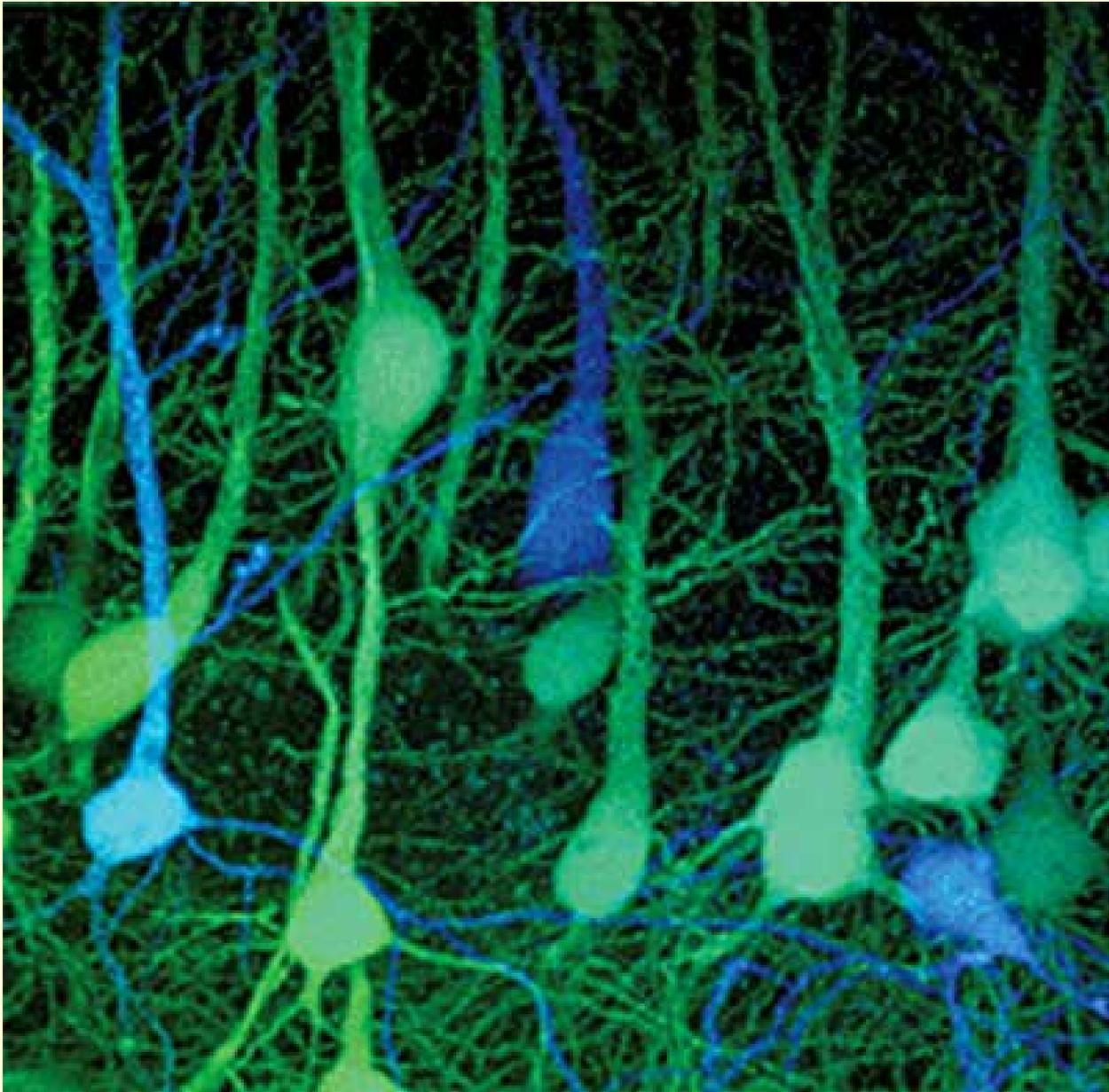


zoom in sur sa région foncée, aussi appelée matière grise...



matière grise : corps cellulaires des cellules du cerveau, les neurones









neurons univers mécanique quanti  
Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur...  
**Les trois infinis : vertige supracon**  
**le petit, le grand et le complexe**

l'UPop Montréal vous propose une activité spéciale sur le Mont-Royal

La complexité à pied : quand le Mont-Royal devient notre cerveau !

Départ : samedi 16 mai, 14h., statue des tam-tams

Tous les détails au [www.upopmontreal.com](http://www.upopmontreal.com)



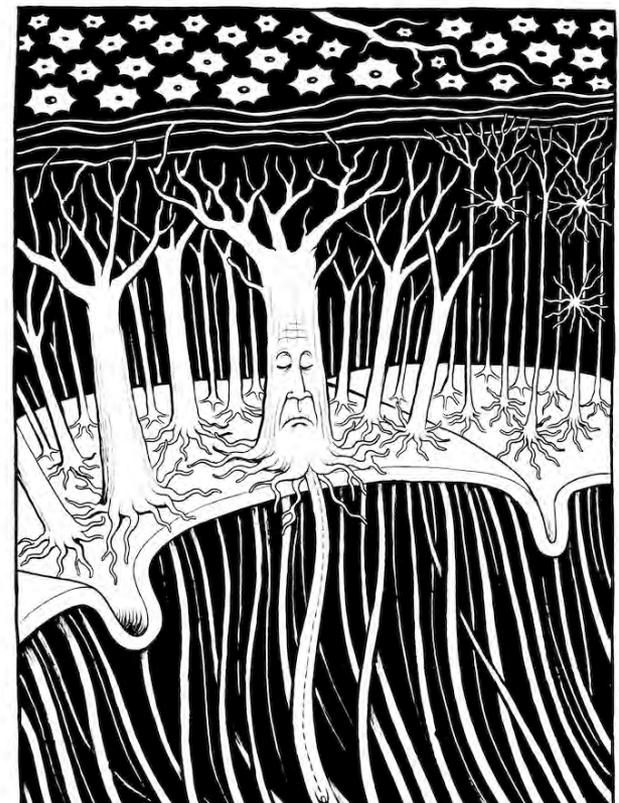
neurones univers mécanique quanti  
Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur...  
**Les trois infinis :**  
**le petit, le grand et le complexe**

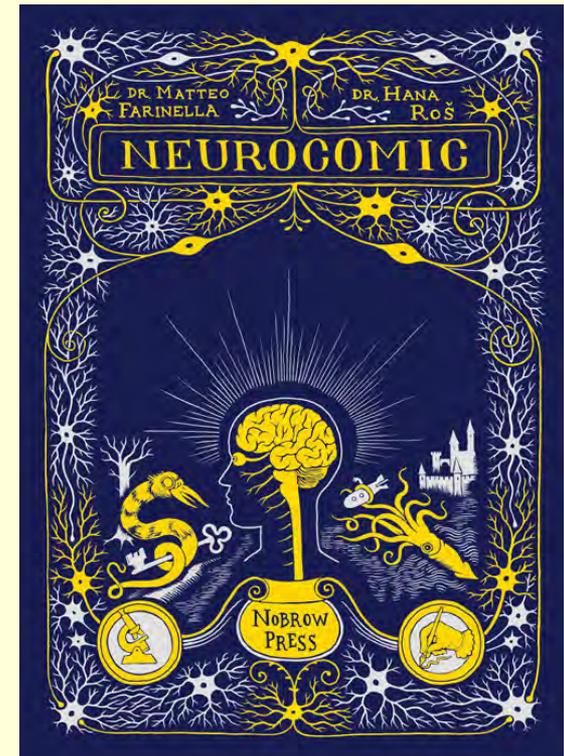
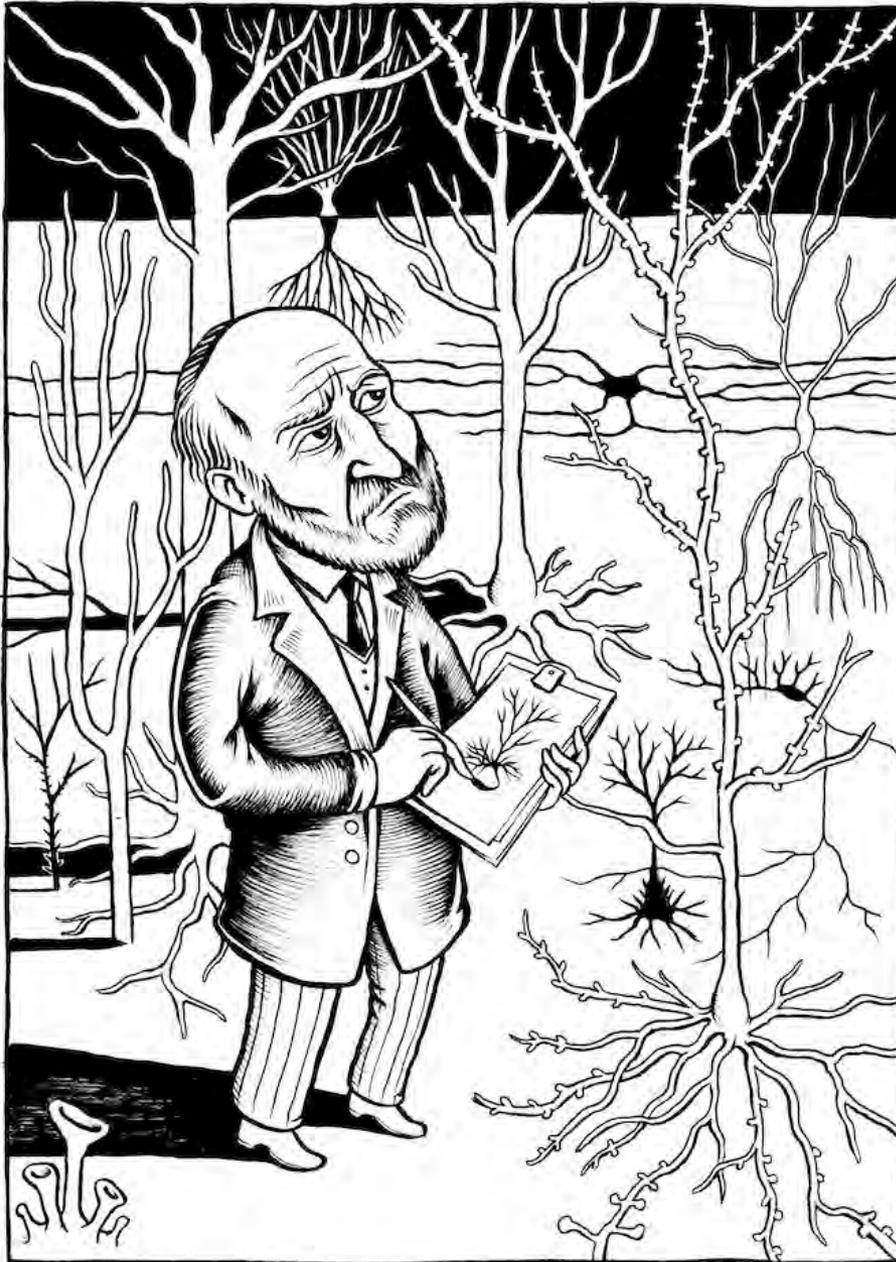
l'UPop Montréal vous propose une activité spéciale sur le Mont-Royal

La complexité à pied : quand le Mont-Royal devient notre cerveau !

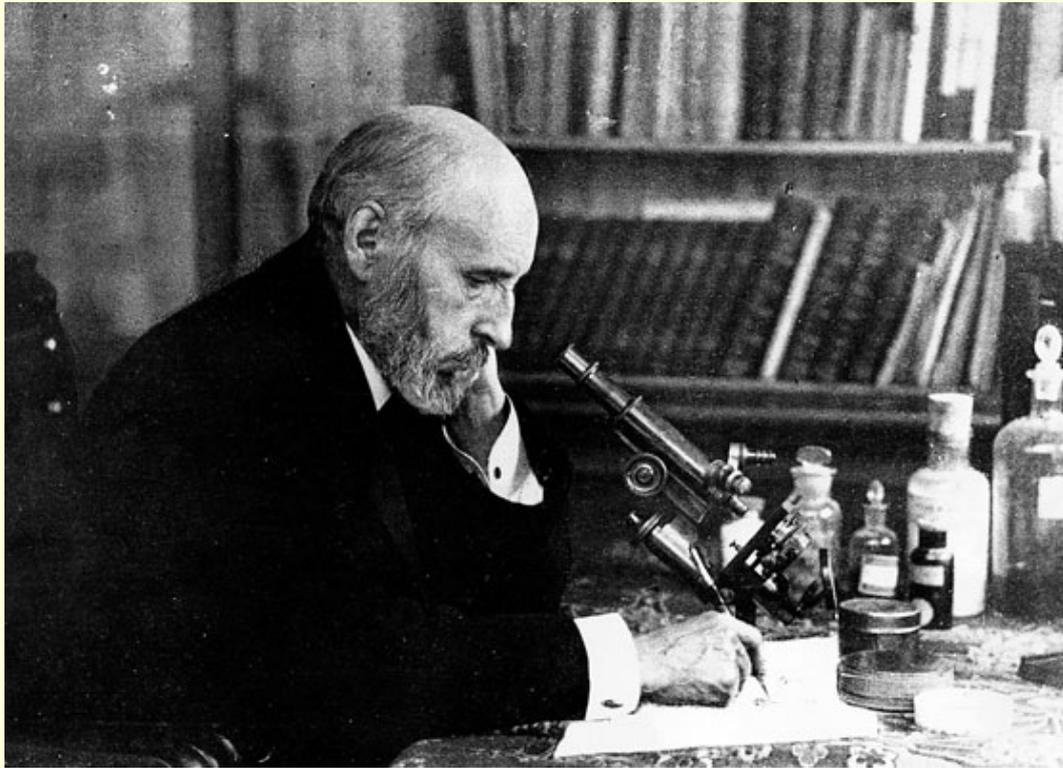
Départ : samedi 16 mai, 14h., statue des tam-tams

Tous les détails au [www.upopmontreal.com](http://www.upopmontreal.com)

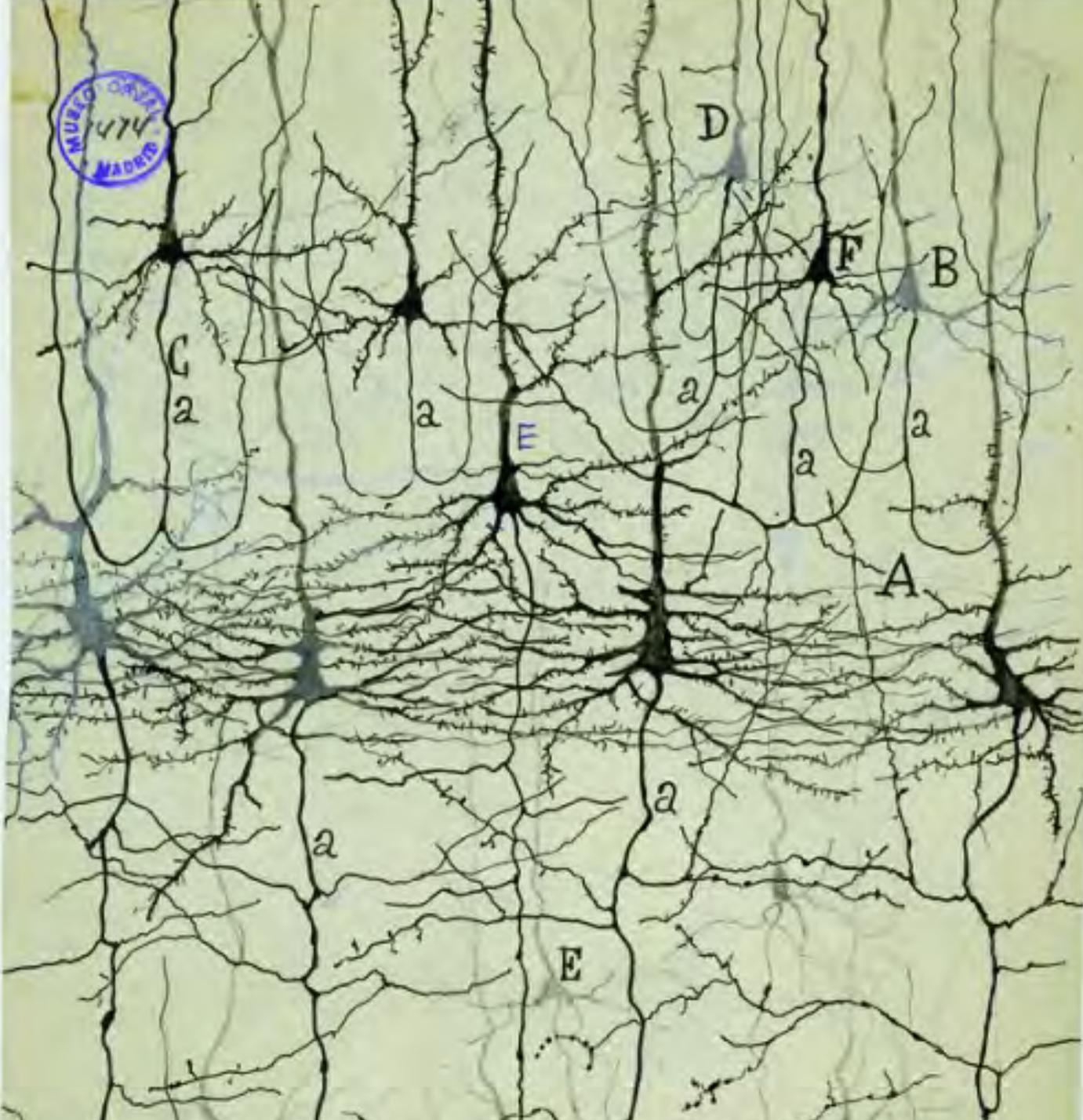




[http://www.brainpickings.org/index.php/2014/04/02/neurocomic-nobrow/?utm\\_content=buffer78bdd&utm\\_medium=social&utm\\_source=twitter.com&utm\\_campaign=buffer](http://www.brainpickings.org/index.php/2014/04/02/neurocomic-nobrow/?utm_content=buffer78bdd&utm_medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer)



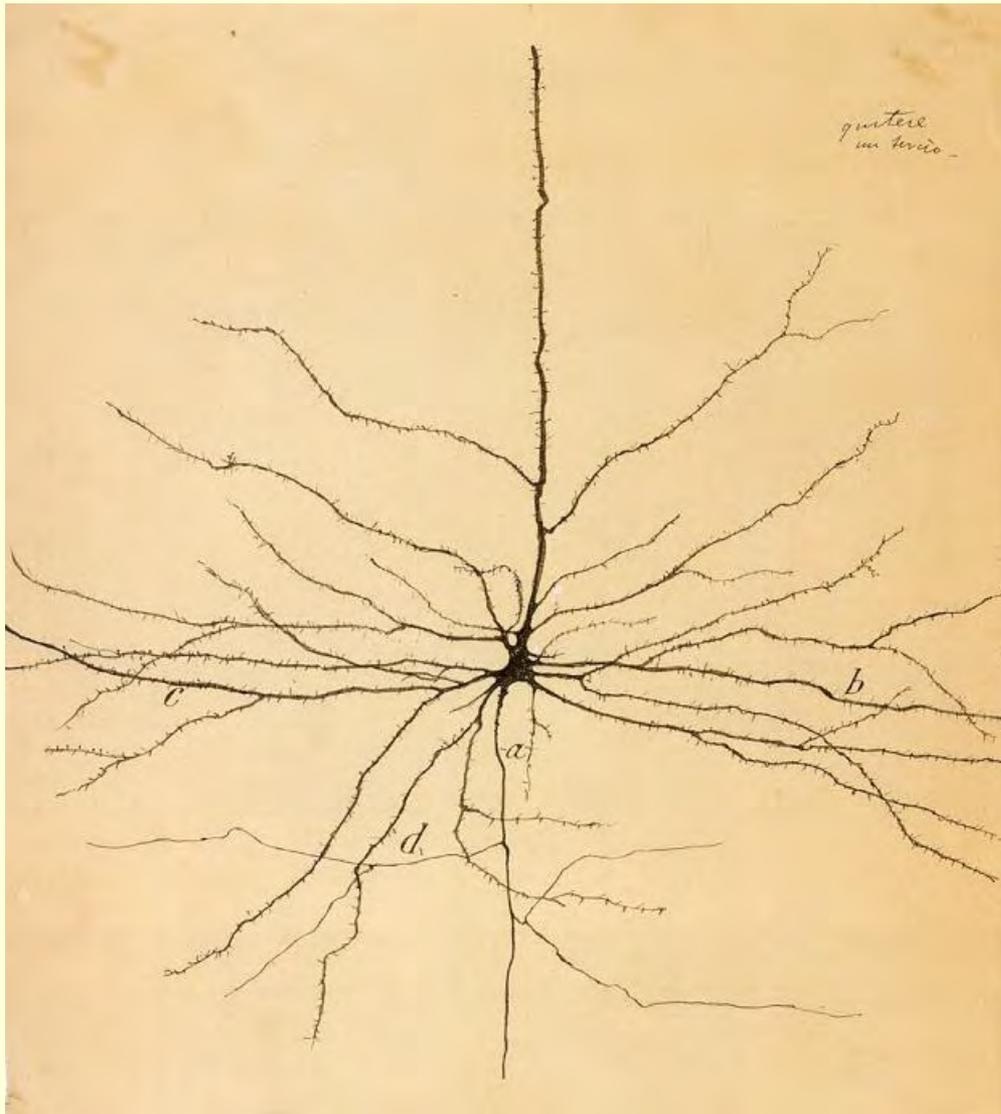
Ramon y Cajal



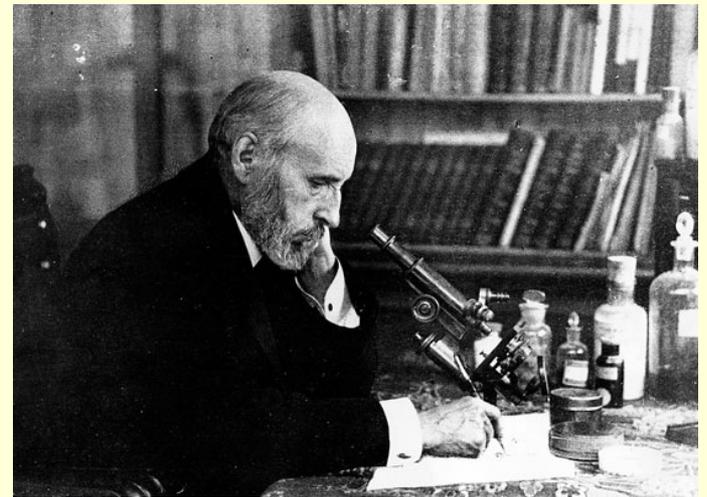
À cette époque,

le paradigme dominant était encore que le système nerveux était constitué d'un **maillage fusionné**

ne comportant **pas de cellules isolées.**



Mais Cajal va montrer, à l'aide de la coloration de Golgi, que les neurones semblent plutôt former des cellules distinctes les unes des autres.

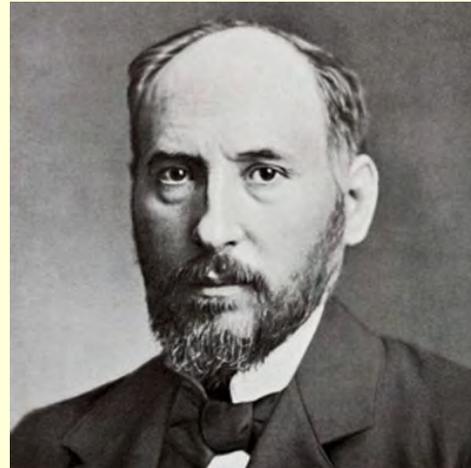


Neurone pyramidal du cortex moteur

Golgi et Cajal obtiennent le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1906.

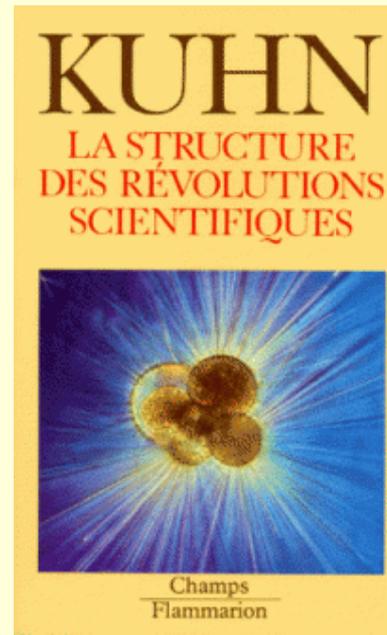


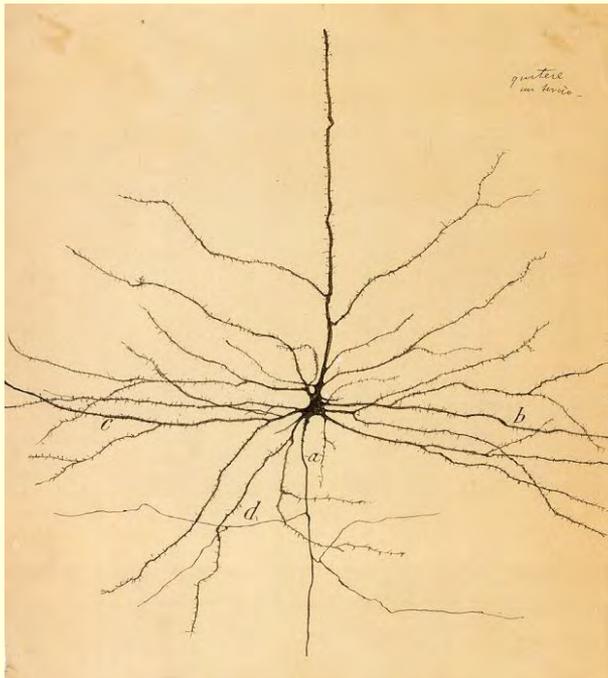
Dans son discours de réception du prix, Golgi défendit la **théorie réticulaire**.



Cajal, qui parlait après lui, contredit la position de Golgi et exposa sa **théorie du neurone...**

qui fut bientôt admise.





Neurone pyramidal du cortex moteur

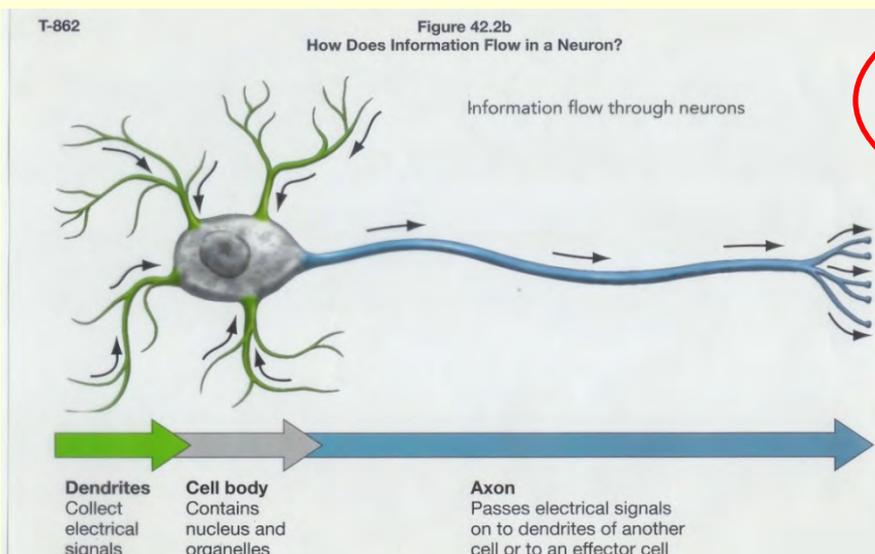
## La théorie (ou doctrine) du neurone :

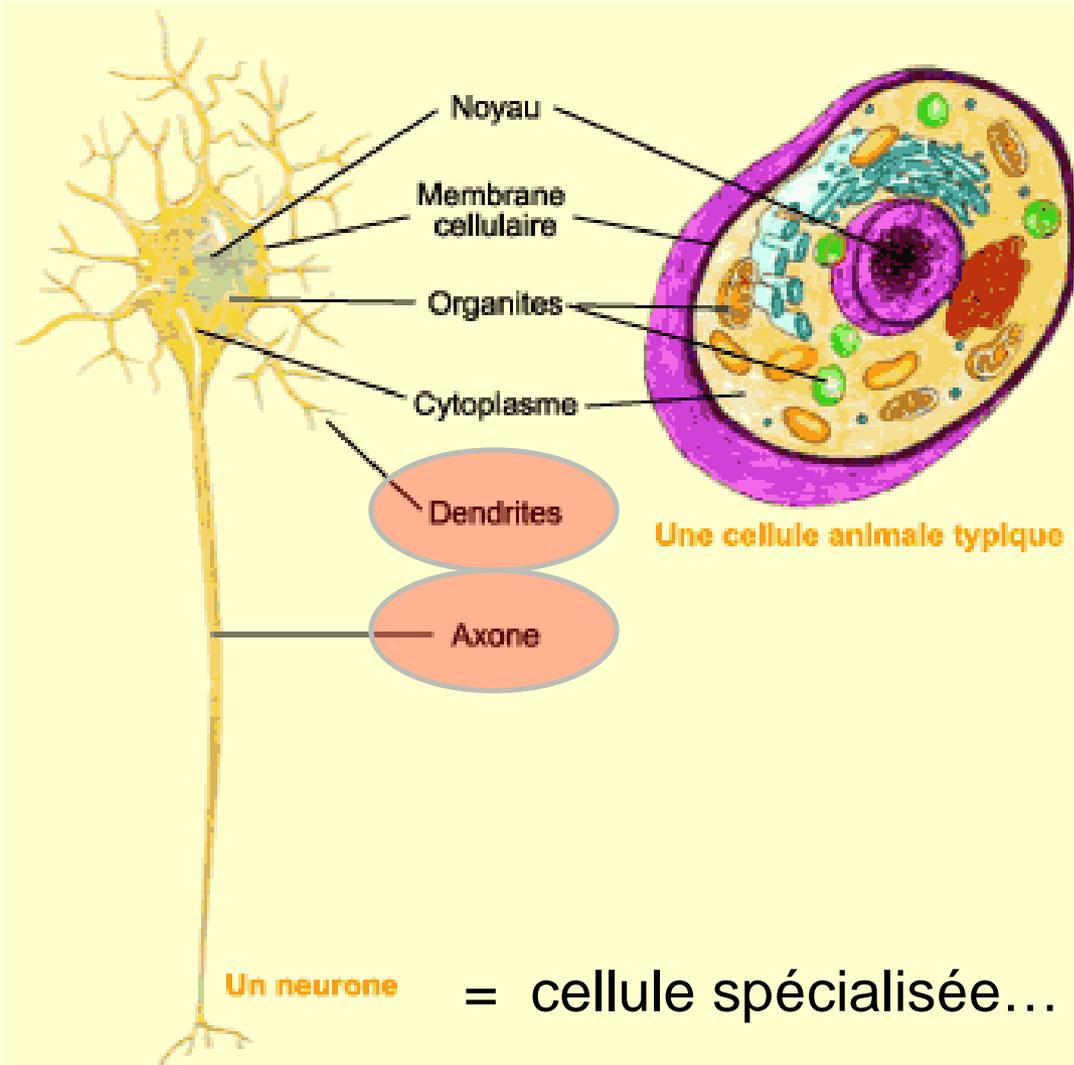
1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone**;

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).

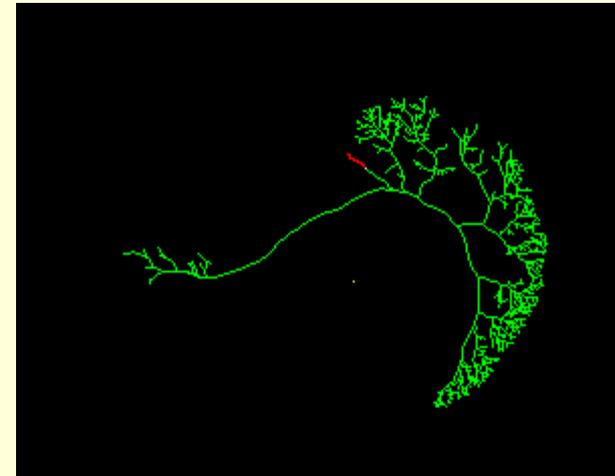
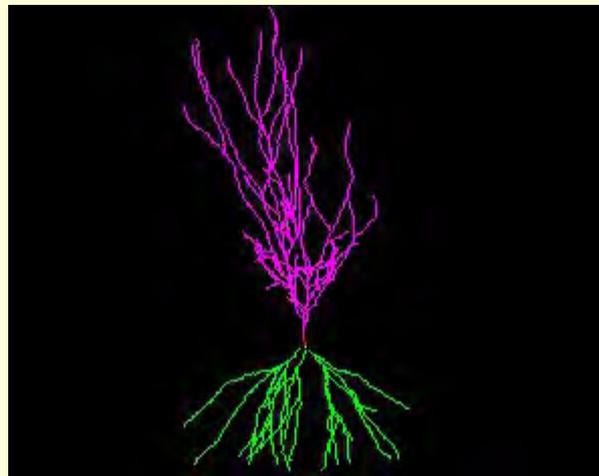
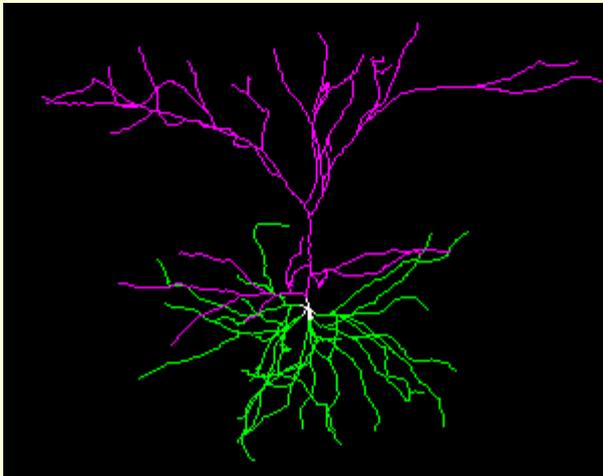




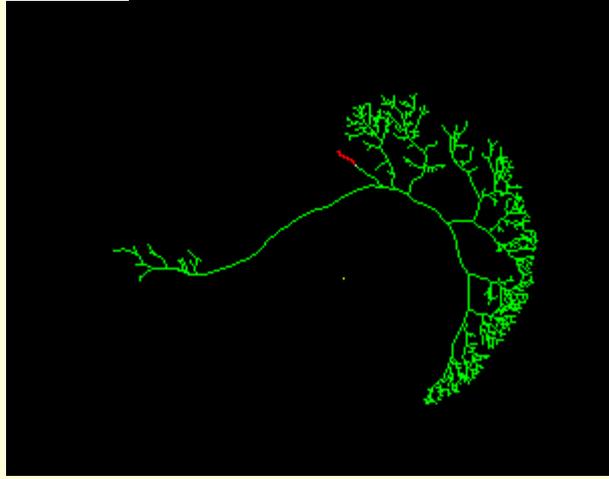
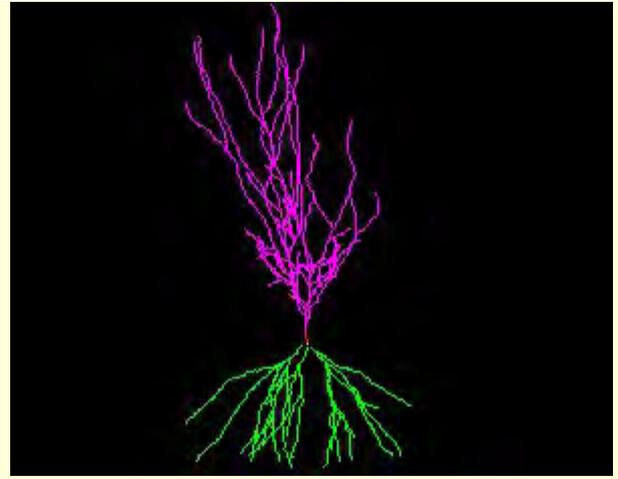
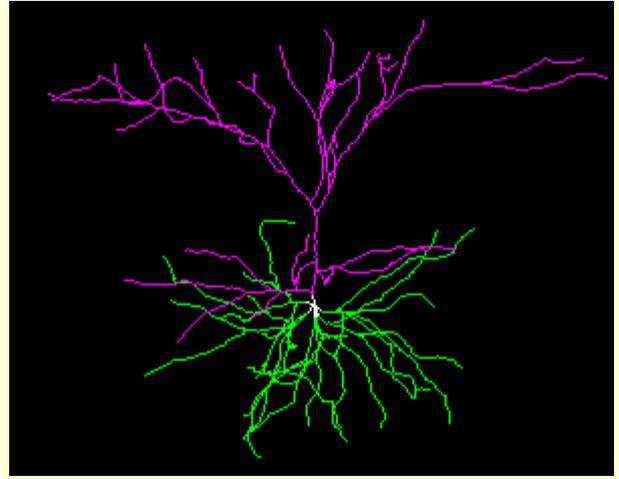
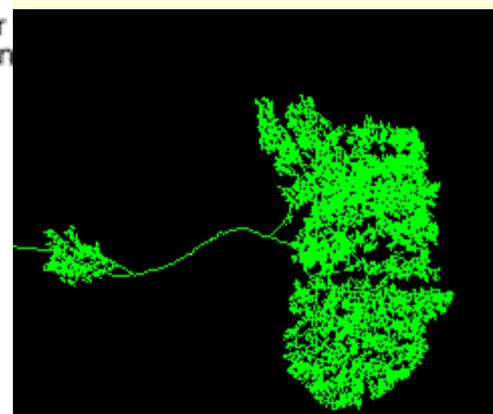
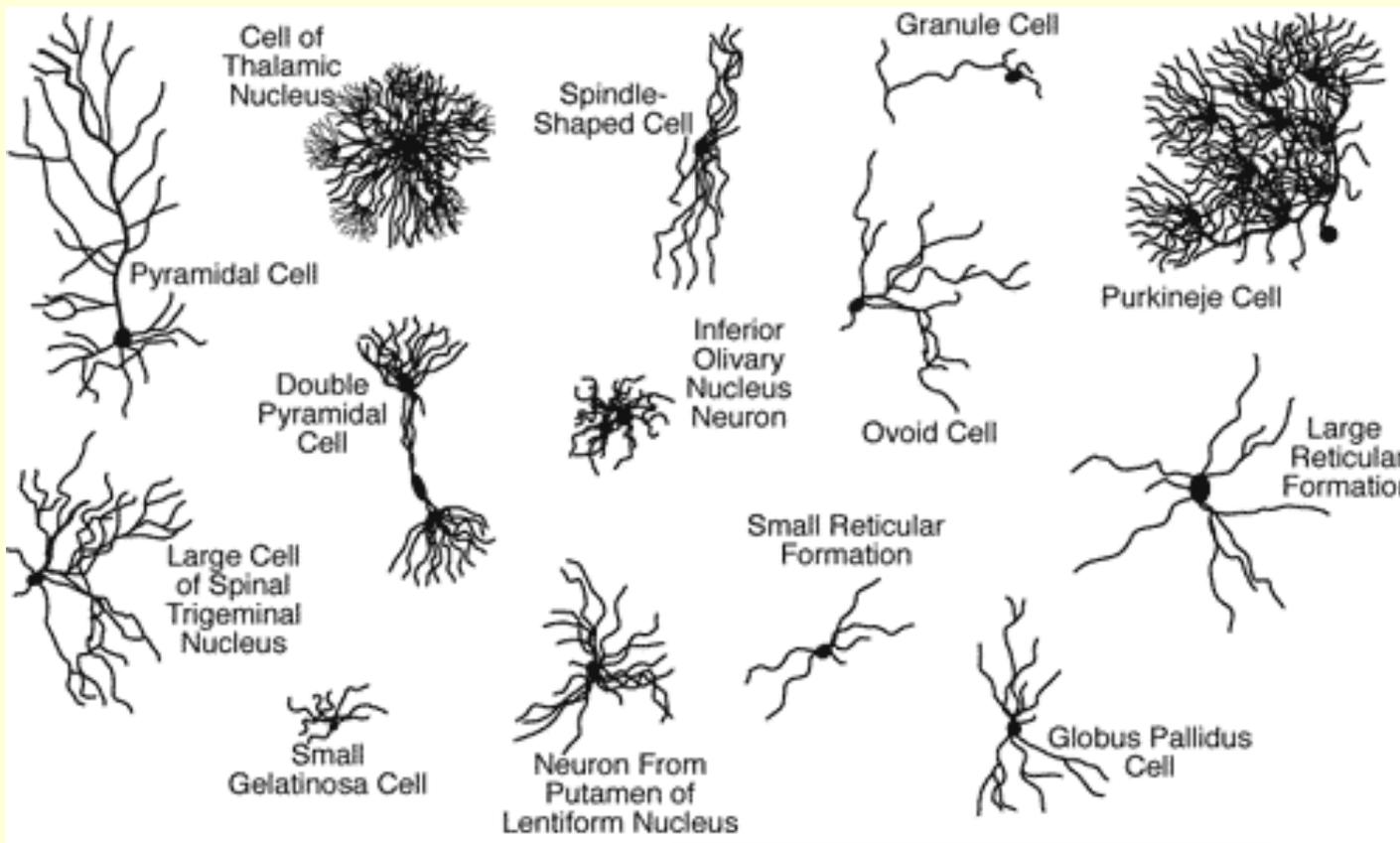
## Les mille et un visages du neurone

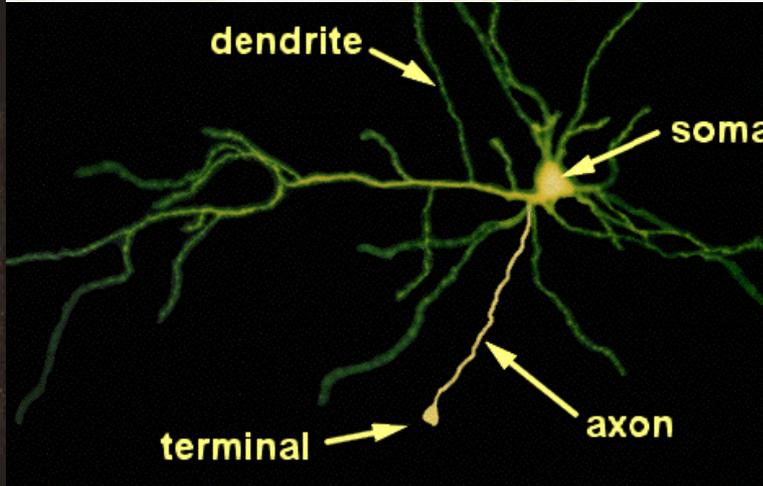
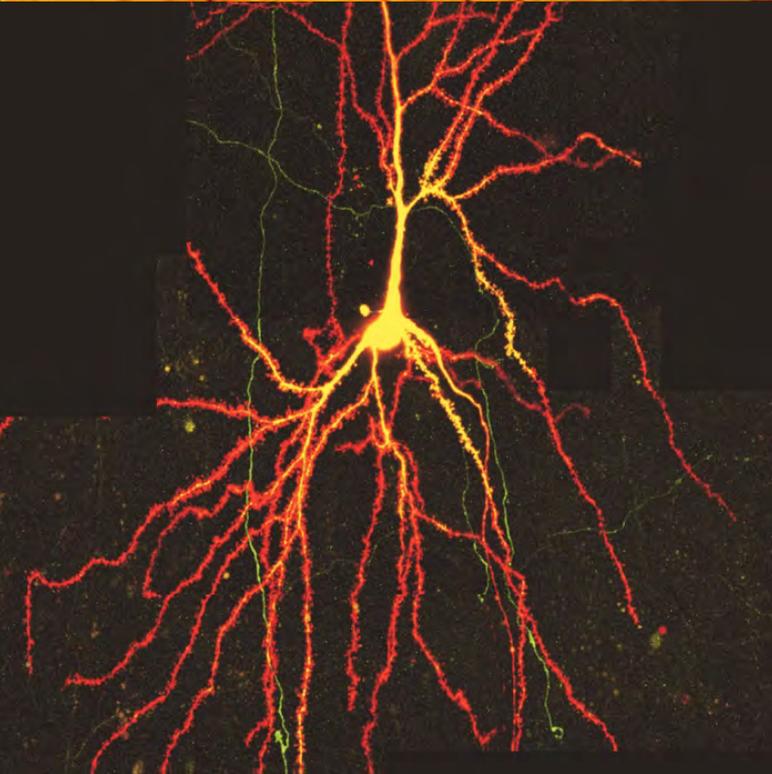
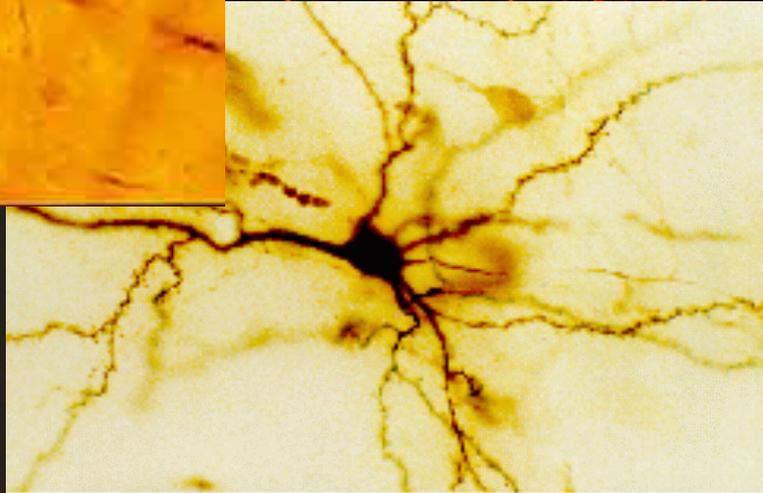
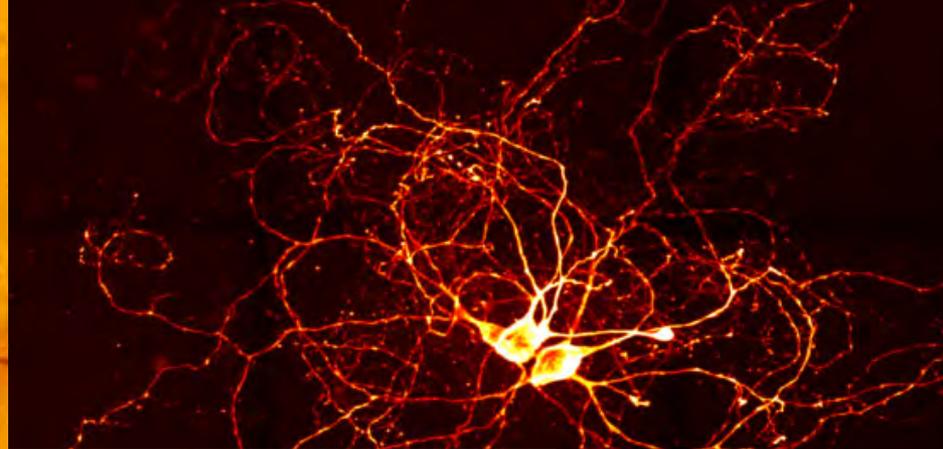
L'image typique d'un neurone utilisée pour en présenter les prolongements particuliers (axone et dendrites) fait parfois oublier l'incroyable diversité de formes que peuvent prendre les cellules nerveuses.

Pour vous en convaincre, allez faire un tour sur le site web [www.NeuroMorpho.Org](http://www.NeuroMorpho.Org)



Très grande variabilité de forme et de taille dont la géométrie varie selon le rôle du neurone dans le circuit nerveux...





On estime à plus de 1 000 au moins le nombre de types de neurones différents

(et peut-être beaucoup plus, voire un continuum de types...).

<http://jonlieffmd.com/blog/how-many-different-kinds-of-neurons-are-there>



Certains « **arbres dendritiques** » peuvent recevoir des inputs de milliers de neurones différents, jusqu'à 100 000 pour certains.

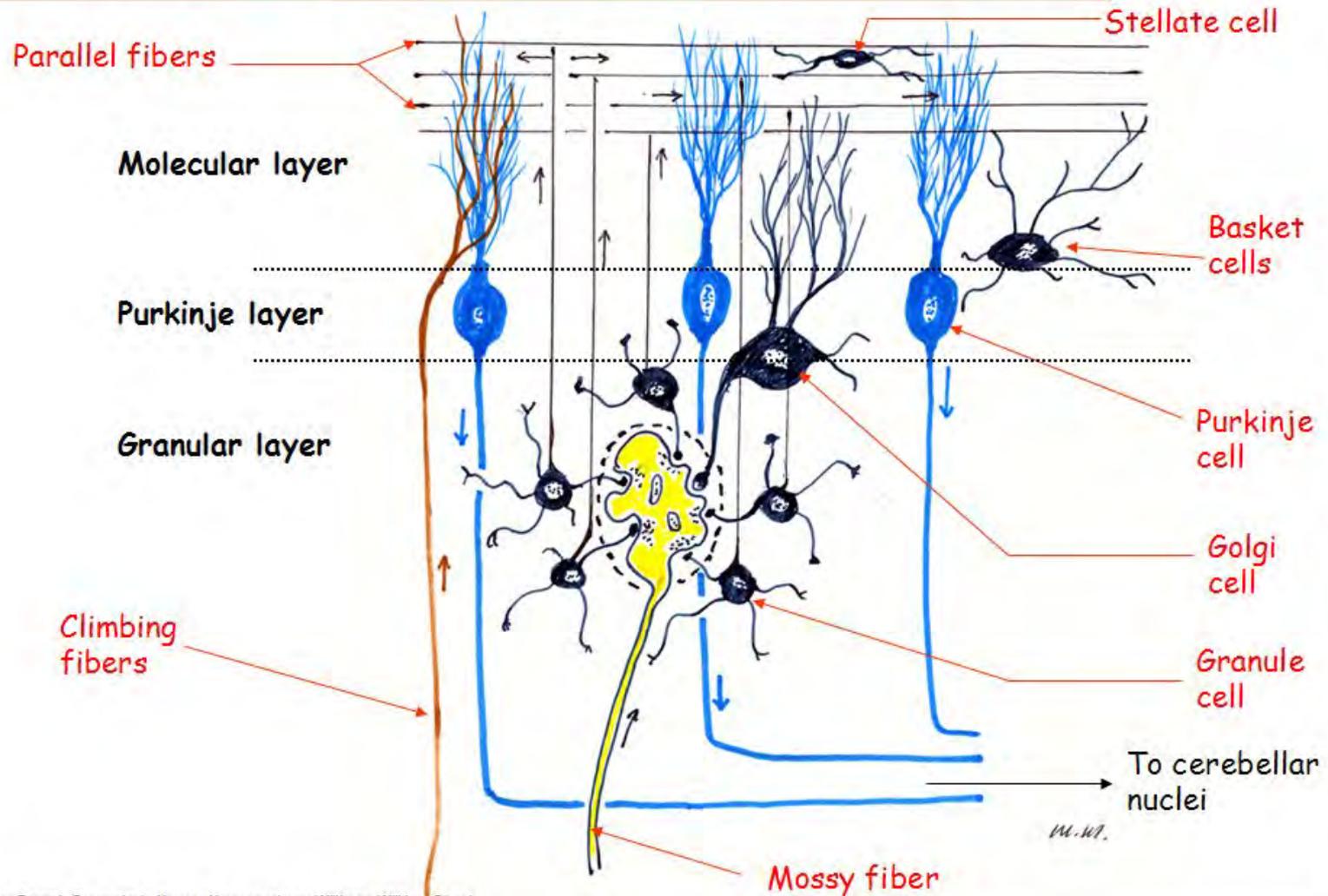
**Vast Complexity of Dendrite Function**

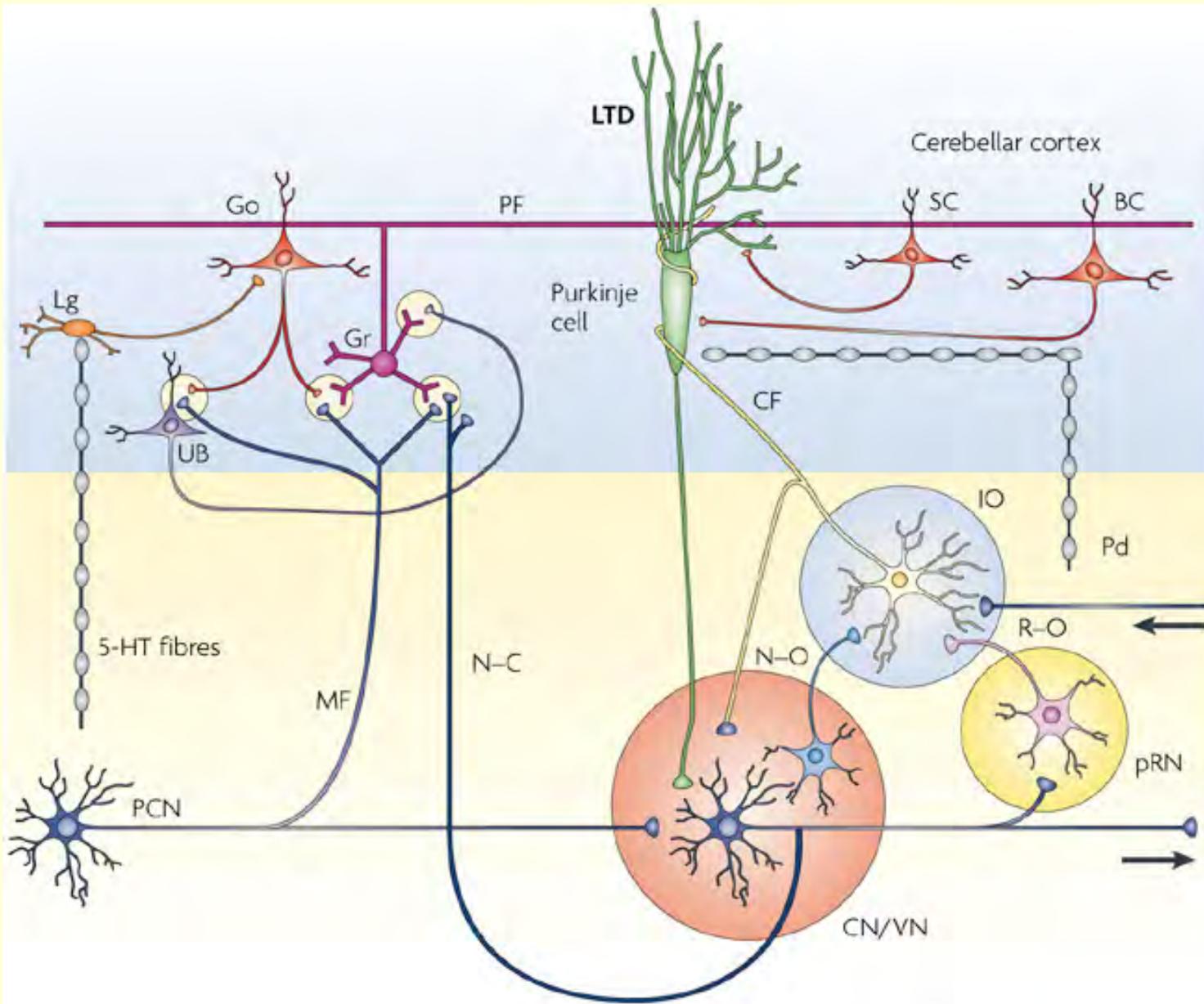
August 23, 2015 , by Jon Lief

[http://jonliefmd.com/blog/vast-complexity-of-dendrite-function?utm\\_source=General+Interest&utm\\_campaign=b0ed5cb680-RSS\\_EMAIL\\_CAMPAIGN&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_471703a831-b0ed5cb680-94278693](http://jonliefmd.com/blog/vast-complexity-of-dendrite-function?utm_source=General+Interest&utm_campaign=b0ed5cb680-RSS_EMAIL_CAMPAIGN&utm_medium=email&utm_term=0_471703a831-b0ed5cb680-94278693)

Grande variabilité de forme aussi selon son pattern de connexion avec les autres neurones, qui lui-même dépend de la fonction de cette voie nerveuse.

## Functional Organization of Cerebellum



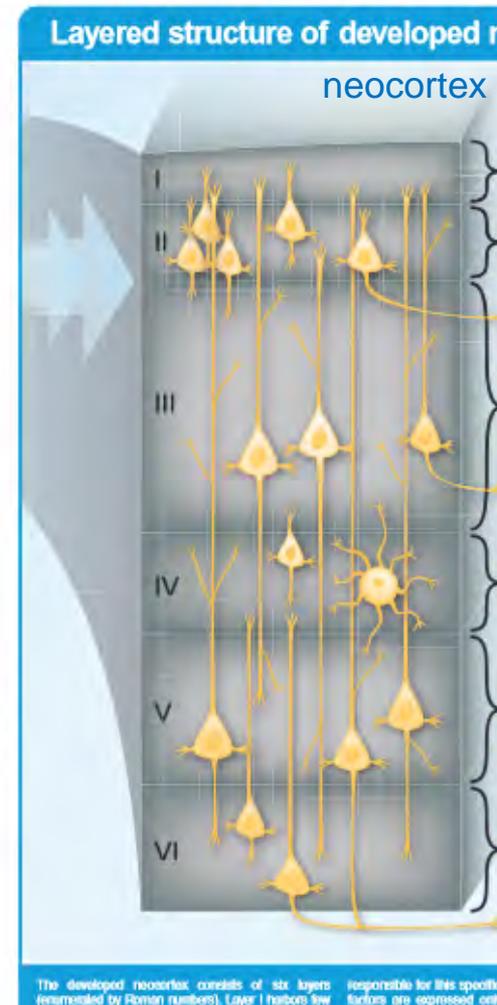
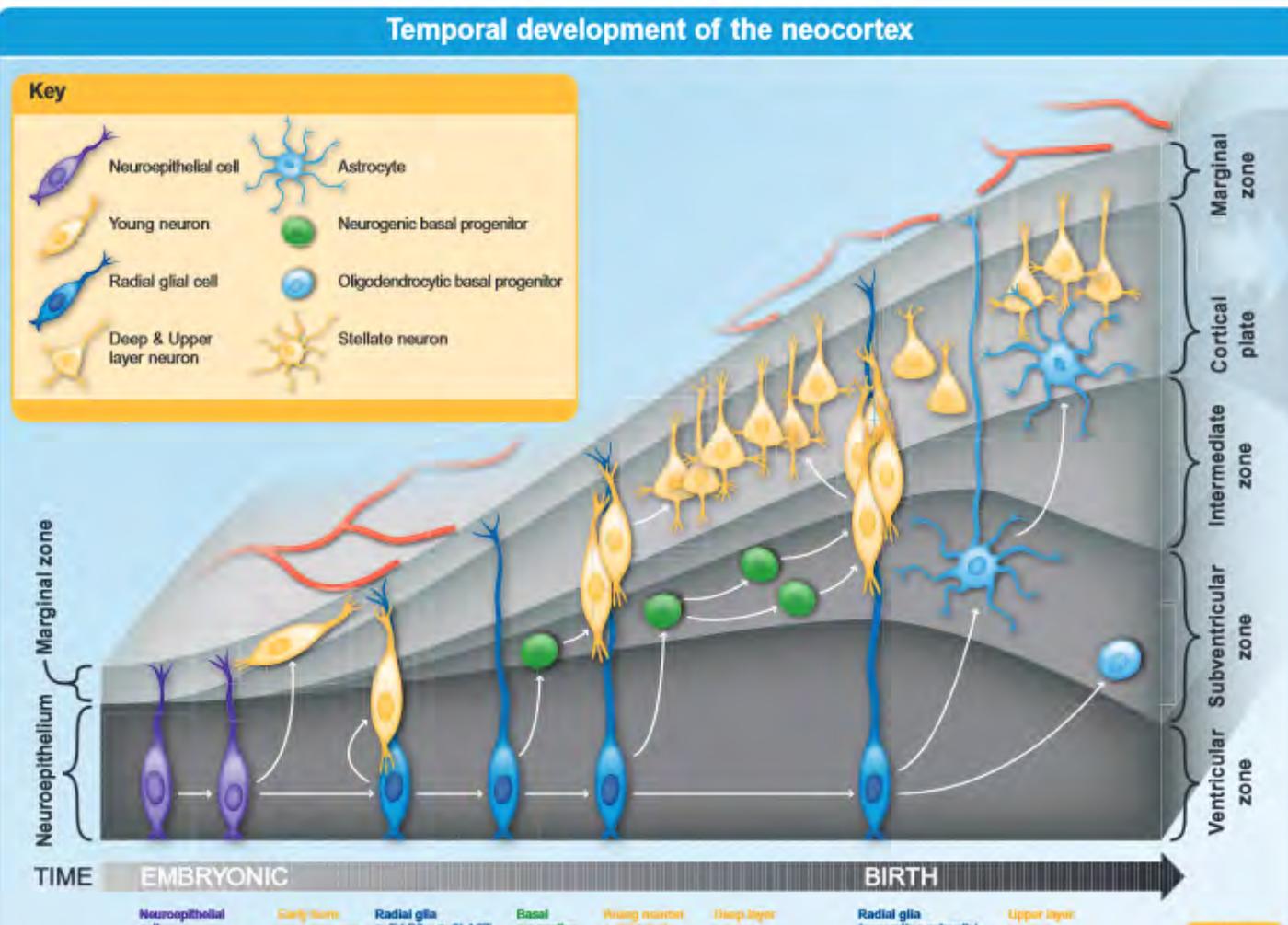


Tout cela se met en place durant le développement embryonnaire par des processus de guidage complexes impliquant d'innombrables molécules.

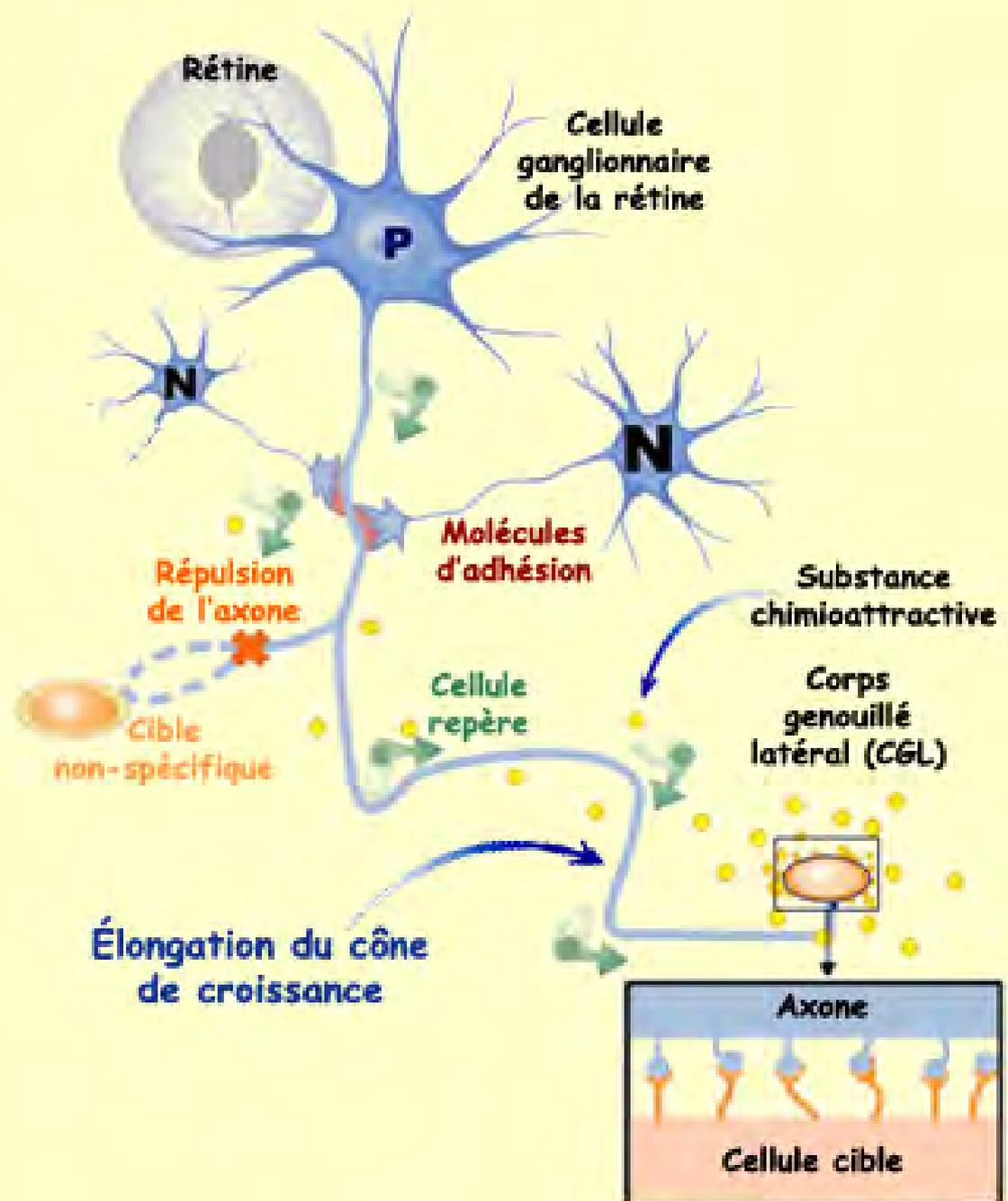
[ on ne va pas aborder le développement du cerveau par manque de temps mais... ]

...mais en 2 diapos,  
disons seulement que :

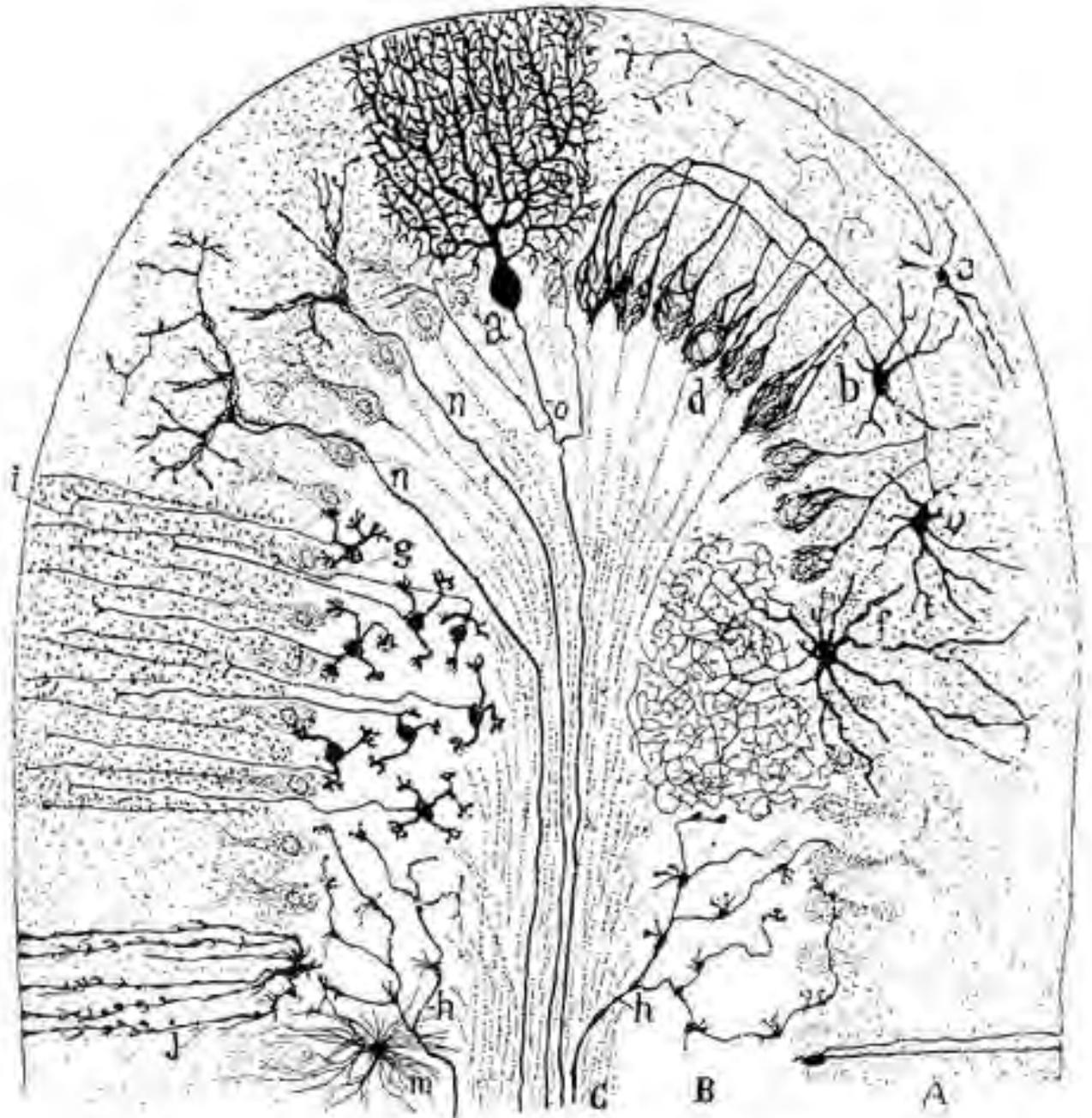
1) cela va globalement donner lieu à une véritable chorégraphie permettant par exemple ici aux **6 couches du cortex** de se structurer correctement.

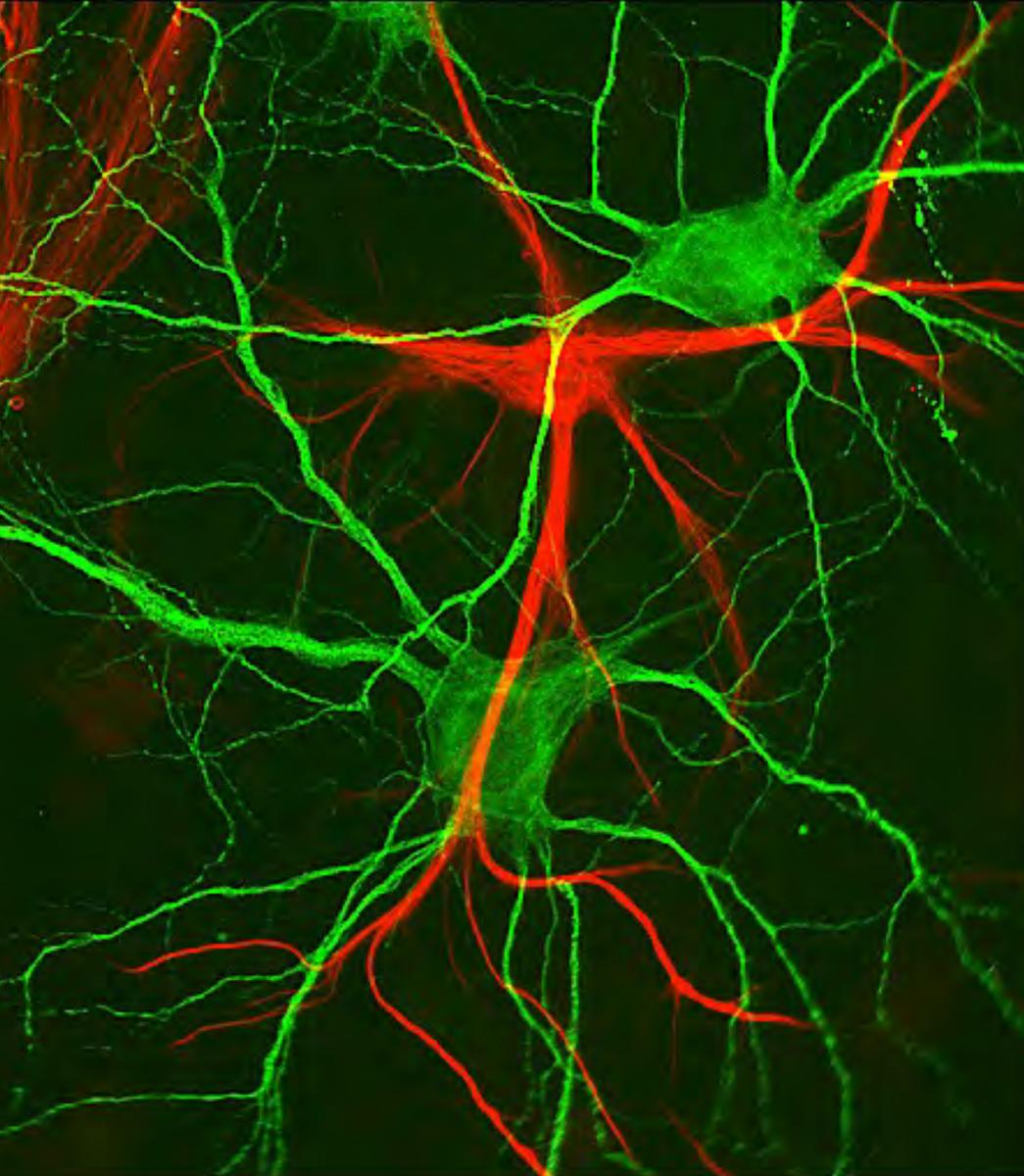


2) une fois le neurone positionné, différents mécanismes vont permettre aux axones d'atteindre leur **cellule cible**;



Revenons à la **théorie du neurone** avec le premier dessin connu des neurones du cervelet, de Santiago Ramon y Cajal (1852-1934).





## La théorie du neurone :

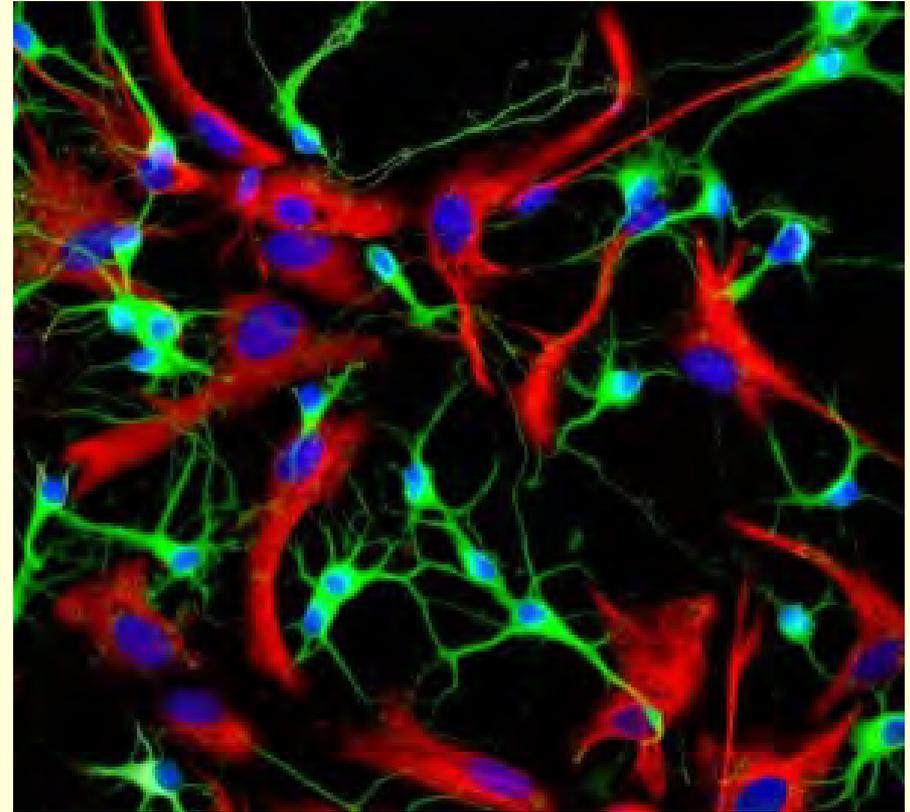
1) ~~Le neurone~~ est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

Il y a aussi « l'autre moitié du cerveau » :

**les cellules gliales !**

(en rouge ici,  
et les neurones en vert)

Les cellules gliales, encore en rouge ici



**85 000 000 000**  
**cellules gliales**

Cellules qui  
n'émettent pas  
d'influx nerveux...

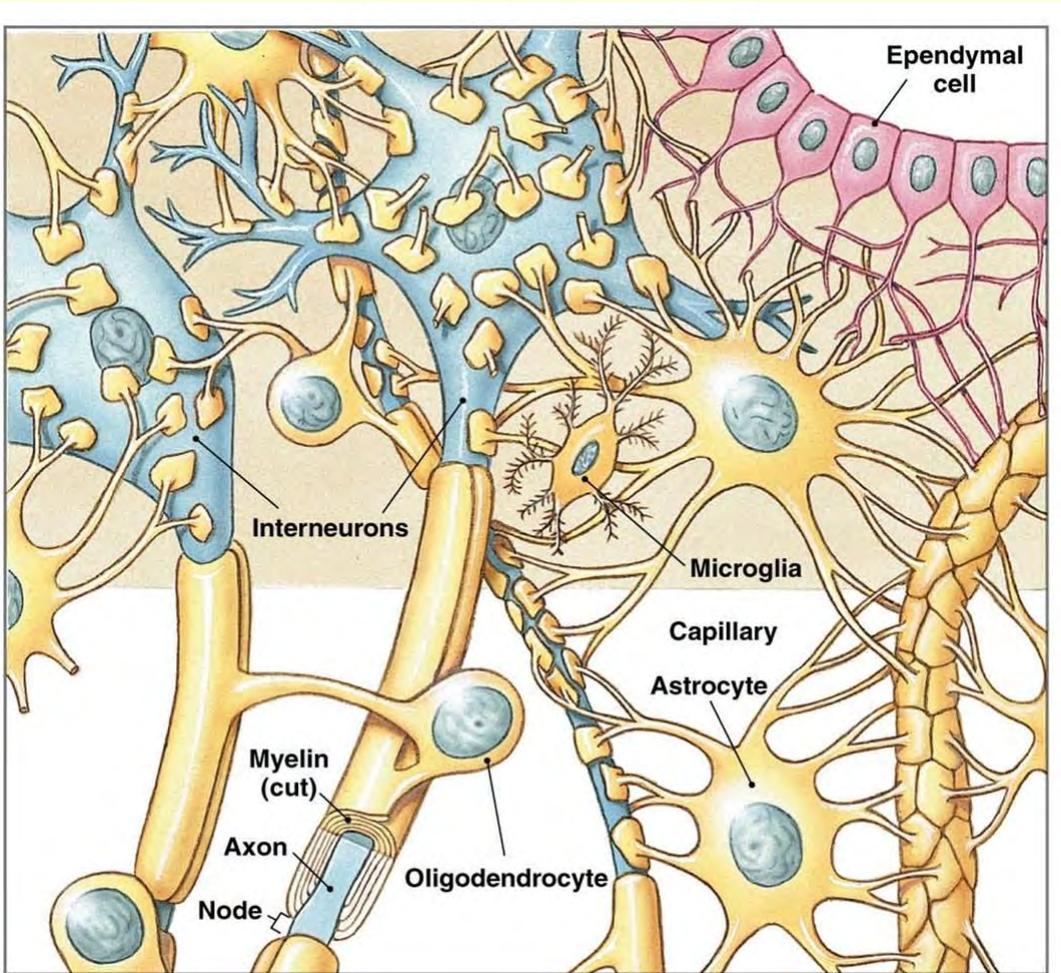


...a-t-on toujours dit  
jusqu'à récemment...

**85 000 000 000**  
**neurones !**



# Différents types de cellules gliales



En une phrase :

Les **astrocytes** approvisionnent les neurones en nutriments et assurent l'équilibre du milieu extracellulaire.

La **microglie** : les macrophages du cerveau.

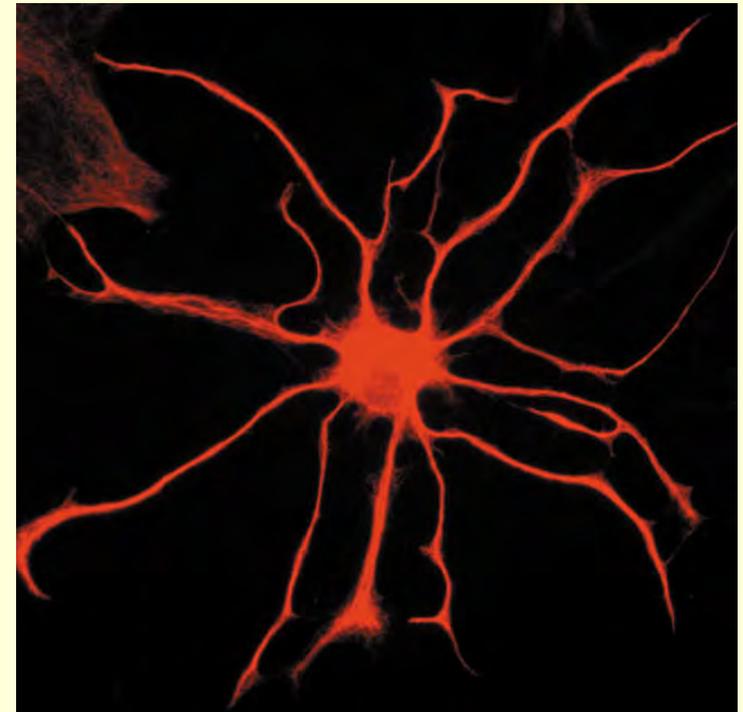
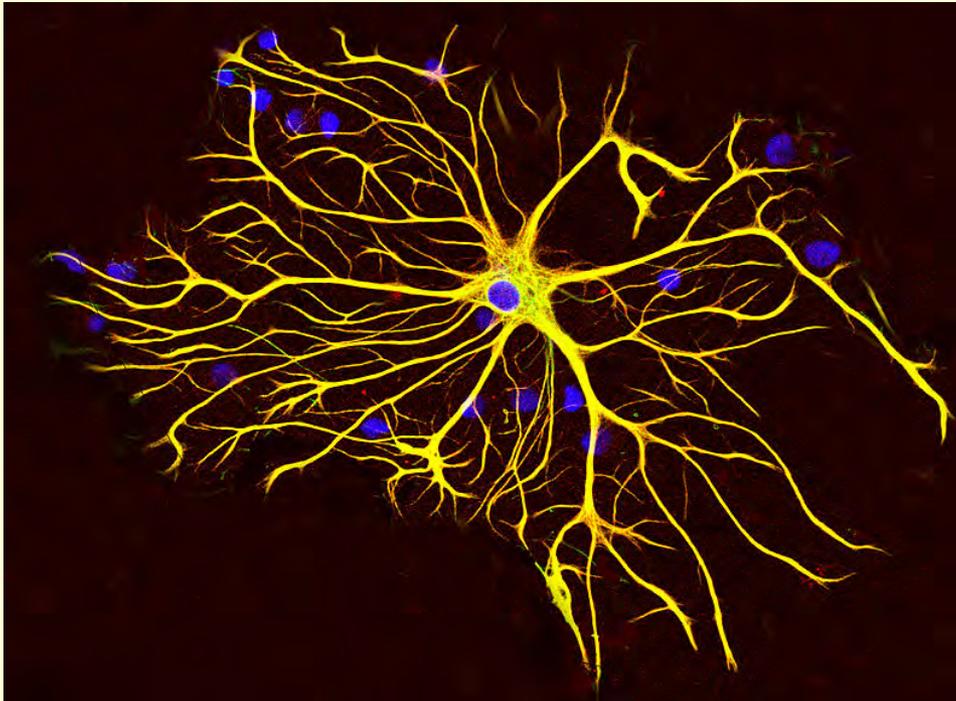
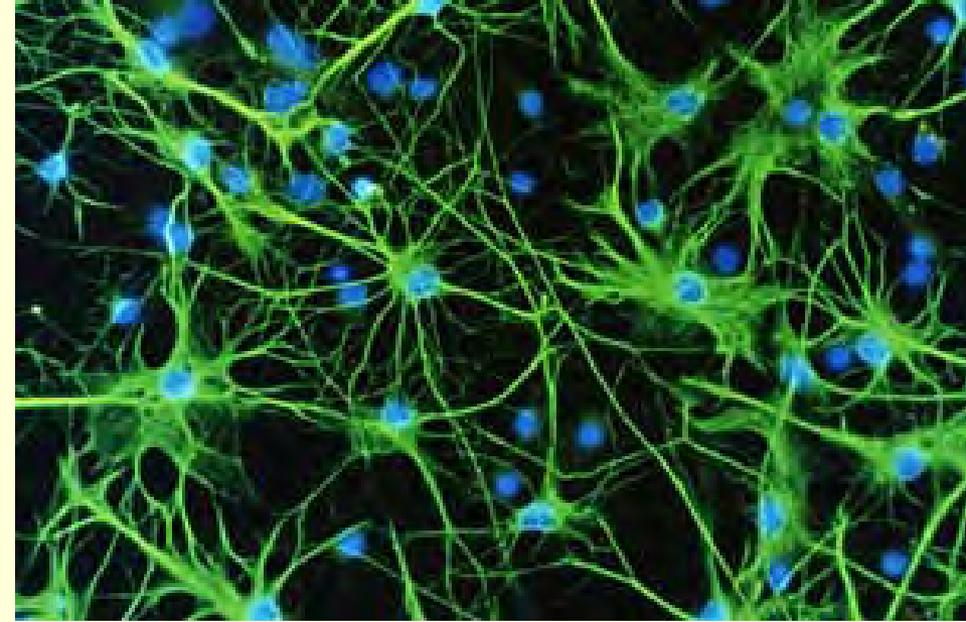
Les **oligodendrocytes** constituent la gaine de myéline qui entourent les axones de nombreux neurones.

# Astrocytes

## Fantastic Astrocyte Diversity

August 2, 2015

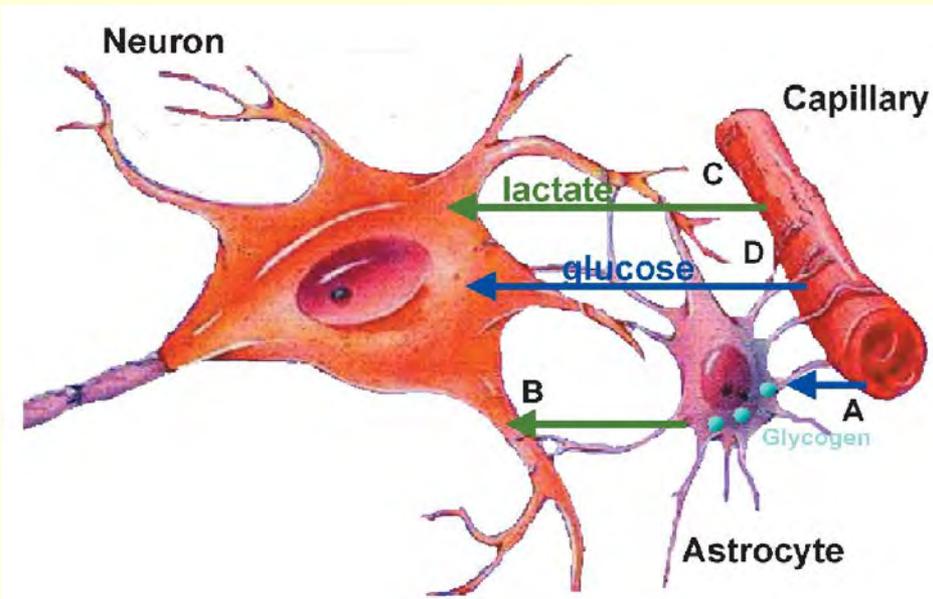
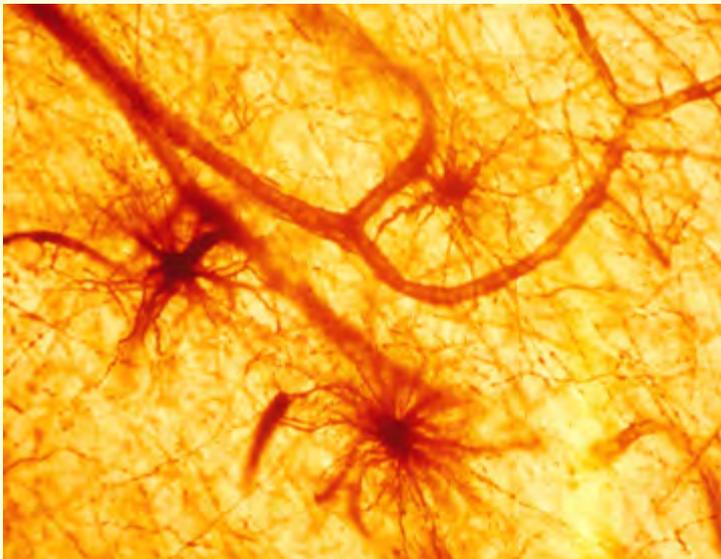
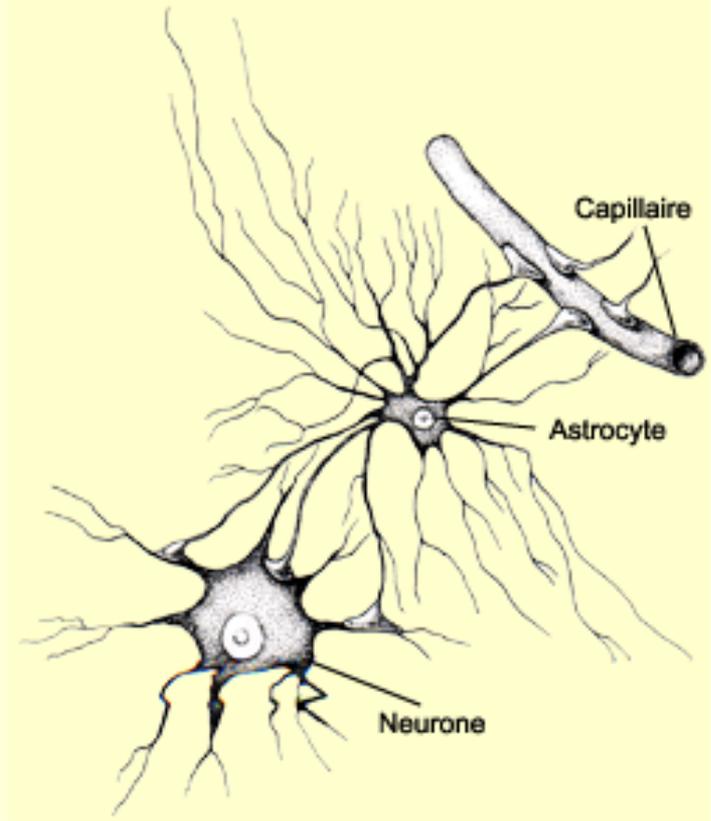
[http://jonlieffmd.com/blog/fantastic-astrocyte-diversity?utm\\_source=General+Interest&utm\\_campaign=3a0ae2f9c3-RSS\\_EMAIL\\_CAMPAIGN&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_471703a831-3a0ae2f9c3-94278693](http://jonlieffmd.com/blog/fantastic-astrocyte-diversity?utm_source=General+Interest&utm_campaign=3a0ae2f9c3-RSS_EMAIL_CAMPAIGN&utm_medium=email&utm_term=0_471703a831-3a0ae2f9c3-94278693)



## Astrocytes

On connaît depuis longtemps leur rôle de pourvoyeur du glucose nécessaires à l'activité nerveuse.

Grâce à leurs "pieds" apposés contre la paroi des capillaires sanguins cérébraux, le glucose peut pénétrer dans les astrocytes où il est partiellement métabolisé et retransmis aux neurones.



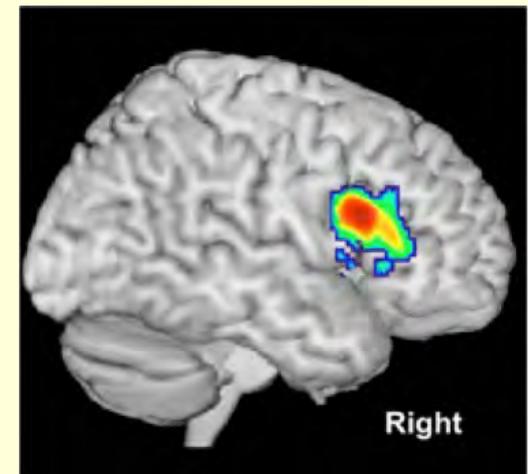
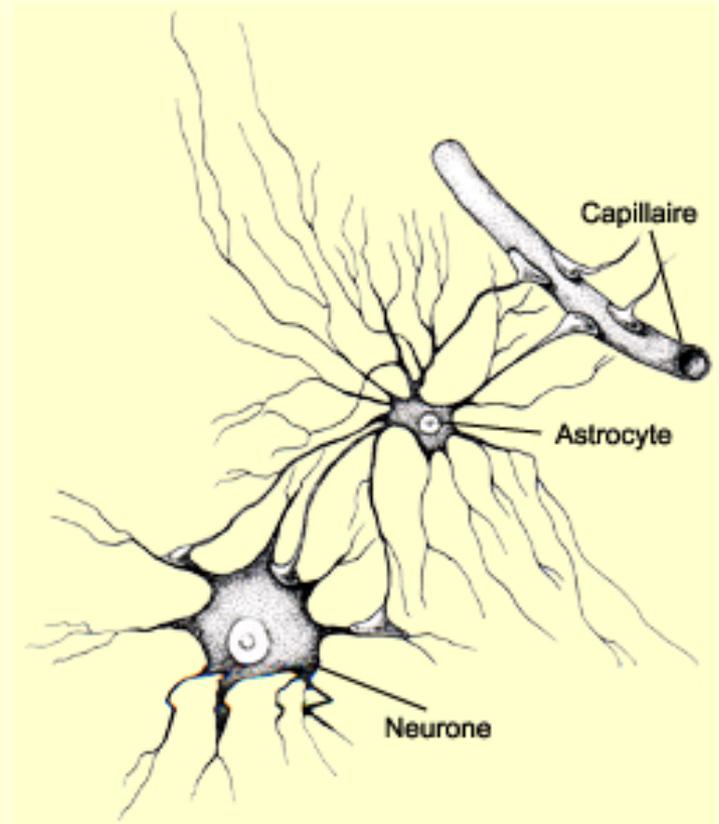
## Astrocytes

On connaît depuis longtemps leur rôle de pourvoyeur du glucose nécessaires à l'activité nerveuse.

Grâce à leurs "pieds" apposés contre la paroi des capillaires sanguins cérébraux, le glucose peut pénétrer dans les astrocytes où il est partiellement métabolisé et retransmis aux neurones.

On sait qu'une activité neuronale plus intense dans une région du cerveau favorise un apport plus élevé de glucose **en activant le travail des astrocytes.**

C'est d'ailleurs le phénomène exploité par l'imagerie cérébrale...



Plusieurs découvertes sur les astrocytes  
depuis une ou deux décennies montrent qu'ils  
**n'assurent définitivement pas qu'un rôle  
de soutien ou de nutrition !**

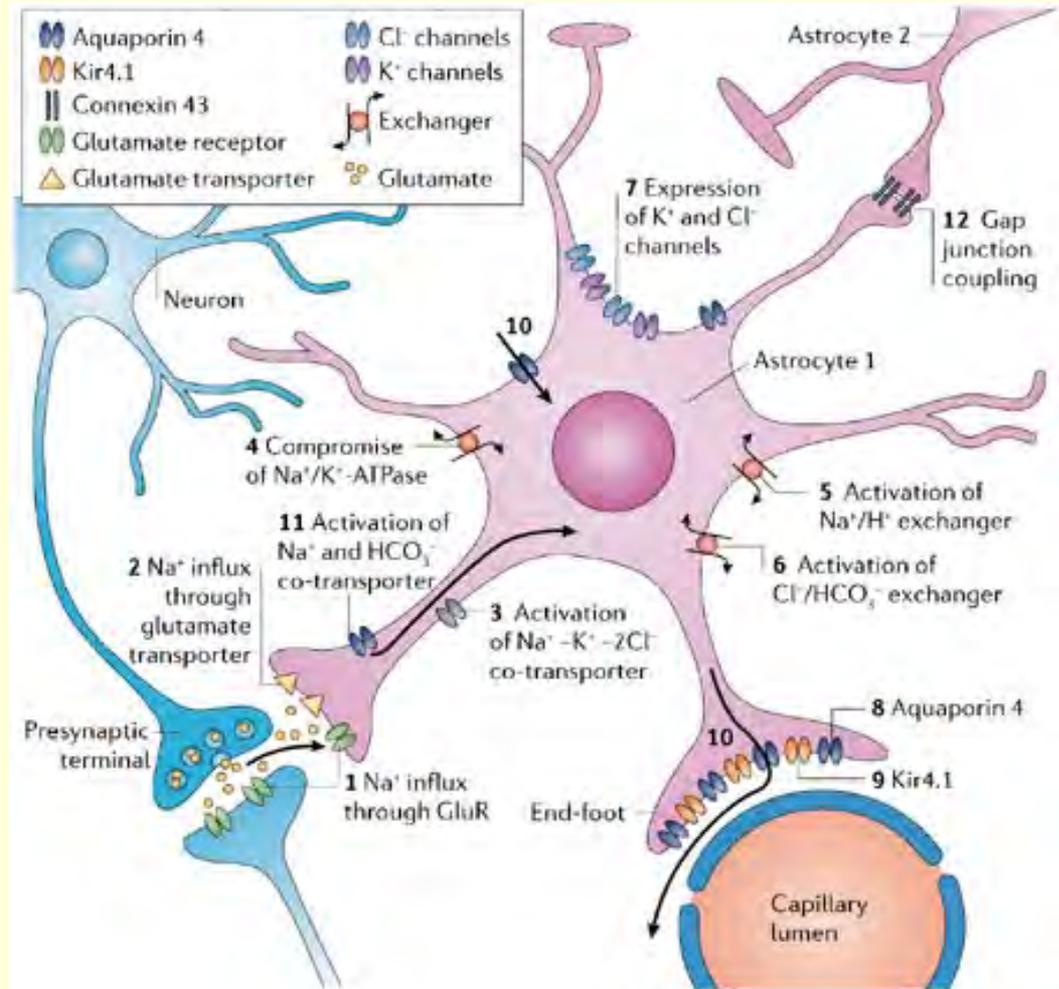
# Glutamate Released from Glial Cells Synchronizes Neuronal Activity in the Hippocampus

María Cecilia Angulo, Andreï S. Kozlov, Serge Charpak, and Etienne Audinat. *The Journal of Neuroscience*,

4 August 2004.

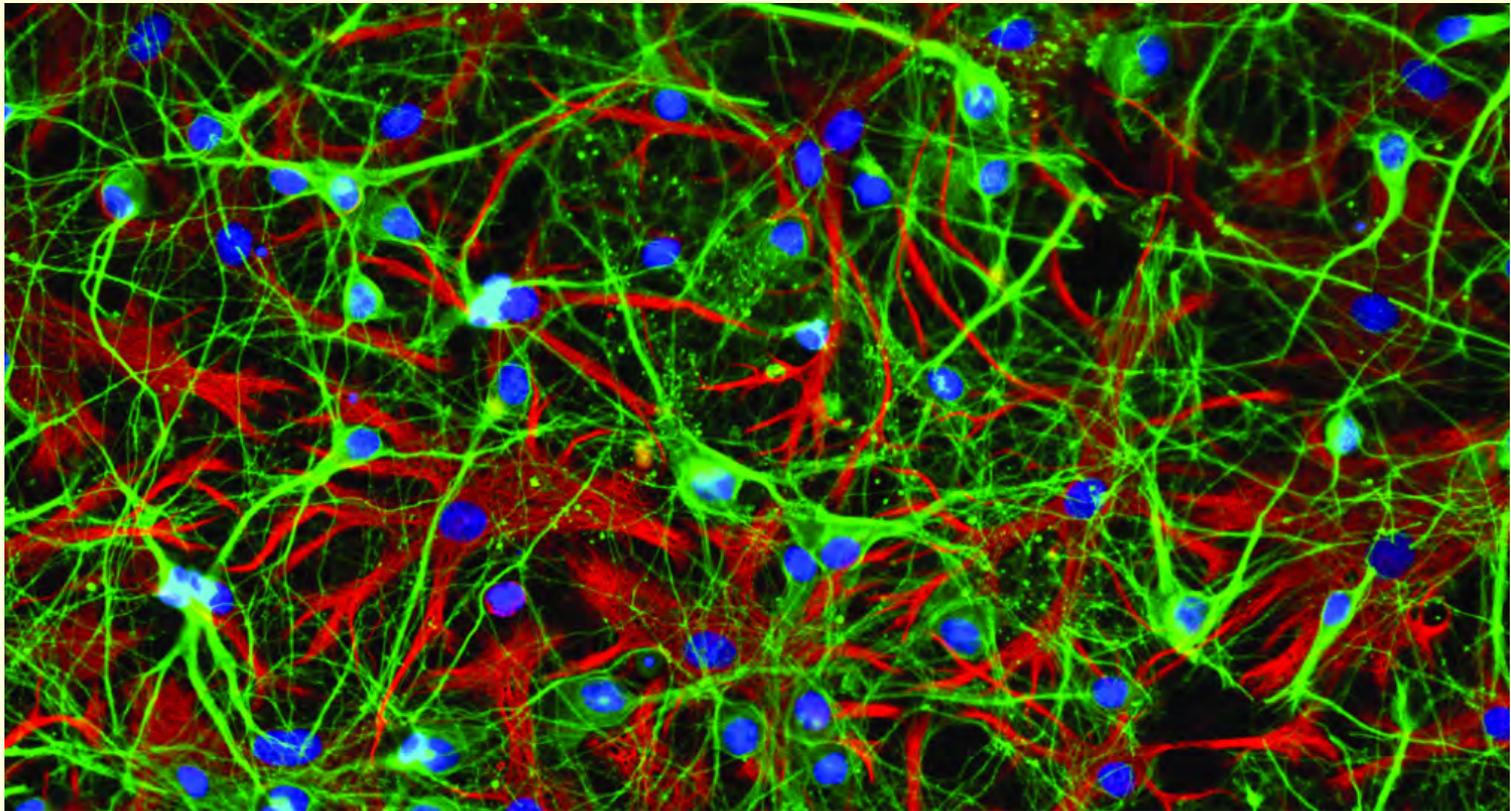
Cet article démontre que du **glutamate** relâché par des cellules gliales génère un courant transitoire

dans les neurones pyramidaux d'hippocampe de rats par l'entremise de **récepteurs NMDA**.



Un astrocyte peut être connecté à des milliers de différents neurones, pouvant ainsi contrôler leur excitabilité grâce à **ce réseau encore plus grand que celui formé par les neurones.**

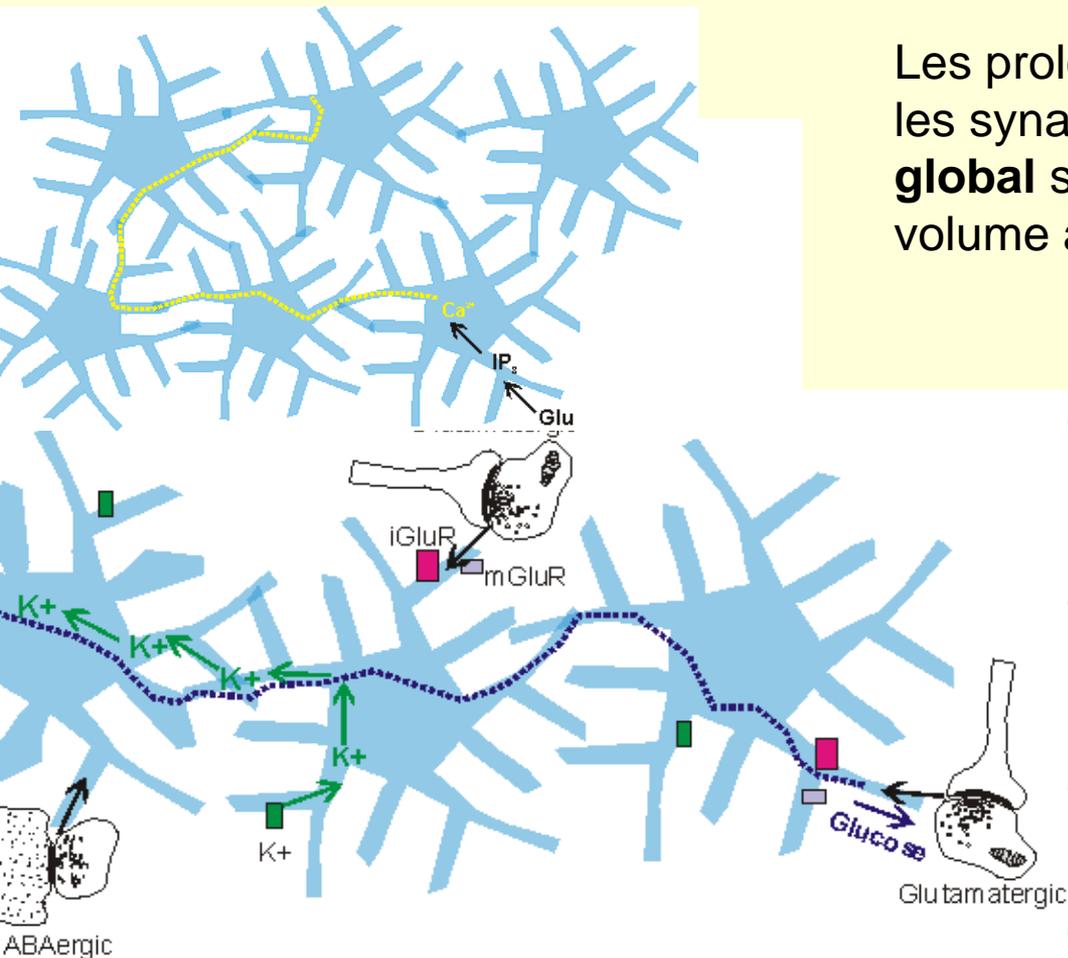
Le glutamate relâché par les cellules gliales pourrait ainsi contribuer à **synchroniser** l'activité neuronale dans l'hippocampe.



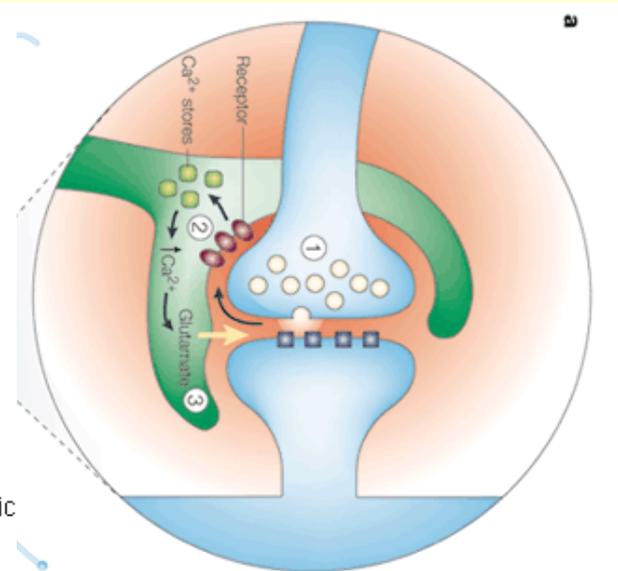
*Neurons and astrocytes isolated from rat hippocampus stained for DNA (blue), neuronal-specific  $\beta$ III-tubulin (green) and **astrocyte-specific GFAP (red).***

# Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior,

Trends in Neurosciences, July 2013



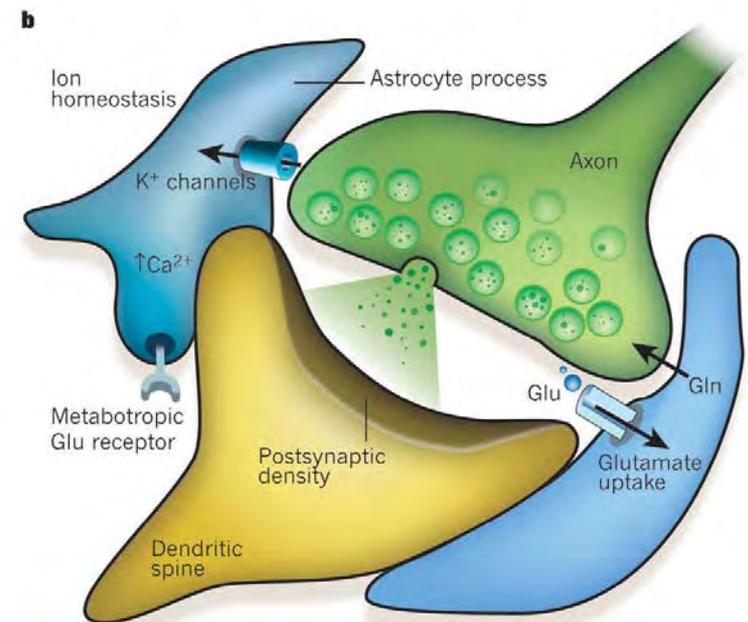
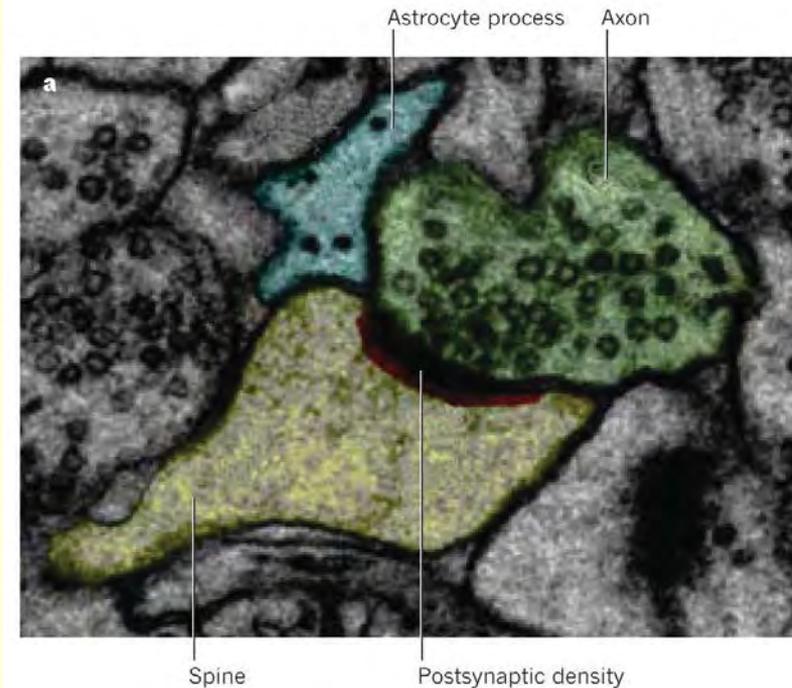
Les prolongements astrocytaires qui entourent les synapses pourraient **exercer un contrôle global** sur la concentration ionique et le volume aqueux dans les fentes synaptiques.



# Tripartite synapses : astrocytes process and control synaptic information

Trends in Neuroscience, Perea G, Navarrete M, Araque A. **2009**

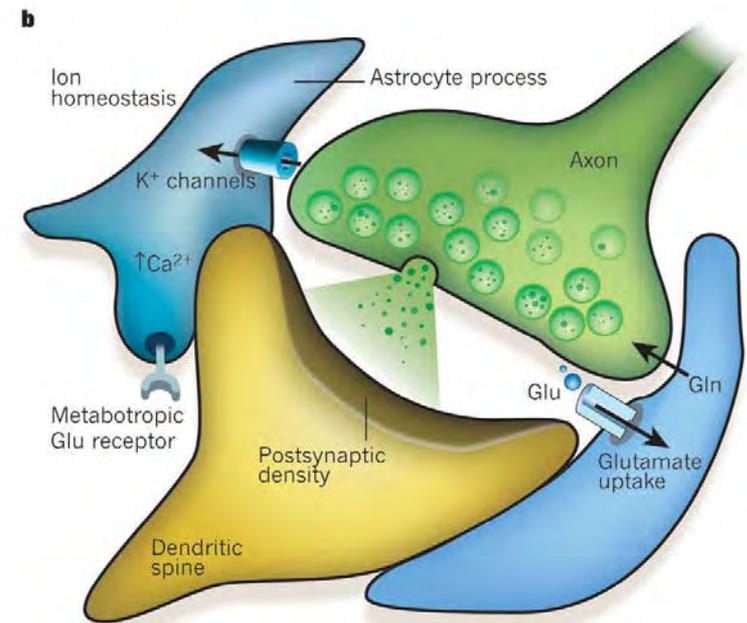
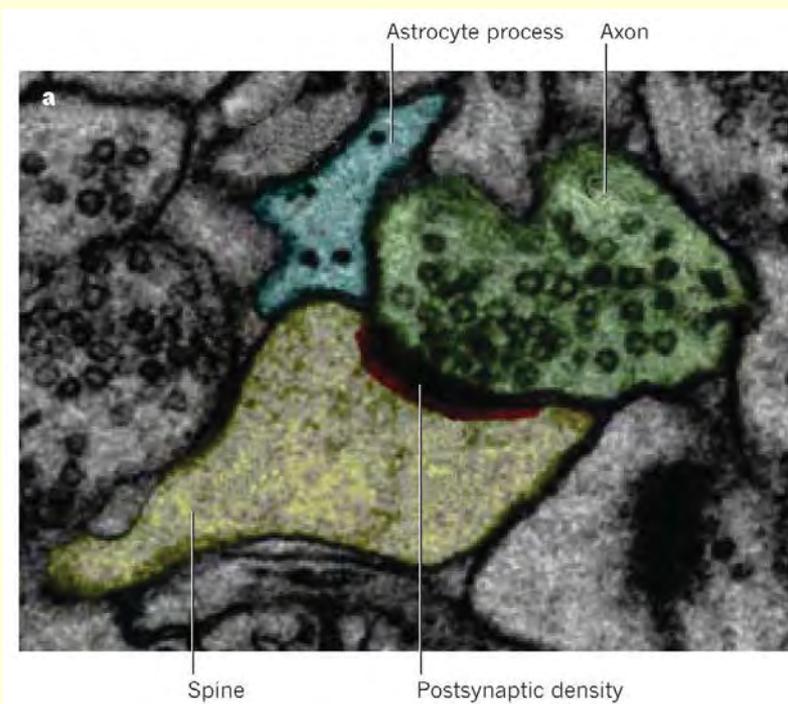
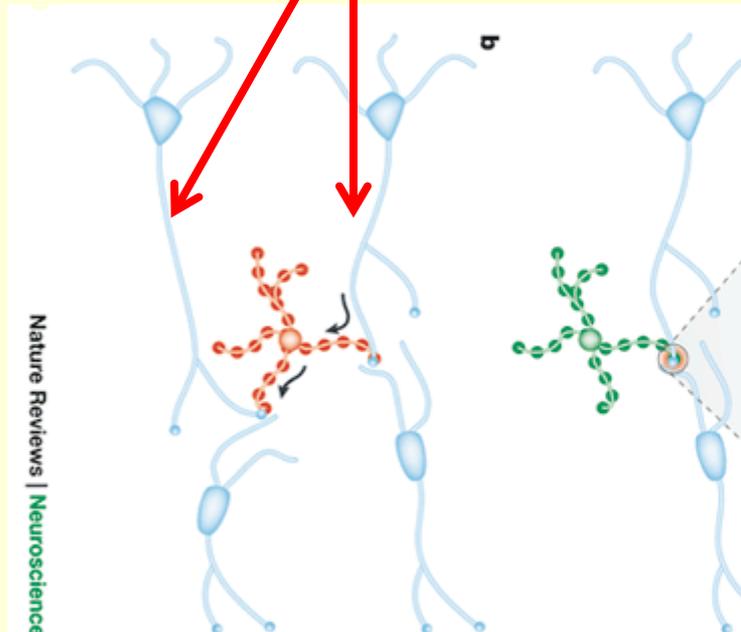
“**One human astrocyte** (an intricate, bush-like cell) can encompass, and therefore influence, **two million synapses**.<sup>9</sup>”



# Tripartite synapses : astrocytes process and control synaptic information

Trends in Neuroscience, Perea G, Navarrete M, Araque A. **2009**

Idée (qui va revenir avec les oligodendrocytes) qu'une cellule gliale (ici l'astrocyte) peut influencer **plusieurs** circuits de neurones.



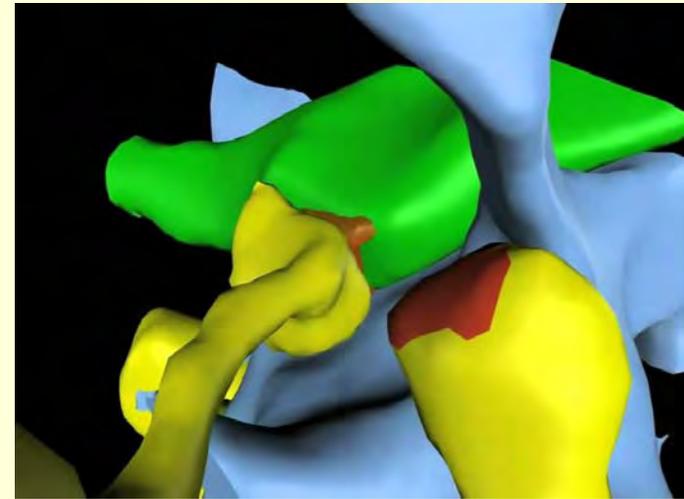
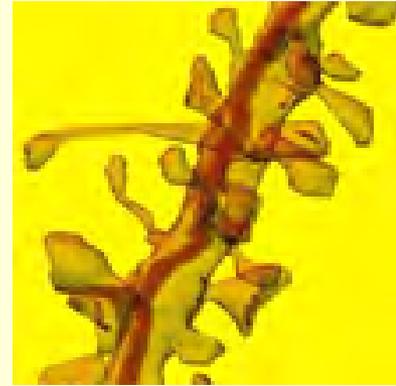
## Richesse et complexité structurale du neurone

### Waltz through hippocampal neuropil

Reconstruction of a block of hippocampus from a rat approximately 5 micrometers on a side from serial section transmission electron microscopy in the lab of Kristen Harris at the University of Texas at Austin in collaboration with Terry Sejnowski at the Salk Institute and Mary Kennedy at Caltech.

Voir le court segment du vidéo où l'on ajoute en bleu les **cellules gliales** (0:45 à 2:00):

<http://www.youtube.com/watch?v=FZT6c0V8fW4>



**Ultrastructural Analysis of Hippocampal Neuropil from the Connectomics Perspective**  
**Neuron**, Volume 67, Issue 6, p1009–1020, 23 September **2010**

<http://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273%2810%2900624-0>

Bref :

“**Most neuroscientists are still extremely "neuron-centric,"** thinking almost exclusively in terms of neuronal activity when explaining brain function, while ignoring glia..”

- Mo Costandi,  
scientific writer

"It's very obvious that we have to redefine our approach to the brain, and to **stop dividing it into neurons and glia.**"

- Alexei Verkhratsky,  
neurophysiologist,  
University of Manchester

THE  
OTHER BRAIN



From Dementia to Schizophrenia,  
How New Discoveries about the  
Brain Are Revolutionizing Medicine  
and Science

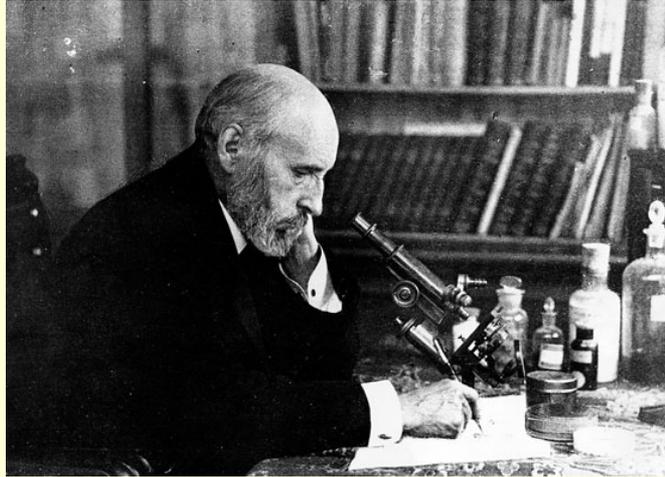
R. DOUGLAS FIELDS, Ph.D.

## No Brain Mapping Without Glia

May 17, **2015**

Jon Lieff

[http://jonlieffmd.com/blog/no-brain-mapping-without-glia?utm\\_source=General+Interest&utm\\_campaign=048f7a464d-RSS\\_EMAIL\\_CAMPAIGN&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_471703a831-048f7a464d-94278693](http://jonlieffmd.com/blog/no-brain-mapping-without-glia?utm_source=General+Interest&utm_campaign=048f7a464d-RSS_EMAIL_CAMPAIGN&utm_medium=email&utm_term=0_471703a831-048f7a464d-94278693)



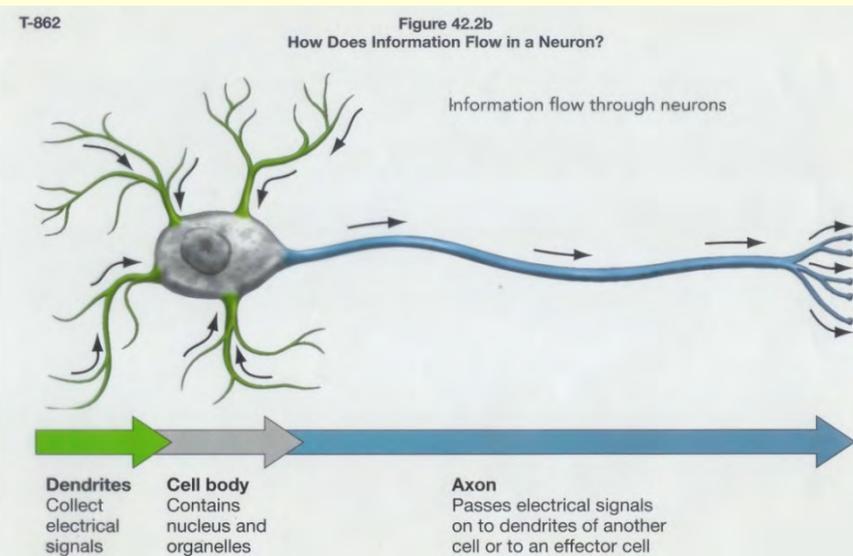
## La théorie (ou doctrine) du neurone :

1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

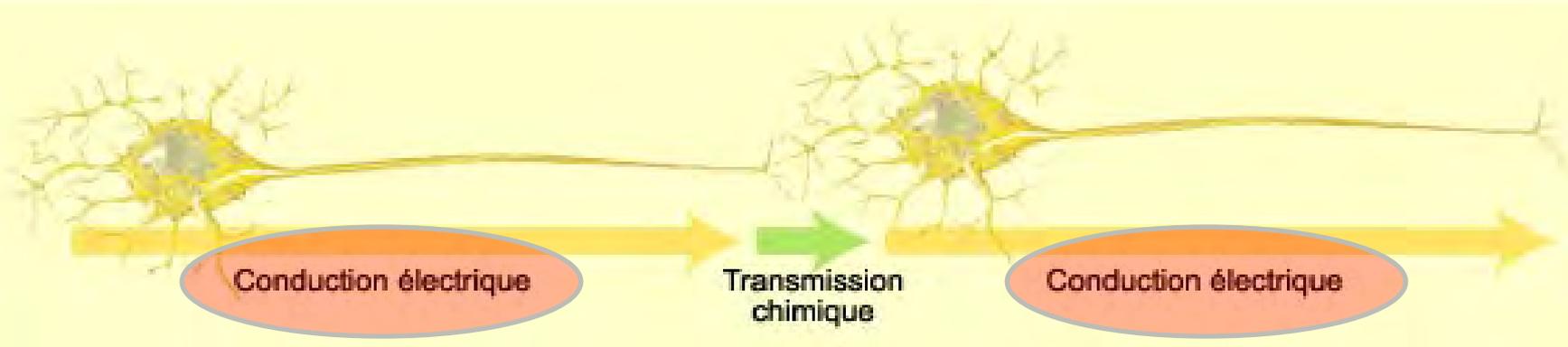
2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone**;

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).



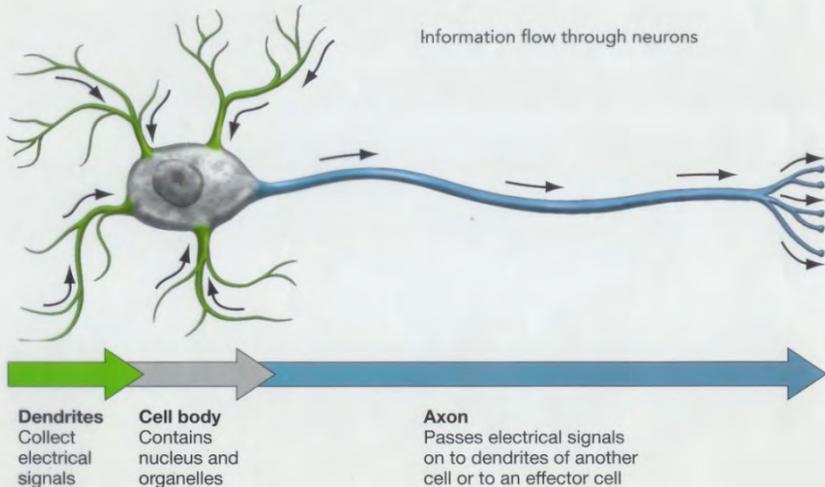
# Les neurones ont des dendrites et des axones pour communiquer rapidement avec d'autres neurones



T-862

Figure 42.2b  
How Does Information Flow in a Neuron?

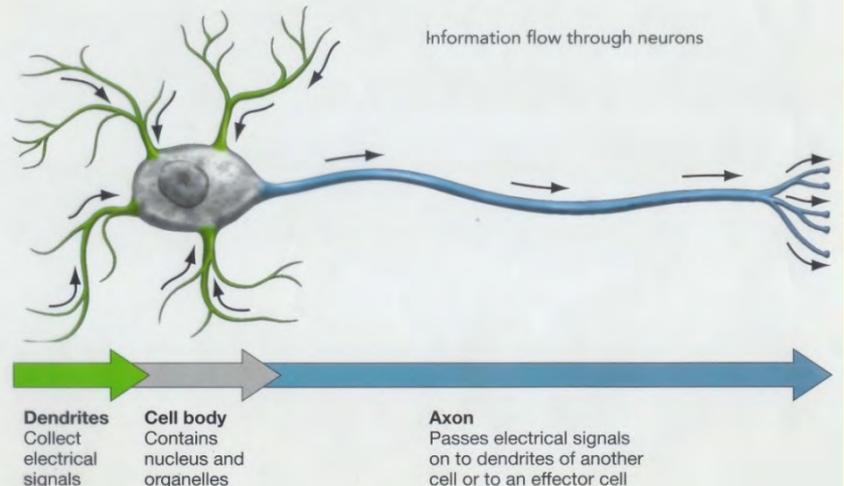
Information flow through neurons

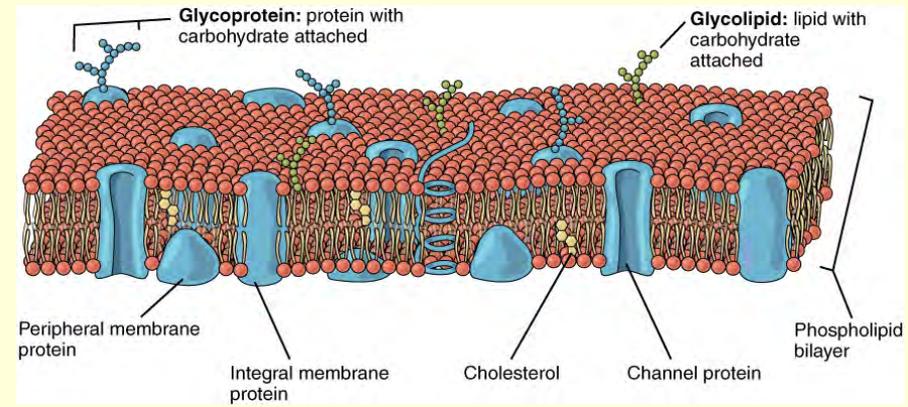
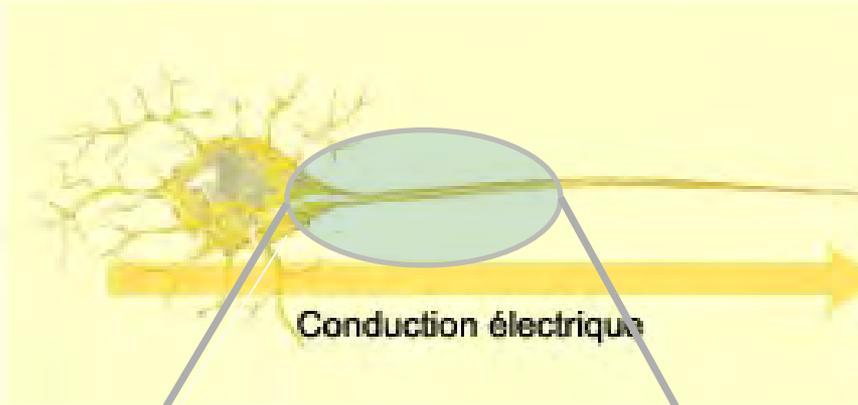


T-862

Figure 42.2b  
How Does Information Flow in a Neuron?

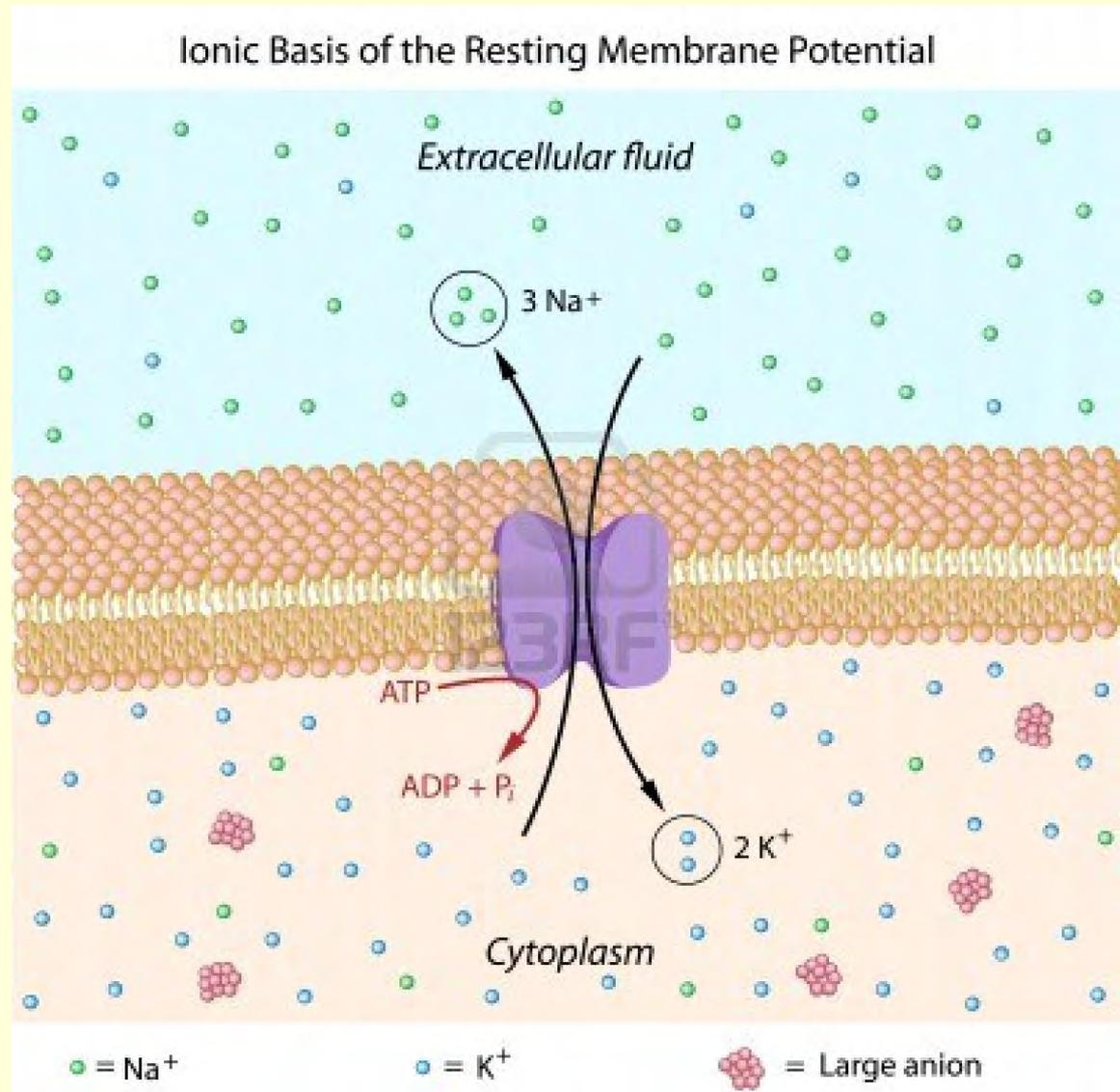
Information flow through neurons



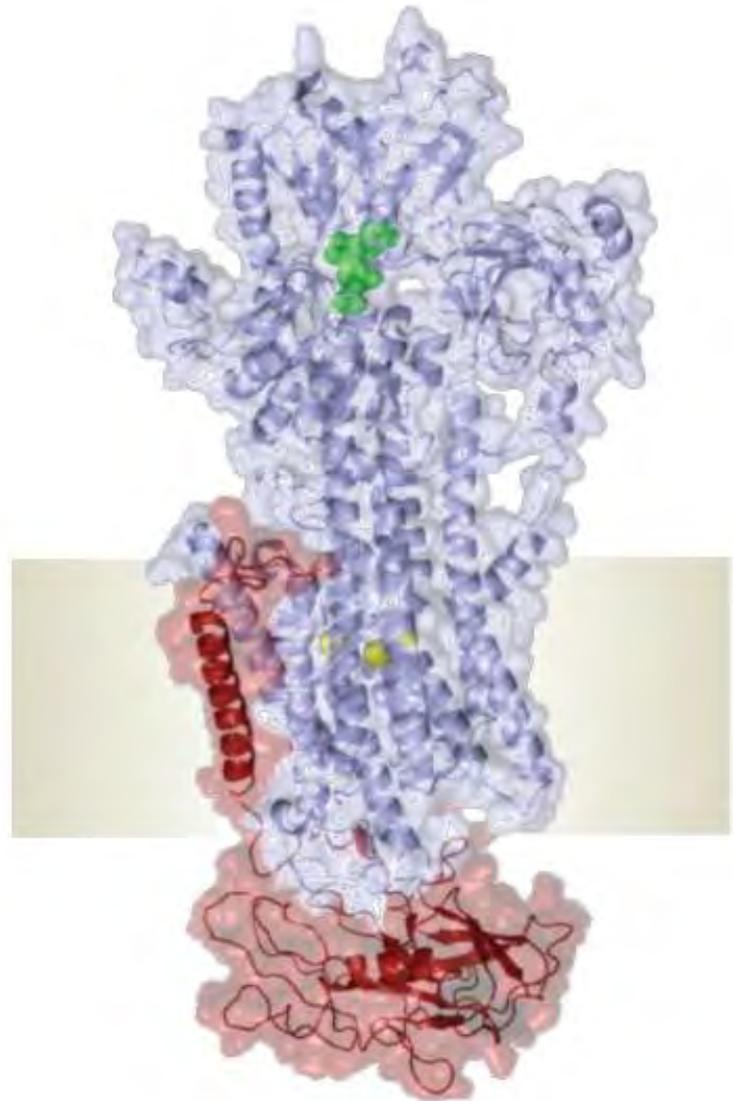




À propos de la **pompe au sodium/potassium** :  
l'une des nombreuses protéines qui rend possible l'influx nerveux



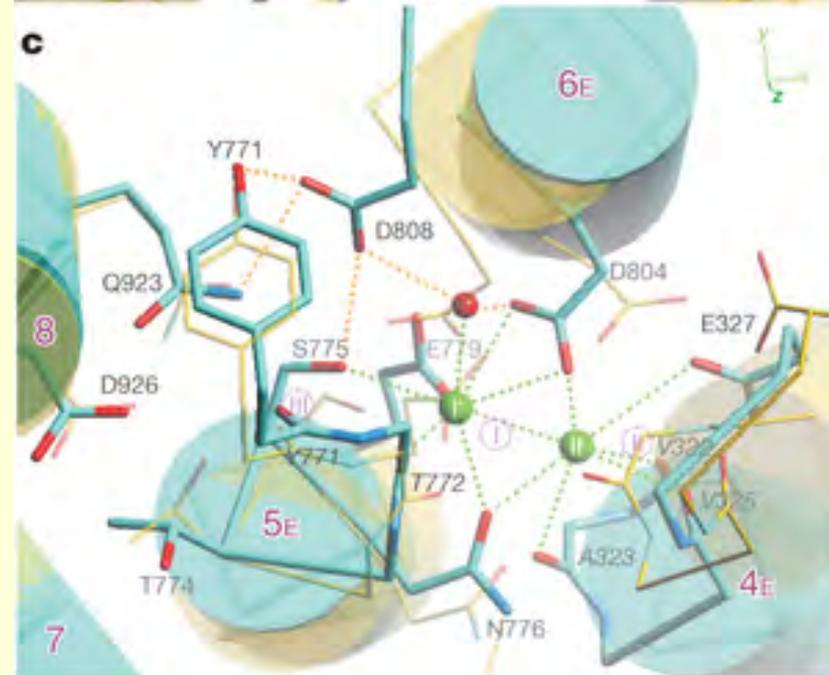
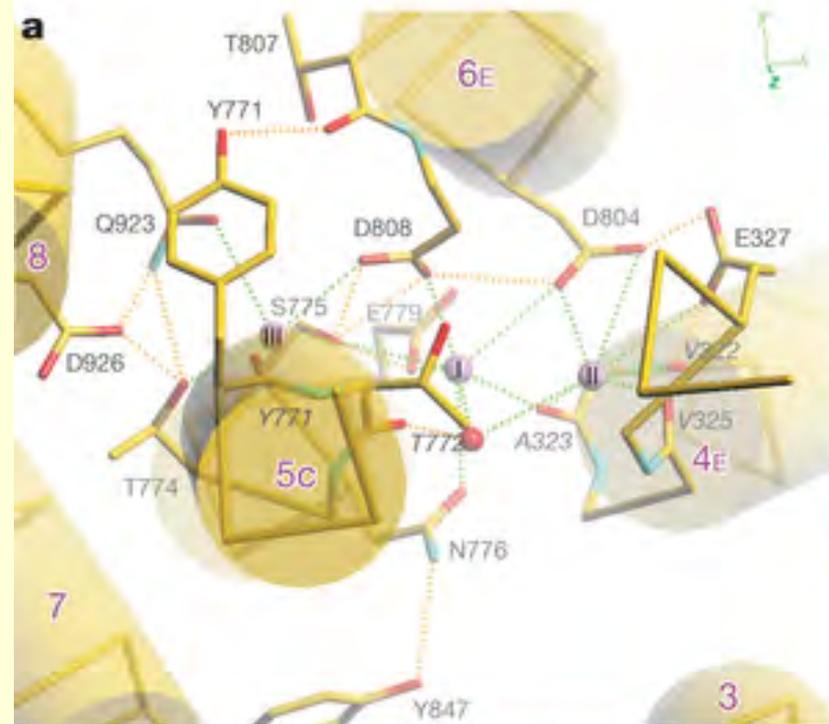
C'est seulement en **2009**,  
que sa structure globale  
a pu être observée.



Mais on s'était toujours demandé comment la pompe faisait pour prendre des ions sodium dans la première phase de son travail, et des ions potassium dans la deuxième, **sans se tromper.**

Dans un articles publié dans ***Nature*** en octobre **2013** Kanai *et al.* ont pu démontrer que la clé réside dans le fait que

la pompe **change de conformation entre ces deux étapes.**



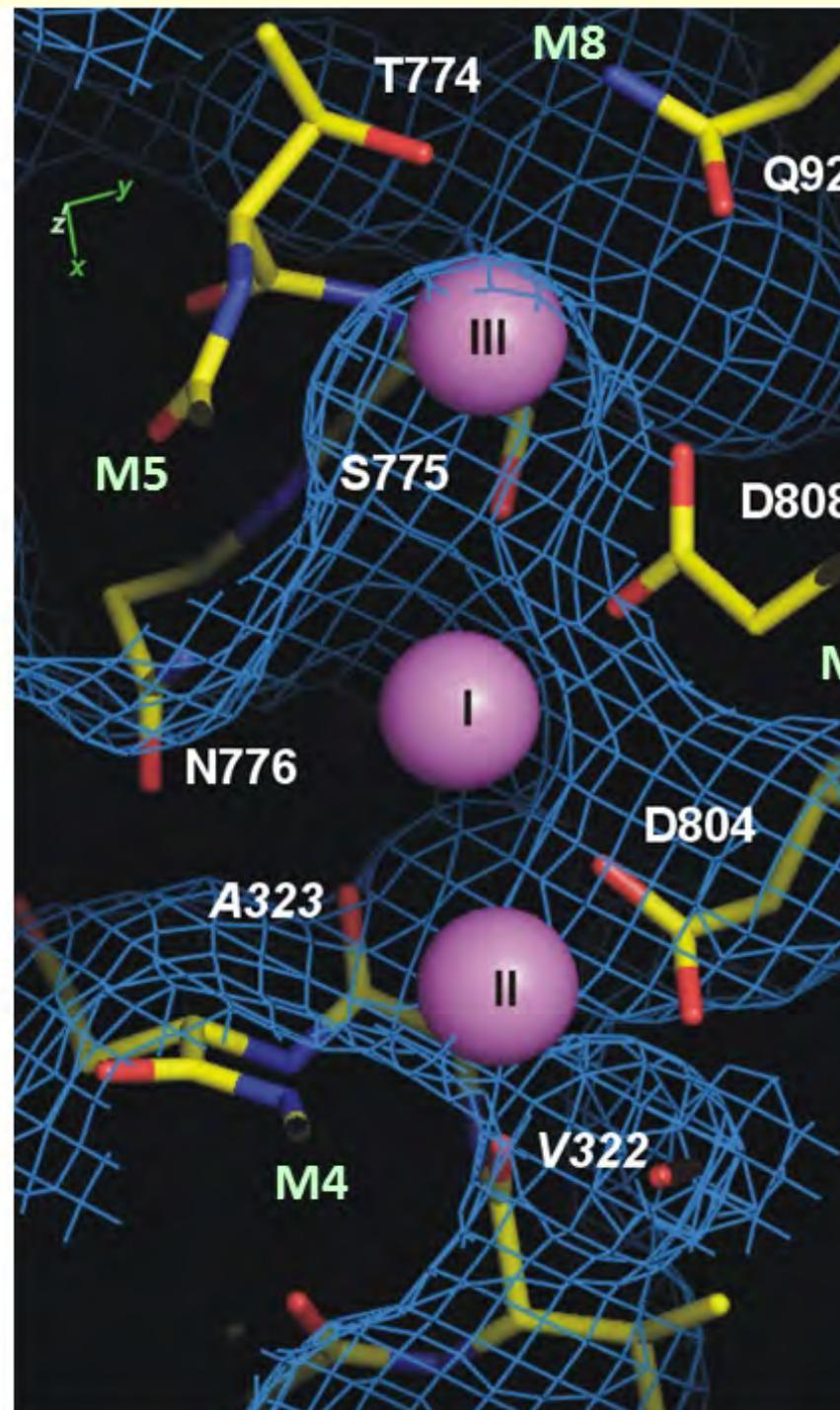
Par exemple, dans la première conformation, elle possède une cavité comportant **trois logements** qui ont exactement la taille d'ions sodium.

Mais ces logements sont **trop petits** pour accepter des ions potassium.

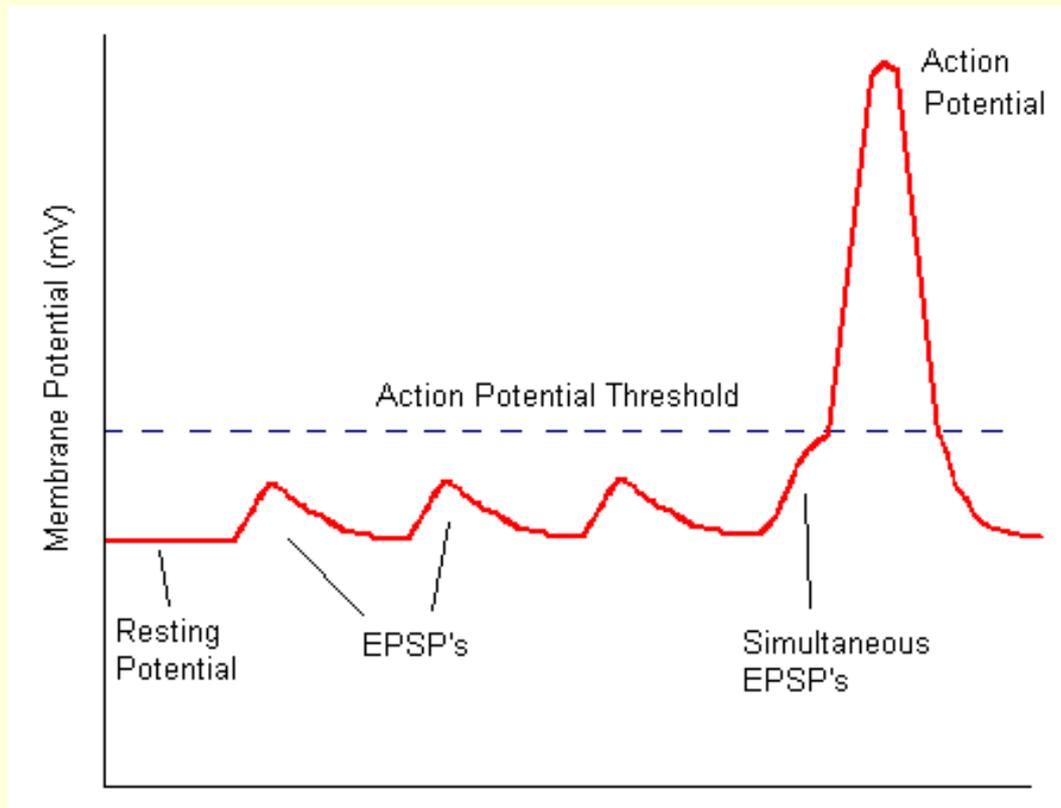
Ce réglage très précis permet à la pompe de **discriminer** entre les deux sortes d'ions.

Et de créer ainsi le potentiel de repos qui rendra possible les potentiel d'action.

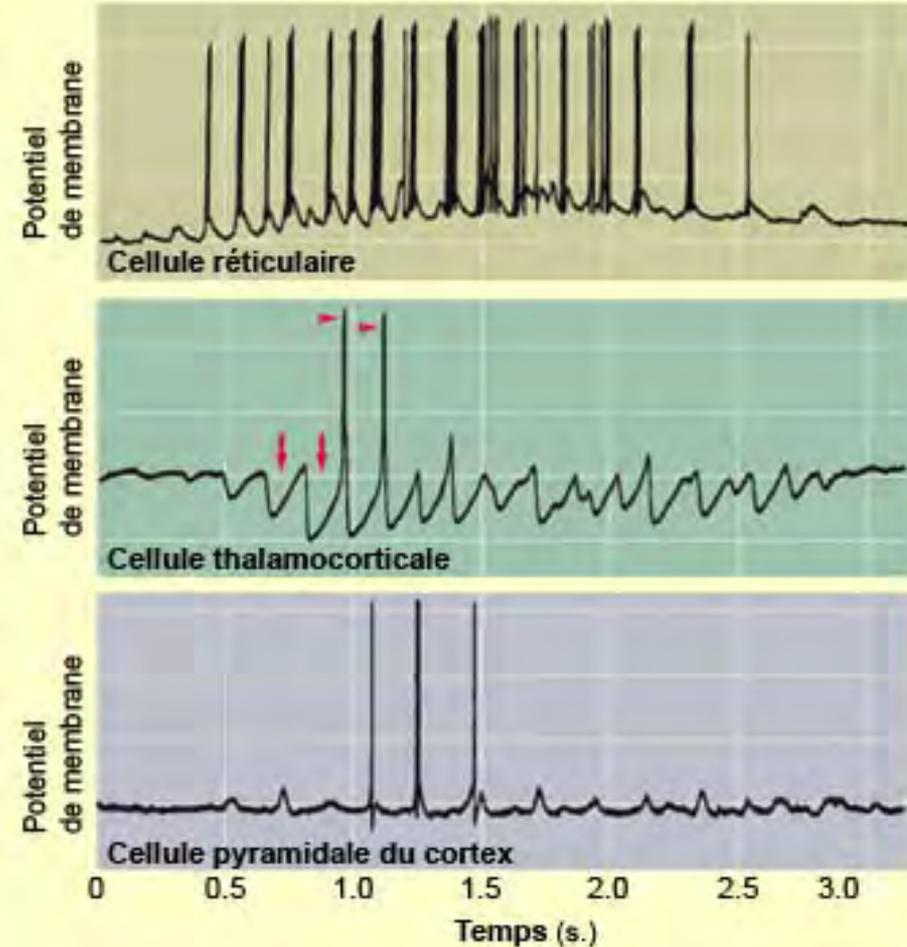
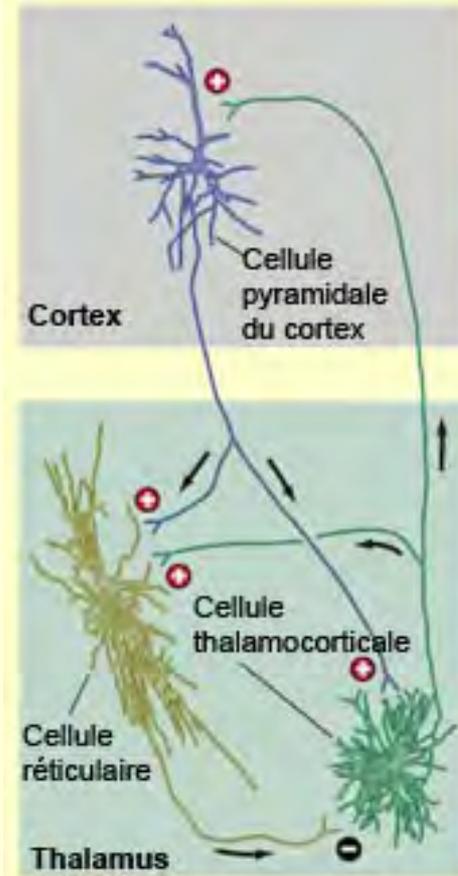
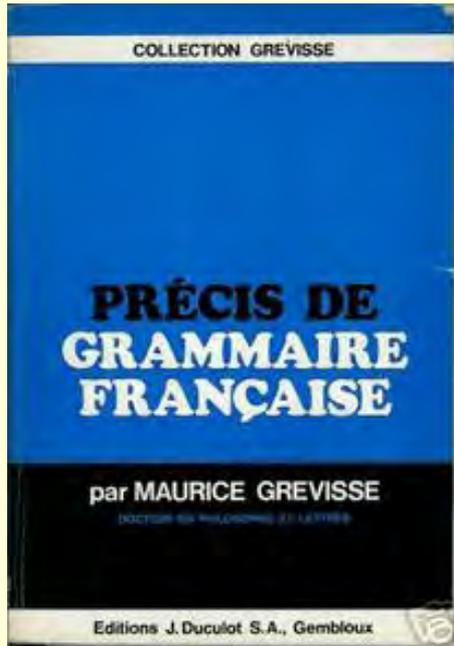
**Et à partir de là, le cerveau pourra commencer à penser...**



le « **potentiel d'action** », que l'on visualise ainsi sur un oscilloscope, se déclenche de manière « **tout ou rien** » quand l'excitation atteint un certain **seuil**

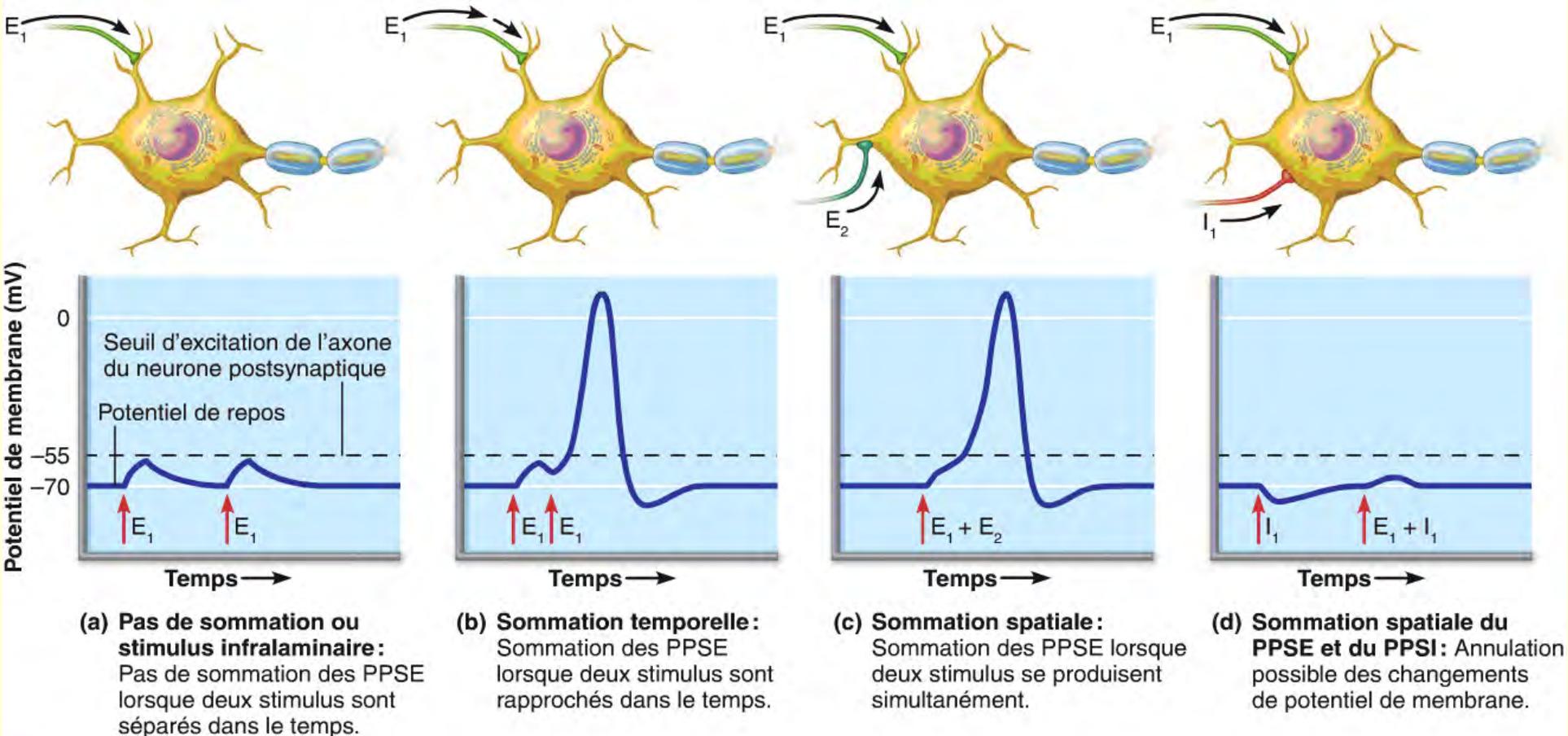


# Intégration neuronale

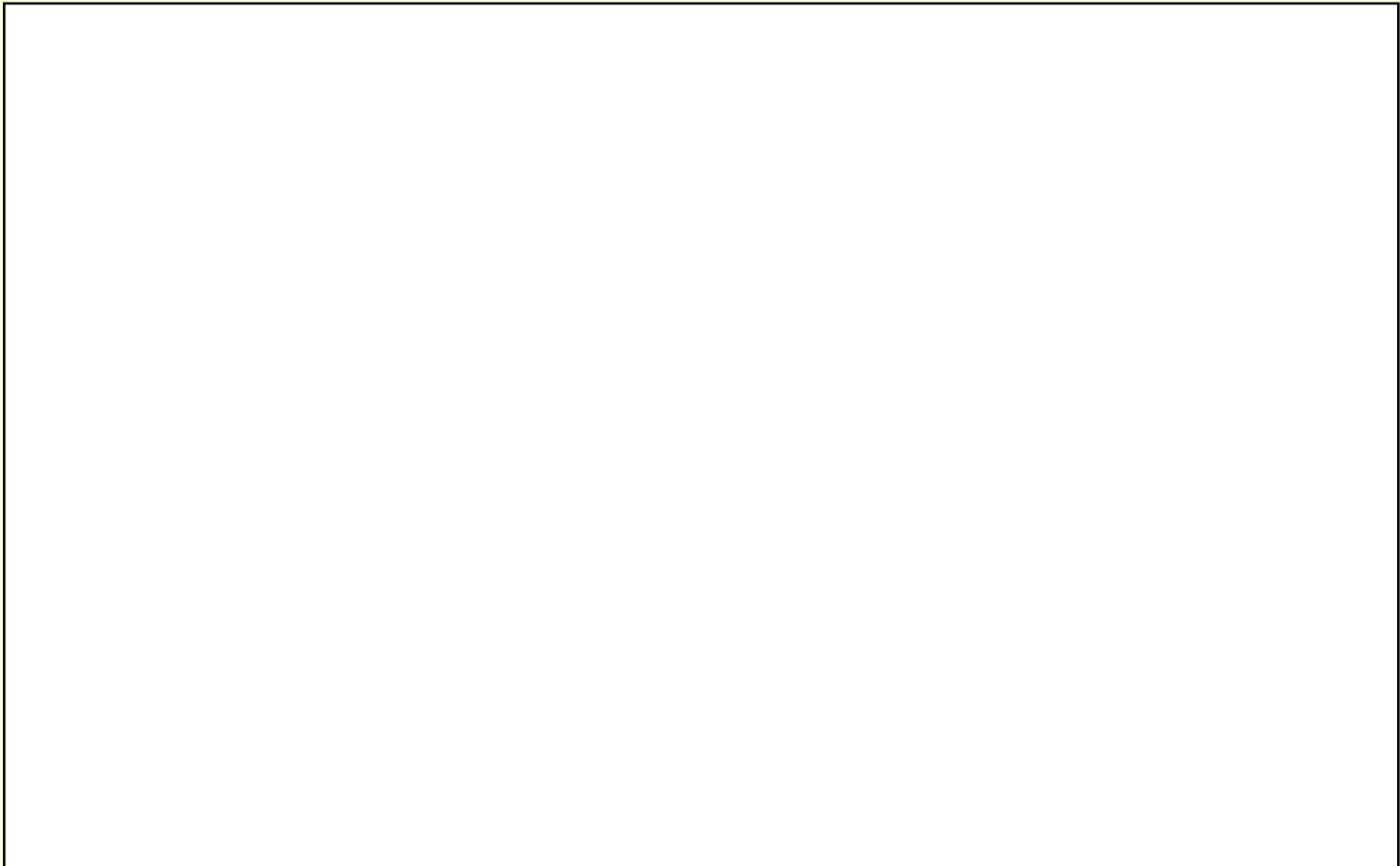


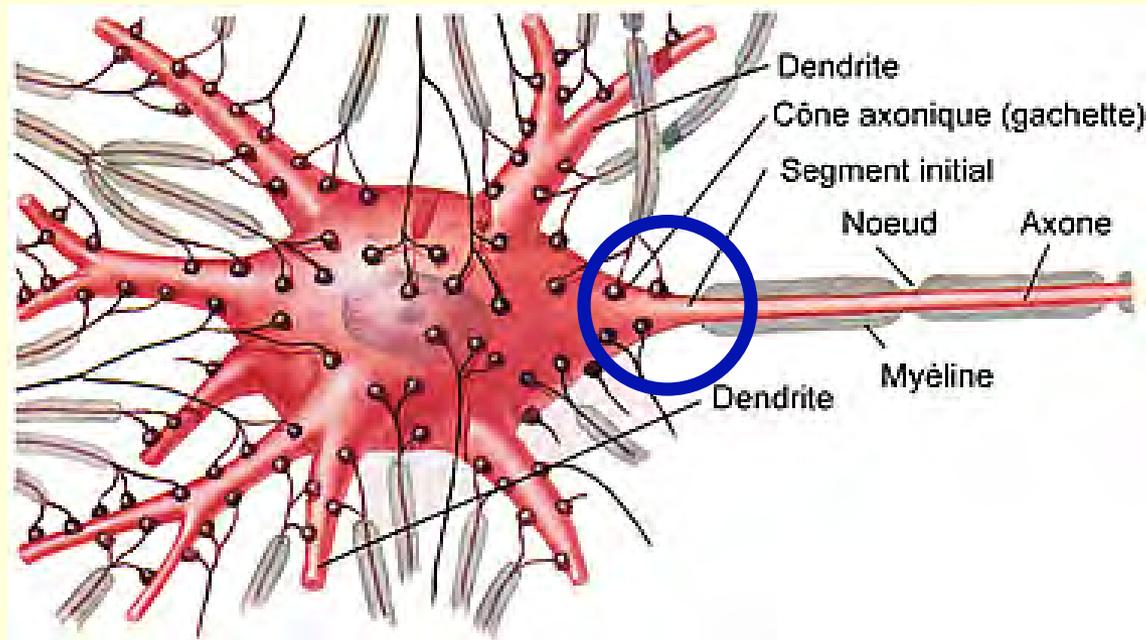
Grâce à leurs prolongements, les neurones créent des **réseaux très interconnectés** où l'activité d'un neurone peut influencer l'activité de plusieurs autres

« Le fait qu'une cellule vivante se soit adaptée en une structure capable de recevoir et **d'intégrer** des données, de **prendre des décisions** fondées sur ces données, et **d'envoyer des signaux** aux autres cellules en fonction du résultat de cette intégration est un exploit remarquable de l'évolution. »



*« Le fait qu'une cellule vivante se soit adaptée en une structure capable de recevoir et **d'intégrer** des données, de **prendre des décisions** fondées sur ces données, et **d'envoyer des signaux** aux autres cellules en fonction du résultat de cette intégration est un exploit remarquable de l'évolution. »*

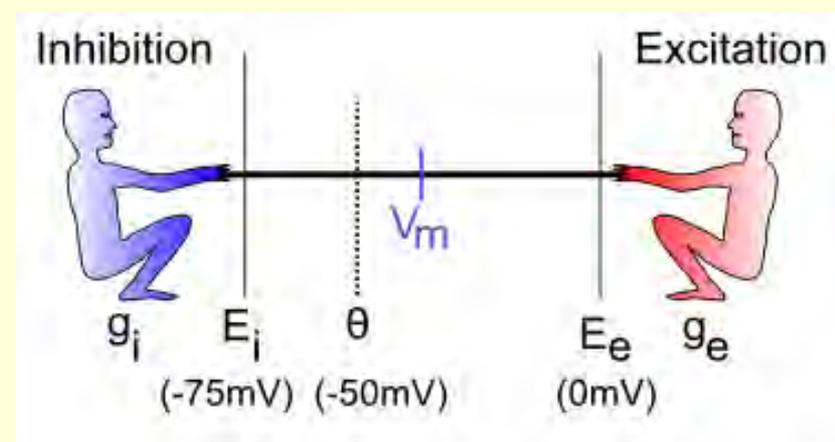
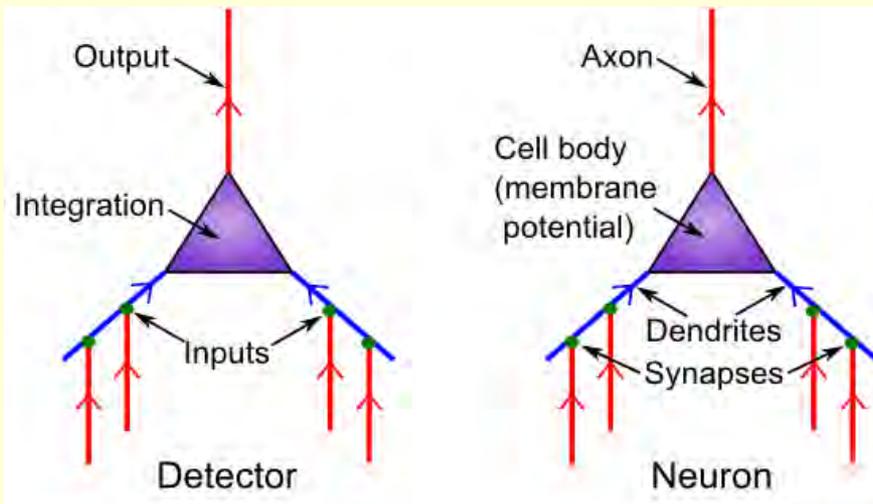
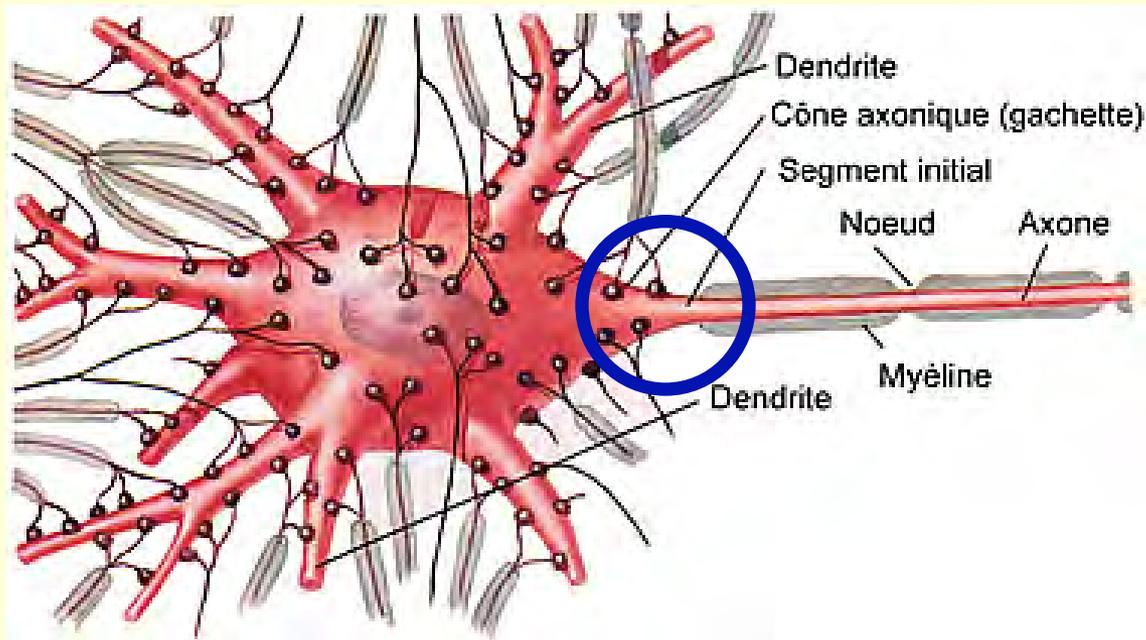




De petits potentiels excitateurs ou inhibiteurs sont donc **constamment générés** sur les dendrites et le corps cellulaire du neurone suite à la fixation des neurotransmetteurs sur leurs récepteurs.

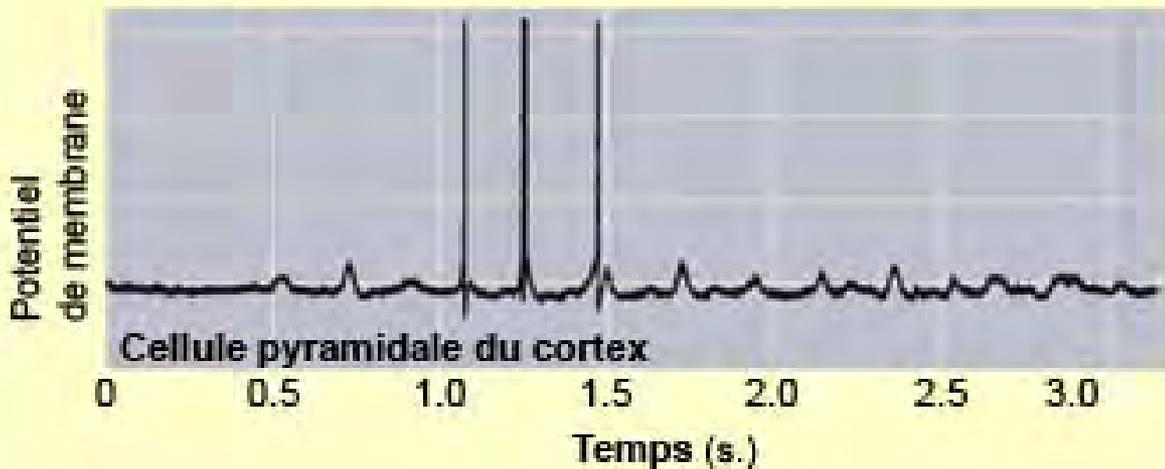
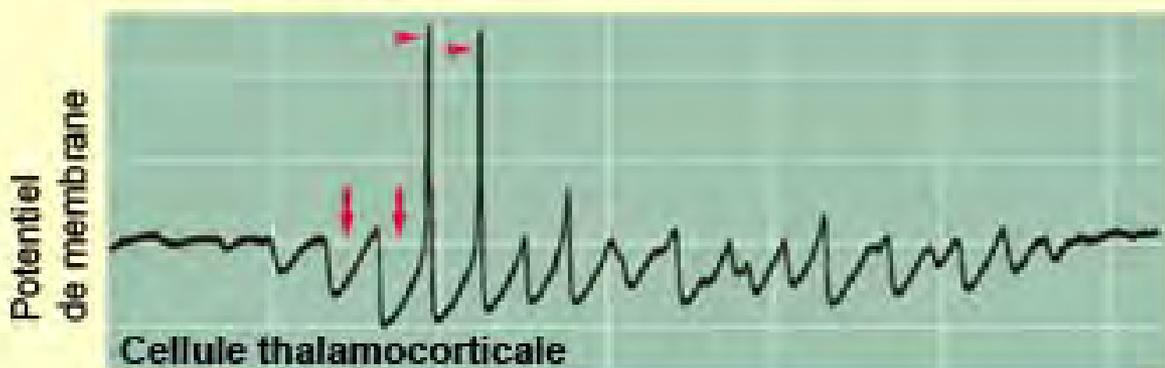
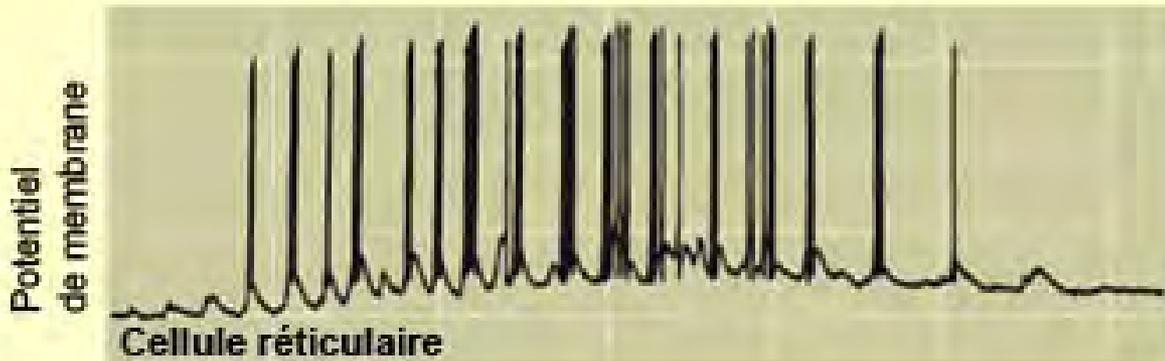
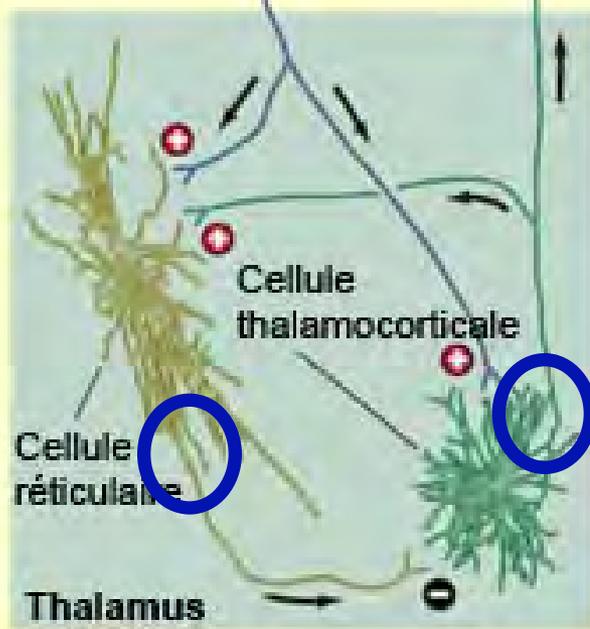
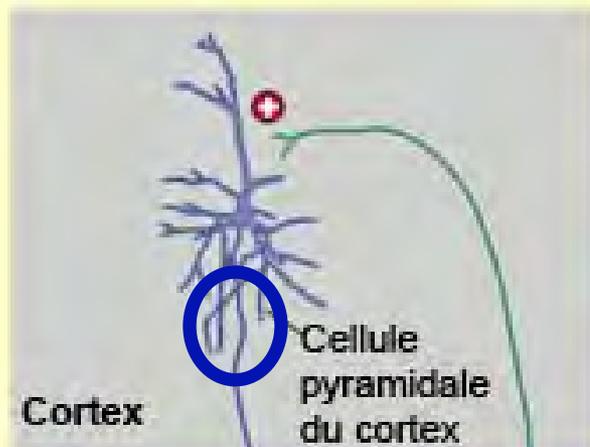
La diffusion passive de ces potentiels post-synaptique (leur intensité diminue avec le trajet) amène une **sommation de leurs effets excitateurs ou inhibiteurs**.

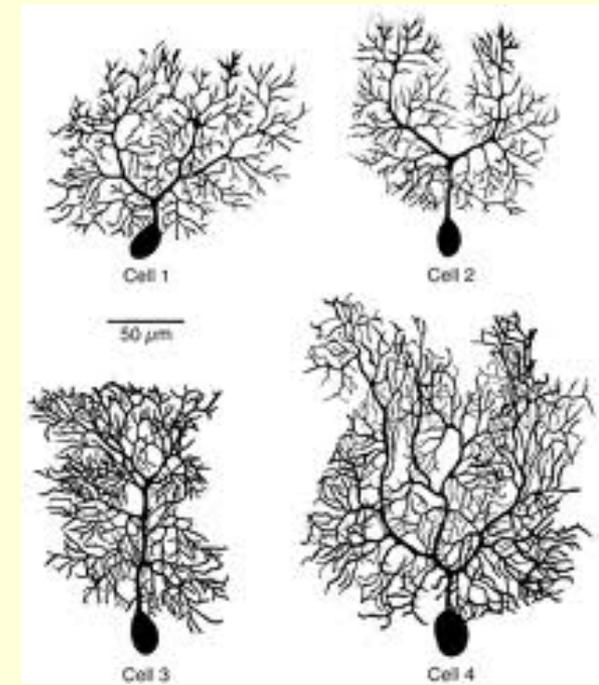
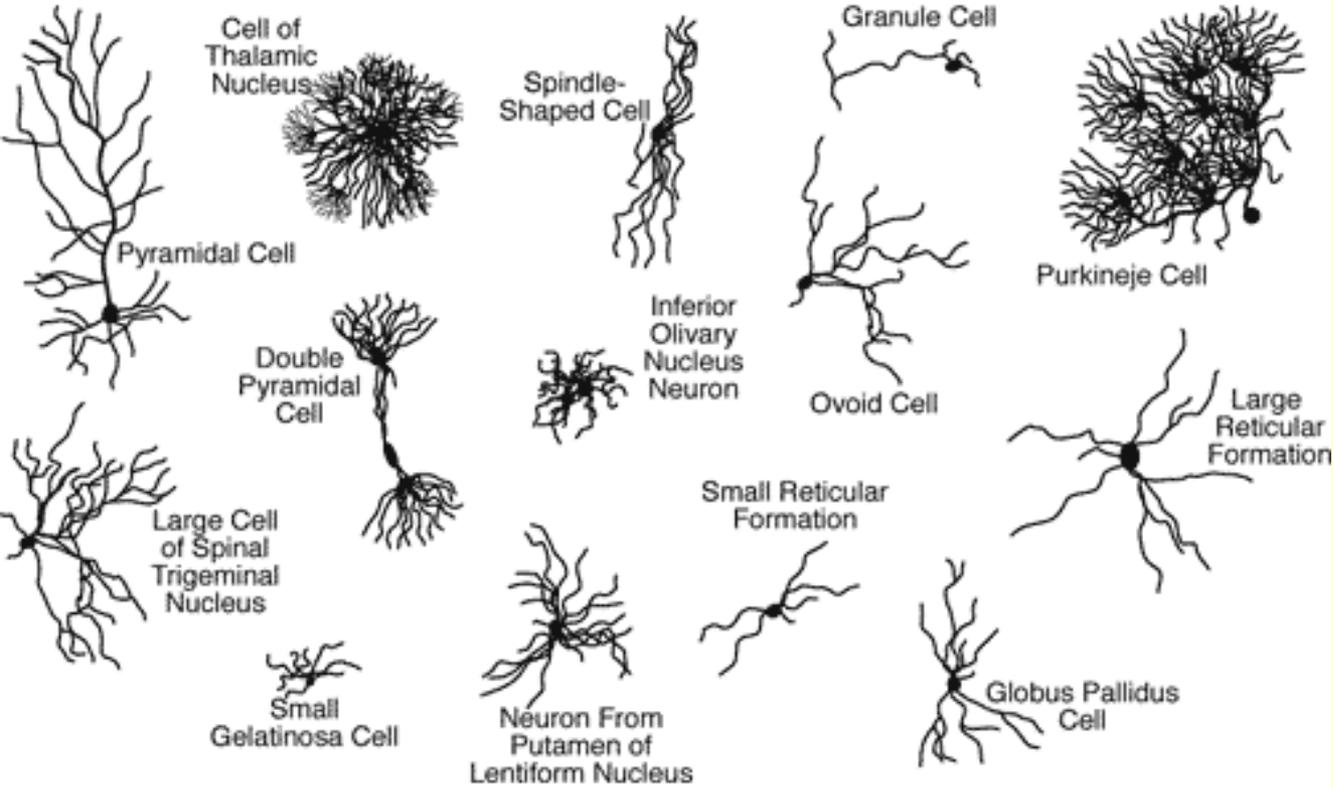
Et plus la dépolarisation se fera au niveau proximal des dendrites (près du corps cellulaire, de la **zone gâchette**), plus cette dépolarisation sera susceptible d'engendrer un potentiel d'action.



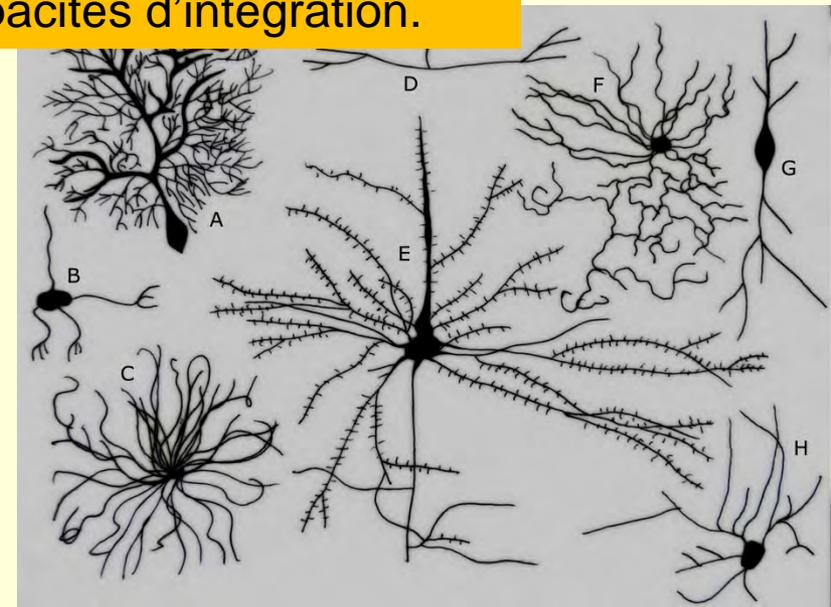
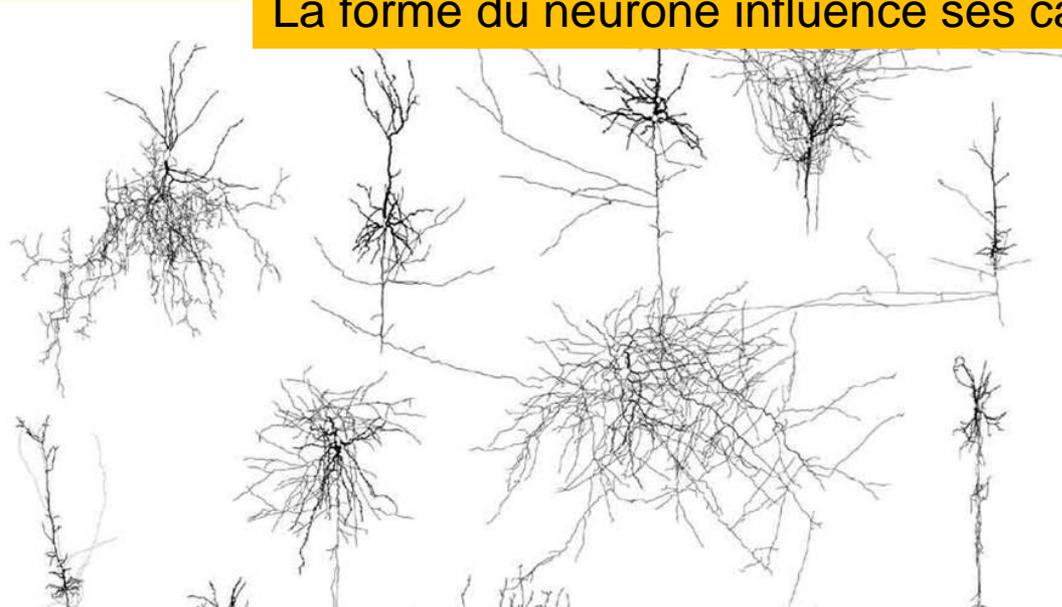
## CCNBook/Neuron

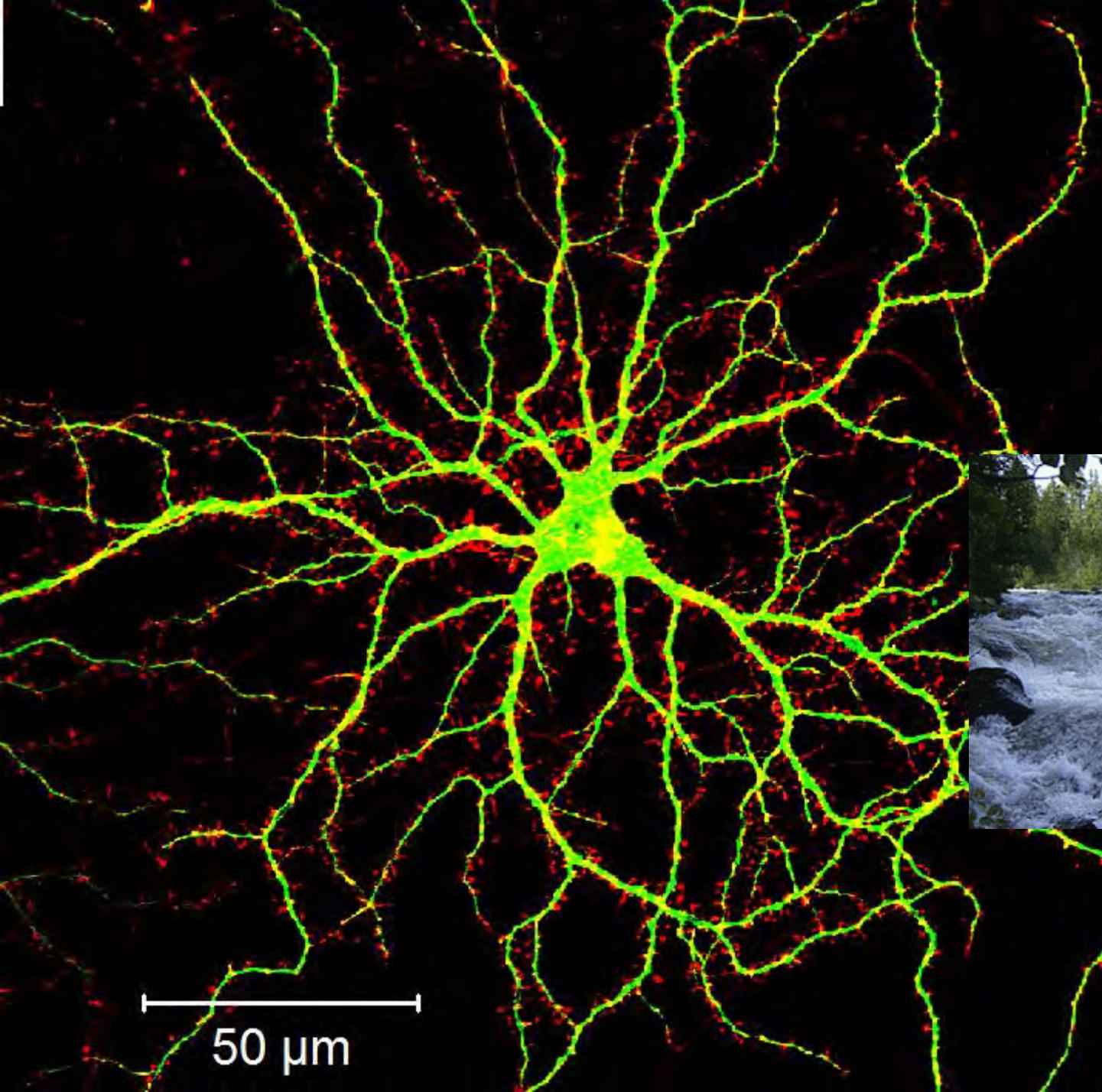
<https://grey.colorado.edu/CompCogNeuro/index.php/CCNBook/Neuron>





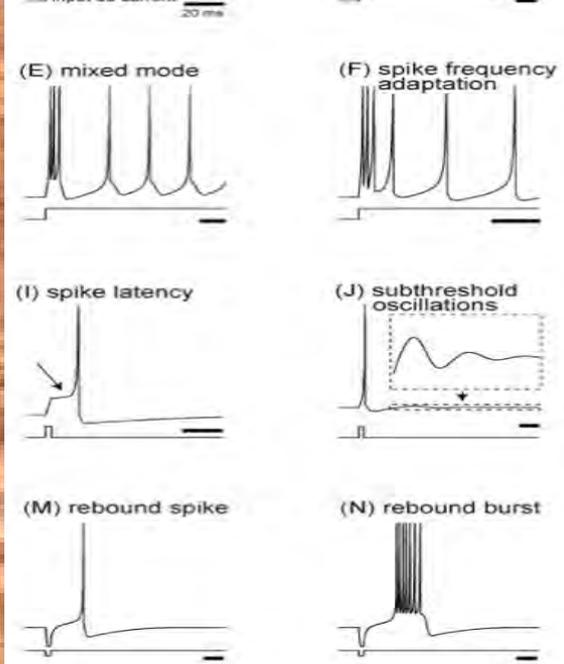
La forme du neurone influence ses capacités d'intégration.





C'est dynamique !

[comme on va le voir après le lunch]



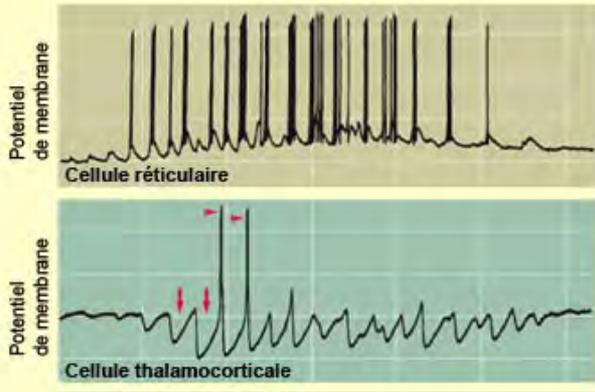
Différents canaux qui influencent le pattern d'émission des potentiels d'action

**85 000 000 000 neurones**

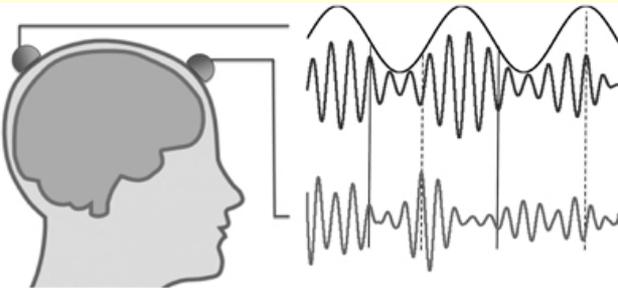
Chaque neurone peut faire jusqu'à 10 000 connexions avec d'autres neurones.

# “computation = coding + dynamics”

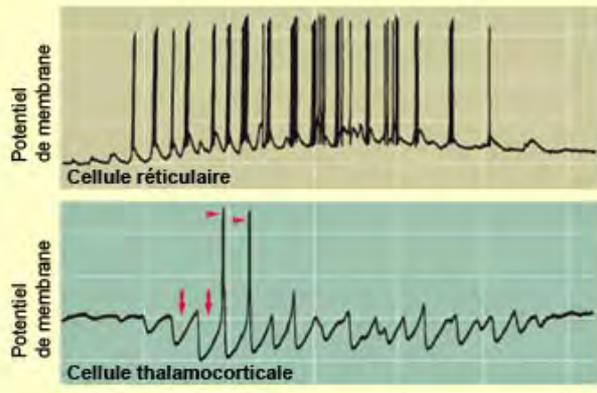
Les deux termes de droite de cette équation sont les deux grandes questions des neurosciences computationnelles :



**Comment sont encodées les variables computationnelles que l'on peut isoler dans l'activité nerveuse ?**



**Comment le comportement dynamique des réseaux de neurones émerge-t-il des propriétés des neurones ?**



L'approche dominante a toujours considéré que les neurones encodent l'information en terme de leur **taux de décharge**,

alors que la synchronisation relative entre les neurones était considérée moins importante.

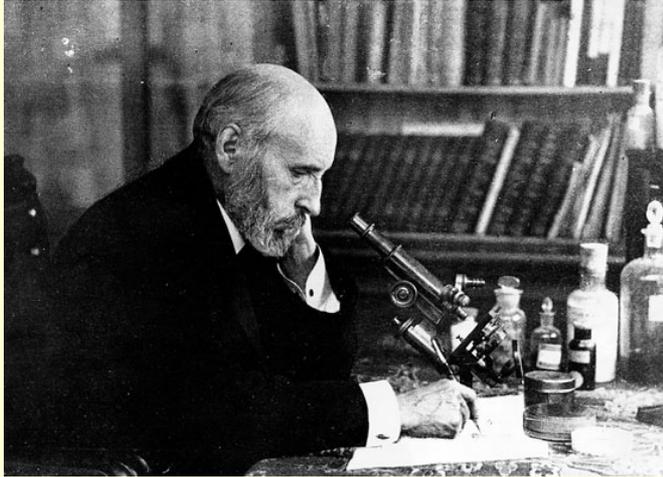
Mais beaucoup de données se sont accumulées et montrent qu'il y a une **“valeur ajoutée” dans la synchronisation temporelle précise des potentiels d'action**, comme on le verra après le lunch...

August **2011** (Vol. 54, No. 8)

**Cognitive Computing**

Dharmendra S. Modha, et al.

<http://cacm.acm.org/magazines/2011/8/114944-cognitive-computing/fulltext>



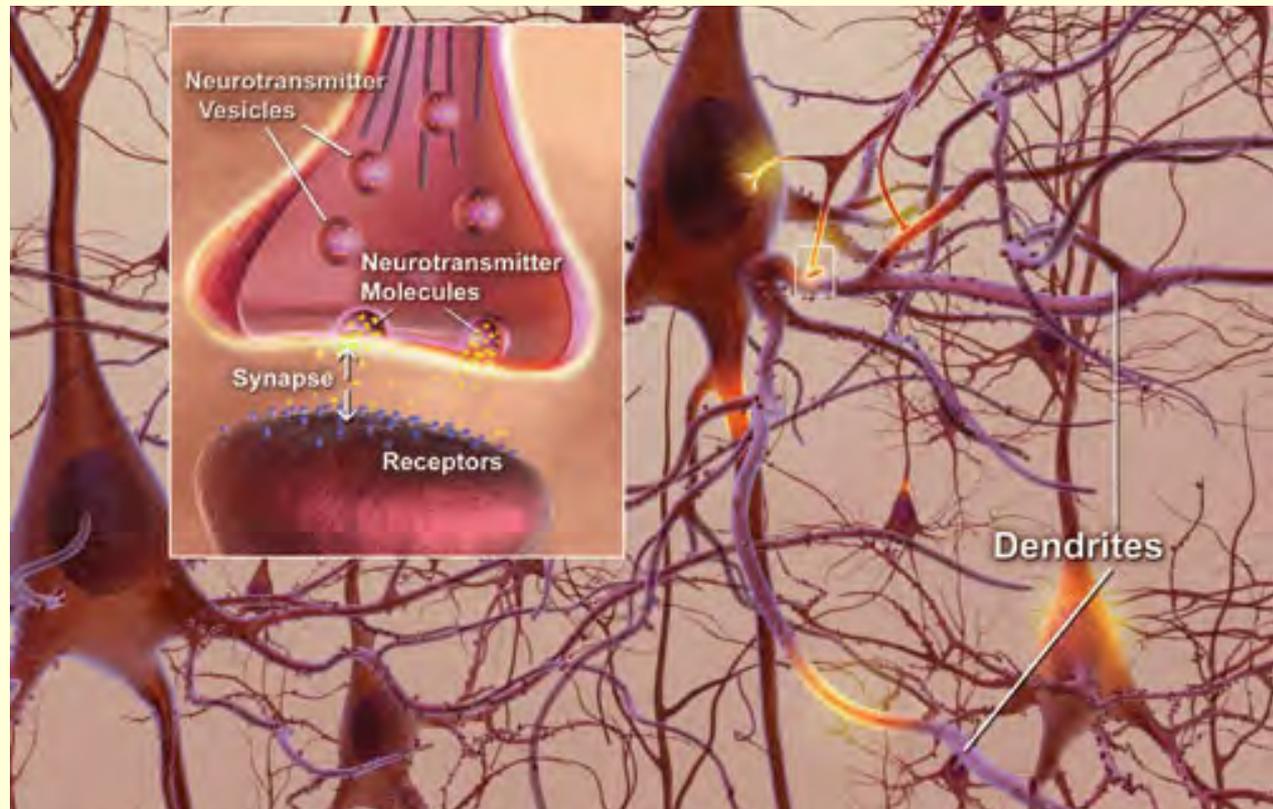
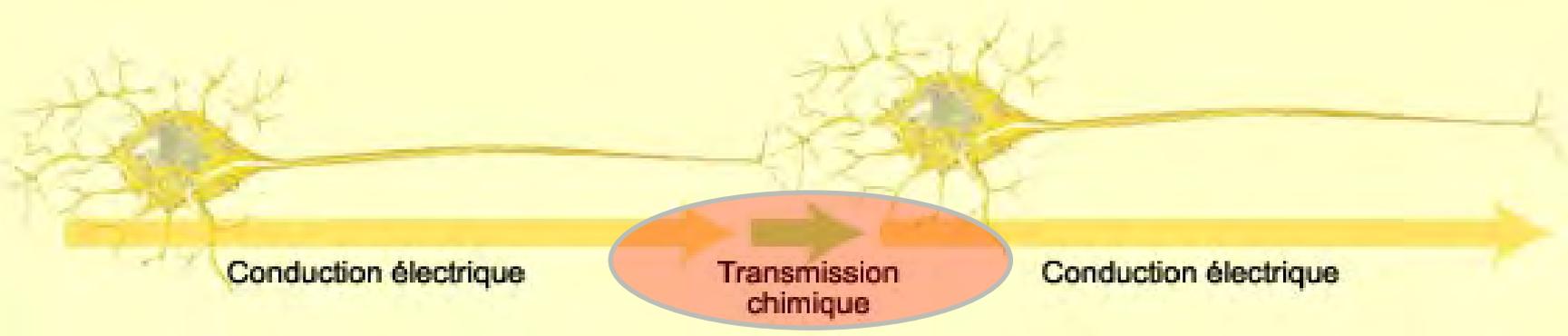
## La théorie (ou doctrine) du neurone :

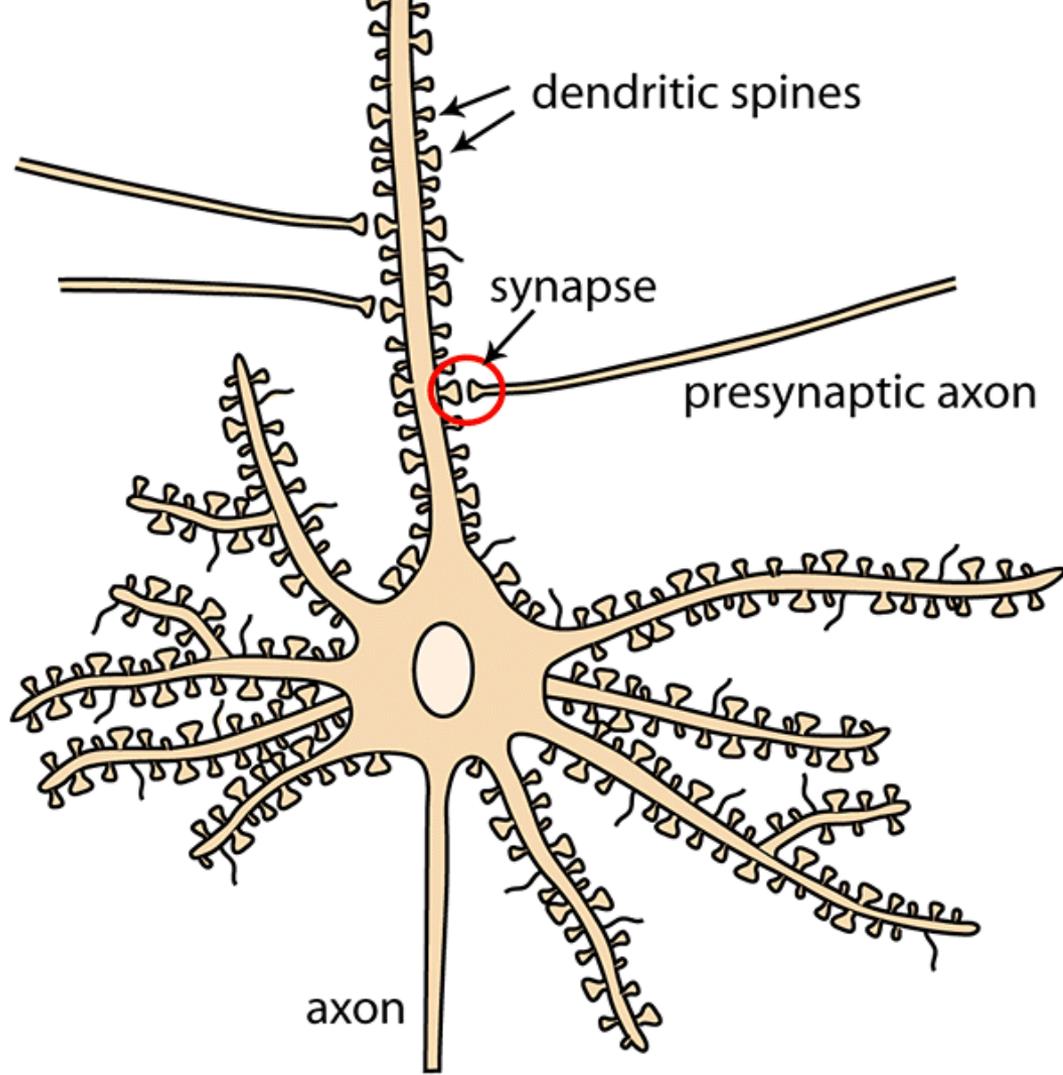
1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles;**

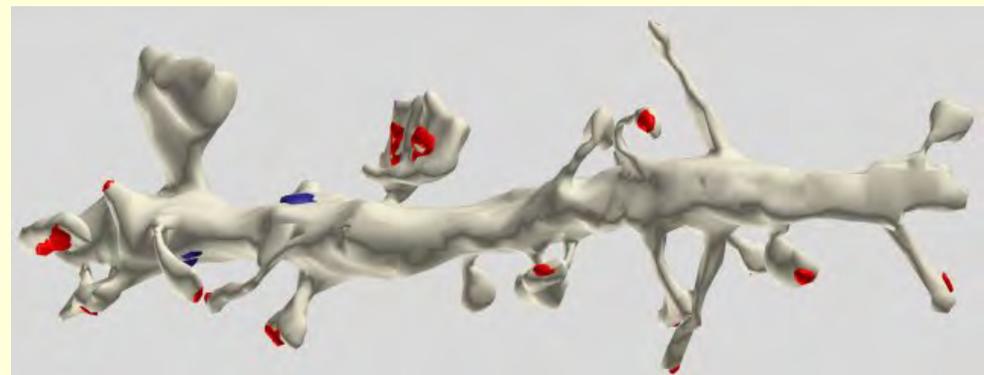
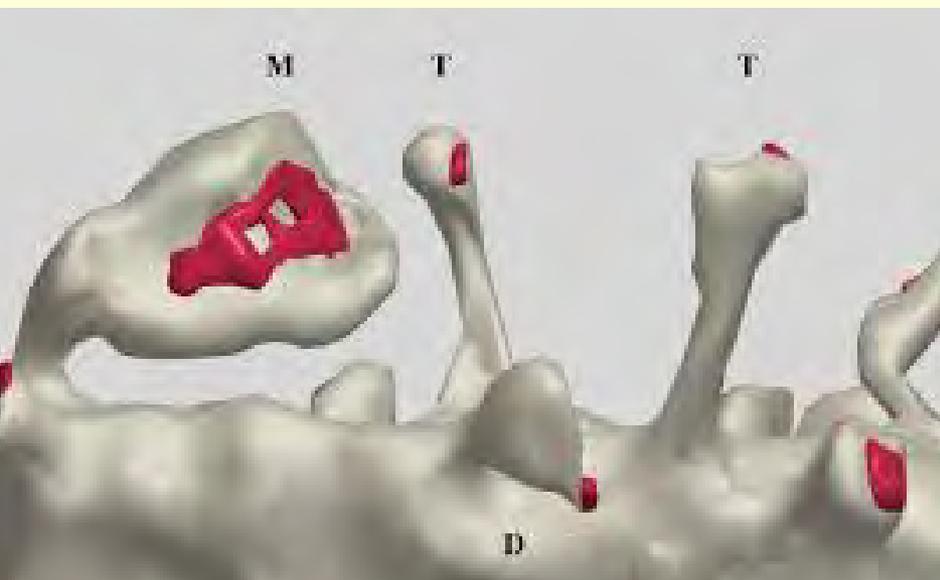
3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone;**

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).





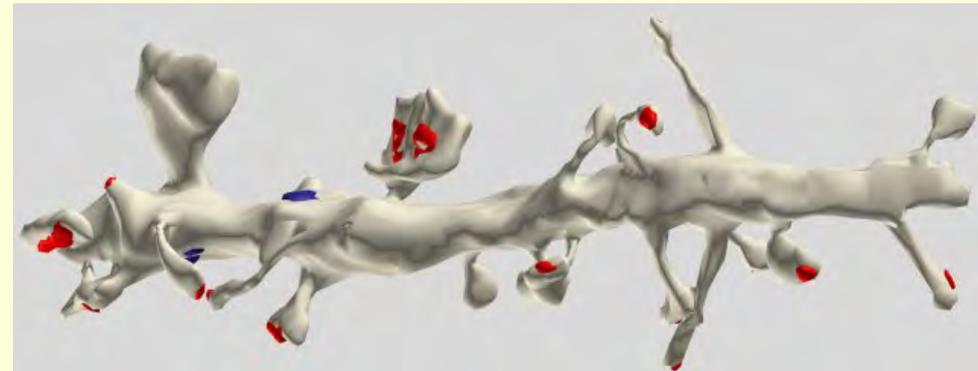
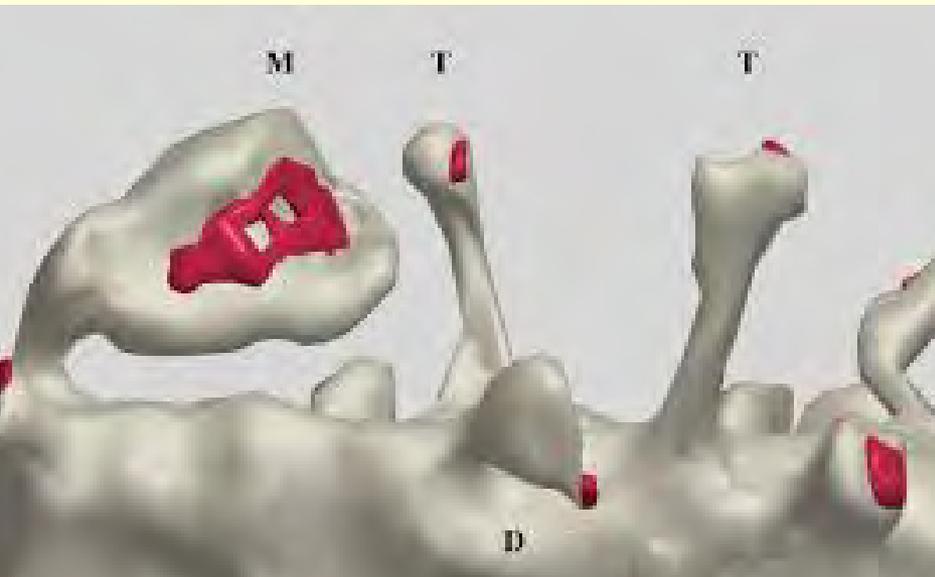
Smrt & Zhao. Frontiers in Biology 2010

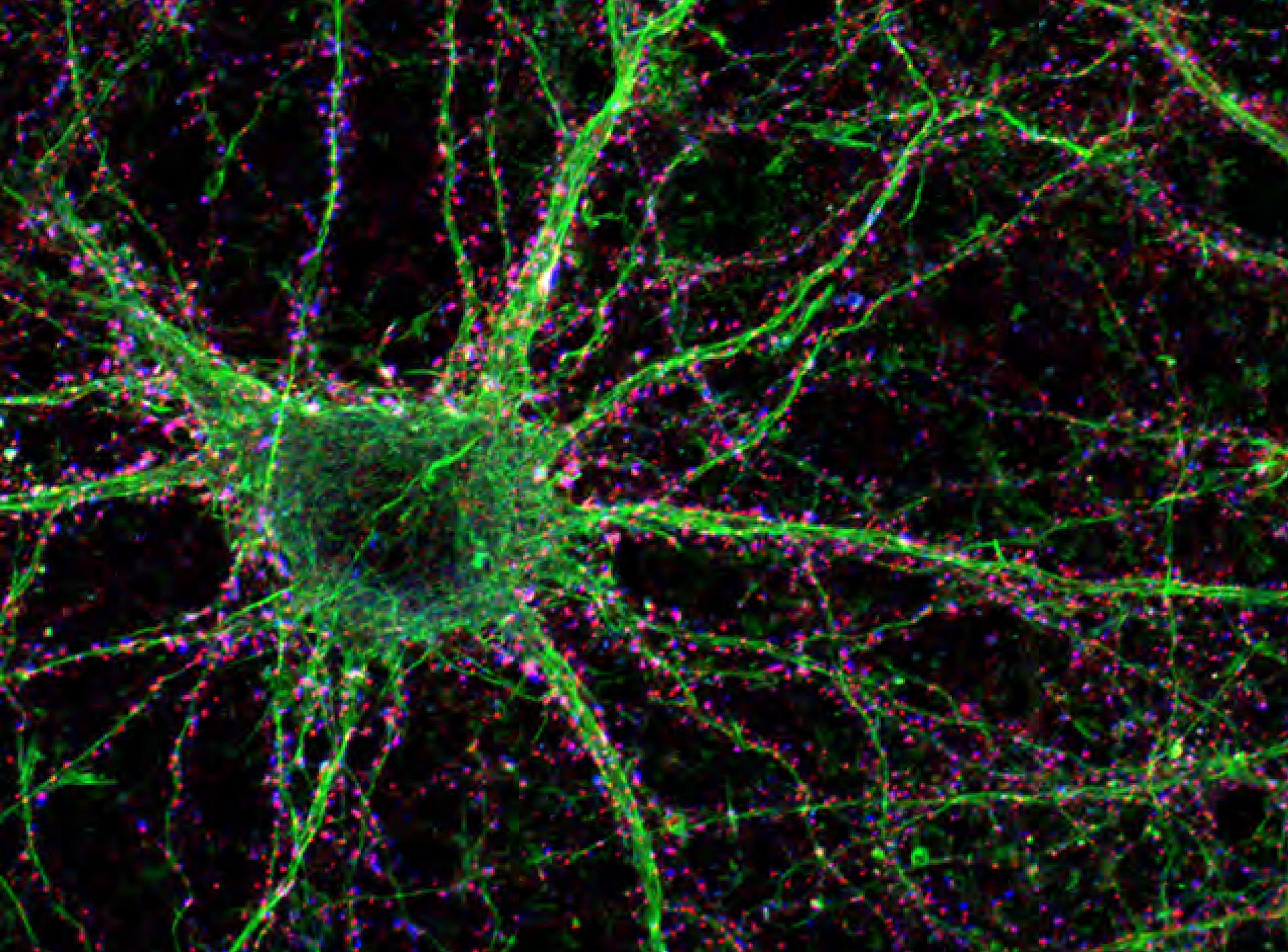




De plus, la taille et la forme de ces épines dendritiques ne sont **pas fixes** mais peuvent être au contraire **très plastiques**.

C'est cette souplesse de nos synapses qui va être à la base de **nos capacités d'apprentissage**.

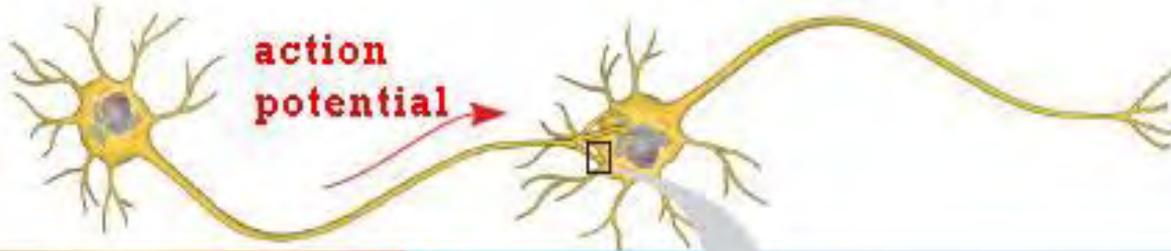




Presynaptic cell

Postsynaptic cell

action potential



Synaptic vesicles containing neurotransmitter

Presynaptic membrane

Voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channel

1  $\text{Ca}^{2+}$

Synaptic cleft

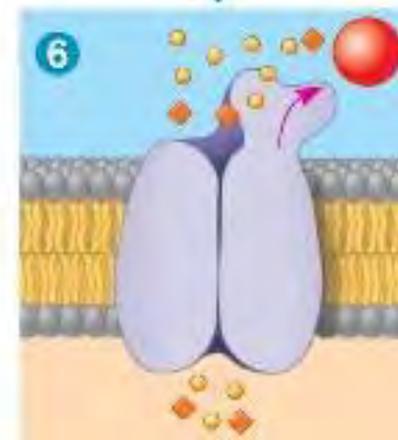
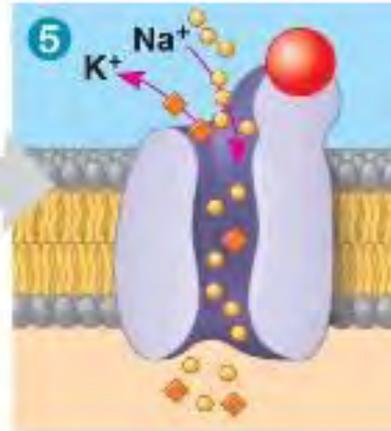
2

3

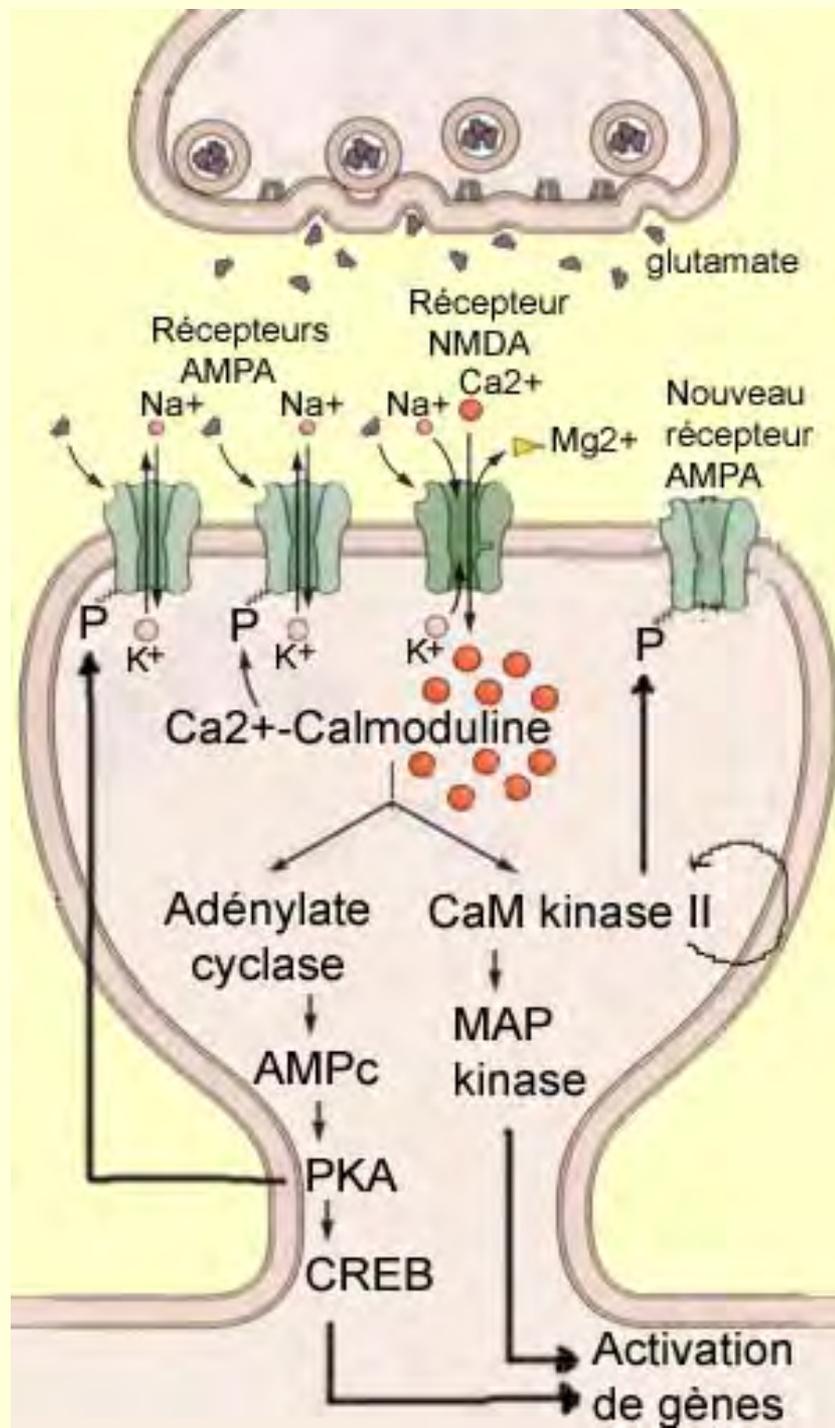
4

Ligand-gated ion channels

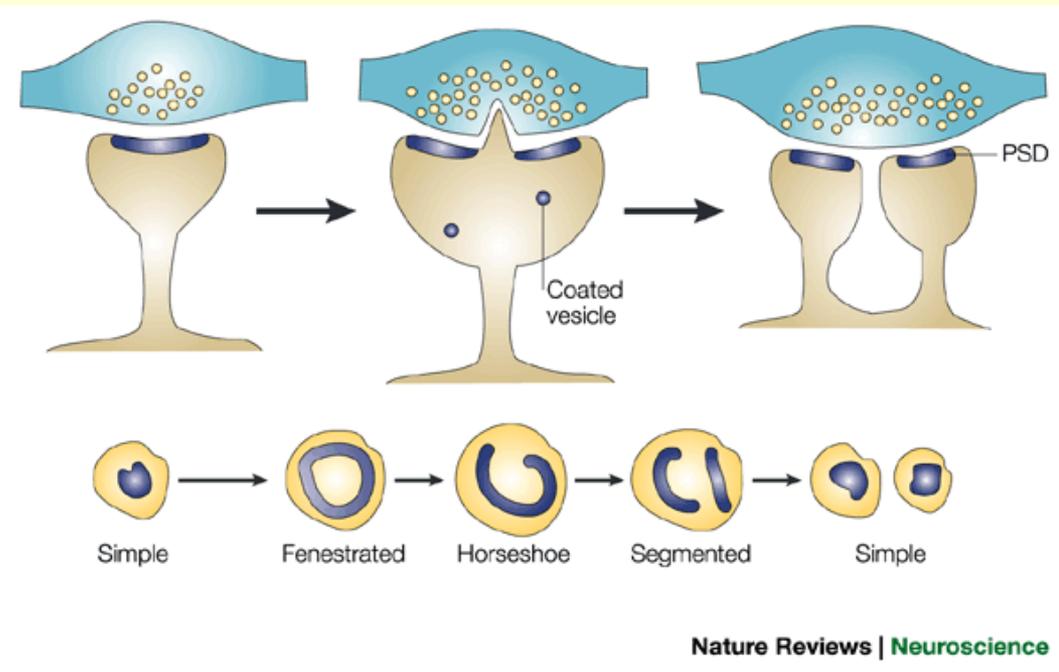
Postsynaptic membrane





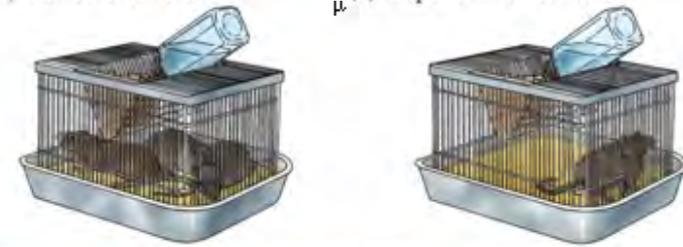


Les voies nerveuses qui servent souvent vont même pouvoir **modifier la microstructure complexe des épines dendritiques** pour que le contact synaptique entre deux neurones devienne plus intime.



a) Standard condition

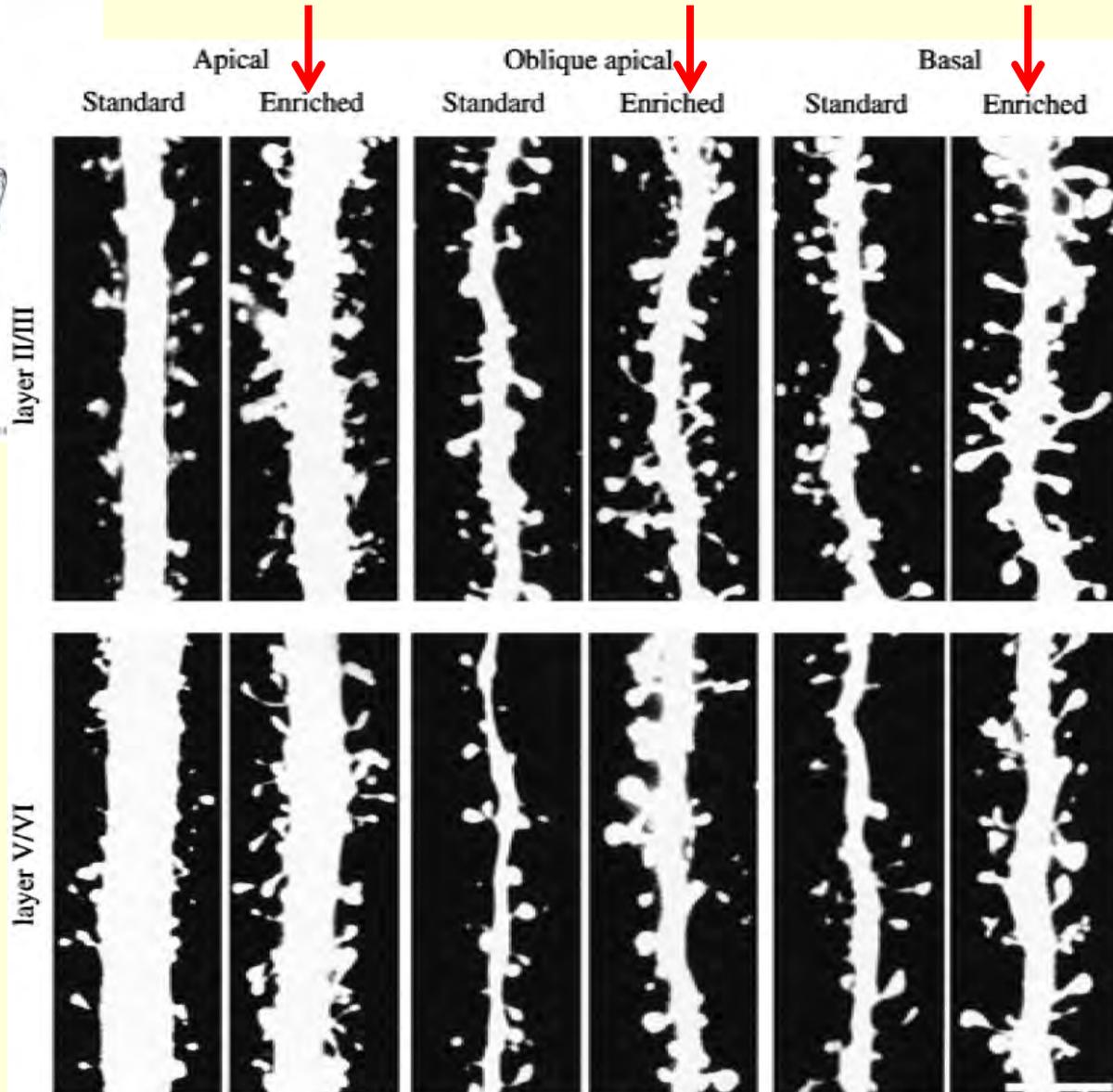
b) Impoverished condition



(c) Enriched condition

Psychology 6e, Figure 17.17

Les neurones pyramidaux du groupe venant de l'environnement enrichi ont davantage d'épines dendritiques que ceux des rats du groupe standard à la fois dans les couches II/III et V/VI.



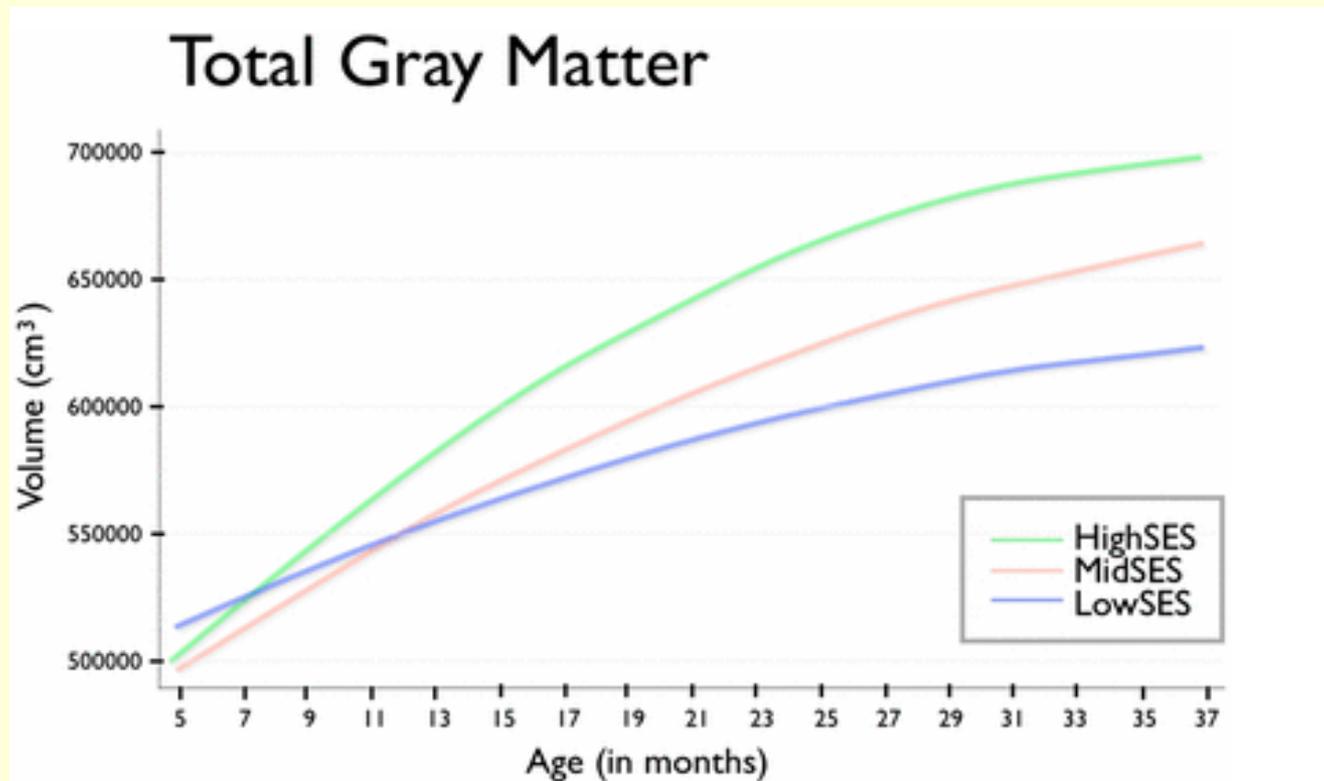
Épines dendritique de neurones du cortex somatosensoriel de rats adultes ayant grandi dans des cages **standard** ou dans un environnement **enrichi** durant 3 semaines.

Wednesday, **February 03, 2016**

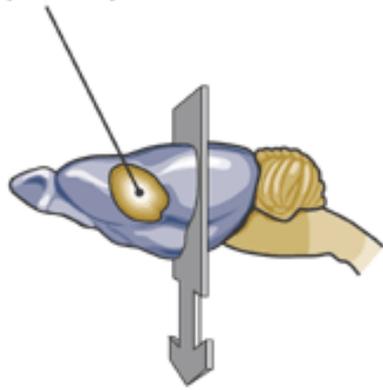
## The neuroscience of poverty.

[http://mindblog.dericbownds.net/2016/02/the-neuroscience-of-poverty.html?utm\\_source=feedburner&utm\\_medium=feed&utm\\_campaign=Feed%3A+Mindblog+%28MindBlog%29](http://mindblog.dericbownds.net/2016/02/the-neuroscience-of-poverty.html?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+Mindblog+%28MindBlog%29)

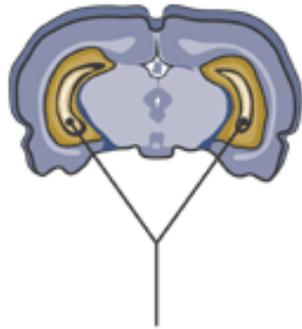
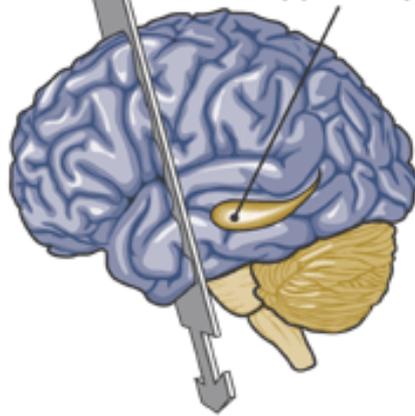
This open source review article by Alla Katsnelson is sobering, and worth a read. The major foci in the brain that appear to show disparities in poor children are the hippocampus and frontal lobe. I pass on this graphic illustrating the decline in total brain gray matter (nerve cell) volume in young children of middle and low **socioeconomic status** individuals.



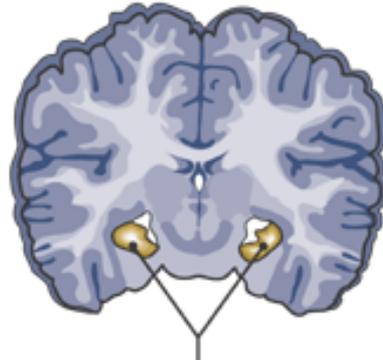
Hippocampus



Hippocampus

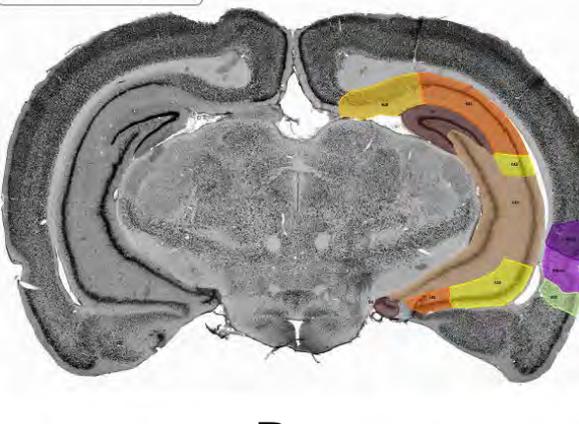


Hippocampus



Hippocampus

ZoomScale  
3190.071 um



Rat

Humain

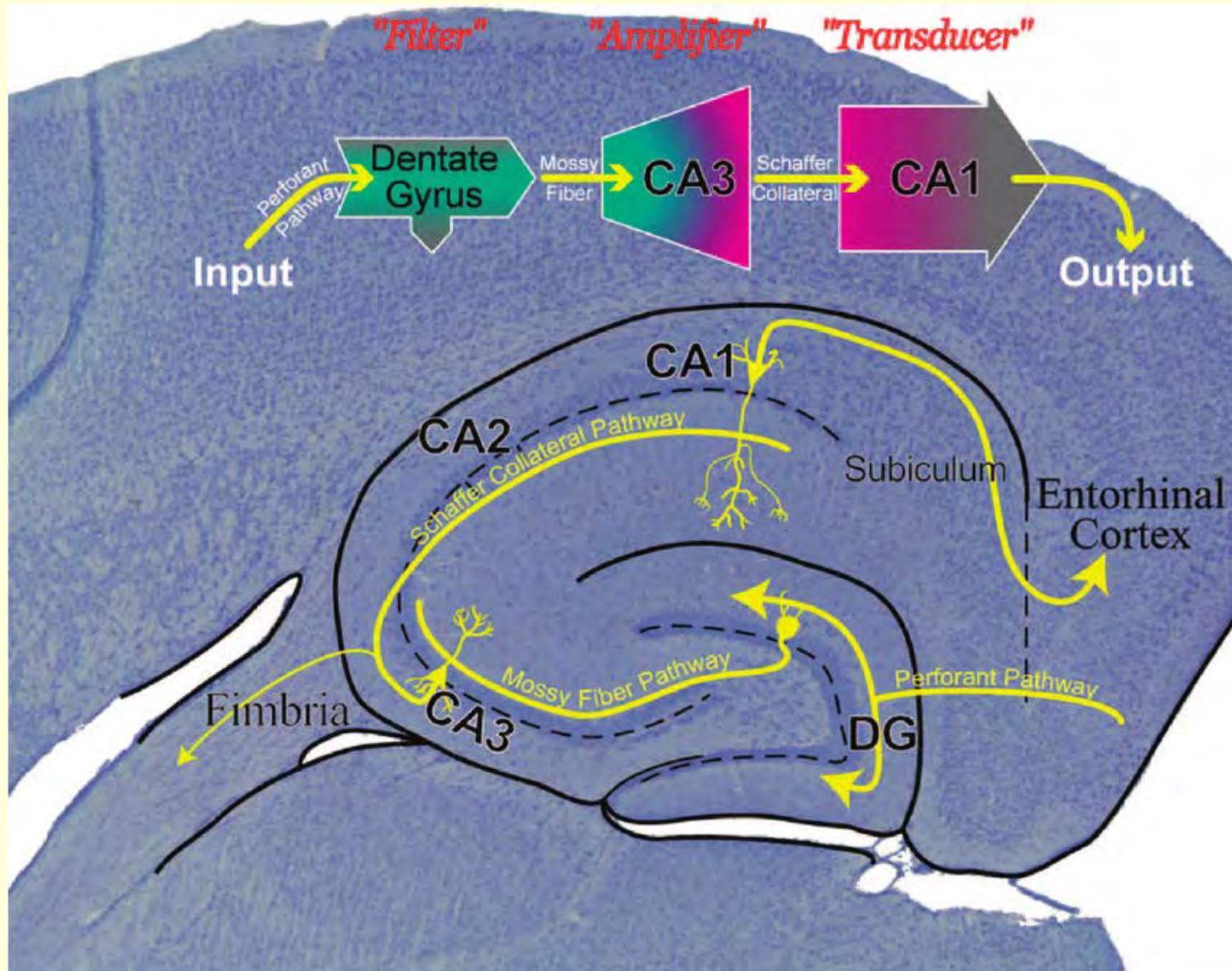
On connaît plusieurs **mécanismes** pouvant expliquer cette plasticité neuronale.

Les neurones de l'hippocampe sont importants parce que c'est là où, en 1973, on a découvert un phénomène qu'on appelle la **potentialisation à long terme (PLT)**.

L'hippocampe reçoit des **inputs** correspondant aux représentations corticales à un instant donné.

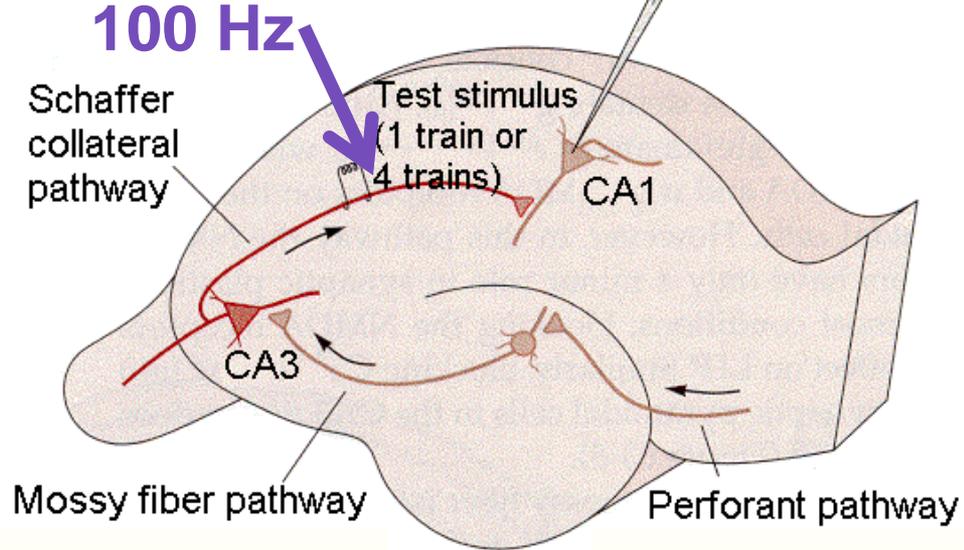
La connectivité de l'hippocampe est donc essentiellement de type **feed-forward**.

Crédit : Pierre Poirier et Othalia Larue

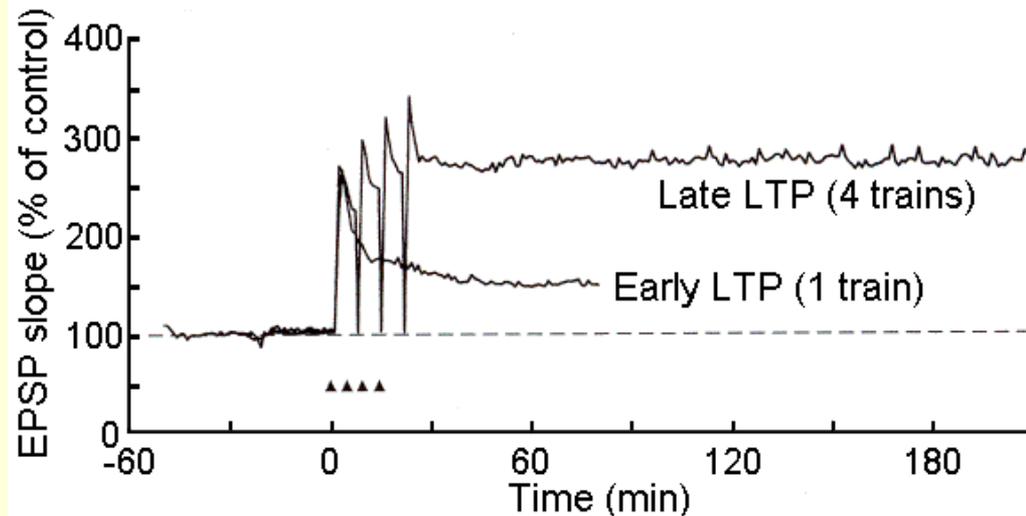


# Potentialisation à long terme (PLT).

## A. Experimental setup



## B. LTP in the hippocampus CA1 area



La PLT se produit aussi dans d'autres structures cérébrales que l'hippocampe, comme le cortex, par exemple.

La PLT n'est pas non plus le seul mécanisme cellulaire pouvant être à la base d'apprentissages.

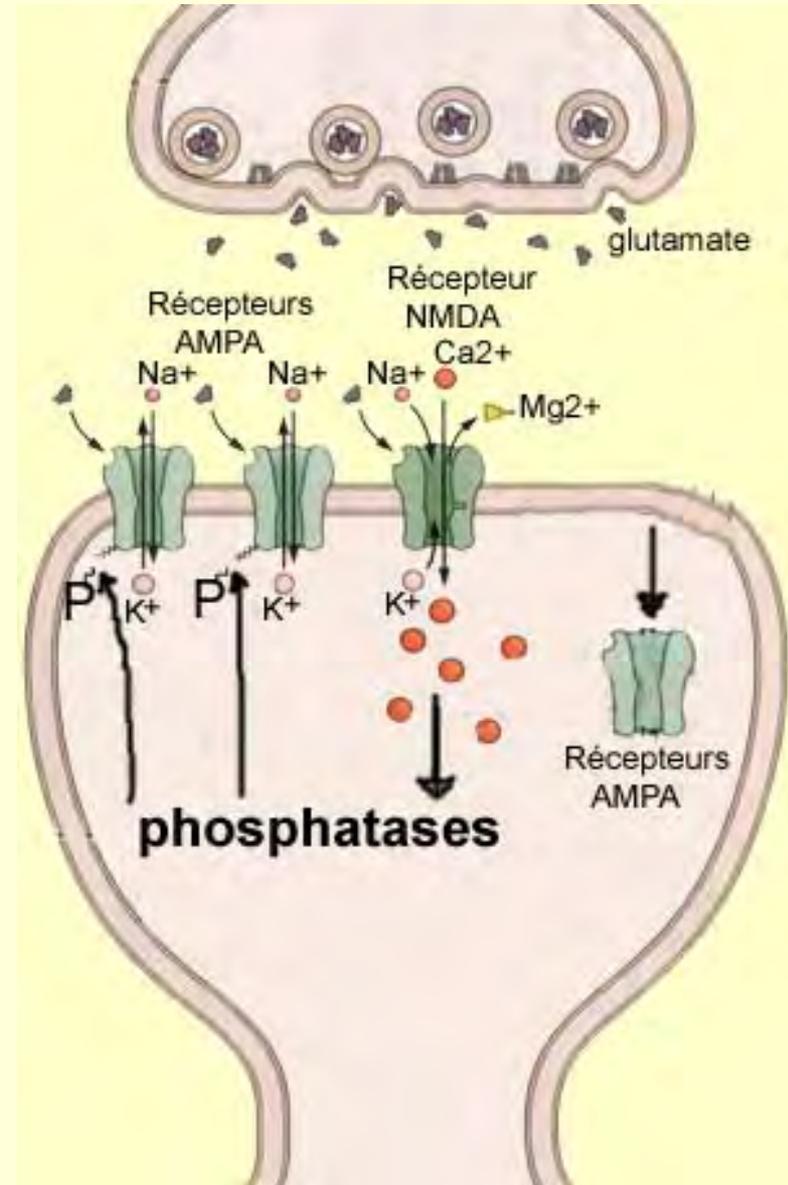
Il y a aussi la « **dépression à long terme** », ou **DLT**.

Beaucoup étudiée dans le cervelet, elle se produit aussi dans les synapses du cortex, de l'hippocampe, du striatum, etc.

À l'inverse de la PLT déclenchée par une stimulation synaptique à haute fréquence, la DLT est produite par des influx nerveux arrivant à la synapse à **basse fréquence (1 à 5 Hertz)**.

La synapse subit alors une transformation inverse à la PLT : au lieu de voir son efficacité augmentée, la connexion synaptique est affaiblie.

Dans le cas de la PLT, beaucoup de calcium rendra actif des protéines **kinases**, tandis que le peu de calcium libéré par la DLT activera plutôt des **phosphatases** (qui vont déphosphoryler les canaux AMPA).



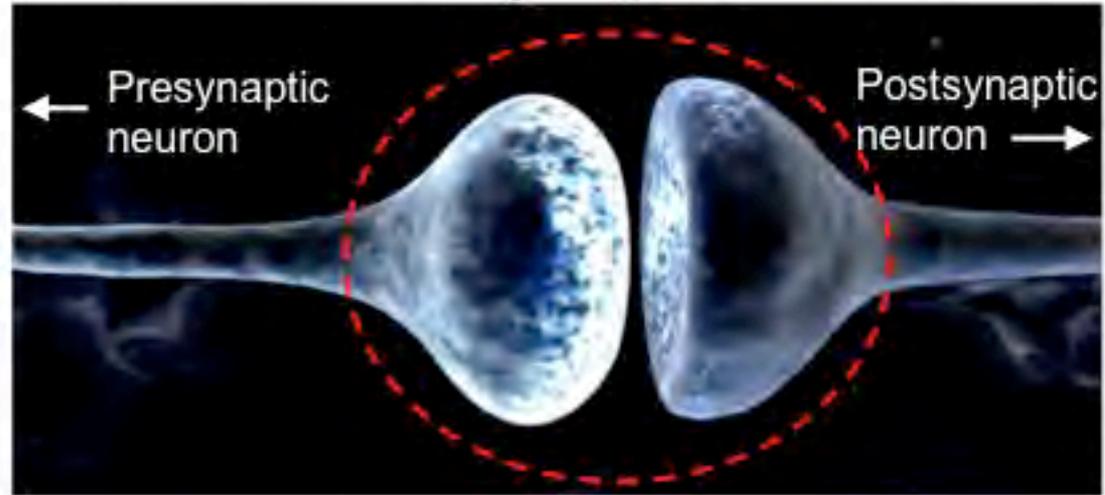
Du côté des apprentissages **associatifs** maintenant :

la **plasticité dépendante du temps d'occurrence des impulsions**  
(en anglais « Spike-timing-dependent plasticity » ou **STDP**)

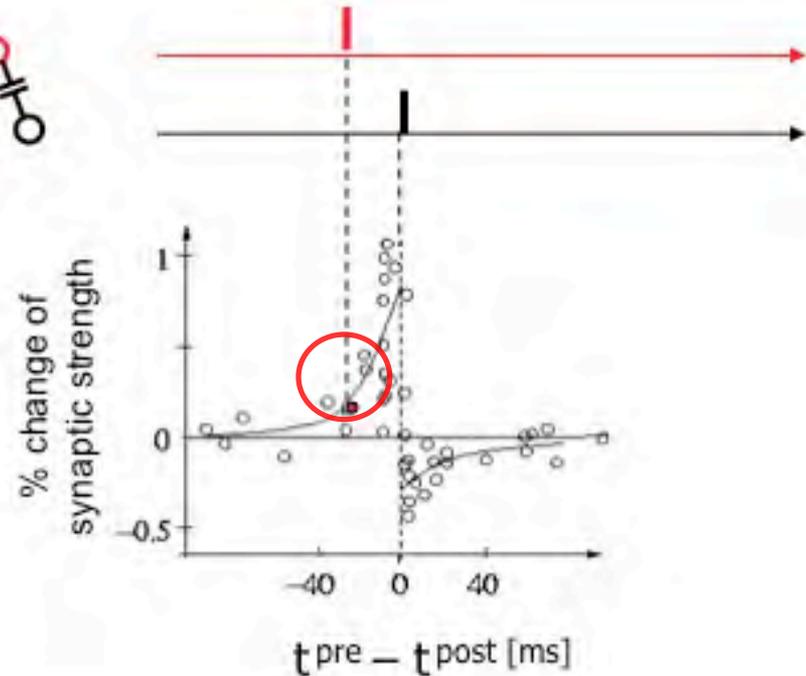
La STDP fut démontrée définitivement par **Henry Markram** alors dans le laboratoire de Bert Sakmann en 1993 avec l'article complet finalement publié en **1997**.

Si un neurone **pré-synaptique** tend, en moyenne, à faire feu tout juste **avant que le neurone post-synaptique** émette lui aussi un influx nerveux, alors cet input pré-synaptique va devenir **plus efficace**.

## synapse

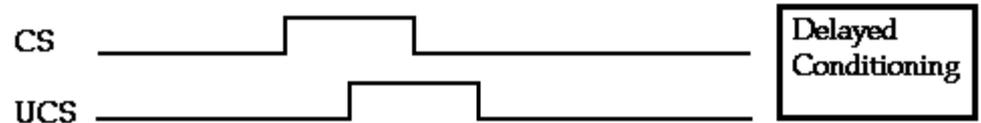
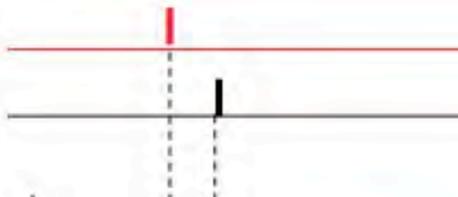


Presynaptic neuron   
Postsynaptic neuron

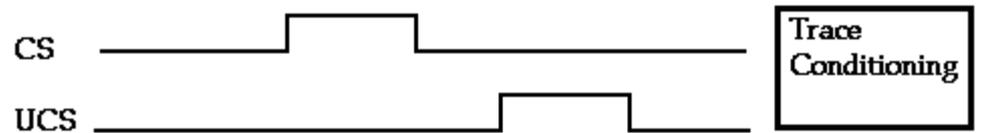


Ce renforcement au niveau synaptique fait écho au niveau cellulaire à ce que l'on observe au niveau comportemental dans le **conditionnement classique**, avec en plus la même importance fondamentale au niveau de la séquence temporelle des stimuli.

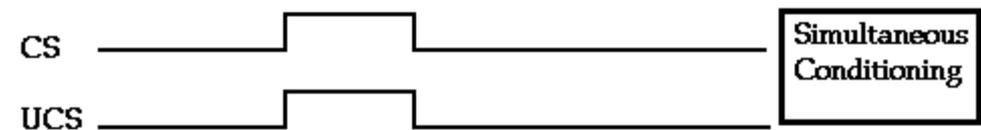
Presynaptic neuron  
Postsynaptic neuron



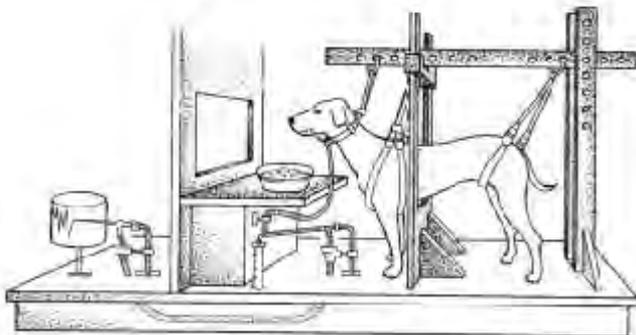
**Easily established conditioning**



**Ease of conditioning depends on length of trace**



**Very little conditioning established**

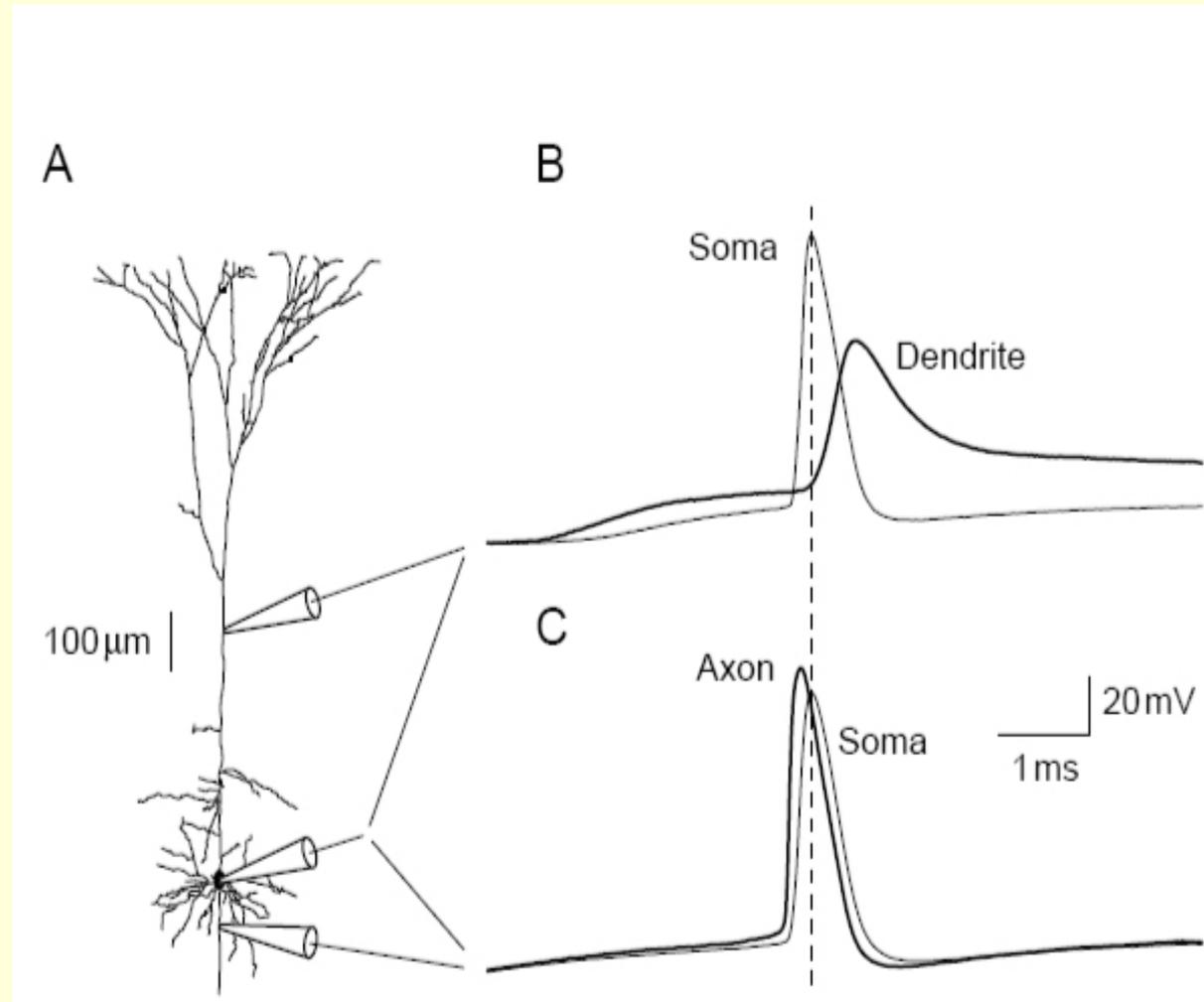


## Mécanismes probables de la STDP

Les récepteurs NMDA sont très sensibles au potentiel de membrane  
(comme on l'a vu avec la LTP).

Or le déclenchement d'un **potentiel d'action dans le neurone post-synaptique** provoque souvent également une dépolarisation dans tout le réseau dendritique de ce neurone par « rétropropagation » (« **neural backpropagation** », en anglais).

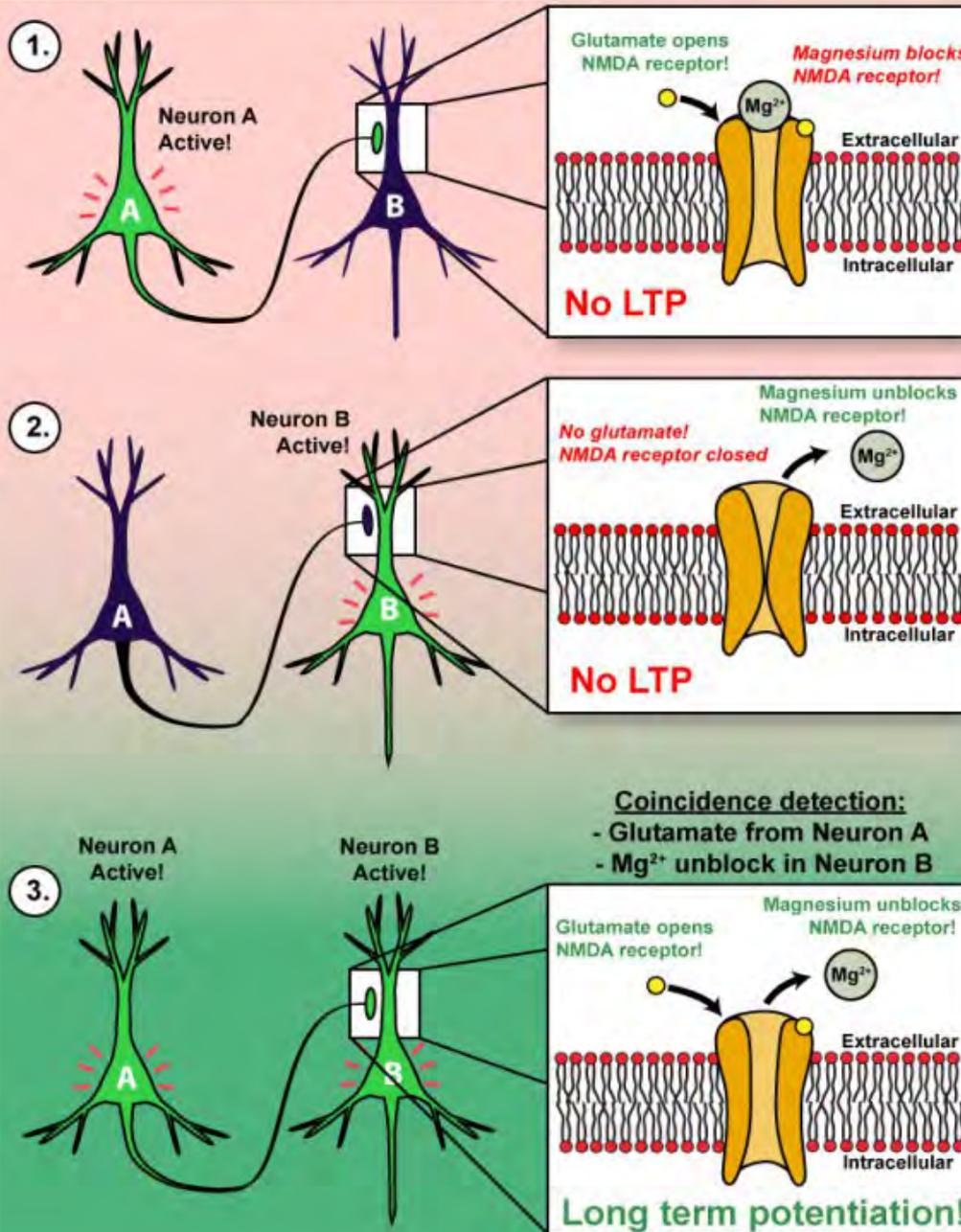
Or il semble que dans plusieurs neurones, elle se déploie spontanément dans les dendrites les plus proches du corps cellulaire **à chaque fois que le neurone fait feu**, par l'entremise de canaux calciques sensibles au voltage.



# What a Coincidence!

## Magnesium, NMDA Receptors, and LTP

Et il y aurait un « **timing** » idéal pour la STDP par rapport au moment où l'influx nerveux est déclenché dans le neurone post-synaptique (généralant la rétropropagation dans ses dendrites) et l'arrivée d'un influx nerveux au bout de l'axone du neurone pré-synaptique quelques millisecondes avant.



[J Neurosci.](#) 2008  
Mar  
26;28(13):3310-  
23. doi:  
10.1523/JNEURO  
SCI.0303-  
08.2008.

**Requirement of  
an allosteric  
kinetics of  
NMDA receptors  
for spike timing-  
dependent  
plasticity.**

[Urakubo H<sup>1</sup>,](#)  
[Honda M,](#)  
[Froemke RC,](#)  
[Kuroda S.](#)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367598>

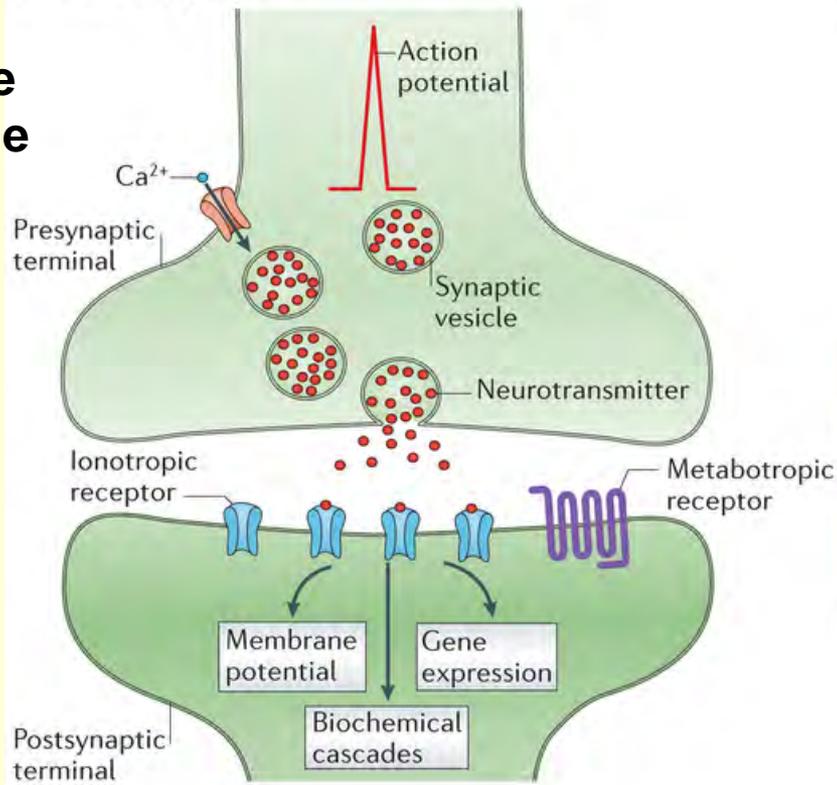
<http://knowingneurons.com/2013/05/30/what-a-coincidence/>

On continue de découvrir des mécanismes et des lieux de **plasticité** où l'on n'en attendait pas...

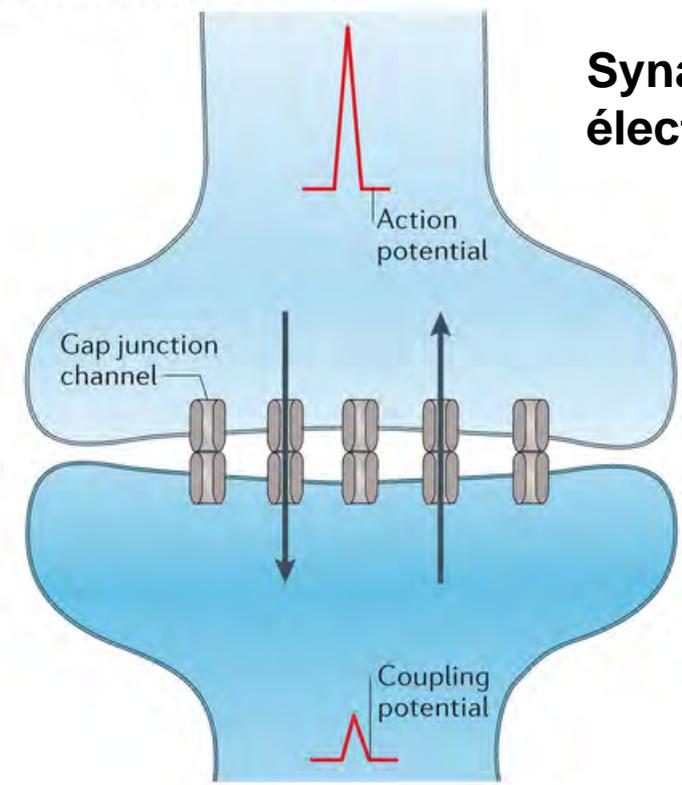
Juste deux exemples...

# Synapse chimique

a Chemical synapse

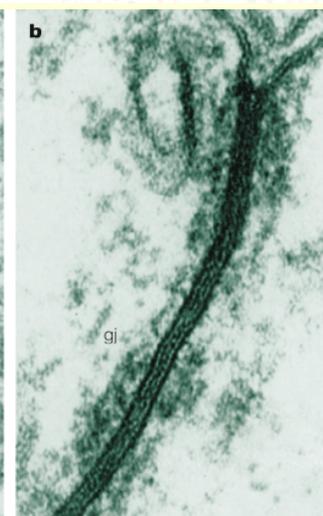
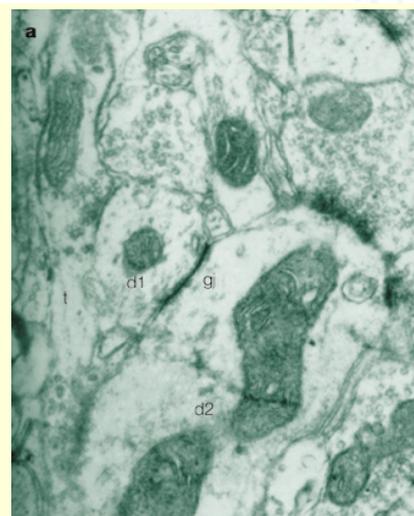


b Electrical synapse



# Synapse électrique

Nature Reviews | Neuroscience



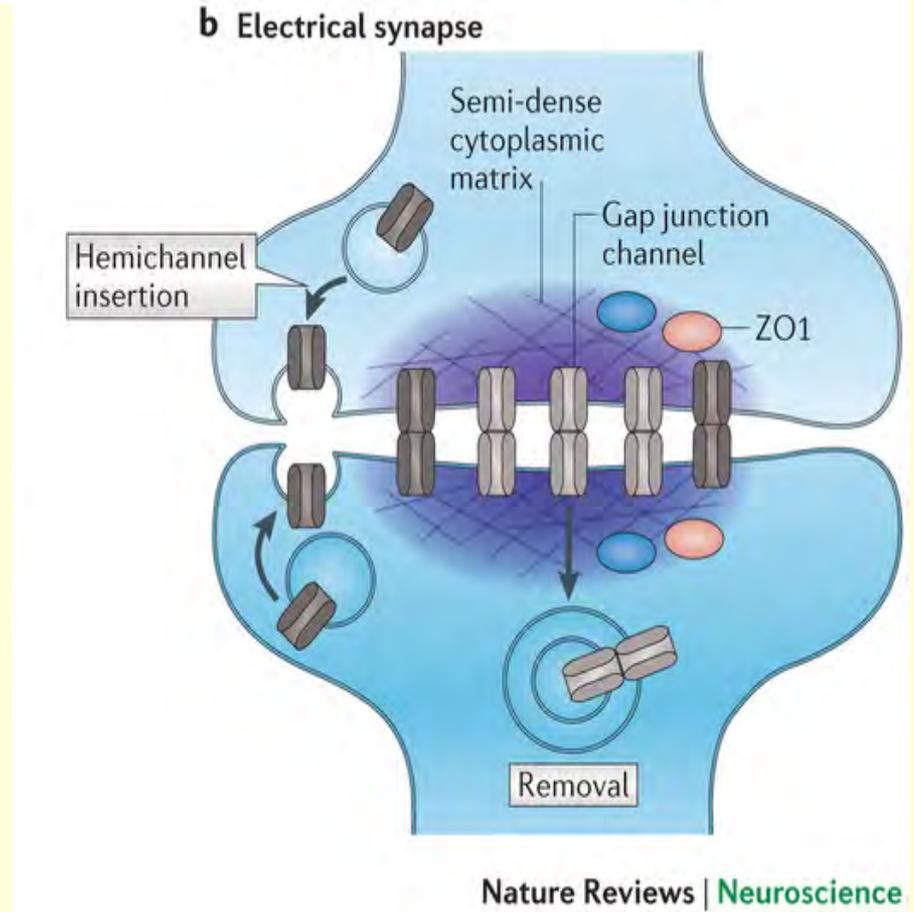
## Le “coming out” de la synapse électrique

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/05/05/le-coming-out-de-la-synapse-electrique/>

Les synapses électriques sont beaucoup **plus répandues** que ce que l'on croyait dans le cerveau humain;

la synapse électrique atteindrait des niveaux de **complexité** et de **plasticité** tout à fait comparable à la synapse chimique;

les synapses chimiques et électriques **interagiraient énormément**;



## Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses

Alberto E. Pereda

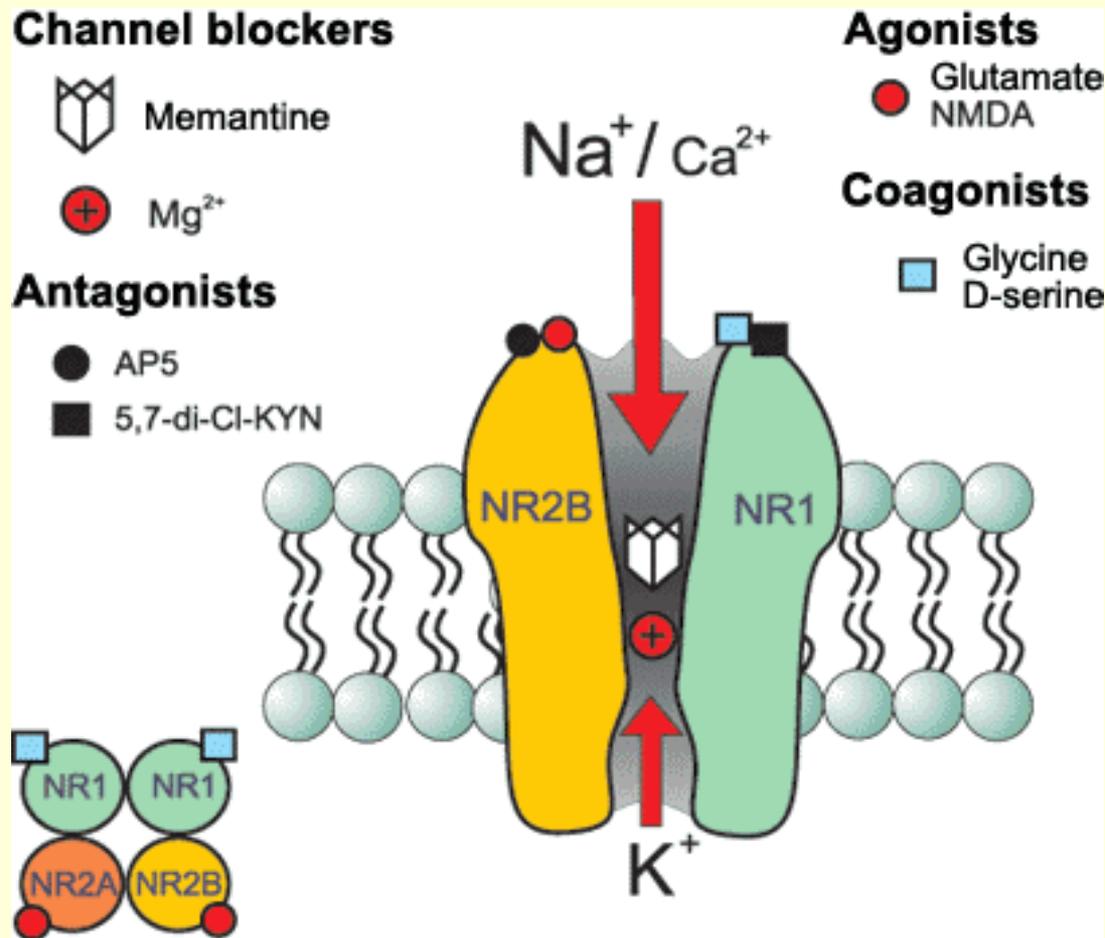
Nature Reviews Neuroscience 15, 250–263 (2014)

<http://www.nature.com/nrn/journal/v15/n4/full/nrn3708.html>

Autre découverte étonnante de plasticité du côté du récepteur NMDA du glutamate...

**Le récepteur NMDA** a plusieurs caractéristiques uniques :

- Il est normalement **bloqué par un atome de magnésium** qui doit être enlevé pour que le canal s'ouvre;
- L'ouverture du canal NMDA est donc **à la fois** influencé par un **neurotransmetteur** et la **différence de voltage** entre l'intérieur du neurone et l'extérieur.
- Avec l'ouverture du canal, la **quantité de calcium** qui va pénétrer dans le neurone va être déterminante pour la **plasticité** de la synapse;



Récepteur NMDA au glutamate

# NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease

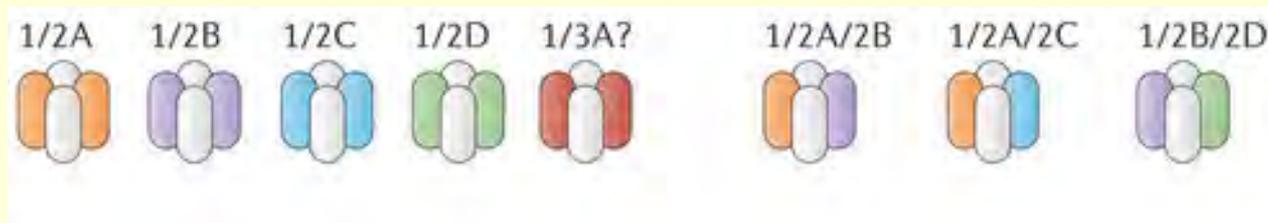
Pierre Paoletti, Camilla Bellone & Qiang Zhou

Nature Reviews Neuroscience 14, 383–400 (2013)

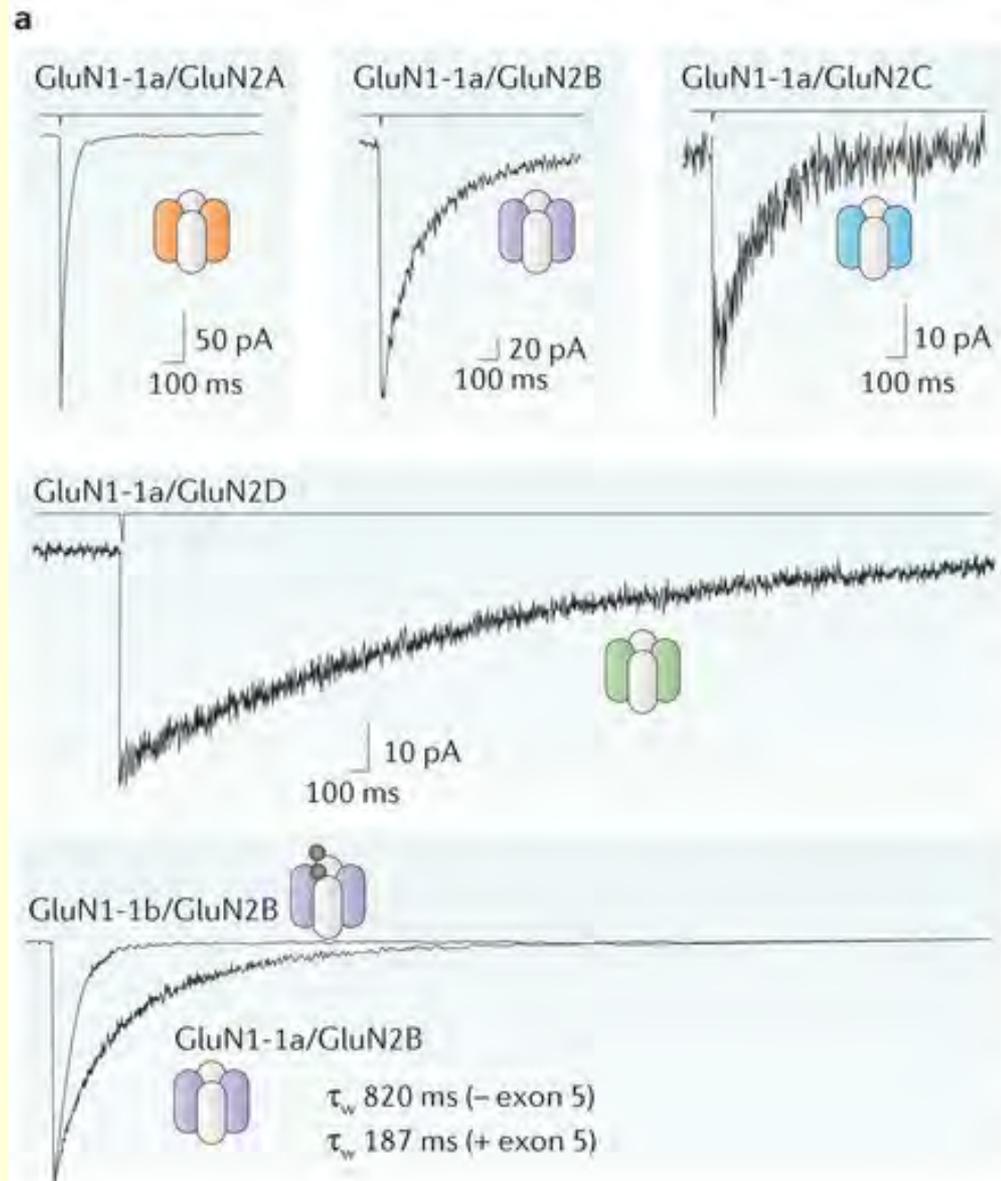
<http://www.nature.com/nrn/journal/v14/n6/full/nrn3504.html>

On savait que les récepteur NMDA forment des **complexes de 4 sous-unités homologues**.

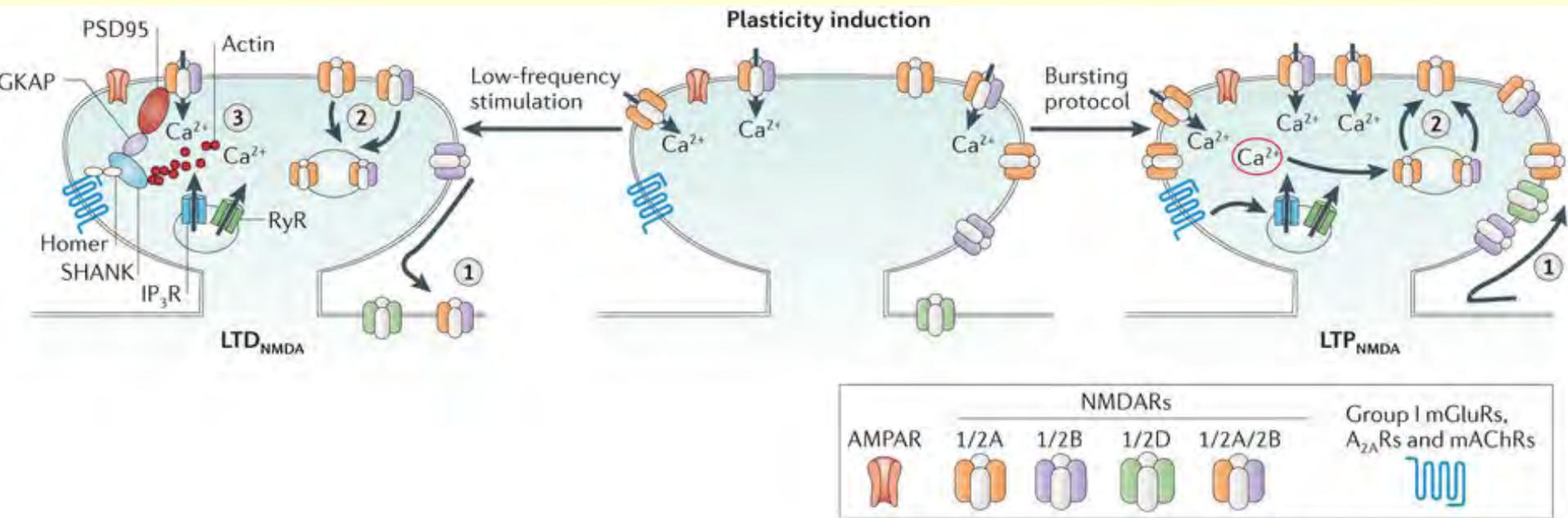
Ce que cet article va montrer, c'est que **la composition** du récepteur NMDA est elle-même **plastique** à cause de la combinatoire de différentes sous-unités, ce qui donne lieu à un grand **nombre de sous-types de récepteurs possibles**.



Selon les sous-unités, différentes **propriétés biophysiques** du récepteur (par exemple la durée d'ouverture suite à la fixation du glutamate).

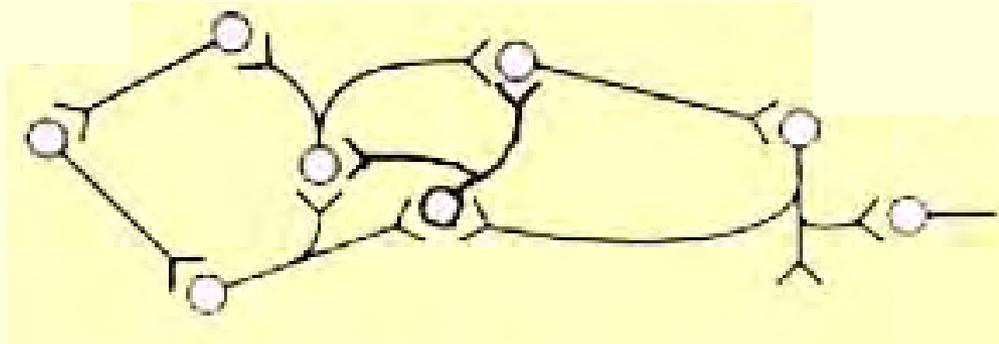


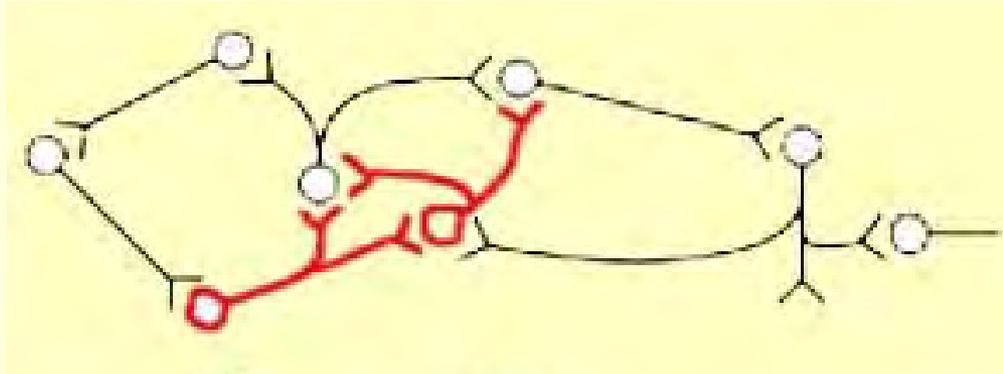
Ce qu'on est en train de découvrir, c'est une **nouvelle forme de plasticité** où les sous-unités semblent mobiles et capables d'être échangées d'un récepteur à l'autre !



La cellule semble savoir comment ajuster la structure de ses propres composantes moléculaire en fonction de **l'activité dans un circuits beaucoup plus large...**

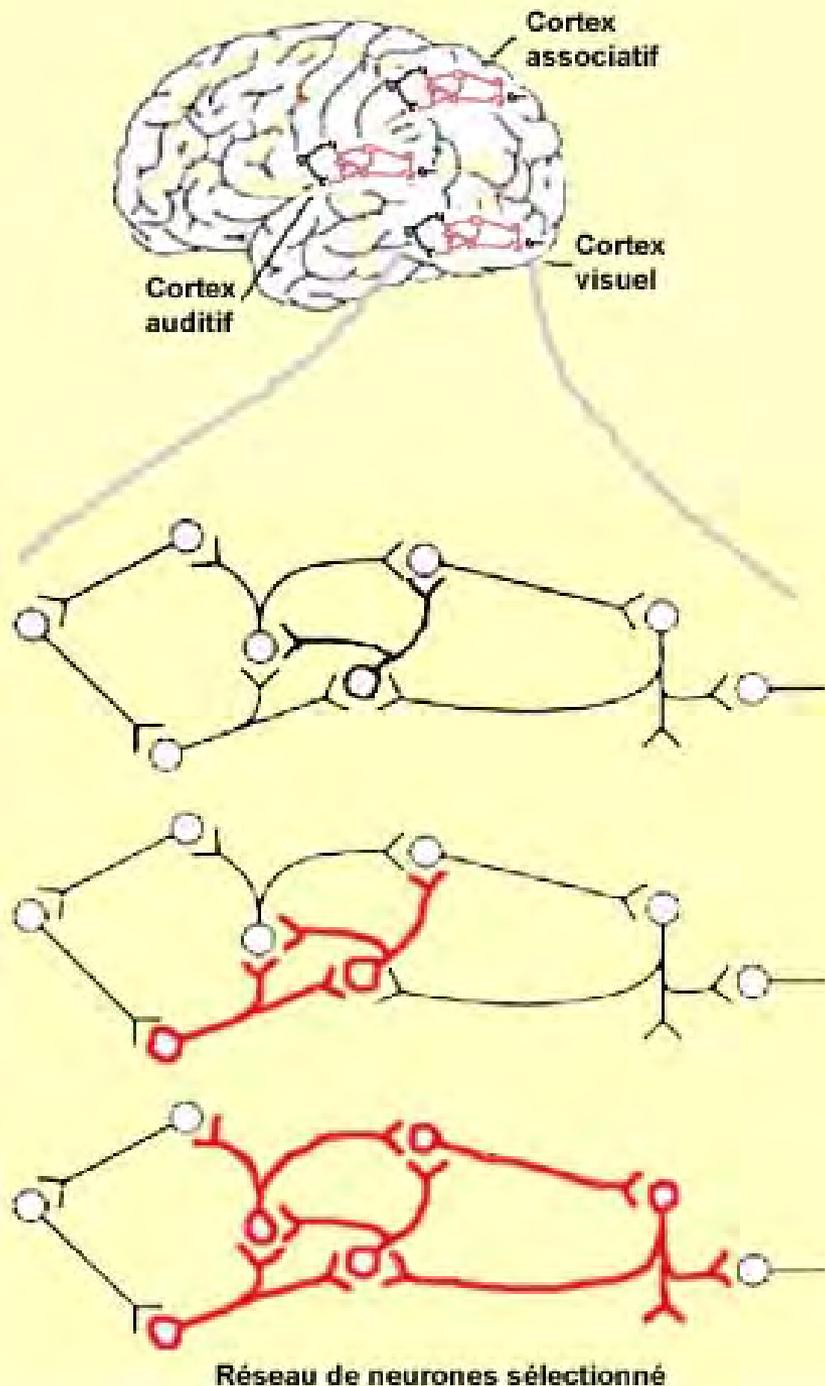
Il est temps de remonter un peu  
les niveaux d'organisation...





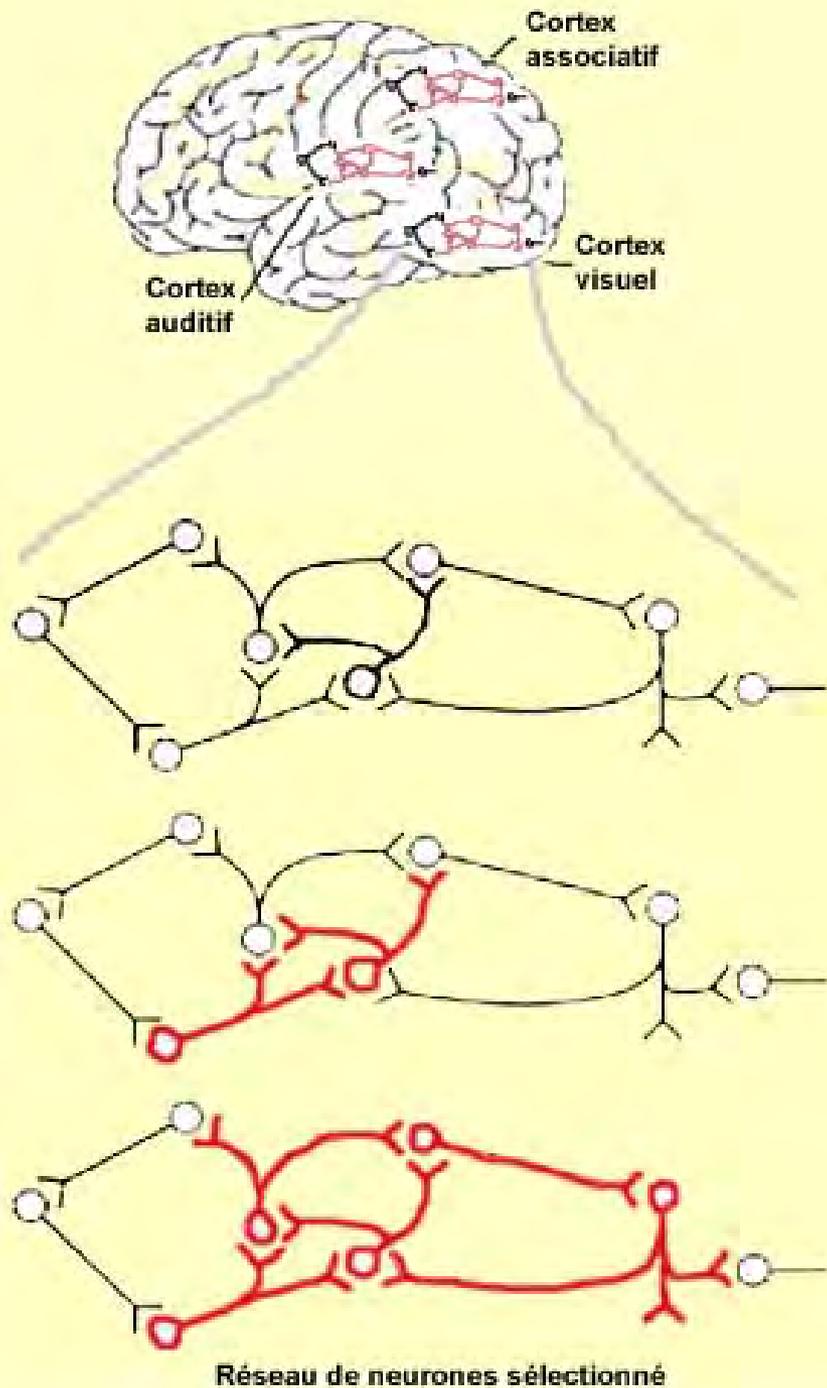
# Assemblées de neurones





On renforce des connexions pour former des groupes de neurones qui vont devenir **habitués** à travailler ensemble.

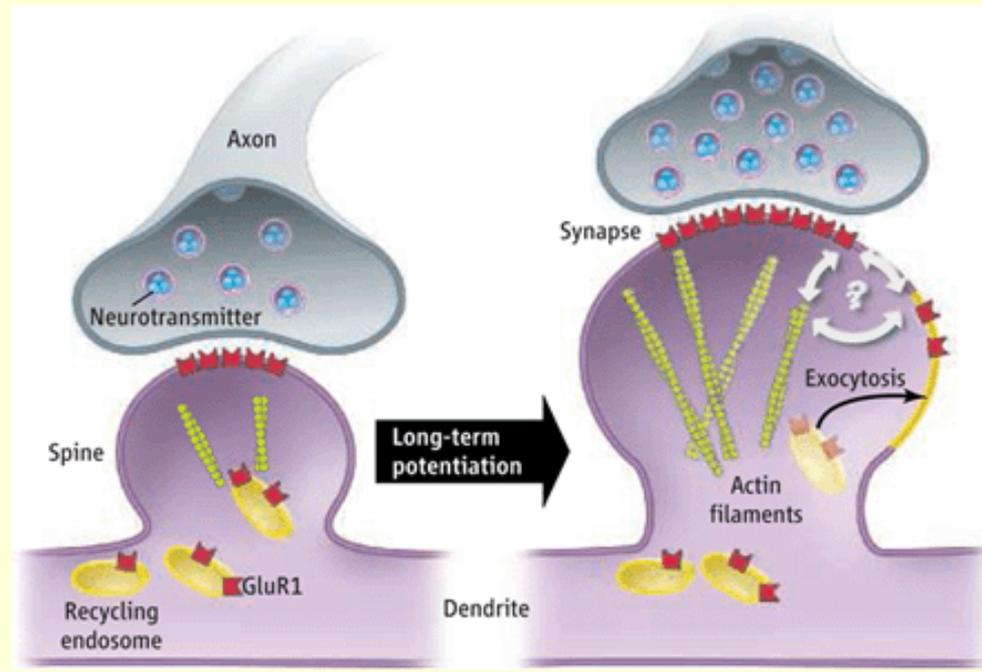
**C'est la base de notre mémoire.**



Comment ?

grâce à ces différents mécanismes

permettant de faire varier l'efficacité synaptique.



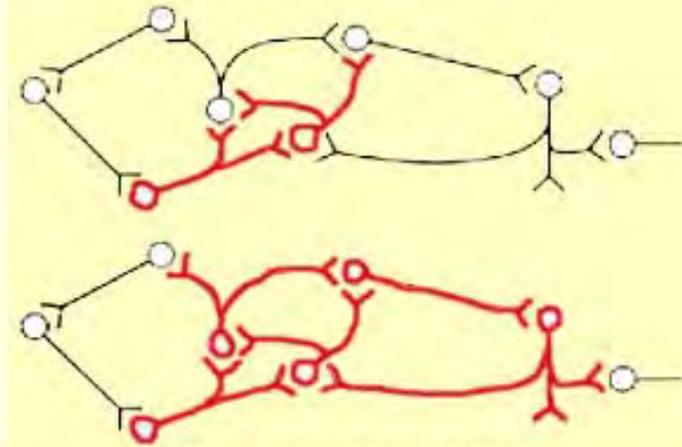


## Neuromythe à oublier



Notre cerveau n'étant jamais exactement le même jour après jour...

La mémoire humaine est forcément une **reconstruction**.



Réseau de neurones sélectionné



## Analogie intéressante

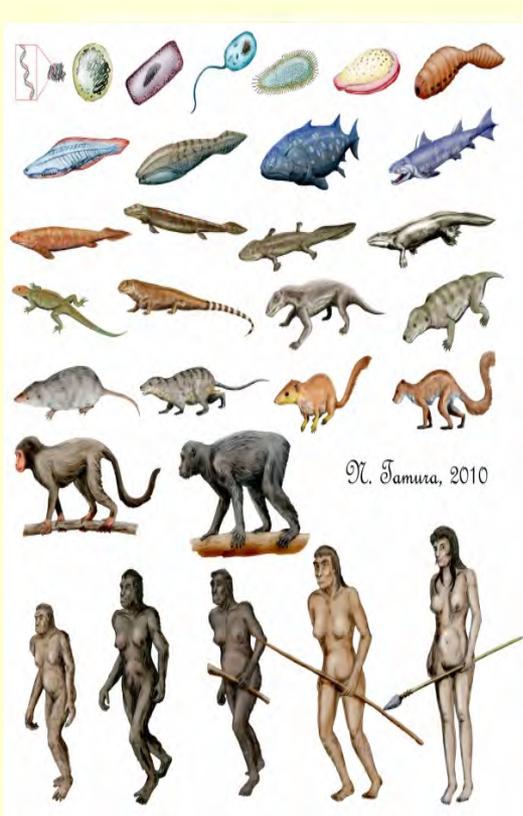


par **Jean-Claude Ameisen**  
le samedi de 11h05 à 12h

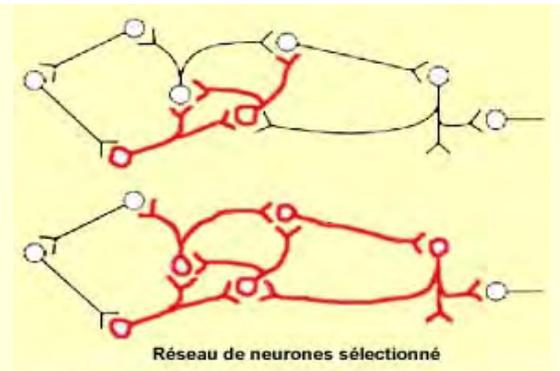
**sur les épaules de Darwin**  
**«Vivre ensemble»**



Podcast



Plans généraux du système nerveux provenant de nos gènes



les **traces** qui se sont accumulées durant l'évolution (les mutations dans l'ADN) ont fait **diverger** les espèces;

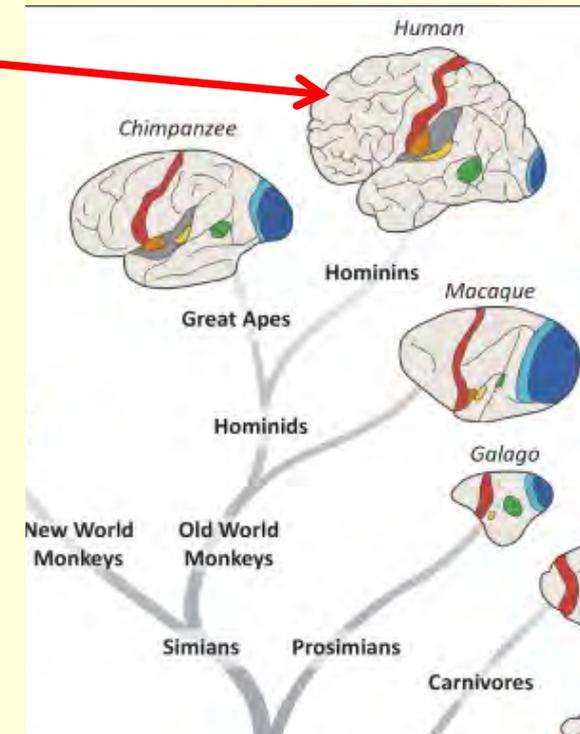
les **traces** que laissent les expériences de notre vie dans notre système nerveux (circuits de neurones renforcés) nous font **diverger** de qui l'on était auparavant.

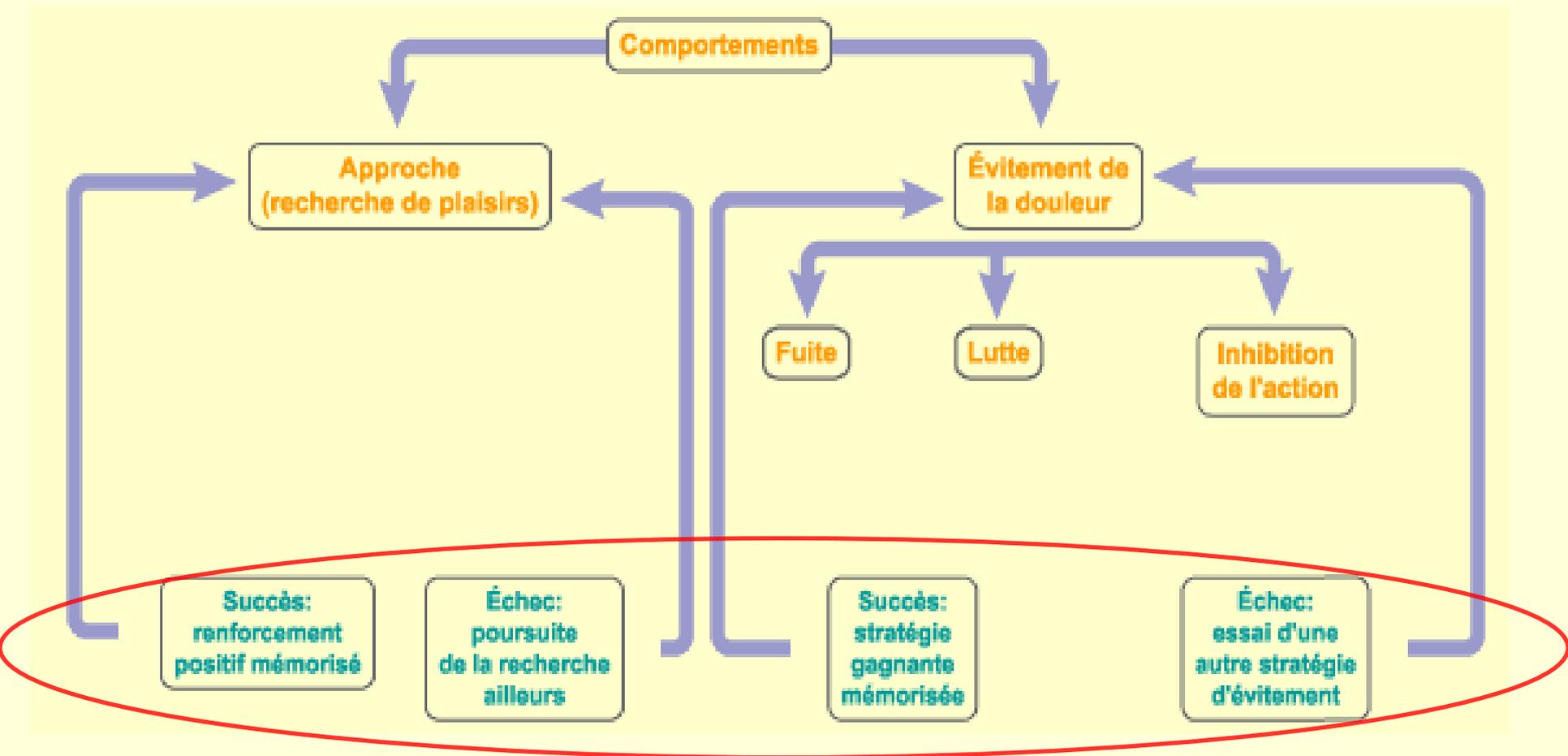
## Que faisons-nous...

...avec cette boucle sensori-motrice ,

modulée par de plus en plus  
« d'interneurones »,

quand quelque chose attire notre attention  
dans notre environnement ?





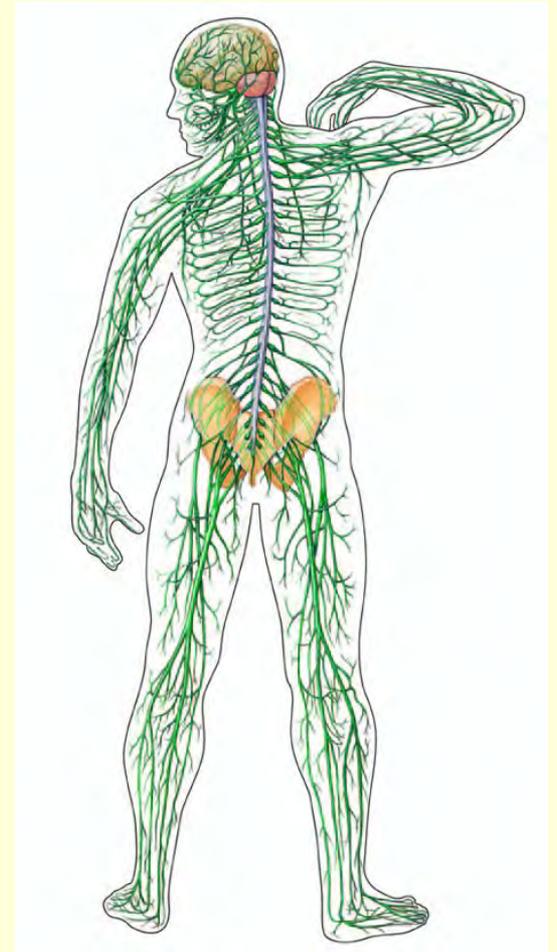
# Apprentissage et mémoire

« La mémoire du passé n'est pas faite pour se souvenir du passé, elle est faite pour prévenir le futur.

La **mémoire** est un instrument de **prédiction**. »

- Alain Berthoz

Encore une fois,  
une perspective évolutive  
et historique sera éclairante...

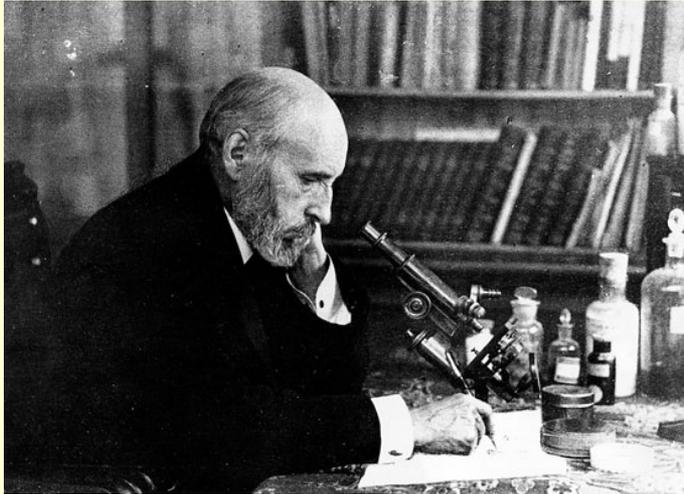


Cold Spring Harb Perspect Biol. **2012** Jun; 4(6): a005751.

## Synapses and Memory Storage

Mark Mayford,<sup>1</sup> Steven A. Siegelbaum,<sup>2</sup> and Eric R. Kandel<sup>2</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367555/>



L'idée que l'apprentissage résulte de changement dans l'efficacité des synapses a été suggéré pour la première fois par **Santiago Ramon y Cajal (1894)**.

Il pense aussi que la mémoire était stockée en termes d'augmentation du nombre de synapses entre les neurones.

Très visionnaire, car ces deux aspects sont toujours au coeur des théories sur les bases biologiques de l'apprentissage et de la mémoire.

( <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874022/> )

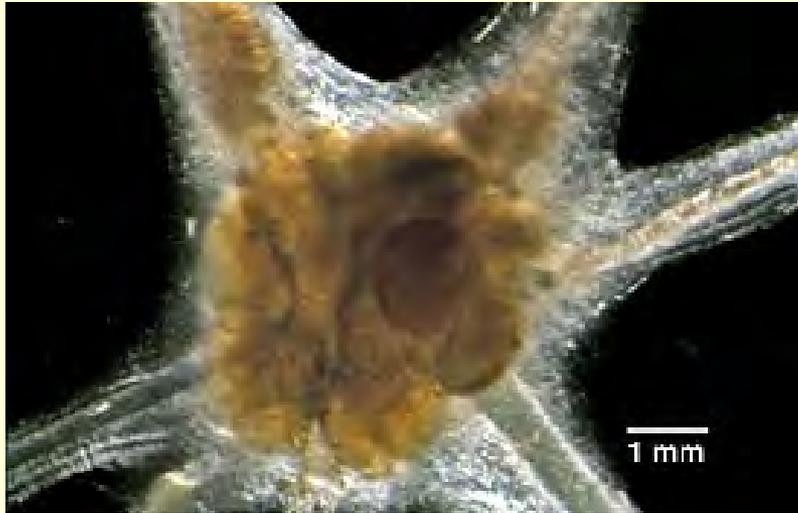
Pour étudier les changements neuronaux qui accompagnent l'apprentissage et la mémoire, il a fallu trouver des systèmes vivants où l'on pouvait les mettre en relation avec des formes d'apprentissage simples.

De 1969 à 1979, plusieurs de ces modèles ont été utilisés :

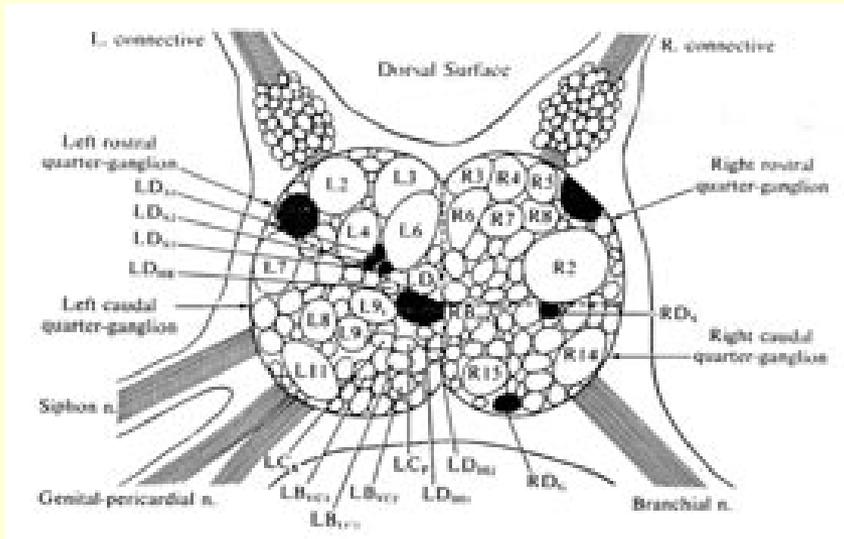
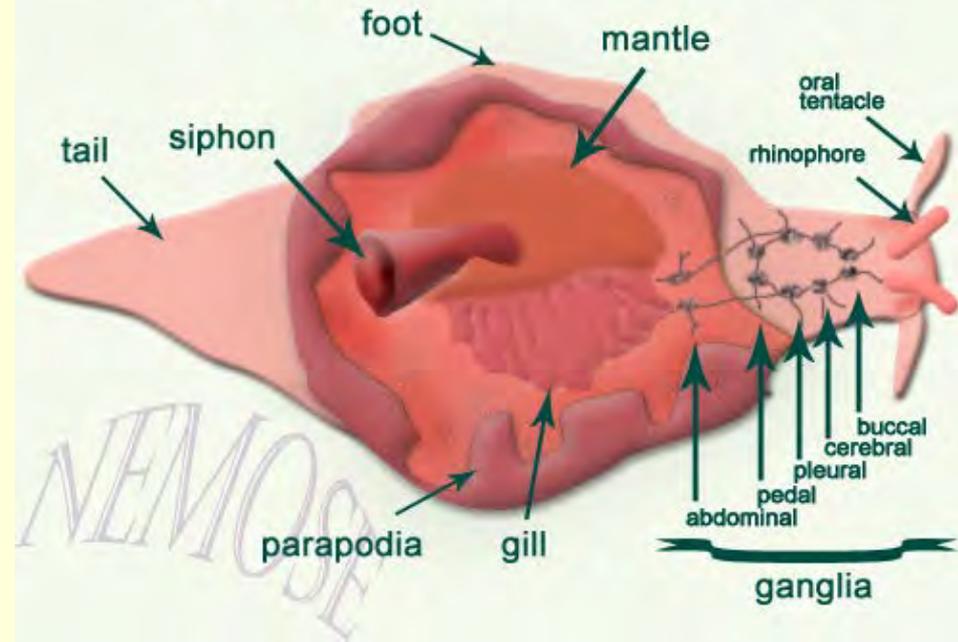
- the flexion reflex of cats ([Spencer et al. 1966](#));
- the eye-blink response of rabbits ([Thompson et al. 1983](#));
- and a variety of reflex behaviors in invertebrate systems, including **the gill-withdrawal reflex of *Aplysia* (Kandel and Tauc 1963)**;
- the escape reflex of *Tritonia* ([Willows and Hoyle 1969](#)), and various behavioral modifications in *Hermisenda* ([Alkon 1974](#)),
- *Pleurobranchaea* ([Mpitsos and Davis 1973](#)),
- *Limax* ([Gelperin 1975](#)),
- crayfish ([Krasne 1969](#)),
- and honeybees ([Menzel and Erber 1978](#)).



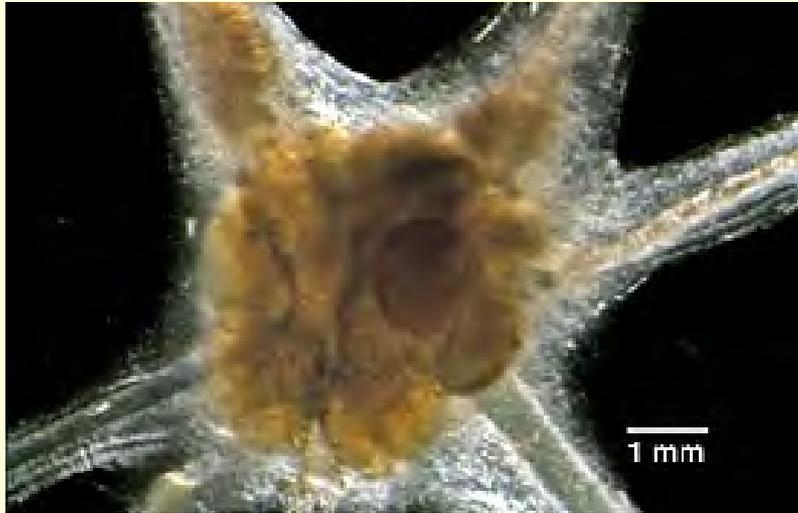
Des systèmes simples avec peu de neurones (20 000 pour l'Aplysie)



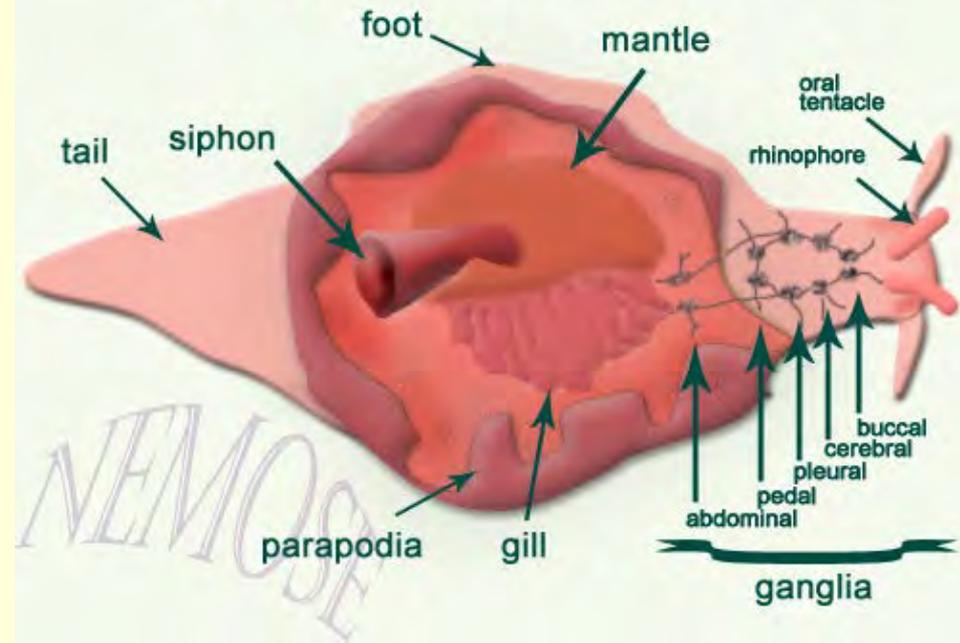
# *Aplysia californica*



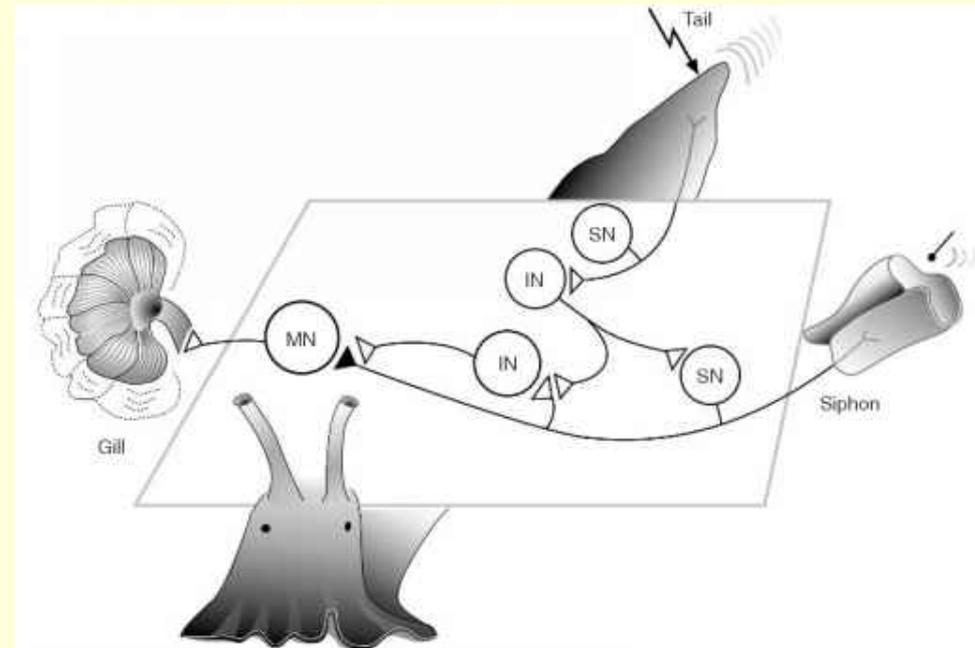
Des systèmes simples avec peu de neurones (20 000 pour l'Aplysie)



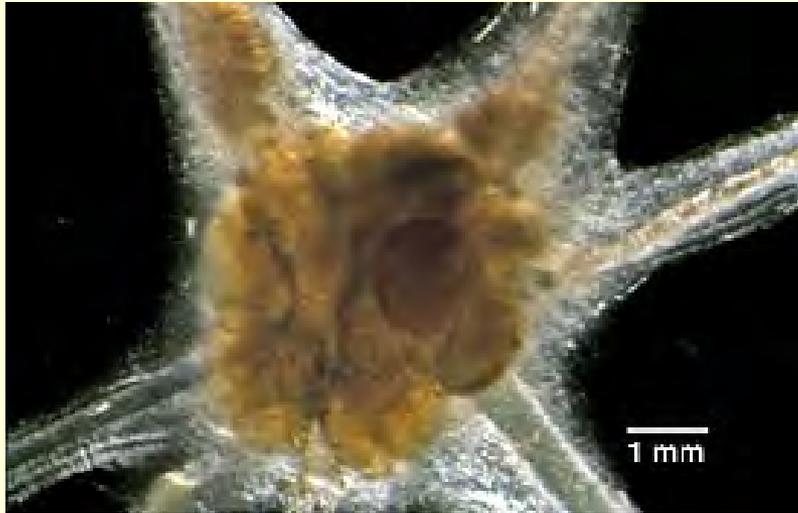
# *Aplysia californica*



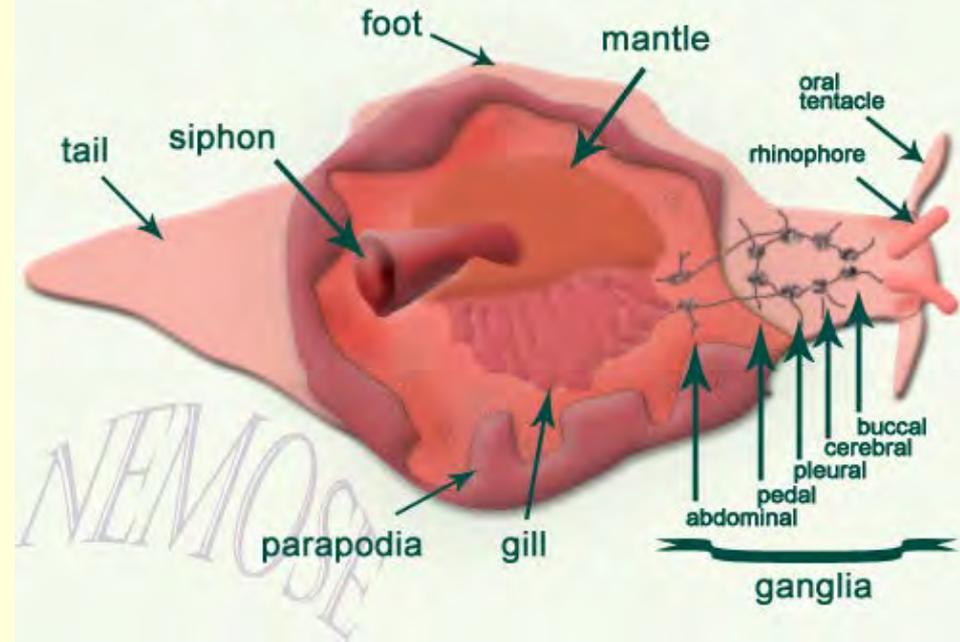
permettant d'identifier les sites dans les circuits nerveux où ont lieu les modifications.



Des systèmes simples avec peu de neurones (20 000 pour l'Aplysie)

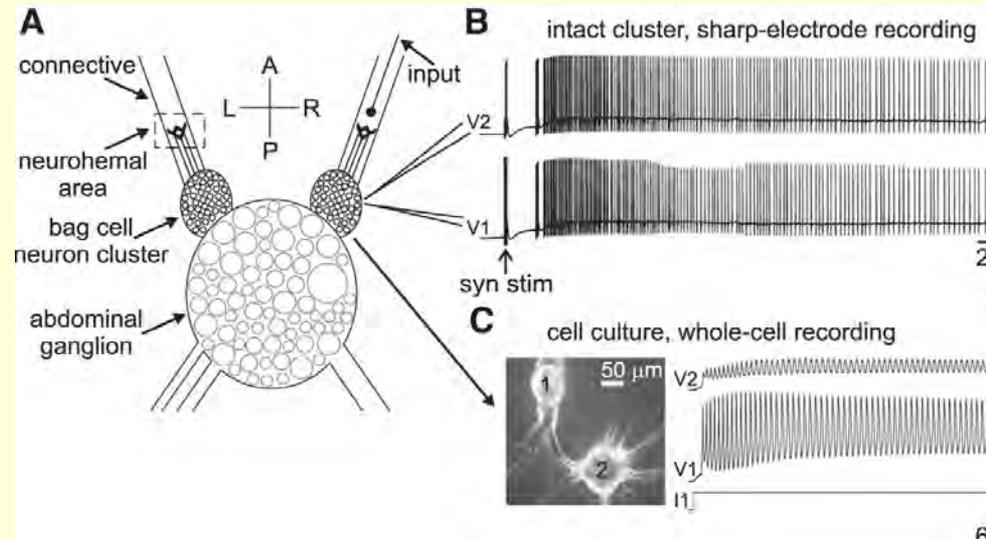


# *Aplysia californica*

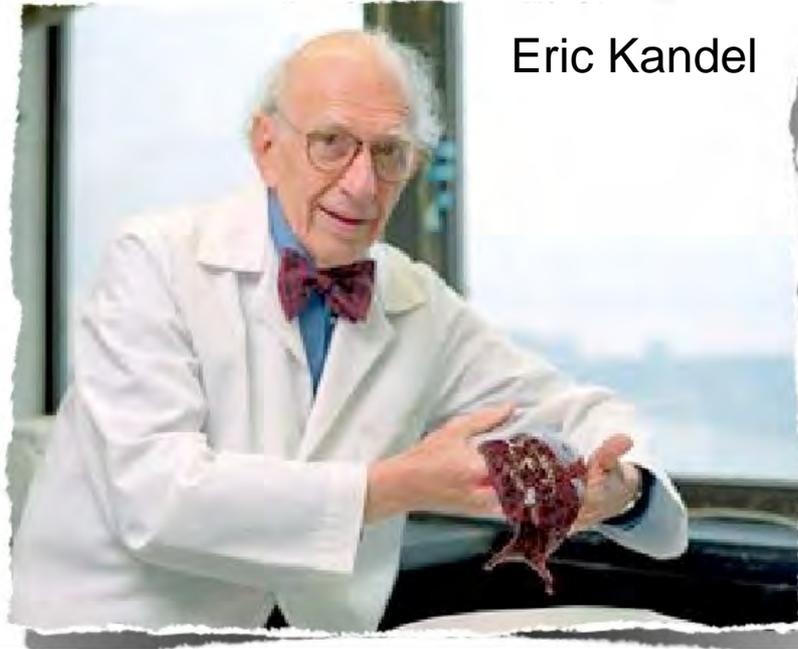


permettant d'identifier les sites dans les circuits nerveux où ont lieu les modifications

grâce à des enregistrements électrophysiologiques dans des neurones identifiables.



## Lesson 5 - The role of Neurons in Memory formation



Eric Kandel

Friday, 13 April 2012



*Aplysia californica*



Vincent Castellucci

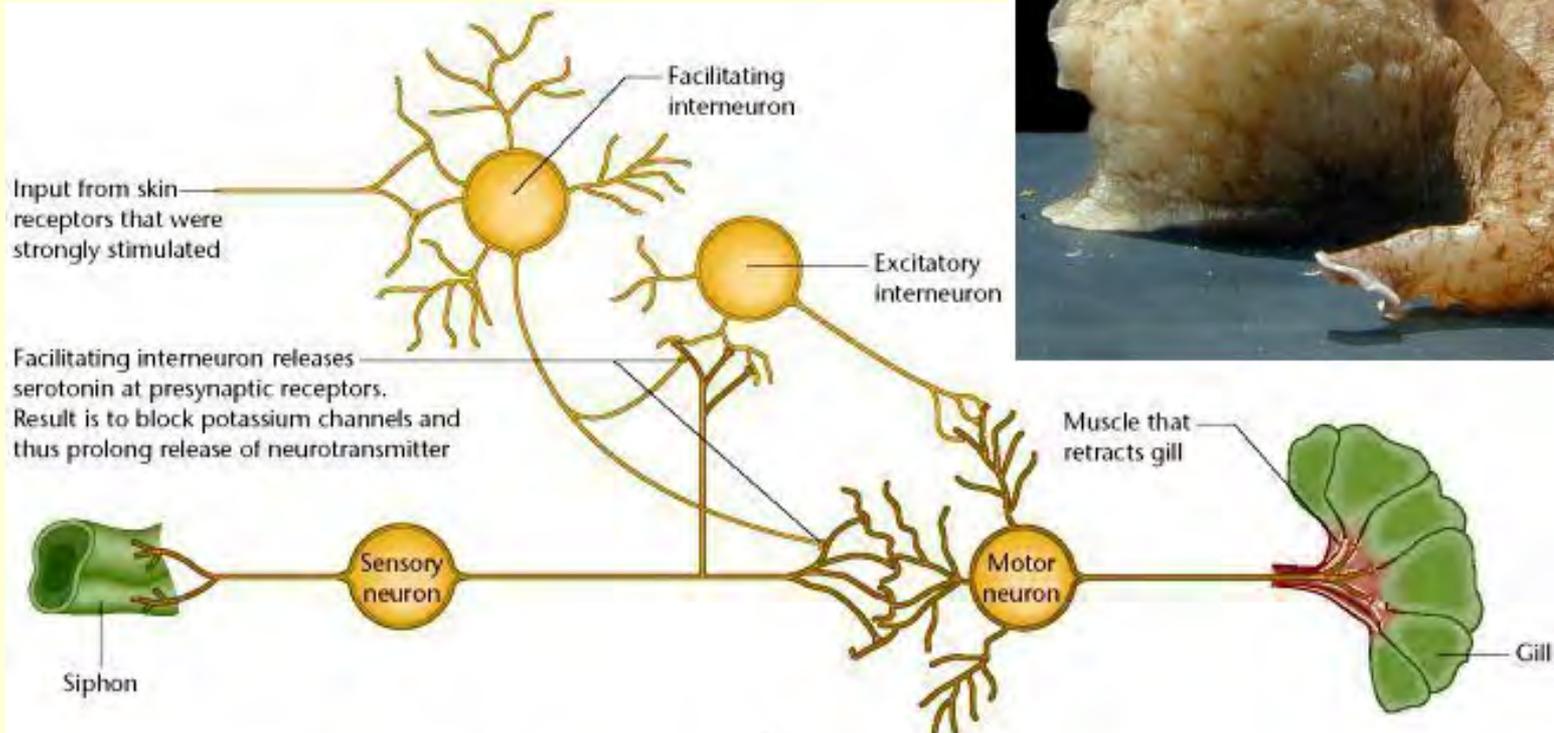
**Sur les épaules de Darwin**, par Jean Claude Ameisen  
**Dans l'oubli de nos métamorphoses**  
samedi 18 juin **2016**

<https://www.franceinter.fr/emissions/sur-les-epaules-de-darwin/sur-les-epaules-de-darwin-18-juin-2016>

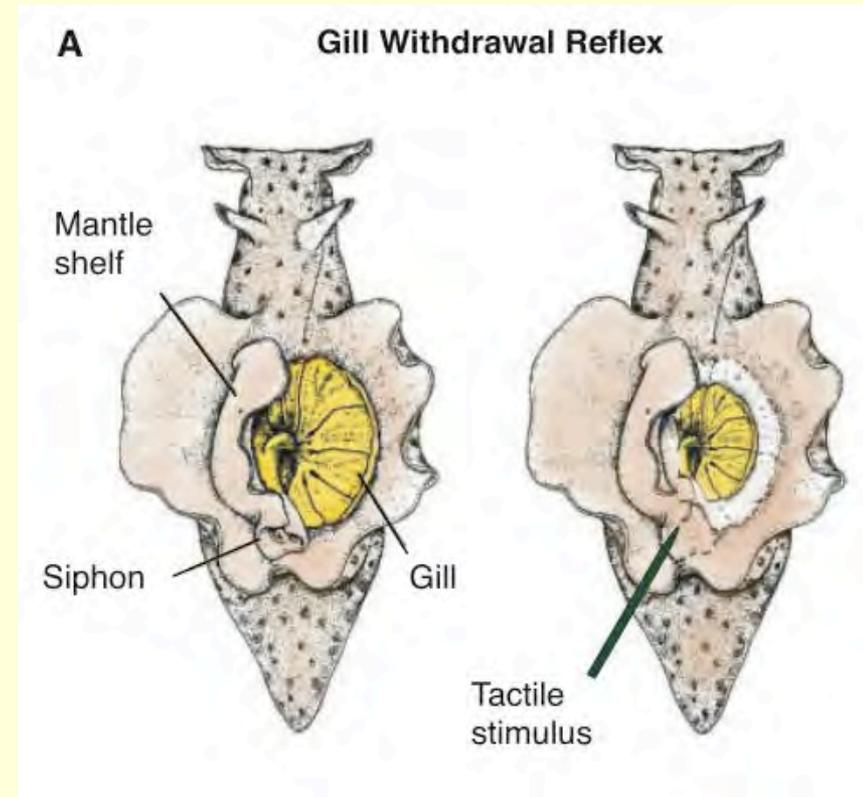
- Kandel E, Dudai Y, Mayford M. **The molecular and systems biology of memory**. Cell **2014**, 157:163-85.
- Eric Kandel. **The Age of Insight: The Quest to Understand the Unconscious in Art, Mind, and Brain, from Vienna 1900 to the Present**. Random House, **2012**.
- Eric Kandel. **In Search of Memory - The Emergence of a New Science of Mind**. WW Norton & C°, **2007**.

**Donc déjà chez un mollusque comme l'aplysie,**

avec les circuits que font  
ses 20 000 neurones...

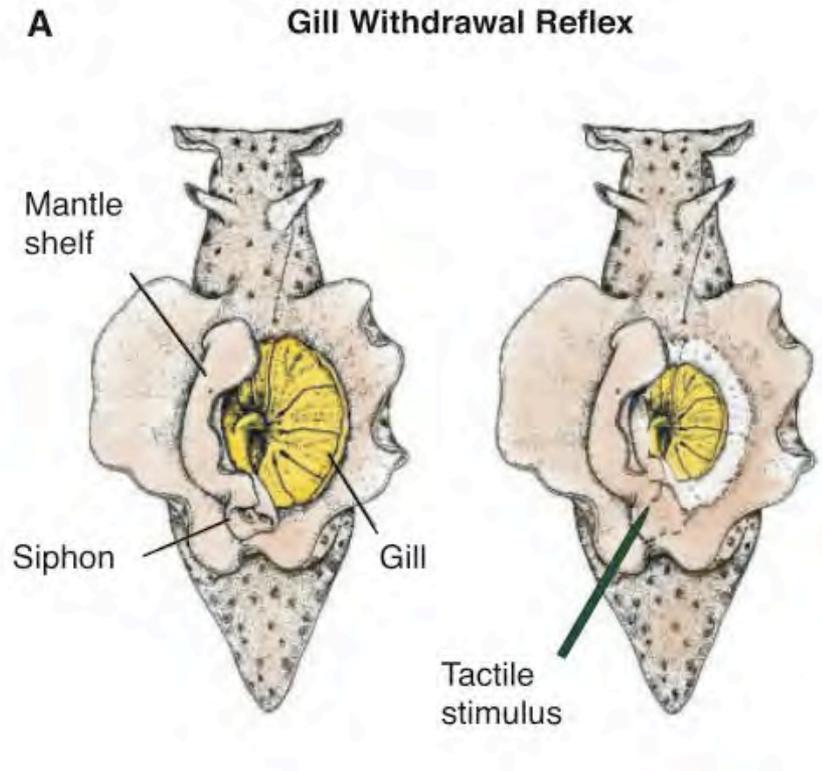
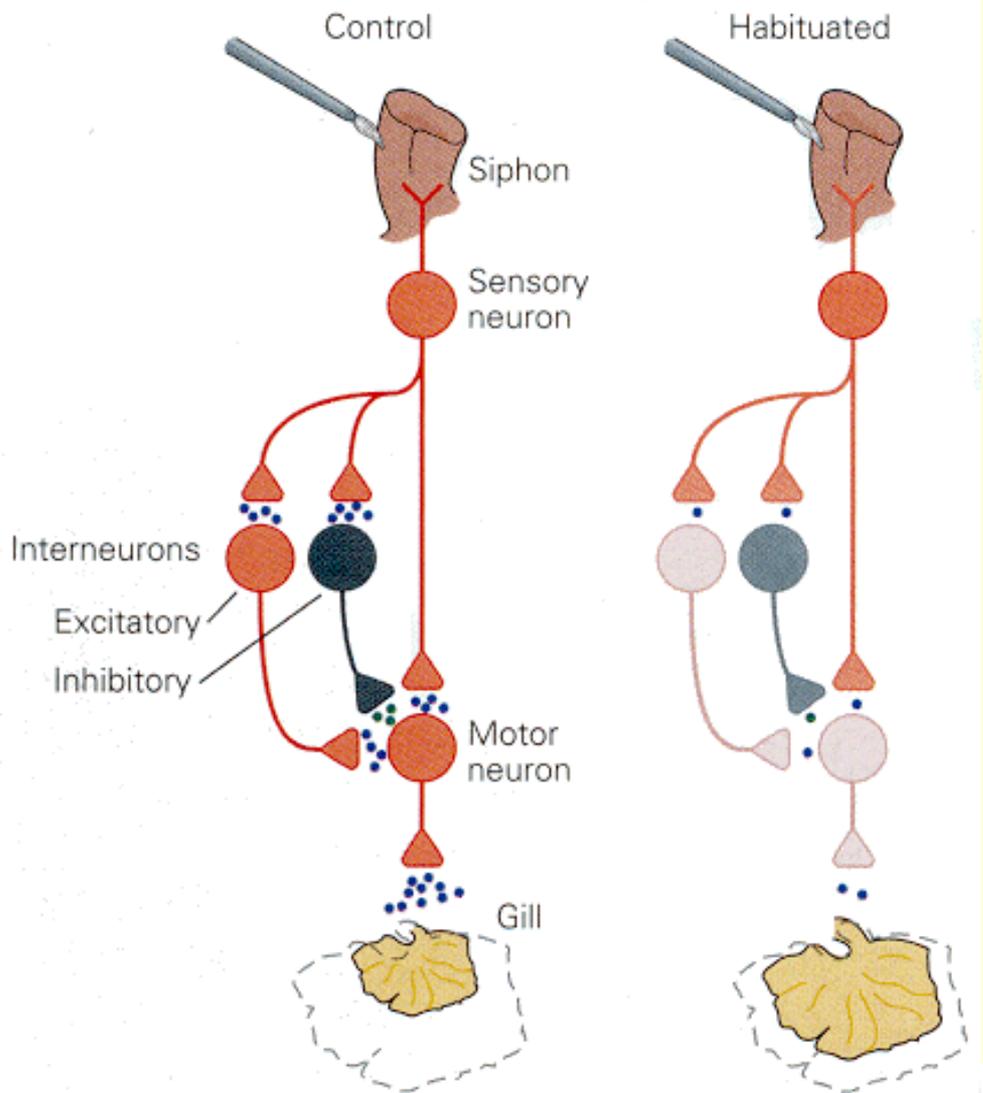


...on voit apparaître des formes  
simples d'apprentissage et de  
mémoire



## L'habituation

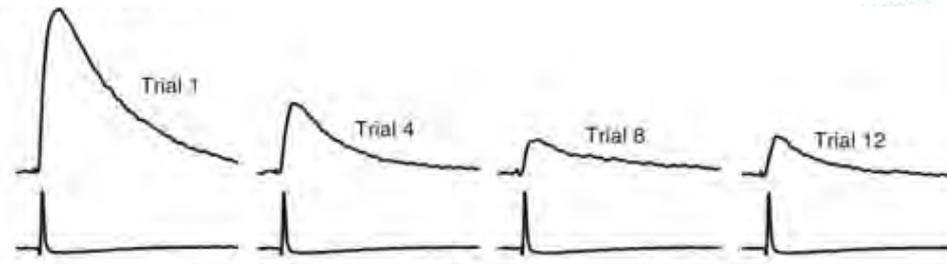
- Exemple chez l'humain :  
l'horloge que l'on n'entend plus



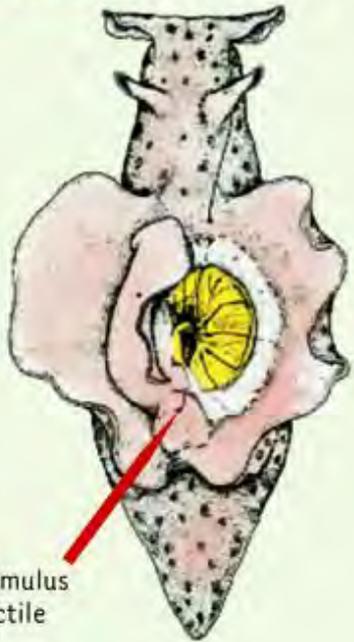
## L'habituation

Au niveau synaptique :

**diminution de la libération des neurotransmetteurs.**

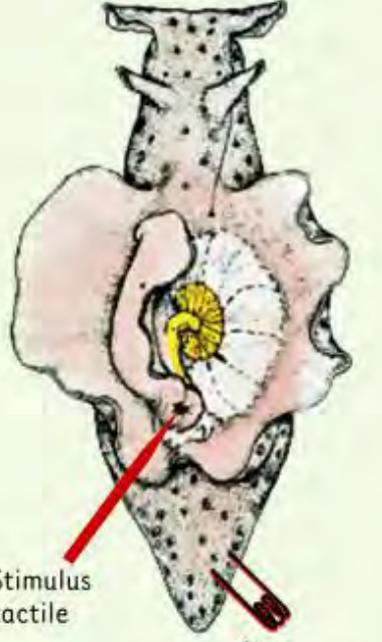


État de l'ouïe



Stimulus tactile

Sensibilisation



Stimulus tactile

Choc sur la queue

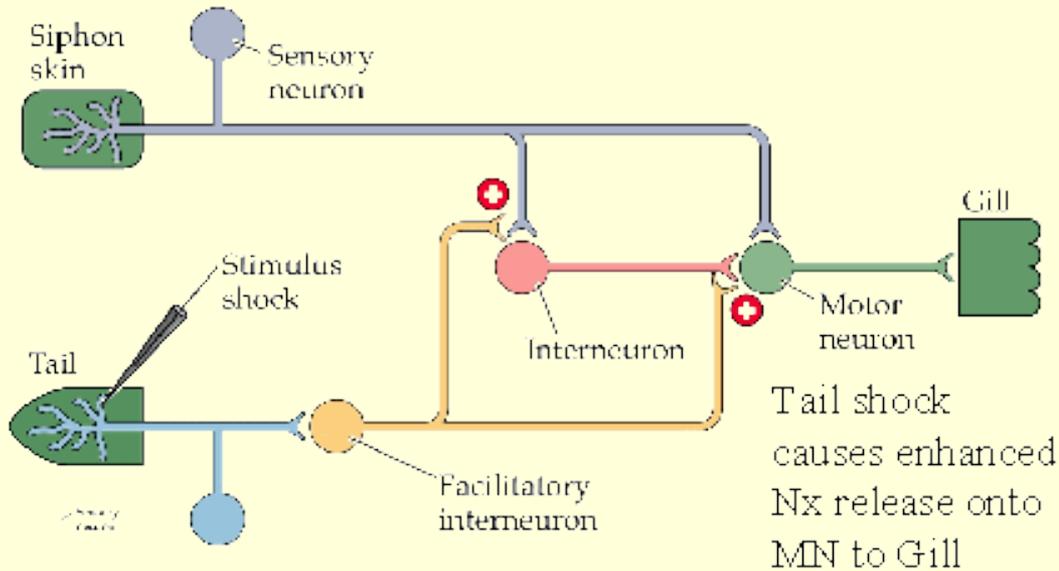
Autre mécanisme d'apprentissage :

## La sensibilisation

Exemple : on réagit davantage à un faible son après en avoir entendu un très fort

(on va sans doute remarquer la sonnerie de l'horloge après que le détecteur de fumée soit parti)

(A)



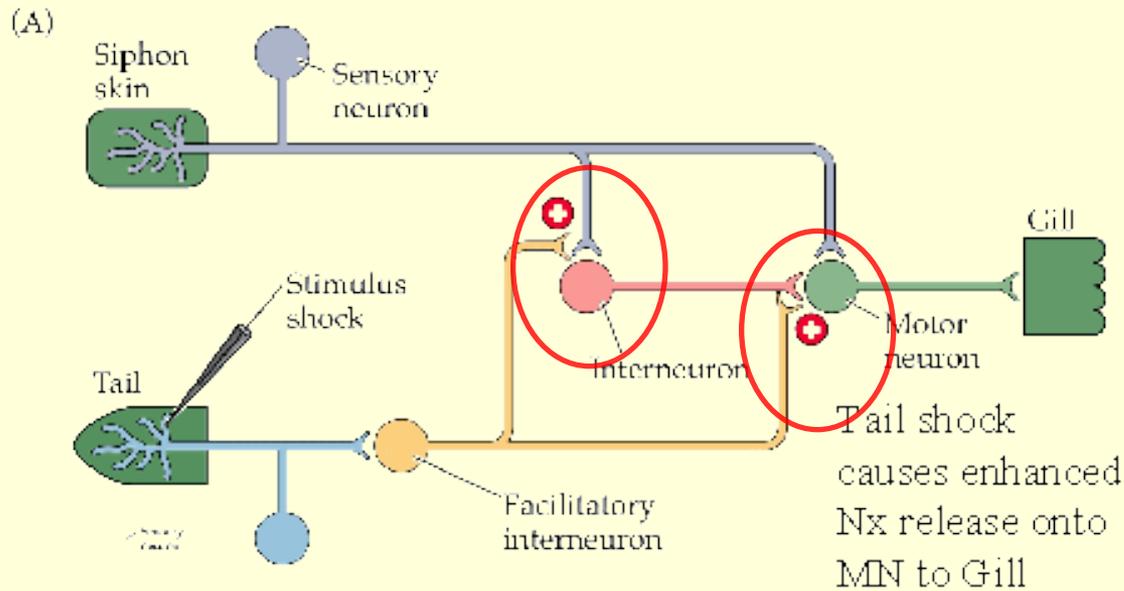
Autre mécanisme  
d'apprentissage :

## La sensibilisation

Au niveau synaptique :

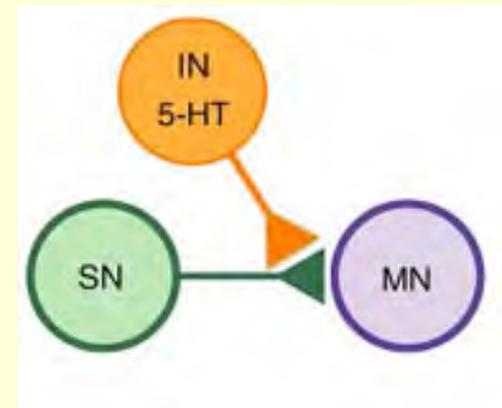
**augmentation de la libération**  
des neurotransmetteurs.

([Castellucci et al. 1970, 1974, 1976](#); [Zucker et al. 1971](#); for early reviews, see [Kandel 1976](#); [Carew and Sahley 1986](#)).



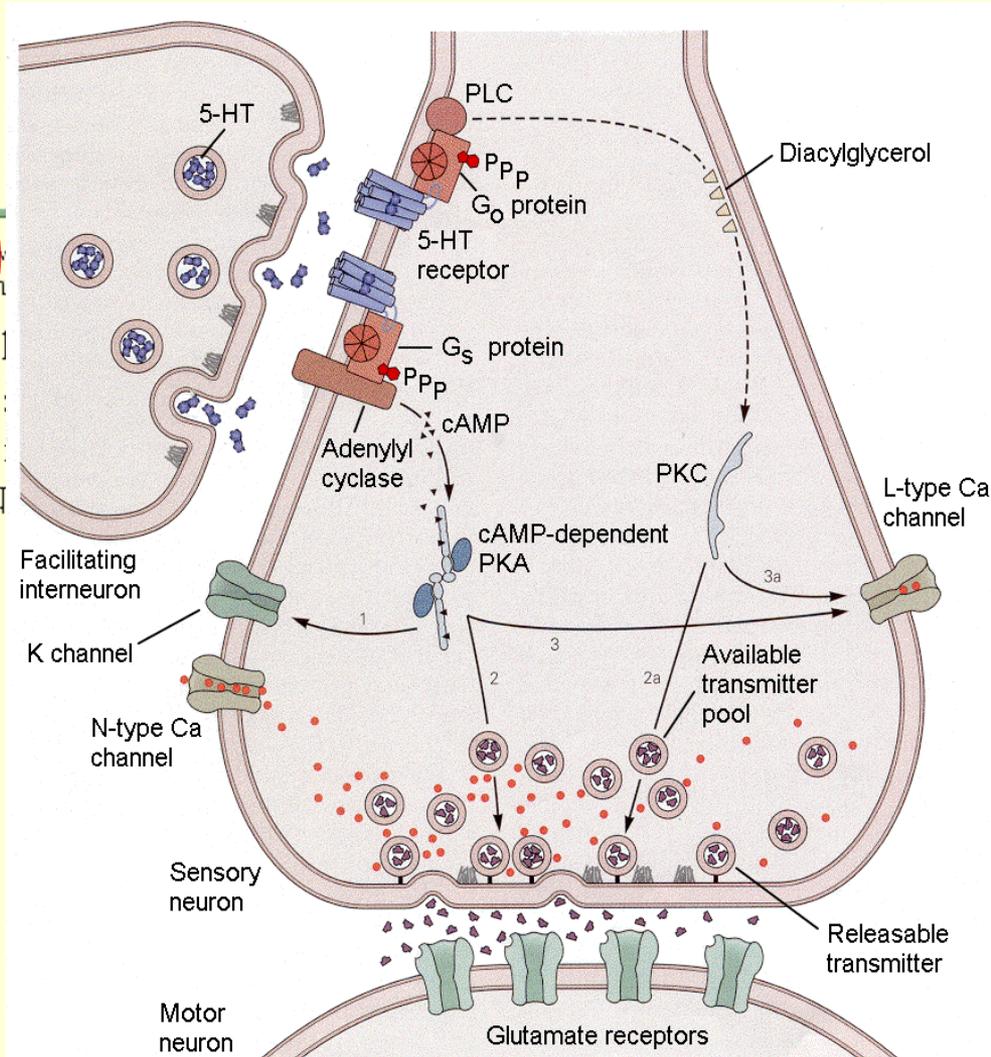
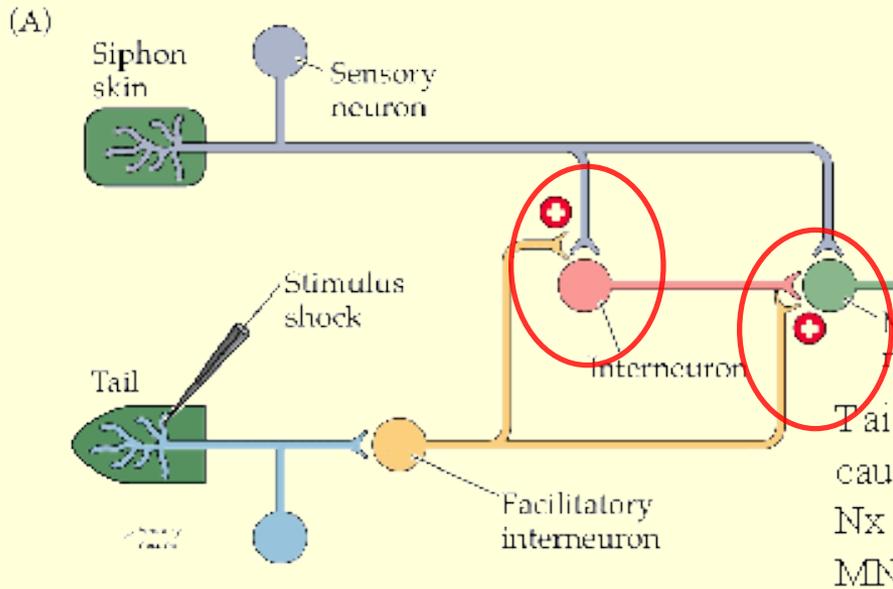
Autre mécanisme  
d'apprentissage :

## La sensibilisation



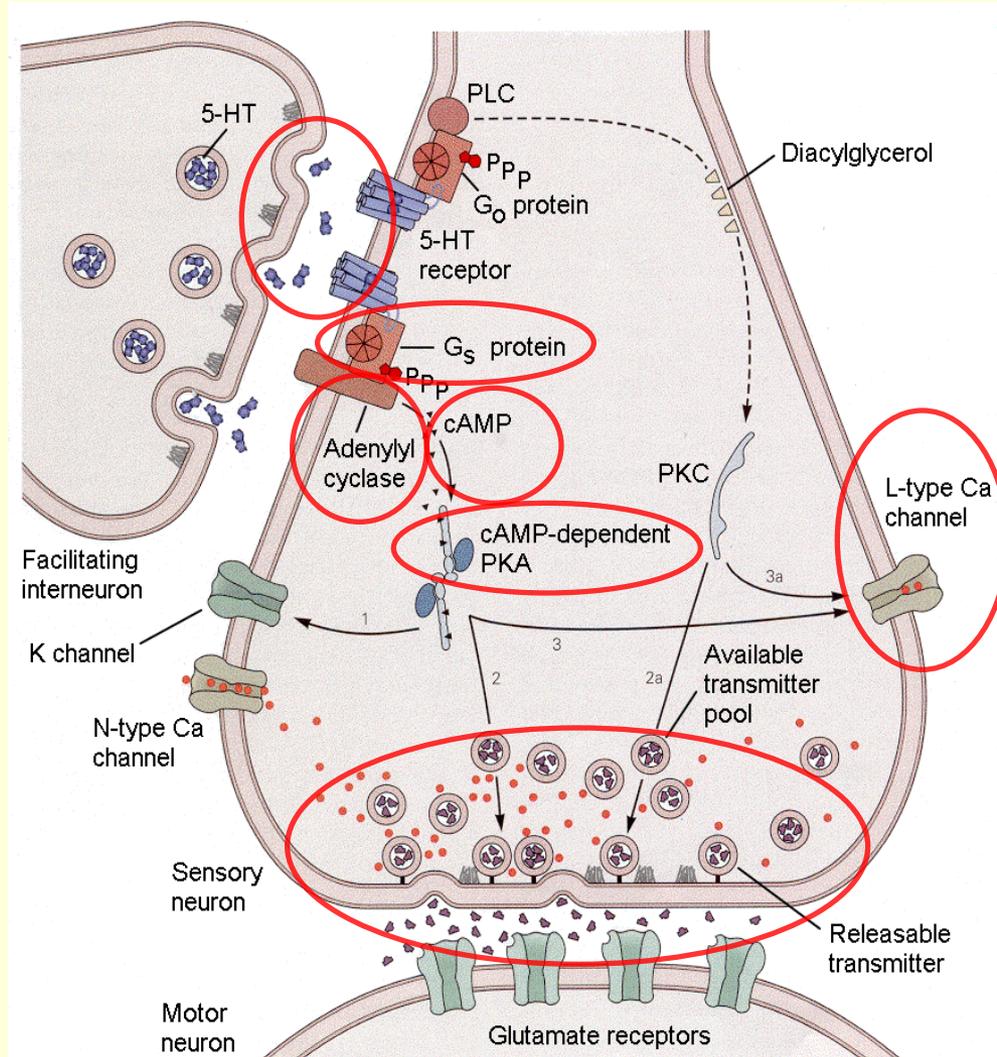
Autre mécanisme  
d'apprentissage non-associatif :

## La sensibilisation



Autre mécanisme  
d'apprentissage non-associatif :

## La sensibilisation



# Mémoires

Associatives

Non associatives

*Conditionnement*

*classique et opérant*

**Habituation et Sensibilisation**

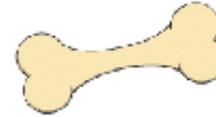
# Conditionnement classique

On apprend que 2 stimuli sont associés.

Before conditioning

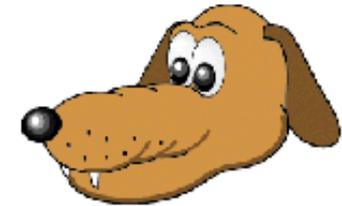
**FOOD  
(UCS)**

**SALIVATION  
(UCR)**



**BELL**

**NO RESPONSE**



During conditioning

**BELL +  
FOOD  
(UCS)**

**SALIVATION  
(UCR)**

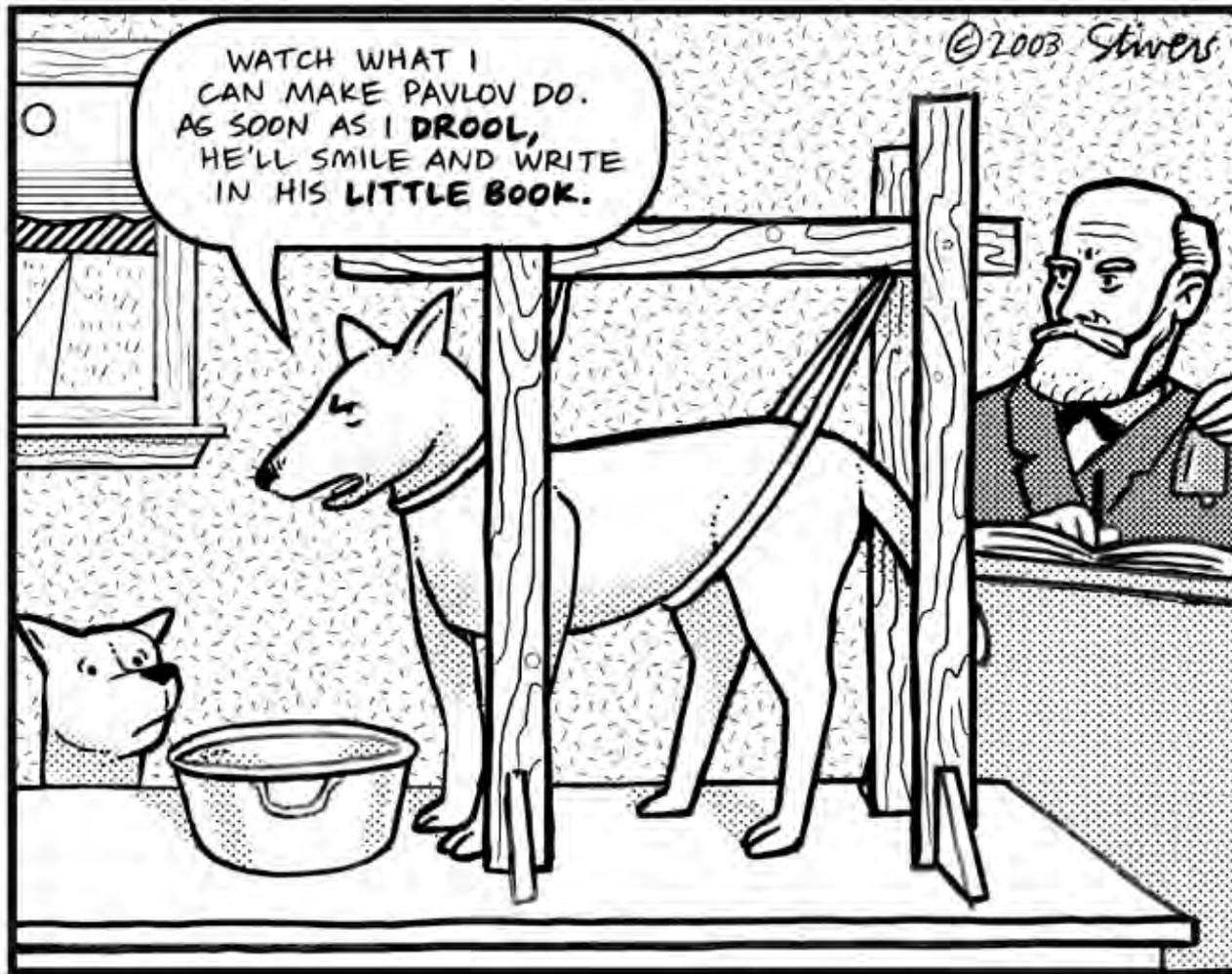


After conditioning

**BELL  
(CS)**

**SALIVATION  
(CR)**





**TOUS LES JOURS  
JE LAVE MON CERVEAU  
AVEC LA PUB**

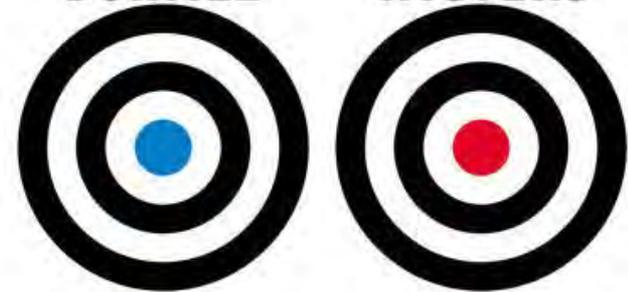


« Je suis effrayé par les automatismes qu'il est possible de créer à son insu dans le système nerveux d'un enfant.

Il lui faudra dans sa vie d'adulte une chance exceptionnelle pour s'évader de cette prison, s'il y parvient jamais. »

- Henri Laborit

**LES MÉDIAS VEILLENT  
DORMEZ CITOYENS**





# Éloge de la suite

autour d'Henri Laborit et d'autres parcours qui l'ont croisé

À PROPOS  
DU FILM  
→

- POURQUOI CE FILM ?
- FINANCEMENT
- PERSONNAGES
- BANDE-ANNONCE



- POURQUOI CE SITE ?
- BIOGRAPHIES
- LIVRES
- ARTICLES
- AUDIO
- VIDÉO
- PHOTOS
- CITATIONS
- CONTACT

LA SUITE... (INFLUENCES DEPUIS SON DÉCÈS EN 1995, ET PROJETS EN COURS)



LE FILM !

Découvrez le film « Sur les traces d'Henri Laborit » associé à ce site !

Publié le 21 novembre 2014 • Laisser un commentaire

Consultez les sections du menu en haut à droite de la page pour tout



*"Tant qu'on n'aura pas diffusé très largement à cette planète la façon dont fonctionne leur cerveau, la façon dont ils l'utilisent et tant que l'on n'aura pas dit que jusqu'ici cela a toujours été pour dominer l'autre, il y a peu de chance qu'il y ait quoi que ce soit qui change."*

- Henri Laborit, dernière phrase du film *Mon oncle d'Amérique* (1980)

Né en 1914, Henri Laborit fut d'abord chirurgien de la marine française où il bouscula plusieurs concepts de la médecine.

DERNIÈRES PUBLICATIONS SUR LE SITE :

OÙ ÊTES-VOUS ?



LA SUITE... LE FILM !

Sur les traces d'Henri Laborit – Partie 2 : Biologie

Vous êtes sur un site web qui tente de rassembler le plus de documents possible autour de l'œuvre d'Henri Laborit dans le but d'en faire profiter gratuitement le plus grand nombre. Un film en préparation sur des parcours qui ont croisé Laborit utilise également ce site comme vitrine.

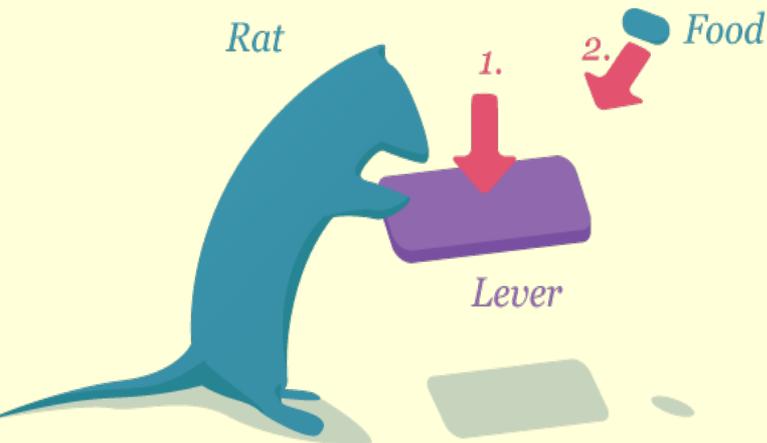
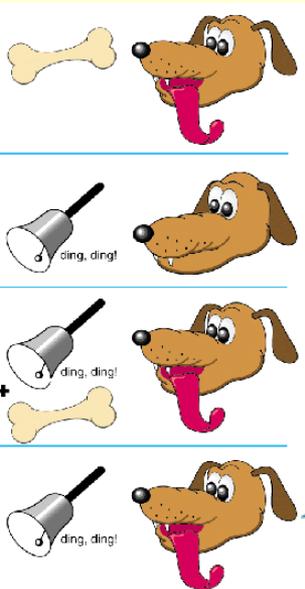
www.elogedelasuite.net

# Mémoires

## Associatives

### Conditionnement

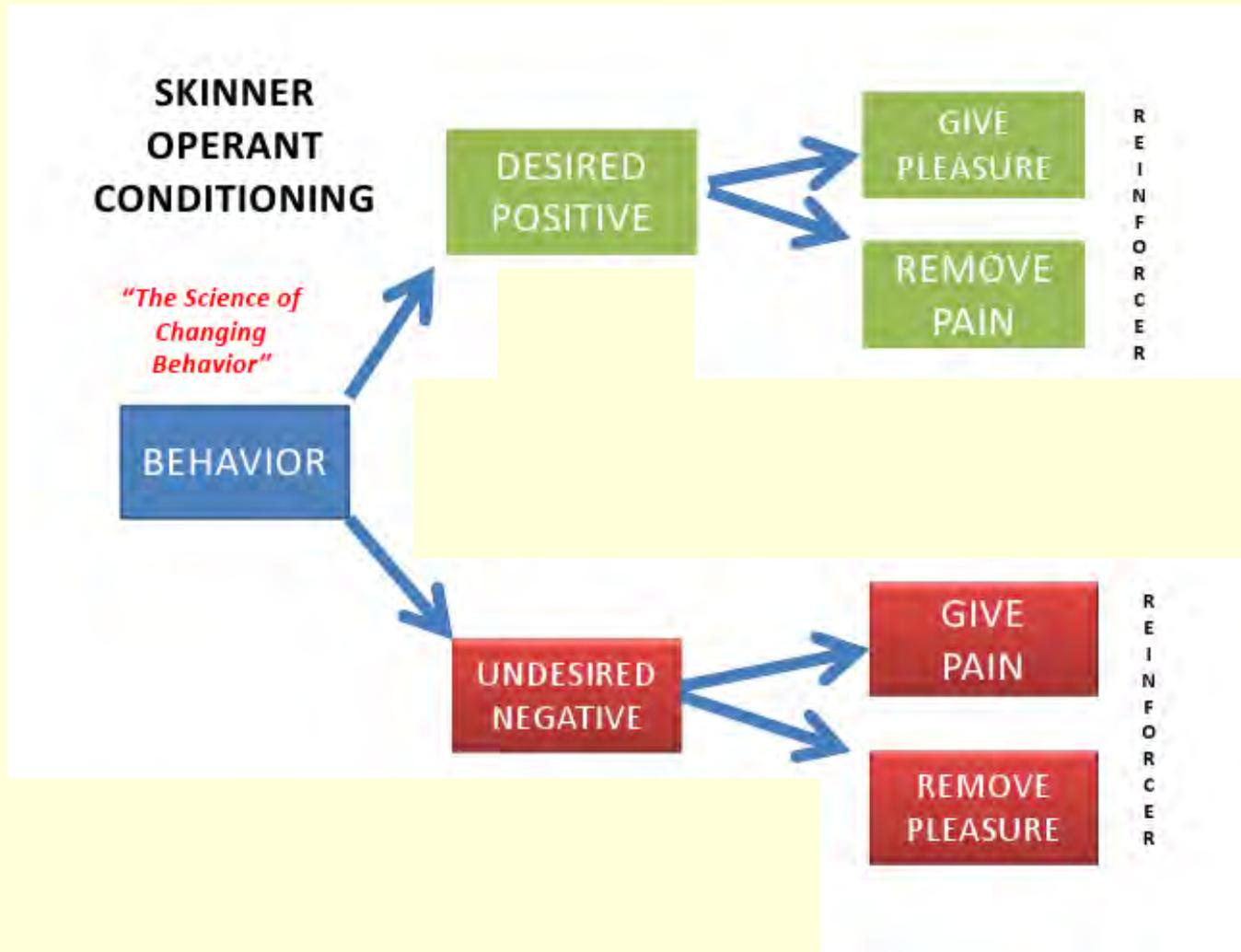
**classique** et **opérant positif**  
(récompense)



# Conditionnement opérant négatif (punition)

METTRE DE LA CRÈME SOLAIRE À LA PLAGE  
METTRE DE LA CRÈME SOLAIRE À LA P





Plus la récompense ou la punition est proche du comportement dans le temps, plus le conditionnement est efficace.

# Mémoire à long terme

« on apprend sans s'en rendre compte »

**Implicite (Non-déclarative)**

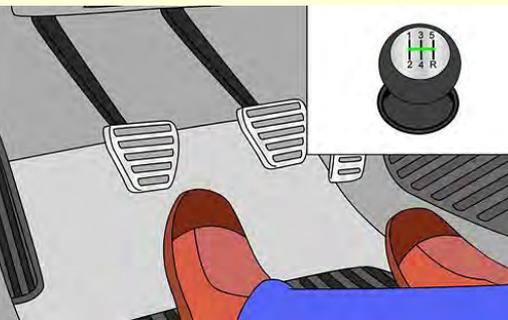
Non associatives

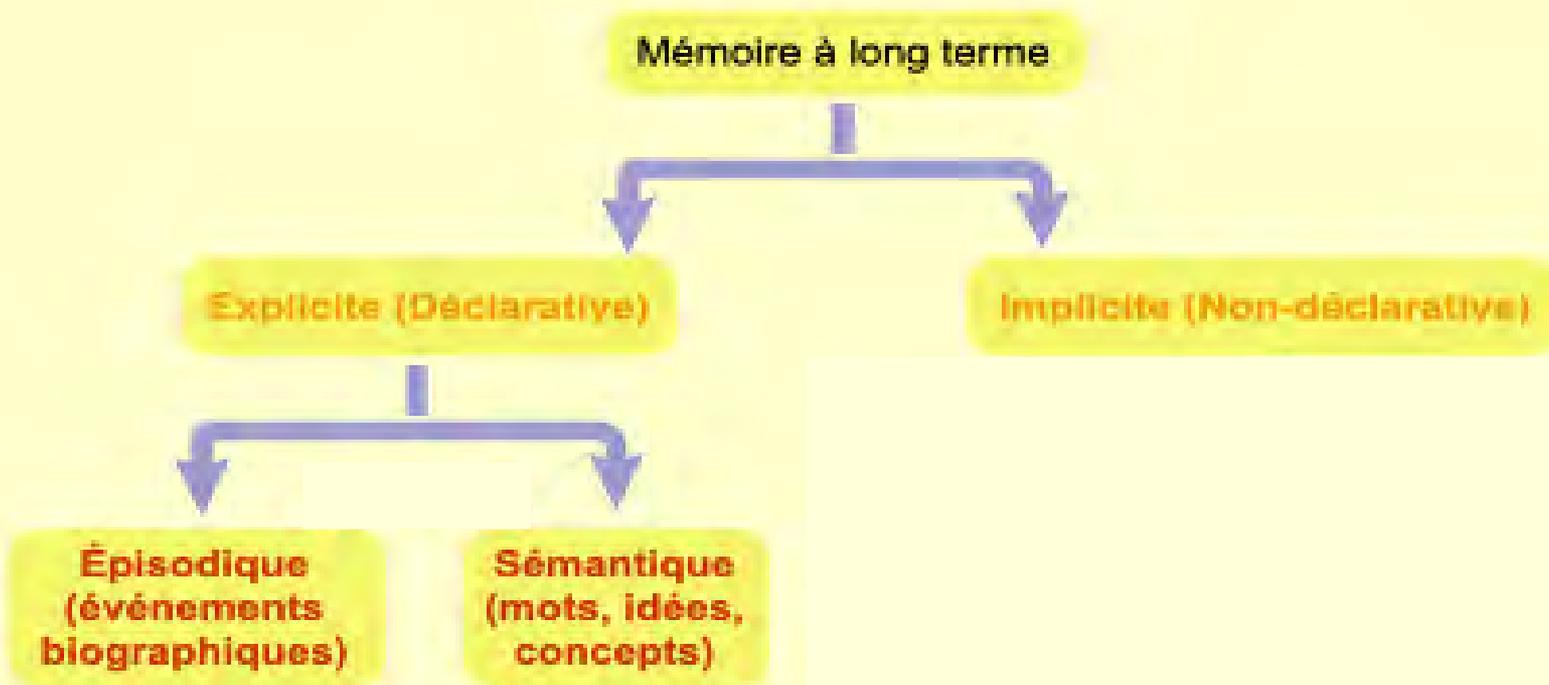
**Habitude**  
**Sensibilisation**

Associatives

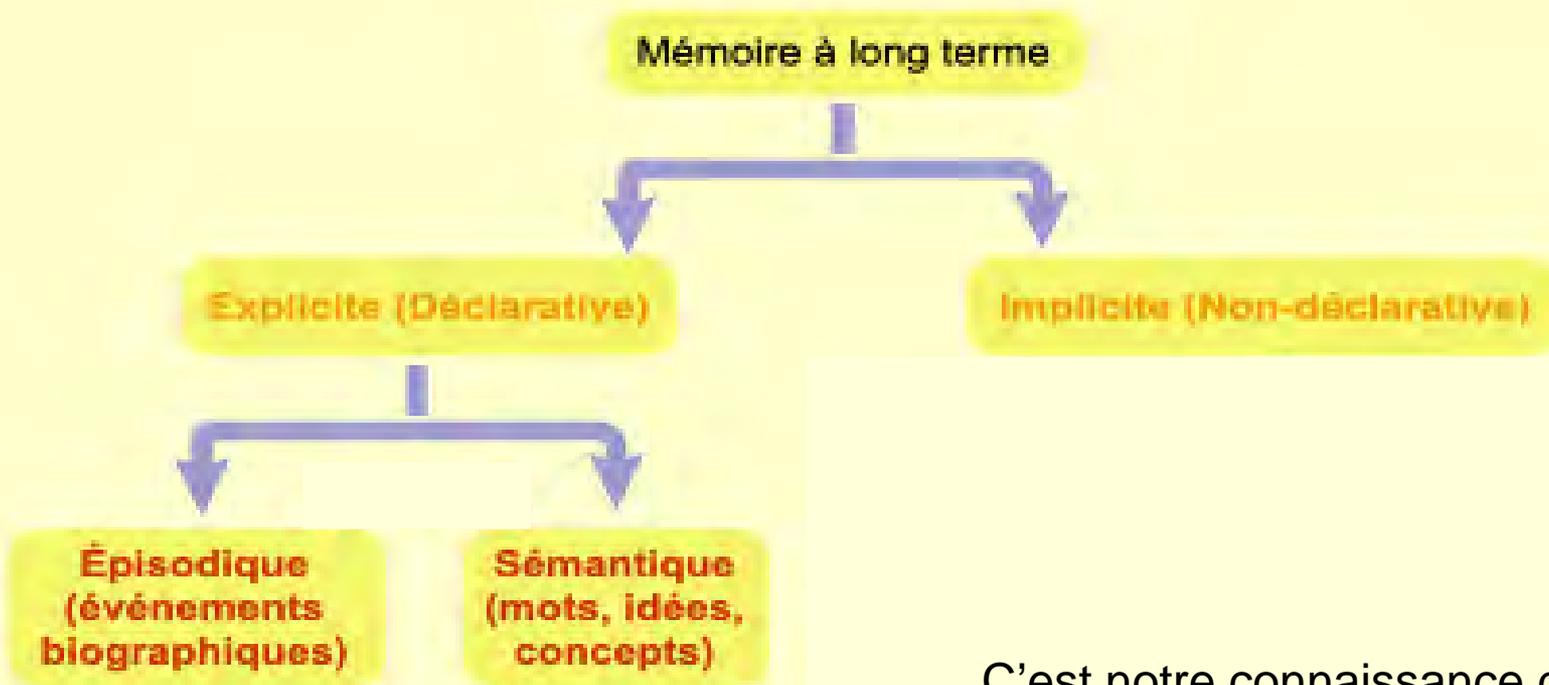
**Conditionnement**  
**classique et opérant**

**Procédurale**  
(habiletés)



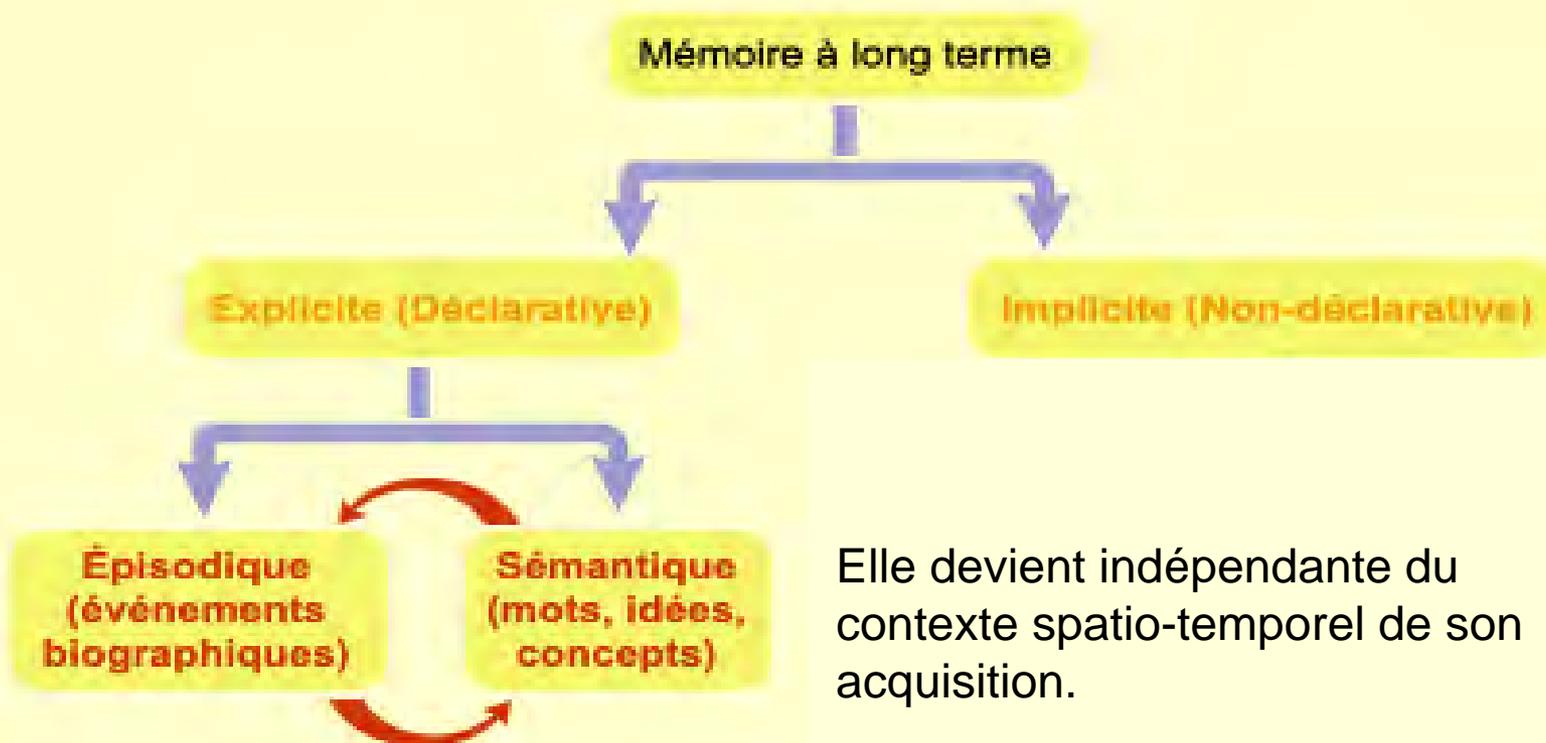


On est l'acteur des événements qui sont mémorisés avec tout leur contexte et leur charge émotionnelle.



C'est notre connaissance du monde dont une grande partie nous est accessible rapidement et sans effort.





Elle devient indépendante du contexte spatio-temporel de son acquisition.



Mémoire à long terme

Explicite (Déclarative)

Implicite (Non-déclarative)

Épisodique  
(événements  
biographiques)

Sémantique  
(mots, idées,  
concepts)

Non associatives

**Habitude**  
**Sensibilisation**

Associatives

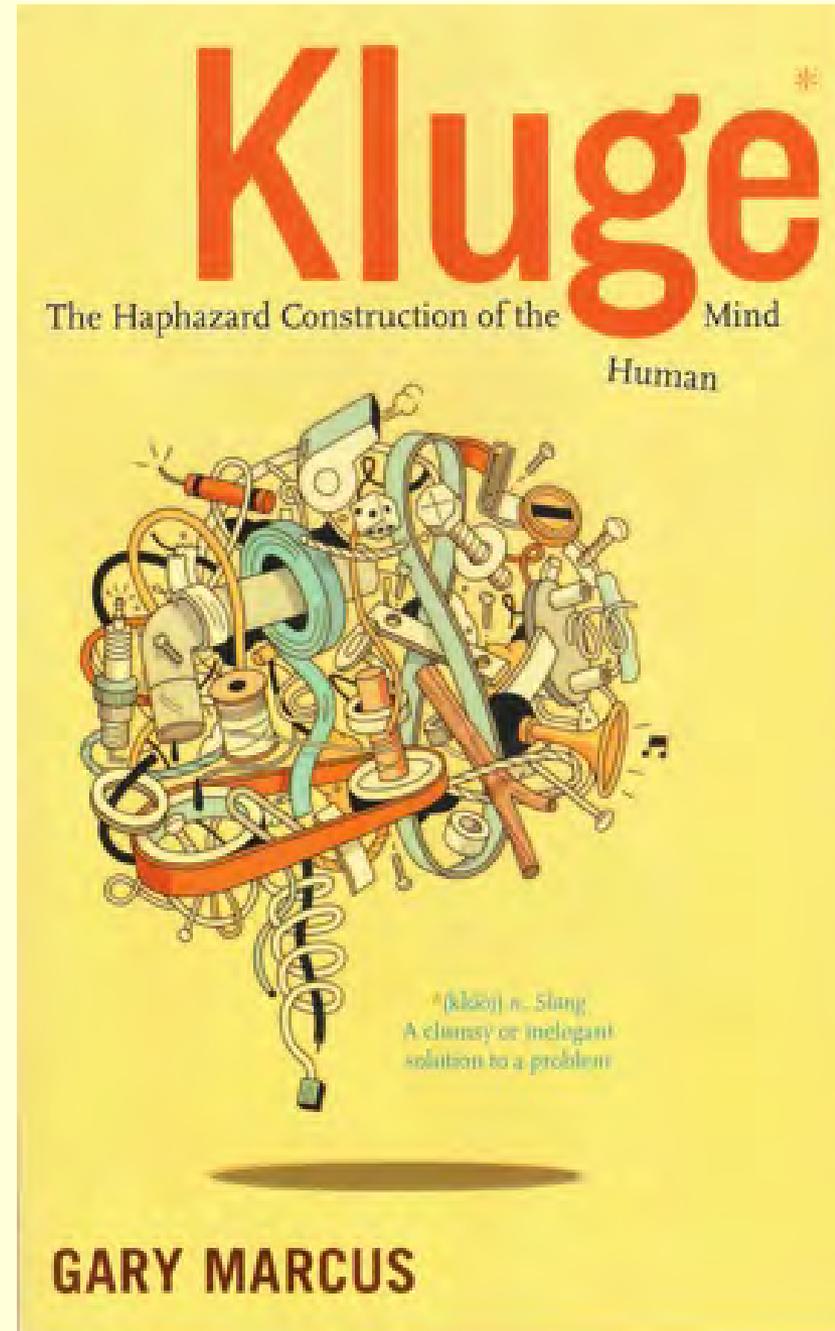
**Conditionnement**  
**classique et opérant**

**Procédurale**  
(habiletés)



Un premier champ d'investigation de la recherche sur la mémoire chez les mammifères fut **anatomique**.

Il révéla certaines régions cérébrales fortement impliquées dans certains types de mémoire.



# Mémoire à long terme

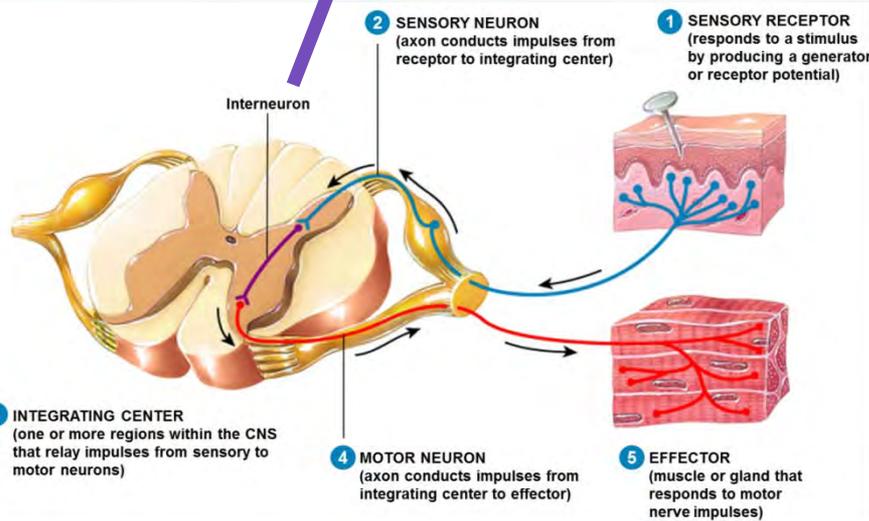
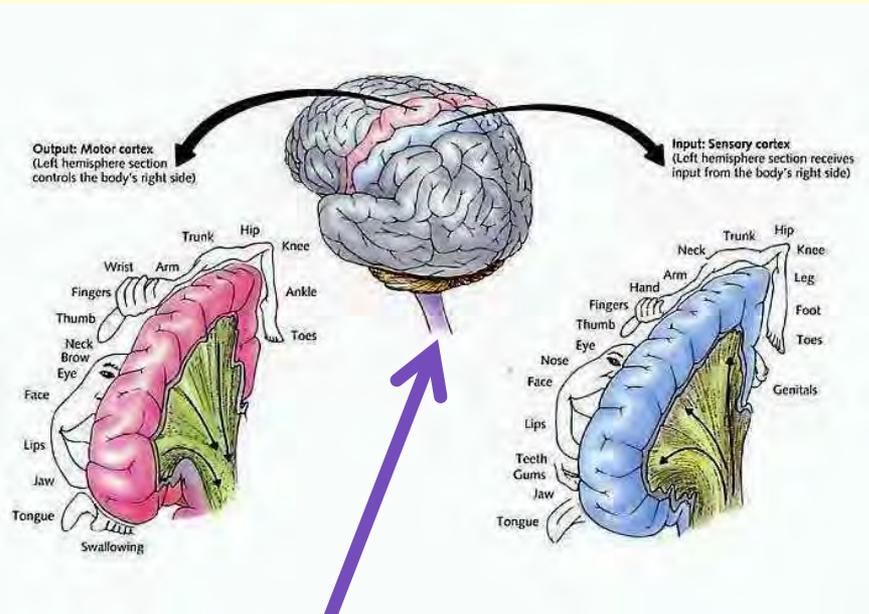
Implicite (Non-déclarative)

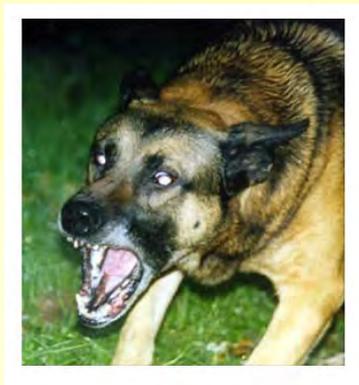
Non associatives

**Habituation**  
**Sensibilisation**

Associatives

**Conditionnement classique**



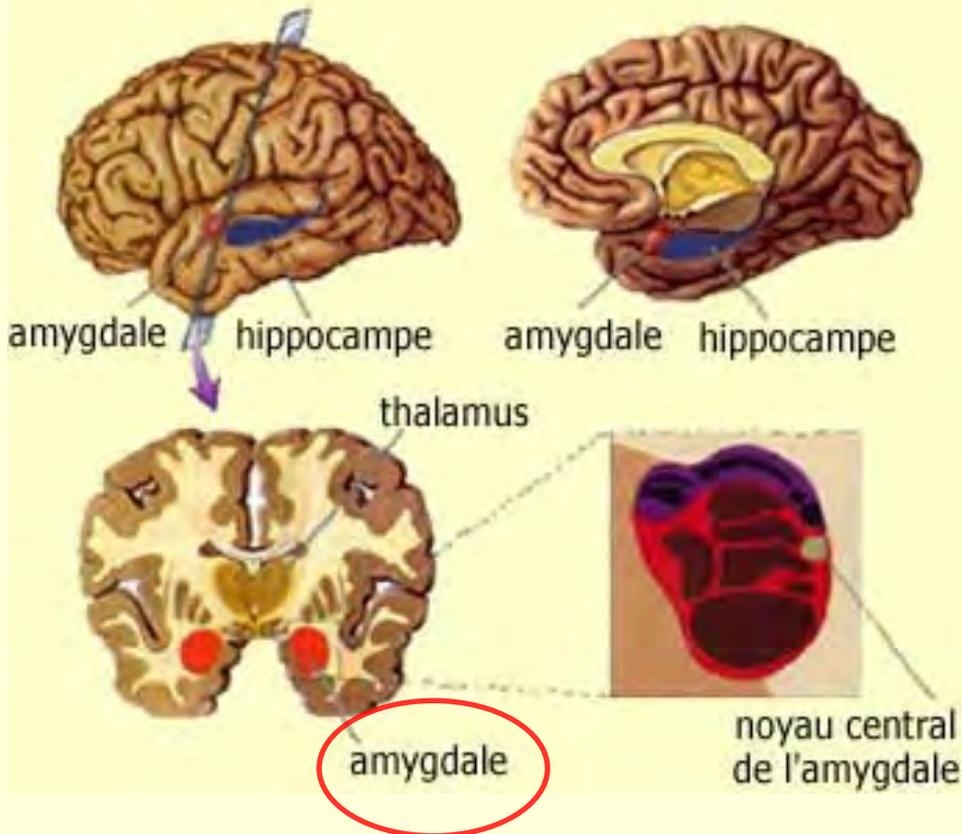


Mémoire à long terme



Implicite (Non-déclarative)

Peur conditionnée



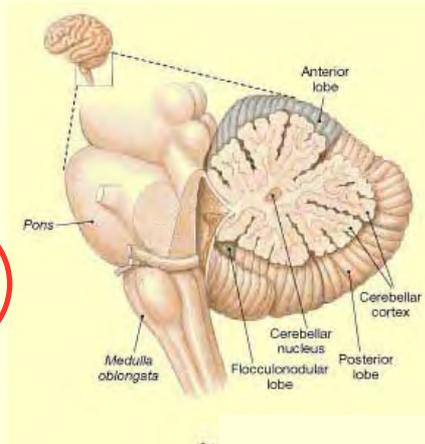
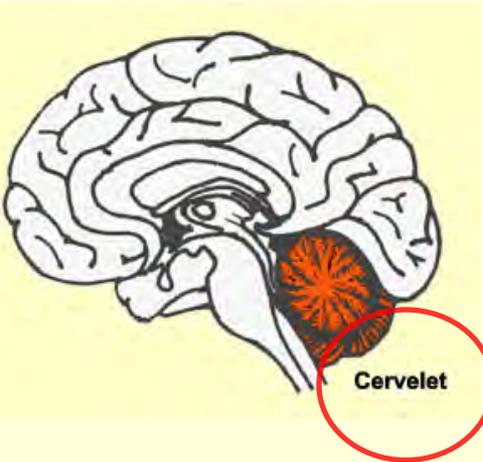
Non associatives

**Habituation**  
**Sensibilisation**

Associatives

**Conditionnement**  
**classique**

## Mémoire à long terme



Implicite (Non-déclarative)

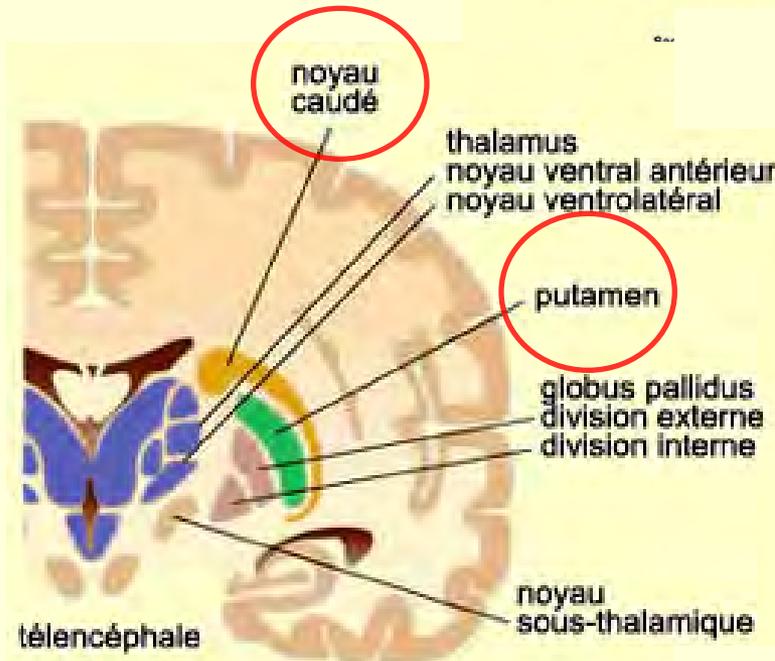
**Le BLOGUE** du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

Mardi, 13 octobre 2015

Le cortex moteur pas nécessaire pour exécuter une séquence de mouvement automatisée

**Conditionnement opérant**

**Procédurale**  
(habiletés)



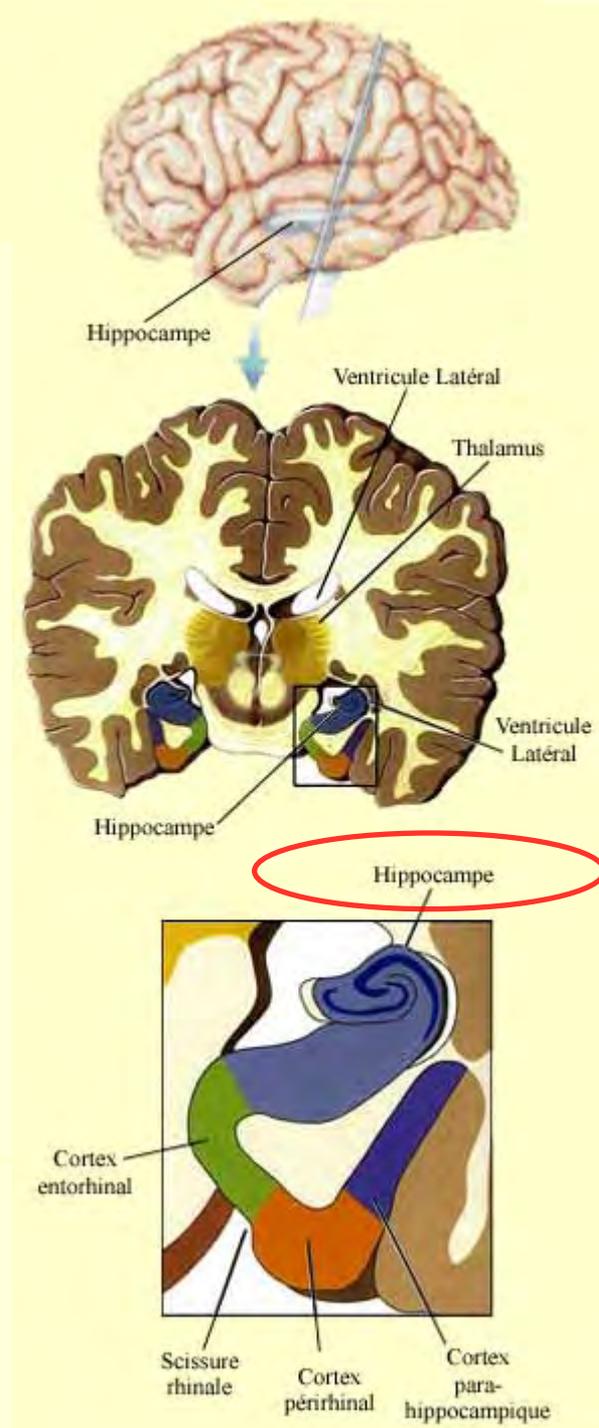
Mémoire à long terme

Explicite (Déclarative)

Épisodique  
(événements  
biographiques)

Sémantique  
(mots, idées,  
concepts)

Implique le **lobe temporal médian**, en particulier l'**hippocampe** ([Scoville and Milner 1957](#); [Squire 1992](#); [Schacter and Tulving 1994](#)).

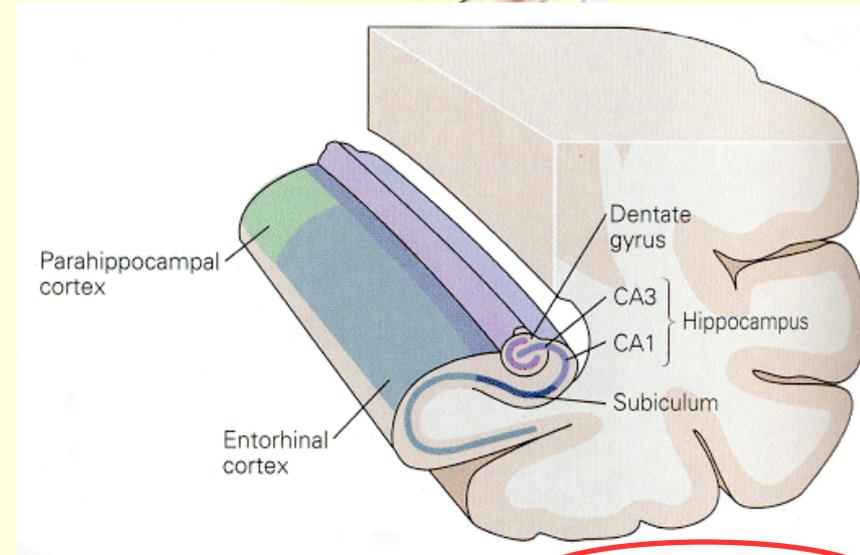
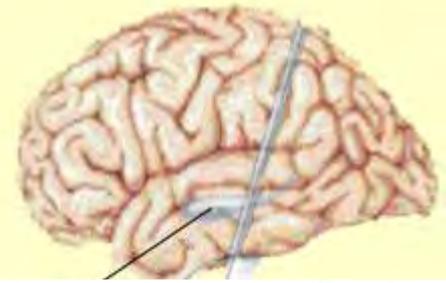


# Mémoire à long terme

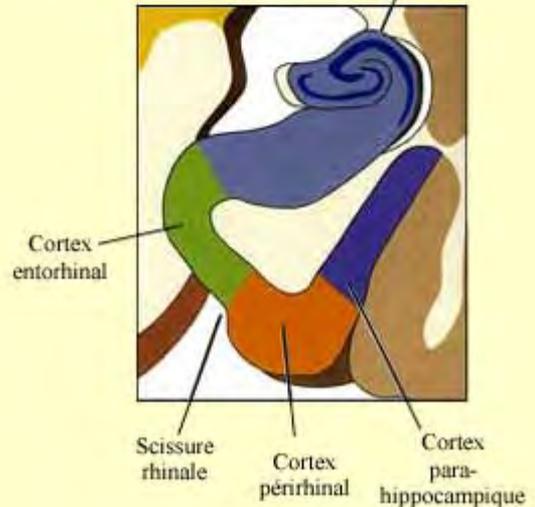
Explicite (Déclarative)

Épisodique  
(événements  
biographiques)

Sémantique  
(mots, idées,  
concepts)



Hippocampe



Implique le **lobe temporal médian**, en particulier l'**hippocampe** (Scoville and Milner 1957; Squire 1992; Schacter and Tulving 1994).

Amnésie antérograde totale et rétrograde graduelle, mais pouvait retenir de nouvelles connaissances sur le monde (SIDA, Internet, etc.), d'où la distinction de Tulving entre mémoire **épisode** et mémoire **Explicite (Déclarative) sémantique**.

Mémoire à long terme

[http://www.thestar.com/news/gta/2014/04/01/toronto\\_amnesiac\\_whose\\_case\\_helped\\_rewrite\\_chapters\\_of\\_the\\_book\\_on\\_memory\\_dies.html](http://www.thestar.com/news/gta/2014/04/01/toronto_amnesiac_whose_case_helped_rewrite_chapters_of_the_book_on_memory_dies.html)

## Toronto amnesiac whose case helped rewrite chapters of the book on memory dies

Kent Cochrane, a Toronto man whose brain was among the most studied in the world, has died.



Tweet 68

g+1

reddit this!

+ save to mystar



GALIT RODAN / FOR THE TORONTO STAR

Kent Cochrane, who lived with severe amnesia after a motorcycle accident in 1981, and whose brain was among the most studied in the world, has died. He is shown in his room in a retirement home in October 2012.

By: Helen Branswell The Canadian Press, Published on Tue Apr 01 2014

A Toronto man whose brain was among the most studied in the world has died.

He was known in his many appearances in the scientific literature as simply K.C., an

**Kent Cochrane, ou Patient K.C.**  
(1951 – 27 mars 2014)

- Accident de moto à 30 ans
- Étudié par Endel Tulving

**Le BLOGUE** du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

**Décès du célèbre patient amnésique "K.C."**

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/04/21/deces-du-celebre-patient-amnesique-k-c/>

Mémoire à long terme

Explicite (Déclarative)

Épisodique  
(événements  
biographiques)

Sémantique  
(mots, idées,  
concepts)

Neuropsychologue, 97 ans  
et toujours au travail

Mardi 9 février 2016

[http://ici.radio-  
canada.ca/emissions/le\\_15\\_18/2014-  
2015/chronique.asp?idChronique=397417](http://ici.radio-canada.ca/emissions/le_15_18/2014-2015/chronique.asp?idChronique=397417)



Implique le **lobe temporal médian**, en particulier l'**hippocampe** (Scoville and Milner 1957; Squire 1992; Schacter and Tulving 1994).

Brenda Milner, neuropsychologue à l'Université McGill Photo : Institut de neurologie de Montréal / Université McGill

Données provenant de la **neuropsychologie** de l'hippocampe

- L'hippocampe réalise un système de mémoire conservant l'information d'une à deux années précédentes
- L'hippocampe sert à la consolidation de mémoires emmagasinées ailleurs
- L'hippocampe ne sert pas à l'apprentissage procédural.

Comment en est-on arrivé à ces conclusions ?

Crédit : Pierre Poirier et Othalia Larue

**Neuropsychologue, 97 ans et toujours au travail**

**Mardi 9 février 2016**

[http://ici.radio-canada.ca/emissions/le\\_15\\_18/2014-2015/chronique.asp?idChronique=397417](http://ici.radio-canada.ca/emissions/le_15_18/2014-2015/chronique.asp?idChronique=397417)

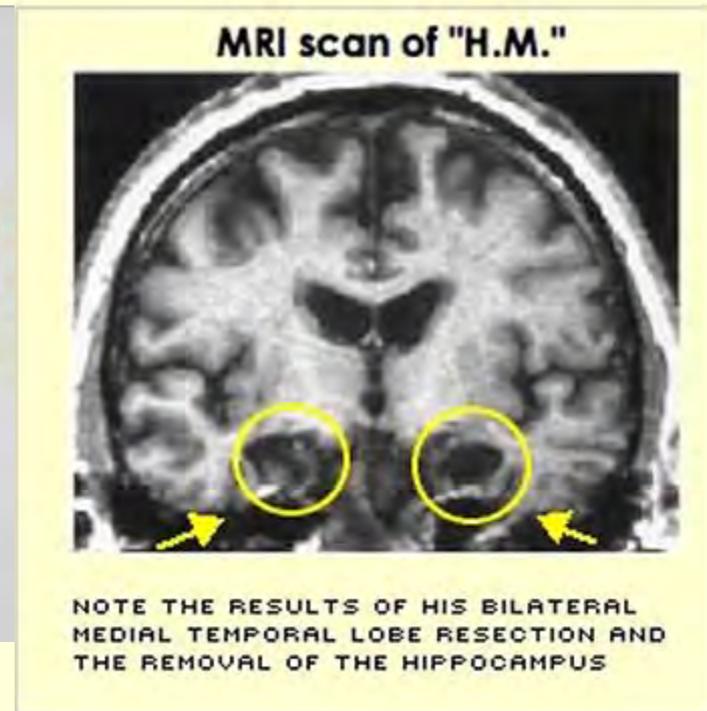
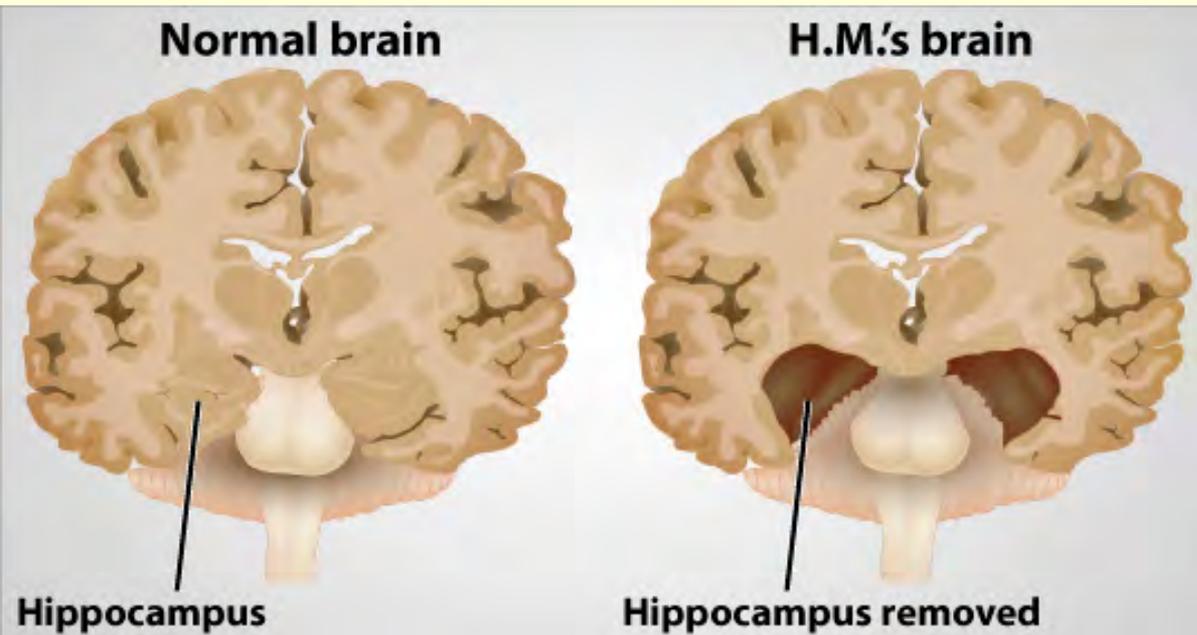


Brenda Milner, neuropsychologue à l'Université McGill Photo : Institut de neurologie de Montréal / Université McGill

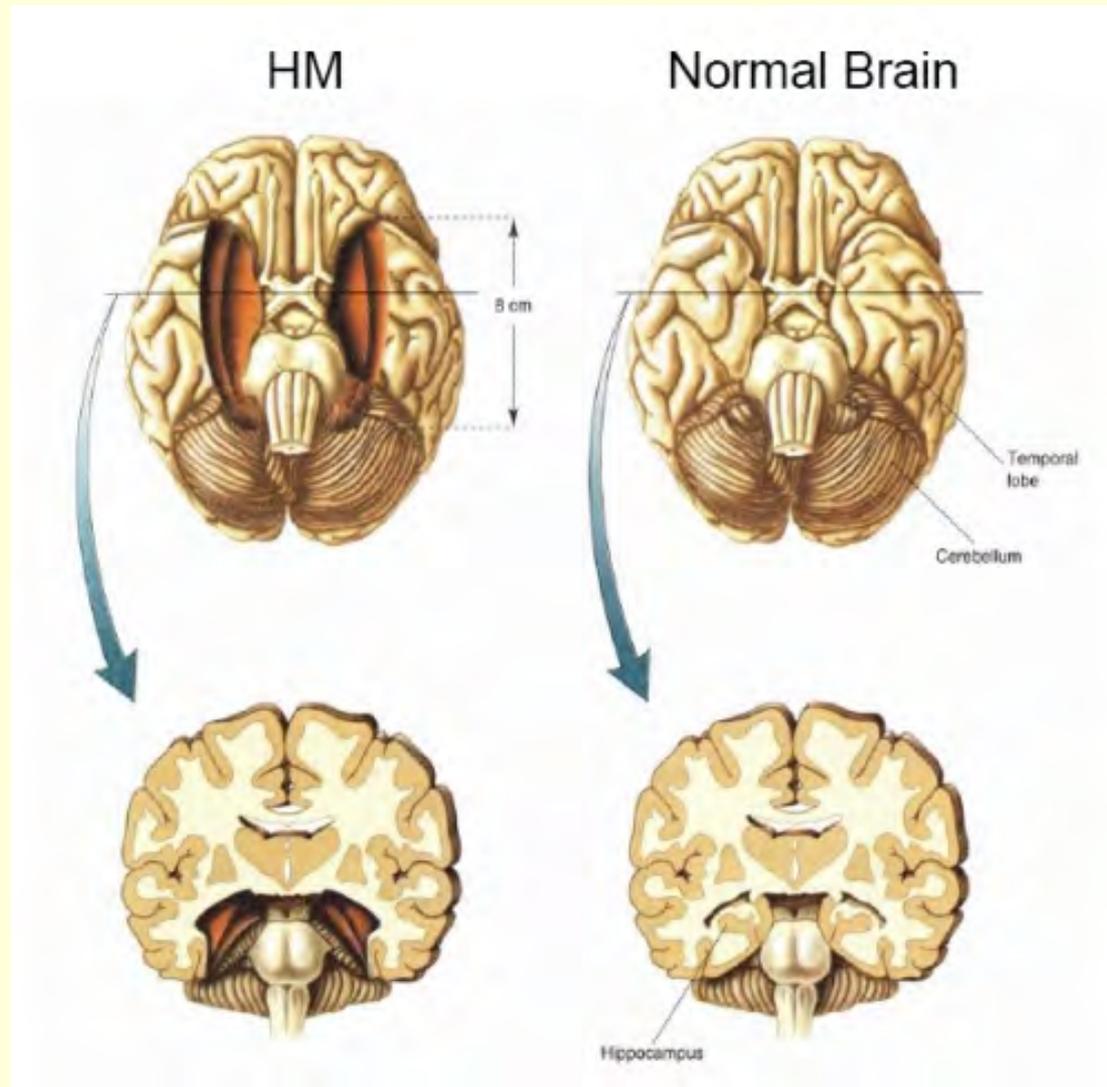


Voici la personne ayant probablement contribué plus que quiconque à notre compréhension de la mémoire humaine (décédé en décembre 2008 à l'âge de 82 ans).

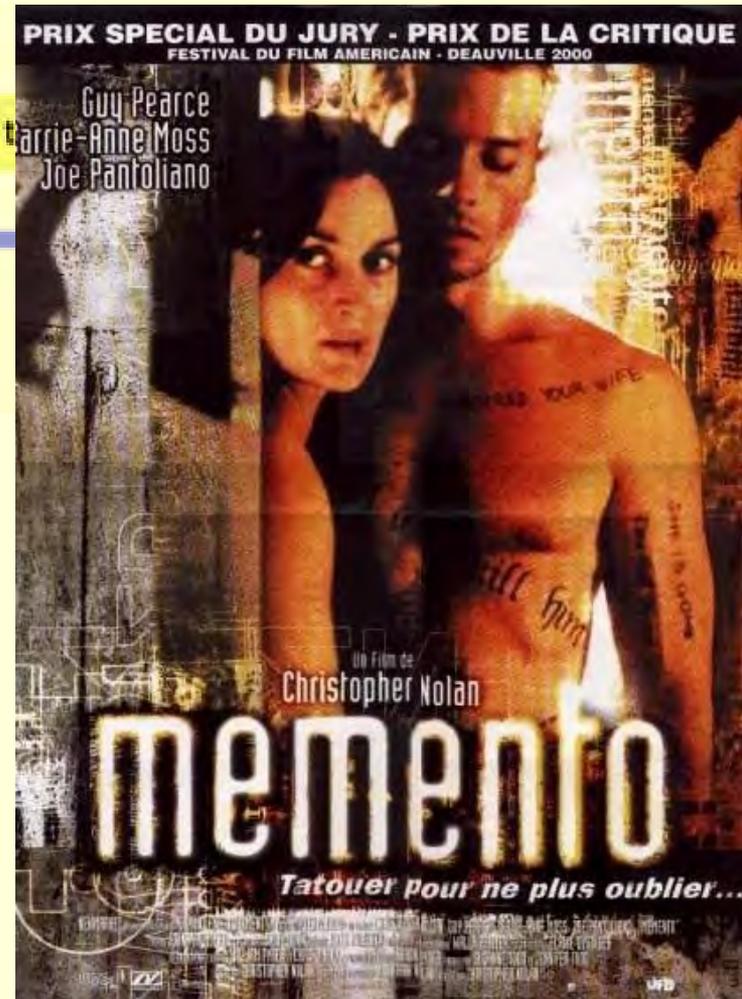
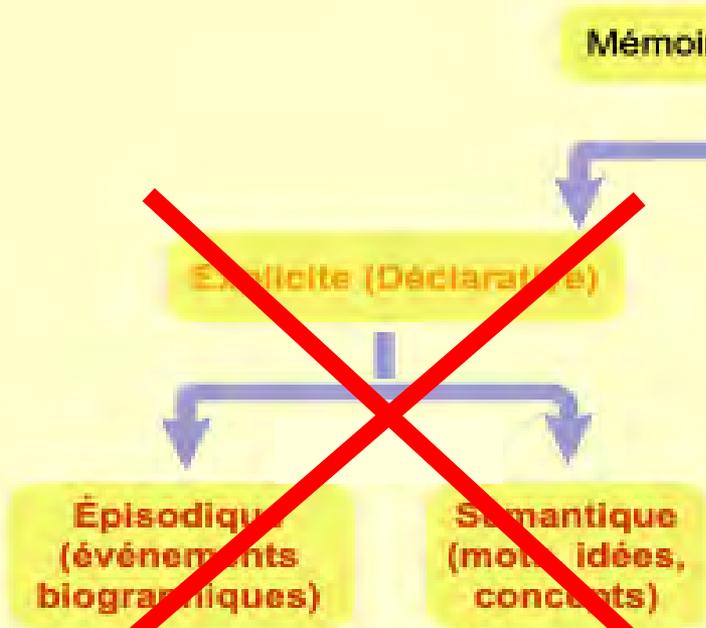
**Henry Molaison** (le fameux « patient H.M. ») était un jeune épileptique auquel on avait enlevé en 1953, à l'âge de 27 ans, les deux **hippocampes** cérébraux pour diminuer ses graves crises d'épilepsie.



L'opération fut un succès pour contrôler l'épilepsie mais eut un effet secondaire imprévu : **H.M. avait perdu la capacité de retenir de nouvelles informations sur sa vie ou sur le monde** (mémoire déclarative).

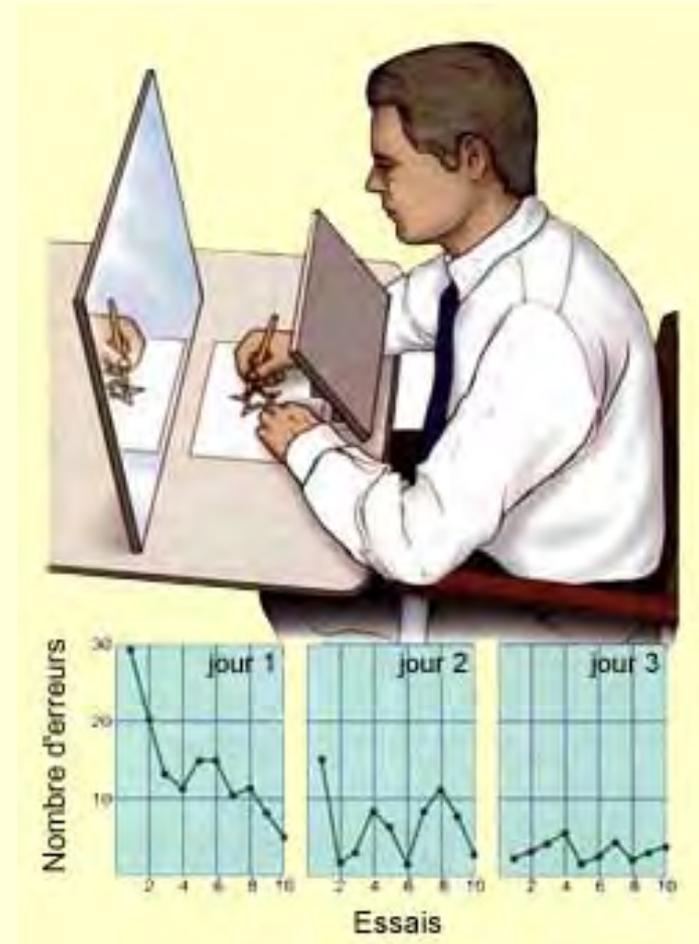


L'opération fut un succès pour contrôler l'épilepsie mais eut un effet secondaire imprévu : **H.M. avait perdu la capacité de retenir de nouvelles informations sur sa vie ou sur le monde** (mémoire déclarative).



Mais sa **mémoire à court terme** (ou mémoire de travail) était intacte.

Et...



La **mémoire procédurale**, faite d'automatismes sensorimoteurs inconscients, **était préservée**, ce qui suggérerait des voies nerveuses différentes.

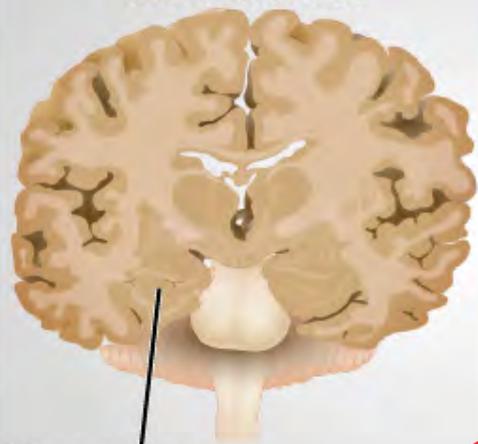
Mémoire à long terme

~~Explicite (Déclarative)~~

~~Épisodique  
(événements  
biographiques)~~

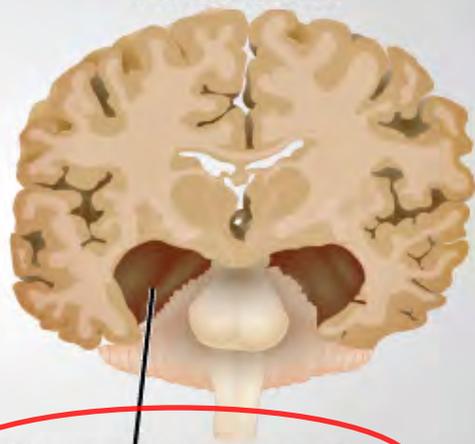
~~Sémantique  
(mots, idées,  
concepts)~~

Normal brain



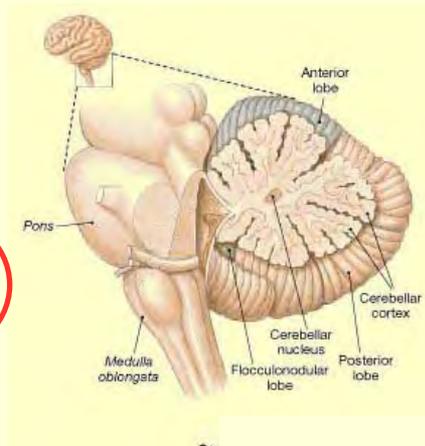
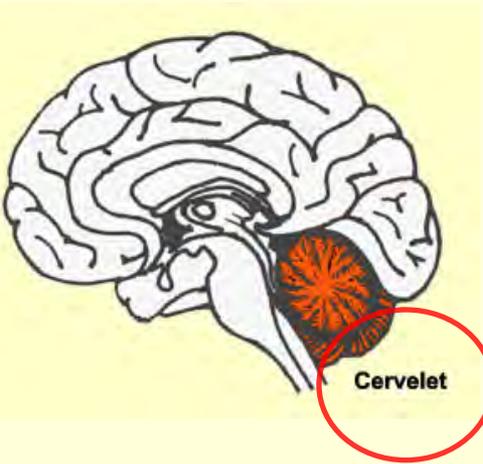
Hippocampus

H.M.'s brain



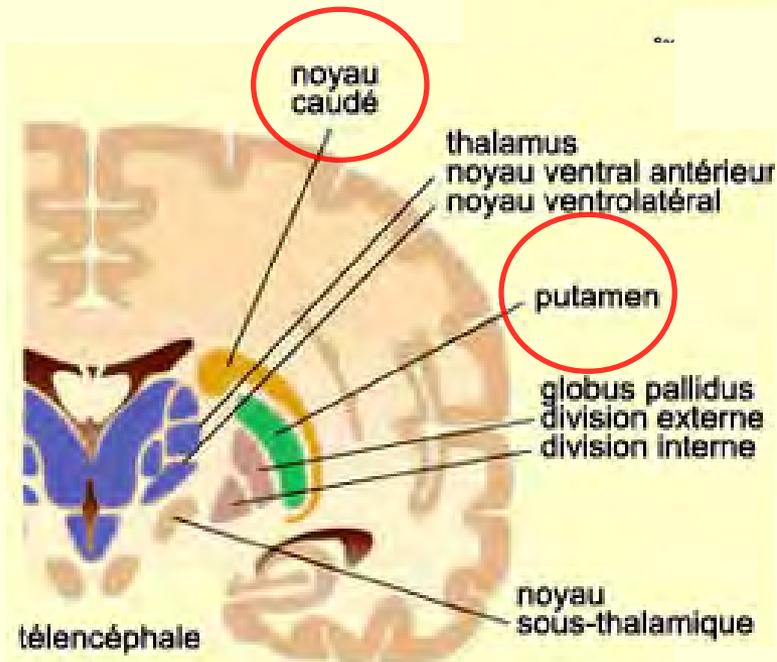
Hippocampus removed

## Mémoire à long terme



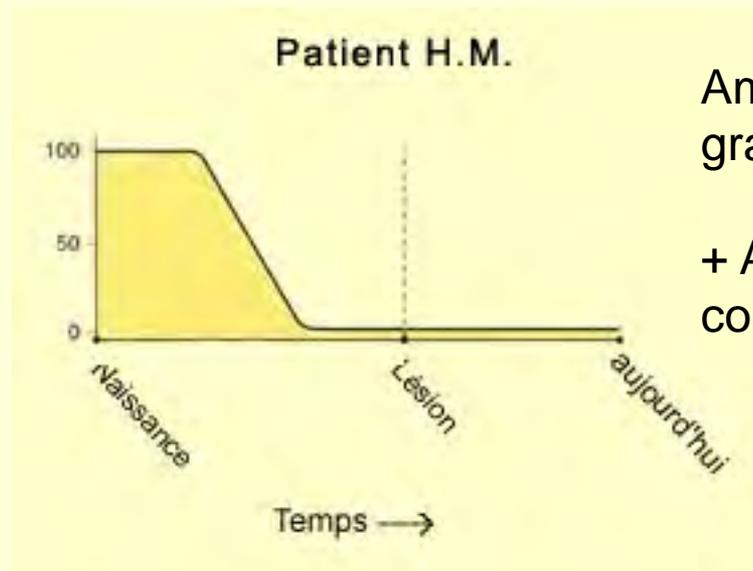
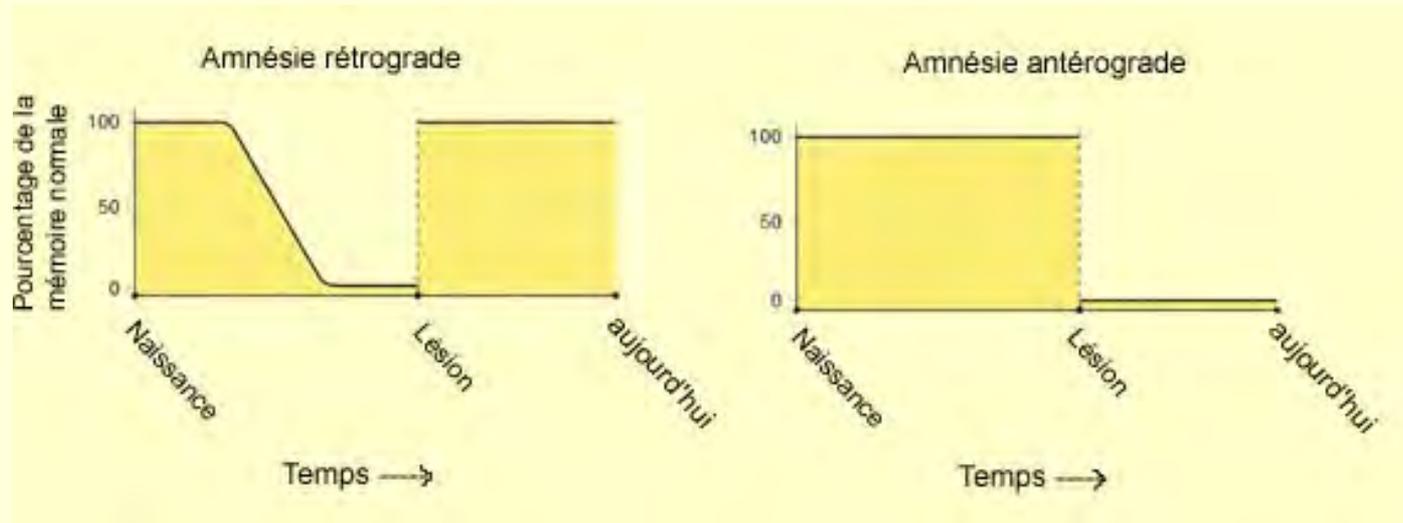
Implicite (Non-déclarative)

Procédurale  
(habiletés)



- En plus de cette amnésie « antérograde », H.M. avait une amnésie « **rétrograde** » **graduelle** (pouvait se rappeler d'avant l'opération, mais seulement à mesure qu'on reculait dans le temps)



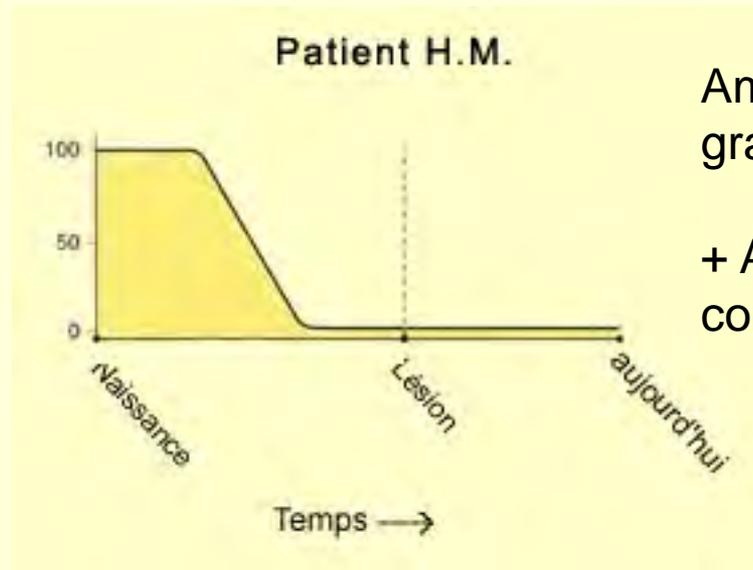
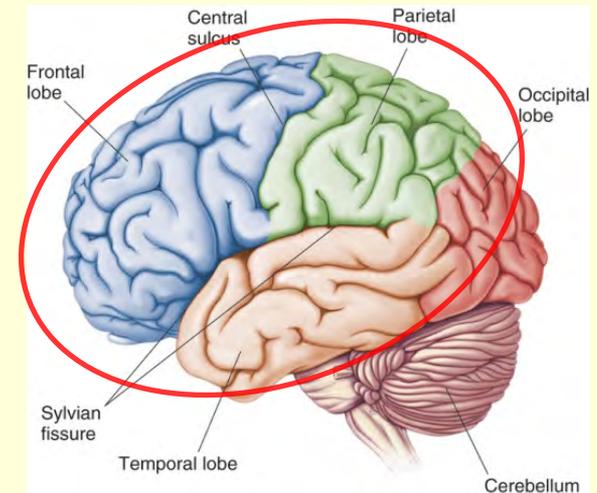


Amnésie rétrograde à gradient temporel (1-2 ans)

+ Amnésie antérograde complète

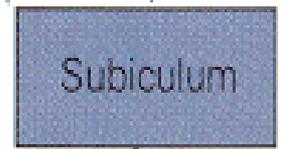
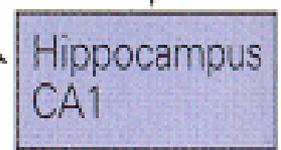
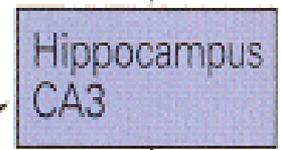
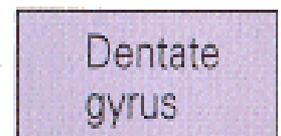
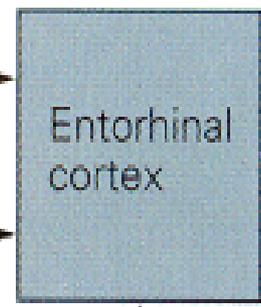
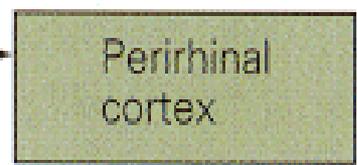
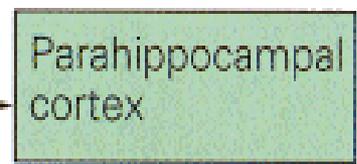
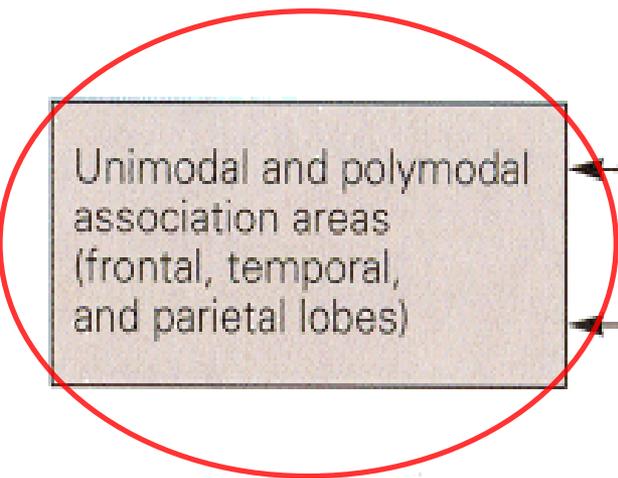
Les très vieux souvenirs semblent pouvoir se passer de l'hippocampe,

comme si la trace pouvait être transférée au cortex de façon complète et définitive...



Amnésie rétrograde à gradient temporel (1-2 ans)

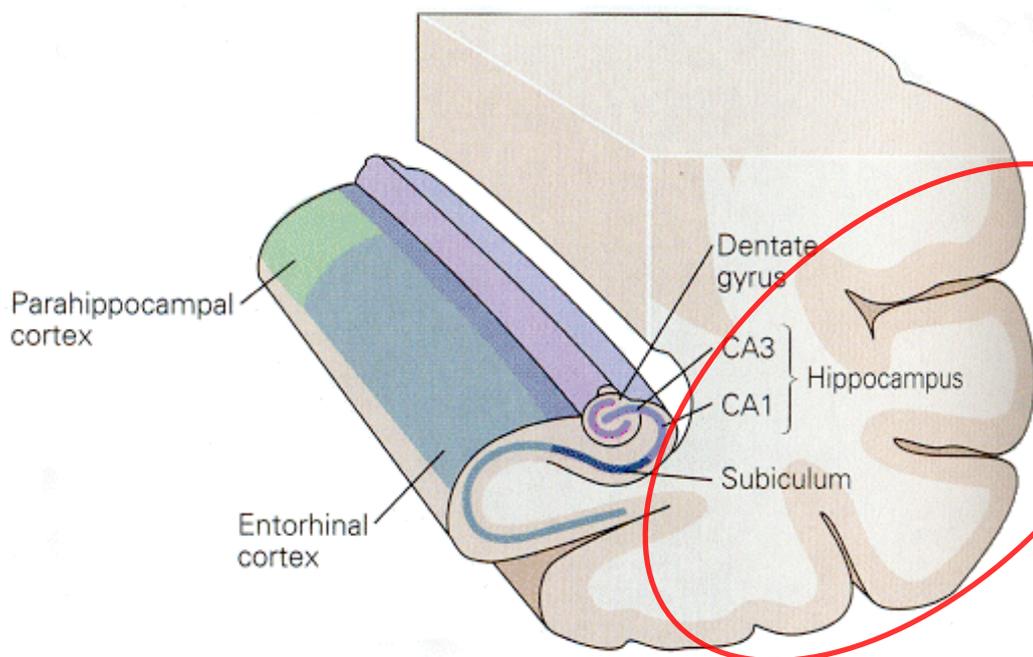
+ Amnésie antérograde complète



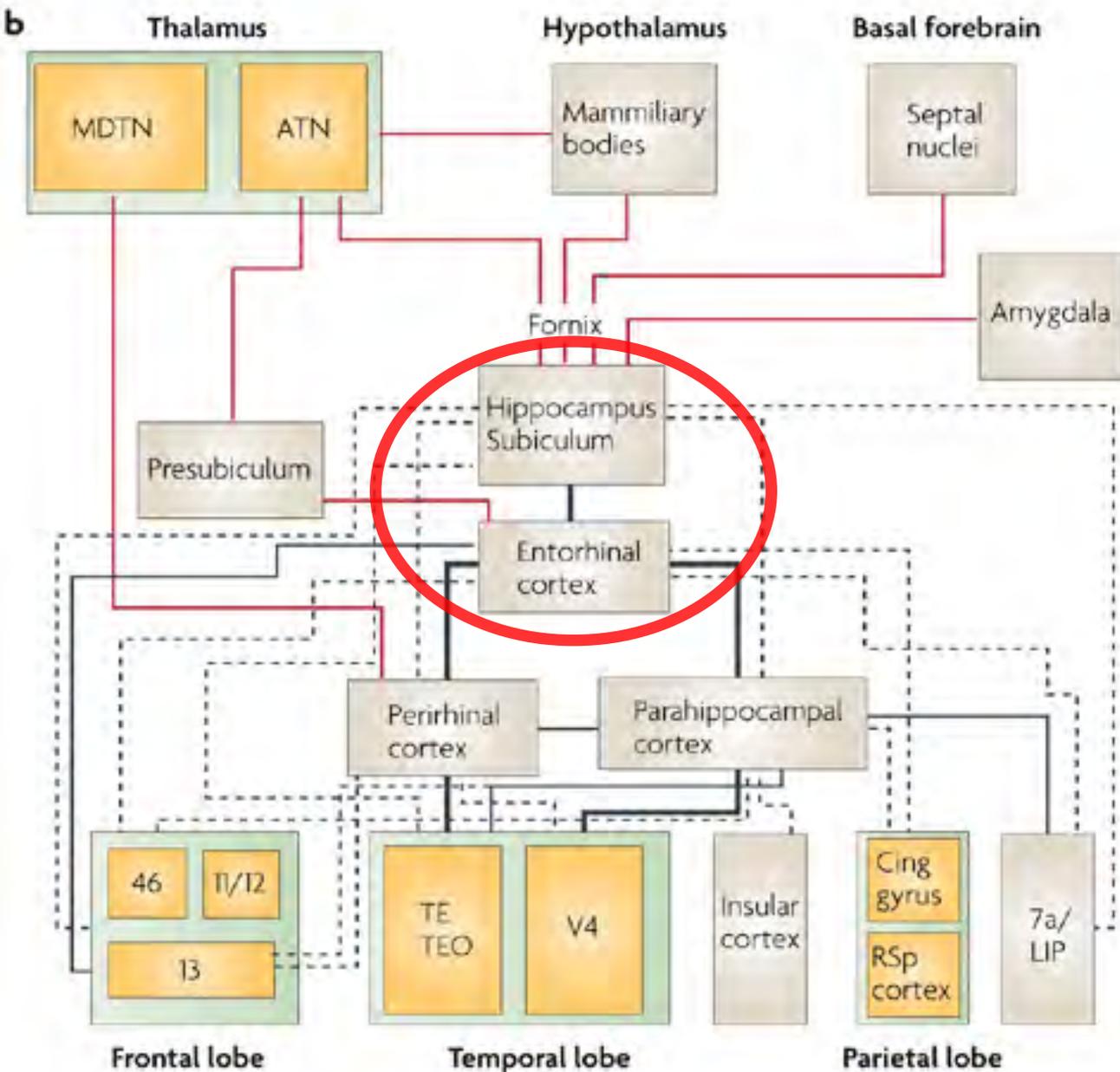
Perforant pathway

Mossy fiber pathway

Schaffer collateral pathway







**Lignes noires :**  
connexions corticales

**Lignes rouges :**  
connexions  
sous-corticales

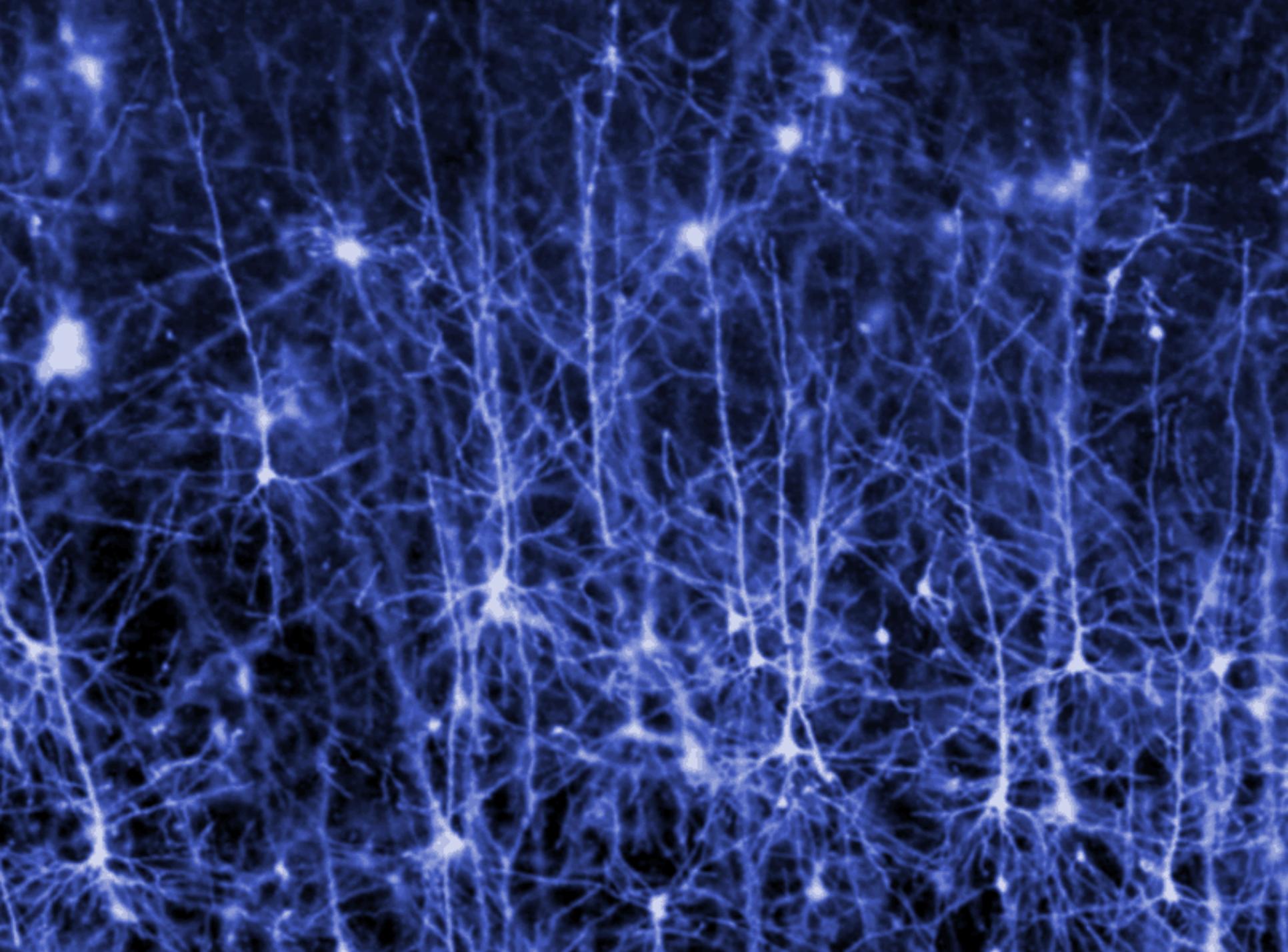
La largeur des lignes  
donne une idée de  
l'importance de la  
connexion.

[The hippocampus and memory:  
insights from spatial processing](http://www.nature.com/nrn/journal/v9/n3/fig_tab/nrn2335_F1.html)  
Chris M. Bird & Neil Burgess  
(March 2008)

[http://www.nature.com/nrn/journal/v9/n3/fig\\_tab/nrn2335\\_F1.html](http://www.nature.com/nrn/journal/v9/n3/fig_tab/nrn2335_F1.html)







Au début du 20e siècle, le biologiste allemand Richard Semon proposait sa théorie de l'engram mnésique (**the engram theory of memory** ([Semon 1923](#))) :

*“All simultaneous excitations (derived from experience) ... with in our organisms form a connected simultaneous complex of excitations which, as such, acts engraphically, that is to say leaves behind it a connected, and to that extent, unified engram-complex”* ([Semon 1923](#)).

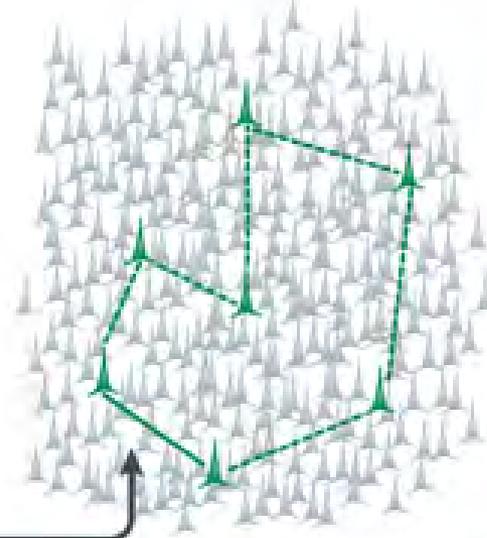
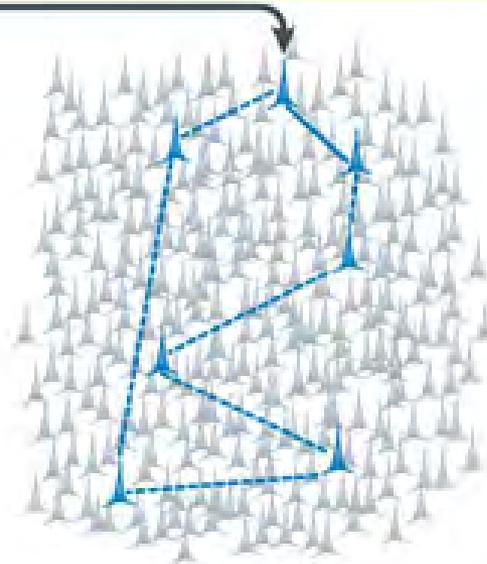
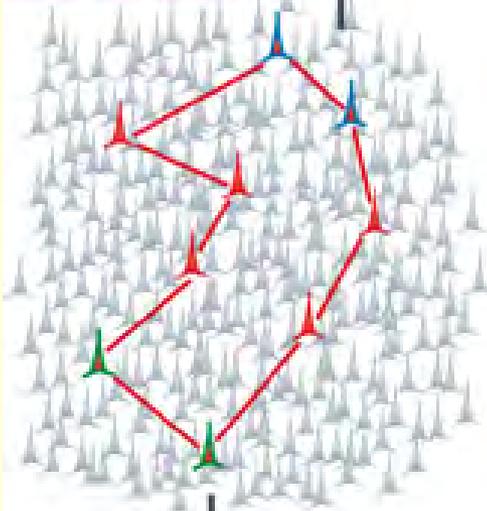


Mais la théorie fut presque **complètement ignorée** jusqu'à tard dans les années 1970 où Daniel Schacter, James Eich, and Endel Tulving l'ont ramenée à l'ordre du jour ([Schacter et al. 1978](#)).

La théorie de Semon contenait implicitement l'idée de "pattern completion" comme mécanisme de rappel



Luke Skywalker



Yoda

“**si une partie** des stimuli originaux sont rencontrés à nouveau, ces neurones constituant l’engramme sont **réactivés** pour évoquer **le rappel de ce souvenir spécifique.**”

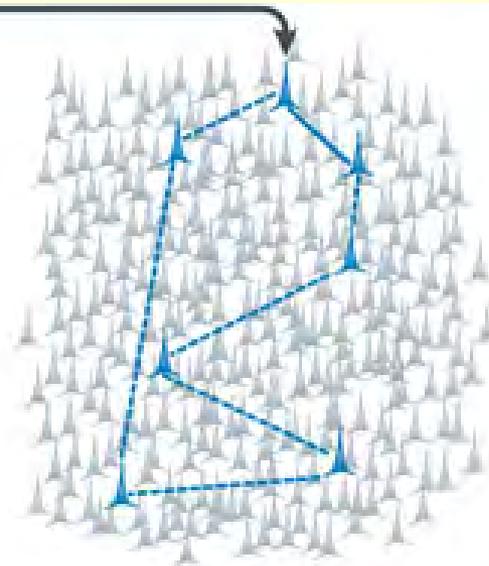
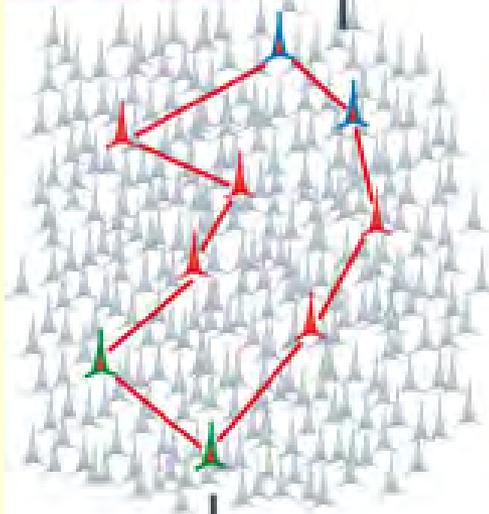


Darth Vader

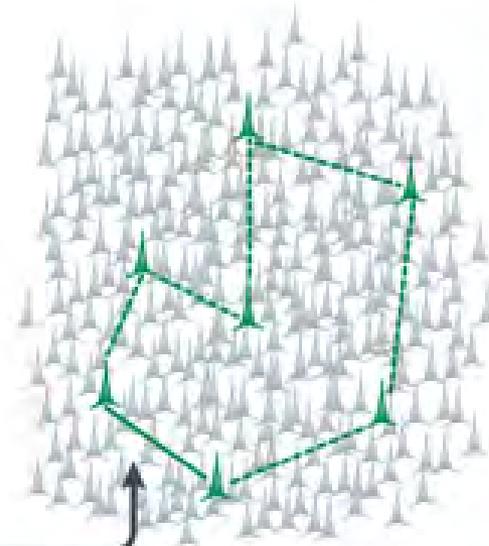
La théorie de Semon contenait implicitement l'idée de "pattern completion" comme mécanisme de rappel



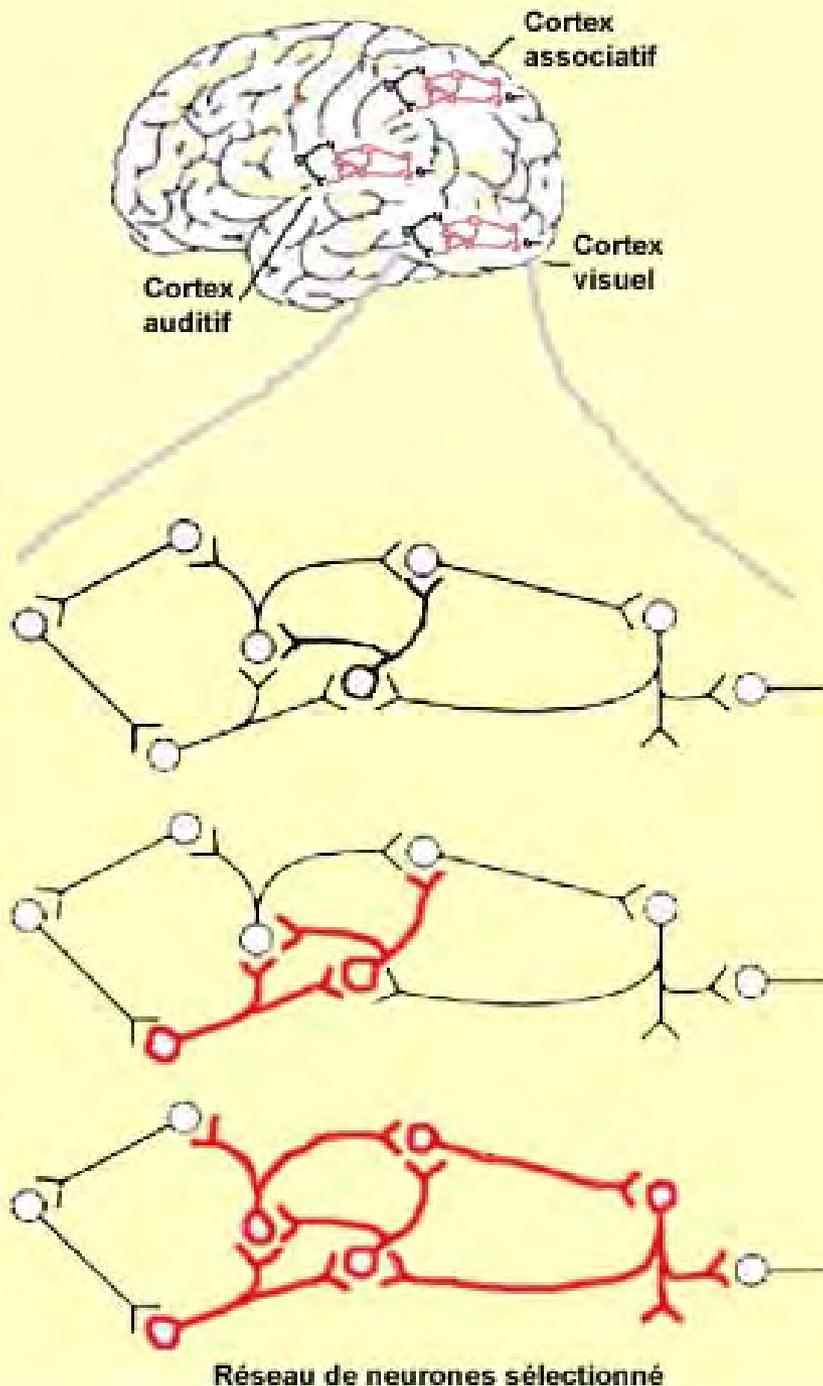
Luke Skywalker



Yoda



Darth Vader



## Memory engrams :

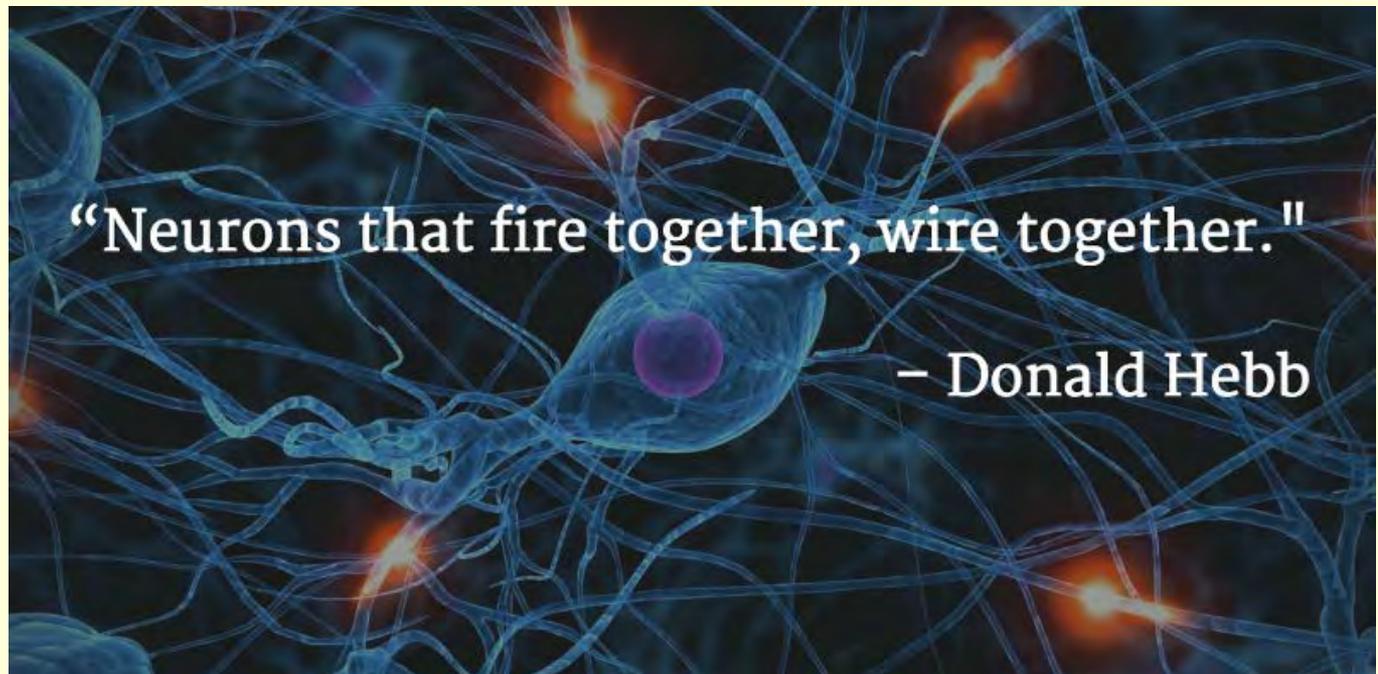
“enduring physical and chemical changes induced by learning.”

Le substrat physique de notre mémoire au niveau cellulaire serait donc ces **réseaux ou « assemblées de neurones » sélectionnés** (les “cell assemblies” de Donald Hebb).

# L'engramme : où en sommes-nous aujourd'hui ?

L'hypothèse phare qui a guidé l'exploration de l'engramme mnésique est la théorie de **Donald Hebb** ([Hebb 1949](#)) qui postule que :

les neurones encodant un stimulus subissent un renforcement synaptique à certaines de leurs synapses **qui sont co-activées** avec les neurones présynaptiques de ces connexions.



Depuis la découverte de la potentialisation à long terme ([Bliss and Lomo 1973](#)), beaucoup de données se sont accumulées sur les mécanismes cellulaires de la plasticité synaptique.

**Mais aucune ne pouvait lier ces modifications synaptiques dépendantes de l'activité nerveuse aux réseaux de neurones qui forment l'engramme...**

# Identification and Manipulation of Memory Engram Cells (2014)

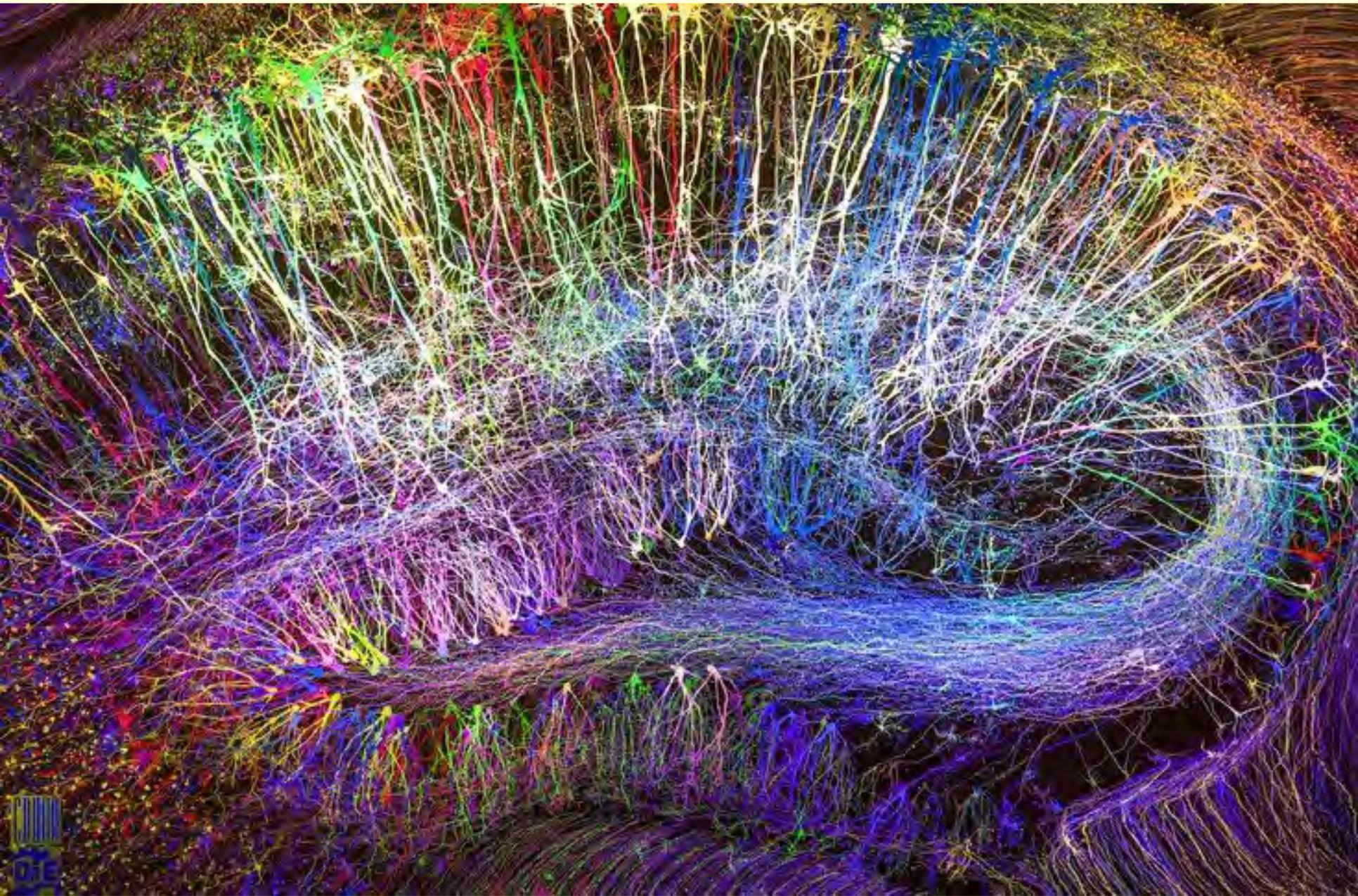
[Xu Liu<sup>1,2,3</sup>, Steve Ramirez<sup>1</sup>, Roger L. Redondo<sup>1,2</sup> and Susumu Tonegawa<sup>1,2</sup>](#)  
<http://symposium.cshlp.org/content/79/59.full>

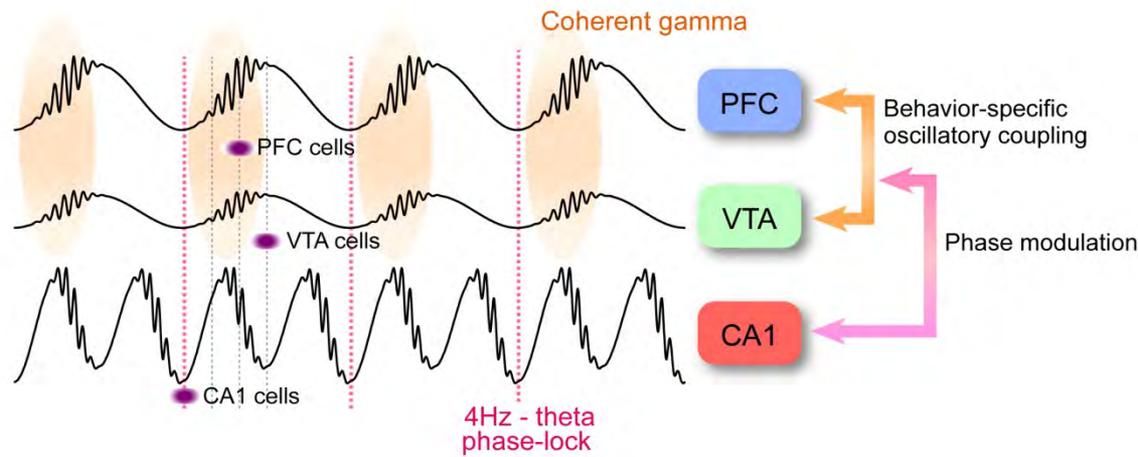
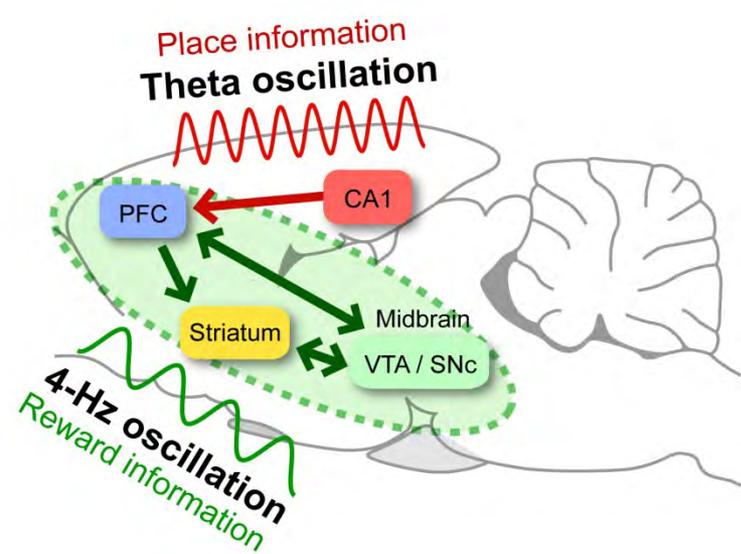
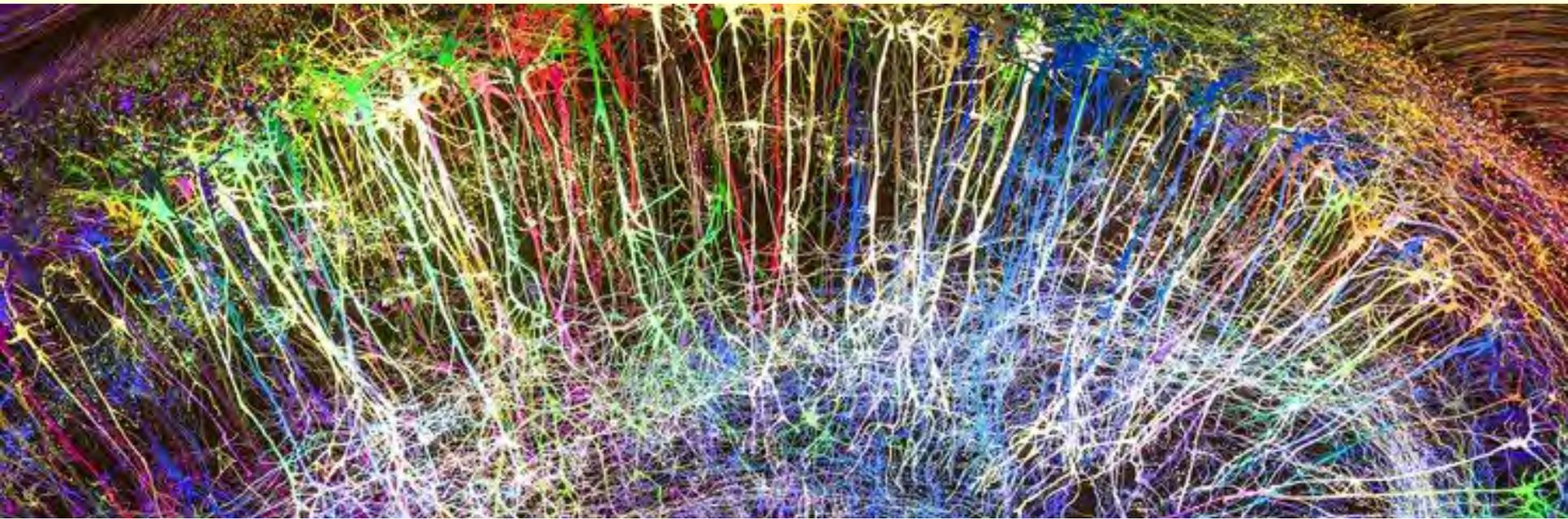
By combining activity-dependent gene expression system and **optogenetics**, we have established a system where we can identify and manipulate neurons **that are active during the formation of a memory.**

[...] **activation of these cells** induced the recall of the associated **memory**, indicating that these cells are sufficient for the memory ([Liu et al. 2012](#)).

Together with other studies with observational and loss-of-function evidence ([Reijmers et al. 2007](#); [Han et al. 2009](#); [Zhou et al. 2009](#)), **this gain-of-function experiment** pinpointed these cells as **the cellular basis of memory engram.** [...]

BMC Biol. 2016; 14: 40. Published online **2016** May 19.  
**What is memory? The present state of the engram**  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874022/>





Et on va poursuivre après le lunch avec les oscillations neuronales...



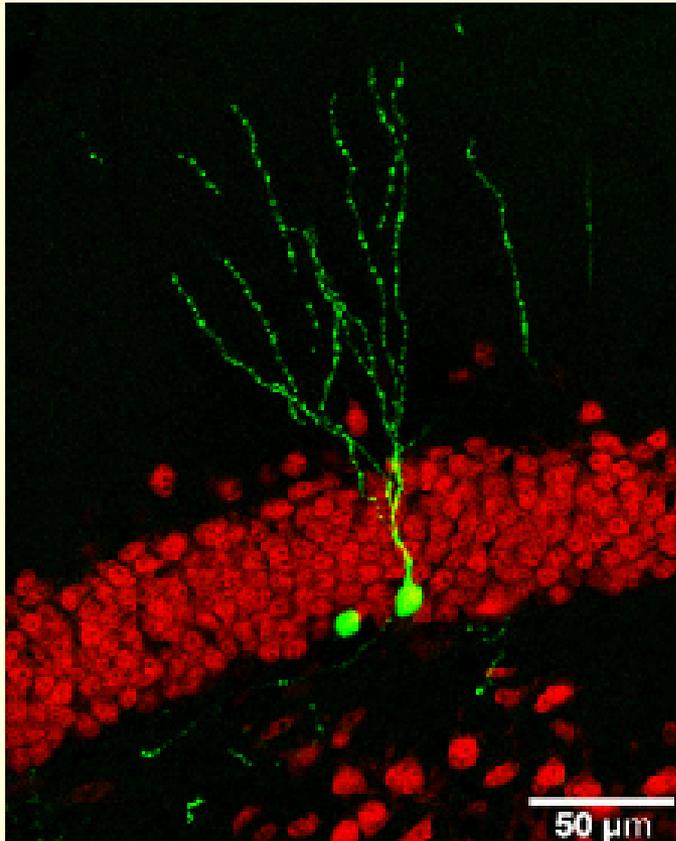
# Neurogenèse

Depuis plus d'un siècle, on tenait pour un **dogme** le fait qu'il ne se développait pas de nouveaux neurones dans le cerveau humain adulte.

On naissait avec notre stock maximal de neurones, et celui-ci ne faisait que décroître tout au long de notre vie...

En **1992** et **1993**, Elizabeth Gould mentionne dans deux articles plusieurs signes de la naissance de nouveaux neurones dans **l'hippocampe de rat adulte.**

Depuis une quinzaine d'années, on sait que certaines parties du cerveau des primates, y compris l'être humain, maintiennent leur capacité de **produire de nouveaux neurones** durant toute la vie **adulte.**



Nouveau neurone apparu dans l'hippocampe d'une souris adulte.

Après des travaux s'échelonnant sur plus d'une décennie,  
une équipe suédoise a publié :

## Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans

Kirsty L. Spalding et al., Volume 153, Issue 6, 6 June  
**2013**, Pages 1219–1227

**Le BLOGUE** du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2013/07/01/sur-les-epaules-de-darwin/>



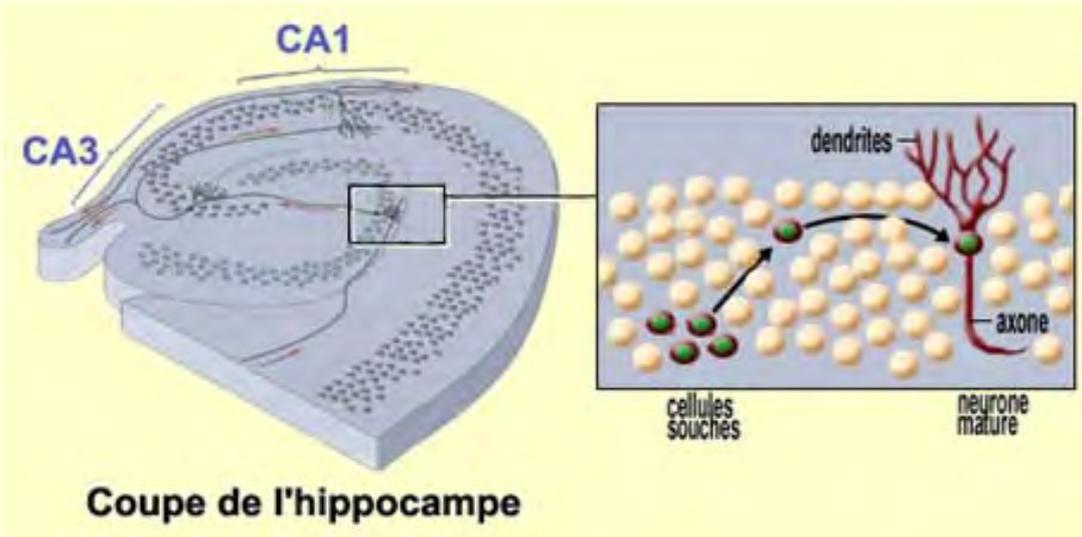
par **Jean-Claude Ameisen**  
le samedi de 11h05 à 12h

### sur les épaules de Darwin

- accueil
- écoutez le direct
- programmes
- émissions
- chroniques



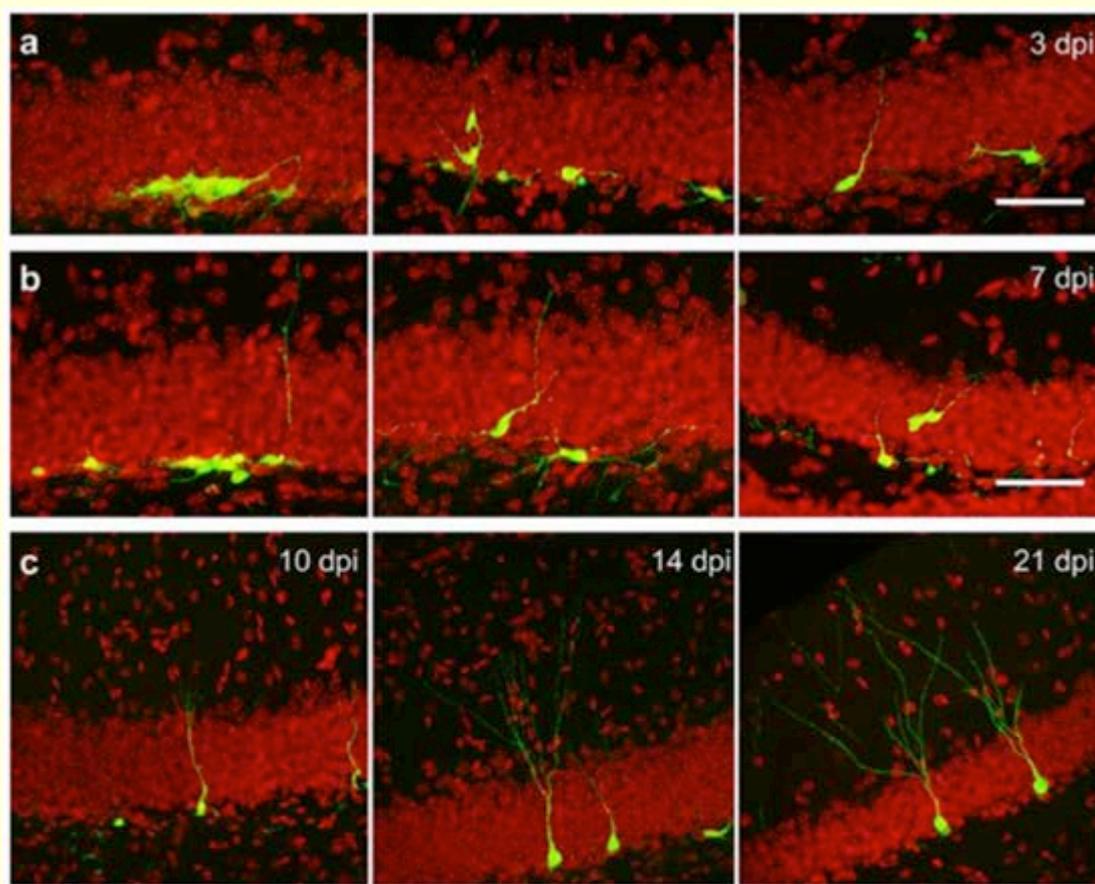




Autres données intéressantes sur la neurogenèse dans l'hippocampe :

- le stress, qui est un facteur aggravant de la dépression, **diminue** la neurogenèse.
- les antidépresseurs, qui améliorent souvent les symptômes de la dépression, **augmentent** aussi la neurogenèse.
- L'exercice, qui améliore le moral des sujets normaux comme des personnes en dépression, **favorise** la neurogenèse.

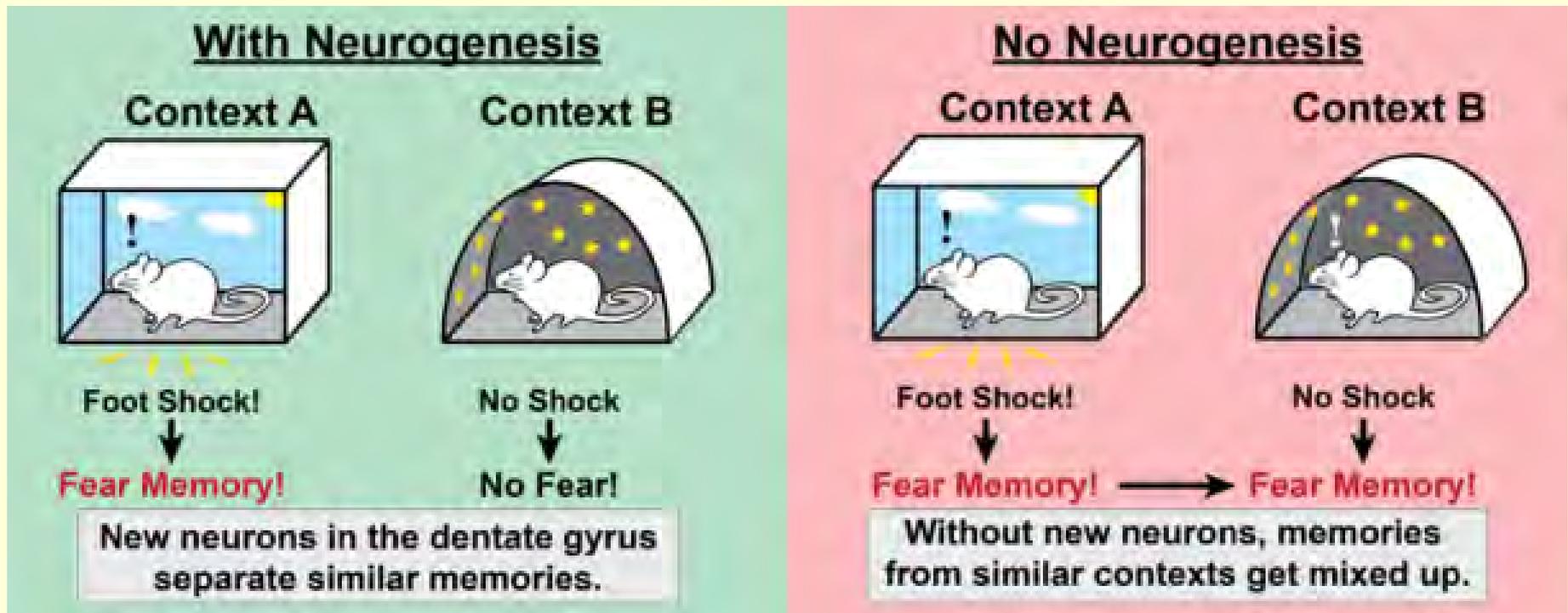
La neurogenèse permettrait aussi de mieux discerner deux souvenirs formés dans des contextes similaires (“**pattern separation**”).



### Resolving New Memories: Adult Neurogenesis

<http://knowingneurons.com/2014/02/05/resolving-new-memories-adult-neurogenesis/>

Susumo Tonegawa a démontré (2012) que si l'on empêche le gyrus dentelé de produire de nouveaux neurones, les souvenirs formés dans des contextes similaires deviennent flous et peuvent se confondre.



Différentes sous-régions de l'hippocampe peuvent être activées lors d'une tâche donnée alors que l'information circule à travers les circuits de l'hippocampe.

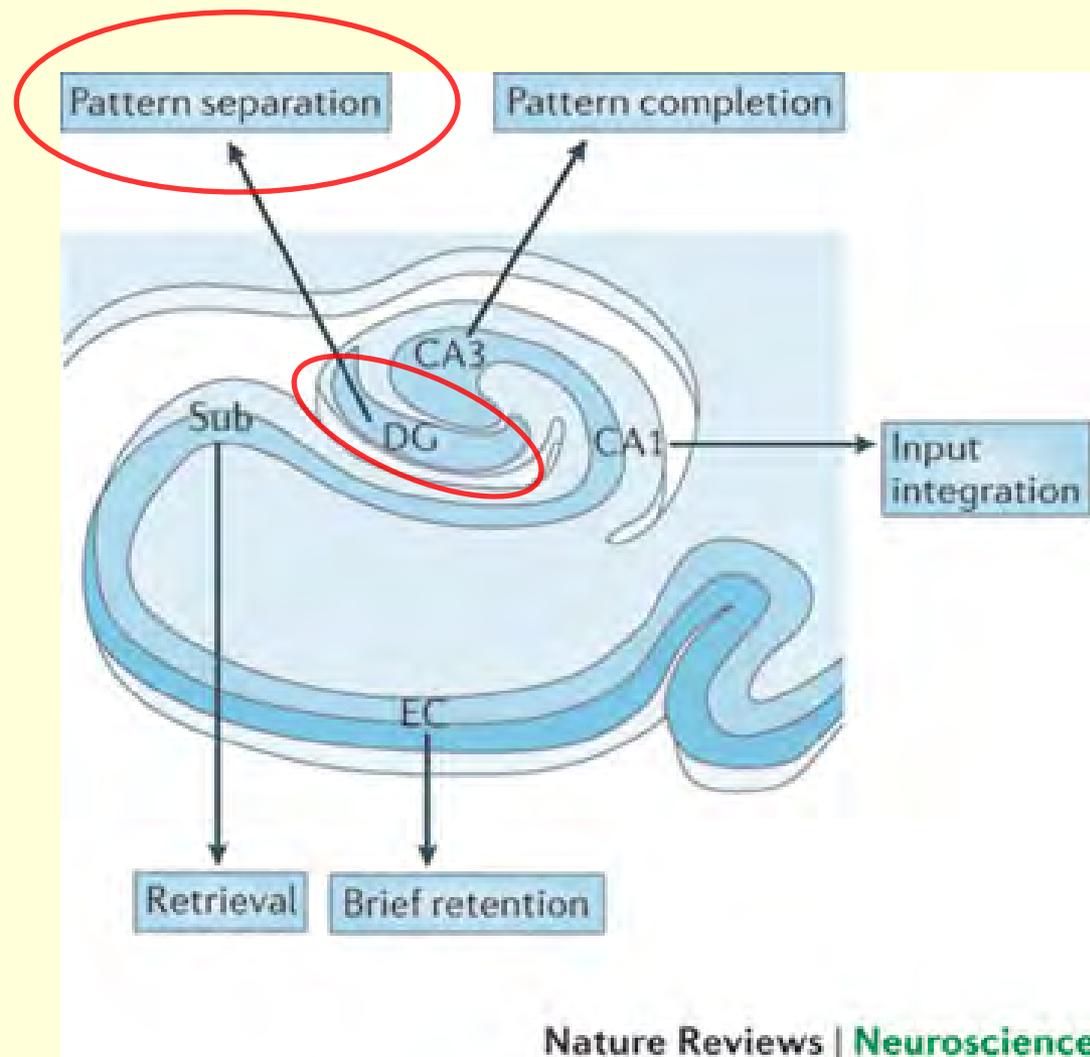
Mais chaque sous-région performerait également des **opérations computationnelles distinctes**, ce que cet article propose :

## A proposed 'functional map' of the hippocampal circuit.

In : [A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease](#)

Scott A. Small, Scott A. Schobel, Richard B. Buxton, Menno P. Witter & Carol A. Barnes

Nature Reviews Neuroscience 12, 585-601 (October **2011**)



[Cereb Cortex](#). 2013 Feb;23(2):451-9.

Epub **2012 Feb 22**.

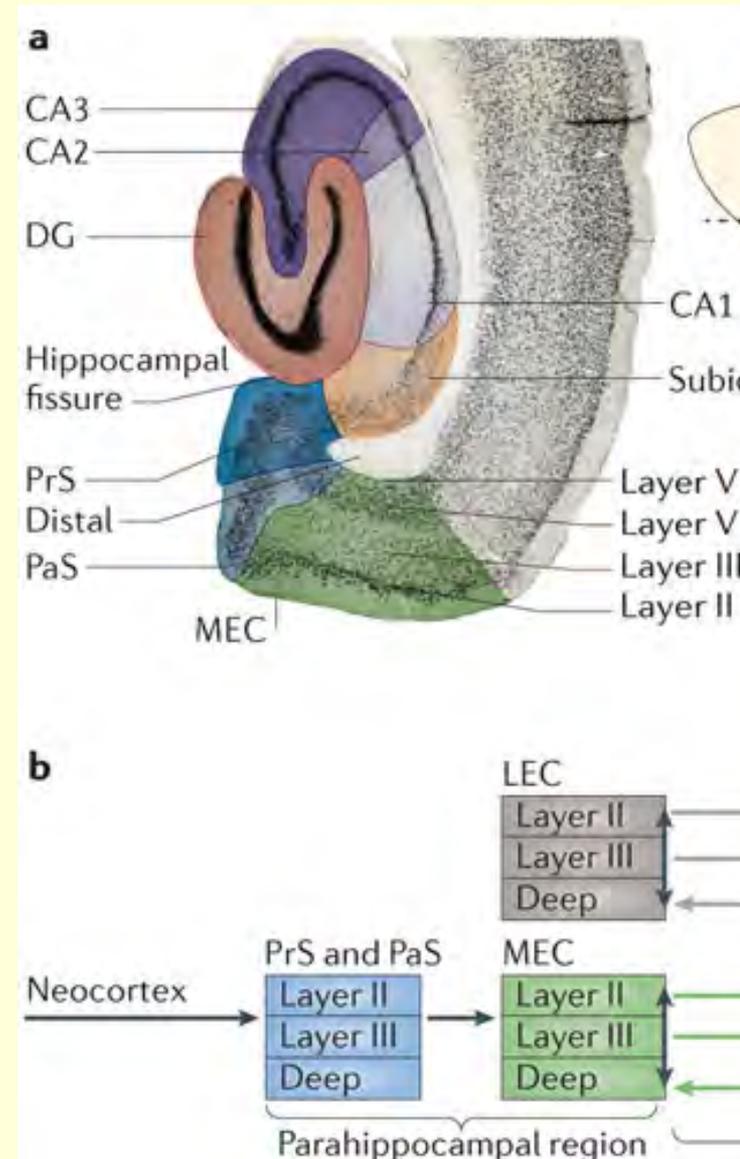
## Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition.

Van Cauter T et al.

...Overall, these results indicate that the **MEC** is important for spatial processing and path integration.

The **LEC** has some influence on both **spatial** and **nonspatial** processes,

suggesting that the 2 kinds of information interact at the level of the EC.



## **Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local–global reference frames**

James J. Knierim, Joshua P. Neunuebel, Sachin S. Deshmukh

Published **23 December 2013**.

<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1635/20130369>

The hippocampus receives its major cortical input from the medial entorhinal cortex (MEC) and the lateral entorhinal cortex (LEC). It is commonly believed that the MEC provides spatial input to the hippocampus, whereas the LEC provides non-spatial input. We review new data which suggest that this simple dichotomy between ‘where’ versus ‘what’ needs revision.

**We propose a refinement of this model**, which is more complex than the simple spatial–non-spatial dichotomy. ...

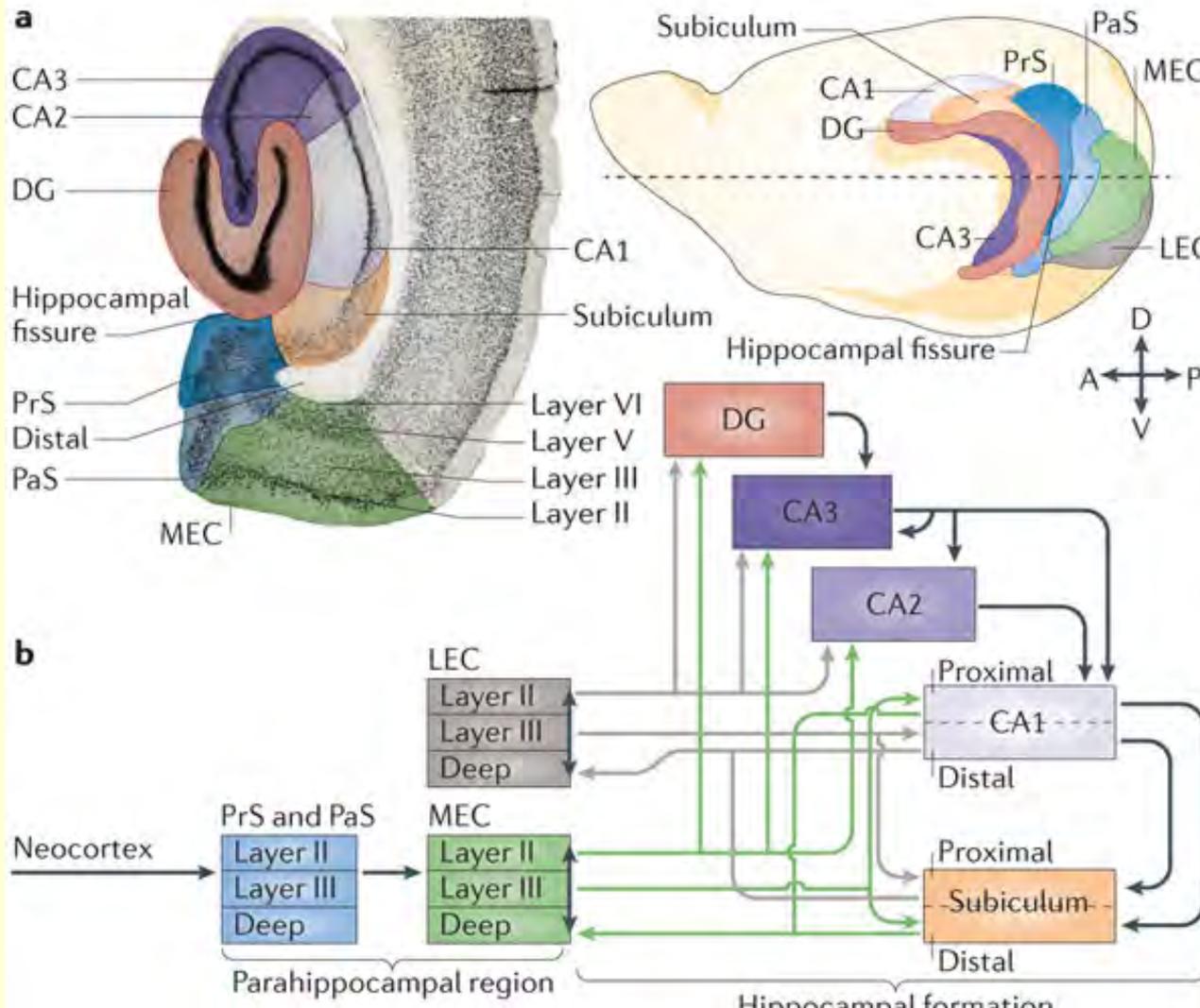
# Grid cells and cortical representation

[Edvard I. Moser](#), [Yasser Roudi](#), [Menno P. Witter](#), [Clifford Kentros](#), [Tobias Bonhoeffer](#) & [May-Britt Moser](#)

Nature Reviews Neuroscience 15, 466–481 (2014)

## Box 2: Anatomy of hippocampal formation and parahippocampal region

[http://www.nature.com/nrn/journal/v15/n7/box/nrn3766\\_BX2.html](http://www.nature.com/nrn/journal/v15/n7/box/nrn3766_BX2.html)



Part **a** of the figure shows the right hemisphere of a rat brain, with a focus on the hippocampal formation and the parahippocampal region. [...] the dentate gyrus (DG), CA1–CA3, the subiculum, the medial entorhinal cortex (MEC), the lateral entorhinal cortex (LEC), the PrS and the PaS. The borders and the extent of individual subregions are colour-coded.