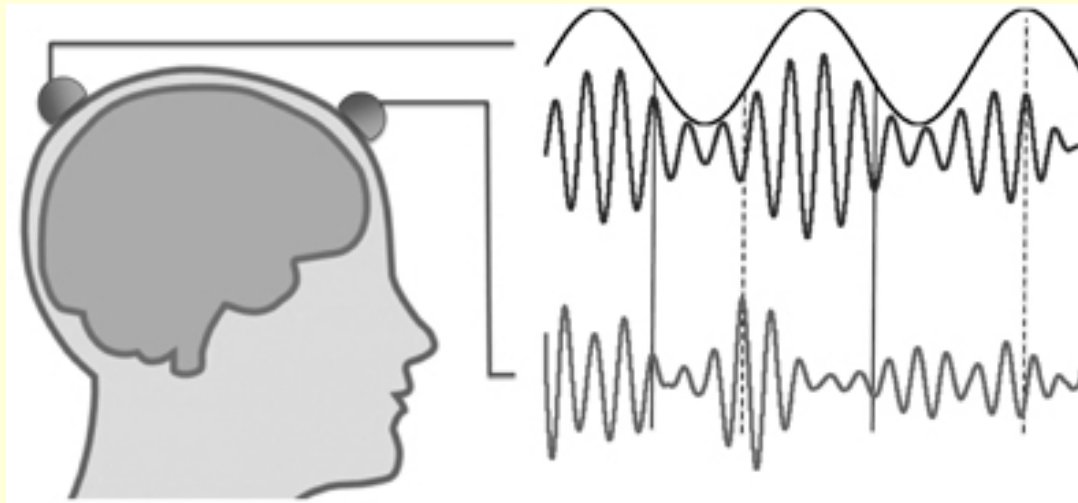


UTA – St-Jean – Cours 4 (16 oct 2014)

~~Théorie du neurone et autres dogmes qui tombent~~

Intégration neuronale



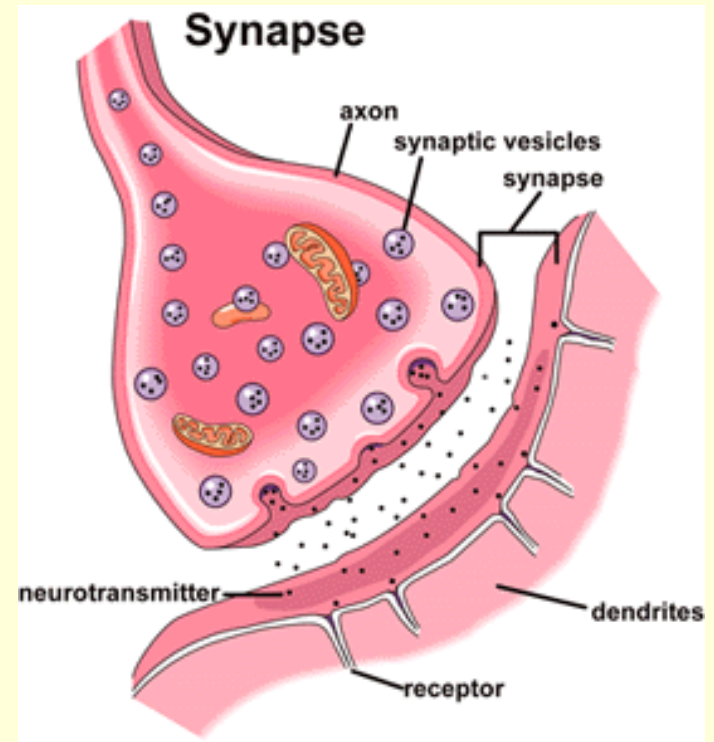
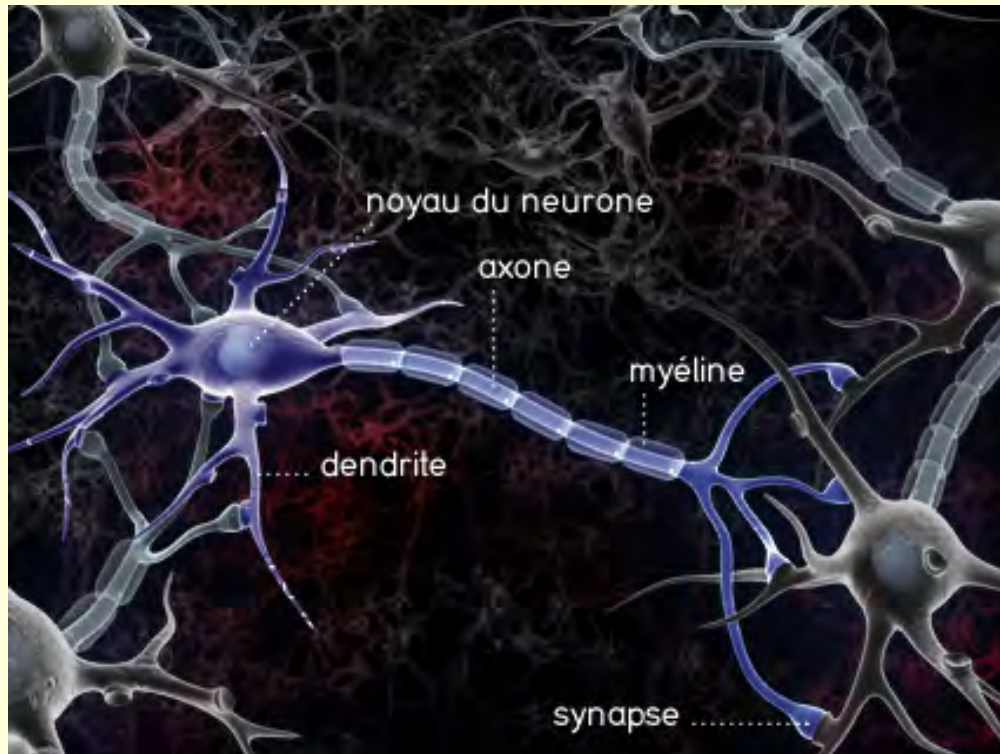
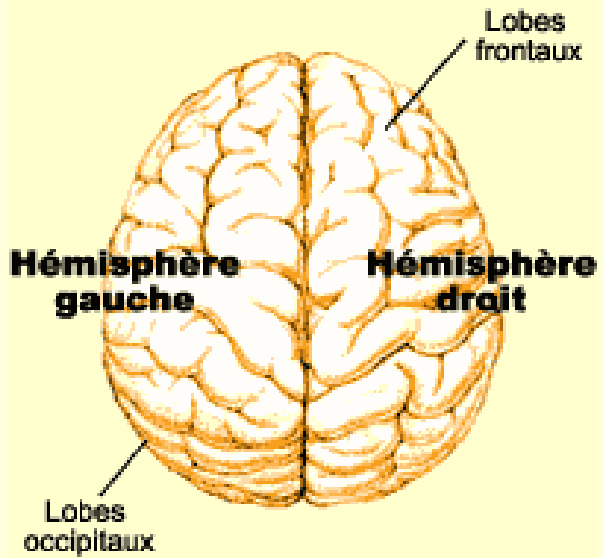
Au menu :

- **Intro – rappel : un neurone est un intégrateur**
- Neurosciences computationnelles
 - A) Taux de décharge
 - Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

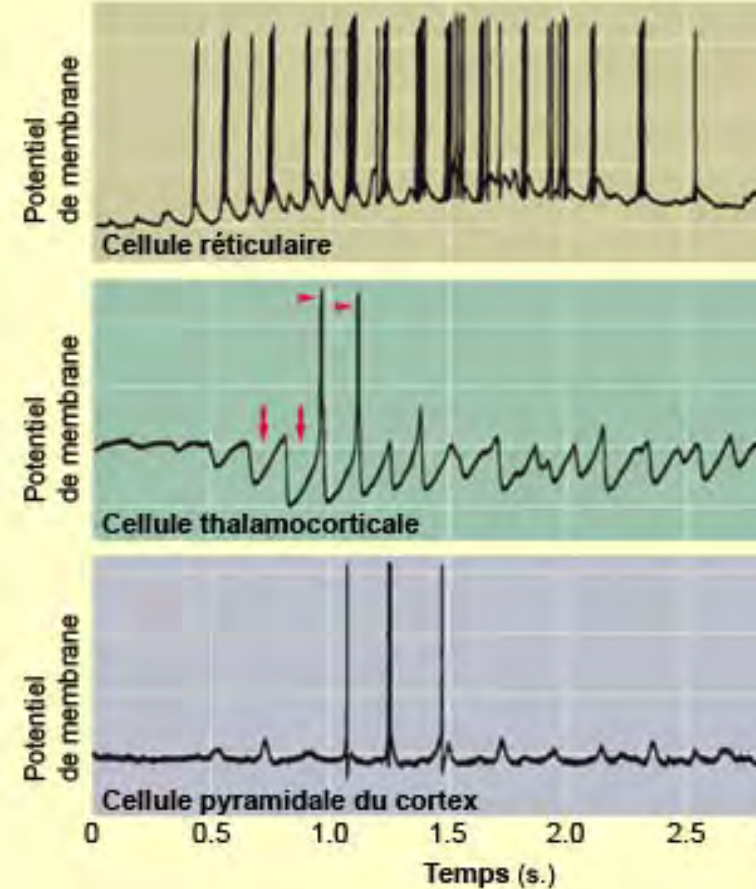
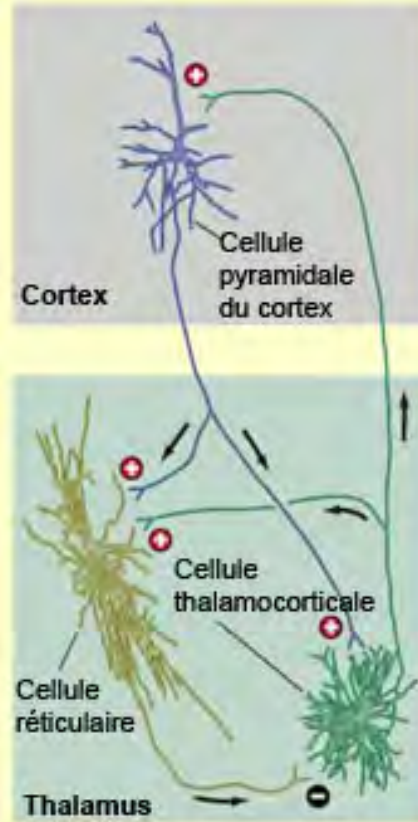
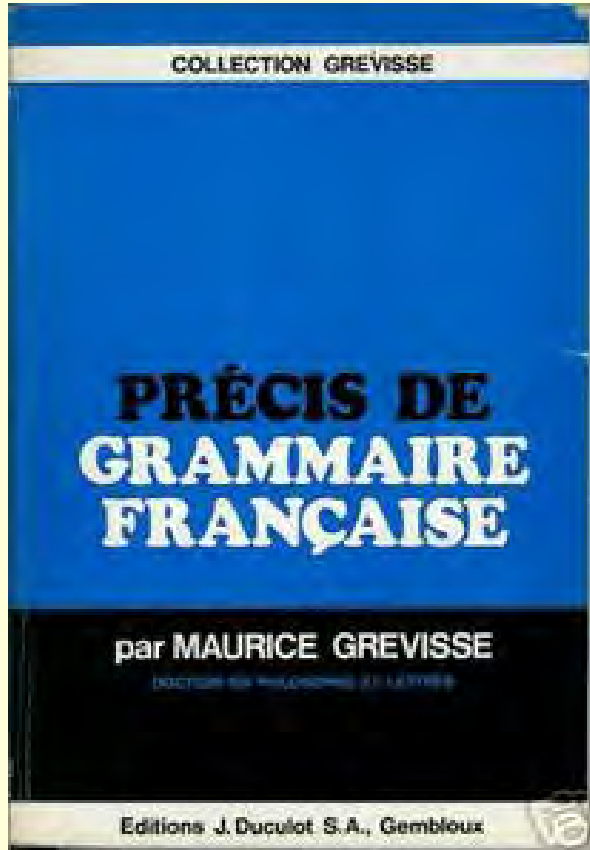
[pause]

(Un peu de théorie : les systèmes complexes chaotiques)

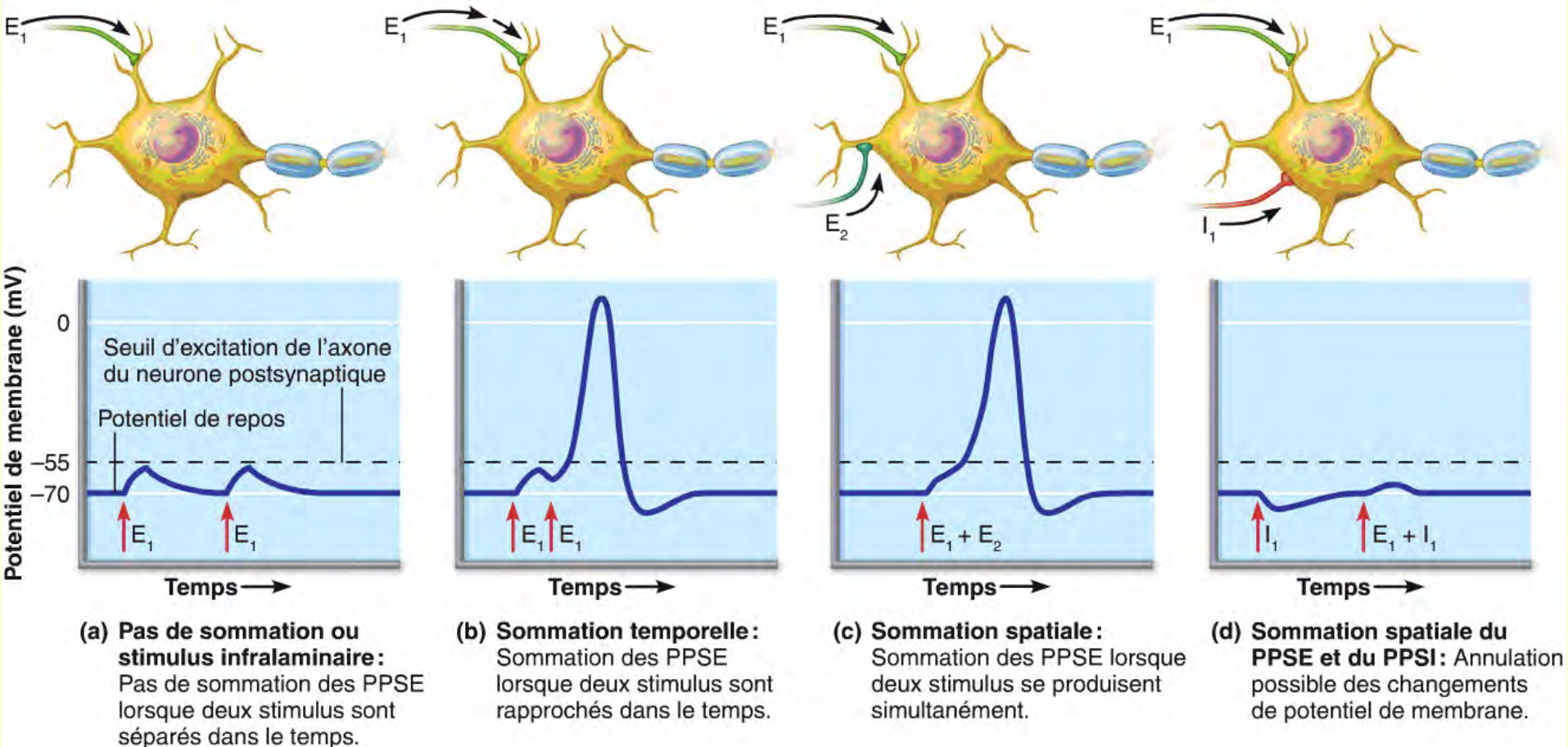
- B) Oscillation et synchronisation neuronale
- Cellules gliales



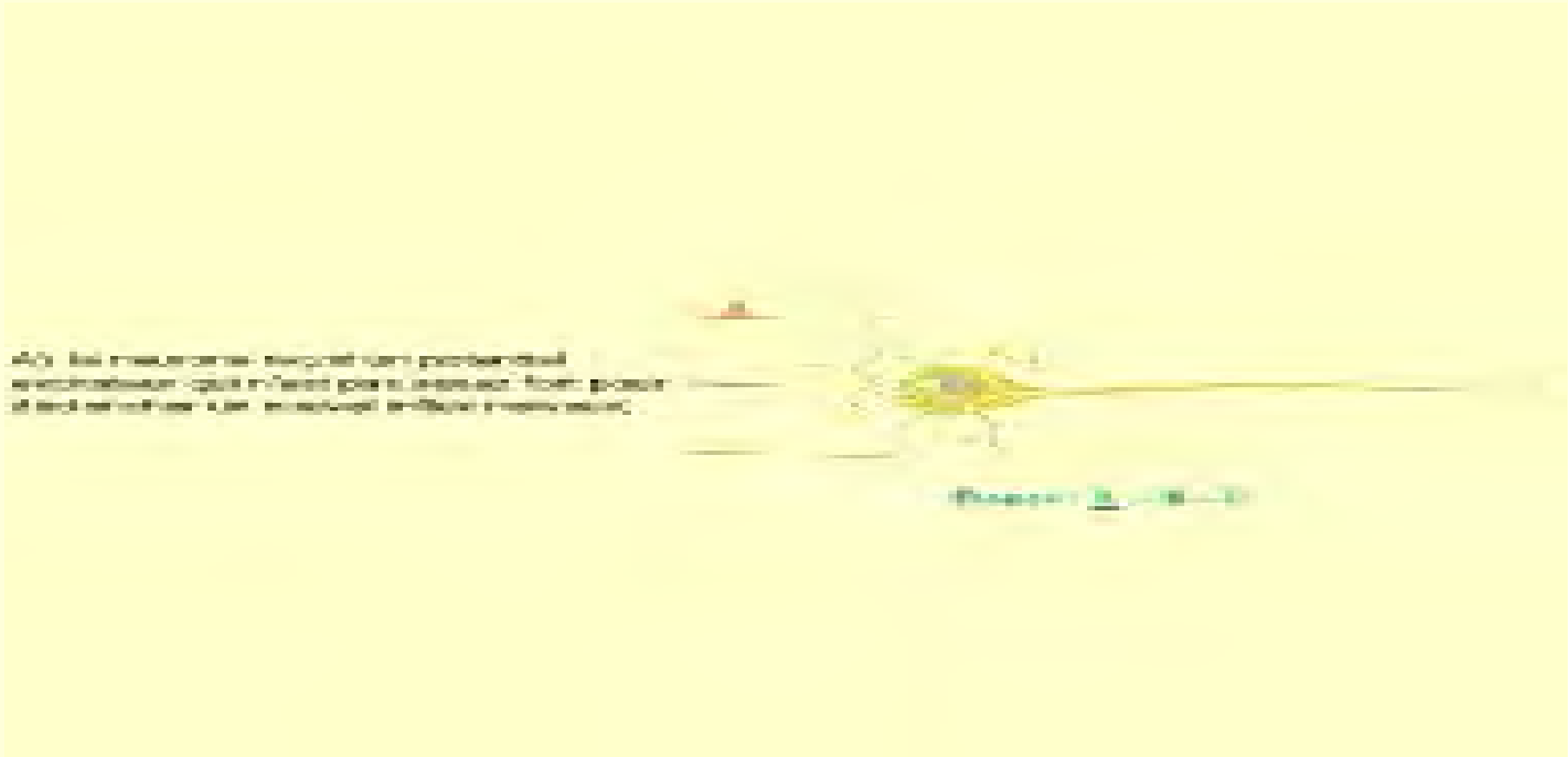
Intégration neuronale

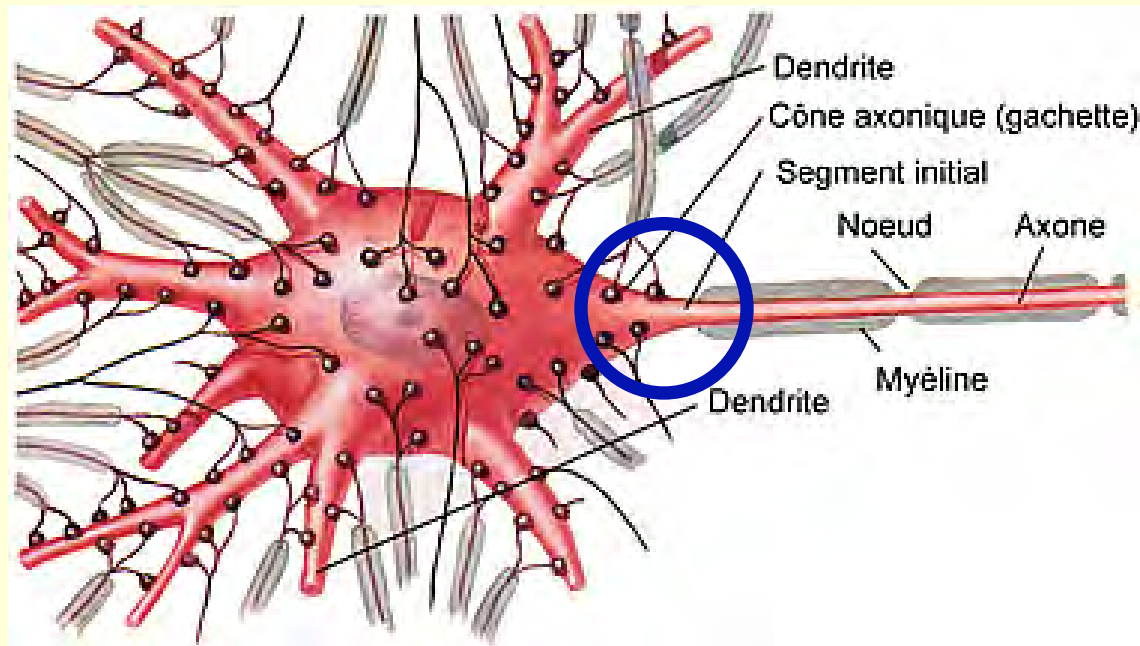


« Le fait qu'une cellule vivante se soit adaptée en une structure capable de recevoir et **d'intégrer** des données, de **prendre des décisions** fondées sur ces données, et **d'envoyer des signaux** aux autres cellules en fonction du résultat de cette intégration est un exploit remarquable de l'évolution.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



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

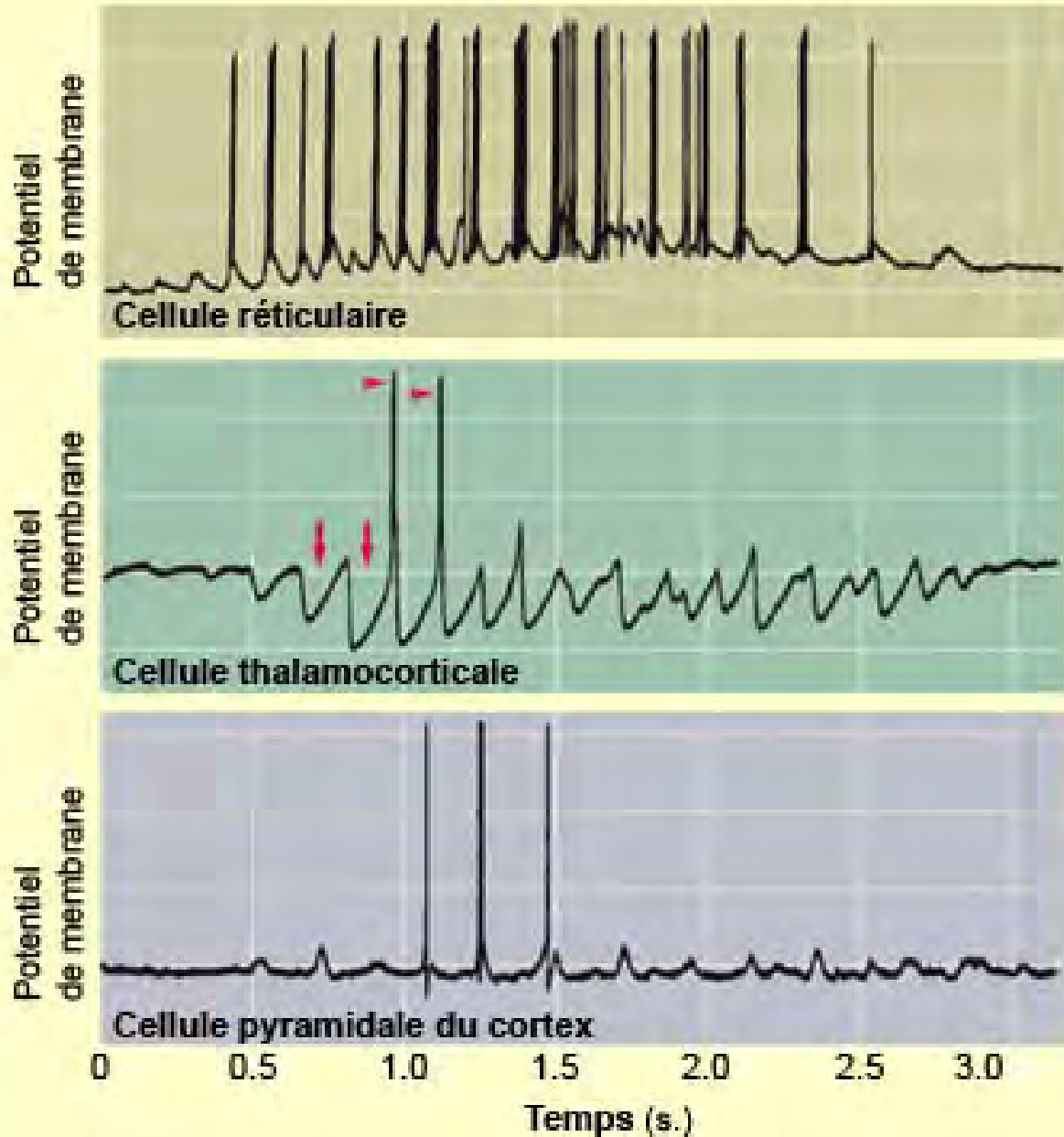
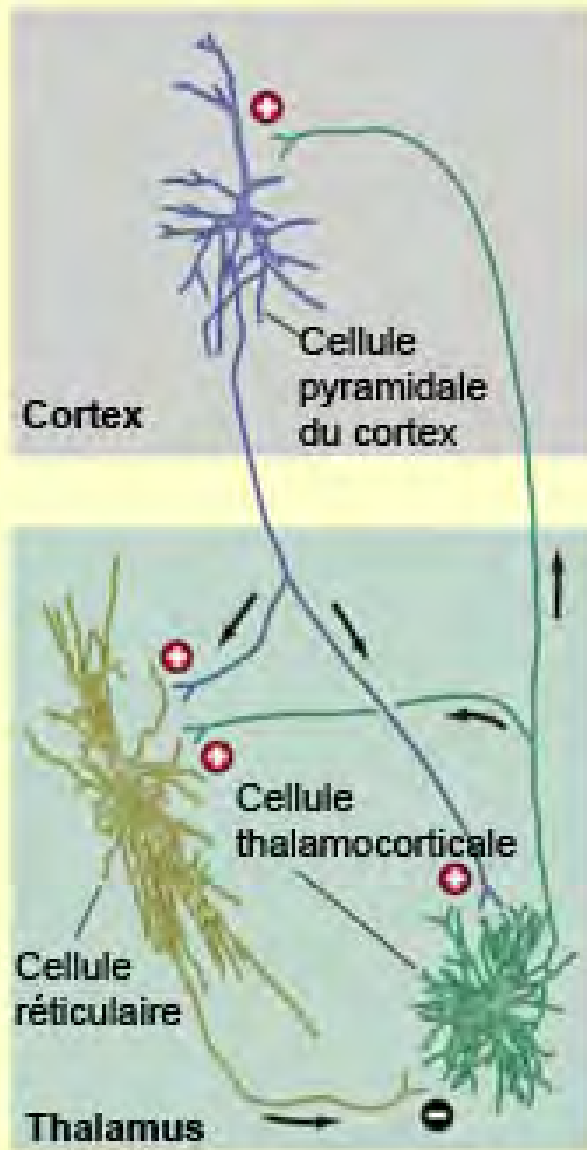


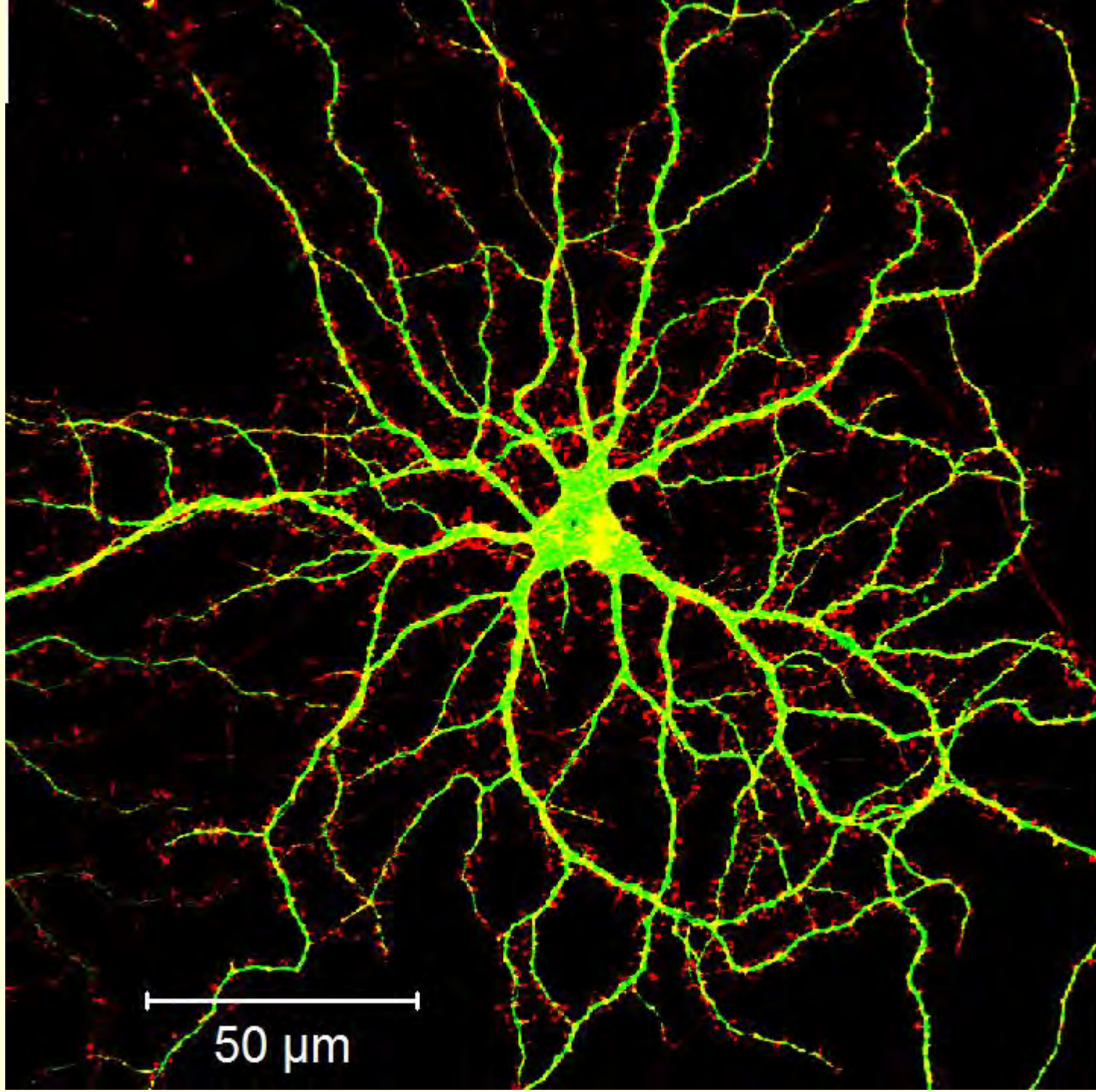


De petits potentiels excitateurs ou inhibiteurs sont donc **constamment générés** sur les dendrites et le corps cellulaire du neurone suite à la fixation des neurotransmetteurs sur leurs récepteurs.

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

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





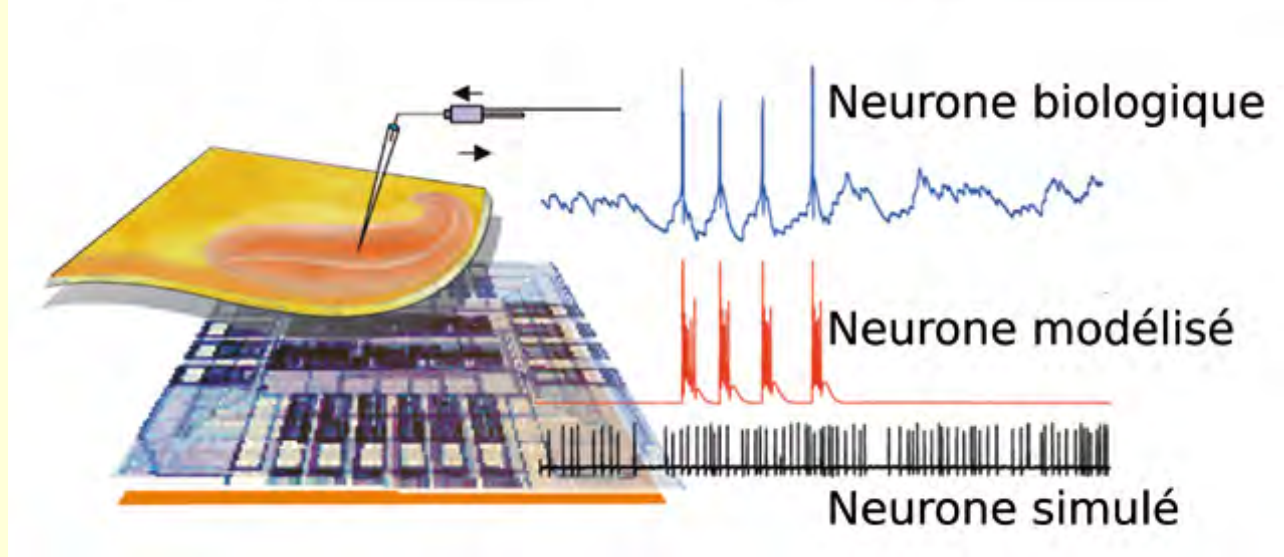
Au menu :

- Intro – rappel : un neurone est un intégrateur
- **Neurosciences computationnelles**
 - A) Taux de décharge
 - Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

[pause]

(Un peu de théorie : les systèmes complexes chaotiques)

- B) Oscillation et synchronisation neuronale
- Cellules gliales



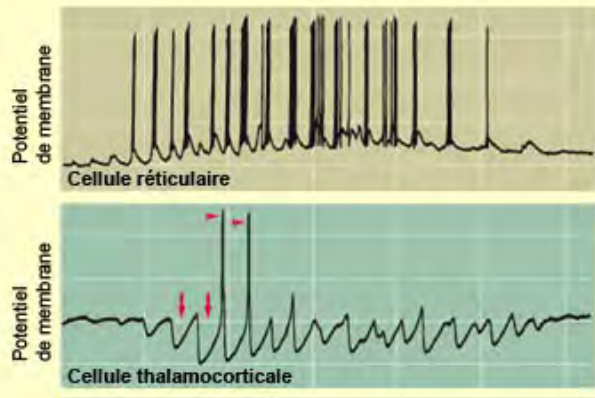
Les neurosciences computationnelles

(du latin computare = compter)

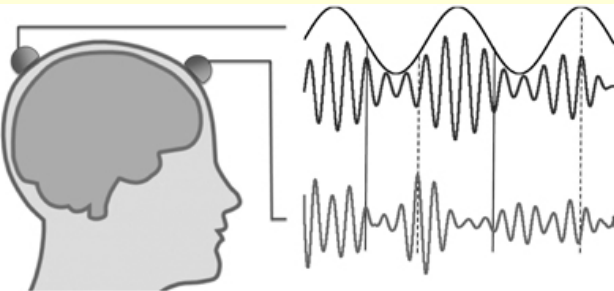
Introduites lors d'une conférence tenue en **1985** en Californie, les neurosciences computationnelles regroupent un ensemble d'approches **mathématiques, physiques et informatiques appliquées à la compréhension du système nerveux**

“computation = coding + dynamics”

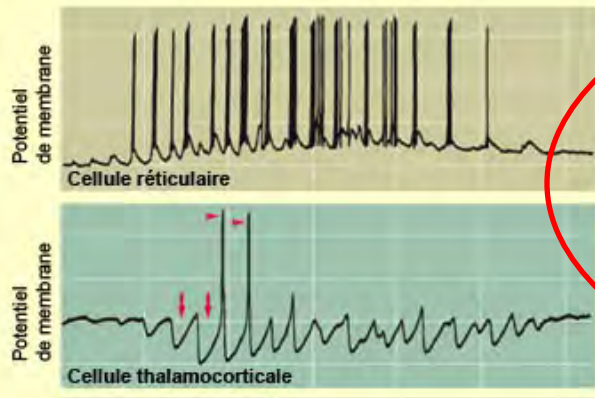
Les deux termes de droite de cette équation sont les deux grandes questions des neurosciences computationnelles :



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



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



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

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

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

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

Cognitive Computing

Dharmendra S. Modha, et al.

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

Au menu :

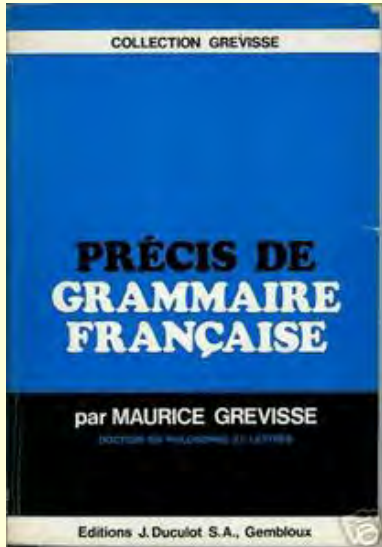
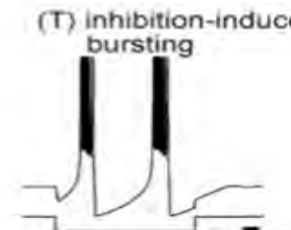
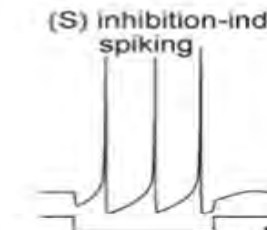
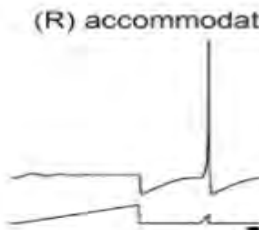
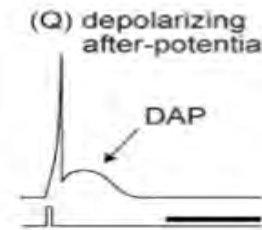
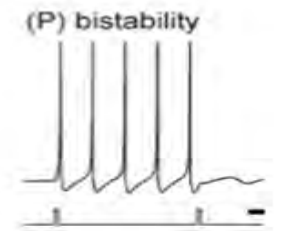
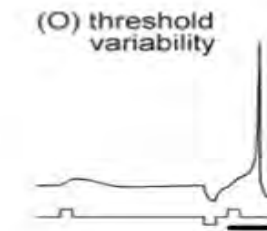
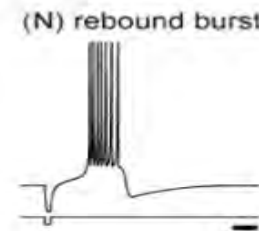
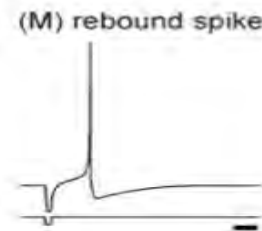
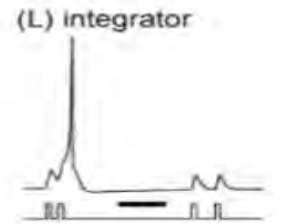
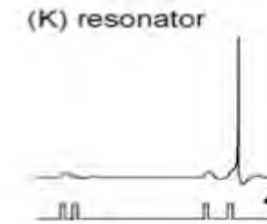
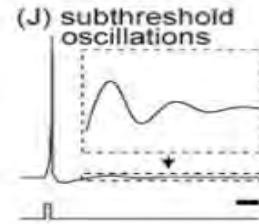
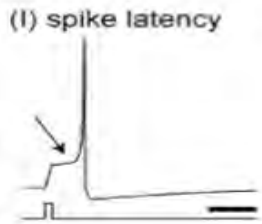
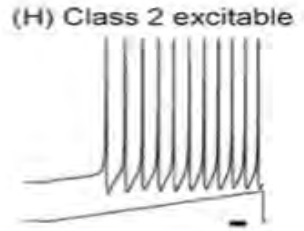
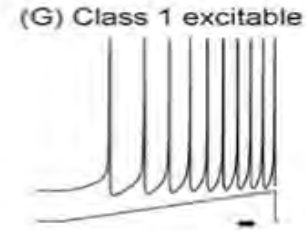
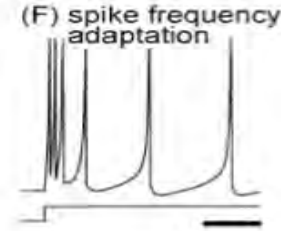
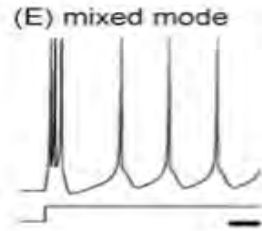
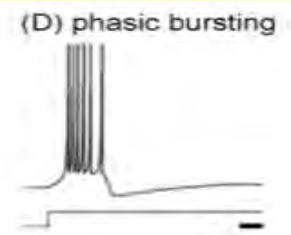
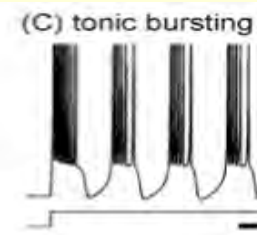
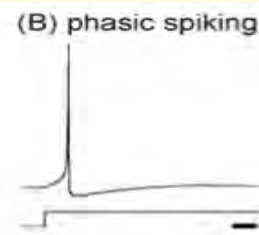
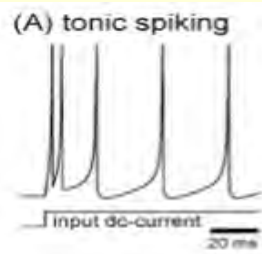
- Intro – rappel : un neurone est un intégrateur
- Neurosciences computationnelles
 - **A) Taux de décharge**
 - Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

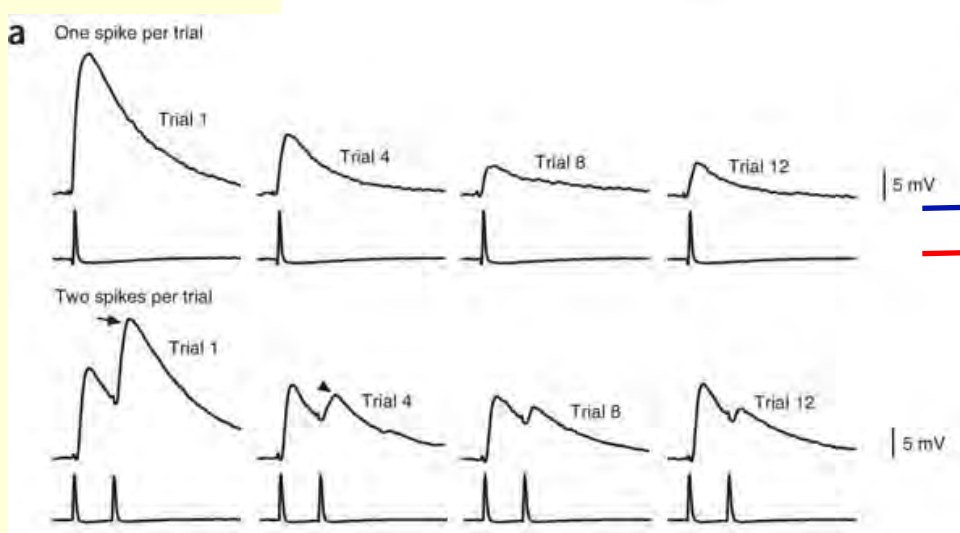
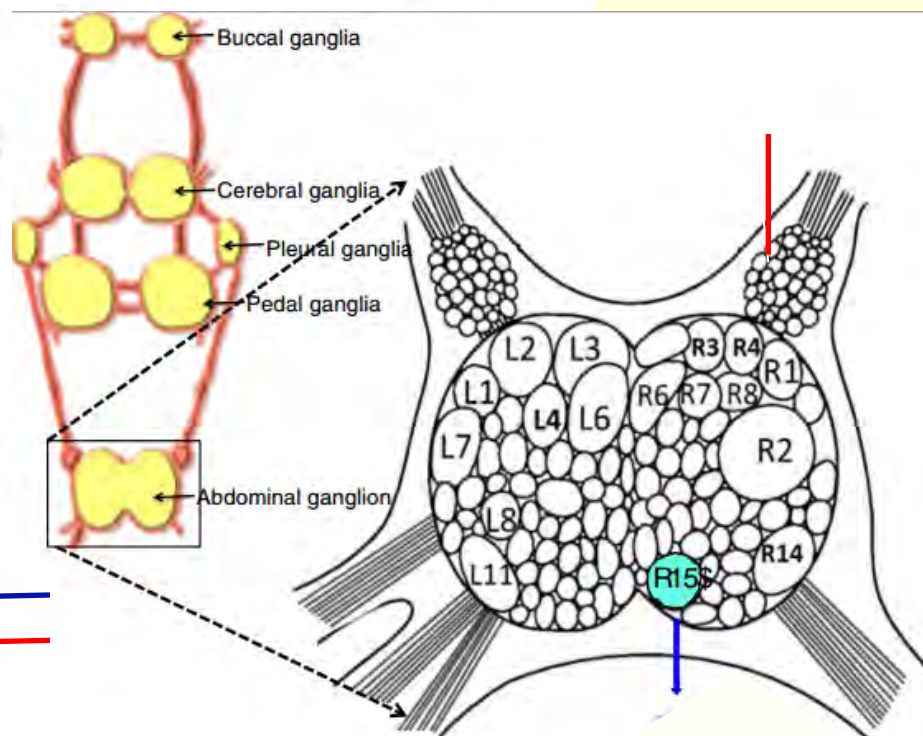
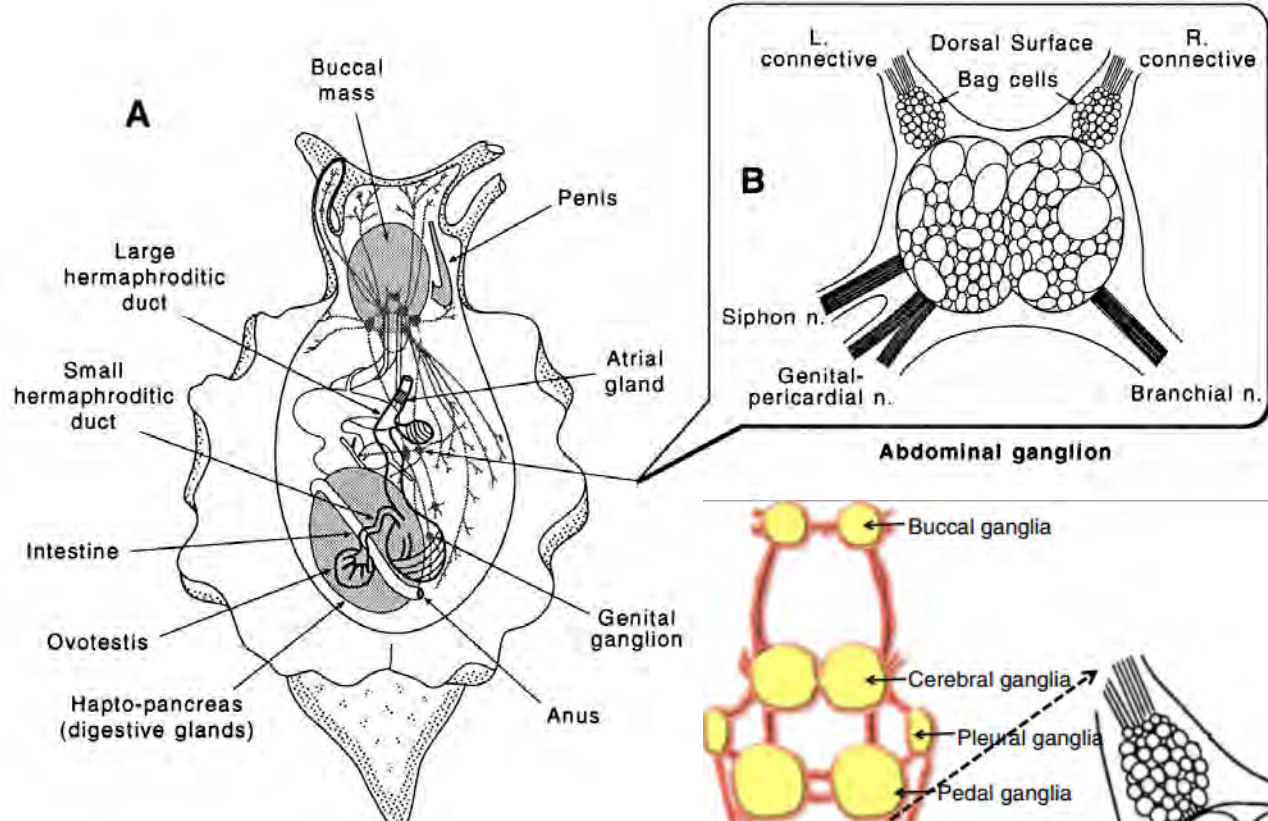
[pause]

(Un peu de théorie : les systèmes complexes chaotiques)

- B) Oscillation et synchronisation neuronale
- Cellules gliales

Revenons pour l'instant au **taux de décharge des neurones...**





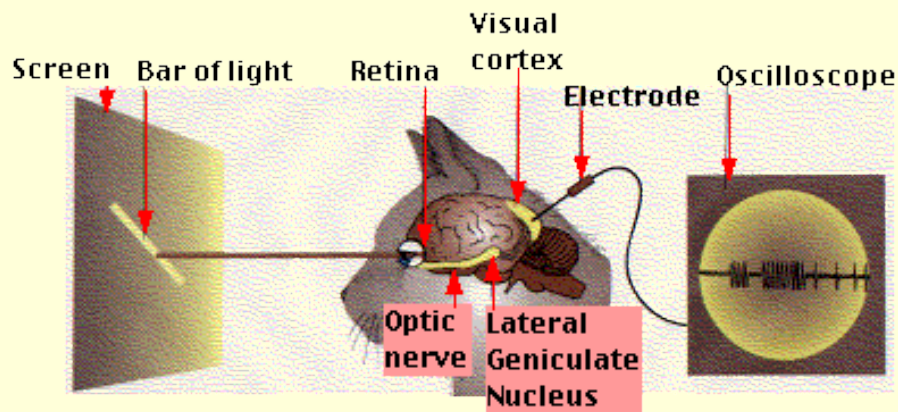
L'équivalent chez le chat :
champ récepteurs des neurones
du cortex visuel primaire
(pas mal plus complexe !)





Fin des années '50, début des années '60, **David Hubel et Torsten Wiesel** réussissent à enregistrer dans des cellules du cortex visuel du chat pendant qu'il lui présentent des stimuli lumineux.

Les points lumineux ne donnent pas grand-chose; puis une diapo retirée fait **un trait de lumière** qui fait réagir un neurone du cortex visuel primaire...



Ce qu'on a découvert chez le chat et confirmé par la suite chez l'humain :

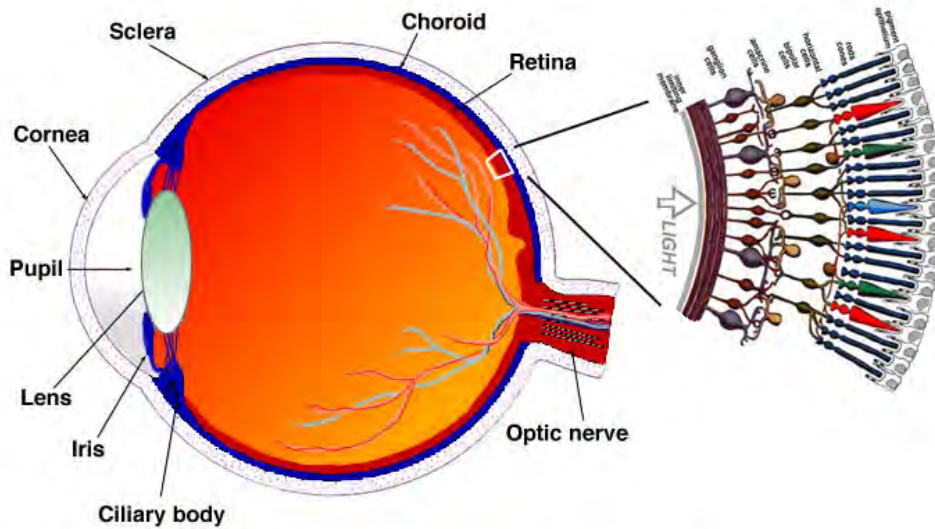
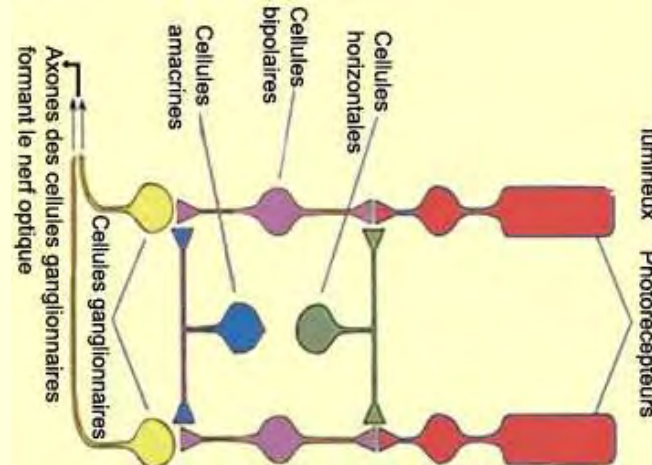
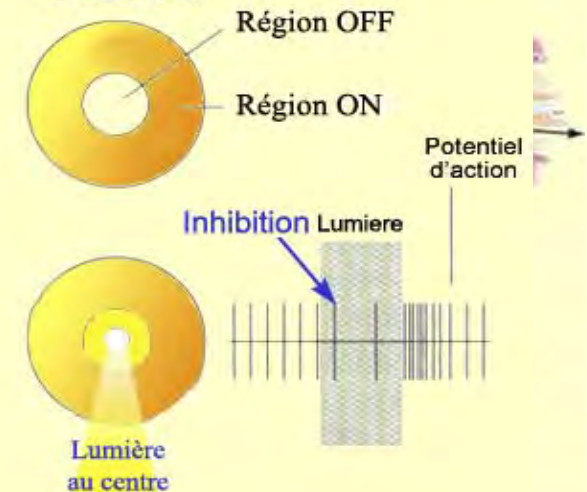


Fig. 1.1. A drawing of a section through the human eye with a schematic enlargement of the retina.

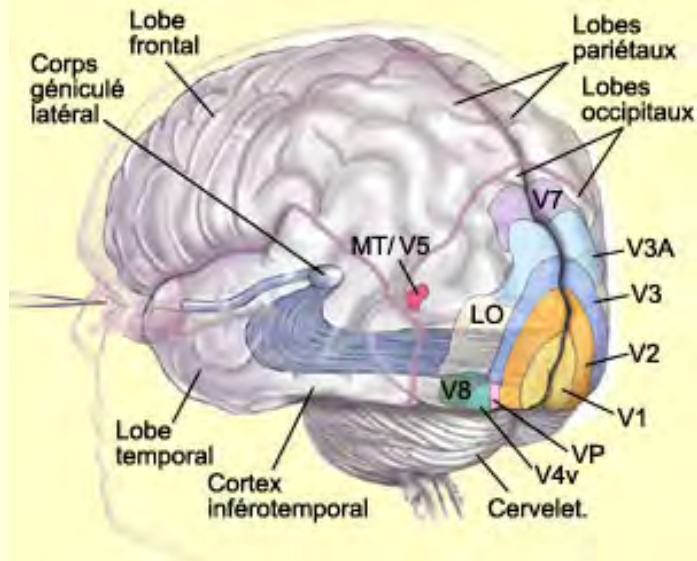
Cellule à centre ON



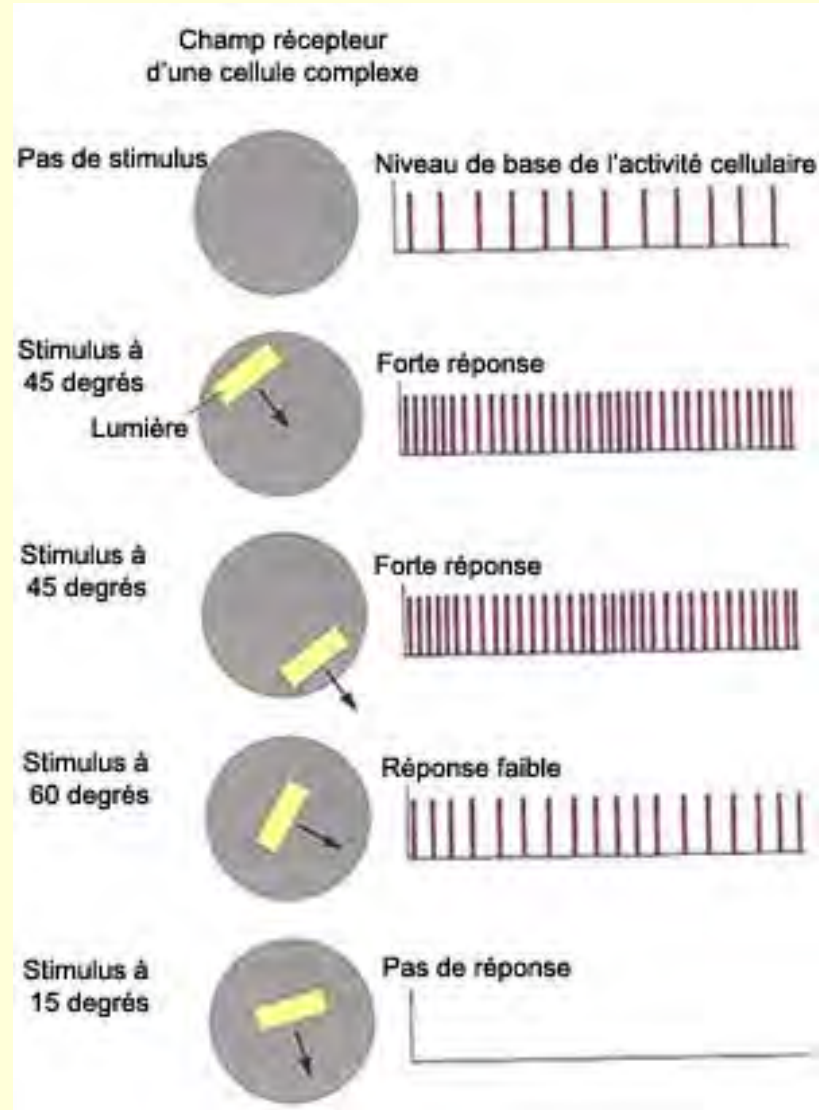
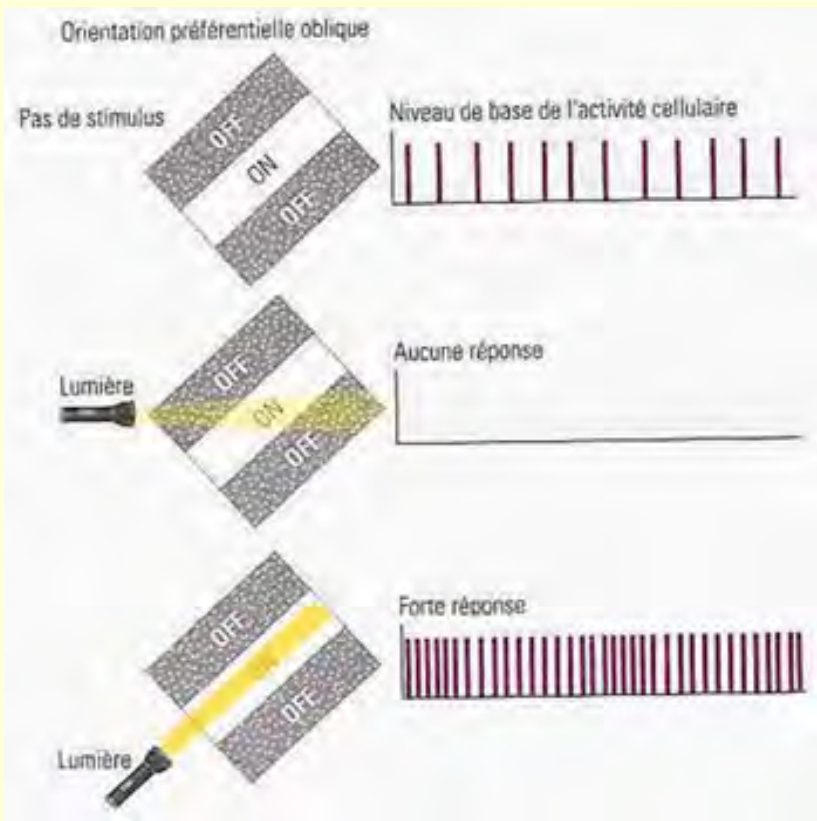
Cellule à centre OFF



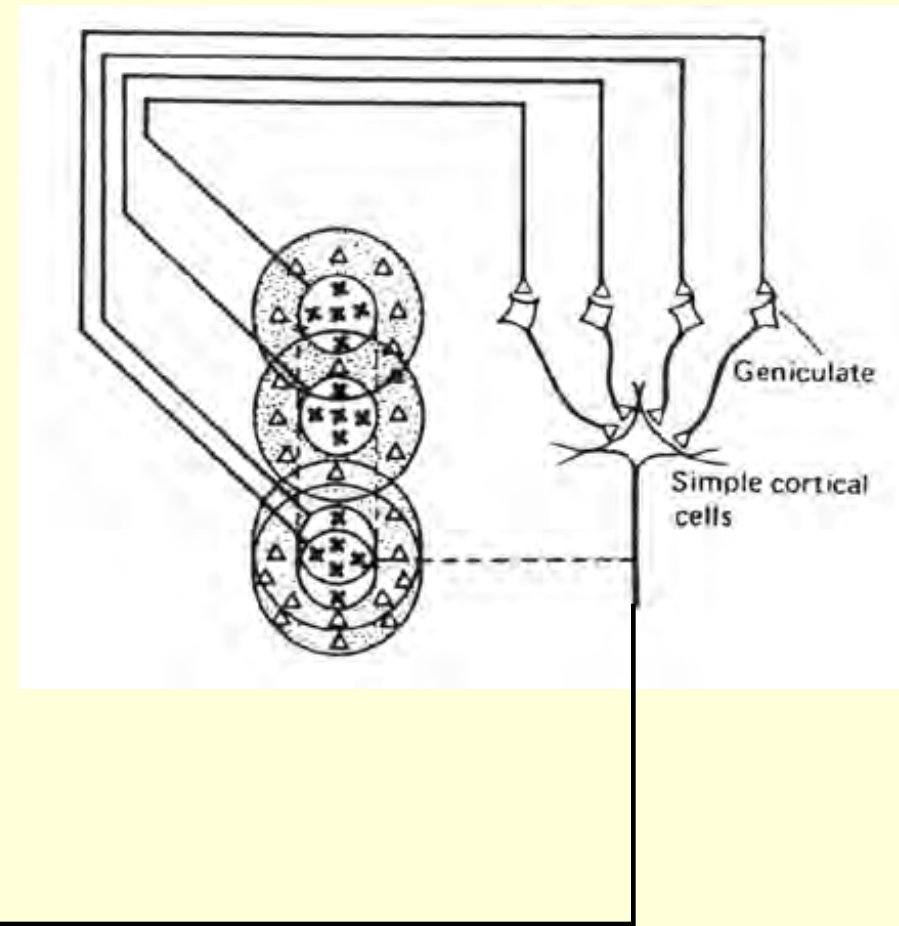
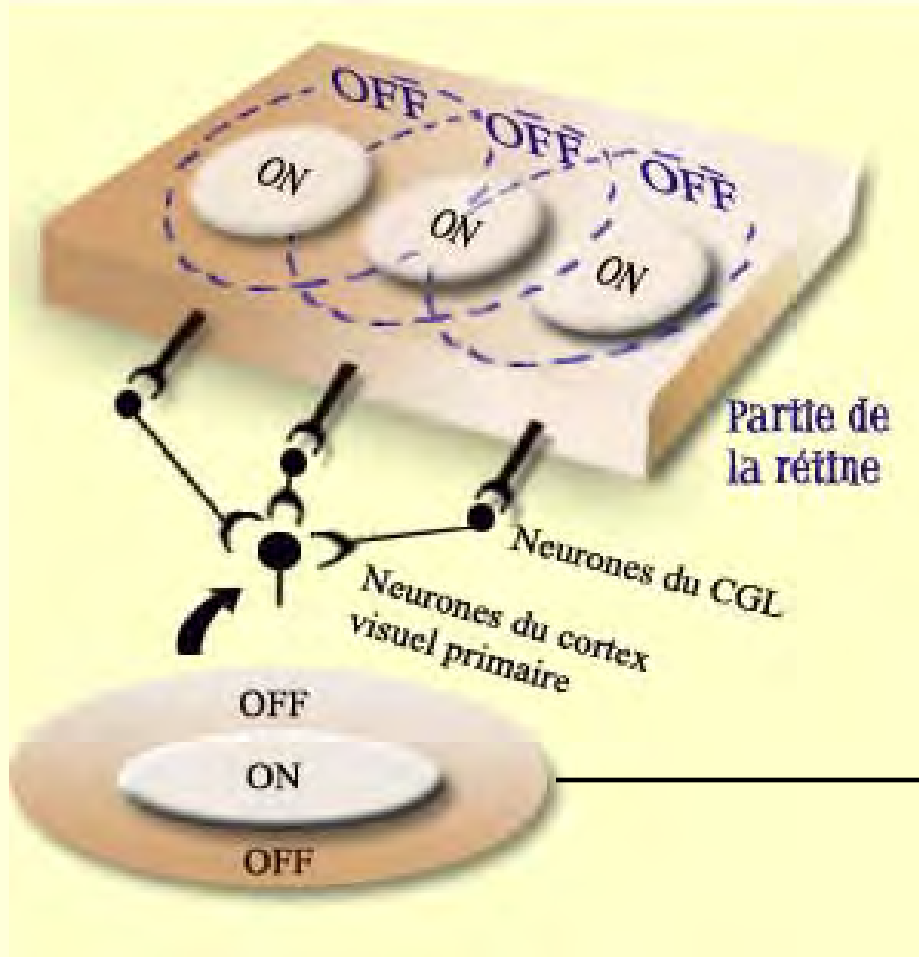
Neurones du cortex visuel primaire



Champ récepteur d'une cellule simple



Comment passer de champs récepteurs simples à complexes ?
Par des jeux de « **convergence neuronale** »...



Au menu :

- Intro – rappel : un neurone est un intégrateur
- Neurosciences computationnelles
 - A) Taux de décharge
 - **Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale**

[pause]

(Un peu de théorie : les systèmes complexes chaotiques)

- B) Oscillation et synchronisation neuronale
- Cellules gliales

Mardi, 14 octobre 2014

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

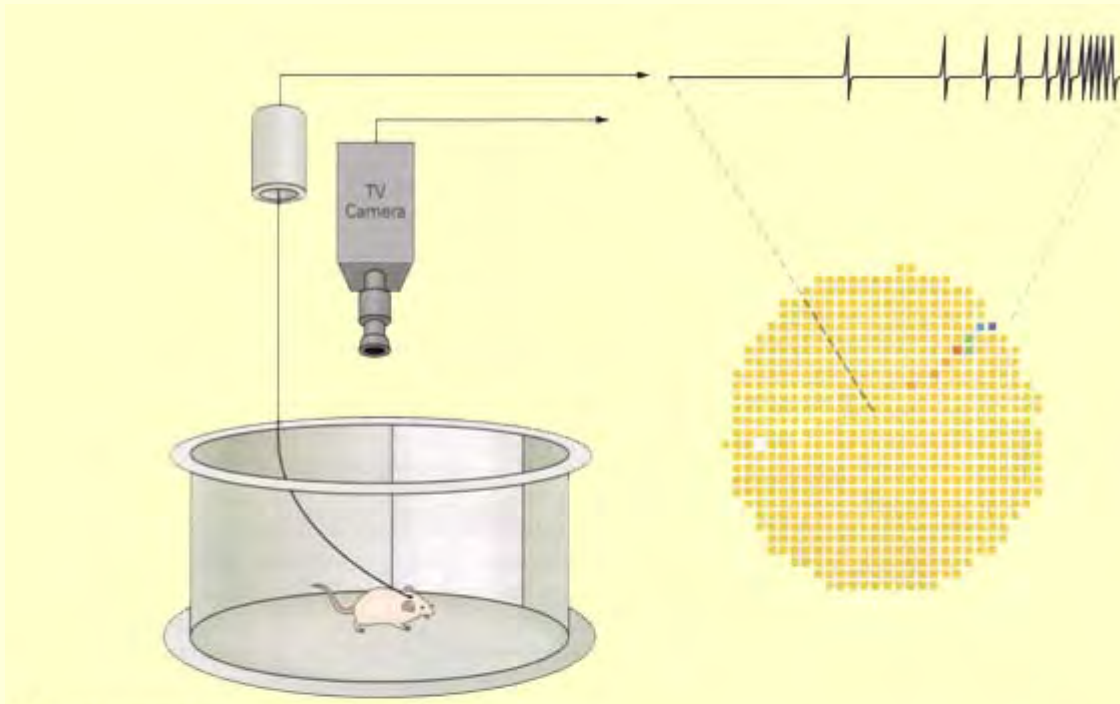
<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/10/14/un-nobel-aux-travaux-sur-les-bases-neurales-de-lorientation-spatiale/>

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.

Mais 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...

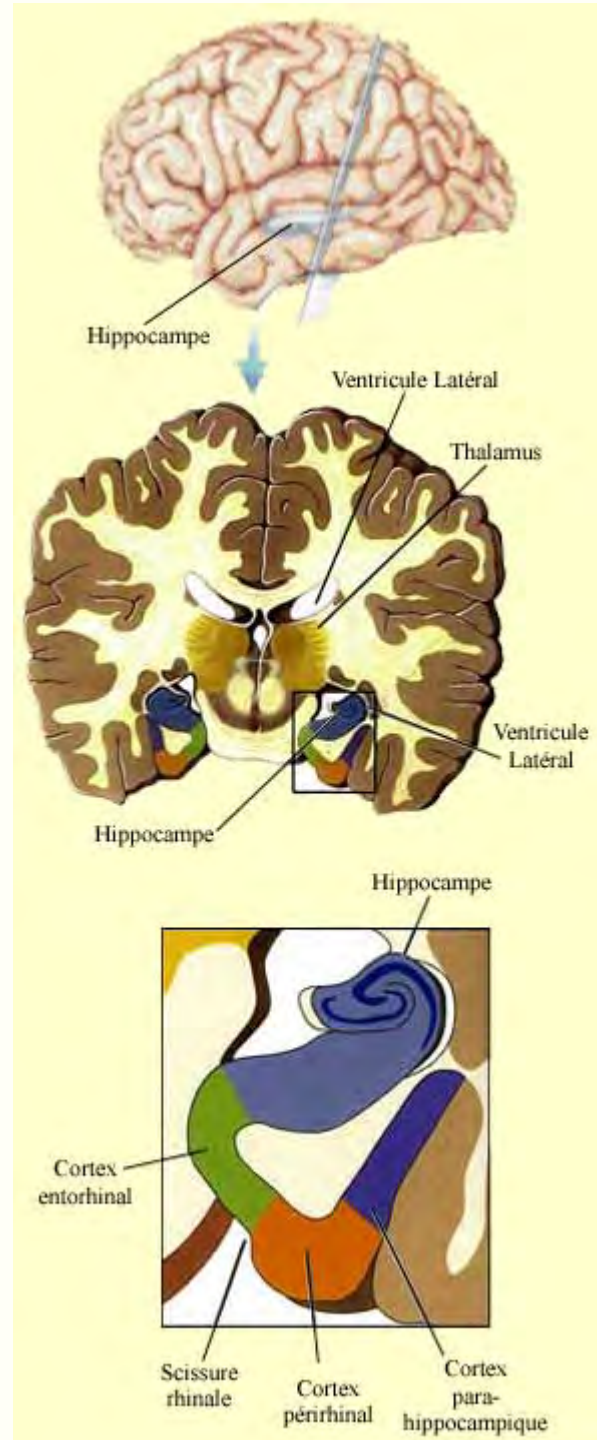
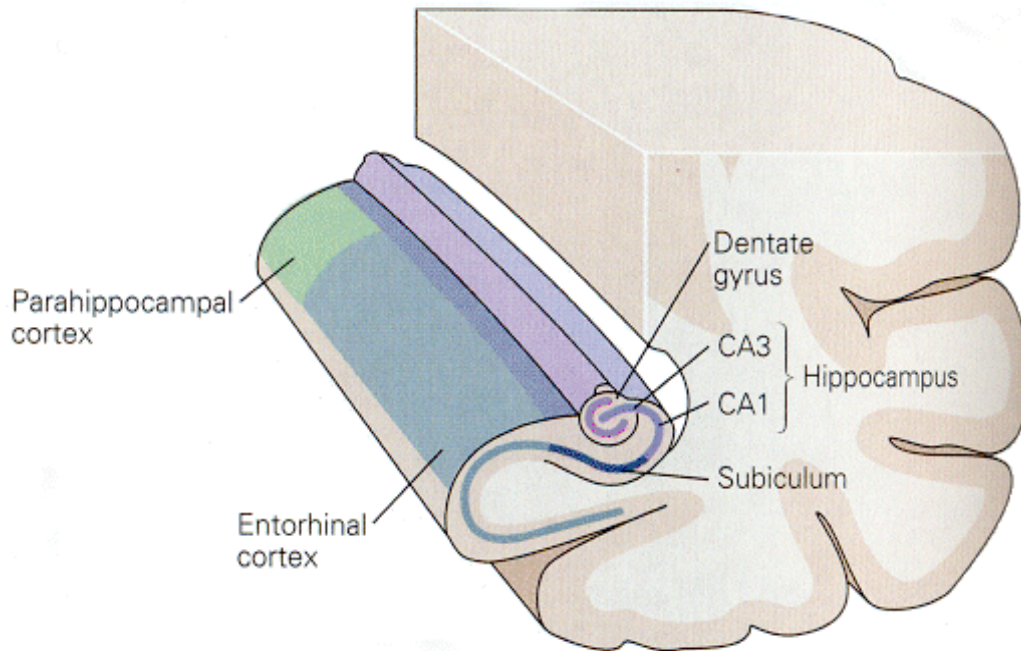
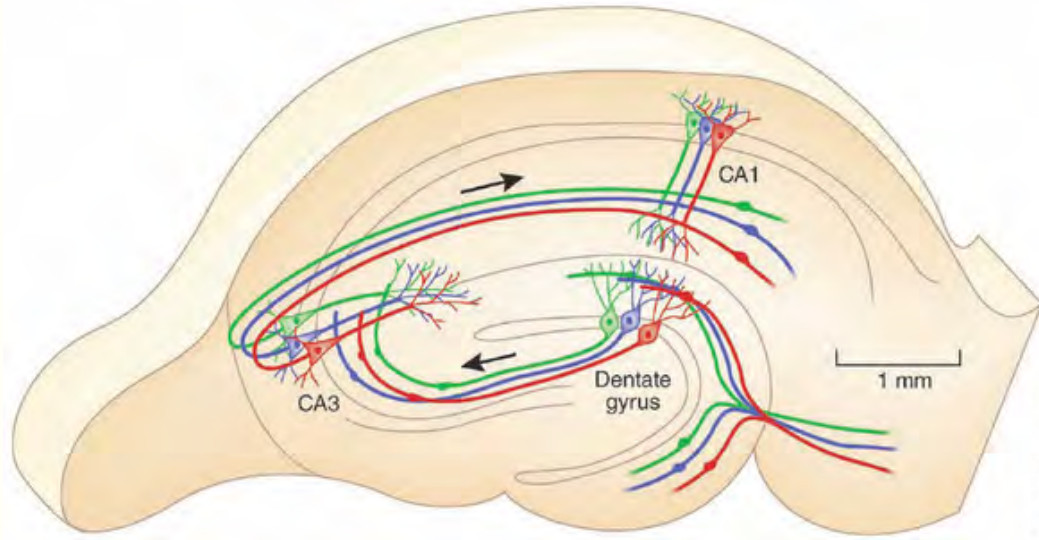




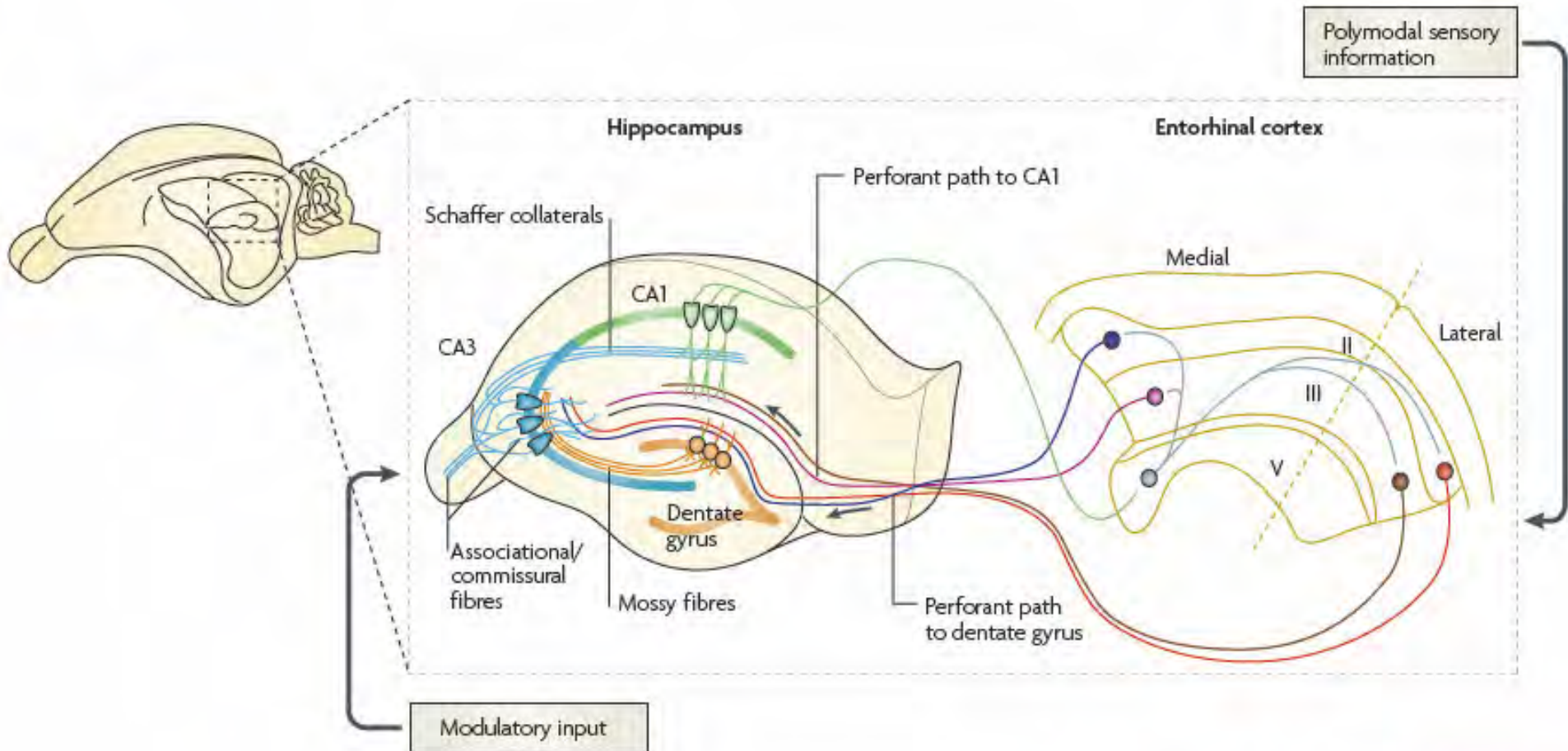
De sorte que, aujourd'hui, on possède tous cette capacité de se construire des cartes mentales pour s'orienter, comme le font d'ailleurs bien d'autres espèces animales.

C'est d'ailleurs en étudiant les rats que John O'Keefe a constaté, 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,

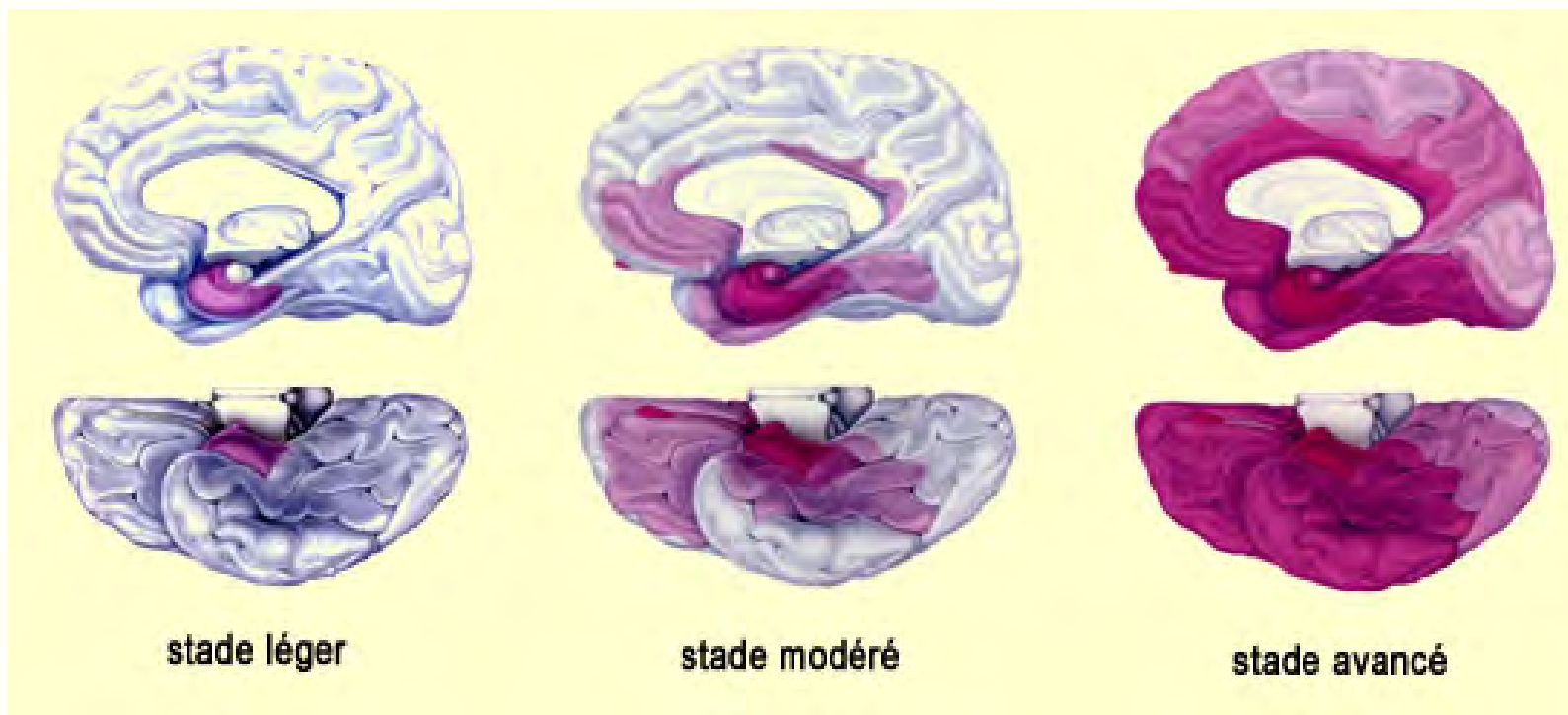
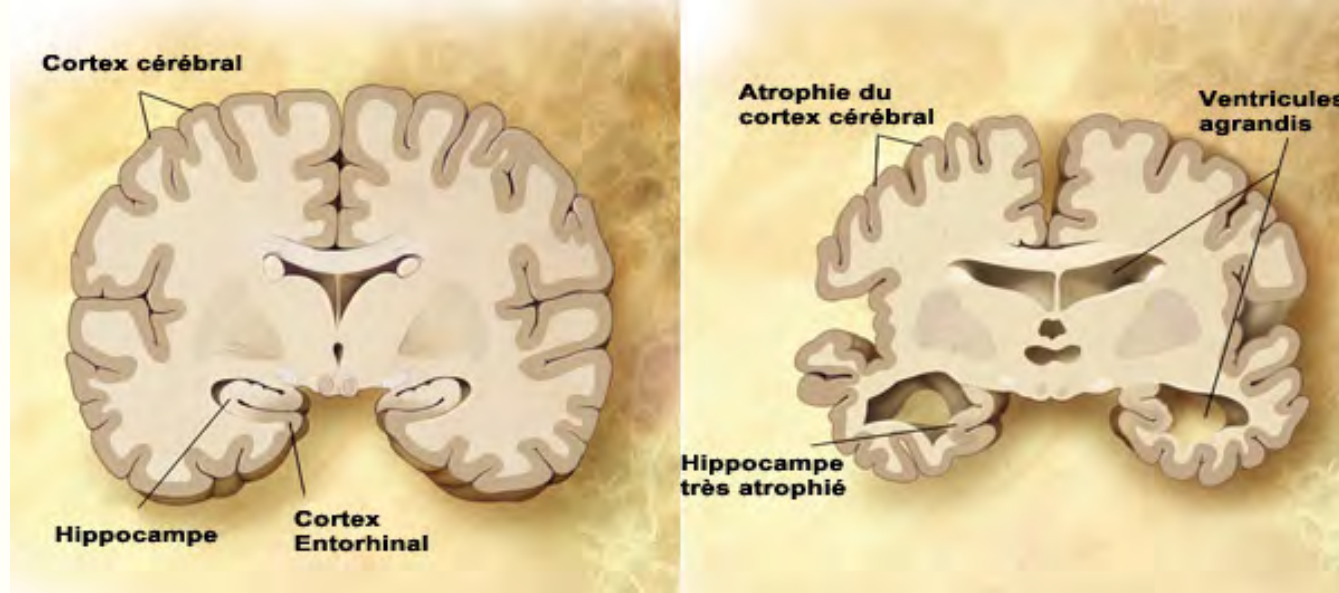
Vous vous souvenez de l'hippocampe...

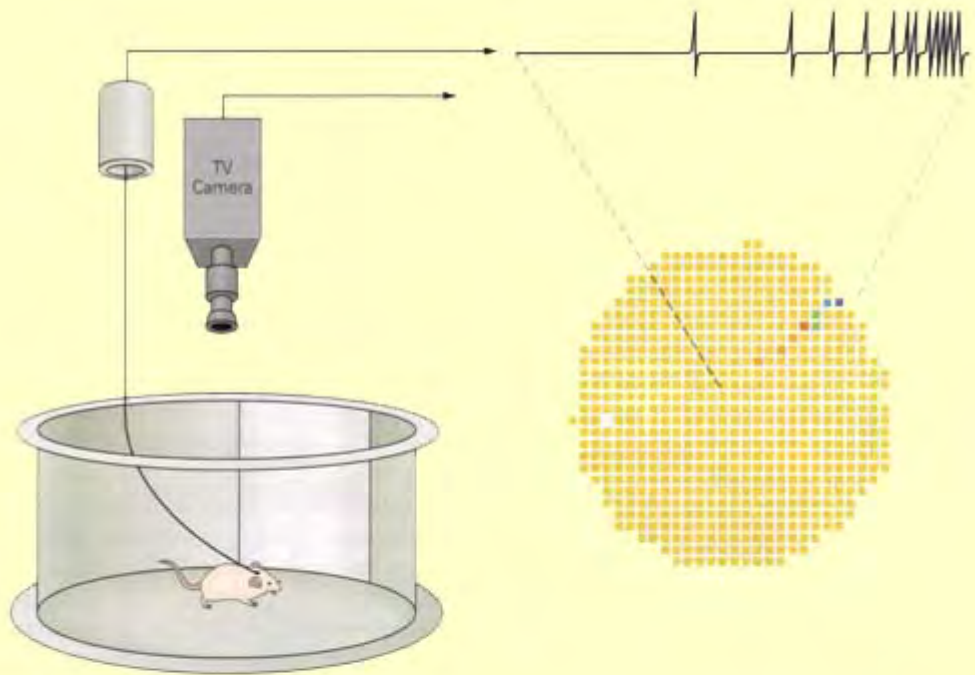


On connaît assez bien ses connexions neuronales internes et externes et le rôle de certains de ses neurones dans la **mémoire** et l'**orientation spatiale**.



Alzheimer





1. Souris normale



Article récent (**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

You Are Here: Mapping The World With Neurons

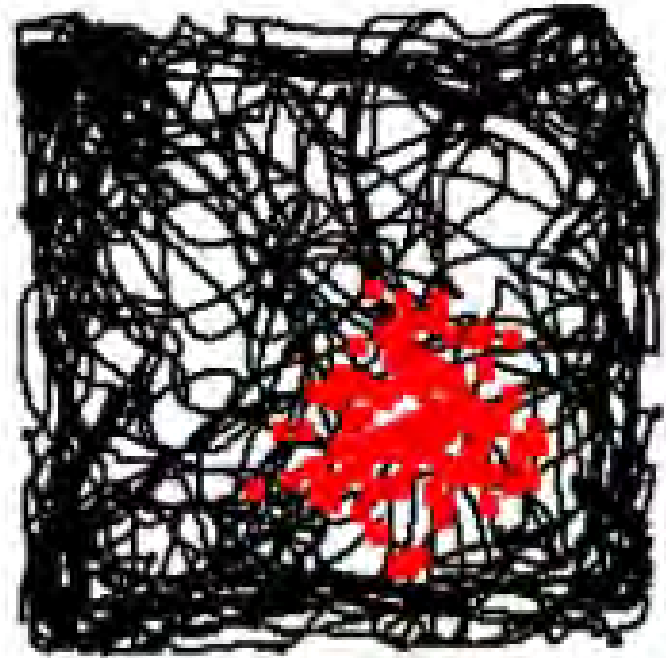
<http://knowingneurons.com/2013/04/08/you-are-here-mapping-the-world-with-neurons/>

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 en étudiant les rats que John O'Keefe a constaté, 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, 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.

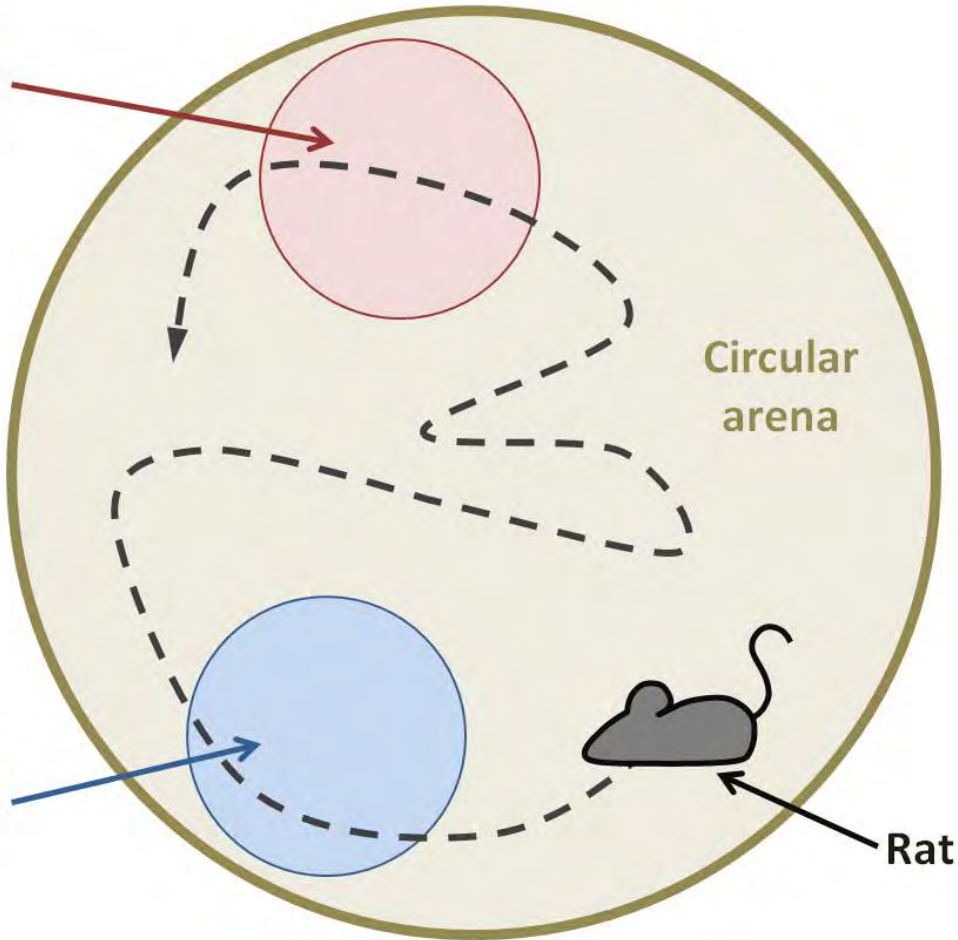
On a bientôt compris qu'à chaque endroit dans la cage on pouvait trouver de ces « cellules de lieu »

(« 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

**Cell A fires
when rat is
here**



**Cell B fires
when rat is
here**

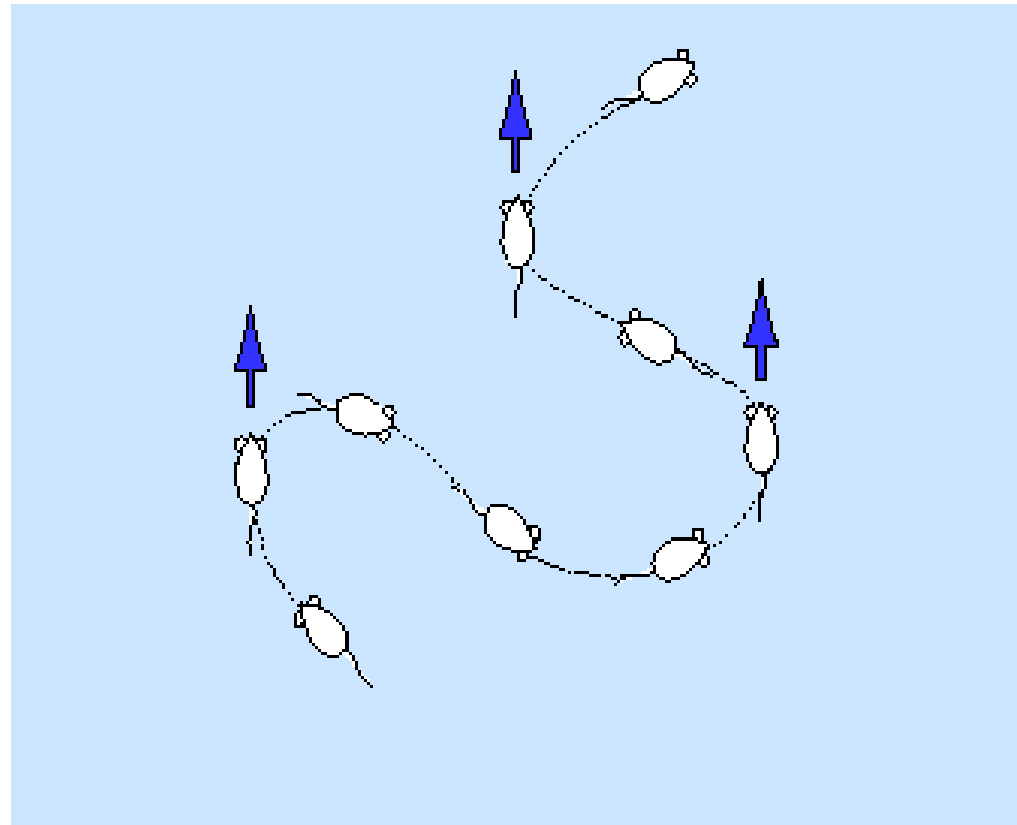


A place cell fires in one place in a square box

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



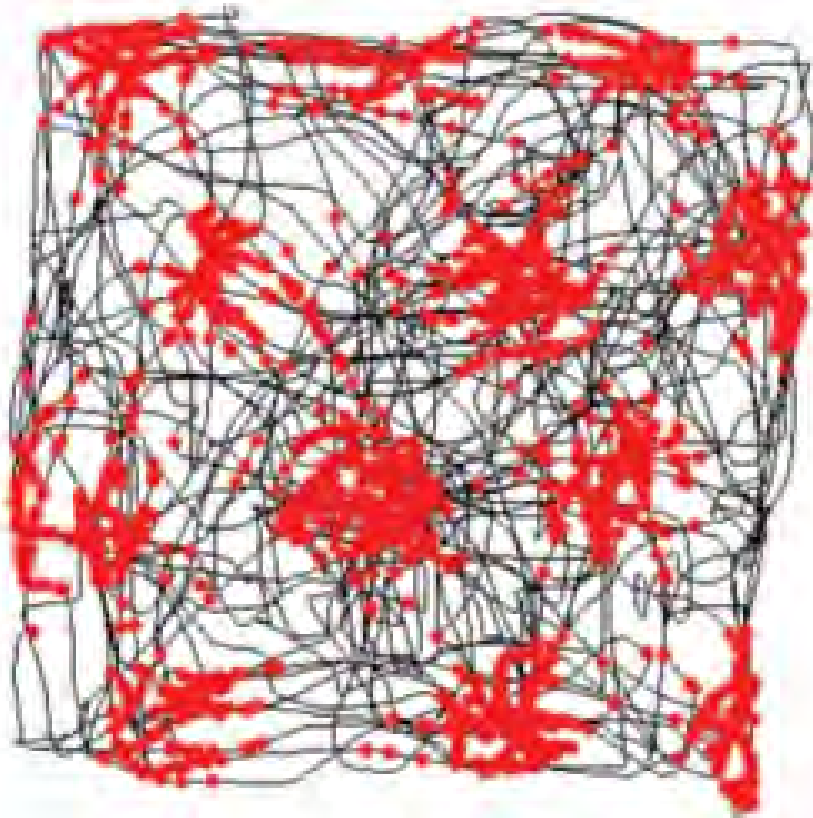
Kechen Zhang (1996):

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

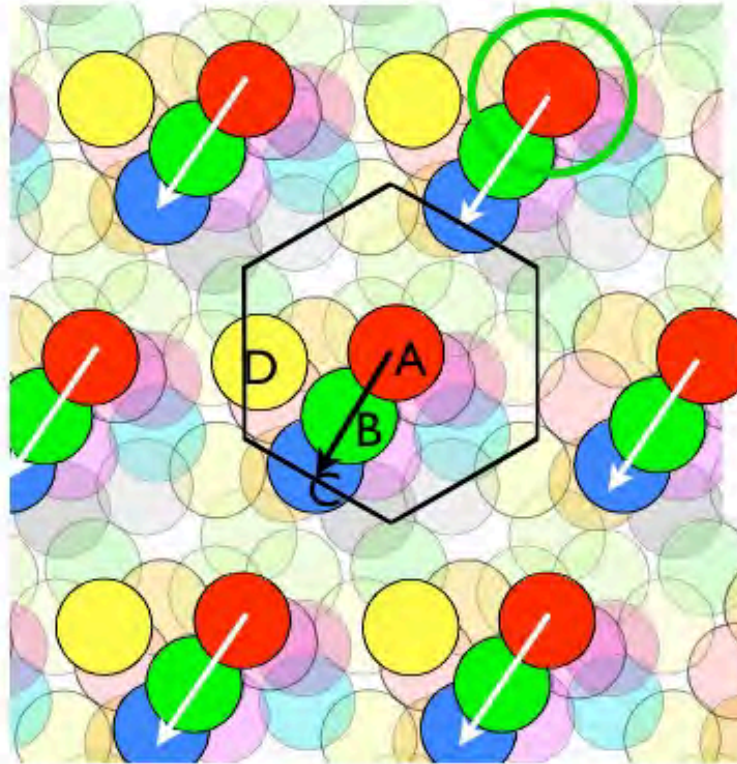
Grid Cell firing patterns in a module code movement distance and direction

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 qui est un excellent candidat à la navigation mentale.

Cellules de lieu :

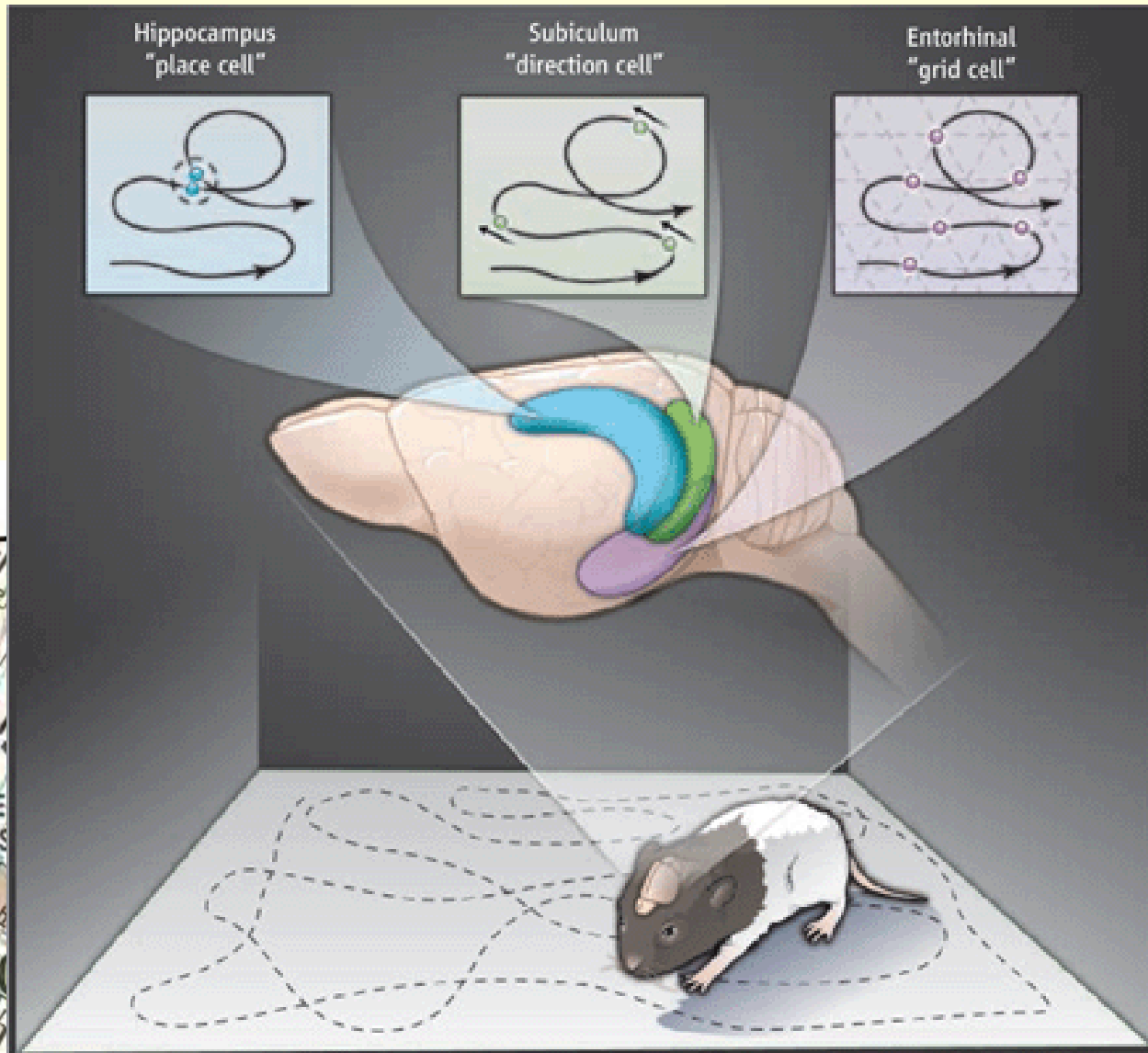
O'Keefe and Dostrovsky,
début 1970

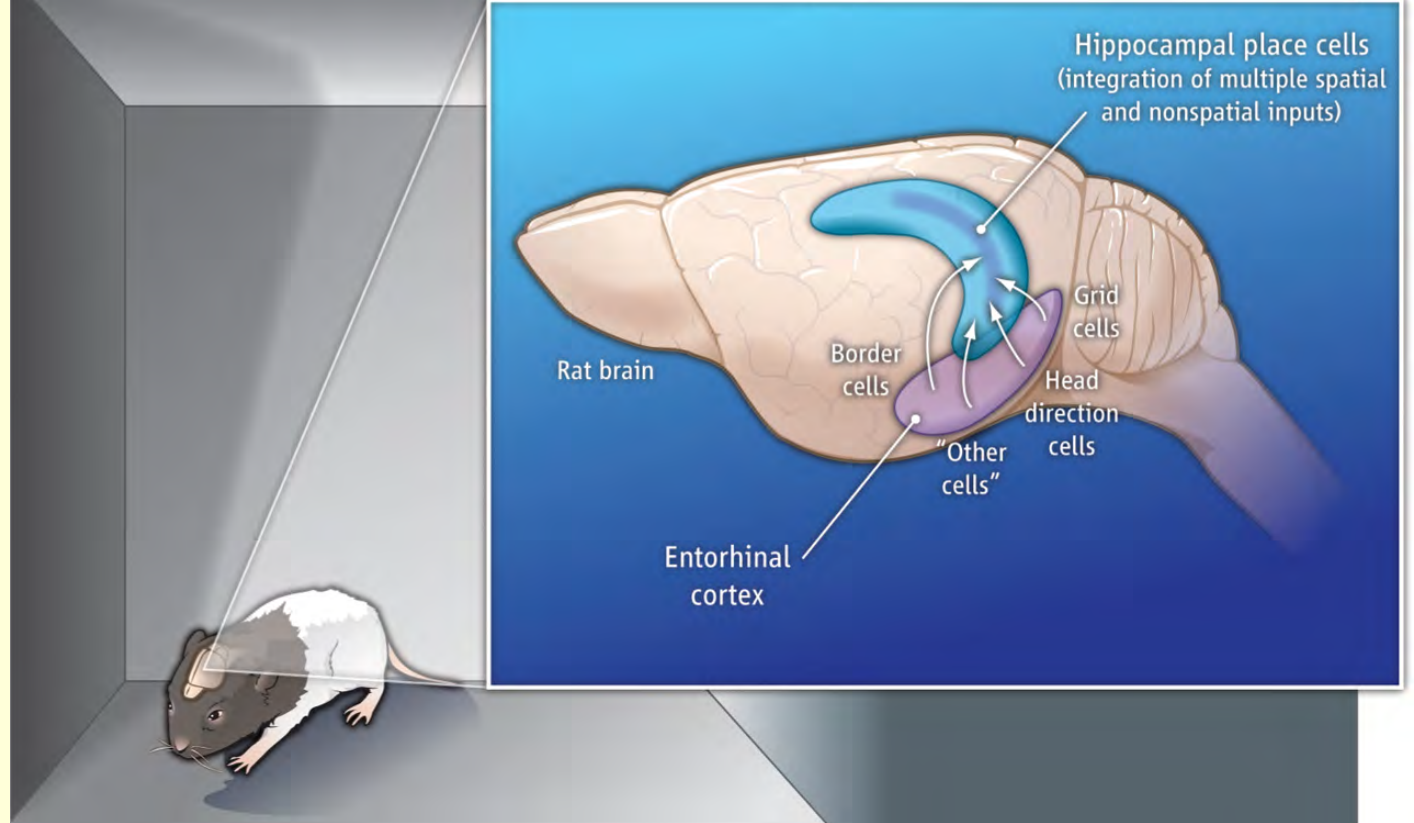
Les cellules de direction de la tête

J. B. Ranck Jr.,
Milieu 1980

« Grid cells » :

Edvard and May-Britt Moser
Milieu 2000





Mais ces cellules de lieu, pour déterminer cette position, reçoivent constamment les inputs d'autres cellules, notamment les **cellules de direction de la tête**, **de quadrillage**, ainsi que d'autres inputs sensoriels comme ceux des **cellules de frontière** (« boundary cells », en anglais),

une autre sous-catégorie de neurones caractérisés durant les années 2000 et qui répondent à la présence de la frontière d'un élément de l'environnement qui se trouve à une certaine distance de l'animal.





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 apporteraient de l'information sensorielle pour la navigation à vue.

Et les cellules de lieu intégreraient les deux pour créer une carte mentale permettant à l'animal de savoir où il est et le chemin pour aller à un autre endroit familier.

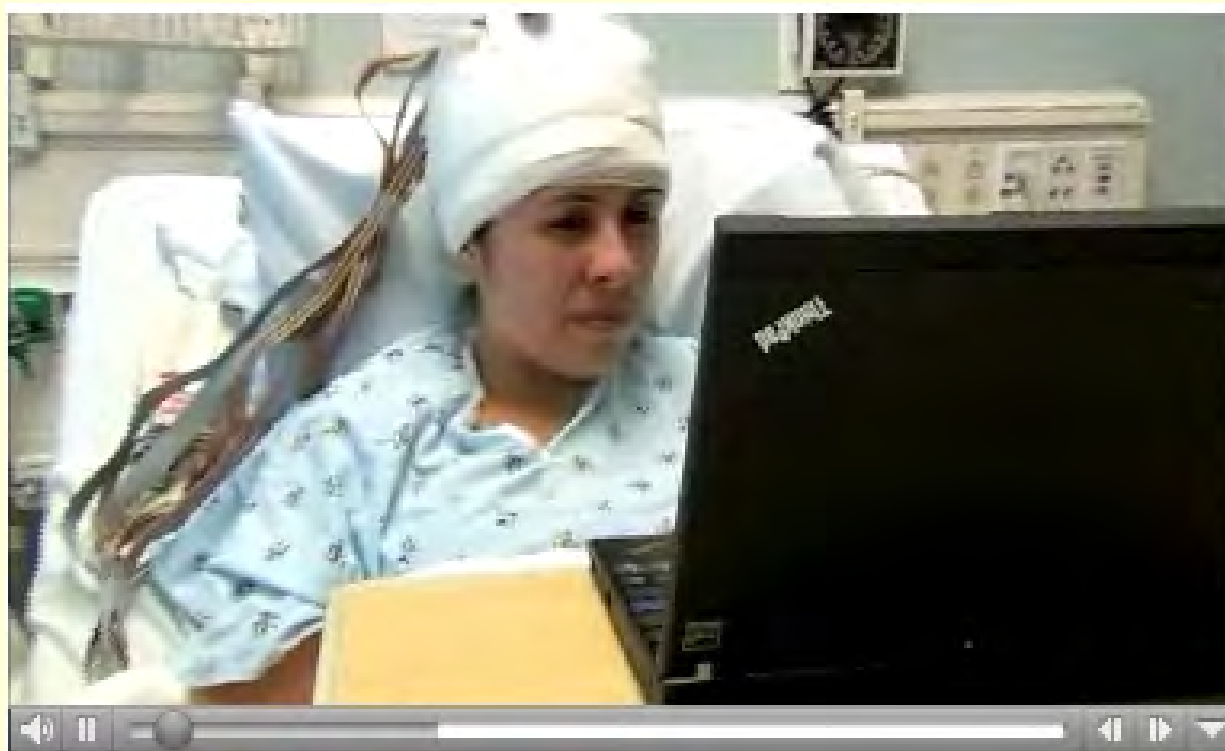
Voilà donc un modèle riche et complexe permettant de comprendre un comportement qui l'est tout autant : l'orientation du rat dans l'espace. Mais qu'est-ce qui nous dit que les choses se passent de façon similaire chez l'humain ?

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.

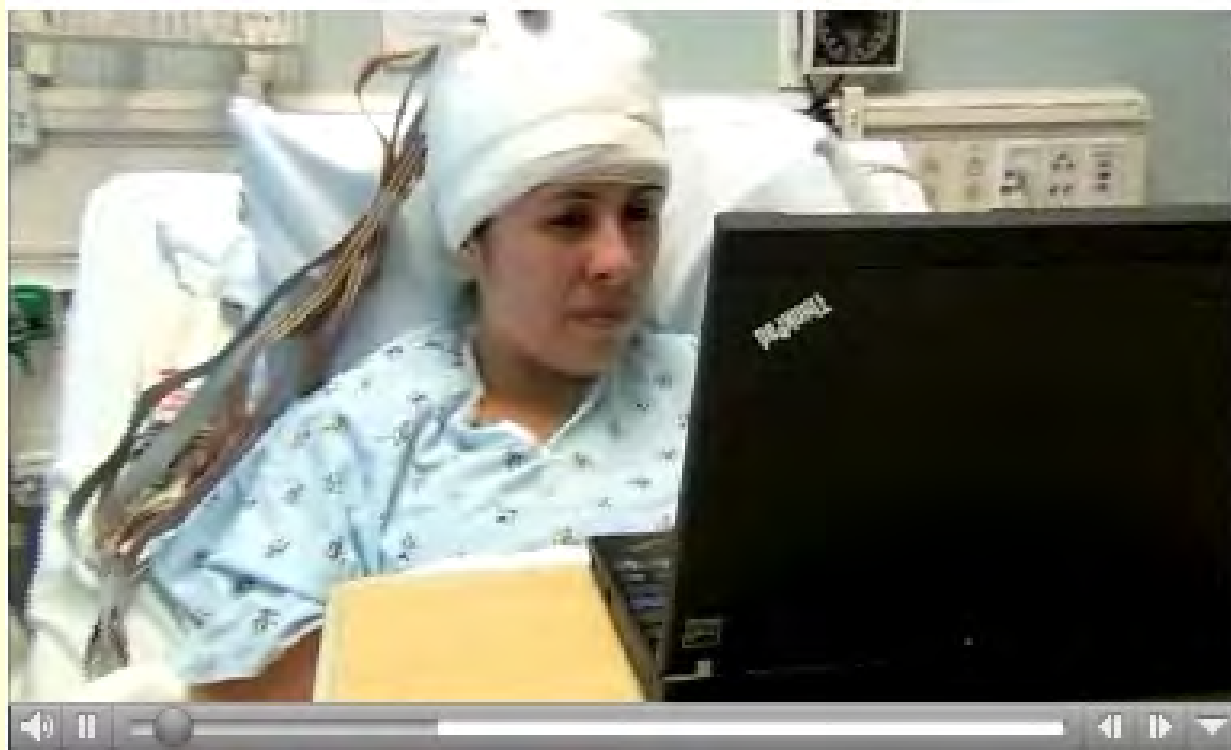
Et ils ont réussi à mettre en évidence des cellules de quadrillage avec un jeu vidéo d'une ville virtuelle.



*“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

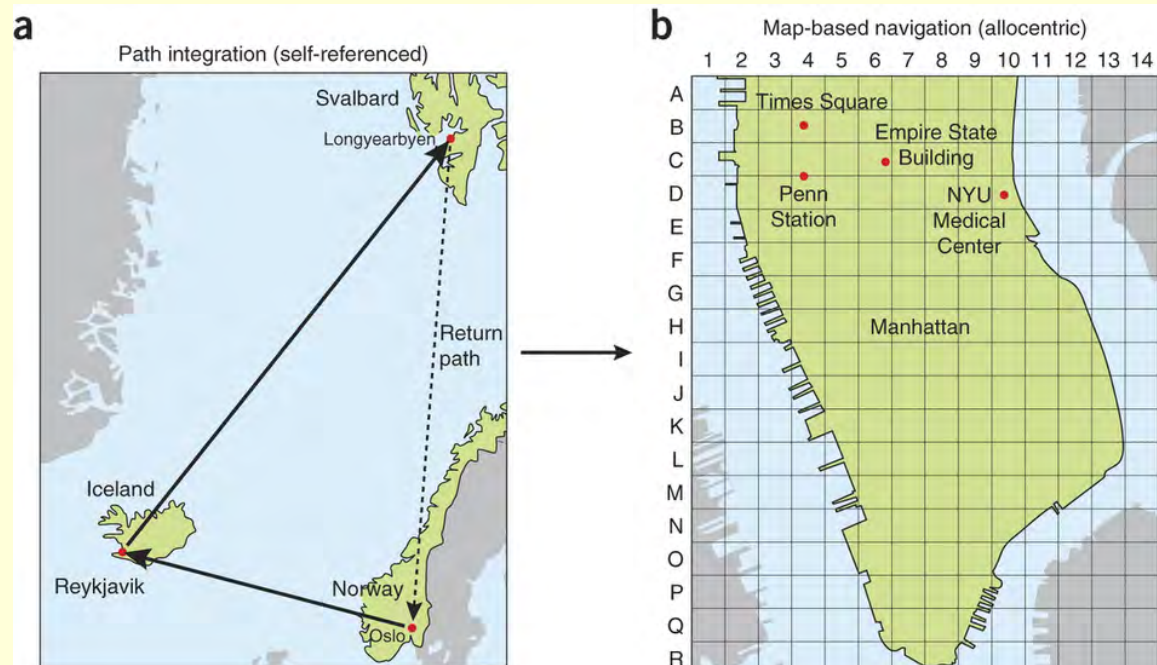
Published online 28 **January 2013**

http://www.nature.com/neuro/journal/v16/n2/full/nn.3304.html?WT.ec_id=NEURO-201302

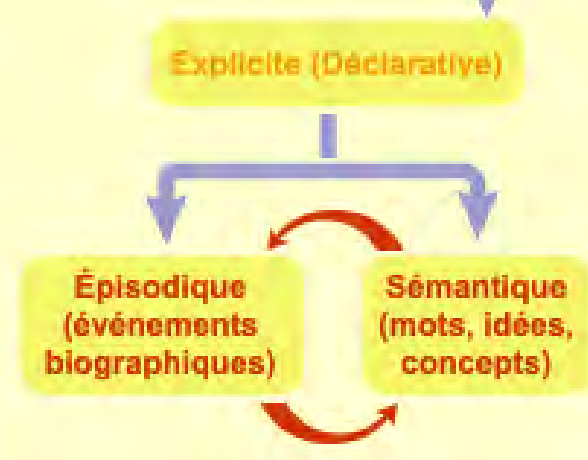
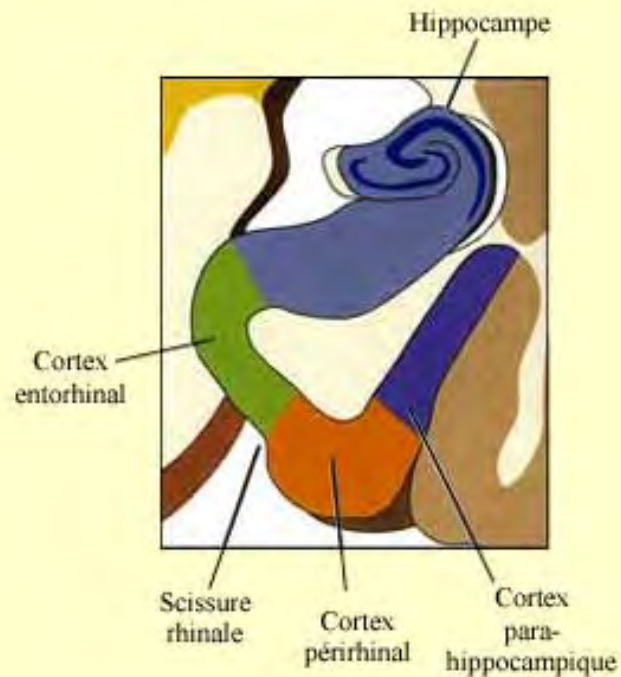
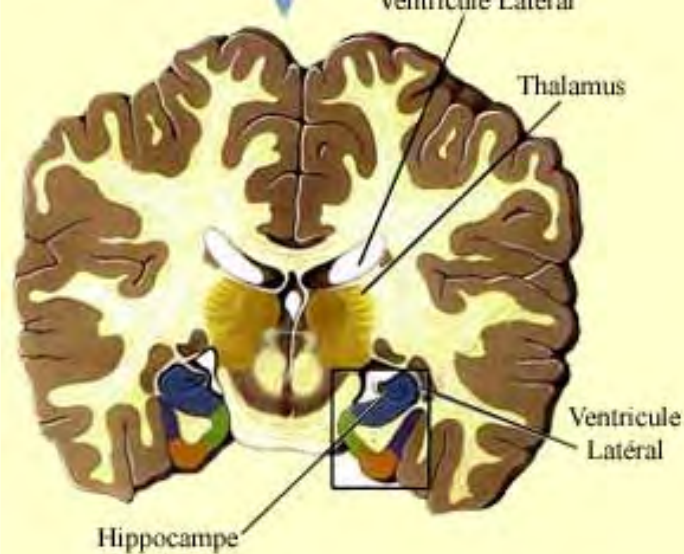
Pour naviguer dans l'espace, on dispose de deux mécanismes interreliés qui fonctionnent normalement ensemble :

- 1) Navigation **egocentrique** (“parcours mental”) : calcule les coordonnées basées sur l'intégration des déplacements et la connaissance des positions préalables
- 2) Navigation **allocentrique**: donne de l'information statique dans un cadre de référence (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).

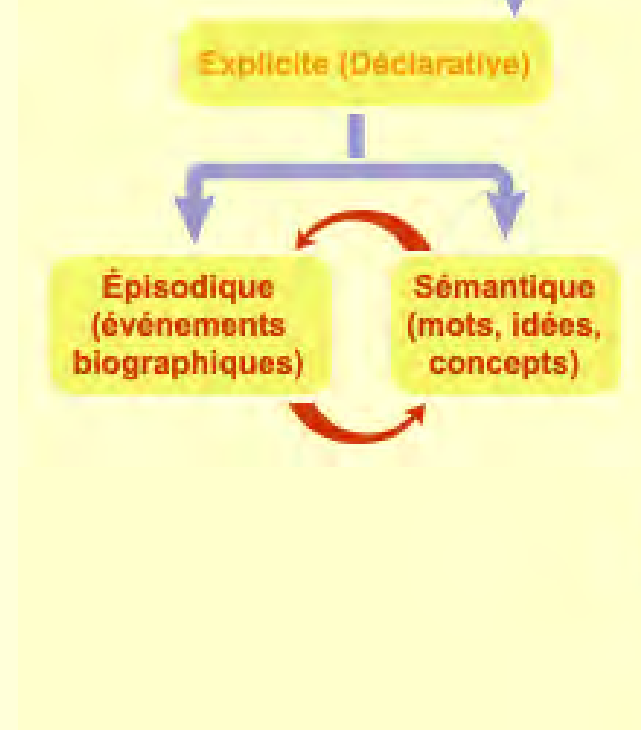


Or les structures cérébrales impliquées dans la navigation spatiale sont les même qui sont impliquées dans la mémoire déclarative humaine, soit **l'hippocampe et le cortex entorhinal**.



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.



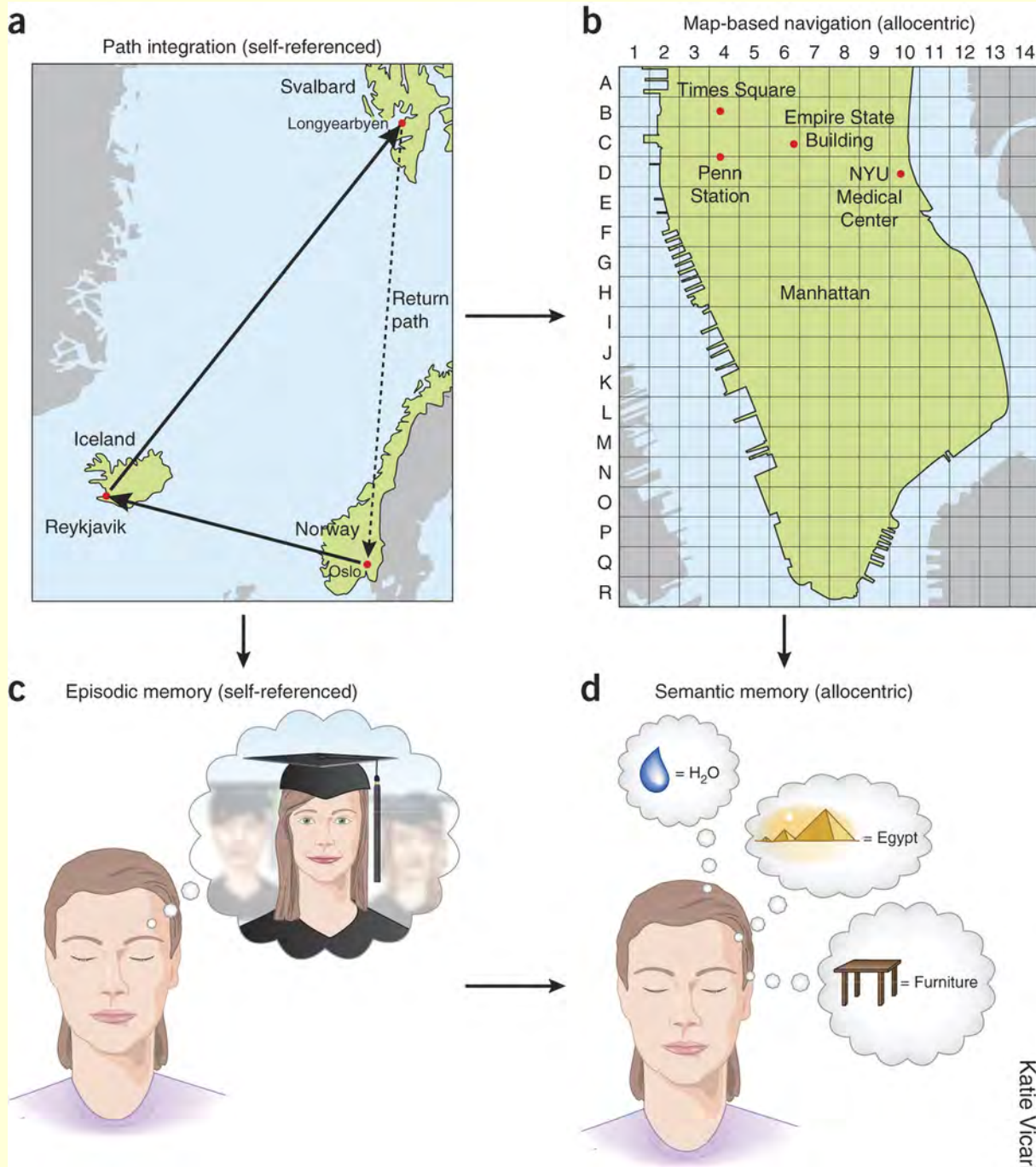
Cet article va donc regarder comment nos “voyages dans l’espace” pourraient être reliés aux “voyages dans le temps” de notre mémoire.

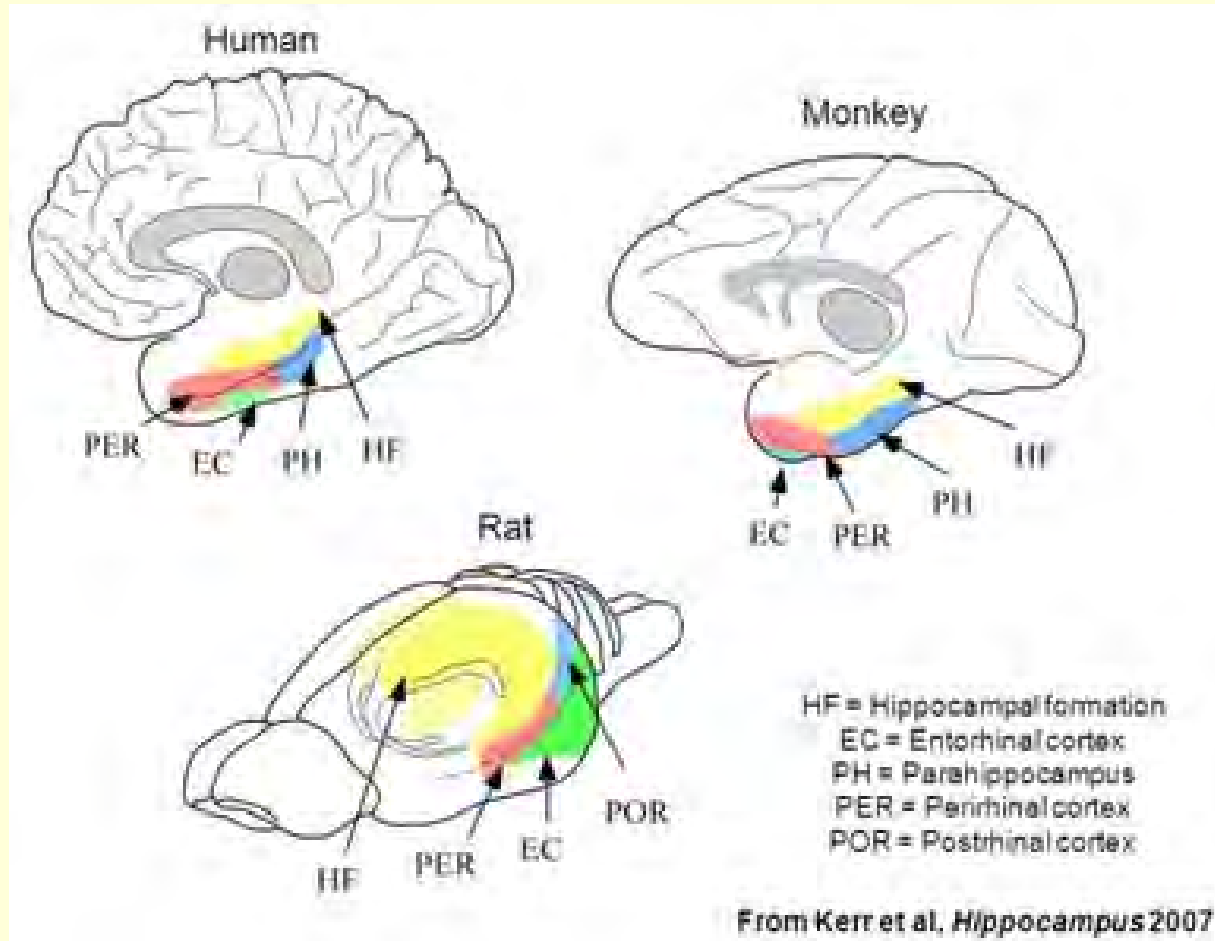
Ainsi, il semble que nos connaissances **sémantiques** s’acquièrent à mesure que des épisodes répétés sont enregistrés par notre mémoire épisodique, de sorte que ces connaissances deviennent éventuellement indépendantes du contexte.

Un processus très similaire à la formation de **cartes allocentriques** basées sur l’exploration répétées de l’environnement.

D'où le parallèle proposé : notre mémoire **sémantique** dériverait de nos capacités de navigation allocentrique et notre mémoire **épisode** de nos capacités de navigation egocentrique.

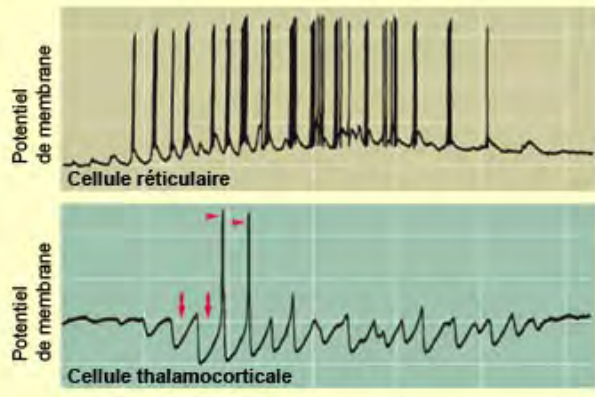
Et les mêmes réseaux de neurones supporteraient les **deux formes de voyage, spatiale et temporelle**.





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 »



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

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

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

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

Cognitive Computing

Dharmendra S. Modha, et al.

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

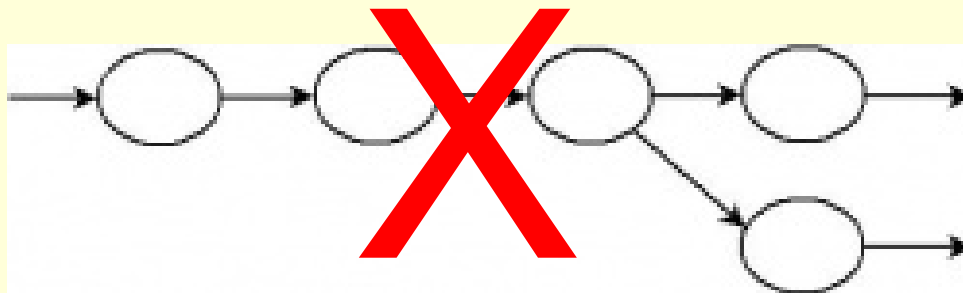
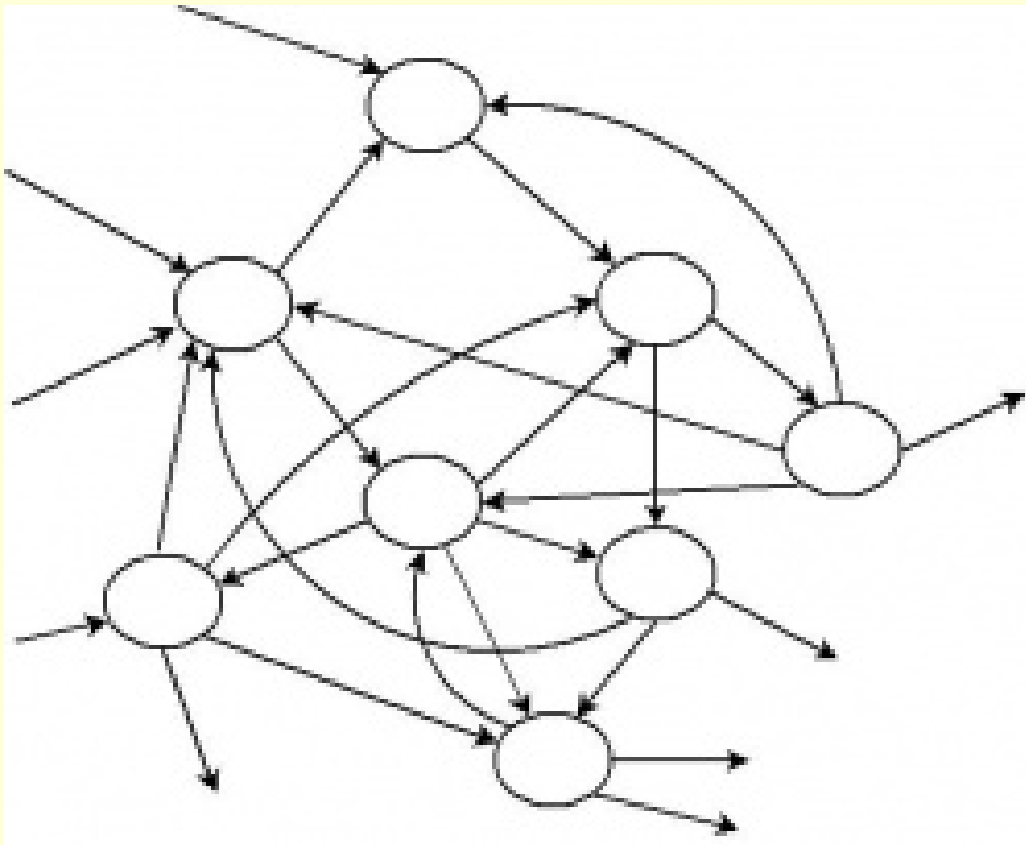
Au menu :

- Intro – rappel : un neurone est un intégrateur
- Neurosciences computationnelles
 - A) Taux de décharge
 - Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

[pause]

(Un peu de théorie : les systèmes complexes chaotiques)

- B) Oscillation et synchronisation neuronale
- Cellules gliales



Un **système complexe** est un ensemble constitué d'un grand nombre d'entités en interaction locale et simultanée, ce qui empêche l'observateur de prévoir son comportement ou son évolution par le calcul linéaire.

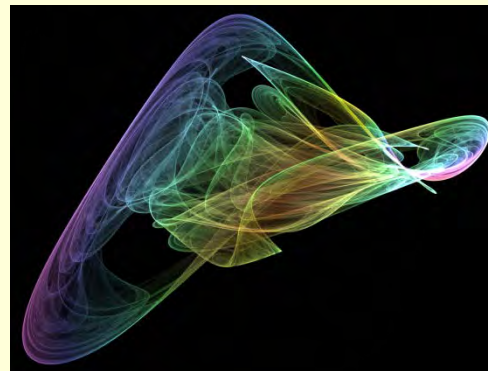
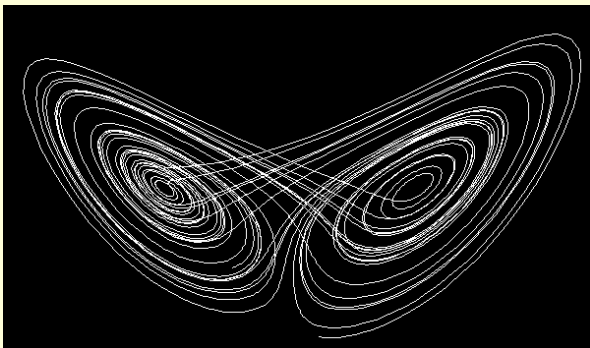
En général, ils présentent des **caractéristiques** comme :

- **des boucles de rétroaction**, qui sont une des raisons de la non-linéarité du comportement du système : "emballement", "relaxation" ou "oscillation autour du point fixe" ;
- les composants peuvent être eux-mêmes des systèmes complexes ("niveaux");
- auto-organisation et émergence de propriétés ou de structures cohérentes;
- brisure de symétrie : la connaissance d'une partie du système ne permet pas d'affirmer que le reste du système est en moyenne dans le même état
- plusieurs comportements possibles sont en compétition, certains sont simples, d'autres **chaotiques**.

Jusqu'au milieu du XXe siècle, on distinguait deux types de phénomènes naturels : les phénomènes aléatoires, qui sont par conséquent imprévisibles, et les phénomènes obéissant à une loi déterministe, qui de ce fait sont prévisibles. Autrement dit, connaissant leurs conditions initiales, on pouvait prédire leur comportement futur.

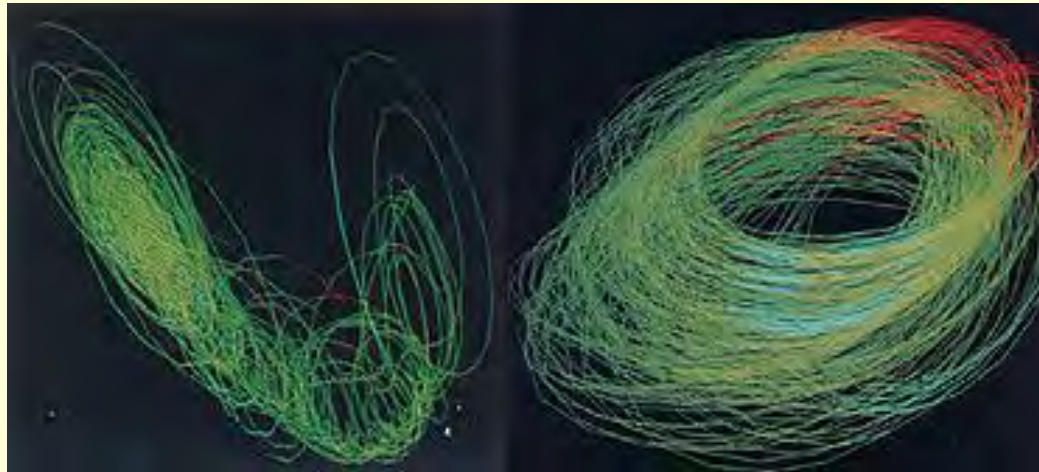
Or on s'est aperçu qu'une légère modification des conditions initiales de certains systèmes décrits par des lois déterministes peut suffire à rendre imprévisible son comportement. On dit de ces systèmes **sensibles aux conditions initiales** qu'ils sont "**chaotiques**".

Les grandeurs qui définissent ces systèmes chaotiques, loin de varier dans le temps de manière absolument aléatoire et illimitée, apparaissent confinées, ou si l'on veut «tenues en laisse», par un élément d'ordre appelé «**attracteur étrange**».



Walter J. Freeman constate que **la connectivité neuronale du cerveau humain engendre une telle activité chaotique** qui obéit, comme les phénomènes météorologiques, aux lois de la dynamique non linéaire (ou « chaos déterministe »).

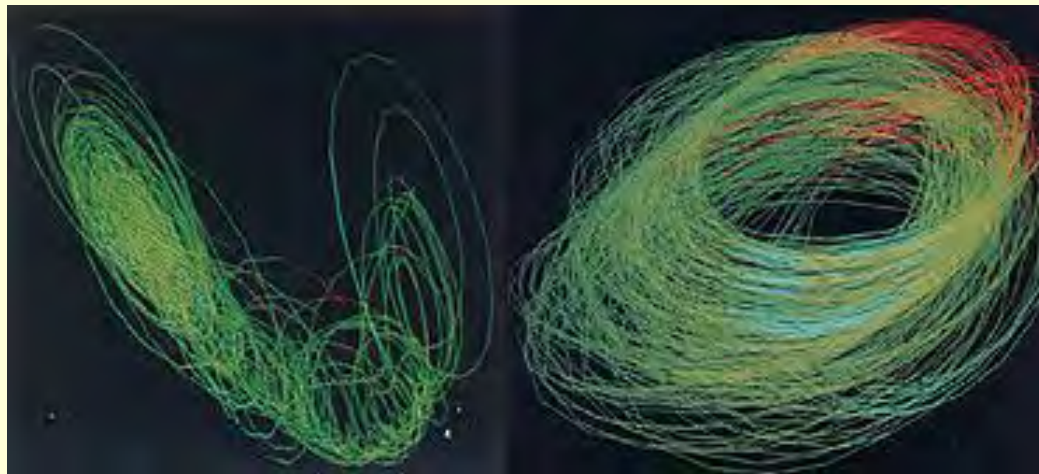
Il fait donc appel aux **outils mathématiques de la dynamique non-linéaire** pour interpréter les états électriques observés. Et en analysant les électroencéphalogrammes (EEG) de cerveaux durant de multiples tâches, il a pu montrer que les différents rythmes du cerveau humain obéissent bien aux "lois" du chaos spatio-temporel.



"PHASE PORTRAITS" made from electroencephalograms (EEGS) generated by a computer model of the brain reflect the overall activity of the olfactory system at rest (above) and during perception of a famfflar scent (right). Resemblance of the portraits to irregularly shaped, but stal structured, cous of wire reveals that brain activity in both conditions is chaotic: complex but having some underlying order.

Derrière ce qui ne semble être que du « bruit », ces fluctuations chaotiques révèlent des régularités et des propriétés, comme par exemple une capacité de changements rapides et étendus, qui sont **compatibles avec celles de la pensée humaine**.

La capacité du cerveau de transformer presque instantanément les inputs sensoriels en perceptions conscientes en est un autre exemple.



"PHASE PORTRAITS" made from electroencephalograms (EEGS) generated by a computer model of the brain reflect the overall activity of the olfactory system at rest (above) and during perception of a famfflar scent (right). Resemblance of the portraits to irregularly shaped, but stal structured, cous of wire reveals that brain activity in both conditions is chaotic: complex but having some underlying order.

Au menu :

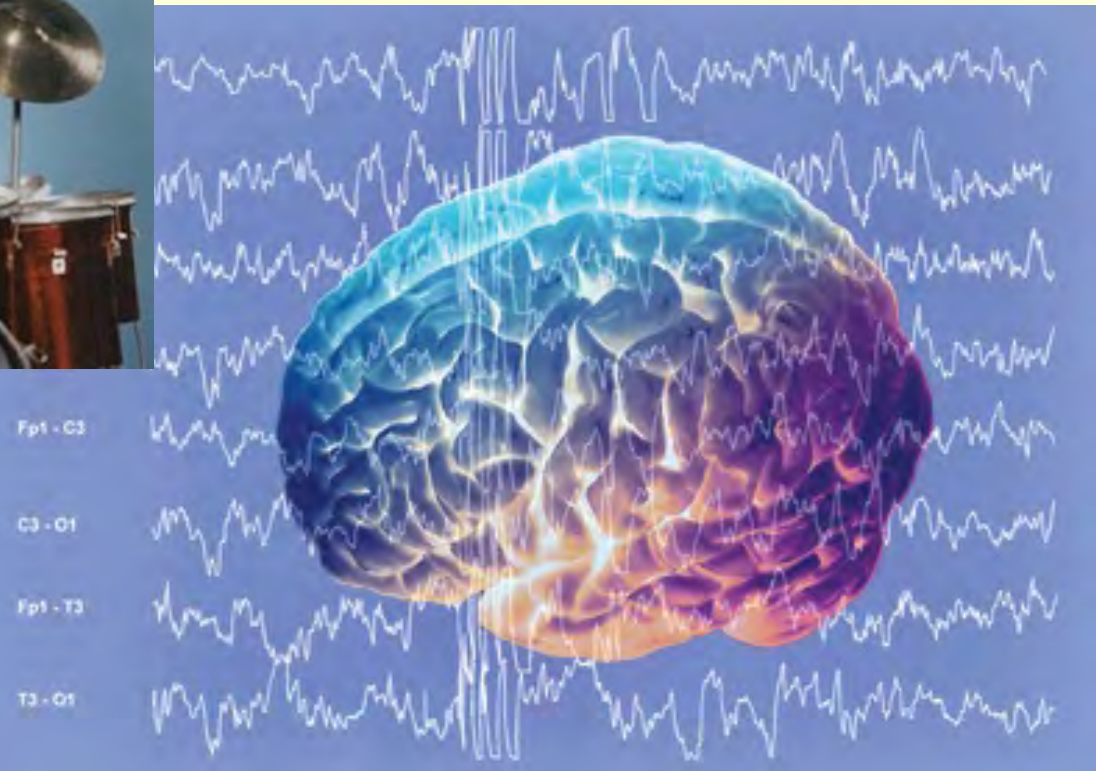
- Intro – rappel : un neurone est un intégrateur
- Neurosciences computationnelles
 - A) Taux de décharge
 - Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

[pause]

(Un peu de théorie : les systèmes complexes chaotiques)

- **B) Oscillation et synchronisation neuronale**
- Cellules gliales

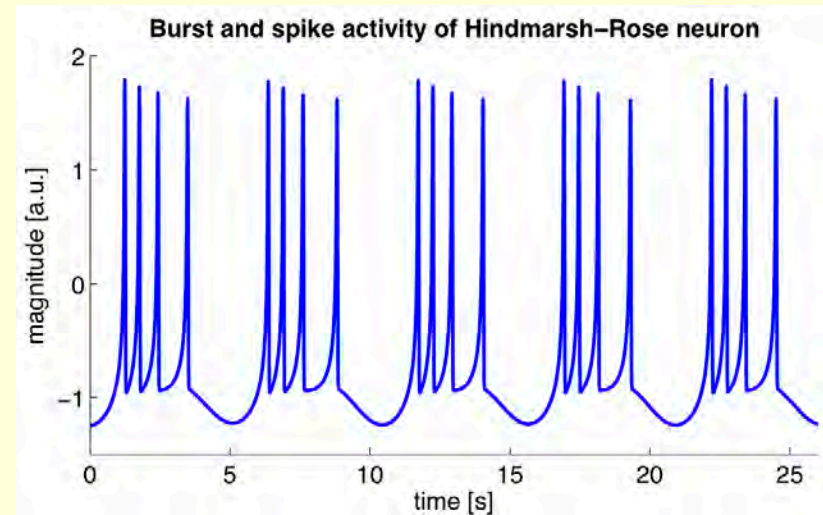
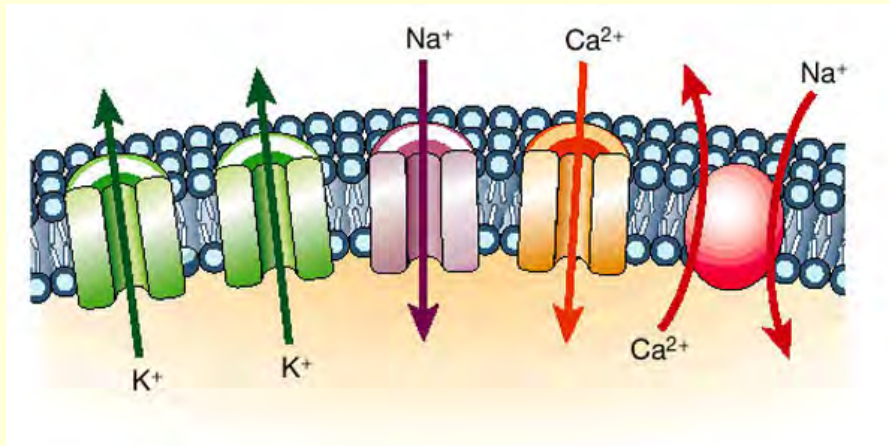
On va donc parler de rythmes... mais de rythmes cérébraux !



György Buzsáki : les phénomènes cycliques comme les oscillations neuronales sont omniprésents dans la nature.

Il suffit que **deux forces s'opposent** pour que le calme plat soit rapidement **remplacé par un rythme**.

Et notre cerveau regorge de forces qui s'opposent, à commencer par les **canaux ioniques** qui **dépolarisent** ou **hyperpolarisent** les neurones.

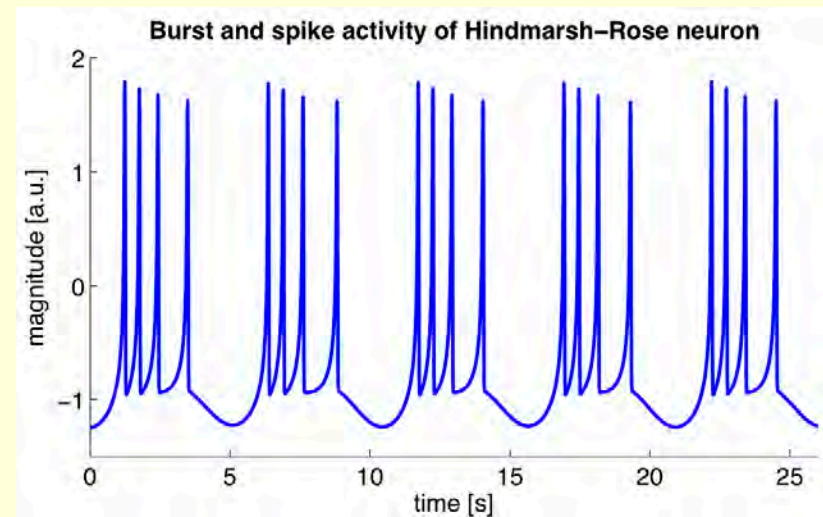
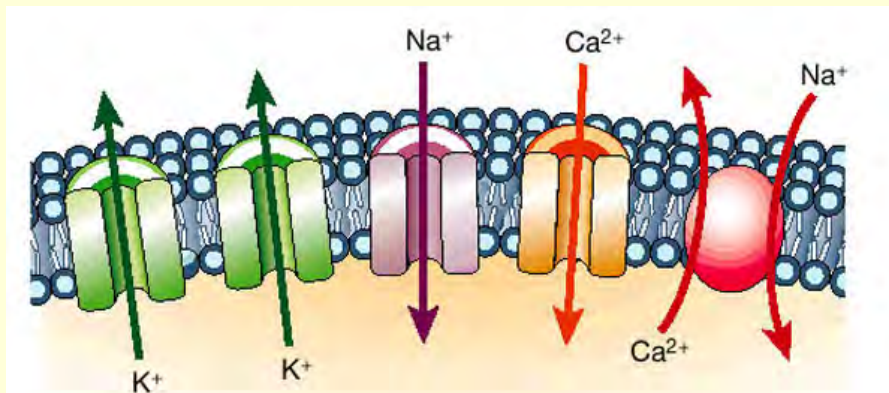


“nature went to a lot of trouble bringing together these channels at the right densities and location just to serve one purpose: **oscillation.**”

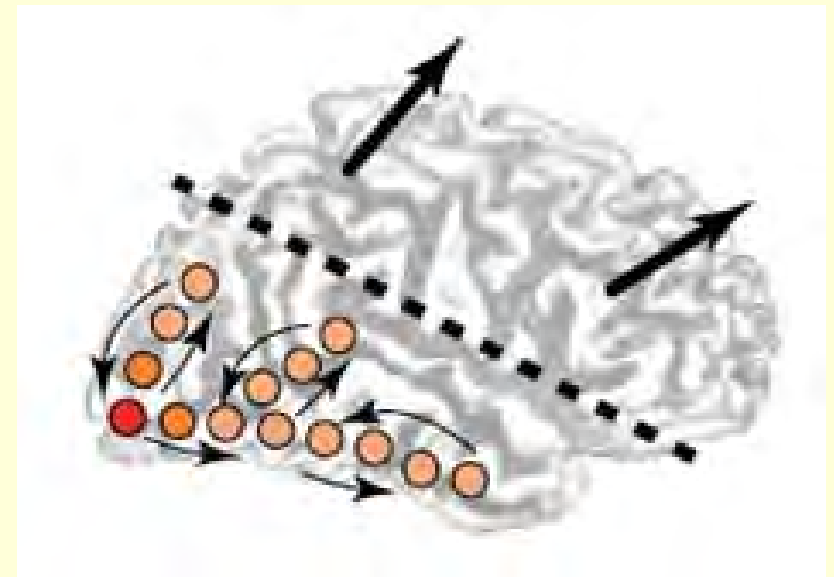
- Buzsáki 2006

[...] Llinás' findings revealed that the **neurons are oscillators**

- William Bechtel (2013)



“If there’s input to the nervous system, fine. It will react to it.

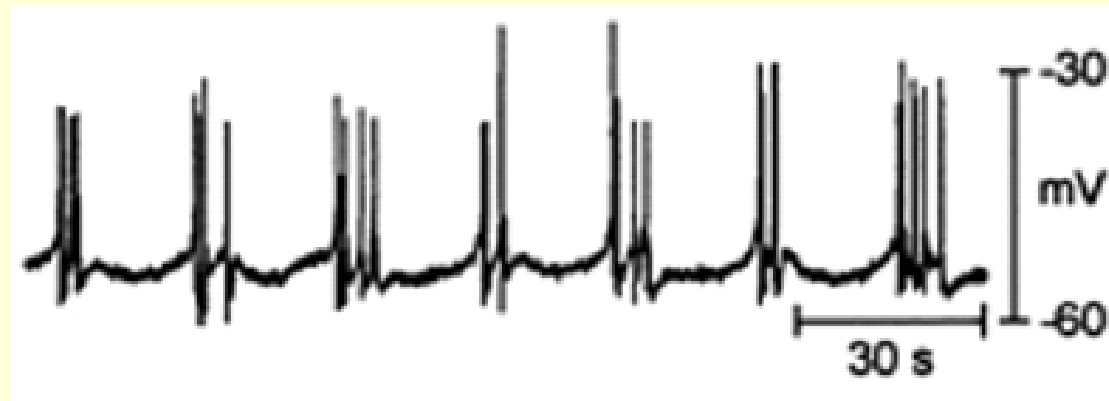


Activité « Bottom up »

But the nervous system is primarily a device for generating action spontaneously. It’s an ongoing affair.

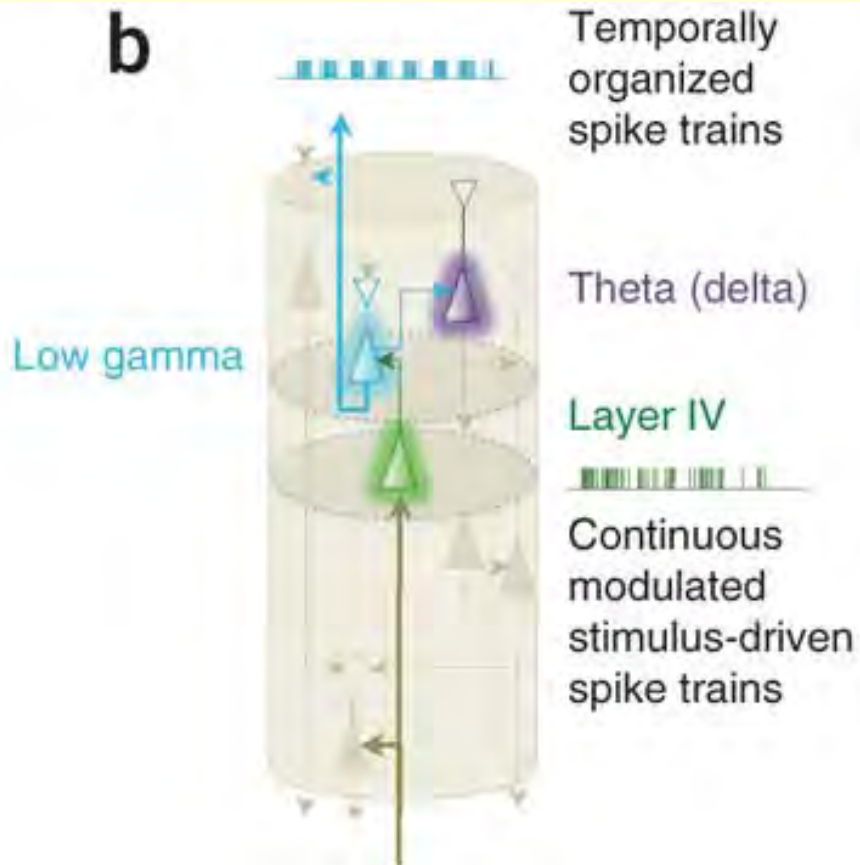
The biggest mistake that people make is in thinking of it as an input-output device.”

~ Graham Hoyle, quoted in William Calvin’s *The Cerebral Symphony* (p. 214)

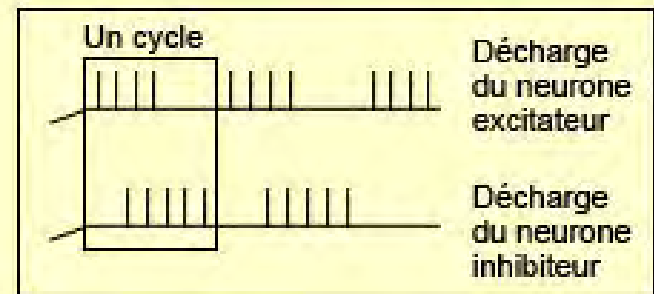
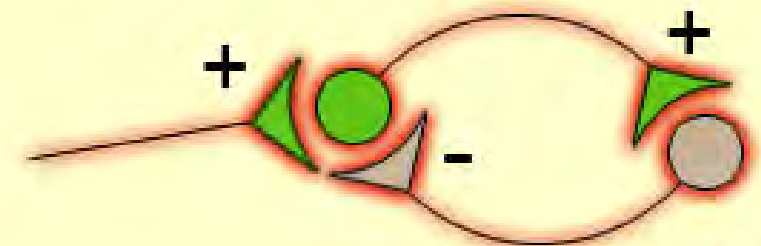
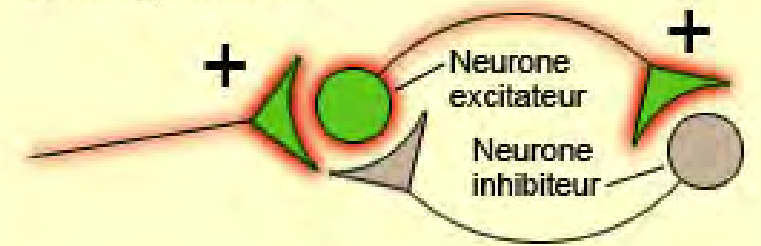


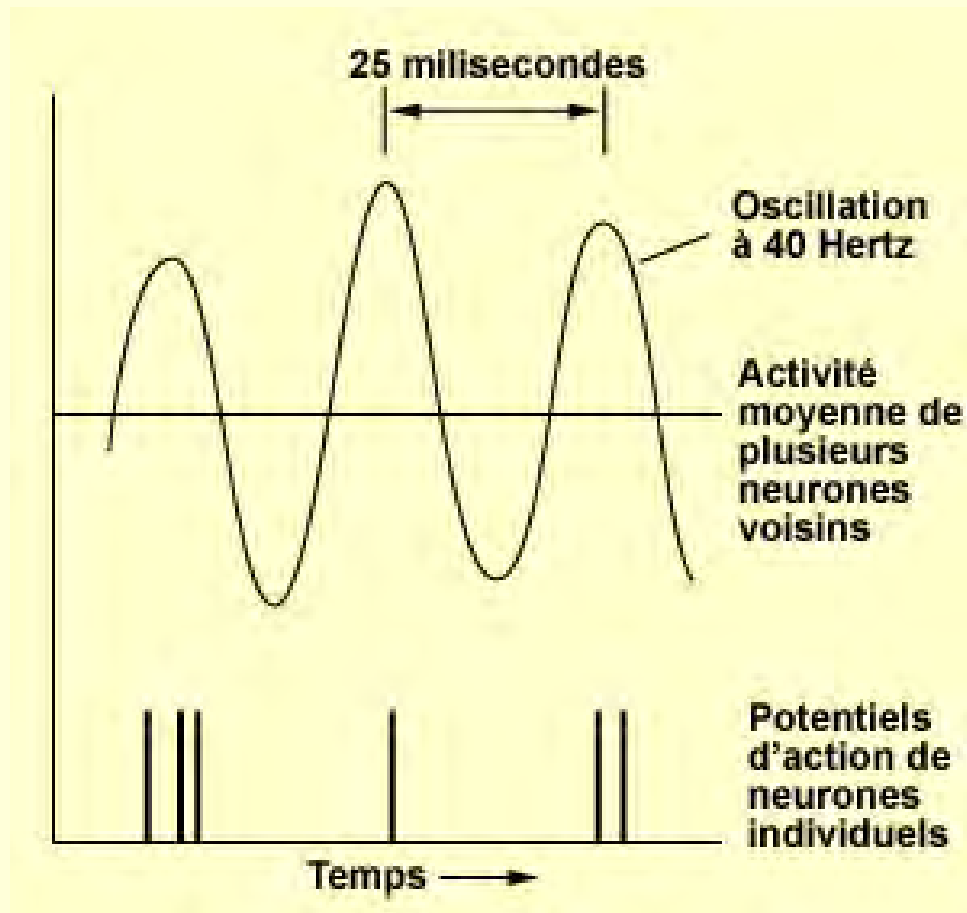
Mais l'activité rythmique cérébrale n'est pas nécessairement **endogène** à un neurone.

Elle peut venir de **l'interaction entre des neurones inhibiteurs et excitateurs...**

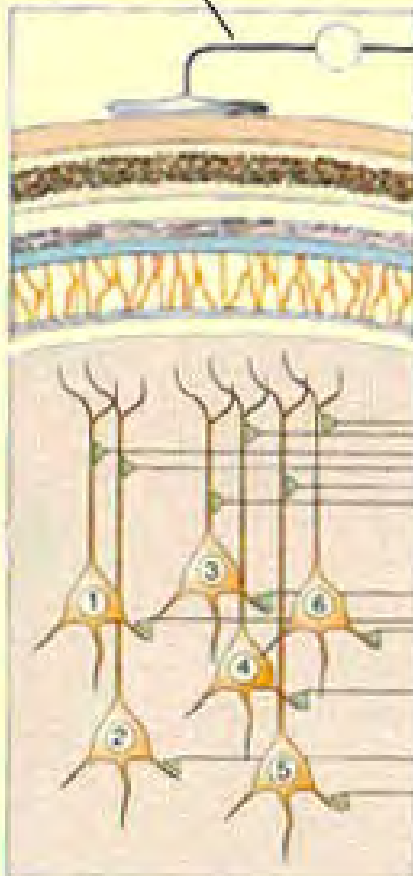


Afférence excitatrice active en permanence

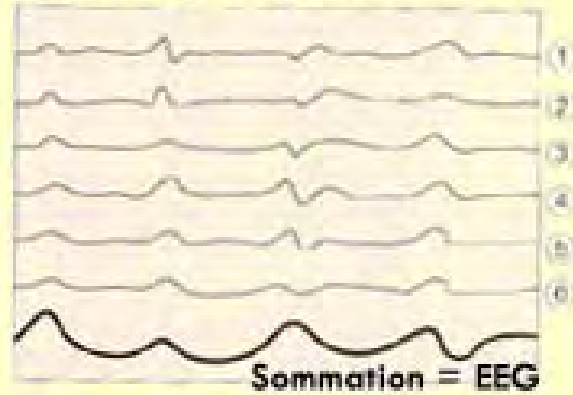




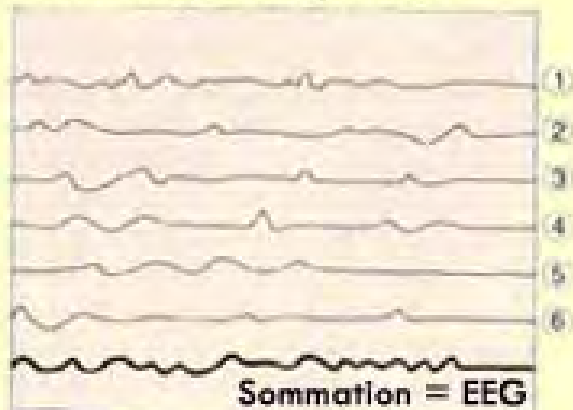
Électrode d'EEG

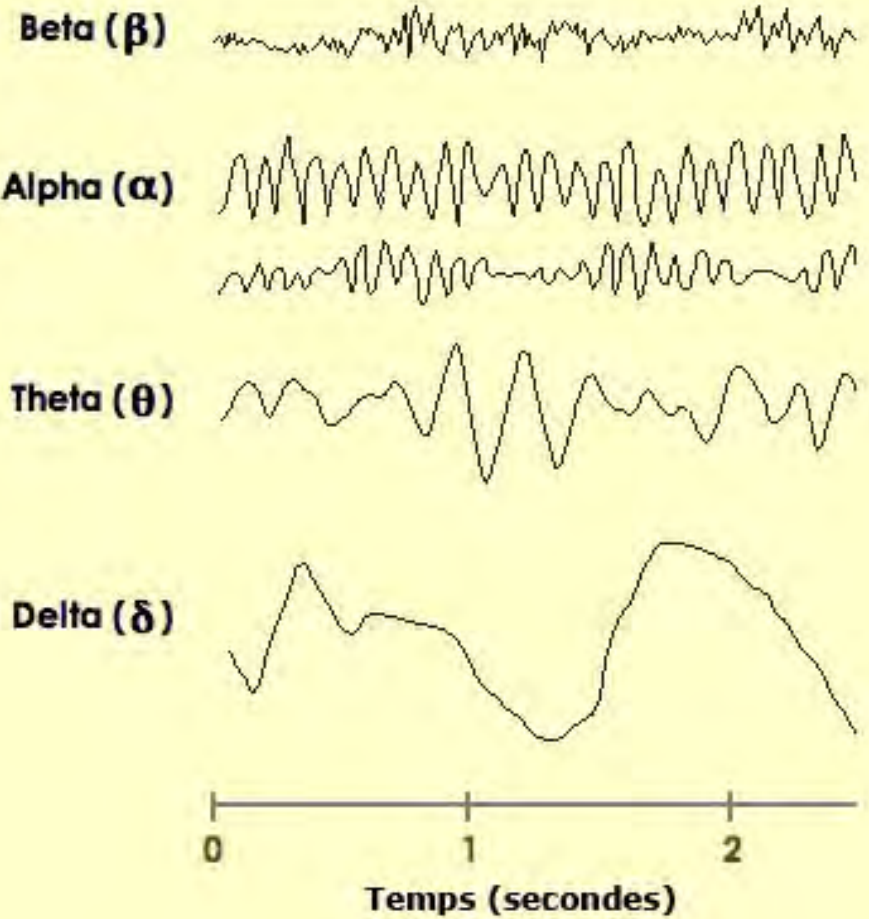


Décharges synchronisées



Décharges irrégulières





Delta



Theta



Alpha



Mu



Beta

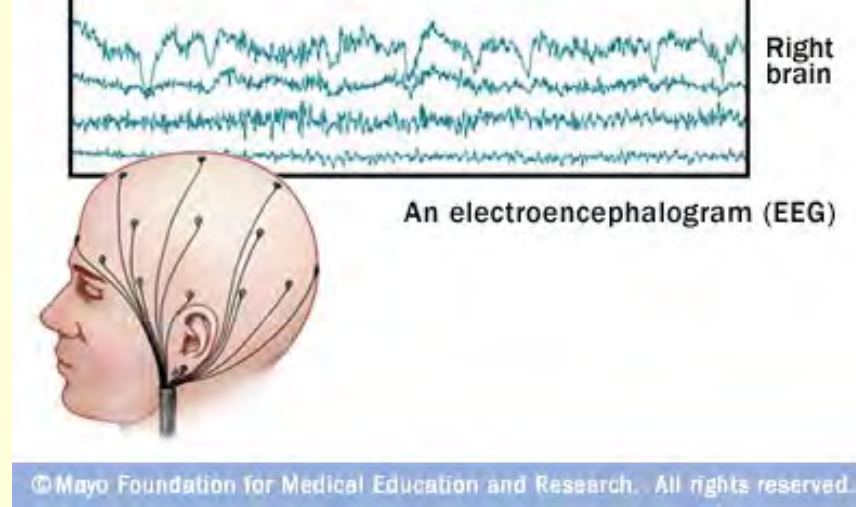


Gamma



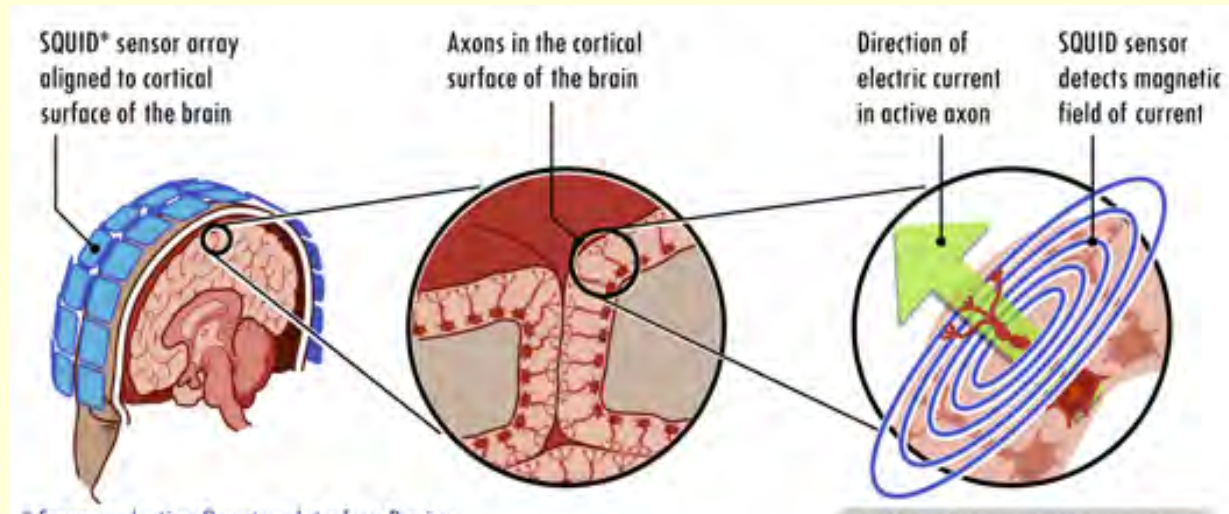
Électroencéphalogramme (EEG)

L'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) sont deux techniques **non invasive** pour enregistrer l'activité du cerveau.



Les oscillations recueillies, dont la fréquence va de < 1 Hz à > 100 Hz, correspondent à l'**activité globale** des neurones du cerveau **en temps réel**.

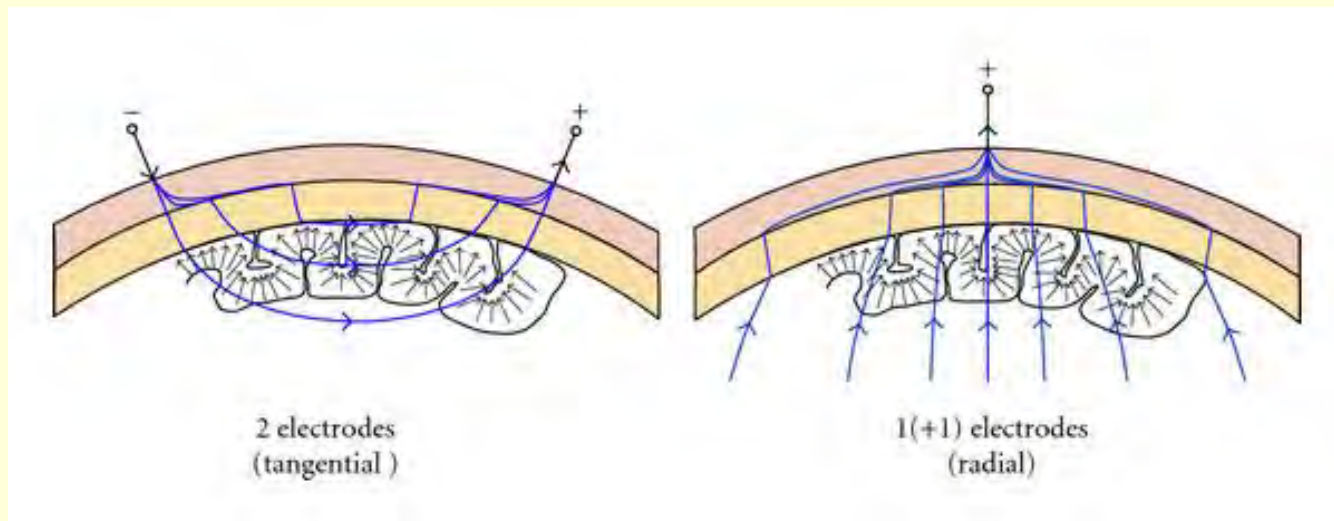
Alors que l'**EEG** enregistre l'activité électrique du cerveau à l'aide d'électrodes appliquées sur le scalp, la **MEG** mesure le champ magnétique associé à ce courant électrique grâce à des détecteurs sensibles aux champs magnétiques alignés sur le crâne.



Le potentiel électrique d'un seul neurone est beaucoup trop faible pour être détecté par l'EEG ou la MEG. Donc toujours l'activité synchrone de populations entières de milliers ou de millions de neurones qui est détectée.

Ce sont les **neurones pyramidaux du cortex** qui produisent le plus de signal car il sont alignés et ont tendance à décharger de façon synchrone.

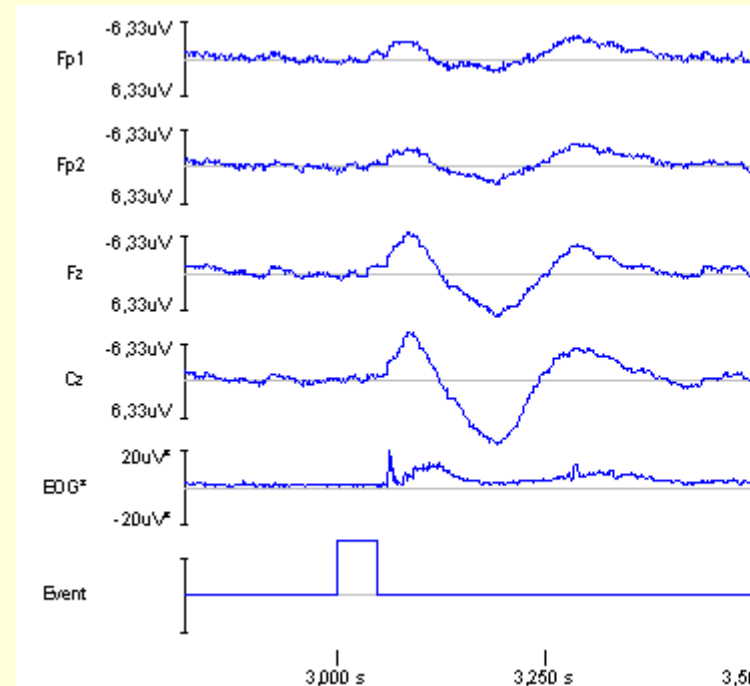
Comme le voltage diminue avec le carré de la distance, l'activité dans les **structures sous-corticales** est plus difficile à détecter.

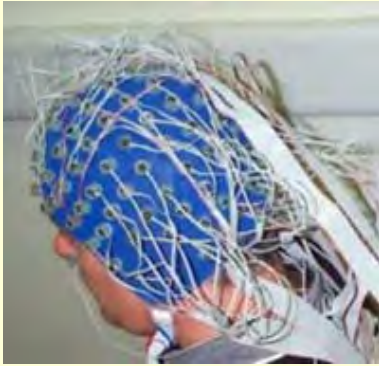


- Premier enregistrement d'un **EEG** chez l'humain : Hans Berger, en **1924**



- Dans les années **1970** : développement permettant de relier l'activité corticale de l'EEG avec la présentation d'un stimulus (**potentiels évoqués**)
- **Exemple** : Kutas et Hillyard trouve en **1980** que lorsque le dernier mot d'une phrase est anormal, l'EEG montre une déflexion négative environ 400 millisecondes après.

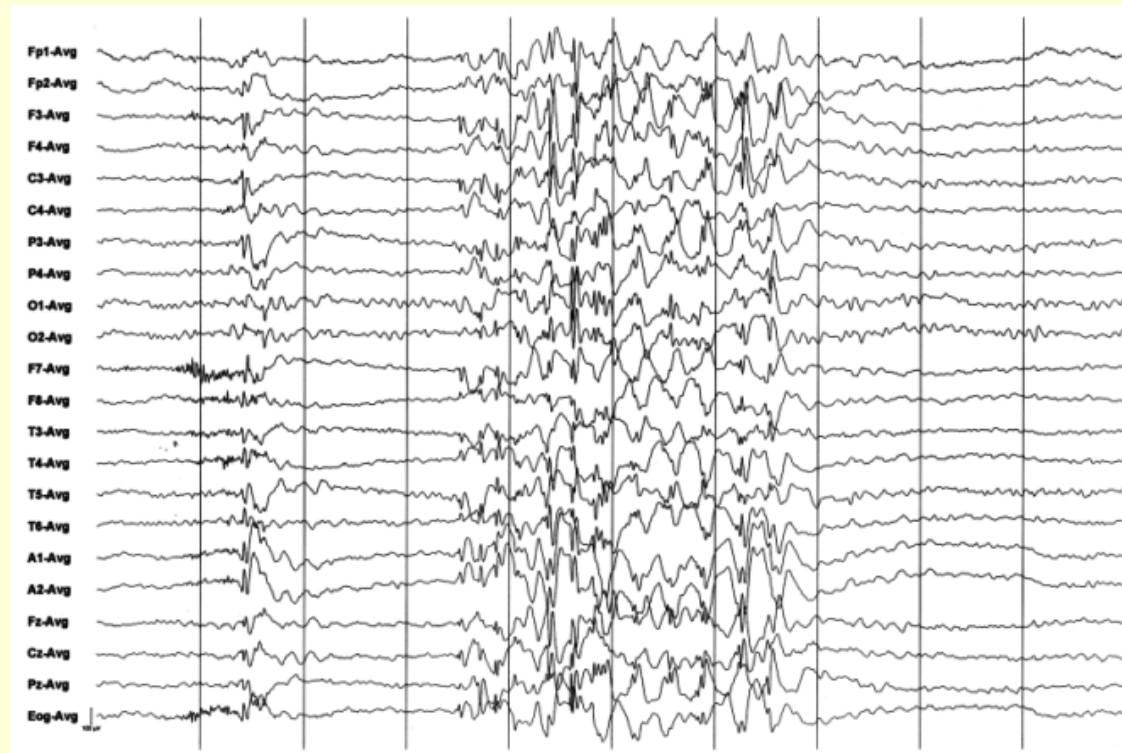


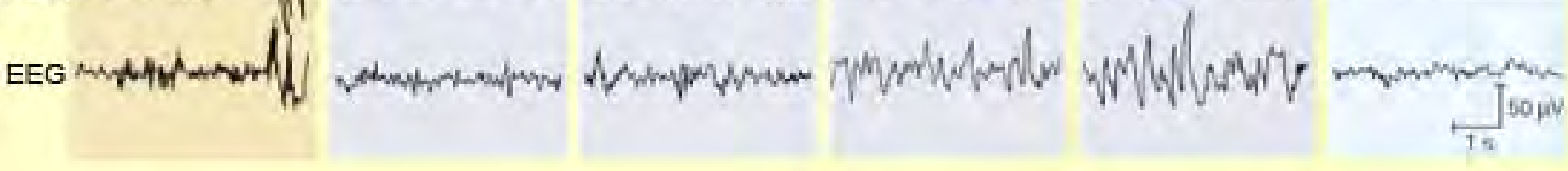


EEG

- Peu d'info sur la localisation de l'activité
mais bonne résolution temporelle

- **En clinique** : réfère à l'enregistrement de l'activité électrique spontanée du cerveau, d'habitude entre 20 et 40 minutes, grâce à des électrodes appliquées sur le scalp
- Utilisation fréquente en neurologie : détection de foyers **épileptiques**
- Aussi : diagnostic de coma, de mort cérébrale





ÉVEIL

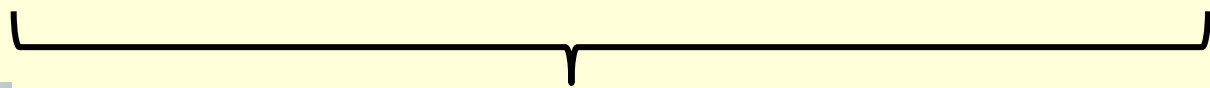
I

II

III

IV

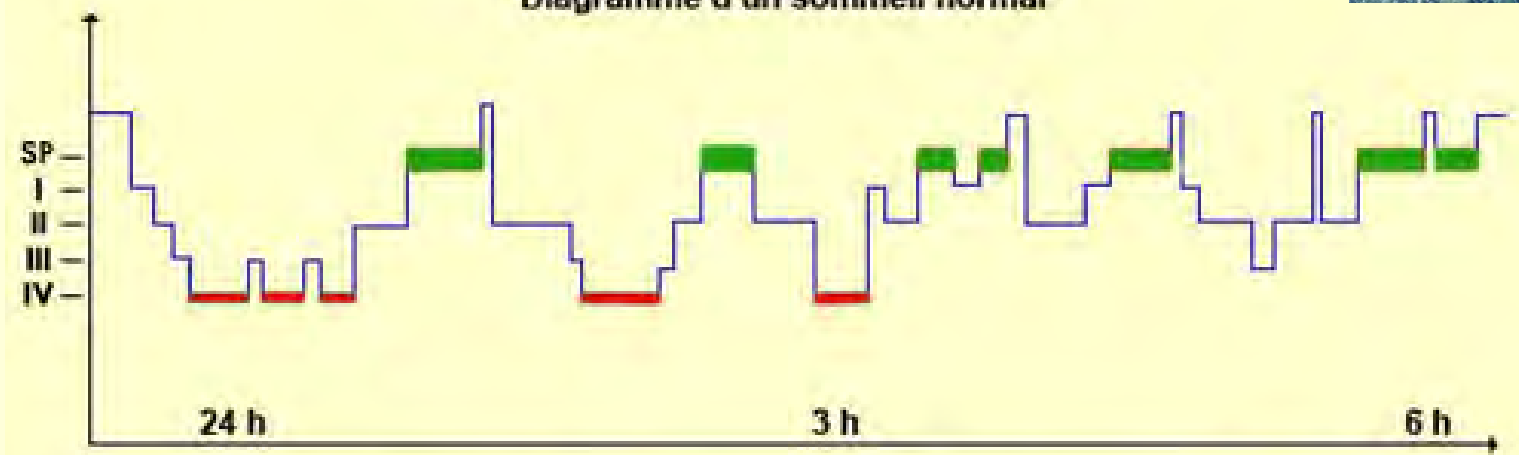
REM



RÊVE



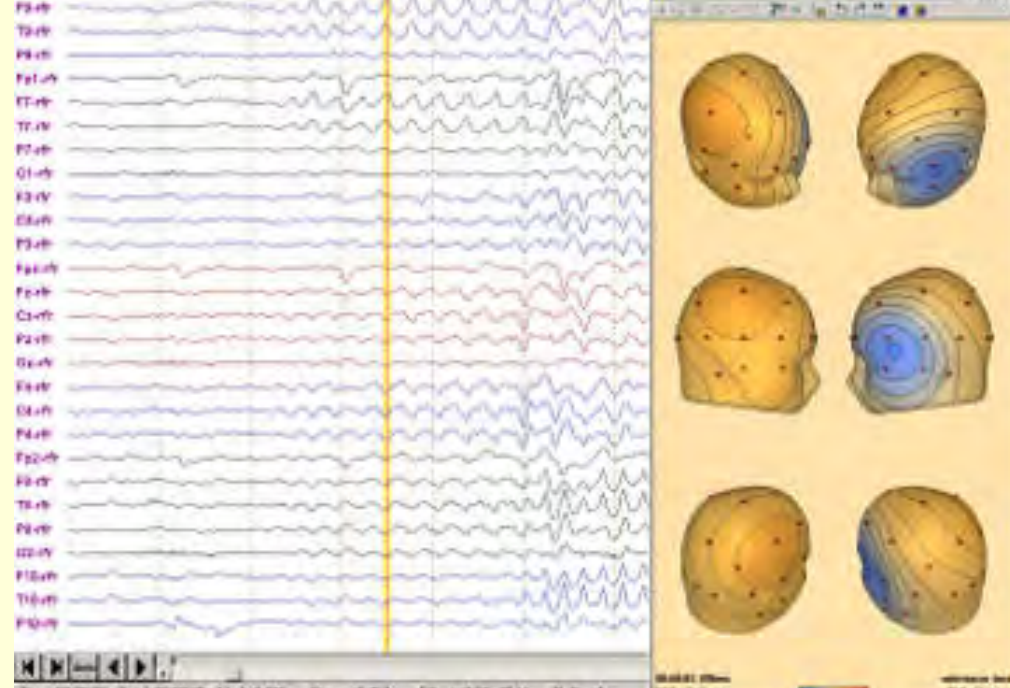
Diagramme d'un sommeil normal



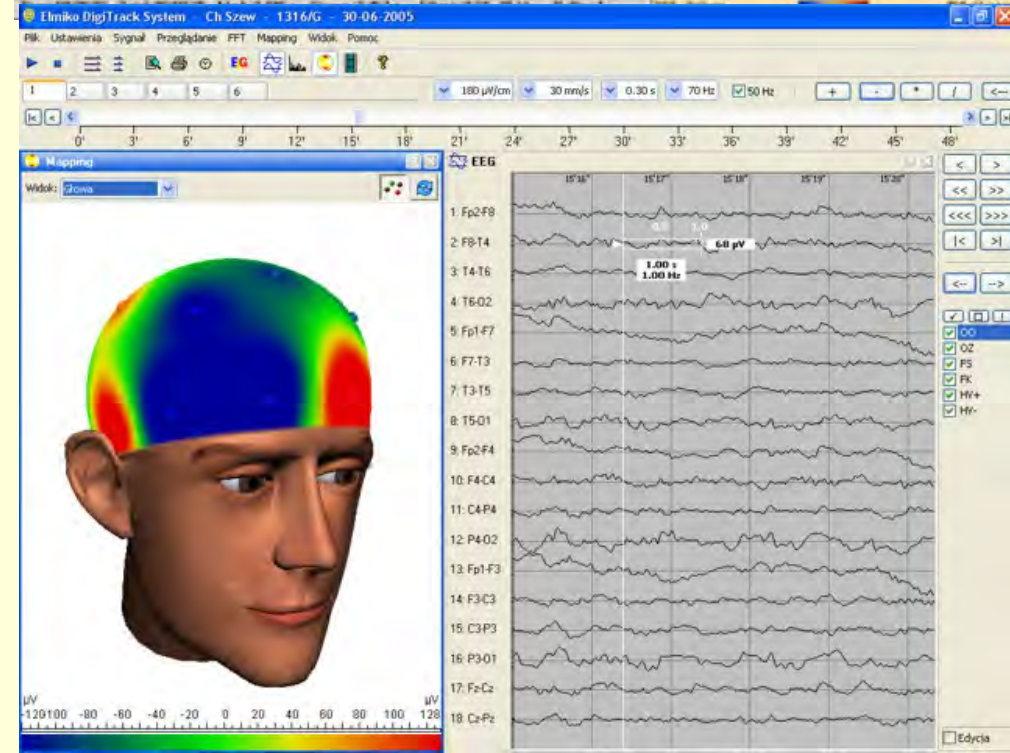
Sommeil lent : I à IV ———
 Sommeil profond : IV ———

Sommeil paradoxal : V ■■■■

- Ce signal oscillatoire peut être cartographié sur la surface cérébrale (avec de fausses couleurs semblables à l'IRMf) et animé en temps réel



- Ces cartes cérébrales sont toutefois plus diffuses dans l'espace et donc moins précises anatomiquement que l'IRMf

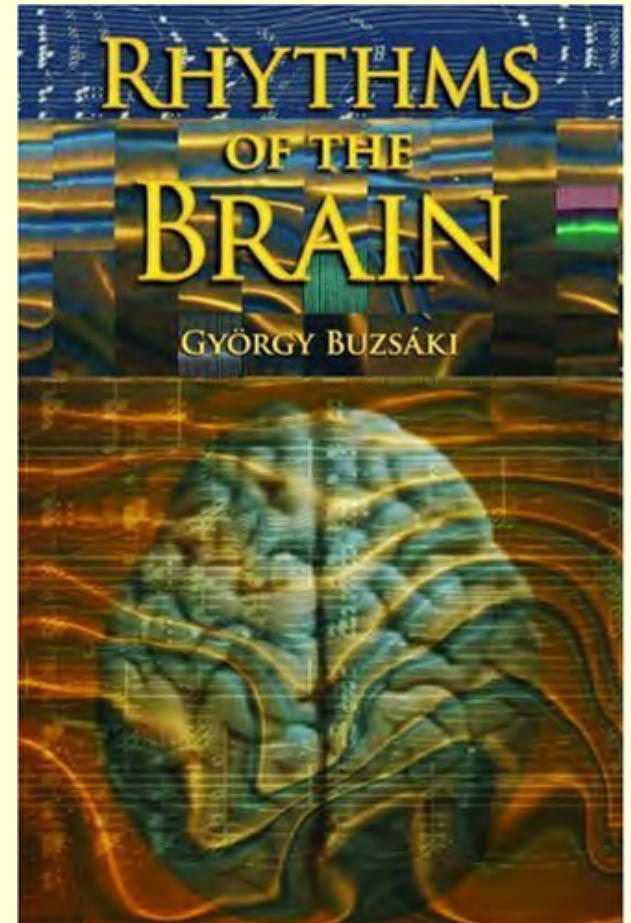


Rôle(s) fonctionnel(s) de ces oscillations

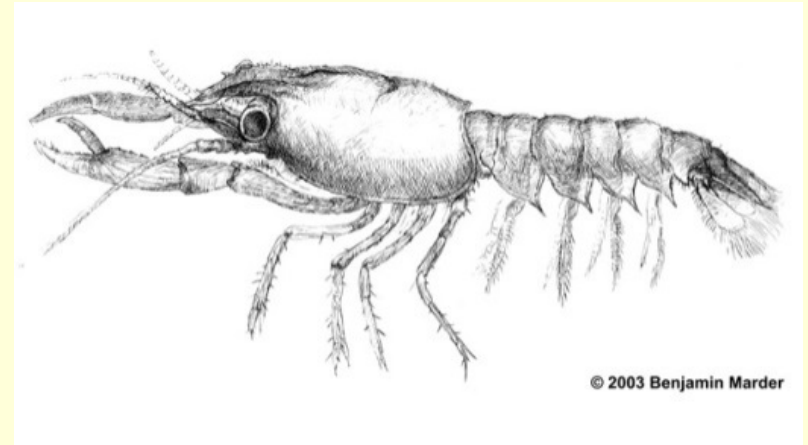
Il fut un temps, pas si lointain dans l'histoire des neurosciences, où le caractère chaotique de l'ensemble de ces oscillations, **associé à du bruit de fond**, était peu considéré, voire ramené à un épiphénomène sans importance.

Cette époque est toutefois bien révolue.

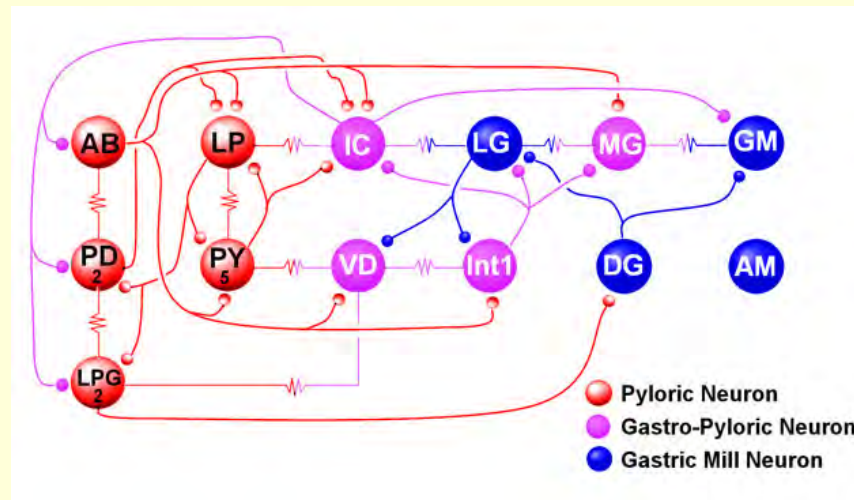
En effet, la dimension temporelle de l'activité cérébrale qui se traduit par ces rythmes cérébraux est maintenant au cœur des travaux dans des champs de recherche complexes comme le sommeil ou la conscience.



Il faut d'abord noter que l'on observe de nombreux rythmes d'activité dans les systèmes nerveux autres que chez l'humain, en particulier chez les **invertébrés**.



C'est ainsi qu'on a pu identifier dans le système nerveux somatogastrique du homard un circuit nerveux reliant une trentaine de neurones capable de générer **deux rythmes d'activité différents et intrinsèques à ce circuit**.



Captivating Rhythm

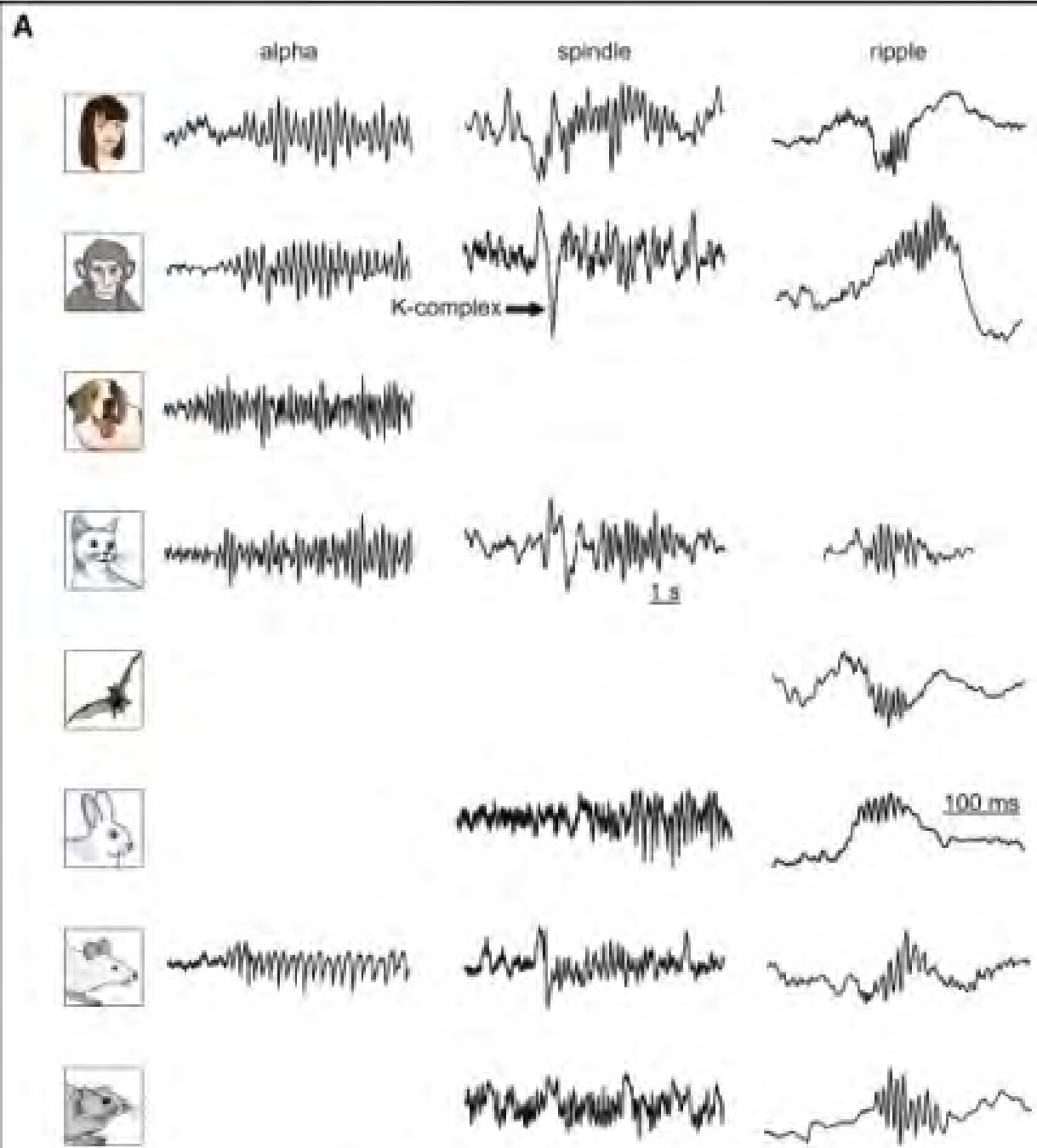
<http://www.brainfacts.org/brain-basics/neural-network-function/articles/2009/captivating-rhythm/>

2013

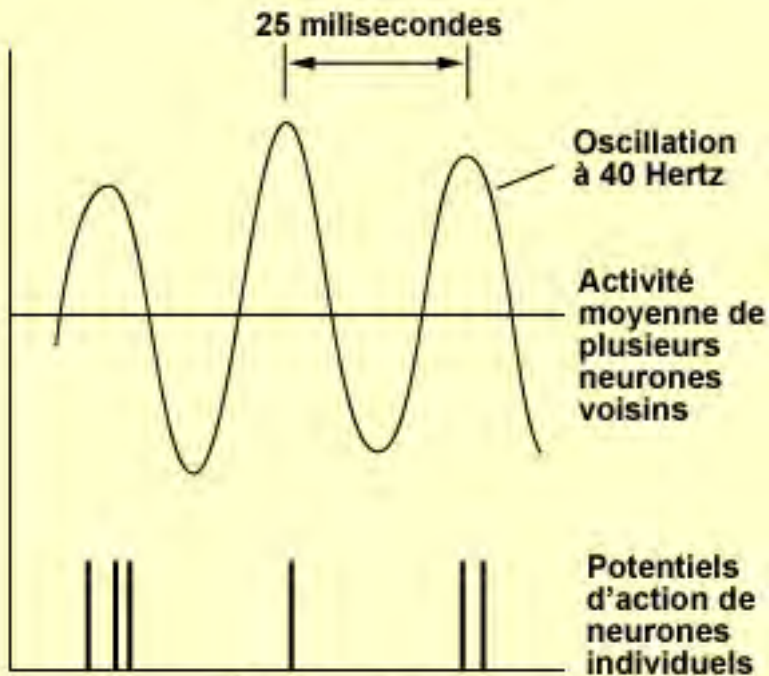
Scaling Brain Size, Keeping Timing: Evolutionary Preservation of Brain Rhythms

György **Buzsáki**, Nikos
Logothetis and Wolf
Singer

Neuron, Volume 80, Issue
3, 751-764,



B



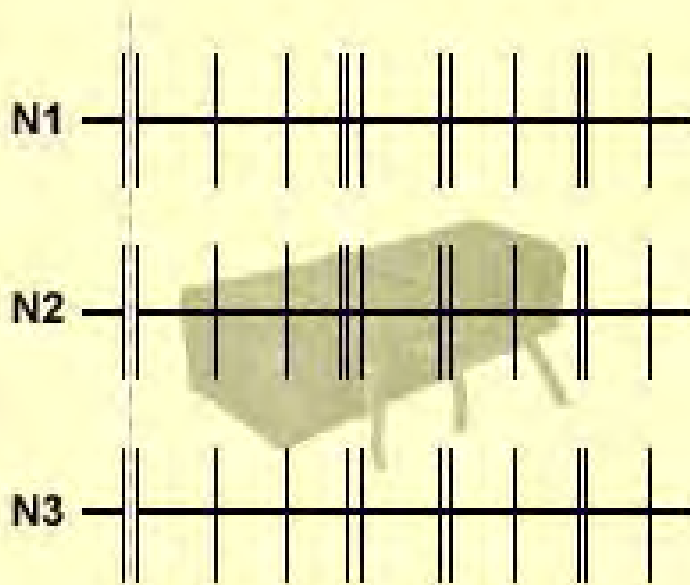
Oscillations

(selon un certain rythme
(en Hertz))

et

Synchronisation
(activité simultanée)

sont des phénomènes
différents mais souvent
liés !



Lien oscillation - synchronisation

Les **oscillations** sont une façon très **économique** pour le cerveau de favoriser une synchronisation d'activité neuronale **soutenue**, rappelle György Buzsáki.

Car lorsque deux populations de neurones oscillent au même rythme, il devient beaucoup **plus facile** pour elles de synchroniser un grand nombre d'influx nerveux en **adoptant simplement la même phase** dans leur oscillation.

Du coup, ce sont des assemblées de neurones **entières** qui se reconnaissent et se parlent.

Rodolfo Llinás, qui a travaillé sur le rôle des rythmes neuronaux que l'on observe entre le thalamus et le cortex, rappelle pour sa part

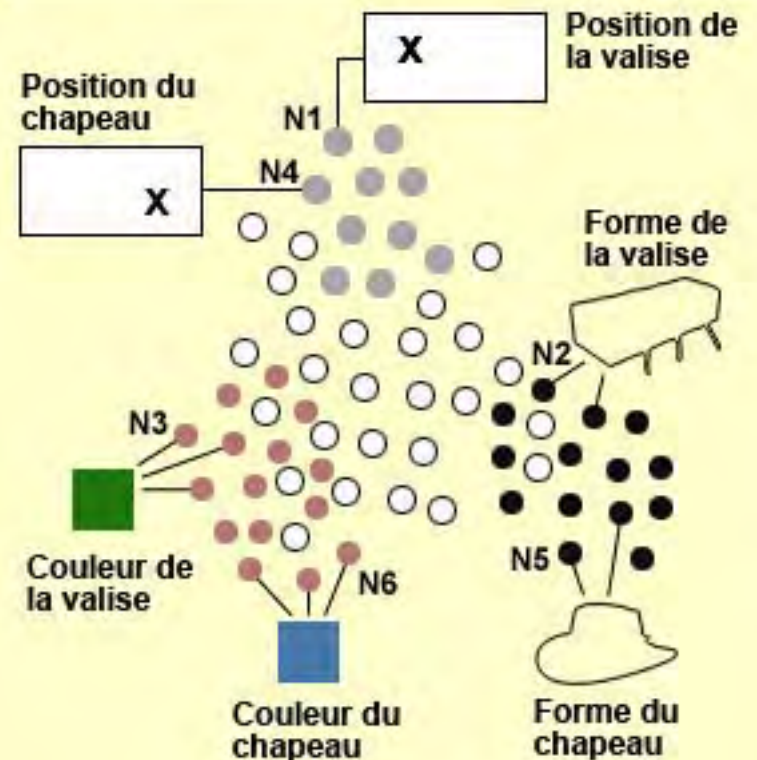
l'importance des oscillations neuronales **pour synchroniser**
différentes propriétés d'une perception,

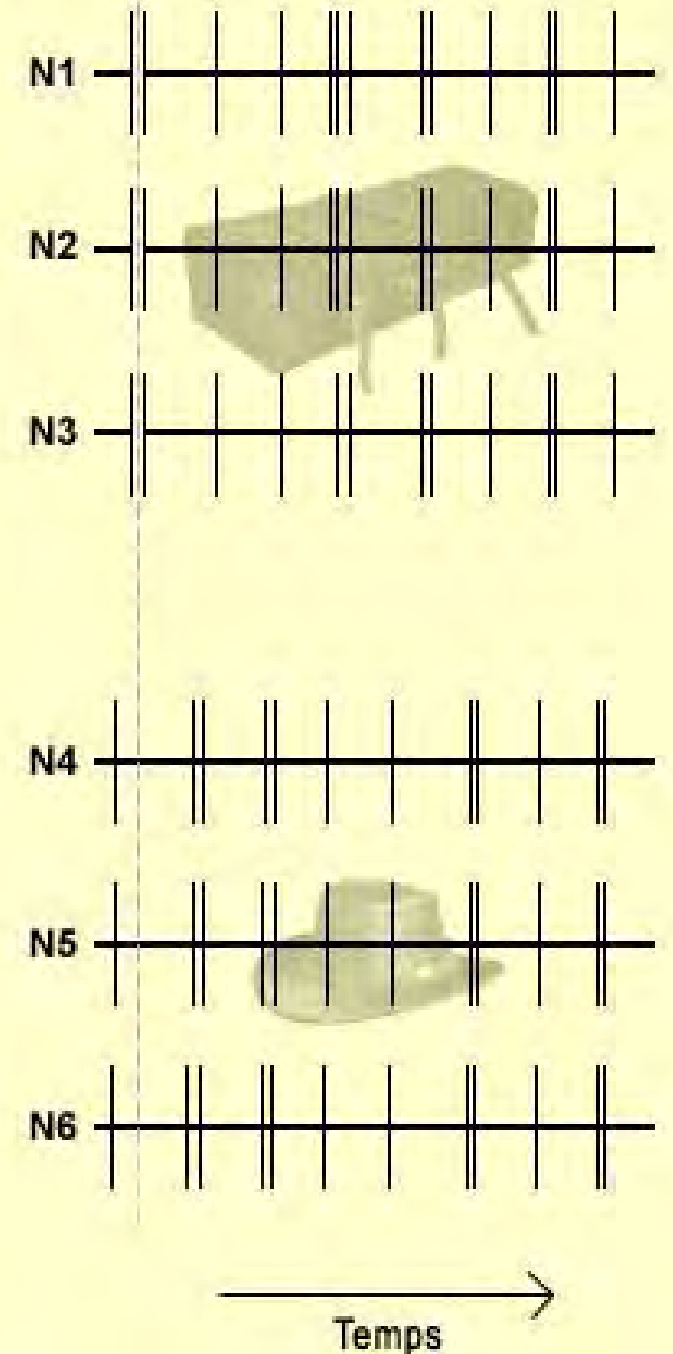
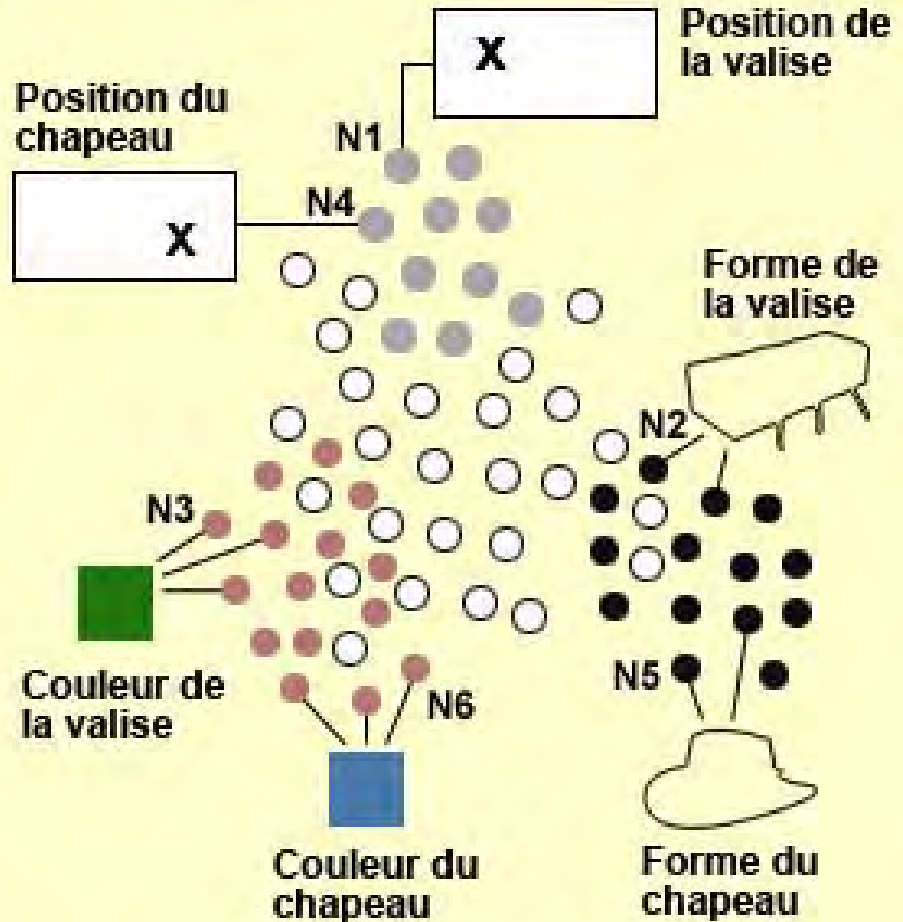
propriétés qui activent souvent des **régions distinctes et distantes**
dans le cerveau.

Car si des **régions distinctes** des aires visuelles réagissent à la forme, à la couleur, à l'emplacement, etc...

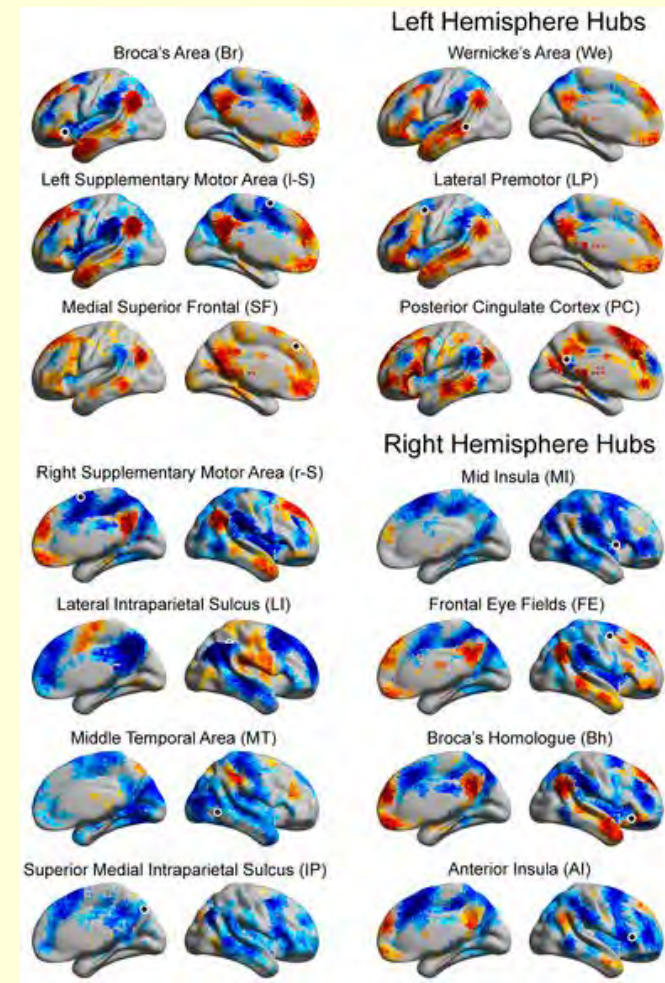
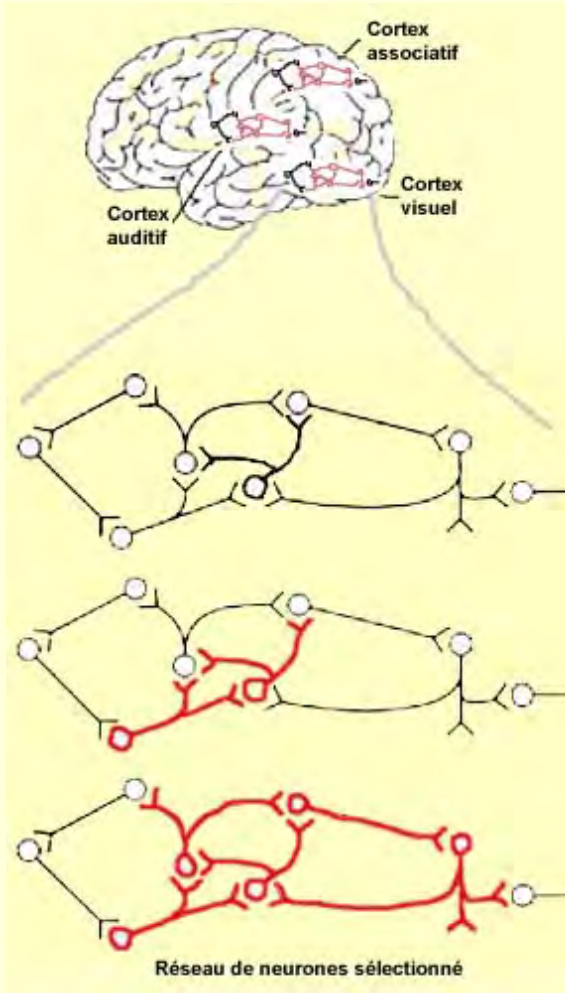
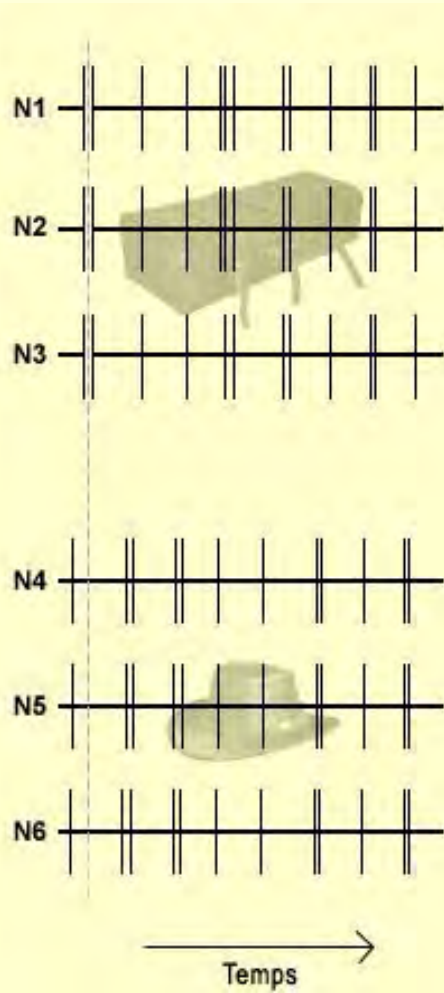
Alors on peut se demander **comment les caractéristiques d'un même objet sont-elles mises ensemble** pour former la perception consciente et distincte que l'on a de chacun des deux objets, sans en mélanger les caractéristiques ?

Voilà qui pose **problème de liaison** ou, selon l'expression anglaise consacrée, un «**binding problem**».

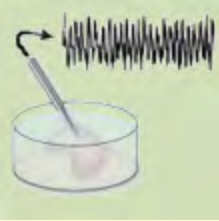




Cette hypothèse que le couplage fonctionnel de neurones en assemblées fonctionnelles transitoires est rendu possible par des oscillations dans le réseau est largement répandue.



On voit apparaître de plus en plus d'hypothèse sur la manière dont les **oscillations cérébrales** émergent et **interagissent indépendamment de tout stimulus spécifique.**



L'hippocampe entier révèle ses secrets

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2011/01/24/lhippocampe-entier-revele-ses-secrets/>

Il arrive parfois que des découvertes scientifiques importantes ne soient pas tant le fruit d'une expérience particulière, mais du long travail préalable pour mettre au point le protocole expérimental.

C'est le cas d'une étude de Sylvain Williams publiée en novembre 2009 dans Nature Neuroscience. Pendant des années, Williams et ses collaborateurs ont raffiné une technique permettant d'enregistrer l'activité neuronale dans un **hippocampe** entier de rat conservé in vitro.

C'est que la technique classique, celle où l'on enregistre l'activité des neurones dans une **mince tranche** d'hippocampe, est beaucoup plus accessible. Mais elle détruit inévitablement énormément de circuits internes à l'hippocampe, tous les axones qui voyagent perpendiculairement à la tranche, par exemple.

Par étonnant que dès les premiers enregistrements dans l'hippocampe entier, l'équipe de Williams a brisé un dogme vieux de plusieurs décennies :

le **rythme Thêta**, rythme majeur de décharge des neurones de l'hippocampe, ne provient pas nécessairement d'une région extérieure (le septum) comme on l'avait toujours cru, mais peut provenir de l'hippocampe lui-même !

Quand on sait l'importance primordiale des rythmes Thêta pour l'apprentissage et la mémoire, savoir que ce rythme peut émerger de manière **endogène** dans l'hippocampe, et même spécifiquement dans sa sous-région CA1 comme l'étude a pu le montrer, soulève d'intéressantes questions pour l'avenir. Par exemple, celle du type d'interneurones de la région CA1 impliqués dans la génération des rythmes.

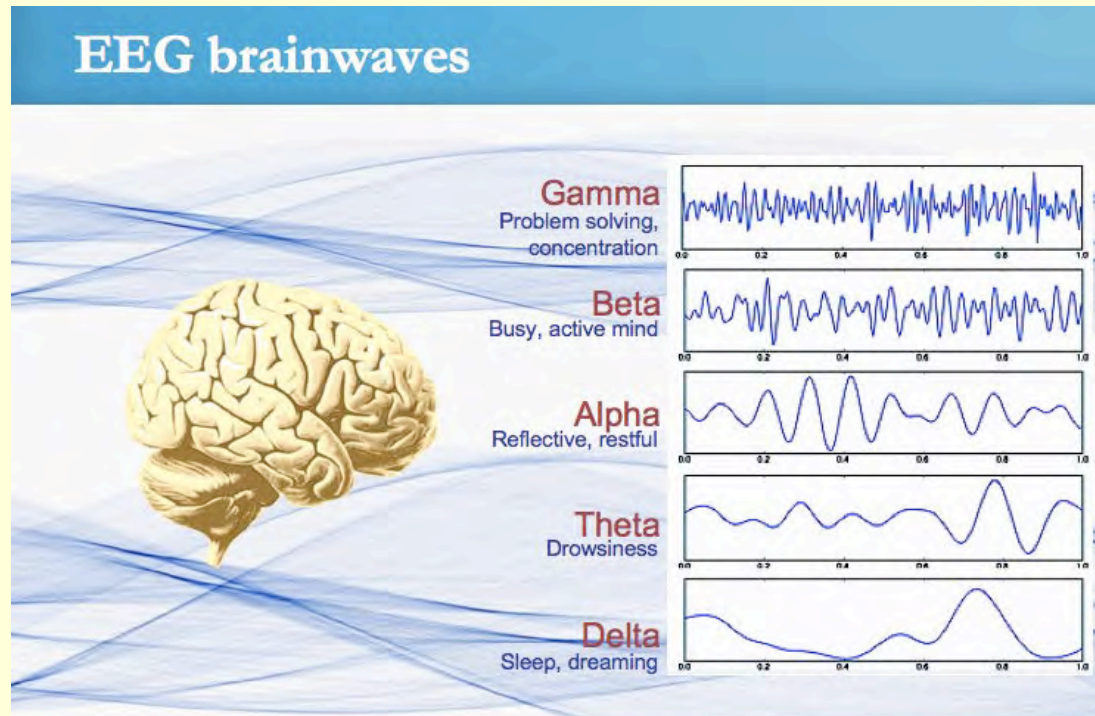
D'ailleurs, on voit apparaître de plus en plus d'hypothèse sur la manière dont les **oscillations cérébrales** émergent et **interagissent** indépendemment de tout stimulus spécifique.

Synchroniser nos neurones pour syntoniser notre pensée ?

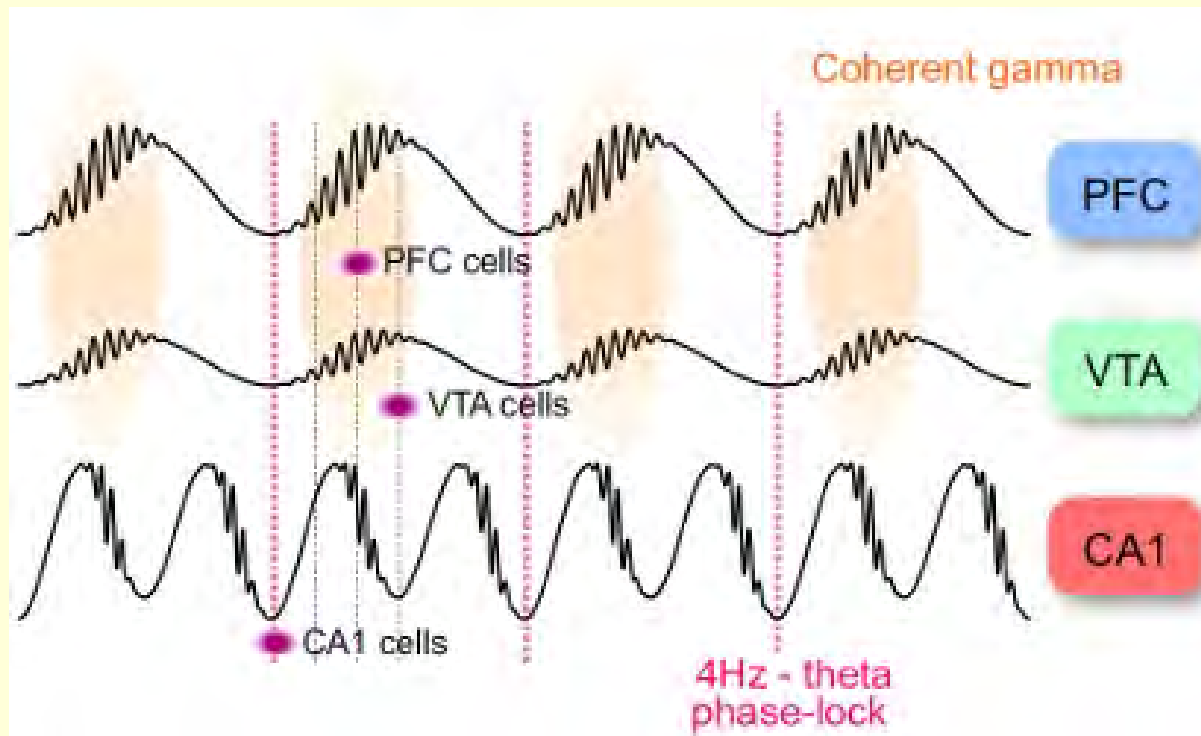
<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2011/03/28/synchroniser-nos-neurones-pour-syntoniser-notre-pensee/>

Laura Colgin a montré (*Nature*, novembre 2009) que **deux fréquences différentes d'oscillation dans le spectre Gamma** pouvaient servir à sélectionner alternativement deux types d'information :

tantôt un souvenir (fréquences basses, 25-50 Hz), tantôt de l'information pertinente sur ce qui se passe actuellement (fréquences élevées, 65-140 Hz).

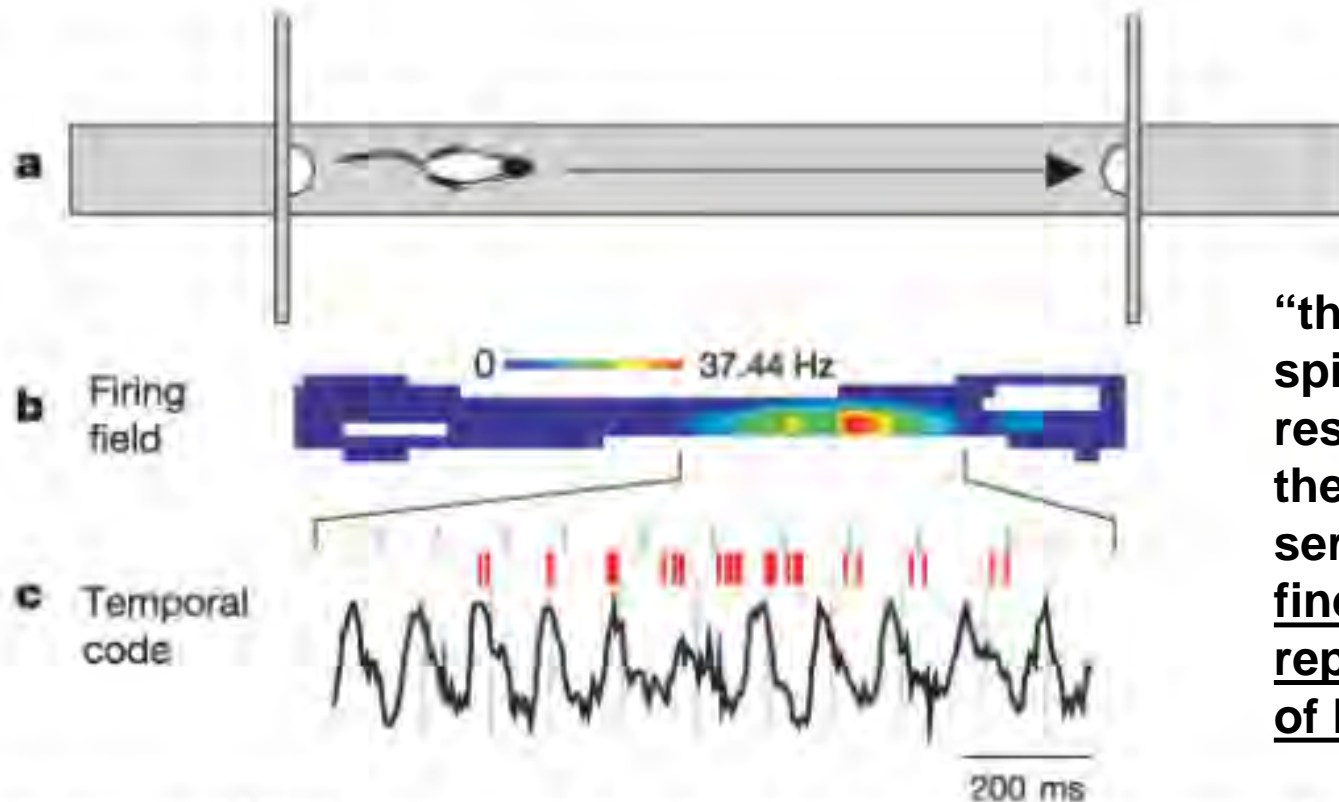


Ces **oscillations** dans le réseau sont donc capables de couvrir plusieurs bandes de fréquences.



Et peuvent servir de repère pour des computations complexes...

The Endogenously Active Brain:
The Need for an Alternative
Cognitive Architecture
William Bechtel (2013)



“the time of spiking with respect to the theta cycle served as the finer-grain representation of location.”

Figure 4. Illustration of theta precession. As rat runs along the maze, it crosses the place field of a place cell (shown in the middle). The place cell spikes, shown in red at the bottom, precess against the underlying theta oscillation, firing first just after the peak and moving progressively earlier on subsequent theta cycles. From Huxter, Burgess, and O'Keefe (2003).

Et peuvent servir de repère pour des computations complexes...

The Endogenously Active Brain:
The Need for an Alternative
Cognitive Architecture
William Bechtel (2013)

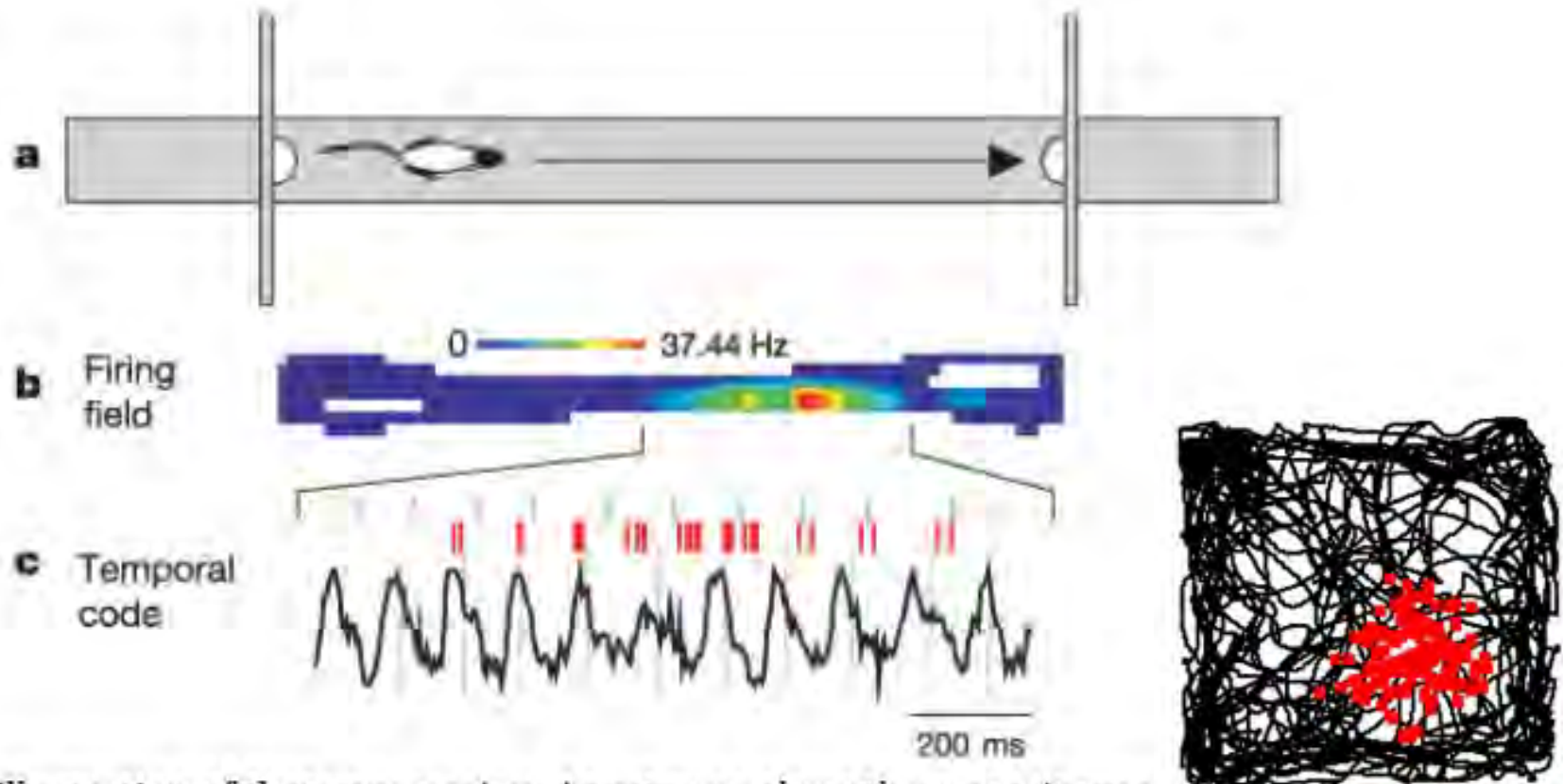


Figure 4. Illustration of theta precession. As rat runs along the maze, it crosses the place cell (shown in the middle). The place cell spikes, shown in red at the top, are synchronized with the underlying theta oscillation, firing first just after the peak and moving progressively earlier in subsequent theta cycles. From Huxter, Burgess, and O'Keefe (2003).

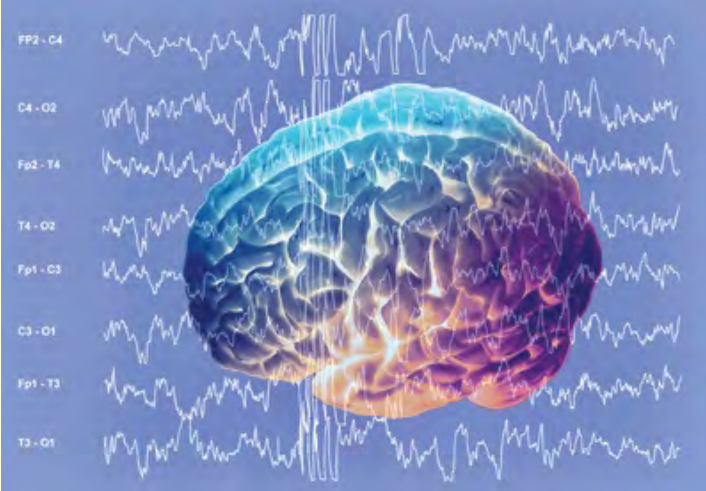
A place cell fires in one place in a square box

Rôle fonctionnel des oscillations :

De nombreuses données montrent donc que cette activité endogène oscillatoire est utilisée dans diverses activités de traitement de l'information.

En créant par exemple des fenêtres temporelles où certains phénomènes (comme la PLT ou une perception sensorielle) peuvent se produire (par sommation temporelle, etc.), et d'autre où ils ne peuvent pas. »

Car si le potentiel de membrane d'un neurone oscille, il y aura des moments où c'est plus facile pour lui de déclencher des potentiels d'action (dépolariation) et d'autres moins (hyperpolarisation)



Autres rôles possibles :

- **lier** différentes propriétés d'un même objet ("binding problem")
- **contrôler** le flux d'information dans certaines régions
- **créer des fenêtres temporelles** permettant aux processus neuronaux de répondre aux inputs extérieurs, mais par la suite briser ces réponses afin de pouvoir échantillonner d'autres inputs;

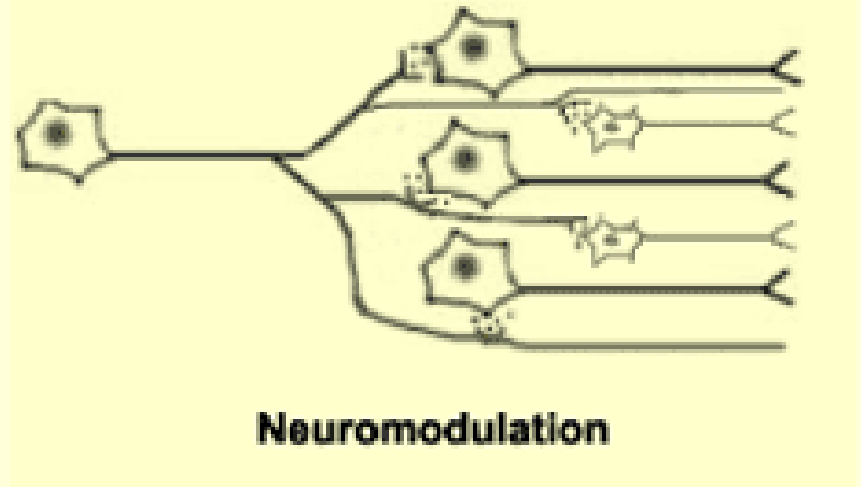
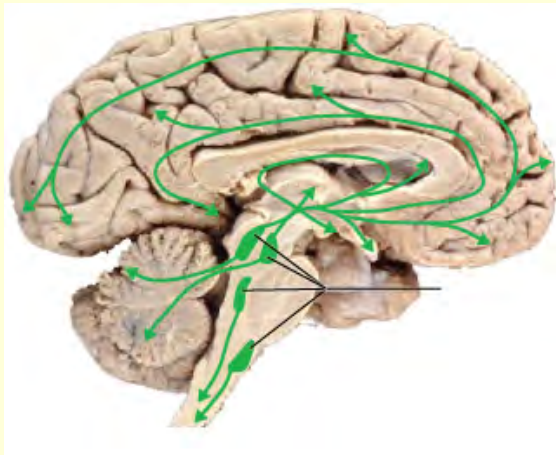
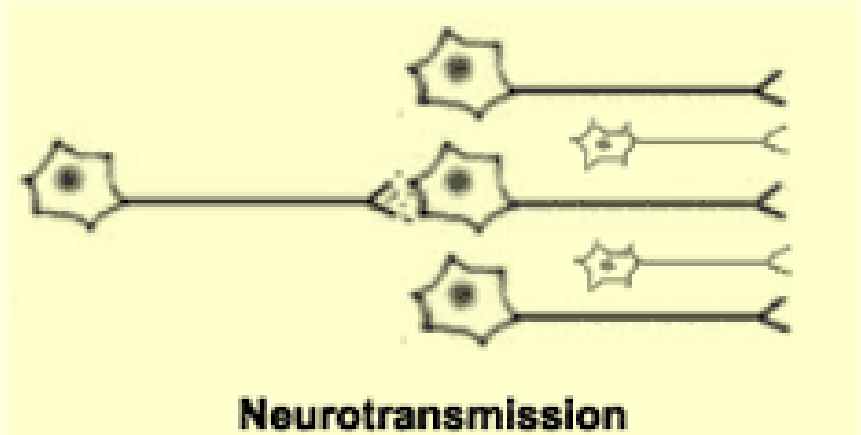
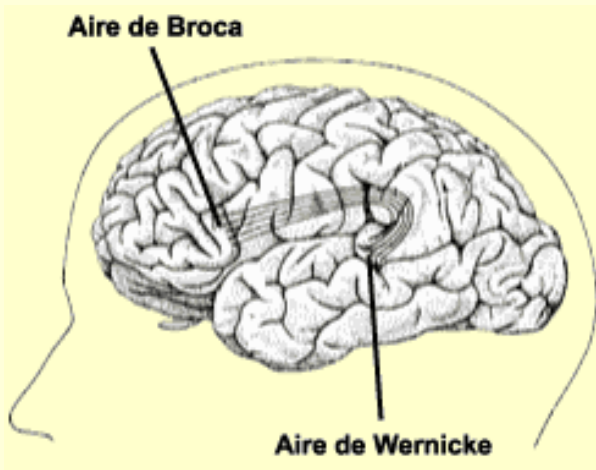
Mentionnons en terminant **le lien entre neuromodulation et oscillations**

Extrait du site web du laboratoire de Henry Markram

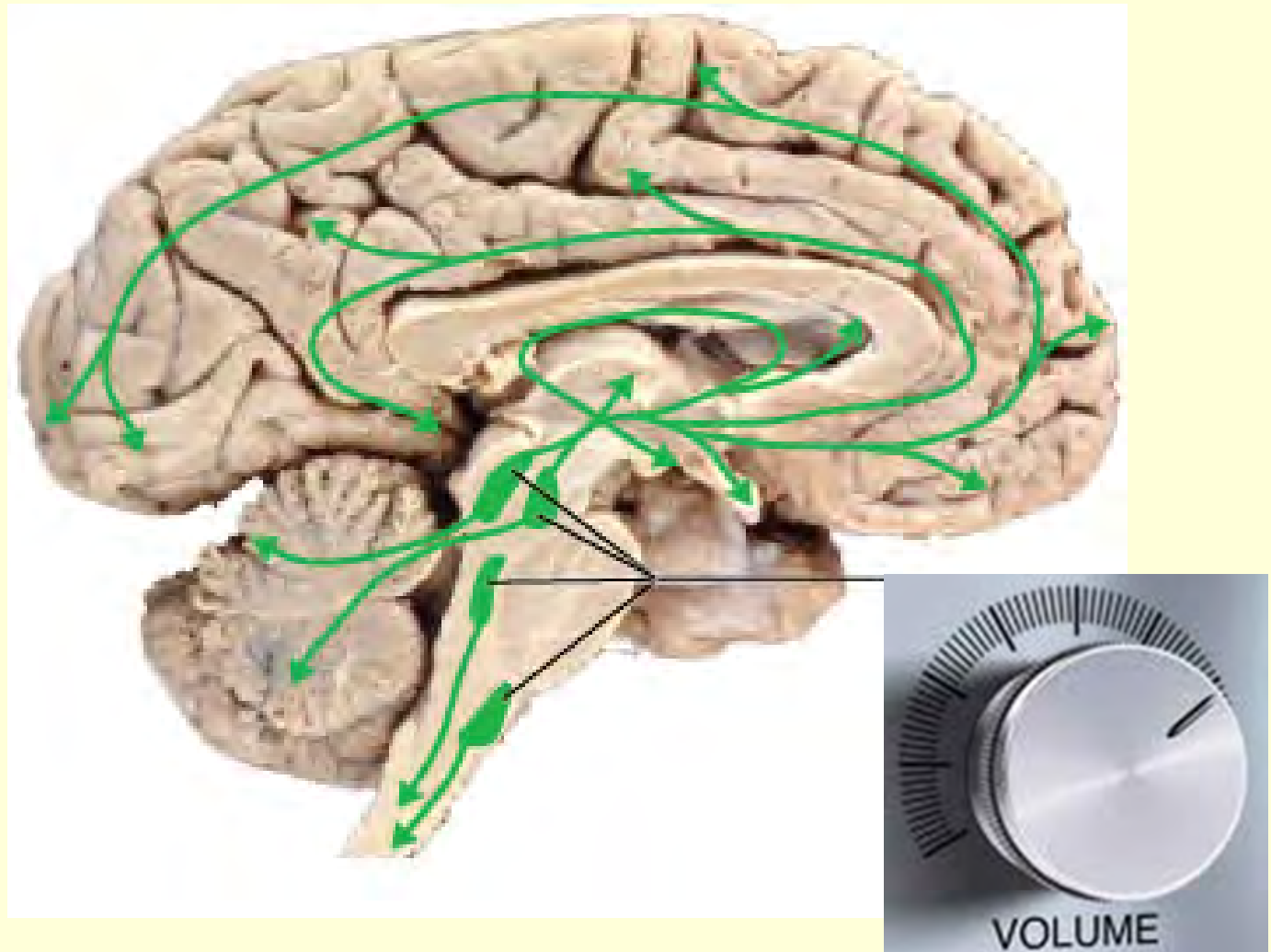
<http://markram-lab.epfl.ch/cms/lang/en/pid/88189>

“Oscillations of neural networks in the brain have long been associated with different brain states, and **neuromodulators seem to play a critical role in the induction and modulation of these oscillations**”

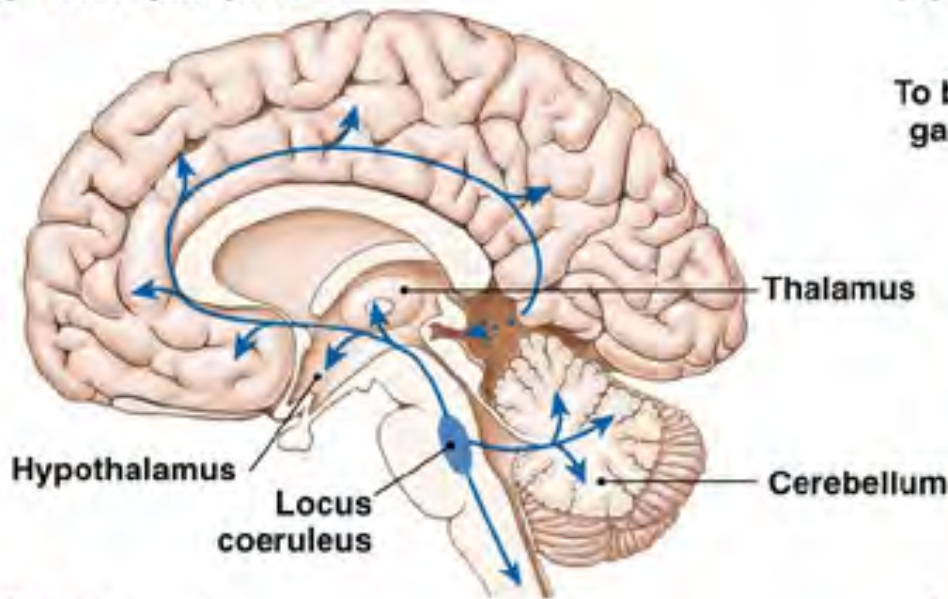
Se rappeler aussi des travaux de Eve Marder qui montrent qu'un même réseau de neurones simple d'invertébré peut effectuer différentes computations selon les neuromodulateurs qui l'influencent...



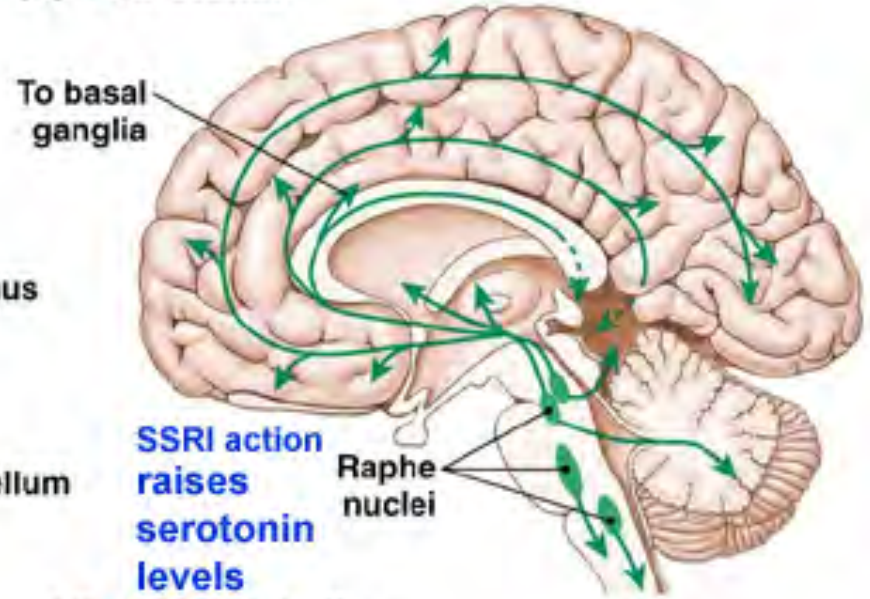
“cerveau hormonal”



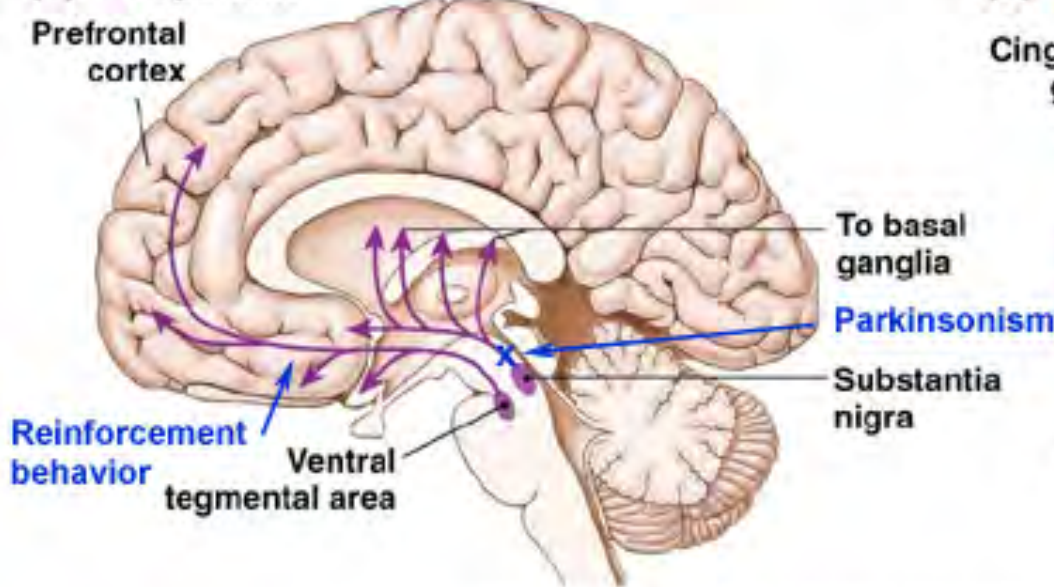
(a) ● Norepinephrine



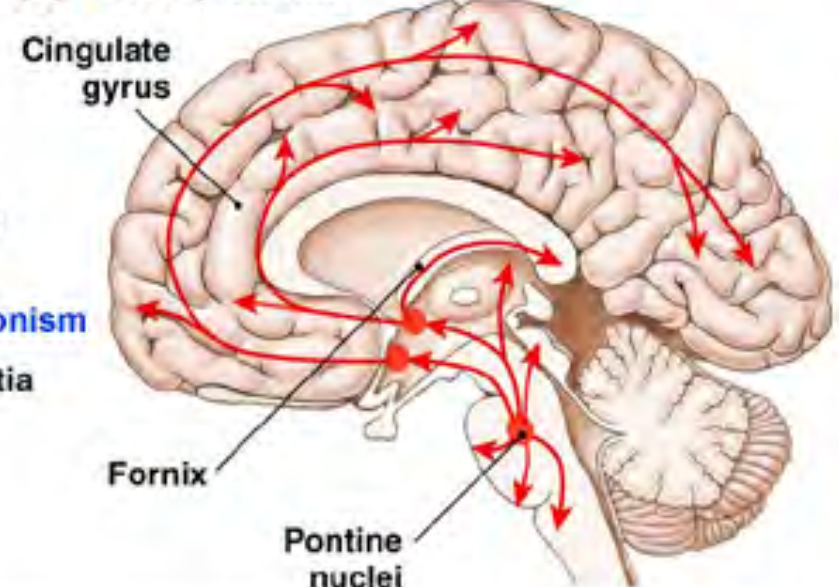
(b) ● Serotonin

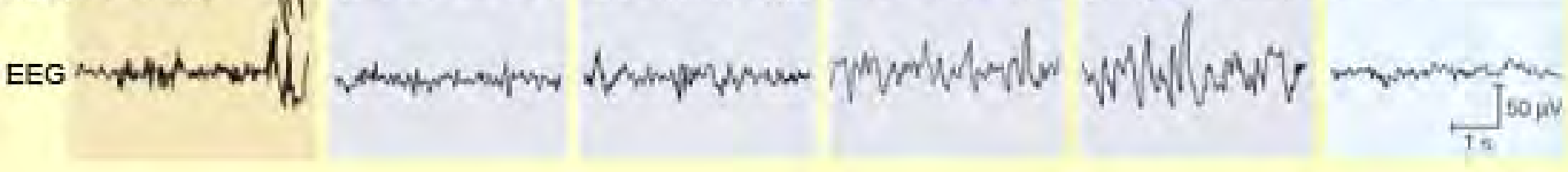


(c) ● Dopamine



(d) ● Acetylcholine





ÉVEIL

I

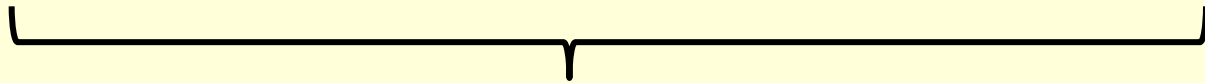
II

III

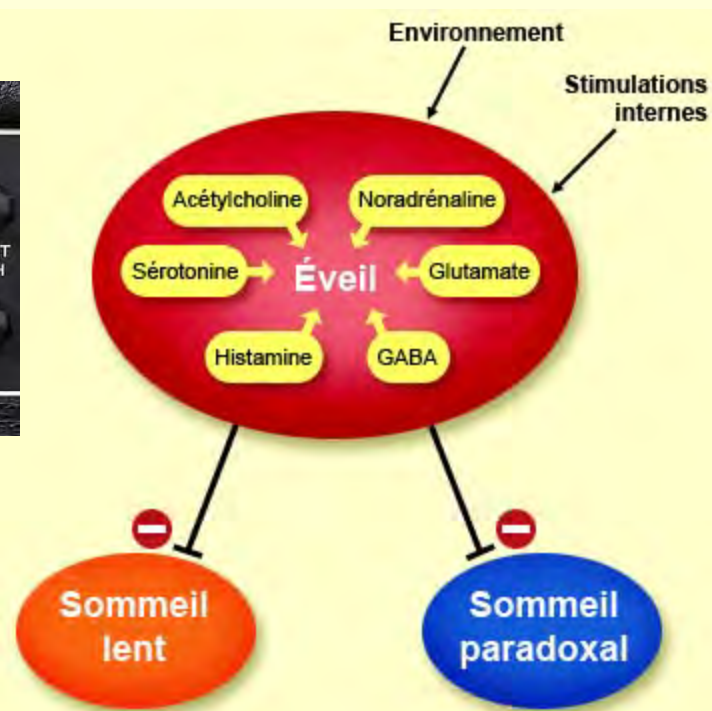
IV

REM

RÊVE



SOMMEIL PROFOND



Au menu :

- Intro – rappel : un neurone est un intégrateur
- Neurosciences computationnelles
 - A) Taux de décharge
 - Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

[pause]

(Un peu de théorie : les systèmes complexes chaotiques)

- B) Oscillation et synchronisation neuronale
- **Cellules gliales**

Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory

Hosuk Sean Lee et al.

Contributed by Stephen F. Heinemann, June 15, 2014 (sent for review March 10, **2014**)

<http://www.pnas.org/content/early/2014/07/23/1410893111.short>

Evan Thompson :

« It's not all about the neurons: astrocytes (a kind of glial cell) are crucial for the gamma oscillations necessary for recognition memory. This study is also one of the first to show a causal relationship between gamma oscillations and cognition, not just a correlational one. »

Extraordinaire !...

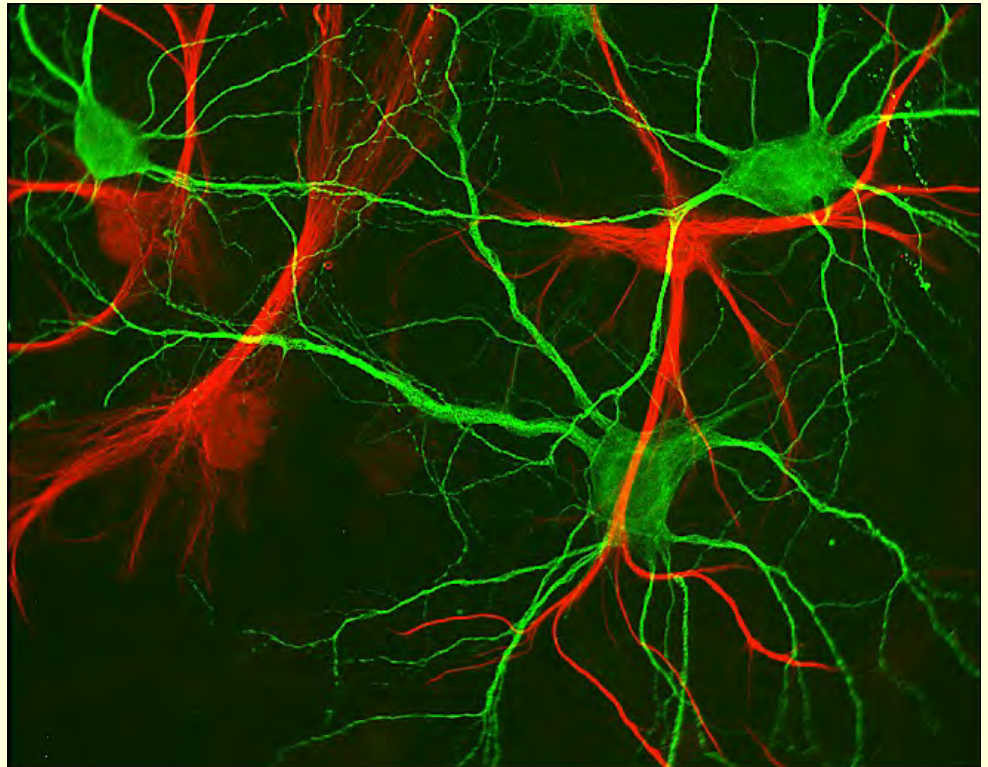
Pourquoi ?

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

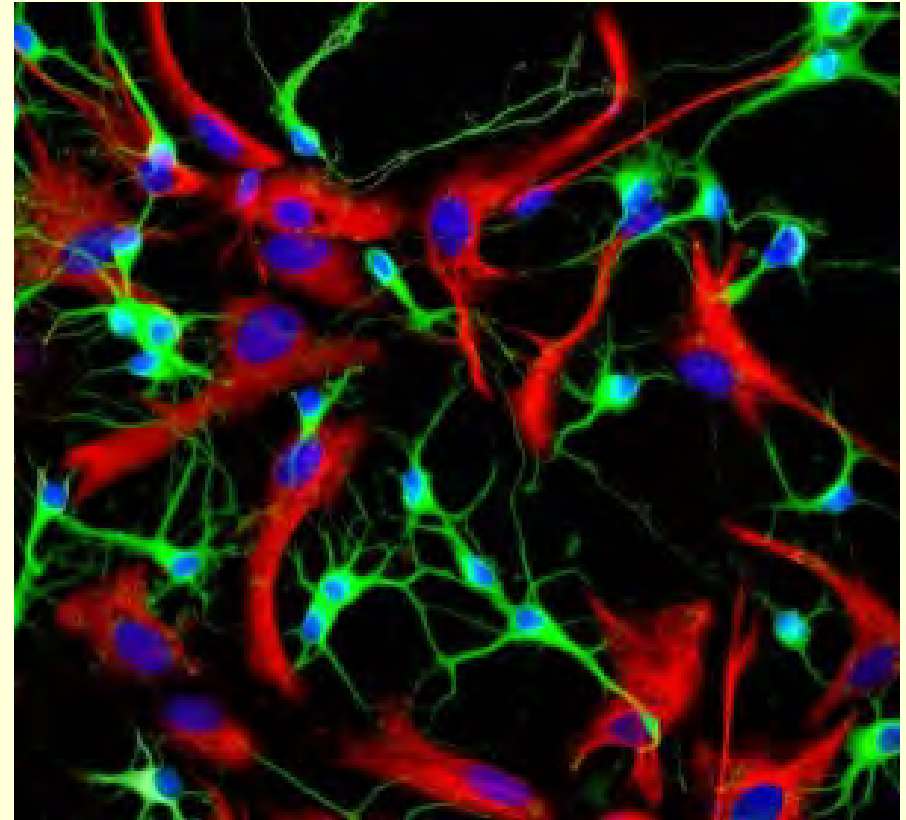
Il y a aussi « l'autre
moitié du cerveau » :

les cellules gliales !

(en rouge ici,
et les neurones en vert)



Les cellules gliales, encore en rouge ici



85 000 000 000
cellules gliales

+

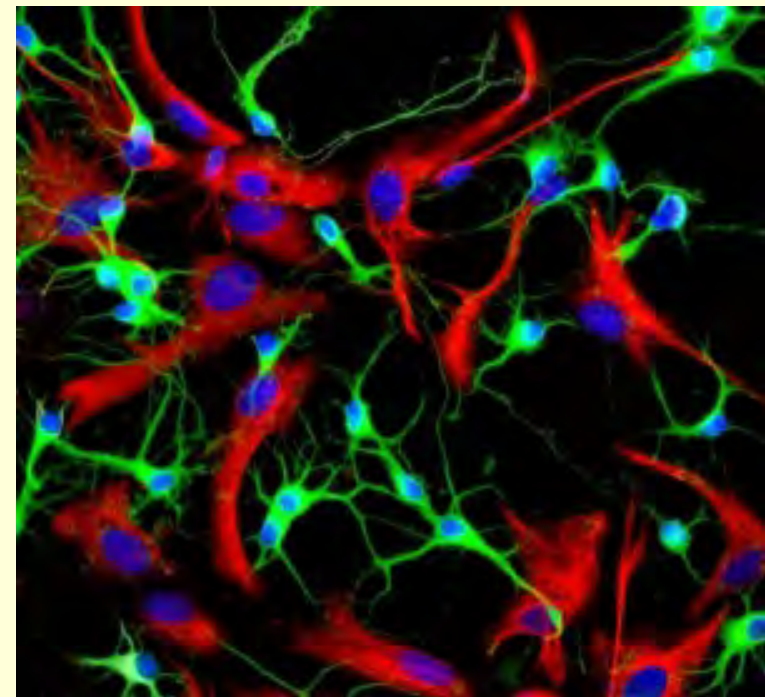
85 000 000 000
neurones !



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

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

On lit souvent 10 fois plus.

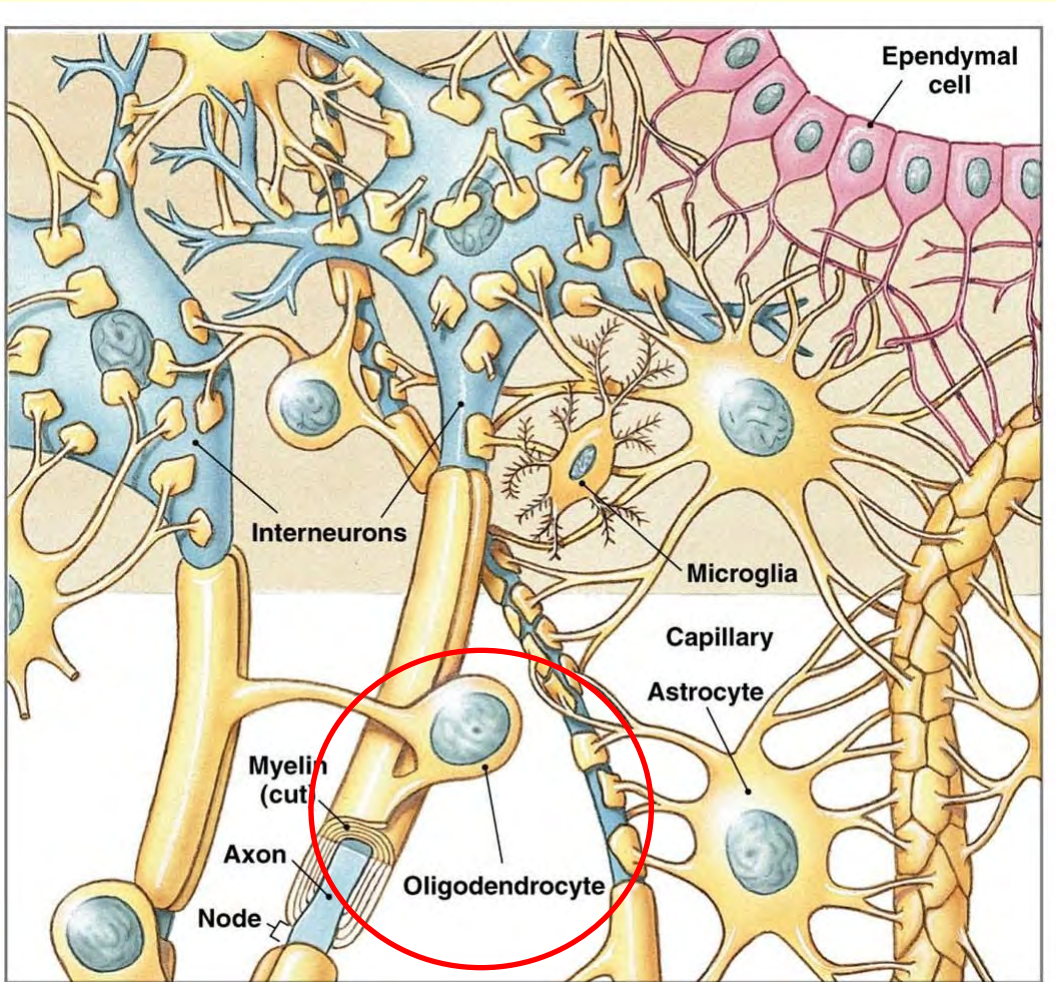


Or les études récentes penchent plus vers un ratio beaucoup plus conservateur, **autour de un pour un**.

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

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

Différents types de cellules gliales



En une phrase :
(on va détailler plus loin...)

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

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

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

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

Microglie

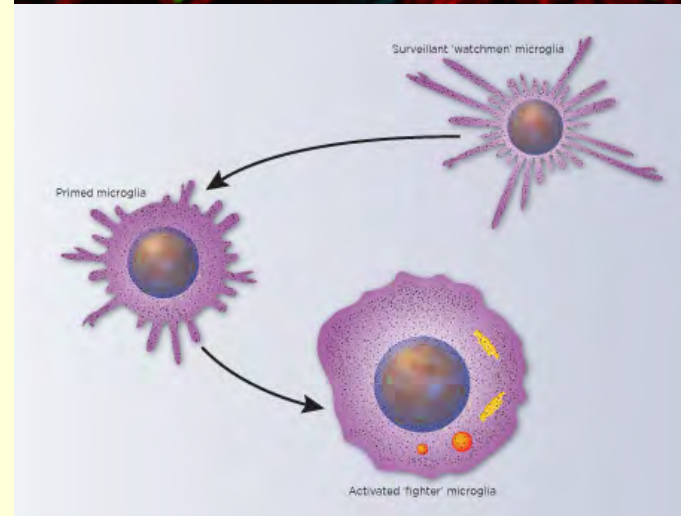
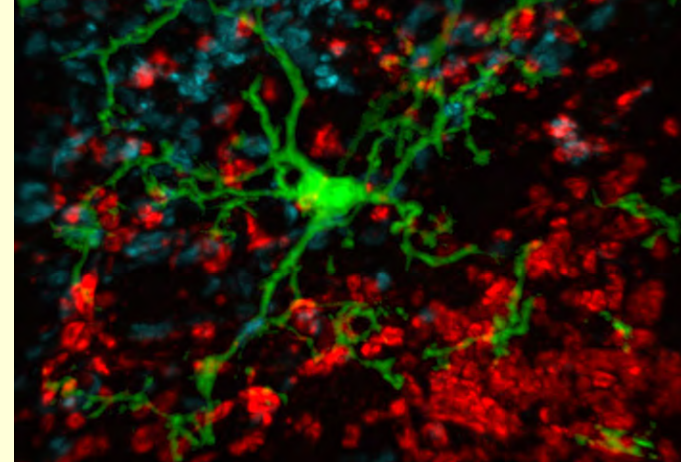
« Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo » (2005)

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

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

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

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



MICROGLIA STIMULATOR

viruses
bacteria



dead cells/debris



CNS toxins
ABeta40/42

damaged neurons



ischemia

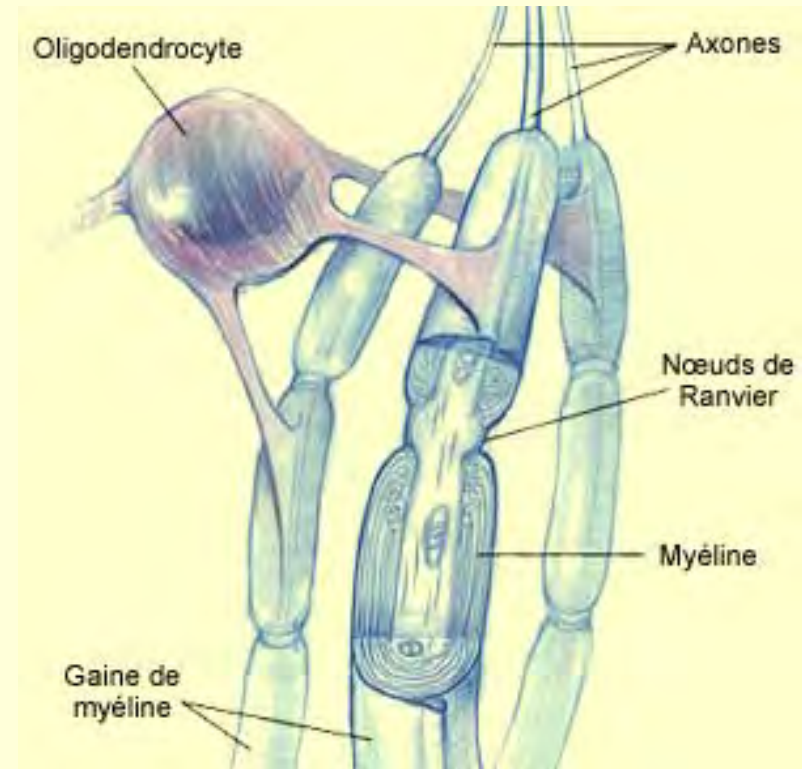


neuronal
degeneration

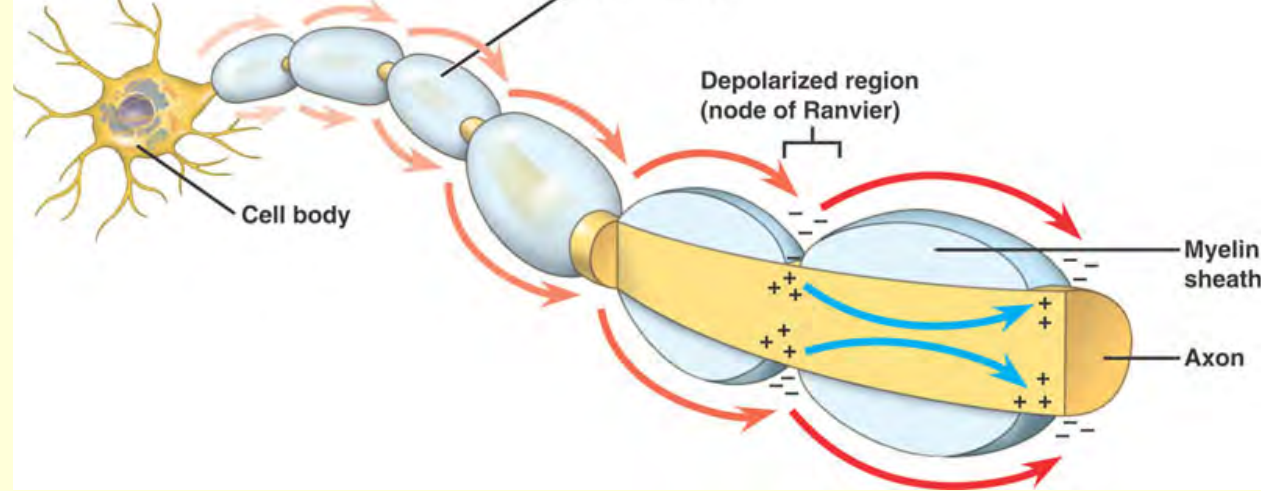
Oligodendrocyte

Certaines cellules gliales appelées oligodendrocytes s'enroulent autour de l'axone et forment une gaine isolante, un peu comme celle qui recouvrent les fils électriques.

Cette gaine faite d'une substance grasse appelée myéline permet à l'influx nerveux de **voyager plus vite dans l'axone.**



La gaine de myéline ne couvre cependant pas entièrement l'axone et en laisse de petites sections à découvert. Ces petits bouts d'axone exposés s'appellent les **nœuds de Ranvier**.



La gaine de myéline accélère la conduction nerveuse parce que le potentiel d'action **saute** littéralement d'un nœud de Ranvier à l'autre : ce n'est qu'à cet endroit que les échanges ioniques générant le potentiel d'action peuvent avoir lieu.

On parle alors de **conduction saltatoire** (qui " saute " d'un nœud à l'autre) par opposition à la propagation continue beaucoup plus lente qui survient dans les axones non myélinisés.

C'est comme si l'on enroulait du ruban adhésif autour d'un boyau d'arrosage rempli de trous pour augmenter la pression de l'eau.

À quelle vitesse voyage l'influx nerveux ?

Type de fibre nerveuse	Information véhiculée	Gaine de myéline	Diamètre (en micro-mètres)	Vitesse de conduction (en m/s)
A-alpha	Proprioception	myélinisée	13 - 20	80 - 120
A-beta	Toucher	myélinisée	6 - 12	35 - 90
A-delta	Douleur (mécanique et thermique)	myélinisée	1 - 5	5 - 40
C	Douleur (mécanique, thermique et chimique)	non-myélinisée	0.2 - 1.5	0.5 - 2



300 à
400 km/h



120 à
300 km/h



40 à
120 km/h



2 à
7 km/h

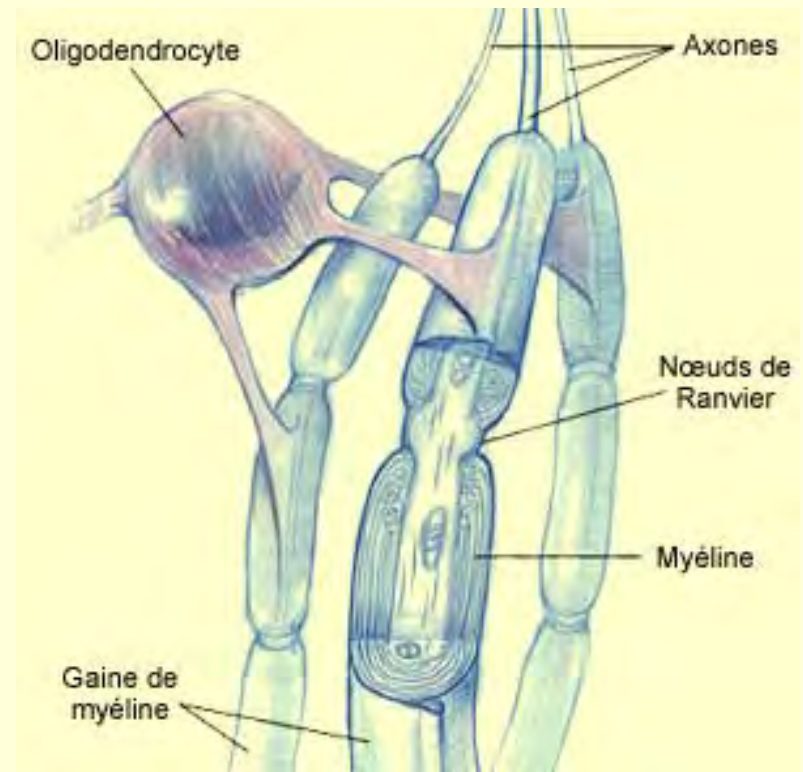
L'électricité ou la **lumière** voyage environ 1 millions de fois plus vite que l'influx nerveux !

Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter.

Ragnhildur Káradóttir et al., Nature Neuroscience 11, 450 - 456 (2008)

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

En quoi est-ce si extraordinaire ?

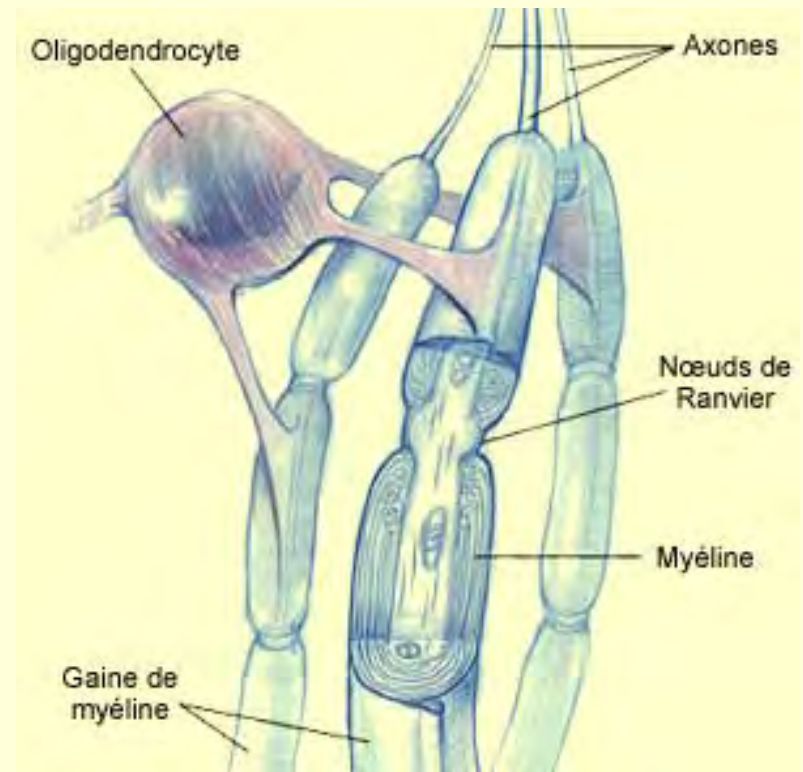


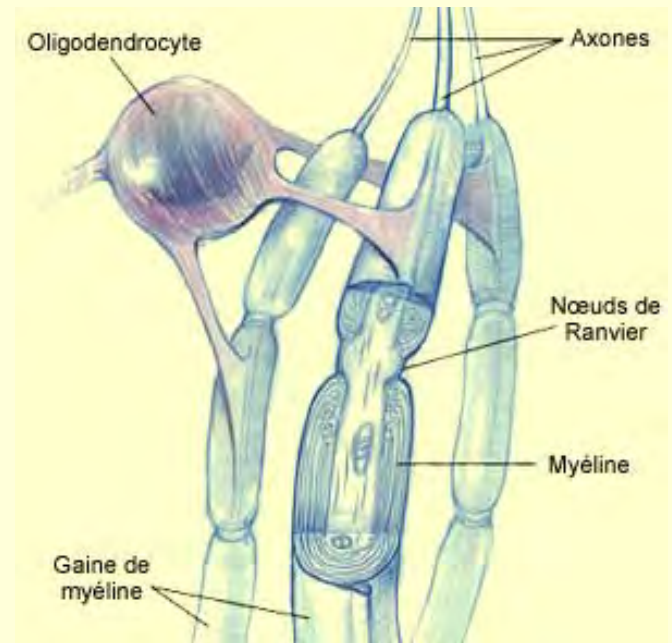
Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter.

Ragnhildur Káradóttir et al., Nature Neuroscience 11, 450 - 456 (2008)

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

Et ce n'est pas tout...





Oligodendrocytes Changing the Rules:

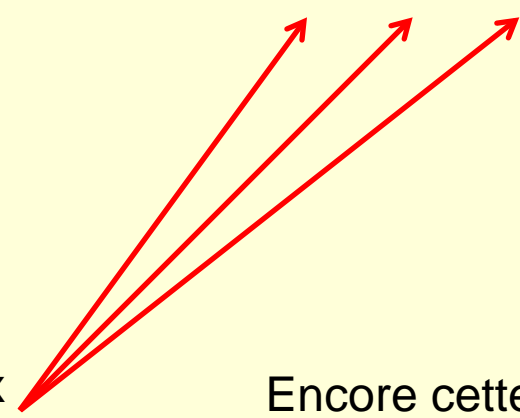
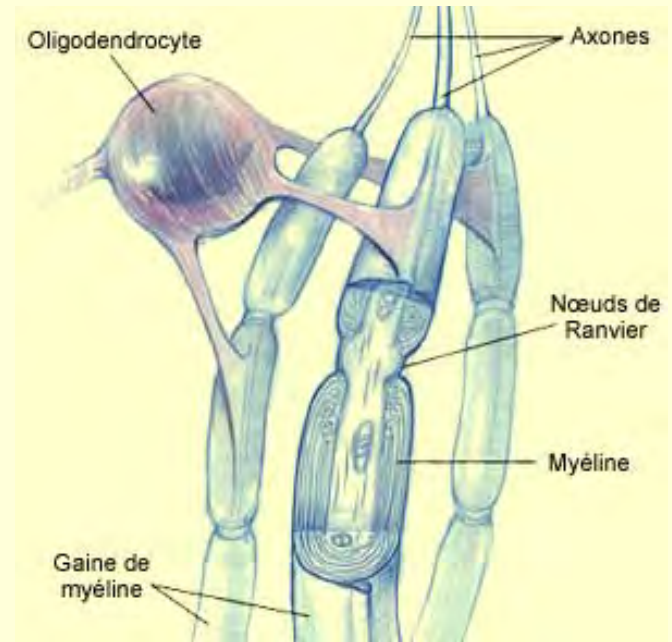
Action Potentials in Glia and Oligodendrocytes Controlling Action Potentials,

R. Douglas Fields, Neuroscientist. **2008** December; 14(6): 540–543.

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

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

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

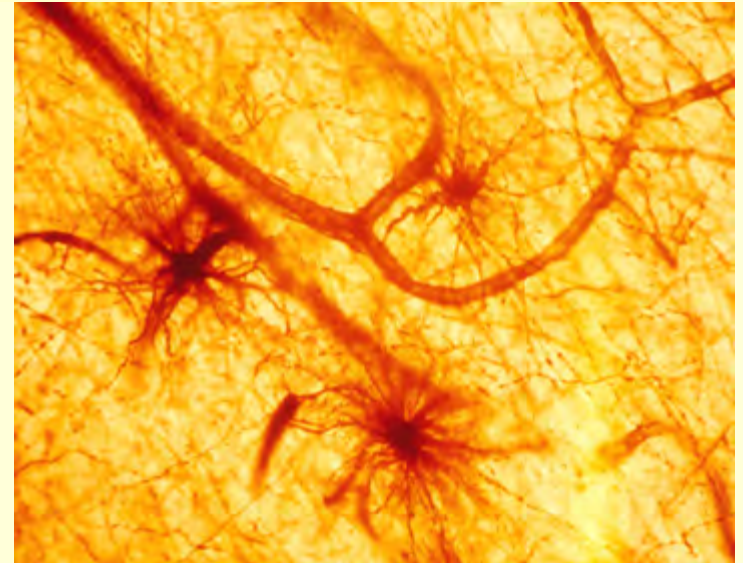
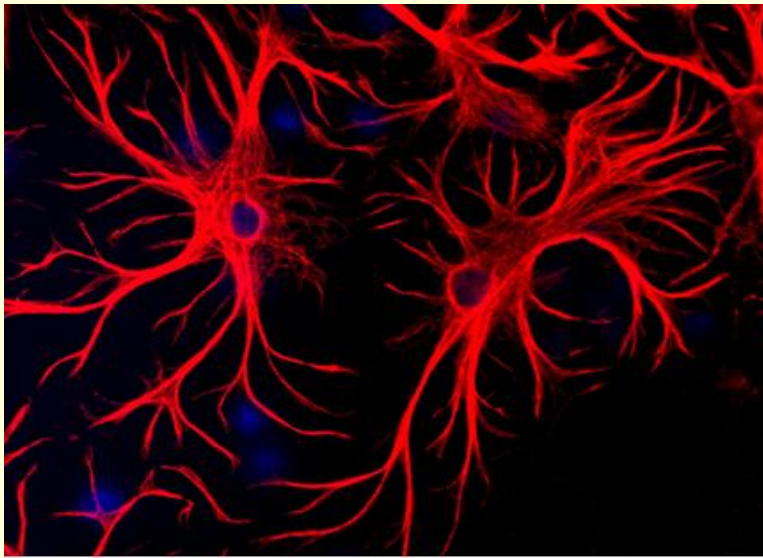
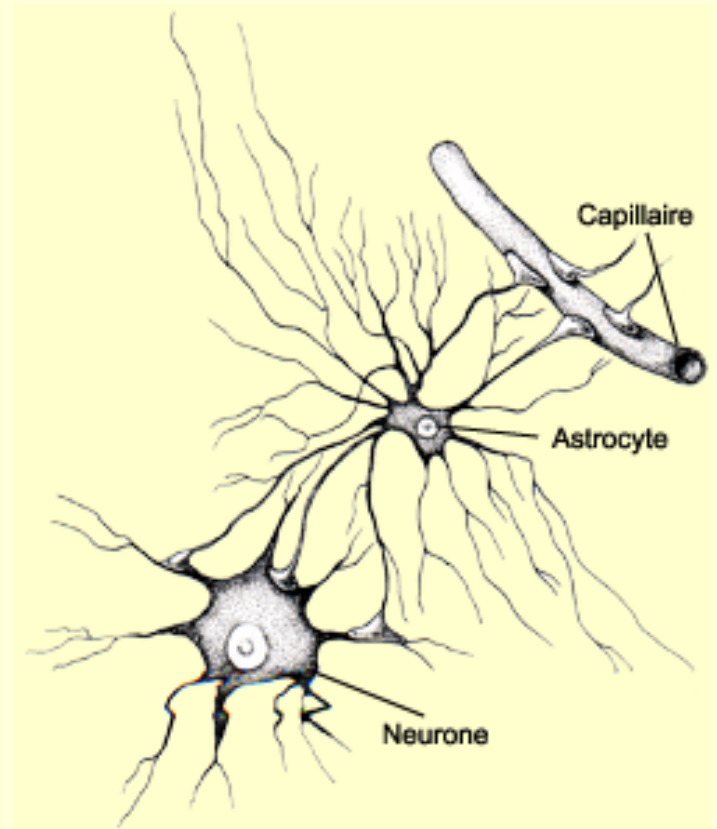


Encore cette intimité des cellules gliales avec les neurones et cette idée de synchronisation de leur activité...

Astrocytes

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

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



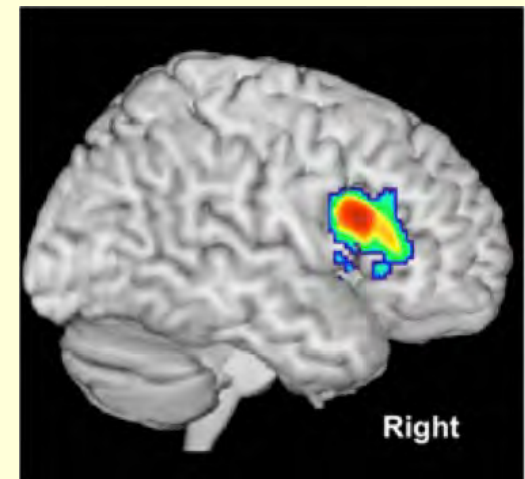
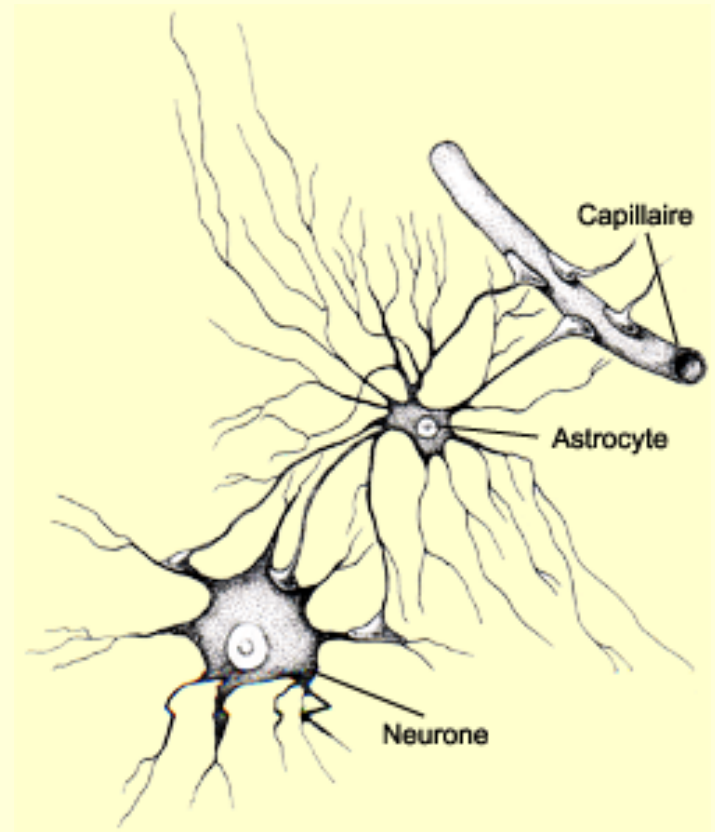
Astrocytes

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

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

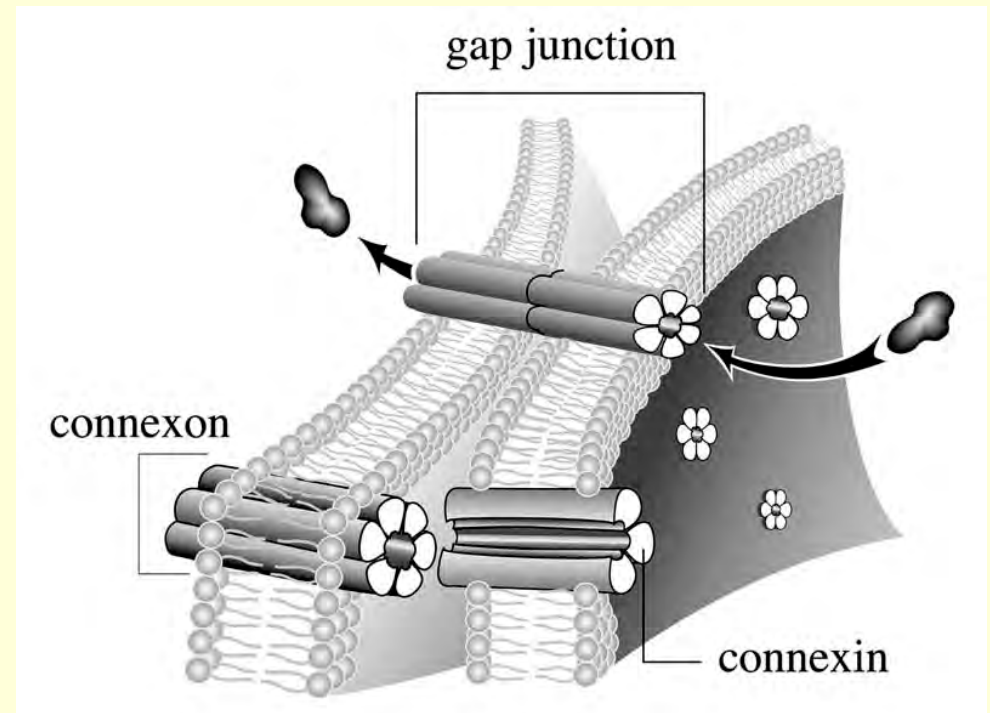
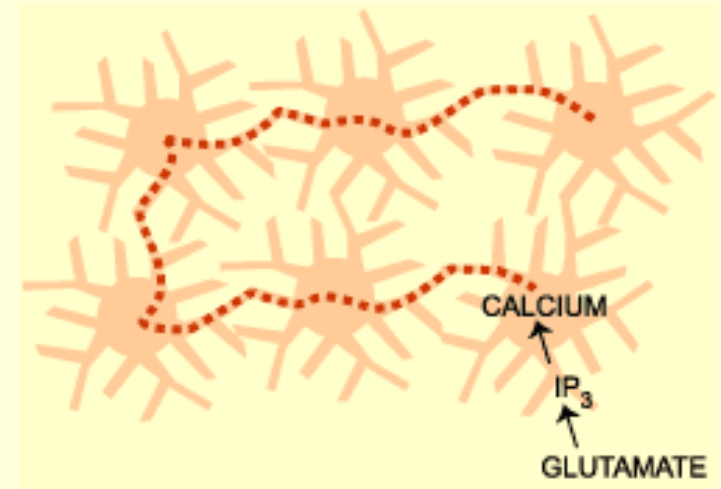
On sait qu'une activité neuronale plus intense dans une région du cerveau favorise un apport plus élevé de glucose **en activant le travail des astrocytes.**

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



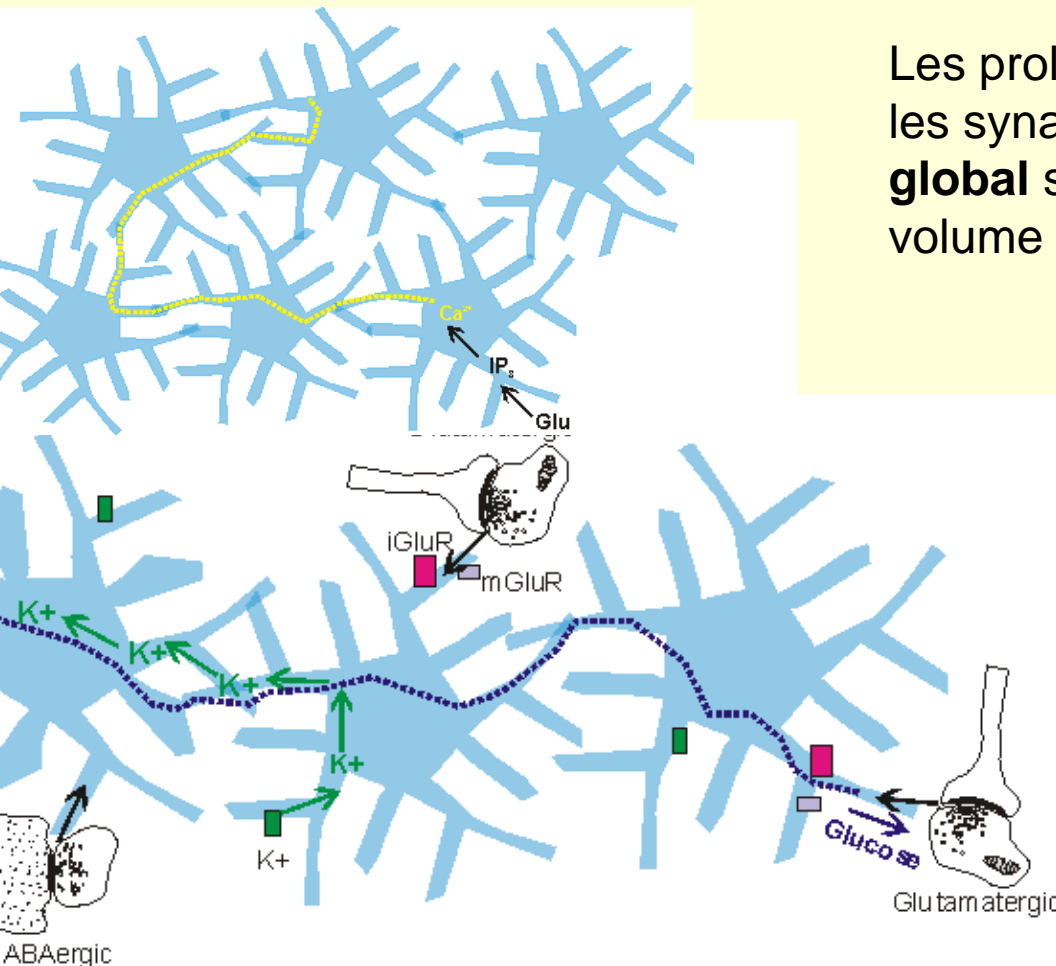
On sait que les astrocytes sont **couplés** les uns aux autres par des " gap-jonctions " à travers lesquels peuvent circuler divers métabolites.

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

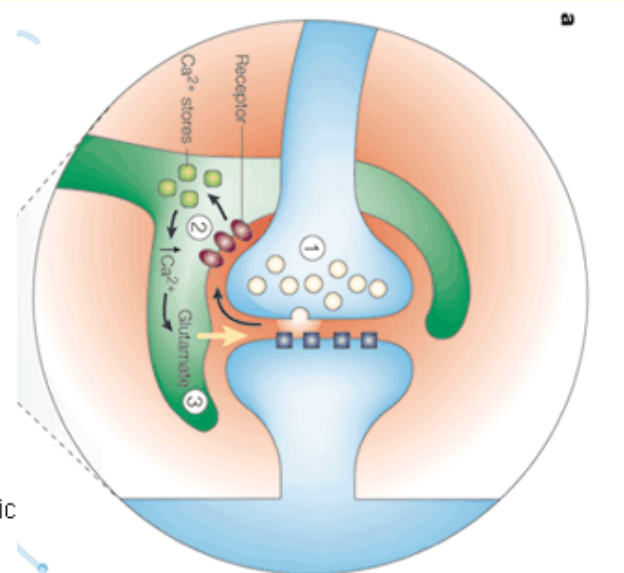


Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior,

Trends in Neurosciences, July 2013



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

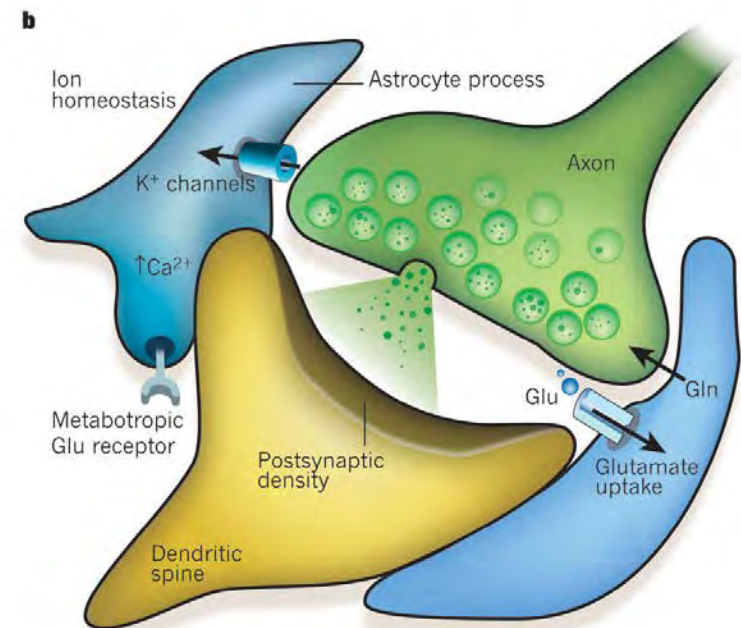
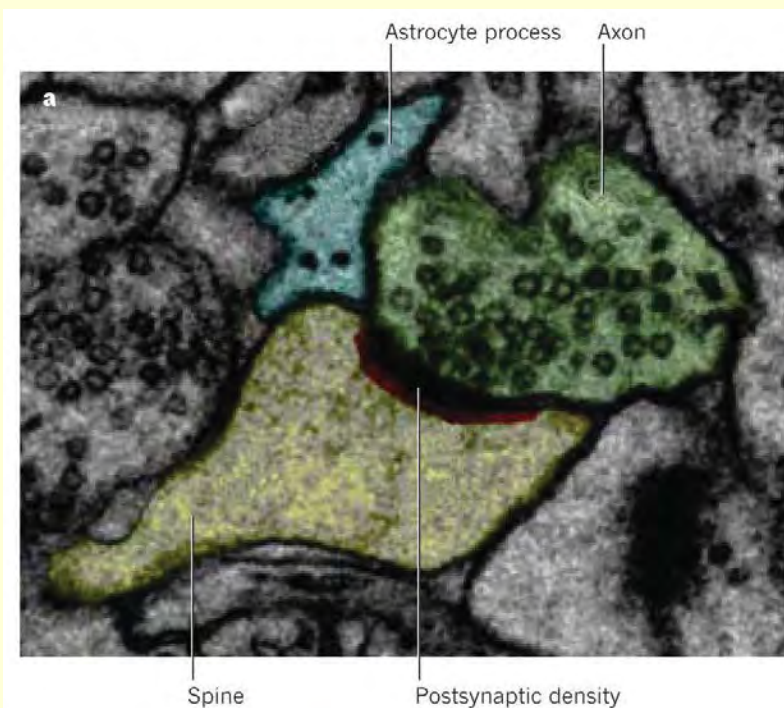


Tripartite synapses :

astrocytes process and control synaptic information,

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

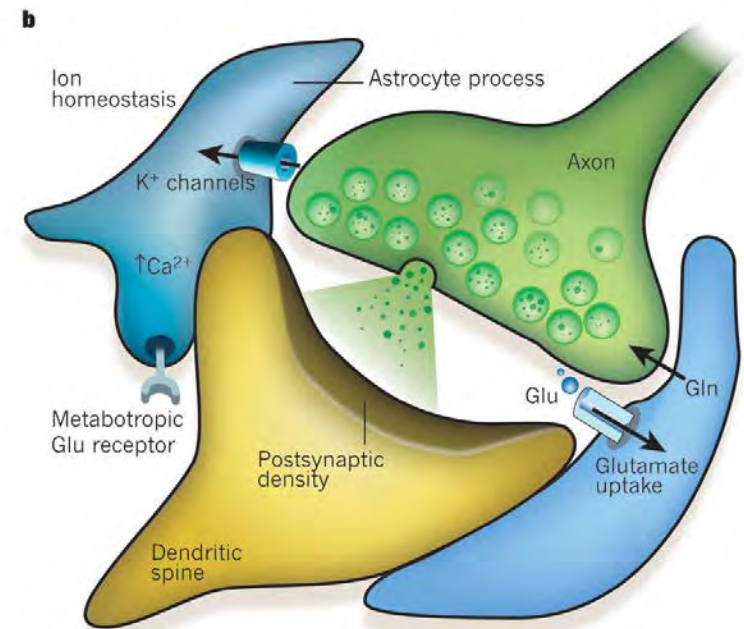
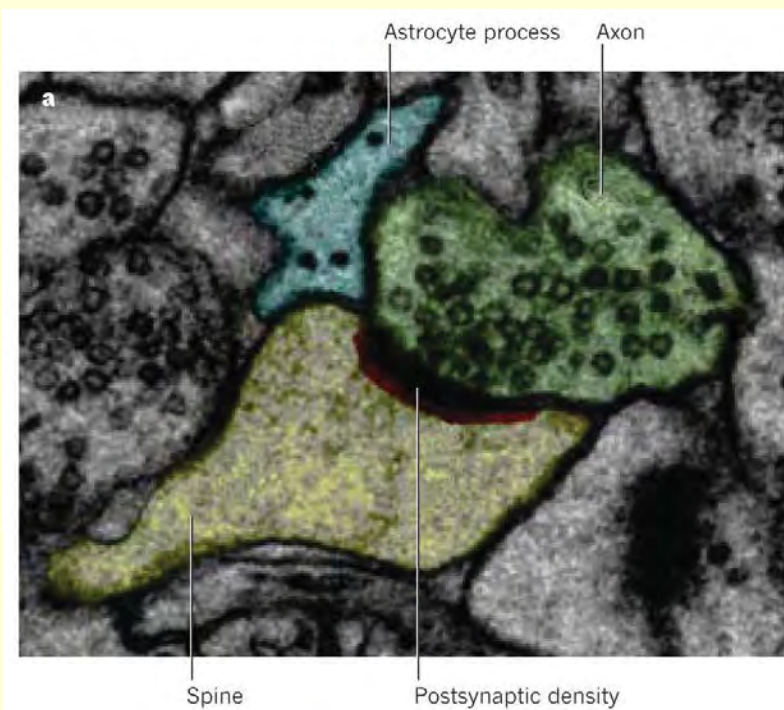
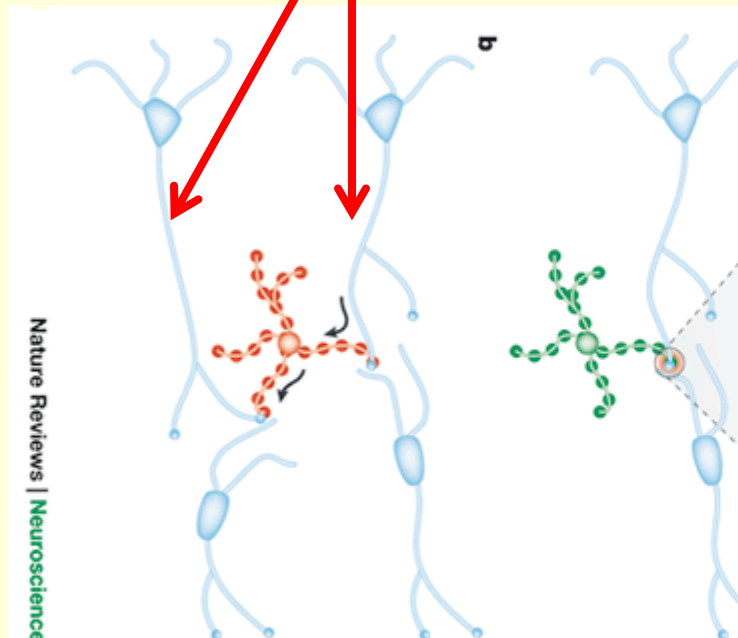
“**One human astrocyte**
(an intricate, bush-like cell)
can encompass, and therefore
influence, **two million**
synapses⁹.”



Tripartite synapses : astrocytes process and control synaptic information,

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

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



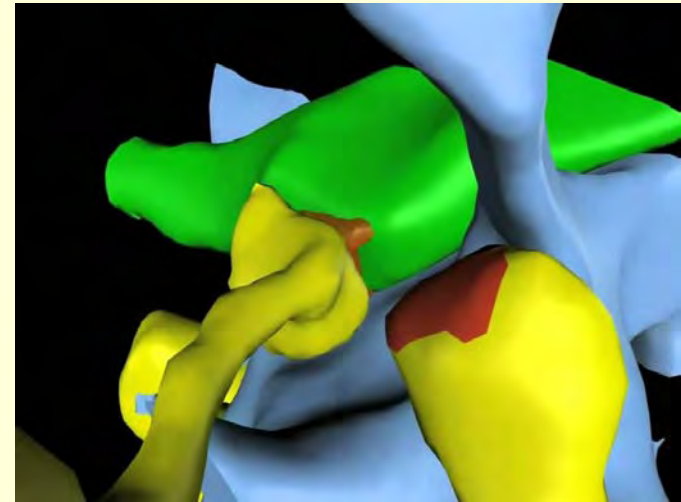
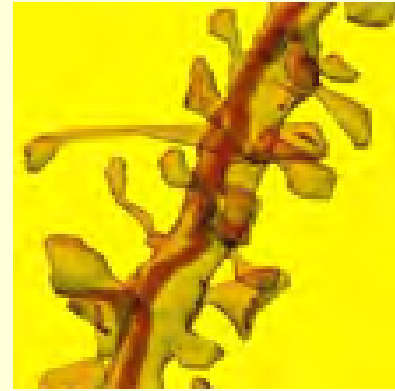
Richesse et complexité structurale du neurone

Waltz through hippocampal neuropil

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

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

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



Ultrastructural Analysis of Hippocampal Neuropil from the Connectomics Perspective

Neuron, Volume 67, Issue 6, p1009–1020, 23 September **2010**

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

Mais il y a plus... ;-)

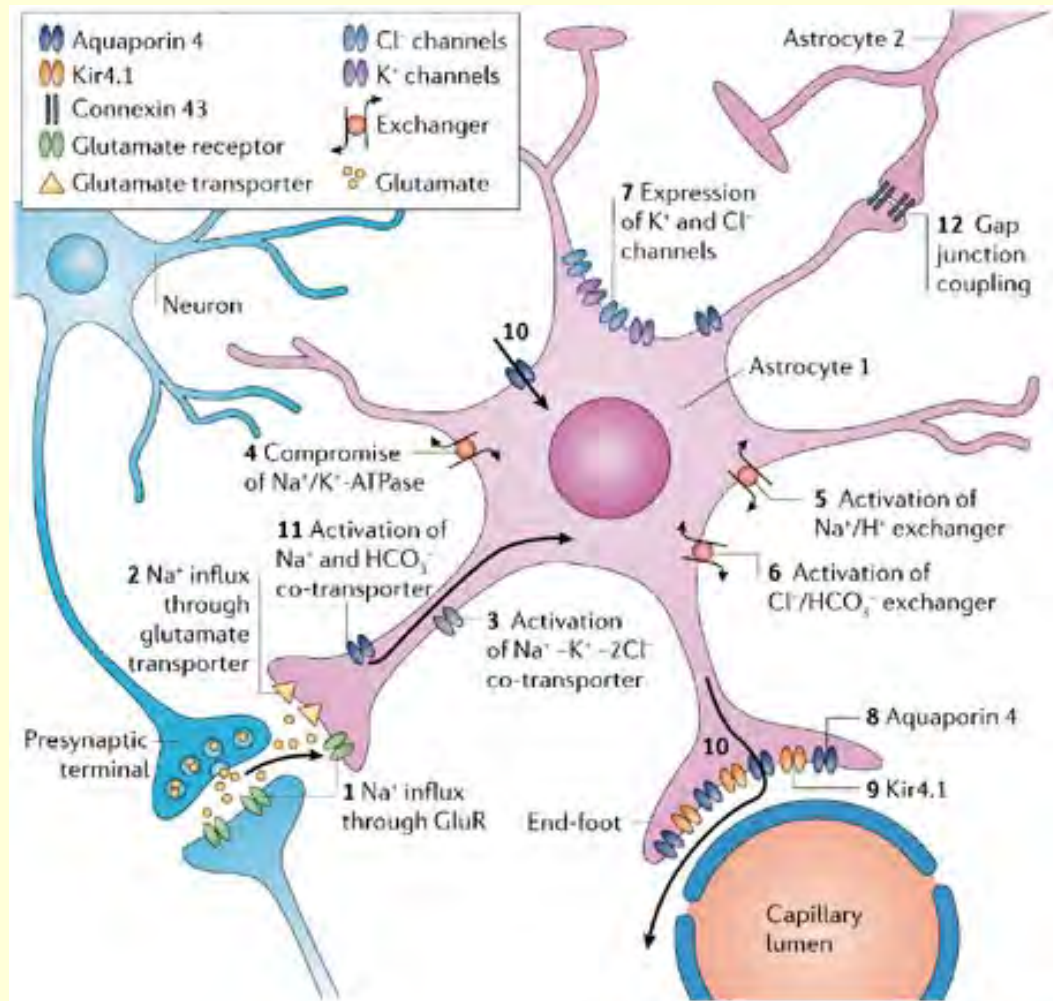
Glutamate Released from Glial Cells Synchronizes Neuronal Activity in the Hippocampus

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

4 August 2004.

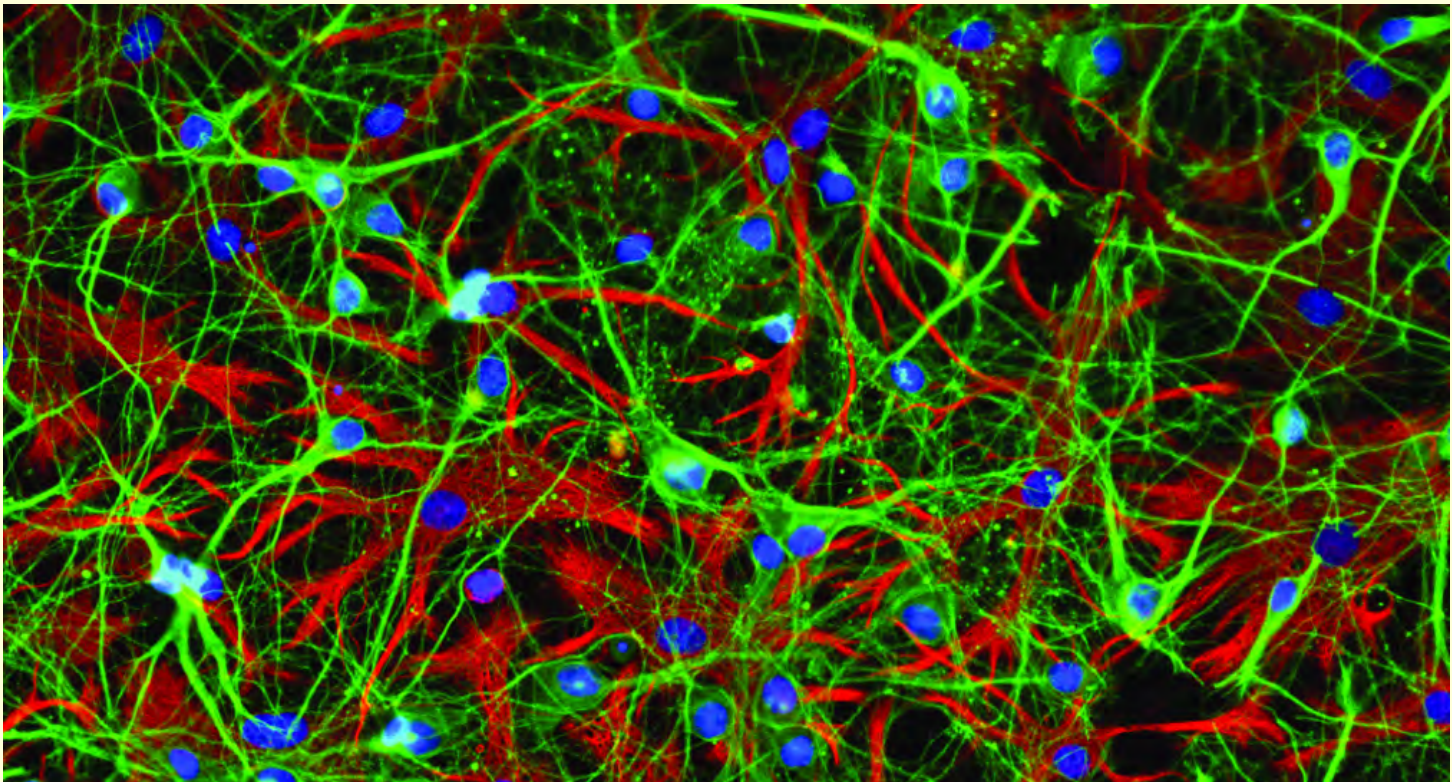
Cet article démontre que du **glutamate** relâché par des cellules gliales génère un courant transitoire

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



À cause de leur enchevêtrement avec de nombreux neurones :
possibilité pour les cellules gliales de contrôler simultanément
l'excitabilité de plusieurs neurones voisins.

Et donc, selon ces auteurs, le glutamate relâché par les cellules gliales
contribue probablement à **synchroniser** l'activité neuronale dans
l'hippocampe.



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

En guise de conclusion pour les cellules gliales...

THE
OTHER BRAIN



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

R. DOUGLAS FIELDS, Ph.D.

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

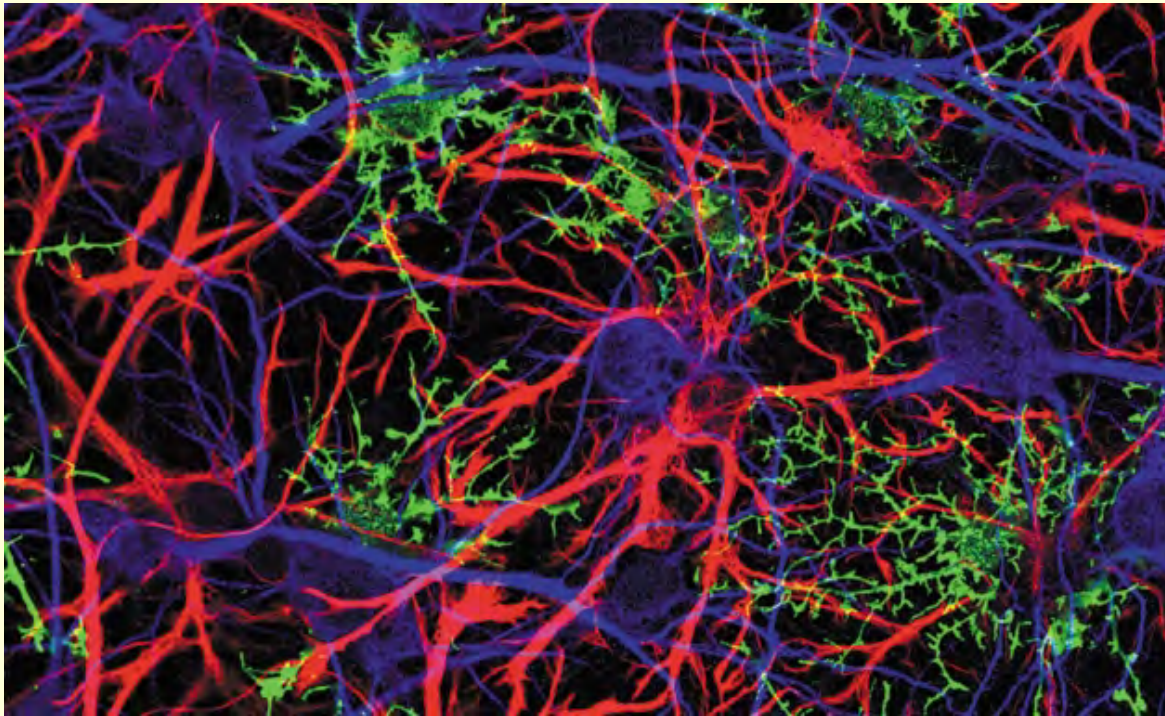
- Mo Costandi,
scientific writer

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

- Alexei Verkhratsky,
neurophysiologist,
University of Manchester

“When experts on neuronal plasticity and computational neuroscience came together with glial experts at a workshop in February (2013) [...], **our unanimous conclusion was that neurons working alone provide only a partial explanation for complex cognitive processes**, such as the formation of memories.

The complex branching structure of glial cells and their relatively slow chemical (as opposed to electrical) signalling in fact make them **better suited than neurons to certain cognitive processes**. [...] which take place over hours, days and weeks, not in milliseconds or seconds.”



Astrocytes (red) and immature **oligodendrocytes** (green), types of glial cell, intertwine with **neurons** (blue) from the brain's hippocampus.

<http://www.nature.com/news/neuroscience-map-the-other-brain-1.13654>

Nature, September **2013**

Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory

Hosuk Sean Lee et al.

Contributed by Stephen F. Heinemann, June 15, 2014 (sent for review March 10, 2014)

<http://www.pnas.org/content/early/2014/07/23/1410893111.short>

Evan Thompson :

« It's not all about the neurons: astrocytes (a kind of glial cell) are crucial for the gamma oscillations necessary for recognition memory. This study is also one of the first to show a causal relationship between gamma oscillations and cognition, not just a correlational one. »

Extraordinaire !...

Merci de votre attention !