

Parlons cerveau IV, séance 3 :

## **Des dogmes qui tombent...**

**La théorie (ou doctrine) du neurone**

**Cellules gliales**

**Couplage électrique entre neurones**

**Potentiels d'action antidromiques**

**« Down-scaling » ou réinitialisation de synapses**

**Potentiels gradués**

**Neurogenèse**

**Activité endogène du cerveau**

**Plasticité cérébrale chez l'adulte**



# Définition dogme

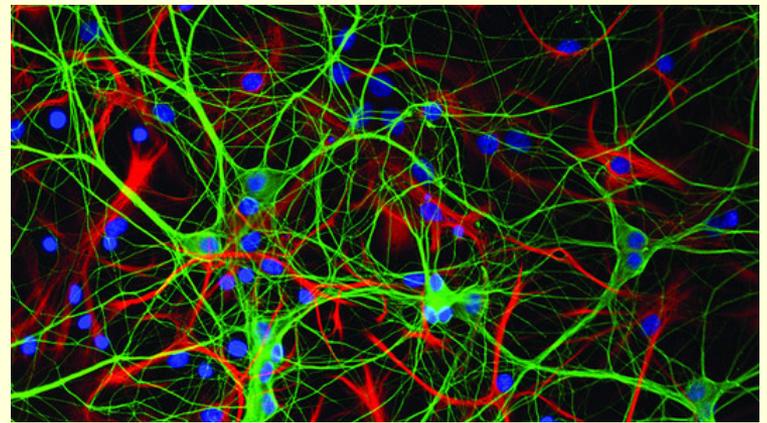
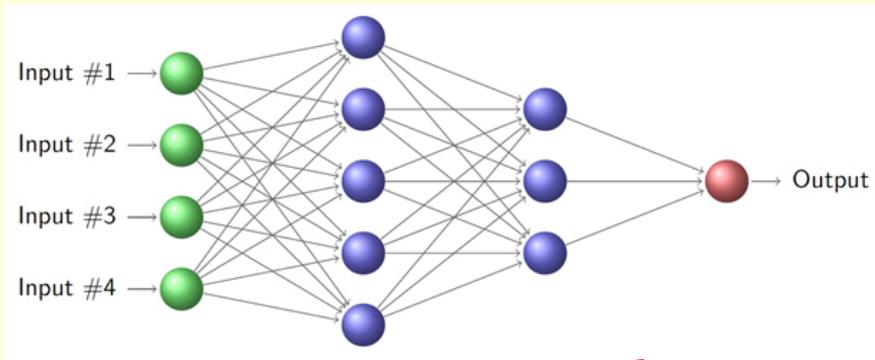
<http://www.linternaute.com/dictionnaire/fr/definition/dogme/>

1. Principe incontestable d'une doctrine.

Exemple: Dogme religieux, philosophique.

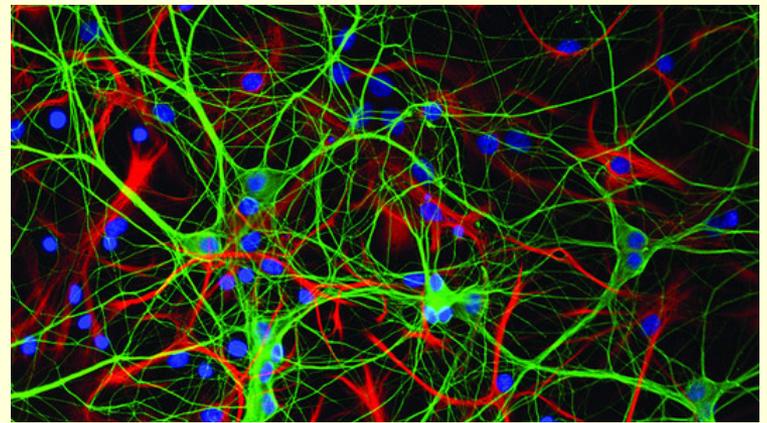
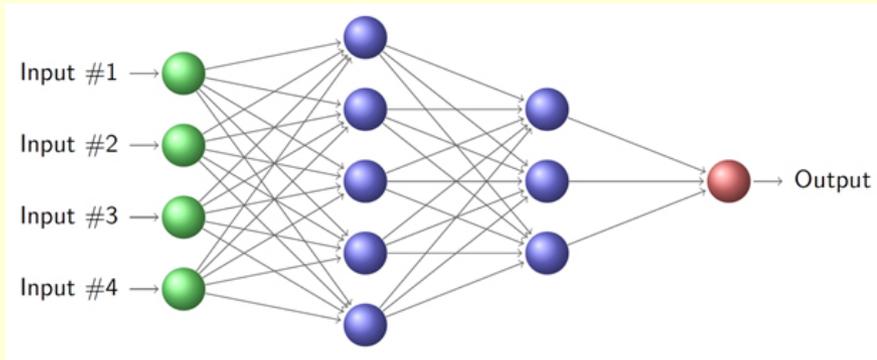
2. Opinion indiscutable, vérité absolue.

Synonyme : certitude



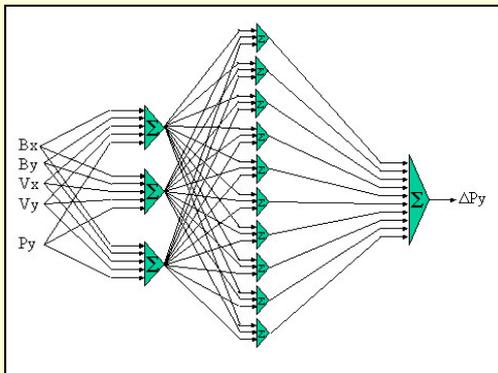
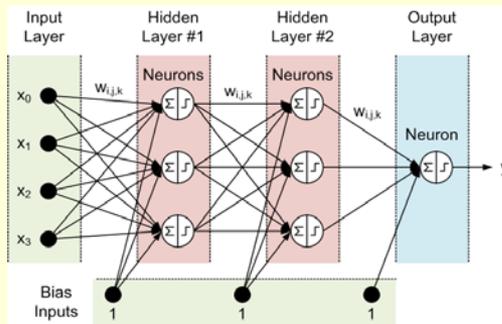
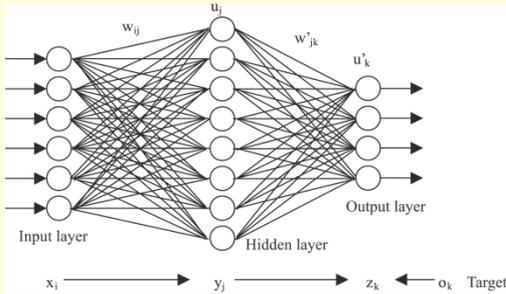
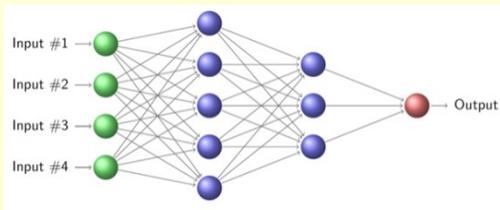
Le modèle renvoie donc à une **approximation** de la **réalité** et à une sélection de certains de ses éléments.





Avec un modèle, on va pouvoir **générer des hypothèses**, c'est-à-dire des explications plausibles et provisoires des faits.

Ces hypothèses devront être par la suite contrôlée par des **expériences**, ou corroborées par des **observations de la réalité**.



Plusieurs modèles coexistent généralement dans une **théorie scientifique**

qui permet de générer des **lois** décrivant les **relations invariables** entre certains phénomènes.

Ces lois ne sont **pas des vérités intemporelles**,

mais simplement des déclarations qu'une communauté scientifique à une époque donnée considère comme étant susceptible d'être vraies.

Si une discipline scientifique n'est que la somme des meilleurs modèles du moment, cela veut dire que certains de ceux-ci sont à l'occasion **remis en question**.

En neurosciences, cela s'est produit à maintes reprises durant les dernières décennies.

Par exemple, dans les domaines suivants que nous allons aborder successivement :

**La théorie (ou doctrine) du neurone**

**Cellules gliales**

**Couplage électrique entre neurones**

**Potentiels d'action antidromiques**

**« Down-scaling » ou réinitialisation de synapses**

**Potentiels gradués**

**Neurogenèse**

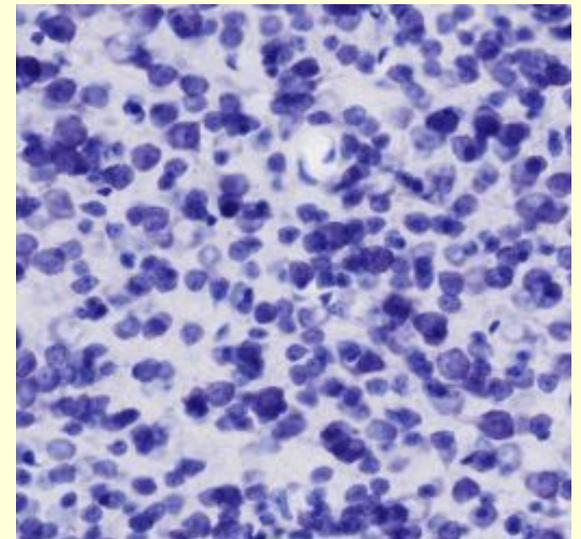
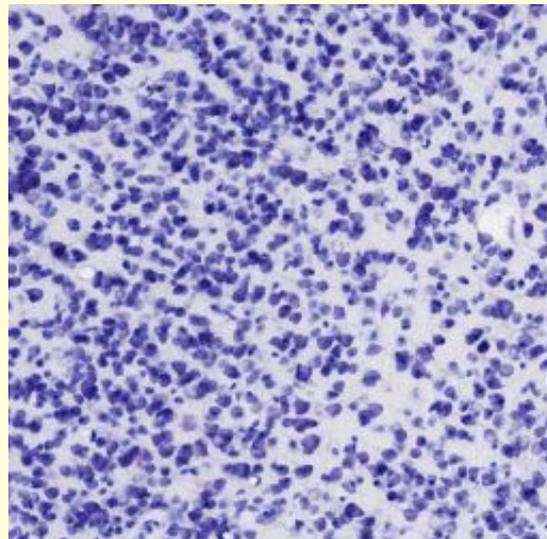
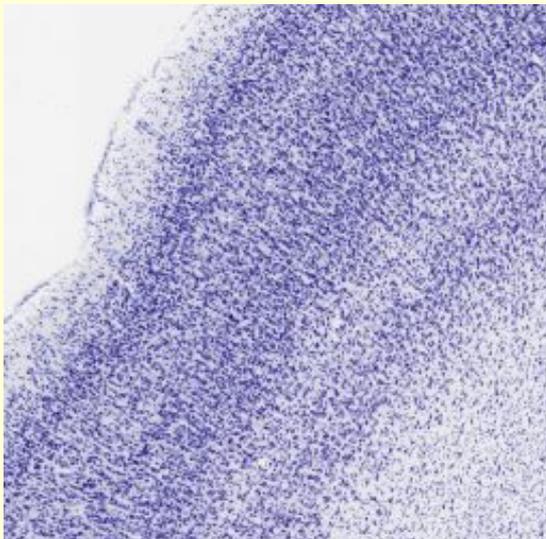
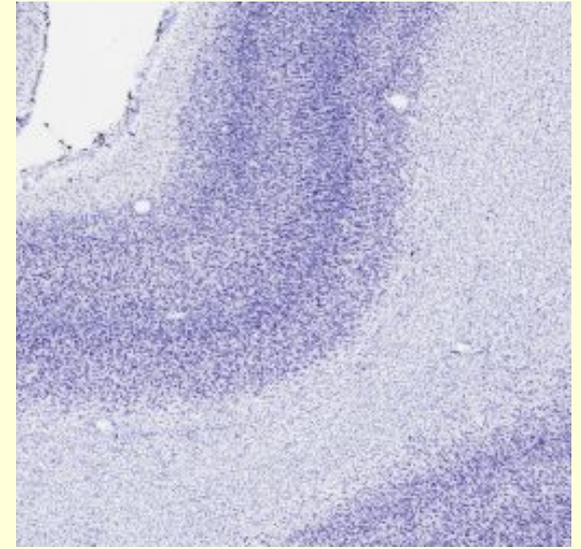
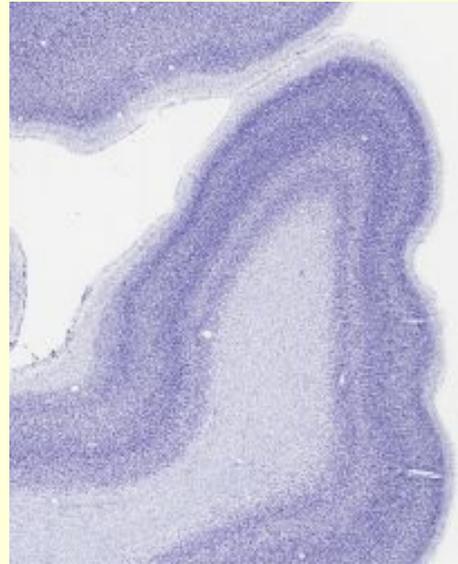
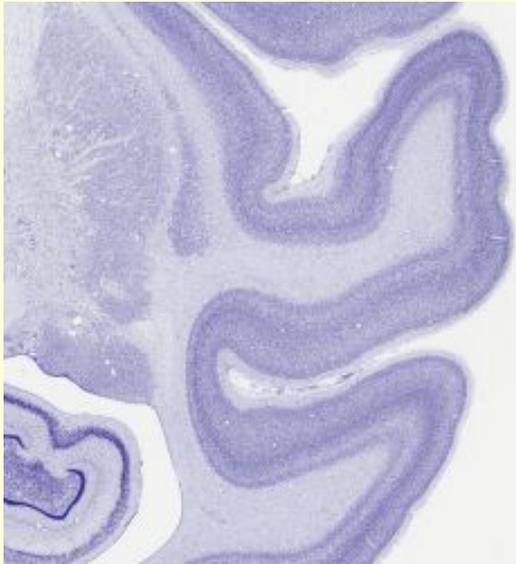
**Activité endogène du cerveau**

**Plasticité cérébrale chez l'adulte**

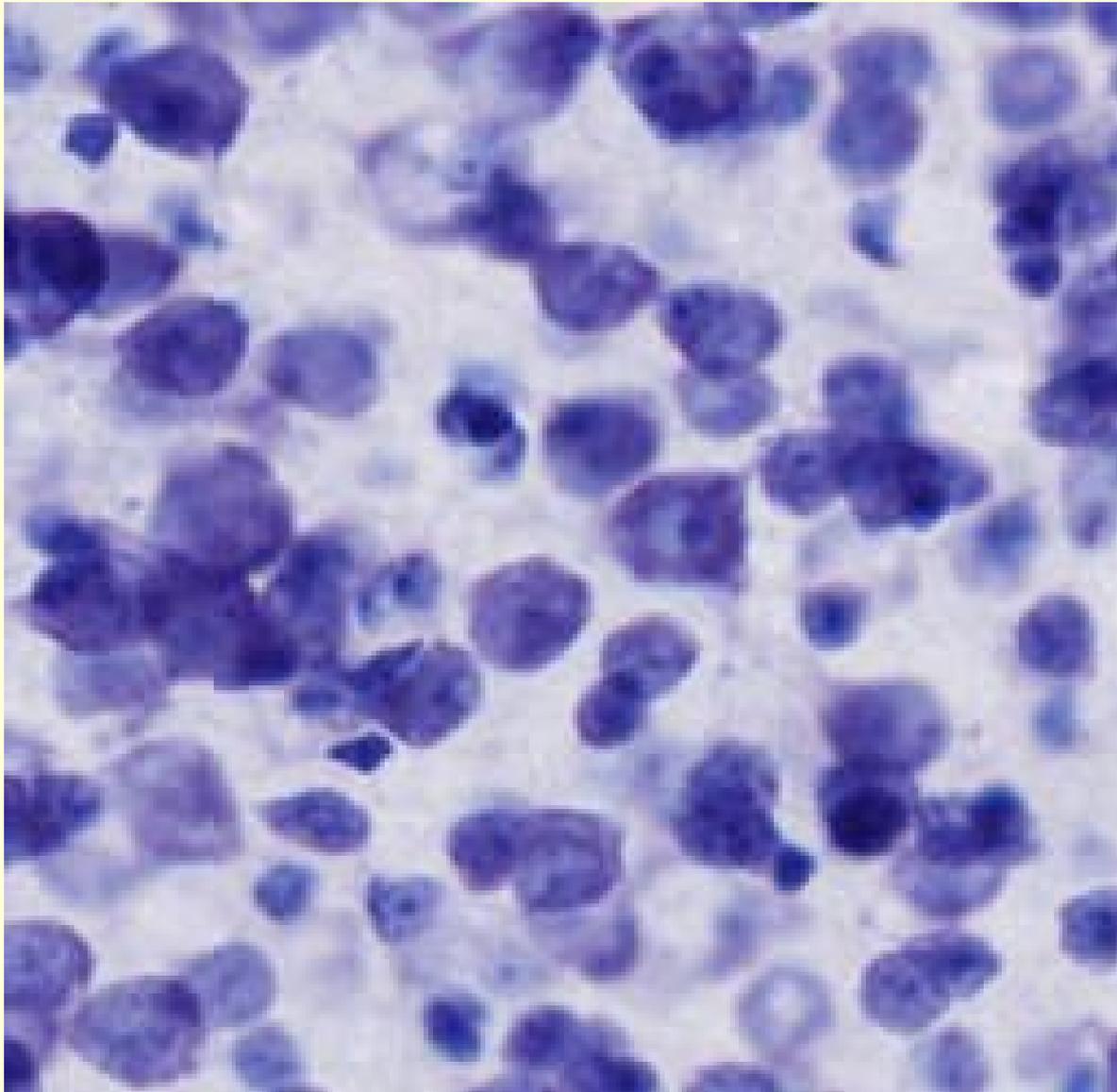


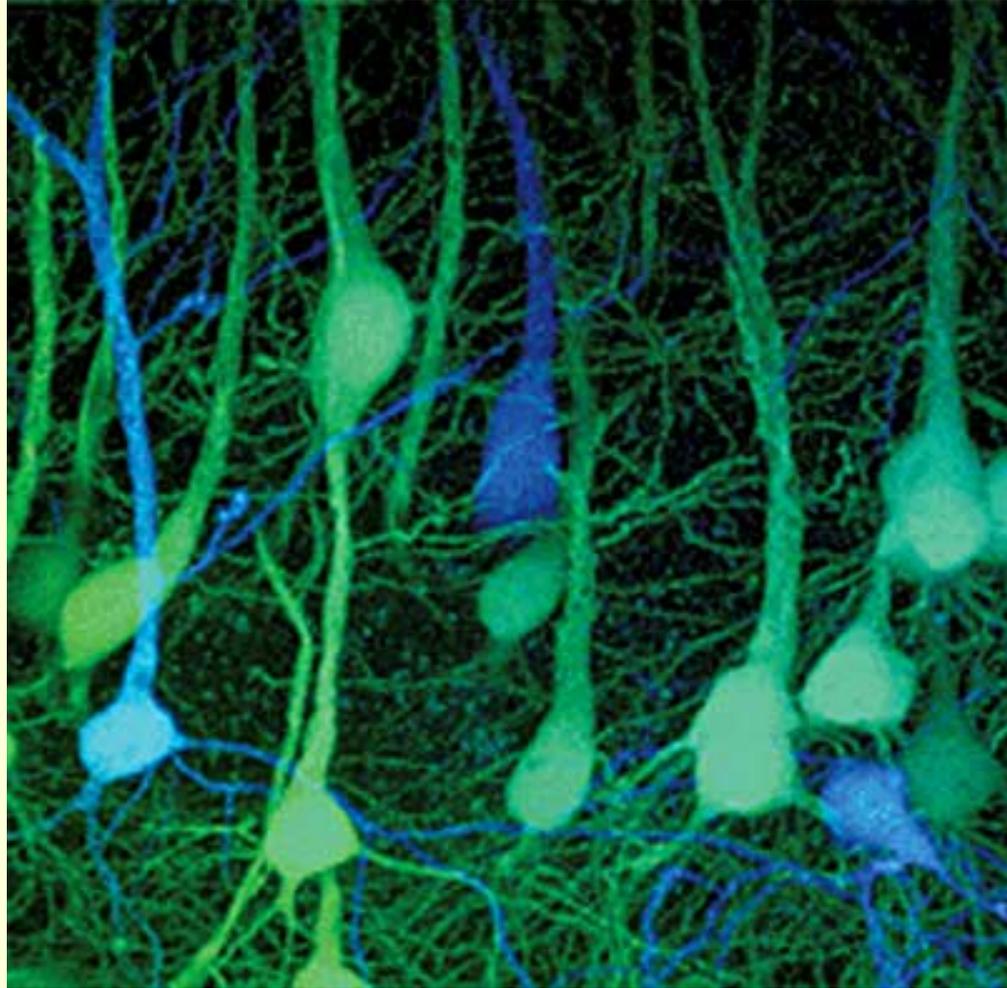


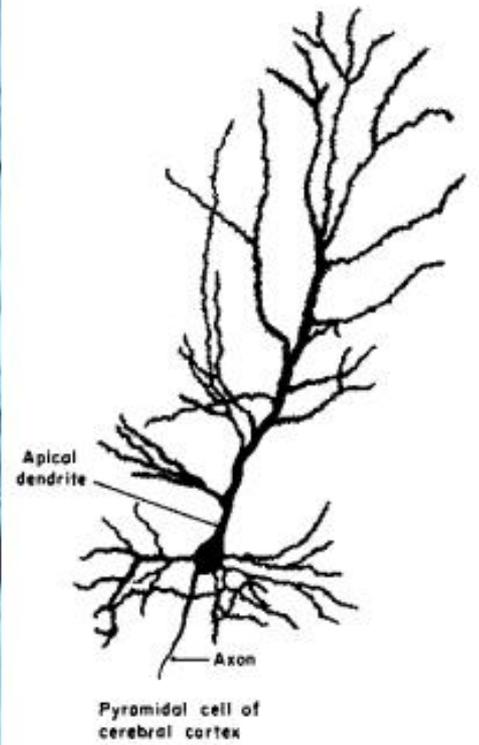
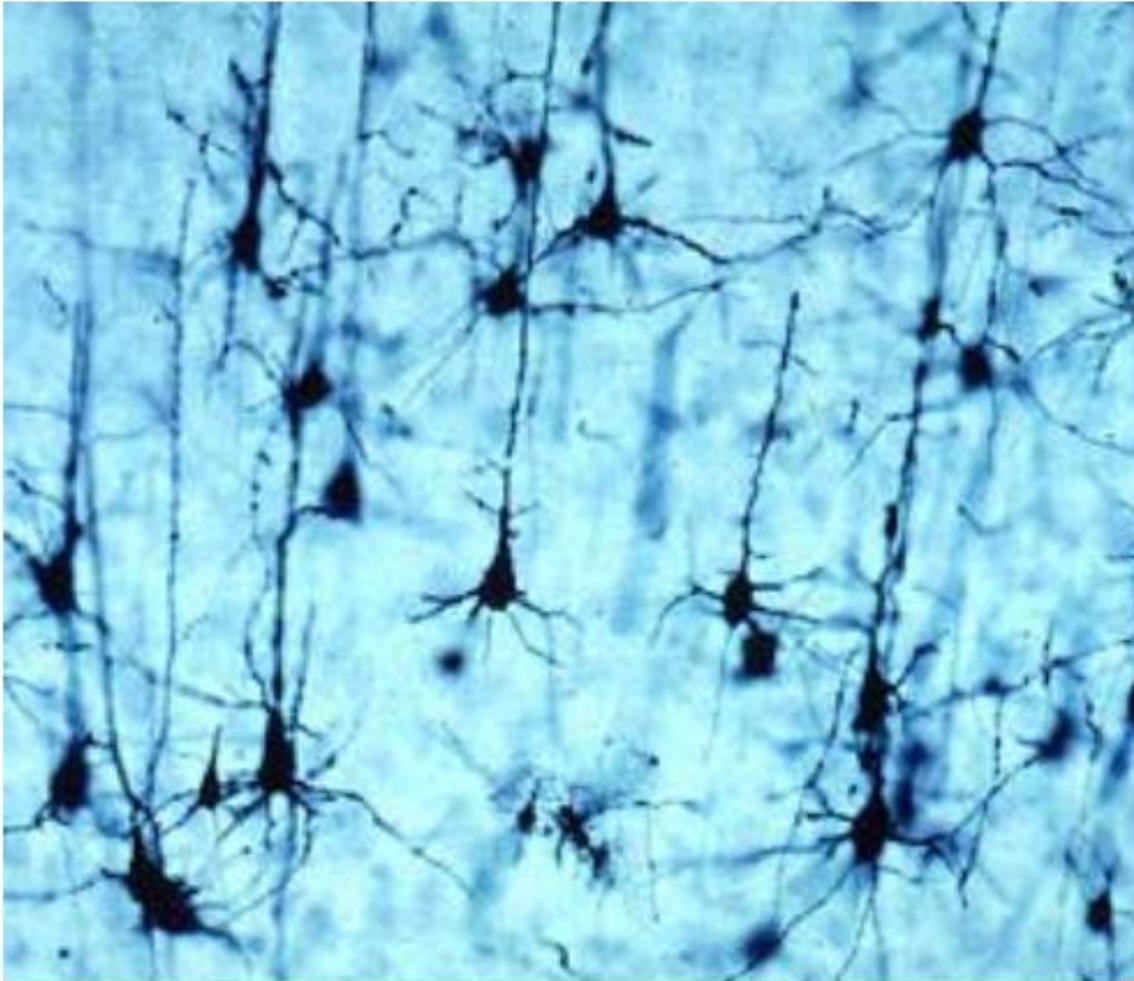
zoom in sur sa région foncée, aussi appelée matière grise...

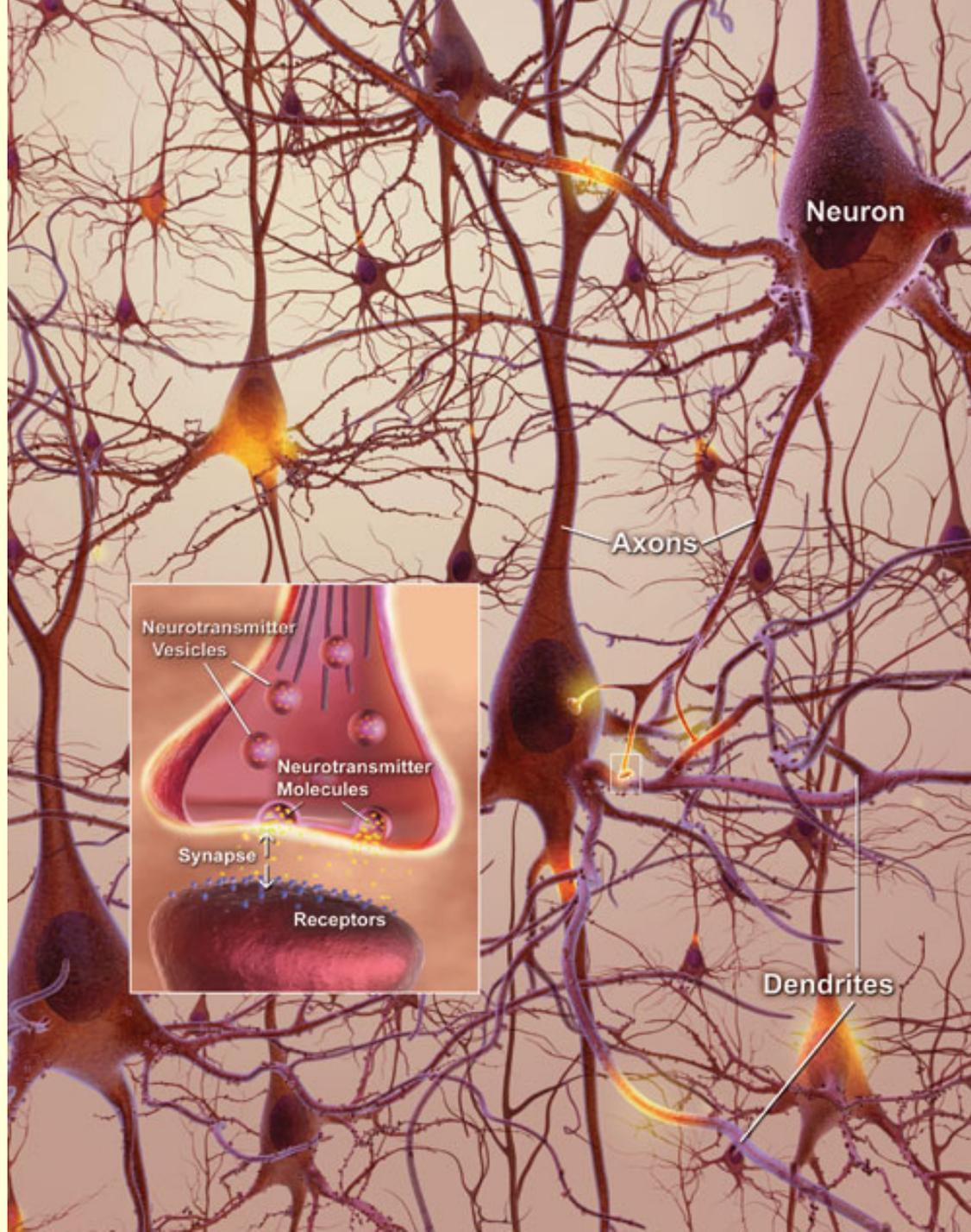


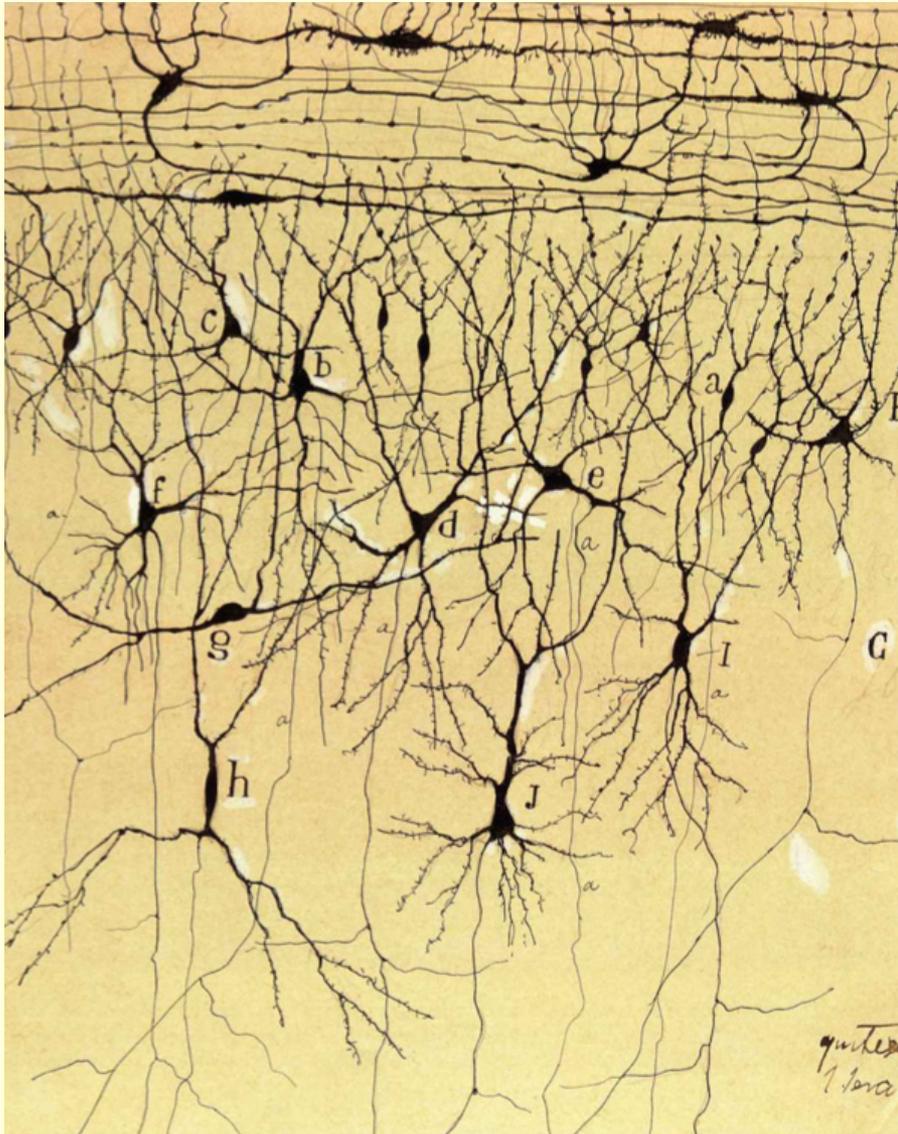
matière grise : corps cellulaires des cellules du cerveau, les neurones











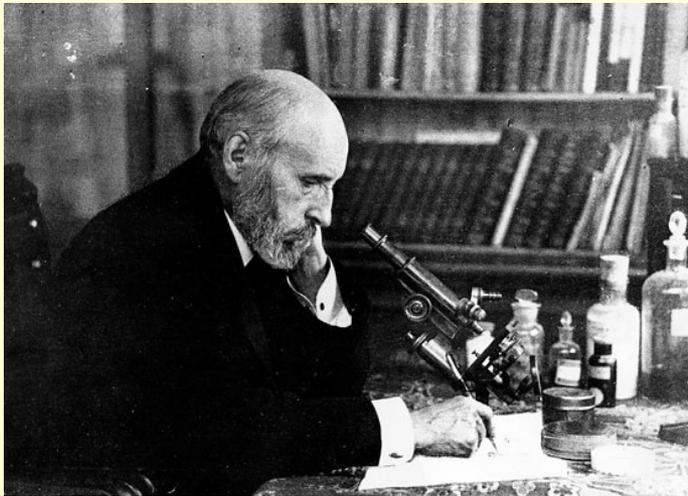
Santiago Ramón y Cajal  
Capas 1ª y 2ª de la corteza olfativa de la circunvolución del hipocampo del niño, n. 1901  
© Herederos de Ramón y Cajal

**Mais au XIXe siècle,**

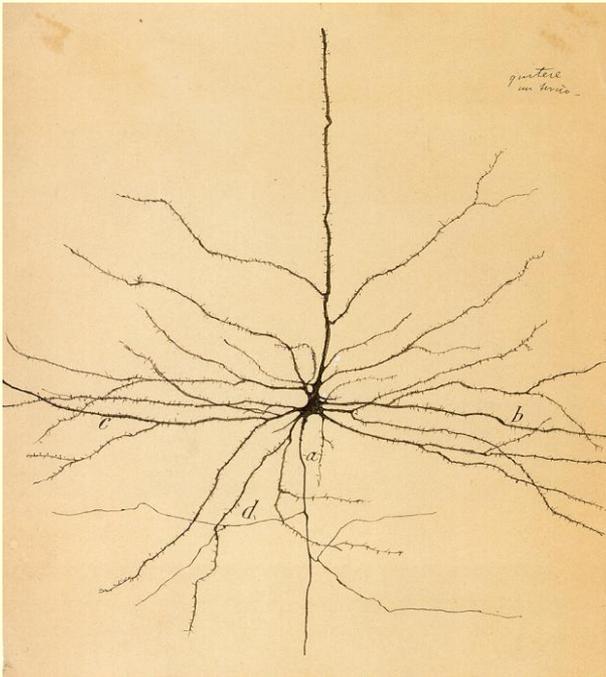
on pensait que le système  
nerveux était constitué  
d'un **maillage fusionné**

ne comportant  
**pas de cellules isolées.**

Les observations de Ramon y Cajal allaient cependant l'amener à énoncer ce qu'on allait appeler **la théorie (ou doctrine) du neurone**.



Ramon y Cajal



Neurone pyramidal du cortex moteur

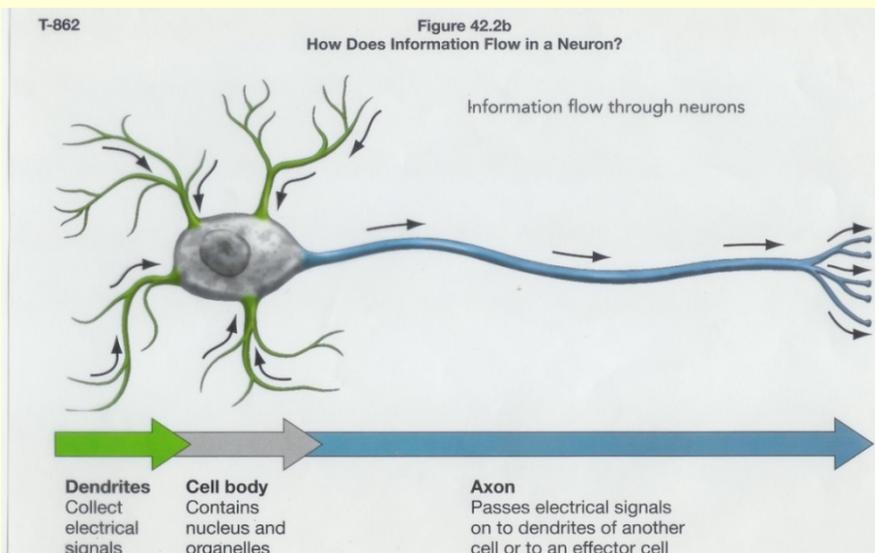
## La théorie (ou doctrine) du neurone :

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

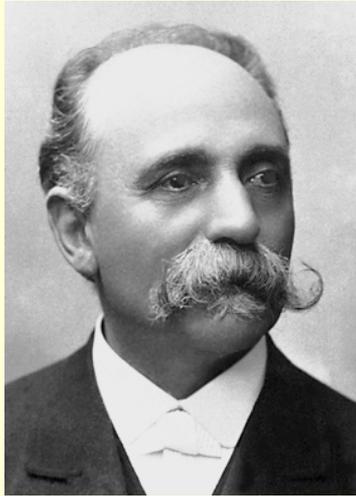
2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

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

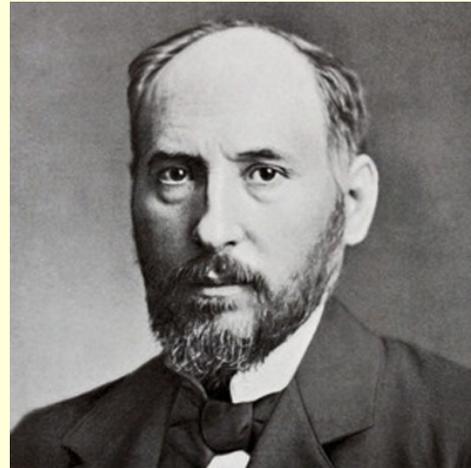
4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).



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

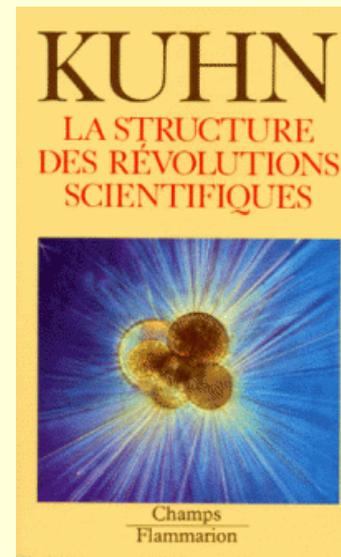


Dans son discours de réception du prix, Golgi défendit la **théorie réticulaire**.



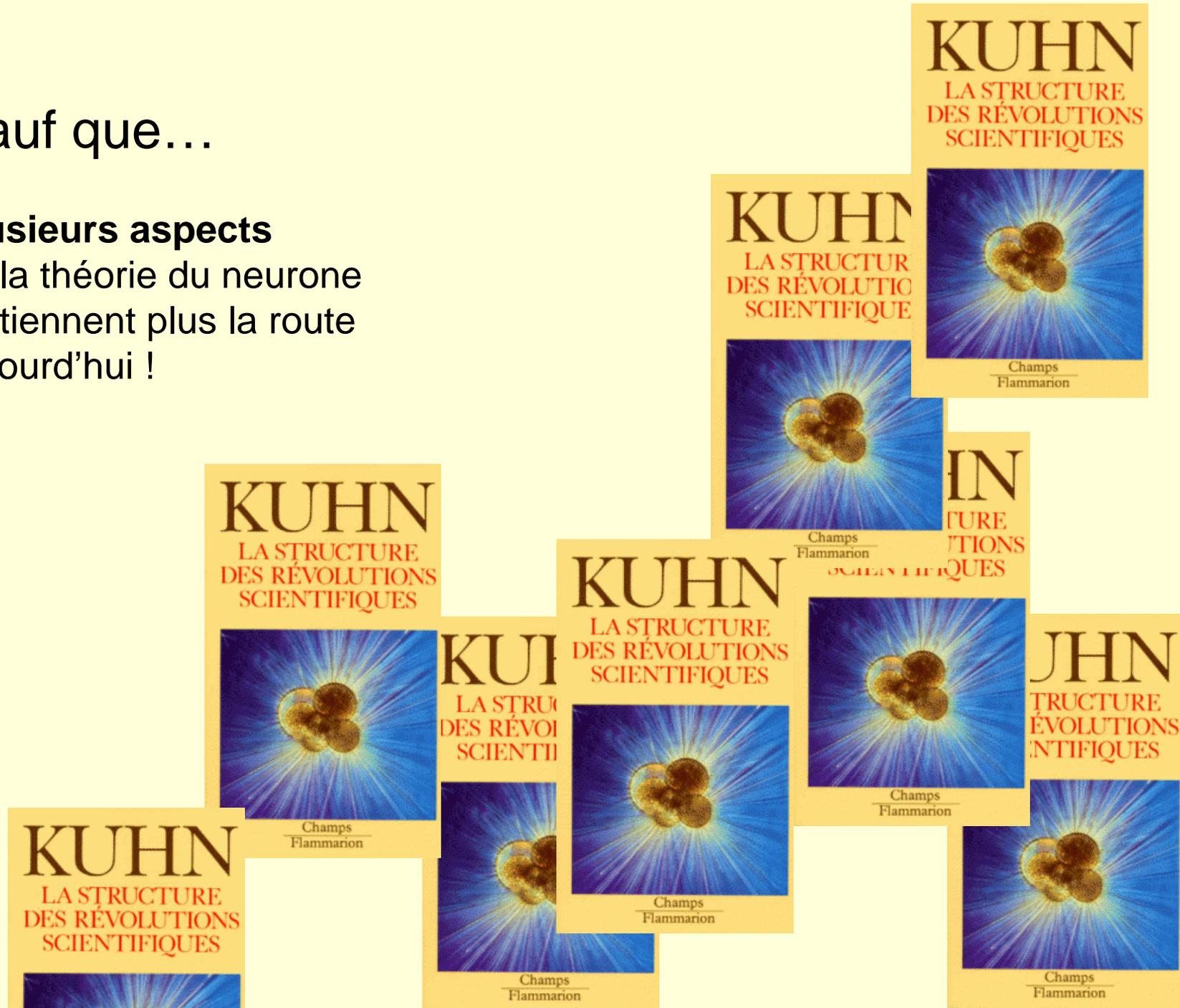
Cajal, qui parlait après lui, contredit la position de Golgi et exposa sa **théorie du neurone...**

qui fut dès lors admise.



Sauf que...

**Plusieurs aspects**  
de la théorie du neurone  
ne tiennent plus la route  
aujourd'hui !



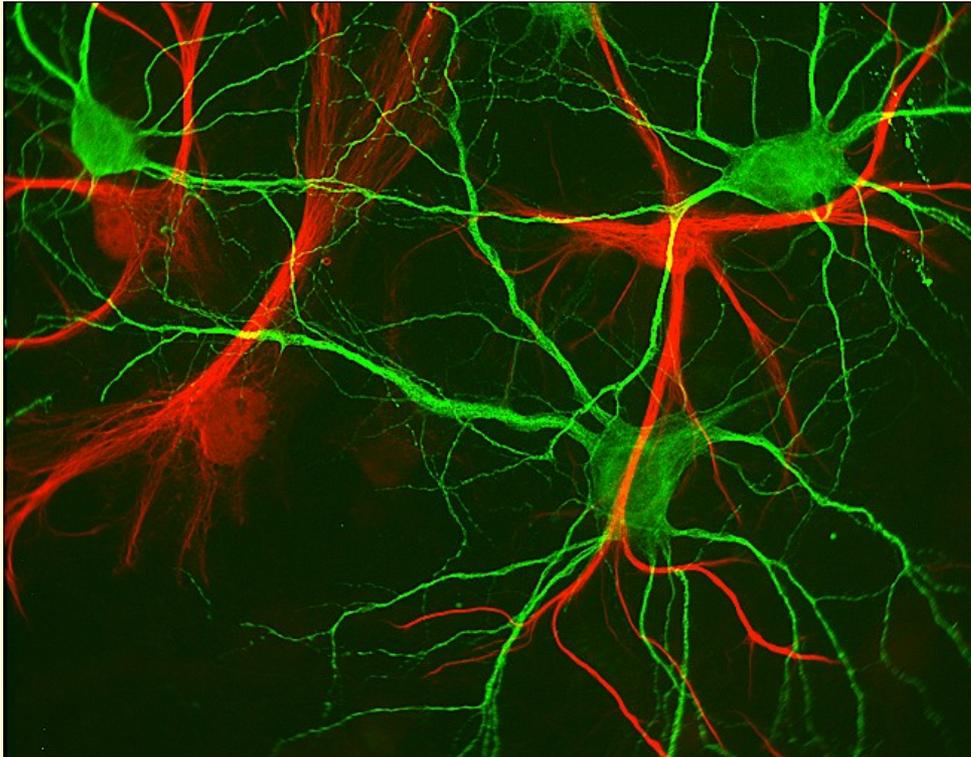
Sauf que...

**Plusieurs aspects**

de la théorie du neurone ne tiennent plus la route aujourd'hui !

**La théorie (ou doctrine) du neurone :**

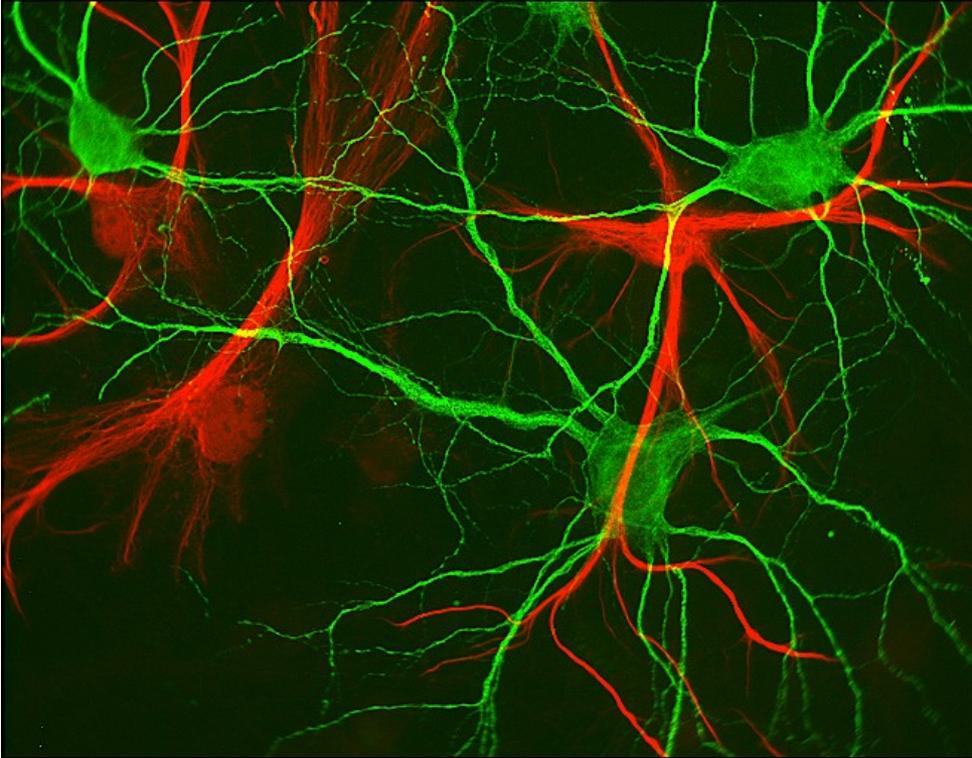
1) ~~Le neurone~~ est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;



**...avec les cellules gliales !**

(en rouge ici, et les neurones en vert)

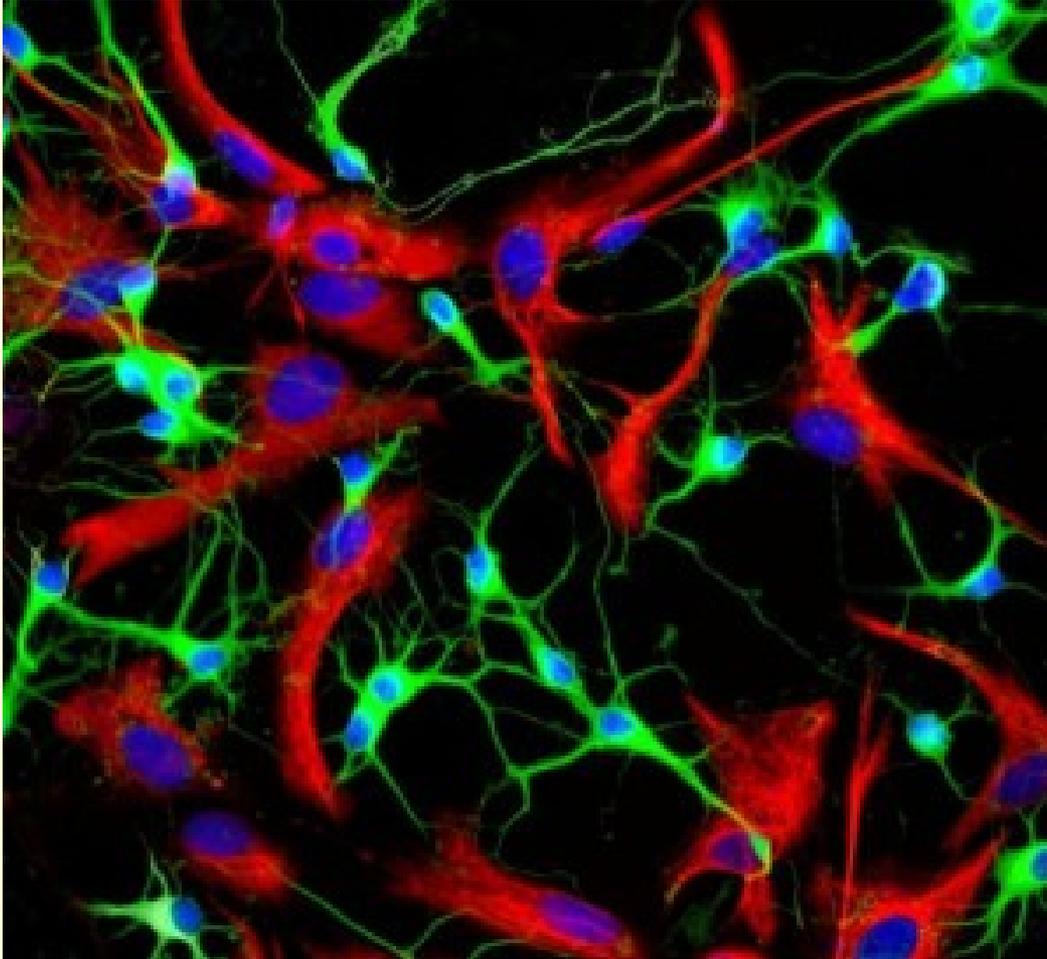
## Les cellules gliales



Découvertes à peu près en même temps que les neurones;

Se font attribuer un rôle de nutrition et de soutien (d'où le nom... « glue » = colle)

Les cellules gliales, toujours en rouge ici

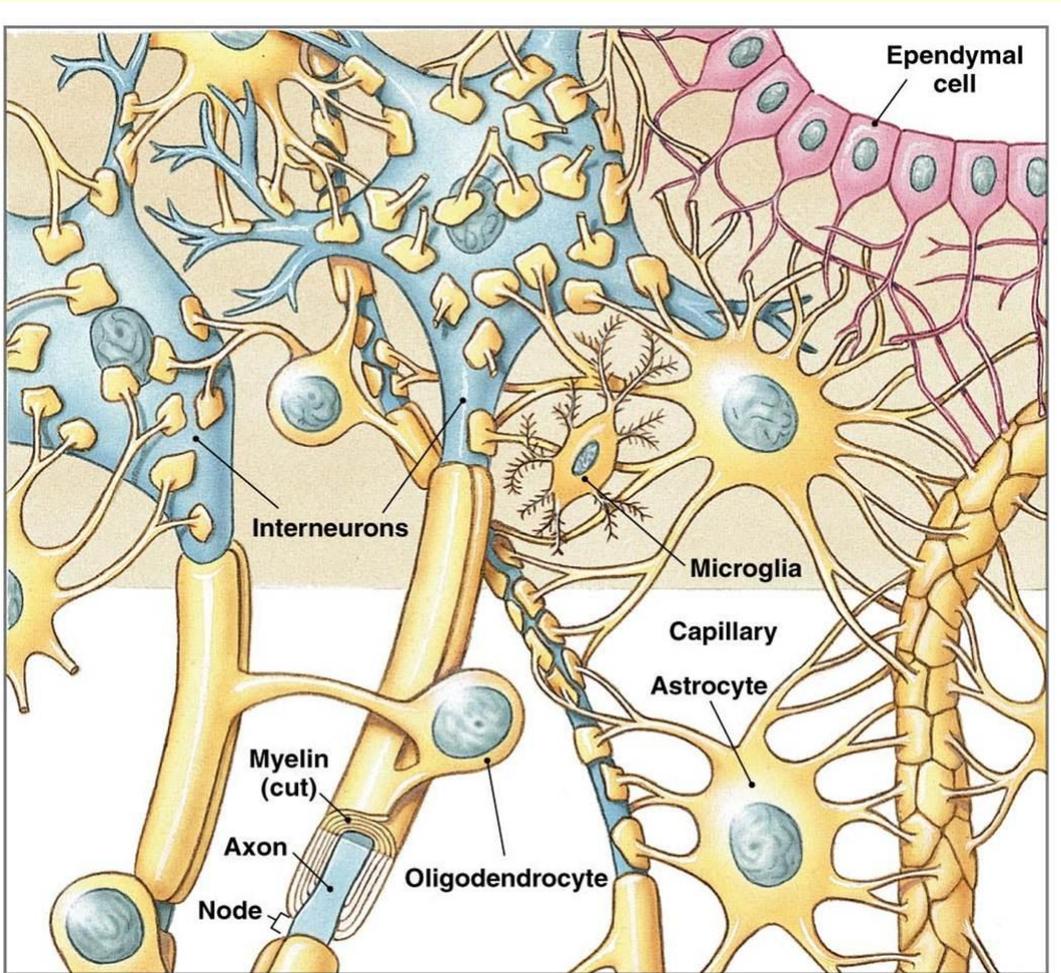


Depuis quelques décennies,  
on leur découvre une  
importance capitale,

non seulement au niveau de  
l'apport nutritif au neurone,

mais pour plusieurs autres  
fonctions, dont la  
**communication !**

# Différents types de cellules gliales



De forme étoilée, les **astrocytes** assurent un support mécanique aux neurones. Ils les approvisionnent en nutriments et assurent l'équilibre du milieu extracellulaire. Ils digèrent et éliminent aussi les débris de toutes sortes.

La **microglie** constitue la première ligne de défense contre les envahisseurs étrangers. Ce sont les macrophages du cerveau.

Les **oligodendrocytes** constituent la gaine de myéline qui entourent les axones de nombreux neurones. Le motif très particulier de cet enroulement accélère la conduction nerveuse jusqu'à 100 fois.

## Déjà, un vieux dogme à briser sur le nombre des cellules gliales:

La plupart des manuels de neurosciences affirment encore qu'il y a beaucoup plus de cellules gliales dans le cerveau que de neurones.

On lit souvent 10 fois plus.

Or les études récentes penchent plus vers un ratio beaucoup plus conservateur, **autour de un pour un**.

Par exemple, en **2009**, Azevedo et ses collègues estiment qu'il y a environ **86 milliards de neurones et 85 milliards de cellules gliales** dans le cerveau humain adulte mâle.

Bien que ce ratio varie selon les structures cérébrales observées, et qu'il puissent être un peu plus élevé dans certaines structures sous-corticales où il y a beaucoup de cellules gliales, il ne dépasse jamais le deux pour un en faveur des cellules gliales dans le cortex.

Quelques autres découvertes récentes  
sur les cellules gliales qui montrent qu'elles  
**n'assurent définitivement pas qu'un rôle de soutien !**

# Microglie

« Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic  
Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo »

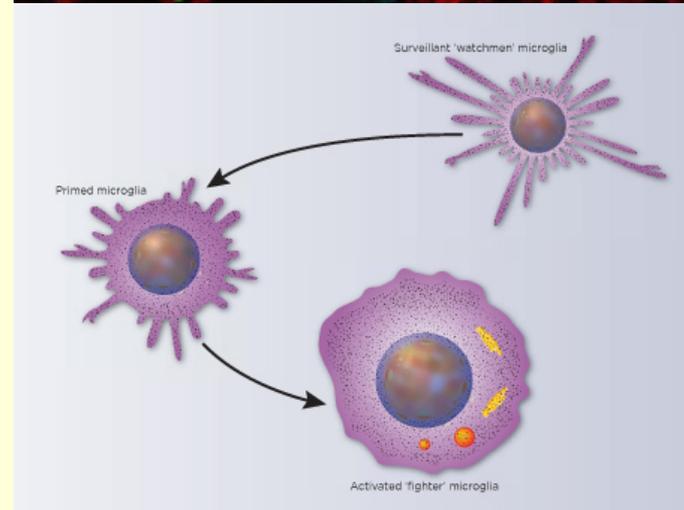
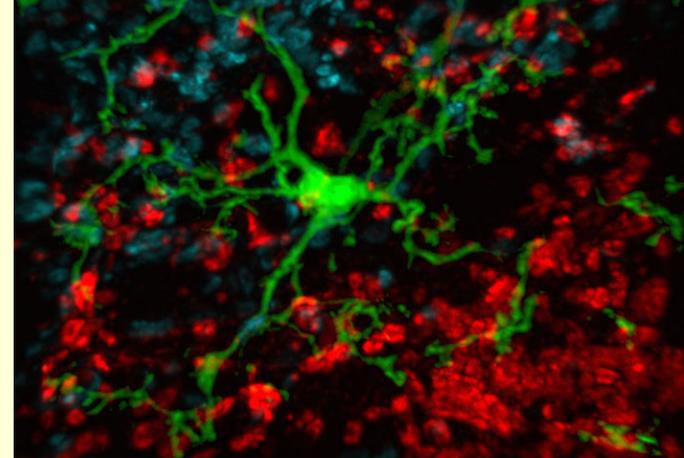
**(2005)**

<http://www.sciencemag.org/content/308/5726/1314.short>

On connaissait le rôle de **cellules immunitaire du cerveau** de la microglie. Mais on les croyait inactives quand il n'y avait pas de microbes à combattre ou de neurones morts à éliminer.

Mais un article de **2005** a révélé qu'au contraire les cellules microgliales **patrouillent constamment leur entourage** en déployant et rétractant leurs prolongements membranaires.

Elles “mangent” aussi littéralement les synapses rejetées durant le développement et probablement durant toute la vie adulte.



## MICROGLIA STIMULATOR

viruses



bacteria



damaged neurons



ischemia

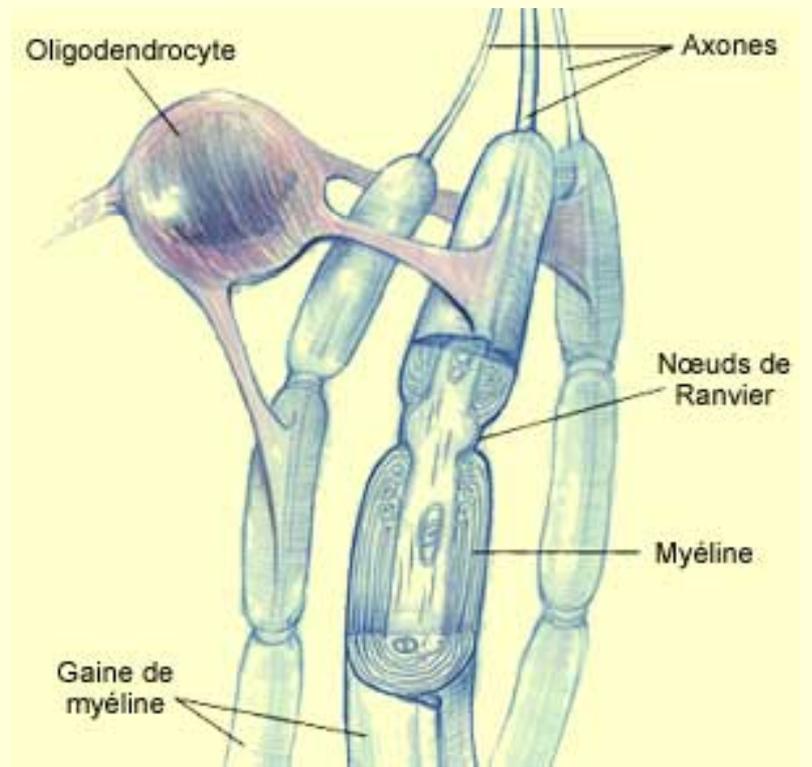
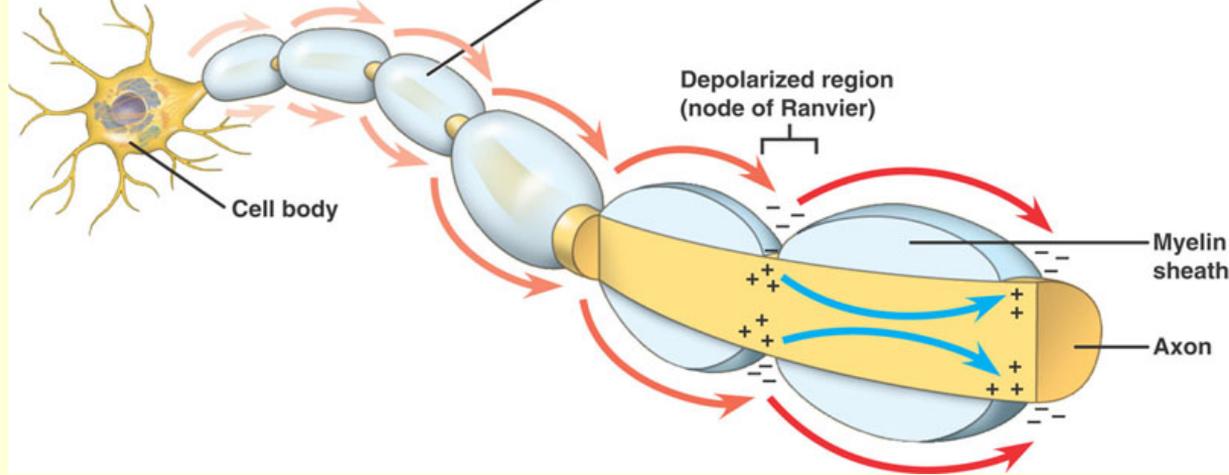
dead cells/debris



neuronal  
degeneration

CNS toxins  
ABeta40/42

# Oligodendrocyte



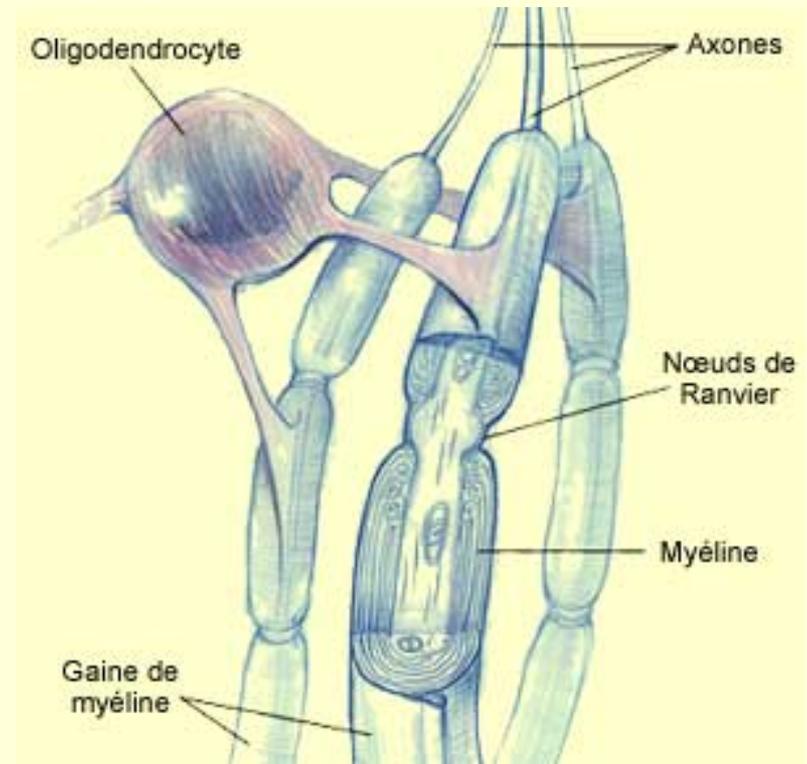
# Oligodendrocyte

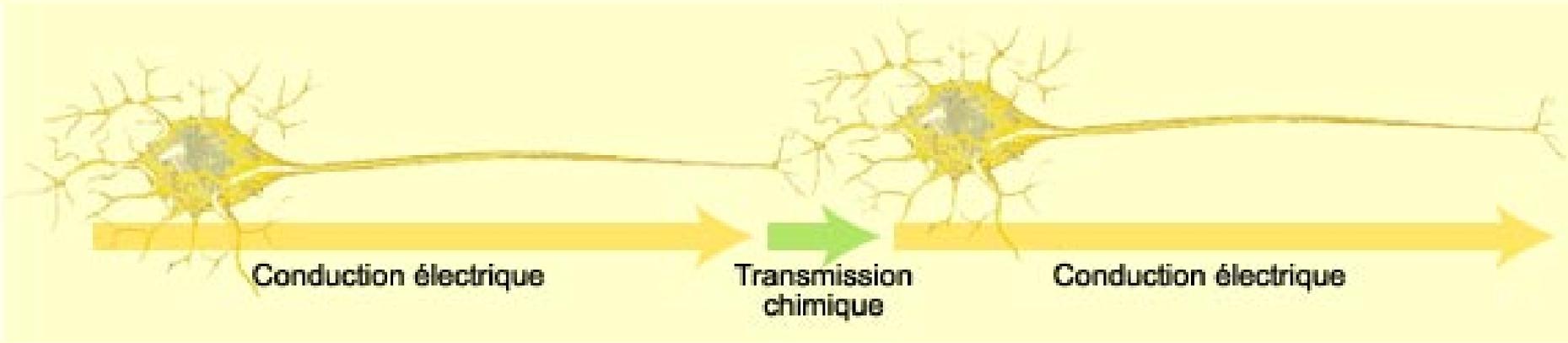
“Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter” (2008)

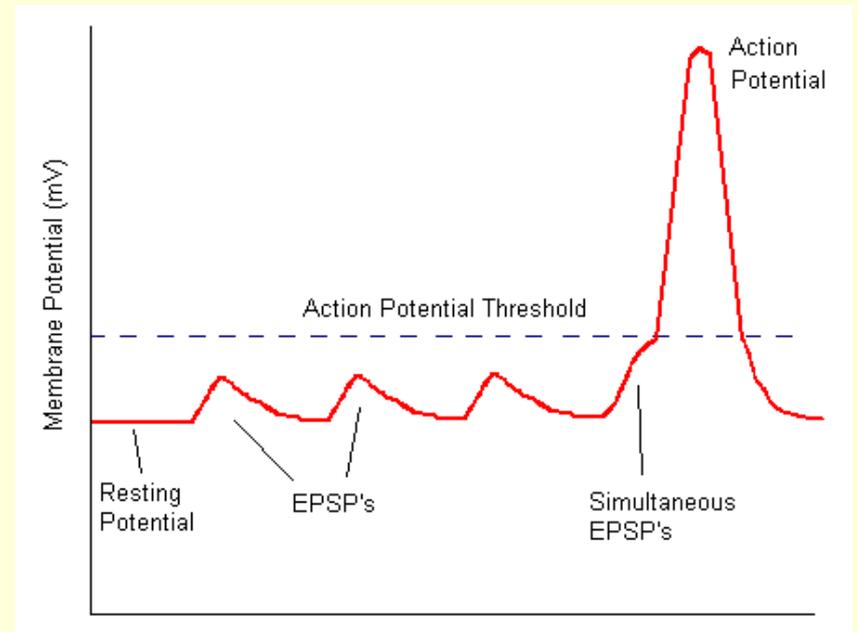
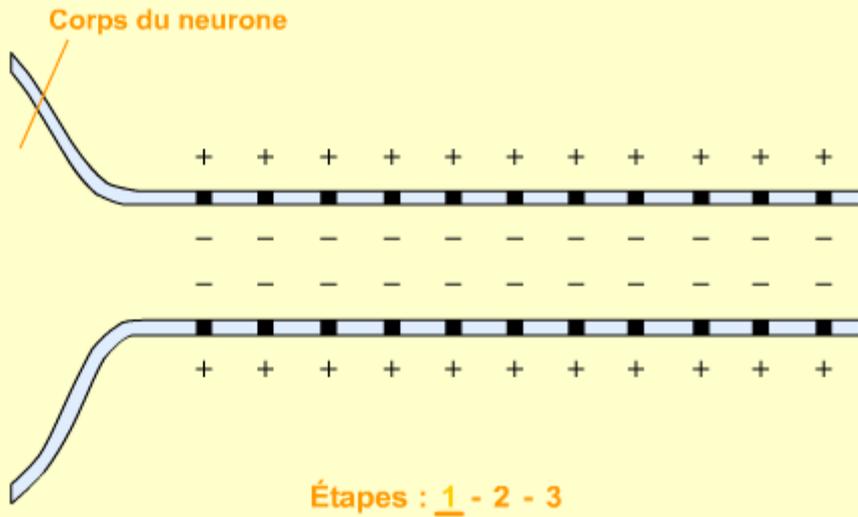
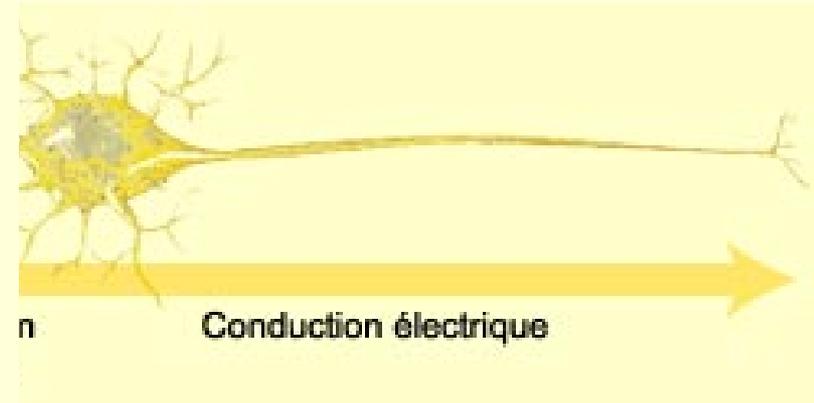
<http://www.nature.com/neuro/journal/v11/n4/abs/nn2060.html>

Des **oligodendrocytes**, qui reçoivent des input synaptiques d'axones, peuvent **produire des potentiels d'action** !

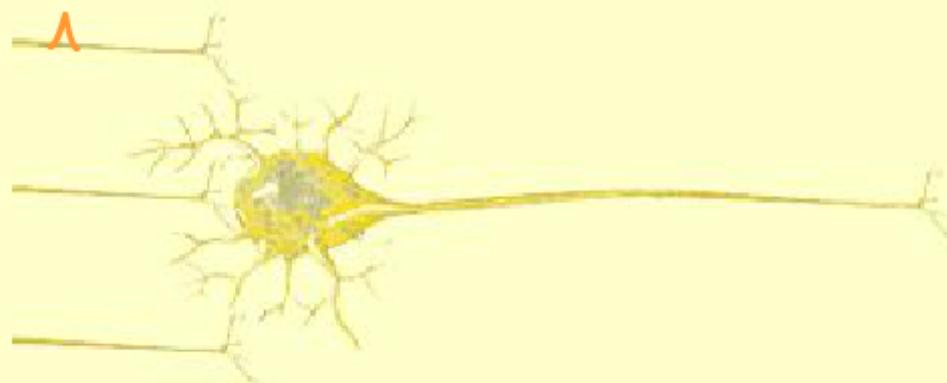
En quoi est-ce si extraordinaire ?



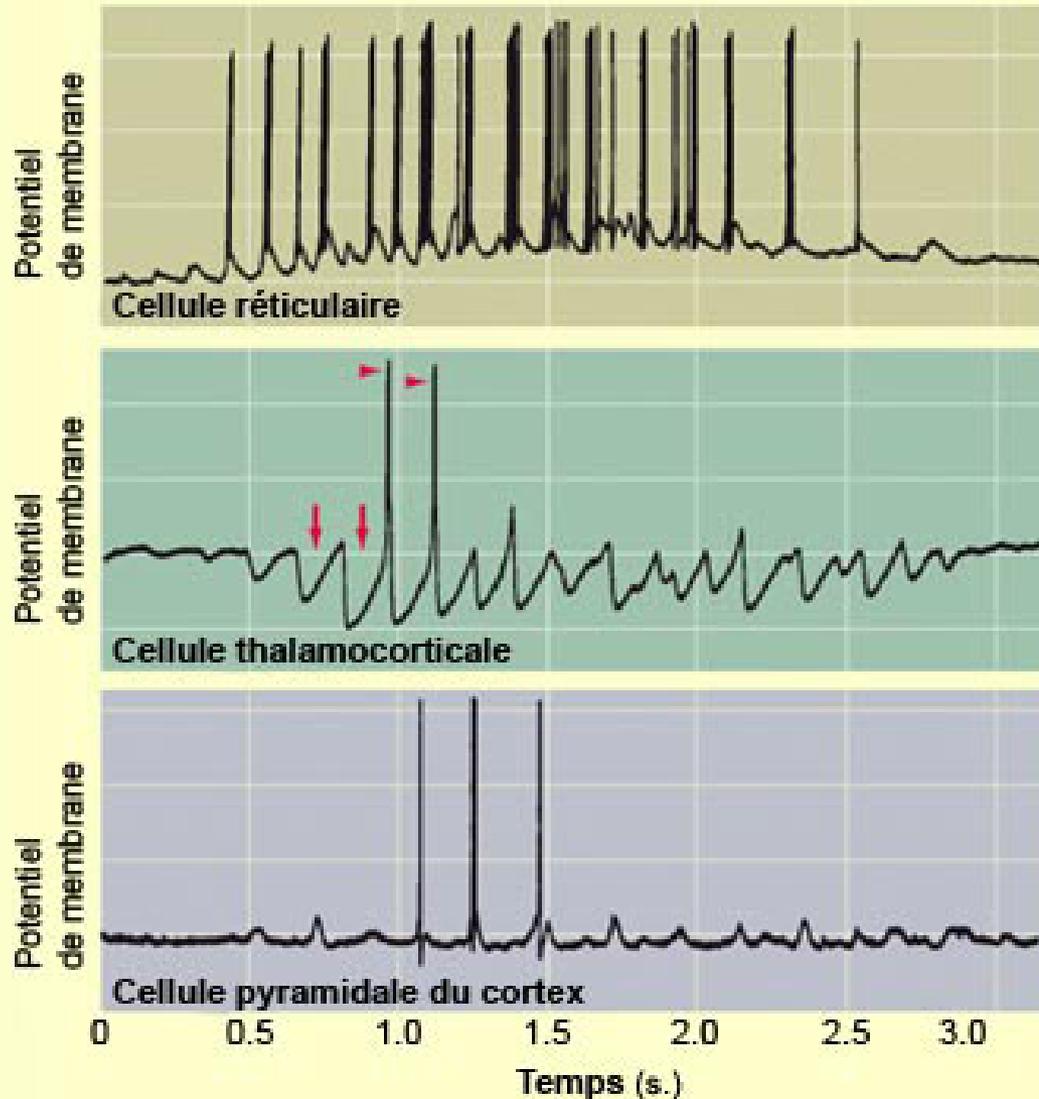
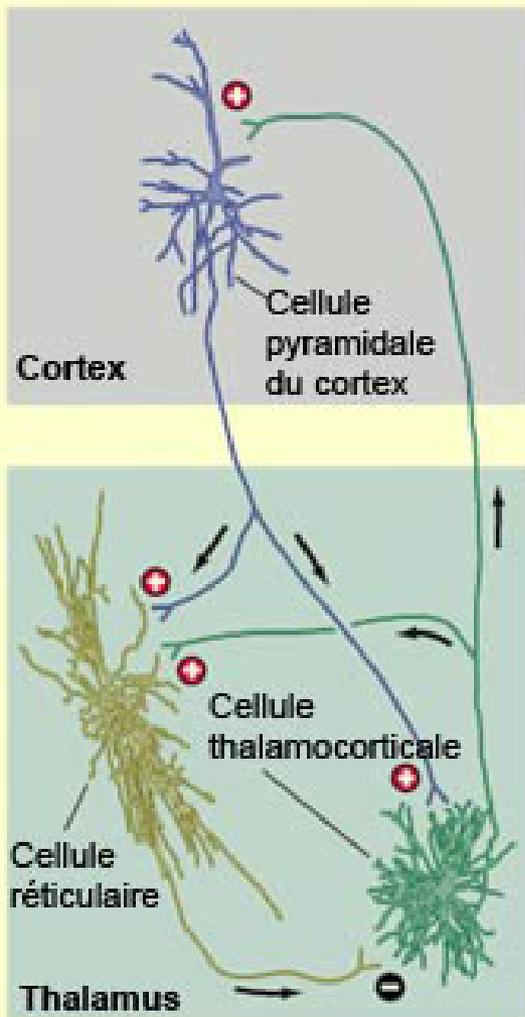




A) le neurone reçoit un potentiel exciteur qui n'est pas assez fort pour déclencher un nouvel influx nerveux;



Étapes : A - B - C

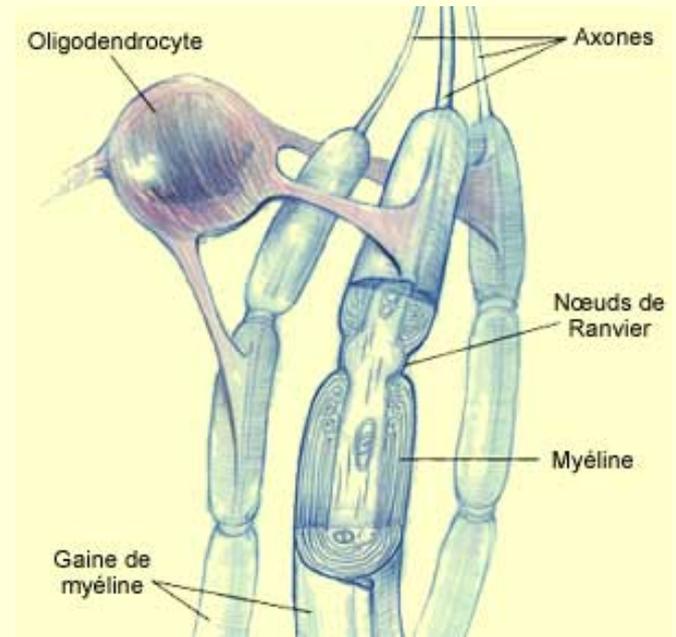


Des **oligodendrocytes** reçoivent des input synaptiques d'axones qui peuvent les dépolariser et leur faire **produire des potentiels d'action** !

En quoi est-ce si extraordinaire ?

Parce que par définition, leur incapacité à produire des potentiels d'action est l'une des principales choses supposées **les distinguer des neurones** !

Et ce n'est pas tout...



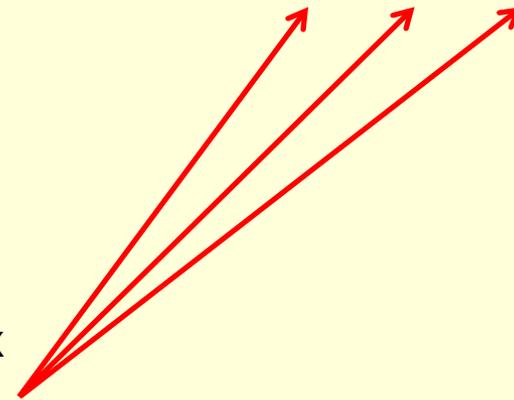
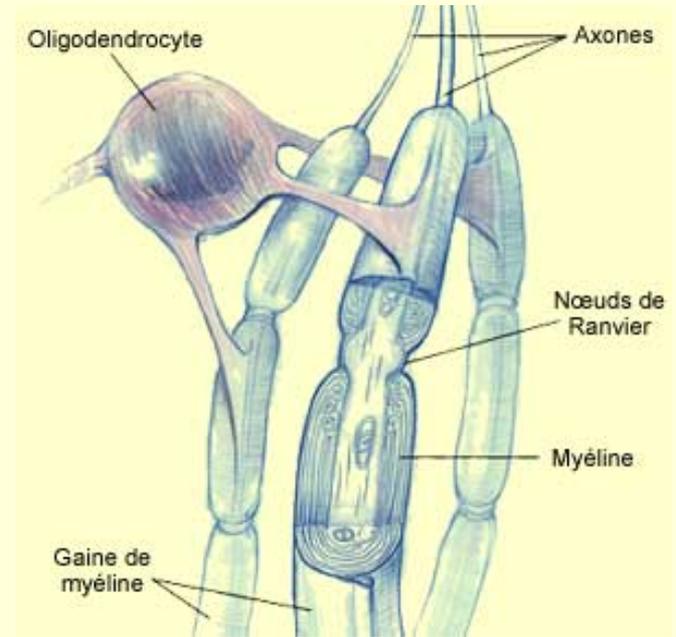
“Oligodendrocytes Changing the Rules:  
Action Potentials in Glia and Oligodendrocytes  
Controlling Action Potentials (2009)”

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756778/>

Les oligodendrocytes de l'hippocampe de rat  
sont non seulement dépolarisés par l'activité  
des neurones qu'ils isolent avec leur gaine de  
myéline,

mais quand ils le sont (dépolarisés),  
ils **favorisent la conduction  
nerveuse sur ces axones.**

Cela suggère donc un rôle dynamique de la  
gaine de myéline dans la régulation de l'influx  
nerveux qui permettrait la **synchronisation**  
des différents neurones isolés par un même  
oligodendrocyte.



Cette idée de synchronisation  
se retrouve aussi chez les  
astrocytes...

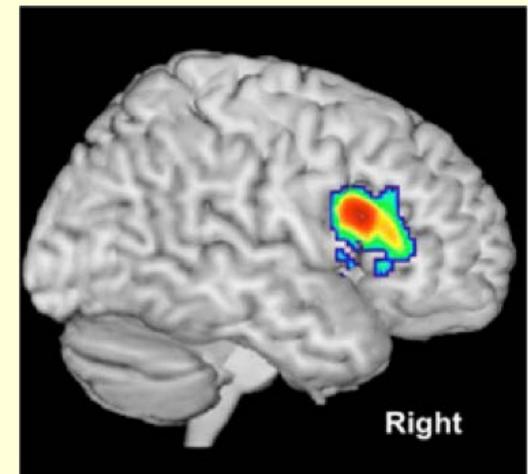
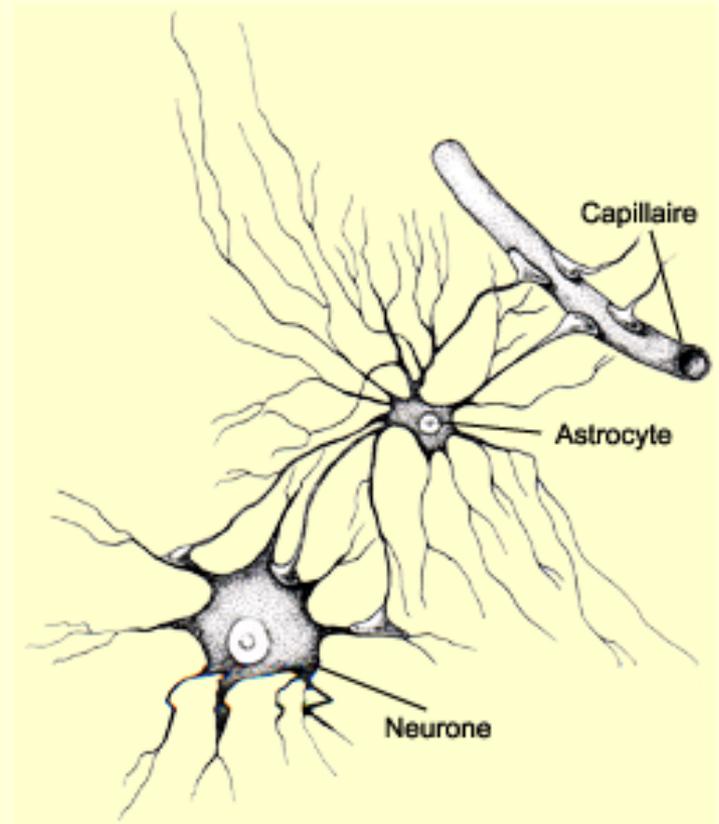
## Astrocytes

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.

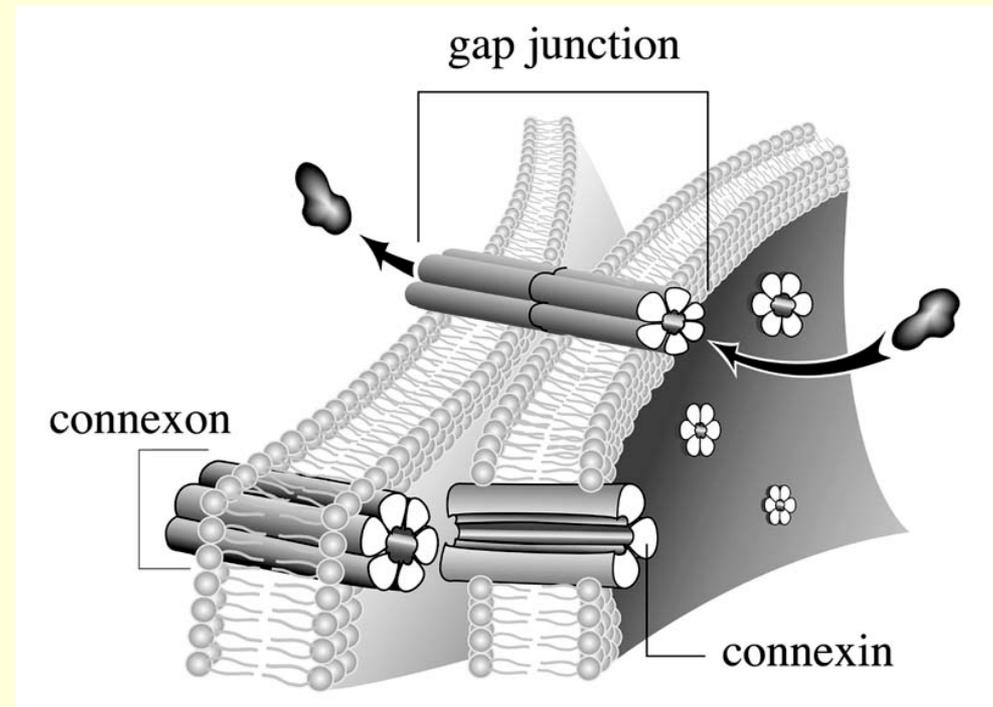
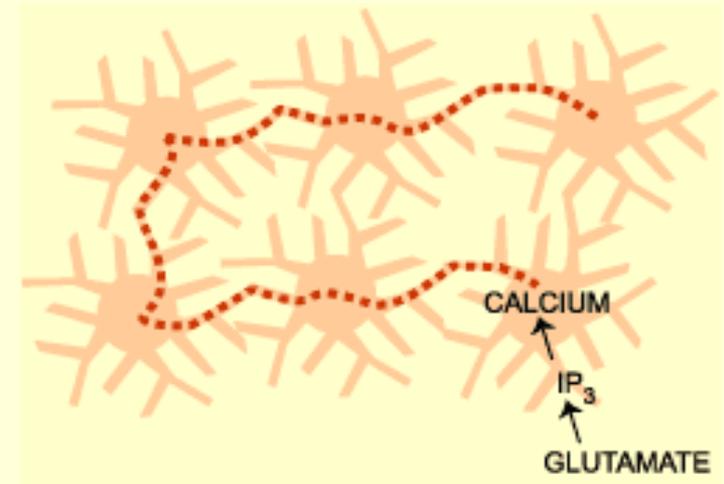
On sait maintenant qu'une activité neuronale plus intense dans une région du cerveau favorise un apport plus élevé de glucose **en activant le travail des astrocytes.**

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



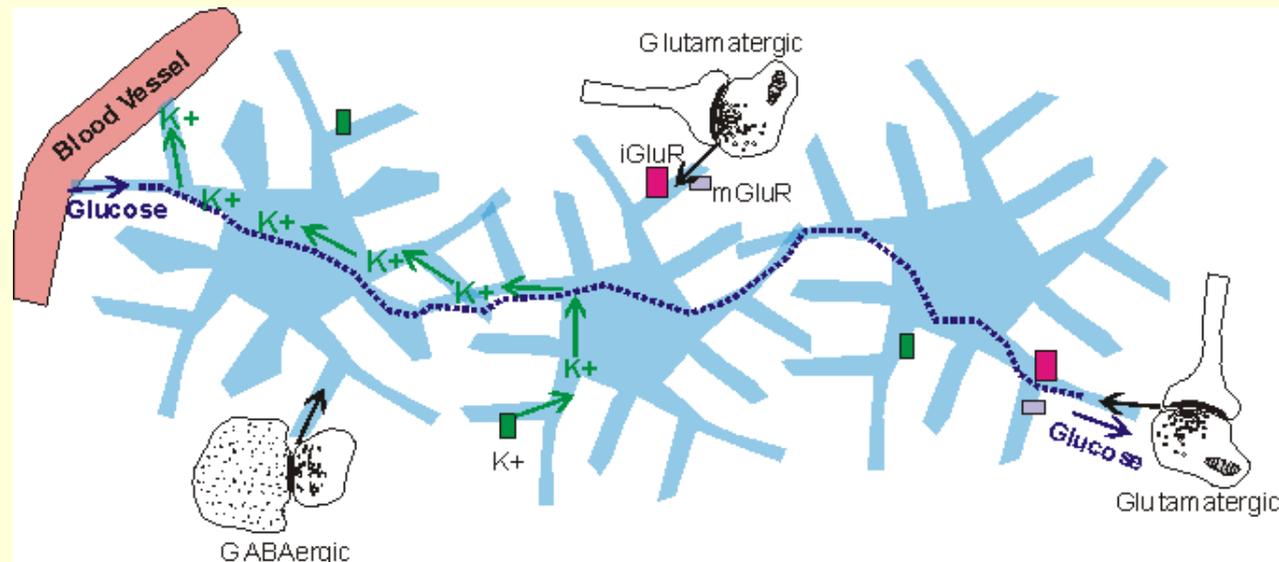
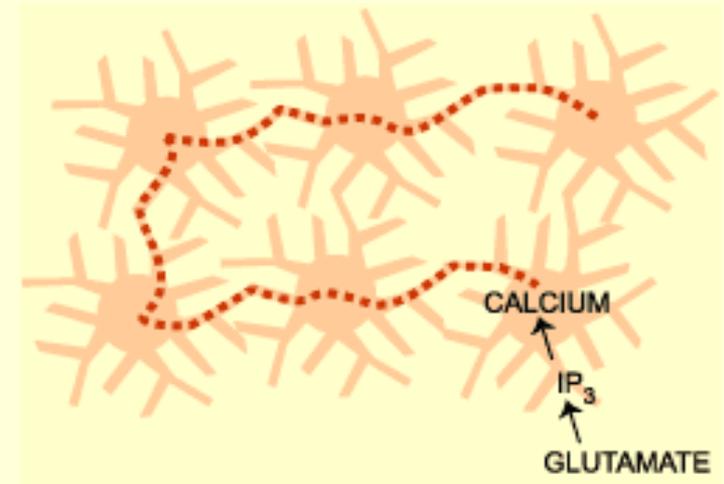
On sait aussi que les astrocytes sont **couplés** les uns aux autres par des "gap-jonctions" à travers lesquels peuvent circuler divers métabolites.

À travers ce réseau se propageraient par exemple des **vagues d'ions calcium** dont l'effet régulateur pourrait se faire sentir dans un grand nombre de synapses entre neurones.



On sait aussi que les astrocytes sont **couplés** les uns aux autres par des "gap-jonctions" à travers lesquels peuvent circuler divers métabolites.

À travers ce réseau se propageraient par exemple des **vagues d'ions calcium** dont l'effet régulateur pourrait se faire sentir dans un grand nombre de synapses entre neurones.

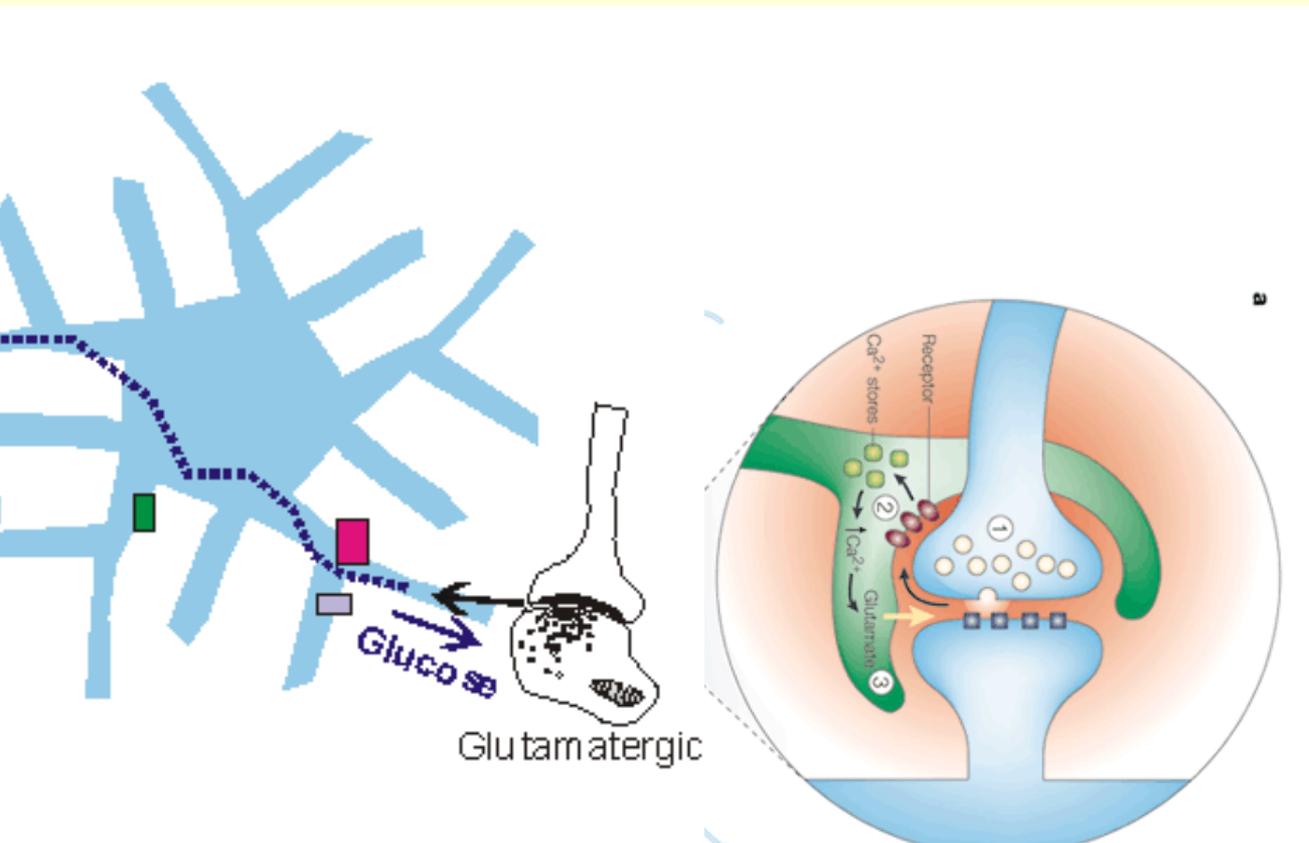


C'est par ces jonctions que les astrocytes évacuent aussi vers les capillaires sanguins le **potassium extracellulaire excédentaire** généré par une intense activité neuronale.

“Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior”, Trends in Neurosciences, July 2013

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223613000659>

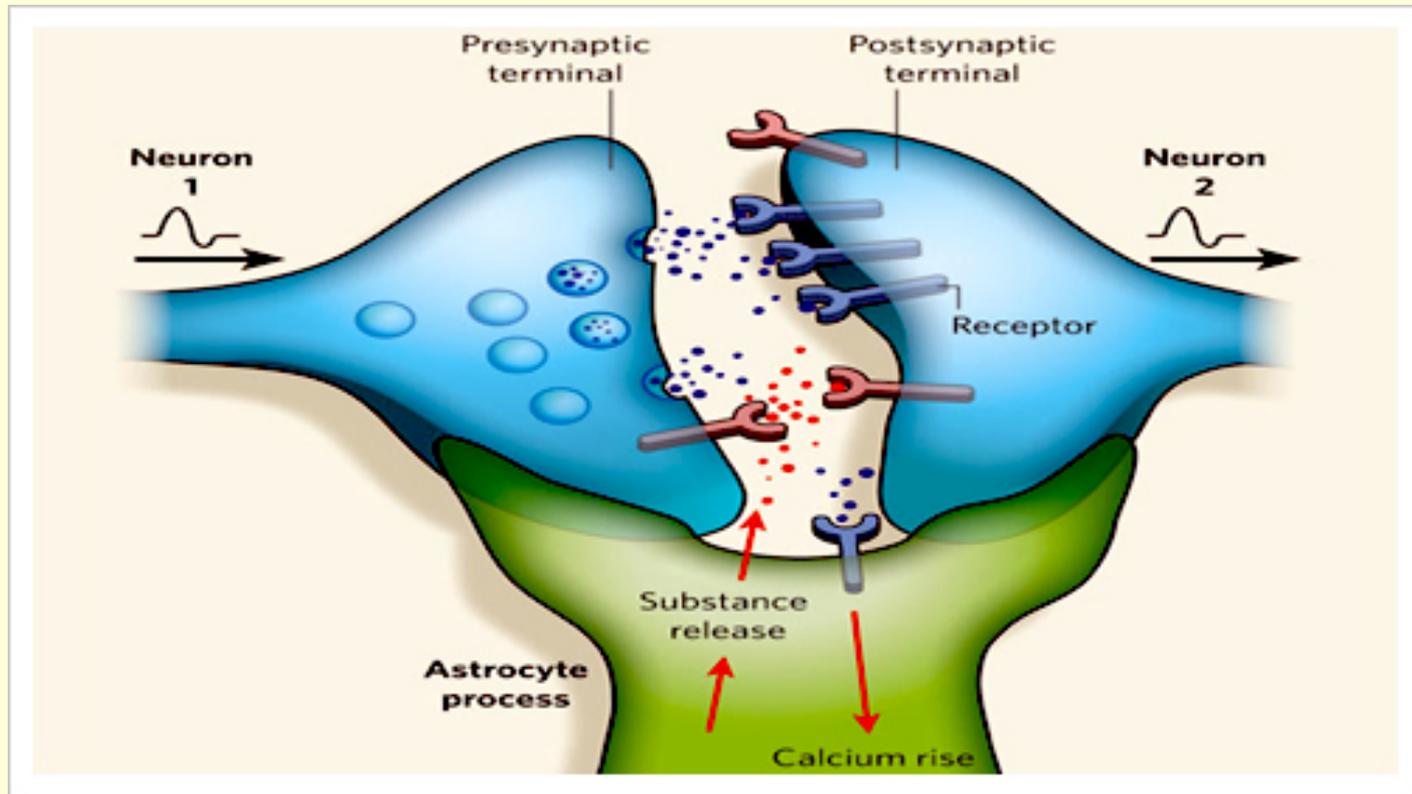
Les prolongements astrocytaires qui entourent les synapses pourraient ainsi **exercer un contrôle global** sur la concentration ionique et le volume aqueux dans les fentes synaptiques.

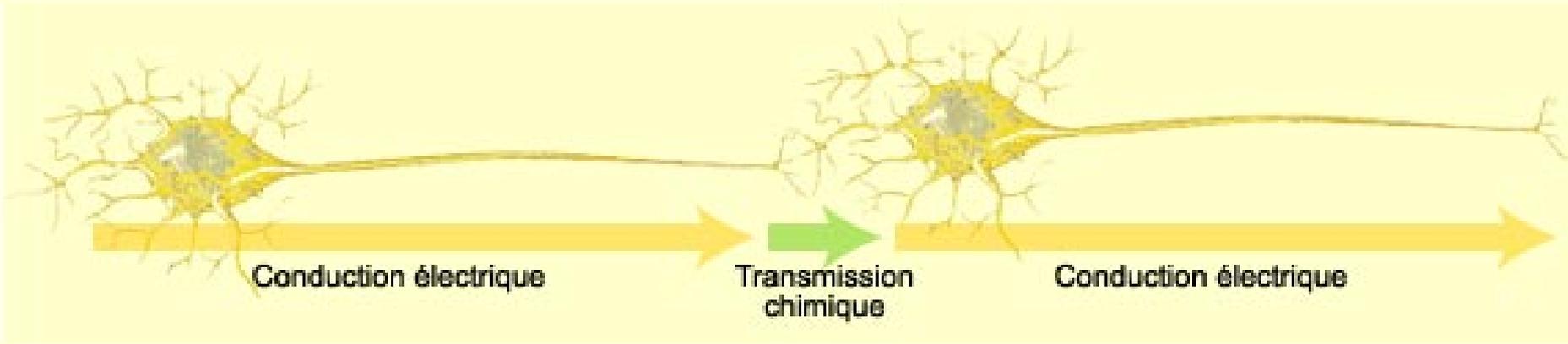


“Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior”, Trends in Neurosciences, July 2013

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223613000659>

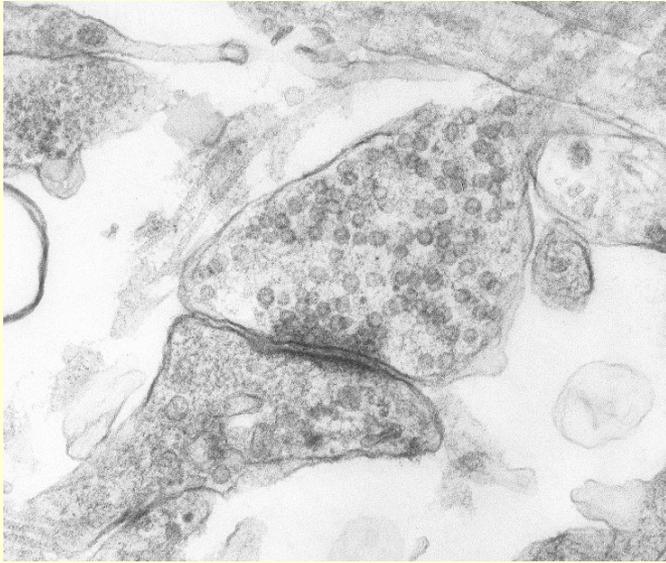
Les prolongements astrocytaires qui entourent les synapses pourraient ainsi **exercer un contrôle global** sur la concentration ionique et le volume aqueux au niveau de la synapse.



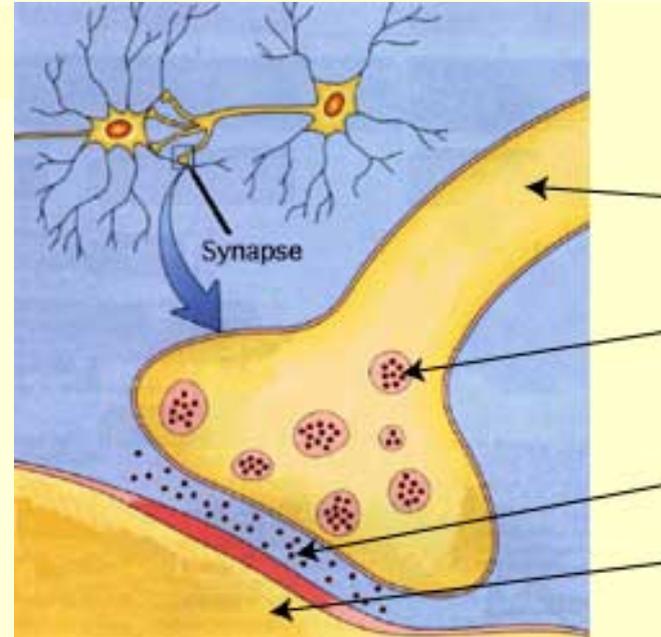


...au niveau de la synapse.

Mais qu'est-ce qu'une synapse déjà ?



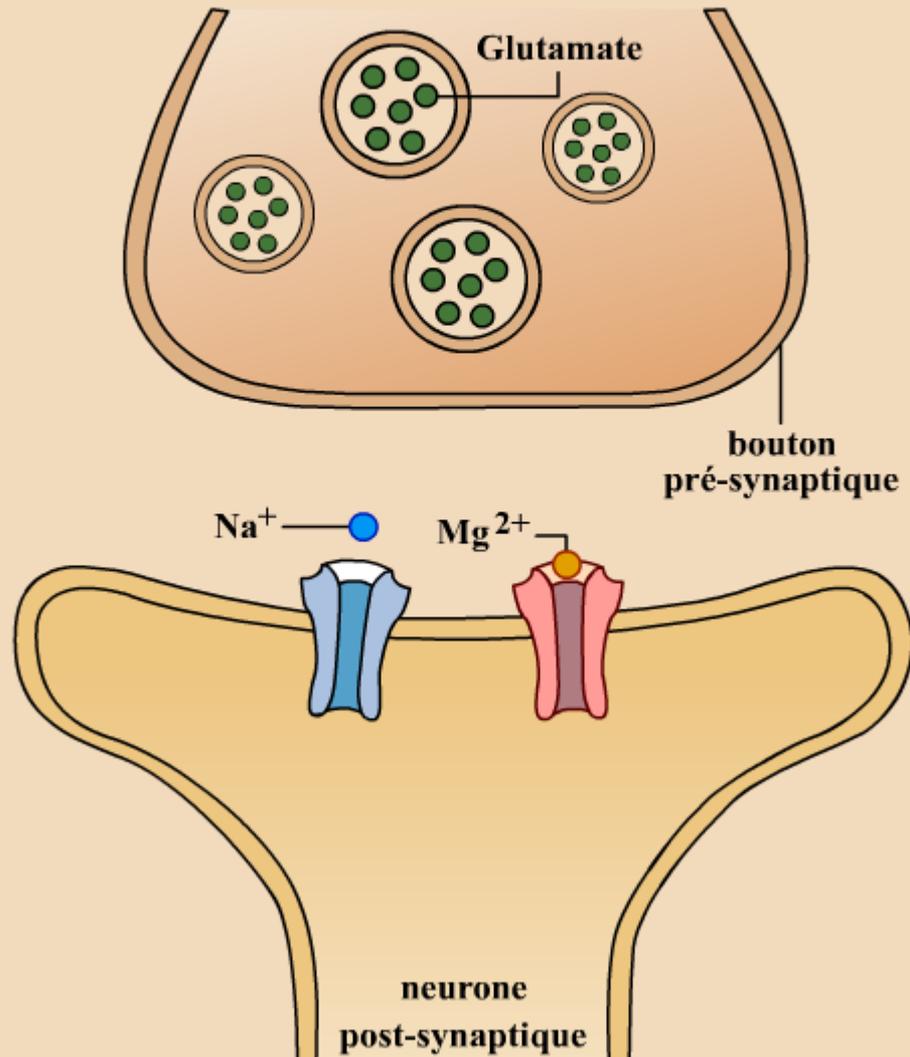
Transmission chimique

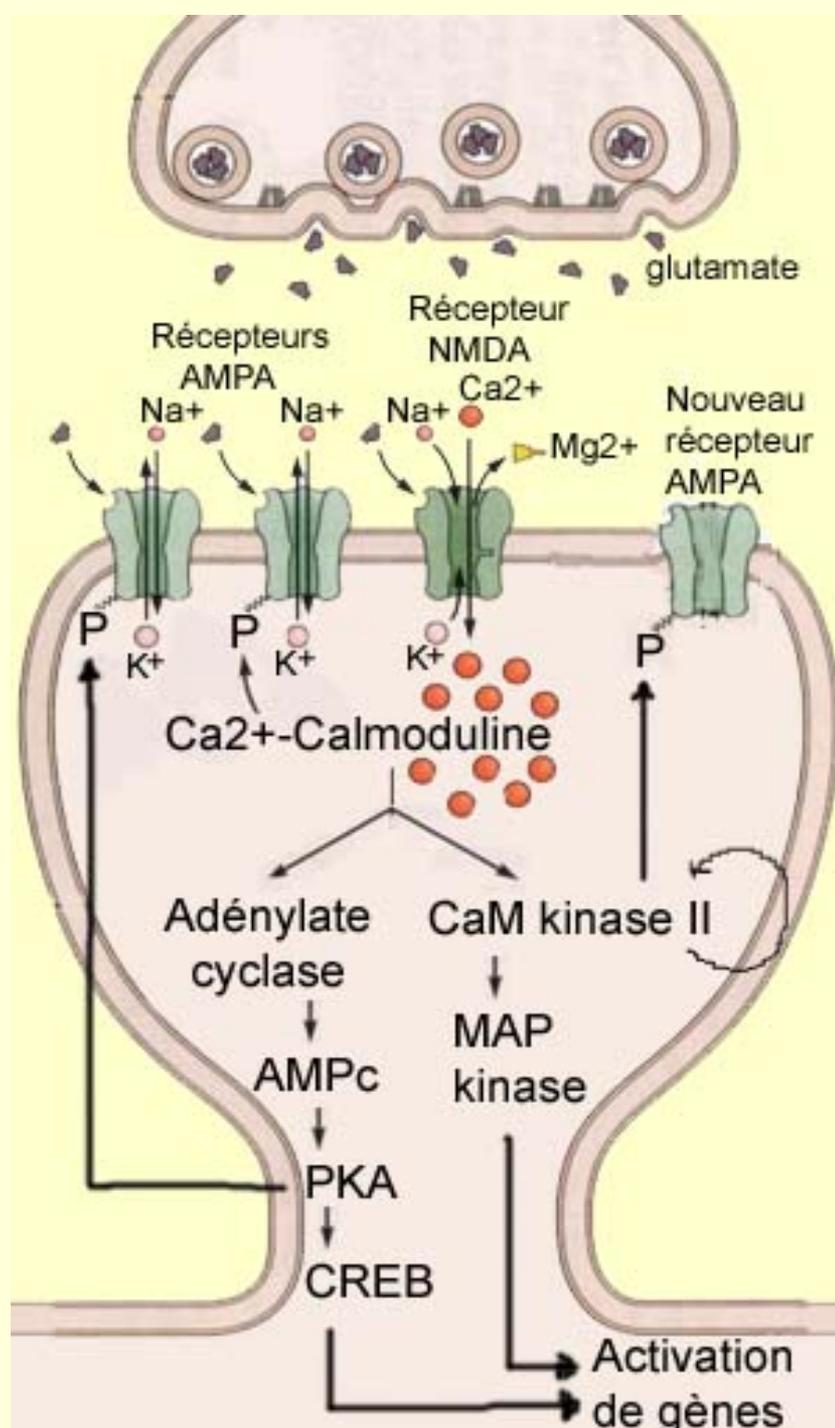


synapse au microscope électronique

Transmission d'un  
potentiel d'action  
unique

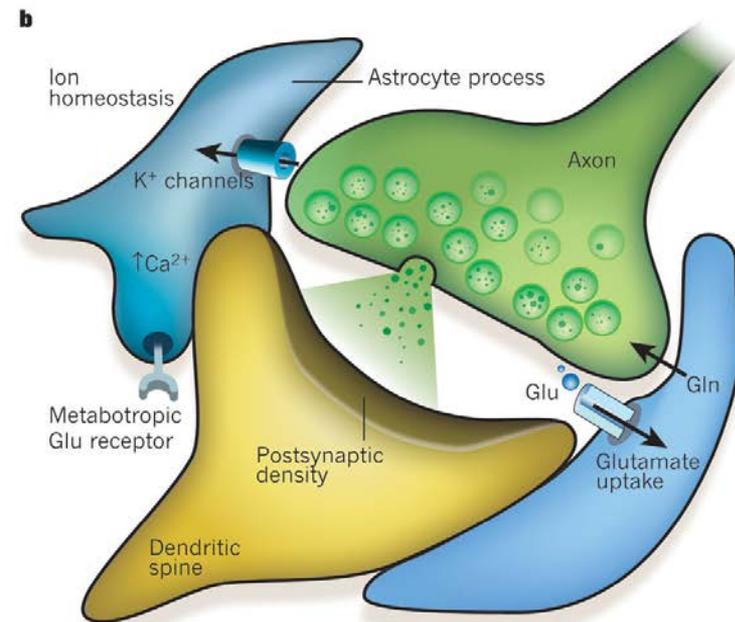
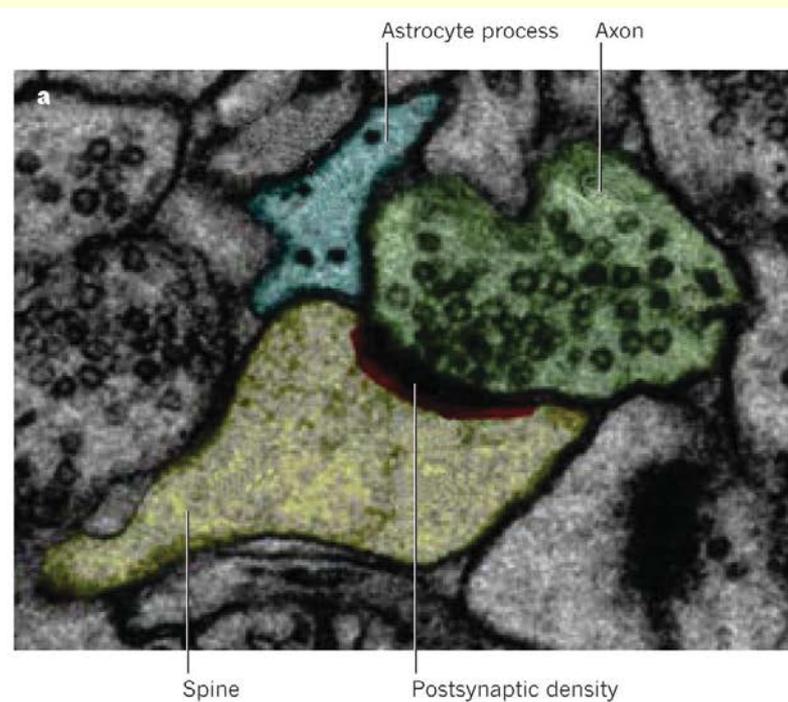
Stimulation à haute  
fréquence produisant  
la PLT





**“Tripartite synapses :**  
astrocytes process and control  
synaptic information”,  
Trends in Neuroscience, 2009

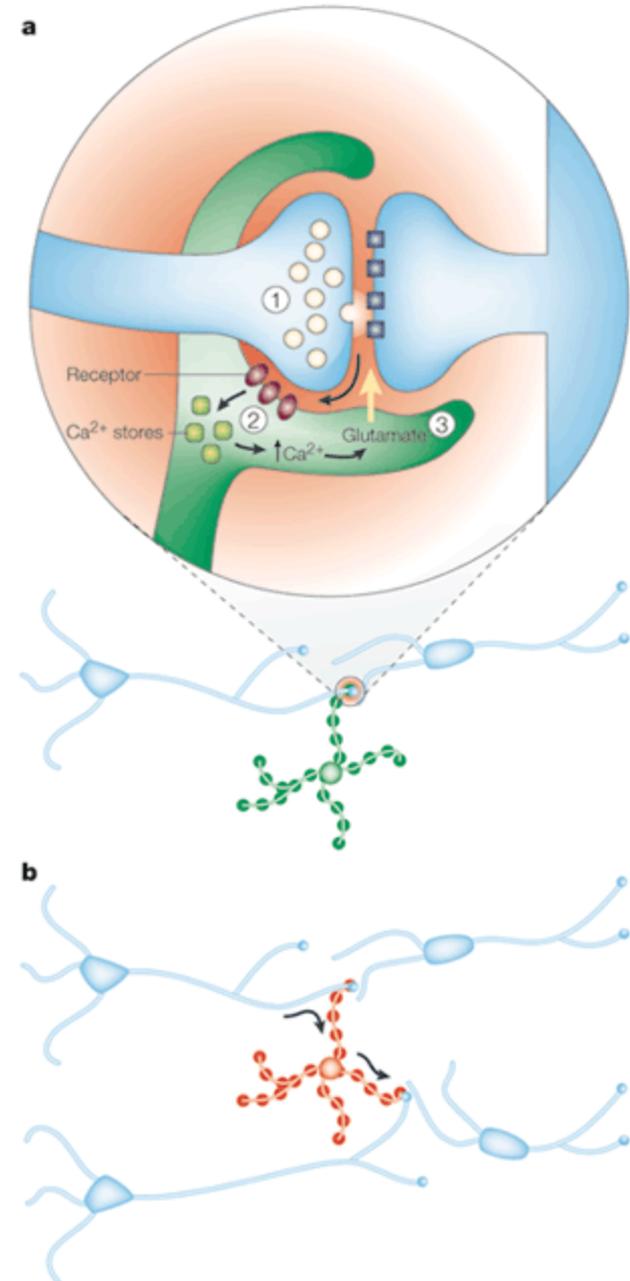
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223609001015>



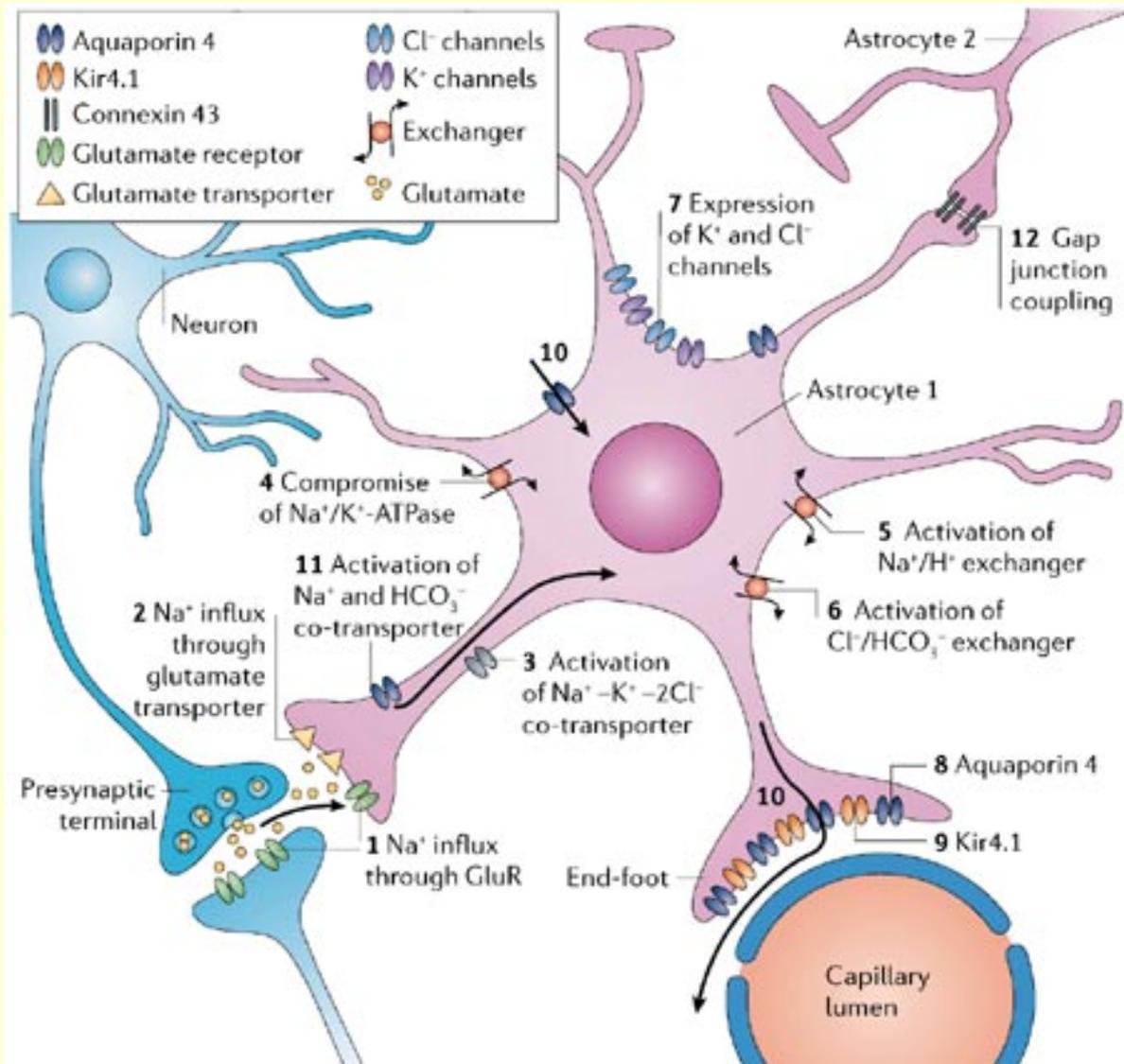
“Tripartite synapses :  
astrocytes process and control  
synaptic information”,  
Trends in Neuroscience, 2009

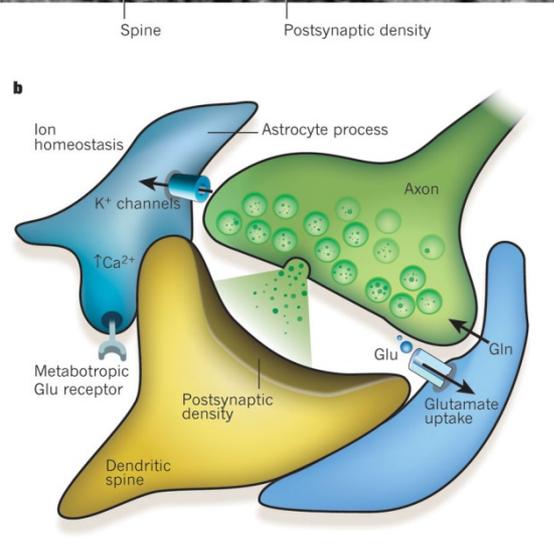
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223609001015>

Encore l'idée **qu'une** cellule  
gliale (ici l'astrocyte) peut  
influencer **plusieurs** circuits  
de neurones.



# L'astrocyte, en résumé...





**Mais...**

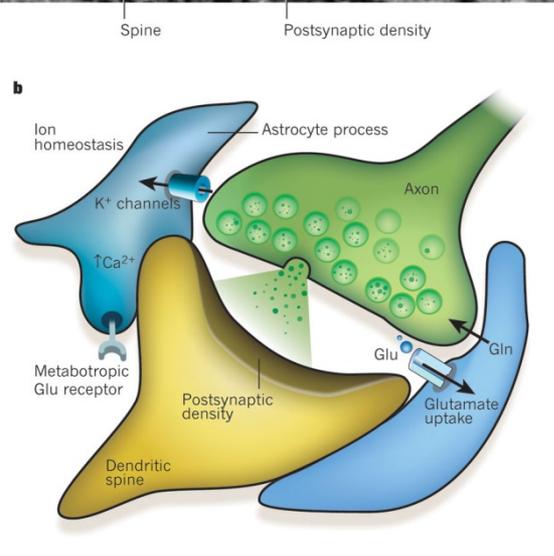
**...la « synapse tripartite » elle aussi remise en question !**

**“Glutamate-Dependent Neuroglial Calcium Signaling Differs Between Young and Adult Brain”, *Science* 11 January 2013**

Toutes les expériences suggérant que les astrocytes peuvent moduler la transmission synaptique avaient été conduites sur de **très jeunes rongeurs**.

Chez ces jeunes rongeurs, les astrocytes entourant certaines synapses possèdent des récepteurs au glutamate de type **mGluR5**.

Lorsque ces récepteurs sont activés par le glutamate émis par le neurone, ils **relâchent à leur tour des molécules qui influencent l'efficacité de la synapse**.



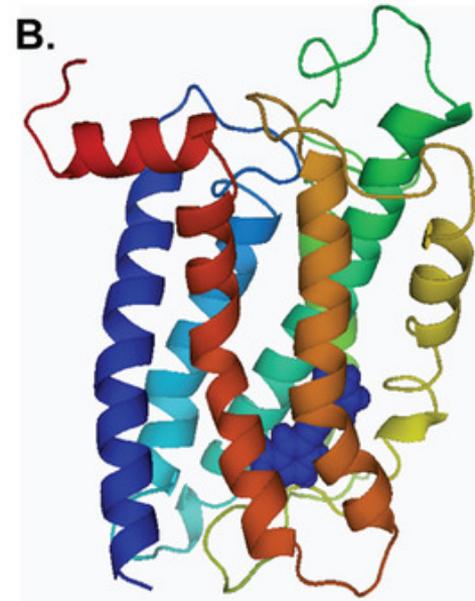
**Mais...**

**...la « synapse tripartite » elle aussi remise en question !**

**“Glutamate-Dependent Neuroglial Calcium Signaling Differs Between Young and Adult Brain”, *Science* 11 January 2013**

**Mais** comme souvent avec les paradigmes scientifiques qui subissent un jour une révolution, des **données « anormales »** s’accumulaient depuis des années.

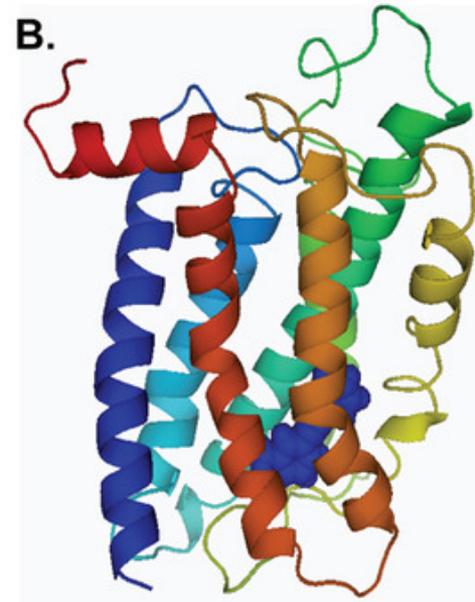
Exemple : on n’était **jamais parvenu à influencer ces récepteurs** des astrocytes chez des animaux adultes dans l’espoir de mettre au point de nouveaux médicaments.



Cela n'a pourtant rien de mystérieux pour le groupe de recherche mené par le Dr. Nedergaard, puisque leurs travaux montrent qu'il n'y a tout simplement **pas de récepteur mGluR5** qui s'expriment dans les astrocytes de mammifères adultes !

L'expression du récepteur mGluR5 est dépendante du stade de développement du cerveau de l'animal.

Autrement dit, que l'extrapolation qui avait été faite des souris de moins de trois semaines à l'adulte était erronée.



Par contre :

Le récepteur astrocytaire de type mGluR<sub>3</sub> était, lui, exprimé à tous les stades de développement des rongeurs.

**Les cellules gliales** pourraient donc peut-être **contribuer dans une certaine mesure** à la transmission synaptique chez **l'adulte**,

mais pas par le mécanisme principal impliquant le calcium dont on discute depuis au moins vingt ans...

*Glia cells are the key to understanding this new view of the brain."*

*• R. Douglas Fields, Ph. D.*

En guise de conclusion pour les cellules gliales...

THE  
OTHER BRAIN



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

R. DOUGLAS FIELDS, Ph.D.

*Glia cells are the key to understanding this new view of the brain."*

*• R. Douglas Fields, Ph. D.*

**"Most neuroscientists are still extremely neuron-centric,"** thinking almost exclusively in terms of neuronal activity when explaining brain function, while ignoring glia. But it now seems very clear that we cannot reach a proper understanding of how the brain works without factoring glial cells into the equation."

- 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**. We need a new theory, which looks at the brain as a tissue containing different cell types, which have distinct functions but work together in the process of communication."

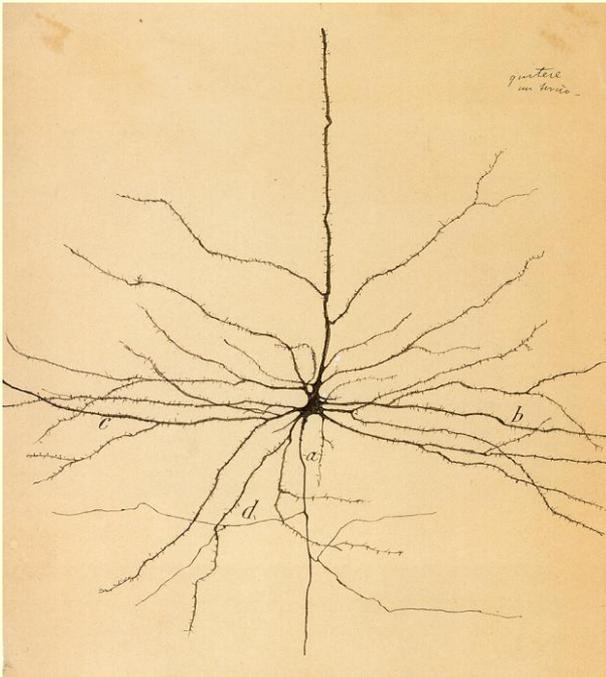
- Alexei Verkhratsky,  
neurophysiologist, University of Manchester

THE  
OTHER BRAIN



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

R. DOUGLAS FIELDS, Ph.D.



Neurone pyramidal du cortex moteur

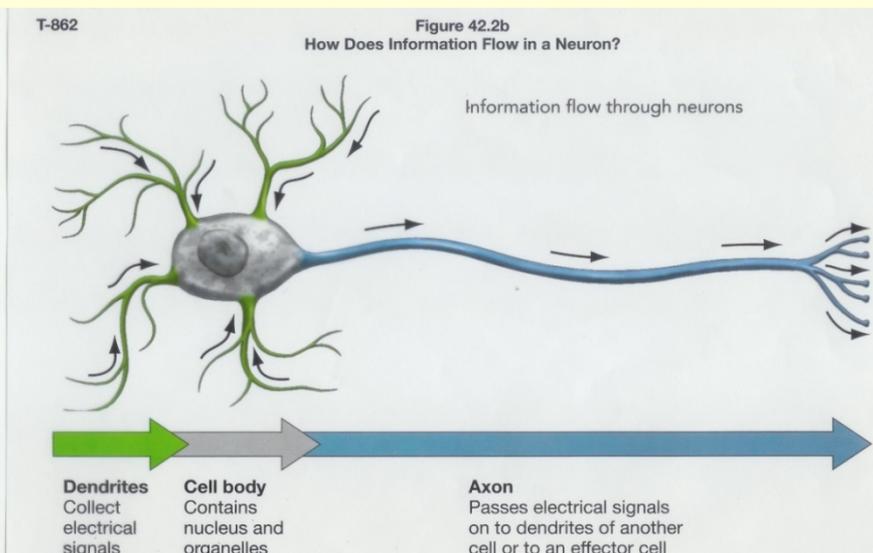
## La théorie (ou doctrine) du neurone :

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).



## 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).

Parce que ce sont les deux ont un lien causal et ont été ébranlés par des études similaires.

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

Neuron. **2001** Sep 13;31(5):831-40.

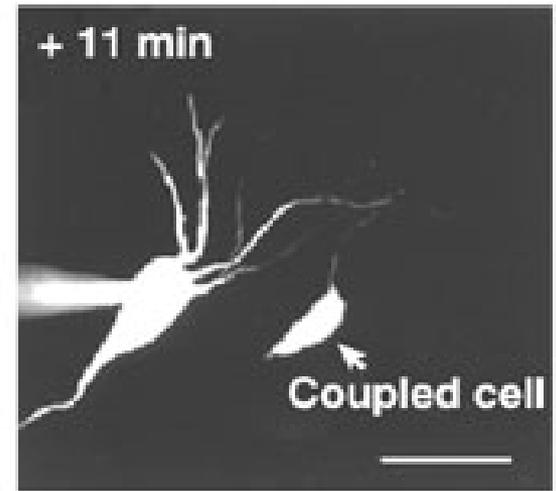
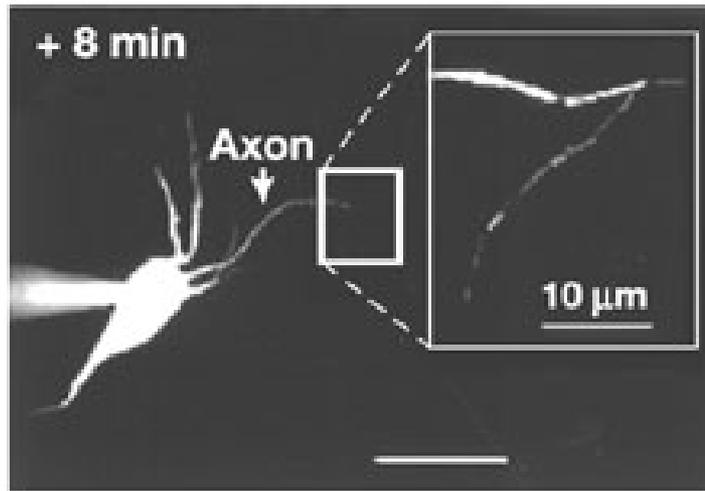
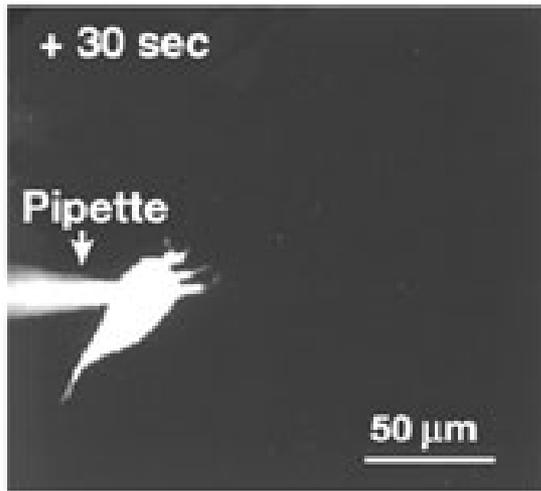
## **Axo-axonal coupling.**

**A novel mechanism for ultrafast neuronal communication.**

Schmitz D, et al.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567620>

Les axones de certaines cellules de l'hippocampe  
sont **couplées électriquement.**

**b**

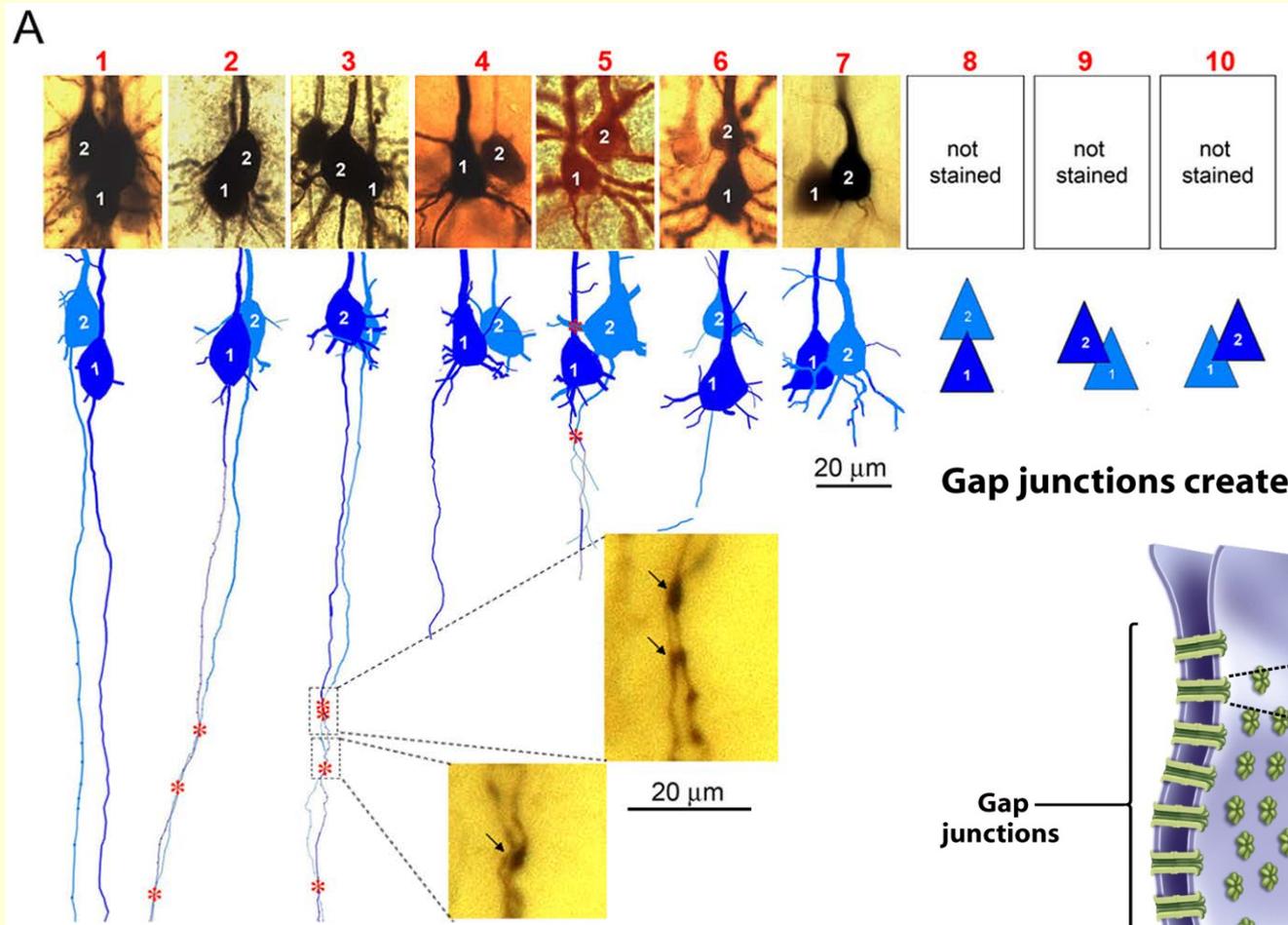
Nature Reviews | **Neuroscience**

**Données anatomiques :**

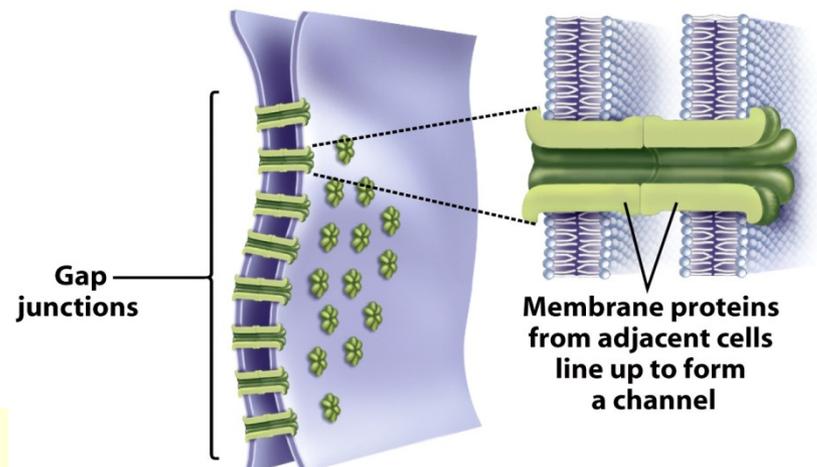
Information processing in the axon.  
Dominique Debanne  
Nature Reviews Neuroscience 5, 304-316  
(April **2004**)

“Les axones de certaines cellules de l’hippocampe sont **couplées électriquement.**”

## Données anatomiques (suite) :



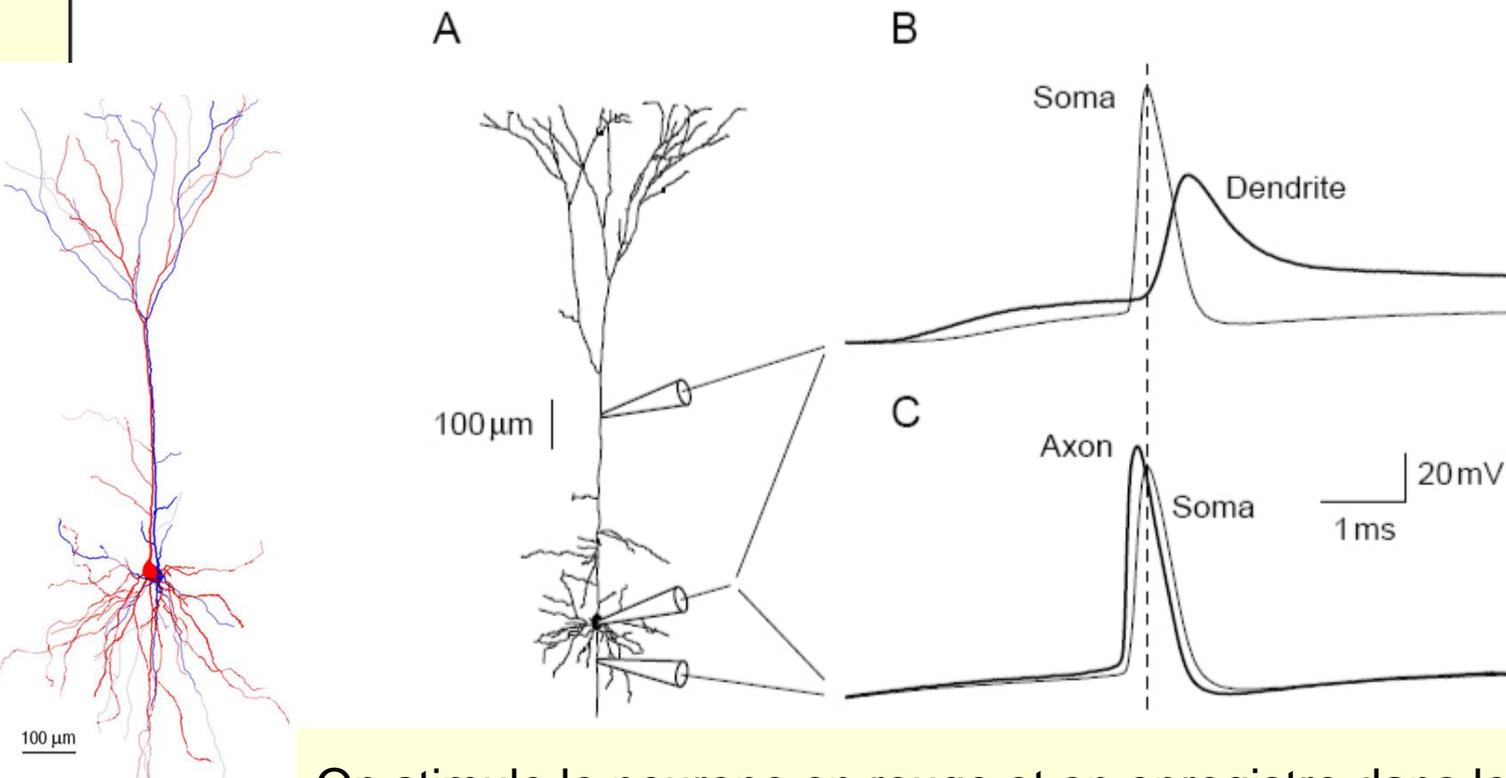
**Gap junctions create gaps that connect animal cells.**



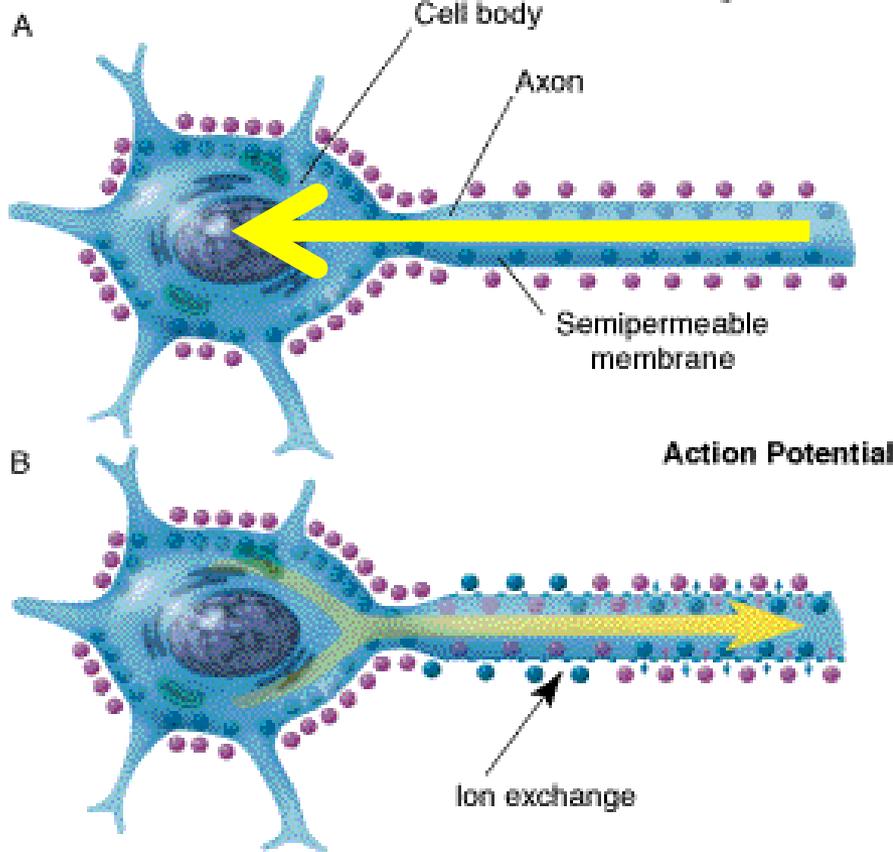
“Les axones de certaines cellules de l’hippocampe sont **couplées électriquement.**”

## Données physiologiques :

Spike is first recorded in the Axon than the soma and later in the dendrite

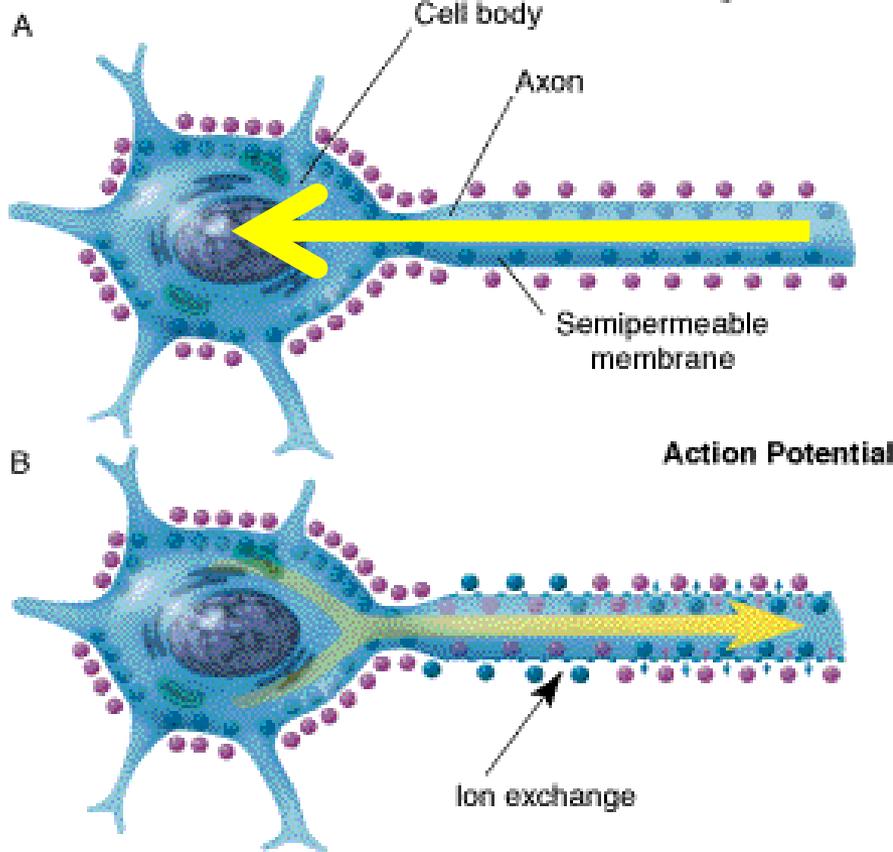


On stimule le neurone en rouge et on enregistre dans le bleu.



La stimulation d'un axone voisin induit une **activation antidromique** dans l'axone qui remonte jusqu'au corps cellulaire.

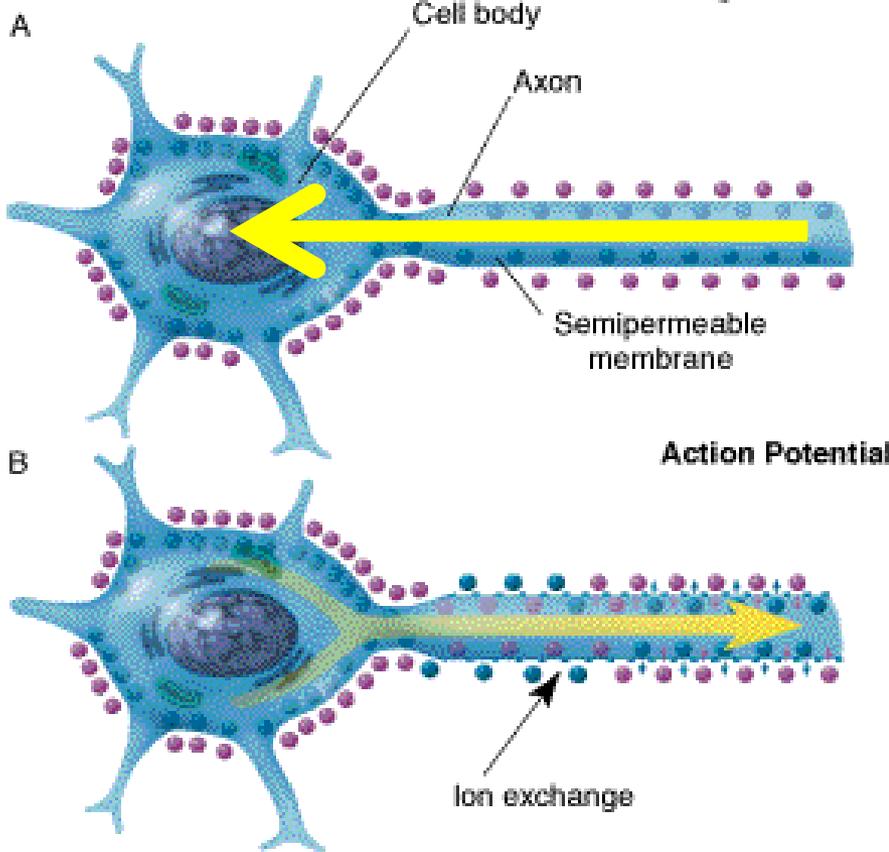
Sens "normal" de l'influx nerveux.



La stimulation d'un axone voisin induit une **activation antidromique** dans l'axone qui remonte jusqu'au corps cellulaire.

Sens "normal" de l'influx nerveux.

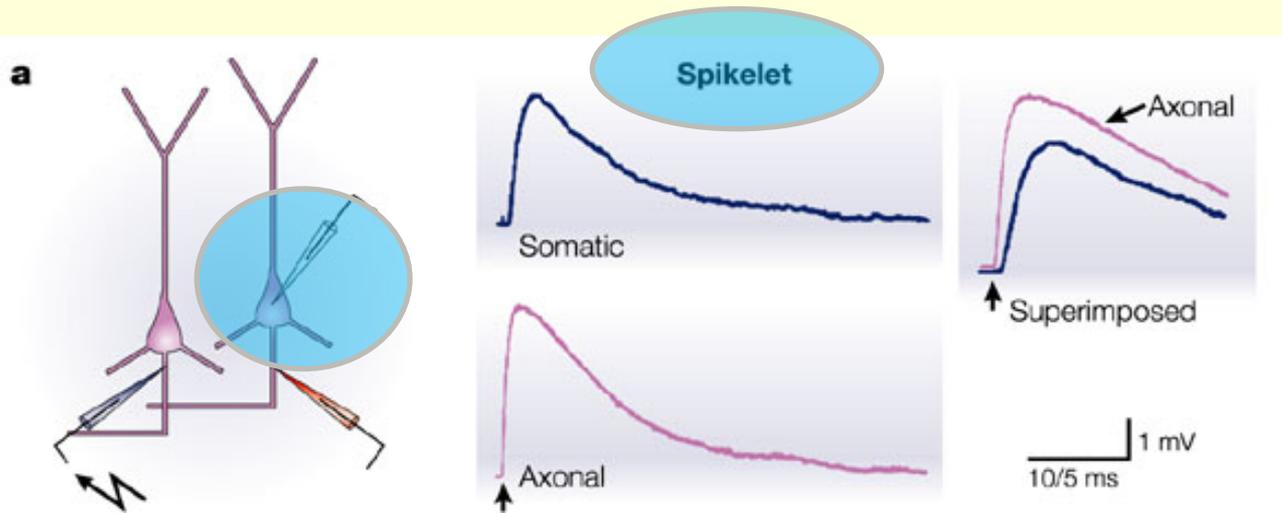
4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).



La stimulation d'un axone voisin induit une **activation antidromique** dans l'axone qui remonte jusqu'au corps cellulaire.

On y enregistre des “**somatic spikelet**” (petits potentiels d'action) dans les neurones du gyrus dentelé, de CA3 et de CA1 de l'hippocampe de rat.

- Empêché par bloqueurs de “gap junction”



# Electrotonic Coupling between Pyramidal Neurons in the Neocortex

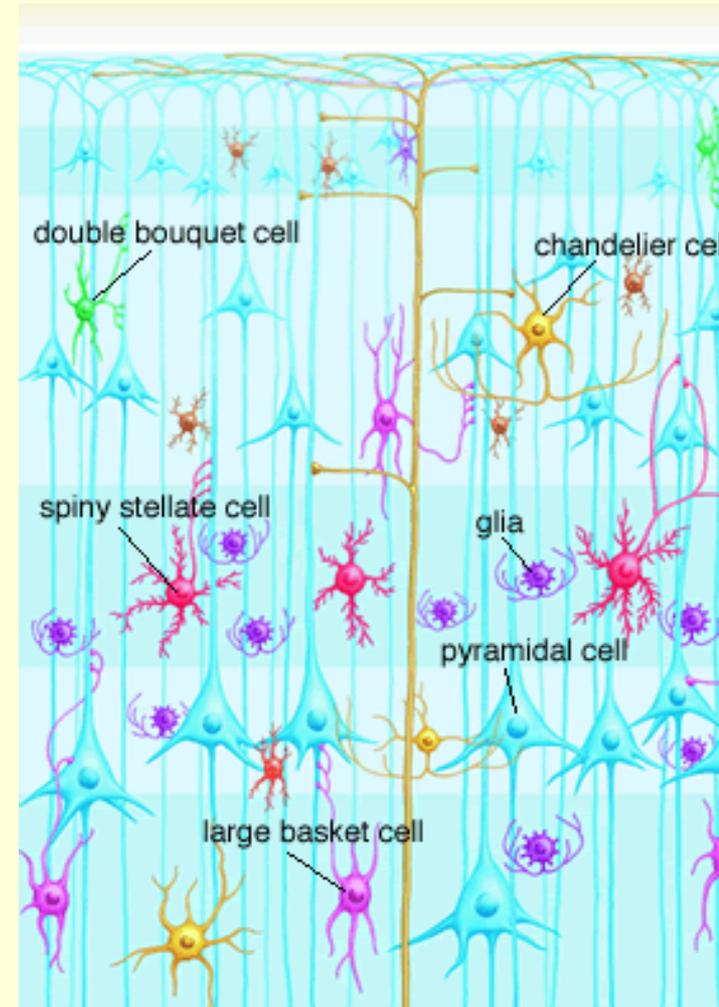
Yun Wang mail, et al., April 26, **2010**

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0010253>

Les synapses électriques ont été bien étudiées pour les interneurones du cortex, mais encore relativement peu (en 2010) sur **les neurones pyramidaux**.

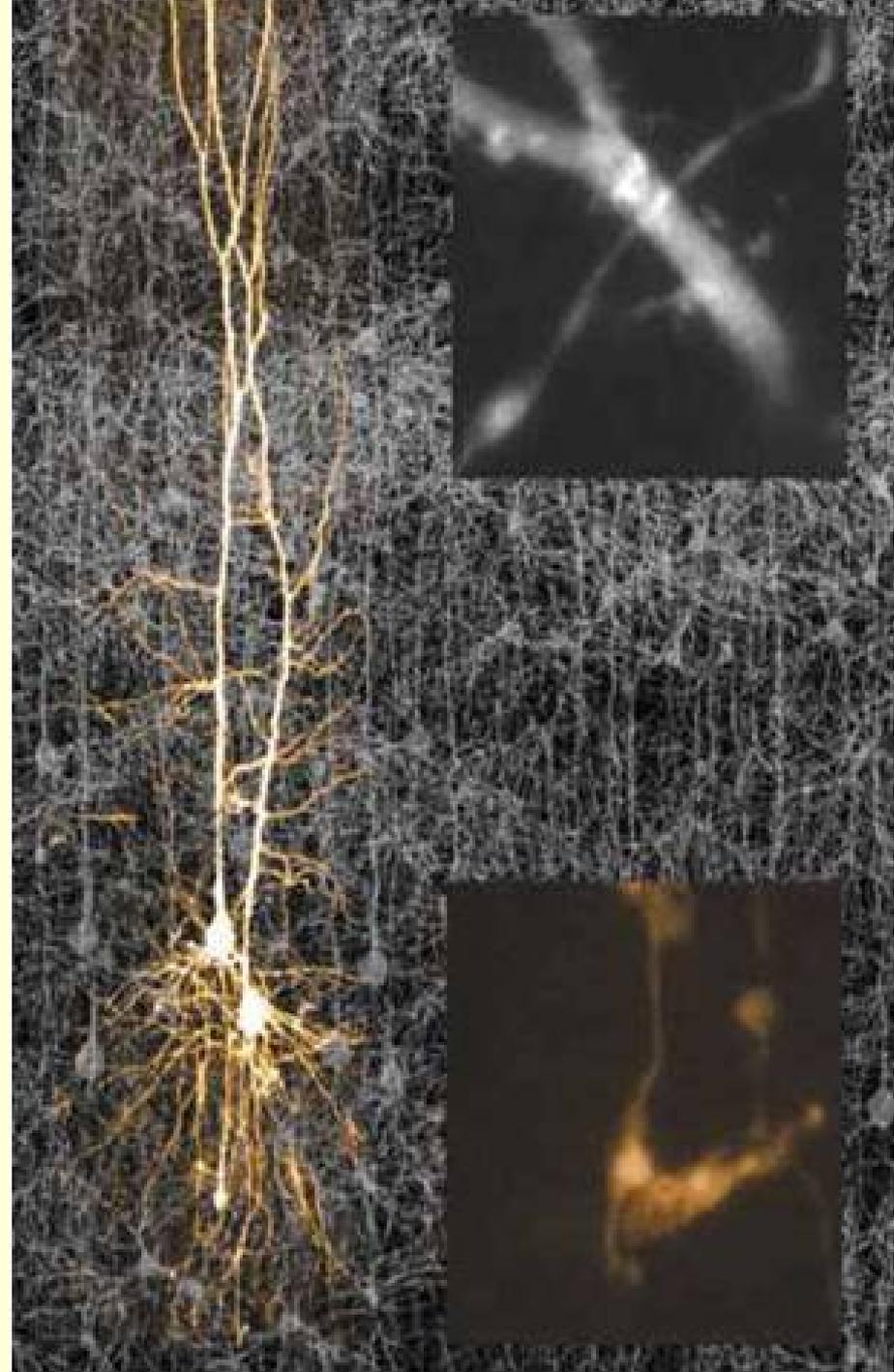
Donc une percée avec cette étude qui a enregistré des couplages électriques entre des **neurones pyramidaux**

principalement dans le **cortex préfrontal médian** et dans le **cortex visuel** du rat et du furet.

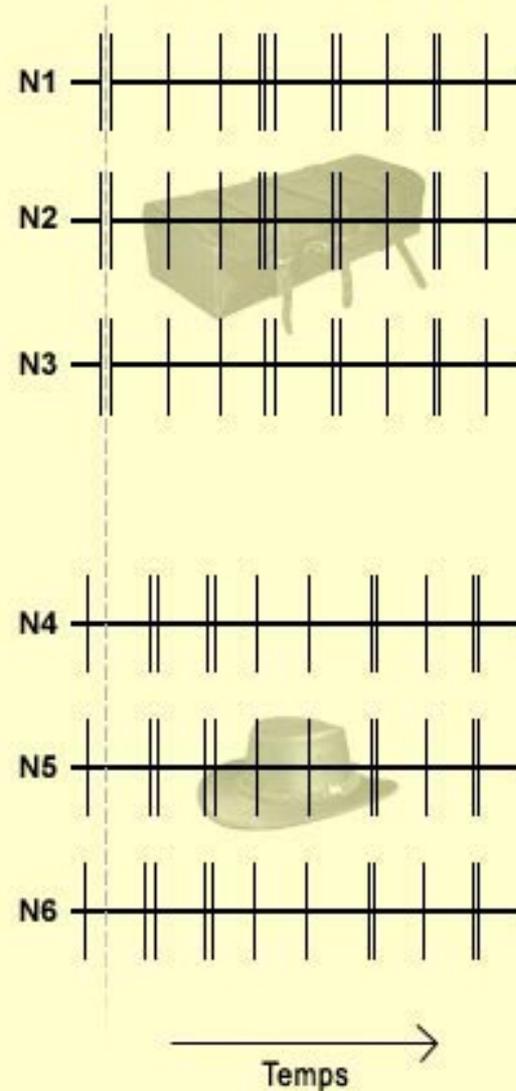
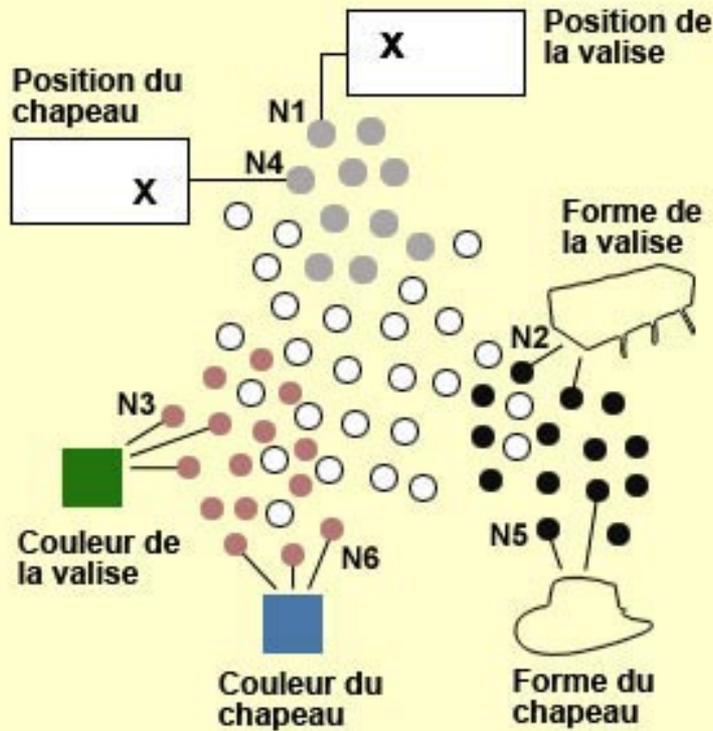


Et les potentiels d'action sont  
parfaitement **synchronisés** entre  
les neurones pyramidaux couplés,

ce qui suggère que ce mécanisme de  
couplage pourrait jouer un rôle dans  
**la synchronisation neuronale**  
**dans le cortex.**



...un rôle dans la **synchronisation neuronale dans le cortex.**



La théorie (ou doctrine) du neurone...

...doit donc maintenant inclure ceci :

Les axones de certaines cellules de l'hippocampe et du cortex sont **couplées électriquement**.

Cela donne lieu à :

- des **potentiels d'action antidromiques**
- des phénomènes de **synchronisation** neuronales.

La théorie (ou doctrine) du neurone...

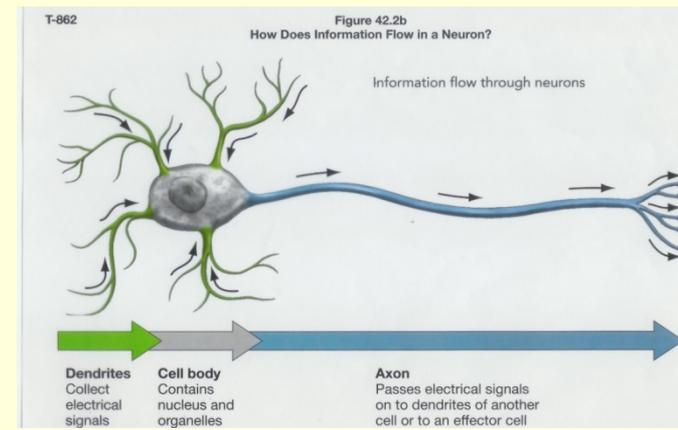
...doit donc maintenant inclure ceci :

Les axones de certaines cellules de l'hippocampe et du cortex sont **couplées électriquement**.

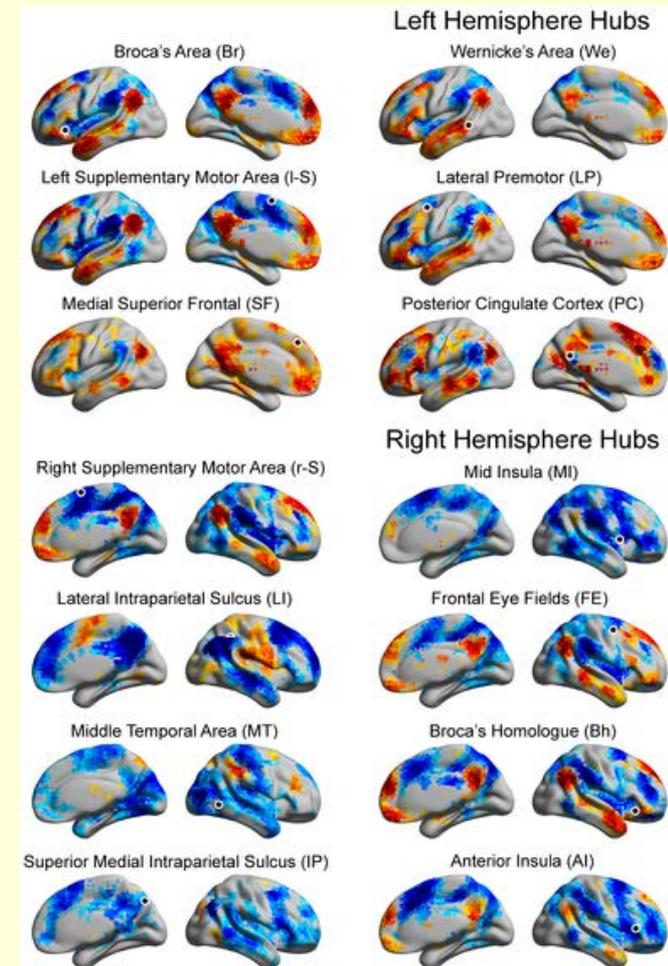
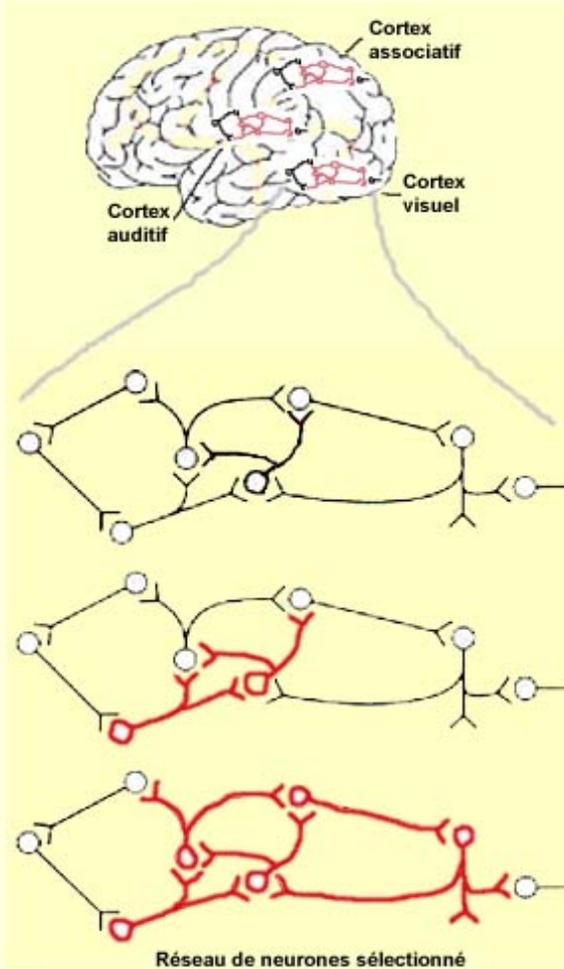
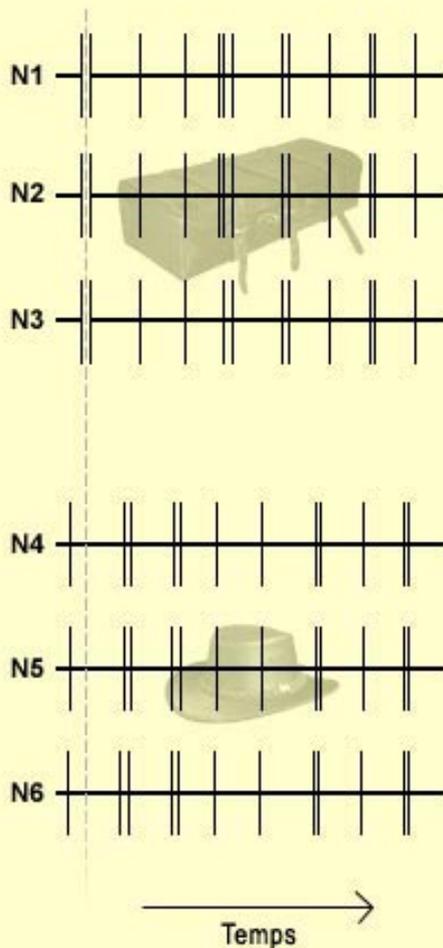
Cela donne lieu à :

- des **potentiels d'action antidromiques**
- des phénomènes de **synchronisation** neuronales.

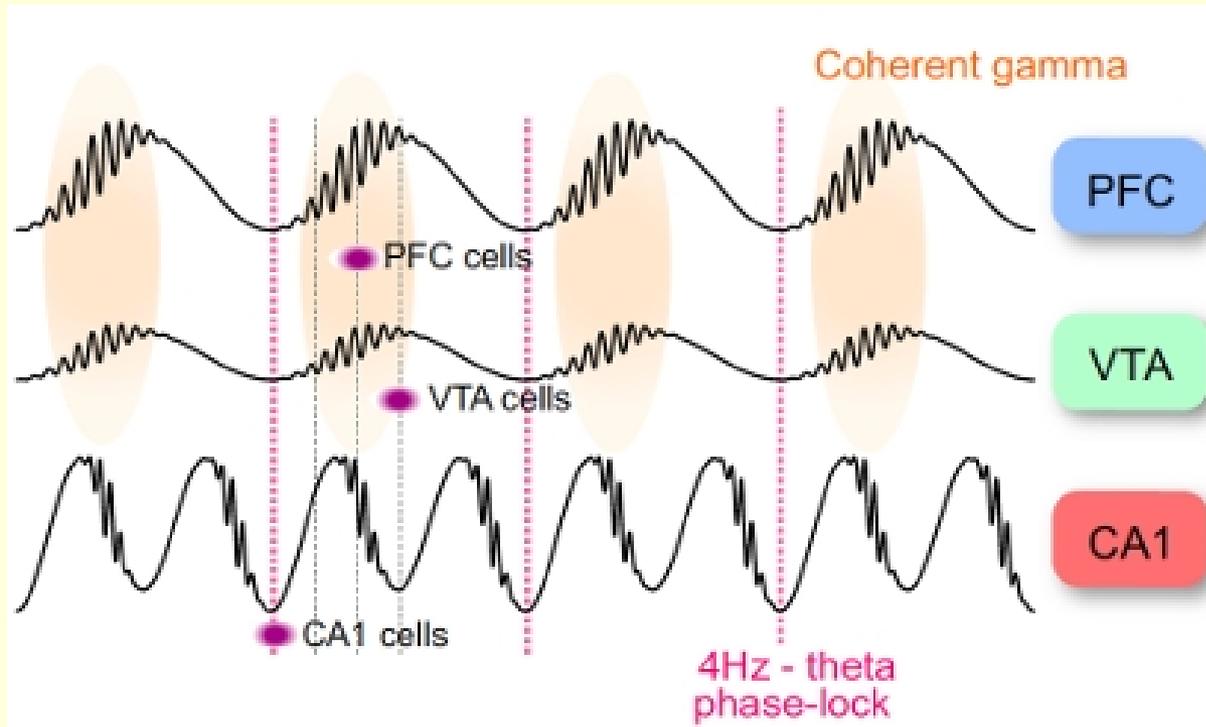
“ **Most neuroscientists still think of this as the wrong direction,**” but the latest research suggests that this backward signalling, or **'antidromic' firing**, probably contributes to the brain's information processing capabilities.”



On vient de rappeler l'hypothèse largement répandue que le couplage fonctionnel de neurones en assemblées fonctionnelles transitoires est rendu possible par des **oscillations** dans le réseau.



Des **oscillations** dans le réseau capables de couvrir plusieurs bandes de fréquences.



On sait toutefois relativement peu de choses sur la manière dont la plasticité synaptique peut être modulée par **l'activité intrinsèque du cerveau.**

Proc Natl Acad Sci U S A. **2013** March 26; 110(13): 5175–5180.

**Synaptic plasticity by antidromic firing during hippocampal network oscillations**

Olena Bukalo,<sup>a</sup> Emilie Campanac,<sup>b</sup> Dax A. Hoffman,<sup>b</sup> and R. Douglas Fields<sup>a,1</sup>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612622/>

On sait toutefois relativement peu de choses sur la manière dont la plasticité synaptique peut être modulée par **l'activité intrinsèque du cerveau.**

Ainsi, durant le sommeil profond et l'état d'éveil "tranquille" (« quiet wakefulness», en anglais) caractérisé par peu de traitement sensoriel et cognitif,

les neurones de l'hippocampe déchargent de **brèves séries de potentiels d'action à haute fréquence** (100-300 Hz) en synchronicité appelées «Sharp-Wave Ripple complexes » (SWR) en anglais.

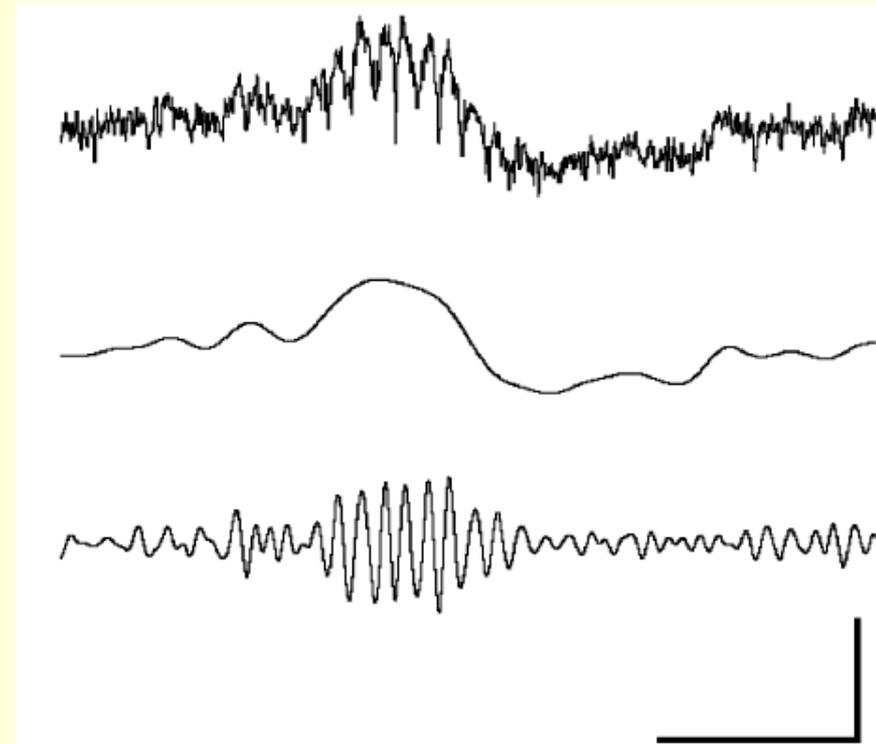
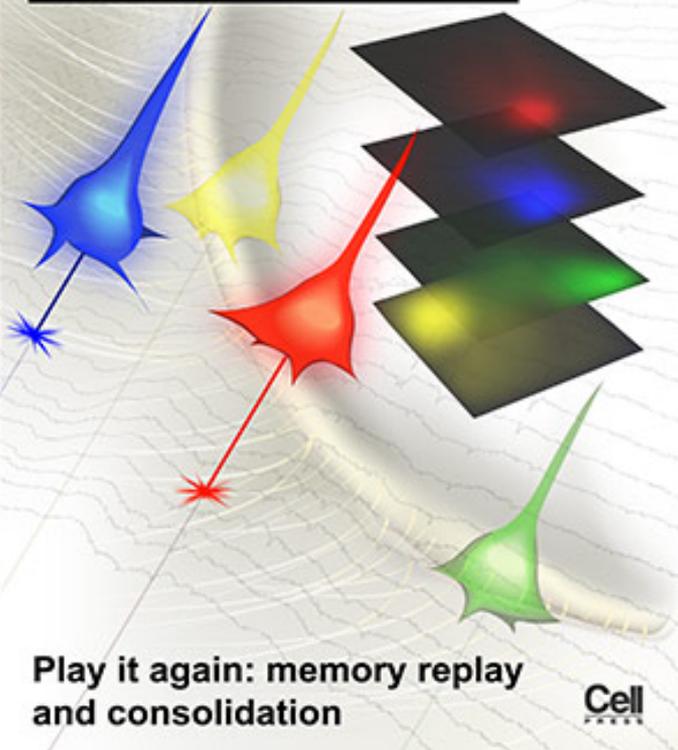


Figure 1. Sharp wave-ripple complex recorded in CA3 pyramidal cell layer of a mouse hippocampal slice. Top trace shows raw data (0–3000 Hz bandwidth), middle trace shows low-pass filtered sharp wave (< 50 Hz) and bottom trace shows isolated ripple oscillation (150–300 Hz). Calibration 50 ms, 0.2 mV (top and middle) and 0.1 mV (bottom).

## Trends in Neurosciences

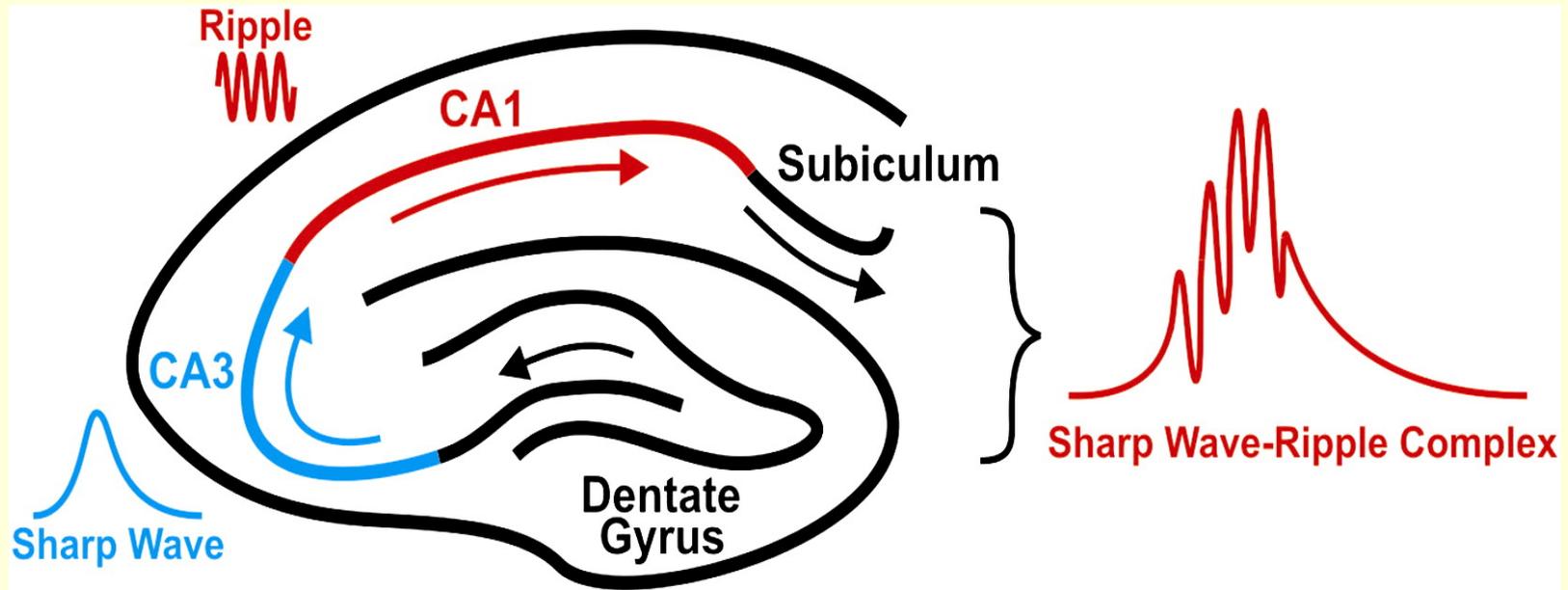


Ces oscillations à hautes fréquences sont reconnues pour **coupler fonctionnellement** des assemblées de neurones.

Elles coïncident avec des périodes où le cerveau est « **offline** » et où il rejoue des séquences neurales apprises durant l'encodage de l'information sensorielle.

Perturber ces bouffées de potentiels d'action, et par conséquence cette répétition de séquences apprises, diminue la rétention de ces informations, suggérant qu'elles sont essentielles à la **consolidation** de la mémoire.

Mais on savait peu de chose sur la façon dont ces bouffées de potentiels d'action **pouvaient affecter l'efficacité synaptique** associée à la mémoire dans l'hippocampe.



SWR : initié par l'activité synchronisée de plusieurs neurones de CA3;

Transmis aux neurones de CA1 où d'autres activité SWC est générée;

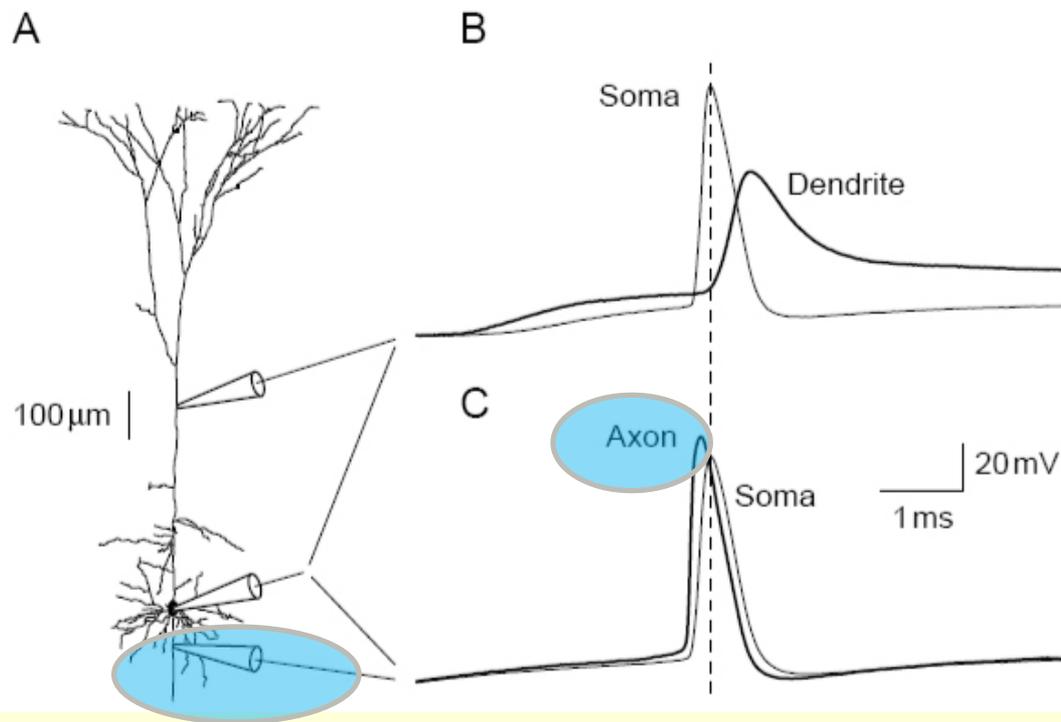
**Neurons that Fire Together Also Conspire Together: Is Normal Sleep Circuitry Hijacked to Generate Epilepsy?**

Mark P. Beenhakker , John R. Huguenard

Neuron Volume 62, Issue 5 **2009** 612 - 632

Des études récentes montrent que l'on observe des **potentiels d'action antidromiques** générés sur les **axones** des neurones de la région CA1 de l'hippocampe chez lesquels on observe les «sharp-wave ripple complexes»

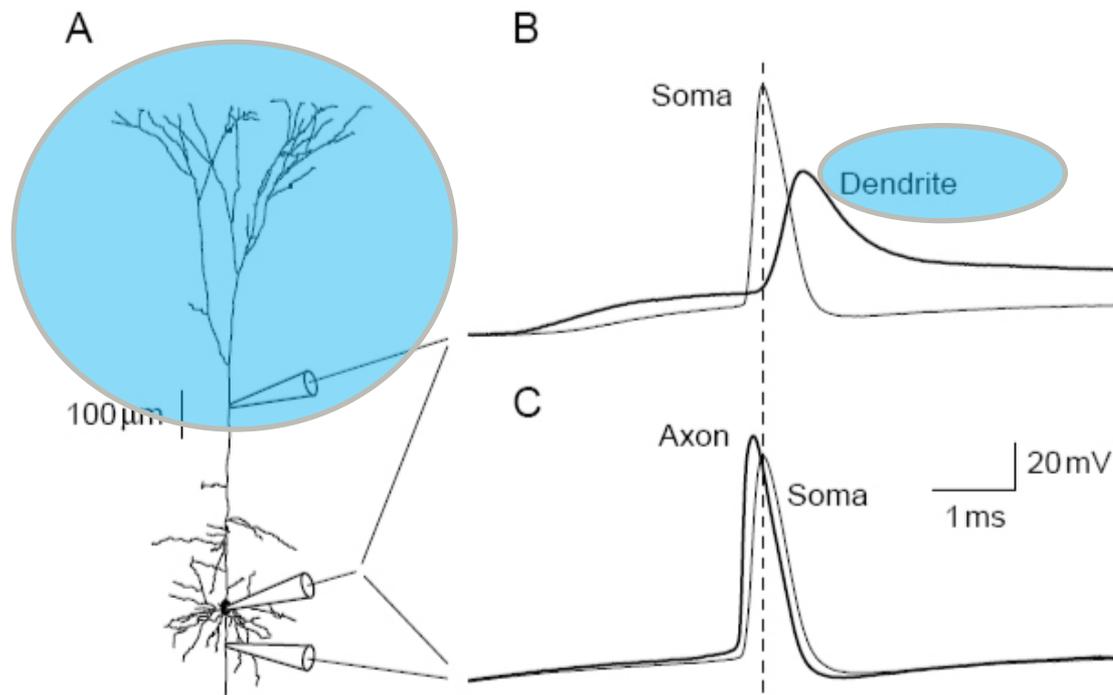
Spike is first recorded in the Axon than the soma and later in the dendrite



Des études récentes montrent que l'on observe des **potentiels d'action antidromiques** générés sur les **axones** des neurones de la région CA1 de l'hippocampe chez lesquels on observe les “sharp-wave ripple complexes”

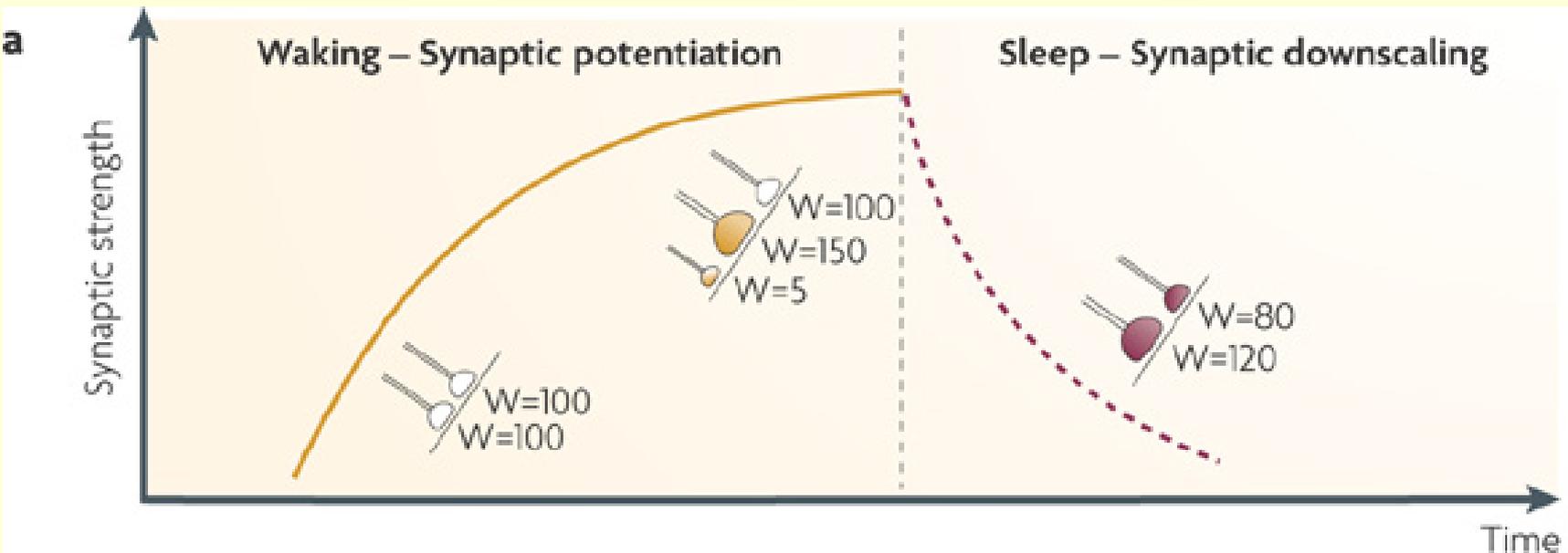
Comme ces potentiels d'action antidromiques peuvent se propager jusque dans **les dendrites** des neurones de CA1, **l'efficacité des connexions synaptiques** à cet endroit pourrait être modifiée dans tous les neurones participants.

Spike is first recorded in the Axon than the soma and later in the dendrite



On sait par ailleurs qu'un phénomène de réinitialisation (« down-scaling », en anglais) durant les bouffées de potentiels d'action **est nécessaire** pour **prévenir la saturation** des synapses qui deviennent potentialisées.

Ils ont donc essayé de voir si ces les « sharp-wave ripple » **induisaient ce phénomène de « down-scaling »** et si oui comment.

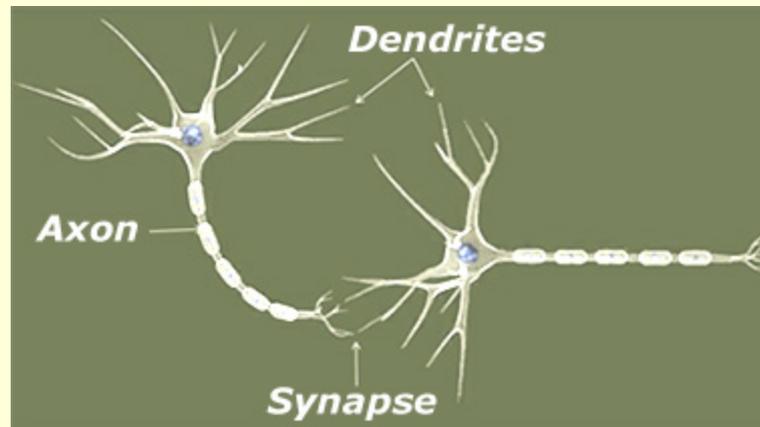


Comment ont-ils procédé ?

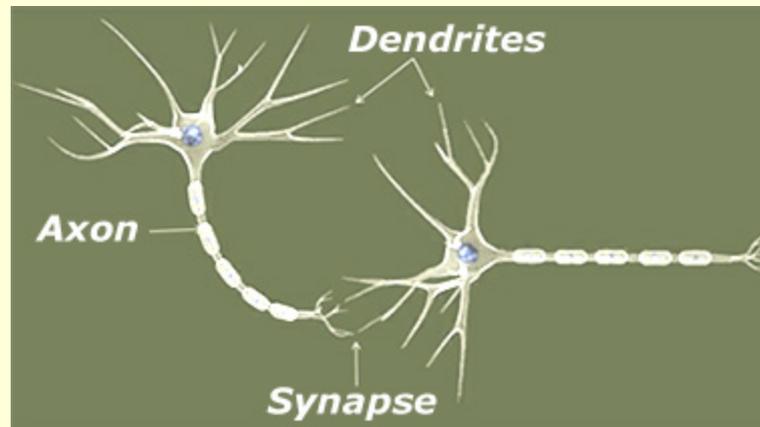
En appliquant le neurotransmetteur GABA sur l'axone, ou en augmentant l'efficacité des « gap junctions », ils ont induit une dépolarisation de l'axone qui a produit une **réduction de l'efficacité des synapses** dans les dendrites du neurone.

De plus, une stimulation électrique directe des axones induisait une **dépression synaptique largement répandue et de longue durée**.

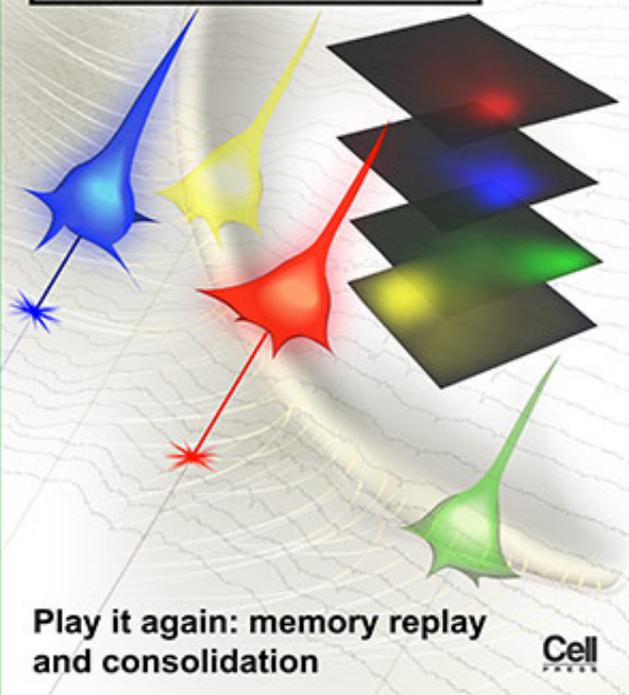
Et cette dépression synaptique était particulière dans le sens où elle ne dépendait pas d'un input en provenance d'un neurone pré-synaptique ou de l'activation d'un récepteur au glutamate dans la synapse.



Par la suite, ils ont constaté qu'une stimulation synaptique venant d'un neurone pré-synaptique, qui était auparavant trop faible pour produire une potentialisation synaptique, était maintenant **capable d'induire une augmentation de l'efficacité synaptique** de longue durée.



# Trends in Neurosciences



Par la suite, ils ont constaté qu'une stimulation synaptique venant d'un neurone pré-synaptique, qui était auparavant trop faible pour produire une potentialisation synaptique, était maintenant **capable d'induire une augmentation de l'efficacité synaptique** de longue durée.

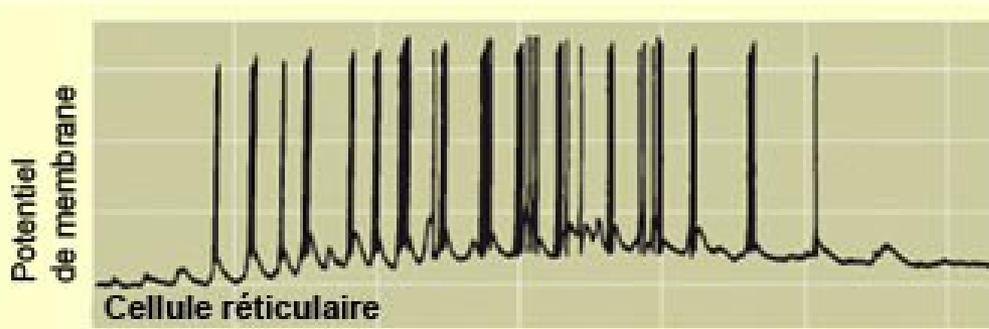
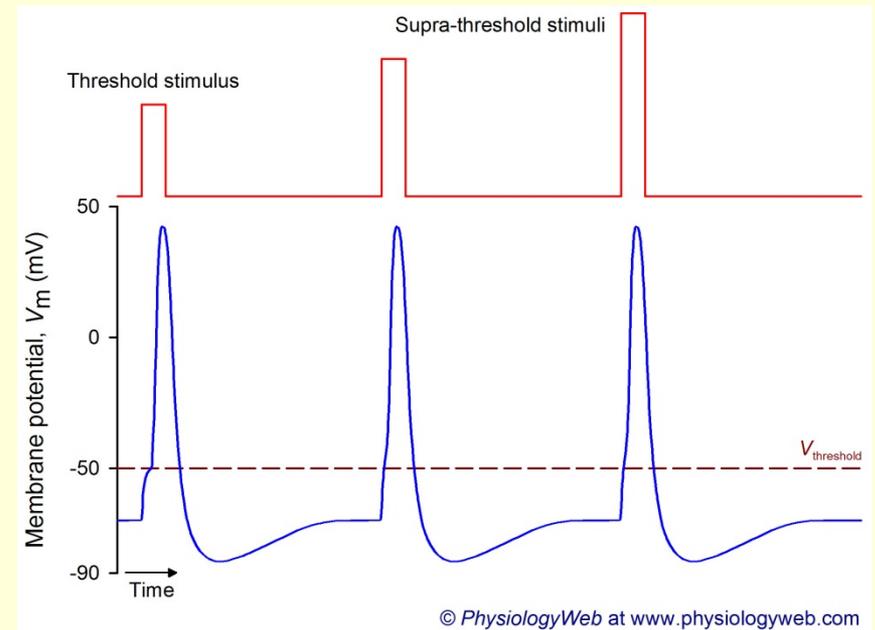
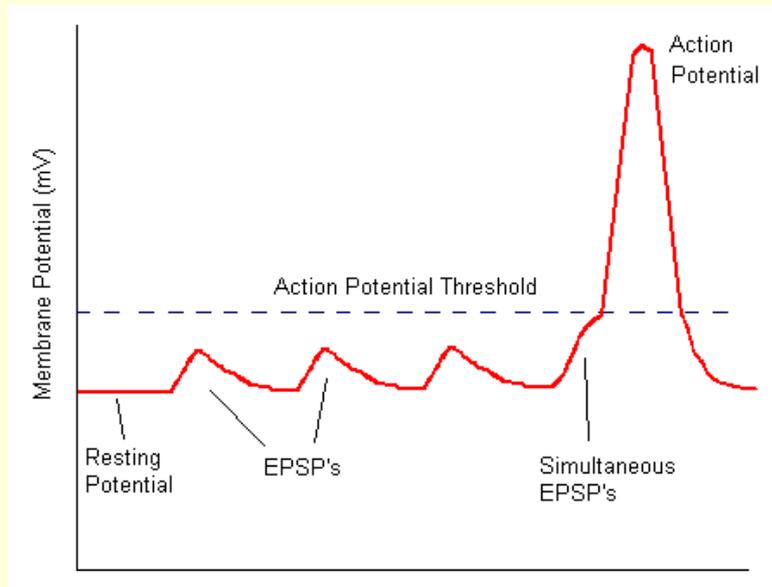
Par conséquent, on pense que cette « ré-initialisation » (rescaling) du « poids synaptique » dans certains sous-ensembles de neurones permettant des potentiels d'action antidromiques durant les «sharp-wave ripple complexes »

**pourrait contribuer à la consolidation de la mémoire** en augmentant spécifiquement la sensibilité synaptique à certains stimuli,

facilitant ainsi l'incorporation de nouvelles informations.

Pas dans la théorie (ou doctrine) du neurone, mais presque aussi ancien :

**« L'influx nerveux est un phénomène tout ou rien »**

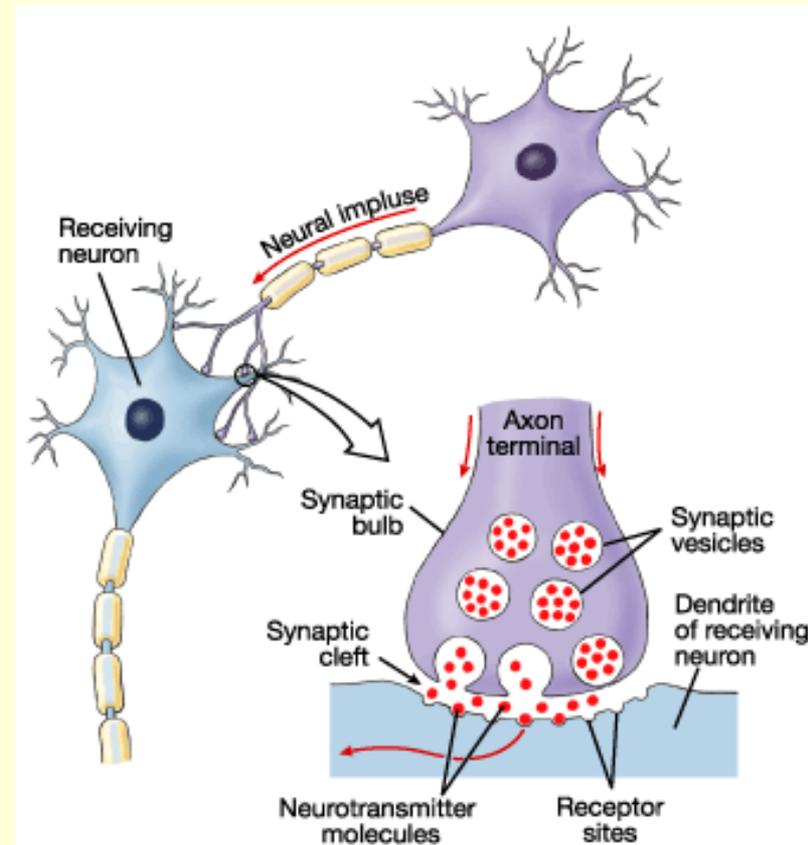


Pas dans la théorie (ou doctrine) du neurone, mais presque aussi ancien :

« L'influx nerveux est un phénomène tout ou rien »

Corollaire :

La libération de neurotransmetteurs à la synapse **ne dépend que de l'arrivée de potentiels d'actions** au bout de l'axone.



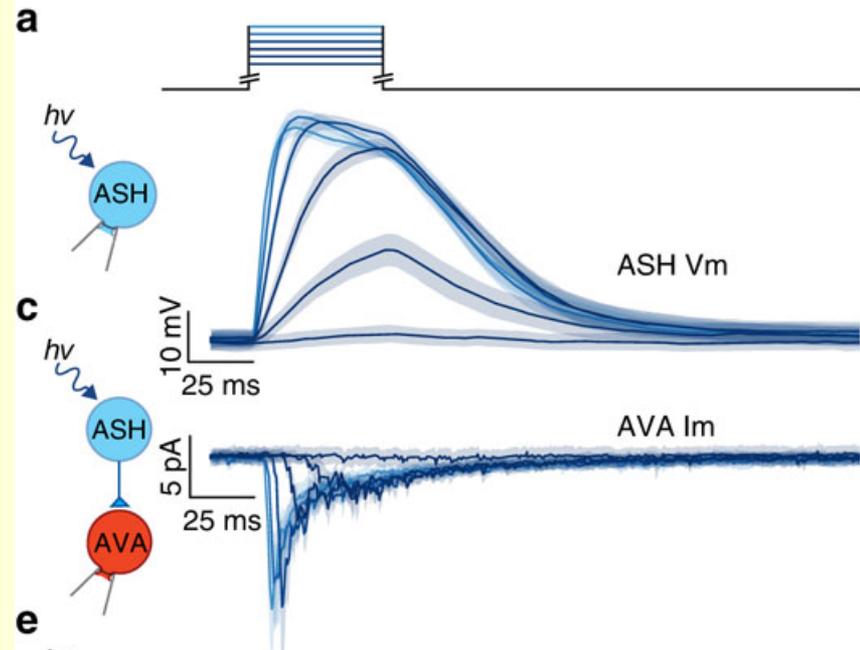
*Nature* **441**, 761-765 (8 June **2006**)

# Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential

Yousheng Shu<sup>1</sup>, et al.



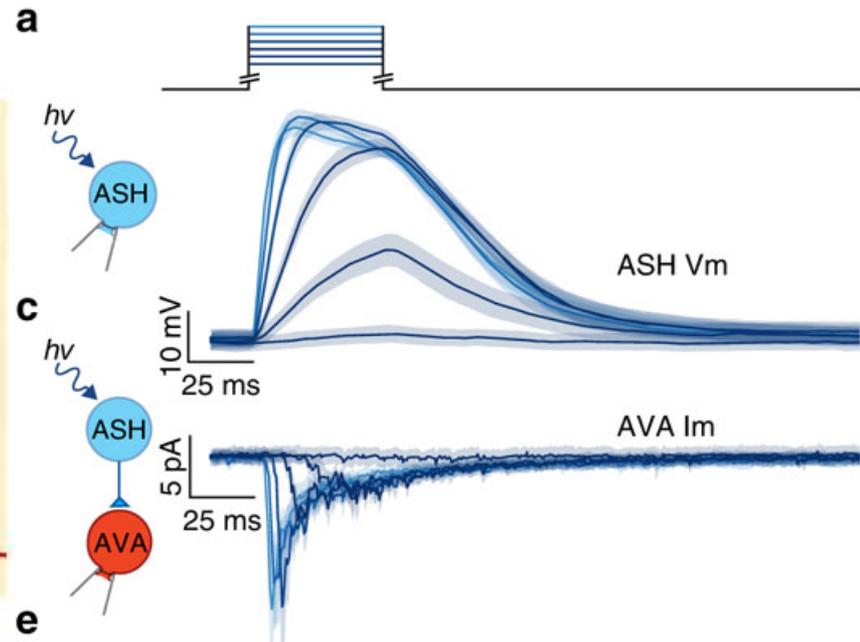
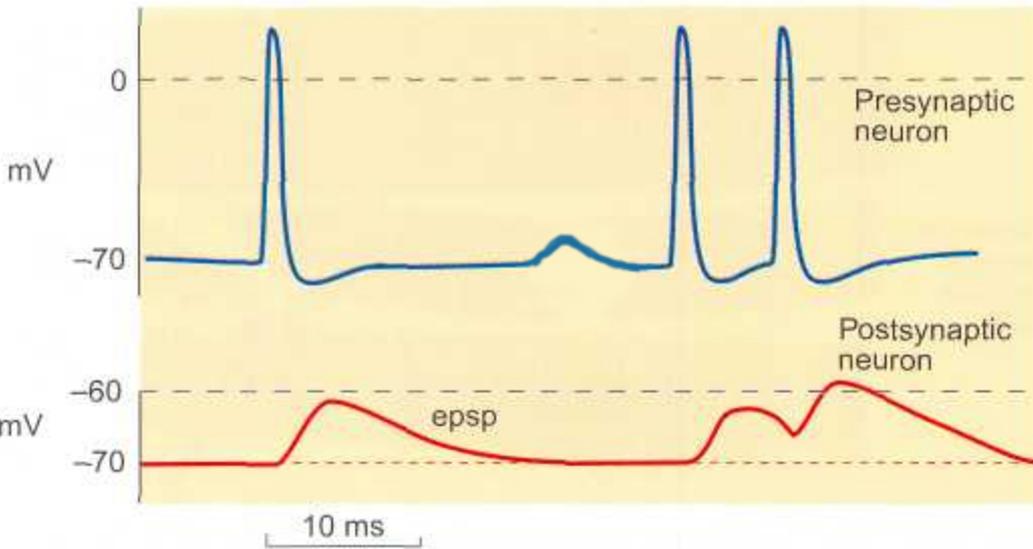
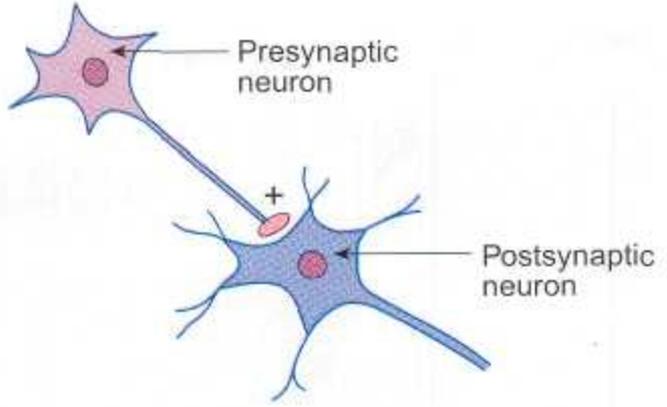
On connaissait les « **potentiels gradués** » chez les invertébrés.



Nature 441, 761-765 (8 June 2006)

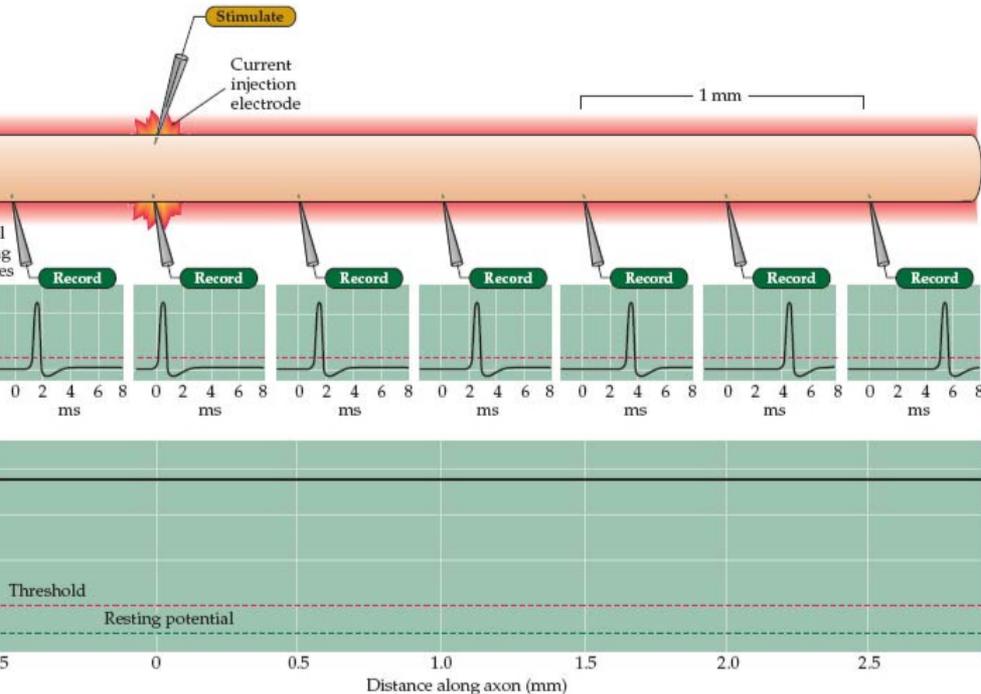
# Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential

Yousheng Shu<sup>1</sup>, et al.



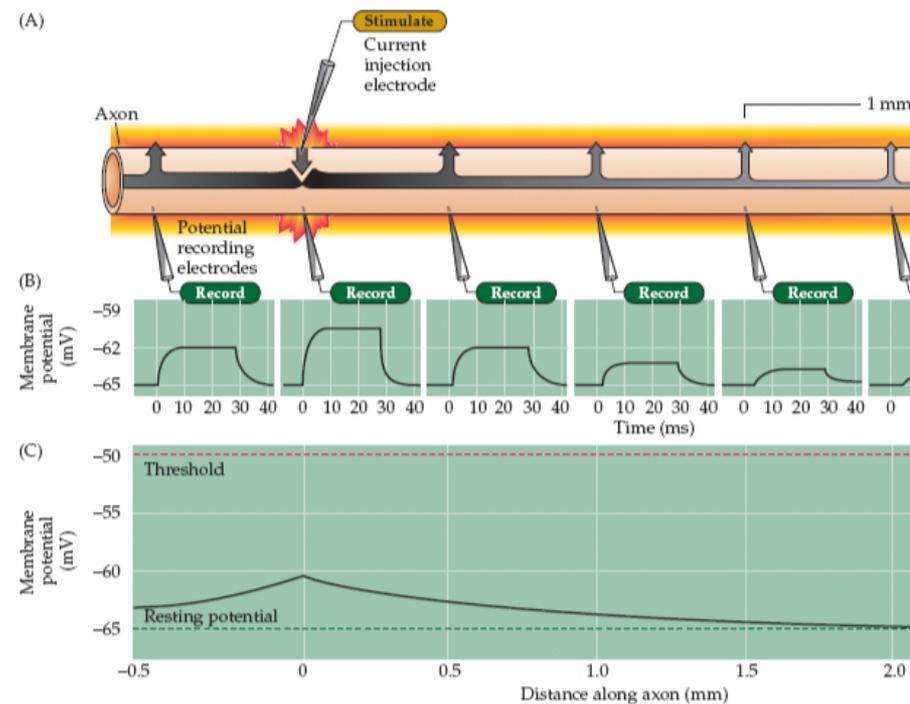
# Potentiel d'action

## Spike propagation along axons



# Potentiel gradué

## Passive propagation along axons



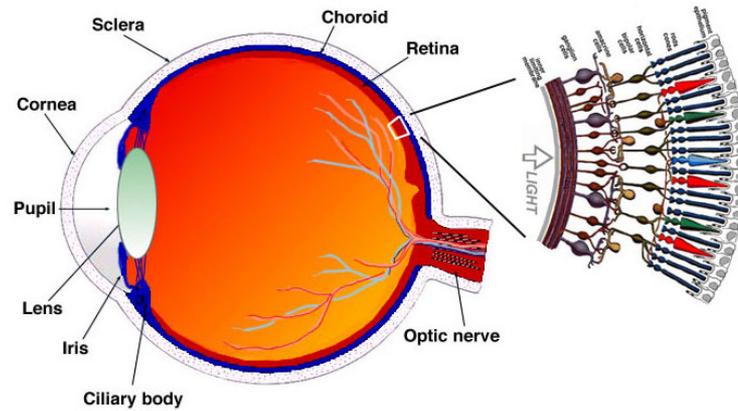
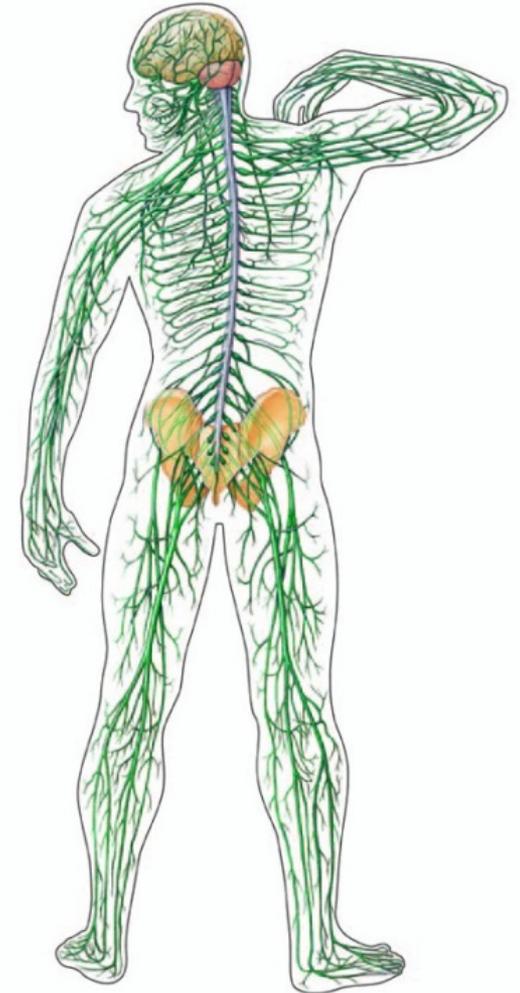
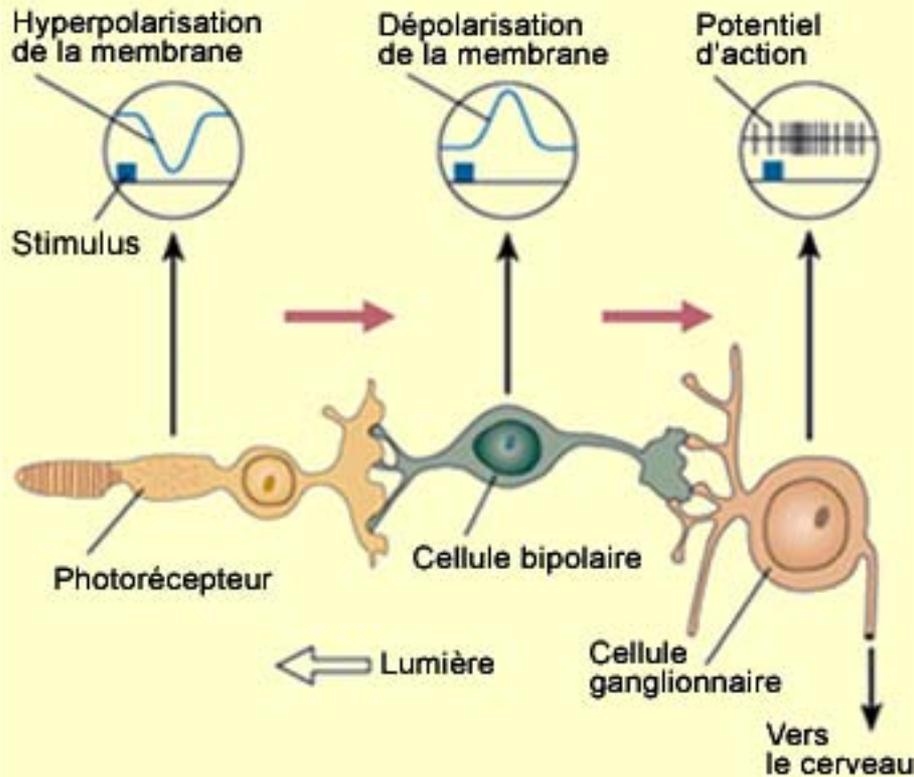


Fig. 1.1. A drawing of a section through the human eye with a schematic enlargement of the retina.

Et on en connaissait l'existence dans la rétine humain.



Alle, H. & Geiger, J. R.

Combined analog and action potential coding in hippocampal mossy fibers. *Science* 311, 1290–1293 (**2006**).

Christie, J. M., Chiu, D. N. & Jahr, C. E. Ca-dependent enhancement of release by subthreshold somatic depolarization. *Nature Neurosci.* 14, 62–68 (**2011**).

*Nature Reviews Neuroscience* 14, 63-69 (January **2013**)

***What are the mechanisms for analogue and digital signalling in the brain?***

Dominique Debanne, Andrzej Bialowas & Sylvain Rama

<http://www.yorku.ca/cberge/3090images/Debanne2012.pdf>

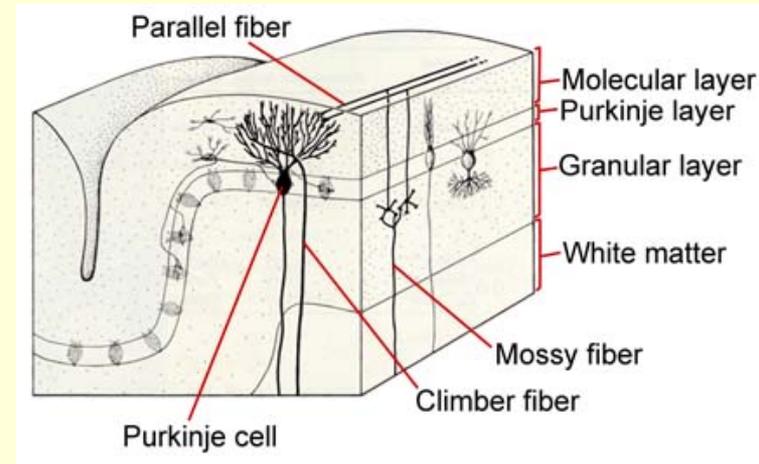
Montre que :

même si les potentiels présynaptiques n'atteignent pas le seuil de déclenchement des potentiels d'action, ils peuvent tout de même **avoir un effet sur la libération de neurotransmetteur** au bout de l'axone !

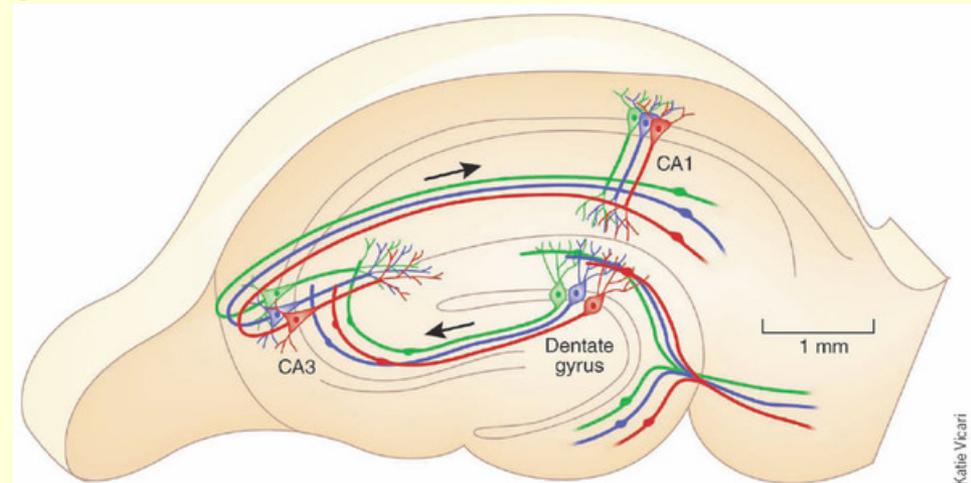
D'où l'idée nouvelle que **le contenu en information** que peut porter un potentiel d'action est probablement plus important que ce qu'on croyait.

Effet observé d'une dépolarisation sous le seuil  
**qui facilite le relâchement de neurotransmetteurs :**

Dans les synapses du **cervelet**  
entre les interneurones au GABA de la couche  
moléculaire.



Dans les axones des cellules granulaires  
du gyrus dentelé de l'**hippocampe**,  
à la synapse cellule  
granulaire / neurone de CA3.



Une conséquence de la perte d'intensité du potentiel gradué le long de l'axone est qu'une transmission digitale (« tout ou rien ») pure et une transmission hybride analogue (graduée) - digitale (« tout ou rien ») peuvent **coexister** à différents endroits sur un même axone.

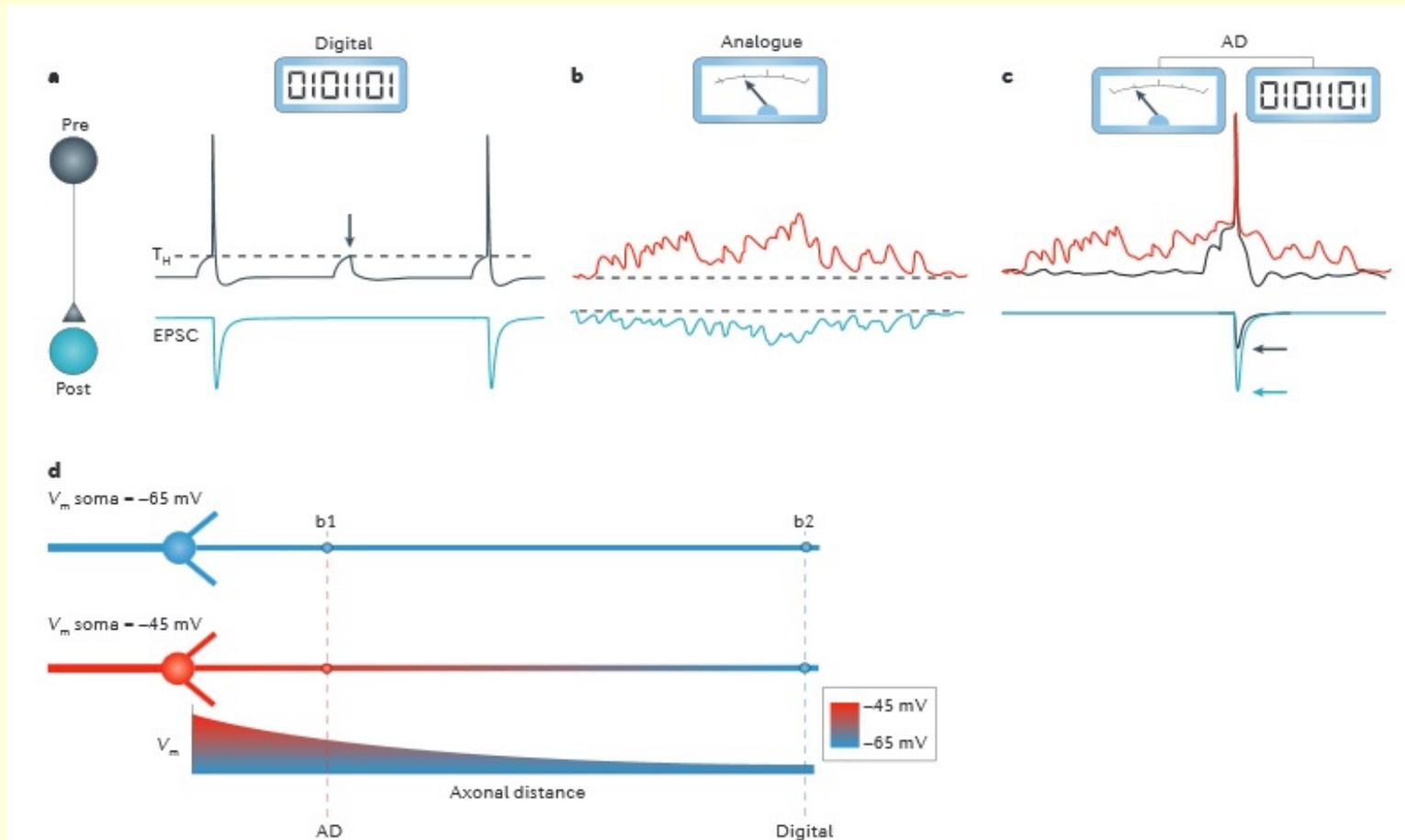


Figure 1 | Digital, analogue and hybrid (analogue-digital) modes of synaptic transmission. a | Digital mode of synaptic transmission in the CNS. A scheme of two synaptically connected neurons is shown

c | Hybrid analogue-digital (AD) transmission. Both subthreshold fluctuations (red trace) and spiking activity (upper black trace) are transmitted. Note that when the presynaptic spike is produced after a prolonged

Dans les **neurones pyramidaux** du cortex par exemple, les connexions locales établies par le bouquet proximal des axones collatéraux ont plus de probabilité de fonctionner sur un mode hybride analogue-digital.

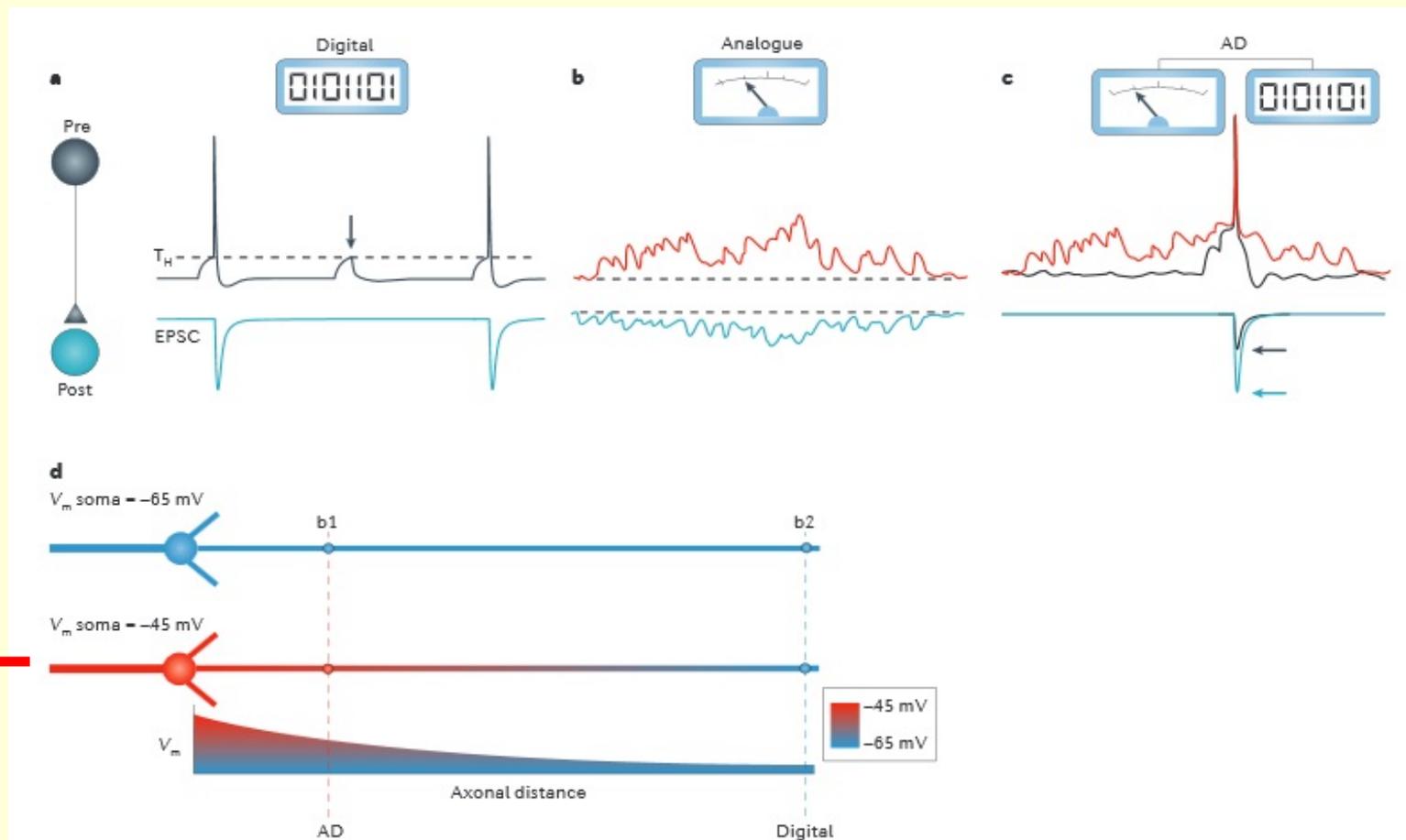


Figure 1 | Digital, analogue and hybrid (analogue-digital) modes of synaptic transmission. **a** | Digital mode of synaptic transmission in the CNS. A scheme of two synaptically connected neurons is shown

**c** | Hybrid analogue-digital (AD) transmission. Both subthreshold fluctuations (red trace) and spiking activity (upper black trace) are transmitted. Note that when the presynaptic spike is produced after a prolonged

Mode hybride observé aussi dans les connexions proximales des neurones **CA3 de l'hippocampe entre eux**, mais seulement en mode digital avec les neurone de CA1 plus éloignés.

Ce mode analogue-digital augmente donc le répertoire computationnel de la communication neuronale.

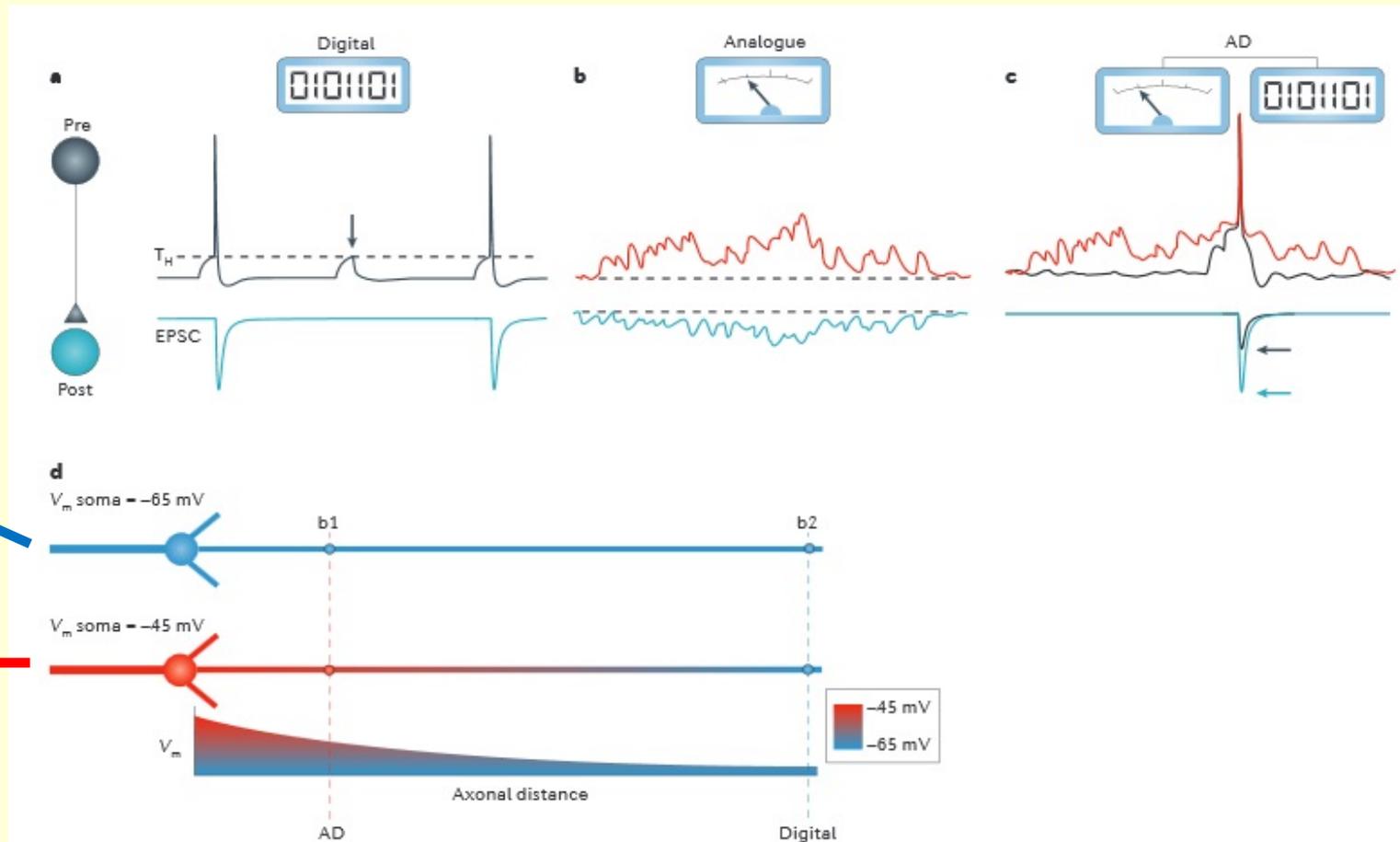
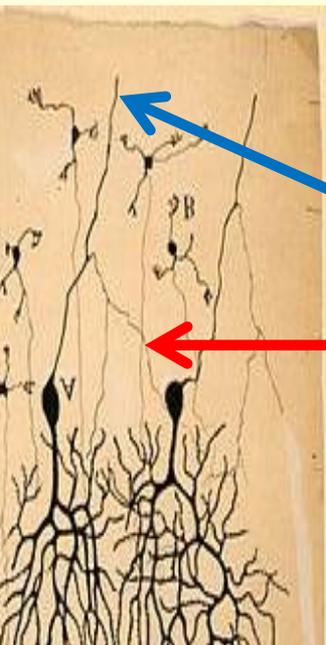
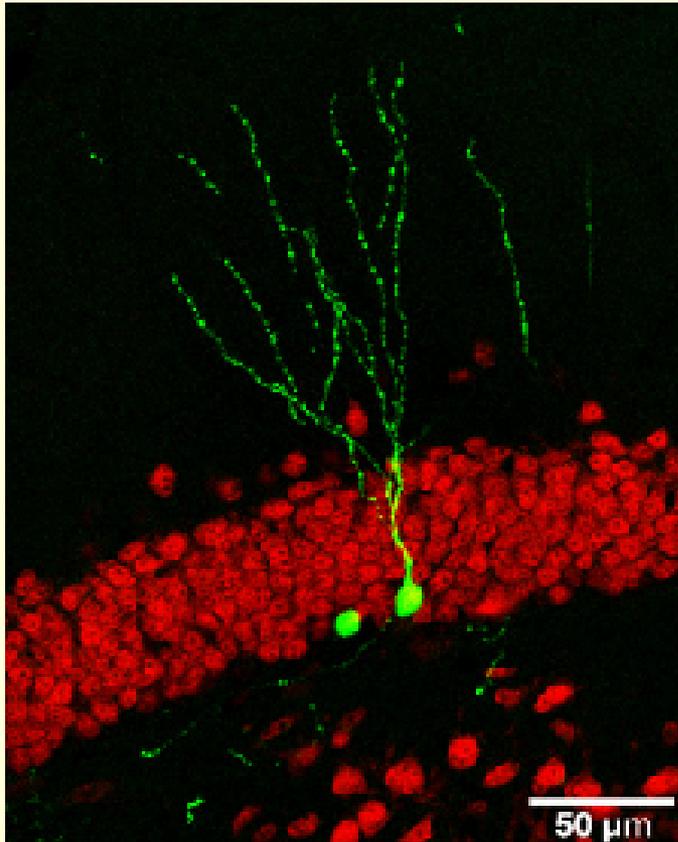


Figure 1 | Digital, analogue and hybrid (analogue-digital) modes of synaptic transmission. **a** | Digital mode of synaptic transmission in the CNS. A scheme of two synaptically connected neurons is shown

**c** | Hybrid analogue-digital (AD) transmission. Both subthreshold fluctuations (red trace) and spiking activity (upper black trace) are transmitted. Note that when the presynaptic spike is produced after a prolonged

# Neurogenèse



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

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...

Depuis 15-20 ans environ, **ce dogme a toutefois été progressivement ébranlé** jusqu'à ce que des recherches récentes indiquent que :

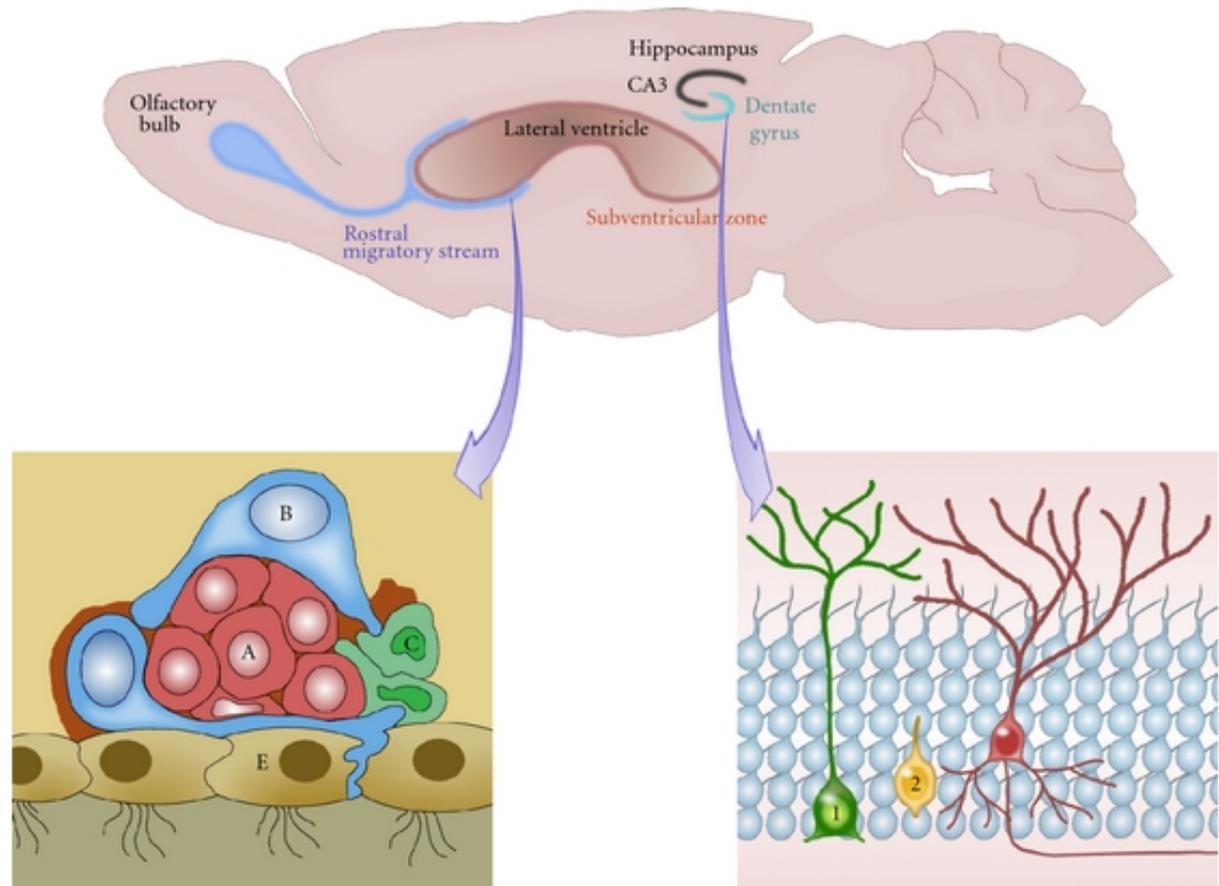
certaines parties du cerveau des primates, y compris l'être humain, maintiendraient leur capacité de **produire de nouveaux neurones** durant toute la vie **adulte.**

La neurogenèse se déroule principalement dans deux régions du cerveau des mammifères adultes, dont l'être humain :

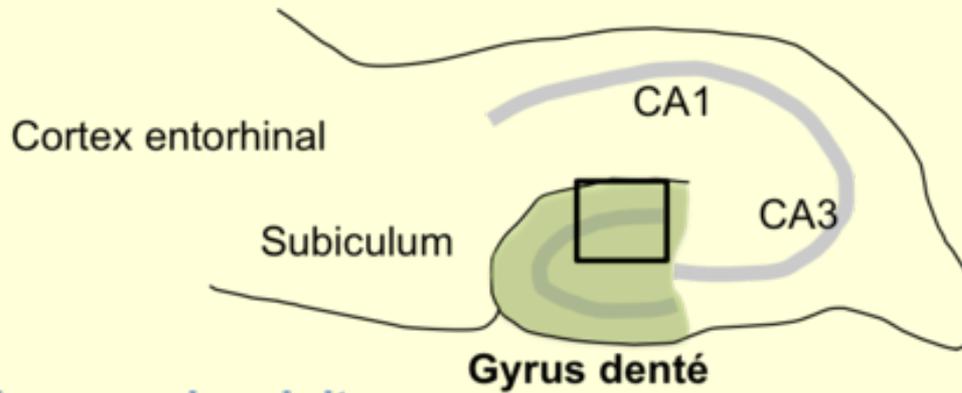
1) Le gyrus denté de l'hippocampe

2) La zone sous-ventriculaire, région située sous la paroi des ventricules latéraux

(cerveau de rat)



# 1) Le gyrus denté de l'hippocampe



Cellule souche neurale adulte  
(cellule de type I)



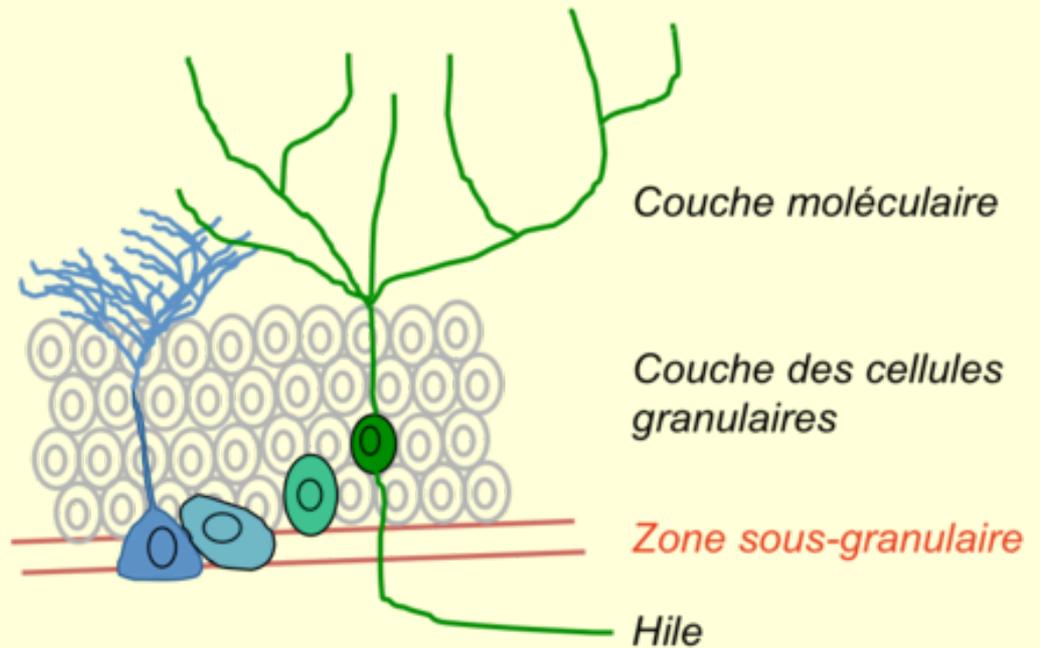
Cellules type II



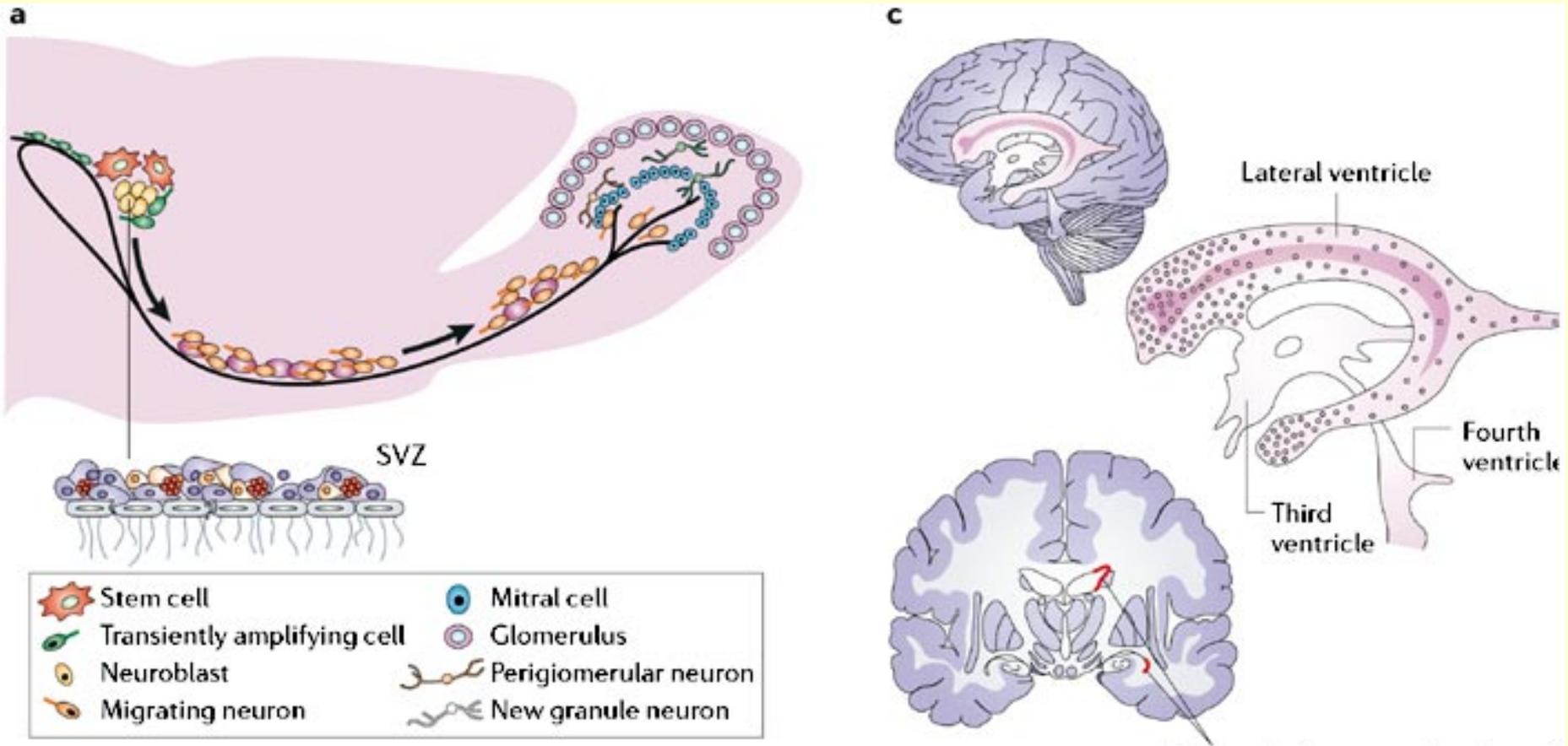
Neuroblastes



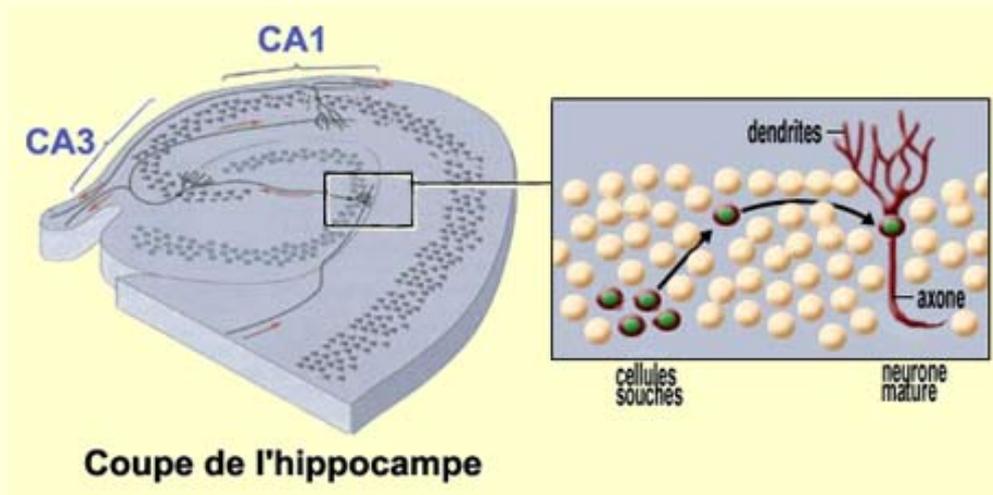
Cellules granulaires



2) La zone sous-ventriculaire, région située sous la paroi des ventricules latéraux







On a pu démontrer par exemple que le stress, qui est un facteur aggravant de la dépression, **diminue** également la neurogenèse dans l'hippocampe.

Ou encore 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** aussi la neurogenèse dans l'hippocampe.

# The Endogenously Active Brain:

The Need for an Alternative Cognitive Architecture [to the classic passive view !]

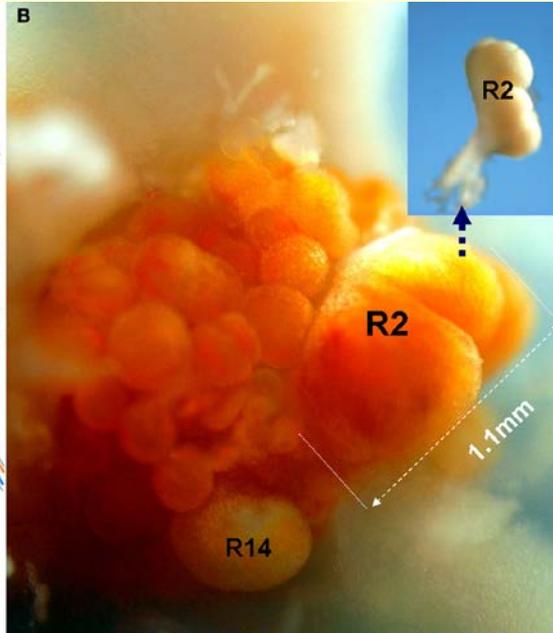
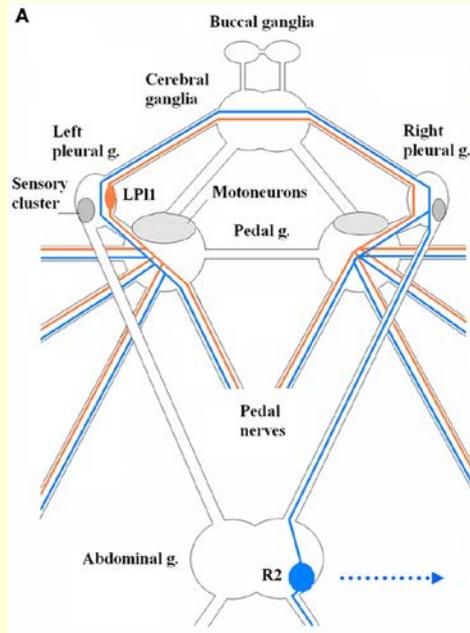
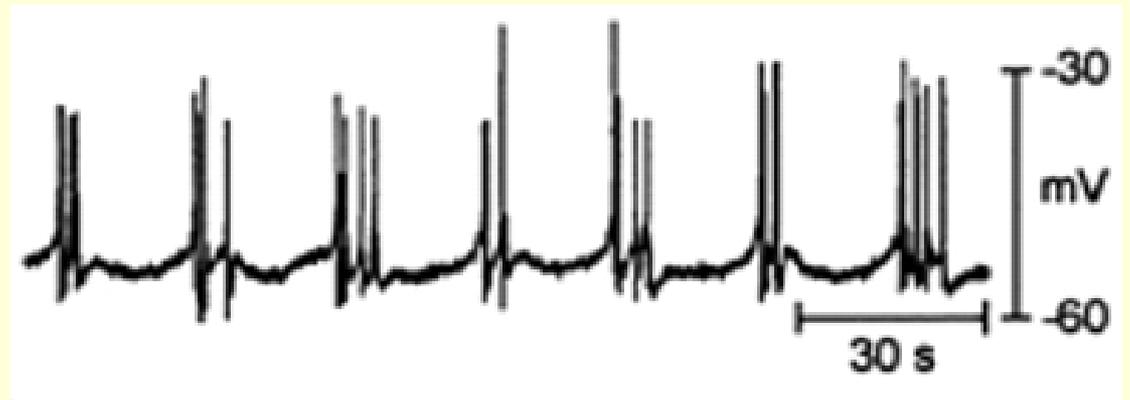
William Bechtel

2013

**Résumé** : « La plupart des projets d'architectures cognitives dans les sciences cognitives et des explications des processus cérébraux dans les neurosciences interprètent l'esprit/cerveau comme **réactif** : le processus est déclenché par un stimulus et se termine par une réponse.

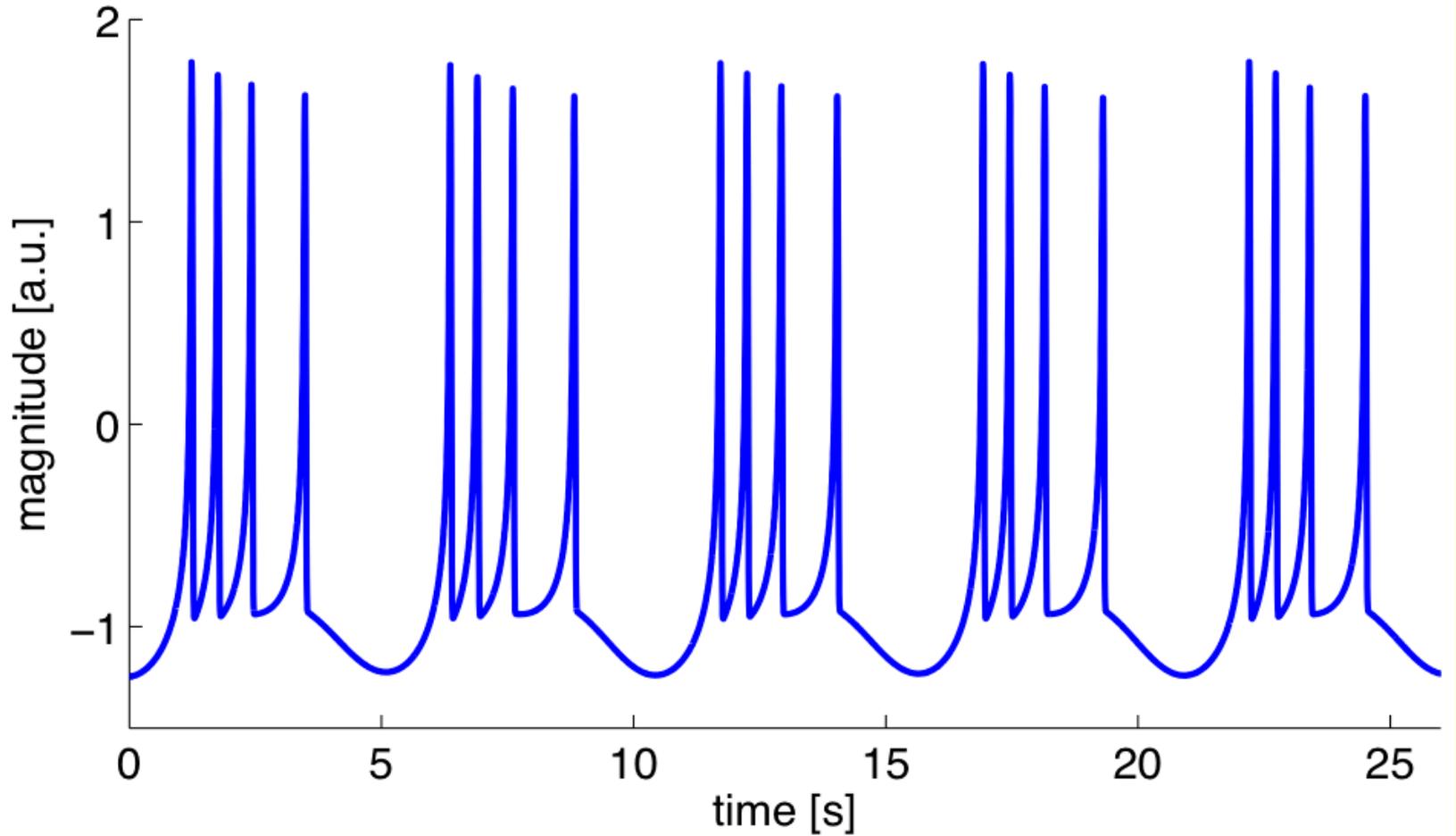
Mais il y a de plus en plus de données laissant penser que le cerveau est **endogéniquement actif** : des oscillations de l'activité électrochimique à de multiples fréquences ont lieu dans le cerveau même en l'absence de stimuli et ceux-ci servent plutôt à moduler ces oscillations qu'à déclencher l'activité.

De plus, des données montrent que cette activité endogène est utilisée dans diverses activités de traitement de l'information. [...] »

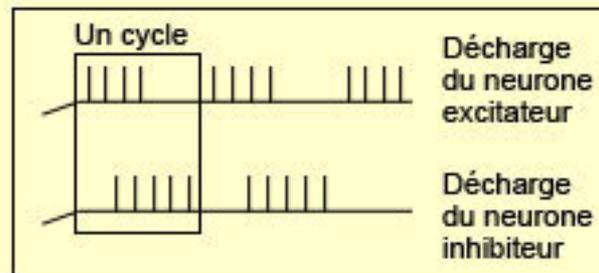
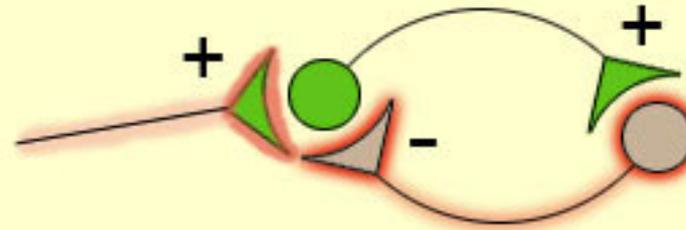
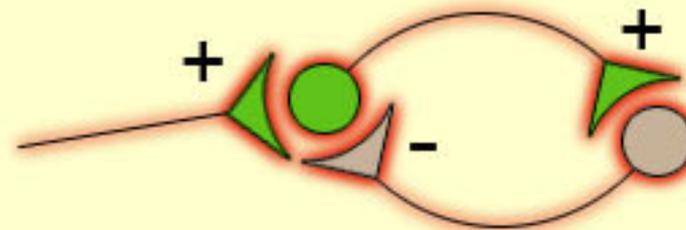
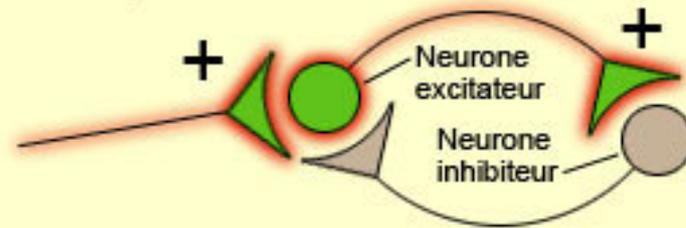


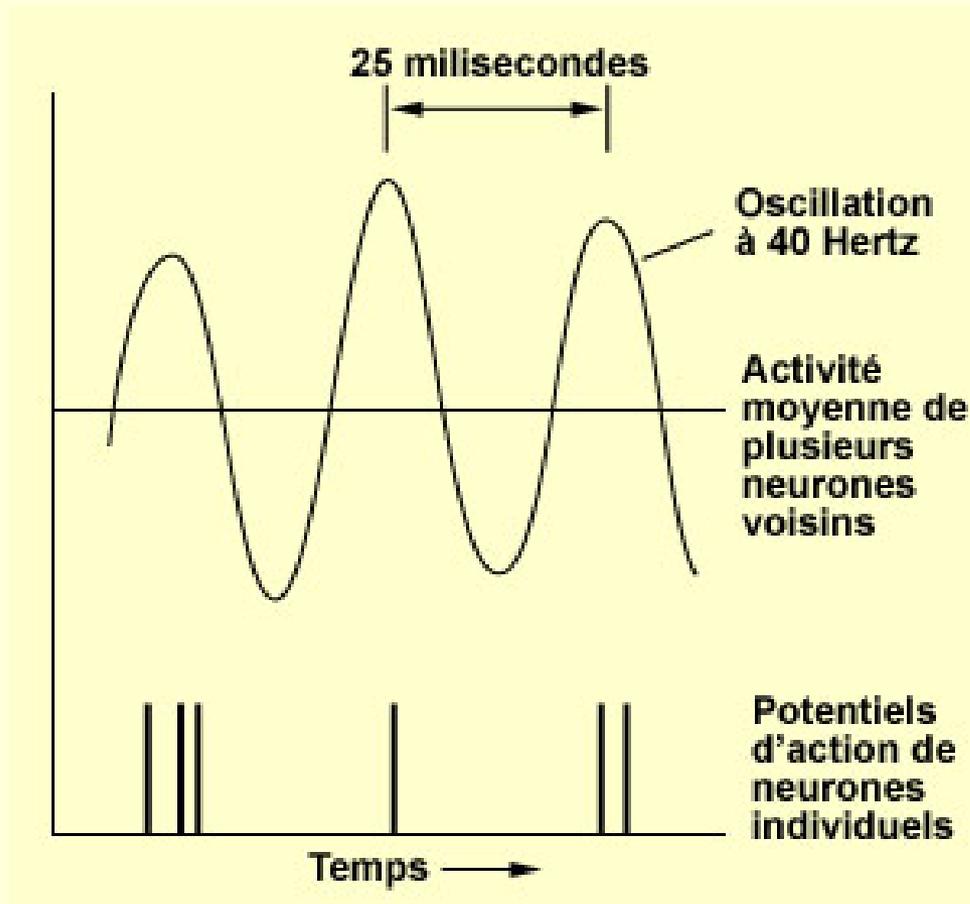
Activité endogène  
dans les neurones  
de l'aplysie.

### Burst and spike activity of Hindmarsh–Rose neuron

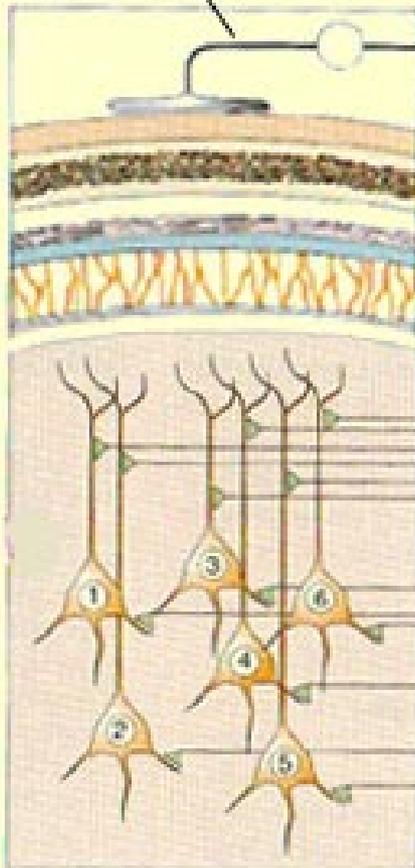


Afférence excitatrice  
active en permanence

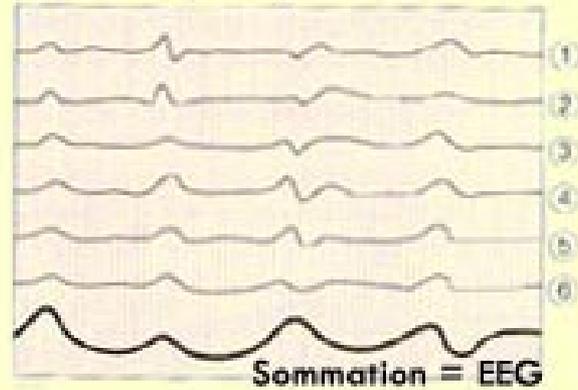




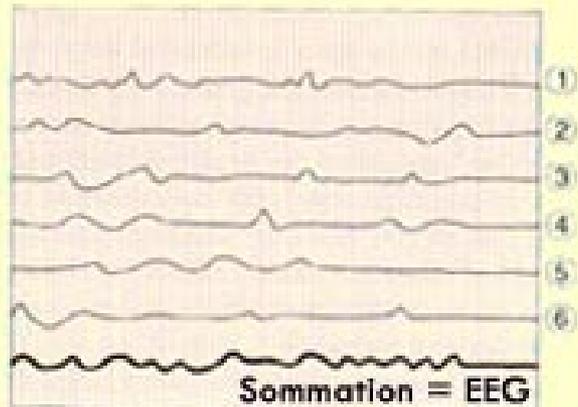
## Électrode d'EEG

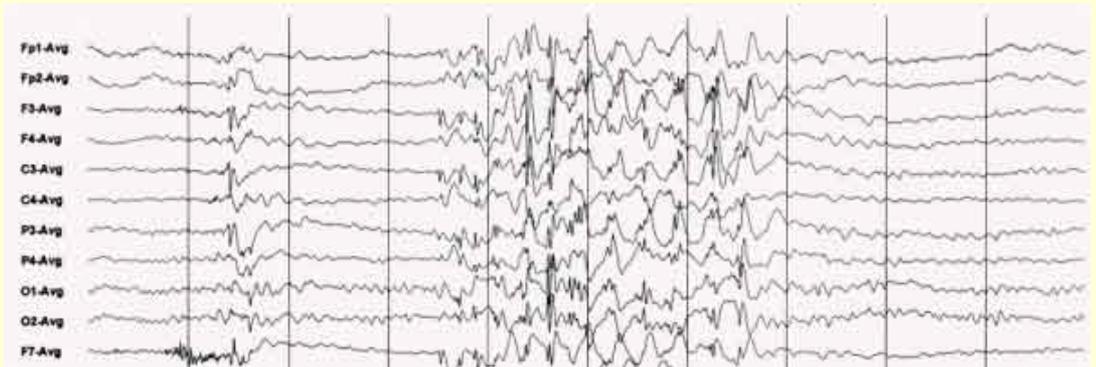
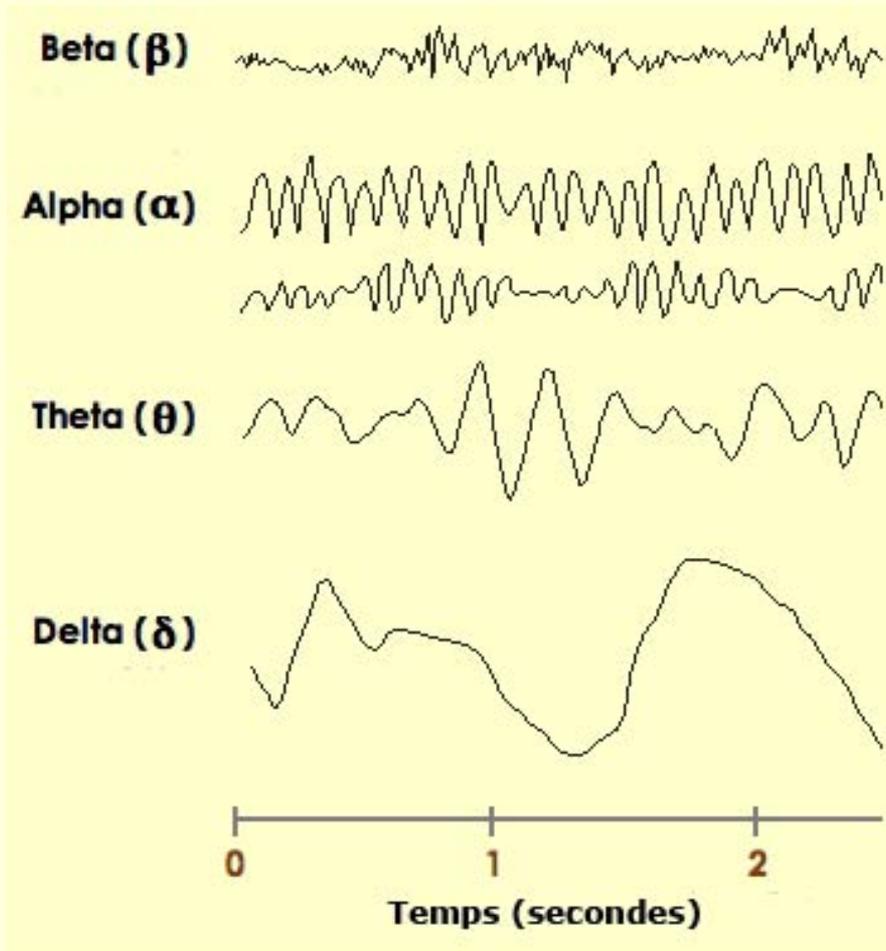


## Décharges synchronisées



## Décharges irrégulières





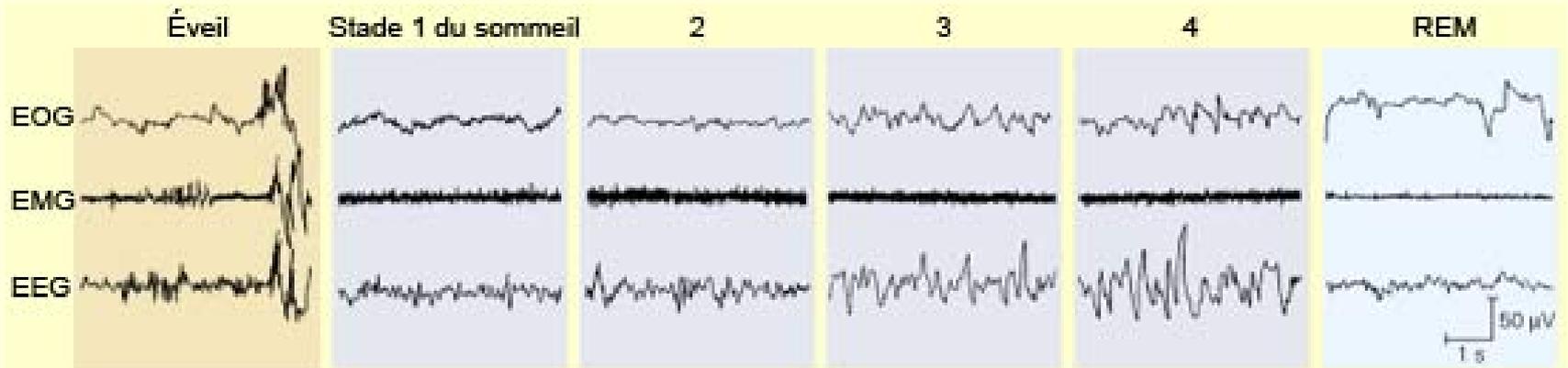
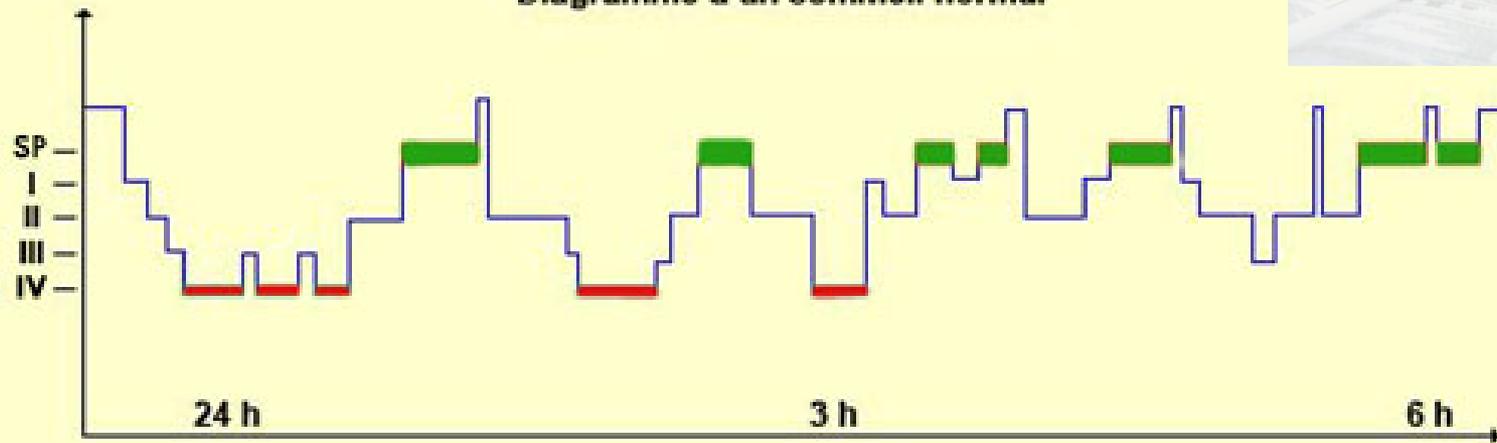


Diagramme d'un sommeil normal



Sommeil lent : I à IV ———  
 Sommeil profond : IV ———

Sommeil paradoxal : V ———

On a cru longtemps que :

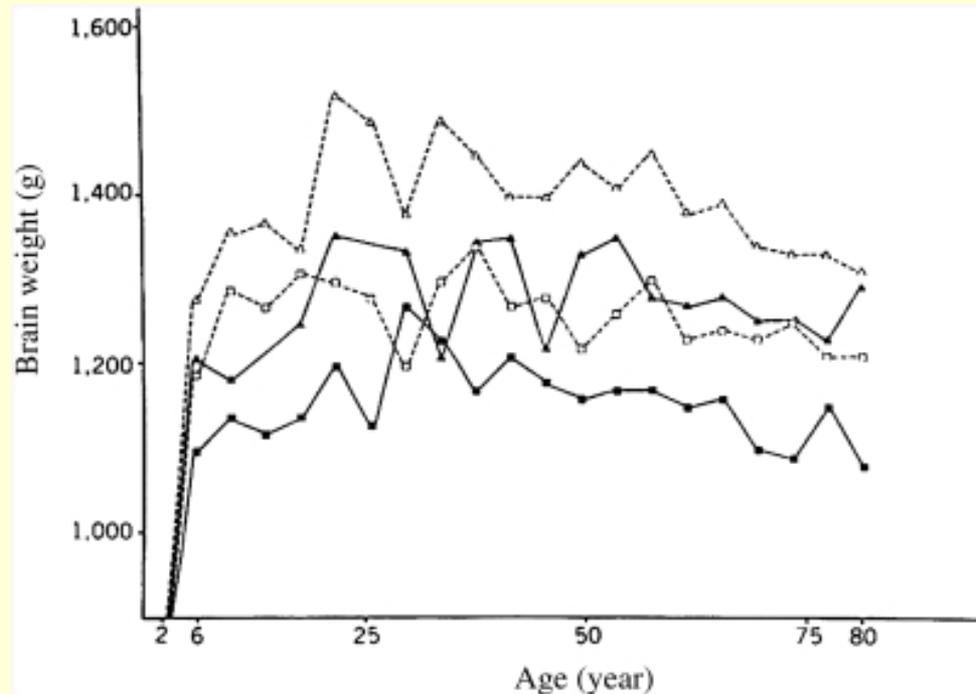
« Le cerveau humain adulte a perdu sa plasticité et ne peut plus se modifier, entre autre parce que ses neurones ne peuvent pas se régénérer »

- On croyait que le cerveau était souple durant l'enfance, mais qu'une fois adulte il perdait sa plasticité, sa capacité à se modifier en profondeur.

D'une part il est vrai que la plasticité du cerveau de l'enfant est extraordinaire comparé à l'adulte.

Et puis l'on savait entre autre qu'on perd à tous les jours de notre vie de nombreux neurones.

Int J Neurosci. 2009; 119(5):691-731. **Whole brain size and general mental ability: a review.** Rushton JP, Ankney CD.



**La perte de masse du cerveau est d'environ 2 grammes par année à partir de 26 ans jusqu'à 80 ans.**

On perd donc environ 108 g de notre 1450 g initial pour descendre à 1342 g.

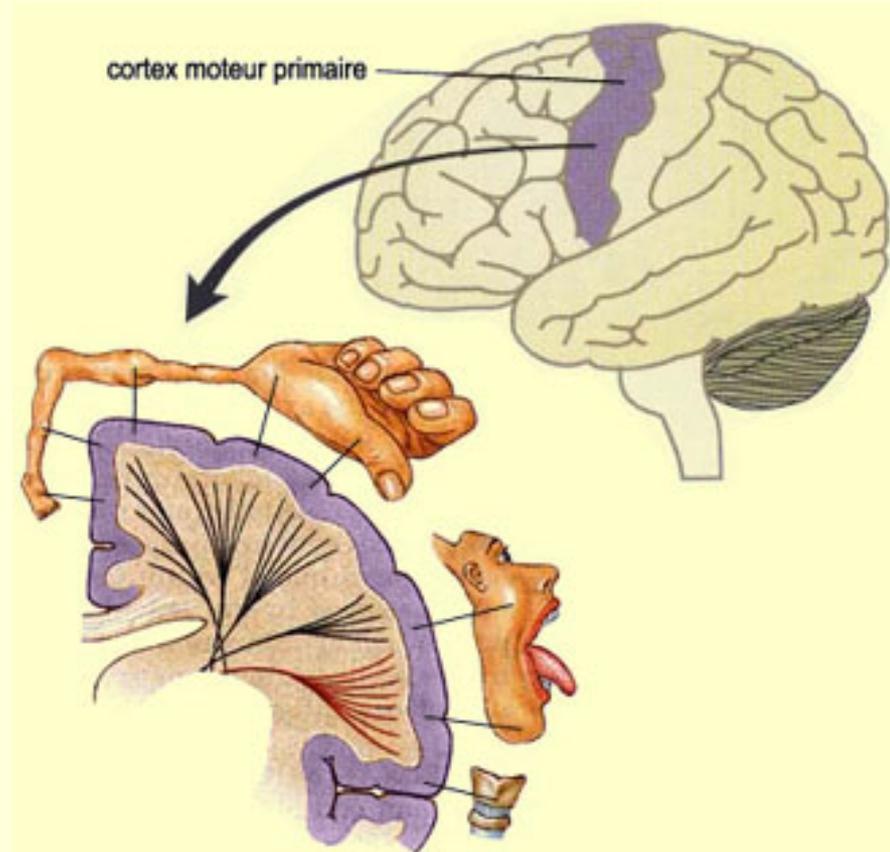
Une perte de 7,5% au total. Après l'âge de 80 ans, le taux de perte passe à 5 g par année environ.

- Ce que l'on a découvert au fil des 3-4 dernières décennies :
  - **le cerveau n'est pas statique mais se modifie constamment durant toute notre vie**





Grande plasticité cérébrale  
durant toute la vie



## Clinical picture

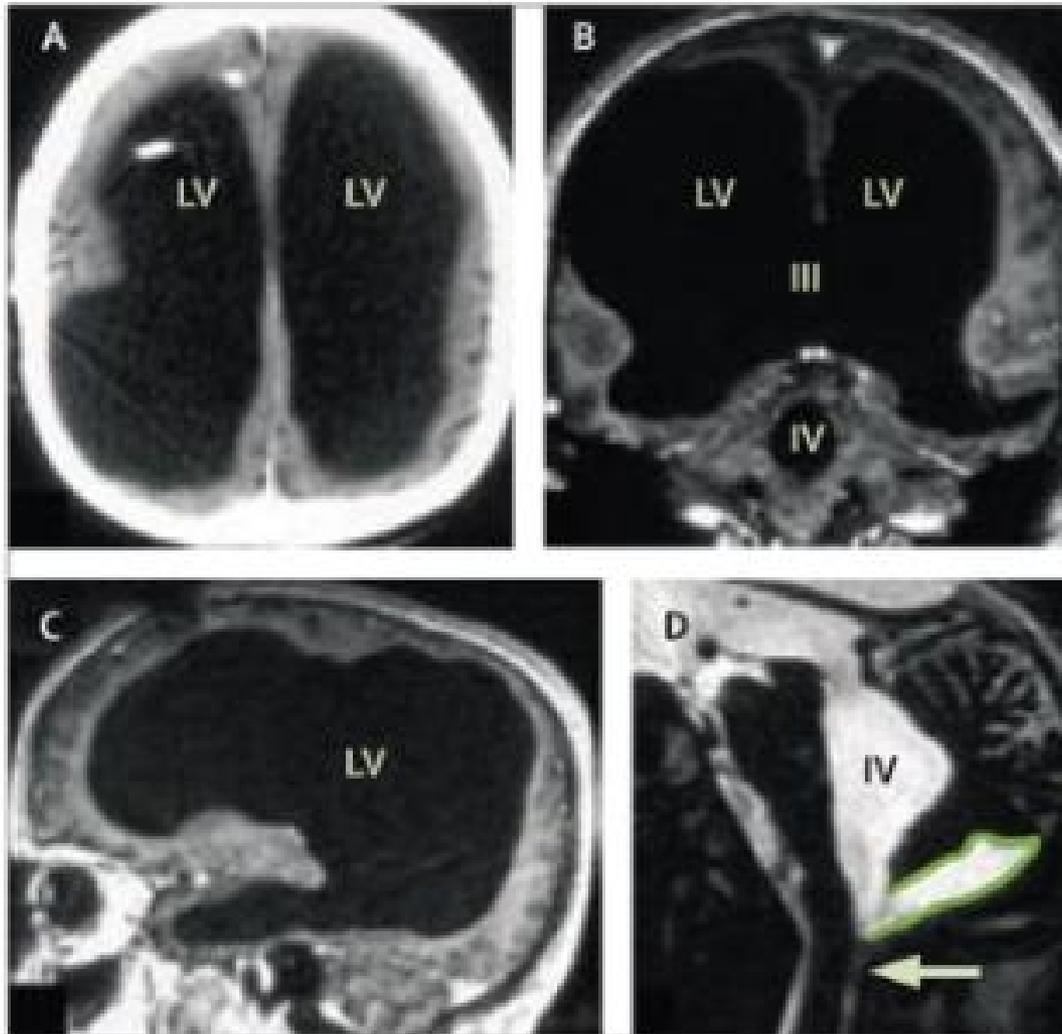
The Lancet, 359, February 6, 2002

### Half a brain

*Johannes Borgstein,  
Caroline Grootendorst*

This 7-year-old girl had a hemispherectomy at the age of 3 for Rasmussen syndrome (chronic focal encephalitis). Intractable epilepsy had already led to right-sided hemiplegia and severe regression of language skills. Though the dominant hemisphere was removed, with its language centres and the motor control for the left side of her body, the child is fully bilingual in Turkish and Dutch, while even her hemiplegia has partially recovered and is only noticeable by a slight spasticity of her left arm and leg. She leads an otherwise normal life.





**Figure: Massive ventricular enlargement, in a patient with normal social functioning**

(A) CT; (B, C) T1- weighted MRI, with gadolinium contrast; (D) T2-weighted MRI. LV=lateral ventricle. III=third ventricle. IV=fourth ventricle. Arrow=Magendie's foramen. The posterior fossa cyst is outlined in (D).



Merci de votre attention !