

aviesan

alliance nationale  
pour les sciences de la vie et de la santé

ITMO Neurosciences,  
sciences cognitives, neurologie, psychiatrie

# atelier

# Les nouveaux challenges de la Neurophysiologie

11 Avril 2017

CEA  CHRU  CNRS  CPU  INRA  INRIA  INSERM  INSTITUT PASTEUR  IRD  
ARIIS  CIRAD  EFS  FONDATION MERIEUX  INERIS  INSTITUT CURIE  INSTITUT MINES-TELECOM  IRBA  IRSN  UNICANCER

## Atelier : 11 avril 2017

### « Les nouveaux challenges de la neurophysiologie »

Espace Van GOGH  
62 quai de la Rapée  
75012 PARIS

Mardi 11 avril 2017

- 9h00- 9h10 Introduction/Accueil  
Etienne Hirsch, Bernard Poulain, Marie-Laure Welter, Clément Léna et Léon Tremblay
- 9h10-9h40 Introduction, objectifs de l'atelier  
Clément Léna ou Léon Tremblay
- 9h40-10h55 **La neurophysiologie cellulaire et la complémentarité des approches électrophysiologiques, optiques et transgéniques sur les modèles animaux**  
Modérateurs : Valérie Crépel & Laure Rondi-Reig /Clément Lena
- 9h40-10h05 De Spike à spike : vers une approche optique des fonctions dendritiques.  
Stéphane Dieudonné (IBENS, Paris)
- 10h05-10h30 Étude de la dynamique des populations neuronales par des approches optiques in vivo.  
Brice Bathellier (UNIC, Gif/Yvette)
- 10h30-10h55 Exploration électrophysiologique de la dynamique populationnelle dans les représentations internes.  
David Robbe (Inmed, Marseille)
- 10h55-11h15 Pause-café
- 11h15-12h30 **Neurophysiologie des systèmes intégrés et des fonctions cognitives chez les primates**  
Modérateurs : Pascal Girard & Suliann Ben-Hamed /Léon Tremblay
- 11h15-11h40 Étude multi-échelle de la représentation sensorielle chez le primate non-humain.  
Frédéric Chavane (INT, Marseille)

- ▶ 11h40-12h05    Dynamiques neuronales des processus exécutifs.  
**Emmanuel Procyk** (SBRI, Lyon)
- ▶ 12h05-12h30    Neurophysiologie des structures profondes chez le primate non-humain et l'homme.  
**Brian Lau** (ICM, Paris)
- ▶ 12h30-14h00    Pause-Déjeuner
- ▶ 14h00-15h15    **Les approches d'investigation chez l'homme "normal" et "pathologique" au service de la neurophysiologie moderne**  
**Modérateurs : Erwan Bézard & Marie-Laure Welter**

  - ▶ 14h00-14h25    Imagerie multimodale (IRMf, DTI, VBM, etc.) et imagerie TEP au service de la neurophysiologie de l'homme normal et pathologique.  
**Stéphane Lehericy** (ICM, Paris)
  - ▶ 14h25-14h50    Neurosciences translationnelles : des bifurcations à la médecine personnalisée.  
**Viktor Jirsa** (INS, Marseille)
  - ▶ 14h50-15h15    Les nouveaux outils de la recherche à vue thérapeutique et leurs potentiels d'aide à la compréhension des processus physiopathologiques : l'exemple du Neurofeedback.  
**Guillaume Charvet** (Clinatec, Grenoble)
- ▶ 15h15-15h40    Pause-café
- ▶ 15h40-17h40    **Table ronde sur les moyens de soutenir et promouvoir la neurophysiologie en France.**  
**Bernard Poulain, Etienne Hirsch, Bernard Bioulac, Clément Léna, Léon Tremblay, Marie-Laure Welter, Guillaume Masson, Suliann Ben-Hamed, Erwan Bézard, Valérie Crépel, Laure Rondi-Reig, Pascal Girard et les intervenants de la journée**
- ▶ 17h40            Fin de l'atelier



# Introduction

La Neurophysiologie est l'étude des fonctions du système nerveux. Cette discipline vise à comprendre les phénomènes dynamiques qui sous-tendent ces fonctions à toutes les échelles ; du niveau moléculaire jusqu'au niveau le plus intégré du cerveau entier. Le siècle passé a démontré que l'analyse du fonctionnement et du dysfonctionnement du tissu nerveux progresse par l'étude de différentes espèces allant de l'homme aux espèces les plus primitives dotées de neurones. Cependant, la Neurophysiologie évolue continuellement, notamment grâce à des innovations méthodologiques qui ouvrent l'accès à de nouvelles questions. La recherche en Neurophysiologie se réinvente continuellement par les apports de nouvelles approches électrophysiologiques, optiques, génétiques, computationnelles, d'imagerie cérébrale, etc. ou par des combinaisons originales de différentes méthodologies.

L'objectif de cet atelier organisé par l'ITMO des Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie est d'exposer ce processus de renouvellement du questionnement scientifique par l'apport de nouvelles méthodes ou d'assemblages judicieux d'approches, et d'en discuter les conditions. Afin de montrer les différentes facettes de cette recherche en physiologie et pathophysiologie, nous proposons de couvrir un large champ scientifique allant de la neurophysiologie cellulaire jusqu'à la neurophysiologie de la cognition sur des systèmes intégrés complexes avec différents modèles vertébrés, notamment rongeurs et primates non-humains, et chez l'Homme. Nous donnerons la parole à 9 neurophysiologistes, dont les travaux démontrent la puissance de nouvelles approches et méthodes pour comprendre la dynamique neuronale et cérébrale. Ces présentations illustreront la diversité des échelles et des processus étudiés aujourd'hui en France, et, collectivement, esquisseront un schéma de l'emboîtement de ces processus permettant l'émergence des fonctions du système nerveux.

Le programme de cette journée, se divisera en trois 3 parties. D'abord une introduction générale de la problématique de cet atelier, suivi de 3 sessions couvrant différents aspects de la Neurophysiologie telle qu'elle se pratique dans différents modèles animaux et chez l'Homme. À la fin de la journée une table ronde permettra de discuter et débattre de la Neurophysiologie moderne, des difficultés qu'elle rencontre et des moyens d'encourager, soutenir et promouvoir l'excellence de cette recherche en France.

**Bernard Poulain, Directeur de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)**



Bernard Poulain est né en 1958, à Avallon. Il a préparé sa thèse de doctorat sur les mécanismes de régulation de l'acétylcholine sous la supervision de Ladislav Tauc et est Docteur de l'Université Pierre et Marie-Curie à Paris (1986). Il a défendu son HDR sur les mécanismes d'actions des neurotoxines clostridiales en 1996 (Université de Strasbourg).

**Il est directeur de recherche au CNRS et est actuellement co-responsable de l'équipe Physiologie des réseaux de neurones à l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives à Strasbourg (CNRS, en association à l'Université de Strasbourg).**

Les travaux de recherche de B. Poulain sont principalement dédiés à la compréhension des aspects fondamentaux de la transmission synaptique en se concentrant sur les mécanismes cellulaires et moléculaires des formes de plasticité présynaptique fonctionnelle et sur les mécanismes par lesquels des toxines bactériennes affectent la transmission synaptique ou attaquent les cellules neurales.

**B. Poulain a exercé plusieurs directions/codirections de structures. Depuis 2009, il est Directeur Adjoint Scientifique de l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS (Paris) où il est responsable des Neurosciences et Cognition. Depuis 2012, il est aussi co-directeur de l'Institut Thématique Multi-Organismes "Neurosciences et sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie" de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). En 2013 il a été élu Directeur du Neuropôle de Strasbourg.**

## **Etienne Hirsch, Directeur de l'ITMO Neuroscience, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)**



Etienne Hirsch est un neurobiologiste qui développe une recherche sur la maladie de Parkinson et les troubles apparentés. Il a obtenu une thèse de l'Université Paris VI (Pierre et Marie Curie) en 1988.

**Il est le directeur de l'institut multithématique Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie de l'INSERM et de l'alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVISAN), le directeur adjoint du centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), le chef de l'équipe "Thérapeutique expérimentale de la maladie de Parkinson" à l'ICM à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris et depuis Novembre 2014 Président du comité recherche du plan national maladies neurodégénératives.**

Son travail a pour objectif de comprendre les causes de la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson avec un focus sur le rôle des cellules gliales, de l'inflammation et de l'apoptose. Il cherche aussi à comprendre les causes de cette dégénérescence et comment elle conduit à la symptomatologie de la maladie.

Il est membre de nombreux conseils scientifiques et a été président de la Société des Neurosciences. Il a obtenu de nombreux prix dont le prix de la Tourette Syndrome Association en 1986, Prix Young researcher de l' European Society for Neurochemistry en 1990, Grand Prix de l'Académie de Sciences, Prix de la Fondation pour la recherche biomédicale « Prix François Lhermitte » en 1999, Chevalier de l'ordre des palmes académiques en 2009, Prix Raymond et Aimée Mandé l'académie nationale de médecine en 2011, élu membre de l'académie nationale de pharmacie en 2011. Il est auteur de plus de 200 articles dans des revues à comité de lecture.

## Bernard Bioulac, MD, PhD



Bernard Bioulac est Professeur Emérite à l'Université de Bordeaux et ancien Chef du Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux et de la Clinique du Sommeil du CHU de Bordeaux. Il a dirigé une Unité Mixte de Recherche du CNRS sur « La Physiologie et la Physiopathologie du Mouvement » et fut Directeur de l'Institut des Neurosciences de Bordeaux.

Pendant son clinicat en Neurochirurgie, il s'oriente, aux côtés de Jean-Didier Vincent, vers l'étude des bases neurobiologiques des grands comportements (états de vigilance, boisson, motivation...). Après des stages postdoctoraux au Collège de France (Laboratoire de Jacques Glowinski) et à l'Université de Montréal (Centre de Recherche en Sciences Neurologiques dirigé par Herbert Jasper puis Yves Lamarre), il focalise son intérêt scientifique vers l'analyse des mécanismes neuronaux impliqués dans la régulation centrale du mouvement. S'appuyant essentiellement sur le modèle du primate non-humain entraîné à des tâches motrices et cognitivo-motrices, il conduit un ensemble d'études électrophysiologiques sur les principaux secteurs corticaux et sous-corticaux impliqués dans la planification de l'action (cortex sensori-moteur, noyaux gris centraux, cortex pariétal et préfrontal). Parmi les traits saillants de son travail, il faut citer la construction et la déstructuration des messages neuronaux à compétence motrice dans les boucles cortico-sous-cortico-corticales et ce, en situations normales et pathologiques

Ainsi, par des expériences de déafférentation, il contribue à montrer comment s'édifiait la représentation centrale du mouvement (praxie) dans le cortex pariétal postérieur. Ce secteur, où l'on situe le classique «schéma corporel», correspond à un appareil neuronal de commande pour la manipulation de l'espace extrapersonnel.

Un autre apport majeur concerne les dysfonctionnements du système extra-pyramidal et la réalisation de modèles animaux mimant les principaux mouvements anormaux chez l'homme (maladie de Parkinson, dyskinésie, dystonie, hémiballisme,...).

Grâce à ces approches et dans une perspective translationnelle, A. Benazzouz, Ch. Gross et B. Bioulac proposent, dès 1993, la stimulation à haute fréquence (SHF) du noyau sous-thalamique (NST) chez le singe rendu parkinsonien par le MPTP, une substance qui détruit les neurones dopaminergiques. L'amélioration spectaculaire avec atténuation voire disparition de l'akinésie et de la rigidité conduit à transférer la SHF du NST aux patients parkinsoniens résistants et fluctuants avec les bons résultats que l'on connaît (A. Benabid, 1994).

Une telle efficacité clinique a induit une recherche destinée à comprendre les mécanismes moléculaires, cellulaires et synaptiques qui sous-tendent les effets de la SHF. Cette approche se poursuit en faisant appel à des modèles simplifiés.

Parallèlement, depuis 2007, les travaux menés chez le primate sur le rôle des neurones du cortex cingulaire antérieur dans la détection des erreurs, la gestion des conflits et les situations de doute et de vérification se sont traduits par une nouvelle stratégie thérapeutique dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC). Elle consiste à appliquer la SHF sur le striatum ventral, maillon central de la boucle limbique.

B.Bioulac est auteur ou co-auteur de quelques 330 publications internationales.

Par ailleurs, il a occupé pendant 10 ans, à l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS, la fonction de Directeur Scientifique adjoint chargé des neurosciences. De 2009 à 2012, il a assuré la co-Direction, avec Alexis Brice, de l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) « Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie » dans le cadre de l'Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN).

Il a été membre du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) et du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

Il est membre de l'Académie Nationale de Médecine.

### **Quelques références :**

Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T and Bioulac B, Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high frequency stimulation in MPTP treated monkey. Eur.J. Neurosc.1993,5 :382-389

Garcia L, Bioulac B and Hammond C, High frequency in Parkinson's disease : more or less. TINS.2005,28,4 :209-216

Michelet T, Bioulac B, Guehl D, Escola L and Burbaud P, Impact of commitment on performance evaluation in the rostral cingulate motor area. J. Neurosc.2007,27,(28) :7482-7489

Navailles S, Benazzouz A, Bioulac B and De Deurwaerdère Ph, High frequency stimulation of the subthalamic nucleus and L-3-4-dihydroxyphenylalanine inhibit in vivo serotonin release in the prefrontal cortex and hippocampus in a rat model of Parkinson disease. J. Neurosc.2010,30,6 :2356-2364

Ahmed M R, Berthet A, Bychkov E, Porras G, Li Q, Bioulac B, Carl Y T, Bloch B, Kook S, Aubert S, Dovero S, Doudnikoff E, Gurevich VV, Gurevich EV and Bezard E, Lentiviral overexpression of GRK6 alleviates L-DOPA-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *Science (Translational Medicine)*.2010,2(28) :28ra28

Chetrit J, Taupignon A, Froux L, Morin S, Bouali-Benazzouz R, Naudet F, Kadiri N, Gross C E, Bioulac B and Benazzouz A, Inhibiting subthalamic D5 receptor constitutive activity alleviates abnormal electrical activity and reverses motor impairment in a rat model of Parkinson's disease. *J.Neurosc.*2013,33(37) :14840-14849

Dupuis J P, Feyder M, Miguelez C, Garcia L, Morin S, Choquet D, Hoesy E, Bezard E, Fiso G, Bioulac B, and Baufreton J, Dopamine-dependent long term depression at subthalamo-nigral synapses is lost in experimental parkinsonism. *J.Neurosc.*2013,33(36) :14331-14341

Benazzouz A, Gross C and Bioulac B, Non-human primate : an essential building brick in the discovery of the subthalamic deep brain stimulation therapy. *Frontiers in Aging Neuroscience*.2016,7 :252-255

Michelet T, Bioulac B, Langbour N, Goillandeau M, Guehl D, and Burbaud P, Electrophysiological correlates of a versatile control system in the monkey anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex*.2016,26 :1684-1697

Bosc M, Bioulac B, Langbour N, Nguyen Th, Goillandeau M, Dehay B, Burbaud P and Michelet T, Checking behavior in rhesus monkey is related to anxiety and frontal activity. *Scientific Reports (Nature ed.)*.2017 in press

## Marie- Laure Welter, MD, PhD



Le Dr Marie-Laure Welter est neurologue, neurophysiologiste clinicienne au sein du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, spécialiste des pathologies du mouvement, en particulier dans le domaine de la stimulation cérébrale profonde appliquée aux patients souffrant de la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel ou la dystonie. Le Dr Marie-Laure Welter a développé une expertise dans la compréhension de la physiopathologie des troubles des mouvements complexes et anormaux, avec une référence particulière pour les troubles de la marche et de l'équilibre, afin d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques, notamment dans le champ de la neurochirurgie fonctionnelle avec une approche combinant l'évaluation clinique, l'électrophysiologie et l'imagerie cérébrale.

Elle développe son activité de recherche au sein de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, au sein duquel elle est responsable scientifique de la plateforme 'Physiologie et analyse du mouvement' (PANAM) et co-directrice du laboratoire commun BRAIN e-NOVATION dédié au développement de serious games pour les pathologies neuro-psychiatriques.

## Clément Léna, PhD



Après des études de physiques puis de neurophysiologie moléculaire et cellulaire à l'École Normale Supérieure, Clément Léna a effectué une thèse sur les propriétés neurophysiologiques des récepteurs nicotiques du système nerveux central, sous la direction de Jean-Pierre Changeux à l'Institut Pasteur. Il a notamment montré une action directe sur les terminaisons nerveuses de la nicotine, dont il a étudié les mécanismes, et il a contribué à l'identification moléculaire des différents types de récepteurs présents dans le cerveau mammifère. Il s'est ensuite formé à la neurophysiologie in vivo dans le laboratoire de Matt

Wilson au Massachusetts Institute of Technology en étudiant la dynamique neuronale limbique après un apprentissage émotionnel.

A son retour en France, il a étudié, en collaboration avec l'équipe de Joëlle Adrien dans le laboratoire de Michel Hamon à la Pitié-Salpêtrière, les régulations aminergiques des états de vigilance et l'existence d'une période critique postnatale pour la mise en place de ces régulations ainsi que celles du système émotionnel. En parallèle, il a développé dans l'équipe de Boris Barbour l'étude de la dynamique populationnelle dans le microcircuit du cortex cérébelleux in vivo. Plus récemment, il a démontré l'existence de boucles fonctionnelles olivo-cérébelleuses, en collaboration avec Philippe Isope à Strasbourg et Fekrije Selimi au Collège de France, et de boucles cérébello-corticales en collaboration avec Daniela Popa à l'ENS. Clément Léna est directeur de recherche INSERM, co-responsable de l'équipe Neurophysiologie de Circuits Cérébraux avec Daniela Popa à l'IBENS à Paris, et il co-dirige avec Daniel Shulz the GDR Neural-Net qui fédère une soixantaine d'équipes travaillant sur l'étude de la dynamique des réseaux neuronaux (instrumentation, neurophysiologie, modélisation).

## Léon Tremblay, PhD



Léon Tremblay est Neurophysiologiste, Directeur de Recherche au CNRS et adjoint de direction à l'Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod de Lyon.

Léon Tremblay est d'origine canadienne, né en 1962, à Alma au Québec. Il a obtenu un Doctorat en Neurosciences à l'Université Laval de Québec en 1991, en réalisant une thèse portant sur la physiopathologie de la Maladie de Parkinson (MP), sous la direction de Michel Filion, un neurophysiologiste spécialiste d'un ensemble de structures sous-corticales, les Ganglions de la Base (GB).

Ces travaux furent les premiers à être réalisés sur le modèle Primate Non-Humain (PNH) intoxiqué au MPTP. Les résultats de ces travaux sont encore maintenant très largement cités puisqu'ils ont permis d'élucider les dysfonctionnements d'activités neuronales au sein des GB qui expliquent les symptômes moteurs de la MP.

Fort de cette formation, il a par la suite entamé une série de formations postdoctorales qui l'a amené à consolider et étendre ses domaines de compétence à la Neuropharmacologie chez le Pr Jacques Glowinski au Collège de France à Paris, la Neurophysiologie des processus motivationnels et cognitifs chez Wolfram Schultz à Fribourg en Suisse et Carl Olson au Carnegie Mellon Institut de Pittsburgh aux USA. Par la suite, il a eu l'opportunité d'intégrer l'unité de recherche INSERM du Pr. Yves Agid, à l'Hôpital de la Salpêtrière et d'être recruté en 1998, comme chargé de recherche au CNRS.

Après une dizaine d'années de recherche, l'amenant à étroitement collaboré avec le Pr Jean Féger (Neuropharmacologiste), Chantale François (Neuroanatomiste) et Etienne Hirsch (Neurobiologiste), il a rejoint l'Institut des Sciences Cognitives de Lyon, dirigé par Jean-René Duhamel en 2007. Durant, ces dix années de recherche parisienne qui ont été très productive, il a revisité la Physiopathologie de la MP sur le versant des symptômes non-moteurs, les troubles exécutifs présents en début de maladie ainsi que l'apathie, dus à des dysfonctionnements des territoires des GB impliqués dans les processus cognitifs et motivationnelles. Ces travaux ont eu la reconnaissance de l'Académie Nationale de Médecine qui l'a récompensé en 2009 du Prix Aimée et Raymond MENDE pour l'ensemble de ces travaux portant sur la physiopathologie de la MP. Durant ses années à Paris, il a aussi étudié, toujours sur le modèle PNH, le rôle de sous-territoires des GB impliqués dans la production d'un ensemble de symptômes qui modélise d'autres pathologies Neuropsychiatriques comme ; le syndrome de Gilles de la Tourette, l'Hyperactivité avec troubles de l'attention ou encore les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) et l'Anxiété.

Depuis 2008, il dirige une équipe regroupant des chercheurs et cliniciens neurologues, autour d'un thème commun de recherche qui concerne la Physiopathologie de la MP et plus généralement la Physiopathologie de désordres touchant le fonctionnement des GB,

d'où le nom de son équipe ; Physiopathologie des GB : Des désordres du Mouvement aux troubles du Comportement. En combinant des approches précliniques développées sur le PNH et des approches cliniques réalisées chez les patients, ils focalisent leurs recherches translationnelles sur le rôle de la modulation dopaminergique et sérotoninergique sur les activités neuronales des circuits Cortico-BG impliqués dans différentes formes d'impulsivité (motrice, décisionnelle et motivationnelle), l'anxiété et le contrôle de la prise alimentaire. Cette équipe a été labellisée par la Fondation pour la Recherche Médicale de 2011 à 2014 et fait partie d'un consortium d'équipes financées sur le programme Laboratoire d'Excellence (Labex Cortex de 2012-19).

Léon Tremblay a publié à ce jour plus de 80 articles scientifiques, revues ou chapitres de livre et a été éditeur de 2 livres sur les Neurosciences du Système de Récompense (2009) et de la Prise de décisions (2016). Ces travaux cités plus de 8160 fois par d'autres scientifiques (dont 2860 depuis 2012), lui confère un impact facteur de 38.

(voir: <https://scholar.google.fr/citations?user=gb3cGVcAAAAJ&hl=fr&oi=ao> ).

## Guillaume Masson, PhD



Guillaume Masson, Directeur de l'Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289, CNRS & Aix-Marseille Université  
Guillaume Masson est né à Rouen en 1996. Il a obtenu son Doctorat en Neurosciences à l'Université de Provence en 1994 sur les mécanismes spatio-temporels du traitement du flux optique impliqués dans le contrôle visuel des réactions posturales et oculomotrices. Il a ensuite travaillé sur le contrôle visuel des mouvements oculaires de poursuite chez l'homme et le singe, sous la direction de Frederick A Miles au Laboratory of Sensorimotor Research du National Eye Institute (NIH). Recruté au CNRS en 1997, il a défendu son HdR à l'Université de la Méditerranée en 2004 et est Directeur de Recherche au CNRS depuis cette même année.

Il est actuellement co-responsable de l'équipe Inference in Visual Behaviours qui développe un programme de recherche interdisciplinaire sur les mécanismes de la perception visuelle active du mouvement, liant neurophysiologie, comportement et modélisation. En 2012, il a fondé l'Institut de Neurosciences de la Timone (UMR7289) qui ambitionne de fédérer plus de dix équipes de recherche et près de 150 personnes autour de l'exploration fonctionnelle du système nerveux à différentes échelles d'organisation, de la cellule au comportement. Une des missions principales de l'INT est de promouvoir les approches intégratives fonctionnelles et en particulier la neurophysiologie des petits et grands réseaux de neurones cérébraux et spinaux chez différents modèles animaux. Enfin, l'INT promeut des interactions fortes avec la recherche clinique au sein du CHU Timone autour des pathologies neurologiques et psychiatriques, des organes des sens et de l'imagerie médicale.

Les travaux de recherche de Guillaume Masson porte sur les mécanismes de l'intégration et de la segmentation des signaux visuels de mouvement. Ces mécanismes sous-tendent la perception du mouvement des objets et le contrôle des mouvements oculaires orientés vers eux. Ils sont étudiés au niveau comportemental (psychophysique, oculomotricité) et physiologique chez l'homme et le singe et théorique (inférence bayésienne). En particulier, l'un des objectifs est de comprendre comment les interactions entre populations neuronales travaillant à différentes échelles spatio-temporelles façonnent la dynamique temporelle de ces processus. Il est l'auteur de plus de 70 publications dans des revues internationales.



*La Neurophysiologie cellulaire et la  
complémentarité des approches  
électrophysiologiques, optiques et  
transgéniques sur les modèles  
animaux*

**Modérateurs :**

**Valérie Crépel**

**Laure Rondi-Reig**

**Clément Lena**

## Valérie Crépel, PhD



Valérie Crépel est née en 1964, à Paris. Elle a préparé sa thèse de doctorat sur la physiopathologie de l'ischémie cérébrale dans l'hippocampe sous la supervision de Yehezkel Ben-Ari. Elle a obtenu sa thèse en Neurosciences à l'Université Paris XI en 1992. Après sa thèse, elle a effectué un stage post-doctoral dans le laboratoire de Brian MacVicar à l'Université de Calgary (Canada). Durant cette période elle a analysé les voies de seconds messagers impliquées dans la régulation du volume astrocytaire.

**V. Crépel est directeur de recherche à l'INSERM et elle anime une équipe au sein de l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) à Marseille. Depuis plus d'une dizaine d'année, les travaux de son équipe ont pour objectif d'élucider le rôle des circuits neuronaux aberrants à la fois dans les anomalies du codage neuronal et dans la genèse des crises dans l'épilepsie du lobe temporal. Ces travaux ont donné lieu à de nombreux articles originaux et plus récemment ont permis de publier un brevet.**

V. Crépel a été membre de nombreux comités scientifiques tels que les commissions scientifiques spécialisées de l'INSERM et du CNRS, de comités AERES et HCERES, de comités ANR et du comité éthique de l'Université Aix-Marseille. Elle a également été secrétaire générale de la Société des Neurosciences Françaises. Depuis 2016, elle est présidente de la commission scientifique spécialisée des Neurosciences à l'INSERM.

### 5 RECENT PUBLICATIONS

Kourdougli N, Pellegrino C, Renko JM, Khirug S, Chazal G, Kukko-Lukjanov TK, Lauri SE, Gaiarsa JL, Zhou L, Peret A, Castrén E, Tuominen RK, Crépel V, Rivera C. Depolarizing  $\gamma$ -aminobutyric acid contributes to glutamatergic network rewiring in epilepsy. *Ann Neurol*. 2017 Feb;81(2):251-265.

Artinian J, Peret A, Mircheva Y, Marti G, Crépel V. Impaired neuronal operation through aberrant intrinsic plasticity in epilepsy. *Ann Neurol*. 2015 Apr;77(4):592-606.

Crépel V, Mulle C. Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Feb;20:83-8

Peret A, Christie LA, Ouedraogo DW, Gorlewicz A, Epszstein J, Mulle C, Crépel V. Contribution of aberrant GluK2-containing kainate receptors to chronic seizures in temporal lobe epilepsy. *Cell Rep*. 2014 Jul 24;8(2):347-54.

Trevelyan AJ, Bruns W, Mann EO, Crépel V, Scanziani M. The information content of physiological and epileptic brain activity. *J Physiol*. 2013 Feb 15;591(4):799-805.

PATENT: Method and pharmaceutical composition for use in the treatment of epilepsy. V. Crépel, C. Mulle, A. Peret. INSERM Transfert patent WO/2015/036618

## Laure Rondi-Reig, PhD



Après des études en biologie puis en Neurosciences à l'université Pierre et Marie Curie, Laure Rondi-Reig a obtenu une thèse sur le rôle du cervelet dans les apprentissages moteurs et spatiaux. Formée à la génétique comportementale pendant son séjour postdoctoral au Massachusetts Institute of Technology dans le laboratoire de S. Tonegawa, elle a été recrutée en tant que chercheuse au CNRS dans le laboratoire d'Alain Berthoz au Collège de France. Elle a ensuite installé son groupe de recherche à l'UPMC en 2007. En 2010, Laure Rondi-Reig a reçu la médaille de bronze du CNRS puis le prix FRM Iagonitzer en 2012 pour ses recherches sur le vieillissement. Laure Rondi-Reig est une experte reconnue dans l'étude de l'interaction des systèmes de mémoire dans le cadre de la navigation.

Elle a une longue expérience dans le développement d'outils comportementaux afin d'étudier l'apprentissage et la mémoire et en particulier le rôle du cervelet dans la navigation. Elle a notamment inventé un test de navigation, le Starmaze, qui permet d'évaluer la Mémoire chez le rongeur et chez l'Homme. Plus récemment, elle a réalisé, avec son équipe de recherche et en collaboration avec l'équipe d'Etienne Save et Bruno Poucet, la première démonstration de l'influence du cervelet sur le code spatial. Laure Rondi-Reig est directrice de recherche au CNRS et dirige l'équipe Cervelet Navigation et Mémoire au sein du département Neurosciences Paris Seine de l'IBPS à Paris.

## **Electrophysiologie intracellulaire et approches optiques dans l'étude de la fonction synaptique et dendritique.**

### **Stéphane Dieudonné, PhD**



Stéphane Dieudonné graduated in 1991 from the Ecole Normale Supérieure with an Agrégation in Biology-Biochemistry and a Master in Molecular and Cellular Pharmacology. He then undertook a Ph. D. in Neuroscience, under the supervision of Pr. P. Ascher, in Paris. In 1999 he obtained a permanent position at INSERM.

Realizing that imaging would become a powerful alternative to electrophysiology in neurosciences, if fast and sensitive technologies were to be developed, he spent 18 month at Simon Fraser University (BC, Canada) to acquire the necessary training and technical expertise in optics. Back in Paris he obtained a "Young Investigator" grant, from the French Ministry of Research (2002), and an HFSP grant (2003) to develop innovative acousto-optic deflectors (AOD)-based two-photon microscopy, in collaboration with French physicist Laurent Bourdieu. Combining optical engineering, electronic engineering and software programming, he supervised the implementation of a fully-interfaced random-access AOD microscope. Interactions with engineers and SMEs led to the development of an industrial prototype of random-access microscope.

Since 2005 Stéphane Dieudonné is heading an independent research team at the Ecole Normale Supérieure. His group seeks to understand the functional organization of inhibitory neuronal networks. Random-access microscopy provides the team with the possibility to map subcellular and network activity at high temporal resolution, and has proven instrumental for both lines of research.

## Résumé :

### **De spike à spike : vers une approche optique des fonctions dendritiques.**

La stratégie dominante pour l'étude des fonctions cérébrales est basée sur l'enregistrement de l'activité de neurones ou de populations de neurones pendant le comportement. Cette méthodologie assigne à chaque potentiel d'action une valeur descriptive de paramètres internes ou externes : le champ récepteur du neurone. Cependant, si le potentiel d'action représente une unité de codage et de transfert d'information, il ne dit rien sur le calcul effectué par les neurones eux-mêmes. Il est donc plus que jamais nécessaire de maintenir une ligne de recherche « bottom-up » visant à décrire les capacités computationnelles des neurones individuels. Chaque neurone est un processeur finement spécialisé effectuant une transformation complexe de ses entrées synaptiques et permettant de générer un train de potentiels d'action significatif. L'intégration dendritique des entrées synaptiques est donc le processus computationnel élémentaire du système nerveux. Au cours des deux dernières décennies, les enregistrements électrophysiologiques des dendrites par la technique de patch clamp ont mis en évidence l'existence de conductances dendritiques actives et posé les bases de la non-linéarité de l'intégration dendritique. Cependant ces techniques électrophysiologiques sont invasives, essentiellement ponctuelles et mal adaptées à l'extrême complexité de la structure tridimensionnelle des arborisations dendritiques. En conséquence, l'immense majorité des enregistrements dendritiques a été effectuée in vitro, en l'absence d'activité populationnelle, ou in vivo chez l'animal anesthésié. Depuis une décennie, nous avons développé des techniques de pointage tridimensionnel ultrarapide pour la microscopie biphotonique basées sur l'utilisation de défecteurs acousto-optiques. Je montrerai, en prenant l'exemple de la cellule de Purkinje du cervelet, comment ces méthodes d'imagerie quantitative in situ, couplées au développement de nouvelles sondes génétiquement encodées, vont ouvrir une nouvelle ère dans l'analyse des fonctions dendritiques.

# Étude de la dynamique des populations neuronales par des approches optiques in vivo.

**Brice Bathellier, PhD**



Les travaux de Brice Bathellier visent à décrypter, de manière théorique et expérimentale, le fonctionnement des réseaux centraux de l'audition et leurs interactions avec d'autres modalités sensorielles.

Entré à l'Ecole Normale Supérieure de Paris en 2000, il suit le cursus commun de Physique, puis s'oriente vers la biophysique et les neurosciences au cours d'un stage long effectué dans le laboratoire de neurophysiologie de l'Université de Vienne où réalise une étude expérimentale et théorique sur la dynamique d'organes sensoriels très

particuliers, les poils filiformes de l'araignée, qui permettent la détection des signaux hydrodynamiques générés par les proies. Il poursuit sa formation interdisciplinaire dans le master (DEA) Interface Physique-Biologie (Paris). Dans ce cadre, il rejoint brièvement le laboratoire de Pierre-Marie Lledo à l'Institut Pasteur, où il se forme à la simulation de réseaux neuronaux et développe un modèle des oscillations rapides du bulbe olfactif, dont plusieurs prédictions seront validées expérimentalement par l'équipe Lledo.

Le bulbe olfactif reste le sujet d'étude de sa thèse effectué en co-tutelle entre un laboratoire expérimental (Alan Carleton) et un laboratoire théorique à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, et soutenue en 2007. Au cours de sa thèse, il a l'occasion de poursuivre son travail de modélisation et surtout de se familiariser avec les techniques d'enregistrement multi-unitaires qui lui permettent de réaliser une évaluation détaillée de la dynamique des populations de neurones principaux du bulbe olfactif de la souris, durant la perception d'une odeur, ainsi que des principes de codage potentiellement associés.

Cette étude l'incite à porter sa recherche vers les réseaux centraux impliqués dans la perception sensorielle, en particulier au niveau cortical. Après un court postdoc dans le laboratoire de Matthew Larkum où il réalise la première étude de l'intégration dendritique dans les cellules pyramidales du cortex olfactif, il retourne à Vienne en 2009, mais cette fois à l'Institute of Molecular Pathology (IMP) dans l'équipe de Simon Rumpel, pour appliquer les nouvelles techniques d'imagerie calcique multi-photon au décodage large échelle de l'activité du cortex auditif chez la souris. Il démontre que l'enregistrement simultané de centaines de neurones dans le cortex permet de mettre à jour des ensembles coordonnés de neurones qui encodent l'information auditive d'une manière très non-linéaires, semblable sous certain aspect, au propriétés de codage discrètes des réseaux attracteurs de Hopfield.

À son retour en France, il est recruté en 2013 en tant que chargé de recherche et directeur d'équipe dans l'Unité Neurosciences Information et Complexité, futur département de l'Institut des Neurosciences Paris-Saclay qui ouvrira à la fin 2018. Grâce à l'imagerie du senseur calcique GCamp6 dans de larges champs de neurones du cortex auditif de la souris vigile, son équipe est parvenue à identifier les représentations neuronales des modulations d'amplitude des sons. Les résultats obtenus, publiés en 2016 dans Nature Communications, expliquent pourquoi deux sons de même fréquence mais dont l'amplitude varie de manière croissante ou décroissante sont perçus de manière très divergente. Cet effet est par exemple crucial pour discriminer une note de piano (amplitude décroissante) d'une note de violon (amplitude croissante). D'autres études de son équipe s'intéressent à l'intégration multisensorielle, auditive-visuelle ou olfactive-tactile, dans les réseaux du cortex.

## **Résumé :**

Comprendre le fonctionnement du cerveau passe par l'observation des dynamiques complexes de larges ensembles neuronaux pendant la perception, l'exécution ou la planification d'actions ainsi que l'apprentissage de nouvelles situations ou tâches. L'imagerie calcique multiphotonique a émergé ces dernières années comme une technique de choix pour enregistrer l'activité de plus d'un millier de neurones en parallèle dans le cerveau de souris vigile, éventuellement impliquées dans une tâche comportementale, sur des échelles de temps pouvant aller jusqu'à plusieurs jours. Je résumerai dans ma présentation les méthodologies associées à cette technique ainsi que son application, en particulier dans mon équipe, pour décoder l'activité neuronale accompagnant la perception sensorielle.

## Exploration électrophysiologique de la dynamique populationnelle dans les représentations internes.

### David Robbe, PhD



David Robbe est chargé de recherche INSERM et il dirige l'équipe "fonctions et dynamiques neuronales des ganglions de la base" à l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED, Marseille). David Robbe a obtenu une thèse en Neurosciences à l'Université Montpellier II en 2002 sur les mécanismes moléculaires contribuant à la plasticité synaptique (une propriété fondamentale des connexions neuronales qui leur permet de varier leur force et qui sous-tend nos capacités d'apprentissage et de mémorisation).

Entre 2003 et 2008, pour mieux comprendre la relation entre cerveau et mémoire, il se forme aux techniques qui permettent d'enregistrer et d'analyser l'activité de populations de neurones chez le rongeur en comportement (Rutgers University, USA). Une de ses découvertes principales concerne la compréhension du mécanisme par lequel le THC (le principe actif du cannabis) perturbe la mémoire à court terme.

En 2008, il monte une équipe de recherche à Barcelone pour étudier les mécanismes neuronaux contribuant aux apprentissages moteur. En 2011, il obtient un financement Avenir pour continuer ses recherches à Marseille au sein de l'INMED. En 2013, il obtient un poste de chargé de recherche (CR1) à l'INSERM et un financement ERC-consolidateur pour son projet Neurokinematics.

## Résumé :

Institut de Neurobiologie de la Méditerranée, INSERM U910, Aix-Marseille University, Marseille, France

One of the major challenge of modern neuroscience is to understand the neural bases of sensorimotor learning and control, that is, the capacity to learn and execute actions according to the specific constraints of given situations or environments. The striatum, a subcortical region that integrates input from the entire neocortex and reward-related dopaminergic signals, has long been suspected to be a critical determinant of such essential function. Still despite decades of research and knowledge gathered from various experimental models and pathological situation (especially from the study of Parkinson disease), how this brain region contributes to sensorimotor learning and control is still highly debated and subject to various, sometimes contradictory, hypotheses.

During my presentation, I will present results from electrophysiological recordings and perturbation experiments in rodents challenged in new tasks specifically designed to capture the essence of sensorimotor learning/control. These results suggest that the striatum basic function is to work as a “super integrator” that continuously monitors actions execution. We hypothesize that this monitoring function is crucial both for learning new motor sequences and constraining how well-learned actions are executed.



*Neurophysiologie  
des systèmes intégrés  
et des fonctions cognitives  
chez les primates*

**Modérateurs :**

**Pascal Girard**

**Suliann Ben-Hamed**

**Léon Tremblay**

## Pascal Girard, PhD



Pascal Girard, CR1 INSERM, travaille au Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CERCO) à Toulouse, il est titulaire de l'HDR.

Electrophysiologiste de formation, il a travaillé de façon quasi exclusive chez le singe, s'intéressant aux fonctions des connexions cortico-corticales dès sa thèse dirigée par Jean Bullier. Pour aborder cette question, il a couplé des enregistrements électrophysiologiques à des techniques d'inactivation par le froid. Il s'est également intéressé à la vitesse de traitement de l'information visuelle (mesures de

latences, catégorisation de scènes naturelles).

Depuis quelques années, toujours chez l'animal, il s'est tourné vers le domaine de l'intégration visuo-auditive et l'implant cochléaire dans l'équipe de Pascal Barone. Il a également développé un modèle de marmouset en comportement pour aborder la question des déficits cognitifs liés à l'âge (en collaboration avec l'équipe de Caroline Fonta)

### Sélection de publications :

Girard P, Bullier J. Visual activity in area V2 during reversible inactivation of area 17 in the macaque monkey. *J Neurophysiol.* 1989;62(6):1287-1302.

Girard P, Lomber SG, Bullier J. Shape Discrimination Deficits During Reversible Deactivation of Area V4 in the Macaque Monkey. *Cereb Cortex.* 2002;12(11):1146-1156.

Hupe JM, James AC, Payne BR, Lomber SG, Girard P, Bullier J. Cortical feedback improves discrimination between figure and background by V1, V2 and V3 neurons. *Nature.* 1998;394(6695):784-787.

Arcizet F, Jouffrais C, Girard P. Natural textures classification in area V4 of the macaque monkey. *Exp Brain Res.* 2008;189(1):109-120.

Girard P, Koenig-Robert R. Ultra-Rapid Categorization of Fourier-Spectrum Equalized Natural Images: Macaques and Humans Perform Similarly. *PLoS ONE.* 2011;6(2):e16453.

Sadoun, A., Strelnikov, K., Bonté, E., Fonta, C. and Girard, P. Cognitive impairment in a young marmoset reveals lateral ventriculomegaly and a mild hippocampal atrophy: a case report. *Sci. Rep.* 5, 16046.(2015)

Marx, M., P. Girard, B. Escude, P. Barone, B. Fraysse and O. Deguine. Cochlear implantation feasibility in rhesus macaque monkey: anatomical and radiological results. *Otol Neurotol* 34(7) e76 (2013)

Juan C, Cappe C, Alric B, Roby B, Gilardeau S, Barone P, Girard P. The variability of multisensory processes of natural stimuli in human and non-human primates in a detection task. *PLoS One.* 2017 Feb 17;12(2):e0172480.

## Suliann Ben-Hamed, PhD



Normalienne de formation, Suliann Ben Hamed effectue sa thèse au Collège de France, dans le laboratoire de Neurophysiologie de l'Action et de la Perception, dirigé par Alain Berthoz, de 1996 à 1999. Elle effectue ensuite un premier post-doctorat en Italie, à l'Université de Médecine de Parme, puis un second post-doctorat à l'Université de Rochester, aux Etats-Unis. En 2002, elle est recrutée au CNRS et rejoint l'Institut des Sciences Cognitives (Lyon), créé et dirigé par Marc Jeannerod. Aujourd'hui directrice de recherche au CNRS, elle pilote depuis 2008 une recherche indépendante portant

sur l'étude des bases neurales de la perception et de l'action.

Sa recherche porte sur la façon dont le cerveau représente l'espace qui nous entoure, la façon dont il l'explore et la façon dont il nous permet d'interagir avec lui. Plus spécifiquement, elle étudie les bases neurales de la représentation de l'espace, de l'attention spatiale, du comportement oculomoteur et des leurs déficits ainsi que les bases neurophysiologiques de l'intégration multisensorielle et de la prédiction sensorielle. Ses travaux portent en particulier sur la compréhension du rôle du cortex pariétal et du cortex préfrontal dans ces fonctions. Ses travaux sont interdisciplinaires, associant enregistrements multi-électrodes (une méthodologie qui permet d'avoir accès aux fonctionnements du cerveau à l'échelle microscopique des neurones uniques et à l'échelle mésoscopique des ensembles neuronaux) et imagerie fonctionnelle chez le primate non-humain (qui permet d'avoir accès au fonctionnement du cerveau à l'échelle macroscopique des réseaux fonctionnels) et neurosciences computationnelles (qui permet de tester des hypothèses, formaliser des prédictions mais également analyser des données de haute-dimensionnalité, telles que celles recueillies dans l'équipe).

Un des axes développés porte sur les interfaces cerveau-machine cognitives. Parmi les résultats phares de l'équipe dans ce domaine est la démonstration de l'accès en temps réel au foyer attentionnel des sujets et l'utilisation de cet accès en temps réel pour l'amélioration de la fonction attentionnelle, grâce à l'utilisation du neurofeedback. Un autre axe important porte sur les mécanismes neuronaux sous-jacents à la réorganisation fonctionnelle des réseaux corticaux après apprentissage ou après lésions. Tous ces travaux ont un fort potentiel préclinique.

Ces recherches sont financées de façon régulière par plusieurs sources de financement, parmi lesquelles l'Agence nationale pour la recherche (ANR), le European research council (ERC), le CNRS et AVIESAN ainsi que par des Fondations privées telles que la Fondation de France (FF) et la Fondation pour la recherche médicale (FRM).

## **Etude multi-échelle de la représentation sensorielle chez le primate non-humain**

**Frédéric Chavane, PhD**



Frédéric Chavane, DR2 CNRS, est chef de l'équipe InViBe à l'Institut de Neurosciences de la Timone (UMR 7289). Il est un expert des mécanismes corticaux de traitement de l'information visuelle au niveau microscopique par des enregistrements intracellulaires (thèse en 1999 avec Pr Y Frégnac) et au niveau mésoscopique par l'imagerie optique (post-doctorat 1999-2002 avec le Pr A. Grinvald, Weizmann Institute, boursier Marie Curie). En 2003, il rentre au CNRS et mets sur pied la seule plateforme d'imagerie optique chez le singe éveillé en Europe (il n'existe que 3 dans le monde à nos jours).

Depuis sa thèse, la thématique de recherche qu'il développe repose sur l'étude du rôle fonctionnel des interactions cortico-corticales dans le traitement et la représentation de l'information visuelle. Il a publié plus de 30 articles, dans des journaux tels que Science, Nature, Neuron, Nature Communication, eLife. Récemment, en collaboration avec les ophtalmologistes de son groupe, il a proposé d'utiliser les connaissances fondamentales acquises dans la façon dont le système visuel représente le monde extérieur pour comprendre et améliorer le fonctionnement des rétines artificielles. Cet effort a récemment été récompensé par le prix de la fondation de l'œil 2014 (Fondation de France). Pour finir, Frédéric Chavane est également investi dans la formation et l'enseignement puisqu'il co-dirige le programme doctoral en Neurosciences d'Aix-Marseille Université soutenue par les fonds A\*MIDEX.

## Résumé :

L'intégration de l'information visuelle par le système visuel est traditionnellement décrite comme une succession d'étapes de traitement hiérarchiques opérés sur des entrées stationnaires (par exemple des stimuli centrés sur une position fixe du champ visuel). Ainsi, de la rétine au cortex visuel primaire puis supérieur, les champs récepteurs extraient très rapidement des informations de plus en plus complexes et spécialisées. Les approches théoriques montrent effectivement que de simples modèles de cascade de filtres linéaire-non-linéaire permettent de rendre compte assez fidèlement des propriétés des champs récepteurs testés avec de tels stimuli stationnaires. Cependant, en condition naturelle, les entrées sensorielles sont intrinsèquement dynamiques et non-stationnaires dans de multiples dimensions (espace visuel, orientation, direction...). De manière surprenante, nous ne savons que peu de chose sur la façon dont le système visuel analyse un simple objet en mouvement le long d'une trajectoire par exemple. Une telle séquence d'activation en différentes positions visuelles va engendrer une succession de vagues d'activations hiérarchiques le long du système visuel. Nous savons maintenant que chacune des activations de cette séquence va également être relayée par des propagations d'activité au sein d'une même aire (intra-cortical) ou entre ces aires (inter-cortical), générant ainsi des interactions au sein de cartes rétinotopiques. Une raison pour laquelle ces traitements multiplexés n'ont été que rarement étudié est double. Premièrement sur le plan conceptuel car cela demande à admettre l'existence d'un traitement dépassant le cadre d'une activation séquentielle centrée sur une position stationnaire, le champ récepteur. Deuxièmement sur le plan technique car il faut pouvoir enregistrer l'activité propagée au sein des cartes corticales à l'échelle mésoscopique.

Dans cette présentation je montrerais l'intérêt de combiner les informations acquises à différentes échelles par électrophysiologie classique, matrice d'électrode multiples et

## Dynamiques neuronales des processus exécutifs

### Emmanuel Procyk, PhD



Emmanuel Procyk est directeur de recherche au CNRS et chef de l'équipe « Neurobiologie des Fonctions Exécutives » à l'institut Cellule Souche et Cerveau (Inserm U1208). Neurophysiologiste de formation il a réalisé une thèse dirigée par Jean-Paul Joseph dans le laboratoire de Marc Jeannerod. Après un stage à l'Institut Neurologique de Montréal avec Michael Petrides, il a effectué un stage post-doctoral chez Patricia Goldman-Rakic à l'université de Yale. Il a été recruté au CNRS en 2002.

Ses travaux visent à comprendre les mécanismes par lesquels le cerveau organise, planifie, et adapte le comportement. E. Procyk est spécialiste de l'anatomie et des fonctions du cortex préfrontal chez les

primates. Les travaux de son équipe impliquent en particulier la pharmacologie, les enregistrements électrophysiologiques unitaires, et l'électrocorticographie chez le singe en comportement, ainsi que l'imagerie chez l'Homme et le singe. Plus récemment ses recherches ont impliqué différentes approches computationnelles pour formaliser les fonctions d'adaptation des décisions et leurs implémentation au sein des réseaux du lobe frontal. Ses travaux ont particulièrement révélé les dynamiques neuronales au sein du cortex frontal lors de l'apprentissage par essai-erreur et en lien à la prise de décision volontaire, et comment en particulier le cortex cingulaire contribue à la construction des motivations de l'action volontaire.

L'équipe « Neurobiologie des Fonctions Exécutives » est actuellement impliquée dans plusieurs recherches comparatives chez les primates humains et non-humains visant à renforcer la transposition des savoirs obtenus chez le singe. L'équipe est membre du Labex CORTEX de Lyon, affiliée au réseau FondaMental, et a obtenu le label FRM équipe en 2016. E Procyk est actuellement co-directeur avec Martine Meunier du Groupement De Recherche BioSimia (CNRS GDR #2003) « Recherche Biomédicale française en immunologie, infectiologie et neuroscience, et primates non-humains », groupement multidisciplinaire qui vise à structurer, potentialiser et raffiner les recherches sur le primate non-humain en France, et qui fédère plus de 50 équipes de recherches.

## Résumé :

Gérer l'incertitude provoquée par les changements plus ou moins prévisibles de l'environnement requiert d'être flexible et d'ordonner nos décisions en séquences adaptées. La neuropsychologie chez l'Homme et le singe a montré dès le 19<sup>ème</sup> siècle que le cortex préfrontal a un rôle très particulier dans la gestion de cette flexibilité. Les concepts de planification, de mémoire de travail, d'organisation hiérarchique du comportement, de fonctions exécutives ont été depuis longtemps associés à cette région du lobe frontal. Mais ce sont les enregistrements électrophysiologiques chez le singe en comportement qui ont permis dès les années '70 de donner une première description dynamique et neuronale des fonctions cognitives dites supérieures. Ces dernières années, les recherches sur les bases neuronales des fonctions exécutives ont énormément évoluées en particulier avec l'avènement de la neuroéconomie, des neurosciences computationnelles, et de nouvelles technologies permettant d'aborder non seulement la complexité des mécanismes implémentés par le cortex frontal mais aussi sa place dans des réseaux corticaux à plus large échelle, et en interactions avec les systèmes neuromodulateurs. Cette présentation reprendra rapidement certaines des découvertes majeures dans le domaine, basées sur la neurophysiologie chez le singe. On présentera ensuite, sur la base des recherches de notre équipe sur la prise de décision et l'apprentissage par essai erreur, l'évolution récente du domaine vers une combinaison fructueuse entre sciences computationnelles et neurophysiologie qui amène à de nouveaux concepts sur les bases neuronales de la prise de décision et de l'adaptation. Nous verrons comment la neurophysiologie actuelle permet de revisiter les concepts de dynamique des processus cognitifs, et comment l'on peut utiliser ces savoirs pour simuler ces processus. La neurophysiologie chez le singe permet aussi une translation assez directe des savoirs vers la neurobiologie humaine et les études parallèles chez les deux espèces ont permis de potentialiser l'acquisition des connaissances sur l'organisation fonctionnelle du lobe frontal. De nouvelles approches couplées à l'électrophysiologie et à l'imagerie sont en développement qui promettent une vision plus systémique des mécanismes et dynamiques des fonctions exécutives.

# Neurophysiologie des structures profondes chez le primate non-humain et l'homme.

## Brian Lau, PhD



Brian Lau holds a B.A. in neurobiology from the University of California, Berkeley (1998) and a Ph.D. in neural science from New York University (2007), where his thesis work focused on the neural basis of decision-making. Following graduation, he was a Helen Hay Whitney postdoctoral fellow at Columbia University from 2007-2012. He moved to the Brain and Spine Institute in Paris, France as a principal investigator in 2012.

Dr. Lau's research focuses on the role of the basal ganglia in movement and cognitive control. His research combines fundamental investigations in animal models with clinical investigations in patients undergoing deep brain stimulation surgery for treating movement disorders including Parkinson's disease, all aimed at determining how neural activity within complex basal ganglia circuits contributes to our ability to learn and control our habitual actions.

## Résumé

I will discuss neurophysiological approaches to understanding deep brain structures. I will focus on new tools and approaches that have not to date been frequently applied in primate studies of deep brain structures. In particular, I will highlight approaches that enable recording or manipulating circuits with cell-type and connectional specificity. I will also touch briefly on neurophysiological recording in deep brain structures in humans.



*Les approches d'investigation chez  
l'homme normal et pathologique au  
service de la Neurophysiologie  
moderne*

**Modérateurs :**

**Erwan Bézard**

**Marie-Laure Welter**

## Erwan Bézard, PhD



Erwan Bézard, DR1 INSERM, âgé de 47 ans, est l'auteur ou le coauteur de plus de 230 publications dans le domaine de la neurobiologie, dont la plupart sont sur la maladie de Parkinson et les troubles connexes. Membre du Top 1% des neuroscientifiques les plus cités (facteur H = 64), il est surtout connu pour ses travaux sur les mécanismes de compensation qui masquent la progression de la maladie de Parkinson (1996-2005), sur la physiopathologie des dyskinésies induites par la lévodopa (2001-actuellement) et enfin sur les mécanismes responsables de la mort neuronale au cours de

l'évolution de la maladie de Parkinson (2010-actuellement).

Ces travaux sont menés dans une optique translationnelle, à savoir qu'ils transforment les progrès de la recherche fondamentale en stratégies thérapeutiques visant à atténuer les symptômes (approche palliative) et / ou ralentir la progression de la maladie (approche curative). A cet égard, il se définit comme un « traducteur », positionnement intellectuel que l'on retrouve tant dans l'activité de son équipe de recherche (n=30 personnes) qu'au sein de l'unité de recherche CNRS-Université de Bordeaux qu'il a créée et dirige, l'Institut des maladies neurodégénératives (IMN - n = 130 personnes).

L'IMN associe recherche fondamentale, préclinique et clinique dans le but de développer de nouvelles approches thérapeutiques des maladies neurodégénératives en facilitant la recherche translationnelle du laboratoire au lit du patient. Outre ses fonctions à Bordeaux, Erwan est également professeur invité à l'Académie chinoise des sciences médicales (Beijing, Chine) où il a mis en place et gère un centre de primatologie expérimentale à la base de la spécificité de son laboratoire bordelais. Il siège au conseil scientifique d'organisations internationales telles que la Movement Disorders Society et la Fondation Michael J. Fox. Il est rédacteur en chef adjoint de deux journaux scientifiques majeurs, *Neurobiology of disease* et *Synapse* et siège aux conseils de rédaction de nombreuses autres revues de neurobiologie.

Enfin, Erwan est aussi un entrepreneur, étant administrateur de Motac Neuroscience (UK) et Plénitudes SARL (France) ainsi qu'un consultant actif auprès de l'industrie pharmaceutique dans le domaine des troubles du mouvement.



## **Imagerie multimodale (IRMf, DTI, VBM, etc) et imagerie TEP au service de la Neurophysiologie de l'homme normal et pathologique.**

### **Stéphane Lehericy, PhD**



Stephane Lehericy is director of the Centre de NeuroImagerie de Recherche - CENIR (Centre for NeuroImaging Research) in the Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM). He is Professor of Neuroradiology in the Salpêtrière hospital. He is also co-director of the Centre d'Acquisition et de Traitement des Images - CATI (Director: JF Mangin) and in was charge of MRI affairs for the French Society of Radiology until 2015.

He completed his PhD in basic neuroscience with Pr Yves Agid (INSERM U678, Paris) and his post-doc in functional neuroimaging at SHFJ-CEA in Orsay with Pr Denis Le Bihan. He spent around three years at the Centre for Magnetic Resonance Research / University of Minnesota (Pr Kamil Ugurbil).

His scientific interest is in the study of normal and abnormal motor control in movement disorders such as dystonia, Parkinson's disease and essential tremor. His focus is on the functional organisation of the human motor system. He has contributed to the understanding of the functional and anatomical circuitry of the basal ganglia and of network dysfunction in movement disorders using multimodal MRI including fMRI and DTI.

## Résumé :

La neuroimagerie, et particulièrement l'IRM et la tomographie à émission de positrons (TEP), est devenue un outil incontournable des neurosciences en raison de sa capacité à étudier le cerveau humain normal et pathologique. L'IRM anatomique, ou structurelle, est utilisée pour l'étude de la morphologie cérébrale, des liens entre la structure du cerveau et le développement, l'apprentissage ou la fonction cérébrale. Elle permet également de relier les changements structurels du cerveau et les signes cliniques observés dans les pathologies cérébrales. De nombreuses approches quantitative se développent qui donnent des informations sur la microstructure cérébrale. L'IRM de diffusion est la seule technique qui montre les connexions anatomiques du cerveau à l'aide de la tractographie. L'IRM fonctionnelle permet d'étudier le fonctionnement du cerveau normal et pathologique de plus en plus précisément ainsi que les interactions fonctionnelles entre régions distantes aussi bien lors de la réalisation de tâches cognitives qu'au repos. L'IRM fonctionnelle a permis des progrès considérables dans le domaine des sciences cognitives. La TEP étudie le métabolisme, la neurotransmission, l'inflammation et détecte de nombreuses molécules pathologiques intracérébrales (tels que les dépôts amyloïde ou de protéine tau). Autour d'exemples, cette présentation va détailler l'apport des différentes approches utilisées en imagerie pour comprendre le fonctionnement du sujet normal, leurs applications dans les pathologies du système nerveux et présenter les nouvelles voies de recherche qui se dessinent.

# Neurosciences translationnelles : des bifurcations à la médecine personnalisée

## Viktor Jirsa, PhD



Viktor Jirsa est Directeur de Recherche au CNRS et spécialiste en neurosciences computationnelles. Il est pionnier dans la modélisation du cerveau au grand échelle. Son activité de recherche est orientée sur la compréhension de fonctionnement du cerveau et ses maladies, notamment avec le but d'apporter des solutions innovantes pour traiter l'épilepsie. Son parcours scientifique a allié la modélisation mathématique, la neuroinformatique, et la clinique. Son intérêt scientifique est l'étude des principes d'auto-organisation et de

formation de profils spatio-temporaux des réseaux à l'échelle du cerveau. Il a coordonné et développé plusieurs projets internationaux autour la thématique de modélisation du cerveau, notamment le projet Cerveau Virtuel.

Viktor Jirsa a étudié physique et philosophie à l'université de Stuttgart en Allemagne. De 1999 à 2005 il était Professeur en Systèmes Complexes et Sciences du Cerveau et Professeur agrégé de Physique à Florida Atlantic University aux États-Unis. De 2006 à 2011 il était Directeur de Recherche CNRS et chef d'équipe Neurosciences théorique à l'Institut des Sciences du Mouvement UMR6233 à Marseille en France. En 2012 il a créé avec Patrick Chauvel l'UMR1106 AMU-Inserm, Institut de Neurosciences des Systèmes à l'Université d'Aix-Marseille, Marseille, France. Depuis 2014 il dirige l'Institut de Neurosciences des Systèmes et codirige la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) «EPINEXT» 'Epilepsies et troubles de l'excitabilité Neuronale ».

Viktor Jirsa est membre de plusieurs conseils scientifiques. Il a obtenu de nombreux prix dont le prix François Erbsmann en 2001, le prix de carrière distingué par la Société nord-américaine de psychologie du sport et de l'activité physique en 2004, et le prix de chercheur de l'année 2004-2005 de Florida Atlantic University. Il est auteur de plus de 130 articles dans des revues à comité de lecture.

## Résumé :

Au cours de la dernière décennie, nous avons démontré que la fusion entre l'information structurelle du cerveau humain, spécifique à un individu, et les modèles mathématiques (ou systèmes dynamiques), permet de construire des modèles de réseaux de neurones biologiquement réalistes et qui ont une valeur prédictive au-delà du pouvoir explicatif de chaque approche, de façon indépendante.

Les nœuds de ces réseaux représentent des modèles de population neuronale, dérivés de la physique statistique du champ moyen, expriment l'activité d'ensemble du système via des variables collectives. Cette approche a été appliquée avec succès à la modélisation de la dynamique de l'état de repos chez des cerveaux humains individuels sains, ainsi que dans des cas cliniques, tels que l'AVC et l'épilepsie.

Ici, je vais illustrer les réseaux neuronaux en prenant l'exemple de l'épilepsie : en utilisant la technique de l'IRM de tenseur de diffusion (DTI), nous reconstruisons des matrices de connectivité structurelle personnalisée de chez des patients humains épileptiques. Les sous-groupes de régions cérébrales générant des crises chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire, sont appelés zones épileptogènes (EZ). Au cours de ces crises, l'activité paroxystique n'est pas limitée à l'EZ, mais peut recruter d'autres régions du cerveau et se propager à travers d'autres grands réseaux cérébraux, qui comprennent des régions qui ne sont pas nécessairement épileptogènes.

L'identification de l'EZ est cruciale pour les candidats à la neurochirurgie, et nécessite des critères sans ambiguïté qui évaluent le degré d'épileptogénicité des régions cérébrales.

L'analyse de stabilité des ondes de propagation fournit un ensemble d'indices permettant de quantifier ce degré d'épileptogénicité, et de prédire les conditions dans lesquelles ces crises se propagent aux régions non-épileptogènes, expliquant ainsi les réponses à la stimulation électrique intracérébrale dans les zones épileptogènes et non-épileptogènes.

Ces résultats fournissent une orientation dans l'évaluation pré-chirurgicale de l'épileptogénicité, basée sur des signatures électrographiques dans les électroencéphalogrammes intracérébraux, et ont déjà été validés dans des essais cliniques à petite échelle. L'exemple de l'épilepsie souscrit bien à la valeur prédictive des modèles de réseaux neuronaux personnalisés à grande échelle.



# Les nouveaux outils de la recherche à vue thérapeutique et leurs potentiels d'aide à la compréhension des processus physiopathologiques : l'exemple du Neurofeedback.

## Guillaume Charvet, PhD



Guillaume Charvet is currently Head of Medical Devices Development Lab within CEA/LETI/CLINATEC® in Grenoble (France), with the mission to specify, develop and integrate innovative medical devices in response to medical needs.

M. Charvet is a research engineer and his technological research activities are oriented towards the field of neuroprosthetics and neuromodulation devices. In particular, he was involved in many projects in the field of neuroengineering such as the development of the BioMEA® electrophysiological instrument dedicated for recording and stimulation on 256 Microelectrode array (MEA) for the neural networks studies and, since 2008, the management of a project to develop an active implantable medical device named WIMAGINE® dedicated of a chronic ElectroCorticoGram (ECoG) recording on 64 channels for a Brain Computer Interface project, which the goal is to provide the proof that it is possible to control complex effectors, such as a 4-limb exoskeleton, thanks to brain activity monitoring and decoding, to open new opportunities to motor disabled. He authored 12 publications and holds 5 patents.



## Résumé :

Au sein du CEA/LETI/CLINATEC, un projet d'Interface-Cerveau-Machine est mené depuis 7 ans pour développer une plateforme destinée à évaluer l'usage de systèmes de suppléance fonctionnelle du handicap moteur sévère dans le cadre d'essais cliniques. Le projet BCI (Brain-Computer-Interface) a pour objectif, de faire la preuve de concept qu'un sujet tétraplégique pourra piloter, après apprentissage, des effecteurs complexes tels qu'un exosquelette 4 membres via la mesure de son activité cérébrale. Ce projet a nécessité un développement technologique important avec la réalisation d'un dispositif implantable actif de mesure de l'activité corticale (ElectroCortiGramme - ECoG) nommé WIMAGINE®, d'algorithmes capables de décoder en temps-réel les signaux ECoG et d'un exosquelette 4-membres.

Le dispositif implantable WIMAGINE® [1] a été développé pour réaliser la mesure de signaux corticaux (ElectroCorticoGramme: ECoG) grâce à 64 électrodes. Les données ECoG sont transmises sans fil à un terminal (via des antennes situées dans un casque) relié à des PCs pour en extraire des prédictions de mouvements et les convertir en temps réel en commandes des membres de l'exosquelette. Le dispositif WIMAGINE® est conforme à l'ensemble des normes des Dispositifs Médicaux Implantables Actifs nécessaires pour satisfaire aux Exigences Essentielles de la Directive Européenne concernant les DMIA (93/42/CEE et 90/385/EEC).

Des algorithmes innovants de décodage des signaux d'ECoG [2] permettront au sujet de commander l'exosquelette à son rythme. L'approche originale est basée sur une analyse tensorielle des signaux neuronaux pour leur traitement simultané dans plusieurs domaines (fréquentiel, temporel et spatial). Des tests précliniques ont été réalisés et ont démontré l'efficacité du pilotage continu en 3 dimensions de la trajectoire d'une main en temps réel.

L'autorisation de démarrer le protocole de recherche clinique « BCI et tétraplégie » a été reçue de la part de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP). Le processus de recrutement des sujets tétraplégiques est en cours [3]. L'un des challenges sera de mettre en place un processus d'apprentissage au contrôle BCI adapté à chaque patient, basé sur l'entraînement à la réalisation de tâches mentales d'imagination motrice et sur le feedback donné au patient afin de faciliter le processus de plasticité cérébrale.

## REFERENCES

- [1] C. Mestais, G. Charvet, F. Sauter-Starace, M. Foerster, D. Ratel, and AL. Benabid, "WIMAGINE: Wireless 64-Channel ECoG Recording Implant for Long Term Clinical Applications", accepted in *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, Jan 2015.

- [2] A. Eliseyev and T. Aksenova, "Stable and artifact-resistant decoding of 3D hand trajectories from ECoG signals using the generalized additive model", *J. Neural Eng.* 11 (2014) 066005 (13pp)
- [3] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT0255052>

Le projet BCI a reçu des financements de la part de l'ANR – Institut Carnot, Fondation Motrice, Fondation Nanosciences, Fondation de l'Avenir, Fond de dotation Clinatec, ASSYSTEM, KLESIA and Fondation Philanthropique Edmond J. Safra.









