

28 septembre

## 4- Plasticité et mémoires : l'inévitable hippocampe

Histoire évolutive de nos différents systèmes de mémoire;  
Mécanismes de plasticité synaptiques;  
Cellules de lieu, de grille, de temps, etc., dans l'hippocampe;  
Recyclage dans l'hippocampe :  
de la mémoire spatiale à la mémoire déclarative.

### Article :

Neuron, Volume 83, Issue 4, p764–770, 20 August 2014

### Can We Reconcile the Declarative Memory and Spatial Navigation Views on Hippocampal Function?

Howard Eichenbaum, Neal J. Cohen

[http://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(14\)00643-6](http://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(14)00643-6)



# Plan général de la première moitié du cours

qui va du plus simple au plus complexe, en tentant de reconstruire progressivement la complexité du cerveau humain.

**Séance 2** : **Autopoïèse** et émergence des **systèmes nerveux**

**Séance 3** : Le **cerveau humain** : développement, communication et **intégration neuronale**, organisation générale

**Séance 4** : **Plasticité** et mémoires : l'inévitable **hippocampe**

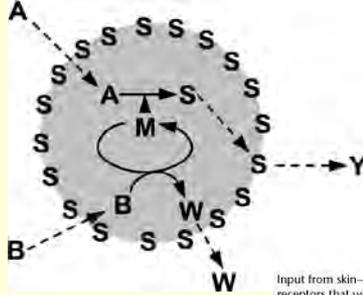
**Séance 5** : Activité endogène, **oscillation** et synchronisation de **l'activité dynamique du cerveau**

**Séance 6** : La **cartographie du connectome** humain et ses limites à **différentes échelles**

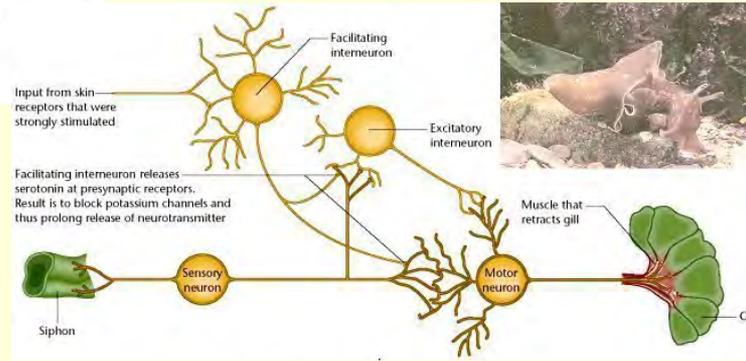
**Séance 7** : Architectures cognitives **modulaires et duales** : la quête de la plausibilité biologique

(26 octobre : semaine de lecture)

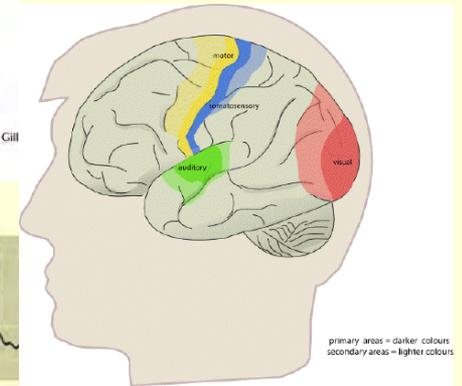
# Autopoièse



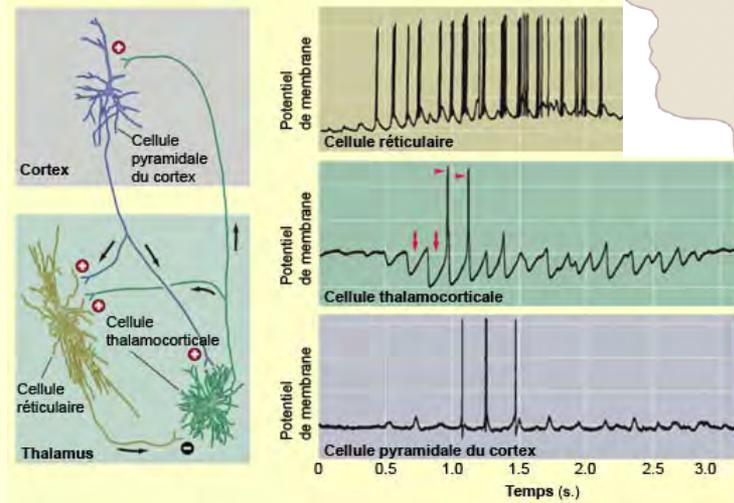
# systèmes nerveux



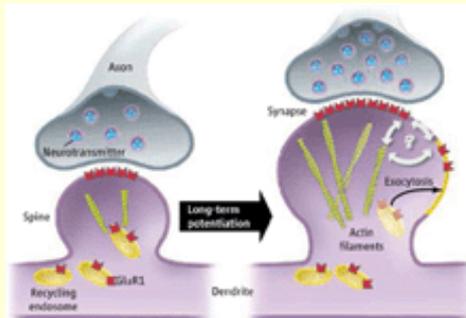
# cerveau humain



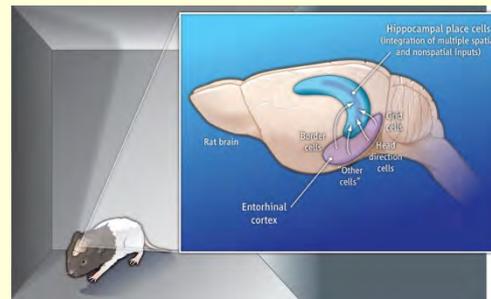
# intégration neuronale



# plasticité



# hippocampe



Pour introduire ce dont on va parler aujourd'hui  
(et dans la séance suivante),

commençons par une analogie

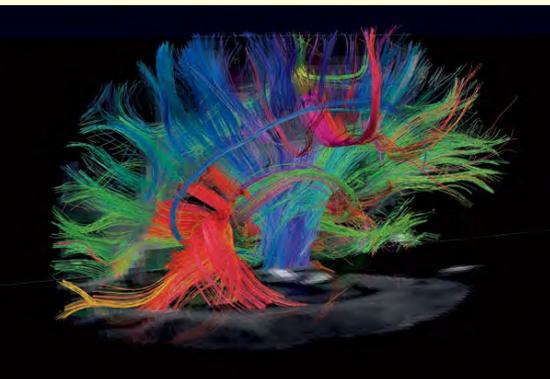
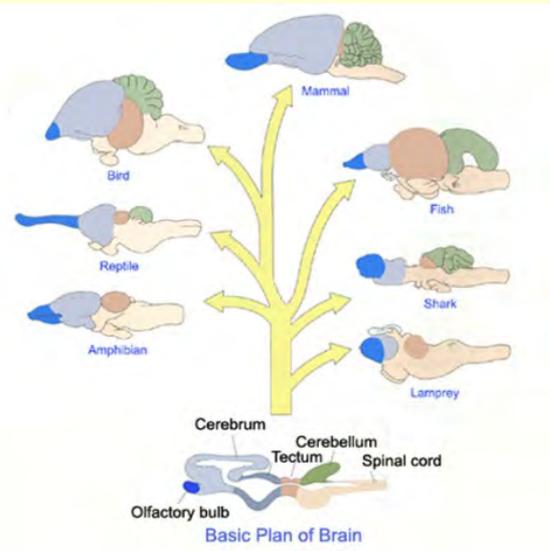
que je tiens de **Sebastian Seung**  
(qui travaille sur le connectome au MIT)

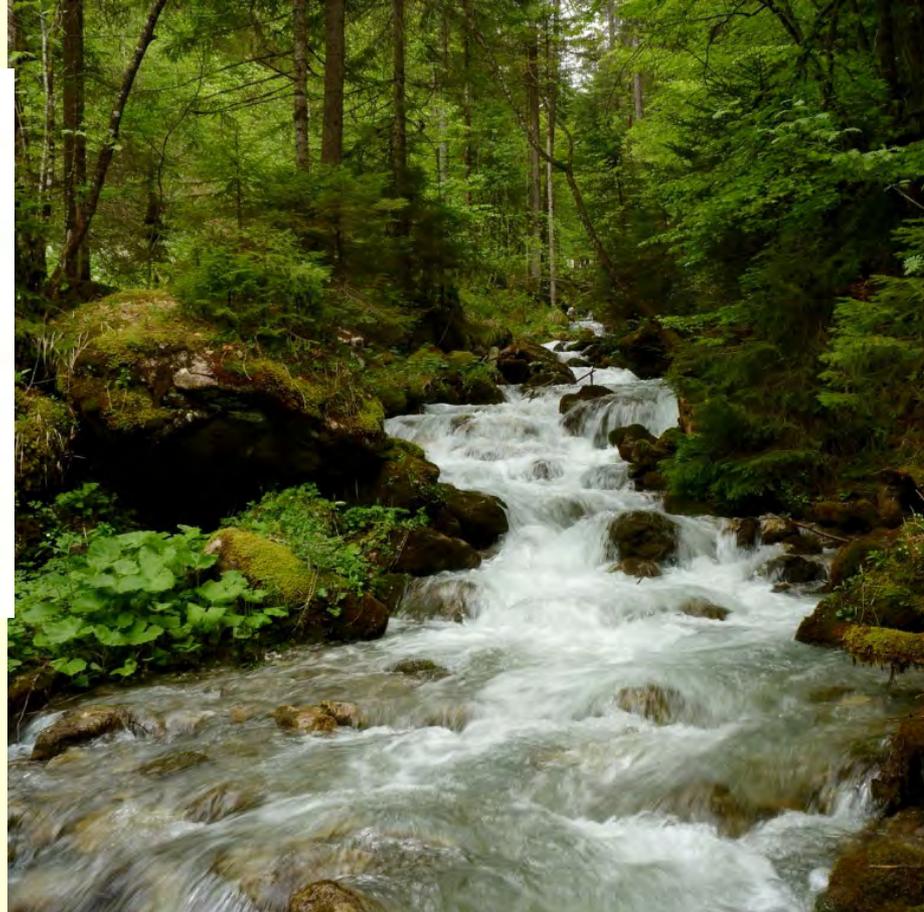
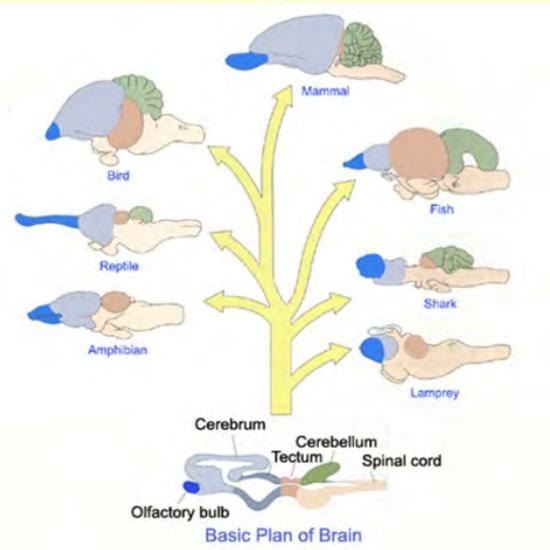




Le flux de l'eau est l'activité électrique du cerveau qui fluctue constamment.

Et ces fluctuations sont contraintes par le système nerveux humain issu de sa longue histoire évolutive.

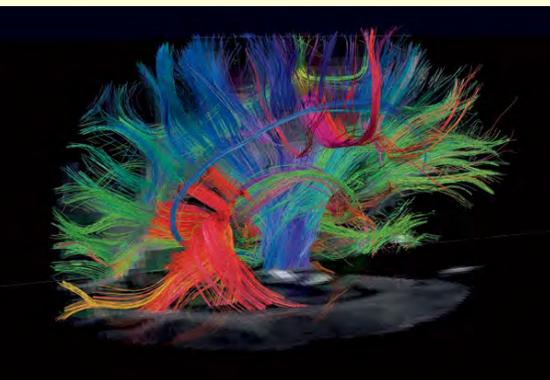


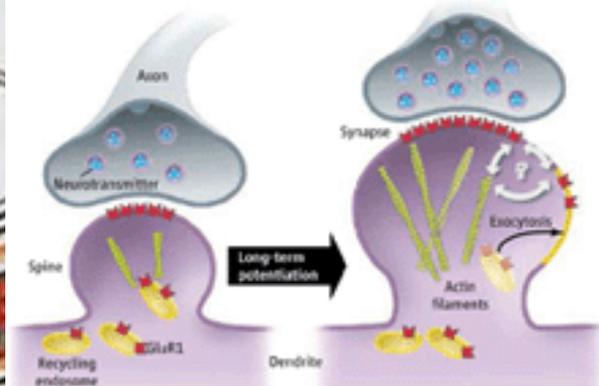
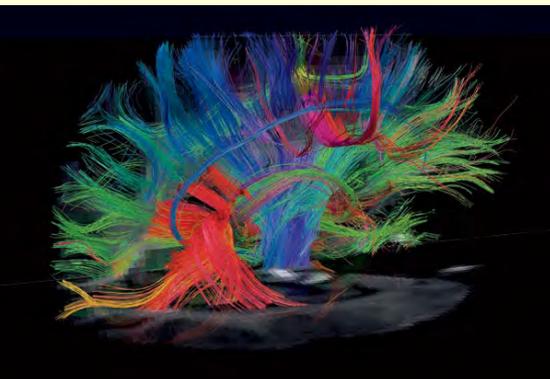
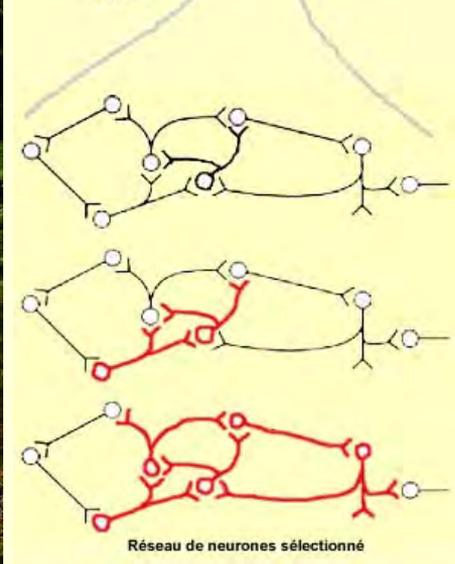
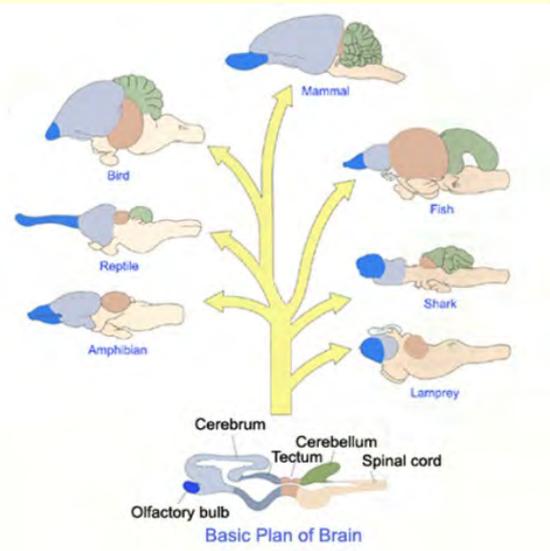


Mais sur une échelle de temps plus longue, le lit de la rivière est **érodé** par l'eau et **se modifie**.



Tout comme les petites routes de nos circuits nerveux sont modifiées par notre histoire de vie.





# Embodied Inference: or “I think therefore I am, if I am what I think”

Karl Friston

[https://www.google.ca/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj2-qKdxKjPAhWq44MKHXv\\_B0gQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fil.ion.ucl.ac.uk%2F~karl%2FEmbodied%2520Inference.pdf&usg=AFQjCNE0xIOn0lj9QqqCZxGBL-knBCTAbg&sig2=BJcHTA84nC5G0YA13AHShA](https://www.google.ca/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj2-qKdxKjPAhWq44MKHXv_B0gQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fil.ion.ucl.ac.uk%2F~karl%2FEmbodied%2520Inference.pdf&usg=AFQjCNE0xIOn0lj9QqqCZxGBL-knBCTAbg&sig2=BJcHTA84nC5G0YA13AHShA)

time-scale

process

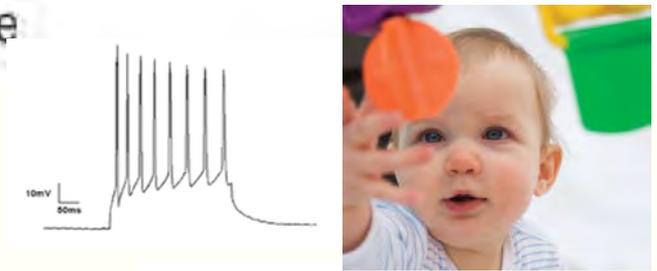
$10^{-3} s$

$10^{-1} s$

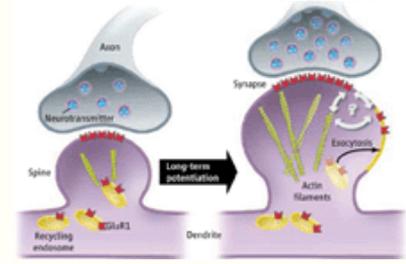
$10^1 s$

$10^6 s$

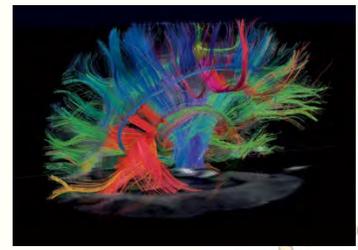
$10^{13} s$



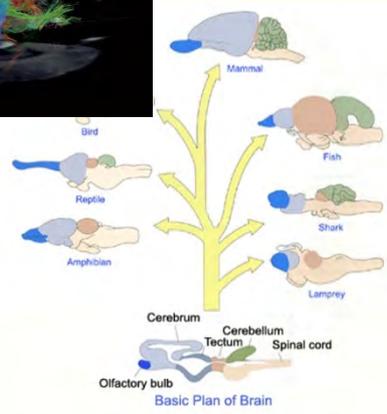
**Perception and Action:** The optimisation of neuronal and neuromuscular activity to suppress prediction errors (or free-energy) based on generative models of sensory data.



**Learning and attention:** The optimisation of synaptic gain and efficacy over seconds to hours, to encode the precisions of prediction errors and causal structure in the sensorium.



**Neurodevelopment:** Model optimisation through activity-dependent pruning and maintenance of neuronal connections that are specified epigenetically.



**Evolution:** Optimisation of the average free-energy (free-fitness) over time and individuals of a given class (e.g., conspecifics) by selective pressure on their generative models.

Free-energy optimisation at different scales

Une autre analogie, celle-ci de

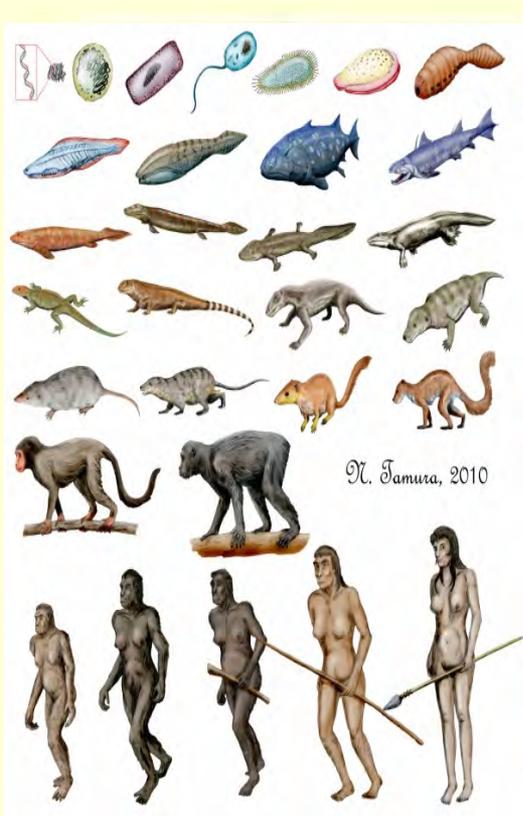


par **Jean-Claude Ameisen**  
le samedi de 11h05 à 12h

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

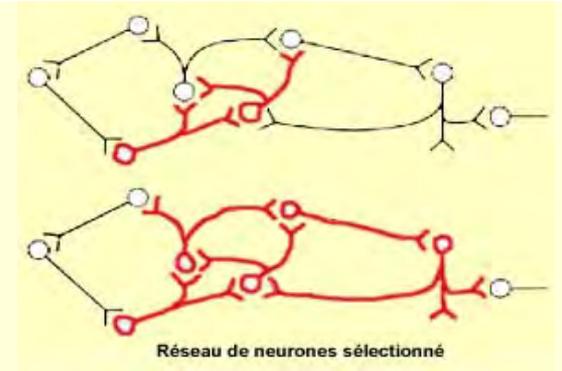


Podcast



Plans généraux  
du système nerveux  
provenant de nos gènes

N. Tamura, 2010



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

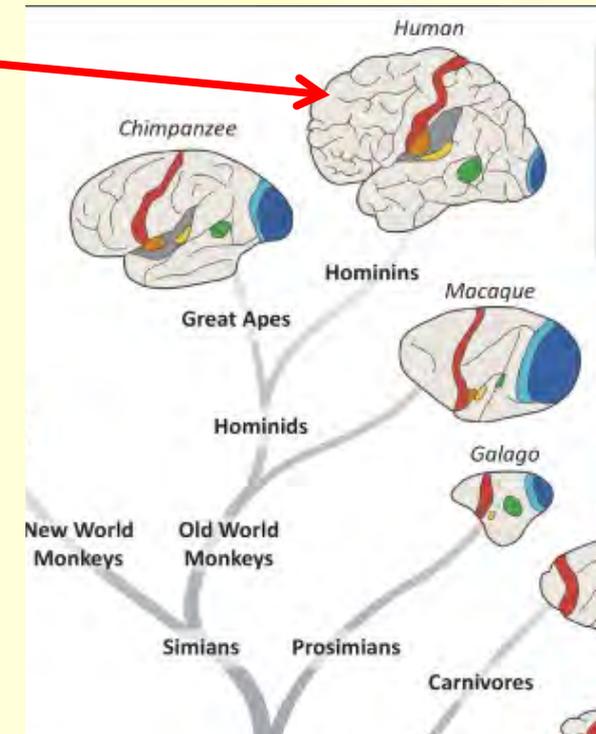
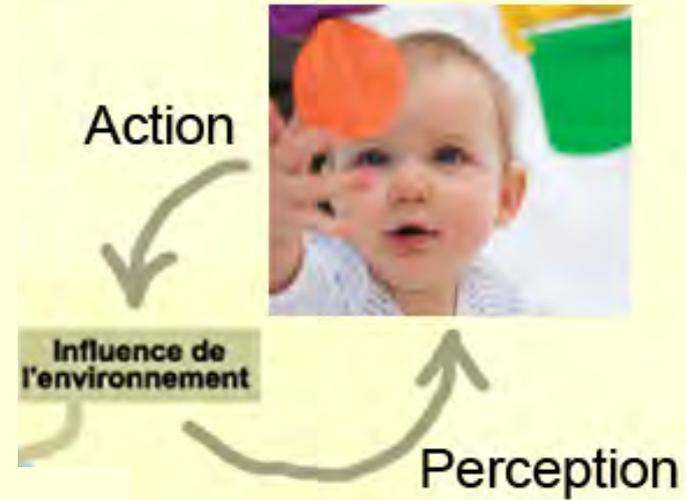
les **traces** que laissent les expériences de notre vie dans notre système nerveux (circuits de neurones renforcés) nous font **diverger** de qui l'on était auparavant.

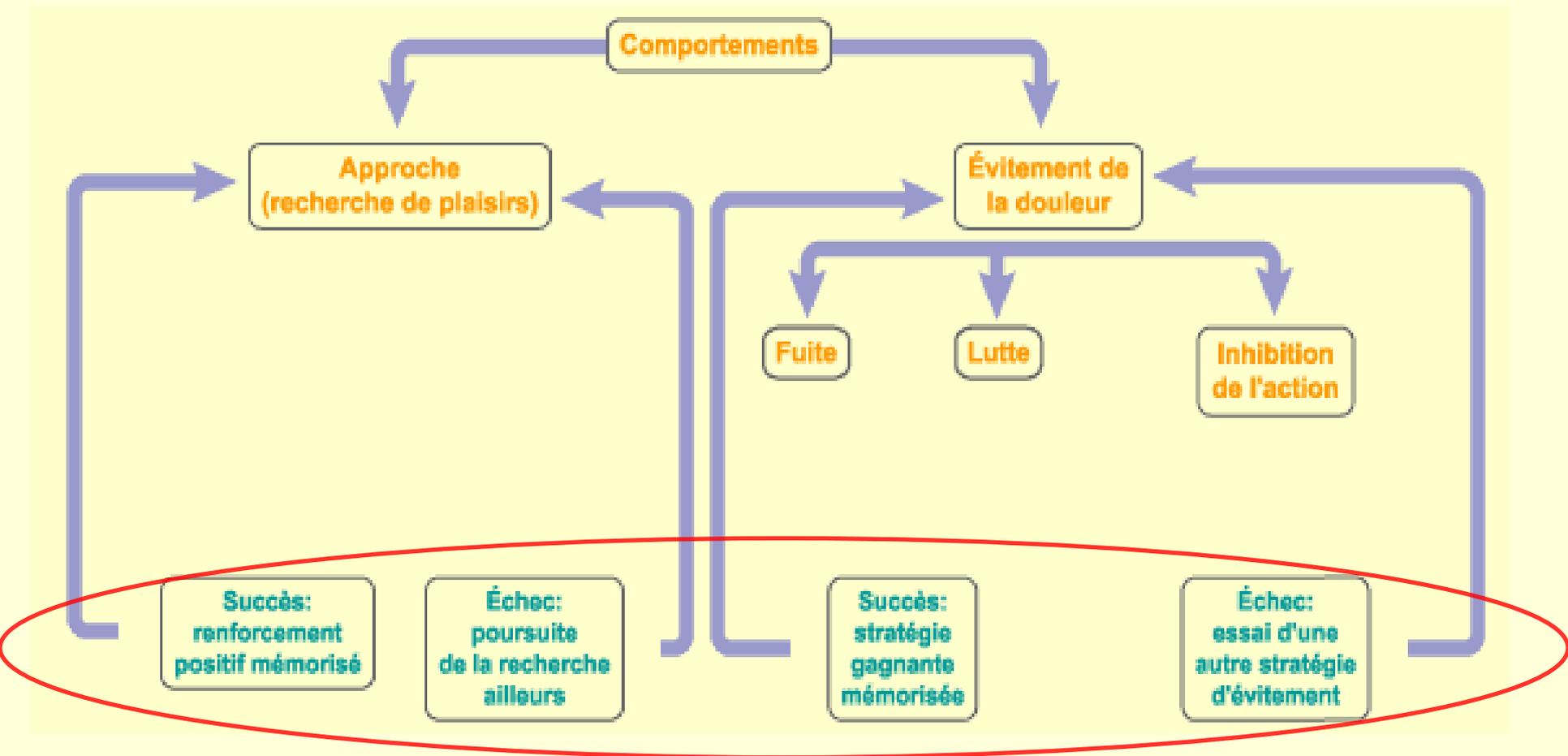
## Que faisons-nous...

...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

Une définition simple :

L'**apprentissage** désigne un processus  
qui va modifier un comportement ultérieur.

- Le cerveau à tous les niveaux,

[http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d\\_07/d\\_07\\_p/d\\_07\\_p\\_tra/d\\_07\\_p\\_tra.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_07/d_07_p/d_07_p_tra/d_07_p_tra.html)

Une définition plus longue :

Tout organisme vivant est une structure dynamique en constant renouvellement.

D'une part, on l'a vu à la séance 2, il répare et remplace ses constituants qui se dégradent ("self-renewal").

Mais d'autre part, il crée aussi **de nouvelles structures** et **fait de nouvelles connexions** dans son réseau métabolique ou synaptique.

Ces changements se produisent aussi continuellement et sont le résultat

**soit** de la dynamique interne du système

["Living systems are autonomous – environment only triggers the structural changes; it does not specify or direct them."]

**ou soit** des influences environnementales.

Ces changements vont en retour modifier ses réponses comportementales futures parce qu'un organisme répond aux perturbations environnementales en fonction de la structure qu'il possède et qui se trouve donc modifiée.

C'est ce qu'on appelle couramment... **l'apprentissage !**

Et finalement, en “anticipant” sur la séance 14, on peut aussi dire que **l'apprentissage** c'est...

**The anticipating brain is not a scientist:**

**The free-energy principle from an ecological-enactive perspective**

J. Bruineberg, p.38

Pour Bruineberg, l'apprentissage ne sert peut-être pas tant à fournir à l'agent une meilleure représentation de son environnement tel qu'il lui apparaît

mais plutôt **d'orienter ses interactions avec son environnement** de manière à maintenir un robuste système cerveau-corps-environnement.

Pour ce faire, il incarne dans son organisation et sa structure des **régularités à long-terme** entre l'action, l'environnement et des états de l'organisme.

Et ces régularités internes incarnées dans la structure de l'organisme sont comprises comme de “**multiple simultaneous and coupled affordance-related states of action-readiness.**”

C'est l'**auto-organisation de ces états d'*action-readiness***  
[suite aux interactions répétées avec l'environnement]

qui permet à l'animal de tendre vers un "optimal grip" sur les multiples affordances pertinentes dans son environnement.

Par conséquent, il n'est plus nécessaire à ce moment de comprendre l'expérience passée et l'apprentissage comme la forme encodée de connaissances représentationnelles.

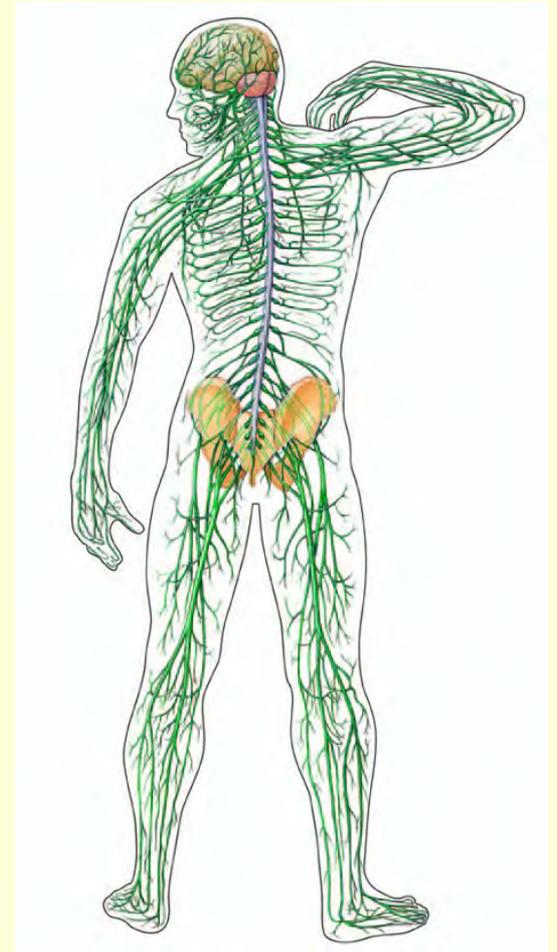
À la place, on peut les considérer comme étant manifestes dans les **habiletés anticipatoires dynamique** de l'animal pour agir de manière à améliorer son « grip » sur une situation !

« 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...

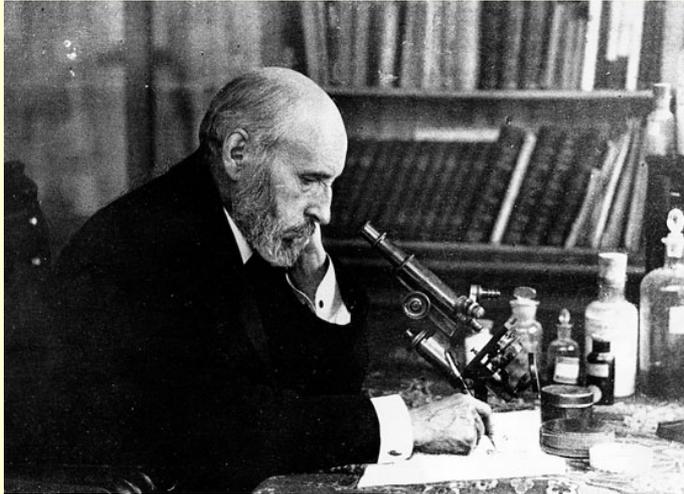


Cold Spring Harb Perspect Biol. **2012** Jun; 4(6): a005751.

## 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/> )

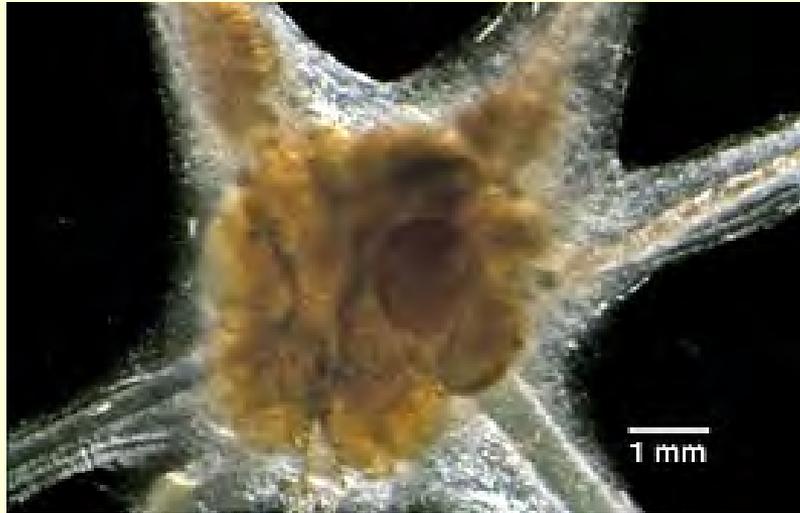
Pour étudier les changements neuronaux qui accompagnent l'apprentissage et la mémoire, il a fallu trouver des systèmes vivants où l'on pouvait les mettre en relation avec des formes d'apprentissage simples.

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

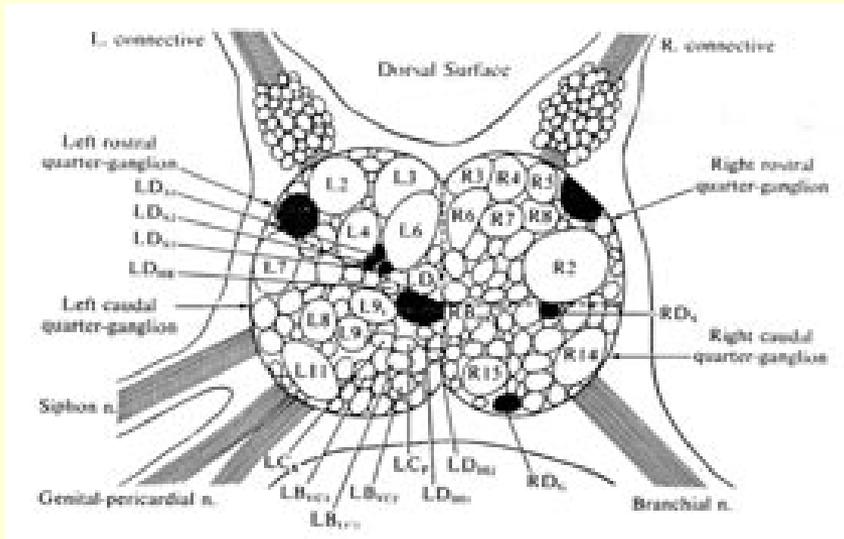
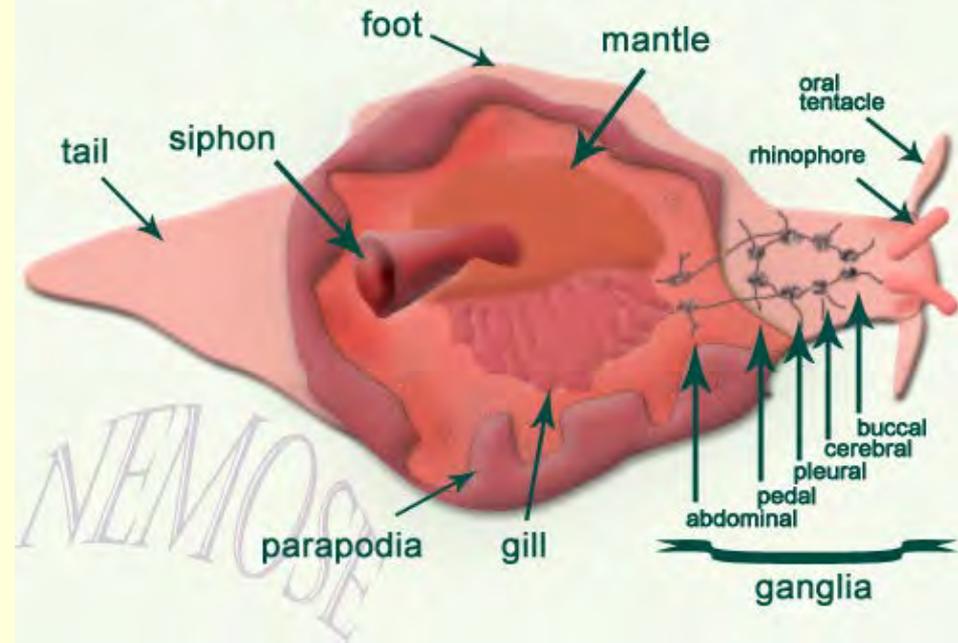
- the flexion reflex of cats ([Spencer et al. 1966](#));
- the eye-blink response of rabbits ([Thompson et al. 1983](#));
- and a variety of reflex behaviors in invertebrate systems, including **the gill-withdrawal reflex of *Aplysia* (Kandel and Tauc 1963)**;
- the escape reflex of *Tritonia* ([Willows 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](#)).



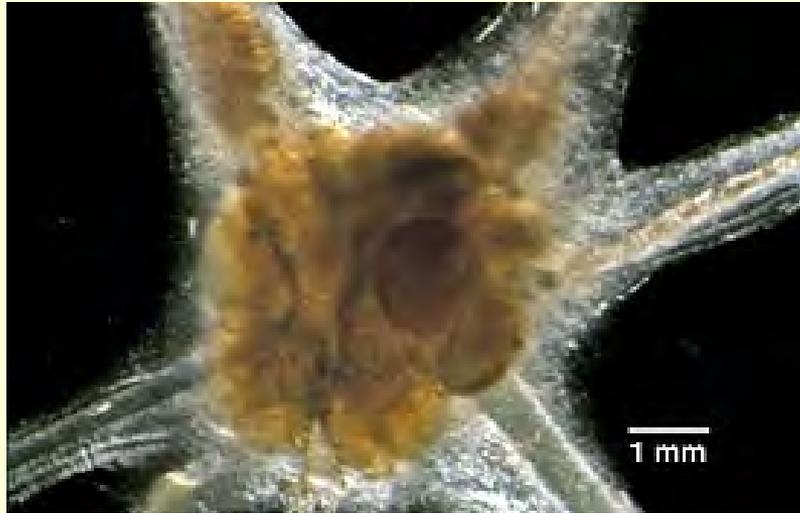
Des systèmes simples avec peu de neurones (20 000 pour l'Aplysie)



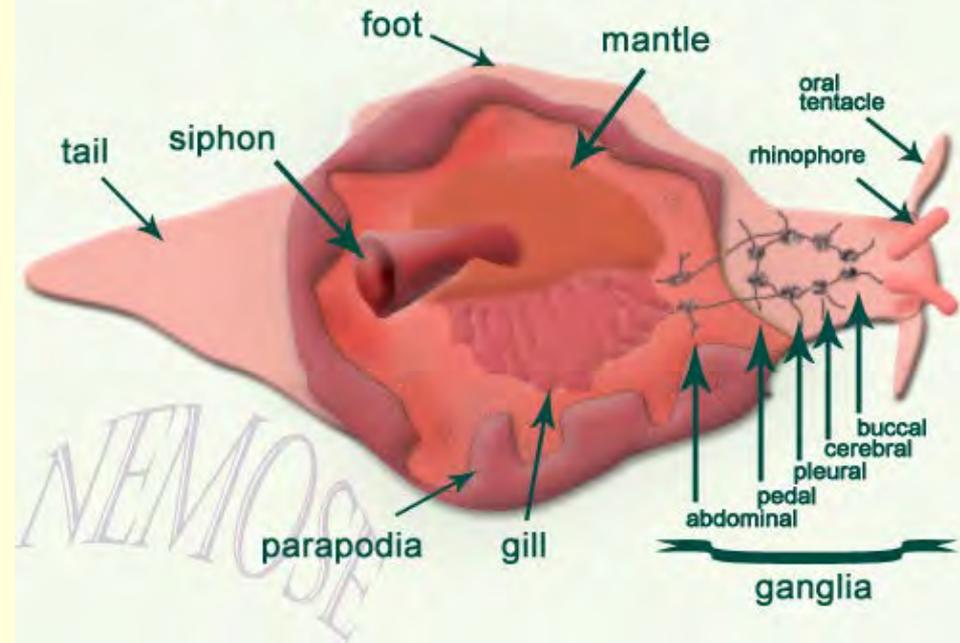
# *Aplysia californica*



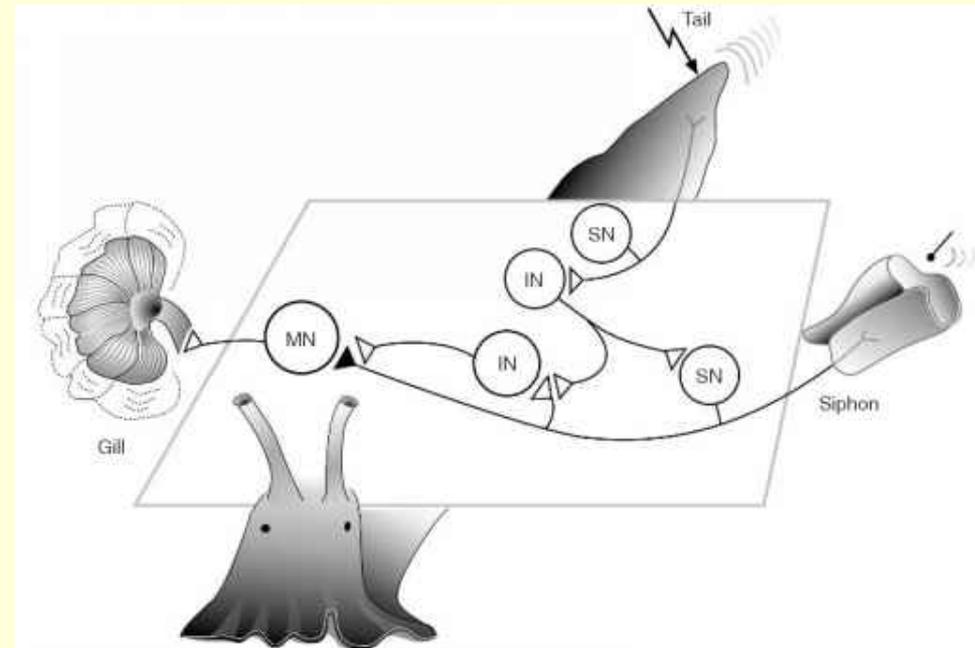
Des systèmes simples avec peu de neurones (20 000 pour l'Aplysie)



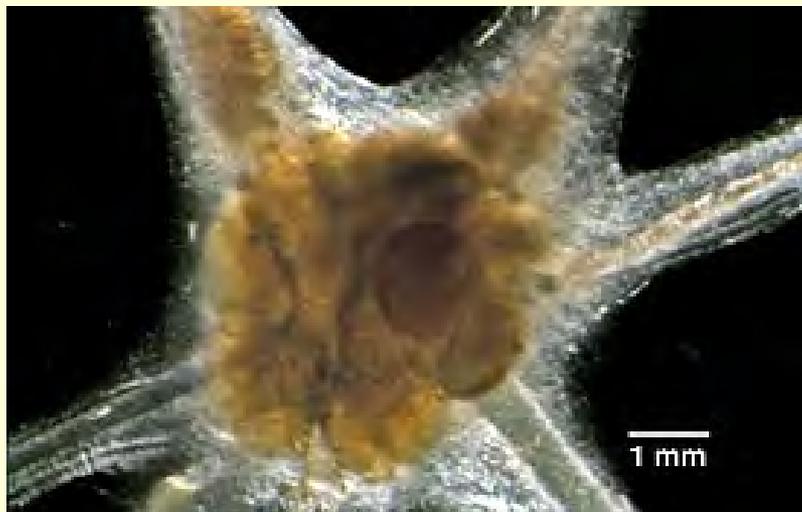
# *Aplysia californica*



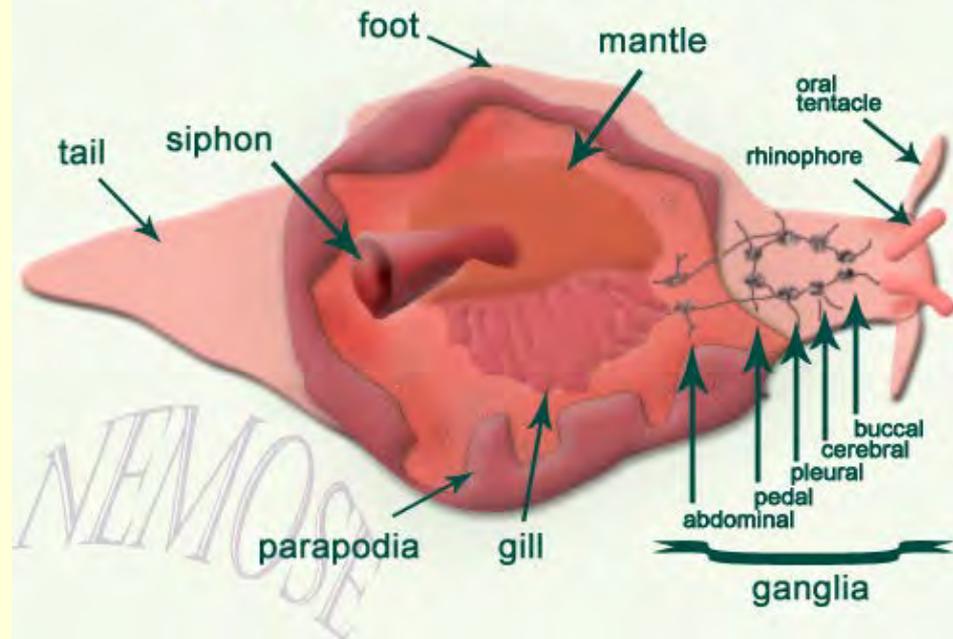
permettant d'identifier les sites dans les circuits nerveux où ont lieu les modifications.



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

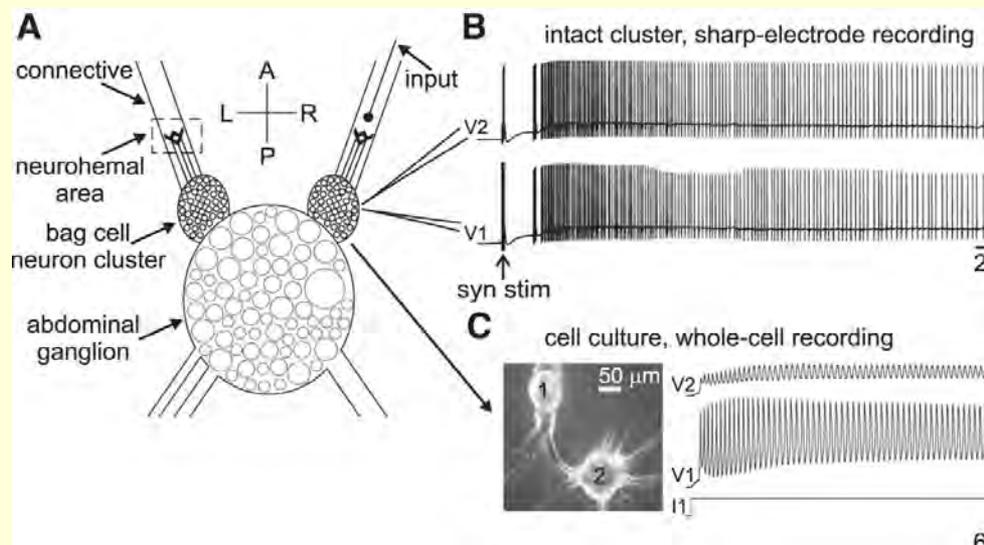


# *Aplysia californica*

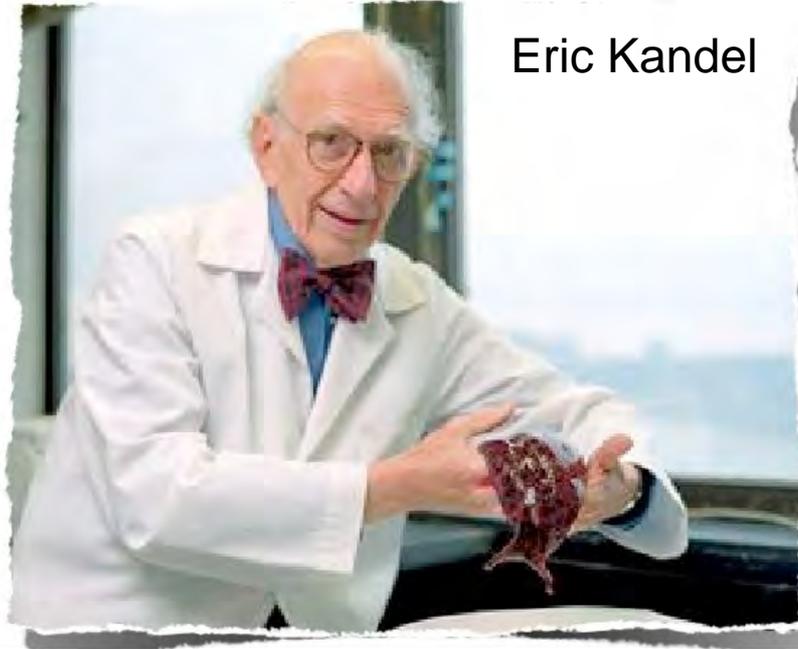


permettant d'identifier les sites dans les circuits nerveux où ont lieu les modifications

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

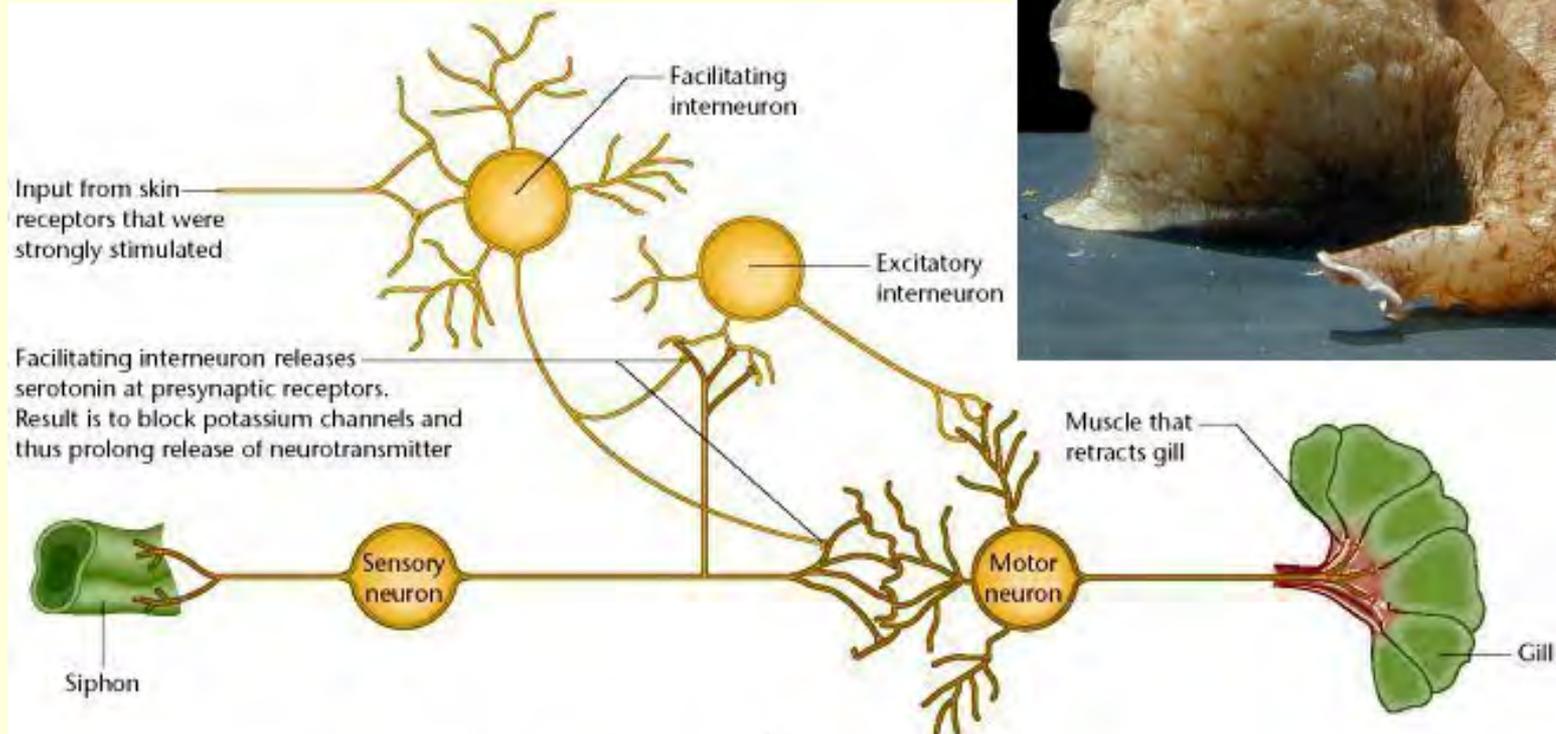
**Sur les épaules de Darwin**, par Jean Claude Ameisen  
**Dans l'oubli de nos métamorphoses**  
samedi 18 juin **2016**

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

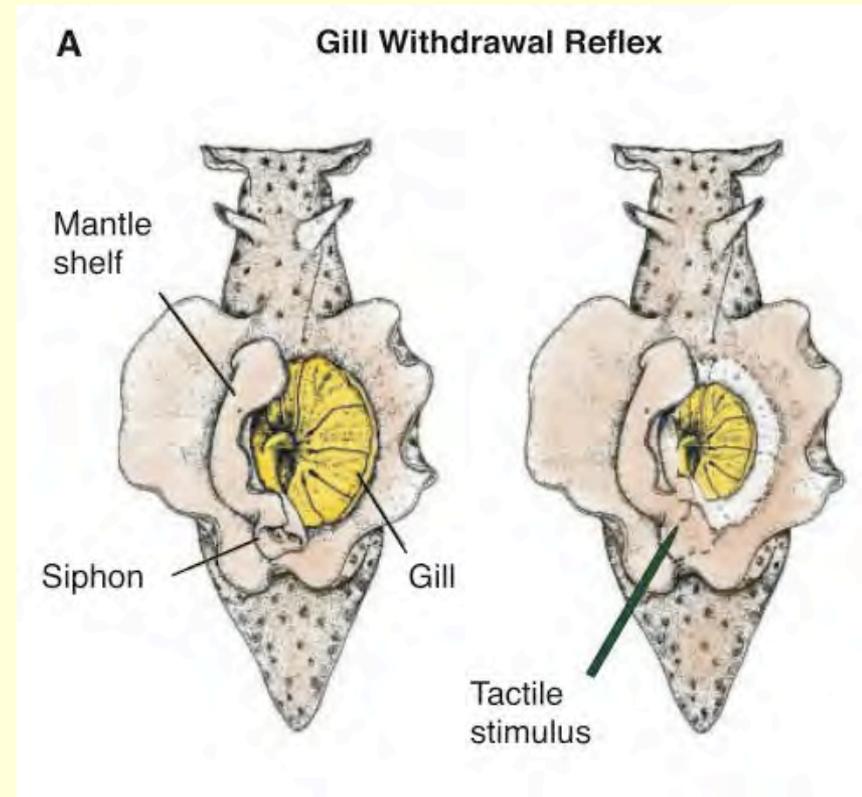
- Kandel E, Dudai Y, Mayford M. **The molecular and systems biology of memory**. Cell **2014**, 157:163-85.
- Eric Kandel. **The Age of Insight: The Quest to Understand the Unconscious in Art, Mind, and Brain, from Vienna 1900 to the Present**. Random House, **2012**.
- Eric Kandel. **In Search of Memory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

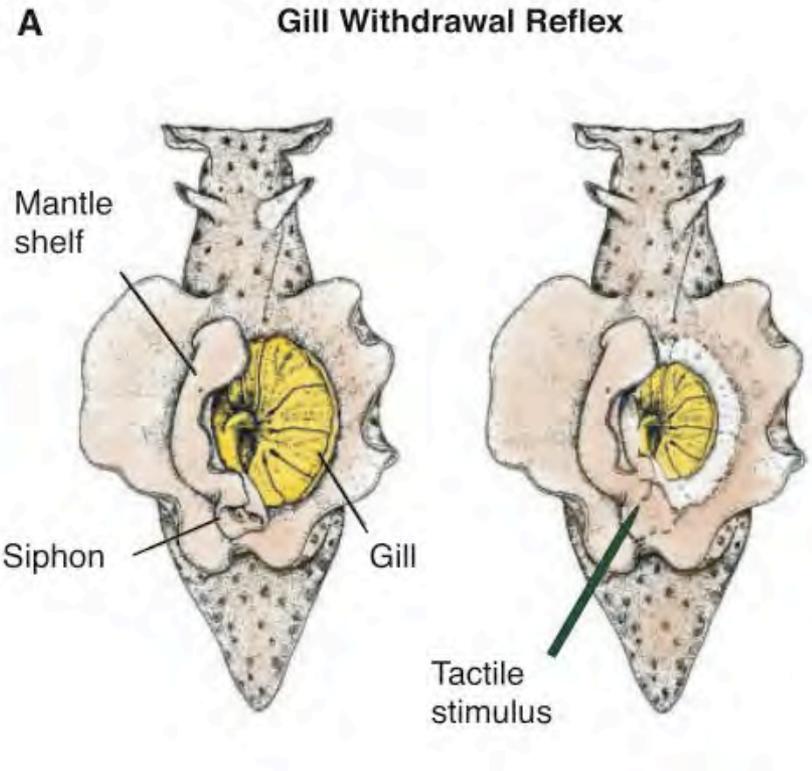
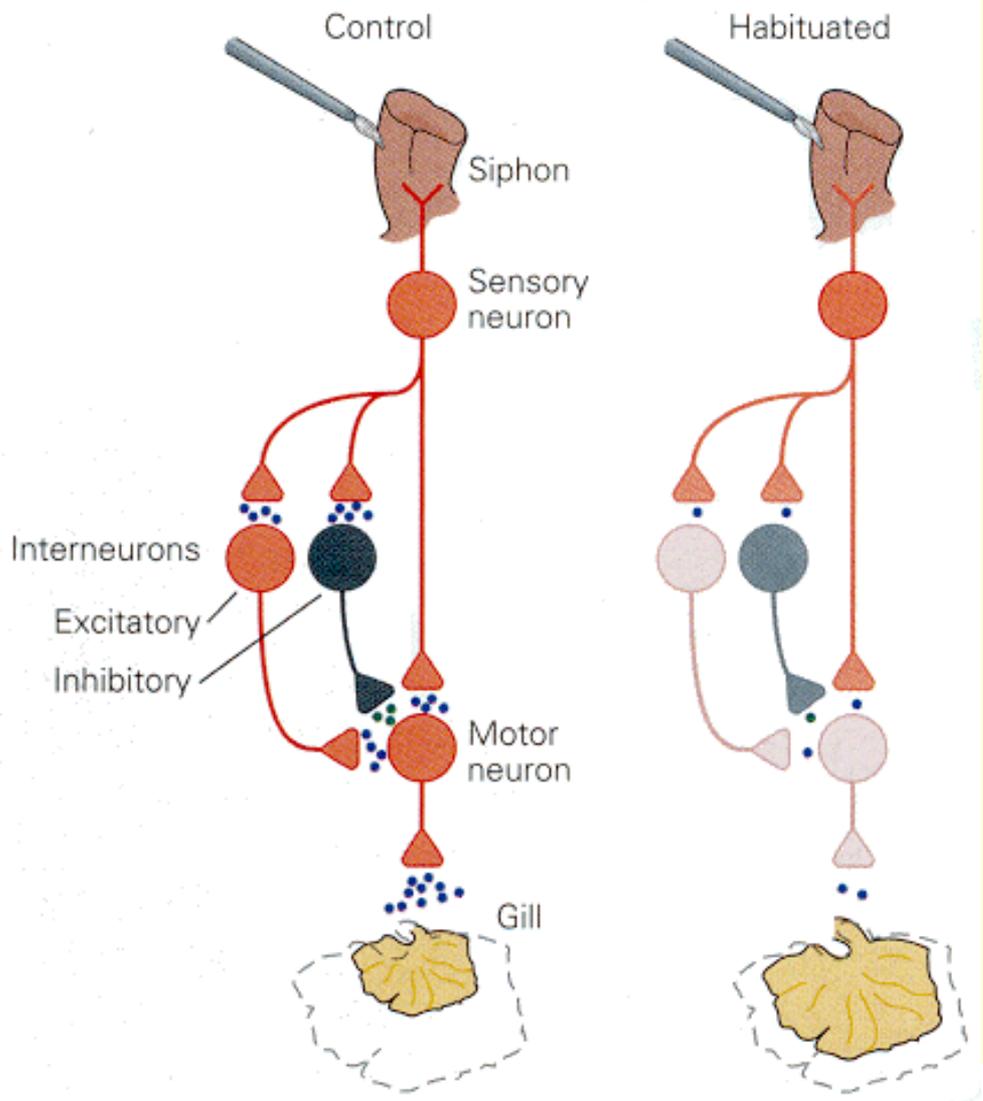


...on voit apparaître des formes  
simples d'apprentissage et de  
mémoire



## L'habituation

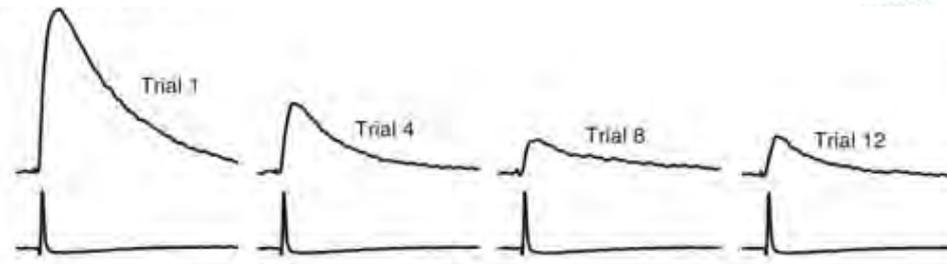
- Exemple chez l'humain :  
l'horloge que l'on n'entend plus



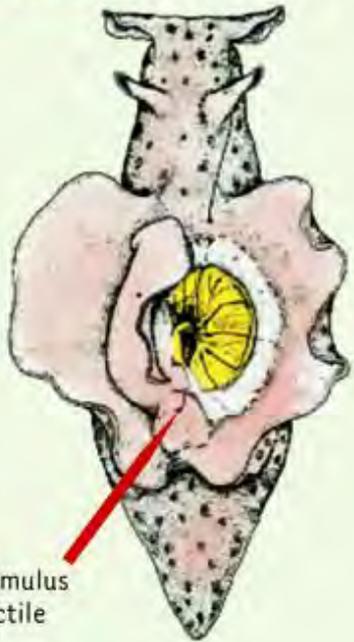
**L'habituation**

Au niveau synaptique :

**diminution de la libération des neurotransmetteurs.**

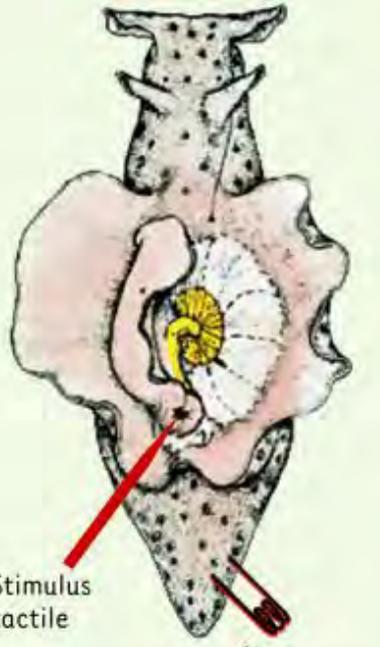


État de l'ouïe



Stimulus tactile

Sensibilisation



Stimulus tactile

Choc sur la queue

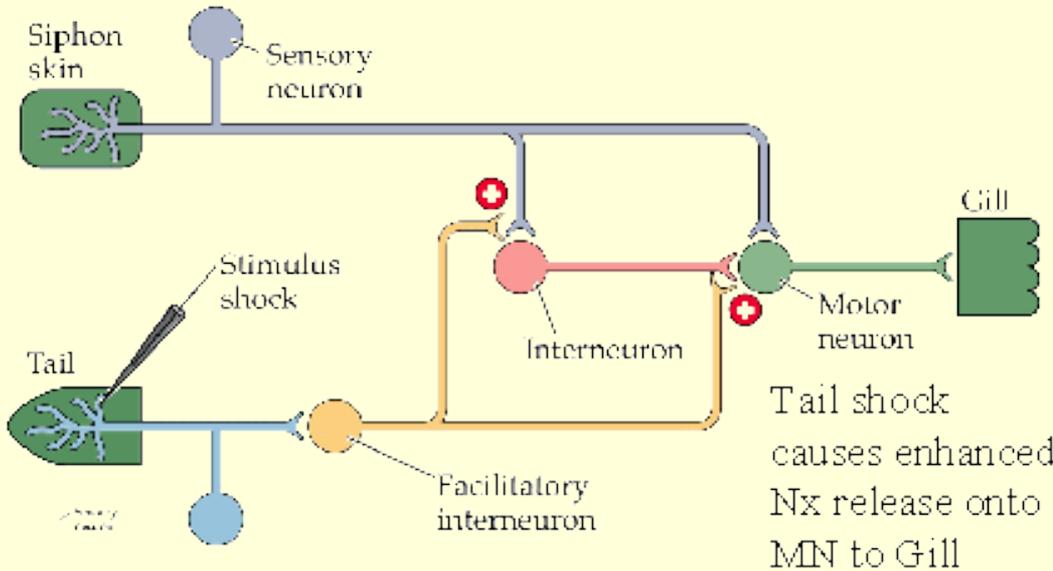
Autre mécanisme d'apprentissage :

## 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)



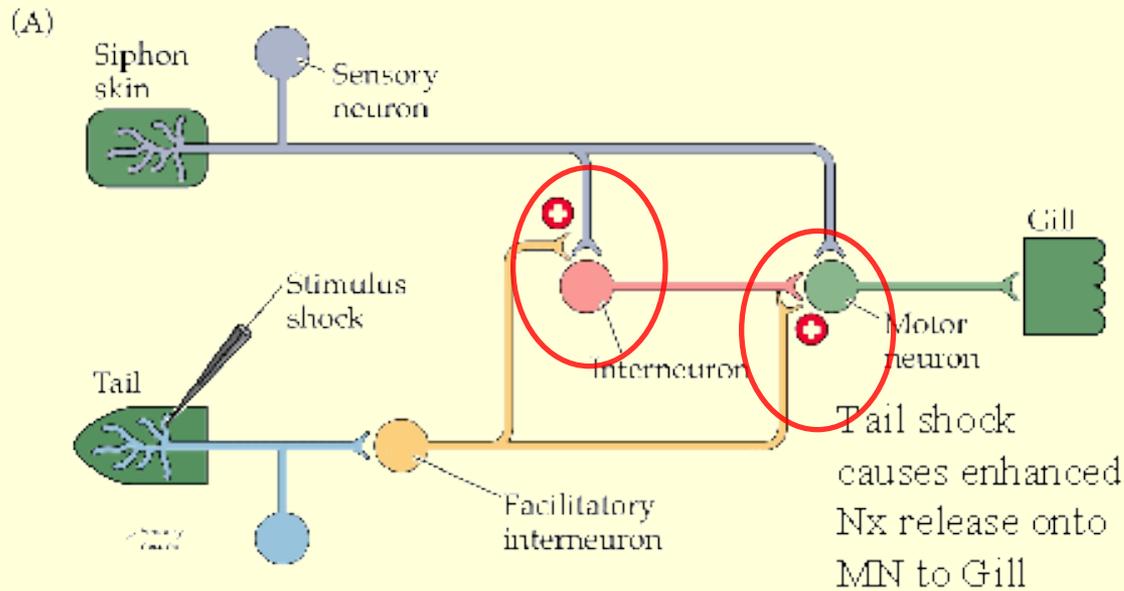
Autre mécanisme d'apprentissage :

La **sensibilisation**

Au niveau synaptique :

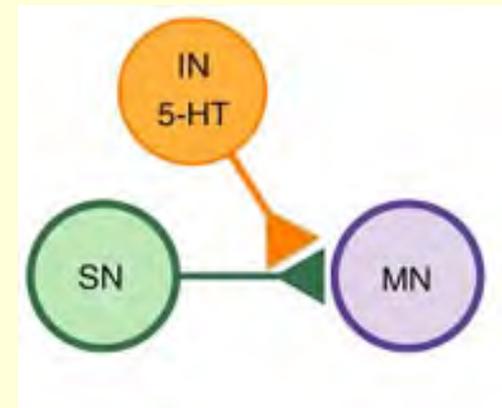
**augmentation de la libération des neurotransmetteurs.**

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



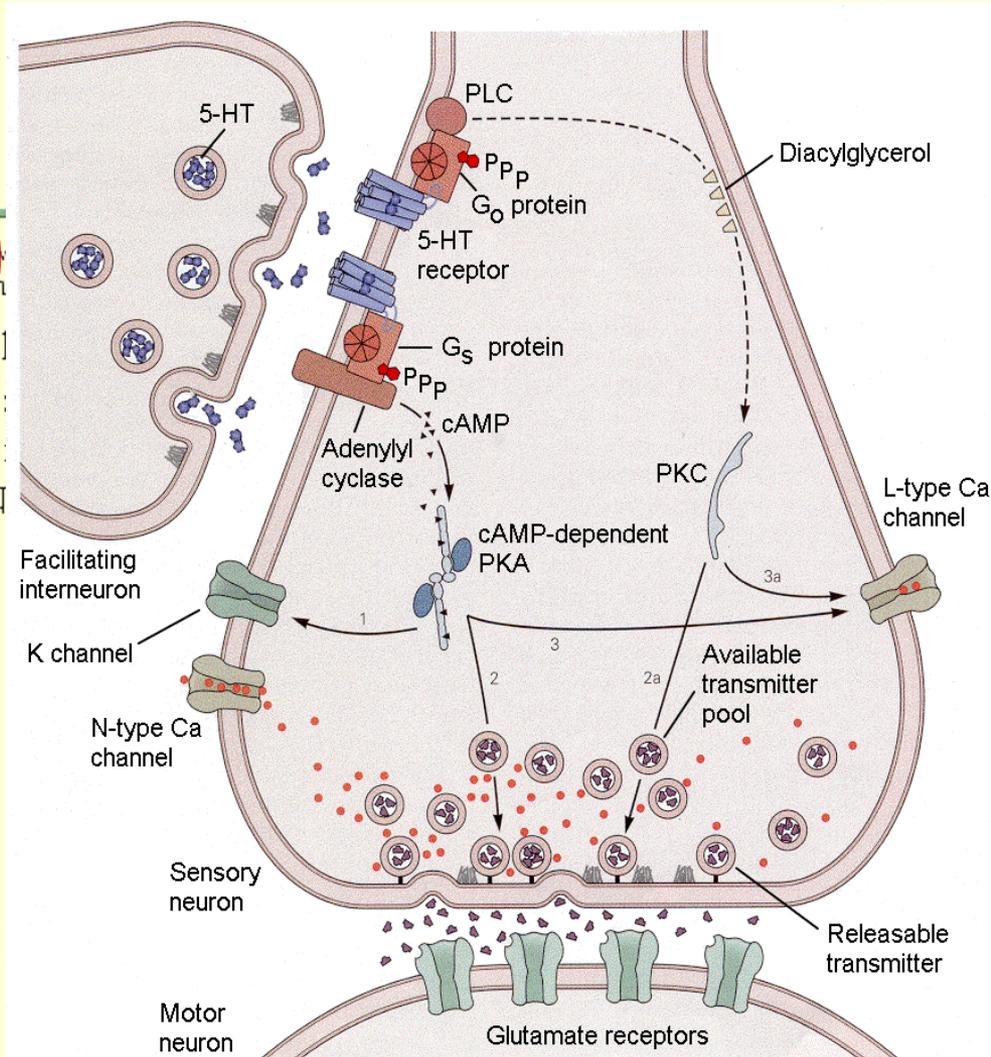
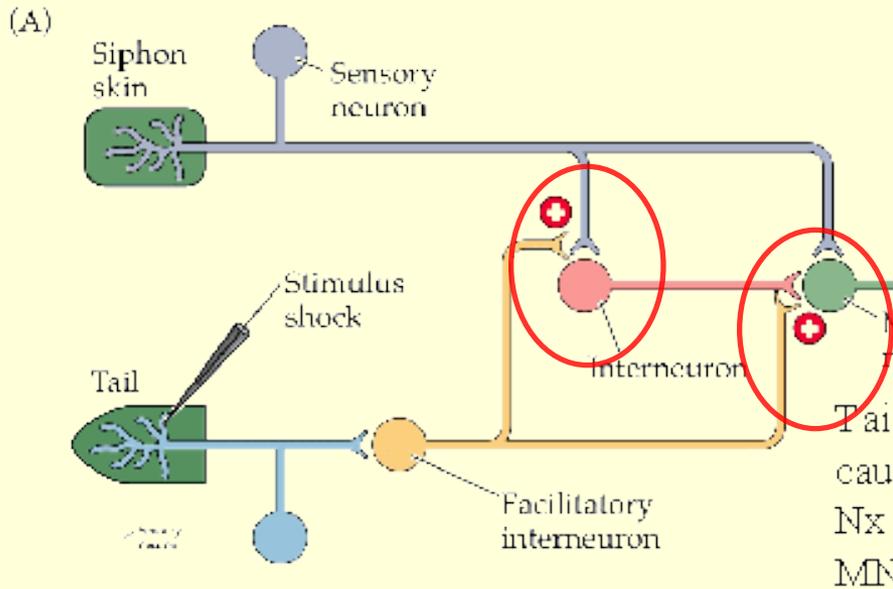
Autre mécanisme  
d'apprentissage :

## La sensibilisation



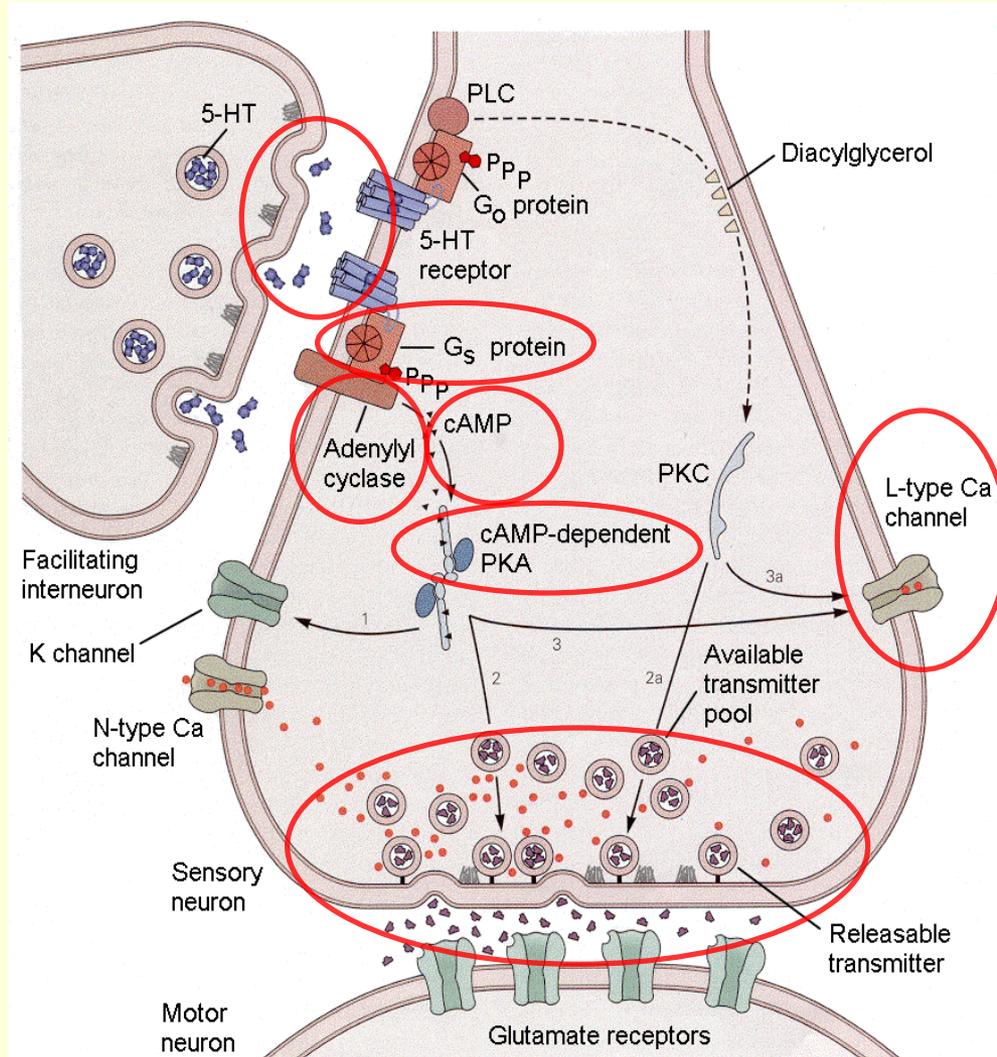
Autre mécanisme  
d'apprentissage non-associatif :

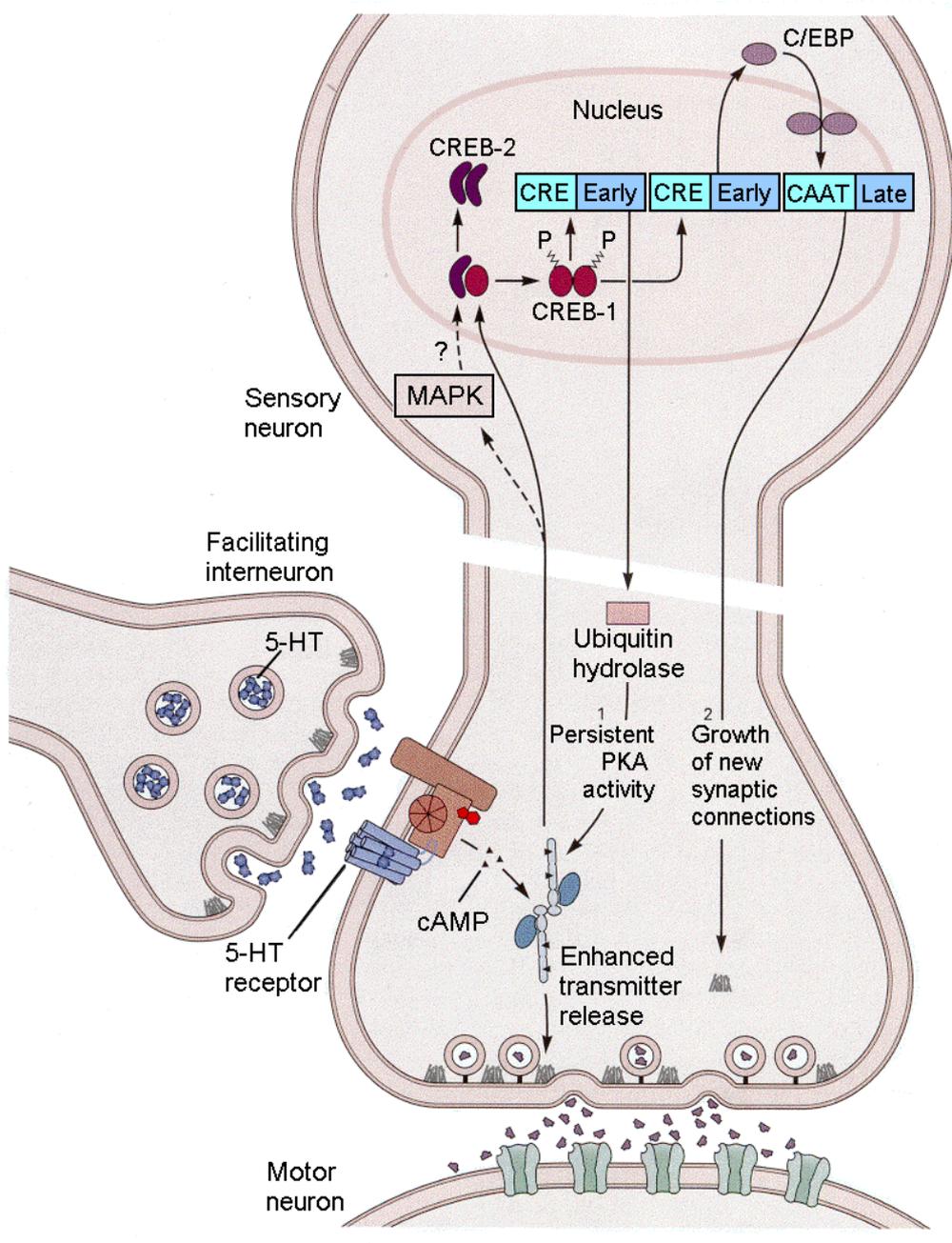
## La sensibilisation



Autre mécanisme  
d'apprentissage non-associatif :

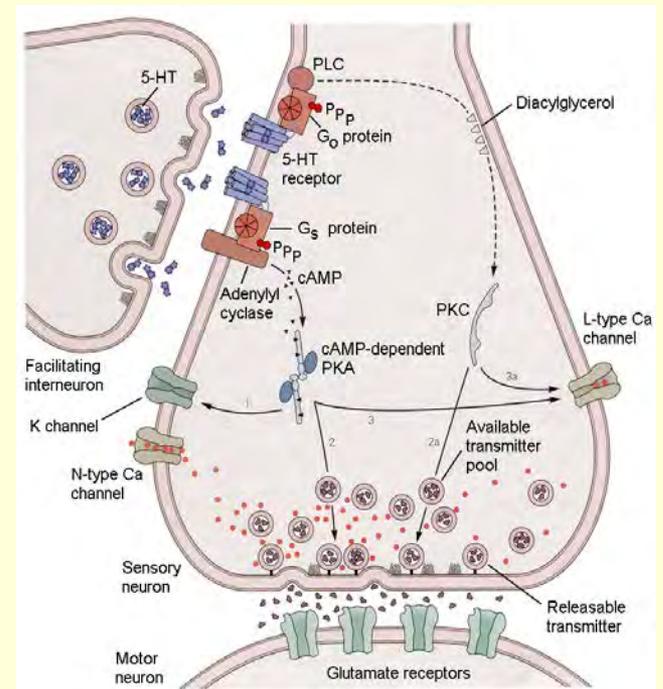
## La sensibilisation





Selon le nombre de stimulations,  
on peut avoir des changements  
à **court terme** dans la synapse

mais aussi à **long terme**  
dans le nombre des synapses



Et même chose pour l'habituation, à court et long terme...

# Mémoires

Associatives

Non associatives

*Conditionnement*

*classique et opérant*

**Habituation et Sensibilisation**

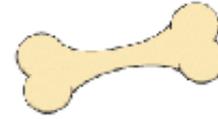
# Conditionnement classique

On apprend que 2 stimuli sont associés.

Before conditioning

**FOOD  
(UCS)**

**SALIVATION  
(UCR)**



**BELL**

**NO RESPONSE**



During conditioning

**BELL +  
FOOD  
(UCS)**

**SALIVATION  
(UCR)**

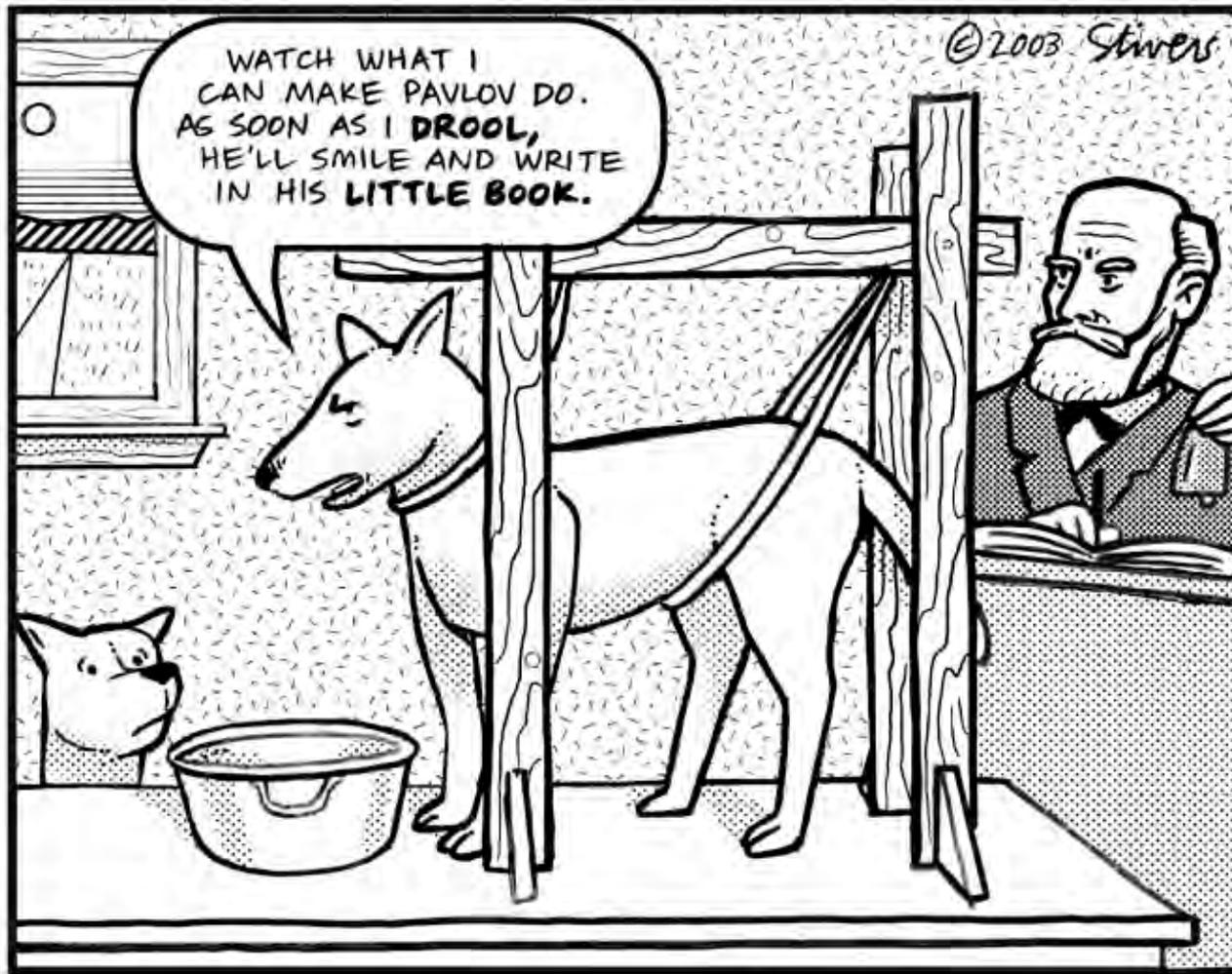


After conditioning

**BELL  
(CS)**

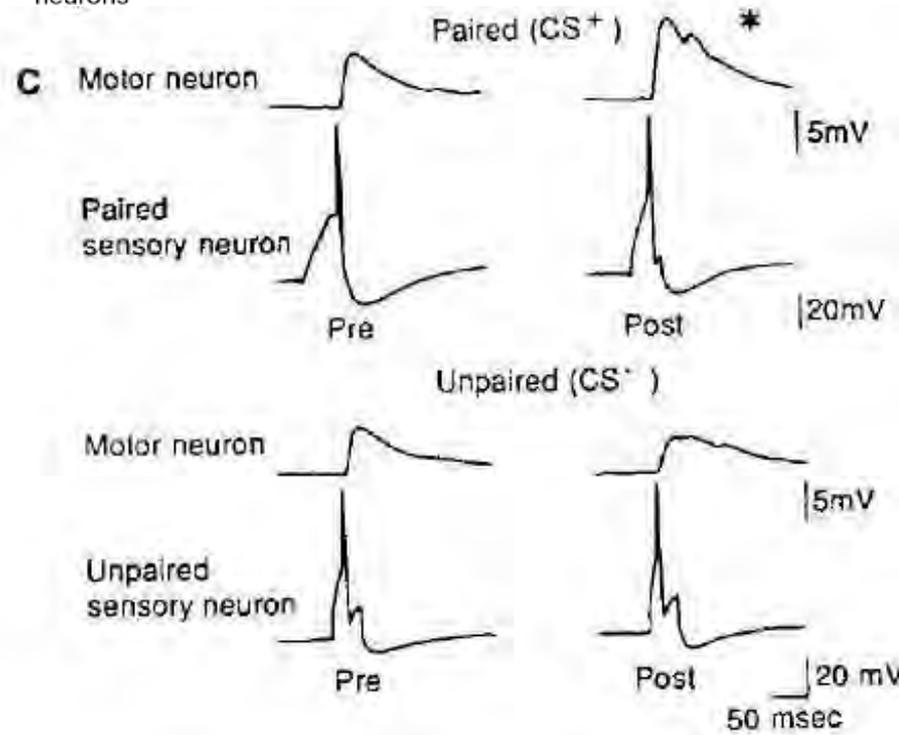
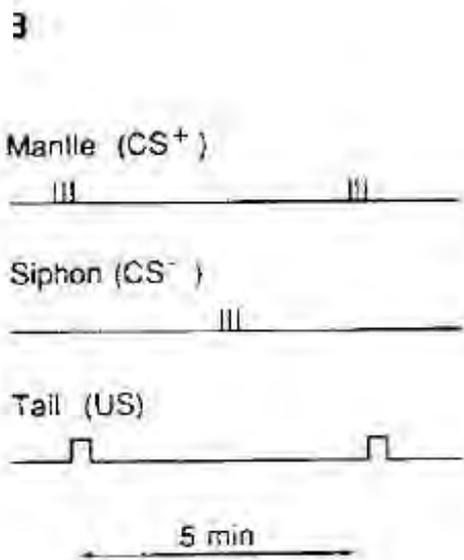
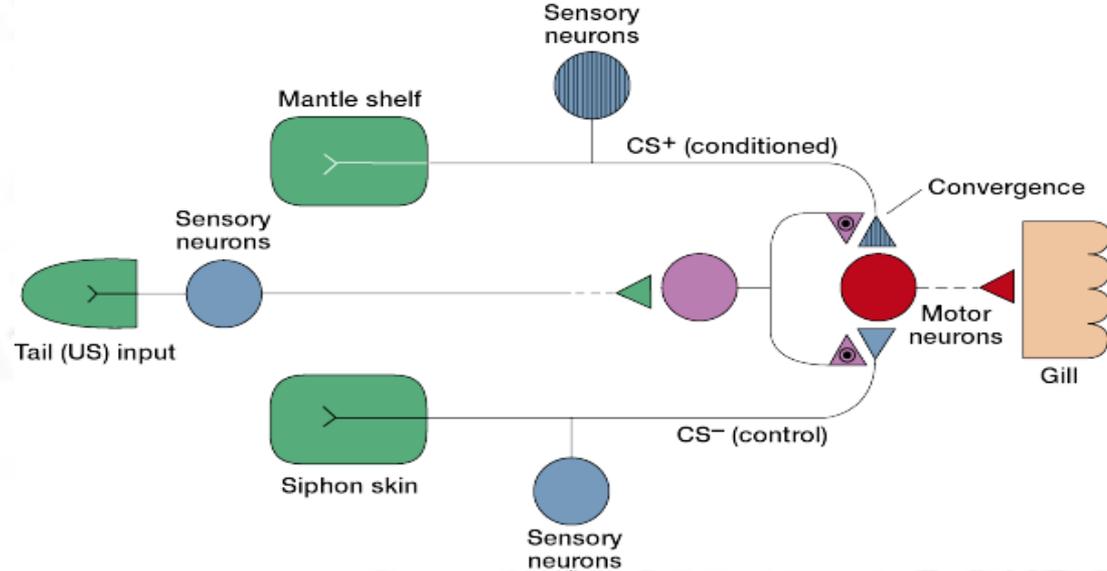
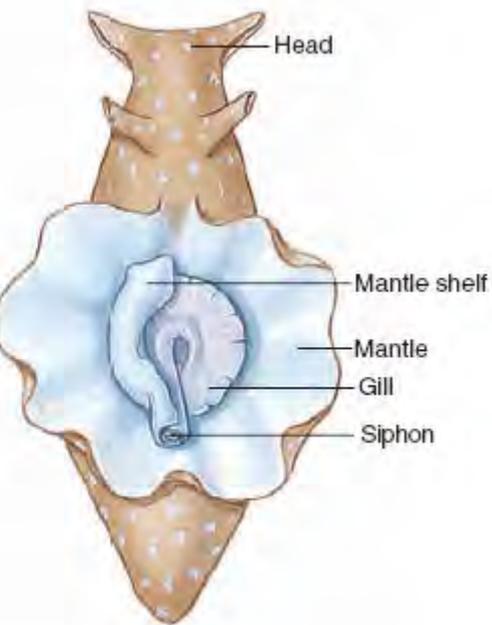
**SALIVATION  
(CR)**





WATCH WHAT I  
CAN MAKE PAVLOV DO.  
AS SOON AS I **DROOL**,  
HE'LL SMILE AND WRITE  
IN HIS **LITTLE BOOK**.

©2003 Stivers



Conditionnement classique...

...déjà chez l'aplysie...

...et jusque chez l'humain !

Par exemple, les “métaphores primaires” chez Lakoff et Johnson dont on va parler à la séance 13.

Ces auteurs ont proposé que nos métaphores les plus élémentaires étaient apprises automatiquement et inconsciemment par association dans notre jeune enfance.

Exemple : l'expérience de l'**affection** maternelle pour un enfant survient typiquement avec celle de la **chaleur** du corps de la mère qui le presse contre elle.



Par conséquent, l'association entre les deux domaines d'expérience se crée dans les réseaux neuronaux grâce à la plasticité neuronale.

Et plus tard dans la vie, ces associations vont continuer comme une métaphore quand on parle d'un “sourire chaleureux” ou d'un “ami proche”...

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

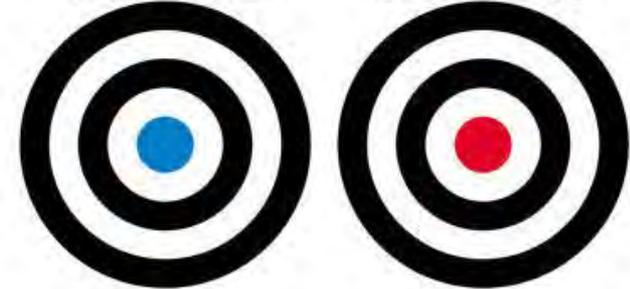


« Je suis effrayé par les automatismes qu'il est possible de créer à son insu dans le système nerveux d'un enfant.

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

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.



*"Tant qu'on n'aura pas diffusé très largement à travers les Hommes de 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)

www.elogedelasuite.net

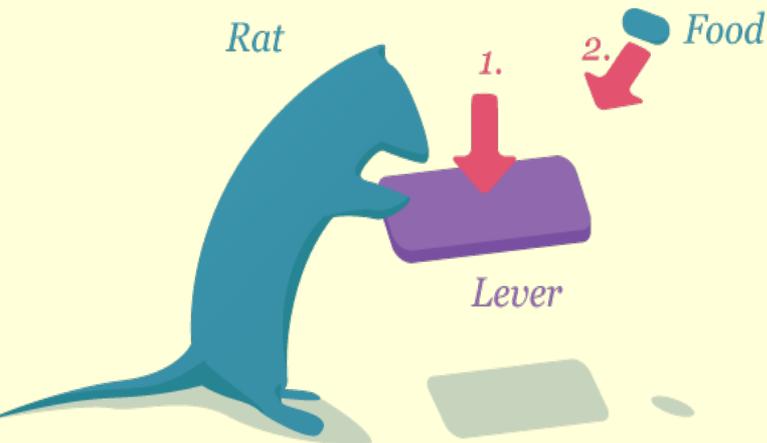
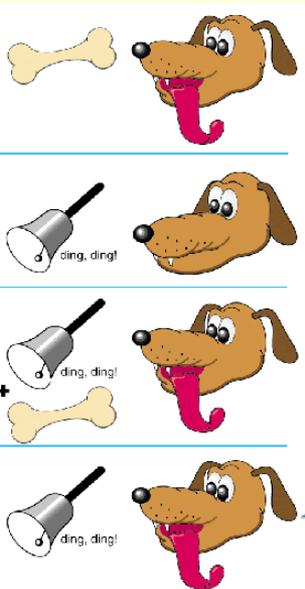
Né en 1914, Henri Laborit fut d'abord chirurgien de la marine française où il bouscula plusieurs concepts de la médecine.

# Mémoires

## Associatives

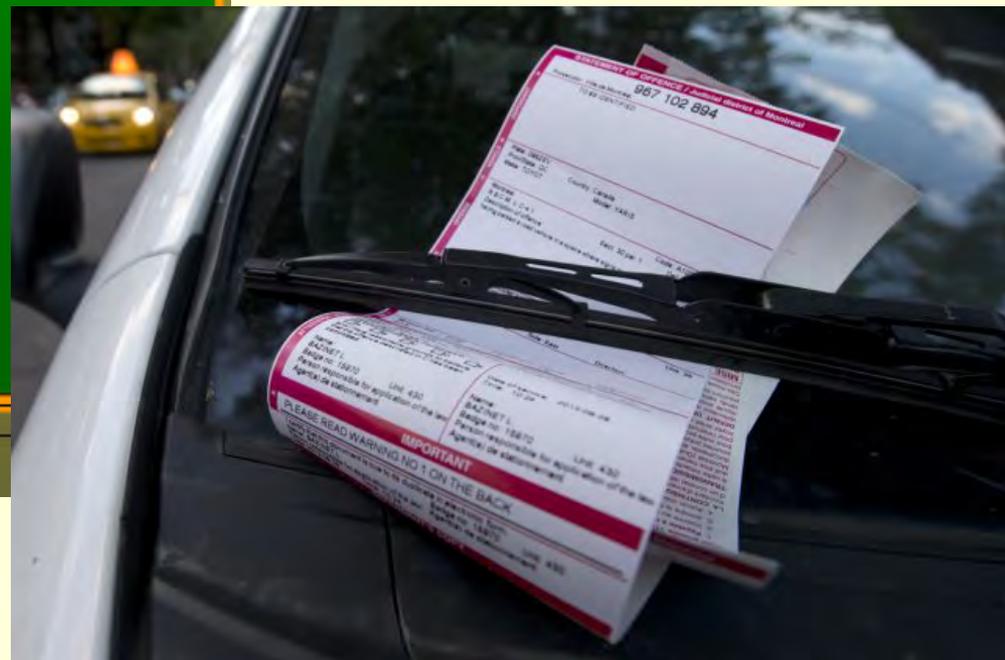
### Conditionnement

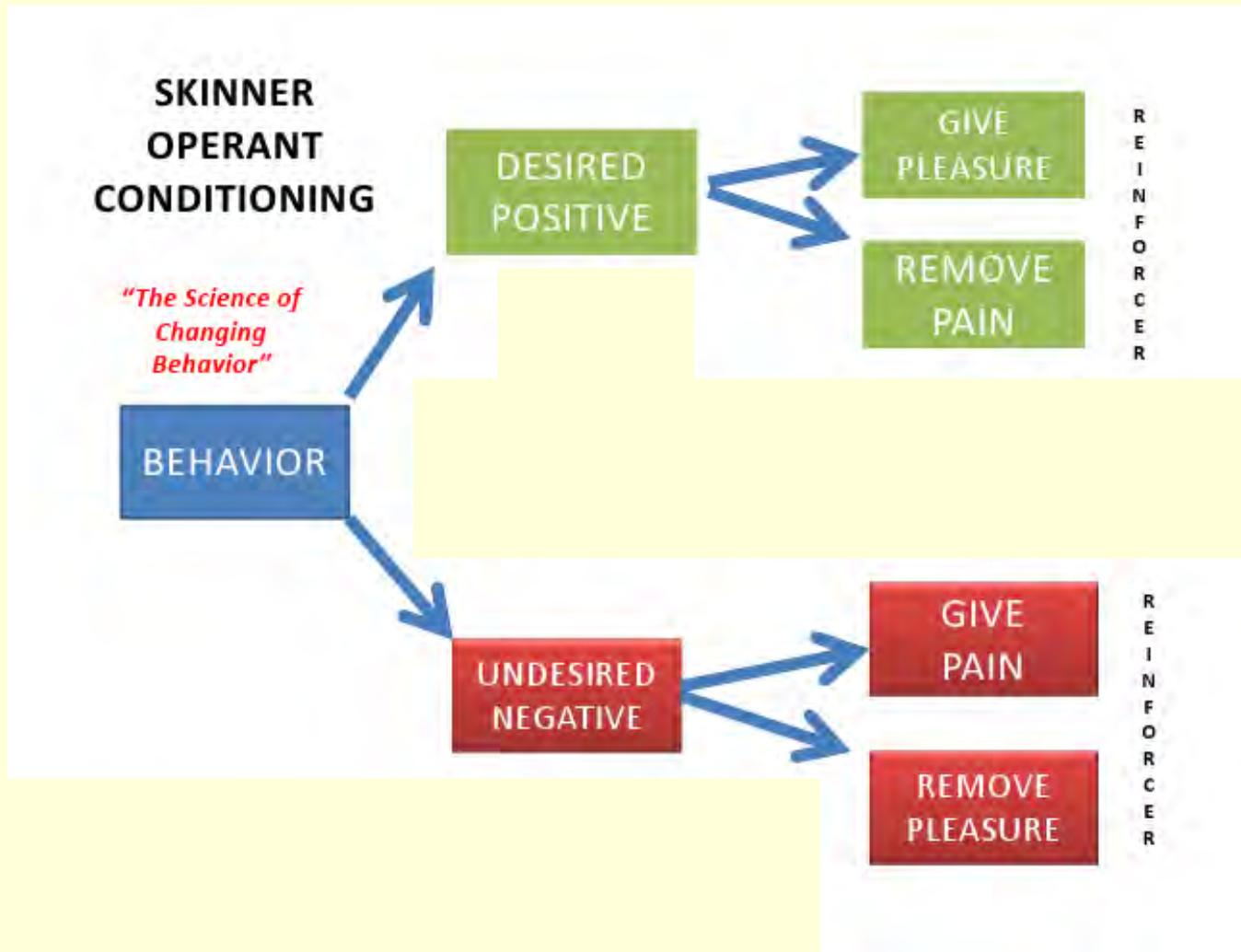
**classique** et **opérant positif**  
(récompense)



# 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

Habiletés et habitudes (etc.)  
Inconscient  
Savoir faire (know how)  
Ancien  
Apprentissage graduel  
Représentation non explicite du passé  
Information modale  
Non dépendant du lobe temporal médian

« on apprend sans  
s'en rendre compte »

**Implicite (Non-déclarative)**

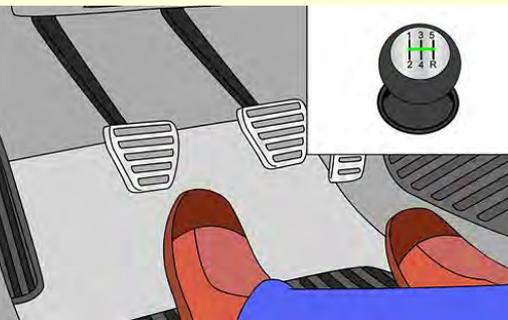
Non associatives

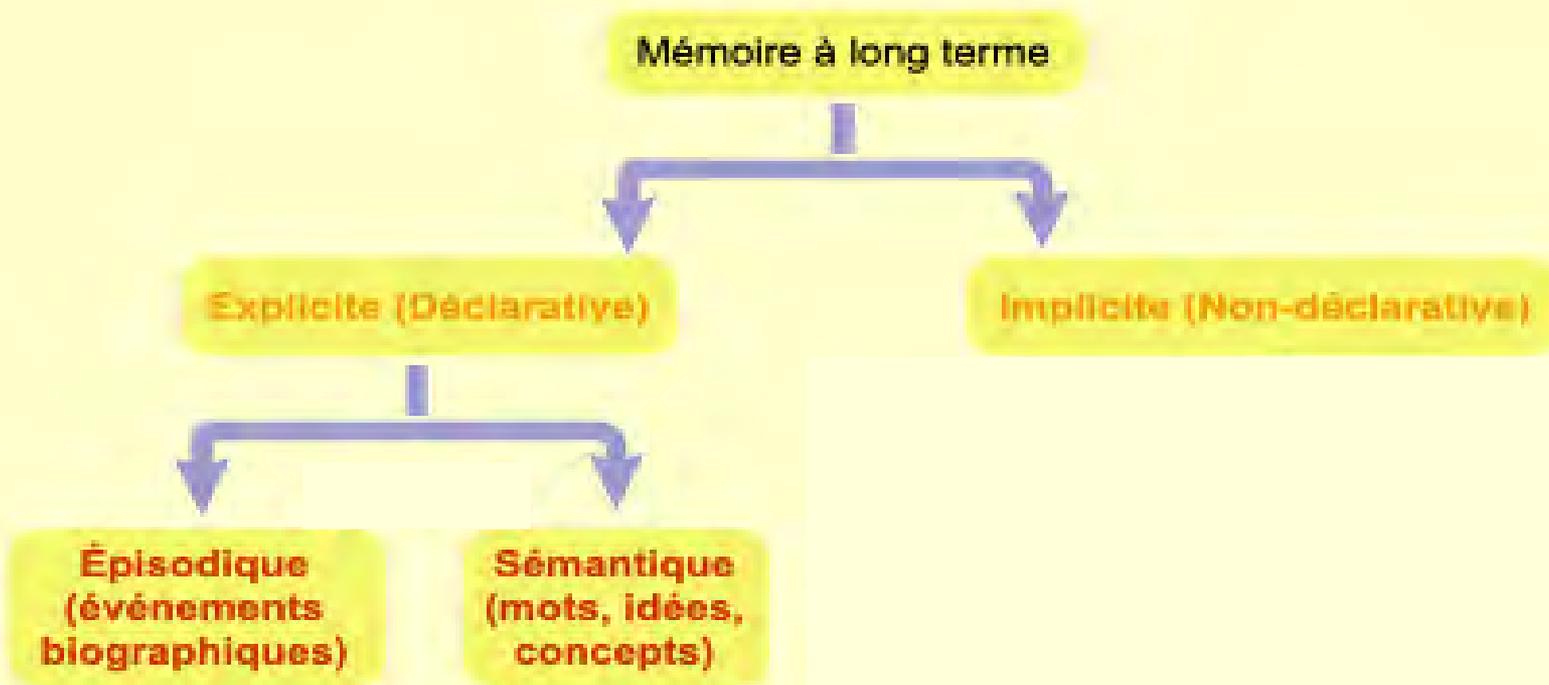
**Habitude  
Sensibilisation**

Associatives

**Conditionnement  
classique et opérant**

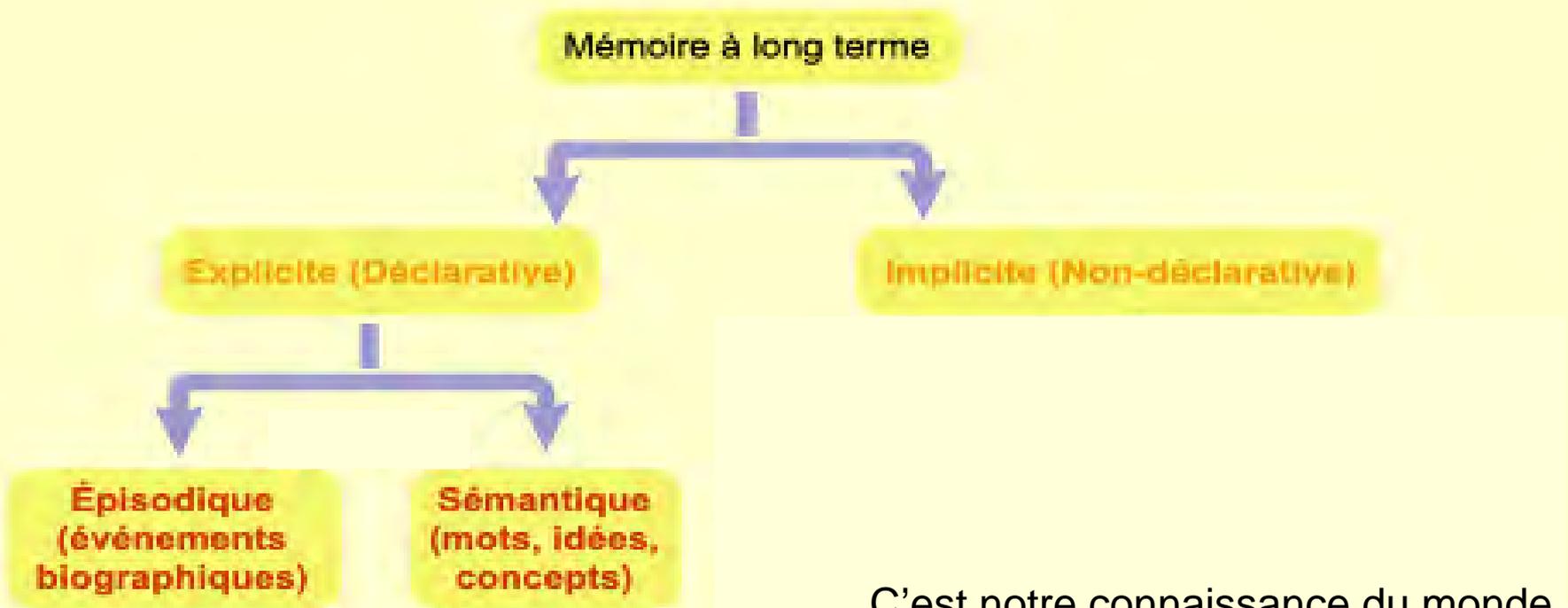
**Procédurale  
(habiletés)**





Conscient (phénoménologie du souvenir)  
Savoir propositionnel (know that)  
Plus récent  
Apprentissage instantané  
Représentation explicite du passé  
Information multimodale  
Dépendant du lobe temporal médian

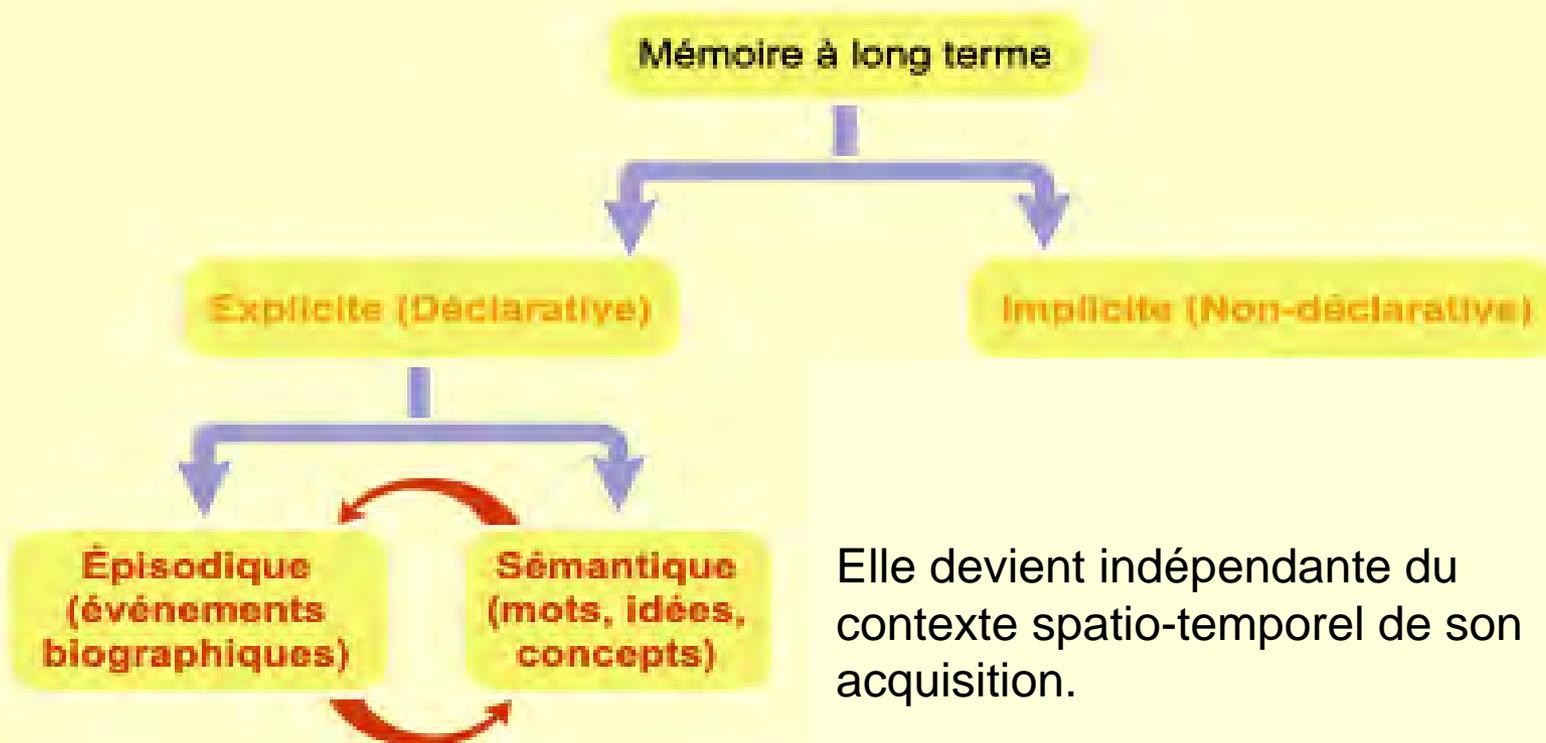
On est l'acteur des événements  
qui sont mémorisés avec tout leur contexte et leur charge émotionnelle.



La mère de Toto...

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

- Conscient (phénoménologie du savoir)
- Savoir propositionnel (know that)
- Récent
- Apprentissage graduel
- Représentation non explicite du passé
- Information amodale
- Dépendant du lobe temporal médian



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

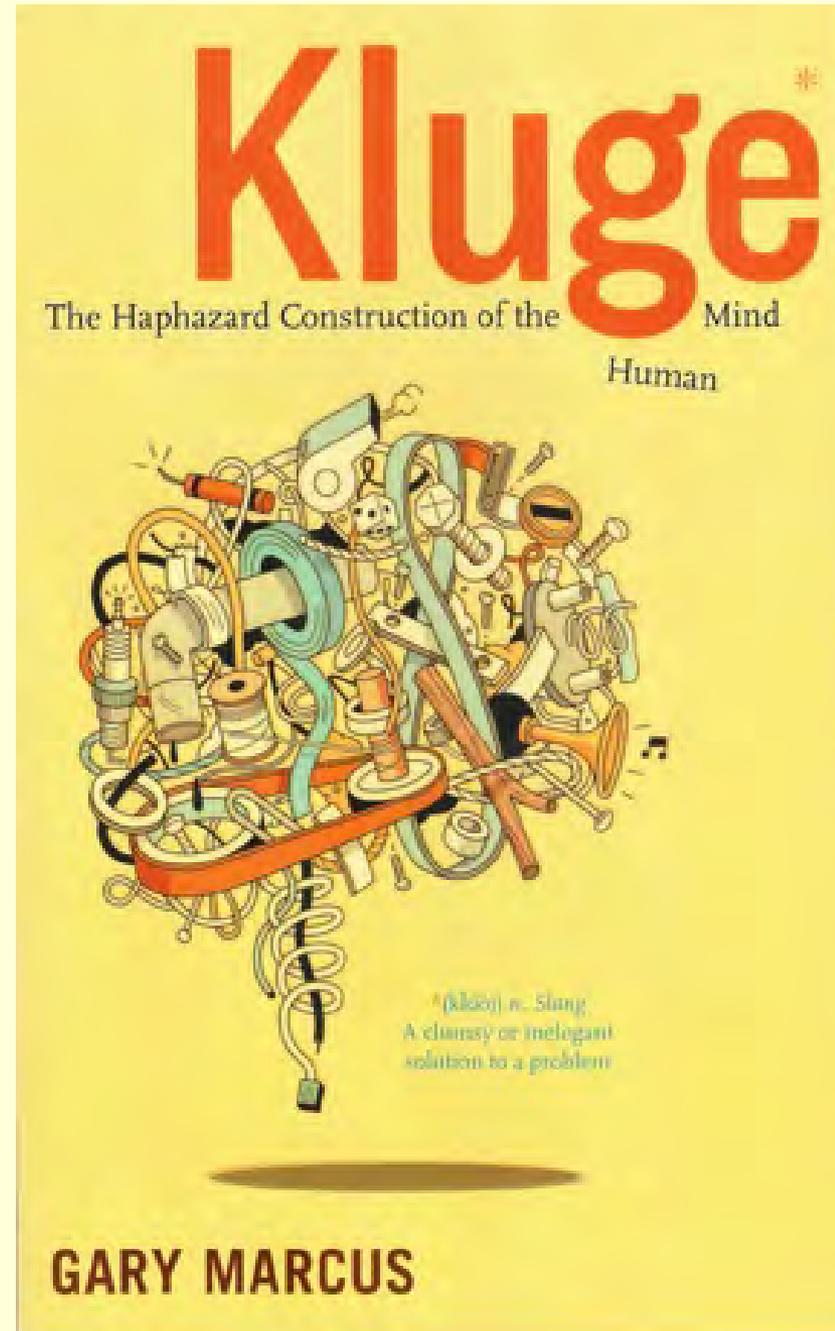
**Conditionnement**  
**classique et opérant**

**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

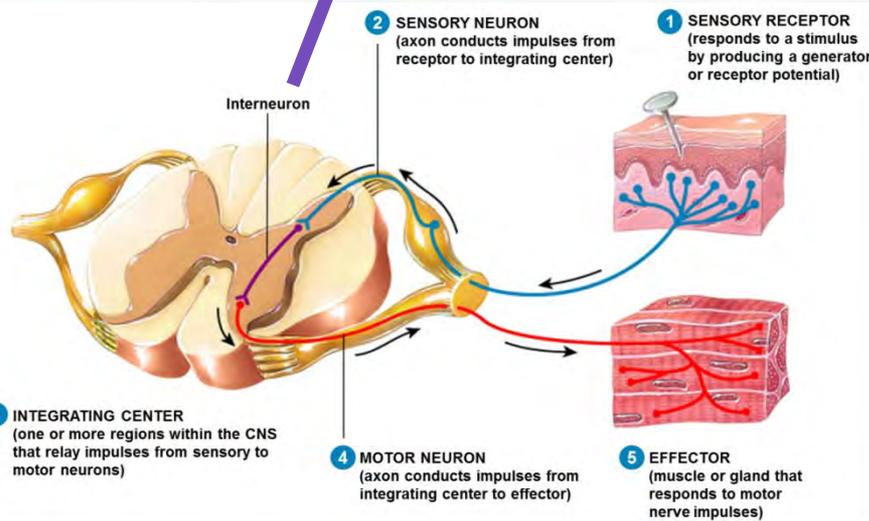
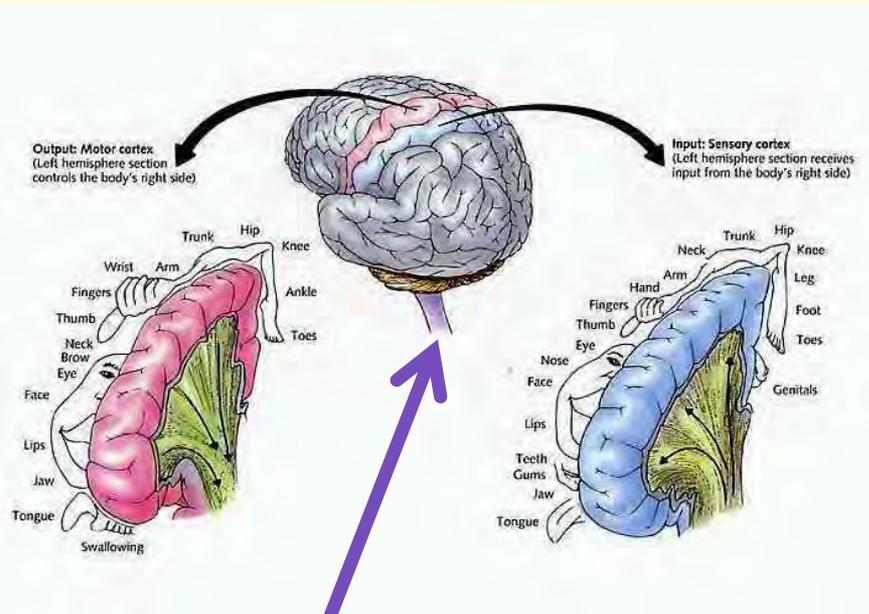
Implicite (Non-déclarative)

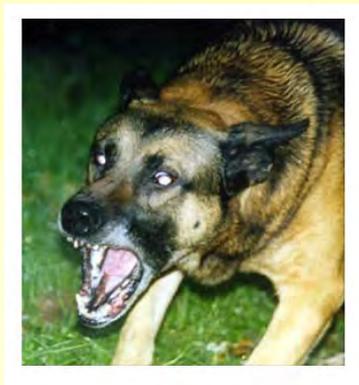
Non associatives

**Habituation**  
**Sensibilisation**

Associatives

**Conditionnement classique**



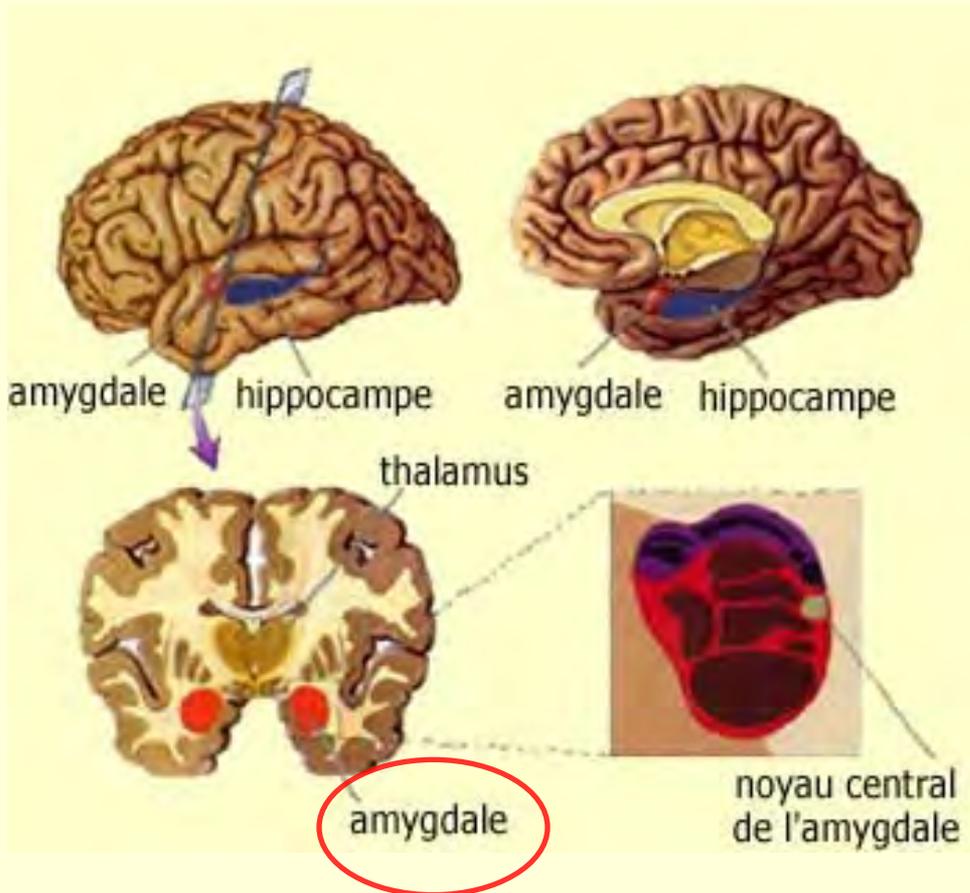


Mémoire à long terme



Implicite (Non-déclarative)

Peur conditionnée



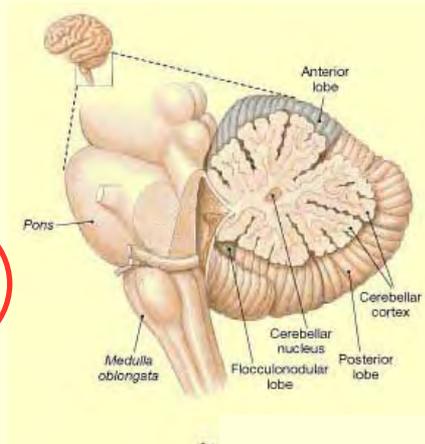
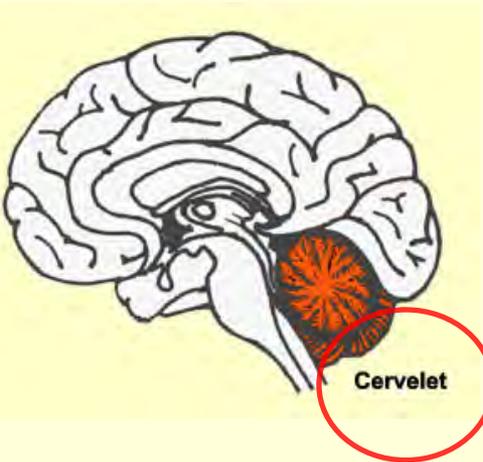
Non associatives

**Habituation**  
**Sensibilisation**

Associatives

**Conditionnement**  
**classique**

## Mémoire à long terme



Implicite (Non-déclarative)

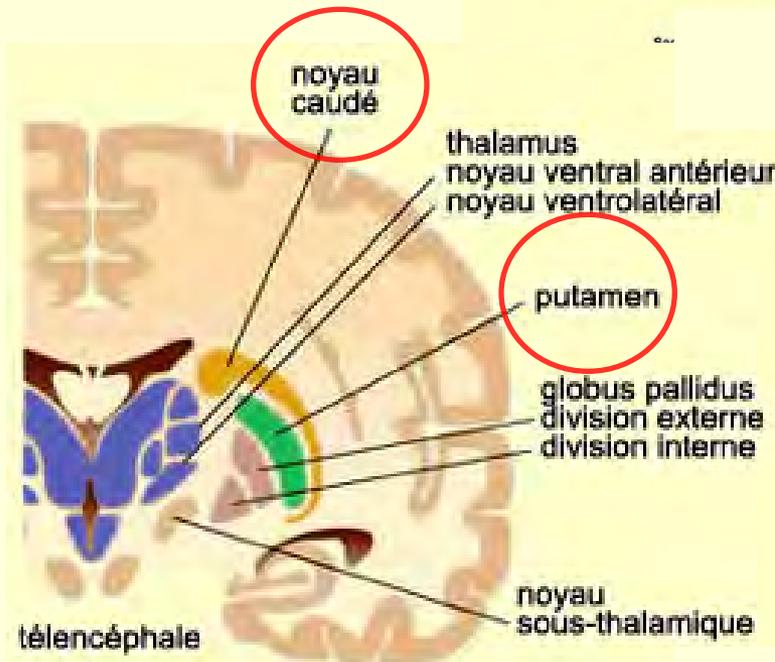
**Le BLOGUE** du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

Mardi, 13 octobre 2015

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

**Conditionnement opérant**

**Procédurale**  
(habiletés)



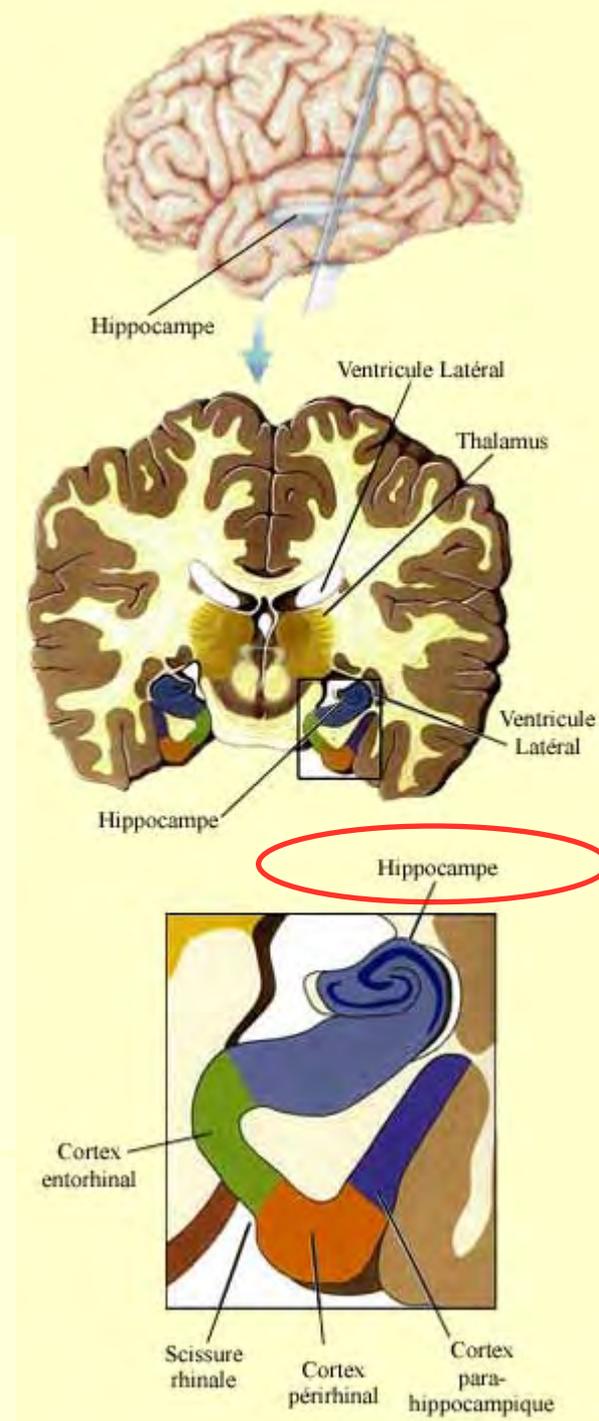
Mémoire à long terme

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](#)).

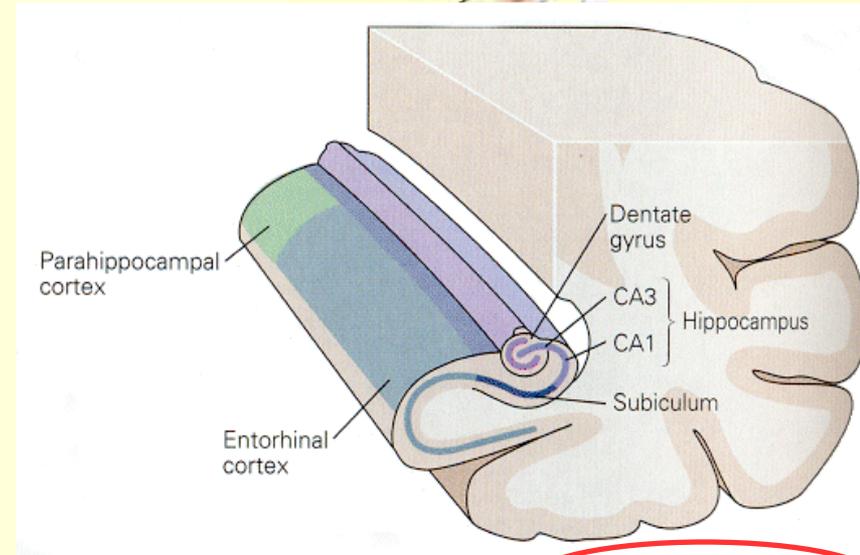
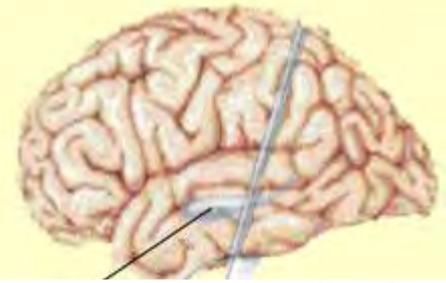


# Mémoire à long terme

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)

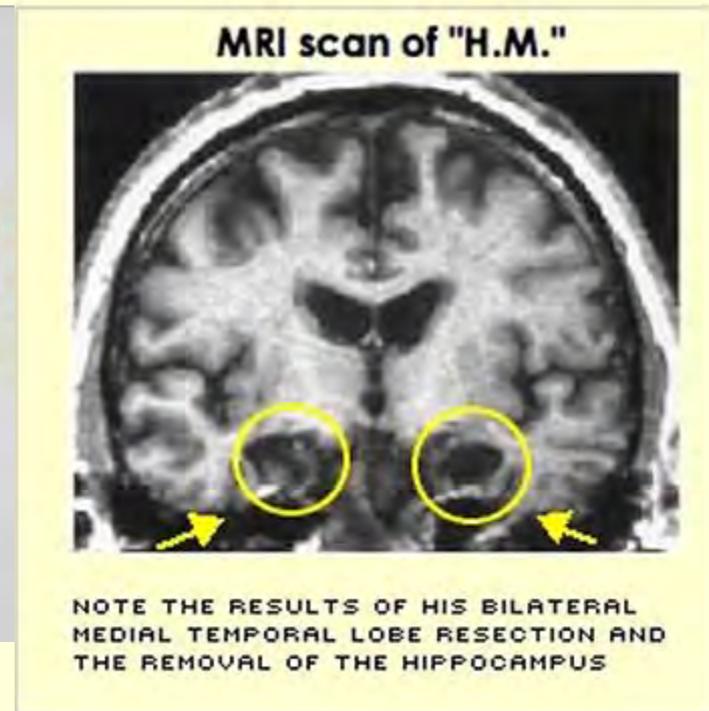
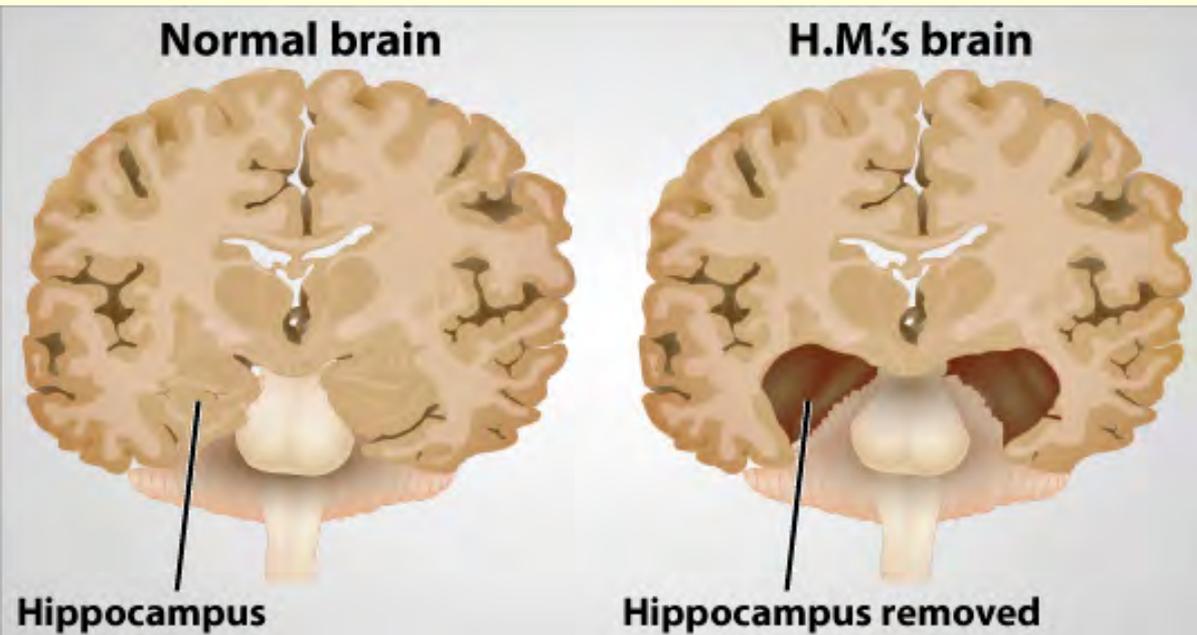


Brenda Milner, neuropsychologue à l'Université McGill Photo : Institut de neurologie de Montréal / Université McGill

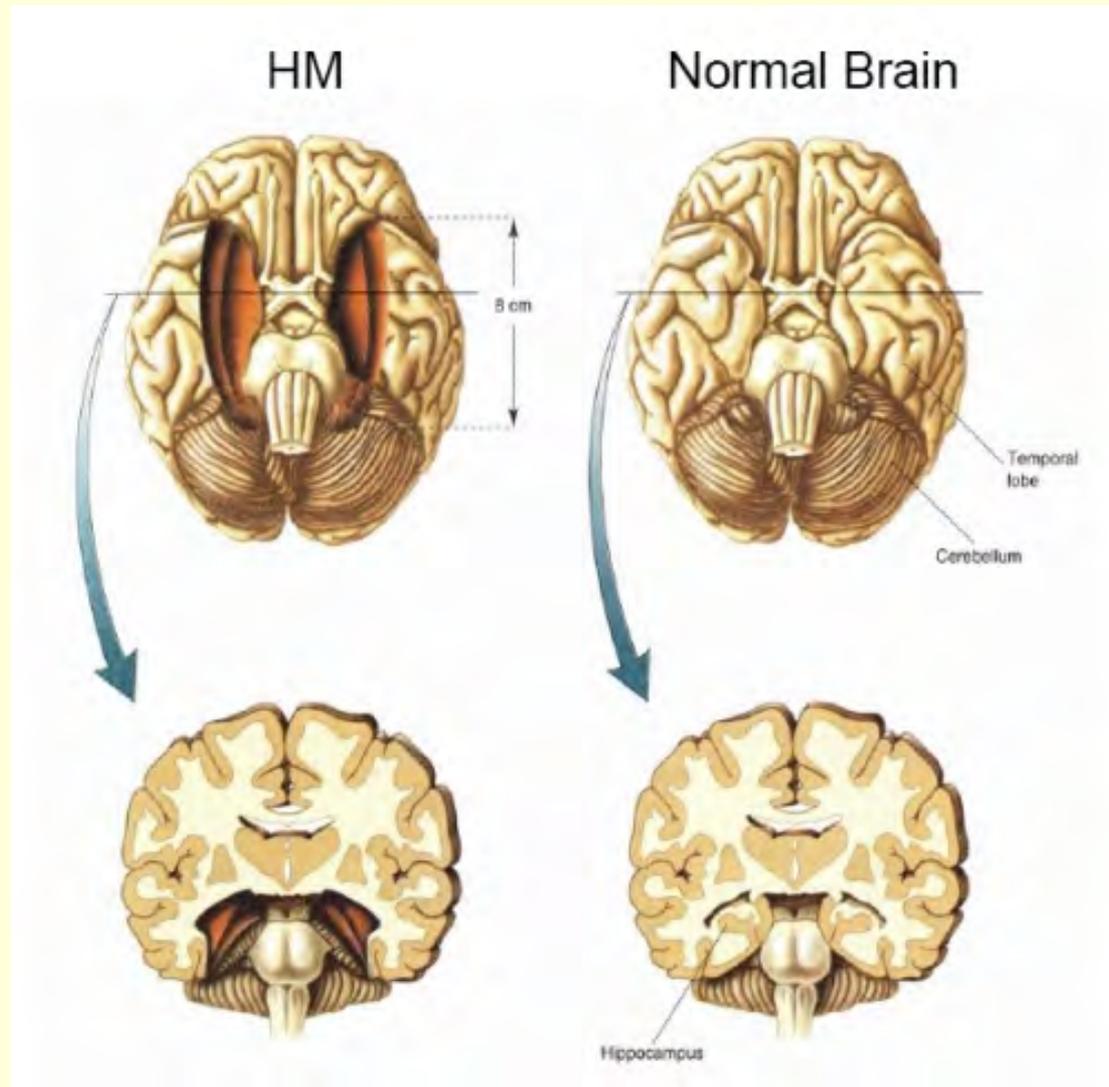


Voici la personne ayant probablement contribué plus que quiconque à notre compréhension de la mémoire humaine (décédé en décembre 2008 à l'âge de 82 ans).

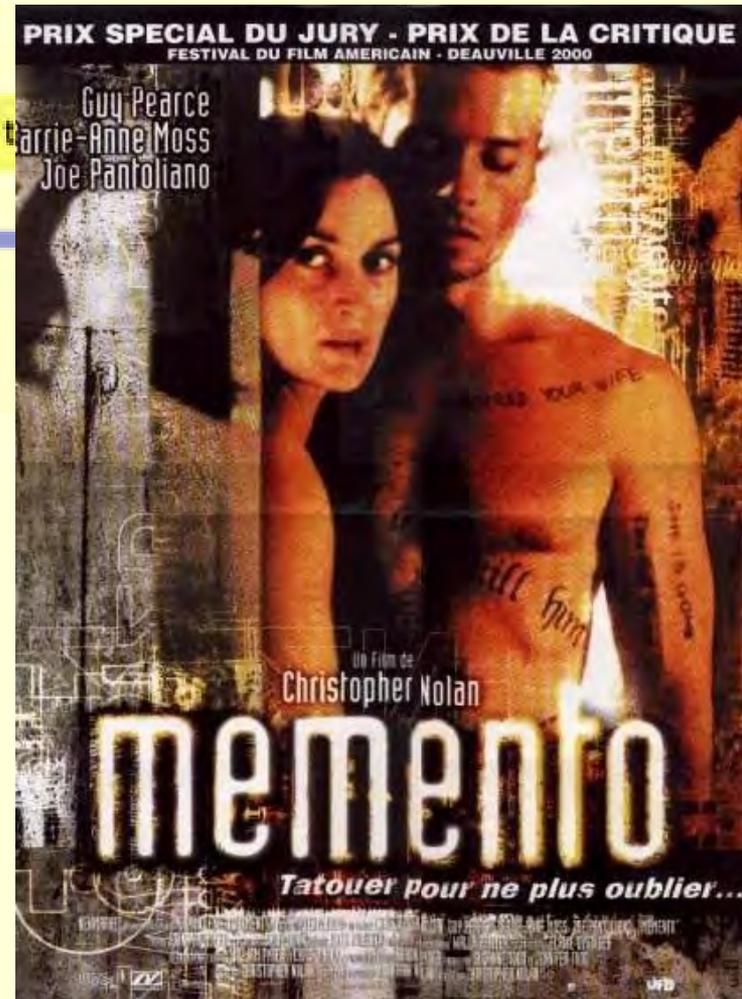
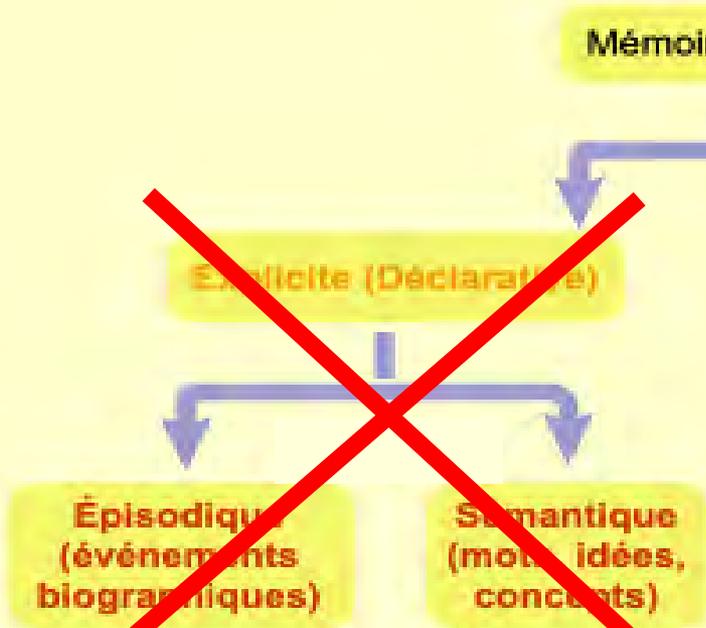
**Henry Molaison** (le fameux « patient H.M. ») était un jeune épileptique auquel on avait enlevé en 1953, à l'âge de 27 ans, les deux **hippocampes** cérébraux pour diminuer ses graves crises d'épilepsie.



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).

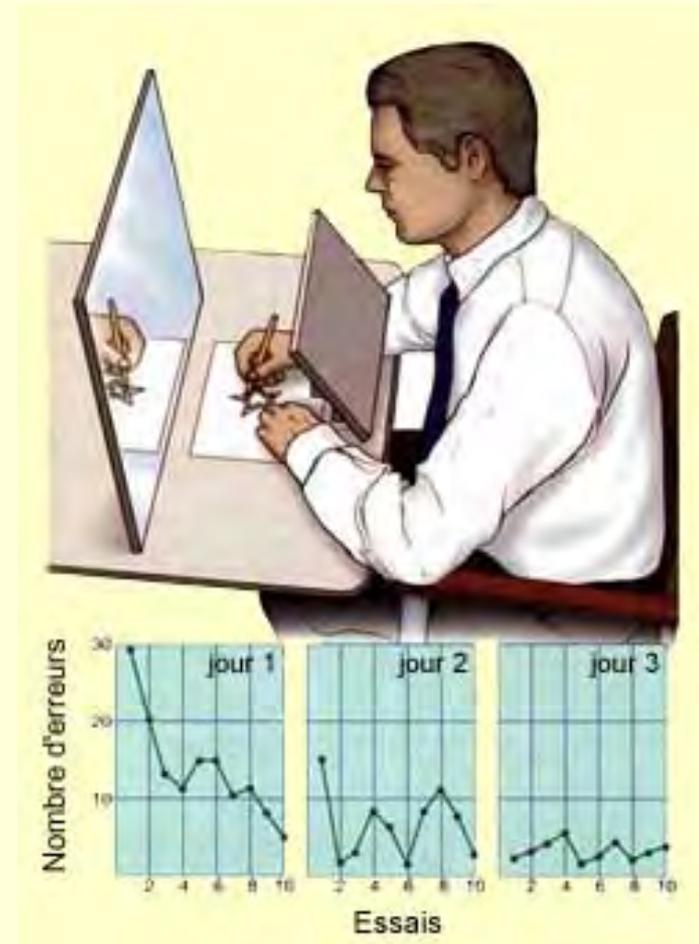


L'opération fut un succès pour contrôler l'épilepsie mais eut un effet secondaire imprévu : **H.M. avait perdu la capacité de retenir de nouvelles informations sur sa vie ou sur le monde** (mémoire déclarative).



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)~~

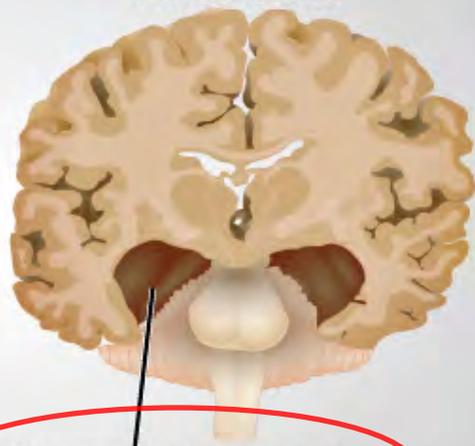
~~Sémantique  
(mots, idées,  
concepts)~~

Normal brain



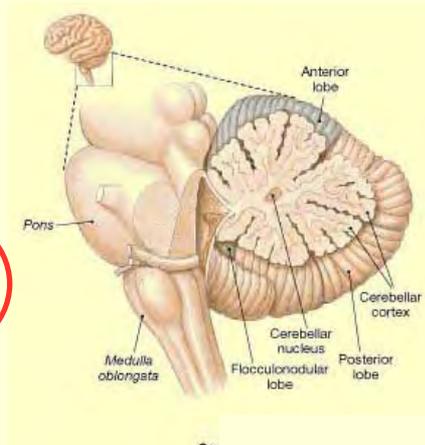
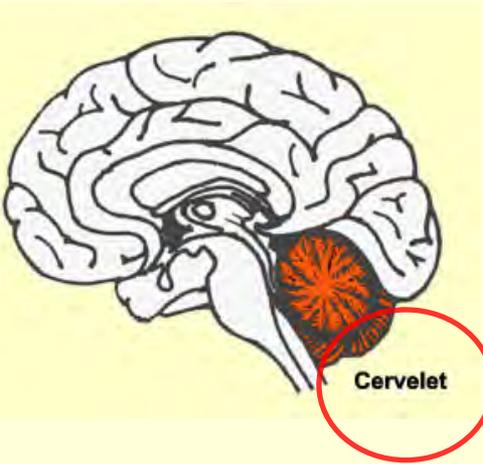
Hippocampus

H.M.'s brain



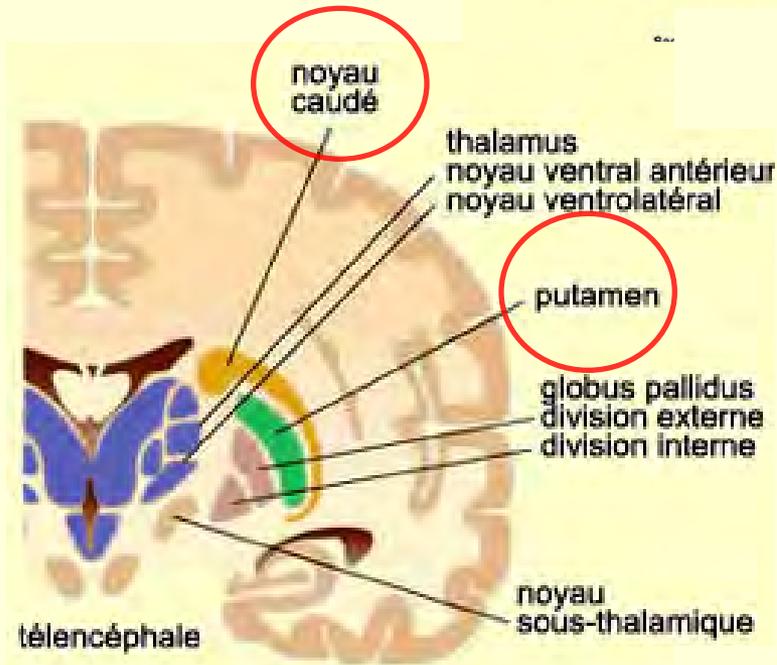
Hippocampus removed

# Mémoire à long terme



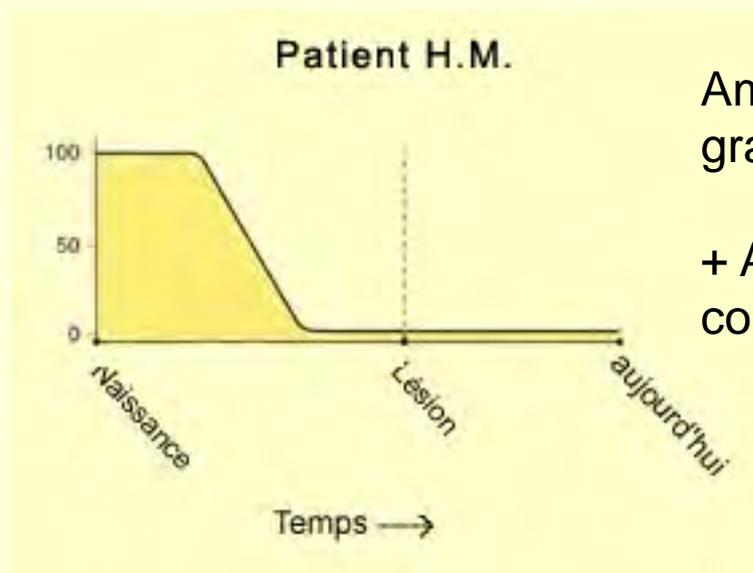
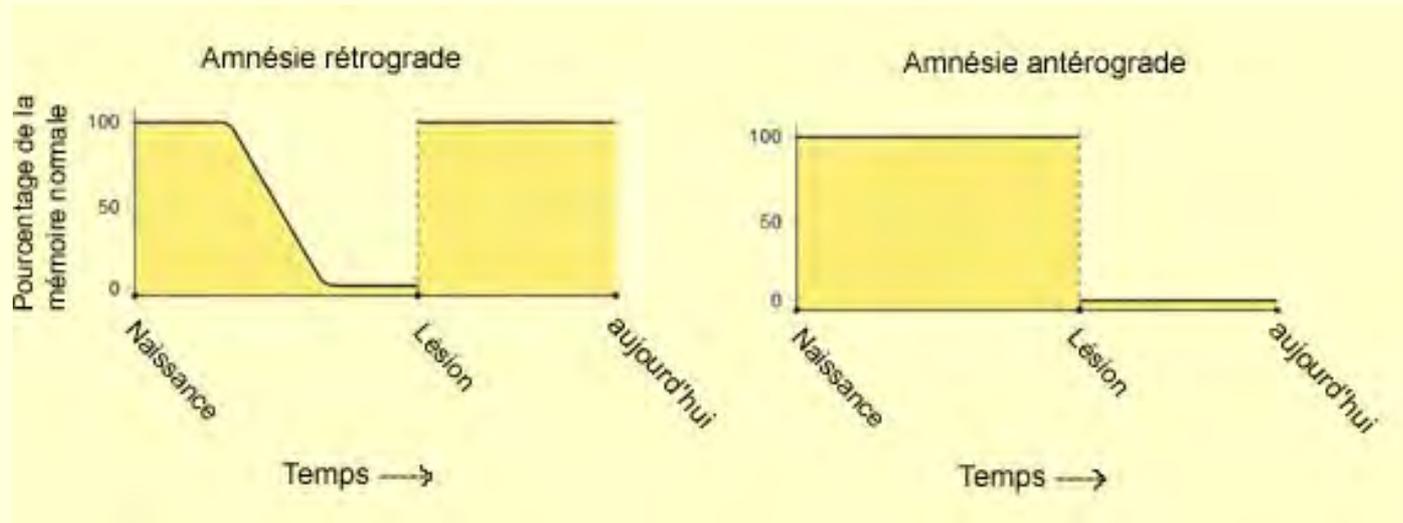
**Implicite (Non-déclarative)**

**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)

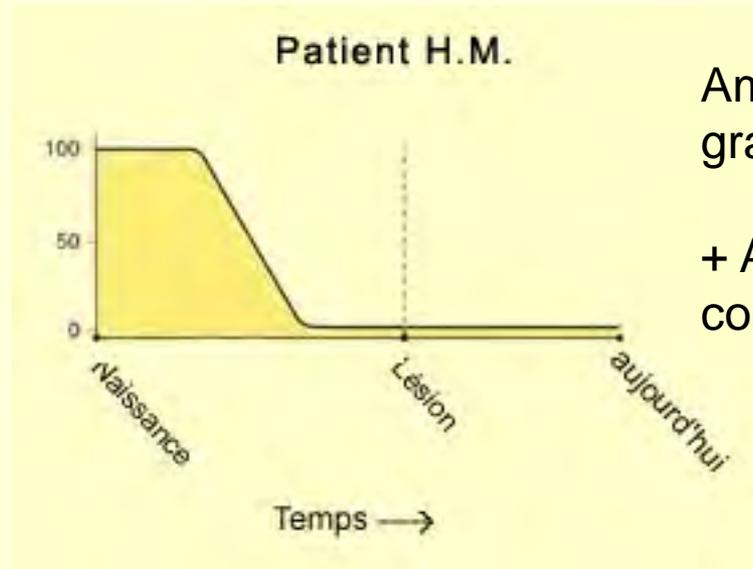
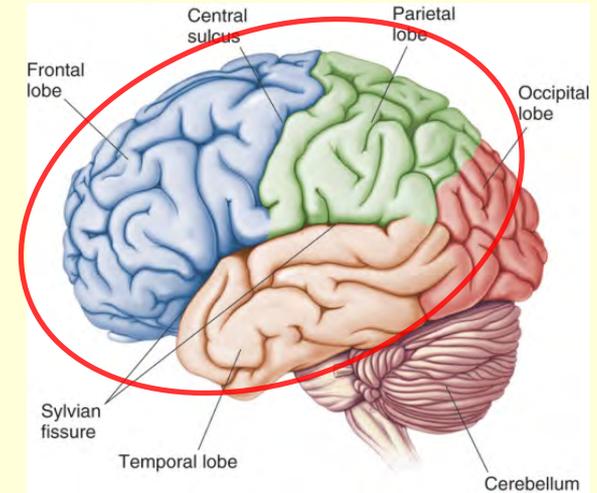




Amnésie rétrograde à gradient temporel (1-2 ans)

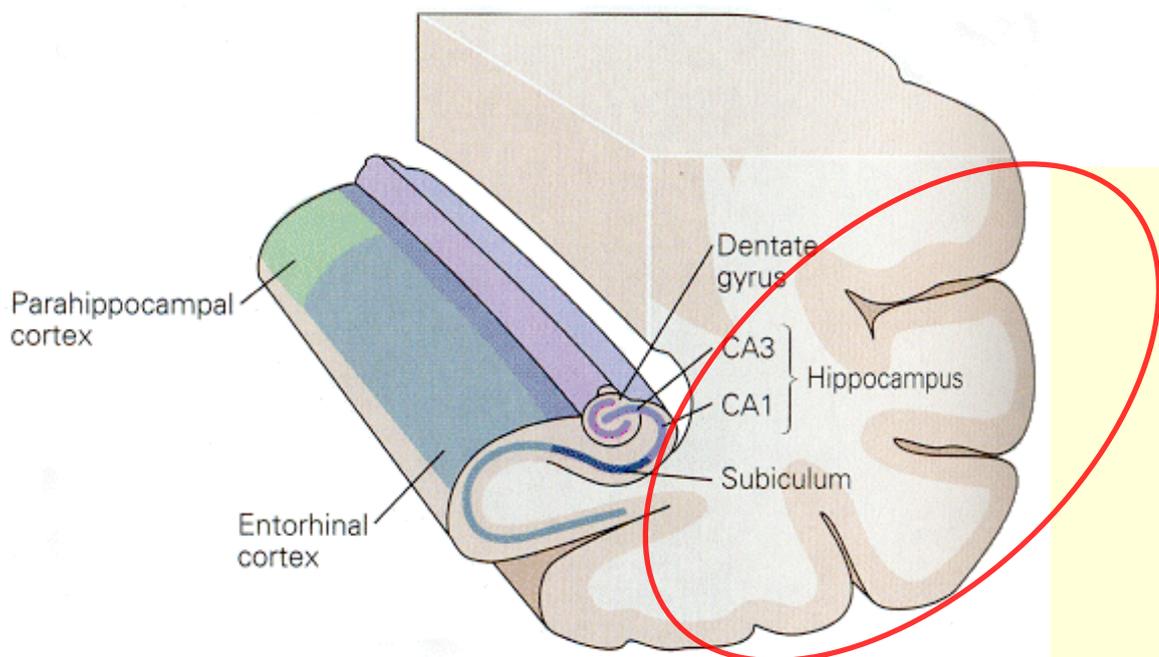
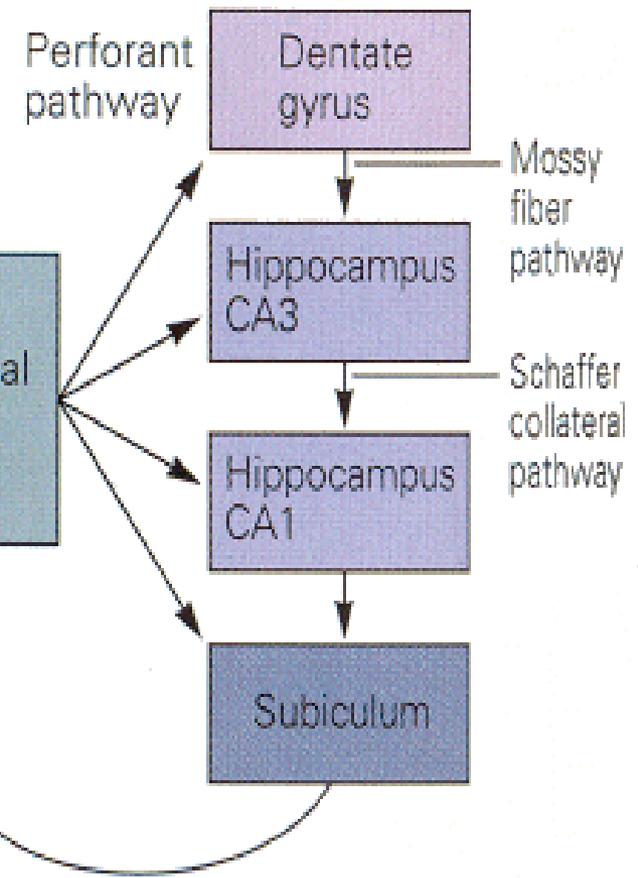
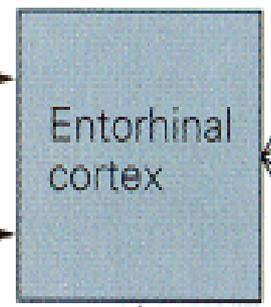
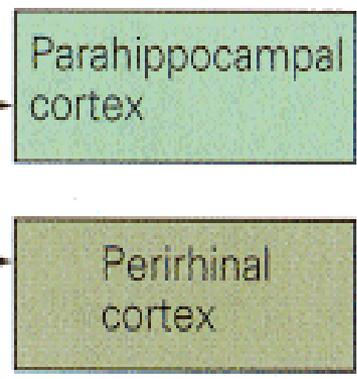
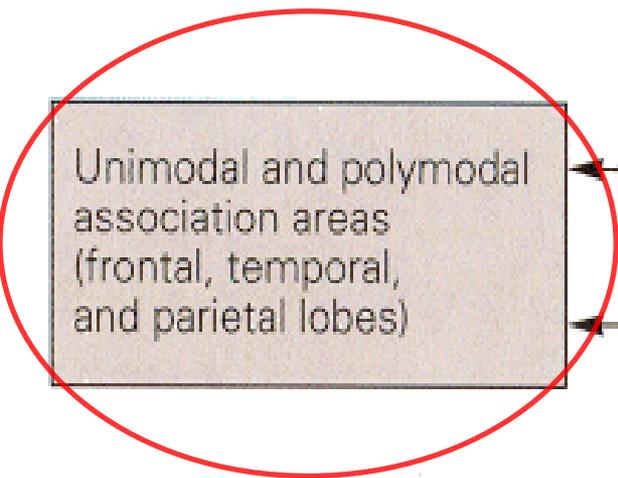
+ Amnésie antérograde complète

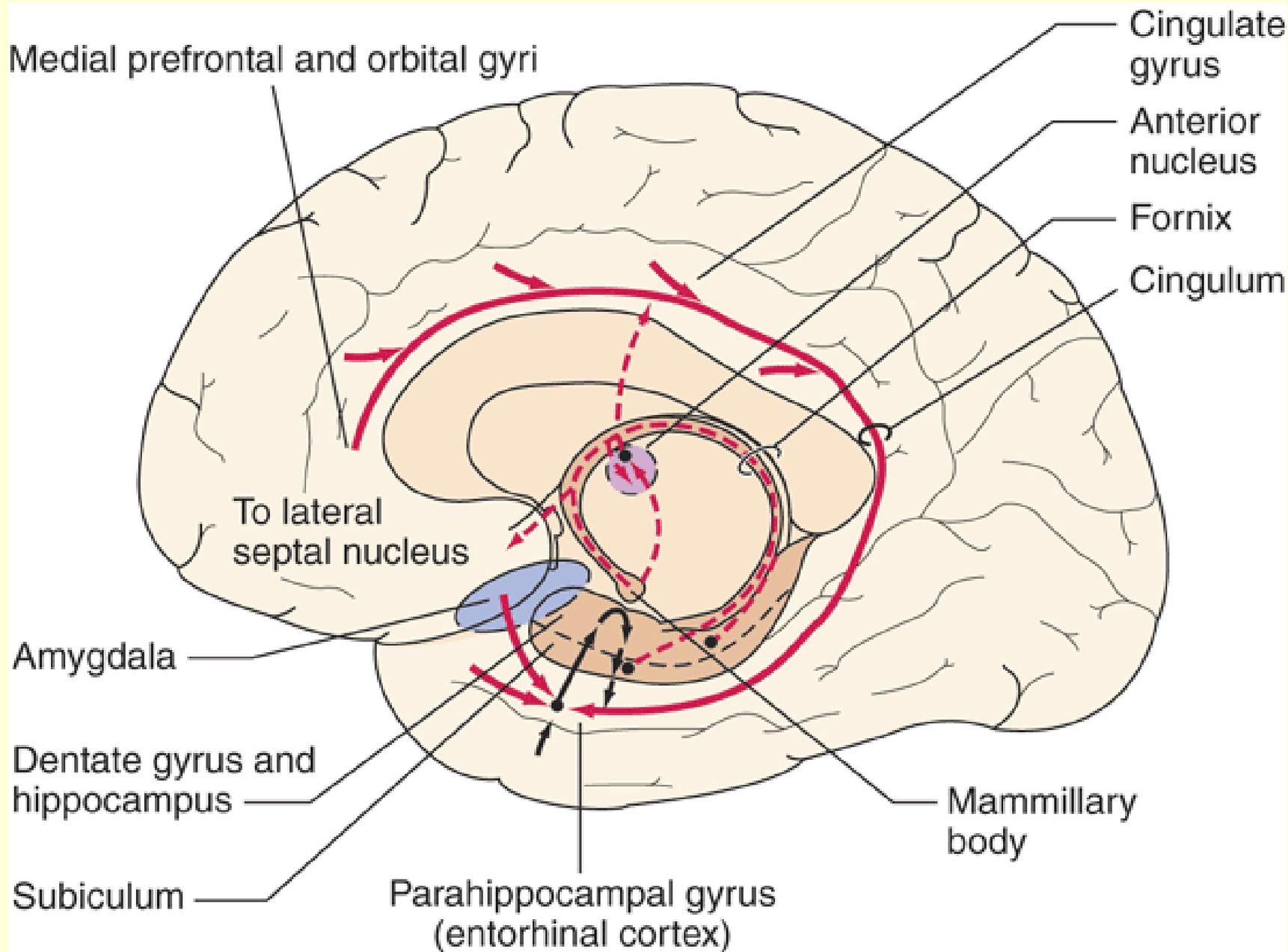
Les très vieux souvenirs semblent pouvoir se passer de l'hippocampe, comme si la trace pouvait être transférée au cortex de façon complète et définitive...

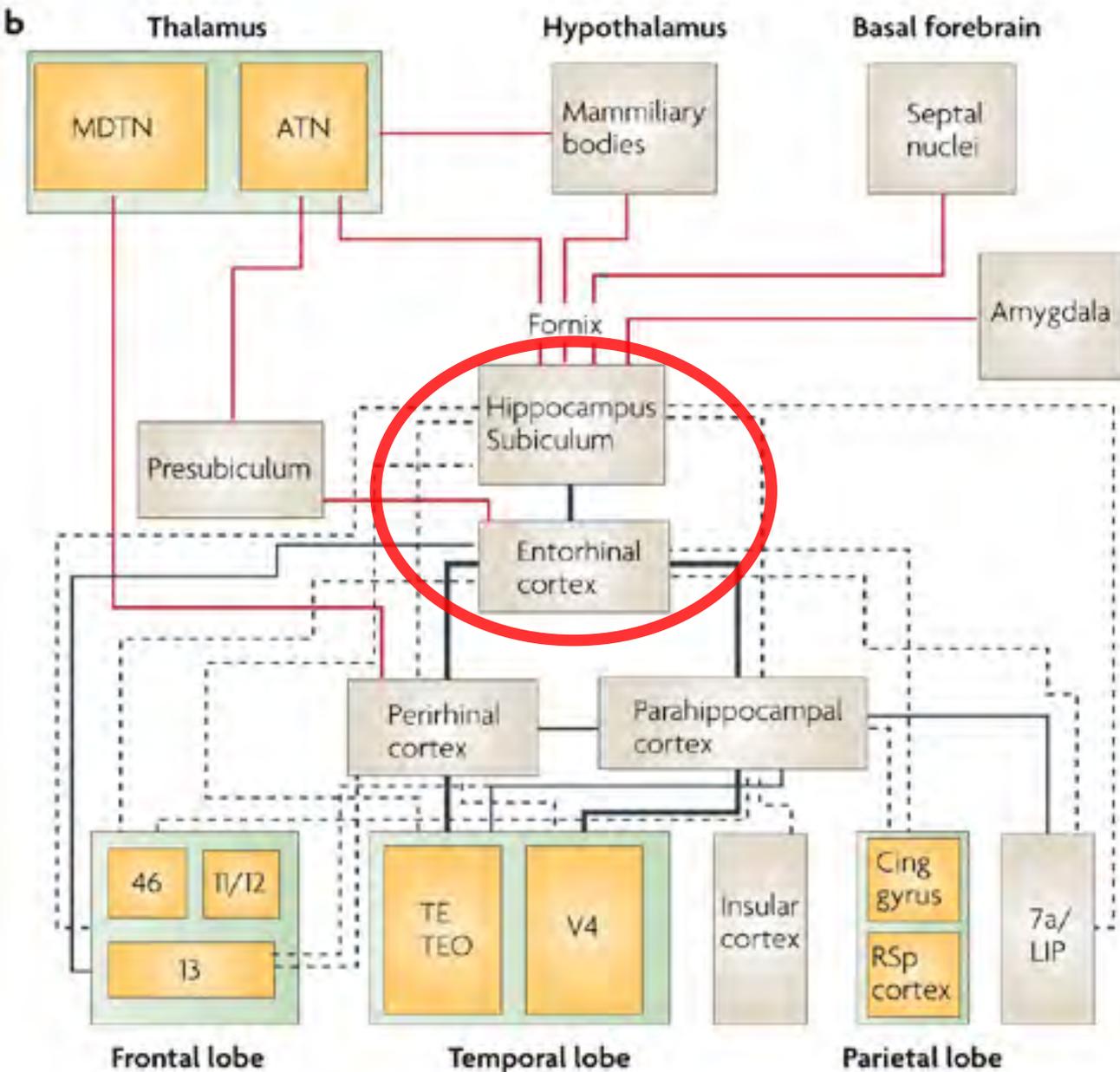


Amnésie rétrograde à gradient temporel (1-2 ans)

+ Amnésie antérograde complète







**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)

Pour clore l'histoire de H.M.:

Son cerveau a été coupé en près de 2600 minces tranches qui ont été numérisées et rendues accessibles gratuitement sur Internet.

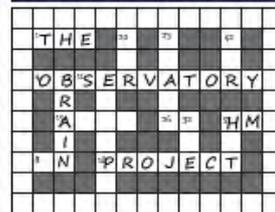
Comme l'amnésie antérograde de H.M. était extrêmement bien documentée au niveau de ses capacités psychologiques, on pourra encore continuer à chercher des corrélations entre celles-ci et l'anatomie particulière de son cerveau.

## Postmortem examination of patient H.M.'s brain based on histological sectioning and digital 3D reconstruction

<http://www.nature.com/ncomms/2014/140128/ncomms4122/full/ncomms4122.html>

Published 28 January **2014**

THE BRAIN OBSERVATORY™ UC San Diego HOME | PROJECT HM | ARTICLES | VIDEOS



**DECONSTRUCTING HENRY**  
THE RE-EXAMINATION OF THE BRAIN OF PATIENT H.M.  
THE BRAIN OBSERVATORY

The frozen block of gelatin and brain was sectioned on a heavy-duty microtome for 53 hours straight. Five blades were used in the process.



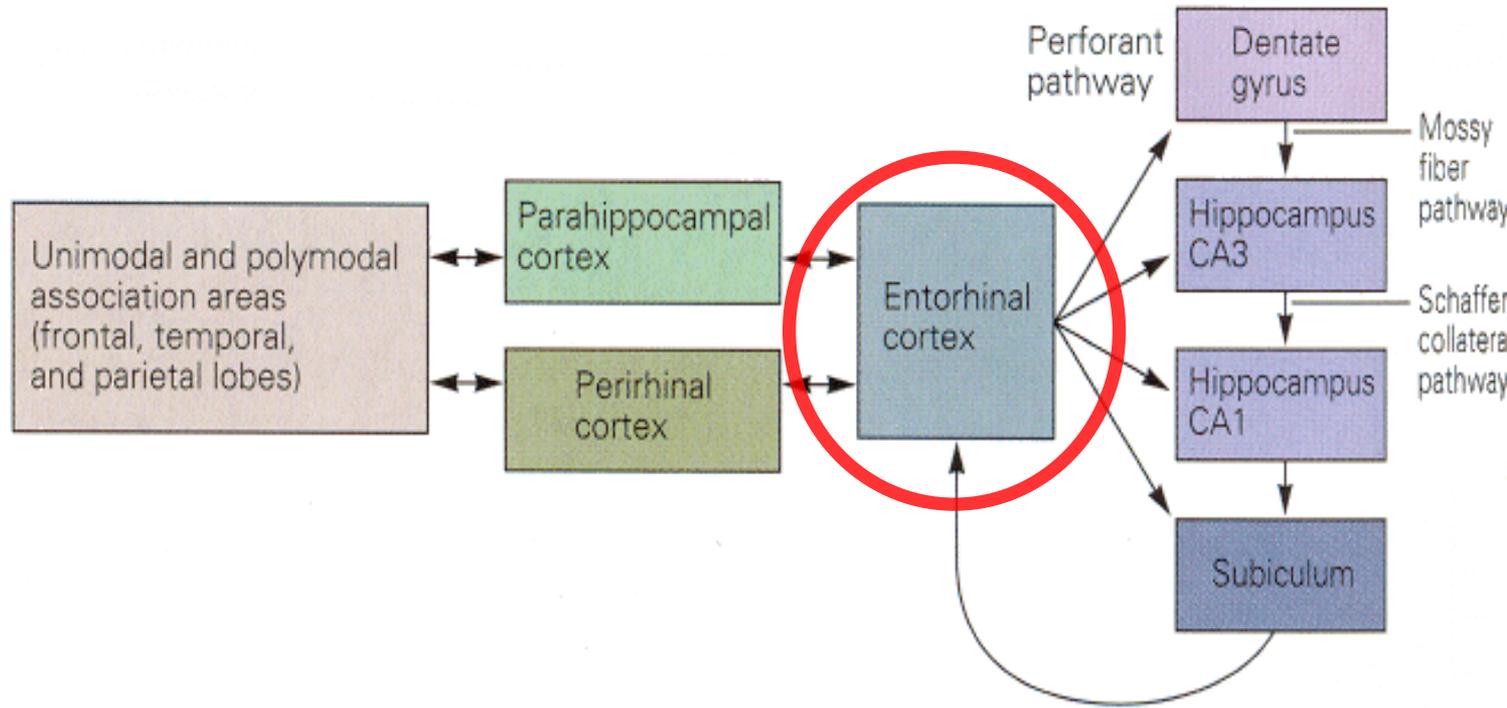
# Forever Young: The Story of Patient H.M.

October 14, 2015 by Kate Fehlhaber

<http://knowingneurons.com/forever-young-the-story-of-patient-h-m/>

Plus de 50 ans après son opération, ces images ont montré qu'il y avait étonnamment une **proportion non négligeable de l'hippocampe** qui avait été laissée intacte.

De plus, d'autres régions, le **cortex entorhinal** (situé entre l'hippocampe et le reste du cortex), qui n'avaient pas été explicitement ciblées par la chirurgie avaient, elles, été enlevées, suggérant que ces régions ont aussi un rôle important à jouer dans la mémoire.

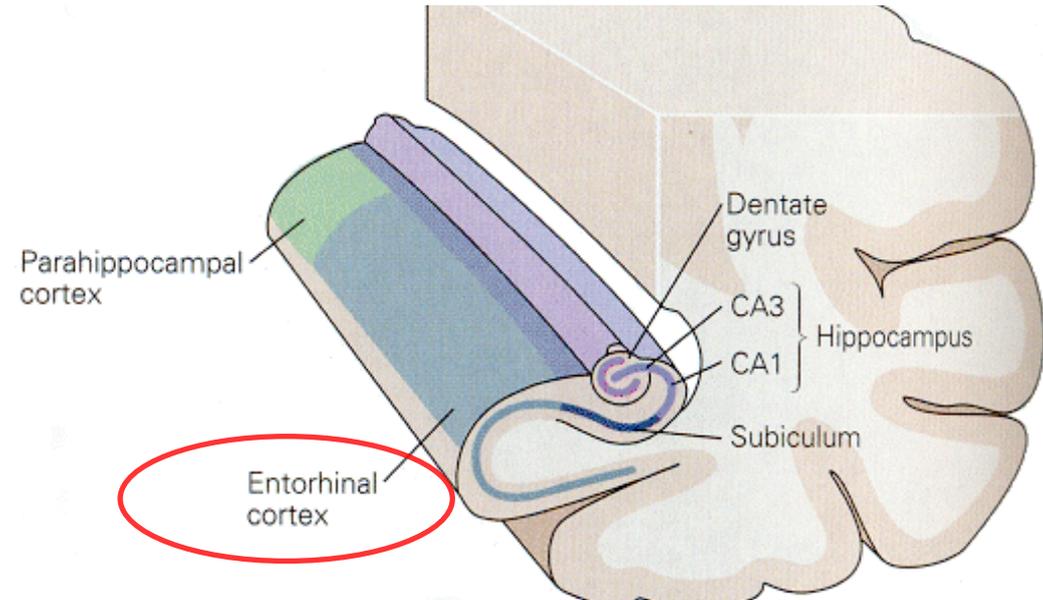
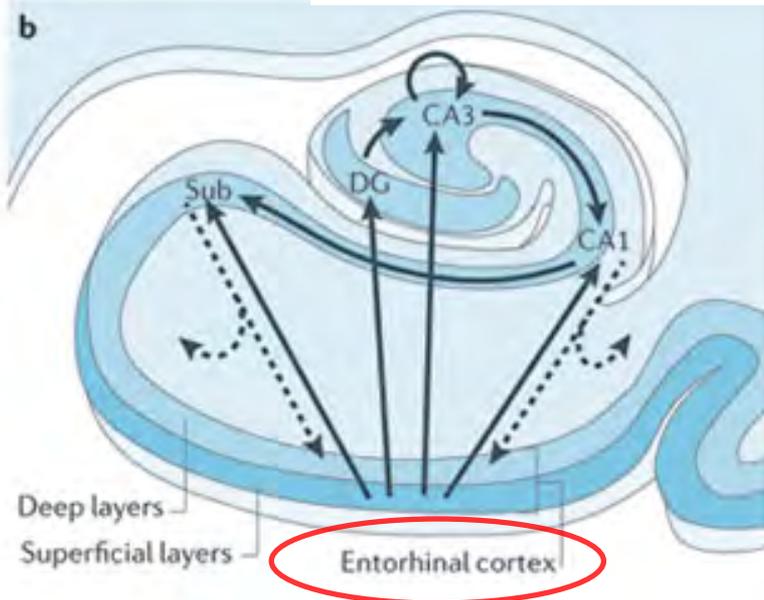
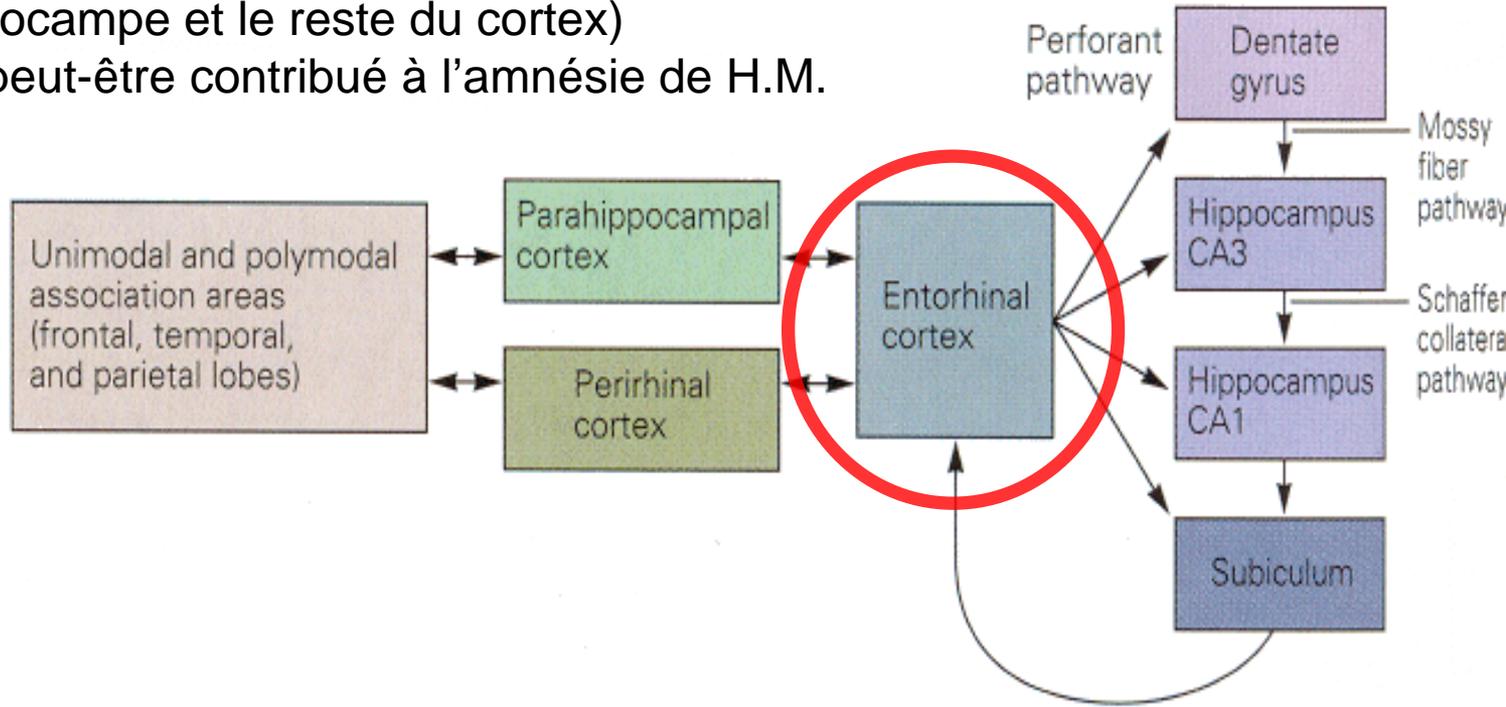


De plus, d'autres régions, le **cortex entorhinal** (situé entre l'hippocampe et le reste du cortex), qui n'avaient pas été explicitement ciblées par la chirurgie avaient, elles, été enlevées, suggérant que ces régions ont un rôle aussi important à jouer dans la mémoire déclarative.

# C'est le cas du **cortex entorhinal**

(situé entre l'hippocampe et le reste du cortex)

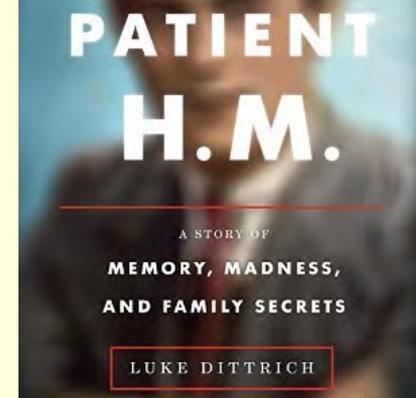
dont l'ablation a peut-être contribué à l'amnésie de H.M.



# A Book Examines the Curious Case of a Man Whose Memory Was Removed

By SETH MNOOKINAUG. August 29, **2016**

[http://www.nytimes.com/2016/09/04/books/review/patient-h-m-luke-dittrich.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2016/09/04/books/review/patient-h-m-luke-dittrich.html?_r=0)



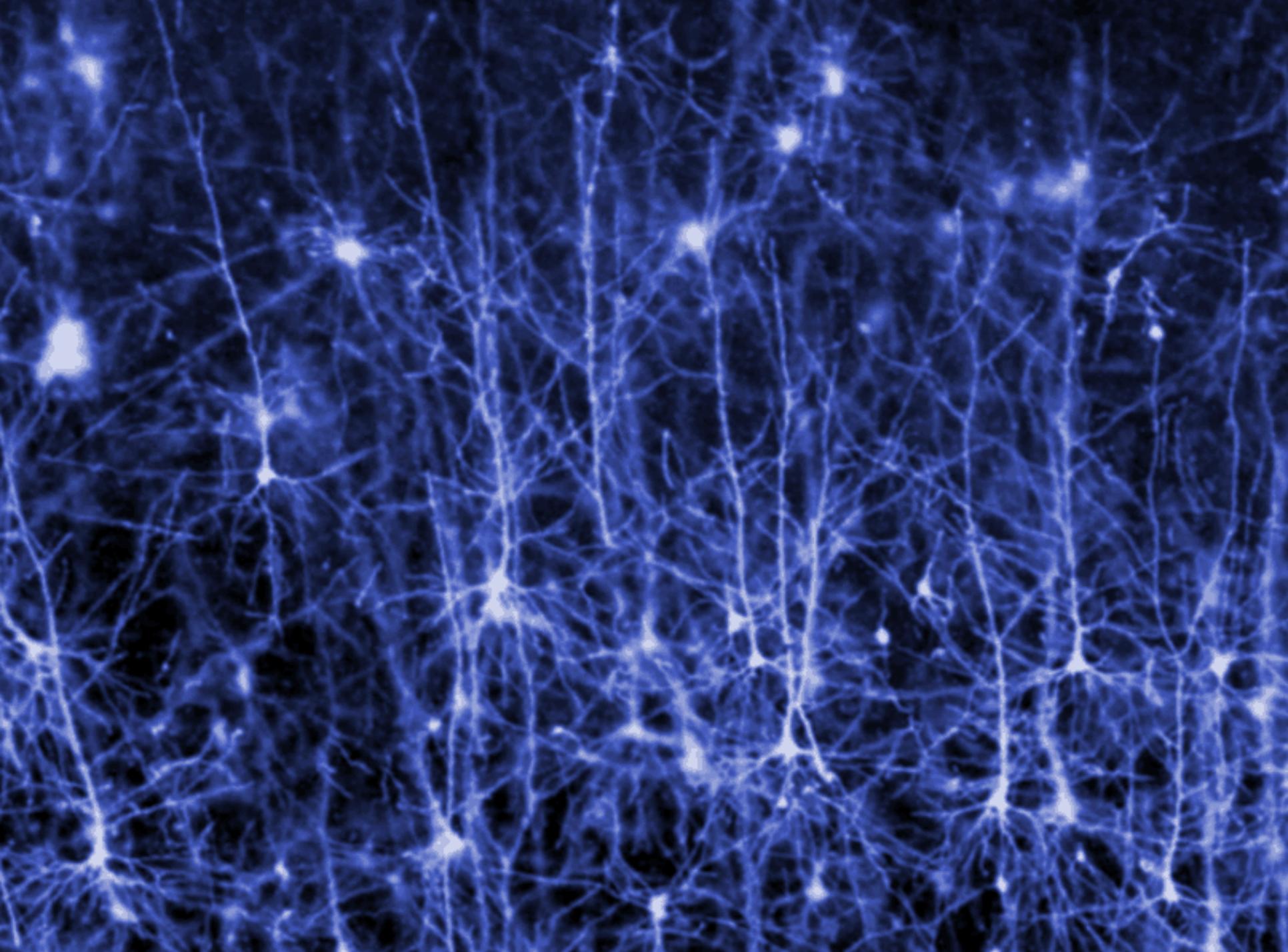
[...] Dittrich also appears to have uncovered evidence that Corkin’s published work painted **an incomplete picture of Molaison**. In her book, Corkin described Molaison as carefree and easygoing, a sort of accidental Zen master who couldn’t help living in the moment. In one of her papers, which makes reference to but does not quote from a depression questionnaire Molaison filled out in 1982, Corkin wrote that Molaison had “no evidence of anxiety, major depression or psychosis.” Dittrich located Molaison’s actual responses to that questionnaire, which had not been included in Corkin’s paper. Among the statements Molaison circled to describe his mental state were **“I feel that the future is hopeless and that things cannot improve”** and **“I feel that I am a complete failure as a person.”**

[...] This deeply reported, 400-page book, which aims to reframe one of the best-known medical case studies of the 20th century, **is devoid of either source notes or a bibliography**. That’s inexcusable: Given the number of ways in which Dittrich’s narrative differs dramatically from what’s been published before, he has a responsibility to show readers how he came to his conclusions.

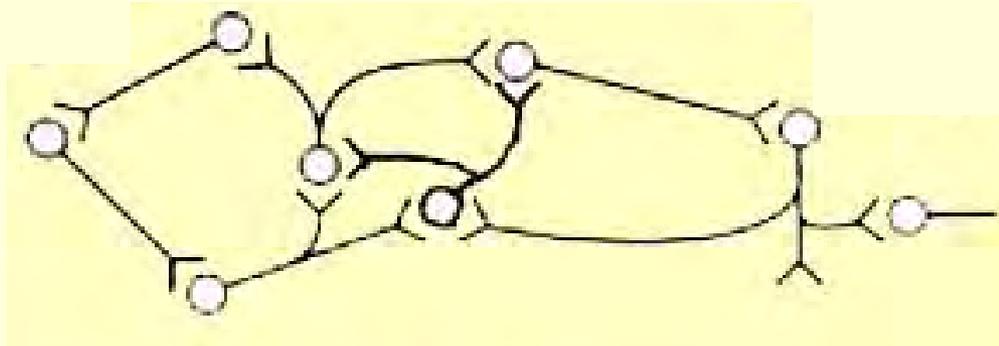






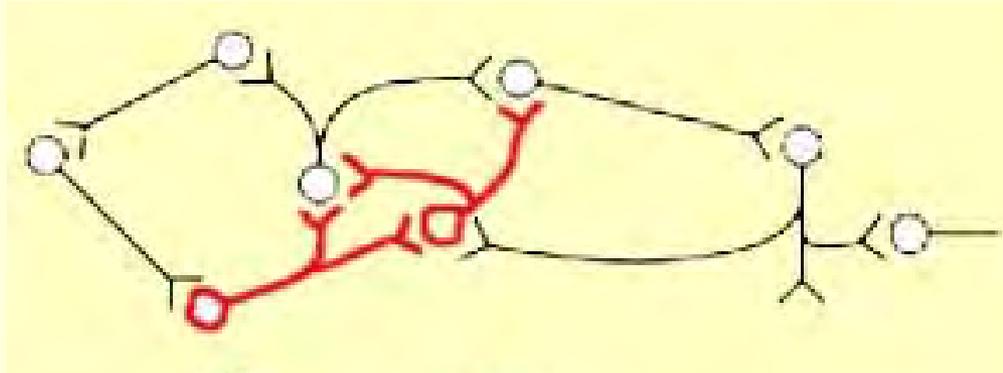


Au début du 20e siècle, le biologiste allemand Richard Semon proposait sa théorie de l'engram mnésique (**the engram theory of memory** ([Semon 1923](#))) :



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,*



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](#)).



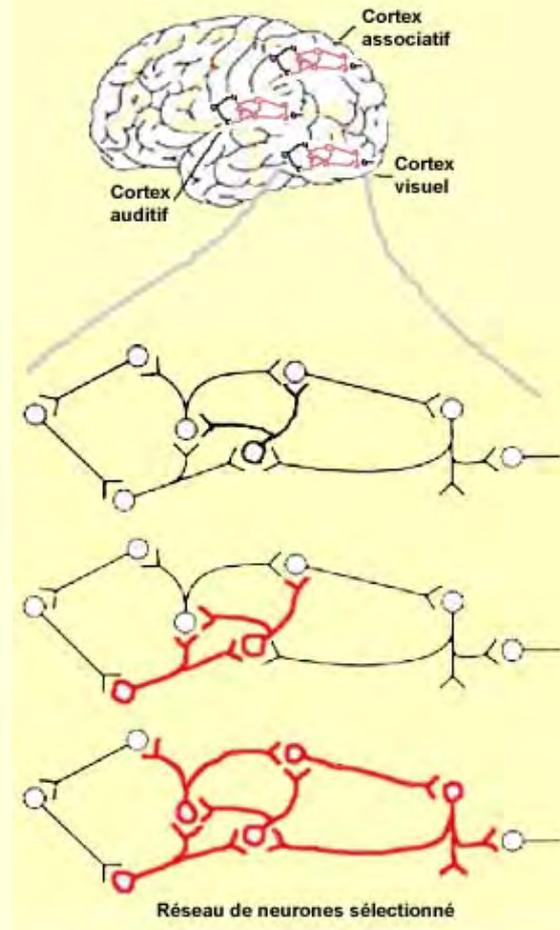
Mais la théorie fut presque **complètement ignorée** jusqu'à tard dans les années 1970 où Daniel Schacter, James Eich, and Endel Tulving l'ont ramenée à l'ordre du jour ([Schacter et al. 1978](#)).

La théorie de Semon contenait implicitement l'idée de “**pattern completion**” comme mécanisme de rappel, idée qui fut reprise également des années plus tard.

Aujourd'hui, avec nos connaissances actuelles sur les synapses et les circuits de neurone, la théorie de l'engramme de Semon peut être reformulée ainsi :

Quand un sujet expérimente quelque chose, un ensemble de stimuli sélectionnés à partir de cette expérience active des populations de neurones ce qui induit des changements chimiques ou physiques durables (l'engramme) dans leurs connexions, chacune contribuant au stockage de la mémoire.

Par la suite, si une partie seulement des stimuli originaux sont rencontrés à nouveau, ces neurones constituant l'engramme sont réactivés pour évoquer le rappel de ce souvenir spécifique.



### Identification and Manipulation of Memory Engram Cells (2014)

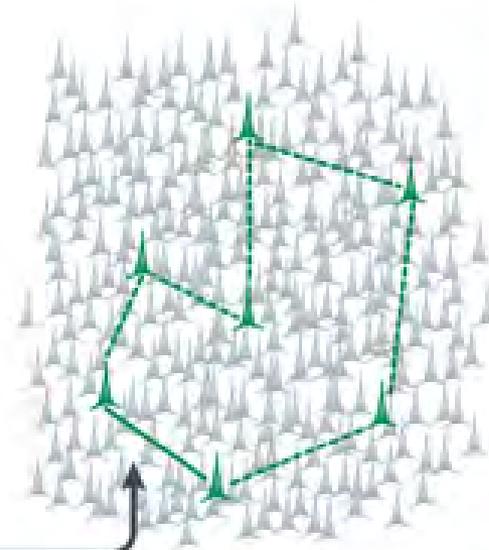
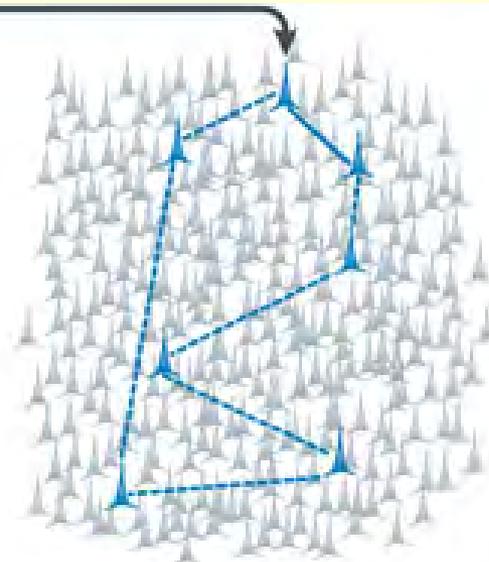
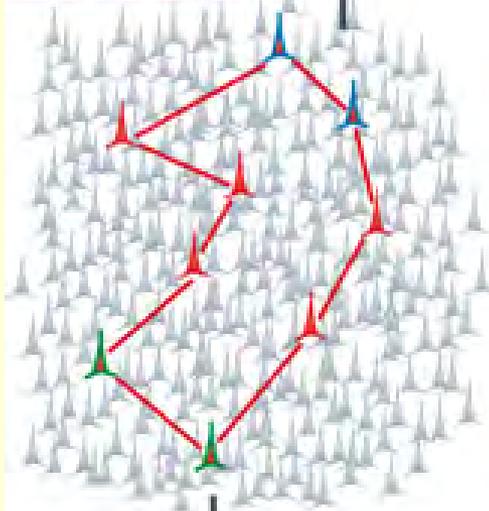
[Xu Liu<sup>1,2,3</sup>](#), [Steve Ramirez<sup>1</sup>](#), [Roger L. Redondo<sup>1,2</sup>](#) and [Susumu Tonegawa<sup>1,2</sup>](#)

<http://symposium.cshlp.org/content/79/59.full>

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



Luke Skywalker

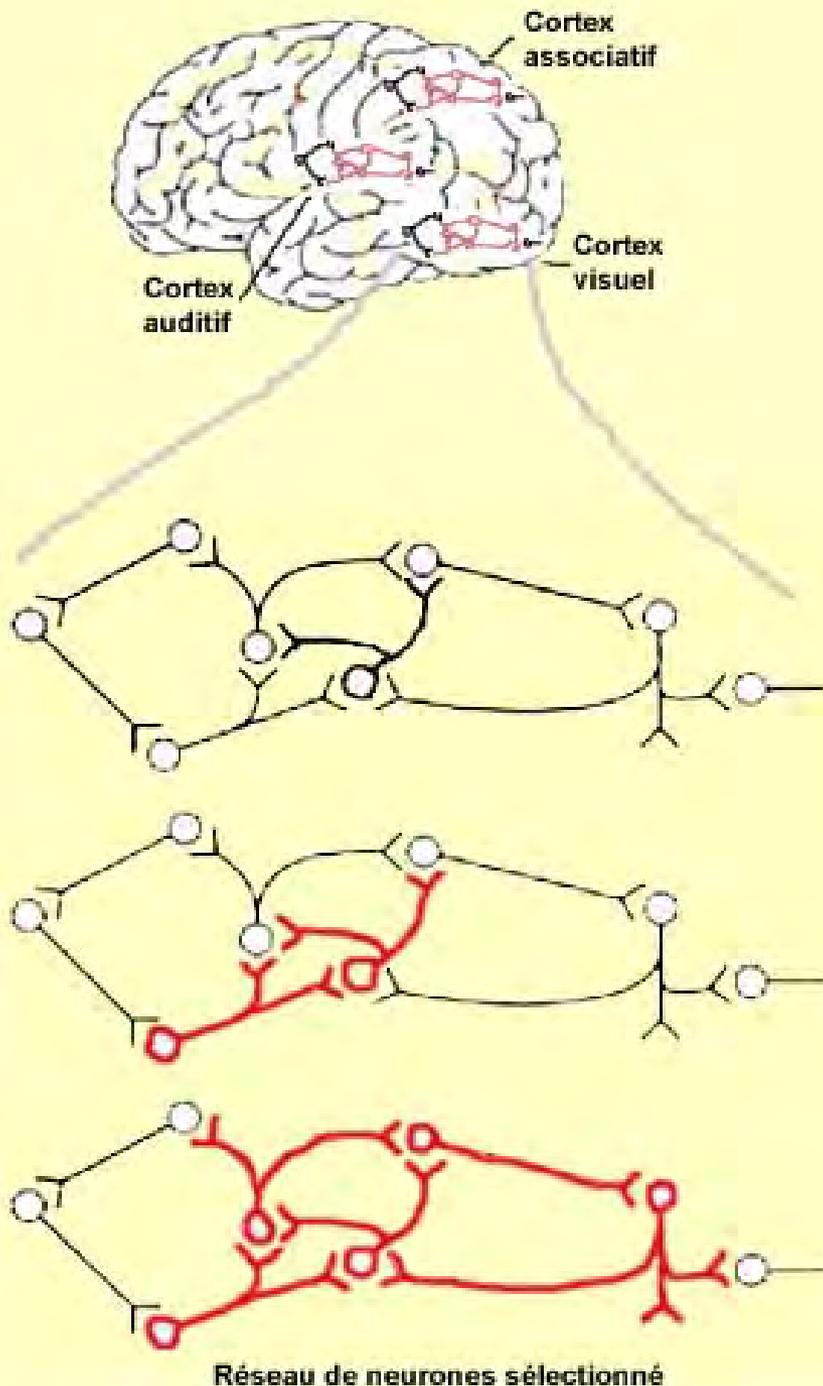


Yoda

**“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



## Memory engrams :

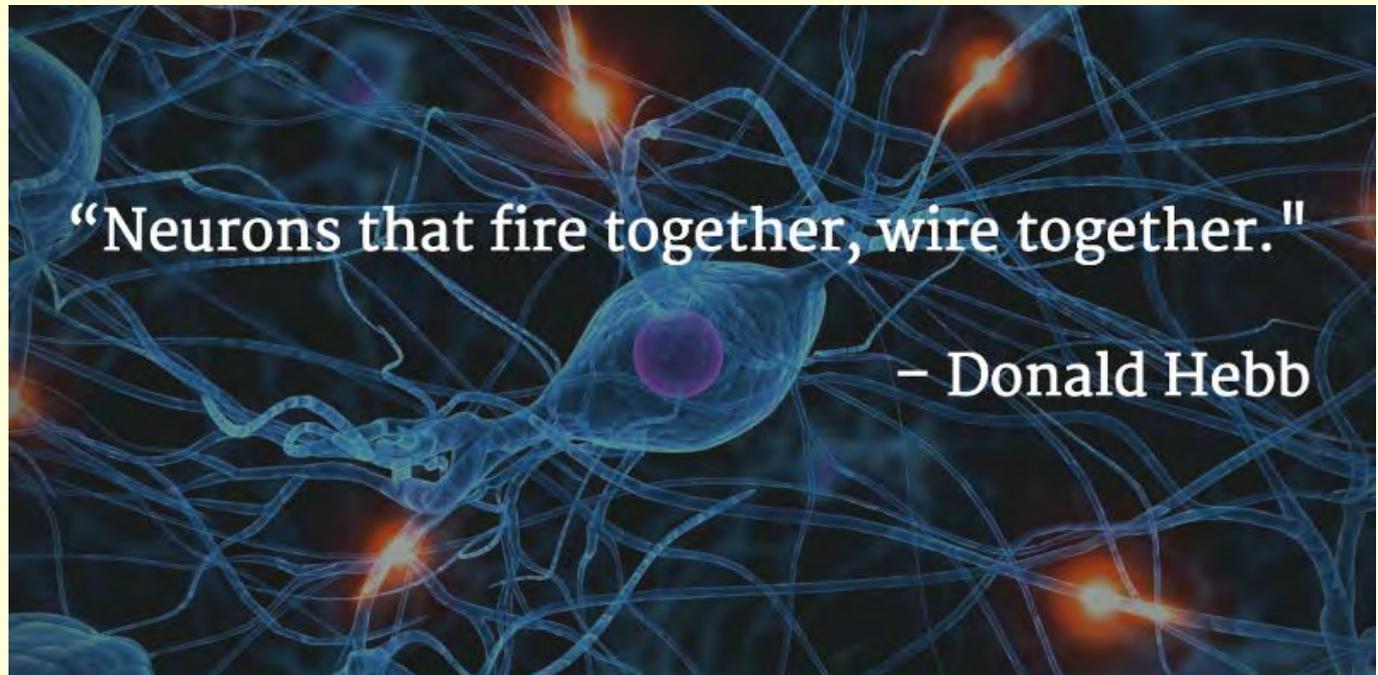
“enduring physical and chemical changes induced by learning.”

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](#)), dont on va parler dans un instant, 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,**

et qui donc sont activés par des apprentissages spécifiques dont la réactivation par des indices de rappel amène la réponse comportementale adéquate.

# 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/>

There is now general consensus that persistent modification of the synaptic strength via LTP and LTD of pre-existing connections represents a primary mechanism for the formation of **memory engrams** [...] distributed across multiple brain regions.

[...] **early development of neural circuits**, whereby neural activity sculpts synaptic connectivity [2], depends on processes similar to that associated with LTP and LTD in the adult brain and could be considered as the **imprinting of memory engrams generated by early experience**.

[...] While regulation of **synaptic weight** provides a scalar quantity to control information retrieval,

**synaptic connectivity** holds the information specificity.

Cela veut-il dire que notre mémoire est stockée dans notre cerveau comme l'est celle d'un ordinateur sur un disque dur ou une mémoire RAM ?



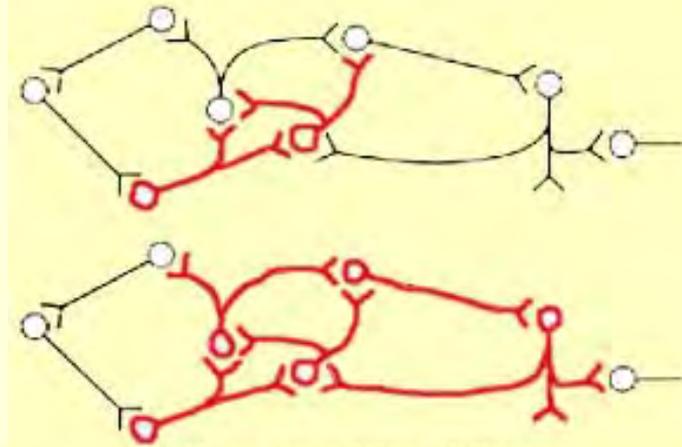


Non, car...



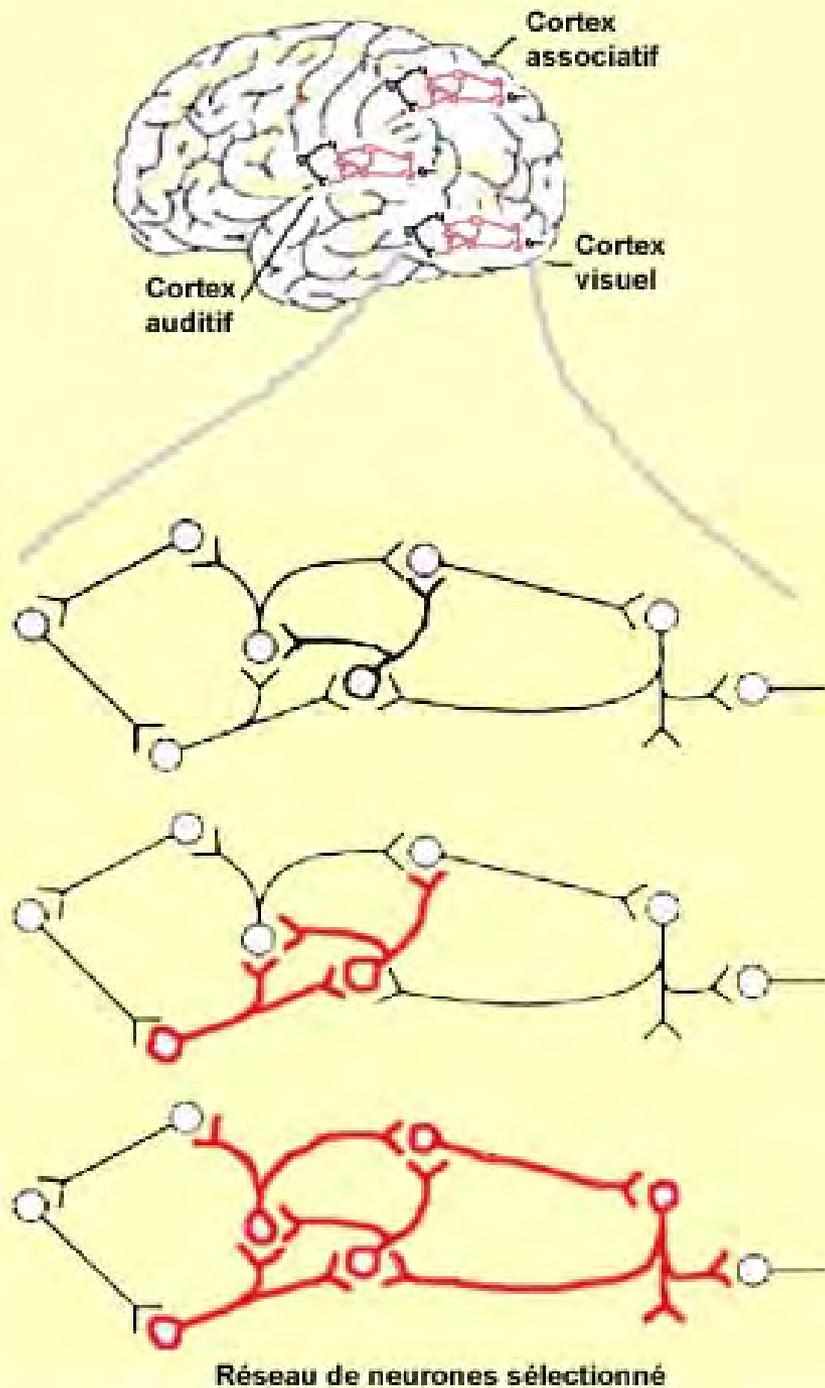
Ces synapses n'étant jamais exactement les mêmes jour après jour...

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



Réseau de neurones sélectionné

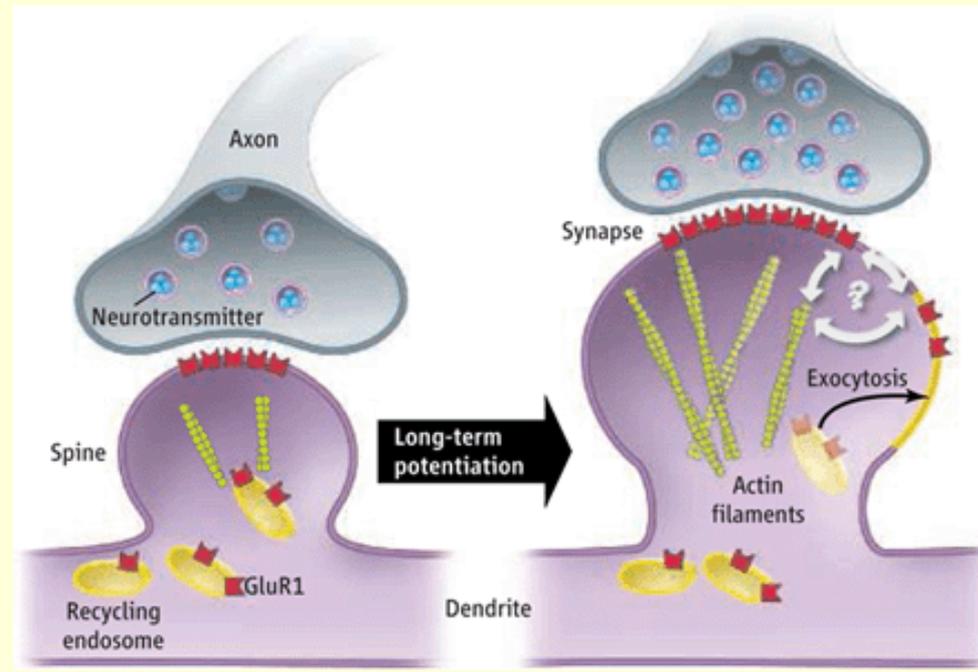




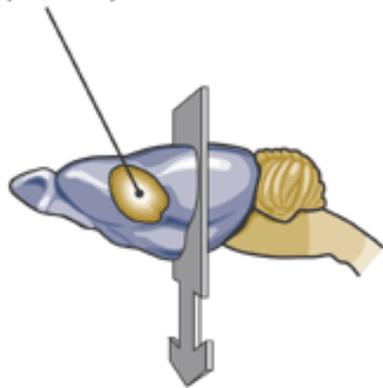
Comment cette plasticité synaptique va façonner nos réseaux de neurones en fonction de l'expérience ?

grâce à **différents mécanismes**

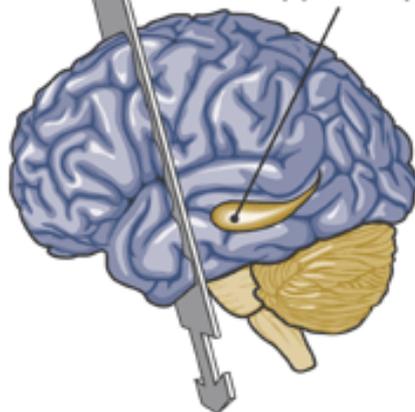
permettant de faire varier l'efficacité synaptique.



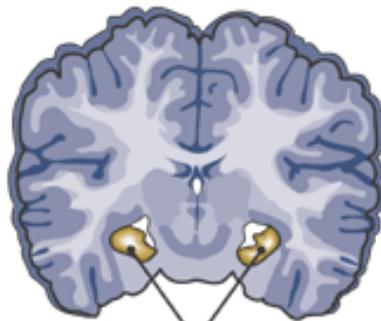
Hippocampus



Hippocampus

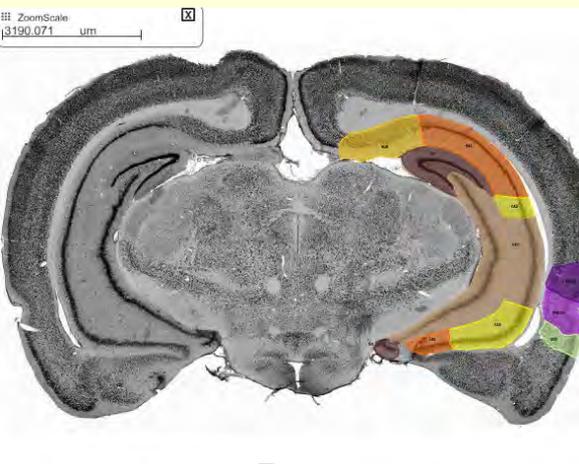


Hippocampus



Hippocampus

**Humain**



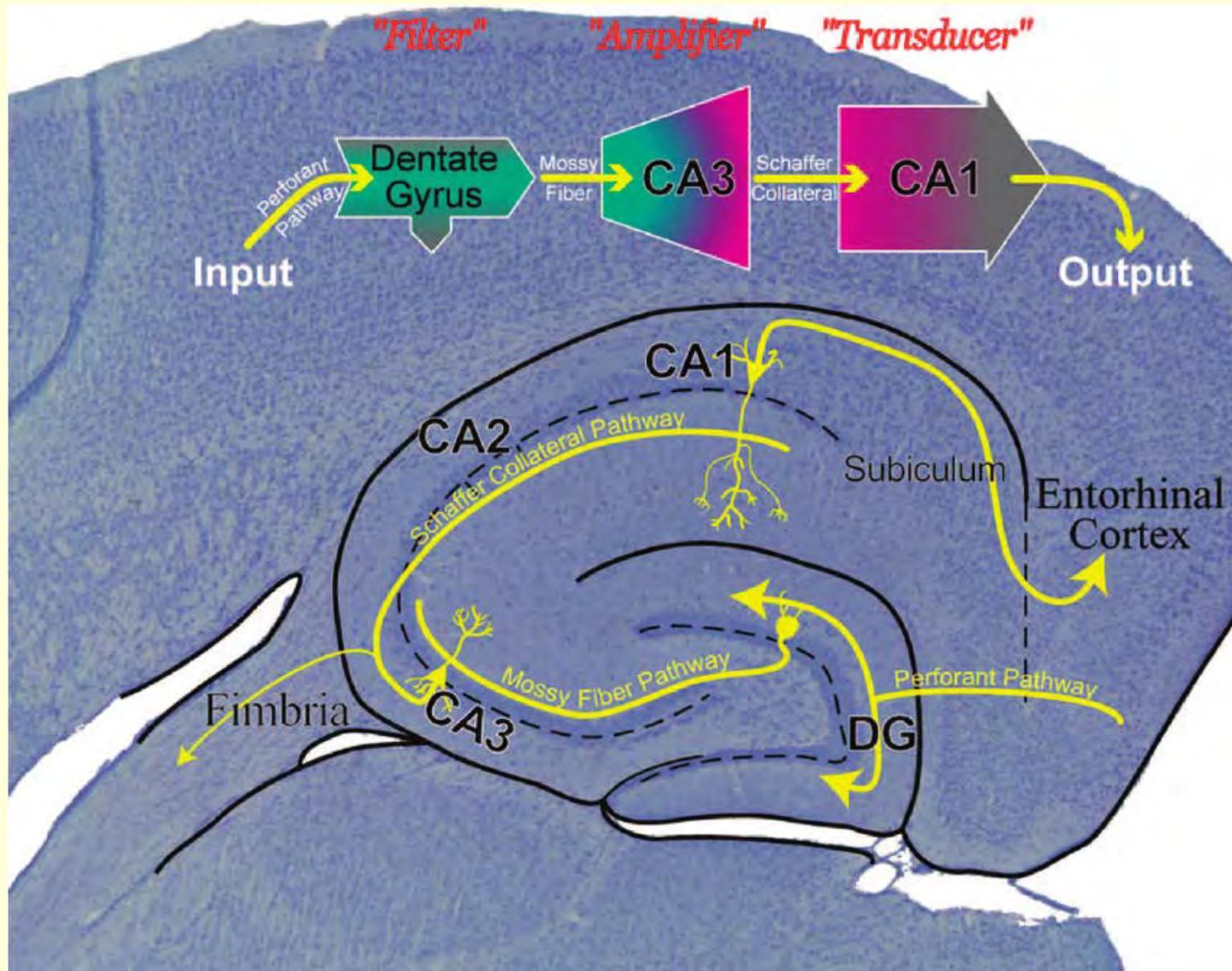
**Rat**

Les études anatomiques avaient laissé de côté les mécanismes de l'apprentissage et de la mémoire **au niveau plus fin des neurones et des synapses.**

Les avancées dans ce domaine se sont faites en parallèle à partir des années 1960 et 1970 avec les études des circuits de **l'hippocampe** chez les rongeurs

dont le rôle dans la **mémoire spatiale** était déjà bien reconnu.

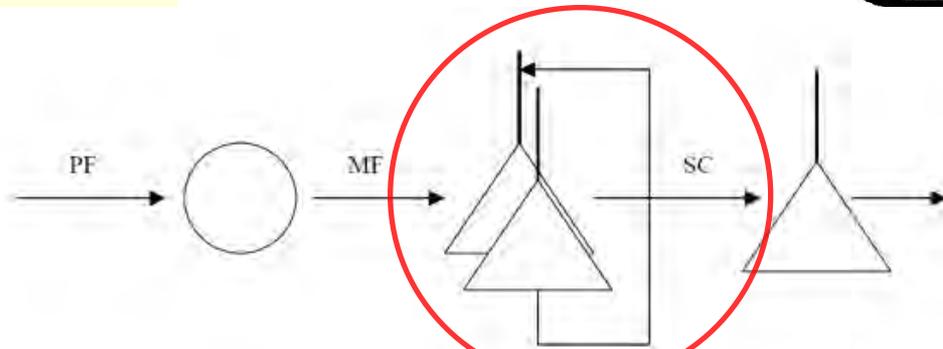
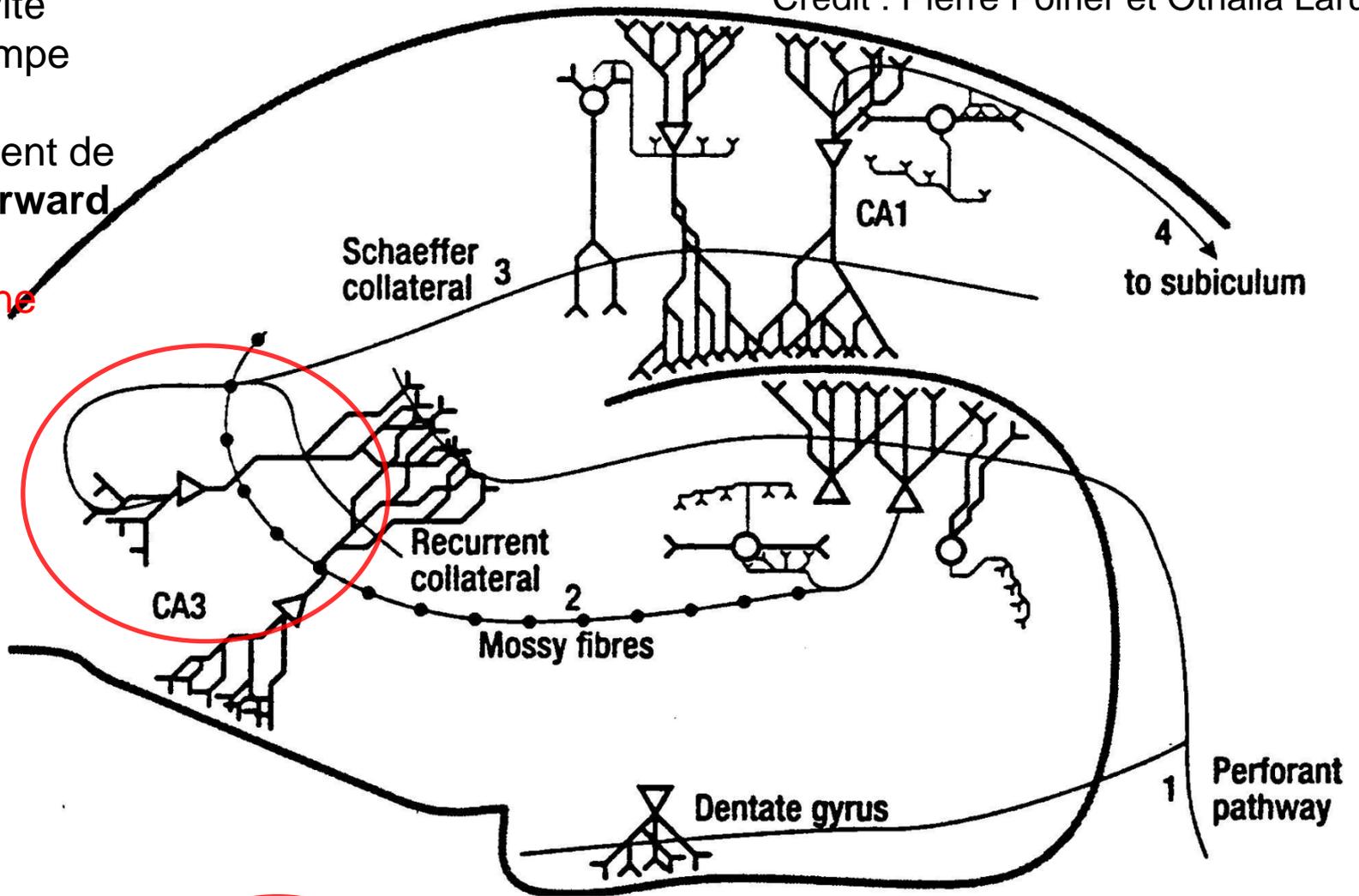
L'hippocampe reçoit des **inputs** correspondant aux représentations corticales à un instant donné.



Crédit : Pierre Poirier et Othalia Larue

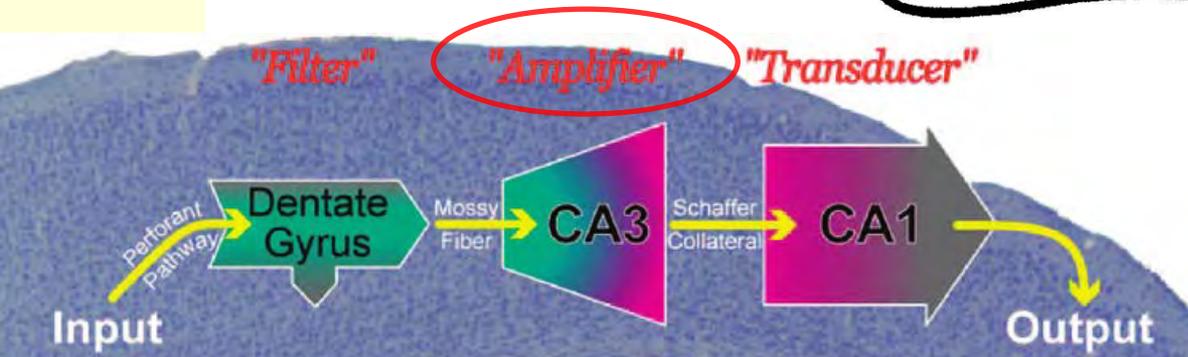
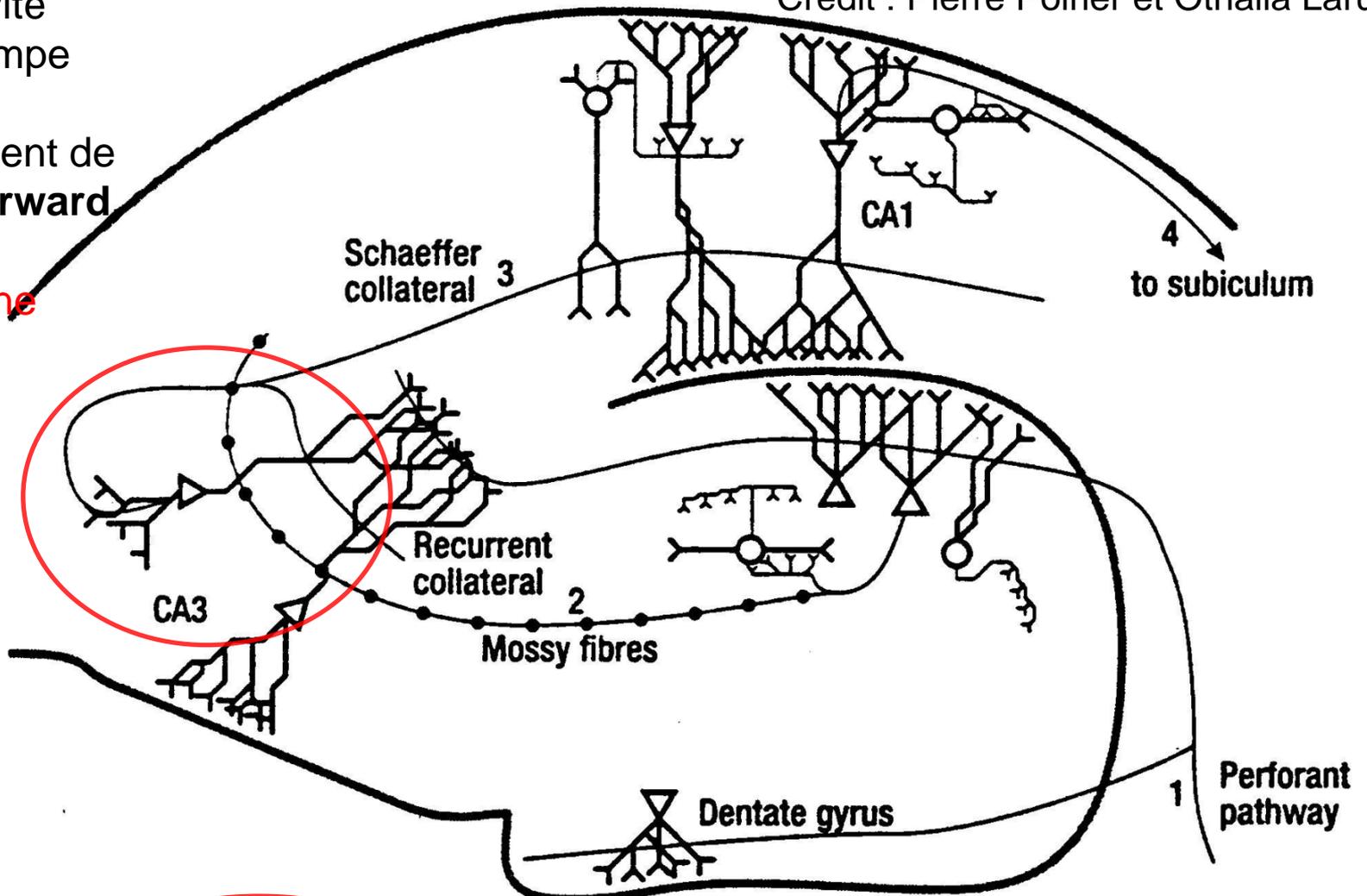
La connectivité de l'hippocampe est donc essentiellement de type **feed-forward**

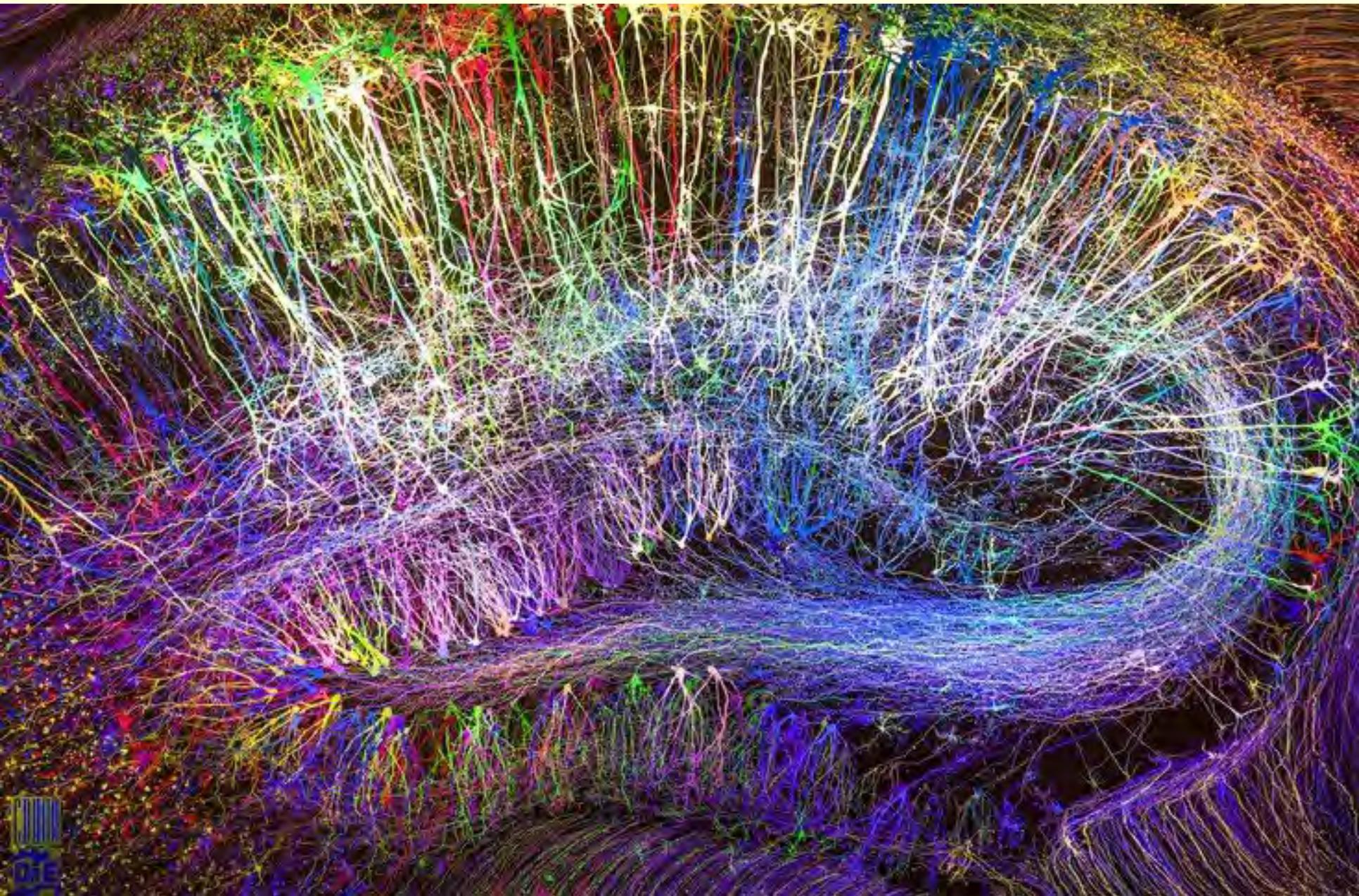
mais avec une boucle au niveau de CA3.



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

mais avec une boucle au niveau de CA3.







# Coloration Brainbow

NEWS FEATURE

NATURE | Vol 457 | 29 January 2009



## MAKING CONNECTIONS

By turning neurons technicolour, Jeff Lichtman exposed the brain's wiring. **Jonah Lehrer** meets the 'unapologetic cell biologist' with ambitions to map every connection in the human brain.

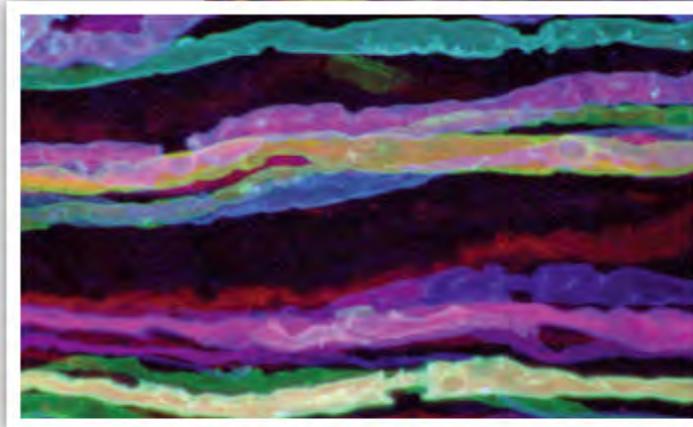
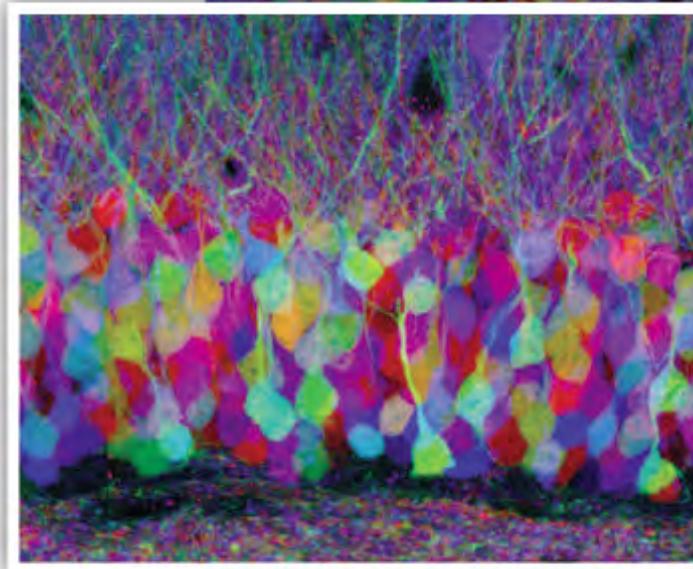
**A**t first glance, Jeff Lichtman seems to be hanging long strips of sticky tape from the walls of his Harvard lab. The tape flutters in the breeze from the air-conditioner. But closer inspection

result is a seamless sliver of tissue, less than 10 nanometres thick and around 5 metres long, that is deposited on the plastic film spinning around the spools.

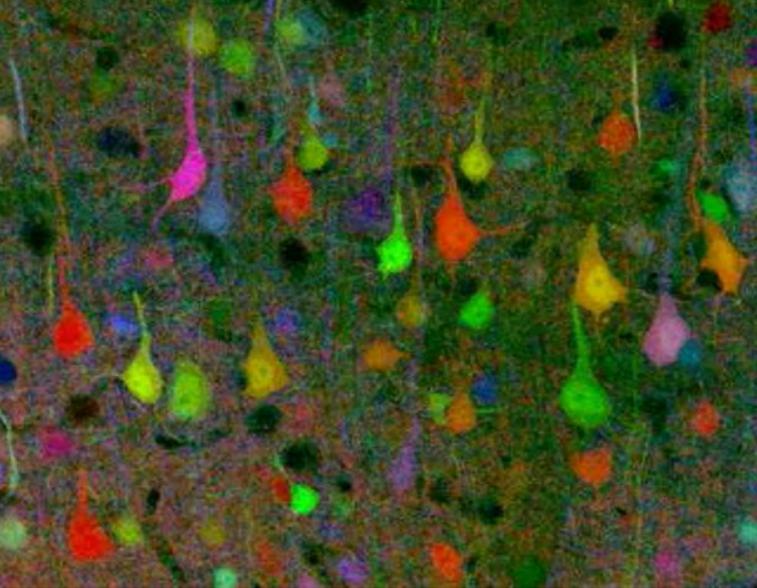
Although Lichtman appreciates the techni-

proponent of a new field that is working to create a connectome, a complete map of neural wiring in the mammalian brain. Currently, such a map exists only for the nematode *Caenorhabditis elegans*, which has 302 neurons.

C. SPENTER/AP



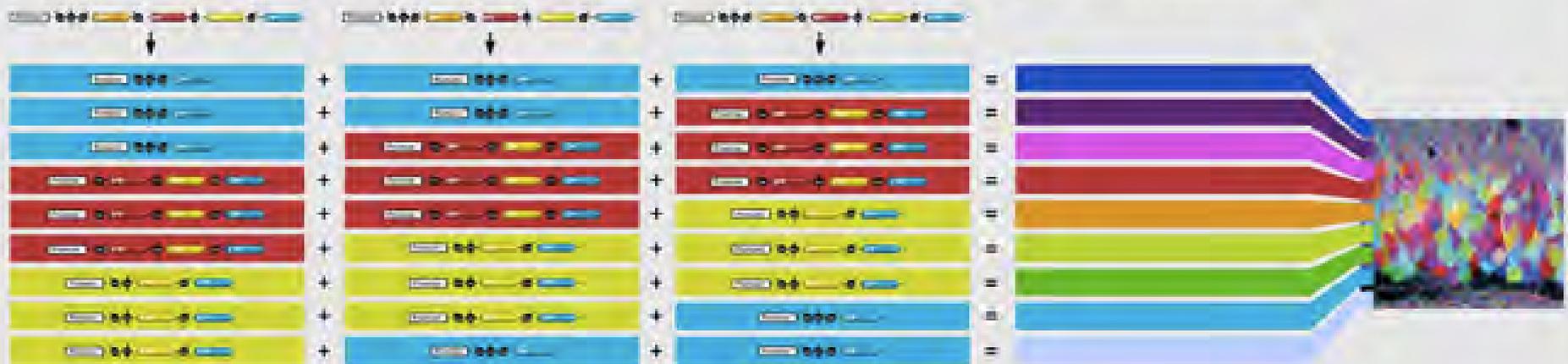
Brainbow-coloured nerve cells in the brainstem (main picture), in the dentate gyrus of the hippocampus (inset, top) and in a peripheral nerve.

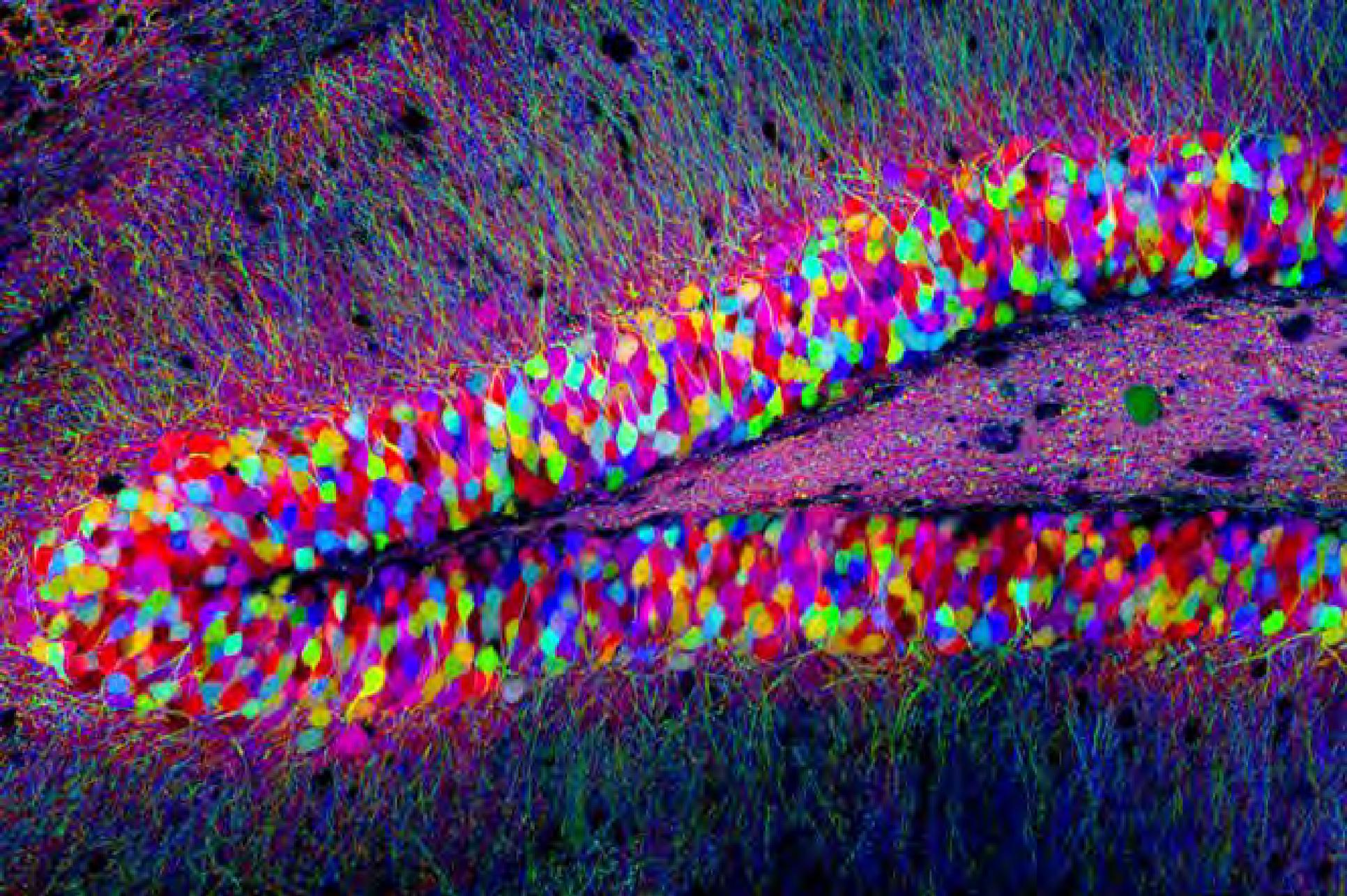


- Fonctionne par l'expression, dans chaque neurone, de **différents ratios** de variétés rouges, vertes et bleues d'un pigment fluorescent

## Building Brainbow

Three copies of the genetic construct allow for the expression of multiple fluorophore color combinations.

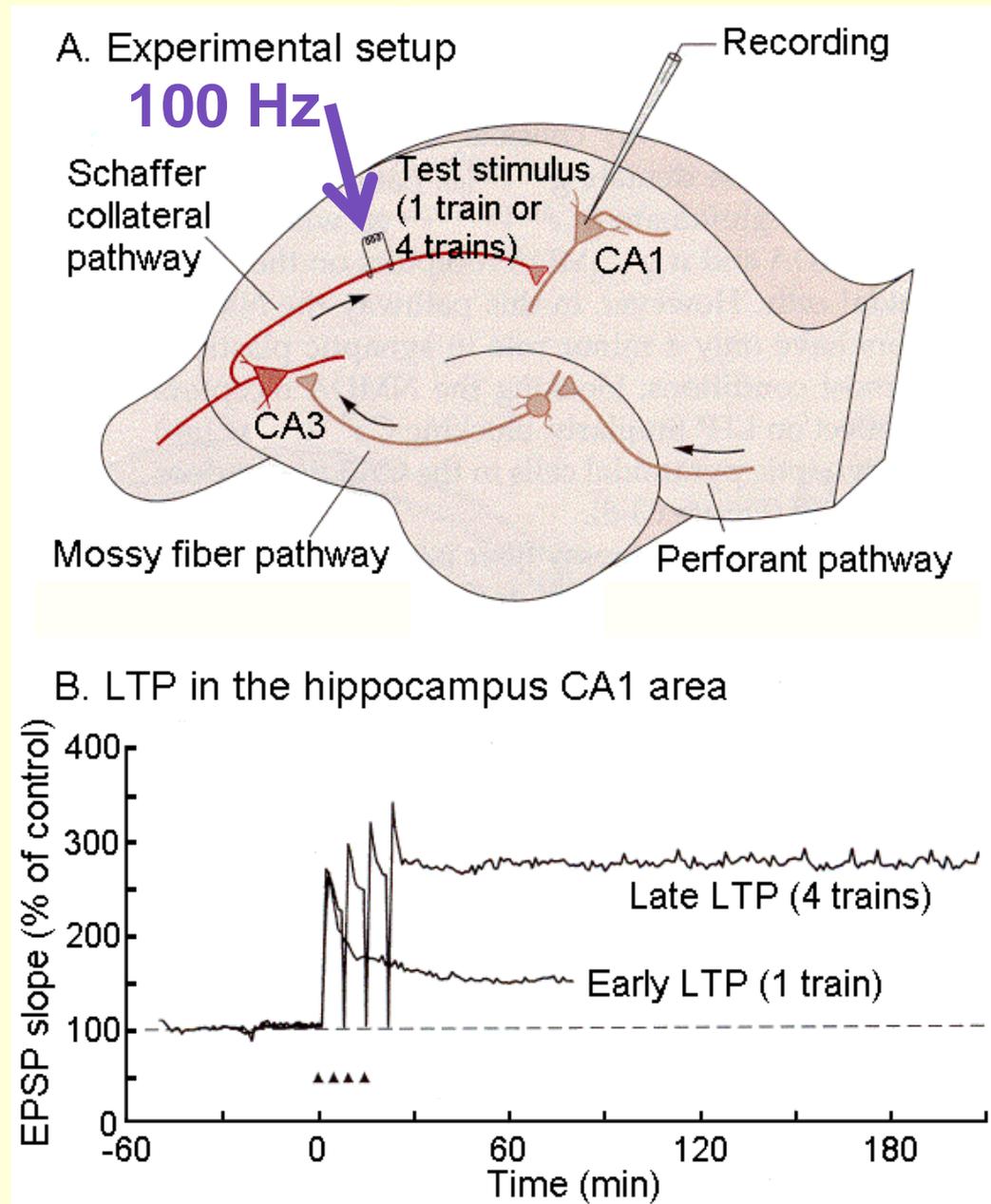




Les neurones de l'hippocampe sont importants parce que c'est là où, en 1973, on a découvert un phénomène qu'on appelle la **potentialisation à long terme (PLT)**.

La PLT est :

- **spécifique** : induite uniquement aux synapses qui sont activées;
- **coopérative** : plusieurs inputs doivent être activés simultanément (pour produire une dépolarisation post-synaptique suffisante pour induire la PLT);
- **associative** : si un stimulus trop faible pour produire la PLT est couplé avec un fort input, l'input faible va devenir potentialisé.

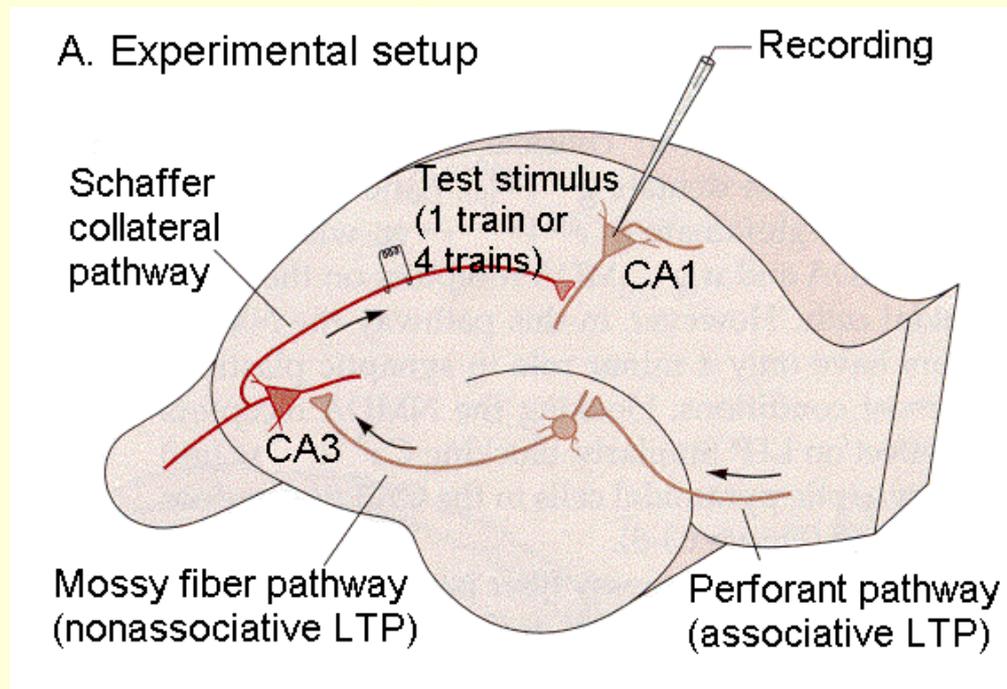


Distinction pour la PLT :

**Induction** : qu'est-ce qui, dans le stimulus, induit la PLT ?

**Expression** : quelles composantes de la synapse vont être modifiées pour augmenter son efficacité ?

L'induction et l'expression ont des mécanismes différents pour la "mossy fiber", la "Schaffer collateral" et la "perforant" pathway.



Pour la "mossy fiber" pathway, il n'y a pas activation des récepteurs NMDA du glutamate. Il semble que ce soit l'entrée de calcium dans les boutons terminaux de l'axone des fibres moussues qui modifie la libération de neurotransmetteurs. Donc **ce n'est pas un mécanisme "hebbien"** car ne dépend pas de l'activité post-synaptique.

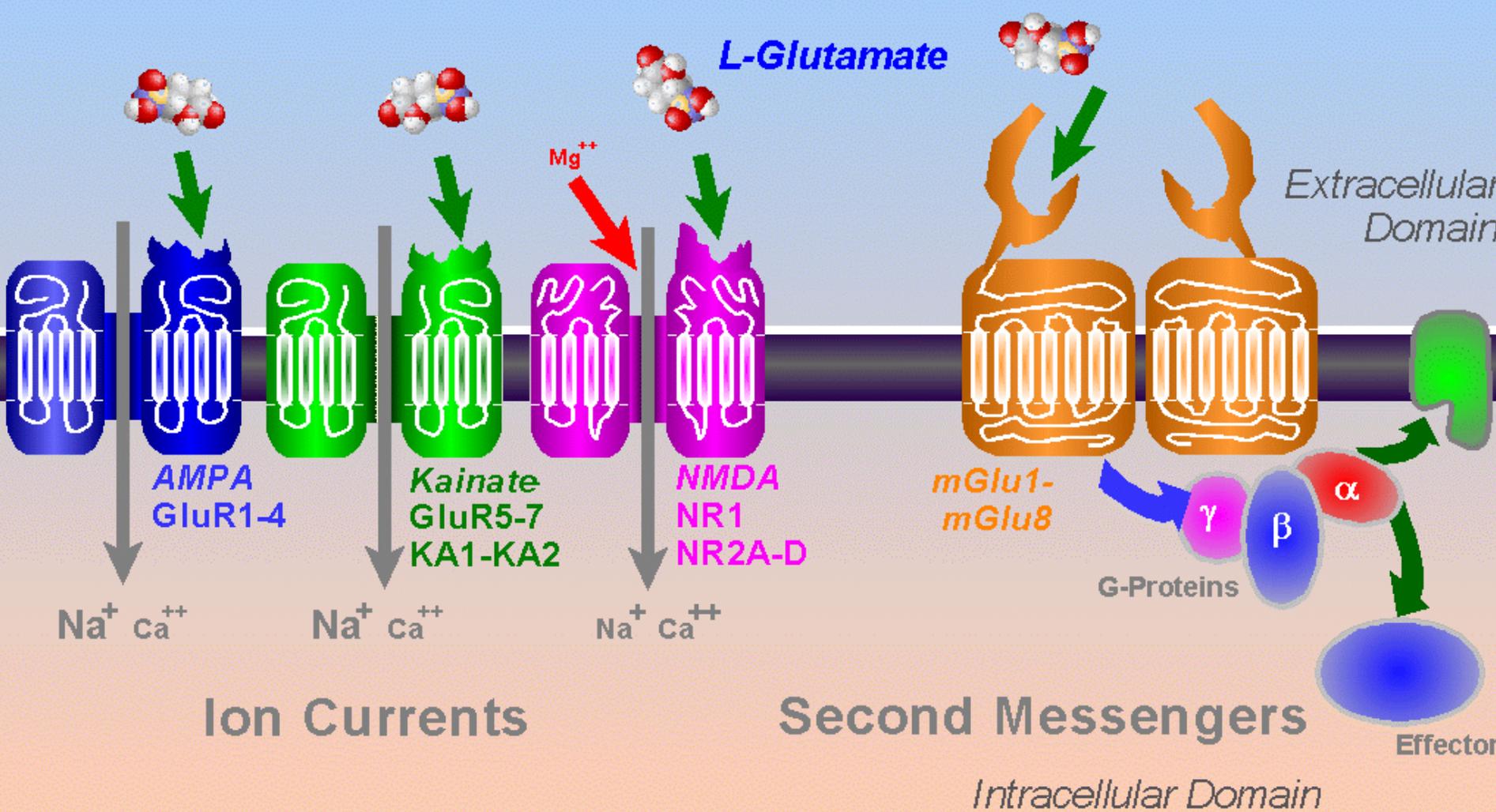
Pour la "Schaffer collateral" et la "perforant" pathway, il y a activation des récepteurs NMDA en plus de l'activation des boutons pré-synaptique, donc **c'est un mécanisme "hebbien"**. ["presynaptic activity be closely followed by postsynaptic activity. "]

**Hebbery : Do synapses with the properties postulated by Hebb exist?**

[https://www.google.ca/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjQoZqp2a\\_PAhUGdj4KHRYrWA7kQFggnMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.syndar.org%2Fadams\\_lectures%2Fhebbery.pdf&usq=AFQjCNGuLZkuEaaMLMJ5AEBvPJjs9CuCAg&sig2=PwnYVwlOa62nFT6OHEe8gA&cad=rja](https://www.google.ca/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjQoZqp2a_PAhUGdj4KHRYrWA7kQFggnMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.syndar.org%2Fadams_lectures%2Fhebbery.pdf&usq=AFQjCNGuLZkuEaaMLMJ5AEBvPJjs9CuCAg&sig2=PwnYVwlOa62nFT6OHEe8gA&cad=rja)

# IONOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS

# METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS



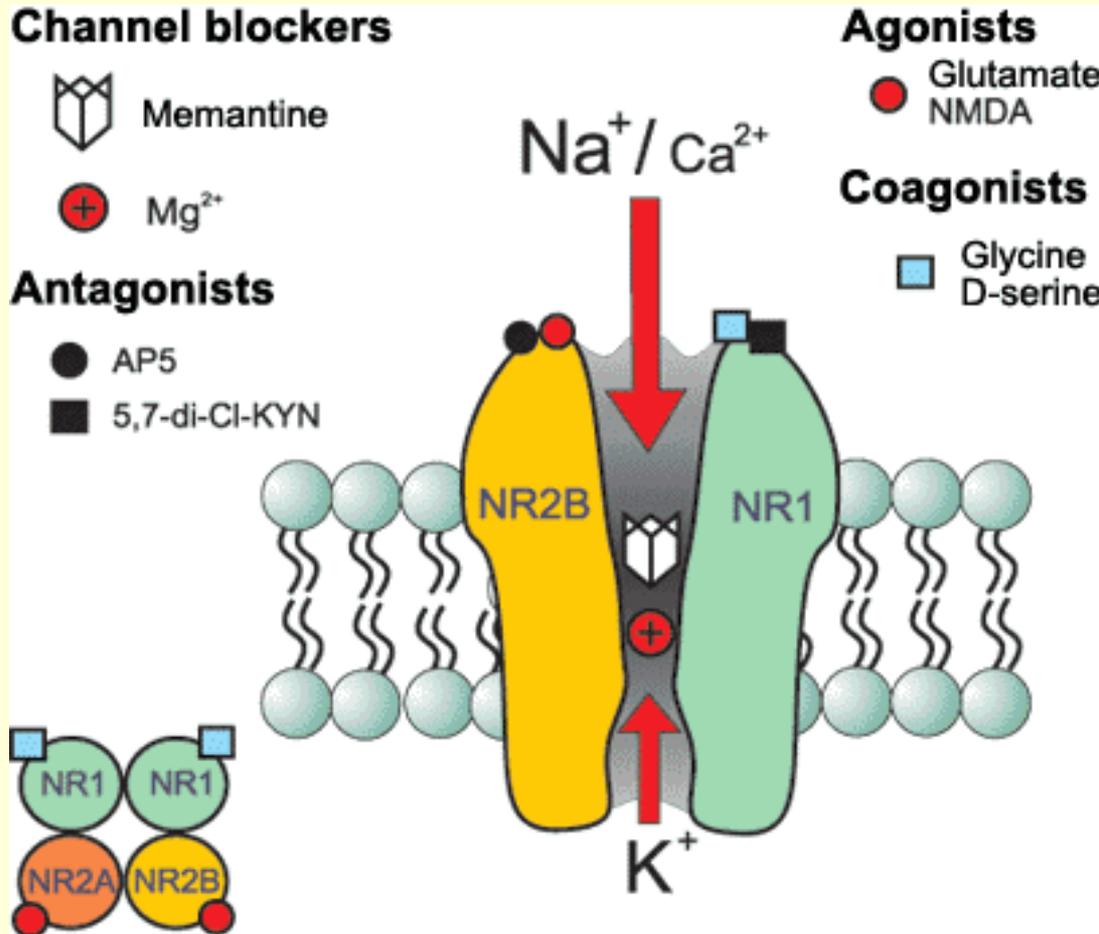
## Le récepteur NMDA

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.

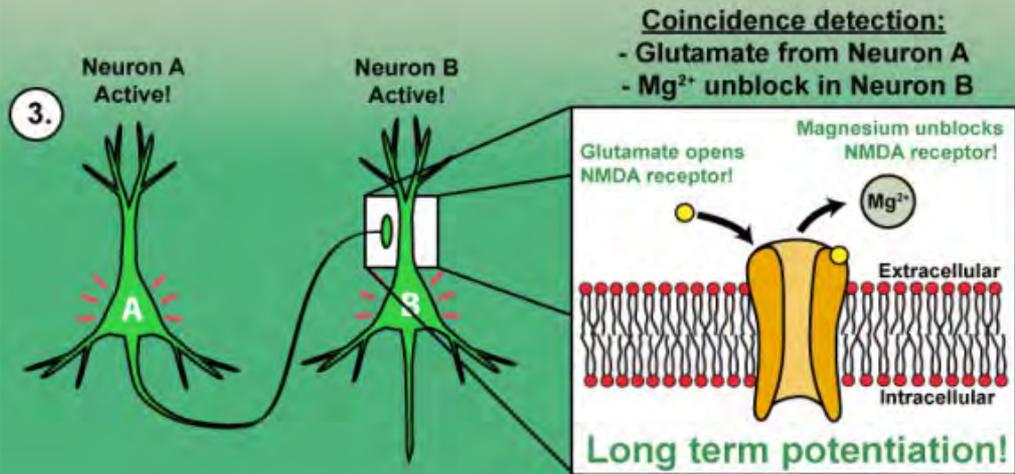
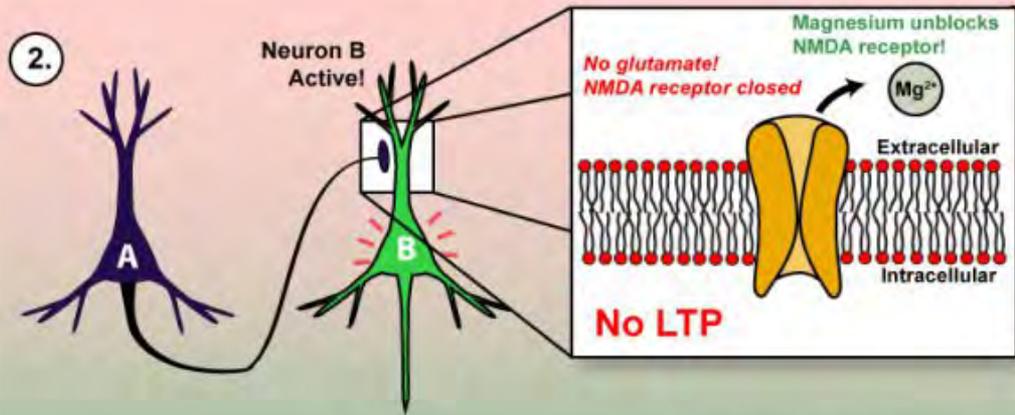
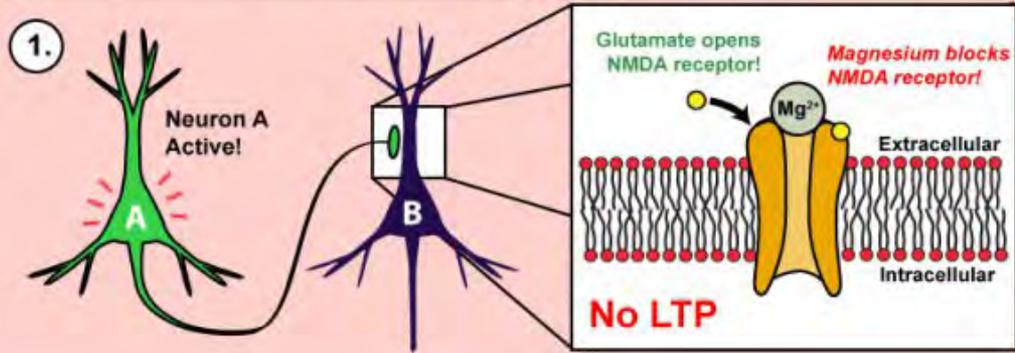
- Avec l'ouverture du canal, la **quantité de calcium** qui va pénétrer dans le neurone va être déterminante pour la **plasticité** de la synapse;



Récepteur NMDA au glutamate

# What a Coincidence!

Magnesium, NMDA Receptors, and LTP



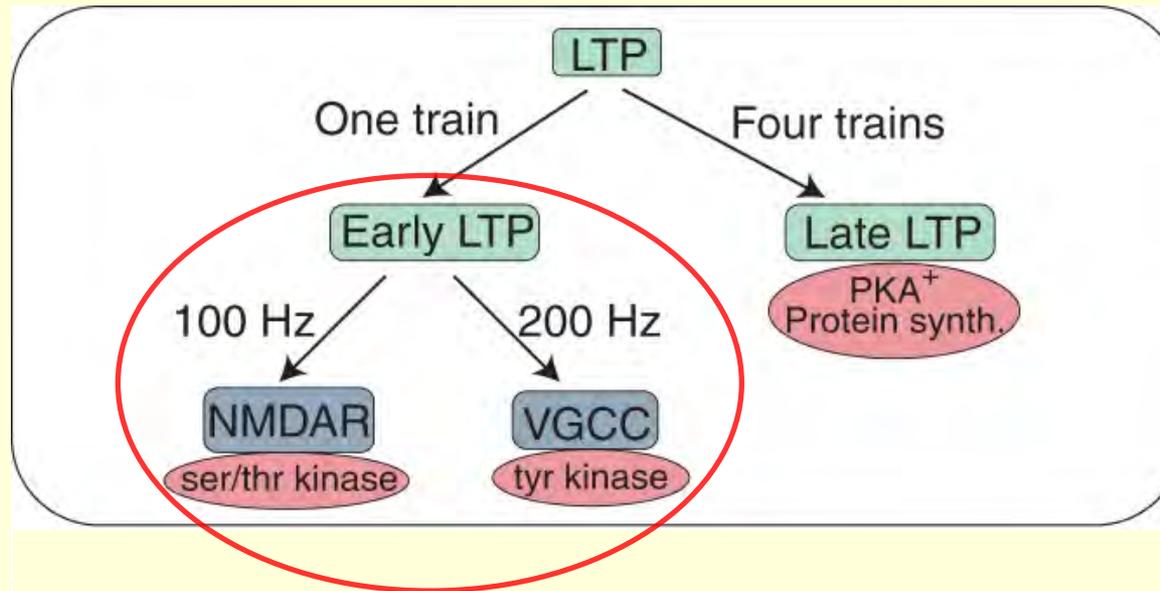
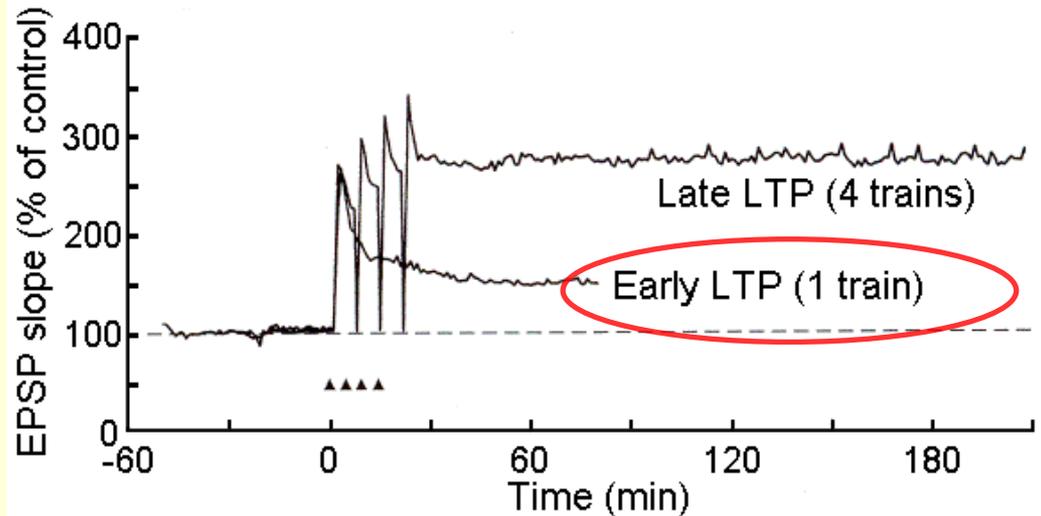
- spécifique
- coopérative
- associative



On connaît différents **enzymes** impliqués dans les différents types d'expression de la PLT ("early" et "late" LTP).

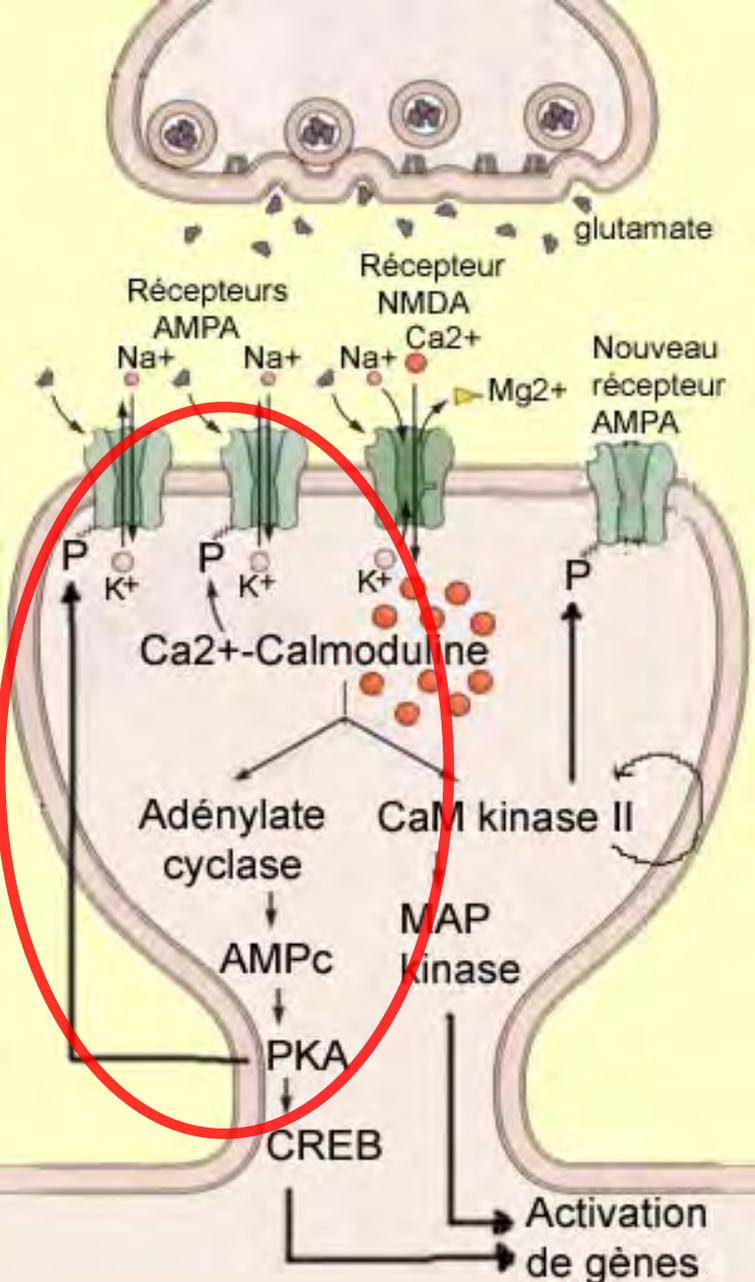
La "early" LTP dure 1-2 heures et ne requiert pas de synthèse protéique.

## B. LTP in the hippocampus CA1 area

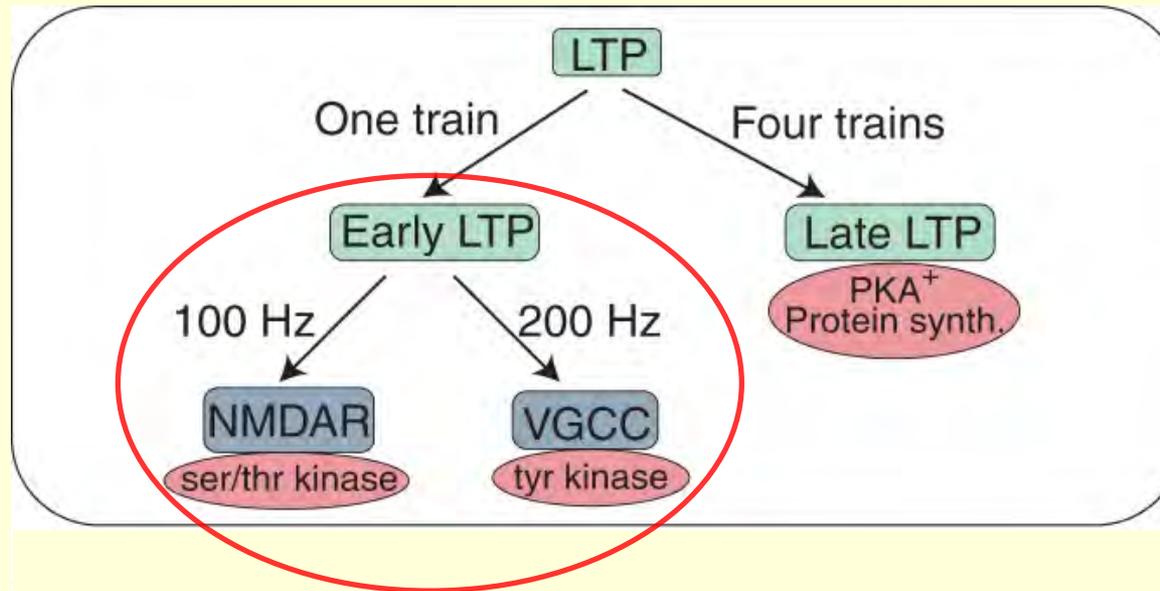
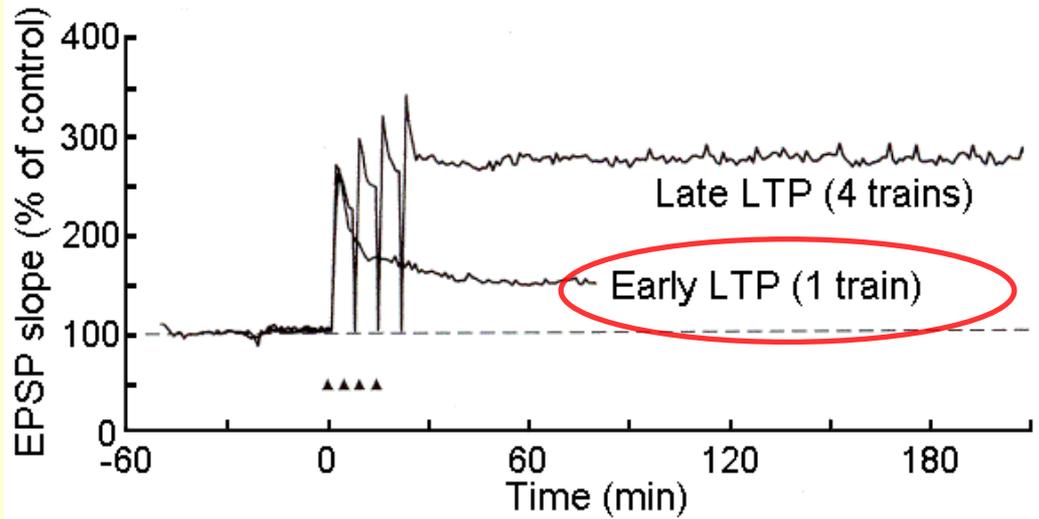


## Synapses and Memory Storage

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



## B. LTP in the hippocampus CA1 area



## Synapses and Memory Storage

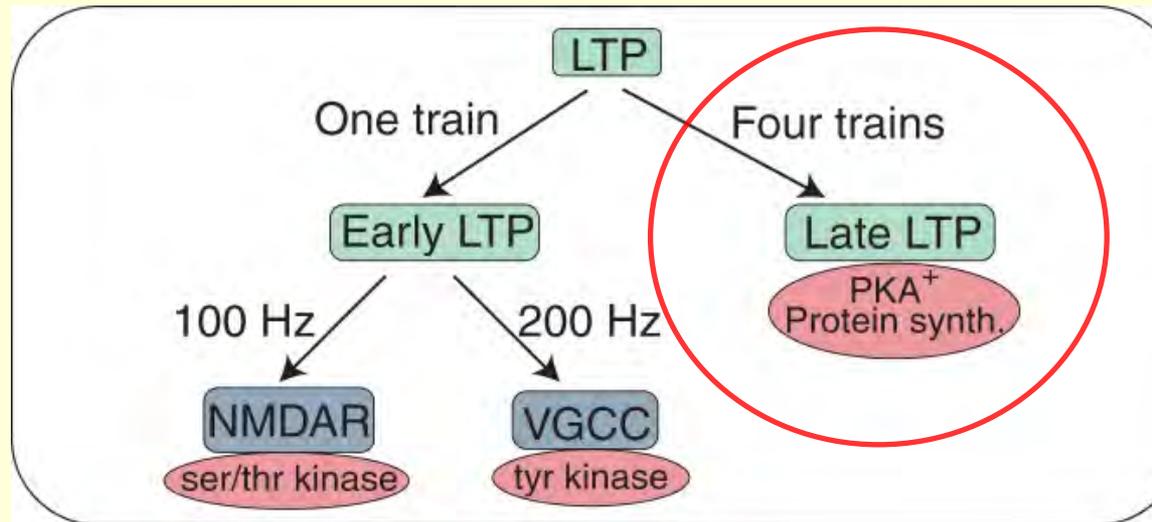
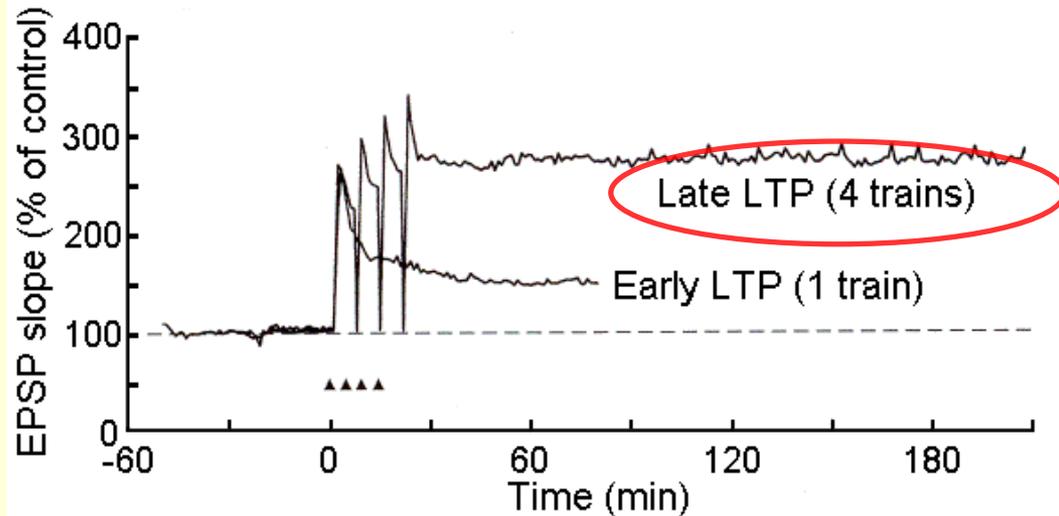
[Mark Mayford](#),<sup>1</sup> [Steven A. Siegelbaum](#),<sup>2</sup> and [Eric R. Kandel](#)<sup>2</sup>

On connaît différents **enzymes** impliqués dans les différents types d'expression de la PLT ("early" et "late" LTP).

La **"early" LTP** dure 1-2 heures et ne requiert pas de synthèse protéique.

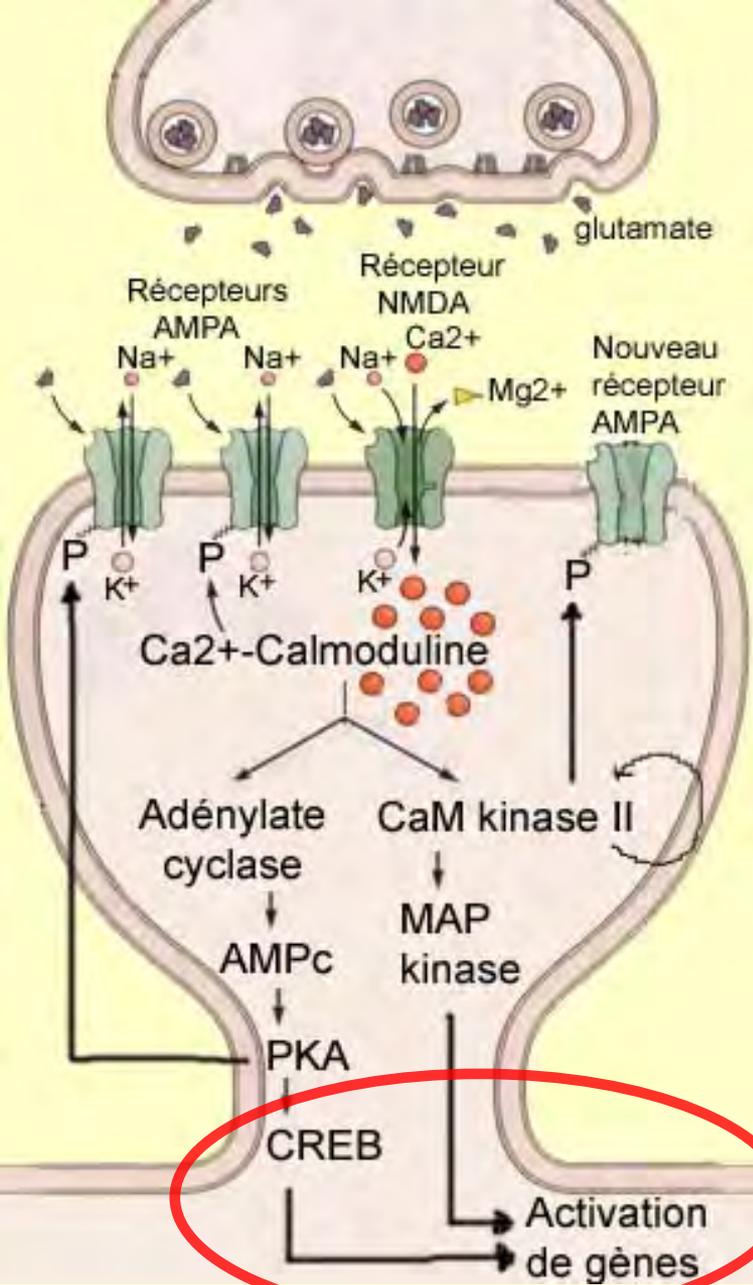
La **"late" LTP** est plus durable et nécessite la synthèse de nouvelles protéines.

## B. LTP in the hippocampus CA1 area

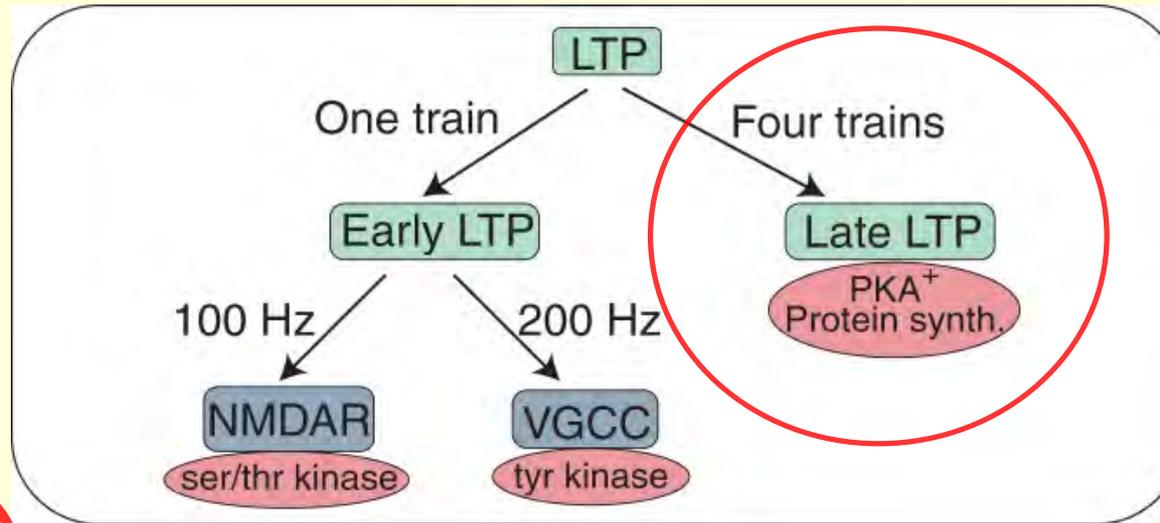
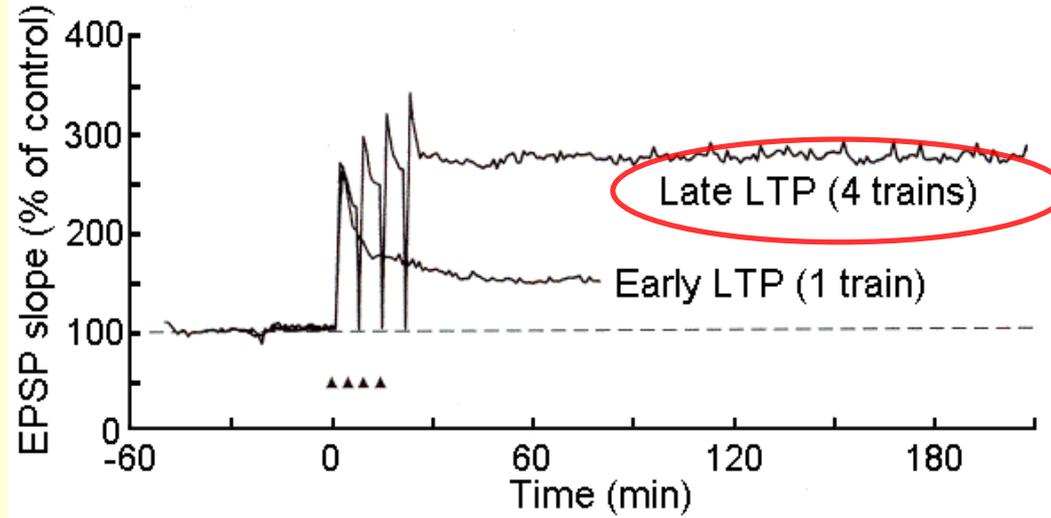


## Synapses and Memory Storage

[Mark Mayford](#),<sup>1</sup> [Steven A. Siegelbaum](#),<sup>2</sup> and [Eric R. Kandel](#)<sup>2</sup>

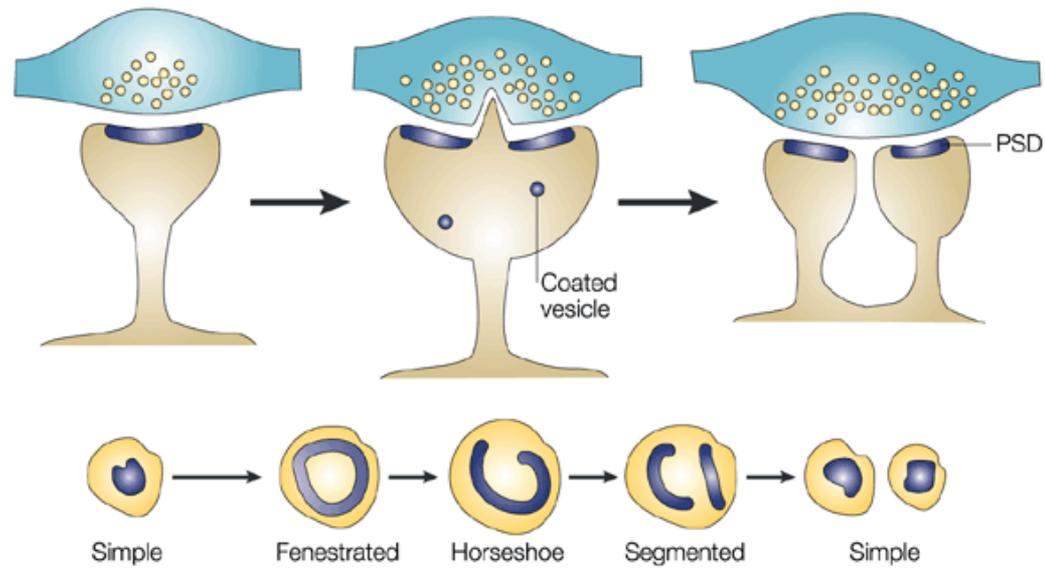
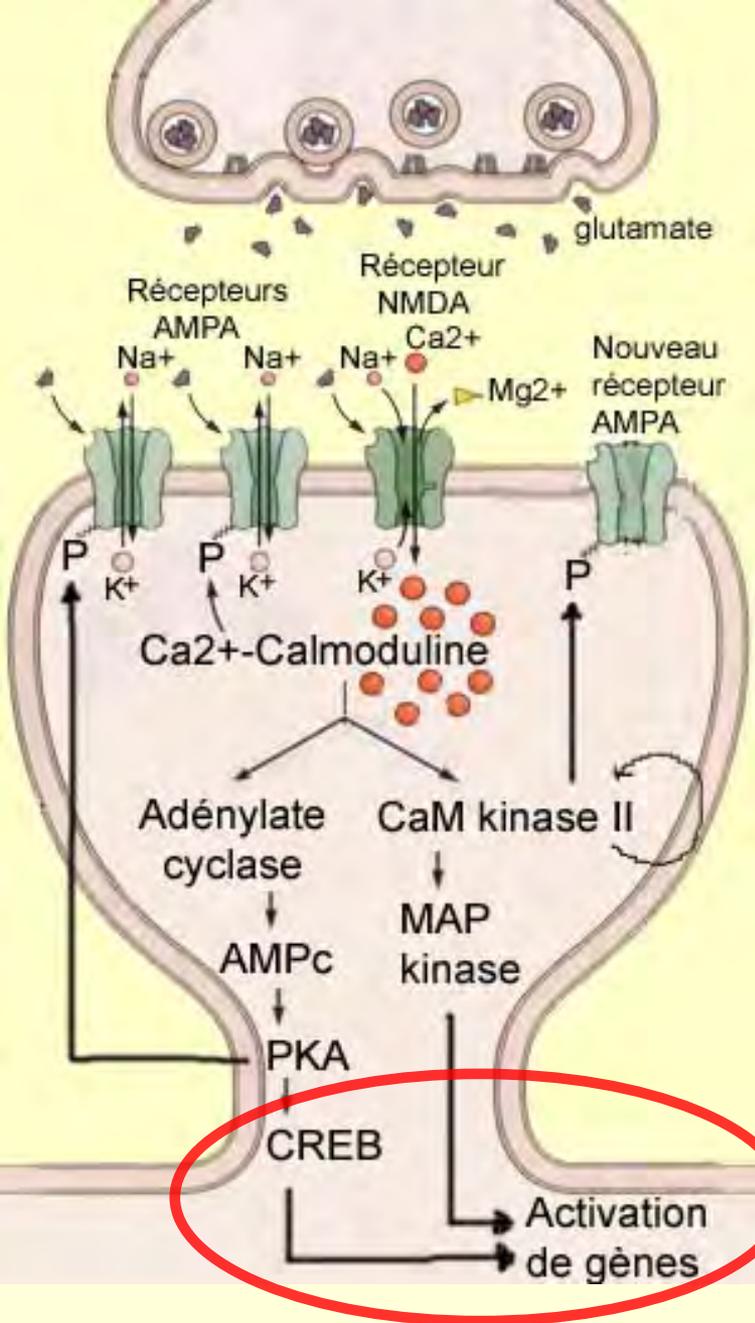


## B. LTP in the hippocampus CA1 area



## Synapses and Memory Storage

[Mark Mayford](#),<sup>1</sup> [Steven A. Siegelbaum](#),<sup>2</sup> and [Eric R. Kandel](#)<sup>2</sup>

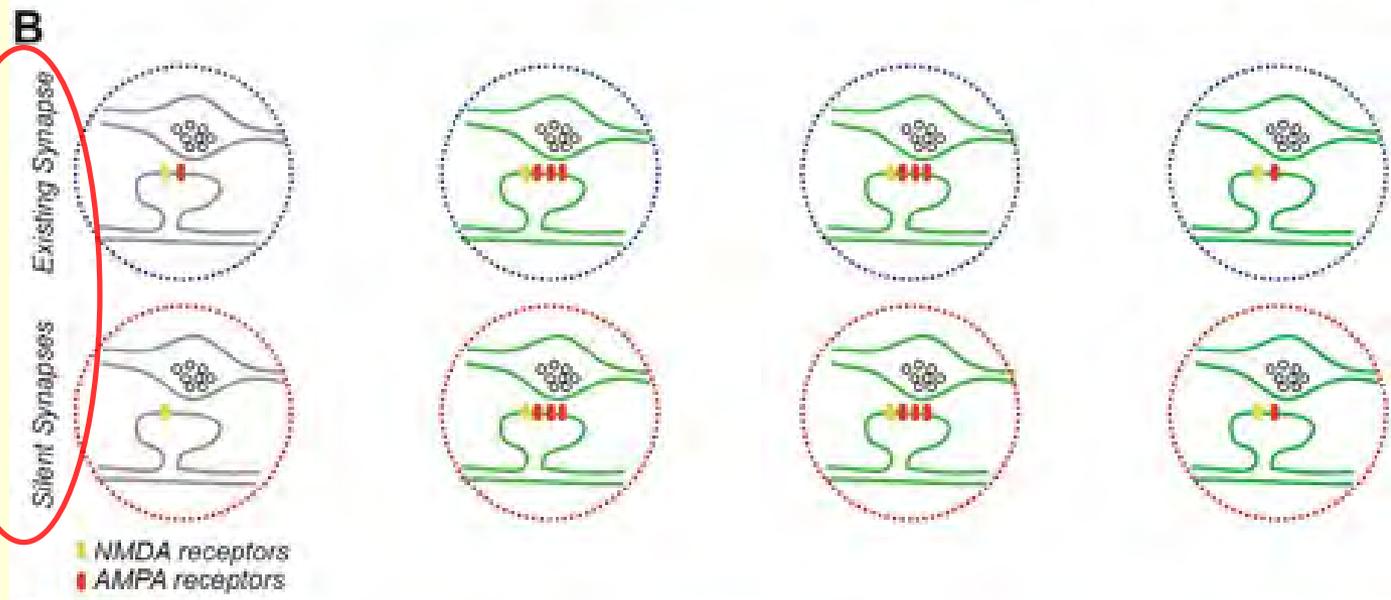
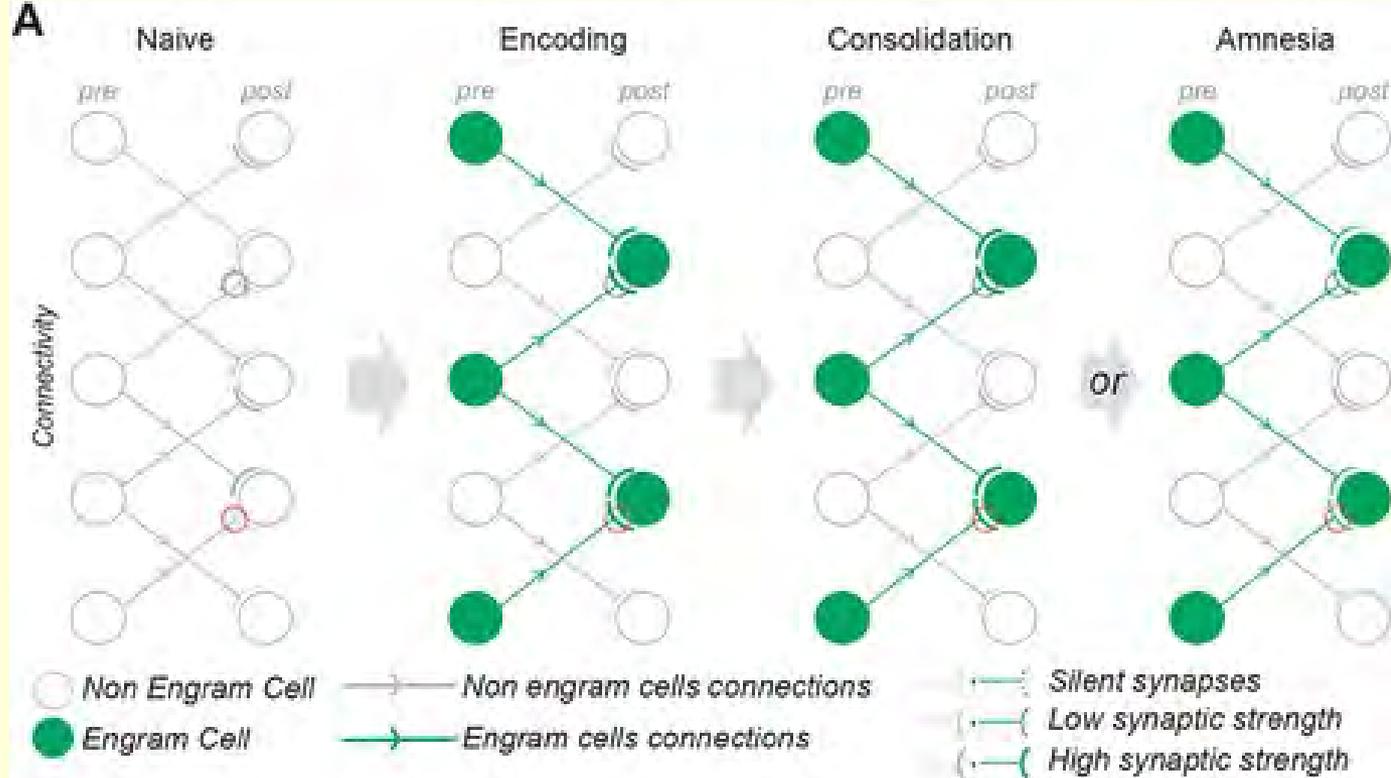


Nature Reviews | Neuroscience

**Exemple** : growth of new dendritic spines in motor cortex neurons following motor learning ([Xu et al. 2009](#)).

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

**Aussi** : spine shrinkage during LTD ([Kasai et al. 2010](#)).



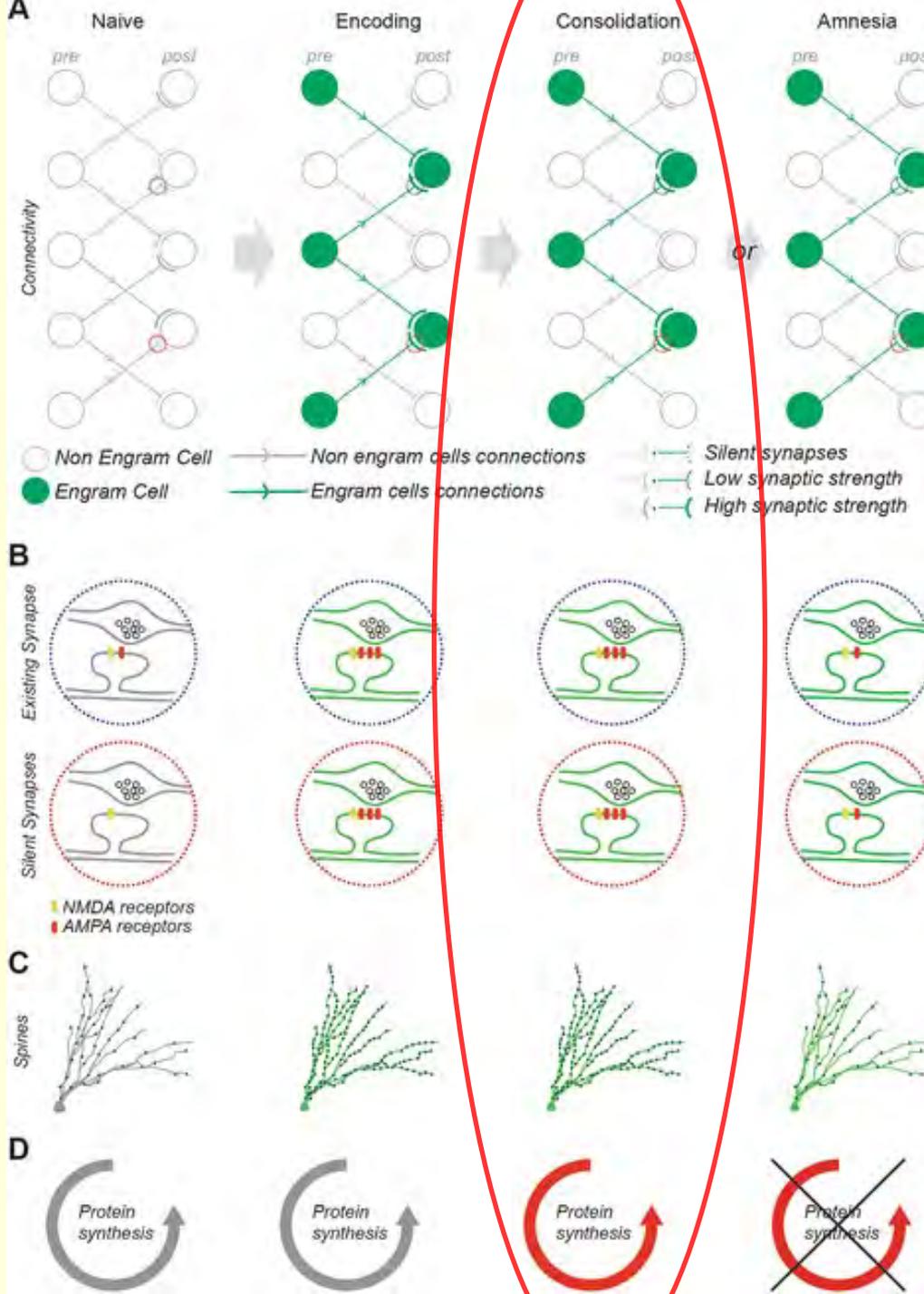
Synapses « silencieuses » :

D'abord canaux NMDA seulement,

puis ajout de canaux AMPA.

## Consolidation :

phénomène par lequel une synapse nouvellement renforcée passe d'une forme fragile à une forme plus stable.



Il existe une fenêtre temporelle commençant au moment du renforcement synaptique où la consolidation peut être perturbée, notamment par des **inhibiteurs de synthèse protéique**.

*Science* 29 May 2015:  
Vol. 348, Issue 6238, pp.  
1007-1013

## Engram cells retain memory under retrograde amnesia

Tomás J. Ryan<sup>1,2,\*</sup>, Dheeraj S. Roy<sup>1,\*</sup>, Michele Pignatelli<sup>1,\*</sup>, Autumn Arons<sup>1,2</sup>, Susumu Tonegawa<sup>1,2,†</sup>

<http://science.sciencemag.org/content/348/6238/1007.full>

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/>

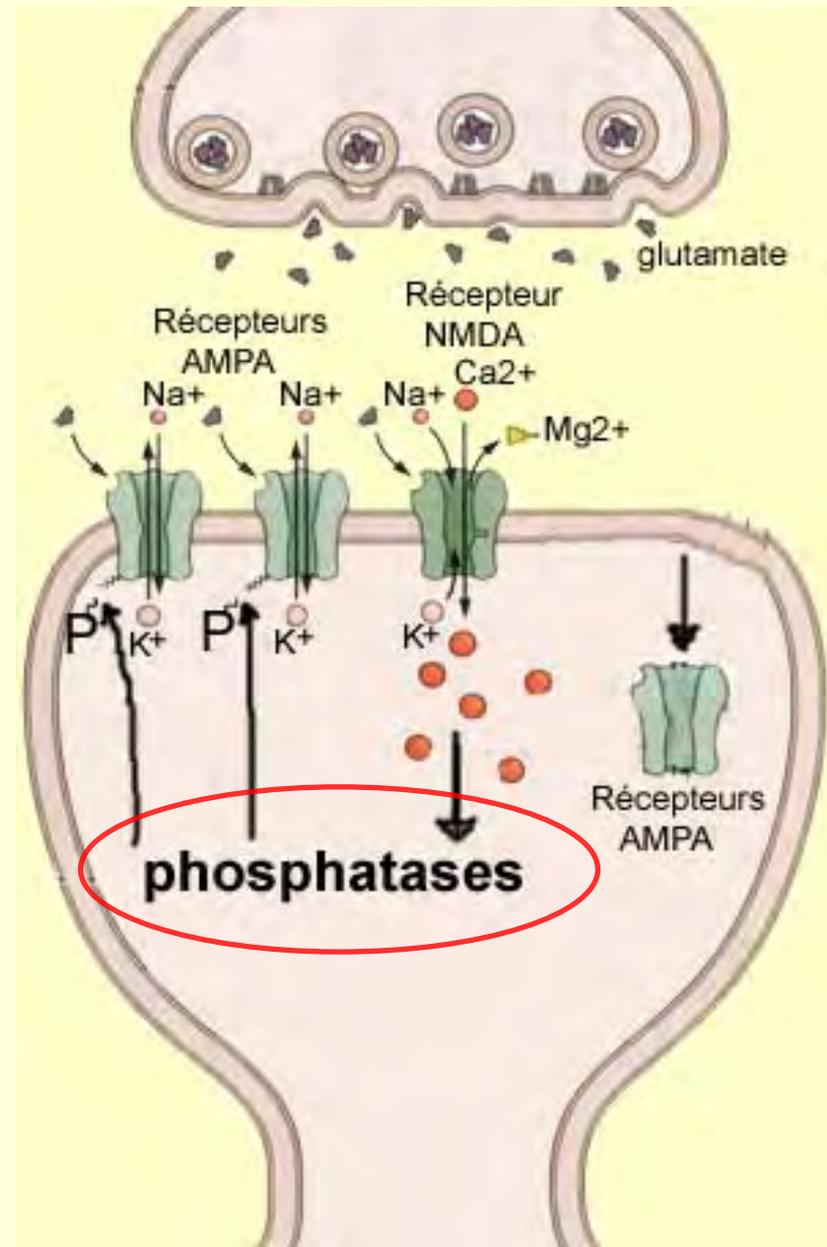
## Dépression à long terme (DLT)

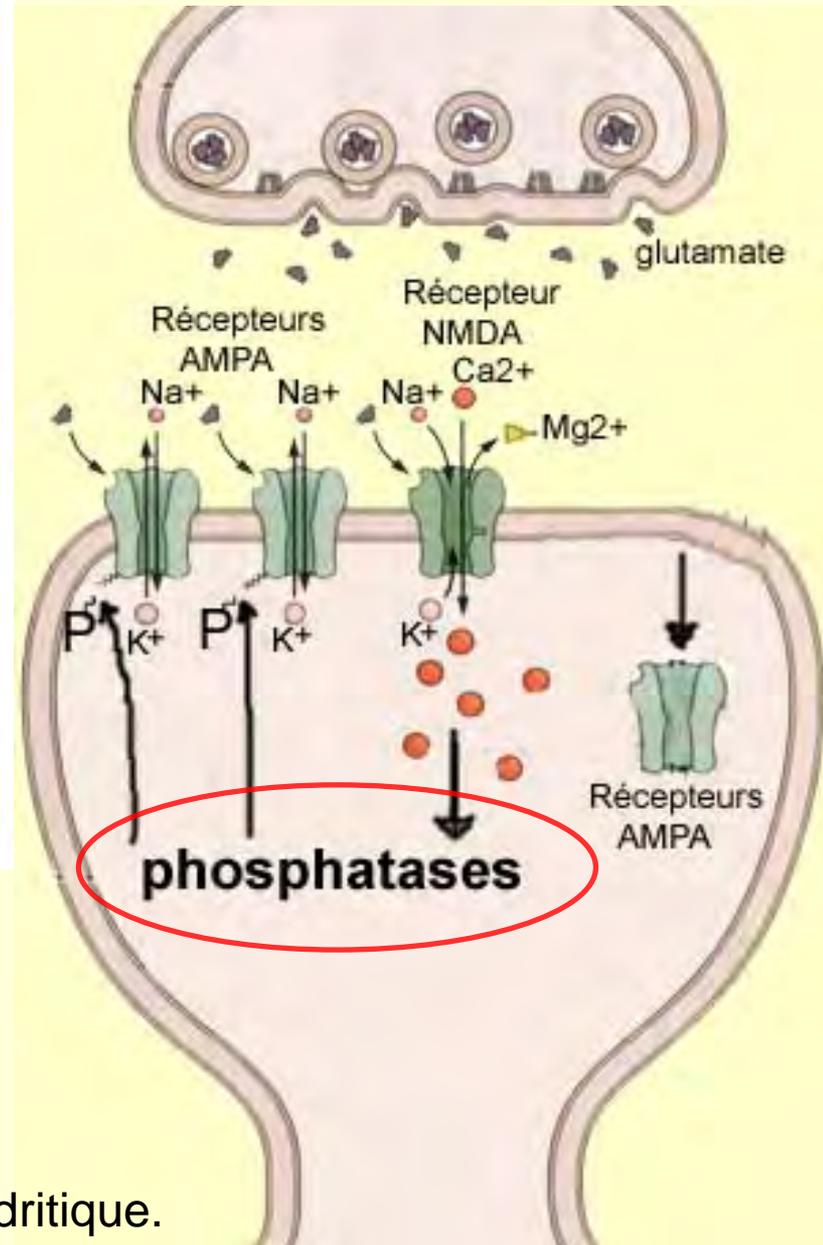
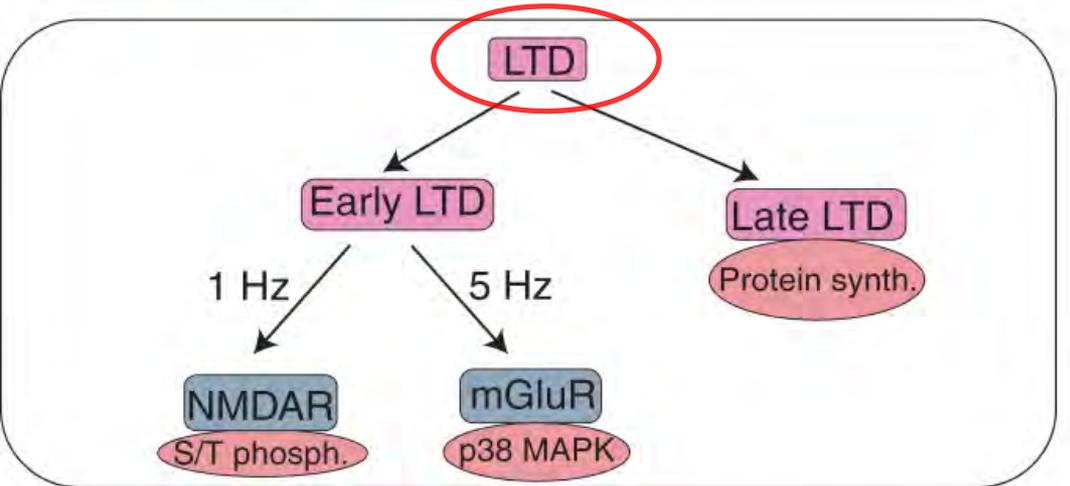
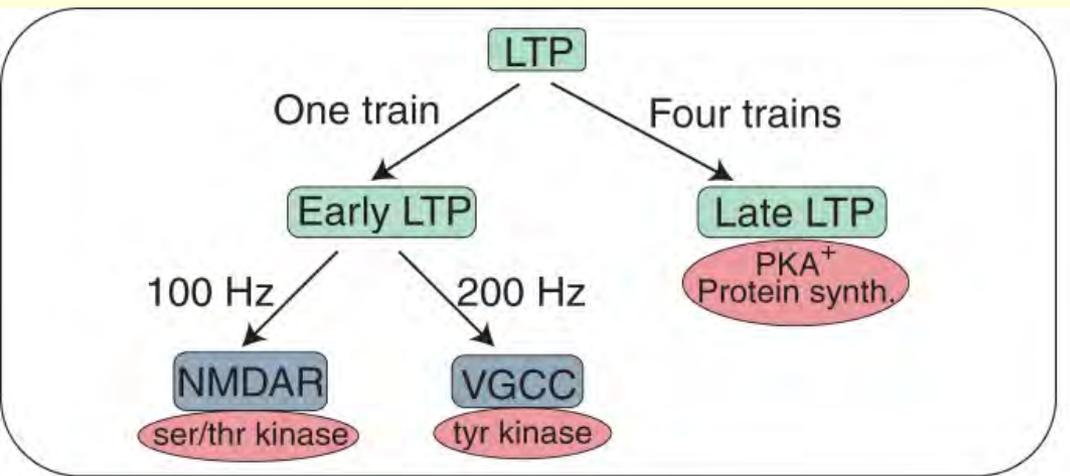
À l'inverse de la PLT déclenchée par une stimulation synaptique à haute fréquence, la DLT est produite par des influx nerveux arrivant à la synapse à **basse fréquence (1 à 5 Hertz)**.

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).

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





Les **récepteurs NMDA** sont encore impliqués.

L'augmentation ou la diminution de l'efficacité synaptique dépendrait de l'amplitude et de la dynamique des **ions calcium** dans l'épine dendritique.

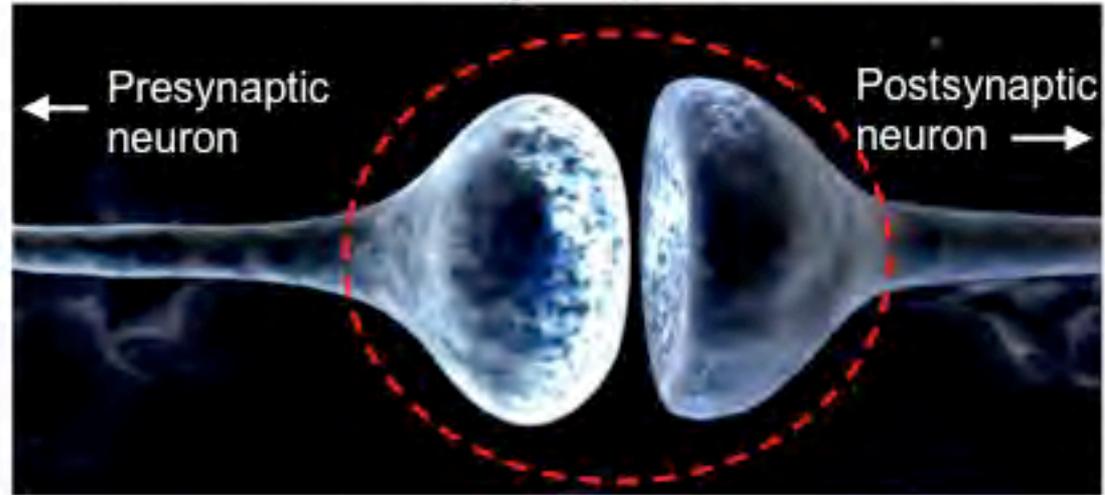
La PLT et la DLT ont été identifiées et étudiées surtout en utilisant des stimulations électrique artificielles qui activaient **un très grand nombre de fibres nerveuses**, un pattern d'activation probablement assez loin de ce qui se passe réellement in vivo.

La découverte de la **plasticité dépendante du temps d'occurrence des impulsions** (en anglais « Spike-timing-dependent plasticity » ou **STDP**) allait être une avancée importante en permettant une manipulation plus proche des phénomènes de plasticité à l'état naturel dans le cerveau.

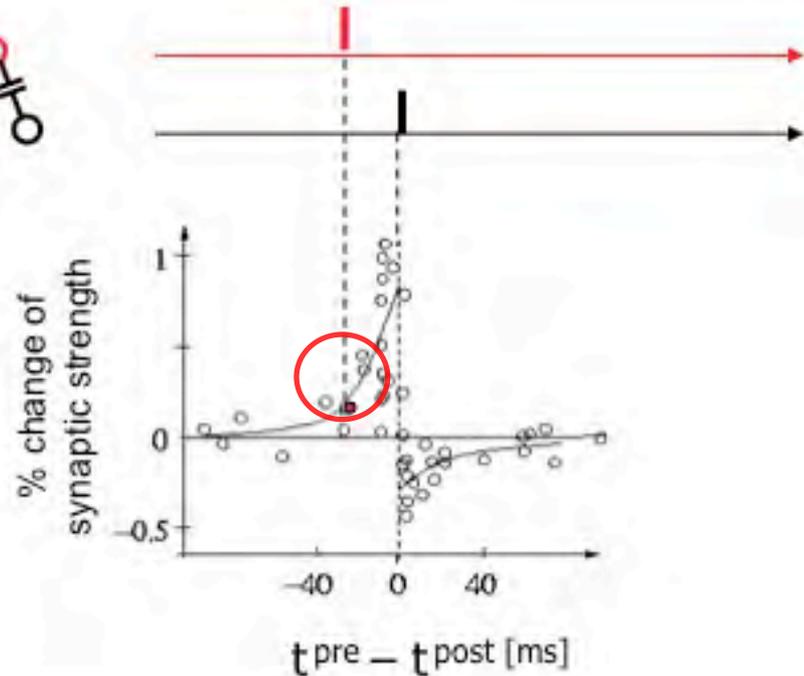
La STDP fut démontrée définitivement par **Henry Markram** alors dans le laboratoire de Bert Sakmann en 1993 avec l'article complet finalement publié en **1997** ([Markram et al. 1997](#); [Magee and Johnston 1997](#)).

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



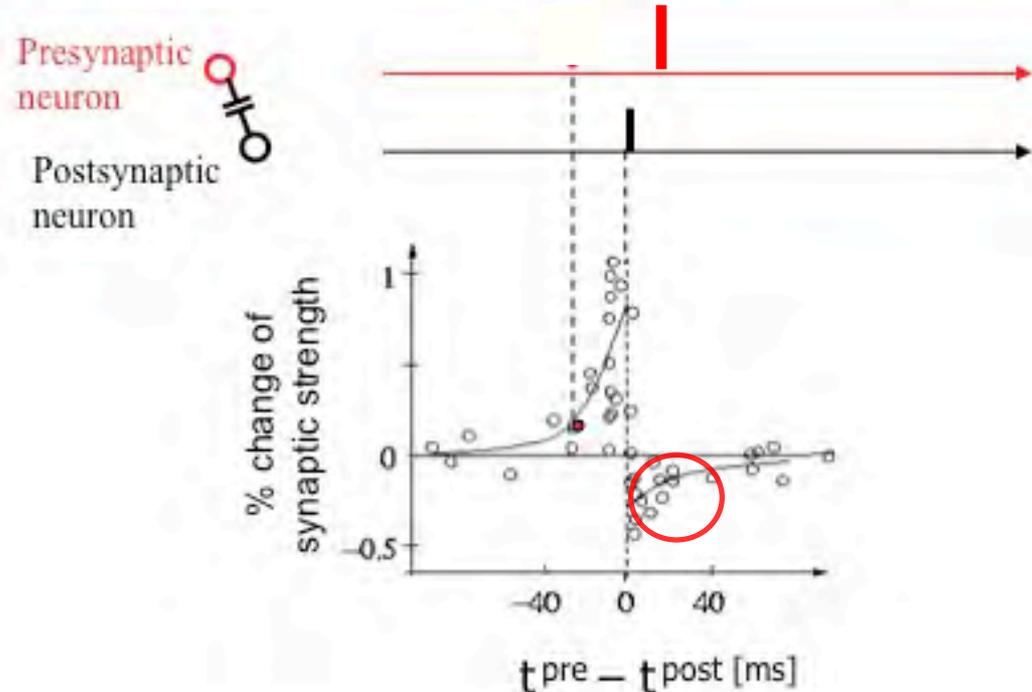
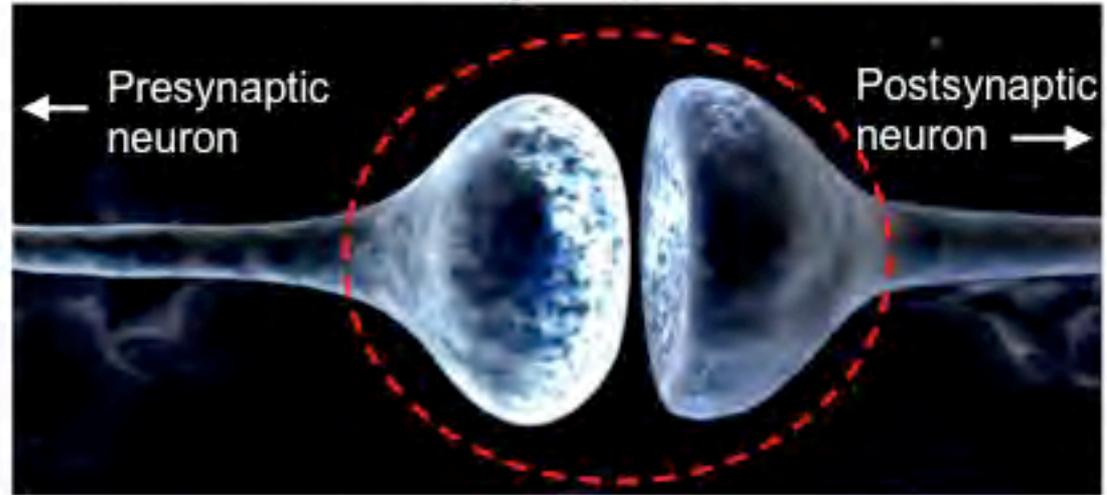
Presynaptic neuron   
Postsynaptic neuron



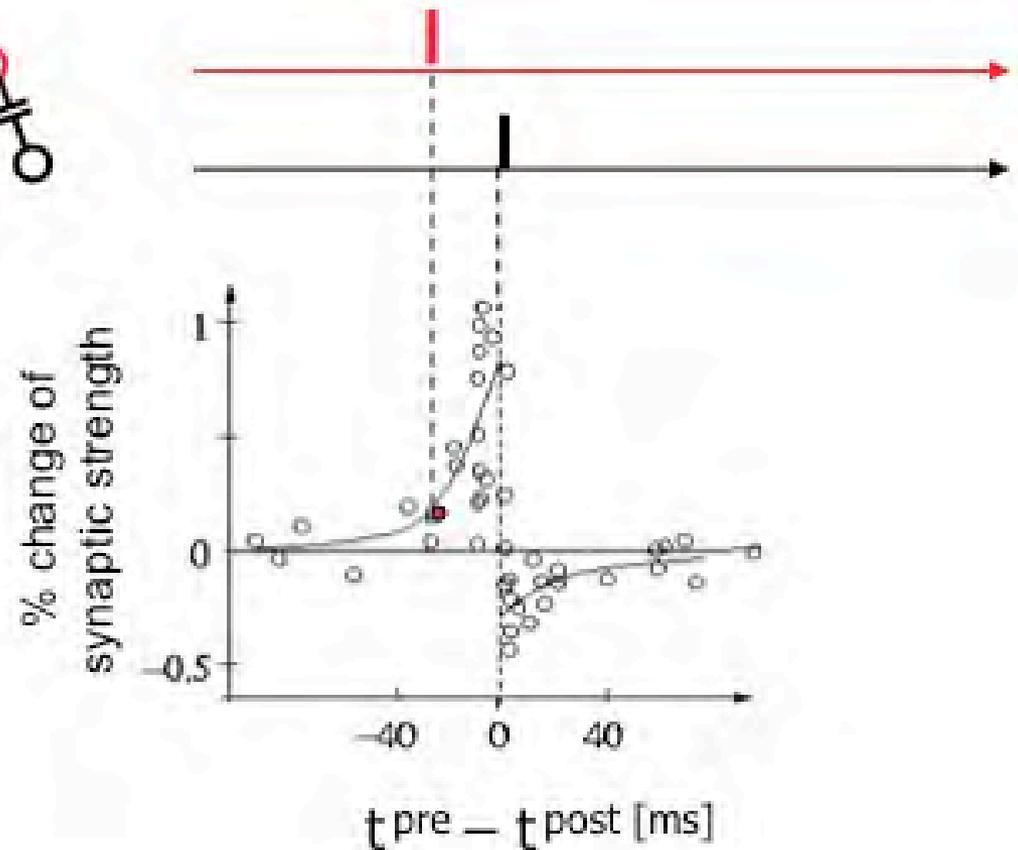
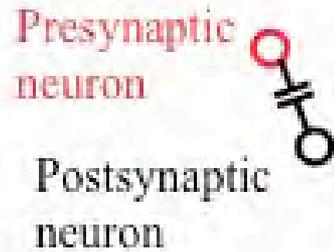
Si un neurone **pré-synaptique** tend, en moyenne, à faire feu tout juste **avant** que le neurone **post-synaptique** émette lui aussi un **influx nerveux**, alors cet input pré-synaptique va devenir **plus efficace**.

Mais si l'input pré-synaptique arrive immédiatement **après** le déclenchement du potentiel d'action du neurone post-synaptique, **alors il sera par la suite moins efficace**.

## synapse



Plusieurs explications concernant le **rôle fonctionnel** de ce phénomène ont été avancées, notamment qu'il pourrait être un substrat à la règle classique d'apprentissage de Hebb.



"Neurons that fire together wire together"

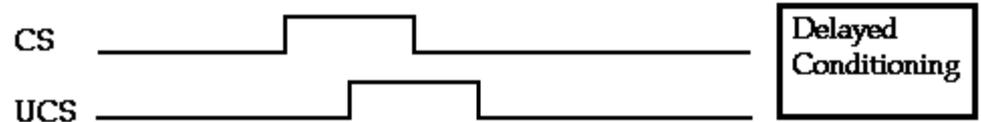
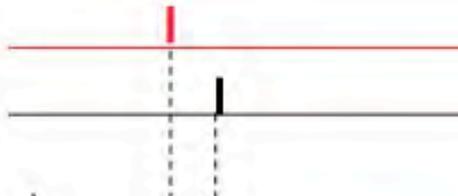
Mais plutôt "légèrement avant" que "together",

car si deux neurones font feu **exactement en même temps** (donc pas de relation causale possible entre eux), il y a peu ou **pas d'effet, ni dans un sens, ni dans l'autre.**

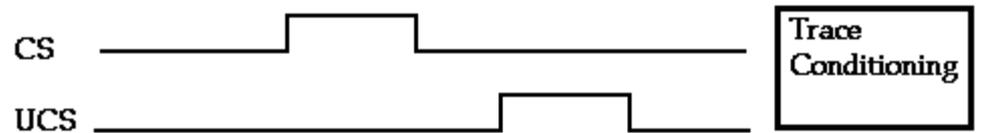
Mais si l'activité dans le neurone pré-synaptique **prédit de façon constante** et dans la fenêtre temporelle optimale décrite l'activité dans le neurone post-synaptique, alors un renforcement robuste de cette synapse apparaît.

Renforcement qui 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.

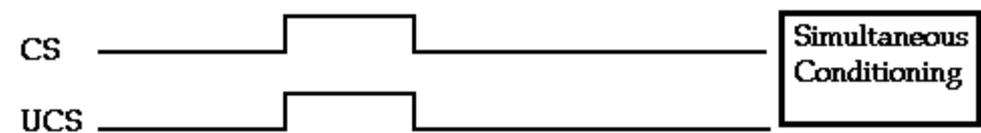
Presynaptic neuron  
Postsynaptic neuron



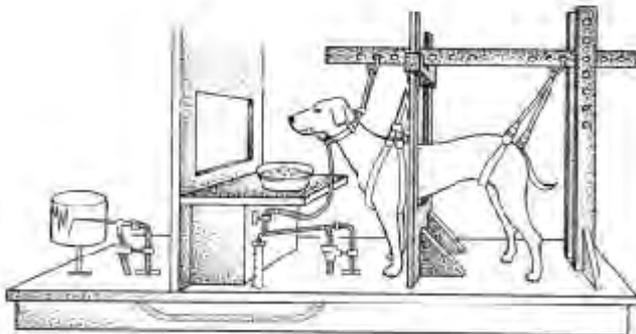
**Easily established conditioning**



**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).

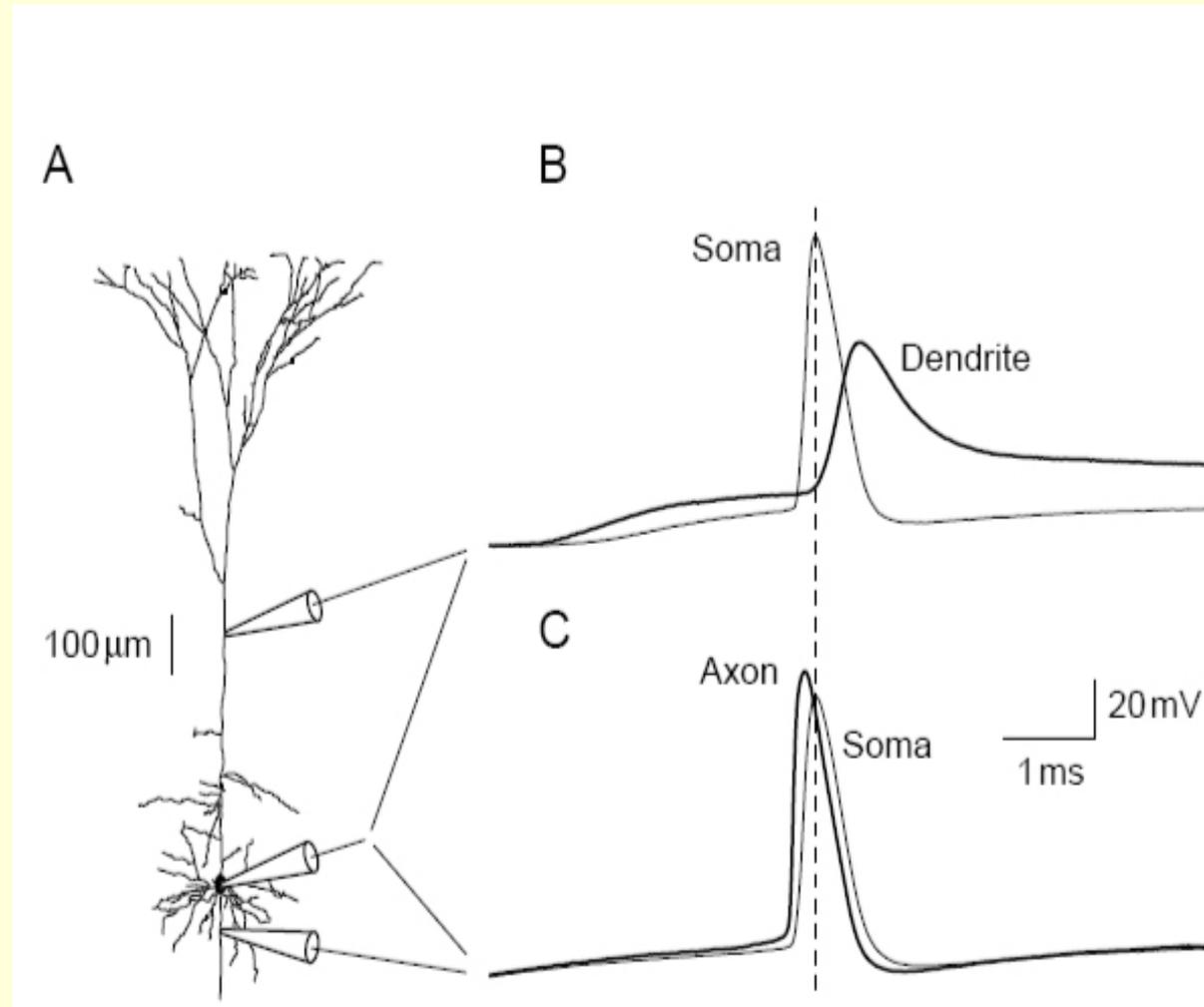
Cette « **backpropagation** », on l'avait mentionnée quand on avait parlé des **synapses électriques**.

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.

**CCNBook/Learning**

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

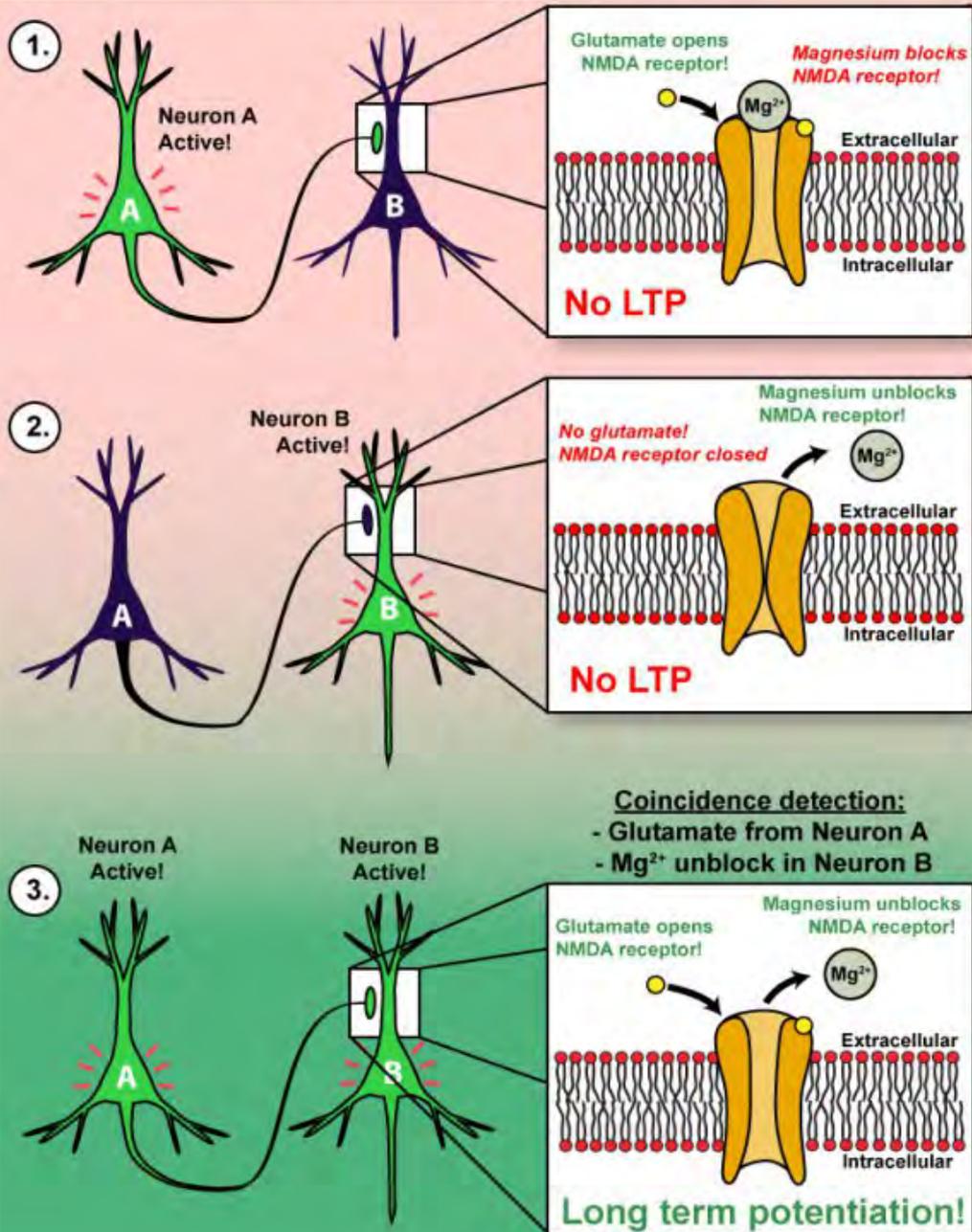
(sur STDP, entre autres...)



# 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 (générant la rétropropagation dans ses dendrites) et le déclenchement d'un influx nerveux dans le 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 quelques exemples...

## Le “coming out” de la synapse électrique

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

## 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>

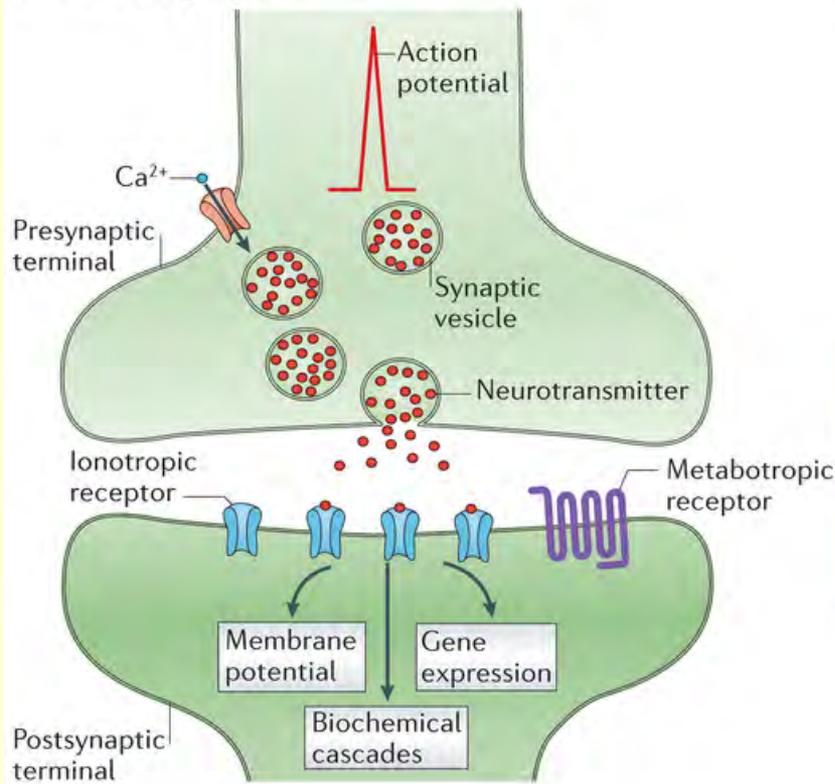
Un article parue dans la revue Nature Reviews Neuroscience en mars **2014** rapporte que les synapses électriques sont beaucoup **plus répandues** que ce que l'on croyait dans le cerveau humain.

Les synapses chimiques et électriques **interagiraient énormément**, que ce soit durant le développement de notre système nerveux que dans le cerveau humain adulte.

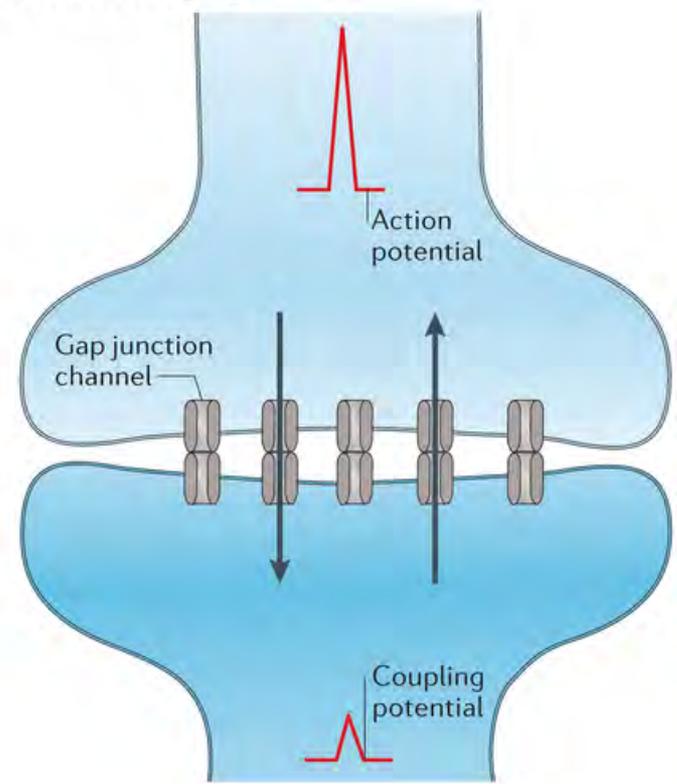
De plus, la synapse électrique atteindrait des niveaux de **complexité** et de **plasticité** tout à fait comparable à la synapse chimique.

Rappelons que ces connexions bidirectionnelles des synapses électriques étaient traditionnellement décrites comme rapides mais **rigides**, contrairement à la synapse chimique.

**a Chemical synapse**

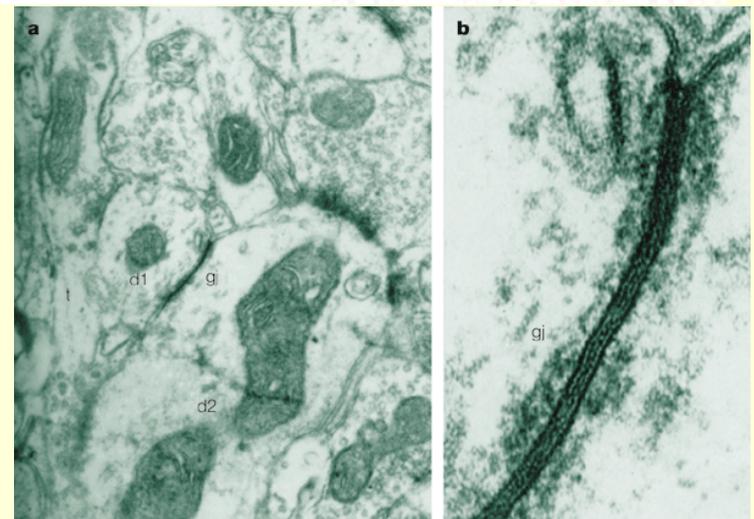


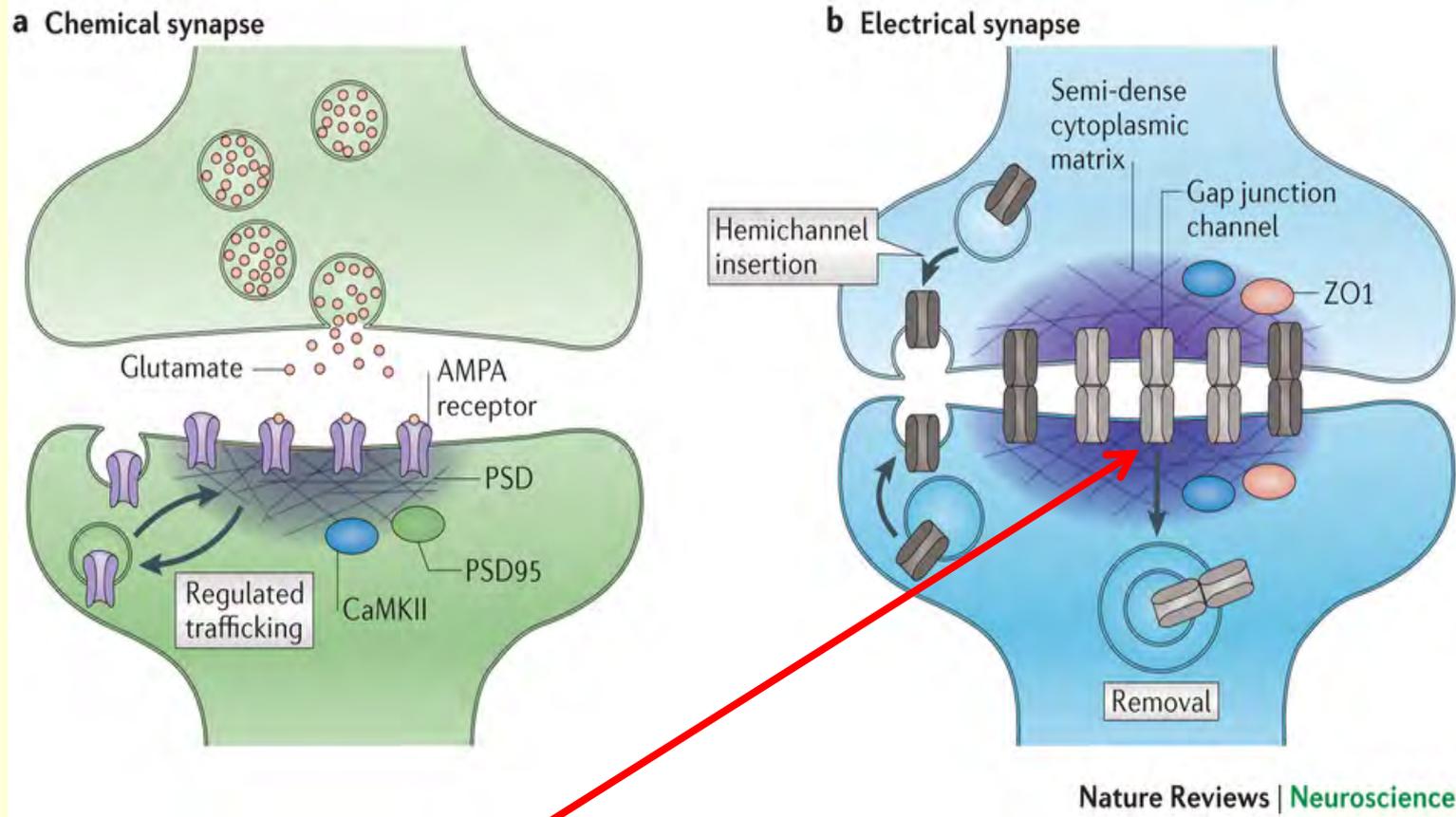
**b Electrical synapse**



Nature Reviews | **Neuroscience**

**Synapse chimique,**  
que l'on va voir en détail dans un instant...

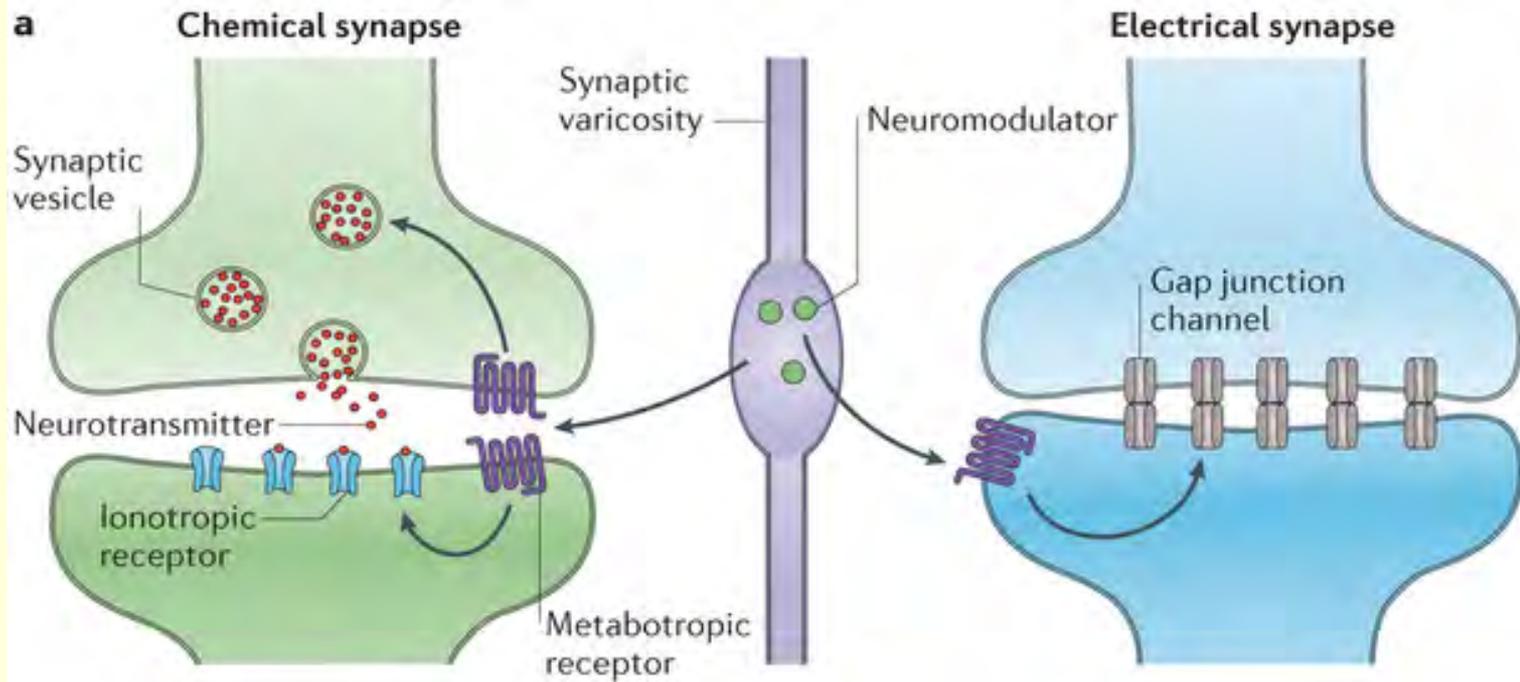




## Plasticité :

Les molécules de **connexine** qui forment les synapses électriques peuvent être altérées afin d'en augmenter ou d'en diminuer la porosité, donc la facilité avec laquelle les petites molécules chargées peuvent la traverser,

de la même manière qu'un récepteur à un neurotransmetteur peut être modifié pour renforcer une synapse chimique !



## Neuromodulation :

Il existe même des **substances modulatrices des connexines**, comme la **dopamine**, émise par d'autres neurones à une certaine distance de la synapse électrique et qui, en se fixant sur des récepteurs spécifiques, vont activer des réactions biochimiques capables de modifier l'efficacité de la synapse électrique.

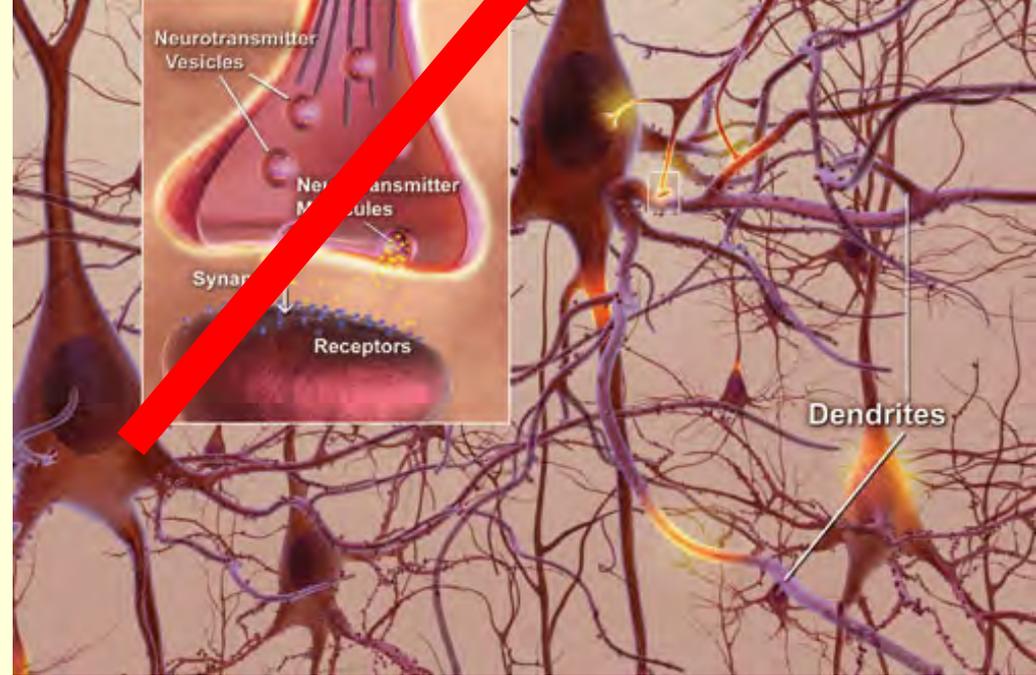
La **plasticité** n'implique pas que la synapse !

Trends in Neuroscience  
Volume 33, Issue 1, Jan  
**2010**, Pages 17–26

## More than synaptic plasticity: role of nonsynaptic plasticity in learning and memory

Riccardo Mozzachiodi, John H. Byrne

...par la modulation de la conductance membranaire de l'axone,  
ce qui amène un changement dans l'**excitabilité neuronale**



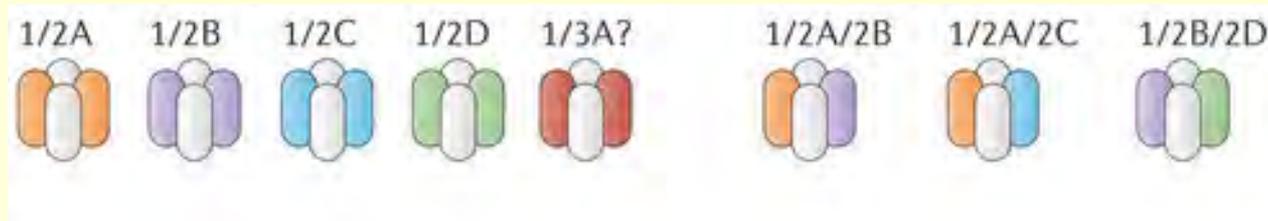
# NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease

Pierre Paoletti, Camilla Bellone & Qiang Zhou

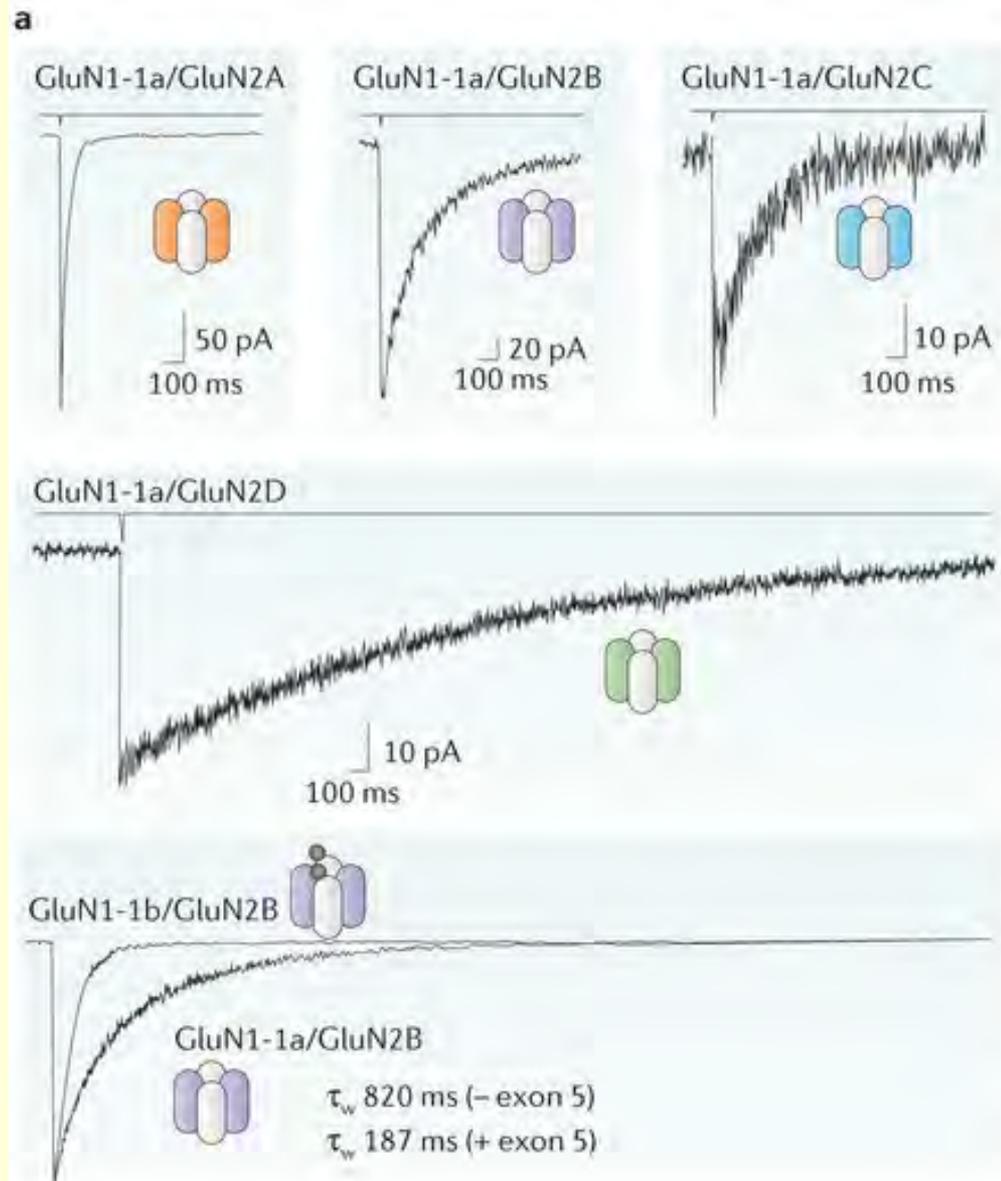
Nature Reviews Neuroscience 14, 383–400 (2013) <http://www.nature.com/nrn/journal/v14/n6/full/nrn3504.html>

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

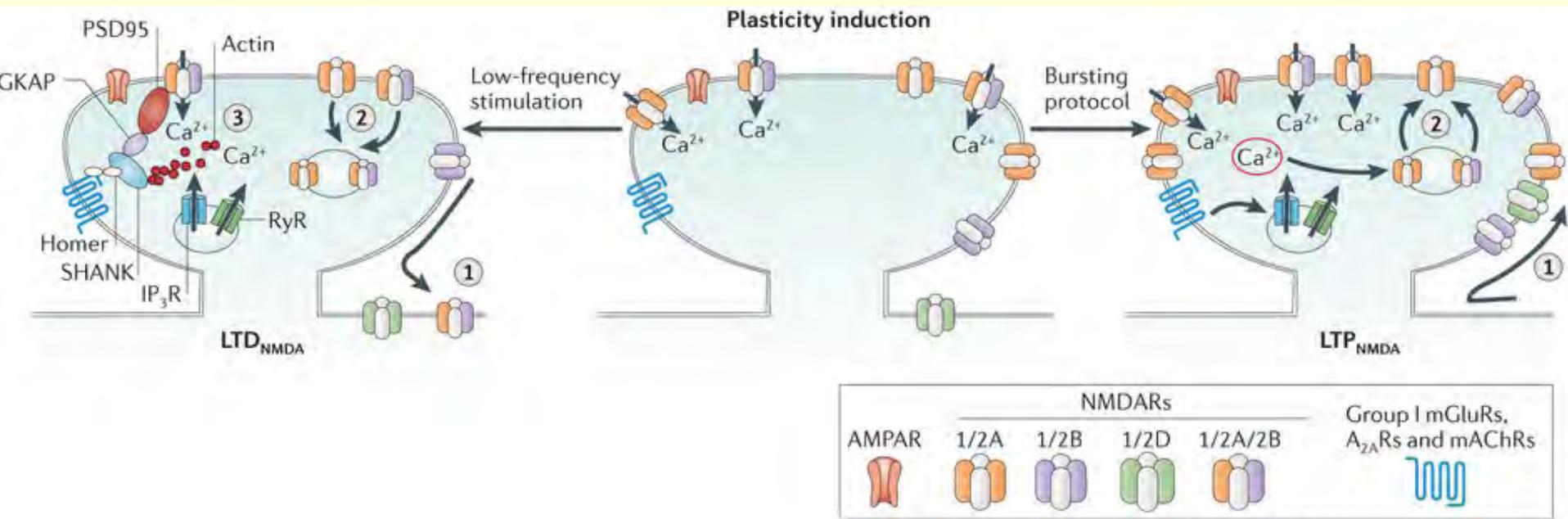
Ce que cet article va montrer, c'est que **la composition** du récepteur NMDA est elle-même **plastique** à cause de la combinatoire de différentes sous-unités, ce qui donne lieu à un grand **nombre de sous-types de récepteurs possibles**.



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...**

Pour revenir aux circuits  
de l'hippocampe...

# Neurogenèse :

**6 règles d'or pour que votre cerveau continue à fabriquer de nouveaux neurones**

**Par Stéphane Desmichelle**

**Voir tous ses articles**

**Publié le 12-09-2016**

<http://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/20160909.OBS7789/6-regles-d-or-pour-que-votre-cerveau-continue-de-fabriquer-de-nouveaux-neurones.html>

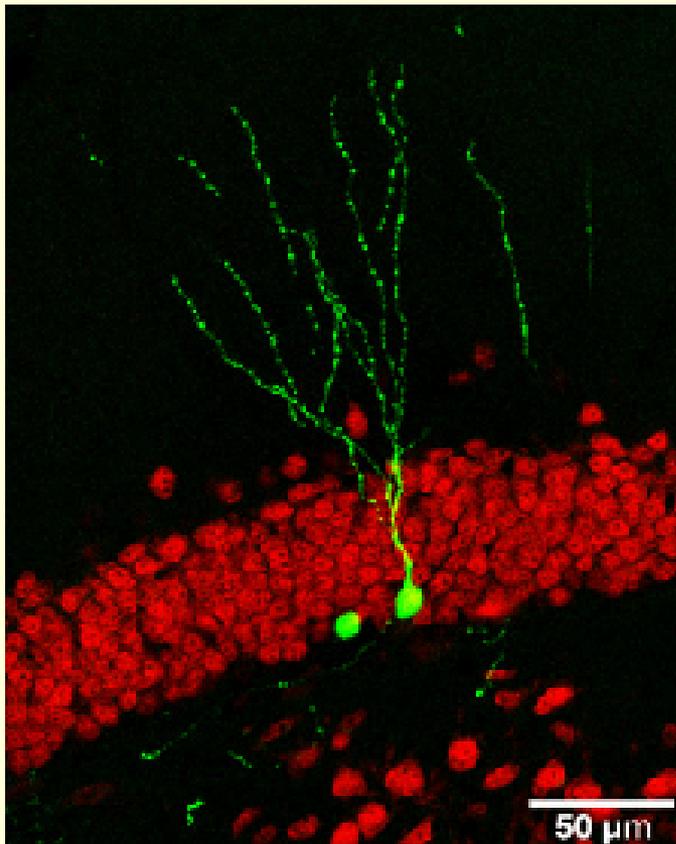
# Neurogenèse

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.**



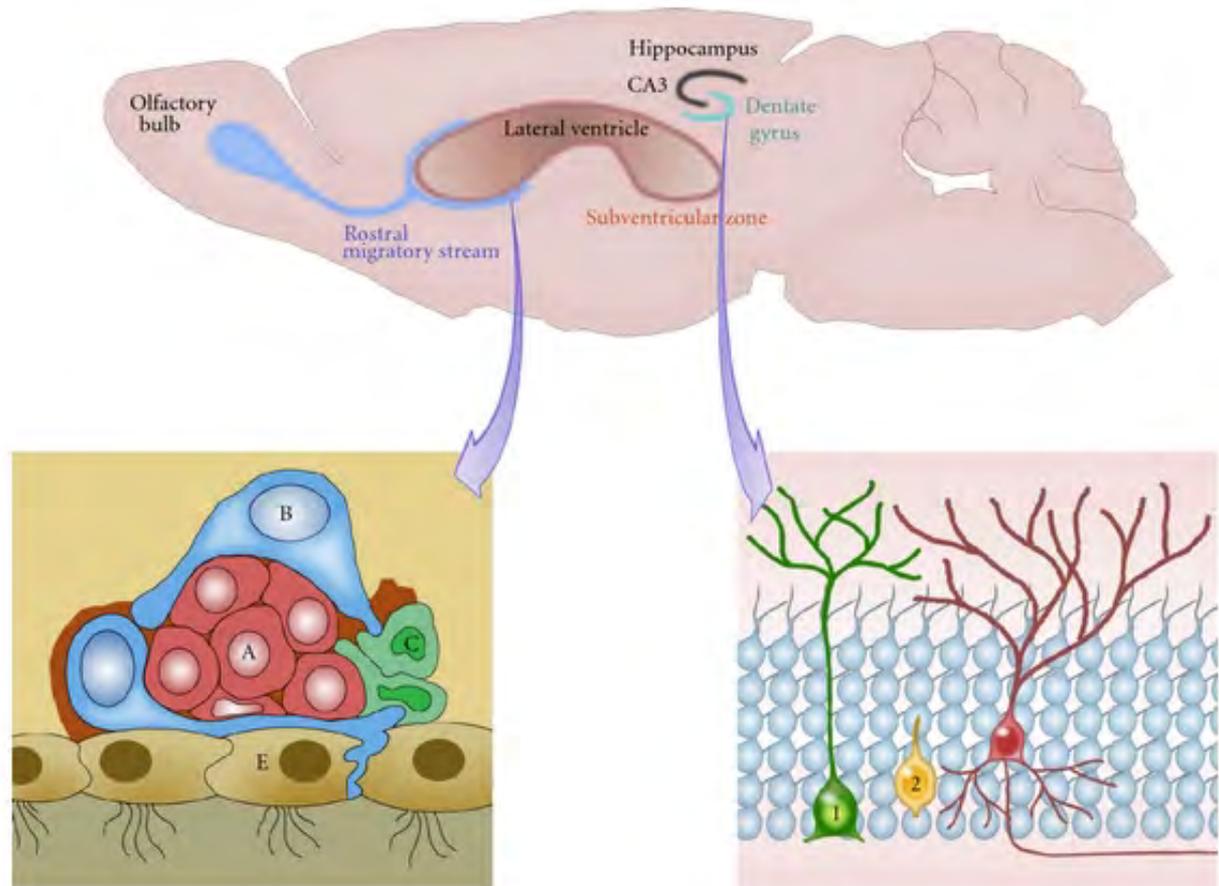
Nouveau neurone apparu dans l'hippocampe d'une souris adulte.

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

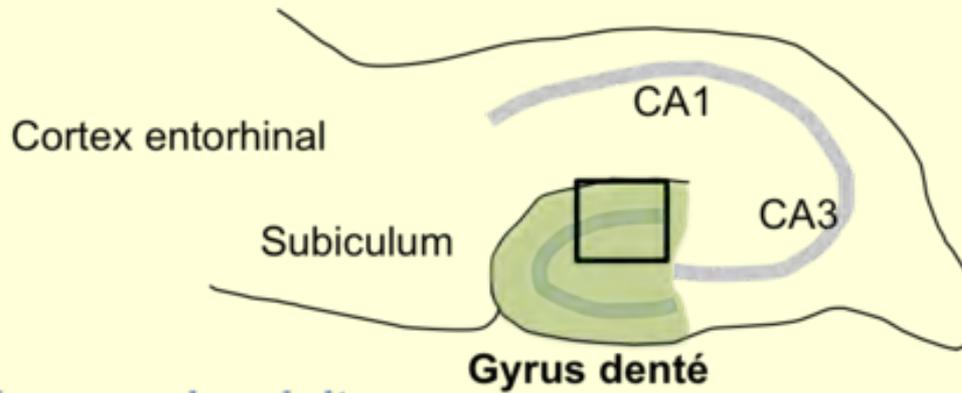
1) Le gyrus dentelé de l'hippocampe

(cerveau de rat)

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



# 1) Le gyrus dentelé de l'hippocampe



Cellule souche neurale adulte  
(cellule de type I)



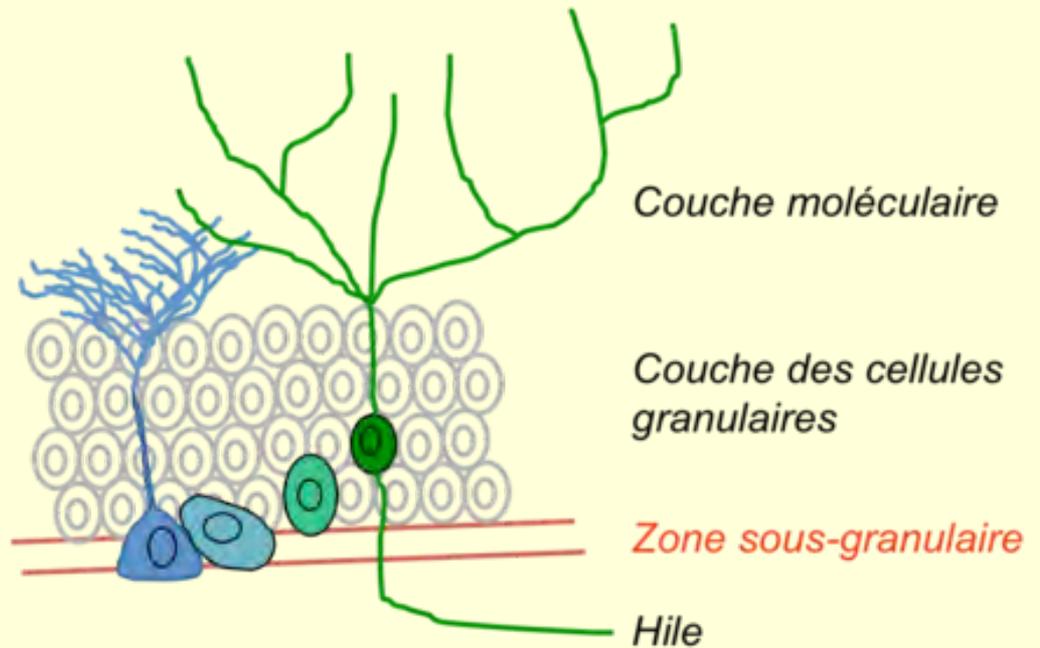
Cellules type II



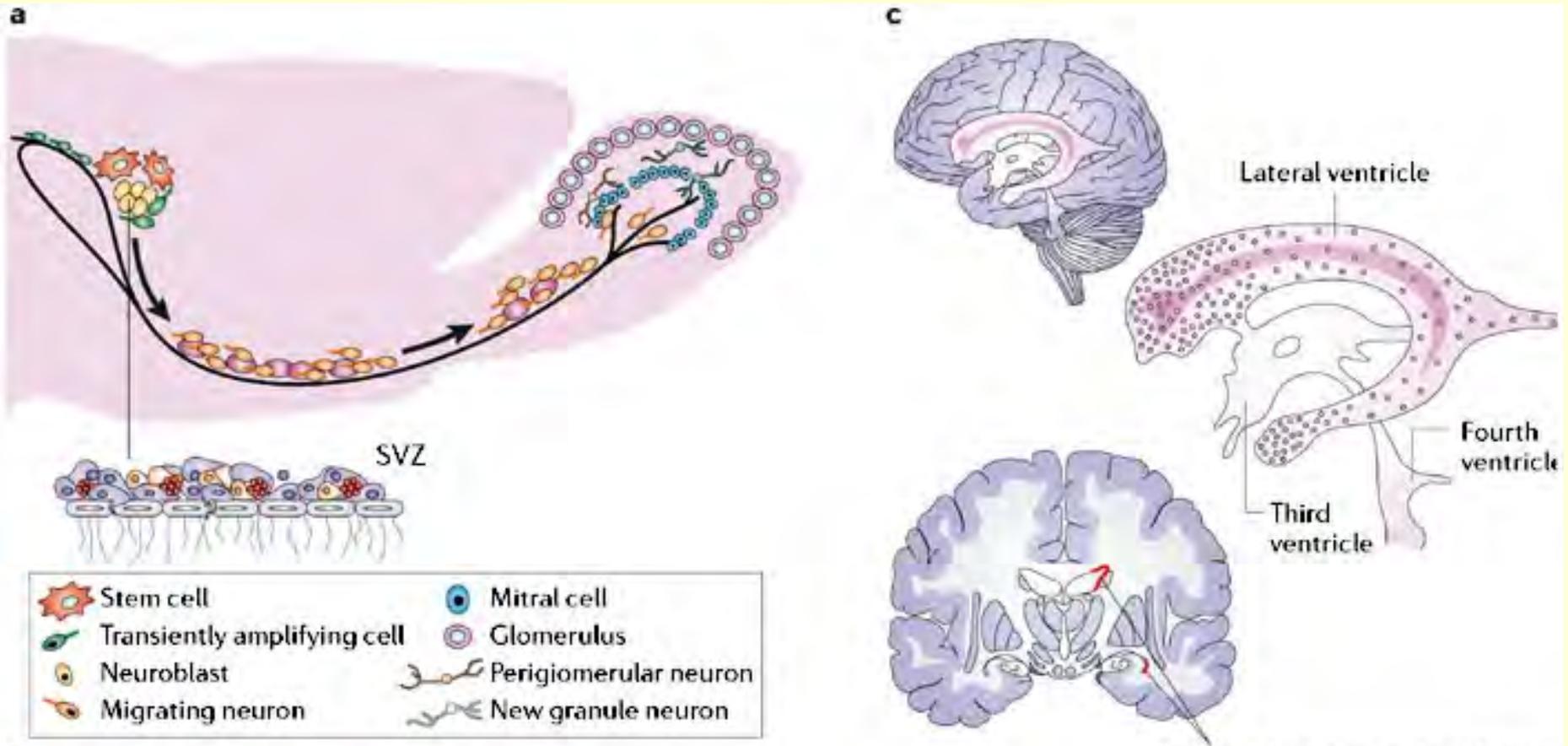
Neuroblastes



Cellules granulaires



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



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

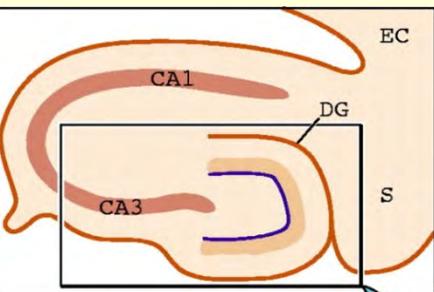


Après des travaux s'échelonnant sur plus d'une décennie,  
**une équipe suédoise a publié :**

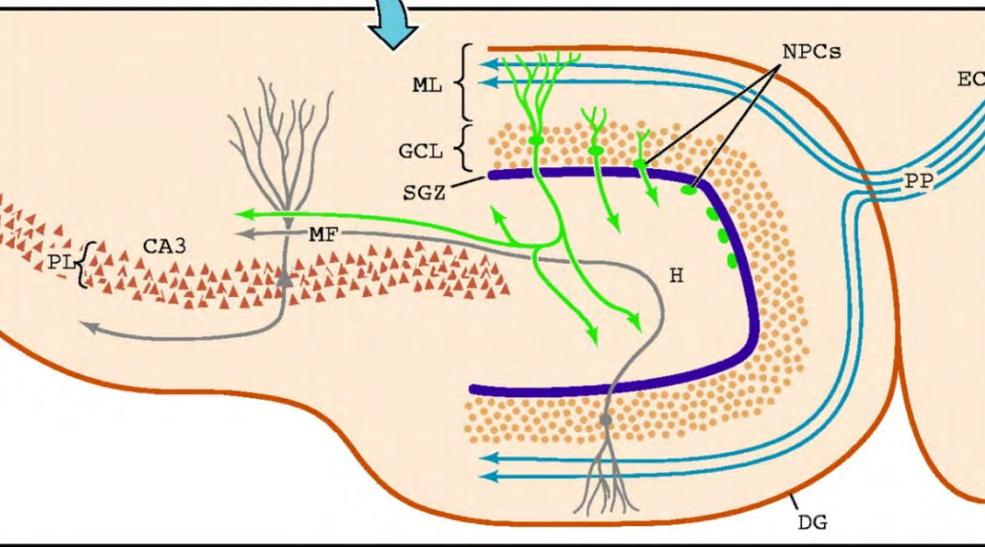
## Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans

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

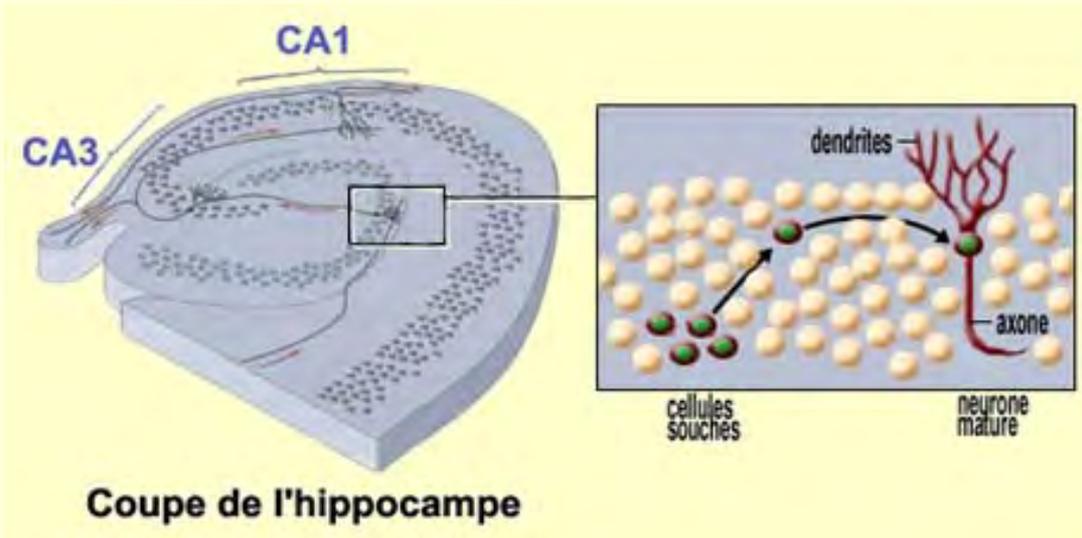
Dans le gyrus  
denté de  
l'hippocampe (DG)



- environ 700 cellules se différencient en nouveaux neurones chaque jour dans chacun de nos hippocampes,



- soit 250 000 par année (ou près de 2% de la population neuronale de l'hippocampe par année)
- près du tiers des cellules nerveuses de l'hippocampe subiraient ce renouvellement au cours d'une vie.

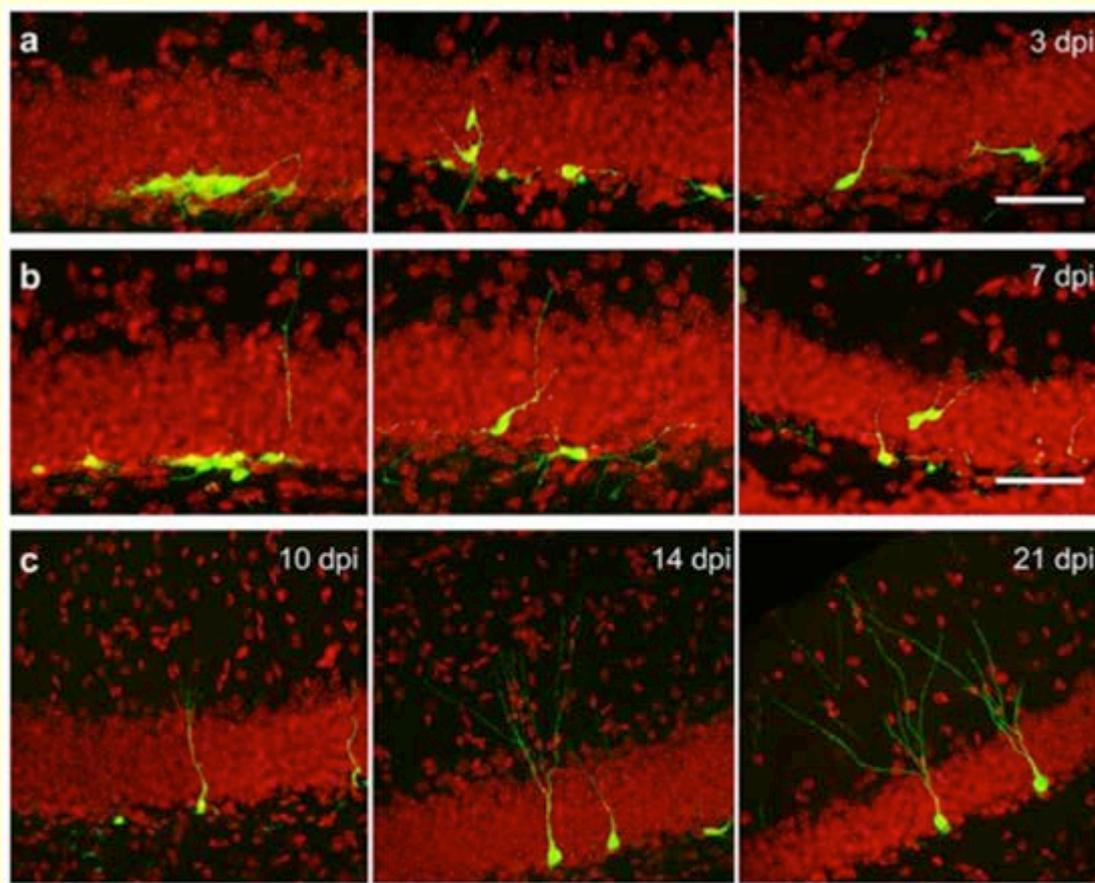


Autres données intéressantes sur la neurogenèse dans l'hippocampe :

- 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.

Rôle fonctionnel ?

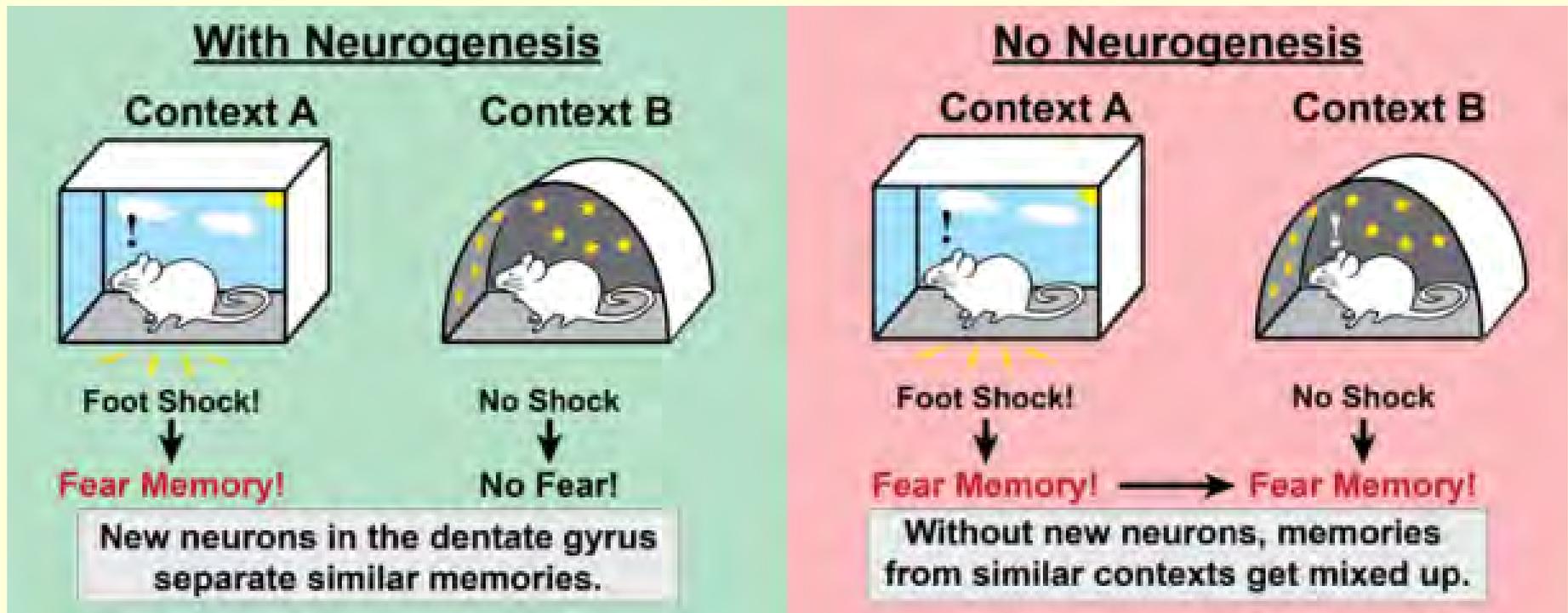
La neurogenèse permettrait de mieux discerner deux souvenirs formés dans des contextes similaires (“**pattern separation**”).



**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.

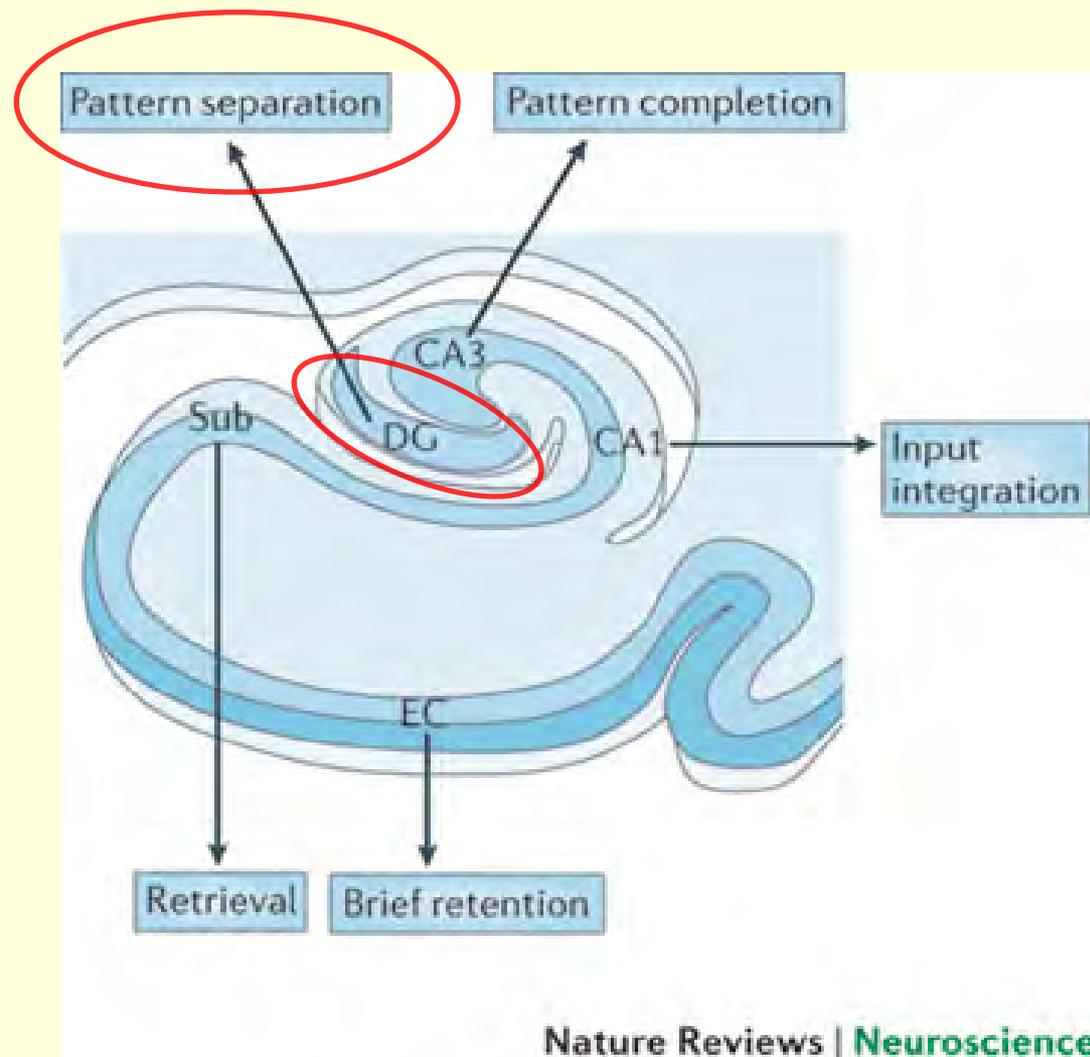
Mais chaque sous-région performerait des **opérations computationnelles distinctes**, ce que cet article propose :

## 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**.

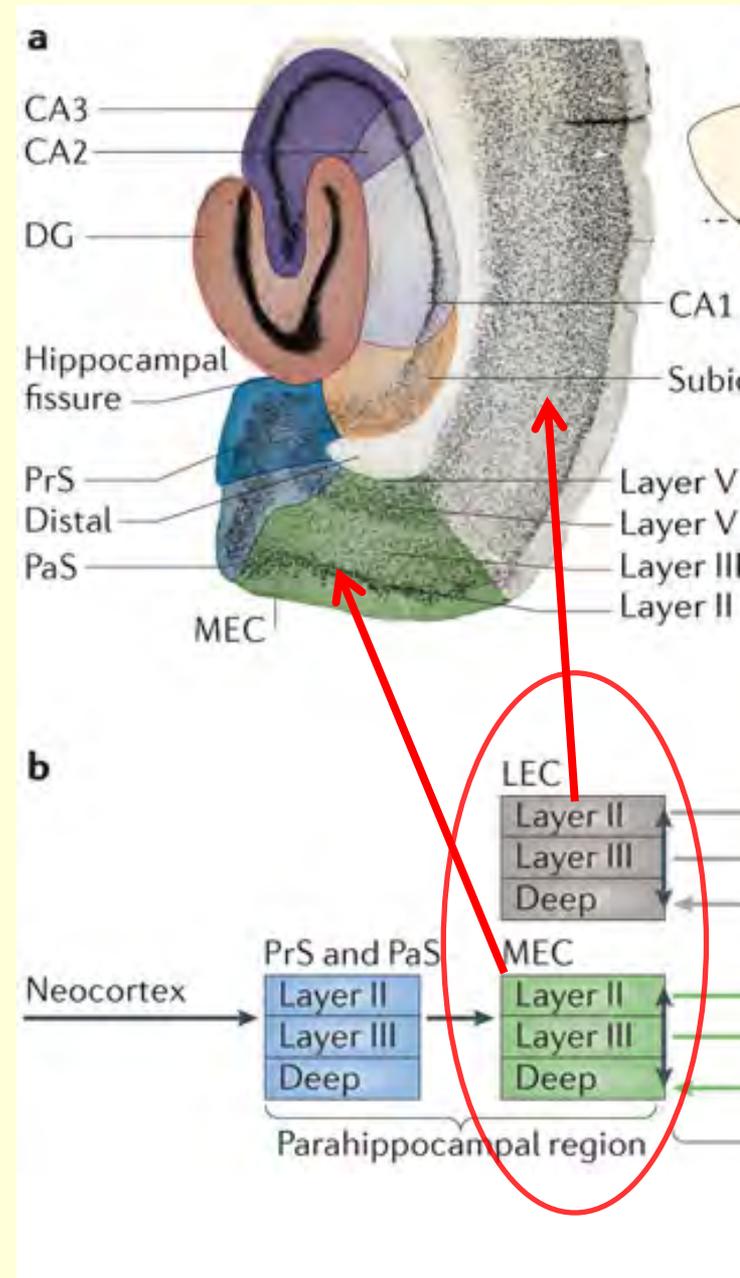
## Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition.

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

# Grid cells and cortical representation

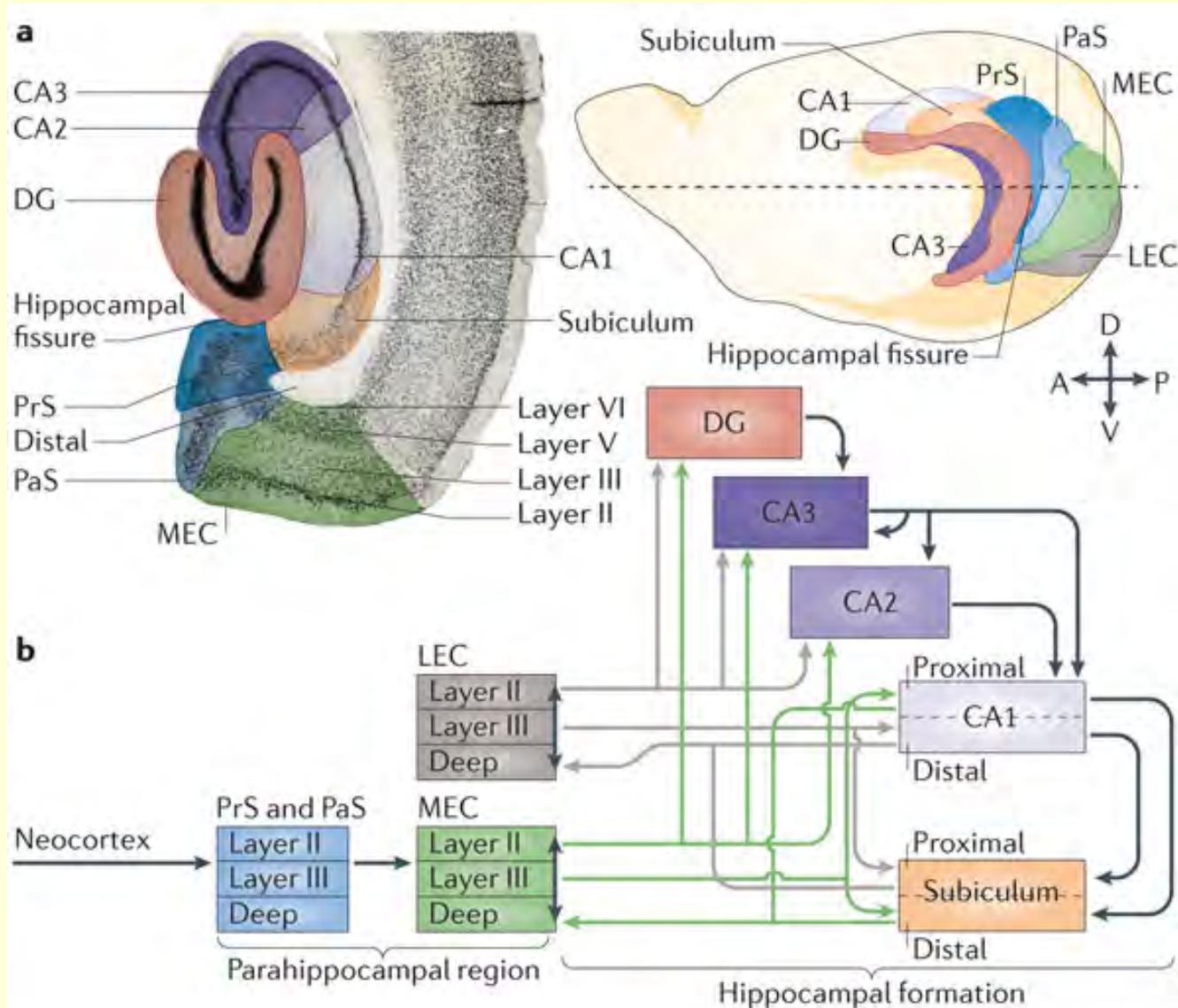
**Edvard I. Moser**, [Yasser Roudi](#), [Menno P. Witter](#), [Clifford Kentros](#), [Tobias Bonhoeffer](#) & **May-Britt Moser**

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)





Mardi, 14 octobre 2014

## Un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/10/14/un-nobel-aux-travaux-sur-les-bases-neurales-de-lorientation-spatiale/>

Prix Nobel de médecine 2014 attribué à Américano-Britannique John O'Keefe et au couple norvégien May-Britt et Edvard Moser pour leur recherches sur le «**GPS interne**» du cerveau.

Car bien avant l'invention de ce gadget, nos ancêtres chasseurs-cueilleurs ont su s'orienter dans leur environnement pour migrer, suivre le gibier ou simplement retrouver leur campement.



Mardi, 14 octobre 2014

## Un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

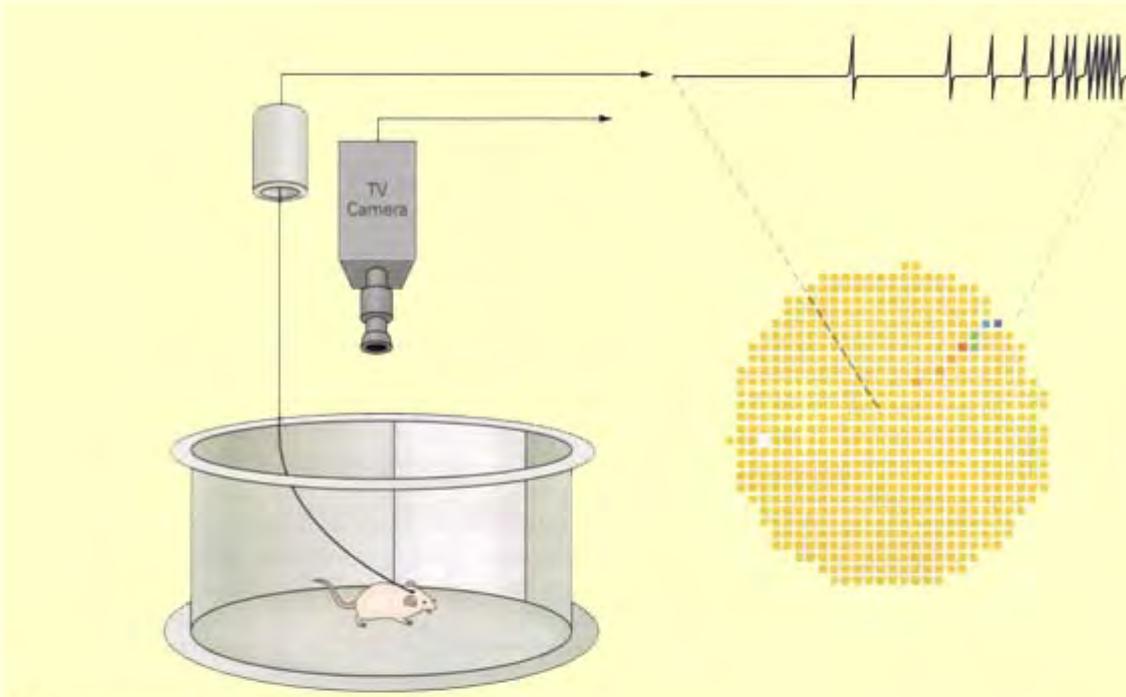
<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/10/14/un-nobel-aux-travaux-sur-les-bases-neurales-de-lorientation-spatiale/>

Prix Nobel de médecine 2014 attribué à Américano-Britannique John O'Keefe et au couple norvégien May-Britt et Edvard Moser pour leur recherches sur le «**GPS interne**» du cerveau.

Car bien avant l'invention de ce gadget, nos ancêtres chasseurs-cueilleurs ont su s'orienter dans leur environnement pour migrer, suivre le gibier ou simplement retrouver leur campement.

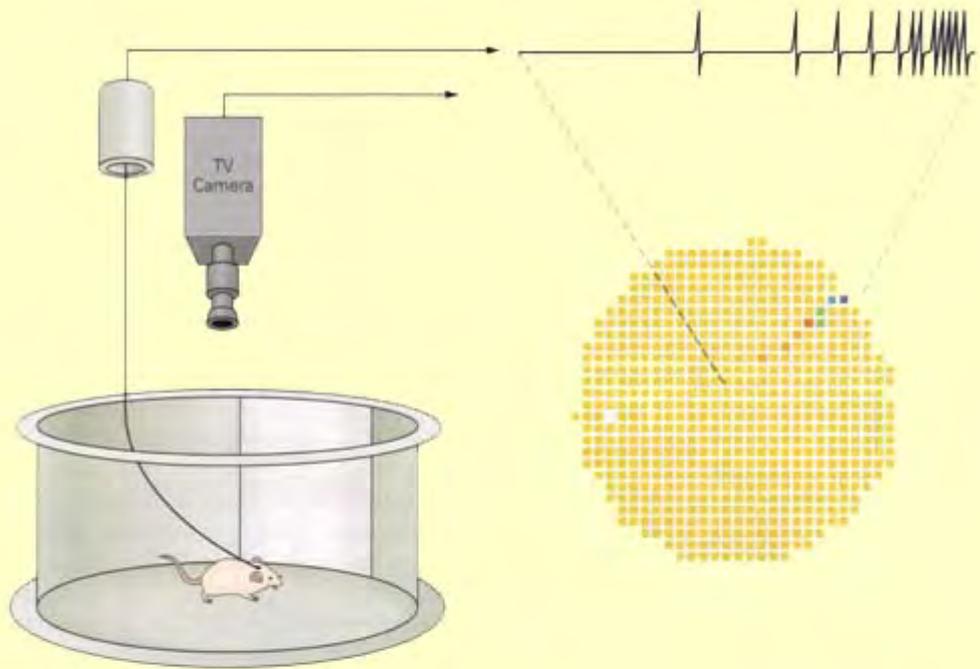
Et que la sélection naturelle a dû opérer là-dessus...





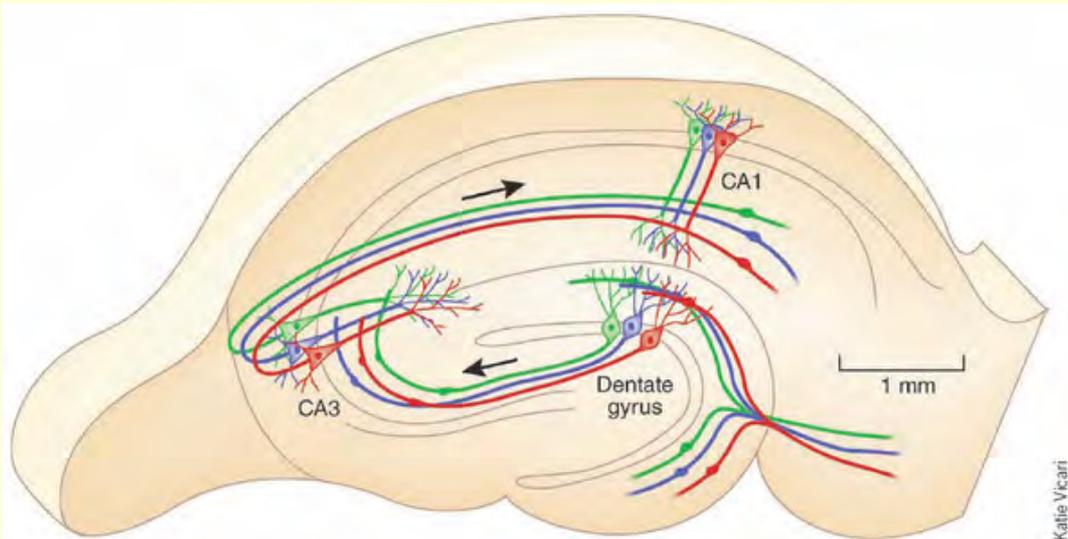
De sorte que, aujourd'hui, on possède tous cette capacité de se construire des cartes mentales pour s'orienter, comme le font d'ailleurs bien d'autres espèces animales.

C'est d'ailleurs avec les **rats** que John O'Keefe a fait ses expériences, au début des années 1970, grâce à un dispositif innovateur permettant à l'animal de se déplacer librement et d'enregistrer en même temps l'activité de neurones de l'hippocampe.

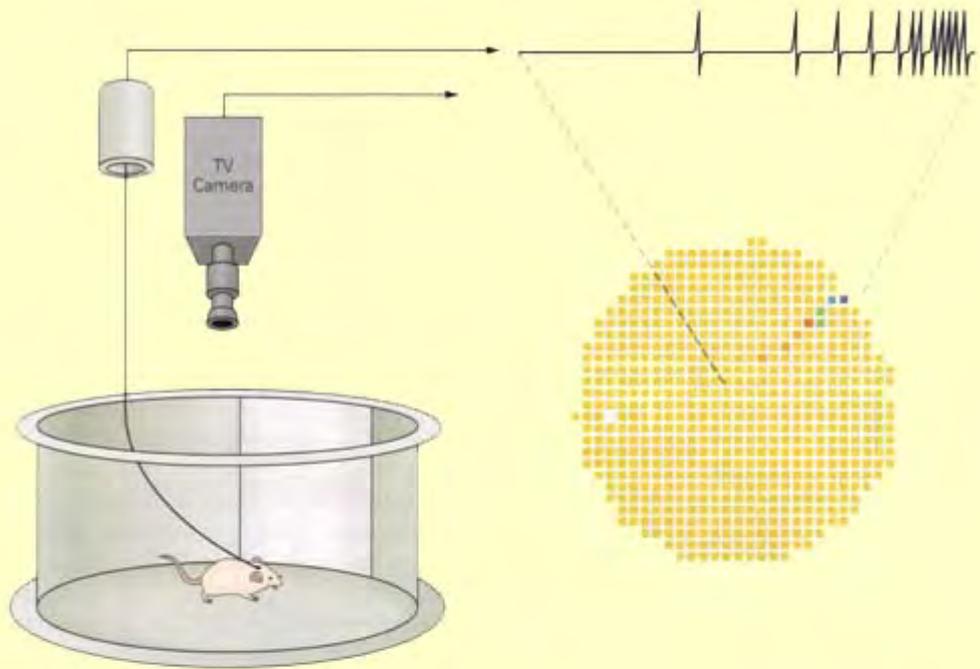


De sorte que, aujourd'hui, on possède tous cette capacité de se construire des cartes mentales pour s'orienter, comme le font d'ailleurs bien d'autres espèces animales.

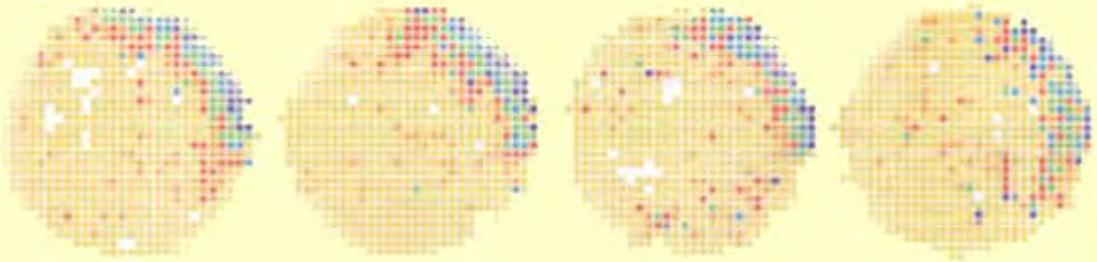
C'est d'ailleurs avec les **rats** que John O'Keefe a fait ses expériences, au début des années 1970, grâce à un dispositif innovateur permettant à l'animal de se déplacer librement et d'enregistrer en même temps l'activité de neurones de l'hippocampe.



Tranche d'**hippocampe** de rat.



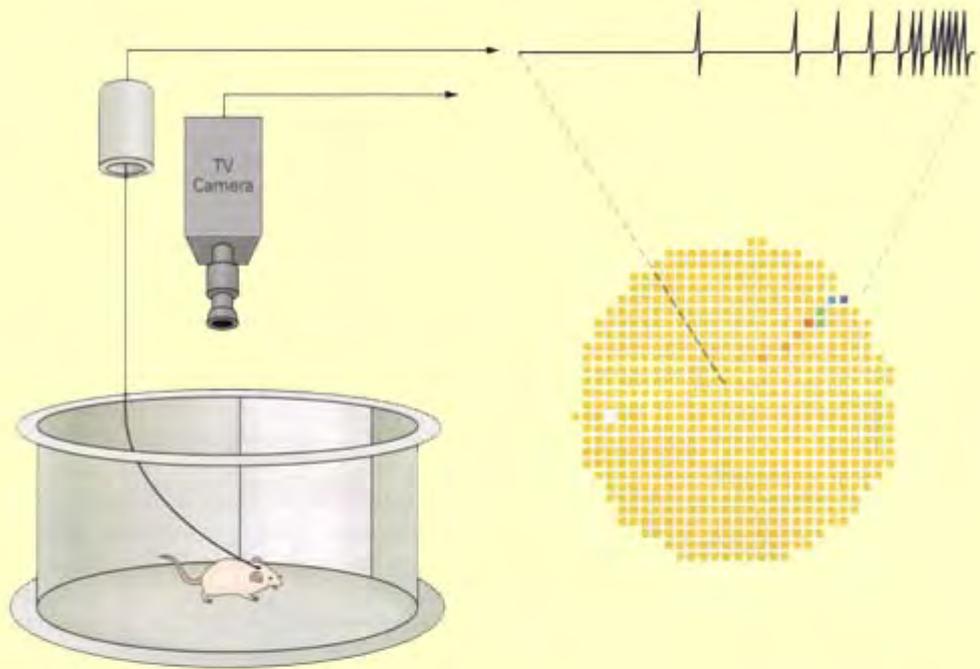
1. Souris normale



De sorte que, aujourd'hui, on possède tous cette capacité de se construire des cartes mentales pour s'orienter, comme le font d'ailleurs bien d'autres espèces animales.

C'est d'ailleurs avec les **rats** que John O'Keefe a fait ses expériences, au début des années 1970, grâce à un dispositif innovateur permettant à l'animal de se déplacer librement et d'enregistrer en même temps l'activité de neurones de l'hippocampe.

O'Keefe observe que certains neurones de l'hippocampe devenaient plus actifs quand l'animal se trouvait dans à **un endroit particulier** dans sa cage, et pas ailleurs.



1. Souris normale



De sorte que, aujourd'hui, on possède tous cette capacité de se construire des cartes mentales pour s'orienter, comme le font d'ailleurs bien d'autres espèces animales.

C'est d'ailleurs avec les **rats** que John O'Keefe a fait ses expériences, au début des années 1970, grâce à un dispositif innovateur permettant à l'animal de se déplacer librement et d'enregistrer en même temps l'activité de neurones de l'hippocampe.

Articles généraux (**2013**) sur les place cells :

### Forming Memories, One Neuron at a Time

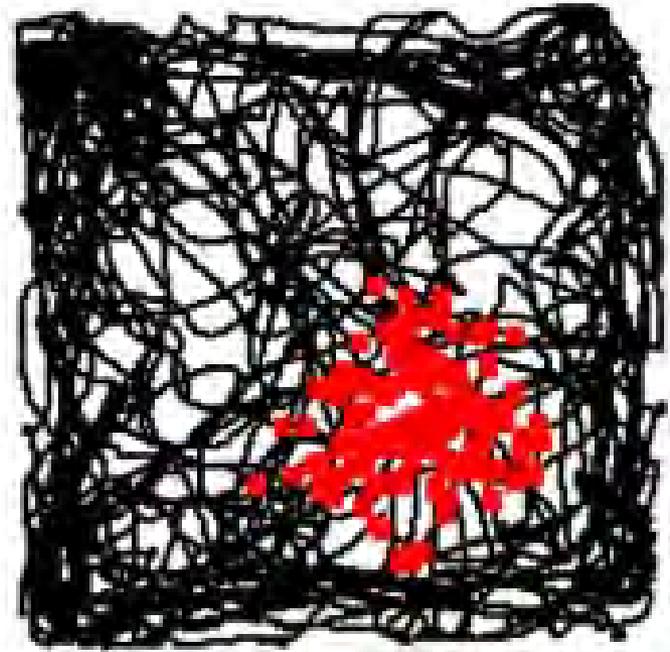
[http://knowingneurons.com/2013/04/10/forming-memories-one-neuron-at-a-time/?blogsub=confirming#blog\\_subscription-2](http://knowingneurons.com/2013/04/10/forming-memories-one-neuron-at-a-time/?blogsub=confirming#blog_subscription-2)

### You Are Here: Mapping The World With Neurons

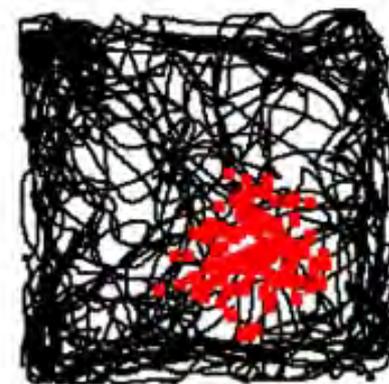
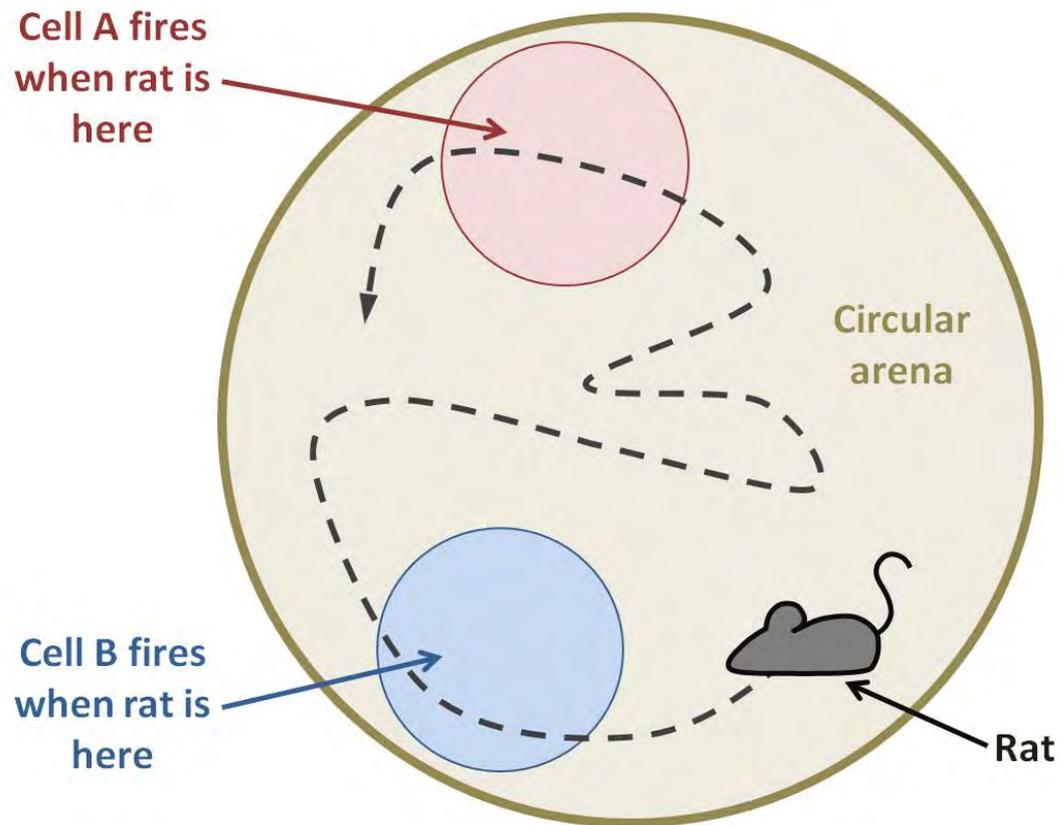
<http://knowingneurons.com/2013/04/08/you-are-here-mapping-the-world-with-neurons/>

On a bientôt compris qu'à chaque endroit dans la cage on pouvait trouver de ces « cellules de lieu »

(« place cells », en anglais) dont l'augmentation d'activité pouvait renseigner l'animal sur l'endroit où il se trouvait.



A place cell fires in one place in a square box

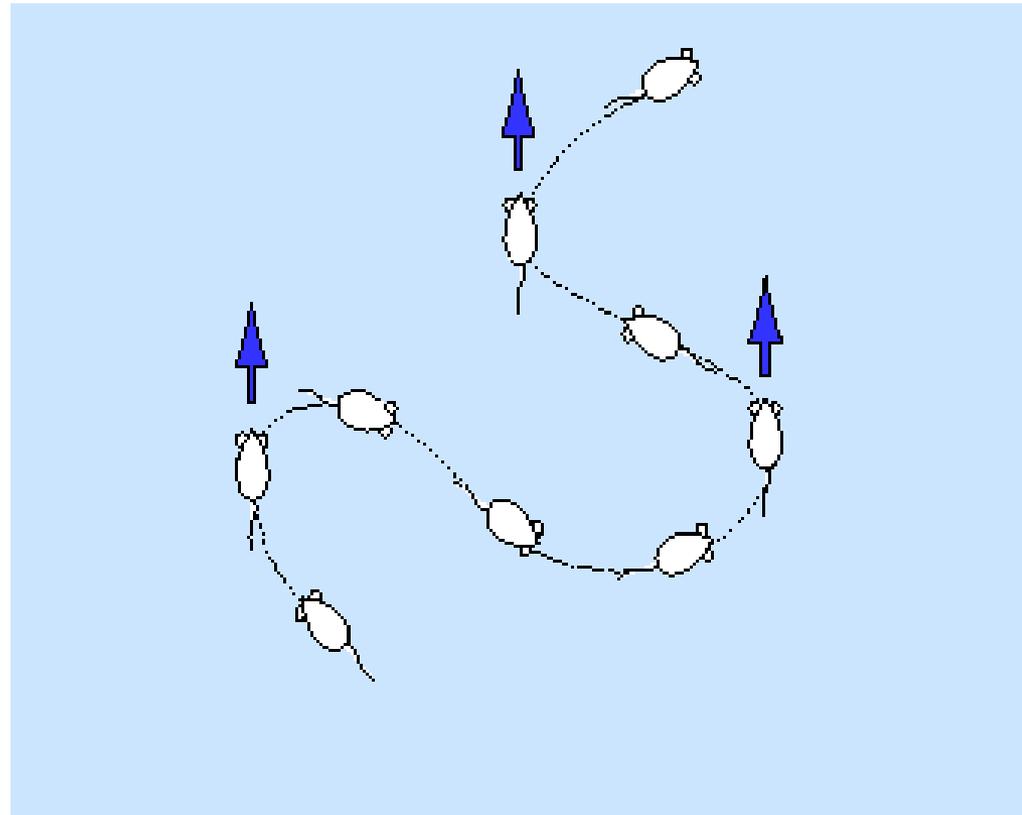


A place cell fires in one place in a square box

Un peu plus tard, dans les années **1980**, J. B. Ranck Jr. montre que d'autres neurones d'une région voisine de l'hippocampe augmentent leur activité cette fois-ci quand **la tête du rat pointe dans une direction précise** dans le plan horizontal.

Et encore une fois, toutes les directions sont couvertes par l'ensemble de cette population de "**head-direction cell**".

## Preferred Direction of a Single Head-Direction Cell



Kechen Zhang (1996):

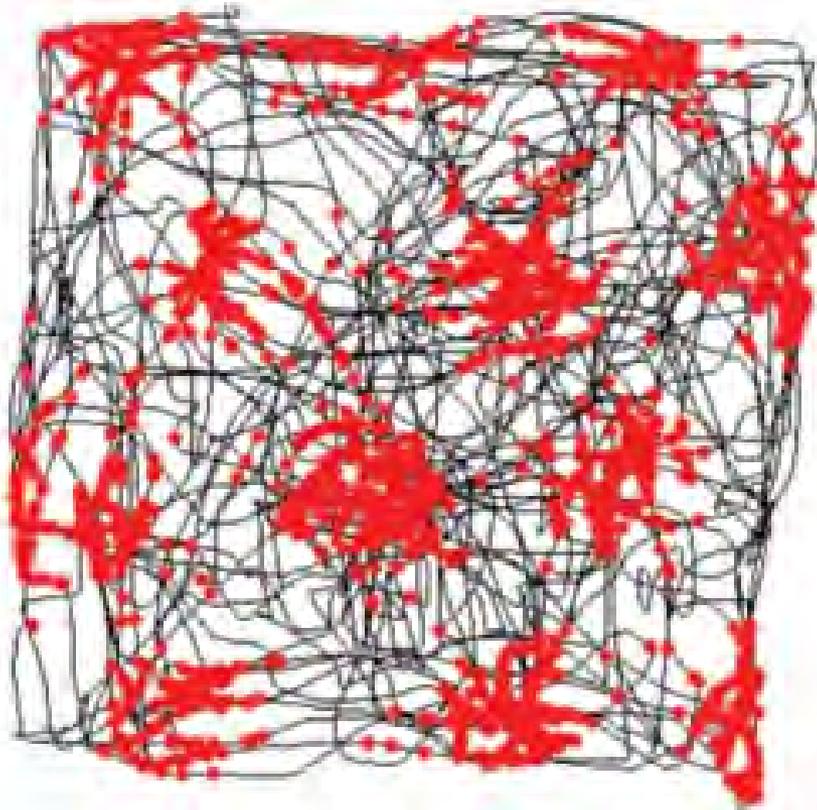
Representation of spatial orientation by the intrinsic dynamics of the head-direction cell ensemble: A theory. *Journal of Neuroscience* 16: 2112-2126.

<http://cnl.salk.edu/~zhang/jns-hd-600dpi-scanned.pdf>

Mais c'est la découverte des **cellules de quadrillage ou de grille** (« **grid cells** », en anglais), par May-Britt et Edvard Moser au milieu des années **2000**, qui allait révéler toute la complexité de notre système de navigation.

Cette fois, les neurones semblaient s'activer un peu n'importe où quand le rat se promenait dans la cage.

Mais en cartographiant sur une longue période tous les endroits provoquant une activation pour l'une de ces cellules situées dans le cortex enthorinal (la « porte d'entrée » de l'hippocampe), les Moser ont constaté que la cellule faisait feu à intervalle régulier dans l'espace, et que l'ensemble de ces points formait une **véritable grille hexagonale** quadrillant tout l'espace.



**A grid cell (from Hafting et al) fires in evenly spaced peaks all over the box**

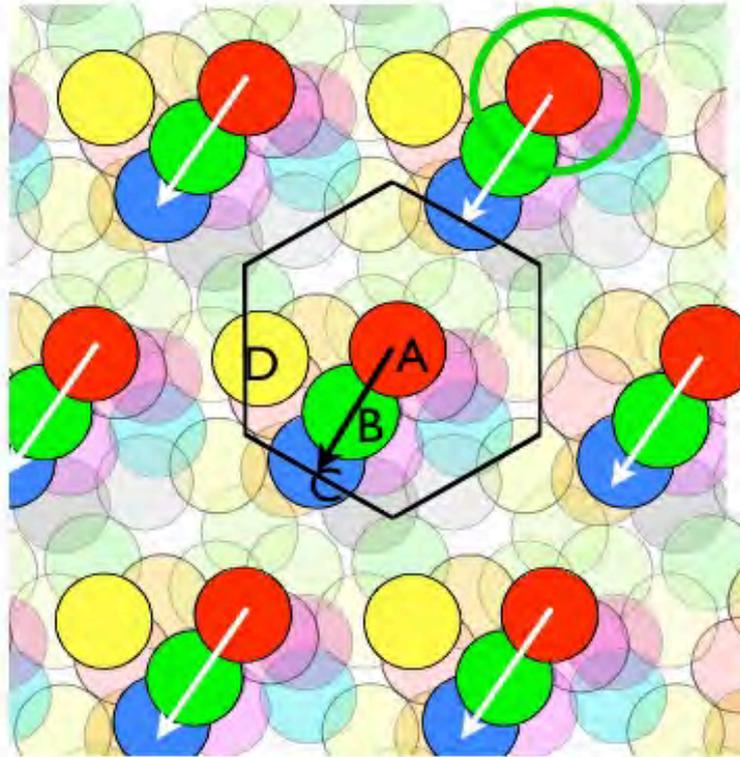
## Grid Cell firing patterns in a module code movement distance and direction

When animal is on a bump of Grid Cell A and moves a particular distance and direction, Grid Cells B and C will fire.

firing: A → B → C

=

from position A move  
SW a certain distance



Chaque grid cell va avoir sa propre grille, légèrement décalée des autres

(ici on voit les 4 grilles de 4 grid cells de différentes couleurs)

Cela veut dire que quand le rat se déplace, différentes grid cells vont être successivement activées.

Et cela pourrait aussi fonctionner **dans l'autre sens** :

une séquence d'activation de grid cells pourrait évoquer, pour l'animal, la vitesse, la distance et la direction d'un mouvement projeté ou rappelé.

C'est ce qui constituerait ce qu'on appelle le "**code des grid cells**".  
Un code considéré comme un bon candidat à la navigation mentale.

## Cellules de lieu :

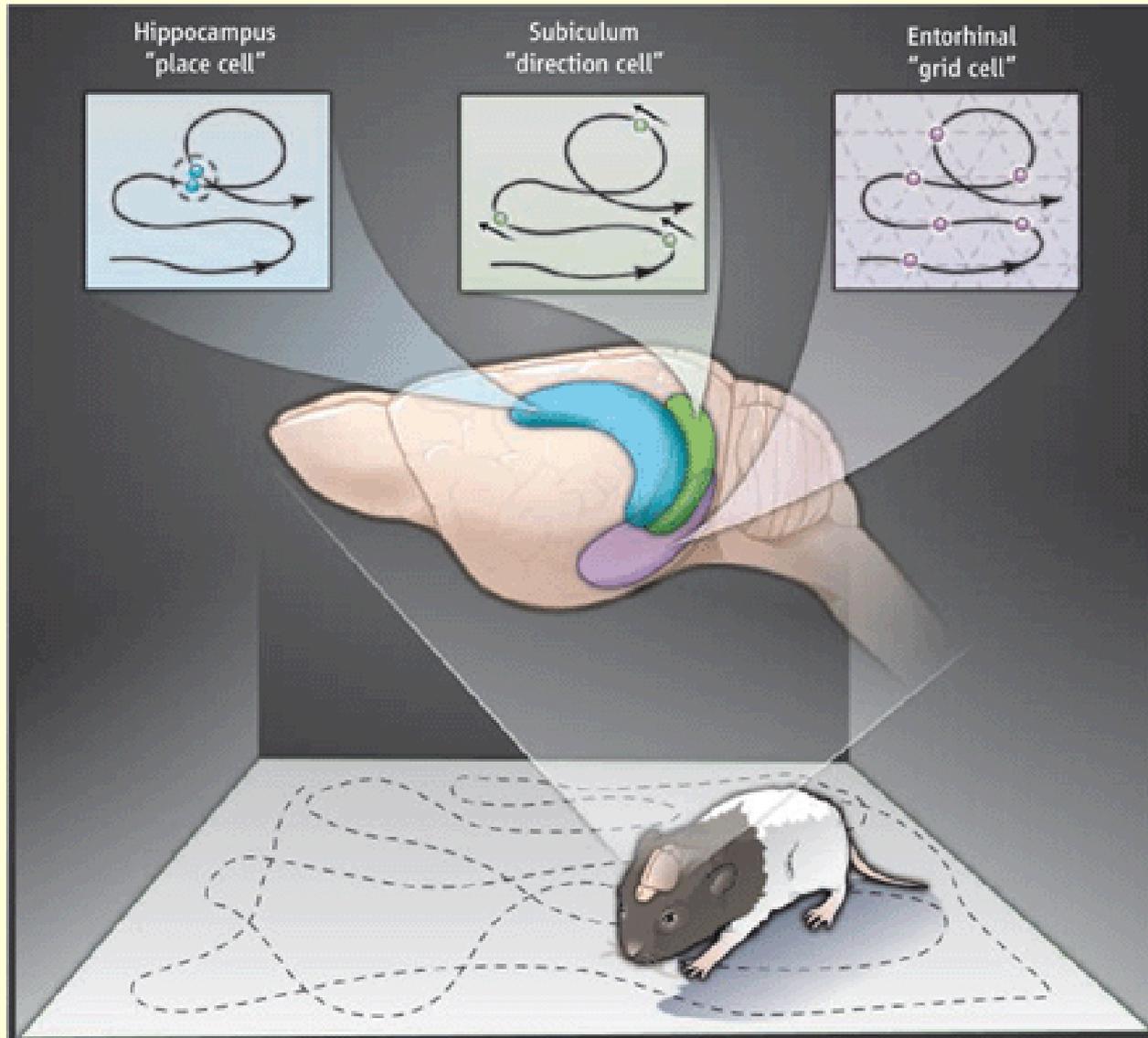
O'Keefe and Dostrovsky,  
début 1970

## Les cellules de direction de la tête

J. B. Ranck Jr.,  
Milieu 1980

## « Grid cells » :

Edvard and May-Britt Moser  
Milieu 2000



**+ « Time  
cells » !**

# Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories

Howard Eichenbaum

Nature Reviews Neuroscience 15, 732–744 (2014)

<http://www.nature.com/nrn/journal/v15/n11/abs/nrn3827.html>

Recent studies have revealed the existence of hippocampal neurons that **fire at successive moments in temporally structured experiences.**

Several studies have shown that such temporal coding is not attributable to external events, specific behaviours or spatial dimensions of an experience.

Instead, these cells **represent the flow of time in specific memories** and have therefore been dubbed 'time cells'.

The firing properties of time cells parallel those of hippocampal place cells; time cells thus provide **an additional dimension that is integrated with spatial mapping.**

The robust representation of both time and space in the hippocampus suggests a fundamental mechanism for organizing the elements of experience into coherent memories.

**Time cells** are under the control of temporal cues, such as the beginning and end of episodes, and the temporal structure (duration) of the period, much as place cells are under the control of spatial landmarks and the shape of an environment (MacDonald et al., 2011).

**Comme vont le dire Eichenbaum et Cohen dans l'article présenté en 2e partie de la séance :**

The existence of time cells offers a parallel temporal organizing mechanism to the spatial organizing mechanism offered by place cells, supporting our notion that the hippocampus represents episodes by mapping events within a framework of time as well as space.

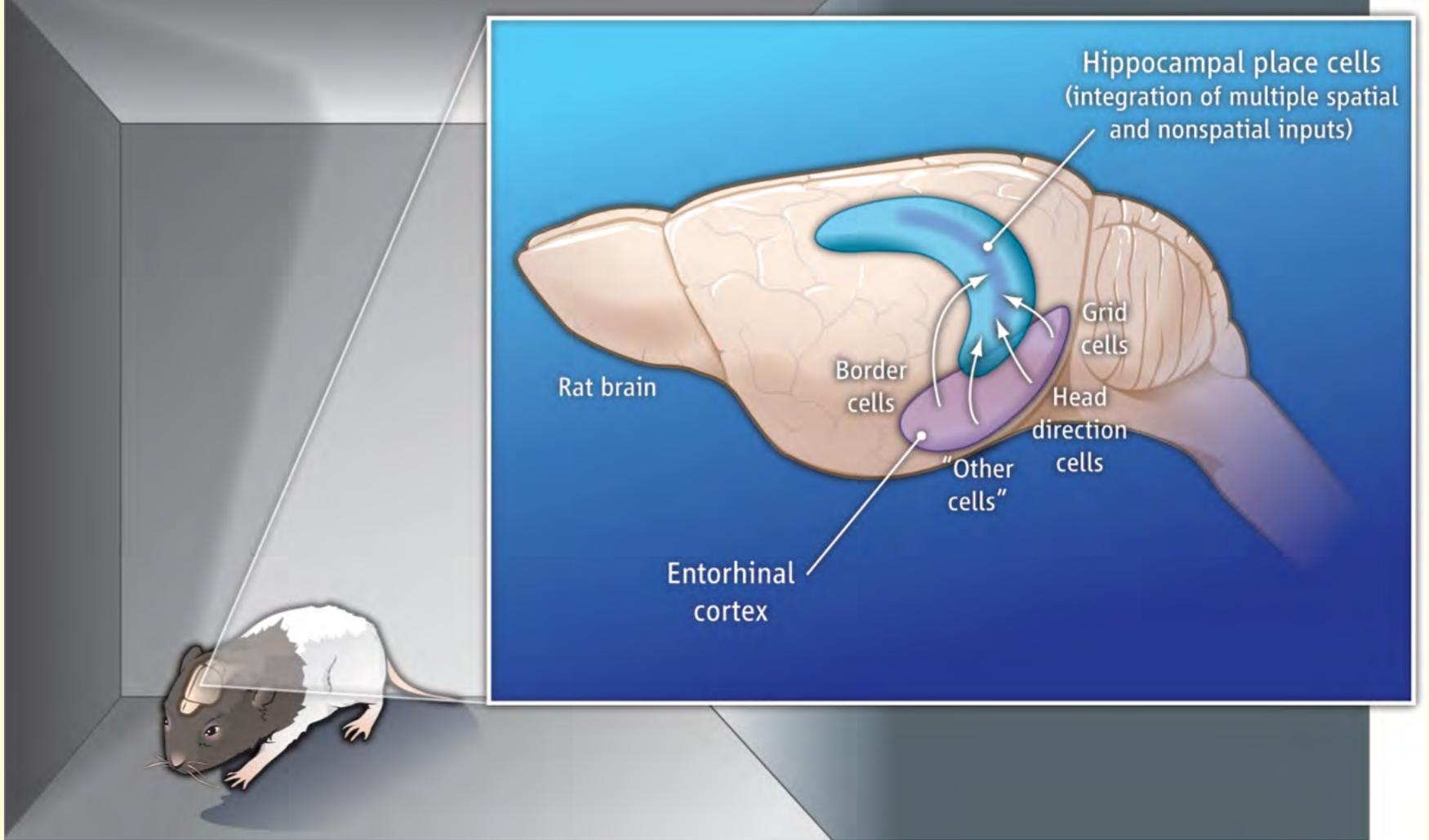


Donc l'idée qui émerge est la suivante :

les cellules de lieu de l'hippocampe se comportent comme un navigateur sur l'océan, mettant à jour sa position en utilisant deux types d'input : la navigation **mentale** et **à vue**.

Le système de grid cells serait responsable de la navigation mentale,

et d'autres voies de l'hippocampe (convergeant sur les cellules de lieu) apporteraient de l'information sensorielle pour la navigation à vue.



Similarly, just as in music no note has meaning in isolation, so too the brain's local activity can only be fully understood when set in its context. [...]

The apparent one-to-one mapping between hippocampal cells and environmental locations has led their function to be understood in terms of simple location representation, **as if each cell is designed for saying: "you are here."**

But these cells have been in the news lately because of the discovery that **they are also sequentially activated *prior* to novel spatial exploration**, which indicates their function is not so simple, and underlines the point above that to understand the brain's activity *now* one must also consider what its activity *was* and *will be*.

Dragoi, G. & Tonegawa, S. (2011). **Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies** *Nature*, 469: 7330 (397-401).

<https://www.psychologytoday.com/blog/after-phrenology/201102/the-dynamic-brain>

**N.B. :** faut donc faire attention avec ces étiquettes qui, comme toute étiquette, ont tendance à vouloir ramener les neurones à une seule dimension...

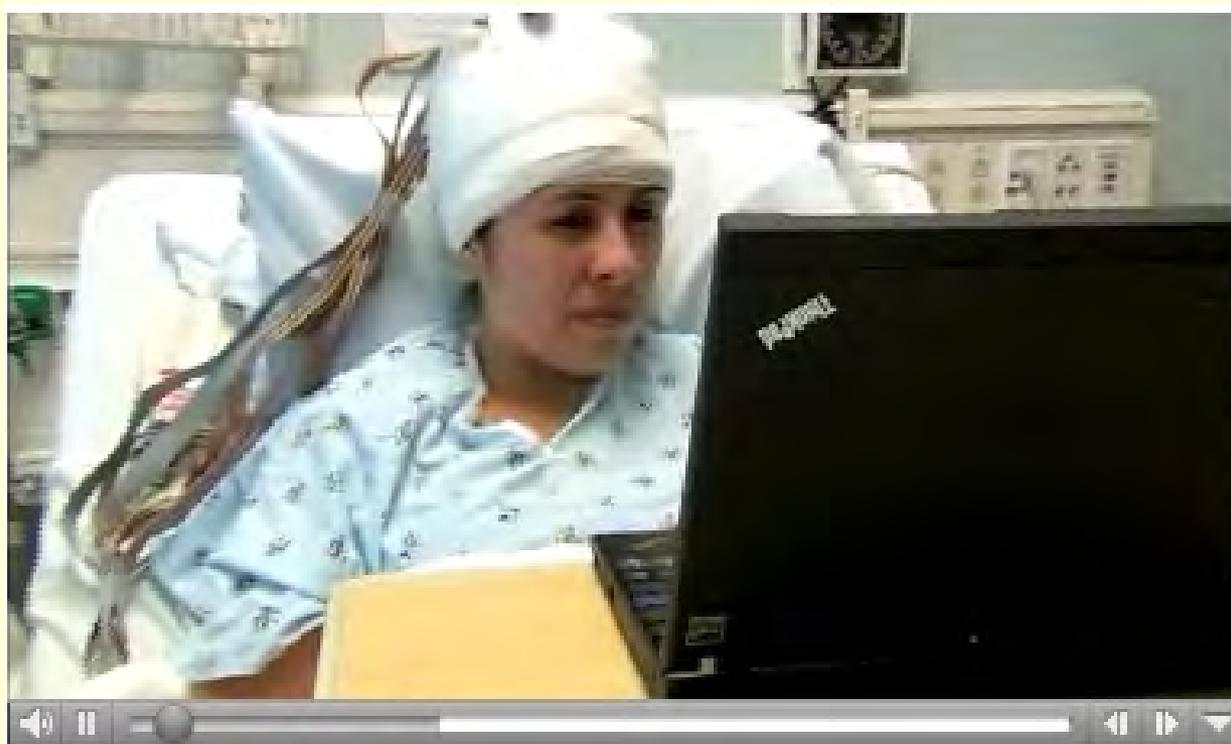
Mais qu'est-ce qui nous dit que les choses se passent de façon similaire **chez l'humain** ?

Pas évident, en effet, d'enregistrer directement des cellules de quadrillage chez un humain avec des électrodes enfoncées dans son hippocampe pendant qu'il se promène dans un parc...



Une étude publiée en **2013** a toutefois profité du fait qu'un patient alité en attente d'une chirurgie pour l'épilepsie avait des électrodes intracrâniennes dans l'hippocampe.

Et ils ont réussi à mettre en évidence des cellules de quadrillage avec un jeu vidéo d'une ville virtuelle.



Une étude publiée en **2013** a toutefois profité du fait qu'un patient alité en attente d'une chirurgie pour l'épilepsie avait des électrodes intracrâniennes dans l'hippocampe.

Et ils ont réussi à mettre en évidence des cellules de quadrillage avec un jeu vidéo d'une ville virtuelle.

*“The ‘virtual-reality’ gamble worked. Firing rate maps constructed on the layout of the simulated town had **grid-like patterns, showing that humans have grid cells.**”*

**Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation**

Joshua Jacobs et al.

Nature Neuroscience 16, 1188–1190 (2013)

Published online **04 August 2013**

Et les hypothèses n'ont pas tardées  
pour faire d'autres liens rats / humains.

Dont celle-ci, fort intéressante...

## **Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system**

**György Buzsáki & Edvard I Moser**

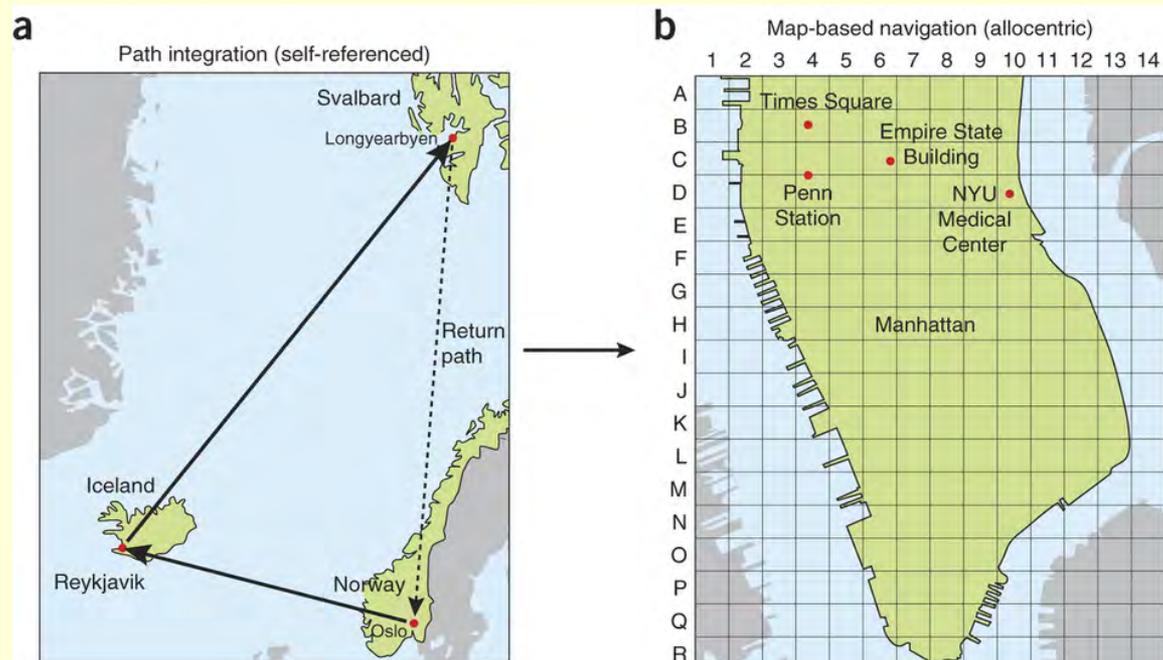
Published online 28 **January 2013**

[http://www.nature.com/neuro/journal/v16/n2/full/nn.3304.html?WT.ec\\_id=NEURO-201302](http://www.nature.com/neuro/journal/v16/n2/full/nn.3304.html?WT.ec_id=NEURO-201302)

Buzsaki et Moser rappellent que pour naviguer dans l'espace, on dispose de **deux mécanismes interreliés** qui fonctionnent normalement ensemble :

- 1) Navigation **egocentrique** (“parcours mental”) : calcule les coordonnées basées sur l’intégration des déplacements et la connaissance des positions préalables
- 2) Navigation **allocentrique** la “navigation à vue”, basée sur les relations spatiales entre les indices dans l’environnement);

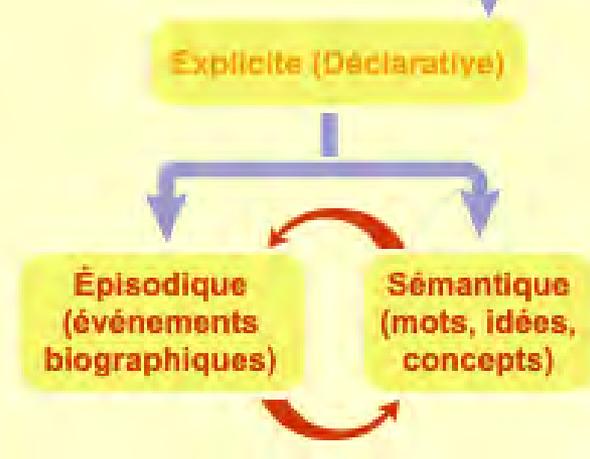
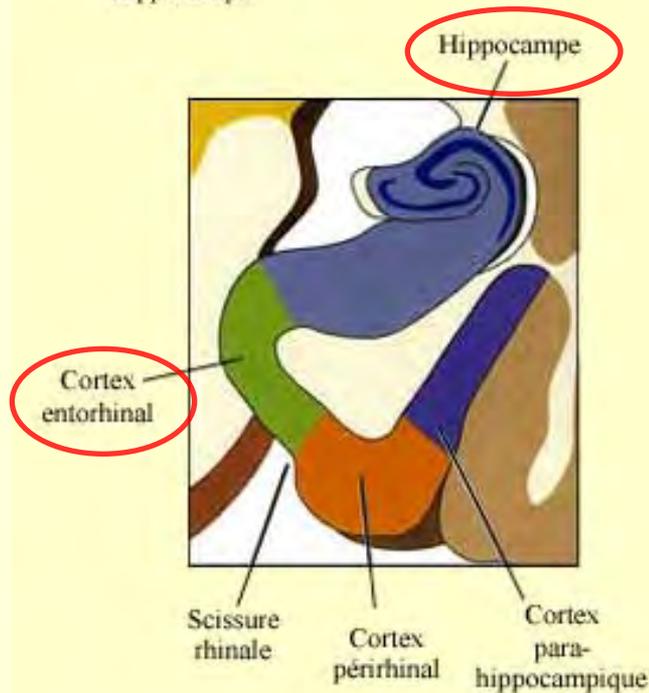
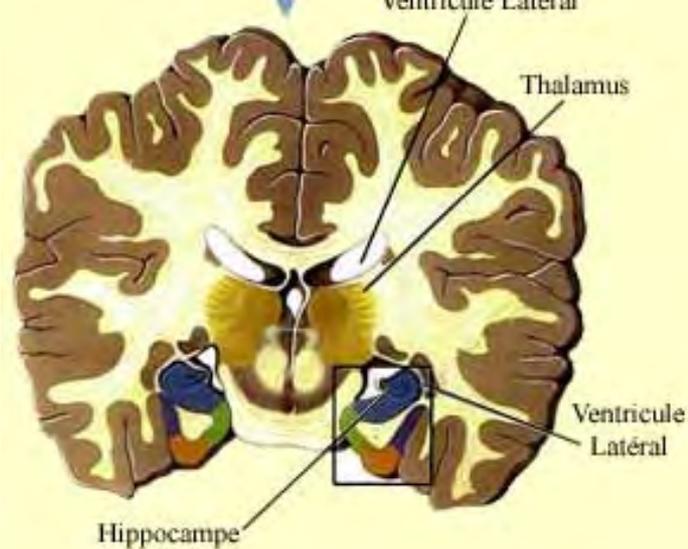
La **disponibilité** plus ou moins grande d’indices extérieurs peut toutefois **favoriser** plus ou moins l’une des deux stratégies (peu d’indices ou l’obscurité favorisant par exemple le système egocentrique).



Or les structures  
cérébrales  
impliquées dans  
la navigation  
spatiale sont les  
même qui sont  
impliquées dans  
la mémoire  
déclarative  
humaine,

soit  
**l'hippocampe**

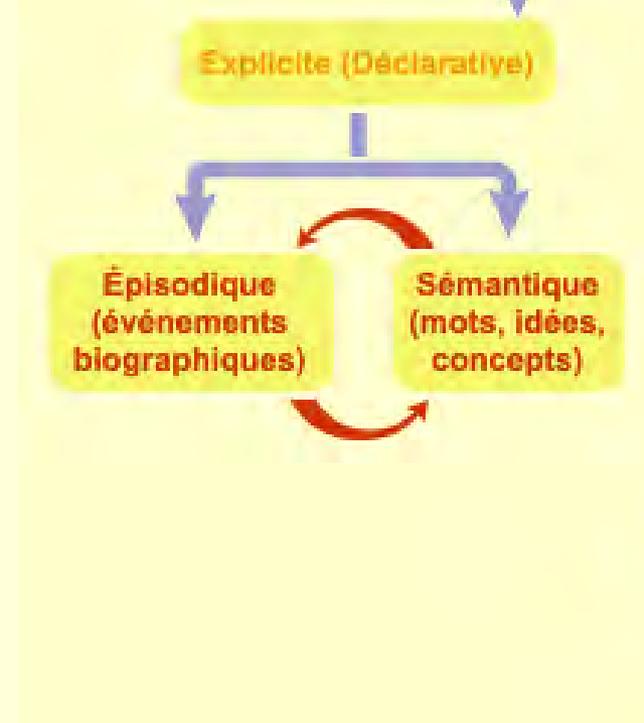
**et le cortex  
entorhinal.**



Et comme pour la navigation, la mémoire déclarative prend deux formes distinctes :

la **mémoire sémantique**, celle de nos connaissances sur les choses dans le monde,

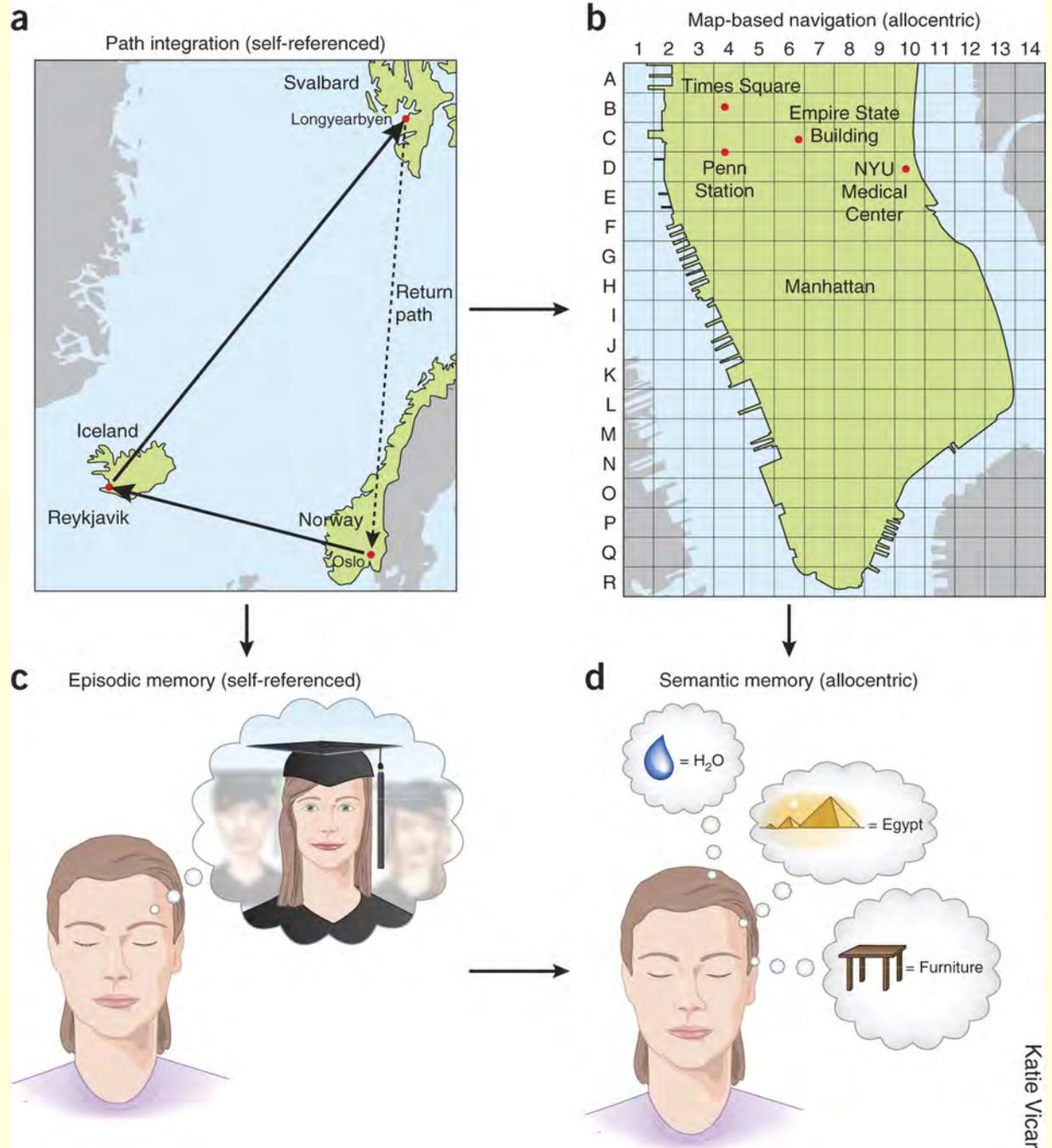
et la **mémoire épisodique**, celle de notre histoire de vie à la première personne.



Les auteurs de l'article proposent que notre mémoire **sémantique** dériverait de nos capacités de navigation à vue

et notre mémoire **épisodique** de nos capacités de parcours mental.

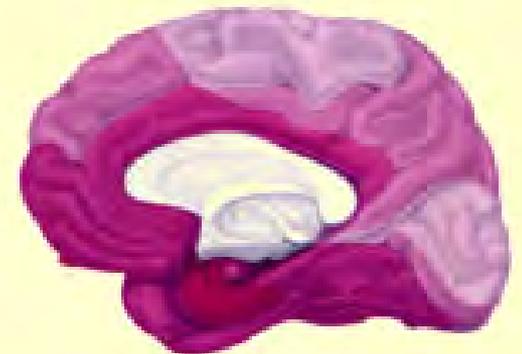
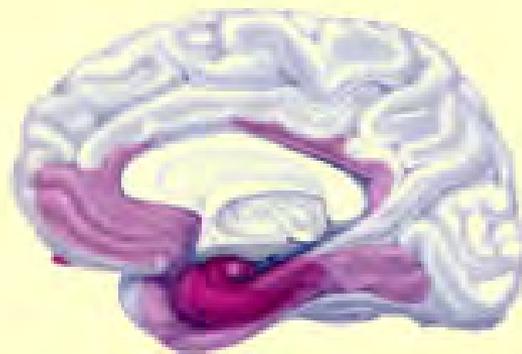
Et les mêmes réseaux de neurones supporteraient les **deux formes de voyage, spatiale et temporelle.**



Ce qui s'accorde avec les premiers symptôme  
que l'on observe avec l'Alzheimer :

**pertes de mémoire**

**et désorientation.**

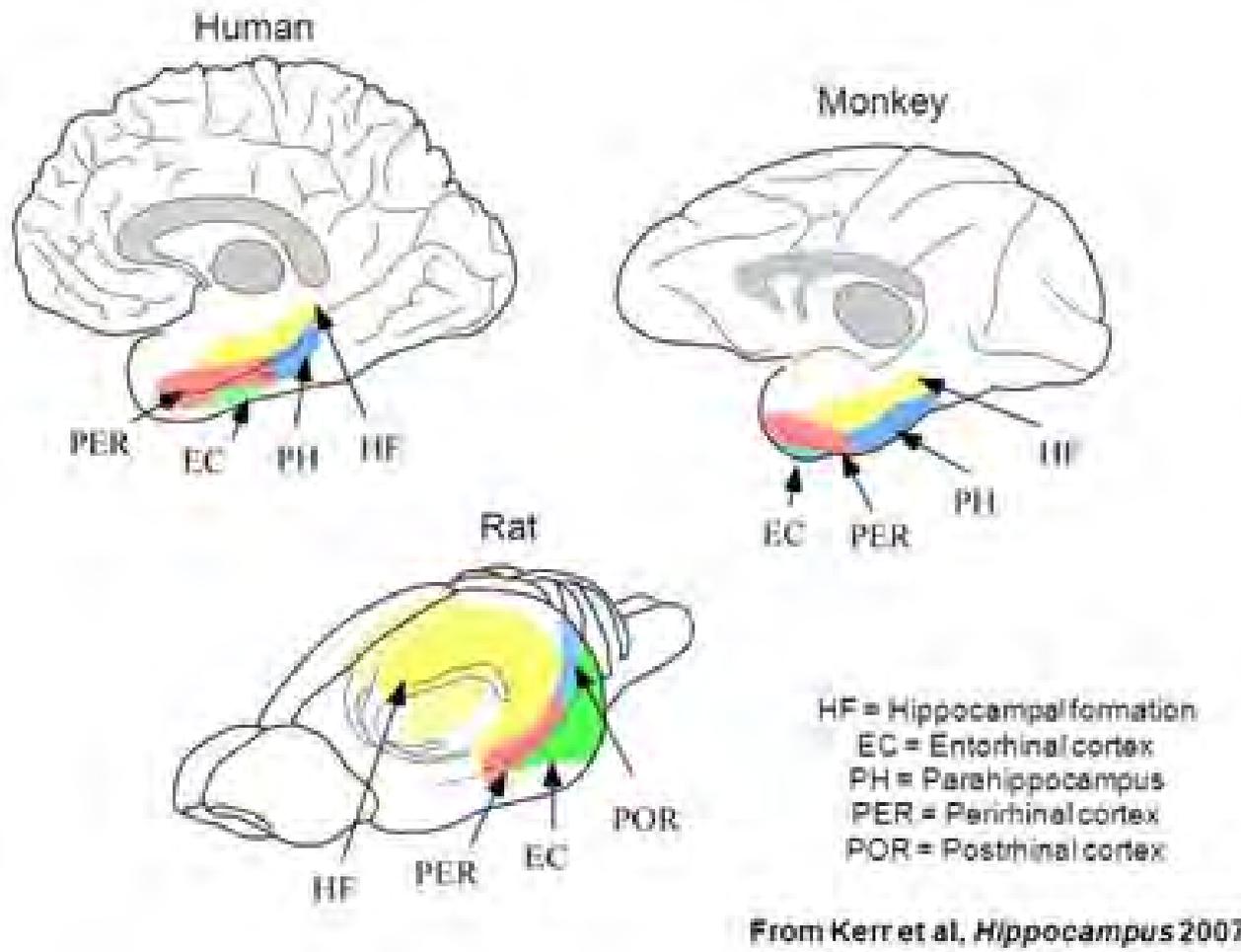


**stade léger**

**stade modéré**

**stade avancé**

## Le bricolage de l'évolution



D'où leur hypothèse d'une continuité phylogénétique de la navigation spatiale et de la mémoire chez les mammifères, y compris chez l'humain :

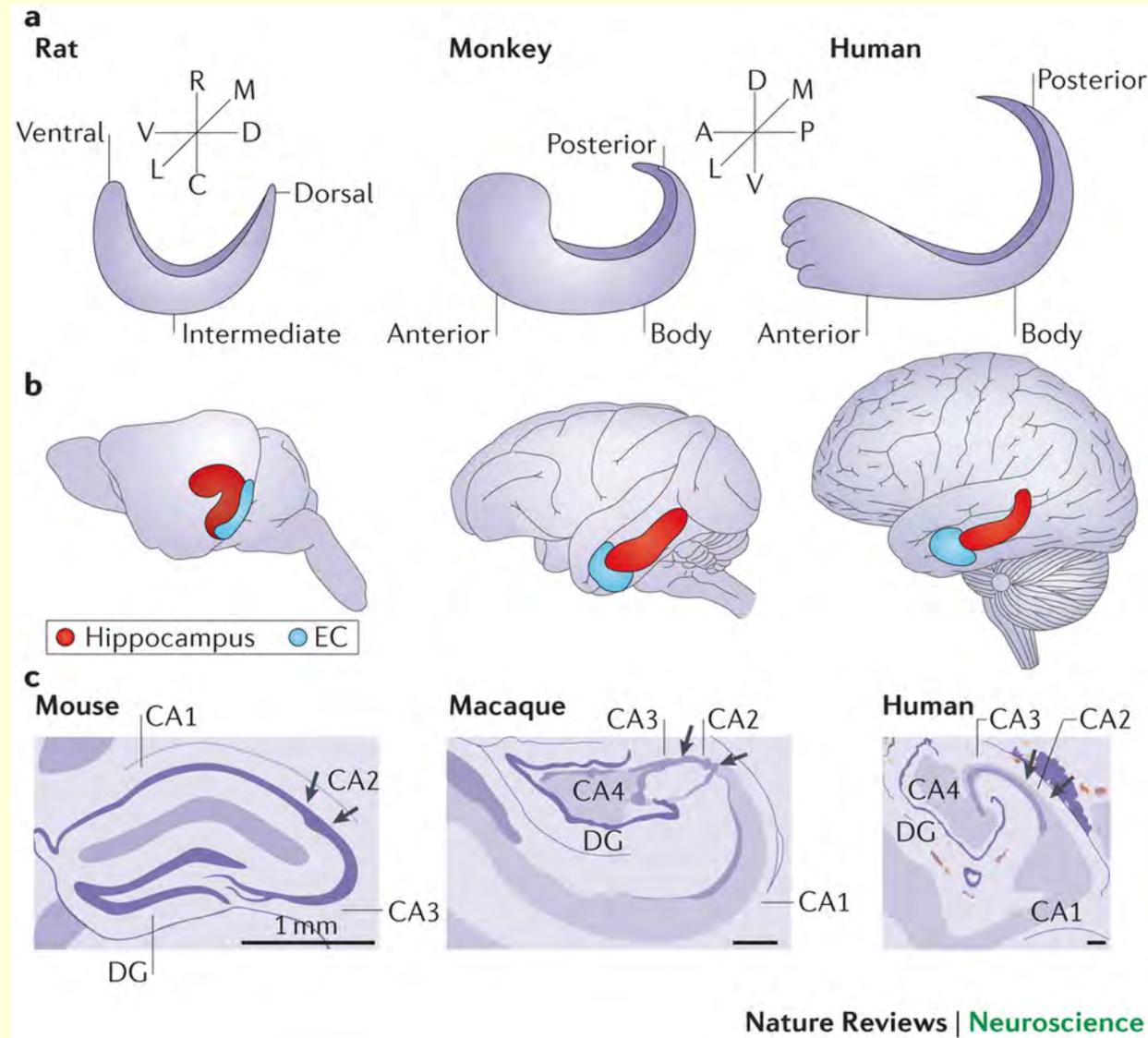
« we propose that mechanisms of memory and planning have evolved from mechanisms of navigation in the physical world »

# Evolution of the hippocampus in reptiles and birds.

**Striedter GF**<sup>1</sup>.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982694>

Although the hippocampus is structurally quite different among reptiles, birds, and mammals, its function in spatial memory is said to be highly conserved. This is surprising, given that structural differences generally reflect functional differences. Here I review this enigma in some detail, identifying several evolutionary changes in hippocampal cytoarchitecture and connectivity.



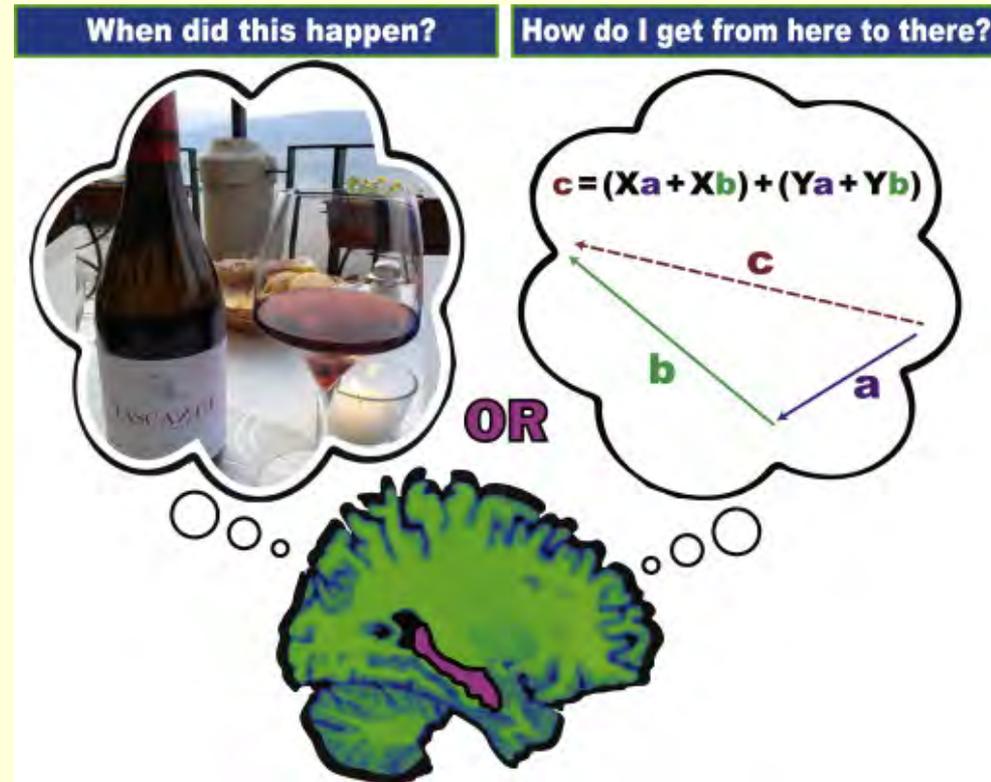
## Après la pause:

On explore les deux approches méthodologiques qui ont accentué les deux visions différentes de l'hippocampe :

Et comment Eichenbaum et Cohen proposent un “happy end” ! ;-)

“we would argue that the hippocampus plays a critical role in the broader challenge of navigating through life.

Humans are **active agents, engaging with our world and tailoring our behavior to meet current situational demands**, by constantly encoding relations (spatial or otherwise), **updating mental representations**, and using that information **in real time to guide upcoming actions and choices** “



Et cette étude récente va dans ce sens...

## **Expanding our mental maps**

Emily Underwood, *Science* **17 Jun 2016**:

<http://science.sciencemag.org/content/352/6292/1378.summary>

## **Organizing conceptual knowledge in humans with a gridlike code**

Alexandra O. Constantinescu<sup>1,\*</sup>, Jill X. O'Reilly<sup>1,2,3</sup>, Timothy E. J. Behrens<sup>1,4,\*</sup>

*Science* **17 Jun 2016**:

Vol. 352, Issue 6292, pp. 1464-1468

<http://science.sciencemag.org/content/352/6292/1464.abstract>

**Autre exemple de recyclage neuronal**, extrait de l'article de présentation de E. Underwood :

[...] a team at the University of Oxford in the United Kingdom provides evidence that **gridlike neuronal activity throughout the brain helps people organize nonnavigation knowledge**

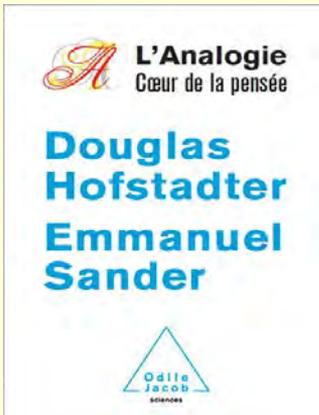
The work “points out the ways in which **the spatial system is actually quite useful for something else**,” says Lynn Nadel, a cognitive scientist at the University of Arizona in Tucson. [...]

To neuroscientist György Buzsáki at New York University in New York City, it makes “perfect sense” that the same mechanism that the brain evolved to navigate space has been co-opted over time to make sense of more abstract realms. “To me these things are identical,” Buzsáki says.



Humans have a remarkable capacity for **generalizing** experiences to novel situations.

It has been hypothesized that this capacity relies on a 'cognitive map', **allowing conceptual relationships to be navigated in a similar fashion to space**.



2013

Hofstadter et Sander insistent sur l'importance des glissements entre catégories dans les activités cognitives et ceux en particulier qui reposent sur une abstraction.

