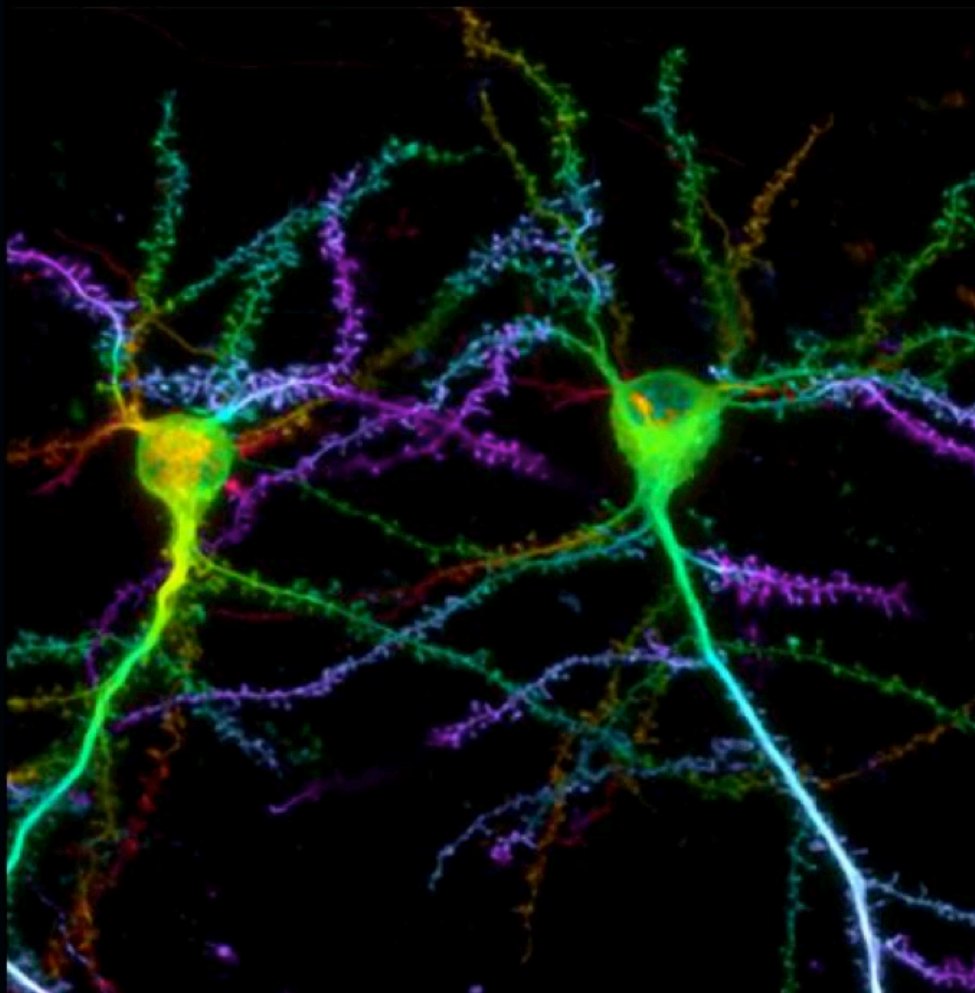




FAITS MARQUANTS 2016



Neurone exprimant la neuroligine-1 biotynillée marquée avec de la streptavidine monomérique fluorescente, dans la région CA1 d'une tranche organotypique d'hippocampe de souris. Noter la présence de neuroligine dans les épines dendritiques. Le code couleur représente la profondeur dans l'échantillon.
© I Chamma, O Thoumine, IINS Bordeaux



FAITS MARQUANTS 2016

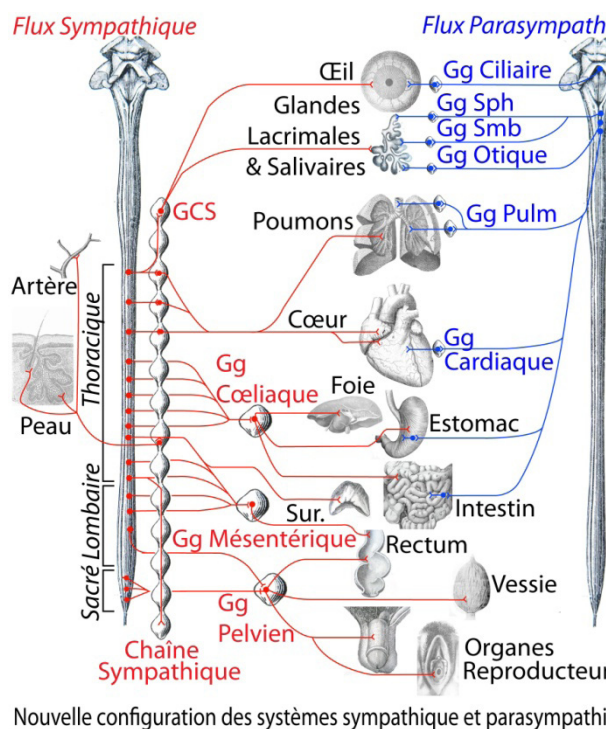
Pour élaborer ces “faits marquants 2016”, les membres du Conseil d’Administration de la Société des Neurosciences ont sélectionné quelques publications parmi les plus remarquables dans leur discipline. Les magnifiques découvertes présentées ici témoignent de la vitalité des Neurosciences françaises, et de la réalité de l’avancement des connaissances dans toutes les branches des Neurosciences, grâce aux chercheurs en France. Bien d’autres articles auraient mérité d’être dans cet échantillon !

Pour la sélection 2017, tous les membres de la Société des Neurosciences sont invités à envoyer les articles qu’ils ont “écrit ou lu” au secrétariat de la Société des Neurosciences (highlights@societe-neurosciences.fr) avec la mention “fait marquant, pour sélection ultérieure”.

Renversement d'un dogme anatomique : les nerfs «parasympathiques» pelviens sont sympathiques <i>Reversal of an anatomic dogma: the sacral autonomic outflow is sympathetic</i> Espinosa-Medina I et al, Science	6
Manipuler la peur par une stimulation en boucle-fermée du cortex préfrontal <i>Manipulating Fear with a closed-loop stimulation of prefrontal cortex</i> Dejean C et al, Nature	7
Les mitochondries sont essentielles à la mémoire <i>Mitochondria are essential to memory</i> Hebert-Chatelain E et al, Nature	8
Un nouveau gène associé aux troubles du spectre autistique <i>A new gene associated with autism spectrum disorder</i> Caubit X et al, Nature Genetics	9
Curiosité : implication des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine <i>Nicotinic acetylcholine receptors promote curiosity</i> Naudé J et al, Nature Neuroscience	10
Les petits ARNs jouent un rôle de commutateur dans l'apparition de la puberté <i>MiRNAs flip the switch for the production of hypothalamic GnRH before puberty</i> Messina A et al, Nature Neuroscience	11
Les récepteurs de l'adénosine aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer <i>Adenosine receptors at early stages of Alzheimer disease</i> Viana da Silva S et al, Nature Communications	12
Contrôle du mouvement : Quels sont les mécanismes neuronaux permettant de nous arrêter immédiatement ? <i>Arkyvallid neuron: a new player for action inhibition !</i> Mallet N et al, Neuron	13
Aux origines des erreurs de décision en situation d'incertitude <i>Characterizing the origin of decision errors under uncertainty</i> Drugowitsch J et al, Neuron	14
Comment trouver son partenaire synaptique ? <i>How to find your synaptic partner ?</i> Telley L et al, Neuron	15
La Testostérone pour Réparer la Myéline <i>Testosterone for Myelin Repair</i> Bielecki B et al, Proc Natl Acad Sci USA	16
Quand la dopamine s'invite dans le contrôle de la peur généralisée <i>Fear generalization: a subtle control by dopamine signaling in the extended amygdale</i> De Bundel D, Mol Psychiatry	17
L'activité collective d'un réseau de neurones peut-elle se résumer au couplage entre ses parties et le tout ? <i>Can the collective activity of a neural network be summarized by the coupling of its parts to the whole ?</i> Gardella C et al, eNeuro	18
Des corps nucléaires qui font rythmer l'expression des gènes sur 24 heures <i>Nuclear bodies driving the rhythmic expression of genes over 24 hours</i> Torres M et al, ELife	19
Quand nos a priori biaisent nos décisions <i>How prior preferences determine decision-making frames and biases in the human brain</i> Lopez-Persem A et al, ELife	20

Renversement d'un dogme anatomique : les nerfs «parasympathiques» pelviens sont sympathiques

Le système nerveux autonome module en permanence l'activité des organes vitaux en fonction des besoins du corps. Il est, depuis un siècle, divisé en deux parties : sympathique, émanant de la moelle thoraco-lombaire, en charge —selon une conception un peu simplificatrice mais utile—des adaptations au stress (fuite, combat), et parasympathique, émanant du bulbe et de la moelle sacrée, en charge des fonctions restauratrices (repos, digestion). Cette description se heurte à toute sorte de complications au niveau pelvien : le fonctionnement du colon descendant, du rectum, de la vessie et des organes génitaux cadre mal avec la dichotomie sympatho/parasympathique et le ganglion pelvien, du fait qu'il reçoit une double innervation, lombaire et sacrée, est considéré comme « mixte » sympathique et parasympathique, une bizarrerie unique dans l'anatomie générale du système nerveux autonome. Nous avons revisité cette question en définissant génétiquement les neurones sympathiques et parasympathiques et montré que les neurones autonomes sacrés et pelviens sont en fait tous sympathiques. Le système nerveux autonome se répartit donc en un système parasympathique associé aux nerfs crâniens exclusivement, et un système sympathique associé aux nerfs spinaux, sacrés inclus. C'est dans ce cadre anatomique, nouveau et simplifié, que devront être interprétées les données anciennes et futures sur les circuits viscéraux pelviens et la physiologie des fonctions rectale, vésicale et sexuelle.



Référence : **The sacral autonomic outflow is sympathetic.**

Espinosa-Medina I, Saha O*, Boismoreau F, Chettouh Z, Rossi F, Richardson WD, Brunet JF. Science 354:893-897 (2016) * co-first authors*

Reversal of an anatomic dogma: the sacral autonomic outflow is sympathetic

The autonomic nervous system, which modulates the activity of vital organs, is classically divided into a thoracolumbar sympathetic outflow (involved in « fight or flight » responses) and a « cranio-sacral » parasympathetic outflow (involved in “rest and digest” states). This division sits awkwardly with the innervation of pelvic viscera (rectum, bladder, and sexual organs) whose functions are difficult to analyze along the lines of a sympathetic/parasympathetic dichotomy, and which are innervated by a strangely “mixed” pelvic ganglion, part sympathetic, part parasympathetic, on the account that it receives a dual thoracic and sacral input. We revisited this question by defining differential genetic signatures for sympathetic and parasympathetic neurons and found that all sacral and pelvic autonomic neurons are in fact sympathetic. The autonomic nervous system is thus divided into a parasympathetic part exclusively associated with cranial nerves and a sympathetic one associated with all spinal nerves, sacral included. Past and future data on the connectivity of the pelvic visceral nervous system and on the physiology of voiding and sexual arousal, have to be interpreted in this new and simplified anatomical framework.

Manipuler la peur par une stimulation en boucle-fermée du cortex préfrontal

Le cortex préfrontal dorso médian (dmPFC, a) est impliqué dans l'expression de la peur mais on connaît encore peu ses mécanismes exacts. Cyril Dejean, Julien Courtin et Nikolaos Karalis de l'équipe de Cyril Herry au Neurocentre Magendie à Bordeaux, vient de l'expliquer dans une étude publiée dans la revue Nature. L'équipe a appris à des souris à associer un son avec un choc électrique. Rejoué seul, le son suffit à provoquer une immobilisation, le freezing, caractéristique de l'expression de la peur. Lors de celle-ci, une onde cérébrale de fréquence 4hz apparaît dans l'électroencéphalogramme du dmPFC (a). De plus, ce rythme active une sous population de neurones (assemblée neuronale) qui code la peur en se synchronisant spécifiquement dans la phase ascendante de l'onde (b). En manipulant ce codage au moyen d'une stimulation optogénétique en boucle fermée, qui d'abord détecte, puis cible l'activité neuronale à différentes phases de l'onde, l'étude montre enfin que ce codage est nécessaire à l'expression de la peur. En effet le freezing est très fortement réduit par l'inhibition ciblée du dmPFC dans la phase ascendante de l'oscillation 4hz (c,d). Inversement, dans la phase descendante, l'inhibition du dmPFC induit une surexpression de la peur. L'équipe espère maintenant observer ces mécanismes chez l'homme et ouvrir une perspective clinique inédite pour les maladies liées à la peur.

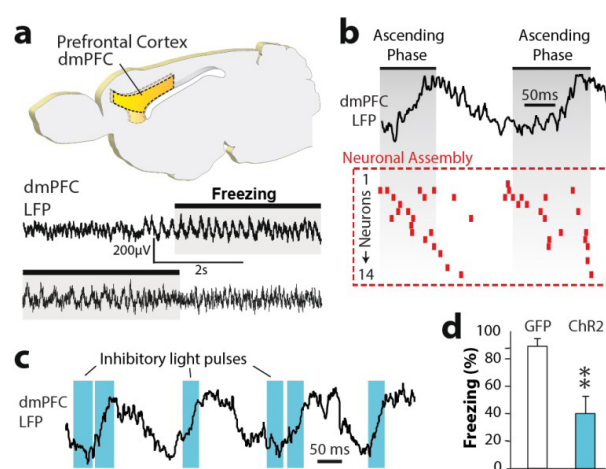


Figure 2: Prefrontal neuronal assemblies temporally control fear behaviour

a. Representative example of local field potential (LFP) recorded in the dmPFC showing prominent 4 Hz oscillations at the onset of freezing.

b. Representative example of LFP recorded in the dmPFC showing prominent 4 Hz oscillations and simultaneous sequential activation of 14 assembly neurons simultaneously recorded during freezing.

c. Representative example showing light pulse (blue squares) given within the ascending phase of the 4 Hz oscillation. This phase-specific optogenetic stimulation was performed using a closed-loop stimulation in PV-IRES-Cre mice infected within the dmPFC with Chr2. PVIN activation inhibits pyramidal cells, including assembly neurons. **d.** Averaged freezing during dmPFC stimulation in PV-IRES-Cre mice infected in dmPFC with Chr2 or control GFP (Mann-Whitney test, Chr2 versus GFP, ** $P < 0.01$).

Référence : **Prefrontal neuronal assemblies temporally control fear behaviour.**

Dejean C, Courtin J, Karalis N, Chaudun F, Wurtz H, Bienvenu TC, Herry C. *Nature*. 2016 Jul 21;535(7612):420-4.

Manipulating fear with a closed-loop stimulation of prefrontal cortex

The dorso medial prefrontal cortex (dmPFC, a) is involved in fear expression but little is known about the exact mechanisms behind this function. Cyril Dejean, Julien Courtin and Nikolaos Karalis of the team of Cyril Herry at the Neurocentre Magendie in Bordeaux, unraveled a new mechanism in a study published in the journal Nature. The team has taught mice to associate a sound with an electric shock. Replayed alone, the sound is enough to cause an immobilization response called freezing, characteristic of the expression of fear. In this case, a 4 hz brainwave appears in the electroencephalogram of the dmPFC (a). Moreover, this rhythm activates a sub-population of neurons (neuronal assembly) that code for fear through their specific synchronization in the ascending phase of the wave (b). By manipulating this code by means of a closed-loop optogenetic stimulation which first detects, then targets, the neuronal activity at different phases of the wave, the study finally shows that this coding is necessary for the expression of fear. Indeed, freezing is greatly reduced by the targeted inhibition of dmPFC in the ascending phase of the 4hz oscillation (c, d). Conversely, in the descending phase, inhibition of dmPFC induces an overexpression of the fear. The team now hopes to observe these mechanisms in humans and to open a new clinical perspective for fear-related diseases.

Les mitochondries sont essentielles à la mémoire



Les mitochondries sont les centrales énergétiques des cellules animales. Elles sont présentes à l'intérieur des cellules pour produire l'énergie (sous forme d'ATP) nécessaire à tous les processus biochimiques. Pour ce faire, elles utilisent l'oxygène pour transformer les nutriments en ATP. Ces fonctions sont évidemment nécessaires à la survie de l'ensemble des cellules du corps, mais dans le cerveau l'impact des mitochondries va au de-là de la simple survie cellulaire. Si le cerveau ne représente que 2% du poids du corps, il consomme en effet, jusqu'à 25% de son énergie. Par conséquent, l'équilibre énergétique du cerveau est quelque chose de très important pour ses fonctions et, donc très régulé. On sait parfaitement que des altérations chroniques des fonctions mitochondriales (par ex. dans les maladies mitochondriales) produisent d'importants symptômes neurologiques et neuropsychiatriques. Cependant, l'implication fonctionnelle directe des mitochondries dans les fonctions supérieures du cerveau, comme l'apprentissage et la mémoire, était jusqu'à présent inconnue.

Cette étude, qui s'appuie sur la découverte du fait que le récepteur cannabinoïde CB1 est aussi présent sur les mitochondries du cerveau (appelées mtCB1) révèle que c'est bien le cas. À l'aide d'outils innovants, les chercheurs de l'Inserm ont montré que le composant actif du cannabis, le

THC (delta9-tétrahydrocannabinol), provoque de l'amnésie chez les souris en activant les mtCB1 dans l'hippocampe. La diminution de mémoire induite par le cannabis chez la souris exige l'activation de ces récepteurs mtCB1 hippocampiques. À l'inverse, leur suppression génétique empêche cet effet induit par la molécule active du cannabis.

Cette étude est importante non seulement parce qu'elle présente un nouveau mécanisme qui sous-tend les effets du cannabis sur la mémoire, mais aussi parce qu'elle révèle que l'activité mitochondriale fait partie intégrante des fonctions du cerveau.

Référence : **A cannabinoid link between mitochondria and Memory .**

Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, Bellocchio L, Soria-Gomez E, Busquets-Garcia A, Pagano Zottola AC, Delamarre A, Cannich A, Vincent P, Varilh M, Robin LM, Terral G, García-Fernández MD, Colavita M, Mazier W, Drago F, Puente N, Reguero L, Elezgarai I, Dupuy JW, Cota D, Lopez-Rodriguez ML, Barreda-Gómez G, Massa F, Grandes P, Bénard G, Marsicano G. *Nature*. 2016 Nov 24;539(7630):555-559

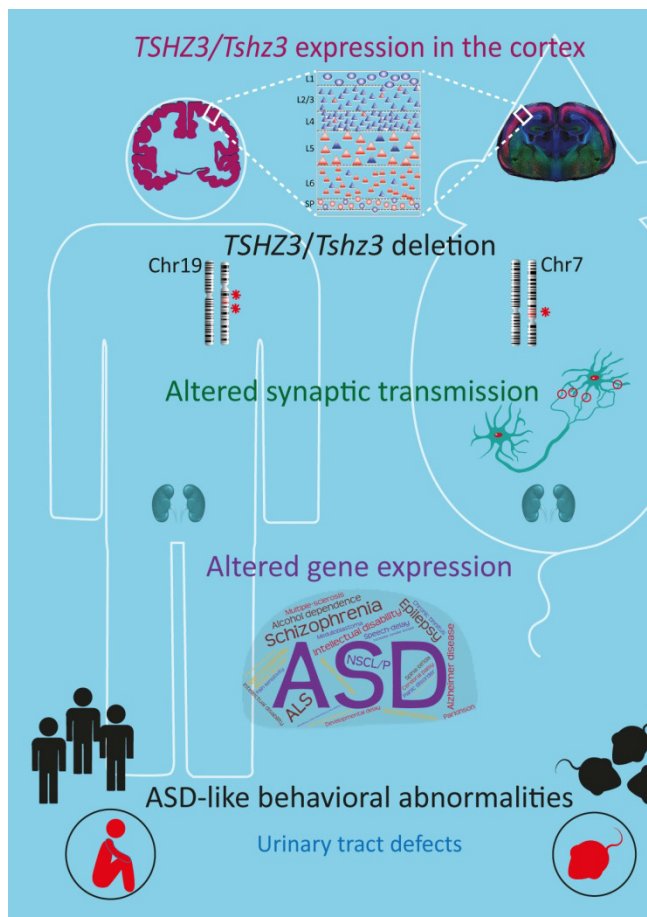
Mitochondria are essential to memory

Mitochondria are the energy centre of the animal cell. They are present within cells to produce the energy (in the form of ATP) needed for all biochemical processes. To do this, they use oxygen to transform nutrients into ATP. These functions are obviously necessary for the survival of all the cells in the body, but in the brain the impact of mitochondria goes beyond simple cell survival. Although the brain represents only 2% of the weight of the body, it actually consumes up to 25% of its energy. As a result, the energy balance of the brain is highly important for its functions, and is therefore tightly regulated. We know very well that chronic impairment of mitochondrial functions (e.g. in mitochondrial diseases) produces serious neurological and neuropsychiatric symptoms. However, the direct functional involvement of mitochondria in higher brain functions, such as learning and memory, was not known before now. In other terms, do we use the mitochondria in our brain when we are learning or remembering something?

This study, which is based on the discovery that the cannabinoid receptor CB1 is also present on the brain mitochondria (where it is known as mtCB1), reveals that this is indeed the case. With the help of innovative tools, the Inserm researchers showed that the active component of cannabis, THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), causes amnesia in mice by activating mtCB1 receptors in the hippocampus. The impairment in memory induced by cannabis in the mouse requires activation of these hippocampal mtCB1 receptors. Conversely, genetically deleting them prevents this effect induced by the active drug in cannabis.

This study is important not only because it reveals a new mechanism underlying the effects of cannabis on the memory, but also because it shows that mitochondrial activity is an integral part of the functions of the brain.

Un nouveau gène associé aux troubles du spectre autistique



Les troubles du spectre autistique (TSA) regroupent un ensemble de troubles neurologiques caractérisés par des déficits dans les interactions sociales ainsi que par des comportements répétitifs et des intérêts restreints. Leur prévalence est estimée à 1% de la population. Leur étiologie est multifactorielle, avec une forte composante génétique, incluant des gènes impliqués dans le développement du néocortex et dans le fonctionnement des synapses.

A partir d'études réalisées chez l'homme et la souris, notre travail établit un lien entre haploinsuffisance du gène codant le facteur de transcription *TSHZ3*, TSA et défauts des neurones de projection du néocortex. *TSHZ3* est identifié comme le gène critique chez des patients porteurs de microdélétions 19q12 présentant un syndrome qui inclut traits autistiques et anomalies congénitales de l'appareil urinaire (en accord avec nos données antérieures montrant un rôle essentiel de *TSHZ3* pour la myogenèse de l'uretère). A des stades embryonnaires équivalents chez l'homme et la souris, l'expression cérébrale de *TSHZ3* prédomine dans les couches profondes du néocortex. Chez la souris, la délétion de *Tshz3* affecte l'expression corticale embryonnaire d'un ensemble de gènes, dont une proportion majeure des équivalents humains est associée aux TSA. La perte d'une seule copie de *Tshz3* chez la souris entraîne un dysfonctionnement des synapses établies par les neurones de projection des couches profondes du néocortex et des comportements de type autistique.

Référence: ***TSHZ3* deletion causes an autism syndrome and defects in cortical projection neurons.**

Caubit X, Gubellini P, Andrieux J, Roubertoux PL, Metwaly M, Jacq B, Fatmi A, Had-Aissouni L, Kwan KY, Salin P, Carlier M, Liedén A, Rudd E, Shinawi M, Vincent-Delorme C, Cuisset JM, Lemaitre MP, Abderrehamane F, Duban B, Lemaitre JF, Woolf AS, Bockenbauer D, Severac D, Dubois E, Zhu Y, Sestan N, Garratt AN, Kerkerian-Le Goff L, Fasano L. *Nature Genetics*. 2016 Nov;48(11):1359-1369.

A new gene associated with autism spectrum disorder

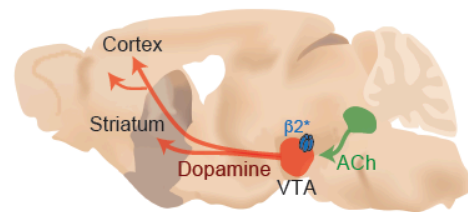
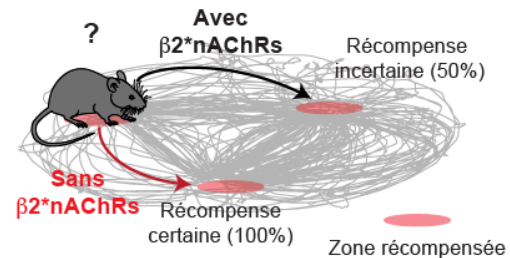
Autism spectrum disorder (ASD) encompasses a range of neurological troubles characterized by deficits in social interactions as well as repetitive behaviors and restricted interests. Their prevalence is estimated at 1% of the population. Their etiology is multifactorial, with a strong genetic component, including genes involved in the development of the neocortex and in the functioning of synapses.

From studies carried out in human and mouse, our work establishes a link between haploinsufficiency of the gene encoding the transcription factor *TSHZ3*, ASD and defects in cortical projection neurons. *TSHZ3* is identified as the critical gene in patients carrying 19q12 microdeletions who display a syndrome including autistic traits and congenital anomalies of the urinary tract (which is consistent with our previous work showing that *TSHZ3* is essential for ureter myogenesis). At equivalent embryonic stages in humans and mice, *TSHZ3* expression in the brain predominates in deep layers of the neocortex. In mice, *Tshz3* deletion affects the cortical expression of a set of genes, of which a major proportion of human equivalents is associated with ASD. Loss of a single copy of *Tshz3* in mice causes malfunction of synapses established by deep layer cortical projection neurons and autistic-like behavior.

Curiosité : implication des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine

Les souris, comme les humains, font preuve de curiosité en situation d'incertitude. Elles peuvent négliger une récompense certaine pour tenter des actions aux conséquences incertaines, afin de mieux les comprendre. Notre travail a consisté à étudier comment le cerveau transforme une évaluation du degré d'incertitude associé à des choix possibles, en une motivation à prendre des risques. Pour cela, nous avons adapté une expérience de type « bandit manchot » chez la souris. Cette expérience mime les conditions d'un casino : l'animal peut choisir entre différentes zones d'une arène, chacune délivrant une récompense. L'animal ne peut pas recevoir deux récompenses consécutivement au même endroit. Trois zones sont associées à une probabilité différente d'obtenir une récompense. Les souris étaient particulièrement motivées pour se diriger vers la zone correspondant à une probabilité de récompense de 50%. Dans ce cas, le résultat de l'action (avoir ou non la récompense) est totalement imprévisible : l'incertitude est maximale. En d'autres termes, les souris ont fait preuve de curiosité en attribuant une valeur positive à l'incertitude. Pour comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents, nous avons testé des souris dépourvues du gène codant pour une sous-unité des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine. Ces souris sont capables d'apprendre à chercher des récompenses dans les différentes zones, mais n'étaient pas motivées par les récompenses incertaines. La réintroduction de la sous-unité dans un noyau dopaminergique (l'aire tegmentale ventrale) de ces animaux a finalement restauré la valeur positive

de l'incertitude. La motivation « curieuse » à tenter des actions aux conséquences incertaines serait donc dépendante du système de contrôle cholinergique des neurones dopaminergiques. Nos travaux suggèrent également un lien neuronal possible entre le jeu pathologique et l'addiction au tabac, la nicotine agissant sur les récepteurs nicotiques des neurones dopaminergiques.



VTA: ventral tegmental area
β2*nAChRs: récepteurs nicotiques à l'acétylcholine contenant la sous-unité β2
ACh: Acétylcholine

Référence : **Nicotinic receptors in the ventral tegmental area promote uncertainty-seeking.**

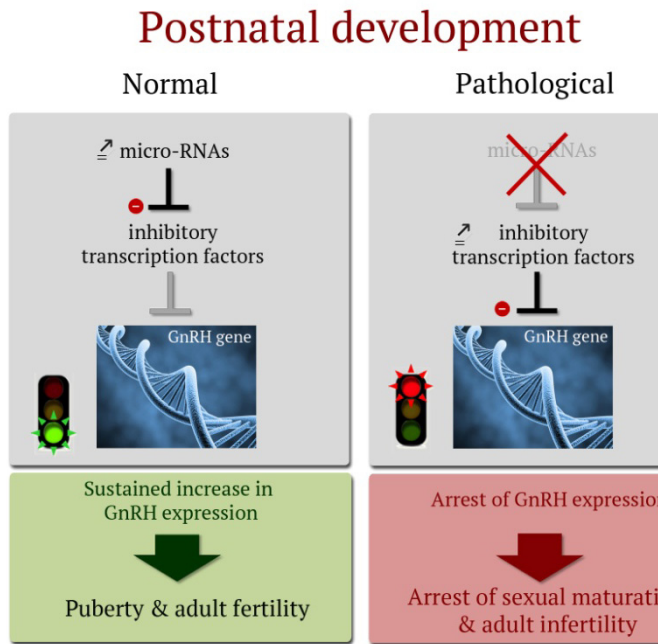
Naudé J, Tolu S, Dongelmans M, Torquet N, Valverde S, Rodriguez G, Pons S, Maskos U, Mourot A, Marti F, Faure P. *Nature Neuroscience*. 2016 Mar;19(3):471-8

Nicotinic acetylcholine receptors promote curiosity

Mice, like most humans, display curiosity. In some cases, they neglect well-known rewards and explore actions with uncertain consequences, in order to better understand them. We aimed at studying the neural basis of curiosity-like behaviors. We set up a game for mice, in which they had to choose between reward associated with different probabilities. Mice were drawn to uncertain rewards, suggesting they assign a positive value to the uncertainty in the outcome of their actions. The genetic deletion of a nAChRs subunit disrupted the motivation by uncertainty, while the re-expression of this subunit in the VTA restored curiosity-like behaviors. Our work demonstrates an implication of VTA nAChRs in the translation of uncertainty estimate into motivational value. It also points to the cholinergic control of dopaminergic cells as a potential neurobiological link between pathological gambling and tobacco addiction. nAChRs: nicotinic acetylcholine receptors, activated by nicotine, and present on dopamine neurons.

VTA: the ventral tegmental area is a dopaminergic nuclei involved in motivation

Les petits ARNs jouent un rôle de commutateur dans l'apparition de la puberté



La neurohormone contrôlant la fertilité, appelée GnRH, (Gonadotropin releasing hormone) est produite dans le cerveau par une population de neurones de l'hypothalamus. La production de cette neurohormone augmente après la naissance afin d'assurer la survenue de la puberté. Cependant, les mécanismes sous-tendant l'augmentation de la GnRH au cours du développement demeurent jusqu'ici inconnus. Notre étude montre que des petits ARN (microARN ou miARN) agissent comme un commutateur dans le contrôle de l'expression du gène codant la GnRH au moment de la première activation par le cerveau de l'axe reproducteur (hypothalamus -> hypophyse -> testicules/ovaires) qui survient avant le sevrage. Le blocage sélectif de la production des miARN dans les neurones qui fabriquent la GnRH conduit à une absence totale de maturation des gonades (testicules et ovaires) par manque de stimulation hormonale (« hypogonadisme hypogonadotrope ») associée à une absence de puberté et à une infertilité chez la souris. Nous montrons plus particulièrement que

deux miARN (miR-200 et miR-155) jouent un rôle fondamental dans ce processus en modifiant l'équilibre entre les facteurs qui favorisent ou répriment l'expression du gène codant la GnRH. Les miARN induisent ainsi après la naissance une augmentation de la production de la GnRH par l'hypothalamus qui est essentielle pour l'activation et le maintien du contrôle neuroendocrinien de la reproduction.

Référence : **A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty**

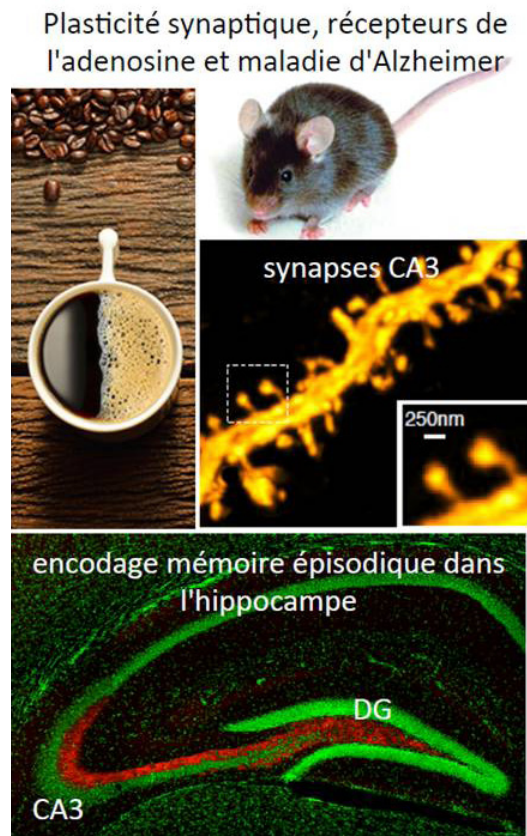
Messina, A., F. Langlet, K. Chachlaki, J. Roa, S. Rasika, N. Jouy, S. Gallet, F. Gaytan, J. Parkash, M. Tena-Sempere, P. Giacobini, Prevot V.. *Nature Neuroscience*. 19, 835-844, 2016

MiRNAs flip the switch for the production of hypothalamic GnRH before puberty

The mechanisms underlying the infantile rise in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) production by hypothalamic neurons, necessary for the onset of puberty in mammals, are unknown. We report in our study that a microRNA-operated switch in the control of GnRH gene expression during this period is key to the timely initiation of puberty, and its impairment leads to hypogonadotropic hypogonadism and infertility in mice. In particular, two sets of microRNAs, the miR-200 family and miR-155, respectively regulate the levels of Zeb1, a repressor of GnRH transcriptional activators, and Cebpb, an NO-mediated repressor of both GnRH and Zeb1, in infantile GnRH neurons. This miRNA-mediated alteration in the balance between inductive and repressive signals induces a postnatal increase in hypothalamic GnRH expression, and is essential for the neuroendocrine control of reproduction.

Les récepteurs de l'adénosine aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer

La difficulté à créer de nouveaux souvenirs caractérise les déficits cognitifs aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer (MA). Dans l'hippocampe, les circuits formés par les interconnexions réciproques entre neurones de la région CA3 forment un réseau «attracteur» qui serait capable d'encoder rapidement une information mnésique de type épisodique par un mécanisme de plasticité synaptique. Ce travail montre que la plasticité synaptique dans CA3 est très fortement affectée dans un modèle murin de la MA, bien avant l'apparition des plaques amyloïdes qui constituent un des signes majeurs de la maladie chez l'homme. Silvia Silva a identifié un acteur délétère majeur, les récepteurs de l'adénosine de type A2A qui sont présents dans les synapses pathologiques à un niveau anormalement élevé. Le simple fait de bloquer génétiquement ou pharmacologiquement l'expression ou la fonction des récepteurs A2A dans les neurones de CA3 suffit à restaurer la plasticité synaptique et à améliorer les capacités mnésiques des souris. Or, les récepteurs A2A ont pour antagoniste très sélectif la caféine, à des doses qui correspondent à quelques tasses de café. Ceci vient conforter un certain nombre d'études comportementales et épidémiologiques établissant un lien entre récepteurs A2A et prévention des déficits cognitifs. Il serait utile de prendre au sérieux les possibles bienfaits thérapeutiques d'antagonistes des récepteurs A2A ou tout simplement de la caféine, en particulier à un stade précoce du développement de la maladie d'Alzheimer.



Référence : **Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A2A receptors.**

Viana da Silva, S., Haberb, M.G., Zhang, P., Bethge, P., Lemos, C., Gonçalves, N., Gorlewicz, A., Malezieux, M., Gonçalves, F.Q., Grosjean, N., Blanchet, C., Frick, A., Nägerl, U.V., Cunha, R.A., Mülle, C., 2016. *Nature Communications* 7, 11915.

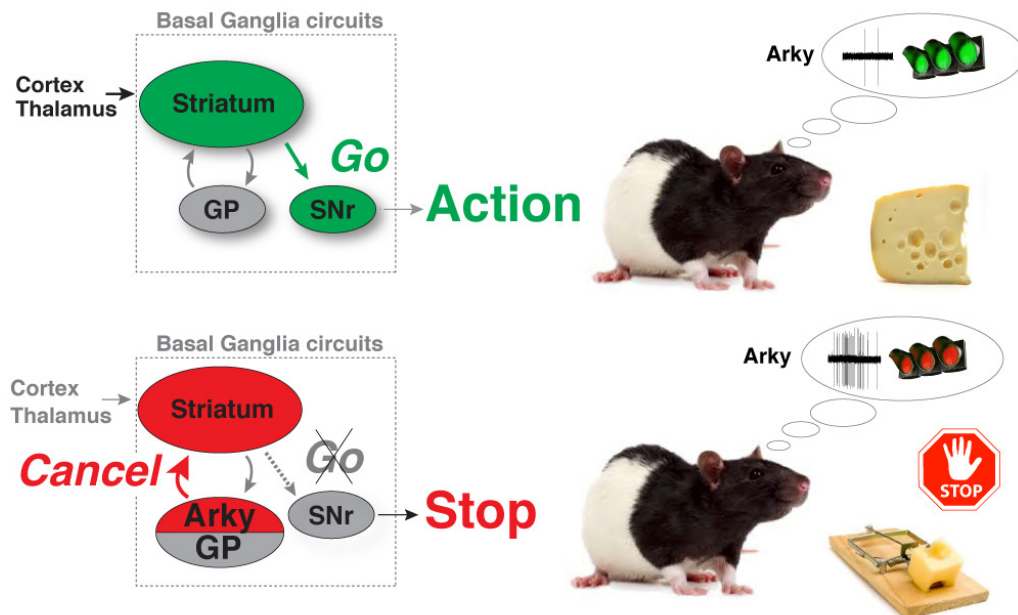
Adenosine receptors at early stages of Alzheimer disease

The difficulty to remember new events characterizes early cognitive deficits in Alzheimer's disease. The hippocampus is thought to rapidly store episodic information in "attractor" networks formed by recurrent interconnections between cells of the CA3 region. Plasticity within this synaptic circuits, which is required for encoding of one-trial memory, is markedly impaired in a mouse model of Alzheimer's disease. This occurs at early stages well before the appearance of amyloid plaques, the major histopathological sign of the disease in human. Silvia Silva identified a major role for adenosine A2A receptors which is abnormally high in the diseased state. Blocking genetically or pharmacologically A2A receptors, is sufficient to restore synaptic plasticity and to improve one-trial memory in the AD mouse. Interestingly, caffeine inhibits A2A receptors at doses corresponding to a few cups of coffee. This work strengthens behavioural and epidemiological studies linking caffeine consumption to alleviation of cognitive deficits. Therefore, it is useful to seriously explore the potential therapeutic benefits of A2A receptor antagonists or caffeine, particularly at the early stage of the progression of Alzheimer's disease.

Contrôle du mouvement: Quels sont les mécanismes neuronaux permettant de nous arrêter immédiatement ?

Tout comme le système de freinage d'une voiture nous permet un arrêt immédiat dans une situation à risque, nos actions quotidiennes mettent en jeu des mécanismes neuronaux complexes qui nous donnent la capacité d'inhiber rapidement un mouvement en cours d'exécution. Le rôle des circuits neuronaux des ganglions de la base dans l'initiation d'un mouvement est bien connu et on sait également que la défaillance de ces circuits entraîne des maladies motrices graves comme la maladie de Parkinson. Au sein de ces circuits neuronaux, il existe une sous-population de neurones du globus pallidus que nous avons récemment identifiée: les neurones Arkypallidaux. Ces neurones envoient de nombreuses connexions synaptiques inhibitrices sur le striatum, principale structure d'entrée des ganglions de la base, mais le rôle fonctionnel de ces projections n'est pas encore connu. Dans cette étude, notre travail a permis non seulement de définir la signature électrophysiologique unique de ces neurones Arkypallidaux *in vivo* mais aussi de démontrer leur capacité de supprimer l'initiation d'une action motrice.

GP: Globus Pallidus, **SNr:** Substantia nigra pars reticulata, **Arky:** neurones Arkypallidaux.



Référence : **Arkypallidal cells send a stop signal to striatum.**

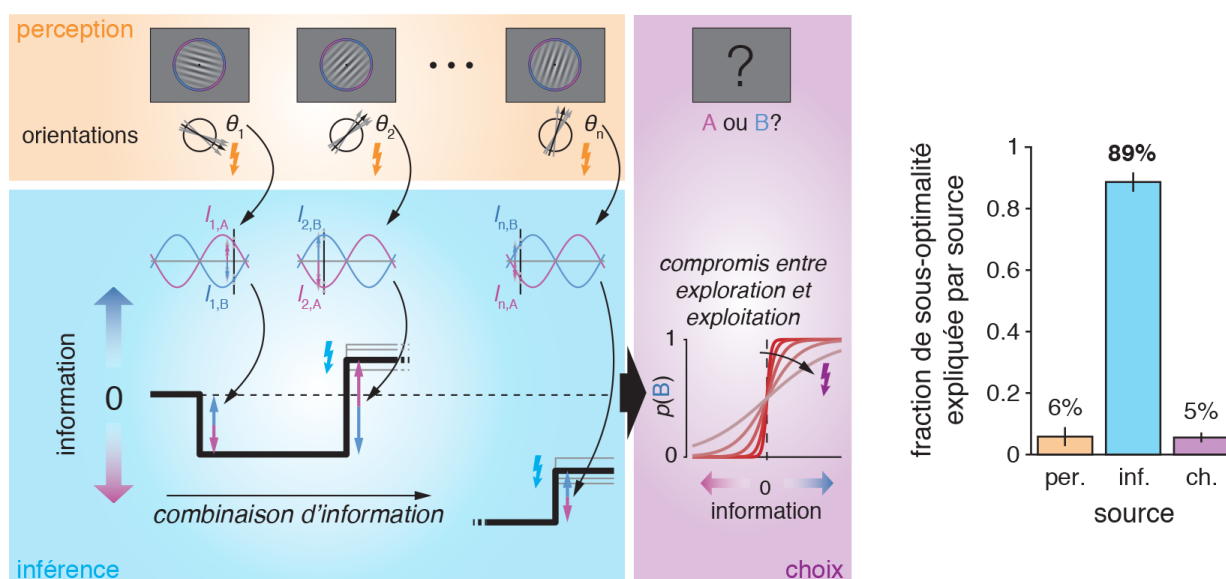
Mallet N, Schmidt R, Leventhal D, Chen F, Amer N, Boraud T, and Berke JD, 2016, Neuron 12:308-316.

Arkypallidal neuron: a new player for action inhibition!

Our daily life requires fast behavioral inhibition and suppression of unwanted action in order to survive in our always-changing environment. For example, you are walking and about to cross the tram line while caught-up in your daily dreaming but, all of a sudden, the alarm bell signaling the arrival of the tram set off forcing you to immediately stop your action and avoid a tragic ending. Dissecting the neuronal circuits responsible for such behavioral inhibition is a central goal of our research. In 2012, we discovered in basal ganglia circuits a new type of globus pallidus neuron called Arkypallidal cells that challenged all classic dogma of basal ganglia anatomical organization. Indeed, unlike typical globus pallidus neurons, Arkypallidal cells do not project to the subthalamic nucleus but instead broadcast massive synaptic inhibition to large area in the striatum. However, until now the functional role of Arkypallidal neurons was totally unknown. Here, in this paper, we describe for the first time their unique *in vivo* electrophysiological properties and their new implication in canceling motor actions that are in preparation.

Aux origines des erreurs de décision en situation d'incertitude

Prendre une décision nécessite fréquemment de tenir compte de plusieurs sources d'information ambiguës voire même conflictuelles. Dans ces situations d'incertitude, les décisions humaines présentent une variabilité sous-optimale, c'est-à-dire source d'erreurs, dont l'origine restait jusqu'à aujourd'hui mal comprise. Les théories psychologiques dominantes attribuent le plus souvent cette variabilité aux périphéries du processus de décision : soit à une perception imparfaite des sources d'information, soit à un compromis entre exploration et exploitation lors du choix. Nous avons considéré une nouvelle source possible d'erreurs, qualifiée d'erreurs d'inférence, lors de la combinaison des sources d'information utilisées pour décider. Pour cela, nous avons développé un protocole expérimental qui, couplé à une modélisation théorique des décisions humaines, permet de distinguer les erreurs d'inférence des autres types d'erreurs. Nos résultats montrent que les erreurs d'inférence constituent une source prédominante de sous-optimalité des décisions humaines en situation d'incertitude. Nous sommes allés plus loin en montrant que deux tiers de ces erreurs d'inférence sont dus à la précision limitée de la combinaison d'information, et correspondent donc à des erreurs de décision intrinsèquement imprévisibles. Ces travaux sont importants car ils requalifient la nature des erreurs de décision en situation d'incertitude, et guident la recherche de leurs corrélats cérébraux.



Référence : **Computational precision of mental inference as critical source of human choice suboptimality;** J. Drugowitsch*, V. Wyart*, A.-D. Devauchelle et E. Koechlin; *Neuron* vol. 92(6), pp. 1398-1411 (2016) *co-premiers auteurs

Characterizing the origin of decision errors under uncertainty

Making decisions often requires combining multiple pieces of ambiguous or even conflicting information. In such uncertain conditions, human decisions exhibit a suboptimal variability, responsible for errors, whose origin remained poorly understood to date. Dominant psychological theories usually attribute this variability to the peripheries of the decision process: either to an imperfect perception of pieces of information, or to an 'exploration-exploitation' tradeoff during choice. We considered an additional candidate source of errors, termed *inference* errors, which arise during the combination of available pieces of information to decide. We developed an experimental protocol and a theoretical modeling of human decisions which affords to distinguish inference errors from other types of errors. Our results show that inference errors constitute a dominant source of human decision suboptimality under uncertainty. We further showed that two thirds of inference errors are caused by the limited precision of mental inference, and thus correspond to fundamentally unpredictable decision errors. These findings have important implications for understanding the nature of decision errors under uncertainty, and for the search of their neural correlates.

Comment trouver son partenaire synaptique ?

Dans le système nerveux, le traitement de l'information repose sur des interactions complexes entre deux classes majeures de neurone. Les neurones principaux (majoritairement excitateurs) qui sont responsables du passage de l'information et les interneurons (majoritairement inhibiteurs) qui permettent un filtrage sélectif de ce transfert d'information. L'établissement de contacts synaptiques spécifiques entre ces deux types de neurones est donc critique pour le fonctionnement normal du cerveau.

La formation de ces contacts synaptiques est un processus complexe qui résulte de l'aboutissement d'une série d'étapes clés comprenant le guidage de l'axone vers sa cible, des mécanismes de reconnaissance cellulaire et subcellulaire et enfin la synaptogenèse. C'est en étudiant la formation de la synapse en « pinceau » entre les cellules en panier (interneurone) et la cellule de Purkinje (cellule principale), décrite par Ramon y Cajal il y a plus d'un siècle dans le cervelet (Figure), que nous avons mis en lumière le rôle clé d'une protéine membranaire localisée au niveau de l'axone des cellules en panier dans l'établissement de cette synapse. Cette protéine appelée Neuropilin-1 (NRP1) joue un véritable rôle d'entremetteur entre ces deux partenaires synaptiques. En effet, elle va dans un premier temps guider l'axone en interagissant avec la protéine de guidage axonal Sema3A sécrétée par sa cellule cible. Dans un deuxième temps, elle va assurer la transition entre le guidage de l'axone et le contact avec la cible en interagissant avec la protéine d'adhérence Neurofascin-186 présente à la surface de la cellule de Purkinje.

Ces travaux montrent qu'une seule et même protéine contrôle deux étapes clés de la spécificité synaptique

et ouvrent ainsi de nouvelles perspectives d'études pour une meilleure compréhension des mécanismes qui conduisent à la formation des réseaux neuronaux. Ils identifient également la première protéine entremetteuse de la spécificité/fidélité synaptique dans le cerveau des vertébrés.

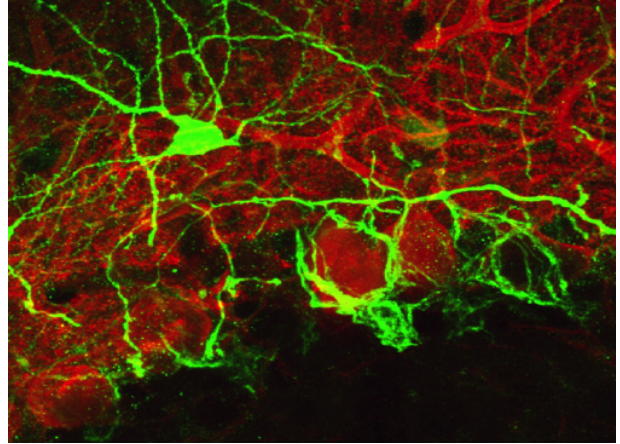


Figure 1 Synapse en pinceau entre la cellule en panier et la cellule de Purkinje dans le cervelet : La cellule en panier visualisée en cellule unique grâce à l'expression de la protéine fluorescente GFP innerve les cellules de Purkinje marquées par un anticorps anti-Calbindin (rouge) en formant la synapse en pinceau (flèche blanche)

Pinceau synapse between Basket and Purkinje cells in cerebellum: Basket cells expressing GFP innervate Purkinje cells labeled with Calbindin (Red) and form the so-called "pinceau synapse" (white arrow).

Référence : **Dual Function of NRP1 in Axon Guidance and Subcellular Target Recognition in Cerebellum.**

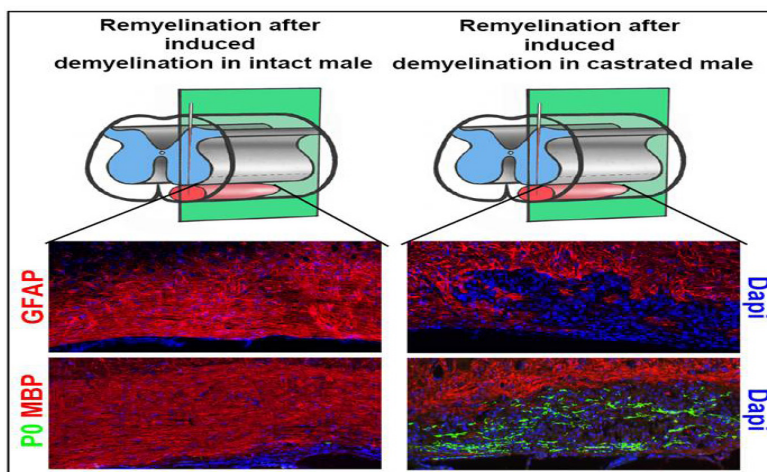
Telley L, Cadilhac C, Cioni JM, Saywell V, Jahannault-Talignani C, Huettl RE, Sarraillh-Faivre C, Dayer A, Huber AB, Ango F. *Neuron*. 2016 Sep 21;91(6):1276-91.

How to find your synaptic partner?

One of the remarkable features of neuronal circuits is the specificity and precision of the synaptic connections during development. These highly specific patterns of connections between different populations of neurons are crucial for brain function, and require an intricate coordination of various developmental events. However, little is known about how growing axons select correct post-synaptic partner at the cellular and subcellular level within multiple heterogeneous targets they encounter. This is well exemplified by GABAergic interneurons, which innervated specific cell types at precise subcellular location (i.e. dendrites, cell soma or axon initial segment (AIS)). Our recent studies suggest that the axon guidance receptor Neuropilin-1 expressed by GABAergic interneurons orchestrated both guidance and subcellular synapse targeting through timely interactions with local cues. Coordination of both guidance and recognition by the same molecular cue facilitates pre and post-synaptic matching.

La Testostérone pour Réparer la Myéline

Dans le système nerveux central, les gaines de myéline qui protègent les axones et contribuent à la rapidité de la conduction nerveuse sont produites par les oligodendrocytes. Lors de pathologies démyélinisantes, la myéline détruite peut être spontanément régénérée par un processus appelé remyélinisation. En utilisant un modèle murin de démyélinisation focale de la moelle épinière, nous venons de rapporter un rôle clé des gonades mâles, de la testostérone et du récepteur des androgènes dans ce processus régénératif. L'absence de l'hormone sexuelle mâle ou de son récepteur empêche le recrutement des



astrocytes au sein de la région démyélinisée et de façon concomitante, prévient la différenciation des progéniteurs oligodendrocytaires en oligodendrocytes matures capables de synthétiser la myéline présente dans le système nerveux central. A la place de cette myéline contenant notamment les deux protéines majeures que sont la protéine basique de la myéline (MBP) et la protéine protéolipidique (PLP), nous observons la production d'une myéline classiquement synthétisée par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique, majoritairement composée de la protéine zéro (P0) et de la protéine périphérique de la myéline (PMP22). Ce lien étroit entre la testostérone et la production de myéline pourrait trouver son origine dans l'évolution des espèces animales puisque l'on constate que le récepteur des androgènes est apparu tardivement et en même temps que la myéline chez les vertébrés dotés d'une mâchoire. Ces travaux peuvent contribuer à expliquer l'évolution différente des maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques chez les femmes et chez les hommes et pourraient avoir des implications importantes dans le contexte des désordres psychiatriques ou des pathologies cognitives liées au vieillissement.

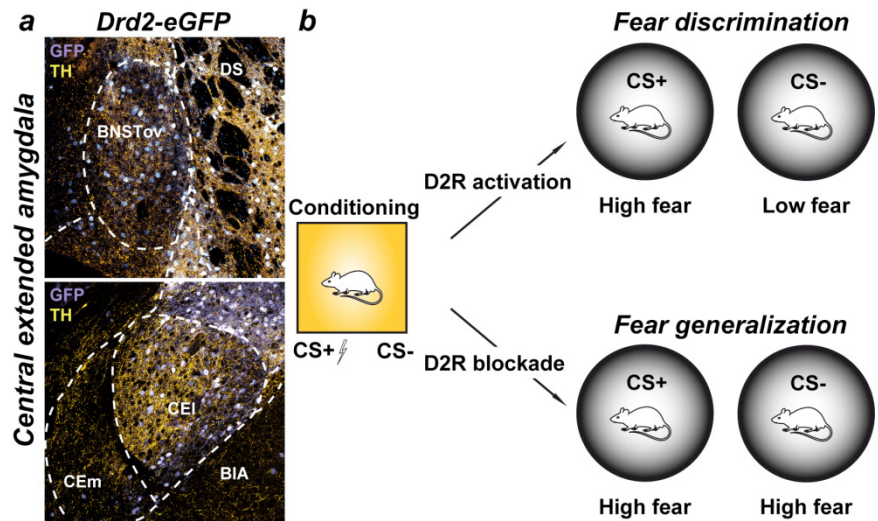
Référence : **Unexpected central role of the androgen receptor in the spontaneous regeneration of myelin**
Bielecki B, Mattern C, Ghomari AM, Javaida S, Smietanka K, Abi Ghanem C, Mhaouty-Kodja S, Ghandour S, Baulieu EE, Franklin RJM, Schumacher M, Traiffort E. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Dec 20;113(51):14829-14834.

Testosterone for Myelin Repair

In the central nervous system, the myelin sheaths protecting the axons and contributing to rapid nerve conduction are produced by oligodendrocytes. After injury or during demyelinating diseases, lost myelin can be regenerated via a spontaneous process called remyelination. By using a murine model of focal demyelination of the spinal cord, we report a key role of male gonads, testosterone and androgen receptor in this regenerative process. The absence of the male sexual hormone or its receptor prevents not only the recruitment of astrocytes towards the demyelinated region, but also the differentiation of oligodendrocyte progenitors into mature oligodendrocytes able to synthesize the typical myelin of the central nervous system. Instead of the production of such myelin comprising the myelin basic protein (MBP) and the proteolipid protein (PLP), we observed the production of myelin regularly synthesized by Schwann cells in the peripheral nervous system and which mainly contains the protein zero (P0) and the peripheral myelin protein (PMP22). The relationship between testosterone and myelin might have roots in the evolutionary history of the androgen receptor which arose concomitantly with myelin in jawed vertebrates. This finding may improve our understanding of the different evolution of demyelinating diseases such as multiple sclerosis in men and women and, also have important implications for psychiatric disorders and cognitive aging.

Quand la dopamine s'invite dans le contrôle de la peur généralisée

La sélection et l'exécution d'une réponse comportementale adéquate repose sur l'utilisation optimum des informations sensorielles prédictives d'événements motivationnels positifs ou aversifs. L'amygdale étendue, un continuum neuronal composé de l'amygdale centrale (CEA) et le noyau du lit de la strie terminale (BNST), joue un crucial dans l'intégration de stimuli sensori-émotionnels, et dans les apprentissages associés à la peur et l'anxiété. Des dérégulations au sein de ces circuits neuronaux ont été associées à l'apparition de troubles anxieux caractérisés entre autre par l'apparition de réaction de défense en l'absence de danger. En combinant des approches pharmacologiques et d'anatomie-fonctionnelle, ces travaux ont permis de mettre en évidence le rôle clé de la signalisation dopaminergique, via la stimulation des récepteurs dopaminergiques de type D2 (D2R) localisés au niveau du BNST et du CEA, dans la prévention de la peur généralisée. Une meilleure compréhension des circuits neuronaux et des mécanismes moléculaires sous-tendant la mise en place de la peur généralisée devrait permettre à terme le développement de nouvelles approches thérapeutiques plus spécifiques des troubles anxieux généralisés.



a) Distribution des cellules exprimant les récepteurs dopaminergiques D2 (GFP, magenta) et des fibres dopaminergiques (TH, jaune) dans le noyau du lit de la strie terminale (BNST) et l'amygdale centrale (CEA) deux structures clés de l'amygdale étendue. b) En facilitant les apprentissages associés à des stimuli aversifs, la dopamine via la stimulation des récepteurs D2 va jouer un rôle essentiel dans la prévention de la peur généralisée. BNSTov : noyau oval de la strie terminale, DS : striatum dorsal, CEI : amygdale centrale latérale, CEm : amygdale centrale médiane, BIA : amygdale basolaterale. CS+ : stimulus auditif conditionné, CS- : stimulus auditif neutre.

Référence : **Dopamine D2 receptors gate generalization of conditioned threat responses through mTORC1 signaling in the extended amygdala:**

De Bundel D, Zussy C, Espallergues J, Gerfen CR, Girault JA, Valjent E (2016) *Mol Psychiatry* 21(11) :1545-53.

Fear generalization: a subtle control by dopamine signaling in the extended amygdala

Learning of appropriate defensive behavioral responses to threatening situations requires a fine balance between memory specificity and generalization. However, when generalization becomes excessive, strong defensive reactions towards cues that do not predict threatening outcomes are observed. This phenomenon defined as overgeneralization is thought to result in part from imbalanced activity of the central nucleus of the amygdala (CEA) and the lateral part of bed nucleus of the stria terminalis (BNST), two core components of a neuronal continuum called the extended amygdala.

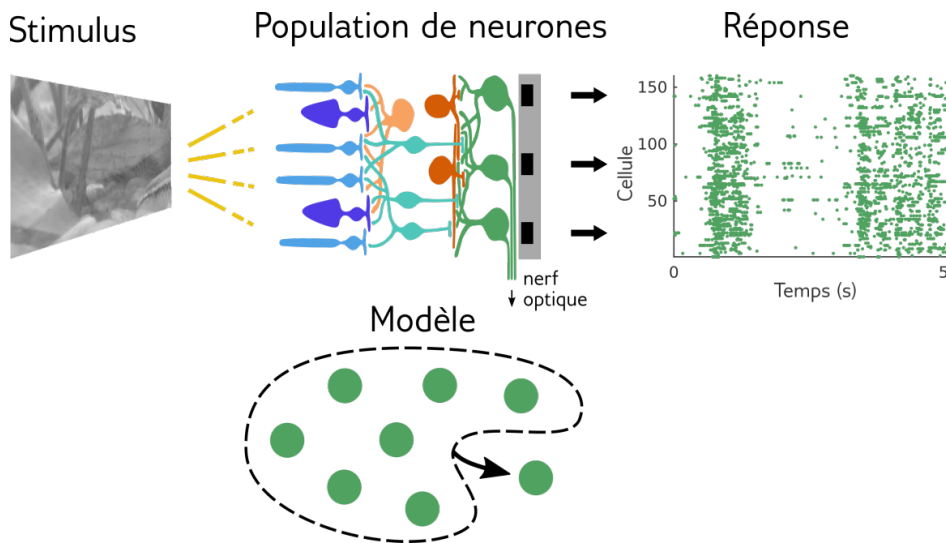
By combining pharmacological and anatomic-functional approaches our study unveiled that dopamine D2R signaling in the CEA and the BNST constitutes an important checkpoint through which dopamine participates in the control of threat processing and the emergence of overgeneralized threat response. By providing a better understanding of neural circuits and molecular mechanisms controlling generalization this work should enable the development of new and more specific therapeutic approaches to anxiety disorders.

L'activité collective d'un réseau de neurones peut-elle se résumer au couplage entre ses parties et le tout ?

La description de l'activité de grandes populations de neurones est essentielle pour comprendre comment le cerveau opère des calculs et encode l'information sensorielle. Les neurones au sein d'un réseau sont fortement corrélés, mais la bonne manière de décrire ces corrélations est sujette à débat. Les corrélations peuvent prendre la forme d'un couplage entre chaque cellule et l'activité globale de la population environnante, comme cela a été démontré dans le cortex visuel. Cependant, il restait à élucider comment cette dépendance pouvait être rendue par un modèle mathématique explicite de l'activité du réseau.

Notre travail a consisté à introduire un tel modèle probabiliste afin de décrire l'activité de réseaux de neurones. Les paramètres du modèle peuvent être ajustés à des données d'enregistrement de grandes populations de neurones en quelques secondes sur un ordinateur individuel, à l'aide d'un logiciel conçu spécifiquement pour cette tâche et que nous avons mis en accès libre à la disposition de tous.

Nous avons appliqué notre approche à des populations de 160 neurones dans la rétine de la salamandre stimulée par un film naturel et enregistrée à l'aide de tableau d'électrodes multiples. Dans cette population, nous avons découvert que le taux de décharge de cellules individuelles dépendait de manière inattendue de l'activité du réseau, avec en particulier l'existence de nombreux neurones sensibles à une valeur préférée de cette activité.



Référence : **A Tractable Method for Describing Complex Couplings between Neurons and Population Rate.**
Gardella C, Marre O, Mora T. *eNeuro*. 2016 Aug 18;3(4). pii: ENEURO.0160-15.2016.

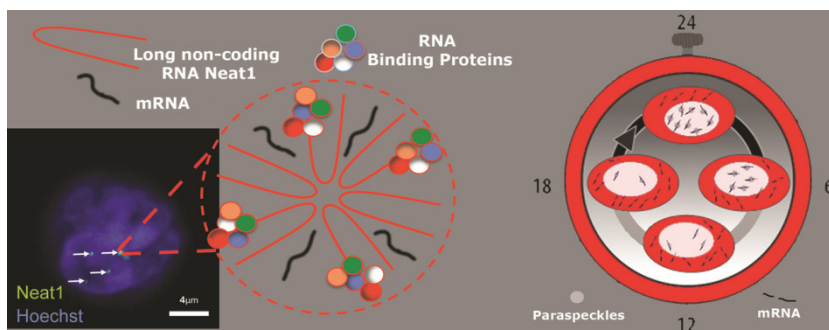
Can the collective activity of a neural network be summarized by the coupling of its parts to the whole?

Describing the activity of large populations of neurons is essential to understanding how the brain performs computations and encodes sensory information. Neurons within a network are strongly correlated, but how to simply describe these correlations is still a matter of debate. Correlations can manifest themselves in the coupling of single cells to the overall activity of the surrounding population, as has recently been demonstrated in the visual cortex. But how to build this dependence into an explicit mathematical model of the network activity was an open question.

Our work introduced such a general probabilistic model to describe network activity. The model parameters can be fit to large population recordings in a few seconds on a standard computer, using custom-built software that we made freely available to all. We applied our approach to a population of 160 neurons in the salamander retina stimulated by a natural movie and recorded by a multielectrode array. In this population, we found that single-cell firing rates depended in unexpected ways on the network activity, with many neurons tuned to a preferred value.

Des corps nucléaires qui font rythmer l'expression des gènes sur 24 heures

Les êtres vivants ont développé des horloges circadiennes endogènes pour s'adapter aux fluctuations de leur environnement. Chez les mammifères, une horloge principale, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques, synchronise de multiples oscillateurs centraux et périphériques. Ce système coordonné permet de générer une rythmicité des fonctions biologiques,



laquelle repose en partie sur la rythmicité d'expression d'ARNm au sein des cellules. Il est maintenant admis que la rythmicité de la majorité des ARNm ne repose pas sur une transcription rythmique puisque seulement 20% des ARNm rythmiques sont contrôlés au niveau transcriptionnel. Pourtant, les mécanismes rythmiques post-transcriptionnels sont largement méconnus. Nous avons caractérisé un de ces mécanismes qui implique des corps nucléaires appelés paraspeckles, constitués d'un long ARN non-codant, Nuclear-Enriched Abundant Transcript 1 (Neat1) qui sert de matrice à des protéines de liaison aux ARN. Nous avons montré, dans des cellules hypophysaires, que tous les composants des paraspeckles ainsi que leur nombre présentent une rythmicité circadienne, ce qui est également le cas dans les noyaux suprachiasmatiques. On sait que les paraspeckles peuvent entraîner une rétention nucléaire d'ARNm lorsque ceux-ci présentent dans leur région 3'-terminale des séquences répétées et inversées de type Alu (IRAlu) qui forment des boucles d'ARN double brin. La liaison de ces boucles aux paraspeckles va empêcher l'export cytoplasmique de ces ARNm et permettre dès lors le contrôle de leur niveau d'expression. Nous avons montré que l'insertion d'une séquence IRAlu dans la région 3'-terminale du gène rapporteur *egfp*, induit une rétention nucléaire rythmique de l'ARNm *egfp* associée à une expression cytoplasmique rythmique de la protéine EGFP. Grâce à une technique de « Neat1 RNA pull-down » nous avons isolé puis identifié l'ensemble des ARNm associés à Neat1. A partir d'exemples d'ARNm sélectionnés dans cette liste, nous avons montré que les ARNm associés à Neat1 ont une rétention nucléaire rythmique abolie après destruction des paraspeckles. Il apparaît donc que l'expression circadienne des paraspeckles, contrôle la rythmicité circadienne des ARNm par un mécanisme post-transcriptionnel.

Référence : **Circadian RNA expression elicited by 3'-UTR IRAlu-paraspeckle associated elements.**

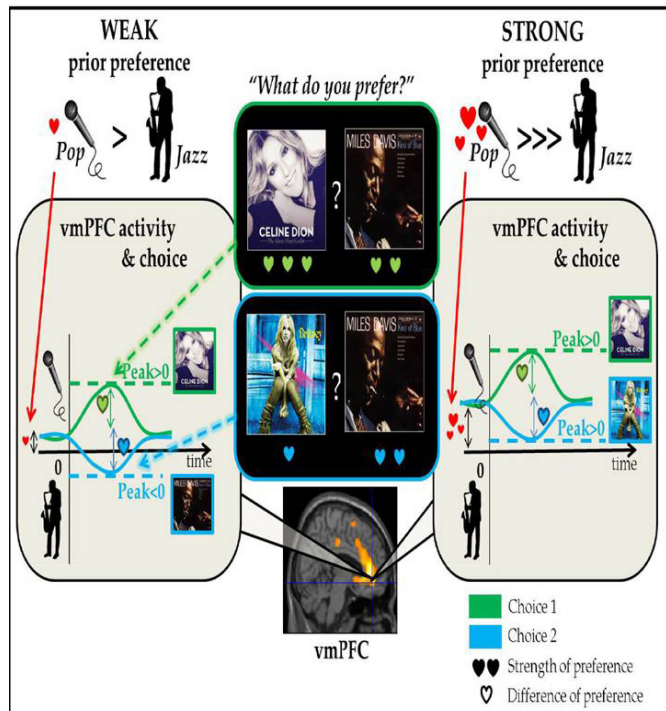
Torres M, Becquet D, Blanchard MP, Guillen S, Boyer B, Moreno M, Franc JL, François-Bellan AM *Elife*. 2016 Jul 21;5. pii: e14837

Nuclear bodies driving the rhythmic expression of genes over 24 hours

To adapt to the fluctuations of the environment, living organisms have developed an endogenous clock organized in mammals around a major element located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus which synchronize numerous central and peripheral oscillators whose coordinated functioning allows to generate rhythms of biological functions which is based in part on rhythmic expression of mRNA within the cells. It is now known that mRNA rhythms are not mainly based on rhythmic transcription since only 20% of rhythmic mRNAs are controlled at the transcriptional level. However, rhythmic mechanisms that occur after transcription are largely unknown. We characterized one of these post-transcriptional mechanisms allowing the rhythmic expression of mRNA. This mechanism involves nuclear bodies called paraspeckles which consist of a long non-coding RNA, Nuclear-Enriched Abundant Transcript 1 (Neat1) which serves as a scaffold for RNA binding proteins. We have shown in pituitary cells, that all paraspeckle components as well as the number of these paraspeckles exhibit a circadian expression pattern, which is also the case in the central hypothalamic clock. Paraspeckles are known to retain in the nucleus, mRNA containing in their 3'-UTR inverted repeats of Alu sequences (IRAlu) which form hairpin structures. Binding of these structures to paraspeckles prevents cytoplasmic export of mRNAs and thus allows the control of gene expression levels. We showed that the insertion of an IRAlu sequence in the 3'UTR region of the reporter gene *egfp* induces a rhythmic nuclear retention of *egfp* mRNA associated with rhythmic cytoplasmic expression of the EGFP protein. Using a "Neat1 RNA pull-down" technique, we isolated and identified after RNA sequencing, the set of mRNAs associated with Neat1. From examples of mRNAs selected from this list, we showed that Neat1-associated mRNAs lose their rhythmic nuclear retention after paraspeckle destruction. Thanks to their circadian expression, paraspeckles can therefore control the circadian expression of the target mRNAs at post-transcriptional level.

Quand nos a priori biaisent nos décisions

Lorsque nous faisons face à deux options mutuellement exclusives, notre cerveau commence par attribuer une valeur à chacune afin de pouvoir les comparer. L'équipe de M Pessiglione à l'ICM s'est penchée sur les mécanismes de notre cerveau face à de telles situations. Que préférez-vous écouter, Céline Dion ou Miles Davis ? Lorsque vous effectuez ce choix, votre cerveau attribue une valeur à chacune des options. Une petite zone, le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC), compare alors ces deux valeurs et calcule leur différence. L'information est ensuite relayée aux autres régions du cerveau qui déclenchent l'action requise par ce choix, et vous écoutez Céline Dion ! Les chercheurs ont mené une étude au cours de laquelle des volontaires devaient tout d'abord évaluer un certain nombre d'artistes appartenant à différents genres musicaux. Par la suite, les participants, dont l'activité cérébrale était enregistrée par IRM fonctionnelle, devaient choisir celui qu'il préférait entre deux de ces artistes. Pour faire ce choix, les volontaires prennent en compte deux paramètres : le genre de musique et l'artiste présenté. Les chercheurs ont montré que les fans de musique pop choisissent Britney Spears ou Céline Dion plus souvent que prévu par leur évaluation individuelle des artistes. En effet, les fans de pop vont choisir « par défaut » des artistes pop si l'autre alternative est d'une catégorie différente, du jazz par exemple. Ce choix « par défaut » s'explique par une activité basale du vmPFC plus élevée lorsqu'une option de la catégorie « préférée a priori » est présentée au volontaire. Ce mécanisme s'est aussi vérifié lorsque les catégories étaient empruntées à d'autres domaines comme la nourriture (sucré versus salé) et la lecture (magazine de mode versus magazine de sport). Le cerveau utilise donc une stratégie générale pour la prise de décision qui économise du temps et des efforts, mais qui introduit des biais privilégiant le status quo.



Référence : How prior preferences determine decision-making frames and biases in the human brain

Lopez-Persem A, Domenech P, Pessiglione M. *Elife*. 2016 Nov 19;5. pii: e20317. doi: 10.7554/eLife.20317.

How prior preferences determine decision-making frames and biases in the human brain

If you had the choice of listening to a piece of music by either the singer Céline Dion or jazz pianist Miles Davis, which would you pick? When choosing between two mutually exclusive options, the brain first assigns a value to each. An area called the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) compares these two values and calculates the difference between them. But what exactly is the vmPFC comparing? A reasonable assumption is that we approach the decision with an existing preference for one of the options based on our previous experience. We set out to determine whether and how the vmPFC uses this existing preference – for example, for pop music over jazz – to drive the decision-making process. For the experiments, volunteers were asked to rate how much they liked individual musicians spanning a range of different genres. While lying inside a brain scanner, the subjects then had to choose their favorite from pairs of musicians selected from the list. When making such decisions, volunteers must consider both the overall category (do I prefer jazz or pop?) but also the individual examples (a pop music fan might choose jazz if the pop option is Britney Spears). We found that the volunteer's decisions were biased towards their prior preference. Pop music fans chose Céline Dion or Britney Spears more often than would be expected based on the likability ratings they had given the individual artists in the study. Brain imaging revealed that the vmPFC represents choices as 'default minus alternative', where the default is any member of the previously preferred category (e.g. any pop artist for a pop music fan) and the alternative is from a different category (e.g. a jazz artist). Baseline vmPFC activity is higher for members of the preferred category, giving these options a head start over the alternatives. Asking volunteers to choose between other types of objects, including food and magazines, produced similar results. The brain thus uses a general strategy for decision-making that saves time and effort, but which also introduces bias.

Quatre neurobiologistes français lauréats des ERC Consolidator Grants 2016:

ERC CONSOLIDATOR GRANTS



Fekrije SELIMI
INSERM / CNRS, Paris



Karim Benchenane
CNRS, Paris



Paolo Giacobini
INSERM, Lille



German SUMBRE
INSERM, Paris

Fekrije SELIMI, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie (CIRB), Collège de France, CNRS UMR 7241 - INSERM U1050 pour son projet SynID

« *Activity-dependent modulation of synapse identity* »

Karim BENCHENANE, Equipe Memory, Oscillations & Brain States, Brain Plasticity Unit, UMR 8249 CNRS, ESPCI-ParisTech, Paris, pour son projet MNEMOSYNE

« *Brain computer interface to study and manipulate memories of aversive experience during sleep* »

Paolo GIACOBINI, Equipe Development & Plasticity of the Neuroendocrine Brain, U1172 INSERM, Lille pour son projet REPRODAM

« *Extra-gonadal roles of Anti-Müllerian Hormone in the aetiology of polycystic ovary syndrome: the domino effect to reproductive neuroendocrine dysfunctions* »

German SUMBRE, Equipe Développement et Plasticité du Cerveau, IBENS-Ecole Normale Supérieure, CNRS UMR 8197 - INSERM U1024, Paris pour son projet Spontaneous ZeBrain

« *Whole-brain dynamics underlying self-generated behaviour* »

Société
des
Neurosciences



NOUVEAU FORMAT

NeuroFrance 2017

BORDEAUX 17-19 MAI
Colloque international



www.neurosciences.asso.fr



Société des Neurosciences
Université de Bordeaux - Case 67
146 rue Léo-Saignat
33077 Bordeaux Cedex - France
Tél. : +33 (0)5 57 57 37 40
info@societe-neurosciences.asso.fr
www.neurosciences.asso.fr
www.semaineducerveau.fr