

Thèse

présentée en vue de
l'obtention du titre de

**Docteur
de
l'Université d'Aix-Marseille**

Spécialité : Neurosciences

**ROLE DU CORTEX ENTORHINAL MEDIAN
DANS LE TRAITEMENT DES INFORMATIONS SPATIALES :
ETUDES COMPORTEMENTALES ET ELECTROPHYSIOLOGIQUES**

par

Pierre-Yves JACOB

Soutenance prévue le 24/01/2014 devant la commission d'examen composée de :

Dr Karim BENCHENANE

Pr Philippe GAUSSIER

Dr Bruno POU CET

Dr Laure R ONDI-REIG

Dr Francesca S ARGOLINI

Dr Sidney WIENER

CNRS

UNIVERSITE DE CERGY-PONTOISE

CNRS

CNRS

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

CNRS

Examinateur

Examinateur

Président

Rapporteur

Directrice de thèse

Rapporteur

Thèse

présentée en vue de
l'obtention du titre de

**Docteur
de
l'Université d'Aix-Marseille**

Spécialité : Neurosciences

**ROLE DU CORTEX ENTORHINAL MEDIAN
DANS LE TRAITEMENT DES INFORMATIONS SPATIALES :
ETUDES COMPORTEMENTALES ET ELECTROPHYSIOLOGIQUES**

par

Pierre-Yves JACOB

Soutenance prévue le 24/01/2014 devant la commission d'examen composée de :

Dr Karim BENCHENANE

Pr Philippe GAUSSIER

Dr Bruno POU CET

Dr Laure R ONDI-REIG

Dr Francesca SARGOLINI

Dr Sidney WIENER

CNRS

UNIVERSITE DE CERGY-PONTOISE

CNRS

CNRS

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

CNRS

Examinateur

Examinateur

Président

Rapporteur

Directrice de thèse

Rapporteur

Remerciements

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté de lire et de juger ce travail de thèse. Le manuscrit est bel et bien là, et je ne saurais trop vous remercier pour votre patience et votre compréhension vis-à-vis des nombreux reports que je vous ai imposés.

J'ai conscience de la chance d'avoir été ton étudiant Francesca (comme tout le monde me l'a si souvent répété). J'ai toujours été impressionné par ta disponibilité (sans failles) et tes connaissances... et je me demande encore aujourd'hui ce que j'ai pu t'apporter. En tout cas, tout ce que je sais faire aujourd'hui, je te le dois, et je crois que j'envierai toujours les suivants d'être à ma place. Tu es précieuse pour cette équipe et ce laboratoire.

Un grand merci à Bruno et Etienne d'avoir été présents tout au long de ma thèse. Mes nombreuses incursions dans chacun de vos bureaux ont toujours eu pour but de trouver un peu de réconfort et de sympathie... et de ce côté-là je n'ai jamais été déçu. Vos multiples autres qualités instaurent à cette équipe et ce laboratoire une convivialité que beaucoup nous envierait. Merci également à tous les membres passés, présents et futurs de l'équipe Espace : Vincent le fils prodigue... ou prodige encore plus impertinent que l'impertinence elle-même, Franck Chaillan & Bruno Truchet les inséparables (petits perroquets d'Afrique ayant pour caractéristique de demeurer extrêmement liés), Christophe ou « la relève du cortex entorhinal », Paul, le meilleur pâtissier de France, Alice qui m'a tout appris sur la topologie, Eléonore, la sociabilité incarnée, Jérémy, le plus beau mec du labo... et en plus il fait du rugby, il est musclé et il enregistre des cellules de lieu, Ingrid dont le passage aura laissé des traces indélébiles, sans oublier Murray (qui lui, a dû nous oublier).

Durant ces 5 années et des poussières passées au LNC, j'ai rencontré un nombre impressionnant de personnes adorables, si ce n'est extraordinaire. Luciana qui achète ce dont on a besoin plus vite que son ombre, Boris qui a toujours su trouver les mots pour me..., Marianne qui ne casse pas l'imprimante aussi souvent qu'on le pense, Thierry, le seul avec qui je ne ferai plus jamais de pari pour ne pas me retrouver à 7h du matin dans l'eau en plein hiver, Franck Vidal, la connaissance incarnée, Jean-Luc, notre George Clooney à nous, Laurence Casini qui trouve toujours bizarre tout ce que je fais, Didier, Danny, Jenni, l'équipe de Christine Assaiante, celle de Jean Blouin et de Mireille Besson, Anne-Laure, Matthew, Nico (Oui les footballeurs sont trop payés), Isabelle, Léni, Nathalie Lorenzo, Nathalie Baril pour avoir toujours eu sa porte ouverte le matin, Samira, Christiane.

Un grand merci à Laure pour ton aide précieuse et sans qui ce manuscrit serait bourré de fautes d'orthographe, à Simon pour m'avoir fait découvrir les joies du virage sud de l'OM, à Jérémy Danna pour avoir supporté mes humeurs si souvent, à Mathieu d'être aussi cool avec moi, à Martine pour ta joie de vivre et ta contribution si précieuse à mon travail.

Tout ce travail ne serait pas grand-chose sans la présence de Valérie et Elodie, super-animalières, super sympa, super gentilles et super compétentes. Ca m'a manqué de ne plus passer vous dire bonjour tous les jours avec mon chariot d'animaux. Bienvenu aussi au nouveau Jean-

Baptiste, même s'il est là depuis quelques temps déjà. Enfin, je ne peux m'empêcher de penser à ces nombreux rat-atouille, rat-ichon, rat-spoutine, rat-din, rat-bougri... et autres rats que j'ai manipulés et qui m'ont accompagnés tout au long de ma thèse.

Un merci général à toutes les personnes rencontrées dans la fédération 3C, dans les autres laboratoires... et plus loin encore, comme à Paris. Je ne peux pas oublier Jean-Denis et Michel, mes deux anciens prof de licence qui sont devenus de vrais amis.

Merci à Marion pour avoir été présente à mes côtés tout au long de ce parcours, et de l'avoir agrémente d'une Couine, d'un Mani, d'une Paqua, d'une Emi et d'une Djinka. Enfin, je remercie ma famille pour leur soutien permanent. Il n'a pas été facile de me voir partir dans ce monde inconnu de la recherche... et leur confiance m'a beaucoup aidé.

Remerciements

Résumé

Abstract

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

PARTIE I : INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : LA MEMOIRE.....	4
------------------------------	---

1.1 <i>La classification des systèmes de mémoire</i>	5
--	---

1.1.1 Du cas H.M. à la nécessité de classer les différentes formes de mémoire.....	5
--	---

1.1.2 Interaction et unité de la mémoire.....	7
---	---

1.2 <i>La dynamique temporelle de la trace mnésique</i>	10
---	----

1.2.1 Mémoire à court terme, mémoire à long terme.....	10
--	----

1.2.2 Phénomène de consolidation de la trace mnésique.....	11
--	----

1.2.3 Support de la trace mnésique.....	13
---	----

1.3 <i>La mémoire déclarative : de l'Homme à l'animal</i>	15
---	----

1.3.1 Des propriétés communes entre l'Homme et l'animal.....	15
--	----

1.3.2 Le rôle du cortex entorhinal dans la mémoire.....	18
---	----

1.4 En conclusion	20
--------------------------------	----

CHAPITRE 2 : LA MEMOIRE SPATIALE : UNE HISTOIRE.....	21
--	----

2.1 <i>La théorie des cartes cognitives</i>	22
---	----

2.1.1 Les labyrinthes de Tolman.....	22
--------------------------------------	----

2.1.2 Les cellules de lieu : l'argument électrophysiologique de l'existence de la carte cognitive.....	24
---	----

2.1.3 Les études lésionnelles en faveur de l'existence des cartes cognitives.....	27
---	----

2.1.4 En résumé.....	29
----------------------	----

2.2 <i>De quelle nature sont les représentations spatiales formées ?</i>	30
--	----

2.2.1	Percevoir l'espace pour le représenter.....	30
2.2.2	Les repères spatiaux.....	36
2.2.3	En résumé.....	43
2.3	<i>Représenter l'espace pour naviguer</i>	44
2.3.1	Classer les stratégies de navigation.....	44
2.3.2	Coopération et changement de stratégie.....	53
2.3.3	En résumé.....	55
2.4	<i>Substrats neurobiologiques de la mémoire spatiale</i>	56
2.4.1	Systèmes de mémoires, navigation spatiale, et structure anatomique.....	56
2.4.2	Neuroanatomie.....	59
2.4.3	Effets des lésions du CEM, du CEL et de l'hippocampe sur le traitement des informations spatiales et non spatiales.....	69
2.4.4	En résumé.....	73
 CHAPITRE 3 : LE TRAITEMENT DE L'ESPACE.....		74
3.1	<i>Les cellules aux corrélats spatio-directionnels de la formation hippocampique</i>	75
3.1.1	Caractéristiques des cellules de lieu.....	75
3.1.2	La découverte des cellules de direction de la tête.....	81
3.1.3	Les cellules du cortex entorhinal.....	84
3.1.4	Modèles de formation des cellules grilles.....	89
3.1.5	En résumé.....	94
3.2	<i>Contrôle sensoriel de l'activité des cellules spatiales</i>	95
3.2.1	Diversité de réponses des cellules de lieu aux manipulations sensorielles.....	95
3.2.2	Contrôle sensoriel des cellules directionnelles du système limbique.....	100
3.2.3	Contrôle sensoriel des neurones du cortex entorhinal médian	102
3.2.4	Le cas de la 3-dimension : cartes isotropiques versus cartes anisotropiques.....	105
3.2.5	En résumé.....	107
3.3	<i>Interactions entre les systèmes de traitement de l'espace</i>	109
3.3.1	Interactions entre les cellules de lieu et les cellules directionnelles.....	109
3.3.2	Interactions fonctionnelles entre les cellules du cortex entorhinal, les cellules directionnelles et les cellules de lieu.....	111
3.3.3	En résumé.....	116

PARTIE II : CONTRIBUTION EXPERIMENTALE

CHAPITRE 4 : IMPLICATION DU CORTEX ENTORHINAL MEDIAN DANS L'ESTIMATION DE LA DISTANCE A PARTIR DES INFORMATIONS IDIOTHETIQUES.....117

4.1	<i>Matériels et méthodes</i>.....	118
4.2	<i>Résultats</i>.....	122
4.3	<i>Discussion</i>.....	130

CHAPITRE 5 : INFLUENCE DU SYSTEME VESTIBULAIRE SUR LES OSCILLATIONS THETA DU CORTEX ENTORHINAL MEDIAN..... 133

5.1	<i>Matériels et méthodes</i>.....	134
5.2	<i>Résultats</i>.....	142
5.3	<i>Discussion</i>.....	145

CHAPITRE 6 : EFFETS DES LESIONS DU CORTEX ENTORHINAL MEDIAN SUR L'ACTIVITE DES CELLULES DE LIEU..... 147

6.1	<i>Matériels et méthodes</i>.....	148
6.2	<i>Résultats</i>.....	153
6.3	<i>Discussion</i>.....	165

CHAPITRE 7 : INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT SUR L'ACTIVITE DES CELLULES GRILLES..... 168

7.1	<i>Matériels et méthodes</i>.....	169
7.2	<i>Résultats</i>.....	176
7.3	<i>Discussion</i>.....	191

PARTIE III : DISCUSSION GENERALE..... 193

Bibliographie..... 205

Annexe..... 239

Résumé : Rôle du cortex entorhinal médian dans le traitement des informations spatiales : études comportementales et électrophysiologiques

Depuis la découverte des cellules grilles chez le rat, le cortex entorhinal médian (CEM) suscite un intérêt majeur dans les études sur les bases neurales de la navigation spatiale. L'activité multi-positionnelle de ces neurones forme un quadrillage unique dans tout environnement, à l'image d'un système de coordonnées universel qui serait utilisé pour calculer une position, une direction et une distance. Le CEM contient également un ensemble de neurones dont la décharge peut être modulée par la direction de la tête, à la fois par la position et la direction, ou par les limites d'un environnement. A la lumière de ces propriétés spatio-sélectives, les hypothèses actuelles suggèrent que le CEM ait un rôle important dans les mécanismes de traitement des informations spatiales liées aux mouvements de l'animal (informations idiothétiques). Par ailleurs, l'activité spatiale du CEM serait nécessaire pour former la représentation spatiale de l'hippocampe, caractérisée par la présence de cellules de lieu qui sont sélectivement activées lorsque l'animal occupe une position spécifique dans l'espace.

Le travail de recherche réalisé au cours de cette thèse s'intéresse à la nature des représentations spatiales formées par le CEM. Tout d'abord, nous montrons que le CEM code spécifiquement une information de distance, l'une des composantes nécessaires pour que l'animal puisse réaliser un type de navigation reposant sur les informations idiothétiques, appelé intégration des trajets. Puis, nous observons que le système vestibulaire, une source importante d'informations idiothétiques, influence l'activité thêta du CEM et permet la modulation de ce rythme thêta par la vitesse de déplacement des animaux. Ensuite, nous montrons que l'activité du CEM est nécessaire à la stabilité de l'activité des cellules de lieu. Parallèlement, nous observons que l'activité des cellules grilles du CEM est modifiée par les informations contenues dans l'environnement (allothétiques).

Dans leur ensemble, nos résultats montrent que le CEM traite et intègre des informations idiothétiques mais aussi des informations allothétiques. Ces données suggèrent que la carte spatiale du CEM ne fournit pas une métrique universelle reposant sur les informations idiothétiques, mais possède un certain degré de flexibilité en réponse aux changements environnementaux. De plus, cette carte spatiale entorhinale n'est pas requise pour la formation de l'activité spatiale des cellules de lieu, contrairement à ce que suggère l'hypothèse dominante.

Mots clés

Cortex entorhinal médian, cellules grilles, informations idiothétiques et allothétiques, distance, intégration des trajets, système vestibulaire, hippocampe, cellules de lieu, enregistrement unitaire, potentiels de champs locaux.

Abstract: Role of the medial entorhinal cortex in spatial information processing: behavioral and electrophysiological studies

Since the discovery of entorhinal grid cells, the medial entorhinal cortex (MEC) has received a major interest in studies on the neural bases of spatial navigation. The multi-positional activity of these neurons forms a universal Euclidian map which can be used to calculate a position, a direction and a distance. The MEC also contains neurons whose firing is correlated with the rat head direction, with both the position and the direction, or with the limits of the environment. The current hypotheses suggest that the MEC has an important role in processing spatial information based on self-motion cues (idiothetic information). Besides, the MEC spatial activity would be necessary for generating the hippocampal spatial representation, which is characterized by the presence of place cells, that are selectively activated when the animal is at specific locations in a given environment.

The work conducted during my PhD thesis was aimed at understanding the nature of the spatial representation formed by the MEC. First, we show that the MEC codes specifically distance information which is necessary for a type of navigation based on idiothetic cues, called path integration. Then, we observe that the vestibular system, an important source of idiothetic information in the brain, influences the MEC theta rhythm and its modulation by the animal velocity. In addition, we show that MEC activity is necessary for the stability of place cells activity. Finally, we observe that entorhinal grid cells activity is modified by the information available in the environment (allothetic information).

Together, our results show that the MEC processes and integrates idiothetic information as well as allothetic information. These data suggest that the entorhinal map is not a universal metric based on idiothetic information, but is flexible and dependant on the information present in the environment. In addition, the entorhinal map is not required for the generation of place cells activity, contrary to the dominant hypothesis.

Keywords

Medial entorhinal cortex, grid cells, idiothetic and allothetic information, distance, path integration, vestibular system, hippocampus, place cells, unit recording, local field potential.

Introduction

Depuis la découverte des cellules de lieu par John O'Keefe & John Dostrovsky (1971), le champ des neurosciences cognitives s'attache à dévoiler la nature des mécanismes cérébraux à l'origine de la mémoire spatiale chez le mammifère. L'hypothèse défendue par la communauté scientifique est l'existence, dans le cerveau, d'une carte spatiale de l'environnement, condition nécessaire pour que les animaux puissent se déplacer de manière flexible et efficace dans leur espace. Si, à l'origine, les études sur la mémoire spatiale attribuent un rôle fondamental à l'hippocampe, nous savons aujourd'hui que le traitement des informations spatiales repose sur un réseau complexe de structures possédant des caractéristiques cellulaires particulières. Tout d'abord, les cellules de lieu hippocampiques ont la capacité de s'activer en un lieu précis dans un environnement, permettant ainsi à l'échelle d'une population de cellules de former une représentation complète de tout l'environnement. Par ailleurs, une cellule de lieu modifiera sa décharge dans un environnement différent, indiquant que le réseau ne code pas seulement la position mais également le changement d'environnements. Ensuite, les cellules directionnelles, découvertes dans de nombreuses structures limbiques, déchargent lorsque la tête de l'animal se trouve dans une direction précise (Ranck, 1984). Par le jeu des interactions entre l'hippocampe et les structures limbiques, les composantes positionnelles et directionnelles peuvent être intégrées pour former une carte spatiale et permettre la navigation. Par ailleurs, le cortex entorhinal médian (CEM) a pris une place importante dans ce réseau suite à la découverte, en 2005, des cellules grilles dont l'activité multi-positionnelle forme une « tessellation » de l'environnement assimilable à une métrique (Hafting et al., 2005). L'abondance des études qui s'en est suivie a permis de révéler l'existence, au sein du CEM, de cellules directionnelles, de cellules modulées conjointement par la position et la direction, et de cellules codant les limites des environnements (Sargolini, 2006; Savelli et al., 2008; Solstad et al., 2008). Ainsi, il existe à l'intérieur de cette structure unique tous les corrélats spatio-sélectifs utiles à la navigation spatiale telle que l'intégration des trajets ou une navigation utilisant les cartes cognitives (Van Cauter et al., 2012). En outre, les propriétés spatiales des neurones du CEM suggèrent qu'il ait un rôle fondamental dans le traitement des informations liées aux mouvements de l'animal (informations idiothétiques). Enfin, le CEM possède une position neuroanatomique stratégique puisqu'il est situé à l'interface entre les aires corticales sensorielles et l'hippocampe, dont l'implication dans les processus plus généraux de mémoire est primordiale.

Je me suis donc intéressé durant ma thèse à la contribution du cortex entorhinal médian dans les processus de traitement et d'intégration des informations spatiales. Pour cela, j'ai utilisé une

approche électrophysiologique et lésionnelle afin d'étudier la nature des informations traitées par le cortex entorhinal médian, ses interactions avec les cellules de lieu hippocampiques et les informations qu'il véhicule dans une stratégie de navigation reposant sur les informations idiothétiques.

Dans une première partie, je présenterai les données de la littérature permettant de comprendre les différents aspects de mon travail expérimental. Dans le premier chapitre, j'exposerai les mécanismes généraux de la mémoire permettant d'appréhender les processus d'acquisition, d'encodage et de rétention des informations sensorielles. Puis je tenterai de rapprocher ces différents mécanismes à la mémoire spatiale. Dans le deuxième chapitre, je détaillerai la nature des informations spatiales permettant aux animaux d'élaborer des stratégies de navigation. Nous verrons que ces stratégies sont implémentées dans différentes structures cérébrales dont le cortex entorhinal fait partie. Je présenterai ensuite les données neuroanatomiques concernant le cortex entorhinal, comprenant une description de la structure et ses connexions afférentes et efférentes avec les différentes régions de la formation hippocampique, puis je détaillerai les effets de lésions du cortex entorhinal dans différents processus spatiaux. Dans le troisième chapitre, je décrirai les propriétés spatio-sélectives des différents types neuronaux impliqués dans le traitement des informations spatiales. Tout d'abord, je montrerai les caractéristiques spatiales de ces cellules, puis j'exposerai les réponses de ces neurones à la manipulation des informations sensorielles. Enfin, nous verrons que ces systèmes neuronaux de traitement de l'espace interagissent entre eux.

La seconde partie est consacrée à la description de mon travail expérimental. Je présenterai tout d'abord les résultats de trois études mettant en avant le rôle du cortex entorhinal dans les processus de traitement, d'intégration, et d'utilisation d'informations liées aux mouvements de l'animal. Dans la première étude, je me suis intéressé aux effets de lésions du cortex entorhinal médian sur la capacité des animaux à calculer une distance à partir des informations idiothétiques. Cette information est fondamentale dans une stratégie de navigation reposant sur l'utilisation des signaux idiothétiques. Dans la deuxième étude j'ai analysé les effets induits par des inactivations du système vestibulaire, une source majeure d'informations idiothétiques, sur l'activité du cortex entorhinal médian. Dans la troisième étude, j'ai étudié les interactions entre le cortex entorhinal médian et l'hippocampe. Pour cela, j'ai analysé les effets provoqués par des lésions du cortex entorhinal médian sur l'activité des cellules de lieu dans un protocole où les animaux étaient progressivement forcés à utiliser les informations idiothétiques.

Dans la quatrième expérience, je me suis intéressé à la nature de la représentation spatiale formée par les cellules grilles du cortex entorhinal médian. Pour cela, j'ai cherché à comprendre les

conditions par lesquelles l'activité des cellules grilles peut être modifiée par les informations issues de l'environnement.

Ce manuscrit se termine par une discussion générale dont l'objectif est de lier les différents résultats obtenus afin de proposer une vision générale théorique de mon travail de thèse.

PARTIE I :

INTRODUCTION

Chapitre 1

La mémoire

Nous vivons dans ce monde un grand nombre d'expériences individuelles, desquelles nous devons sans cesse extraire des informations. La mémoire est cette capacité à stocker et retrouver ces informations. Evoquer la mémoire fait appel à plusieurs fonctions. Elle permet, par exemple, d'accéder de manière consciente à un passé collectif souvent culturel (la culture générale) et à un passé personnel souvent identitaire (ses propres souvenirs). La mémoire peut aussi rassembler des expériences similaires afin de découvrir des formes stables dans nos interactions avec l'environnement (c'est parce que nous savons tous ce que doit contenir une cuisine, que la photo d'un arbre dans une cuisine nous paraît étrange). D'ailleurs, Blaise Pascal disait d'elle qu'elle est « nécessaire pour toutes les opérations de la raison ». A quoi ressemblerait alors notre monde si nous ne pouvions pas avoir de souvenirs ?

Dans ce chapitre, je tenterai de détailler de manière synthétique le concept de mémoire pour les raisons suivantes. Durant ma thèse, j'ai étudié, chez le rat, les propriétés neuronales (les cellules grilles et les cellules de lieu) de certaines structures cérébrales dont les caractéristiques renvoient à une forme de mémoire particulière : la mémoire spatiale. Il me faut donc expliquer en quoi une étude du caractère spatial de la mémoire chez les animaux me permet d'appréhender, dans une certaine mesure, le concept plus général de mémoire. Et même si je n'ai pas étudié de manière directe la mémoire spatiale, son concept ne peut s'affranchir des régions cérébrales sur lesquelles j'ai porté mon intérêt.

1.1 La classification des systèmes de mémoire

1.1.1 Du cas H.M. à la nécessité de classer les différentes formes de mémoire

Le concept de mémoire est indissociable du cas du patient H.M., dont l'épilepsie pharmaco-résistante sévère fut traitée par ablation bilatérale des lobes temporaux médians, avec une hippocampectomie totale. Suite à cette opération, H.M. présenta une incapacité totale à former de nouveaux souvenirs à long terme (amnésie antérograde) (Scoville & Milner, 1957), tandis qu'il pouvait retenir une information durant quelques secondes seulement. Ayant également perdu la capacité à se souvenir d'évènements récents, il garda toutefois la mémoire d'évènements très antérieurs à son opération (avec un gradient de cette amnésie rétrograde d'environ onze ans). H.M. pouvait également faire appel à des aptitudes visuo-motrices pour lui permettre d'apprendre de nouveaux gestes sans même se rappeler les avoir appris (Gabrieli et al., 1993).

Ce cas mit alors en avant des points essentiels quant à l'organisation de la mémoire chez l'Homme :

- Le lobe temporal médian (figure 1.1), et notamment l'hippocampe, est nécessaire pour former de nouveaux souvenirs. Mais cette structure n'intervient plus dans le rappel d'évènements anciens. L'hippocampe aurait alors un rôle temporaire dans la formation de la mémoire.
- L'intégrité de l'hippocampe (figure 1.1) est nécessaire pour une mémoire consciente des évènements vécus, mais pas pour des habiletés motrices inconscientes. Différentes formes de mémoire existent donc et ne font pas appel aux mêmes structures anatomiques.

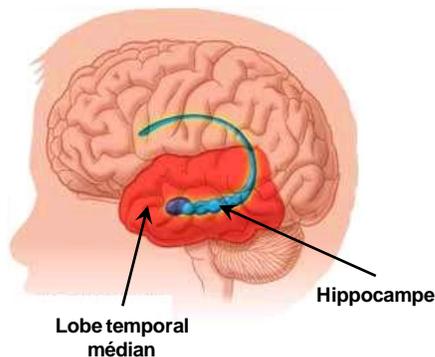


Figure 1.1
Représentation du lobe temporal médian
et de l'hippocampe chez l'Homme.

Malgré de nombreux débats concernant le caractère spécifique des troubles mnésiques du patient H.M., il est apparu indispensable de dissocier, comprendre et classer les spécificités des différentes formes de mémoire.

En 1992, sur la base d'études et d'observations faites chez l'Homme et l'animal, Larry Squire propose un modèle dichotomique des différents systèmes de mémoire. Malgré de nombreuses autres classifications (Baddeley, 1988; Tulving, 1995), le modèle de Squire est largement utilisé comme référence en Neurosciences. Il permet de mettre en place un système de classification simple auquel se référer à tout instant pour faciliter la

lisibilité des travaux sur la mémoire. Squire se fonde sur l'idée qu'une opération mentale X est associée à une structure cérébrale Y (ou à un réseau Y de plusieurs structures) dépositaire de la fonction X. L'ensemble XY forme alors un système de mémoire. Squire s'intéresse à la mémoire à long terme qu'il dissocie en deux systèmes majeurs (figure 1.2).

1- La **mémoire déclarative** est une mémoire explicite pouvant être accessible à la conscience. Elle regroupe la mémoire sémantique (ce sont les faits publics) et la mémoire épisodique (ce sont les souvenirs à caractère autobiographique). Cette mémoire dépend de l'intégrité du lobe temporal médian.

2- La **mémoire non déclarative** regroupe des apprentissages « inconscients » faisant appel à des opérations mentales ayant pour seul point commun de ne pas dépendre de l'hippocampe.

Cette classification a le mérite de rapprocher les données biologiques et neuropsychologiques, puisqu'elle repose principalement sur les caractéristiques psychologiques des informations à stocker et les structures nécessaires à leur encodage. Toutefois, Squire centre beaucoup son modèle sur la dépendance des opérations mentales au lobe temporal médian et ne rend pas compte des interactions possibles entre les systèmes.

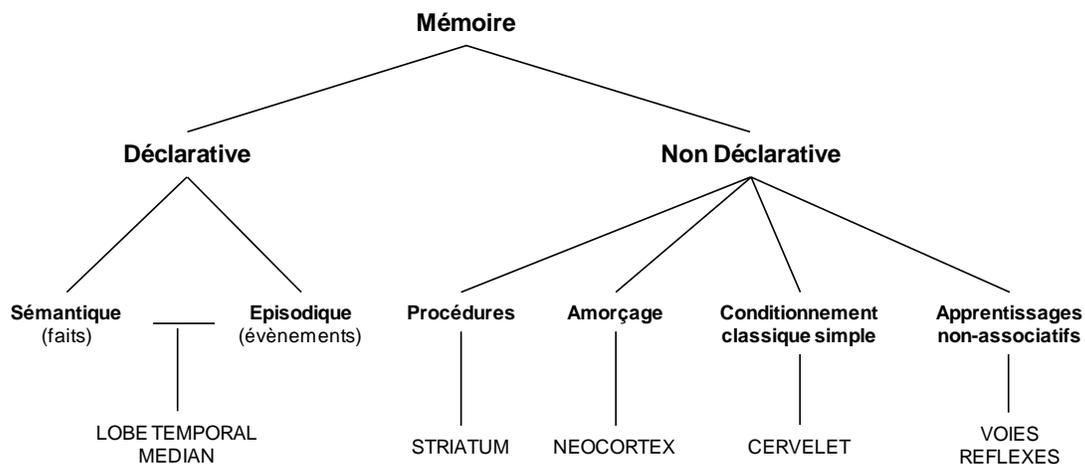


Figure 1.2

Classification dichotomique des types de mémoire et des principales structures cérébrales impliquées (d'après *Squire et al., 1992*).

1.1.2 Interaction et unité de la mémoire

Cependant, la classification de Squire n'oppose aucune contrainte à ce que les systèmes de mémoire interagissent. Il existe même des connexions anatomiques entre les structures cérébrales supportant les différentes mémoires, que White & McDonald utilisent pour mettre en avant leur théorie « Multiple Parallel Memory Systems » (2002) (figure 1.3). Dans ce modèle, trois systèmes, l'un striatal, le second amygdalien et le troisième hippocampique, sont activés ensemble pour permettre d'encoder une information. Puis la sélection du système permettant la réponse appropriée se fait par évaluation *a posteriori* de la manière dont l'information a été apprise (stimulus-réponse, stimulus-renforcement ou stimulus-stimulus).

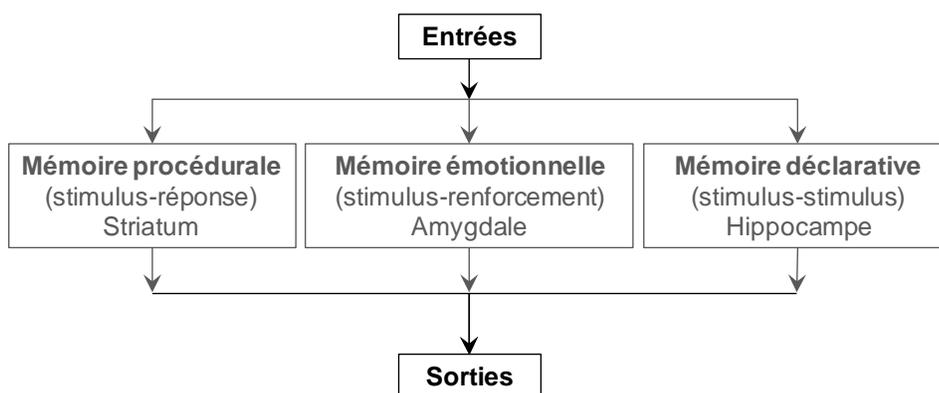


Figure 1.3

Modèle de l'organisation fonctionnelle des systèmes de mémoires selon White & McDonald (2002) « Multiple Parallel Memory Systems ».

Il existe également de nombreuses études montrant que la perte d'aptitudes n'est pas forcément sélective à une seule lésion cérébrale locale. Par exemple, la lésion du striatum médian, tout comme celle de l'hippocampe, induit des déficits dans une tâche d'apprentissage spatial chez le rat. Les animaux apprennent à nager du bord d'une grande piscine circulaire remplie d'eau trouble vers une plateforme cachée, et puisqu'ils doivent monter sur la plateforme pour s'échapper de l'eau, la trouver est en soi une récompense (piscine de Morris) (Morris et al., 1982; Whishaw & Mittleman, 1986; Whishaw et al., 1987; Conejo et al., 2013). Dans cet exemple, les lésions du système hippocampique et striatal altèrent, chacune à leur manière, une tâche d'apprentissage fortement reliée à la mémoire déclarative chez l'Homme, donc sous-tendue par l'hippocampe en priorité.

D'autres systèmes peuvent aussi agir en compétition, et l'altération de l'un peut faciliter les apprentissages de l'autre. McDonald & White (1993) montrent que des apprentissages sévèrement perturbés par des lésions du système striatal ou amygdalien, sont par contre facilités par des lésions hippocampiques. L'étude sur les différentes formes de mémoire ne doit donc pas occulter des connexions anatomiques et/ou fonctionnelles qui peuvent exister entre elles.

Un objectif majeur en Neurosciences cognitives est de modéliser la mémoire déclarative chez l'Homme et l'animal. Rappelons que la mémoire déclarative est divisée en deux sous-systèmes que sont la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. L'acquisition de ces deux formes de mémoire requiert l'intégrité du lobe temporal médian, laissant sous-entendre que les mémoires sémantique et épisodique sont intimement liées, et peut-être même dépendantes l'une de l'autre. Il existe pourtant une différence fondamentale entre elles. Si la mémoire épisodique correspond à des souvenirs contextualisés permettant de se remémorer un événement précisément dans le temps et l'espace (ouvrir les cadeaux de son dernier anniversaire, découvrir les résultats d'un examen scolaire, ou présenter l'oral de son diplôme de doctorat), une information sémantique est dénuée de tout contexte puisque vraie quelque soit la situation d'apprentissage (Paris est la capitale de la France, Einstein a développé la formule $E=MC^2$). Selon la théorie unitaire de Squire & Knowlton (1995), la mémoire sémantique est dépendante de la mémoire épisodique. Ils proposent qu'une information soit déjà traitée sur un mode épisodique. Puis la répétition de cette information congruente dans diverses situations aboutirait à l'extraire et à la décontextualiser. Par ce mode d'apprentissage, c'est à partir d'informations épisodiques « le vécu » que se formeraient les connaissances générales sur le monde « le savoir ».

Toutefois, ce modèle implique un traitement en série où l'information mémorisée est forcément épisodique avant de devenir sémantique. Ce modèle explique difficilement le cas du patient K.C. dont les lobes temporaux médians sont lésés, et qui présente une amnésie rétrograde asymétrique où la mémoire épisodique est beaucoup plus touchée que la mémoire sémantique (Tulving et al., 1988, 1991). Vargha-Khadem et al. (1997) rapportent aussi trois cas de patients précocement cérébro-lésés présentant des déficits de mémoire épisodique sans problème au niveau sémantique. Le modèle unitaire et sériel de Squire est peut-être inexact : soit les systèmes épisodique et sémantique fonctionnent en parallèle, soit les informations déclaratives sont d'abord sémantiques avant d'être traitées sous un format épisodique. De plus, les supports anatomiques de la mémoire sémantique et épisodique ne coïncident peut-être pas exactement. Le lobe temporal médian pourrait alors être sous-divisé en structures cérébrales supportant ces deux types de mémoire.

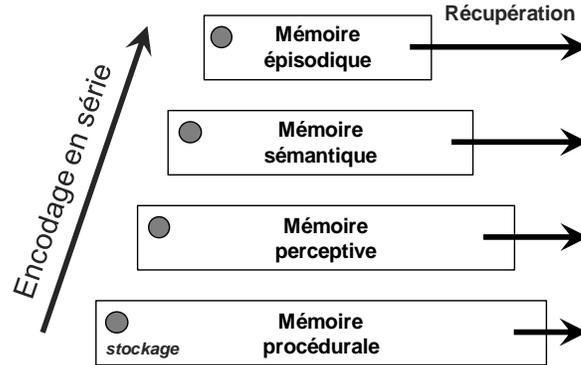


Figure 1.4

Modèle de l'organisation fonctionnelle des systèmes de mémoires selon Tulving (1995) « Serial Parallel Independent ».

Tulving (1995) propose un modèle (« Serial Parallel Independent » ou SPI) (figure 1.4) où cinq systèmes encodent les informations toujours de manière sérielle (« Serial » du SPI). Chaque information est stockée en parallèle dans chacun des cinq systèmes (« Parallel » du SPI) et la récupération de l'engramme se ferait dans le système le plus adapté et indépendamment des autres (« Independent » de SPI). En ce qui concerne la mémoire déclarative, le modèle de Tulving postule que l'encodage dans la mémoire sémantique dépendrait des régions parahippocampiques, et interviendrait antérieurement au système épisodique dépendant de l'hippocampe. Cette théorie permet alors d'expliquer le cas d'amnésie antérograde asymétrique du patient K.C.

Les différentes formes de la mémoire peuvent être caractérisées par des dissociations sur la base de la nature des informations à apprendre ou à se remémorer, ainsi que sur les structures cérébrales qui supportent ces informations. Cette approche sur l'élément fondamental qu'est la trace mnésique peut amener à une autre problématique, à savoir comment une seule et même information peut perdurer dans le temps et se consolider dans la matière cérébrale.

1.2 La dynamique temporelle de la trace mnésique

1.2.1 Mémoire à court terme, mémoire à long terme

En 1882, Théodule Ribot montre qu'il existe une réorganisation au cours du temps du souvenir, celui-ci pouvant disparaître ou perdurer. Sur la base d'études cliniques chez des patients amnésiques, ainsi que sur les deux états de la trace mnésique qu'il a définis (fragile ou solide), Ribot propose sa « loi de gradient » selon laquelle les amnésies suivent le principe suivant : « la destruction descend progressivement de l'instable (ou le fragile) au stable (ou le solide) ». James (1890) propose alors l'existence de deux formes de mémoire permettant de dissocier les deux états de l'empan mnésique: la mémoire primaire qui dépend des stimulations externes de l'apprentissage, et la mémoire secondaire qui permet le stockage et le rappel de l'information. La transition entre ces deux types de mémoires est réalisée par une étape de « consolidation », période critique de quelques minutes où la trace mnésique se modifie progressivement d'une forme labile en une forme durable (Müller & Pilzecker, 1900). Atkinson & Shiffrin (1968, 1971) conceptualisent cette dissociation fonctionnelle par les termes de mémoire à court terme et à long terme, et tentent de définir les caractéristiques de la mémoire à court terme. Ils synthétisent alors plusieurs tests de mémoire et s'intéressent particulièrement au temps qui s'écoule entre l'acquisition d'une information et son rappel. Ils confirment que la mémoire à court terme est sensible à de nombreux facteurs, comme le temps de présentation, la répétition et le nombre d'items (Ebbinghaus, 1885). Cependant les informations peuvent être manipulées pour obtenir les meilleures performances. Par exemple, une série de lettres sera plus facilement retenue en établissant des associations entre elles (les retenir trois par trois par exemple). Puis, par une expérience de rappel libre au cours de laquelle ils présentaient à des sujets une série de 15, 20 ou 40 mots, Atkinson & Shiffrin montrent que l'ordre d'apparition des items est important : les premières images (effet de primauté) et les dernières (effet de récence) sont plus facilement rappelées que celles présentées au milieu (figure 1.5). Le modèle d'Atkinson & Shiffrin postule alors que l'information, captée par des récepteurs sensoriels, est transmise à la mémoire à court terme pour y être encodée. Ce registre transitoire est conçu comme le passage obligé pour les informations avant la transmission en mémoire à long terme. Ce modèle impose implicitement un encodage sériel de l'information où la mémoire à long terme est d'abord encodée à court terme. Pourtant, l'effet de récence disparaît lors d'un rappel différé (le délai est de 30 secondes) et non l'effet de primauté. Rundus (1971) a étudié ces effets en faveur d'une vision dualiste de la mémoire et propose que les premiers items soient stockés dans la mémoire à long

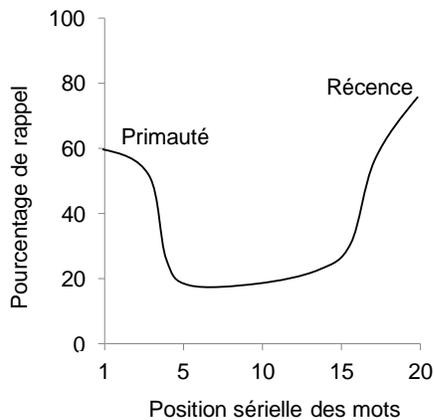


Figure 1.5
Effets de primauté et de récence.

terme et les derniers items en mémoire à court terme, expliquant pourquoi ils sont sensibles aux délais ou à des tâches interférentes. A travers ces résultats, rien n'empêche d'envisager que les mémoires à court terme et à long terme possèdent une relative indépendance entre elles, et pourquoi pas un stockage en parallèle des informations et non sériel.

Il existe donc une dynamique temporelle et continue de mémorisation des informations. Cette dynamique se définit par le stockage de l'engramme

selon deux états. L'information peut être stockée dans un état fragile et sensible à l'interruption (mémoire à court terme), et/ou potentiellement consolidée en une trace mnésique stable et insensible à l'interruption (mémoire à long terme). Cette mémoire durable fait intervenir une étape fondamentale de consolidation. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur la durée et le type de processus (actif ou passif par exemple) qui permet la consolidation. Si les travaux de Müller & Pilzecker mettent en évidence une consolidation avec une cinétique rapide (quelques minutes), le « gradient » de Ribot fait appel à un processus de consolidation beaucoup plus lent.

1.2.2 Phénomène de consolidation de la trace mnésique

D'un point de vue purement théorique, Donald Hebb (1949) formule une approche physiologique de la consolidation mnésique. Il postule d'abord que l'activité d'un réseau de neurones supporte l'information contenue dans une trace mnésique. Puis il prédit que la stabilisation de l'activité de ce réseau permet la consolidation de la trace spécifique. Pour cela, la persistance ou la répétition d'une activité réverbérante (la trace) produit des activités synchrones de la population de neurones concernés, faisant intervenir des changements structuraux entre l'élément pré et post-synaptique de chaque synapse, et permet la stabilisation et conservation de la trace. Hebb propose alors que le fruit des changements structuraux qui s'opèrent soit observable grâce à des modifications de l'efficacité synaptique : « *When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly and persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased* » (figure 1.6).

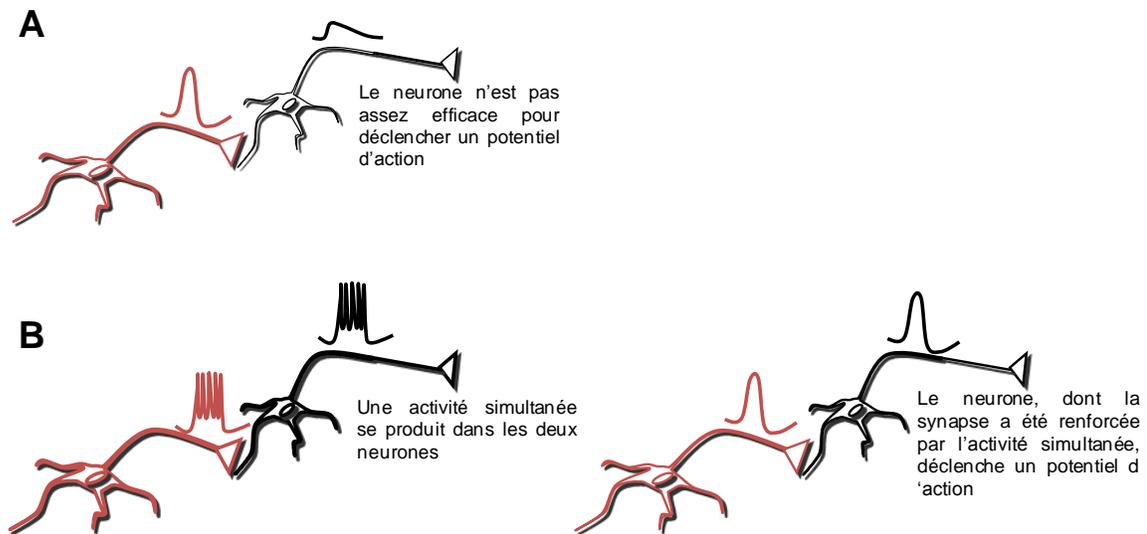


Figure 1.6

ILLUSTRATION DE LA LOI DE HEBB.

A- La synapse existante entre le neurone rouge et noir n'est pas assez efficace pour faire passer l'information électrique (onde rouge).

B- Lorsque les deux neurones sont impliqués dans une activité commune, une activité simultanée se produit, induisant des changements structuraux et métaboliques au niveau de la synapse. La synapse est renforcée et le passage de l'information est facilité

L'existence de ces modifications sera confirmée expérimentalement :

- Au niveau électrophysiologique : Bliss & Lomo (1973) (pour un historique, Lomo, 2003) montrent que l'application d'un train de stimulations électriques des fibres de la voie perforante (qui projettent des couches supérieures du cortex entorhinal vers le gyrus dentelé (GD)) provoque une augmentation du potentiel excitateur des cellules granulaires du GD. De plus, cette augmentation de l'efficacité synaptique perdure plusieurs heures après la stimulation : c'est la potentialisation à long terme (PLT). S'il y a fort à parier que la PLT est associée à la mémorisation d'une information, cela reste à démontrer expérimentalement et surtout de manière directe.
- Au niveau cellulaire : des recherches menées par Eric Kandel (Carew et al., 1972; Carew & Kandel, 1973; Pinsker et al., 1973) démontrent que les potentiels d'action des neurones sensoriels de l'aplysie, suite à des stimulations périphériques répétées, produisent des potentiels synaptiques de plus en plus faibles dans les interneurons et motoneurons responsables de la réaction motrice associée. Cette habitude est due à une diminution de la libération de glutamate dans la fente synaptique et peut perdurer dans le temps. De plus une étape de sensibilisation (un choc électrique est associé à la stimulation périphérique) induit une potentialisation de la réaction motrice, et s'explique par un accroissement du nombre de

récepteurs au glutamate au niveau post-synaptique ainsi qu'une augmentation du nombre de contacts synaptiques. Bien que cet effet soit d'ordre moteur, ces travaux posent les bases moléculaires de la plasticité neuronale (modification structurelle des neurones sous l'influence de stimuli externes), qui seront observées dans des structures sous-tendant la mémoire, comme l'hippocampe (Davis & Squire, 1984). « ... *changes of synaptic function are central for learning and memory. Protein phosphorylation in synapses plays an important role for the generation of a form of short term memory. For the development of a long term memory a change in protein synthesis is required which can lead to alterations in shape and function of the synapse...* » (2000 Nobel citation to Eric Kandel for Medicine or Physiology).

Le postulat de Hebb et les avancées du siècle dernier ont permis de rendre compte de mécanismes physiologiques qui peuvent sous-tendre la consolidation d'une information mise en mémoire. Si cette consolidation s'effectue dans un réseau de neurones, nous pouvons nous intéresser aux propriétés de ce réseau, la/les structure(s) cérébrale(s) qui le supporte(nt) et son étendue anatomique.

1.2.3 Support de la trace mnésique

Les cas d'amnésies rétrogrades graduelles, comme celui du patient H.M., ne peuvent être expliqués si l'on considère qu'un souvenir déclaratif est implémenté dans un réseau neuronal uniquement au sein du lobe temporal médian (voir la classification de Squire). Comment H.M. pourrait-il avoir accès à d'anciens souvenirs si l'on considère que le lobe temporal médian, dont il a subi l'ablation, est le siège-même de ses souvenirs ? La « trace de Hebb » doit s'accompagner d'une réorganisation fonctionnelle, au cours du temps, du ou des réseaux neuronaux sous-tendant la trace mnésique. De cette manière, le rappel à long terme d'une information peut alors être géré par un réseau neuronal distinct de celui impliqué lors de l'acquisition initiale. C'est sur cette base qu'Alvarez & Squire développent la théorie standard de la consolidation mnésique (figure 1.7) (Alvarez & Squire, 1994; Squire & Alvarez, 1995; Frankland & Bontempi, 2005). Les auteurs stipulent que toute information est encodée par un ensemble de plusieurs réseaux neuronaux entre l'hippocampe et le cortex. Au début du processus de consolidation, l'hippocampe et le cortex sont nécessaires à la récupération de l'information. Puis au fil du temps, un jeu de renforcements des réseaux cortico-corticaux conduirait à une intégration corticale du souvenir et à un désengagement de l'hippocampe dans le rappel de l'évènement. L'information ne deviendrait alors plus sensible

aux lésions hippocampiques. Cependant, le modèle classique ne rend pas compte de la dissociation épisodique et sémantique observée en clinique (cf le patient K.C. de Vargha-Khadem et al., 1997).

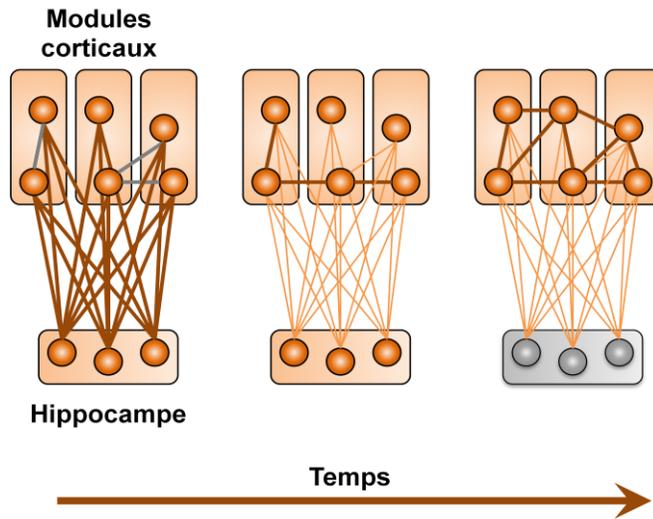


Figure 1.7

MODELE STANDARD DE LA CONSOLIDATION MNESIQUE. L'encodage des informations se fait dans différents circuits hippocampo-corticaux. Avec le temps, le processus de consolidation s'accompagne d'un renforcement des connexions cortico-corticales et la trace mnésique devient indépendant de l'hippocampe. (d'après Alvarez & Squire, 1994)

Pour expliquer ces cas, la théorie des traces multiples de Nadel & Moscovitch (1997) suggère que, tout comme la théorie standard, la réactivation d'une information stockée en mémoire induit un processus de réorganisation corticale, mais réfute une implication temporaire de l'hippocampe au cours de la consolidation mnésique. Ici, l'hippocampe est une structure de stockage à long terme, et procurerait principalement le contexte spatio-temporel du souvenir. Chaque réactivation de la trace mnésique va alors créer une nouvelle trace qui va partager plus ou moins d'informations avec l'épisode initial, mais également se consolider à son tour. La répétition de ce processus produit des traces multiples liées à l'évènement original et les souvenirs épisodiques anciens seront donc associés à un nombre important de traces distribuées dans des aires cérébrales étendues par rapport aux souvenirs récents. Les traces les plus anciennes seront donc moins sensibles à des lésions de l'hippocampe. L'information sémantique, quant à elle, finit par être stockée indépendamment de son contexte d'apprentissage et de réactivation, et son contenu peut être rappelé sans le concours de l'hippocampe (Harand et al., 2012).

La théorie de la transformation (Winocur et al., 2010) s'inspire des deux modèles précédents et propose que la mémoire épisodique est supportée par l'hippocampe tandis que la mémoire sémantique se construit à partir de la transformation du souvenir épisodique vers le néocortex. Durant ce processus de transformation, l'information se sémantise en perdant un certain nombre de détails contextuels. Le même évènement peut alors être stocké sous les deux formes mnésiques (épisodique et sémantique) et le souvenir peut être rappelé par l'une ou l'autre forme de stockage.

Le stockage des informations déclaratives apparaît comme un processus dynamique dont les différentes étapes font encore l'objet de nombreux débats scientifiques. Malgré cela, le cortex et

l'hippocampe apparaissent systématiquement comme les deux structures majeures de support de la mémoire déclarative.

1.3 La mémoire déclarative : de l'Homme à l'animal

1.3.1 Des propriétés communes entre l'Homme et l'animal

La mémoire déclarative a pour fonction de représenter les objets et les événements du monde extérieur, ainsi que les relations entre eux. Si l'on parvient à concevoir chez l'Homme quelle est la différence dans le contenu des souvenirs déclaratifs épisodiques et sémantiques, il devient plus difficile de faire cette distinction chez l'animal. L'homme exprime ses souvenirs déclaratifs à travers une récupération consciente des informations et la verbalisation de ces souvenirs facilite son étude dans les champs de la recherche. La question est donc d'identifier, chez l'animal, la mémoire analogue à la mémoire déclarative chez l'homme. Pour cela il faut s'intéresser aux autres propriétés que celles de la récupération consciente et qui peuvent être étudiées. Par exemple, nous pouvons nous intéresser à la mémoire déclarative à travers ses caractéristiques opérationnelles, le type d'information traitée et les objectifs de ce système. Un aspect important de la mémoire déclarative est qu'elle peut former des représentations flexibles. Cela lui permet de faire des conjonctions ou des associations entre deux stimuli arbitrairement différents, et il est possible d'apprendre les relations entre les informations stockées et transférer ces connaissances dans de nouvelles situations. Cette flexibilité de la mémoire déclarative peut être illustrée dans deux expériences :

1- Eichenbaum et al. (1990) utilisent un protocole d'apprentissage avec la piscine de Morris afin d'identifier le type d'informations acquises pour localiser la plateforme (figure 1.8). Les auteurs montrent que, lorsque la plateforme est toujours située au même endroit, des rats sains ou hippocampo-lésés apprennent sa position lorsqu'ils sont systématiquement lâchés au même point de départ. Après cet apprentissage, les animaux sont ensuite placés à un nouveau point de départ à chaque essai. Les rats normaux trouvent directement la plateforme, quel que soit l'endroit de leur départ. Ce groupe a acquis une représentation flexible des relations spatiales entre la localisation de la plateforme et divers indices disposés à l'extérieur de la piscine. Au contraire, les animaux lésés présentent des déficits pour trouver la plateforme à partir d'un nouveau départ, et doivent s'engager dans un nouvel apprentissage de la position de la plateforme. Cette expérience nous montre que les rats normaux ont acquis une forme de mémoire déclarative à laquelle ils peuvent accéder de façon flexible pour guider leur comportement, surtout dans une nouvelle situation. Tandis que les animaux lésés, bien qu'ayant appris la même tâche, ont formé

une mémoire non-déclarative de type stimulus-réponse leur permettant de ne connaître qu'une relation constante entre des indices particuliers et des réponses spécifiques.

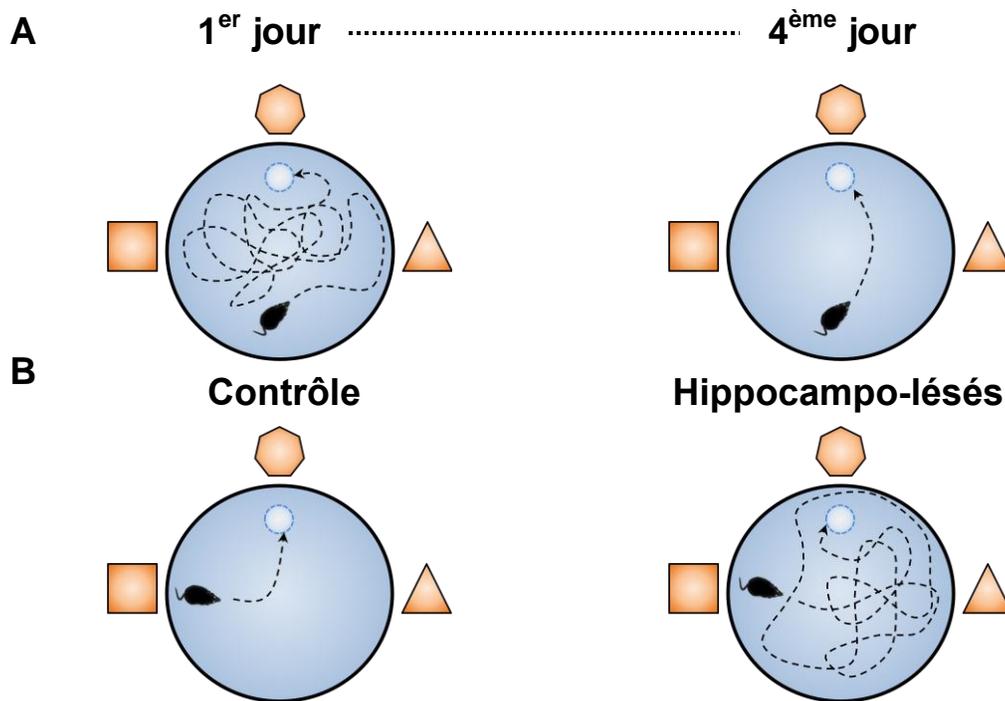


Figure 1.8

TACHE DE LA PISCINE DE MORRIS.

A- Le rat est introduit dans la piscine au sud et nage aléatoirement jusqu'à la plateforme. Au fil des jours, l'animal apprend à localiser la plateforme et à y nager directement.

B- Lorsque les animaux sont placés à un nouveau point de départ, à l'ouest, les animaux contrôles sont capables d'aller directement à la plateforme en utilisant les repères placés à l'extérieur de la piscine. Les animaux lésés au niveau de l'hippocampe ne trouvent pas la plateforme.

2- Le groupe de Morris (Tse et al., 2007) a construit un paradigme expérimental afin d'étudier les processus sous-tendant l'acquisition et la consolidation de la mémoire. En explorant librement une arène (« event arena ») possédant plusieurs puits dont six ont chacun une odeur spécifique, des animaux mémorisent un schéma de six associations « lieu-odeur » (les auteurs les nomment des « paires associées »). Puis lors d'une série de tests, les rats doivent utiliser ce schéma mental afin d'obtenir un renforcement (figure 1.9). Le principe est toujours le même : les animaux sont placés dans une boîte à la périphérie de l' « event arena » où un arôme correspondant à l'un des puits leur est présenté (condition indiquée) ou non (condition non indiquée). Puis l'animal est lâché dans l'environnement où il n'aura de la nourriture qu'au puits associé à l'arôme présenté. Au bout de quelques essais, les animaux identifient directement le but correct dans la condition indiquée. Les auteurs ont alors testé les performances d'apprentissage de rats ayant subi des

lésions hippocampiques avant ou après l'acquisition des paires associées, ainsi que la dynamique d'apprentissage de nouvelles paires associées. Les auteurs montrent alors que :

- Les animaux utilisent des indices placés à l'intérieur de l'arène comme à l'extérieur (les objets dans la pièce d'expérimentation) afin de se représenter spatialement l'organisation des différentes paires associées. L'acquisition de ce schéma mental se fait après environ un mois d'apprentissage et permet aux animaux d'être performants lors des phases tests.
- Une fois le schéma mental établi, les animaux n'ont besoin que d'un seul essai pour apprendre une nouvelle paire associée. Cet apprentissage extrêmement rapide montre que les animaux ne traitent pas individuellement les paires associées, mais qu'ils les associent pour former, utiliser et mettre à jour leur schéma mental.
- L'acquisition et la mise à jour d'un schéma mental nécessitent systématiquement l'hippocampe. Par contre, l'utilisation d'un schéma mental préétabli (même 4 à 5 mois auparavant) est insensible aux lésions hippocampiques. Si la formation d'un schéma mental demande le concours de l'hippocampe, son support à long terme ne deviendrait plus que cortical. Ce résultat va à l'encontre de la théorie des traces multiples qui veut que l'hippocampe soit impliqué systématiquement dans le stockage et le rappel à long terme d'une information. De plus, lors de l'acquisition d'une nouvelle paire associée (et donc la mise à jour du schéma mental), le désengagement de l'hippocampe et la consolidation corticale se font dans les 48 heures suivant ce nouvel apprentissage.

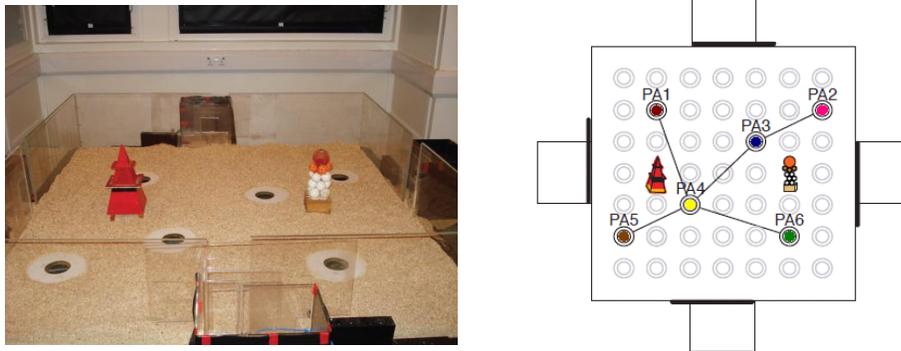


Figure 1.9

PARADIGME DE L'EVENT ARENA.

Six puits pouvant contenir de la nourriture aromatisée enfouie dans le sable sont positionnés dans l'arène (représentation de l'arrangement spatial à droite). Un essai commence par la présentation d'un arôme dans l'une des quatre boîtes de départ situées sur le côté, puis l'animal a accès au dispositif et doit aller chercher la nourriture dans le lieu associé à l'arôme présenté. (d'après *Tse et al., 2007*).

Le caractère spatial des informations mémorisées dans ces deux exemples (l'emplacement de la plateforme ou la localisation des puits) permet à l'animal d'orienter ses déplacements vers les buts à atteindre, quelle que soit leur nature (s'échapper ou se nourrir). Ces études expérimentales, choisies parmi tant d'autres, confirment que les animaux utilisent une mémoire dépendante de l'hippocampe, la mémoire spatiale, pour produire des comportements adaptés dans des situations nouvelles. En plus de permettre d'utiliser les informations spatiales de manière flexible, la mémoire spatiale du rongeur partage la même structure anatomique clé que la mémoire déclarative chez l'Homme : l'hippocampe. Il semble donc que l'étude du comportement de navigation d'un rat dans un contexte particulier et adapté à différentes circonstances peut donner une mesure de ce que l'animal a mémorisé dans son versant déclaratif.

1.3.2 Le rôle du cortex entorhinal dans la mémoire

De part leur histoire, les travaux sur la mémoire déclarative ont donné une part très importante à l'hippocampe. Mais les possibilités d'étudier la mémoire chez l'animal permet de s'intéresser aux autres structures assimilables au lobe temporal médian ou des régions qui lui sont connectées, d'autant plus que les connexions anatomiques entre le cortex et l'hippocampe sont très largement conservées entre les espèces de mammifères (Manns & Eichenbaum, 2006). Il faut également noter que le lobe temporal médian n'existe pas en tant que tel chez le rat, toutefois son cerveau contient toutes les structures connues pour être impliquées dans la mémoire déclarative, et regroupées sous les termes de formation hippocampique et structures parahippocampiques. Les aires corticales connectées aux aires temporales médianes sont majoritairement des aires associatives, et excluent les aires primaires motrice et sensorielle. Par ailleurs, ces aires associatives ne connectent jamais directement l'hippocampe, mais les informations transitent par les régions parahippocampiques. Il existe donc une hiérarchie des connectivités dans laquelle les informations issues de vastes zones corticales (les aires associatives) sont projetées sur les régions parahippocampiques, dont les sorties convergent vers l'hippocampe (Witter et al., 2000; Kerr et al., 2007). Enfin, les sorties de l'hippocampe suivent des connexions hiérarchisées de la même manière.

Le cortex entorhinal (CE) appartient aux régions parahippocampiques et occupe une place stratégique au sein de ce réseau de connexions, puisqu'il est à la fois un carrefour d'informations sensorielles corticales, mais également la porte d'entrée et de sortie principale de l'hippocampe (Witter et al., 2000). Le CE présente aussi la particularité de séparer les entrées corticales selon leur

nature spatiale et non-spatiale (Suzuki & Eichenbaum, 2000; Eichenbaum et al., 2007; Kerr et al., 2007). Cette dissociation des connectivités ségrège la partie médiane et latérale du CE où chacune représente distinctement différentes informations liées à un contexte : le quoi (informations non-spatiales) et le où (informations spatiales), qui seront ensuite combinées dans l'hippocampe (Hunsaker et al., 2007; Van Cauter et al., 2012, pour une revue Eichenbaum & Lipton, 2008 ou Ranganath, 2010). De part sa position neuroanatomique, le CE devient alors une structure de choix pour étudier les effets de l'isolement de l'hippocampe des informations sensorielles corticales dans des paradigmes de navigation spatiale. Toutefois, il semble bien que les déficits mnésiques observés après lésions du CE ne reproduisent pas systématiquement ceux provoqués par l'inactivation ou les lésions de l'hippocampe (Schwarcz & Witter, 2002; Ji & Maren, 2008; pour une revue Coutureau & Di Scala, 2009). Le CE ne sert donc pas de simple relais sensoriel entre les aires corticales et l'hippocampe et est impliqué en tant que structure clé pour certains aspects de la mémoire spatiale (Oswald et al., 2003; Parron & Save, 2004; Parron et al., 2004; Steffenach et al., 2005).

1.4 En conclusion

Un système de mémoire est un concept théorique complexe dont la définition fait toujours débat. Il peut être défini de manière plus ou moins large selon les auteurs. Toutefois, les données issues des recherches sur diverses espèces de mammifères (le rat, le singe, l'homme) sont plutôt convergentes. Dans chacune de ces espèces, une lésion de l'hippocampe ou de structures qui lui sont reliées entraîne un déficit spécifique dans la capacité à former ou rappeler des souvenirs déclaratifs. Si historiquement, l'accent a été placé sur l'hippocampe, il semblerait qu'il ne soit qu'une pièce dans un système beaucoup plus sophistiqué, faisant participer tout un ensemble de régions cérébrales. L'hippocampe semble ainsi jouer un rôle transitoire dans le stockage des informations, et les processus de consolidation impliquent des interactions hippocampo-corticales. Quant au cortex entorhinal, véritable plaque tournante entre le néocortex et l'hippocampe, il possède une position stratégique dans ce système de mémoire. S'il a longtemps été vu comme un maillon de la chaîne d'informations distribuées à l'hippocampe pour former la trace mnésique, la découverte de spécificités propres au cortex entorhinal en ont fait une structure clé et à part entière dans l'étude de la mémoire.

Par un jeu d'inférences qui doit être rigoureux, il est envisageable d'étudier le fonctionnement de la mémoire en analysant le comportement des animaux. La mémoire spatiale fait appel à des informations de diverses natures et peut être utilisée de façon flexible, afin de répondre aux problèmes posés par l'environnement. De cette manière, la dynamique de la mémoire déclarative (à savoir l'acquisition, le traitement, la rétention et le rappel) et l'implication de régions nerveuses peuvent être vues en étudiant les choix des animaux et les informations spatiales (c'est-à-dire de l'environnement) qui guident ces choix comportementaux.

Chapitre 2

La mémoire spatiale : une histoire

Les études sur la mémoire spatiale sont différentes selon leur approche. Certains auteurs s'intéressent aux informations sensorielles qui lui sont nécessaires, d'autres imaginent comment l'espace est représenté dans le cerveau des animaux, les suivants étudient les stratégies de navigation que l'animal peut utiliser, et les derniers cherchent encore et toujours à expliquer le fonctionnement de certains neurones qui lui sont intimement liés. Nous verrons que ces différentes approches permettent d'expliquer comment un animal arrive à se représenter son environnement, et n'a pas forcément de lien direct avec la mémoire. Toutefois, il paraît évident que la mémorisation des lieux dans lesquels l'animal se promène est une condition fondamentale à une telle représentation mentale, ne serait-ce que pour la survie de l'animal (éviter les zones à risques (celles où les prédateurs vivent), ou atteindre un endroit rempli de nourriture). D'ailleurs à quoi cela servirait de prendre des informations sur son environnement, si ce n'est pour les utiliser ultérieurement ?

Des études comportementales dont le nombre et l'ancienneté suffisent à déprimer un doctorant, ont permis de tester directement ou indirectement l'existence de cette représentation interne de l'environnement. Dans ce chapitre, je tenterai d'expliquer la manière dont une représentation spatiale se forme. Les opérations mentales qui la régissent transforment certaines informations sensorielles, les placent dans un système de mémoire et permettent aux animaux de se comporter et de se déplacer efficacement sur leur territoire.

Enfin, il est possible de perdre de vue le concept de mémoire dès les premières lignes de cette partie, je demanderai donc que cette notion reste systématiquement en toile de fond de l'esprit du lecteur.

2.1 La théorie des cartes cognitives

2.1.1 Les labyrinthes de Tolman

La représentation de l'espace est une condition fondamentale pour parler de mémoire spatiale. Ce concept de représentation spatiale a été énoncé par Tolman dans les années 30-40 afin de s'opposer aux théories dominantes de l'époque sur l'apprentissage. Tolman fait alors l'hypothèse que tout individu qui se déplace acquiert, à tout moment, des informations sur le milieu auquel il est appelé à réagir. Ces informations seraient intégrées, mémorisées et transformées par notre cerveau et cette capacité mentale permettrait aux sujets de se représenter leur espace afin d'adopter les choix comportementaux adéquats. L'idée nouvelle de Tolman est que la présence d'un but n'est pas une condition nécessaire à former cette représentation spatiale, ce qui va à l'encontre des théories béhavioristes de l'époque mettant en avant l'apprentissage comme un enchaînement d'associations stimulus-réponse. Pour tenter de le prouver, Tolman réalise une série d'expériences où des groupes d'animaux explorent un labyrinthe avec ou sans la présence d'un renforcement. Le résultat probant de l'auteur est de montrer que des animaux ayant exploré le labyrinthe sans renforcement pendant 10 jours utilisent immédiatement leur familiarisation avec ce même labyrinthe pour obtenir, au 11^{ème} jour, de la nourriture aussi efficacement que des rats préalablement renforcés. Tolman postule alors que les rats non renforcés ont formé une « carte cognitive » en mémorisant divers paramètres du labyrinthe (la particularité de tel coin, ou de telle cloison) grâce à un apprentissage « latent ». L'existence de cet apprentissage latent est alors démontrée par la brusque diminution du nombre d'erreurs entre le 10^{ème} et le 12^{ème} jour, chute beaucoup trop rapide pour pouvoir être attribuée à un apprentissage par renforcement réalisé pendant cette période : « *Once ... they knew they were to get food, they demonstrated that during the preceding nonreward trials, they had learned where many of the blinds were. They had been building up a 'map' and could utilize [it] as soon as they were motivated to do so* ». Tolman met en avant que la présence du renforcement n'est pas nécessaire pour apprendre mais pour utiliser ce qui a été appris. Son idée est que la connaissance du monde extérieur est représentée par une « carte cognitive » de l'environnement plutôt qu'une succession de paires stimulus-réponse.

L'intégration des caractéristiques de son environnement dans une « carte cognitive » permet alors à l'animal de déterminer les réponses les plus appropriées, au moment où une situation nouvelle apparaît ou lorsqu'une situation habituelle se trouve modifiée : « *We believe that in the course of learning something like a field map of the environment gets established in the rat's brain. We agree with the other school that the rat in running a maze is exposed to stimuli and is finally led*

as a result of these stimuli to the responses which actually occur. We feel, however, that the intervening brain processes are more complicated, more patterned and often, pragmatically speaking, more autonomous than do the stimulus-response psychologists. Although we admit that the rat is bombarded by stimuli, we hold that his nervous system is surprisingly selective as to which of these stimuli it will let in at any given time. Secondly, we assert that the central office itself is far more like a map control room than it is like an old-fashioned telephone exchange. The stimuli, which are allowed in, are not connected by just simple one-to-one switches to the outgoing responses. Rather, the incoming impulses are usually worked over and elaborated in the central control room into a tentative, cognitive-like map of the environment. And it is this tentative map, indicating routes and paths and environmental relationships, which finally determines what responses, if any, the animal will finally release. » (Tolman, 1948).

L'idée d'utiliser cette « carte cognitive » de manière flexible est très bien illustrée par l'expérience que Tolman réalisa avec Honzik en 1930. Ils utilisent un labyrinthe dont les intersections permettent d'identifier facilement 3 voies entre deux plateformes (figure 2.1) (l'une sert de départ et l'autre d'arrivée). Dans un premier temps, les animaux sont libres d'explorer la configuration du labyrinthe. Puis une récompense est placée à l'extrémité du labyrinthe. L'observation du comportement des animaux montre alors qu'ils empruntent uniquement la voie centrale (voie 1), celle-là même qui mène directement au renforcement, et ne sont plus dans un processus d'exploration. Les auteurs réalisent alors un test consistant à bloquer l'accès à la nourriture sur la voie centrale (Bloque 1 et Bloque 2). Si, dans la conception de Tolman, les animaux ont acquis une connaissance de la structure du labyrinthe dans la phase d'exploration libre, alors ils doivent prévoir la solution correcte et adopter directement le comportement adapté. En effet, d'après leurs résultats, les auteurs montrent que les animaux empruntent la voie 2 dans le cas du barrage 1 (bloque1) et la voie 3 pour le barrage 2 (Bloque 2). La capacité des animaux à utiliser plus d'une trajectoire pour atteindre le but signifie donc que leur représentation n'est pas limitée à un simple apprentissage moteur reliant le point de départ et le but.

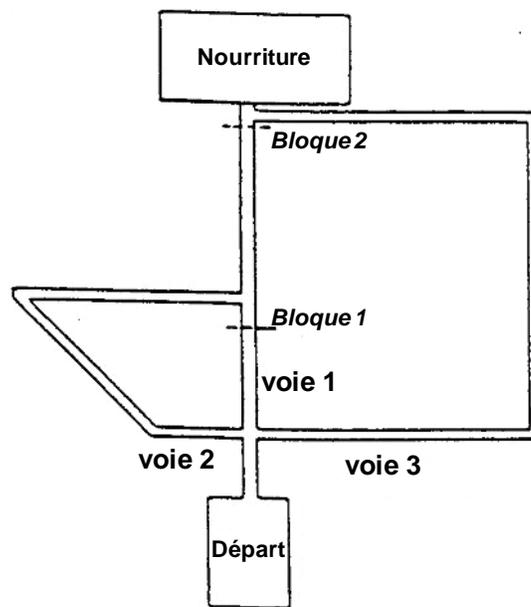


Figure 2.1

LABYRINTHE DE TOLMAN ET HONZIK (1930).

L'animal est tout d'abord familiarisé avec le dispositif. Puis il est placé sur la plateforme de départ et va chercher la nourriture à l'extrémité en utilisant la voie 1. Le labyrinthe est ensuite modifié de manière à ce que les voies 1 ou 2 soient bloquées. Un nombre important d'animaux empruntent alors directement la voie qui mène à la nourriture.

2.1.2 Les cellules de lieu : l'argument électrophysiologique de l'existence de la carte cognitive

En 1971, O'Keefe & Dostrovsky donnent un nouvel essor à la théorie des « cartes cognitives » de Tolman toujours controversée par les béhavioristes. Le développement des techniques d'électrophysiologie va permettre d'aller capter les signatures électriques de groupe de neurones ou de neurones isolés. A l'aide de cet outil expérimental, Vanderwolf (1969) implante des macro-électrodes chez 24 rats adultes afin de corrélérer les ondes cérébrales électriques avec l'observation de comportement spontané ou conditionné des animaux. Il montre alors qu'une onde rythmique enregistrée dans l'hippocampe, et comprise entre 6 et 12 cycles par seconde (RSA pour « Rythmic Slow Activity »), accompagne des comportements tels que courir, sauter ou explorer. Vanderwolf va considérer ce rythme thêta comme la manifestation électrophysiologique des mécanismes cérébraux responsables de l'initiation et de l'organisation des comportements observables, principalement des mouvements volontaires. Cette approche sur les corrélats comportementaux des ondes cérébrales va influencer le travail d'O'Keefe & Dostrovsky (1971) qui vont alors s'intéresser

aux corrélations, cette fois, entre l'activité spécifique de neurones isolés de l'hippocampe et le comportement de l'animal.

Sur la base des enregistrements unitaires des neurones, les auteurs seront capables d'identifier que certaines cellules (8 sur 76) émettent des bouffées de potentiels d'action systématiquement lorsque le rat se trouve dans une portion précise de l'environnement (figure 2.2) « *These 8 units responded solely or maximally when the rat was situated in a particular part of the testing platform...* ». Ces remarquables corrélats spatiaux amèneront les auteurs à nommer ces neurones les « cellules de lieu ». Historiquement, Ranck (Best & Ranck, 1982) expliquera avoir enregistré des cellules identiques aux cellules de lieu quelques mois auparavant, mais sa volonté de les associer absolument au comportement de l'animal l'empêchera de les reconnaître. Il dira à propos de la découverte des cellules de lieu : « *As Pasteur said "chance favors the prepared mind." O'Keefe mind was prepared ; mine was not* ». Toutefois, Fox & Ranck (1981) contribuera à identifier le type neuronal des cellules de lieu en montrant qu'il existe deux types de signature électrophysiologique dans l'hippocampe : les « complex spike cells » qui sont les cellules pyramidales spécifiques des cellules de lieu, et les « theta cells » spécifiques des interneurones.

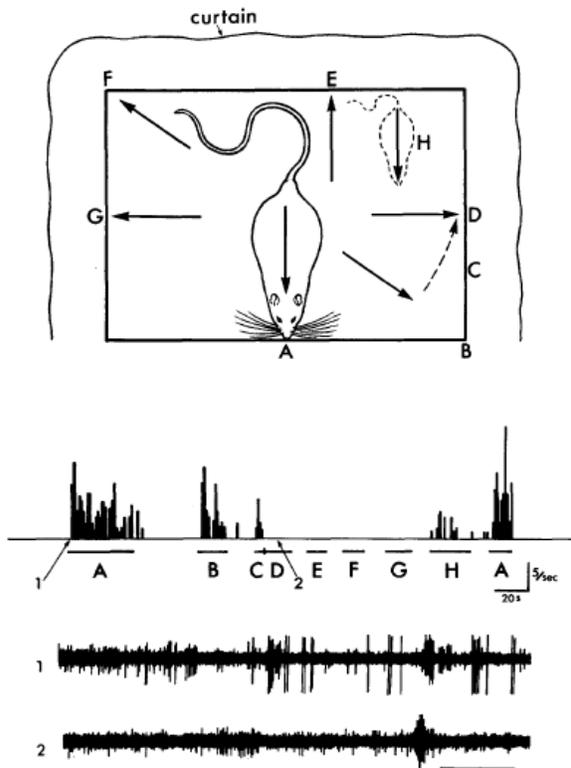


Figure 2.2

CELLULES DE LIEU.

En haut : le rat est placé sur une plateforme et maintenu à différentes positions représentées par les lettres. Des électrodes sont implantées au niveau de l'hippocampe.

Au milieu : La décharge du neurone enregistré est représentée par un histogramme de fréquence. Les lettres correspondent aux positions sur la plateforme et les lignes indiquent le temps passé à ces positions. Le neurone a une activité très importante à la position A qui diminue en B et C.

En bas : L'électrode 1 enregistre les potentiels d'action émis par le neurone 1 (figure du milieu), alors qu'aucun potentiel d'action n'est enregistré sur l'électrode 2. (d'après O'Keefe & Nadel, 1971).

Pour O'Keefe & Dostrovsky, la découverte de ces cellules reflète l'existence d'une représentation basée sur les relations entre les indices de l'environnement (représentation allocentrée), appelée carte cognitive, telle que l'avait proposée Tolman. Toutefois, les cellules de lieu étant enregistrées jusqu'alors dans des arènes équipées de divers éléments (coupelle de nourriture, objets, ouvertures sur certains cotés...), les animaux pouvaient structurer leur environnement et la décharge des neurones hippocampiques non forcément dans une carte spatiale, mais grâce à des indices non spatiaux, ou développer des propriétés de renforcement à des endroits privilégiés. Le labyrinthe radial à 8 bras d'Olton & Samuelson (1976) va s'avérer être un atout remarquable pour étudier les cellules de lieu hippocampiques et appuyer l'existence des cartes cognitives (pour une revue Paul et al., 2009). Le dispositif est constitué d'une plateforme centrale

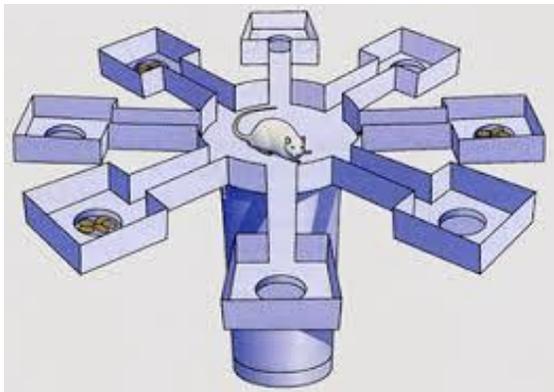


Figure 2.3
LABYRINTHE A HUIT BRAS
 (d'après Olton & Samuelson, 1976).

dont partent 8 bras distincts (figure 2.3). Les auteurs permettent alors à des rats de parcourir le labyrinthe librement dans un premier temps. Puis, ils appâtent l'extrémité de chaque bras par un granulé de nourriture. La performance comportementale des animaux vient du fait qu'ils sont capables d'aller chercher la nourriture successivement dans les 8 bras sans retourner plusieurs fois dans un bras déjà parcouru (et ne possédant donc plus de nourriture). Pour adopter ce comportement, les animaux sont obligés d'avoir, à la fois une représentation de leur

environnement ou du labyrinthe (la carte cognitive), mais également de maintenir en mémoire les actions effectuées juste auparavant (la mémoire de travail). L'avantage du labyrinthe radial est qu'il limite très fortement les caractéristiques non spatiales, ainsi que les propriétés de renforcement (parce que les bras peuvent être tous récompensés dès le départ, ils sont tous équiprobables en terme de renforcement spatial). De plus, un animal qui parcourt ce labyrinthe ne présente aucune ambiguïté sur le bras qu'il occupe lorsque la cellule hippocampique décharge. Sur la base de ces arguments, Olton et al. (1978) vont alors enregistrer 27 cellules de lieu sur 31, et classer celles-ci sur la base de leur fréquence de décharge. L'utilisation d'un labyrinthe radial aux fortes propriétés spatiales a alors fait émerger une réflexion sur les caractéristiques environnementales dans lesquelles doivent être enregistrées les cellules de lieu (Muller & Kubie, 1987; Muller et al., 1987). La surprenante proportion de cellules enregistrées par Olton (90% des « complex spike cells » étaient des cellules de lieu) par rapport à O'Keefe (8 cellules de lieu sur 76 cellules enregistrées) a

amené une discussion sur les variables expérimentales qui pouvaient favoriser ou non la formation des cellules de lieu (même si cette différence de proportion aurait pu être expliquée par des différences de techniques d'enregistrement, il n'en reste pas moins que la discussion sur les propriétés de l'environnement semble fondamentales). L'existence des cellules de lieu doit donc avoir un champ d'études qui s'intéresse à la nature des représentations spatiales formées.

2.1.3 Les études lésionnelles en faveur de l'existence des cartes cognitives

Si les cellules de lieu hippocampiques sont le substrat de la carte cognitive, alors les lésions de l'hippocampe doivent perturber sélectivement les comportements spatiaux en relation avec cette carte cognitive. Les lésions des entrées neuronales hippocampiques doivent aussi provoquer des déficits dans les comportements spatiaux et sur l'activité de ces cellules. Tolman (1948) avait déjà proposé cet argument en faveur de sa théorie : « *rats with hippocampal damage are reported to be [...] poor at spatial tasks such mazes[...] These deficits could be due to the loss of the neural system which provides the animal with a cognitive, or spatial map of its environment* ».

Plusieurs travaux tenteront d'apporter ces preuves. Tout d'abord, O'Keefe et al. (1975) tenteront d'appuyer la théorie des cartes cognitives en testant les lésions du fornix sur un apprentissage spatial chez le rat (le fornix, constitué d'un réseau de fibres reliant l'hippocampe aux noyaux antérieurs, est la deuxième voie d'entrées et de sorties hippocampiques avec le cortex entorhinal). Toutefois, les auteurs se confrontent à cette époque à un nombre extraordinaire de théories sur la fonction hippocampique. Ainsi cette structure est vue comme le siège des comportements orientés, de l'habituation, de la mémoire à court-terme, de l'apprentissage, du traitement de l'information, de l'éveil comportemental, du mouvement volontaire, des réponses inhibitrices et des comportements rythmiques. James Olds émettra une opinion critique envers la communauté scientifique en disant que les théories du fonctionnement de l'hippocampe étaient presque aussi nombreuses que les paradigmes qui avaient été utilisés pour élaborer sa fonction.

Le test de la piscine de Morris (et la plupart de ses variantes) viendra confirmer la possibilité des animaux à s'orienter sur la base d'une carte cognitive, dont l'utilisation dépend de l'intégrité de l'hippocampe (Morris et al., 1982; Morris, 1984; Pearce et al., 1998; Vorhees & Williams, 2006). Nous avons vu, à travers l'expérience menée par Eichenbaum et al. (1990), qu'une stratégie non flexible (ou rigide) visant à utiliser une trajectoire stéréotypée n'est pas envisageable pour que les animaux trouvent la plateforme immergée à partir de points de départ différents. Puisque l'animal ne peut pas non plus utiliser un repère étroitement associé au but, il est difficile d'interpréter ses performances sans faire l'hypothèse de l'existence d'une représentation spatiale au sein de laquelle

seraient codées la structure de l'environnement et la position de certains lieux, c'est-à-dire une carte cognitive. Il aurait été possible d'envisager que les rats utilisent la mémoire d'un « instantané photographique » de la configuration des indices, tels qu'ils sont perçus à partir de la plate-forme. Dans ce cas, le point de départ constituerait l'élément de référence pour atteindre le but et les trajectoires des animaux ne seraient que le fruit d'une réduction de la discordance entre la configuration perçue au cours de la nage et la configuration mémorisée. Si tel était le cas, l'analyse des trajectoires montrerait que le rat ajuste continuellement sa navigation, ce qui n'est pas le cas. L'aspect très linéaire des trajets indique plutôt que les animaux ont déterminé le but dès le point de départ et qu'ils ont planifié leur trajectoire en conséquence. Les animaux peuvent localiser la plateforme à partir des seules informations environnementales et indépendamment de son point de départ (Morris, 1981). Cette localisation reposerait bel et bien sur une représentation de l'environnement, permettant ainsi de procéder au calcul du trajet optimal.

Si les arguments apportés jusqu'à maintenant sont à l'appui de l'existence des cartes cognitives au sein de l'hippocampe, la dernière décennie a montré que les processus de traitement et d'utilisation d'une telle représentation spatiale pouvaient être effectués dans un réseau cortical plus large. L'implication de régions cérébrales dans des tâches spatiales reliées à l'utilisation d'une carte cognitive semble donc plus complexe et comprendrait un plus grand nombre de régions et de voies que celles proposées originellement (pour une revue D'Hooge & De Deyn, 2001). Les études lésionnelles de Jarrard et al. (2004), tout comme celles de Burwell et al. (2004) proposent que les différentes structures connues pour être impliquées dans les tâches spatiales reliées aux cartes cognitives contribuent chacune à des fonctions distinctes d'utilisation de ces cartes. Par exemple, Ramos (2010) montre que dans certaines conditions, les structures extrahippocampiques permettent de former une représentation allocentrée de l'espace, cependant, l'expression d'un comportement flexible en relation avec cette carte cognitive requiert l'intégrité de l'hippocampe. Dans ce réseau de structures, le cortex entorhinal semble avoir l'un des plus hauts degrés d'autonomie ou d'indépendance hippocampique dans l'utilisation d'une relation spatiale des indices de l'environnement (Parron et al., 2004; Steffenach et al., 2005; Gaskin & White, 2007, 2010). De manière très intéressante, Gaskin et al. (2005) montrent que des rats réussissent une tâche spatiale dans un labyrinthe radial malgré l'inactivation de l'hippocampe pendant la phase exploratoire du dispositif. Les auteurs suggèrent alors que l'apprentissage latent acquis durant la phase exploratoire pourrait être réalisé et stocké en dehors de l'hippocampe, au niveau cortical. Ces résultats seront également confirmés par l'étude de Ramos (2010).

2.1.4 En résumé

Tolman avait considéré que les processus cérébraux étaient plus compliqués que ne le décrivaient les béhavioristes. Il propose, pour la mémoire spatiale, que des représentations internes prennent la forme de cartes cognitives qui indiqueraient les routes, les chemins et les relations entre les éléments de l'environnement (figure 2.4). L'exploration est une condition nécessaire pour construire cette carte dont la représentation est indépendante de la position de l'animal. Ce codage de l'environnement extérieur à l'animal (ou codage allocentré) lui confère la possibilité d'imaginer de nouveaux chemins qu'il n'aurait pas expérimentés. De cette manière, les cartes cognitives détermineraient une éventuelle réponse adaptée aux contraintes imposées par l'environnement.

A la suite du postulat de Tolman, la découverte des cellules de lieu a mis en évidence une correspondance fonctionnelle entre des activités neuronales et des aspects de l'environnement. De nombreuses données sur des études comportementales, lésionnelles et électrophysiologiques ont mis (et mettent encore) en lumière le fait que l'hippocampe et les structures qui lui sont liées, sont capables de traiter des informations spatiales.

Il convient, par la suite, de s'intéresser aux informations et opérations qui permettent de traiter ces informations spatiales, de leur capture par les récepteurs sensoriels, à leur utilisation pour naviguer avec efficacité (Eichenbaum et al., 1999).

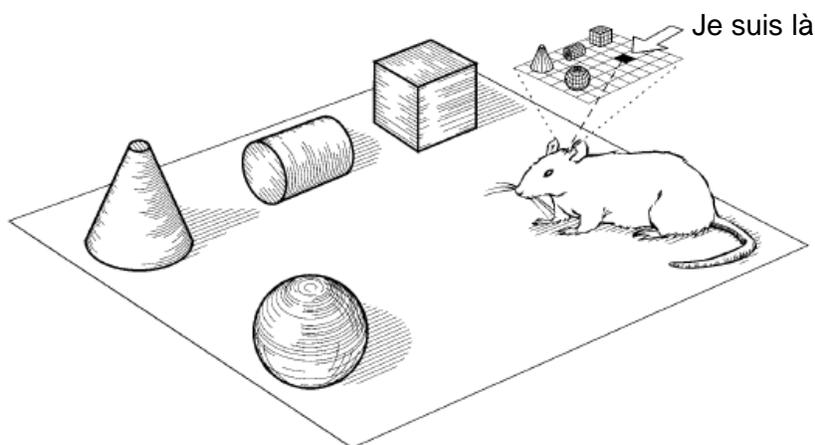


Figure 2.4

CARTE COGNITIVE.

Dans la conception classique, Tolman suggère que les animaux forment une carte cognitive de leur environnement. O'Keefe & Nadel (1978) appuient ce concept par la découverte des cellules de lieu et proposent que cette carte cognitive soit contenue dans l'hippocampe. (d'après *Eichenbaum et al., 1999*).

2.2 De quelle nature sont les représentations spatiales formées ?

2.2.1 Percevoir l'espace pour le représenter

Un animal qui explore son environnement montre des réactions d'arrêts, de reniflements, de contacts avec les objets, de recherche au sol, ou d'équilibre sur ses deux pattes arrière, le museau en l'air (Drai et al., 2001; Nemati & Whishaw, 2007). Loin d'être secondaires, nous avons vu que ces comportements permettaient aux animaux de prendre connaissance et mettre en mémoire les caractéristiques de leur environnement pour former une carte mentale nécessaire à la réalisation de tests ultérieurs.

L'étude spécifique de ces comportements d'exploration, et l'extraction de variables mesurables (comme le temps et le nombre de contacts avec les objets ou la distance parcourue dans un temps précis) montre qu'un animal qui acquiert des connaissances sur son environnement présente, au fil du temps, une diminution de son activité exploratoire, illustrant un phénomène de familiarisation (Poucet et al., 1986; Thinus-Blanc et al., 1987; Thiel et al., 1998). En utilisant ces comportements spontanés, nous pouvons étudier les perceptions environnementales du rat en réactivant ses processus exploratoires par des modifications précises de divers éléments qui constituent le lieu qu'il visite. Par exemple, après avoir laissé les animaux inspecter plusieurs objets différents dans une arène, il est possible de provoquer un changement spatial avec une magnitude plus ou moins forte en modifiant la position d'un seul objet (Ennaceur et al., 1997), mais également d'induire un changement non spatial en substituant un objet par un autre (Ennaceur & Delacour, 1988; Winters et al., 2008). Les données montrent alors que les animaux réagissent à des modifications spatiales ou non-spatiales d'un environnement par une augmentation de leur activité exploratoire.

Lors de ces comportements exploratoires, les animaux perçoivent donc leur espace et en extraient deux types d'informations sensorielles :

- Les informations allothétiques : ce sont les informations fournies par l'environnement et véhiculées par les capteurs visuels, auditifs, tactiles et olfactifs.
- Les informations idiothétiques : elles sont issues des systèmes vestibulaire, proprioceptif, somato-sensoriel, mais également du flux visuel, et donnent aux animaux des informations liées à leur propre déplacement (Mittelstaedt & Mittelstaedt, 1980).

Les informations allothétiques : le rôle de la vision



La plupart des études sur les comportements spatiaux utilise des indices visuels comme source d'informations principales pour guider les animaux dans leurs choix (Olton & Samuelson, 1976; Morris, 1981; Goodridge & Taube, 1995; Cressant et al., 1997; Parron et al., 2004). Il semble également que les informations visuelles soient quasi-systématiquement prépondérantes sur les autres entrées sensorielles (Rossier et al., 2000; Rossier & Schenk, 2003). Certains travaux montrent que chez les animaux, bien qu'ils puissent se repérer sur la base des autres informations allothétiques (l'audition, l'olfaction ou le toucher), ou des seules informations idiothétiques, l'ajout des entrées visuelles finit par guider leurs choix comportementaux (Lavenex & Schenk, 1996; Rossier et al., 2000; van der Meer et al., 2010). D'ailleurs, beaucoup de ces études utilisent les informations visuelles comme une référence contrôlée des déficits ou des performances observées (Rossier et al., 2000; Sautter et al., 2008).

Dès lors, que se passe-t-il lorsque l'accès aux informations visuelles est perturbé ? Peu importe le niveau auquel se situe la perturbation visuelle, il semble qu'il y ait toujours un déficit observé (Morris, 1984; O'Steen et al., 1995). Ainsi la simple absence de lumière empêcherait l'apprentissage d'un lieu dans la piscine de Morris. De plus, l'altération du système visuel du rat (par énucléation oculaire, lésion du cortex visuel ou privation visuelle dès la naissance) provoquerait des déficits comportementaux dans diverses tâches de navigation spatiale (Zoladek & Roberts, 1978; Goodale & Dale, 1981).

Cependant, les travaux de Lindner et al. (1997) atténuent le rôle que peuvent jouer les informations visuelles dans la mémoire spatiale. Ils montrent que les déficits induits par l'énucléation oculaire dans une version spécifique de la tâche de la piscine de Morris ne sont pas aussi profonds qu'ils peuvent laisser l'imaginer. Les animaux apprennent à trouver la plateforme et la différence observée par rapport à un groupe contrôle n'est pas aussi évidente que cela. Les auteurs avancent alors l'idée que d'autres stratégies, telles que celles utilisant des indices auditifs, tactiles ou moteurs (par exemple utiliser la nage le long de la paroi) permettent aux rats d'améliorer les déficits produits par l'absence d'informations visuelles. Les autres informations allothétiques peuvent-elles alors suppléer les informations visuelles ?

Les informations allothétiques : le rôle de l'audition, l'olfaction et le toucher

Le consensus sur l'utilisation des autres informations allothétiques dans les comportements spatiaux semble être le suivant : elles fournissent des informations pertinentes à une représentation spatiale, mais ne peuvent constituer chacune et indépendamment des autres une source suffisamment fiable pour se repérer. Toutefois, associées entre elles et aux entrées visuelles, elles

fournissent un cadre sensoriel précis et pouvant servir à recalibrer, si besoin est, la position du rat ou du but recherché.



Une série d'expériences menée par Lavenex & Schenk s'est intéressée à l'utilisation d'informations olfactives dans la représentation spatiale (Lavenex & Schenk, 1995, 1996, 1997, 1998). Les résultats montrent que :

- Dans certaines tâches spatiales, comme le labyrinthe radial, l'ajout d'indices olfactifs aux informations visuelles ne rend pas les animaux plus performants (1996). Mais lorsque les indices visuels ne sont pas suffisamment saillants, les informations olfactives potentialisent la réussite des animaux.
- Dans l'obscurité, les traces olfactives laissées par les animaux peuvent permettre de résoudre des tâches spatiales (figure 2.5).

Même si certains travaux montrent que les animaux arrivent à se repérer sur la base des odeurs (Tomlinson & Johnston, 1991; Lavenex & Schenk, 1995; Wallace et al., 2002a; Muzzio et al., 2009), la perception spatiale des indices olfactifs se heurte aux problèmes de dispersion et d'instabilité des flux odorants.

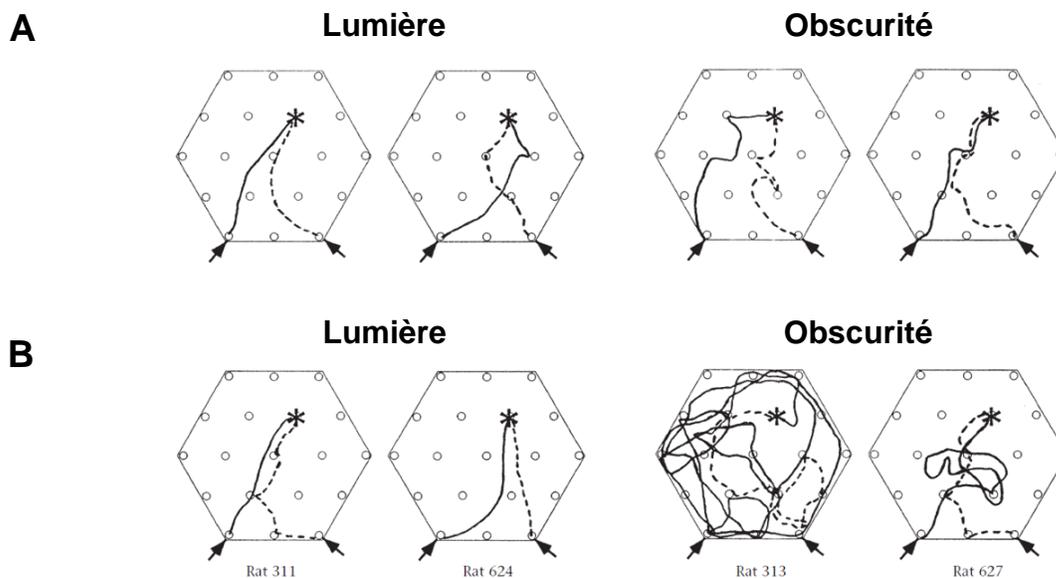


Figure 2.5

TRACES OLFACTIVES ET APPRENTISSAGE SPATIAL.

Les animaux apprennent à localiser la nourriture (étoile) dans une arène hexagonale. Lors du test, les traces olfactives sont rendues pertinentes (A) ou non (B). La figure représente deux trajectoires (ligne continue et pointillée) effectuées par les animaux à partir de deux points de départ différents. En l'absence de lumière, les animaux utilisent les traces olfactives pour aller directement à la nourriture (A-obscurité). Lorsque les traces olfactives ne sont plus pertinentes, seule la condition lumière permet aux animaux de trouver la nourriture (B-lumière). (d'après *Lavenex & Schenk, 1998*).



L'utilisation des informations auditives n'a fait l'objet que de très rares études comportementales. Rossier et al. (2000) montrent que des animaux n'arrivent pas à s'orienter pour réaliser une tâche spatiale que ce soit sur la base d'une configuration d'indices auditifs ou à partir d'une seule source sonore. En revanche, tout comme les informations olfactives, la combinaison d'informations visuelles et auditives potentialise les performances des animaux.



Enfin, à ma connaissance, aucun travail n'a été réalisé chez le rat afin d'identifier s'il pouvait naviguer sur la base des informations tactiles. Les seuls travaux de Whishaw & Tomie (1991) et de Colombo et al. (1989) sont difficiles à recadrer dans un contexte de la mémoire spatiale. En effet, les paradigmes utilisés font plutôt référence à des tâches de discrimination, qui n'impliquent d'ailleurs pas l'hippocampe. Cependant le travail de Clark et al. (2006) montre que l'exploration spontanée d'un environnement par des souris est fortement influencée par les indices tactiles, qu'ils soient associés ou non à des informations visuelles. Si, comme nous l'avons vu auparavant, l'élaboration d'une carte cognitive est réalisée pendant les phases exploratoires, alors nous pouvons faire l'hypothèse que les informations tactiles ont leur part à jouer dans l'élaboration d'une représentation spatiale de l'environnement.

Les informations idiothétiques

Mittelstaedt & Mittelstaedt (1980) réalisent une expérience afin d'appuyer les théories postulant la capacité des êtres vertébrés à se rendre dans un lieu particulier en l'absence de toute information allothétique. Pour cela, ils utilisent la motivation de femelles gerbilles à aller chercher leur progéniture déposée quelque part sur une arène plongée dans le noir, puis à retourner au nid de départ dans un souci de protection. Les auteurs expliquent que les mères, bien qu'ayant parcouru un trajet aléatoire sur la plateforme, sont capables de retourner directement au nid une fois leur petit trouvé. Les auteurs avancent l'idée que ce retour n'est possible que si les animaux ont intégré des signaux liés à leur déplacement tout au long du trajet aller. Ces informations liées aux mouvements propres de l'animal sont regroupées sous le terme d'informations idiothétiques et sont fournies par les systèmes vestibulaire, proprioceptif, somato-sensoriel et le flux visuel (Potegal, 1982). Afin de montrer l'importance du système vestibulaire, dont l'organe récepteur traite des informations d'accélération linéaires et angulaires à travers les otolithes et les canaux semi-circulaires, les expérimentateurs faisaient subir aux mères, au moment où les petits étaient retrouvés, une rotation passive dont l'intensité était soit au-dessus, soit au-dessous du seuil de détection vestibulaire. Les résultats montrent que les animaux trouvent correctement leur nid dans le cas d'une rotation

détectée par le système vestibulaire. Par contre, lorsque la rotation n'était pas détectée, les femelles effectuaient un retour dans une direction équivalente à la rotation qui avait été effectuée. Enfin, lorsque les auteurs font effectuer des translations à la place des rotations, les gerbilles présentent un trajet de retour parallèle au bon trajet, avec un point d'arrivée erroné d'une distance équivalente à la translation effectuée.

L'expérience des gerbilles montre que l'utilisation des signaux vestibulaires comme source d'informations idiothétiques semble fonctionnelle pour se repérer dans l'espace, du moins en ce qui concerne les rotations. Dans le cas des translations, les données expérimentales ne convergent pas et laissent en suspens la question de l'intégration des signaux linéaires pour naviguer (Etienne et al., 1988; Mittelstaedt & Glasauer, 1991). De manière plus générale, d'autres travaux confirmeront la capacité des animaux à utiliser les informations vestibulaires pour se repérer (Etienne, 1992; Moghaddam et al., 1996; Miniaci et al., 1999).

Que se passe-t-il dans le cas où les signaux vestibulaires sont supprimés ? Stackman & Herbert (2002) montrent que des lésions vestibulaires perturbent l'utilisation des informations idiothétiques pour naviguer, et rendent les comportements spatiaux dépendants d'un indice visuel. D'autres travaux viendront confirmer les effets déficitaires de lésions vestibulaires dans la mémoire spatiale (Allen et al., 2007; Zheng et al., 2006, 2007, 2009).

Le système proprioceptif véhicule les copies d'efférences de la commande motrice, et le système somato-sensoriel est alimenté par les réafférences proprioceptives issues des muscles, tendons et articulations. Par comparaison avec les tests de transports passifs effectués dans l'expérience des gerbilles, les performances sont meilleures lorsque ces déplacements sont réalisés par l'animal lui-même (donc effectués de manière active) (Etienne et al., 1988; Etienne, 1992). Les auteurs suggèrent que la combinaison des signaux vestibulaires avec les autres sources d'informations idiothétiques améliorent grandement la précision et l'estimation des rotations et translations.

Interaction entre les informations allothétiques et idiothétiques

Stackman & Herbert (2002) ont développé une expérience afin d'évaluer la contribution des informations vestibulaires et visuelles à la navigation spatiale. Pour cela, ils apprennent à des rats à trouver une coupelle remplie d'eau, parmi 4 coupelles placées chacune dans un coin de l'arène carrée (figure 2.6). Les auteurs placent alors une carte comme indice visuel sur une des parois de l'arène. Lorsque la carte est présente, les résultats montrent que des lésions vestibulaires ne provoquent aucun déficit pour trouver la coupelle d'eau. Les animaux utilisent une stratégie spatiale basée sur cette information visuelle. Puis les auteurs effectuent une rotation de 90° de la carte sans

changer l'emplacement de la coupelle d'eau. A cette époque, les théories sur la navigation prédisaient que les animaux utilisent de manière hiérarchique les informations sensorielles pour se repérer dans leur environnement, avec une dominance des informations allothétiques sur les informations idiothétiques. Les auteurs s'attendent alors à ce que la carte dirige systématiquement le comportement des animaux, que leur système vestibulaire soit intact ou non. Les données montreront que le choix des animaux vestibulo-lésés est guidé par la carte, mais que les rats contrôles ignorent l'indice visuel dans le cas de la rotation pour choisir la bonne coupelle. Ces résultats amènent l'argument qu'en absence de signaux vestibulaires (une source importante d'informations idiothétiques), les animaux n'ont d'autre choix que d'utiliser une stratégie basée sur les informations allothétiques, tout du moins visuelles. Cependant, dans le cas où toutes les informations sensorielles sont préservées, il semble que les choix des animaux ne soient pas hiérarchisés en termes de perceptions sensorielles externes et internes, mais plutôt guidés par le signal qui paraît le plus cohérent pour résoudre le problème spatial posé (Zoladek & Roberts, 1978; Etienne et al., 2004; McGauran et al., 2005).

Les résultats de Tonneau et al. (2012) laissent supposer qu'il puisse quand même exister une dominance de certaines informations sensorielles puisque des hamsters n'utilisent à aucun moment les informations olfactives dans une tâche de labyrinthe radial. Le fait que certains types d'indices dominant pour certains comportements spatiaux amène l'idée que la hiérarchisation des informations est flexible mais également dépendante de la procédure et de la stratégie de navigation utilisées (Maaswinkel & Whishaw, 1999; Kealy et al., 2008).

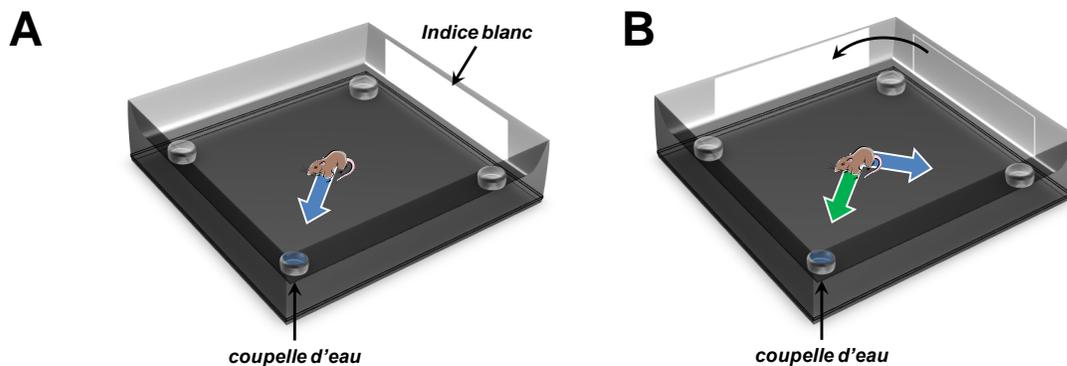


Figure 2.6

EXPERIENCE DE STACKMAN & HERBERT (2002).

A- Les animaux apprennent à localiser la coupelle d'eau en se servant de l'indice visuel et empruntent le chemin direct en bleu.

B- La position de la coupelle d'eau ne change pas et l'indice est tourné de 90°. Les résultats montrent que les animaux vestibulo-lésés suivent la rotation de l'indice (flèche bleue) ce qui indique qu'en l'absence des informations vestibulaires, l'information visuelle guide leurs choix. Les animaux non lésés ne suivent pas l'indice (flèche verte), indiquant que l'information visuelle ne contrôle pas systématiquement les choix.

2.2.2 Les repères spatiaux

Nous venons de voir que les animaux utilisent différents signaux afin de percevoir leur espace et se forger une représentation spatiale de leur environnement. Toutefois, la dynamique d'un comportement spatial évolue lorsque l'animal acquiert des connaissances sur son environnement. En effet, lors de ses tout premiers déplacements dans un nouvel espace, l'animal est seulement en train d'identifier les repères utiles à la carte cognitive et commence à établir les relations spatiales entre ces repères. Toutefois, afin de pouvoir agir dans son environnement, l'animal doit coder les positions des divers indices et éventuellement d'un but selon une référence pertinente à ce moment-là, à savoir sa propre position : il utilise un référentiel égocentré où il se situe au centre du système de coordonnées qui code la position des objets. Il privilégiera alors une navigation basée sur les informations idiothétiques. Après un certain niveau de connaissance de l'environnement, le référentiel égocentré peut alors être complété par une représentation allocentrée de l'environnement. Dans cette situation, un objet est codé dans un système de coordonnées extérieur à l'animal et dont les repères sont fournis par l'environnement (Benhamou & Poucet, 1995). Le référentiel allocentré peut être divisé en deux sous-systèmes : un local et un global (Benhamou, 1997). Le référentiel allocentré local représente les relations entre les indices directement perçus dans l'environnement. Dans ce cas, un but ou un objet peut être localisé par rapport à ces indices dès lors que l'animal se trouve à proximité de ces indices. Dans le référentiel allocentré global, l'animal met en relation au sein d'une représentation unique les différents lieux qui ne sont pas perceptibles simultanément.

L'utilisation d'une représentation allocentrée nécessite, en retour, la conversion vers des cadres de référence égocentrés, car ce sont bien les déplacements qui permettent aux animaux d'atteindre un but ou un lieu (Klatzky, 1998).

La perception de l'espace fournit aux animaux des repères qui, associés à un référentiel spatial (ou un système de coordonnées), leur permet de se représenter des lieux, des buts et guider les choix comportementaux. Au regard de la richesse des signaux disponibles, nous pouvons envisager que la taille ou la complexité d'une représentation spatiale soit limitée par la capacité mnésique des animaux (Bennett, 1996). « *Any point in space can be specified by its location from an infinite number of other points. As a consequence, there are numerous choices open to an animal when attempting to remember the location of a goal [...] Also constraining choices are probable limits to the total amount of spatial information that can be remembered. [...] Clearly then, as an animal moves around in its environment, it is faced with numerous decisions about the type of spatial information to remember.* ».

Il paraît évident que tous les indices perçus dans un environnement ne constituent pas des repères utilisés par les animaux pour former une représentation spatiale. Existe-t-il une sélection parmi les indices pouvant servir de repères ?

Stabilité et distance

Un environnement possède plusieurs caractéristiques pouvant influencer les comportements des animaux, comme les objets présents dans et/ou à la périphérie de l'espace, les relations spatiales entre ces indices ou même la géométrie de l'environnement. La distance des différents repères par rapport à un but influence la performance des animaux dans une tâche de piscine de Morris (Chamizo et al., 2006). Autrement dit, plus un repère est proche de la plateforme, meilleure est la performance des animaux. Il semble même qu'un repère placé directement sur la plateforme éclipse complètement les repères distants présents (March et al., 1992; Redhead et al., 1997). Cependant, lorsqu'aucun indice n'est présent à l'intérieur de l'environnement, les rats utilisent les repères distants (présents hors de la piscine) efficacement pour trouver la plateforme, et ceci avec le même niveau de contrôle pour chacun des repères (Rodrigo et al., 1997; Prados & Trobalon, 1998).

L'utilisation de plusieurs indices dans un environnement fait appel à la notion de proximité de cet indice par rapport à l'animal. La localisation spatiale des repères permet de distinguer les indices proximaux et les indices distaux. Cette distinction est très relative car un repère peut varier entre ces deux conditions selon l'environnement et la position de l'animal. Toutefois, pour simplifier la compréhension, nous postulons que les indices proximaux sont ceux placés à l'intérieur du dispositif expérimental et les indices distaux sont ceux placés à l'extérieur, ou sur les murs du dispositif. O'Keefe & Nadel (1978) avaient déjà fait la dissociation entre ces deux types d'indices.

Les repères distaux fourniront une information directionnelle plus pertinente qu'une information positionnelle, car leur distance et les relations angulaires qui les relient varient très peu par rapport aux animaux. L'inverse se produit pour un indice proximal : lors des déplacements de l'angle de vue de ce repère, il est perçu sous divers angles et avec des distances très variables. Un indice proximal fournira alors un repère plutôt positionnel.

Les travaux de Biegler & Morris (1993, 1996a, 1996b) illustrent bien la dichotomie possible de ces deux types d'informations spatiales. Dans l'un de leurs paradigmes (1996a), les auteurs mettent en place un protocole où l'emplacement d'une nourriture peut être prédite sur la base d'une distance par rapport à un objet (parmi deux) et d'une direction grâce à la couleur unique de l'une des parois de l'arène rectangulaire (cette paroi est blanche alors que les 3 autres sont noires). Puis, soit la configuration est conservée telle quelle durant plusieurs essais (condition « stable »), soit les auteurs font varier de manière homogène la position de la nourriture et des indices proximaux c'est-à-dire

que la configuration des relations spatiales entre eux est conservée (condition « instable »). De cette manière, l'indice directionnel est rendu instable par rapport aux indices proximaux. Les résultats montrent que dans cette condition instable, les animaux cherchent la nourriture à la bonne distance du bon indice, mais uniformément dans toutes les directions (figure 2.7). Il semble donc que la relation spatiale (ou géométrique) des deux objets présents dans l'environnement ne soit pas aussi efficace que lorsqu'elle est associée à l'information directionnelle fournie par la paroi blanche. Les auteurs avancent l'idée que les animaux utilisent en synergie : des repères stables placés à l'intérieur de l'environnement permettant de représenter les distances, et les indices contextuels stables fournissant les informations de direction. La stabilité des indices devient alors un facteur de choix dans l'utilisation des repères spatiaux (pour compléter cette approche, nous verrons également, dans le paragraphe sur « la pertinence des repères », que les animaux sont capables de faire le tri entre les objets stables pertinents et des objets stables qui n'ont pas de rapport très direct avec le but à trouver (Roberts & Pearce, 1998). Toutefois, dans l'expérience de Biegler & Morris, l'emplacement de la nourriture est très fortement associé à un seul indice, et il est envisageable que l'animal n'utilise pas les relations spatiales entre les deux indices proximaux, mais uniquement l'un des indices comme source positionnelle et la paroi comme source directionnelle.

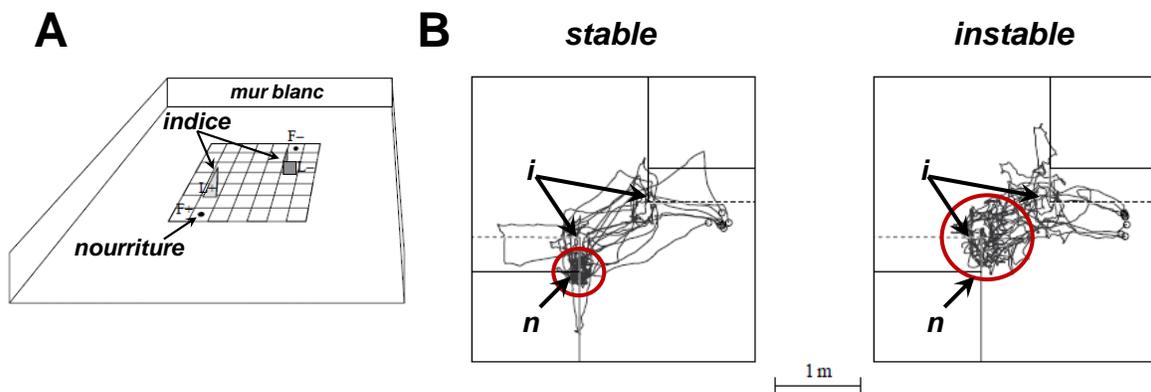


Figure 2.7

INFORMATION POSITIONNELLE ET DIRECTIONNELLE (d'après Biegler & Morris, 1996a).

A- Le dispositif est une arène polarisée par un mur blanc et indiquée par deux objets (i). De la nourriture (n) est placée de manière constante à proximité de l'objet situé au sud. Les animaux apprennent à localiser la nourriture par rapport à l'indice (information positionnelle) et le mur blanc (information directionnelle). Les animaux sont ensuite testés dans deux conditions : stable- la configuration 'indice-nourriture-mur' ne change pas, instable- la configuration 'indice-nourriture' est déplacée de manière à rendre l'information directionnelle fournie par le mur non pertinente.

B- Trajectoires de tous les animaux pendant les conditions stable et instable.

Condition stable- le cercle rouge montre que les animaux cherchent la nourriture à la bonne distance de l'indice qui prédit la position de la nourriture.

Condition instable- le cercle rouge montre que les animaux cherchent à la bonne distance mais tout autour de l'indice, indiquant l'importance de la stabilité de l'information directionnelle.

Les travaux de Collett et al. (1986) ne présentent pas d'ambiguïté sur l'utilisation de la relation spatiale des indices proximaux, puisque des gerbilles sont capables de trouver de la nourriture placée au centre d'un triangle équilatéral formé par trois objets identiques. Ces résultats ne peuvent pas s'expliquer par un traitement indépendant des indices, mais bien par l'arrangement géométrique des indices proximaux. Il est également possible que l'information directionnelle externe n'ait pas de pertinence en tant que source spatiale dans cette situation. Cependant, lorsque la géométrie des 3 indices forme un triangle rectangle, les animaux ont besoin d'une source directionnelle extérieure pour trouver l'emplacement de la nourriture. A l'inverse, les travaux de Benhamou & Poucet (1998) montrent que dans une tâche de piscine de Morris, la seule présence d'indices proximaux organisés en triangle isocèle suffit pour prédire l'emplacement de la plateforme. Il semble donc que dans certains cas, l'animal puisse utiliser la relation spatiale des indices proximaux comme source positionnelle et directionnelle afin de trouver le but à atteindre. Si les performances des animaux sont équivalentes au final, il semble que l'apprentissage soit plus long dans le cas d'une tâche spatiale nécessitant l'utilisation seule de plusieurs indices proximaux (Collett et al., 1986; Benhamou & Poucet, 1998).

Enfin, des études lésionnelles appuient l'idée d'une dissociation des informations proximales et distales en montrant que leur utilisation dépend de systèmes neuronaux différents. Les lésions de l'hippocampe provoquent des déficits pour l'utilisation des deux types d'informations, alors que le cortex pariétal n'interviendrait que pour les processus associés aux informations distales et le cortex entorhinal serait spécifique aux informations proximales (Save & Poucet, 2000; Parron & Save, 2004).

La pertinence des repères

Si les animaux utilisent, voire trient les repères afin d'en extraire des caractéristiques spatiales de position et de direction, sont-ils capables également d'en occulter certains ? Nous avons déjà postulé une limitation de la charge mnésique. Associée à cela, la capacité des animaux à ne pas se fier à un indice instable (Biegler & Morris, 1996b) pourraient être des arguments quant à la limitation du nombre d'informations formant la carte cognitive. Mais la multitude des repères disponibles peut amener à des situations où les indices sont en compétition. De nombreuses études sur l'effet de l'«overshadow» (Rodrigo et al., 1997; Sánchez-Moreno et al., 1999; Chamizo, 2003) aboutissent à la conclusion que certains indices sont occultés vis-à-vis d'autres, surtout lorsqu'un l'un des repères est très saillant.

Sanchez-Moreno et al. (1999) apprennent à des rats à trouver la plateforme dans une piscine de Morris sur la base d'une configuration stable de 4 indices proximaux dont l'un (D) est associé à un

son. Les auteurs montrent alors que certains rats présentent des déficits de performance lorsque l'indice D est présenté sans le son et aucun déficit lorsque le son est présenté seul. Chez d'autres animaux, l'inverse se produit, à savoir un déficit uniquement avec le son. Dans cette étude, l'indice spatial n'est pas une combinaison des 2 informations sensorielles, mais issu du choix de l'une ou l'autre. Et de manière surprenante, l'indice auditif peut occulter l'indice visuel.

Rappelons aussi que les repères directement placés au but semblent effacer presque tous les autres indices présents dans et aux alentours de l'environnement (March et al., 1992; Redhead et al., 1997). Les expériences de Rodrigo et al. (1997) montrent également que des animaux ayant appris la position du but à partir de 4 indices, sont aussi performants en présence de seulement 2 ou 3 de ces indices. Ces données indiquent qu'aucun des 4 repères n'est plus spécifique que les autres pour la performance des animaux. Dans ce cas, ils peuvent s'en dissocier sans diminuer leur performance. La capacité à utiliser un nombre plus réduit d'indices par rapport à la situation d'apprentissage fait appel à la notion de « complétion de forme », c'est-à-dire la capacité d'un sujet, humain ou animal, de rappeler un souvenir dans son entier à partir d'une faible quantité d'indices. Dans le cas de la mémoire spatiale, plusieurs travaux montrent que des rats sont capables de trouver la plateforme dans une piscine de Morris dans une condition où l'environnement est incomplet (Fellini et al., 2009; Mei et al., 2011).

Enfin, l'expérience de Manteiga & Chamizo (2001, publication en Espagnol) montre l'importance que peut avoir un seul indice dans une configuration de repères. Pour cela, ils entraînent des rats à trouver une plateforme dans la piscine sur la base de 2 séries d'indices organisées de manière à ce que l'un des indices soit en commun dans les deux séries, mais également qu'il soit le plus proche de la plateforme. Les résultats montrent alors que les animaux trouvent aisément la plateforme lorsque l'indice commun est présenté avec les 2 séries, l'une ou l'autre ou tout seul. Par contre, lorsque les deux sets sont présentés sans l'indice commun, les rats présentent des déficits pour trouver la plateforme : ils la cherchent partout dans la piscine.

Quand la géométrie euclidienne s'en mêle

La géométrie euclidienne comprend les notions d'angles et de distances entre différents points, et les animaux savent utiliser cette géométrie pour se repérer. Nous avons vu que les animaux sont capables d'extraire les relations spatiales de certaines configurations d'objets, et peuvent mémoriser et utiliser la distance par rapport à cette configuration ou un repère. C'est le cas notamment lorsqu'ils trouvent la nourriture au centre d'un triangle équilatéral (Collett et al., 1986) ou lorsqu'ils la cherchent à la bonne distance d'un objet (Biegler & Morris, 1996b).

Uster et al. (1976) montrent que le comportement exploratoire des rats dépend des caractéristiques géométriques et du degré de connaissance d'un environnement dépourvu de tout objet. Par exemple, l'activité locomotrice augmente avec la longueur des allées, et devient moins stéréotypée à mesure que l'animal connaît son environnement. Il semble donc que les animaux extraient des informations de la structure géométrique de leur environnement pour organiser leurs déplacements. L'expérience de Cheng (1986) montre un effet d' « overshadow » entre la géométrie d'une arène rectangulaire et 4 indices différents placés chacun dans l'un des 4 coins (figure 2.8). Les expérimentateurs cachent de la nourriture à coté d'un des indices et montrent à l'animal où elle se trouve. Ils retirent les animaux de l'arène, afin de les désorienter, puis les replacent dans l'arène où les rats doivent choisir le coin ou l'objet indiquant l'emplacement de la nourriture. Les résultats montrent alors que les choix des animaux sont orientés vers le bon coin tout comme son équivalent géométrique, à savoir le coin opposé. Les rats hésitent donc entre deux coins géométriquement identiques, tous deux constitués d'un grand mur à gauche et d'un petit mur à droite. Ces résultats sont interprétés de 2 manières : soit les animaux codent en tout premier lieu la géométrie de l'environnement, c'est-à-dire la configuration métrique des surfaces de l'environnement, et seulement plus tard les rats font appel aux caractéristiques intrinsèques des surfaces de l'environnement, soit les animaux utilisent la forme (et peut-être même la symétrie) de l'arène comme une source d'information directionnelle plutôt que positionnelle. D'autres travaux viendront montrer l'influence de la géométrie d'un environnement sur un apprentissage spatial (Ramos, 2000; McGregor et al., 2004).

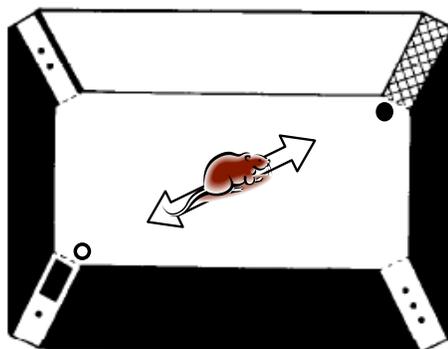


Figure 2.8

EXPERIENCE DE CHENG ET AL. (1986).

Le dispositif est une arène rectangulaire indiquée. Le cercle plein indique le coin avec la nourriture, le cercle vide indique le coin diamétralement opposé. Les animaux ont été familiarisés avec le coin renforcé. Après avoir été désorientés, leurs choix se tournent également vers le coin opposé, indiquant l'importance de la géométrie.

Il existe cependant des exceptions comme dans le cas d'une arène circulaire. En effet, celle-ci ne possède pas d'axe de symétrie stable et ne fournit aucun repère d'angles. Cet environnement est qualifié d'isotrope, et s'oppose à un espace anisotrope comme un rectangle. Mais des repères placés

sur la paroi d'une arène circulaire permettent de la rendre anisotrope, et ainsi de créer une structure géométrique (Fellini & Morellini, 2011). De cette manière, les auteurs créent une géométrie relative dans une piscine de Morris, et montrent que sa symétrie ou son asymétrie permet aux rats de trouver la plateforme de manière équivalente.

Géométrie topologique

Dans le protocole de Benhamou & Poucet (1998), lorsque 3 objets sont placés en triangle équilatéral et que la plateforme se trouve au milieu d'une arête, les animaux cherchent au niveau des 3 arêtes possibles, et cela même si les objets différents pourraient permettre de discriminer la bonne arête. Une interprétation possible de ce résultat est que les animaux extraient, à l'intérieur même de la piscine de Morris, des lieux de position de la plateforme indépendamment de la nature des objets. Si tel est le cas, alors il devient presque impossible de ne pas penser qu'il existe une représentation de la connexion entre ces lieux. Les chemins qui relient différents lieux peuvent-être étudiés grâce à la géométrie topologique, dont les notions fondamentales de continuité et de limites impliquent des relations de voisinage et de connectivité. Cette géométrie s'affranchit surtout des notions d'angles et de distances, si bien qu'au regard de la topologie, un carré, un rectangle et un cercle sont identiques (Poucet, 1993).

L'expérience des raccourcis de Tolman ne permet pas forcément de tester la capacité des animaux à inférer de nouveaux chemins puisque les rats ont largement exploré le labyrinthe, mais plutôt d'observer l'existence d'une connaissance de la connectivité des allées de l'environnement. Nous pouvons alors supposer que les cartes cognitives représentent également la topologie de l'environnement. L'absence de parois sur le dispositif pourrait permettre aux animaux de décider du chemin à emprunter grâce au suivi du regard de la route menant de l'autre côté, toutefois, une observation immobile ne permet pas de construire une représentation élaborée de l'espace, mais seulement de la faciliter (Skov-Rackette & Shettleworth, 2005; Sutherland et al., 1987). De plus, lorsque l'allée centrale est bloquée de manière à ce que les deux voies latérales permettent d'arriver à la nourriture, il semble bien que les animaux utilisent les notions de distances, chères à la géométrie euclidienne, puisqu'ils empruntent le chemin le plus court.

Les travaux d'Alvernhe et al. (2008, 2011) réalisés dans le laboratoire se sont intéressés au codage de la topologie chez le rat. Dans tous les paradigmes utilisés, il était observé autant de modifications sur le comportement et l'activité des cellules de lieu qu'il y avait de changements sur la connectivité entre les différents lieux d'un environnement. Par exemple, lorsque le passage entre les 5 compartiments qui divisaient une arène dépendait de portes ouvertes, l'ouverture ou la fermeture de certaines d'entre elles provoquaient systématiquement une réaction comportementale

chez les animaux. Si plusieurs interprétations, comme la réaction à la nouveauté, peuvent expliquer ces résultats, une des explications formulées par les auteurs est que les animaux mettent à jour une représentation topologique au sein des cartes cognitives. De plus, ces informations topologiques leurs semblent nécessaires puisque les cartes cognitives sont supposées permettre aux animaux de choisir les détours optimaux.

2.2.3 En résumé

Les animaux perçoivent forcément des informations sensorielles des environnements qu'ils explorent. Si l'environnement est riche en stimuli externes, les animaux intègrent des informations allothétiques et idiothétiques pour élaborer une représentation interne de cet espace, et si l'environnement est très appauvri en indices externes, les informations idiothétiques peuvent permettre à l'animal un contrôle efficace de ses déplacements. De toute évidence, les informations allothétiques et idiothétiques sont complémentaires et fonctionnent de manière conjointe, et si ça n'est pas le cas, les animaux peuvent établir une hiérarchie dans l'utilisation de ces signaux pour choisir le/les plus cohérent(s) à la situation actuelle. Dans cette organisation, l'utilisation des informations visuelles semblent être un choix de premier ordre, même s'il est possible, par exemple, de voir les animaux préférer les informations idiothétiques dans certaines situations.

La perception des stimuli sensoriels permet aux animaux de coder les caractéristiques géométriques, à la fois métriques et topologiques, et les indices distaux et proximaux d'un environnement. Ces caractéristiques peuvent être intégrées dans une représentation spatiale unique où des relations fonctionnelles sont créées afin de permettre à l'animal d'adopter un comportement flexible pour trouver de nouveaux chemins ou utiliser les plus appropriés à l'atteinte d'un but. Au regard de la complexité que peut avoir un environnement naturel, nous pouvons supposer que l'animal ne peut intégrer toutes les informations spatiales qu'il perçoit et doit effectuer une sélection pertinente des indices perçus. Mais même après un tel tri, l'élaboration d'une carte cognitive représente un traitement si élaboré de l'espace, que nous pouvons nous demander s'il n'existe pas des stratégies d'associations plus simples entre les stimuli sensoriels et le but spatial recherché par l'animal.

2.3 Représenter l'espace pour naviguer

2.3.1 Classer les stratégies de navigation

L'acquisition de connaissances sur son environnement, et sa représentation permettent aux animaux de naviguer efficacement pour atteindre un but. Cette notion d'efficacité fait appel aux choix possibles entre plusieurs stratégies de navigation et à l'utilisation d'une navigation flexible et adaptative. En effet, lorsque la plateforme est visible dans la piscine de Morris, il paraît plus évident d'utiliser une simple approche visuelle du but, plutôt que d'élaborer une navigation plus complexe représentant la position du but dans une carte cognitive. Inversement, lorsque la plateforme est immergée et que l'animal est lâché à différents endroits, il sera plus efficace en utilisant une navigation reposant sur une carte cognitive plutôt que de démarrer, à chaque nouveau point de départ, un nouvel apprentissage stimulus-réponse.

Contrairement à l'exploration, la navigation consiste à se diriger vers un but. Elle peut avoir plusieurs propriétés : emprunter le chemin le plus direct, contourner des obstacles, passer par certains lieux, ou réagir face à des événements imprévus (l'exemple apparaissant le plus évident est l'échappement à la vue subite d'un prédateur). Tolman avait suggéré que les animaux ne pouvaient naviguer efficacement dans ses labyrinthes seulement sur la base d'un apprentissage d'associations stimulus-réponse(s) ou d'un programme moteur fixe, et que c'était l'intégration des informations caractéristiques de l'environnement qui permettait de guider la navigation. Il existe cependant d'autres comportements de navigation spatiale qui peuvent être classés selon le mécanisme de codage de l'environnement : O'Keefe & Nadel (1978) suggèrent l'existence d'une navigation locale (liée à la carte cognitive) et d'une navigation de type route (une succession d'association stimulus-réponse-stimulus). Gallistel (1990) propose aussi 2 stratégies pour déterminer sa position dans l'espace : le pilotage qui permet de déterminer sa position dans l'espace à partir des informations allothétiques, et le « *dead reckoning* » qui représente la position à travers les informations idiothétiques. Kuipers et al. (1993) suggèrent quant à eux qu'il y ait une hiérarchie à 3 niveaux : les stratégies de contrôle qui sont de simples associations stimulus-réponse, les représentations topologiques qui consistent à lier des lieux en fonction des trajets empruntés, et la représentation géométrique qui inclut des propriétés métriques à la navigation. Toutes ces stratégies impliquent que l'animal apprenne et mémorise quelque chose à court ou long terme. Par exemple, l'animal doit retenir l'emplacement des objets proches ou loin du but, ou bien retenir le trajet qui vient d'être effectué depuis un point de départ pour y retourner.

Certains types de navigation peuvent fonctionner de manière plus innée, en s'affranchissant d'un apprentissage, comme les stratégies de traces ou de gradients (Fraenkel and Gunn, 1961; Whishaw and Gorny, 2009). Dans le premier cas, il s'agit pour certains insectes de laisser des odeurs ou des phéromones le long d'un chemin qui mène à de la nourriture. Puis les retours successifs à la nourriture seront réalisés systématiquement en suivant les traces laissées. La stratégie de gradient, quant à elle, consiste à s'approcher d'un composé chimique (une odeur par exemple), ou physique (de la lumière par exemple) grâce à la perception de l'augmentation ou de la diminution de l'intensité de ce composé. Le problème de ces navigations est leur manque de flexibilité. Par exemple, la stratégie de traces empêche les prises de raccourcis, n'utilise pas souvent le chemin le plus direct, et arrête la poursuite du trajet si la trace est interrompue.

Enfin, certains auteurs distinguent les différentes stratégies de navigation en fonction de leur relation avec les différentes mémoires. Buzsáki associe les mécanismes de la mémoire à l'évolution des mécanismes de la navigation (Buzsáki, 2005a; Buzsáki & Moser, 2013) (figure 2.9). Il avance l'argument de réseaux neuronaux identiques et établit des relations entre la navigation et la mémoire déclarative. Un animal (ou un individu) peut naviguer en représentant les directions, et les distances parcourues par rapport à lui-même. Cette navigation basée sur un référentiel égocentré serait assimilable à la mémoire épisodique, puisqu'elle correspond à un voyage mental dans le temps et l'espace à travers les événements vécus par le passé. A l'inverse, une navigation dans un référentiel allocentré de type carte, c'est-à-dire supportée par les relations entre les indices de l'environnement, serait identique à la mémoire sémantique qui représente les faits, les objets, les lieux et les événements sans références temporelles ou contextuelles.

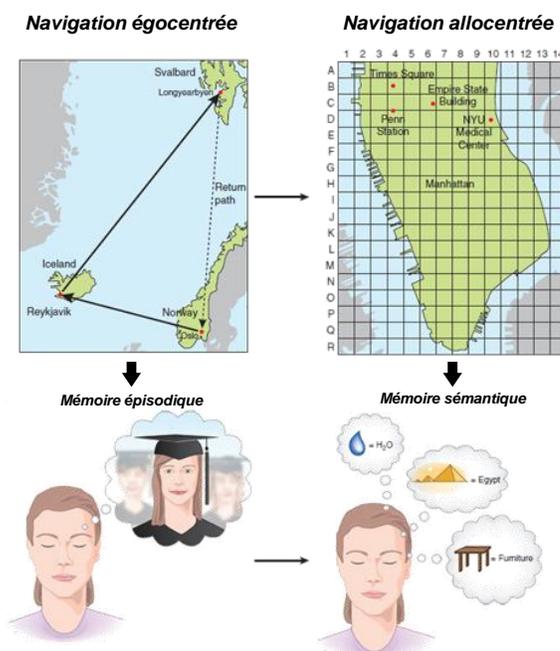


Figure 2.9

RELATION ENTRE NAVIGATION ET MEMOIRE.

La navigation égocentrée et la mémoire épisodique ont en commun de représenter les événements par rapport à soi.

La navigation allocentrée et la mémoire sémantique ont la particularité de construire une représentation sans références personnelles.

La mémoire sémantique se forme à partir des événements épisodiques, tout comme la navigation égocentrée permet de construire une carte allocentrée.

(d'après *Buzsáki & Moser, 2013*)

Si la navigation spatiale permet de « se diriger vers », les animaux doivent également choisir la plus appropriée pour atteindre leur but. Comme nous pouvons le supposer, ce choix stratégique peut être influencé par les informations sensorielles qui peuvent guider la navigation (allothétiques et/ou idiothétiques), le référentiel qui peut la supporter (égocentré ou allocentré), grâce à des comportements innés ou acquis, ou même à travers les mécanismes mnésiques qui lui sont liés. De tels classements des stratégies de navigation servent de base aux travaux de recherche afin d'étudier les spécificités d'une navigation ou les interactions qu'elle peut avoir avec les autres. Cependant, il semble évident que dans des conditions de déplacement naturel, rien ne justifie que les différentes navigations soient traitées et utilisées séparément.

Le classement sur lequel je vais m'appuyer fait référence à la notion de flexibilité de la navigation spatiale qui, à mon sens, paraît pertinente pour classer les choix stratégiques que peut faire l'animal, car aucun environnement n'est aussi simple que celui d'un laboratoire (figure 2.10) (Maaswinkel & Whishaw, 1999; Arleo & Rondi-Reig, 2007).

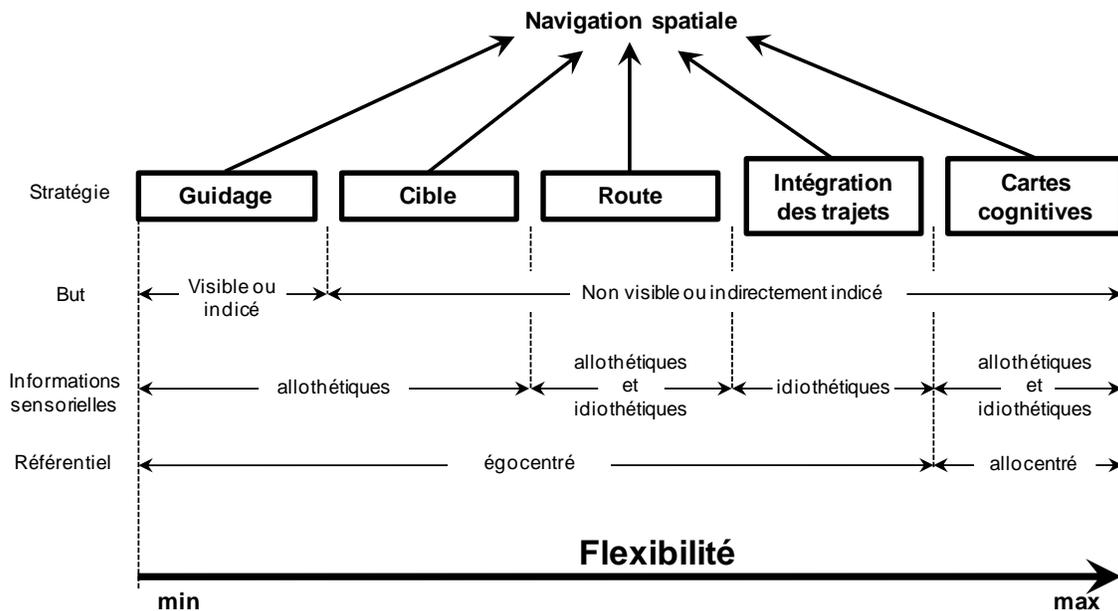


Figure 2.10

CLASSEMENT DES STRATEGIES DE NAVIGATION.

Plusieurs stratégies de navigation permettent aux animaux d'atteindre leur but. Ces stratégies peuvent être classées selon les informations sensorielles qui les supportent, le référentiel utilisé ou la présence visuelle ou non du but à atteindre. Nous avons choisi d'utiliser un classement qui tient compte de la flexibilité d'utilisation de ces stratégies. (d'après Arleo & Rondi-Reig, 2007)

Du guidage au système de route

La recherche d'un but visible ou marqué par un indice visible lui étant associé (une balise) appelle à une simple réaction comportementale d'orientation et d'approche vers ce but. Cette stratégie de guidage (appelé aussi « *taxie* ») requiert de maintenir une relation égocentrique sur l'objet, et est indépendante d'un comportement particulier (O'Keefe & Nadel, 1978). Collett (1987) entraîne des gerboises à s'orienter grâce à une ampoule lumineuse pour aller déterrer une graine de tournesol cachée dans le sol. Lorsqu'au cours du trajet, l'ampoule s'éteint pour laisser place à une seconde placée à un autre endroit, les gerboises modifient leur trajectoire pour s'approcher de cette autre lumière. Cette stratégie de guidage est toutefois mise en défaut lorsque le but ou la balise disparaît. Une des possibilités pour les animaux serait alors d'utiliser une autre stratégie de navigation, mais implique qu'ils aient acquis les informations nécessaires, ce qui n'est pas toujours le cas. Par exemple, dans l'expérience de Gibson & Shettleworth (2003), les rats sont incapables de se diriger vers le but lorsque la balise est retirée, même si d'autres indices sont présents depuis l'apprentissage. Dans cette étude, le choix des repères spatiaux (si complexe soit-il comme nous l'avons vu auparavant) a été limité au point d'empêcher les animaux de changer de stratégies.

Dans les cas où ni la cible, ni la balise ne sont perceptibles, les animaux peuvent utiliser une stratégie d'association entre un stimulus et une orientation pour atteindre leur cible (nommée également « *praxie* »). Pour cela, la trajectoire vers la cible est identifiée par plusieurs associations entre des points de choix et des directions spécifiques du mouvement du corps. L'animal réalise alors une séquence d'instructions mémorisées correspondant à l'alignement entre l'axe de son corps et celui qui mène aux différents points de choix. Cependant, les associations motrices sont traitées individuellement et empêchent donc d'anticiper les stimuli suivants.

La stratégie de routes (ou « *taxon system* ») permet alors de prédire les stimuli suivants car l'animal apprend les relations spatio-temporelles entre les événements intermédiaires de la séquence qui mène au but (les propriétés de ce système partagent donc des similarités fonctionnelles avec la mémoire épisodique). Autrement dit, le système de route diffère d'une succession de réponses égocentriques indépendantes car il requiert d'apprendre l'ordre séquentiel des associations à produire. Ce système combine à la fois les stratégies de guidage et d'orientation à travers un apprentissage de séquences égocentriques stimulus-réponse-stimulus (Hamilton et al., 2004). Généralement, l'animal commence par une navigation d'orientation pour finir par une séquence automatisée de mouvements. L'avantage de cette stratégie vient de sa rapidité d'exécution du fait d'un bas niveau de traitement de l'information. Cependant, un défaut dans le rappel en mémoire de la séquence, une déviation de la trajectoire effectuée ou l'absence d'un indice intermédiaire désorganise et interrompt la navigation des animaux (O'Keefe & Nadel, 1978). De plus, les

difficultés éprouvées pour retourner au point de départ rendent cette stratégie non flexible et unidirectionnelle.

L'intégration des trajets

L'expérience des gerbilles (Mittelstaedt & Mittelstaedt, 1980) (voir le chapitre 2.2.1 « informations idiothétiques ») démontre que des animaux sont capables de retrouver leur nid sans utiliser de repères externes. Cela reflète la capacité des animaux à représenter leur position par rapport à un point de référence (le nid) en utilisant les informations liées à leurs propres mouvements. Cette navigation, appelée intégration des trajets, implique que les animaux mettent en place une représentation égocentree, définie par sa direction et sa distance par rapport au point de départ, et qu'ils mettent à jour cette représentation en intégrant, successivement au cours de leur trajet, les informations idiothétiques. Un vecteur d'intégration, dont l'origine est centrée sur l'animal, symbolise cette représentation. La longueur et l'orientation de ce vecteur représentent alors la distance et la direction qui relie en ligne droite l'animal à son nid. De cette manière, le trajet retour consiste pour l'animal à suivre ce vecteur d'intégration qui décroît petit à petit jusqu'à atteindre zéro, c'est-à-dire l'endroit estimé comme l'origine du déplacement (figure 2.11).

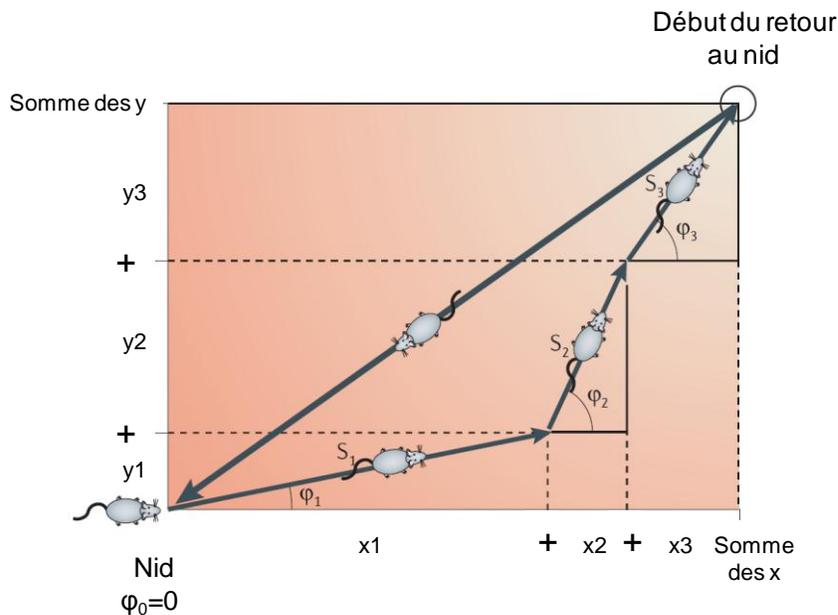


Figure 2.11

INTEGRATION DES TRAJETS.

Processus de retour au nid par intégration des trajets. Les différents segments du trajet sont représentés par 3 vecteurs caractérisés par un angle φ (φ_1 , φ_2 , φ_3), et une longueur S (S_1 , S_2 , S_3). Les composantes cartésiennes (x , y) de chaque vecteur peuvent être sommées pour en déduire le vecteur de retour. (d'après *McNaughton et al., 2006*).

L'émergence du concept d'intégration des trajets date d'études du 19^{ème} siècle s'intéressant à la capacité d'un animal à revenir à son gîte. Darwin (1873) s'intéressa à cette approche et la compara au concept de navigation à l'estime qu'utilisaient les navigateurs pour s'orienter en mer. Darwin suggéra l'existence d'un « sens musculaire » permettant à l'animal d'enregistrer les déplacements actifs pour revenir à son nid. Toutefois, cette hypothèse n'expliquait pas les cas de retour efficace après des déplacements passifs. C'est Murphy (1873) qui résolut le problème en évoquant l'existence d'un organe suspendu dans le cerveau capable d'enregistrer, à l'insu du sujet, les modifications de sa vitesse et de sa direction de déplacement. Les progrès scientifiques ont alors pu mettre en évidence des organes avec de telles propriétés, à travers les récepteurs vestibulaires, proprioceptifs, et somato-sensoriels (rappelons que le flux visuel participe aussi au contenu des informations idiothétiques). Cependant, ces récepteurs biologiques permettant les mesures sont plus ou moins bruités, et le processus neuronal d'intégration des trajets peut donc lui-même être entaché d'erreurs. L'intégration des trajets étant un processus continu, les erreurs aléatoires vont avoir tendance à s'accumuler progressivement, si bien que l'emplacement estimé du point de départ va devenir de moins en moins fiable (Barlow, 1964; Mittelstaedt & Mittelstaedt, 1982; Potegal, 1982; Etienne et al., 1988, 2004). Dans le cas du rat, l'efficacité de cette navigation serait limitée à des trajets inférieurs ou égaux à 8 mètres (Fenton et al., 1998). Au-delà de cette distance, les animaux doivent nécessairement utiliser une référence externe pour recalibrer le système d'intégration des trajets (Bovet, 1992; Collett & Graham, 2004). Les expériences célèbres de Wehner et al. (1981; 1990) montrent que la fourmi du désert *cataglyphis fortis* utilise ce système d'intégration des trajets couplé à l'azimut solaire pour pouvoir, après avoir parcouru un trajet de 600m de long afin de trouver une proie située à 140m de son nid, revenir à son nid avec une trajectoire quasi-linéaire. L'intégration des trajets est alors un processus partagé entre plusieurs espèces vivantes, de l'insecte à l'Homme, en passant par l'abeille (Cartwright & Collett, 1987; Menzel et al., 1996), les grenouilles (Endler, 1970) ou les rongeurs (Mittelstaedt & Mittelstaedt, 1980; Whishaw & Brooks, 1999; Whishaw et al., 2001; Etienne et al., 2004).

L'accumulation d'erreurs aléatoires et les études sur les erreurs systématiques (celles étudiées en conditions expérimentales à travers des trajectoires précises (la plus courante étant la trajectoire en L, voir la figure 2.12) et permettant d'apprécier mathématiquement le processus d'intégration des trajets) donnent une idée sur la limitation physiologique quant à cette navigation et permettent de faire des hypothèses sur son utilité fonctionnelle :

- Dans un environnement pauvre en repères spatiaux, il semble que l'intégration des trajets soit le meilleur candidat permettant à l'animal de naviguer efficacement et lui permettant de revenir à des points stratégiques.

- Dans les cas où l'environnement est nouveau, cette stratégie permet à l'animal à la fois de se repérer dans son environnement, mais participe également à ce qu'il forme une représentation spatiale allocentrée. Nous pourrions alors nous demander si et dans quelle mesure une représentation de type carte cognitive est dépendante du processus d'intégration des trajets (Iglói et al., 2009).

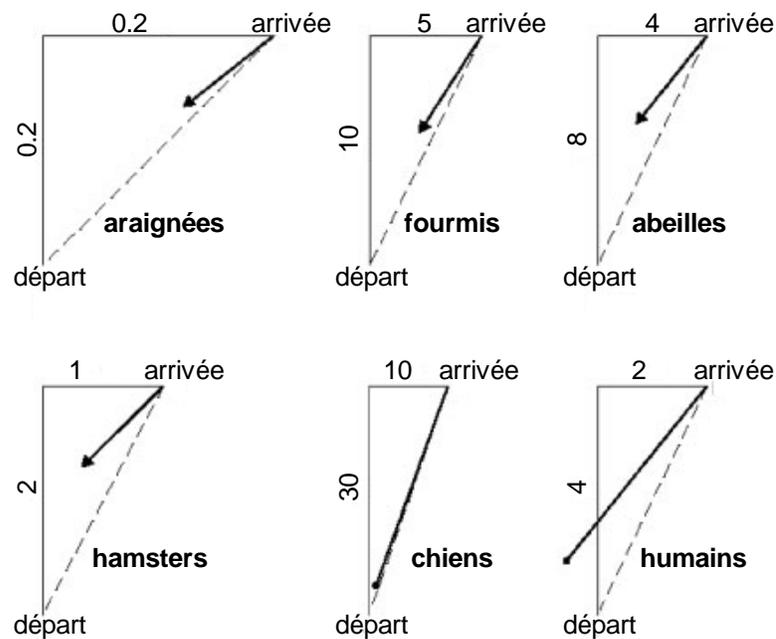


Figure 2.12

ERREURS SYSTEMATIQUES D'INTEGRATION DES TRAJETS CHEZ LES INVERTEBRES ET LES MAMMIFERES.

Chaque espèce suit un trajet en forme de L puis doit revenir à son point de départ. Les numéros indiquent les distances en mètre. Les informations allothétiques sont réduites au maximum de manière à ce que chaque sujet utilise l'intégration des trajets. Les pointillés indiquent le retour théorique et la flèche noire correspond au retour mesuré pour chaque espèce. L'accumulation d'erreurs est observable par le décalage entre le vecteur de retour mesuré et le vecteur théorique. (d'après *Etienne & Jeffery., 2004*)

Expérimentalement, les études sur l'intégration des trajets tentent de s'affranchir au maximum des indices allothétiques. Plusieurs méthodes sont utilisées pour éliminer ou masquer de tels repères externes. La première consiste à limiter au maximum les indices environnementaux en plaçant les animaux dans le noir total ou en utilisant une lumière infrarouge (les rats ne peuvent pas la voir), en diffusant de manière homogène une musique pour masquer les éventuels indices auditifs, et en nettoyant ou plaçant un filet d'eau au sol pour brouiller les traces olfactives. Une seconde méthode consiste à utiliser des conflits entre divers indices externes et le système d'intégration des trajets (Etienne et al., 1990, 2004). Le comportement des animaux permet alors de renseigner sur les

indices qu'ils utilisent (allothétiques ou idiothétiques). Enfin, la dernière méthode consiste à manipuler les entrées sensorielles nécessaires à l'intégration des trajets, et d'en observer les effets comportementaux et/ou électrophysiologiques (Potegal et al., 1977; Miller et al., 1983; Stackman & Herbert, 2002; Stackman et al., 2002; Wallace et al., 2002b). Cela peut se faire, par exemple, en inactivant temporairement les récepteurs vestibulaires avec un composé pharmacologique tel que la tétradotoxine.

L'assimilation de l'intégration des trajets à une navigation basée sur les informations idiothétiques est une simplification qui ne tient pas toujours compte de la complexité du système. Il est très largement étudié et expliqué à travers les comportements de retour au nid (ou « homing ») car ce lieu stratégique fournit un point de référence permanent et facilite les protocoles expérimentaux. Il n'est cependant pas impossible que cette navigation puisse fonctionner en l'absence d'une référence de départ fixe et permanente. Le système pourrait simplement mettre à jour la position de l'animal grâce à des lieux où il obtient une correction des erreurs accumulées (O'Keefe & Nadel, 1978) par l'intermédiaire d'indices allothétiques. Plusieurs processus viennent alors compléter la navigation de l'animal : la réinitialisation de l'intégrateur, l'atteinte d'un de ces lieux par ce même intégrateur ou la correction (ou réactualisation) des erreurs accumulées (Etienne et al., 2004). Corriger le système se distingue de sa réinitialisation dans le sens où, dans le premier cas l'animal réactualise le système de coordonnées le reliant à son point stratégique, dans le deuxième cas l'animal réalise un formatage complet du système de coordonnées (Fujita et al., 1990; Etienne et al., 1996, 2000, 2004; Collett et al., 2003).

Si le système ne se limiterait qu'à l'intégration idiothétique d'un vecteur, l'exploration d'un environnement et sa familiarité ne produiraient aucun effet sur les performances liées à cette stratégie. Whishaw & Brooks (1999) montrent au contraire que la familiarité d'un environnement améliore l'intégration des trajets chez des rats.

Enfin, ce système jouerait un rôle dans l'organisation des comportements exploratoires (Whishaw & Brooks, 1999; Wallace et al., 2006). Wallace et al. (2006) montrent que des rats placés dans un nouvel environnement non éclairé construisent un lieu d'attache et organisent leurs déplacements autour de ce lieu. En analysant certaines caractéristiques des mouvements des animaux, les auteurs observent des invariants dans les déplacements du rat. Par exemple, le trajet exploratoire (à dissocier du trajet de retour) est associé à des arrêts et une corrélation entre la vitesse et la distance parcourue entre chaque arrêt, alors que le trajet retour ne montre pas de stops et présente les vitesses les plus rapides. Ces données sont en accord avec l'hypothèse que l'intégration des trajets jouerait un rôle dans la mémorisation des caractéristiques de son environnement.

Pour résumer, l'intégration des trajets est un processus partagé entre diverses espèces qui permet aux êtres vivants d'utiliser les informations internes liées à leurs propres mouvements pour naviguer dans leur environnement. Cette navigation permet de former et d'actualiser à tout instant une représentation égocentrée de la position de l'animal par rapport à son point de départ ou un point de référence. Toutefois, l'utilisation seule des informations idiothétiques provoque une accumulation d'erreurs qui limite la longueur et la complexité du trajet. Les erreurs peuvent être corrigées grâce aux informations allothétiques, ou la connaissance de son environnement. L'intégration des trajets serait bien adaptée dans un nouvel environnement et servirait de support pour les comportements exploratoires des animaux.

Navigation par les cartes cognitives

Tolman (1948) avait suggéré que les animaux ne pouvaient pas résoudre certaines tâches de navigation uniquement sur la base d'associations sensori-motrices ou de programmes moteurs. La solution serait alors de se servir d'une carte cognitive que les animaux auraient formée au cours de phases exploratoires.

La familiarisation avec un lieu est alors associée à un ou plusieurs processus permettant d'acquérir, d'intégrer et de mémoriser des informations sur les limites de leur environnement, ainsi que sur les objets et indices qui le caractérisent. A partir de ces indices, les animaux peuvent élaborer une représentation spatiale allocentrée de leur environnement et tout changement survenant peut être perçu et mis à jour dans la représentation à travers la réactivation de l'activité exploratoire.

Ce système de cartes associées à la navigation confère à l'animal une grande flexibilité de déplacement. Il permet à l'animal d'atteindre très rapidement un but sans qu'il soit associé étroitement à des repères, quel que soit le point de départ, ou après quelques modifications de l'environnement. En théorie, l'utilisation d'une carte permet également aux animaux de réaliser des détours et/ou prendre des raccourcis. Nous avons vu dans le chapitre sur la théorie des cartes cognitives que plusieurs dispositifs expérimentaux fournissaient des modèles de choix quant à l'existence d'une telle représentation spatiale.

Plusieurs limites quant à cette stratégie apparaissent évidentes. La première tient dans le fait que l'animal doit faire une sélection parmi les repères utiles à cette carte, et également maintenir en mémoire la carte créée par ces repères. La limite de la charge mnésique se pose donc. Ensuite, imaginons que des animaux, à défaut d'une exploration totalement libre, ont la possibilité d'atteindre le but recherché dès le premier jour de l'expérience. Il est fort possible qu'ils établissent un schéma mental des relations spatiales de l'environnement fortement associé au but à trouver. Dès lors, est-ce que cette carte possède autant de flexibilité et permet d'atteindre un nouveau but aussi

efficacement qu'une carte élaborée à partir d'une exploration simple ? (Whishaw & Mittleman, 1986). Enfin, une carte cognitive ne peut émerger spontanément et limite son utilisation à des environnements connus. Dans quelle mesure une carte cognitive dépend de l'existence ou l'utilisation des autres stratégies de navigation ? (Rondi-Reig et al., 2006; Iglói et al., 2009).

2.3.2 Coopération et changement de stratégie

L'existence de plusieurs types de navigation donne un large panel de possibilités permettant d'atteindre un but. Expérimentalement, les conditions environnementales dans lesquelles un animal évoluera ou l'atteinte de certaines structures cérébrales permettront d'anticiper la ou les stratégies utilisées (Whishaw & Mittleman, 1986; Whishaw et al., 1987; Harvey et al., 2008; Rubio et al., 2012). Par exemple, la simple présence ou l'absence de lumière peut favoriser les stratégies allocentrée ou égocentrée (Whishaw et al., 2001; Kealy et al., 2008; Rochefort et al., 2011).

Au regard de l'apprentissage latent mis en évidence par Tolman, les animaux qui privilégient une stratégie de navigation à un moment donné doivent pouvoir en utiliser une autre lorsque son expression devient nécessaire (ou la plus adéquate) pour atteindre le but. Dans ce cas, la notion de flexibilité comportementale prend une autre dimension, puisqu'elle fait référence, cette fois, aux processus permettant de changer de stratégie de navigation. Dans cette idée, Whishaw & Mittleman (1986) montrent que des rats devant résoudre une tâche spatiale sont capables d'acquérir les informations nécessaires à l'utilisation d'une autre stratégie que celle privilégiée pour la tâche. Dans une piscine de Morris, les animaux sont entraînés à trouver une plateforme visible, facilitant ainsi une stratégie de guidage. Les auteurs proposent alors que les rats utilisent également une stratégie de type carte en utilisant les repères placés à l'extérieur de la piscine. Afin de le vérifier, ils enlèvent la plateforme et constatent que les animaux nagent préférentiellement dans le quadrant où était positionnée la plateforme (figure 2.13). Puis lorsque la plateforme est à nouveau placée de manière visible mais à un nouvel endroit, la nage des animaux est guidée par les deux stratégies de navigation : les rats se rendent tout d'abord à l'ancien endroit où était la plateforme (stratégie de carte), puis ils corrigent leur trajectoire pour se rendre à la nouvelle position (stratégie de guidage). Ces données suggèrent alors qu'un animal entraîné à résoudre une tâche spatiale apprend bien plus que la solution lui permettant de résoudre le problème posé. Cela lui confère la possibilité d'utiliser plusieurs stratégies durant la résolution d'un problème spatial (Rondi-Reig et al., 2006; Harvey et al., 2008). Cependant, rappelons que lors de l'expérience de Gibson & Shettleworth (2003) l'hypothèse de Whishaw & Mittleman est incorrecte. Dans certains cas, il est donc possible que les solutions nouvelles ne puissent pas être trouvées à partir de ce que les animaux ont appris

préalablement. Gibson & Shettleworth expliquent que cette compétition entre les stratégies de guidage et de carte peut être liée à la quantité d'essais effectués à l'entraînement, reflétant ainsi ce que l'animal a pu apprendre. Le degré d'entraînement des animaux semble donc être un facteur influençant la stratégie spatiale utilisée. Dans ce sens, certains travaux ont montré un effet de l'entraînement sur le changement de stratégies utilisées pour résoudre la même tâche spatiale. Des rats testés dans des paradigmes où ils peuvent utiliser une navigation allocentrée et égocentrée, commencent par privilégier une stratégie de carte, et finissent, sous l'effet d'entraînement ou de tests intensifs, par adopter une stratégie égocentrique (Packard & McGaugh, 1996; Chang & Gold, 2003; Hamilton et al., 2008; Botreau & Gisquet-Verrier, 2010). Il existe cependant des cas où les animaux ne montrent aucun changement de stratégie, comme dans l'expérience de Kealy et al. (2008), ce qui pose plusieurs questions : quels sont les paramètres qui rendent nécessaires ou utiles l'acquisition d'une ou plusieurs stratégies résolvant la même tâche spatiale ? Existe-t-il une hiérarchie dans ces changements de stratégie ?

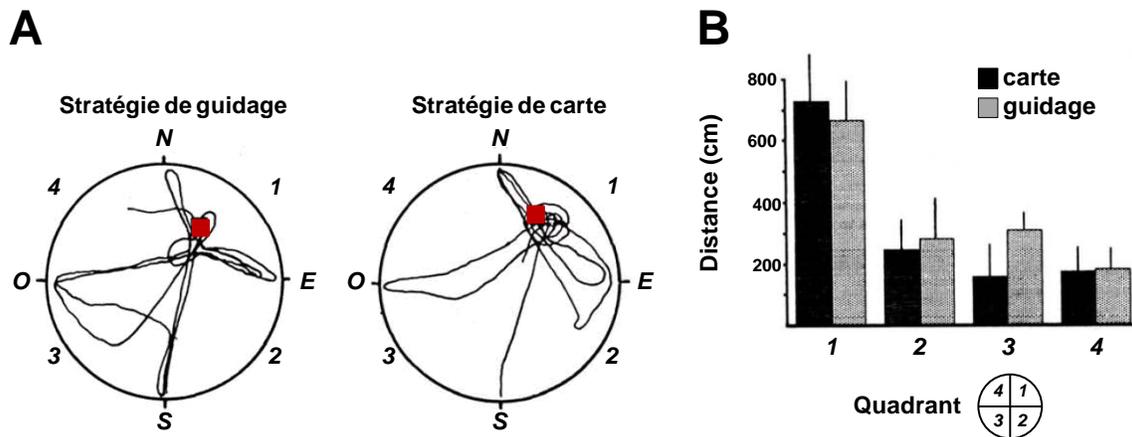


Figure 2.13

EXPERIENCE DE WHISHAW & MITTLEMAN (1996).

A- La figure représente les trajectoires effectuées à partir des 4 points de départ (Nord, Sud, Est, Ouest) lors du test où la plateforme est enlevée pour un animal ayant appris à localiser la plateforme selon une stratégie de guidage (plateforme toujours visible) ou une stratégie de carte (plateforme sous la surface de l'eau). Comme dans le cas d'une stratégie de carte l'animal qui a appris la position de la plateforme selon une stratégie de guidage nage préférentiellement dans le quadrant où était située la plateforme.

B- Distance parcourue pour chaque groupe d'animaux dans les 4 cadrans de la piscine lors du test sans la plateforme. Le groupe 'guidage' nage préférentiellement dans le cadran 1 où était située la plateforme et ne diffère pas du groupe 'carte'.

2.3.3 En résumé

L'un des intérêts d'étudier la mémoire spatiale est de comprendre la manière dont les différentes sources d'informations, issues des différentes modalités sensorielles et contribuant aux différentes opérations de transformations, sont intégrées dans une représentation spatiale unique. En ce qui concerne la navigation, les repères spatiaux et les informations issues des mouvements interagissent continuellement et de façon complémentaire. Les informations allothétiques sont prises en continu ou épisodiquement (par exemple lorsque l'animal détache son regard d'un indice), et impliquent des processus de traitement relativement complexes pour former une carte cognitive qui reste stable et permet une navigation flexible. Au contraire, l'intégration des trajets fonctionne continuellement, mais les processus de traitement sont progressivement dégradés par l'accumulation d'erreurs.

Dans le but d'utiliser la stratégie la plus adaptée, l'animal peut combiner les différentes modalités sensorielles ou utiliser plusieurs stratégies de navigation à la fois ou à la suite. Ainsi, qu'il soit confronté à un espace nouveau, un environnement changeant ou identique, il semble que les systèmes de perception, de représentation et de navigation puissent donner à l'animal tous les outils lui permettant d'être efficace dans son environnement et de réagir aux changements.

Nous avons vu dans le chapitre sur la mémoire (chapitre 1.3.1) que les propriétés de flexibilité de la mémoire spatiale pouvaient être rattachées à une mémoire déclarative. Cependant le concept de mémoire spatiale s'étend au-delà de la notion de carte cognitive. Nous pouvons alors nous demander si les stratégies moins flexibles, telles que certaines des stratégies égocentrées, peuvent également être assimilées à un type de mémoire particulier. Le prochain paragraphe tentera de donner quelques éléments de réponse à cette question.

2.4 Substrats neurobiologiques de la mémoire spatiale

2.4.1 Systèmes de mémoires, navigation spatiale, et structure anatomique

La relation entre les différents types de mémoire et la navigation spatiale est facilement envisageable. En effet, chaque tâche spatiale correctement effectuée demande un certains temps d'apprentissage et la rétention de cet apprentissage. Il va de soi que ces processus d'acquisition et de rappel sont des capacités inhérentes à la mémoire.

Les stratégies de navigation possèdent des points communs avec les systèmes de mémoire à long terme tels que Squire les avait définis. Il propose que la mémoire non déclarative supporte les apprentissages de type stimulus-réponse (ou conditionnement classique) aussi bien que la mémoire procédurale (apprendre un enchaînement d'action). Sa taxonomie rapprochait également les différents types de mémoire à des structures anatomiques distinctes : la mémoire procédurale impliquant le striatum, le conditionnement classique étant supporté par l'amygdale et le cervelet, alors que la mémoire déclarative demande l'intégrité du lobe temporal médian.

Il semble donc que la mémoire procédurale partage des propriétés communes avec une navigation de type route, tandis que le conditionnement classique se rapproche des stratégies de guidage et d'orientation. Enfin, les propriétés de la mémoire déclarative peuvent être associées à l'intégration des trajets et une navigation de type carte (Buzsáki & Moser, 2013).

Packard & McGaugh (1996) utilisent un protocole où des animaux sont libres de résoudre une tâche spatiale par une stratégie de place ou une stratégie de réponse. La stratégie de place est assimilable à l'utilisation d'une carte cognitive, alors que la stratégie de réponse est liée aux stratégies de guidage et d'orientation. Les auteurs testent les effets de l'inactivation à la lidocaïne soit de l'hippocampe, soit du striatum dorsal. Les résultats montrent que chacune des stratégies est supportée par une structure spécifique : l'hippocampe pour la stratégie de place et le striatum dorsal pour la stratégie de réponse. Packard & Teather (1998) testeront, en plus de l'inactivation de ces 2 structures, les effets d'un psychostimulant : les amphétamines. Leur injection dans le striatum dorsal potentialise les performances pour trouver la plateforme dans la piscine de Morris sur la base d'une stratégie de guidage (la plateforme est visible) et non pour une stratégie de place. L'inverse est observé pour des injections dans l'hippocampe. D'après ces résultats, il semble bien que les structures rattachées à la mémoire procédurale influencent les stratégies simples de navigation telles que le guidage et l'orientation, alors que les structures liées à la mémoire déclarative influencent une stratégie de carte.

D'autres résultats rapporteront cette dissociation, confirmant que ces différentes stratégies de navigation peuvent être attribuées à des systèmes de mémoires différents (Morris et al., 1982; Eichenbaum et al., 1990; White & McDonald, 2002; Parron & Save, 2004; Rondi-Reig et al., 2006; Dashniani et al., 2007; Faraji et al., 2008; Pol-Bodetto et al., 2011). De manière très intéressante, Sutherland & Hamilton (2004) critiquent la trop grande facilité avec laquelle l'interprétation des données expérimentales lie les stratégies de navigation avec les différentes mémoires. Par exemple, la réussite de la tâche lorsque la plateforme est visible chez les rats hippocampo-lésés ne veut pas dire que les autres structures cérébrales fonctionnent de la même manière que lorsque l'hippocampe est intact. Par analogie, sans vision nous pourrions peut-être reconnaître les pièces de notre maison grâce aux odeurs, sans que cela veuille signifier qu'avec une vision intacte, nous utilisons de la même manière notre sens olfactif (Sutherland et al., 2001).

En ce qui concerne l'intégration des trajets, la dissociation anatomique paraît plus laborieuse. A partir de 1996, Whishaw conduit une série d'expériences montrant l'implication de l'hippocampe dans une navigation basée sur les informations idiothétiques (Whishaw & Jarrard, 1996; Whishaw & Tomie, 1997; Whishaw & Gorny, 1999). En même temps, Alyan & McNaughton (1999) cherchent à tester si l'hippocampe utilise les informations idiothétiques et l'intégration des trajets pour mettre à jour une carte cognitive. Cette hypothèse faisait suite à la découverte montrant que les cellules de lieu (substrat neurobiologique de la carte cognitive) étaient toujours actives lorsque les rats étaient forcés d'utiliser les informations idiothétiques (McNaughton et al., 1996). Les auteurs ne trouvent alors aucun déficit d'intégration des trajets chez leurs rats hippocampo-lésés. Ils critiquent les lésions faites dans les expériences de Whishaw (lésions du fimbria-fornix) et proposent que le substrat anatomique de l'intégration des trajets soit extérieur à l'hippocampe. Des travaux viendront alors confirmer la participation du cortex pariétal et du cortex entorhinal dans l'intégration des trajets (figure 2.14) (Save & Moghaddam, 1996; Save et al., 2001; Parron & Save, 2004; Van Cauter et al., 2012). Ces données prouvent que l'intégration des trajets n'est pas une stratégie exclusivement supportée par l'hippocampe, mais implique bien un réseau de structures corticales. La question étant de savoir si chacune des structures contribue distinctement à l'intégration des trajets, et de quelle manière.

Enfin, les études lésionnelles impliquant le cortex entorhinal dans l'intégration des trajets sont cohérentes avec les données anatomiques et électrophysiologiques. Nous verrons dans les chapitres suivants que, tout comme l'hippocampe, le cortex entorhinal peut recevoir des signaux idiothétiques, notamment vestibulaires, de diverses manières (via les cortex pariétal, rétrosplénial ou postrhinal). Puis la découverte récente de cellules aux corrélats spatiaux formidables (les cellules

grilles) dans la partie médiane du cortex entorhinal a permis de formuler de nombreux modèles et théories sur l'implication de cette structure dans l'intégration des trajets.

L'étude des connexions anatomiques des différentes structures impliquées dans la navigation spatiale peut nous permettre de comprendre la manière dont les informations sensorielles sont véhiculées et où elles peuvent être intégrées. Toutefois, sans perdre de vue le fait que la mémoire spatiale implique beaucoup de structures corticales, nous mettrons l'accent sur celle qui m'a particulièrement intéressé durant ma thèse, à savoir le cortex entorhinal.

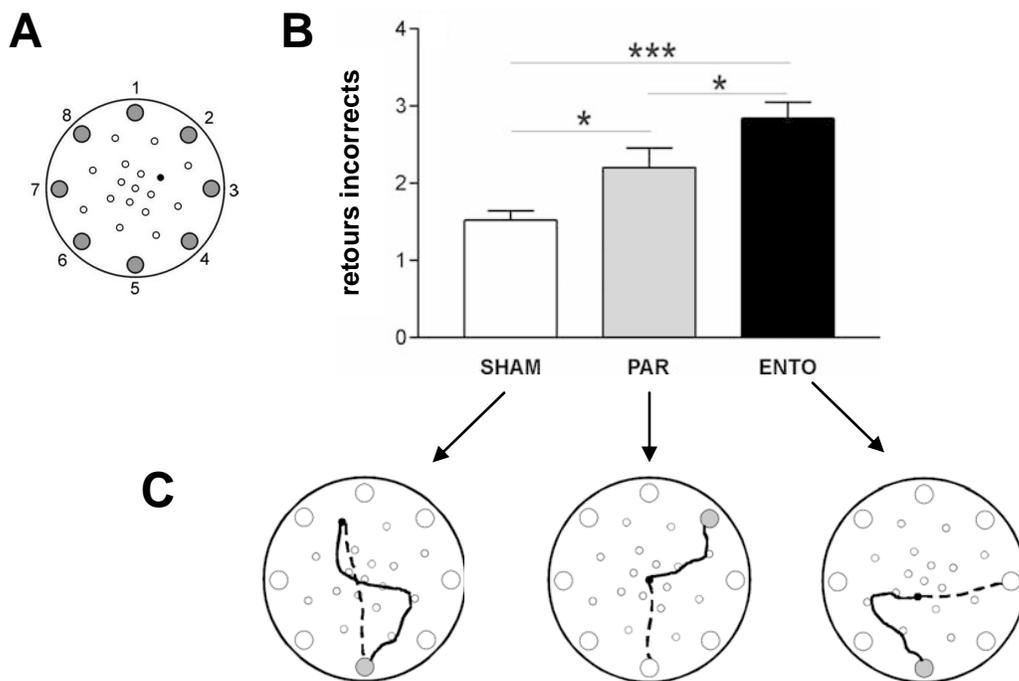


Figure 2.14

IMPLICATION DES CORTEX ENTORHINAL ET PARIÉTAL DANS L'INTÉGRATION DES TRAJETS.

A- Dispositif utilisé pour l'expérience. L'animal sort de l'un des huit trous situés à la périphérie de la plateforme pour rechercher un granulé de nourriture placé dans le puits noir, et doit retourner à son point de départ pour pouvoir le manger.

B- Nombre de retours incorrects effectués chez des animaux n'ayant pas subis de lésions (SHAM), ayant subis des lésions du du cortex pariétal (PAR), ou du cortex entorhinal (ENTO). Les animaux du groupe ENTO et PAR font significativement plus d'erreurs que les animaux SHAM.

C- Exemple représentatif d'une trajectoire effectuée par un animal de chaque groupe. Le trou gris indique le point de départ de l'animal, la ligne pleine correspond à la trajectoire effectuée par l'animal à la recherche de la nourriture, et la ligne pointillée est le trajet retour de l'animal. Le rat SHAM revient correctement au point de départ, tandis que les animaux ENTO et PAR retournent vers un trou incorrect, montrant un déficit de l'intégration des trajets.

(d'après *Parron & Save, 2004*)

2.4.2 Neuroanatomie

Architecture de la région hippocampique

La région hippocampique fait référence à deux structures : la formation hippocampique (FH) et la région parahippocampique (Witter & Amaral, 2004). La FH est constituée d'un archicortex, c'est-à-dire l'une des plus anciennes structures à l'origine du cortex cérébral. Un archicortex a la particularité de n'être formé que par 3 couches cellulaires. Le néocortex, dont fait partie la région parahippocampique, est la structure corticale phylogénétiquement la plus récente et possède 6 couches cellulaires.

Chez le rat, la formation hippocampique (FH) est située dans la partie caudale du cerveau, selon un axe septo-temporal. Plus spécifiquement, la FH prend naissance au niveau des noyaux septaux, passe par dessus le diencephale, longe les ventricules latéraux et finit à la naissance du lobe temporal. Cette organisation anatomique lui confère une forme de C dont la ressemblance avec le poisson lui a donné son nom. Trois régions peuvent être identifiées par leurs caractéristiques cytoarchitectoniques : le gyrus denté (GD), l'hippocampe lui-même (avec les régions CA1, CA2 et CA3) et le subiculum (figure 2.15). Ces 3 sous-régions peuvent être vues selon un axe proximo-distal (ou transversal) dont l'origine est le GD. Par exemple, la partie de CA1 la plus proche du GD est la partie proximale de CA1, et la partie la plus éloignée du GD est appelée la partie distale de CA1. Enfin, le subiculum se trouve dans la continuité de CA1 distale.

La région parahippocampique est adjacente à la FH. Elle est divisée en 5 sous-régions : le cortex périrhinal (composé des aires 35 et 36 de Brodmann) et le cortex postrhinal sont situés au-dessus de la scissure rhinale et occupent la position la plus latérale de ce manteau cortical. Sous la scissure rhinale, en progressant vers les parties médianes du cerveau se trouvent le cortex entorhinal (composé des parties médiane et latérale), le parasubiculum puis le présubiculum bordant directement le subiculum (figure 2.15).

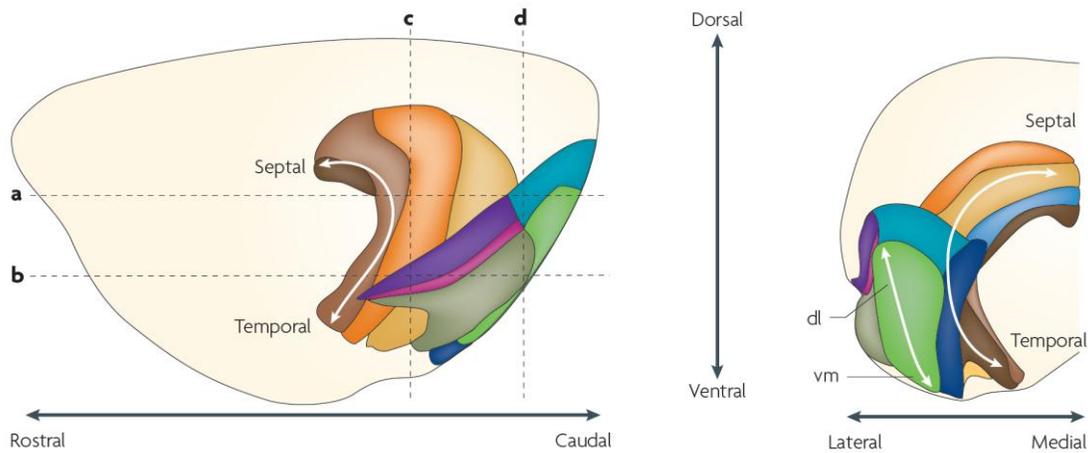


Figure 2.15

ARCHITECTURE DE LA REGION HIPPOCAMPIQUE.

Vue latérale (à gauche) et caudale (à droite) de la formation hippocampique et de la région parahippocampique. L'hippocampe comprend le gyrus denté (marron foncé), la région CA3 (marron clair) et la région CA1 (orange) ; l'ensemble couplé au subiculum (jaune) est appelé la formation hippocampique. La région parahippocampique comprend le présubiculum (bleu clair), le parasubiculum (bleu foncé), le cortex entorhinal avec sa partie latérale (vert foncé) et médiane (vert clair), le cortex périrhinal composé des aires 35 (rose) et 36 (violet) et le cortex postrhinal (turquoise).

(d'après *Van Strien et al., 2009*).

Neuroanatomie du cortex entorhinal

Le cortex entorhinal (CE) possède une position neuroanatomique stratégique puisqu'il est à l'interface des connexions entre la FH et les autres structures parahippocampiques. L'organisation même du cortex entorhinal peut être décrite de trois manières : à travers la connectivité entre ses couches cellulaires (Ramón y Cajal, 1909; Canto et al., 2008), selon une dissociation entre une partie médiane et latérale (Brodmann, 1909), ou par la structure des projections vers l'hippocampe (Lorente de Nó, 1933).

La cytoarchitecture du cortex entorhinal distingue les couches superficielles, à savoir I à III, des couches profondes, c'est-à-dire IV à VI :

- La couche I, la plus superficielle, contient quelques interneurons GABAergiques, ainsi que des neurones horizontaux et multipolaires. Ces cellules sont noyées dans une densité de fibres axonales faisant de cette couche I une couche presque acellulaire.
- La couche II est riche en cellules étoilées (appelées les cellules « fan » dans la partie latérale du CE) et possède quelques cellules pyramidales dans sa partie la plus profonde. Ces deux types cellulaires possèdent des signatures électrophysiologiques différentes de celles de la couche III, et sont caractérisés par un courant I_h absent dans les neurones de la couche III. Cette couche

envoi des collatérales en son sein, vers la couche I, et beaucoup plus rarement vers les couches III et VI.

- La couche III possède des neurones pyramidaux dont la morphologie et les caractéristiques électrophysiologiques sont similaires entre les parties médiane et latérale du CE. Cette couche envoie des collatérales pour connecter ses propres neurones, la couche II mais également la couche V.
- La couche IV est très pauvre en neurones et permet de séparer les couches superficielles des couches V et VI.
- Dans la couche V, de larges cellules pyramidales sont situées juste au-dessus de la couche IV, tandis que la partie la plus profonde contient une population hétérogène de petites cellules. La particularité de cette couche est de connecter les couches superficielles du CE : les dendrites apicales des cellules pyramidales se prolongent jusqu'aux couches superficielles, tandis que des collatérales d'axones sont distribuées dans toutes les couches du CE.
- Enfin la couche VI possède une population neuronale hétérogène dont la densité diminue en profondeur. Occasionnellement, des collatérales d'axones contactent les couches superficielles.

Les connexions au sein même du CE lui confèrent un circuit neuronal interne où les afférences des couches profondes peuvent influencer les informations arrivant aux couches superficielles, et vice-versa. Ces projections intrinsèques sont plus importantes dans la partie médiane que dans la partie latérale.

Alors que Ramón y Cajal (1909) n'avait pas vu l'utilité de diviser le CE, Brodmann propose une dissociation en deux zones, une latérale (CEL) et une médiane (CEM), sur la base de critères cytoarchitectoniques. Lorente de Nò (1933) lui préfère une dissociation sur la base des projections vers l'hippocampe, organisant ainsi le CE en 3 bandes (dorsale, intermédiaire et ventrale) traversant de manière identique le CEM et le CEL (figure 2.16). Ces deux divisions, architecture versus connectivité, sont encore beaucoup utilisées pour les études sur le CE (pour exemple, les travaux de Hargreaves et al. et ceux de Steffenach et al. se sont chacun servis à bon escient de l'une ou l'autre dissociation en 2005), même si une approche fusionnée commence à être maintenant acceptée.

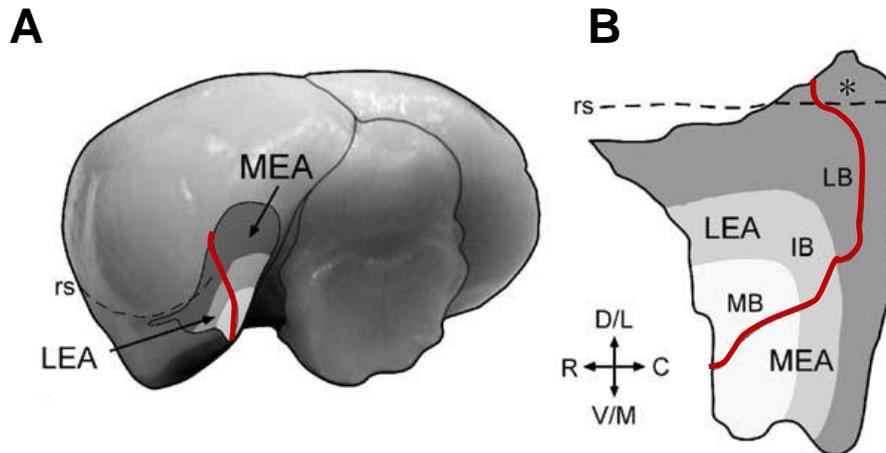


Figure 2.16

NEUROANATOMIE DU CORTEX ENTORHINAL.

A- Vue ventro-postérieure d'un cerveau de rat montrant le cortex entorhinal longeant la scissure rhinale (rs). Le cortex entorhinal peut être dissocié en zone médiane (MEA) et latérale (LEA) (ligne rouge) ou en bande dorso-latérale (gris foncée), intermédiaire (gris clair) et ventro-médiane (blanc).

B- Représentation étalée de la surface du cortex entorhinal. Les cortex entorhinal médian (MEA) et latéral (LEA) sont séparés par la ligne rouge, et les bandes dorso-latérales (LB) (gris foncé), intermédiaires (IB) (gris clair) et ventro-médianes (MB) (blanc) sont reportées. L'astérisque indique la partie dorso-caudale du cortex entorhinal médian où a été enregistrée une activité spatio-cellulaire.

(d'après Kerr et al., 2007).

Afférences et efférences du cortex entorhinal : un intégrateur d'informations sensorielles

Les études anatomiques sur les connexions afférentes et efférentes montrent des cibles réellement différentes entre les parties médiane et latérale du cortex entorhinal. Il semble que les informations arrivant à cette structure subissent une ségrégation et un traitement avant d'être transmises à l'hippocampe. Le CEM et le CEL participent donc à des fonctions distinctes de traitement des informations sensorielles. Dans le sens où le CEM reçoit les plus fortes entrées visuo-spatiales par rapport au CEL, la présence des cellules spatialement modulées dans le CEM s'avère cohérente au regard de la neuroanatomie (voir l'existence des cellules grilles que nous aborderons plus tard). Le détail de ces connexions permet de dégager deux voies majeures dont chacune véhicule des informations sensorielles spécifiques. L'étude des projections vers et à partir du cortex entorhinal sera dissociée selon leur provenance corticale, sous-corticale et au sein de la région hippocampique (Kerr et al., 2007; van Strien et al., 2009) (figure 2.17).

Les études fonctionnelles montrent que les structures afférentes au CEL lui fournissent des informations non-spatiales contextuelles, pouvant même être associées à une signification émotionnelle. Les connexions de la région hippocampique, qui forme 33% de ces afférences, appuient cette idée puisque le CEL est très fortement et réciproquement connecté avec le cortex périrhinal (aires 35 et 36 de Brodmann), une structure connue pour être impliquée dans le traitement

des informations sensorielles polymodales. Les projections du CEL sur le cortex périrhinal sont en majorité issues des couches profondes, sauf pour l'aire 35 dont les projections sont issues des couches superficielles. Le CEL reçoit de faibles projections des pré- et parasubiculum et du cortex postrhinal, des structures spatialement modulées. La formation hippocampique projette également sur le CEL, mais ce sont les parties ventrales de l'hippocampe et du subiculum qui fournissent les plus fortes connexions. Au niveau cortical, le CEL reçoit beaucoup d'entrées du cortex piriforme, des régions insulaires (dont la majeure partie provient du cortex insulaire agranulaire) et de toutes les régions du cortex frontal, alors qu'il possède de faibles connexions avec les cortex visuel, postérieur, pariétal et rétrospécial. Le CEL reçoit également un nombre important d'entrées sous-corticales, notamment de l'amygdale et des structures olfactives (les aires piriformes et le noyau endopiriforme). En retour, les efférences corticales du CEL sont relativement similaires, tandis que les efférences sous-corticales, en plus de l'amygdale et des régions olfactives, montrent des connexions importantes avec les ganglions de la base.

Contrairement au CEL, la majorité des entrées du CEM est issue des structures de la région hippocampique possédant des neurones spatialement modulés : les pré- et parasubiculum (Boccarda et al., 2010) et le cortex postrhinal (Burwell & Hafeman, 2003). Le cortex périrhinal, véhiculant principalement des informations non-spatiales, projette également sur le CEM (Burwell et al., 1998; Deshmukh et al., 2012). Les afférences corticales proviennent des cortex visuel associatif, pariétal postérieur et cingulaire. Ces afférences ciblent préférentiellement la bande dorsale du CEM, ce qui est cohérent avec les études électrophysiologiques montrant que les neurones du CEM dorso-latéral codent des informations spatiales. Au niveau sous-cortical, le CEM reçoit beaucoup d'entrées du thalamus dorsal, notamment des noyaux médian, latéro-dorsal et antéro-dorsal. Un peu à l'image des entrées corticales, les projections du thalamus dorsal se font préférentiellement au niveau de la bande dorsale et intermédiaire du CEM. Cette spécification régionale permet d'observer que la partie dorsale du CEM est neuroanatomiquement connectée à des structures qui véhiculent des informations visuelles, associatives, mais également des informations directionnelles puisque nous verrons que le thalamus dorsal possède des cellules avec des corrélats directionnels (Taube, 1995; Fyhn et al., 2004; Sargolini et al., 2006).

Les projections les plus importantes vers le cortex entorhinal proviennent donc des cortex périrhinal et postrhinal. Dans le modèle standard, ces afférences sont souvent décrites avec une topologie qui met l'accent sur une voie périrhinale vers le CEL et postrhinale vers le CEM. Ces deux voies permettent de distinguer un chemin de transfert et de traitement des informations spatiales (pour le CEM) et non spatiales (pour le CEL). Cependant, il a été montré que le cortex périrhinal projetait de manière aussi importante que le cortex postrhinal sur le CEM, ce qui lui

confère des capacités de traitement des informations non spatiales. A l'inverse, les quelques entrées du cortex postrhinal vers le CEL pourraient permettre aux neurones d'être modulés par des informations spatiales (Deshmukh & Knierim, 2011; Tsao et al., 2013).

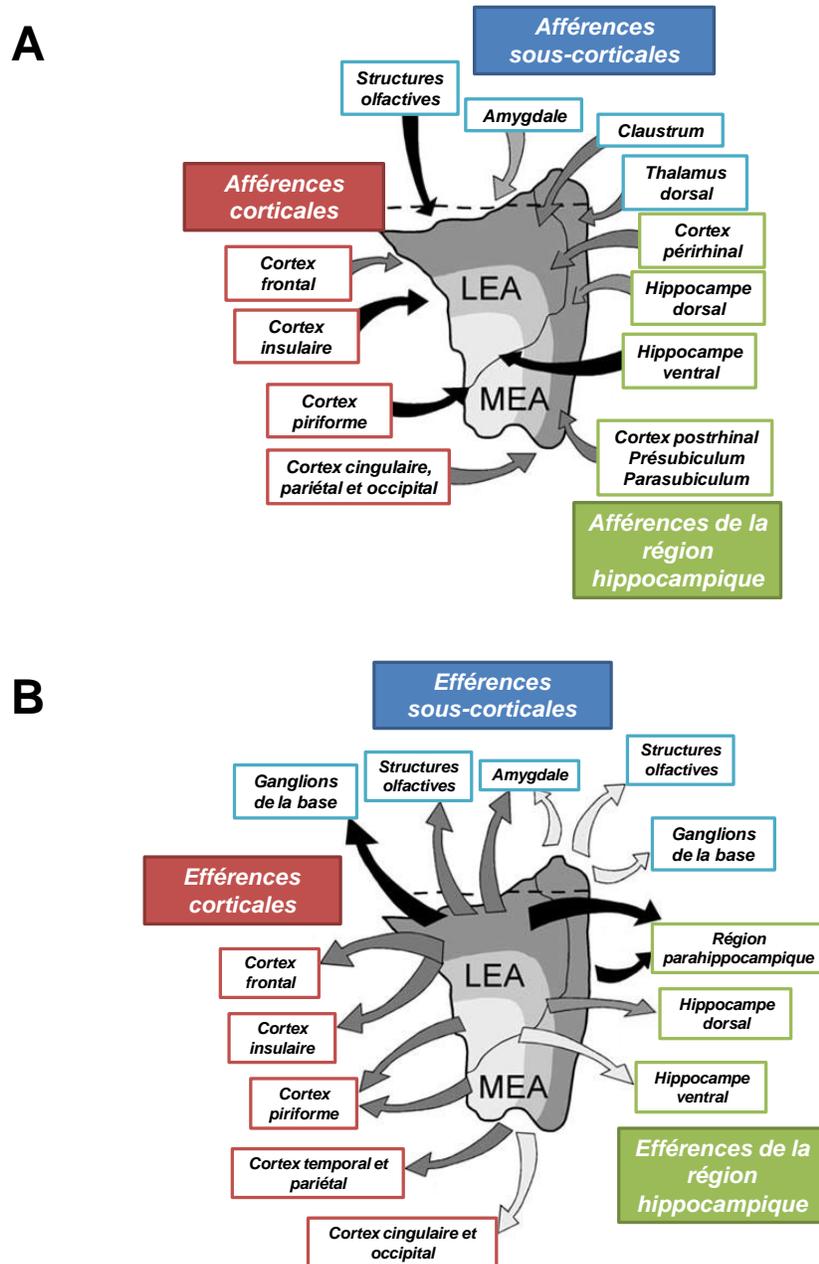


Figure 2.17

Résumé des afférences (A) et des efférences (B) du cortex entorhinal médian (MEA) et latéral (LEA). L'importance des connexions est indiquée par les flèches noires (fortes connexions), grises foncées (connexions modérées), et grises claires (faibles connexions) (d'après Kerr et al., 2007).

Connexions entorhino-hippocampique : la voie perforante

Les connexions entre la formation hippocampique et le CE sont organisées de manière très précise, ce qui nous permet ainsi de suivre le parcours des différentes informations sensorielles et de mieux comprendre les fonctions supportées par ces deux structures. Pendant très longtemps, les interprétations fonctionnelles du circuit entorhino-hippocampique ont été restreintes à la boucle trisynaptique où les informations sont traitées de manière unidirectionnelle et sérielle. Cette vision conférait au CE un rôle de relai entre les informations corticales et la FH. Cependant, la convergence d'informations corticales et hippocampiques au niveau du CE devrait lui permettre de dépasser ce simple rôle de transfert des informations. Nous verrons plus tard que la connaissance des connexions anatomiques et des informations qu'elles véhiculent a permis aux groupes d'Edvard et May-Britt Moser de rechercher l'existence d'une représentation spatiale dans une partie précise du CEM. Une connaissance concise de la structure de la FH nous permet d'appréhender plus facilement ce circuit entorhino-hippocampique. Le cortex formant la FH est organisé en 3 couches :

- La couche la plus profonde comprend un mélange de fibres afférentes, efférentes et d'interneurones. Dans le GD, cette couche polymorphique est appelée le hile et contient les cellules moussues, alors que dans les régions CA1 et CA3 elle est nommée le *stratum oriens*.
- Au niveau intermédiaire se trouve la couche cellulaire composée de cellules principales et d'interneurones. Ces cellules principales donnent leur nom à la couche en fonction des différentes parties de la FH : dans le GD, elle est appelée la couche granulaire, dans les régions CA1, CA3 et le subiculum, elle est désignée comme la couche pyramidale.
- La couche la plus superficielle contient très peu de corps cellulaires et est nommée la couche moléculaire dans le GD et le subiculum. Dans CA3, cette couche est divisée en trois : le *stratum lucidum* qui reçoit les entrées du GD, le *stratum radiatum* comprenant les dendrites apicales des neurones de la couche pyramidale, et plus superficiellement le *stratum lacunosum-moleculare* constitué des touffes apicales des dendrites apicales. L'organisation de CA1 est similaire, à la différence que le *stratum lucidum* est absent.

Le circuit trisynaptique (CE → GD → CA3 → CA1) constitue la vision classique de la boucle entorhino-hippocampique où des connexions excitatrices véhiculent les informations corticales (figure 2.18).

- Dans ce circuit, les axones de la couche II du CE traversent le hile pour venir connecter les dendrites au sein de la couche moléculaire du GD. Ces projections, formant la « voie perforante », présentent une ségrégation selon que les fibres proviennent du CEM ou du CEL. La voie perforante latérale issue du CEL projette spécifiquement sur le tiers superficiel de la

couche moléculaire du GD, alors que la voie perforante médiane (donc provenant du CEM) se termine dans le tiers intermédiaire de cette même couche.

- Les cellules granulaires du GD envoient des axones, ou fibres moussues, connecter les dendrites des cellules pyramidales de CA3.
- Les axones des cellules pyramidales de CA3 partent connecter des structures extérieures à l'hippocampe. Cependant, ces axones forment des collatérales (collatérale de Schaffer) qui convergent vers les dendrites des cellules pyramidales de CA1. Le détail de ces collatérales montre une organisation topologique le long de l'axe transversal de l'hippocampe. La partie distale de CA3 projette sur la partie proximale de CA1 et, inversement, CA3 proximal se connecte à CA1 distal.
- Enfin, les projections de CA1 vers le subiculum et le cortex entorhinal terminent le circuit trisynaptique. Ces connexions sont aussi topologiquement organisées puisque CA1 proximal projette sur la partie distale du subiculum et CA1 distal sur le subiculum proximal. Une partie de ces connexions issues de CA1 et du subiculum projettent au niveau des couches profondes du CE.

Dans la réalité, la voie perforante a une organisation plus complexe que celle décrite dans le circuit trisynaptique. Dans cette architecture des connexions, il existe une ségrégation des projections du CE sur le GD et CA3 selon l'axe transversal, ainsi qu'une ségrégation des projections du CE sur CA1 et le subiculum selon l'axe horizontal (figure 2.18).

Plus spécifiquement au niveau du GD et de CA3 :

- Des projections de la couche II du CE viennent connecter la couche la plus superficielle (le *stratum lacunosum-moleculare*) de CA3. Comme dans le GD, une ségrégation CEM-CEL est observée, car les axones du CEM convergent vers les parties profondes du *stratum lacunosum-moleculare* de CA3, alors que ceux du CEL terminent dans les parties superficielles du *stratum lacunosum-moleculare*.
- Des axones en provenance des couches profondes du CE sont systématiquement observés et se dissocient des projections issues des couches II par une innervation au centre de la couche moléculaire du GD (Witter, 2007). Cependant, ces connexions sont assez faibles en proportion.

La dissociation médiane et latérale des projections entorhinales permet aux informations de converger vers des portions précises du GD et de CA3 et confère une fonction d'intégration à ces 2 structures de la FH. Toutefois, puisque le GD contient davantage de neurones que le CE et CA3, et que CA3 envoie quelques collatérales au GD, il semble que l'information puisse diverger dans une certaine mesure.

Au niveau de CA1 et du subiculum :

- L'origine des fibres provient essentiellement de la couche III du CE et se connectent aux dendrites du *stratum lacunosum-moleculare* de CA1 et à la couche moléculaire du subiculum, même si les autres couches (II, V et VI) représentent, dans une moindre mesure, une partie de ces projections.
- Les cibles de ces connexions sont différentes selon l'architecture du CE. Le CEM projette sur la partie proximale de CA1 et la partie distale du subiculum, alors que les axones du CEL terminent sur la partie distale de CA1 et proximale du subiculum. Le CE est la principale voie de sortie de la FH, et les projections en retour du subiculum et de CA1 vers le CE maintiennent cette topographie. Cette ségrégation suggère que les informations du CEM et du CEL sont traitées par différentes parties de CA1 et du subiculum. Cette hypothèse est supportée par le fait que la ségrégation des projections du CEM et du CEL est maintenue dans les projections mêmes entre CA1 et le subiculum que nous avons détaillées dans le circuit trisynaptique.

La précision de l'organisation du circuit CE-CA1-subiculum suggère que les informations sont traitées de manière ordonnée. De manière très intéressante, les projections de CA1 et du CE ciblent la même population de neurones subiculaires mais ne semblent pas avoir un haut degré de convergence, alors que les connexions de CA3 et du CE sur CA1 convergent de manière importante et autant sur les cellules pyramidales que sur les interneurones.

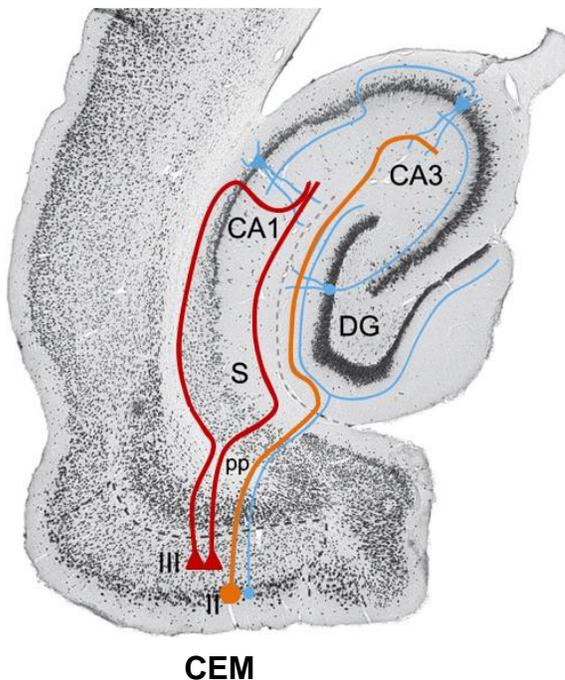


Figure 2.18

ORGANISATION DES CIRCUITS ENTRE LE CEM ET L'HIPPOCAMPE.

Le circuit trisynaptique et les neurones des différentes couches de l'hippocampe sont représentés en bleu clair. Des neurones de la couche II du CEM projettent directement sur la région CA3 (ligne orange) et des neurones de la couche III du CEM contactent CA1 (lignes rouges). (d'après Brun et al., 2008a).

Abréviations : CEM, cortex entorhinal médian ; S, subiculum ; DG, gyrus denté ; CA1-CA3, corne d'ammon 1 ou 3 ; pp, voie perforante ; II, couche 2 du CEM ; III, couche 3 du CEM.

Il existe une dernière organisation dans les connexions entorhino-hippocampiques où des portions différentes, selon l'axe longitudinal de la FH, sont connectées à différentes bandes du CE. Dans ces connexions, la bande dorso-latérale du CE projette sur la partie septale de la FH, la bande ventro-médiane du CE sur la partie temporale de la FH. Entre ces deux parties se trouve la bande intermédiaire du CE qui projette à la moitié septo-temporale de la FH. Chez le rat, il a été montré que cette topographie longitudinale était étroitement liée aux propriétés spatiales des neurones de l'hippocampe et du CE, et qu'elle était aussi reflétée dans les études comportementales des lésions sélectives. En effet, la lésion de l'hippocampe dorsal ou de la bande dorso-latérale du CE montre des effets comparables dans l'apprentissage et la rétention d'une tâche spatiale de piscine de Morris, alors que pas ou peu de déficits sont observés après les lésions des parties ventrales. Ces dernières lésions ont un effet robuste sur les comportements liés à la peur que les lésions des parties dorsales n'affectent pas (Moser et al., 1995; Ferbinteanu et al., 1999; Steffenach et al., 2005; Hobin et al., 2006; Kjelstrup et al., 2008; Loureiro et al., 2011).

Connexions entre l'hippocampe et les autres structures de la région parahippocampique

Les autres régions parahippocampiques présentent des projections directes sur la FH, cependant leur proportion est beaucoup moins importante que celles du CE si bien que nombre d'entre elles ne sont pas incluses dans la vision classique des connexions entre la FH et les régions parahippocampiques :

Dans le cas des entrées vers la FH :

- Des neurones issus de toutes les couches du pré- et parasubiculum projettent sur la couche moléculaire du GD et du subiculum ainsi que le *stratum lacunosum-moleculare* de CA3 et CA1 (Witter & Amaral, 2004).
- Le cortex périrhinal et le cortex postrhinal envoient des axones vers CA1 et le subiculum. Certaines données suggèrent toutefois que le cortex postrhinal se connecte à toutes les régions et sous-régions de la FH (Naber et al., 2001; Furtak et al., 2007).

En retour, la FH se connecte aux différentes structures de la région parahippocampique, mais leur organisation est très peu étudiée et souffre d'un manque de description :

- Les régions CA3, CA1 et le subiculum projettent sur le pré- et parasubiculum. Seules les connexions vers le présubiculum sont bien connues. Elles sont organisées selon l'axe longitudinal, de manière à ce que la partie septale du subiculum projette vers sur le présubiculum septal et la partie temporale du subiculum sur le présubiculum temporal.
- CA1 et le subiculum envoient des axones se connecter aux cortex perirhinal et postrhinal.

2.4.3 Effets des lésions du CEM, du CEL et de l'hippocampe sur le traitement des informations spatiales et non spatiales

Effets des lésions hippocampiques

Nous avons vu de nombreuses études montrant le rôle de l'hippocampe dans l'établissement des représentations spatiales allocentrées, et pouvons nous demander s'il existe une implication spécifique des différentes sous-parties de l'hippocampe. Le groupe de Kesner a étudié la spécialisation régionale de la formation hippocampique dans les processus spatiaux et non spatiaux. Dans une tâche d'exploration d'objets, ils montrent que le réseau formé par le GD et CA3 est nécessaire pour détecter un changement dans une configuration spatiale d'objets (Lee et al., 2005), et non pour discriminer l'identité des objets. Afin d'approfondir ces résultats, Hunsaker et al. (2008) évaluent la contribution des voies perforantes médiane et latérale à véhiculer des informations spatiales et non spatiales au niveau de CA1, CA3 et du GD. Les données suggèrent alors que les informations de ces deux voies sont combinées pour former une représentation spatiale unique au niveau du GD et de CA3, alors qu'elles participeraient à des représentations distinctes au niveau de CA1. Les fortes connectivités récurrentes au sein du GD et de CA3 permettraient cette combinaison d'informations qui serait alors comparée avec une représentation familière mémorisée. Au niveau de CA1, la ségrégation des deux voies perforantes sur des populations neuronales différentes ayant très peu de connexions réciproques ne favoriserait pas le processus de comparaison à court terme, mais le permettrait après un certain délai puisque les informations peuvent être associées dans le cortex entorhinal avant de revenir à CA1.

Le protocole utilisé dans ces travaux est toujours le même et le changement spatial consiste à déplacer un objet à la place d'un autre, qui lui se trouve à une nouvelle position. Cette procédure modifie en même temps la topologie de l'environnement et les relations métriques entre certains objets. Goodrich-Hunsaker et al. (2008) montrent que CA1 participe aux représentations topologiques et métriques alors que le GD et CA3 sont impliqués spécifiquement dans les relations métriques.

Enfin, rappelons que l'hippocampe joue un rôle important dans une navigation spatiale allocentrée, alors que son implication serait plus modérée dans l'intégration des trajets. Des résultats intéressants montrent que les performances de rétention dans la piscine de Morris ne requièrent pas tout l'hippocampe mais l'intégrité de sa partie dorsale (Moser & Moser, 1998), des connexions directes CE-CA1 (Brun et al., 2002), et des connexions longitudinales CA3-CA3 et CA3-CA1 (Steffenach et al., 2002).

Effets des lésions du CEM et du CEL

La nature des informations sensorielles qui arrivent au CEM et au CEL suggèrent que les informations spatiales sont traitées et véhiculées par le CEM alors que le CEL s'occuperait des informations non spatiales. Une étude très complète menée par Van Cauter et al. (2012) a testé cette dissociation fonctionnelle du CEM et du CEL dans divers paradigmes expérimentaux. Les résultats indiquent que le CEM traite les informations spatiales puisque sa lésion empêche les animaux de détecter des changements dans une configuration spatiale de 4 objets ou dans la reconnaissance de la position d'un objet sur 2.

Par contre, les lésions du CEL provoquent des déficits à la fois pour le changement spatial comme pour le changement non spatial (un objet est substitué par un autre) dans la tâche d'exploration des 4 objets. Dans le cas où la reconnaissance se fait uniquement sur deux objets, les lésions ne créent aucun déficit. Nous pouvons faire l'hypothèse que la quantité d'informations contenue dans l'environnement influence l'activité du CEL. Hunsaker et al. (2007) ont observé, lorsque la voie perforante latérale était lésée, des déficits spatiaux et non spatiaux dans une tâche d'exploration contenant 5 objets. Dès lors, dans une situation qui implique « beaucoup » d'objets (des études supplémentaires devront définir ce « beaucoup »), il est possible que les informations du CEL soient importantes pour former des associations objet-emplacement en plus de leur identité. Ces associations peuvent être réalisées au niveau de l'hippocampe comme le suggèrent Hunsaker et al. (2007), ou au niveau du CEL (Deshmukh & Knierim, 2011) puisqu'il reçoit des informations visuo-spatiales par ses connexions avec le CEM et par les projections qu'il reçoit du cortex postrhinal (van Strien et al., 2009).

Cortex entorhinal et navigation

Le cortex entorhinal semble jouer un rôle prédominant dans les échanges entre l'hippocampe et les aires corticales pour traiter les informations sensorielles nécessaires à la mémoire spatiale. Une manière d'étudier ce rôle est de tester les effets de lésions du CEM ou du CEL dans des tâches de navigation spatiale connues pour être dépendantes de l'hippocampe.

Plusieurs travaux ont montré que les lésions mécaniques du cortex entorhinal produisaient des déficits dans des tâches de mémoire de travail (pour une revue Aggleton et al., 2000) et de mémoire de référence dans la piscine de Morris (Nagahara et al., 1995; Eijkenboom et al., 2000; Parron et al., 2004). Il faut également noter des travaux contradictoires indiquant que des lésions mécaniques (Galani et al., 1998; Bannerman et al., 2001) ou cytotoxiques (Aggleton et al., 2000) provoquent aucun ou peu de déficits dans une tâche de navigation utilisant la piscine de Morris. L'étendue des lésions pourrait expliquer cette absence de déficit puisqu'elles n'incluraient pas toujours la partie

dorsale du CEM, dont nous verrons que l'activité neuronale est la plus à même à fournir une information spatiale précise. Steffenach et al. (2005) ont alors spécifiquement lésé la bande dorso-latérale du CE et montrent des déficits d'acquisition et de rappel de la position de la plateforme qu'ils n'observent pas pour des lésions de la bande ventro-médiane (figure 2.19). Sur la base de ces résultats, Traissard et al. (2006) font attention d'inclure la bande dorso-latérale dans les lésions du CE qu'ils réalisent, et montrent des déficits de mémoire de travail et de référence dans la tâche de la piscine de Morris comme dans celle du labyrinthe radial.

Au regard de ces données, les informations transitant par le CE paraissent nécessaires à certaines tâches de mémoires dépendantes de l'hippocampe, avec une participation privilégiée de la partie dorso-latérale du CE dans les processus spatiaux. La tâche de la piscine de Morris correspond à un codage allocentré de l'espace permettant de localiser la plateforme, et les lésions du CEM pourraient perturber le codage des relations spatiales entre les objets, ce qui justifierait l'absence de détection du changement spatial dans la tâche d'exploration. Nous pouvons également faire l'hypothèse d'un déficit d'utilisation des informations idiothétiques, même si celles-ci paraissent peu pertinentes au premier abord puisque les animaux utilisent les indices de l'environnement pour localiser la plateforme. Toutefois il est possible qu'en s'approchant de celle-ci, les animaux passent d'un référentiel allocentré à un référentiel égocentré pour ajuster la trajectoire. Si le CEM traite les informations idiothétiques, alors les lésions du CEM peuvent perturber le codage de la trajectoire dans cette phase finale de la navigation, entraînant une imprécision de localisation de la plateforme. Cette hypothèse peut être appuyée par l'accumulation de données comportementales et électrophysiologiques en faveur d'un rôle spécifique du CEM dans le traitement des informations idiothétiques (Hafting et al., 2005; Sargolini et al., 2006; Hasselmo & Brandon, 2008; Moser & Moser, 2008; Van Cauter et al., 2012).

Enfin, à ma connaissance, l'étude de Van Cauter et al. (2012) est la seule à avoir montré que les lésions du CEL ne provoquaient aucun déficit ni dans une tâche d'intégration des trajets, ni dans la piscine de Morris.

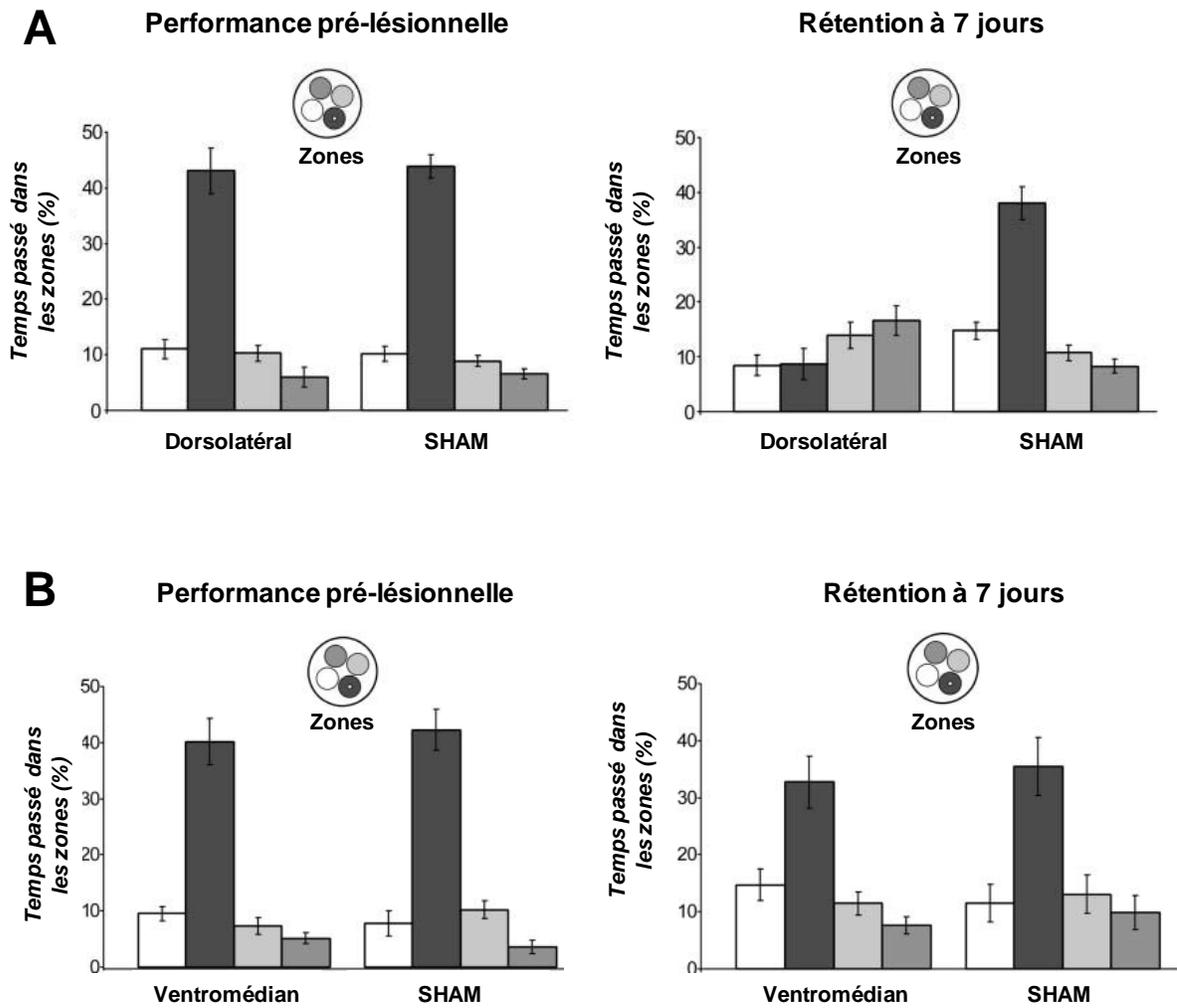


Figure 2.19

EFFETS DES LÉSIONS DU CORTEX ENTORHINAL DANS LE TEST DE LA PISCINE DE MORRIS.

Temps passé par les animaux contrôles (SHAM), ayant subi des lésions de la bande dorso-latérale (A) ou de la bande ventro-médiane (B) du cortex entorhinal dans les zones de la piscine de Morris lors du test sans la plateforme effectué à la fin de l'apprentissage pré-lésionnel et 7 jours après les lésions (test de rétention). La zone contenant la plateforme est représentée en noir. Les lésions de la bande dorso-latérale provoquent des déficits de rétention de la position de la plateforme. (d'après *Steffenach et al., 2005*).

2.4.4 En résumé

Des similitudes entre les systèmes de mémoire et les stratégies de navigation montrent que la mémoire spatiale partage bien plus que des propriétés anatomiques et fonctionnelles de la mémoire déclarative puisque des stratégies simples de navigation dépendent de structures corticales et sous-corticales autres que l'hippocampe (par exemple, la stratégie de route dépend de l'intégrité du striatum). La contribution du cortex entorhinal, du cortex pariétal et de l'hippocampe pour l'intégration des trajets implique également que certaines stratégies de navigation soient distribuées dans un réseau neuronal étendu et non localisé dans une structure précise. Dans un tel réseau cortico-hippocampique, le CE a une place neuro-anatomique stratégique puisqu'il est un carrefour d'informations sensorielles et la principale voie d'entrée de l'hippocampe. Fonctionnellement, les études lésionnelles montrent que le CE contribue au codage allocentré de l'espace et aux processus de mémoire à court et à long termes, en plus de l'intégration des trajets.

Au sein du CE, la partie médiane reçoit principalement des informations spatiales et la partie latérale des informations non-spatiales, suggérant que ces deux parties véhiculent des informations de natures différentes pouvant être combinées au niveau hippocampique pour former une représentation contextuelle. Si les données lésionnelles indiquent que le CEM est effectivement impliqué de manière spécifique dans la navigation et le traitement des informations spatiales, il semble que le CEL contribue à la fois au traitement des informations spatiales et non-spatiales sans pourtant être impliqué dans les comportements de navigation.

Quoiqu'il en soit, le CE est impliqué dans des tâches spatiales connues pour être dépendantes de l'hippocampe. Il est alors fort probable que les cellules de lieu ou certaines de leurs propriétés dépendent des informations issues du cortex entorhinal, voire même d'autres aires extrahippocampiques.

Chapitre 3

Le traitement de l'espace

Les techniques d'électrophysiologie ont pris une place de choix dans les études sur la cognition spatiale depuis la découverte des cellules de lieu et ont permis de révéler l'existence d'une représentation spatiale en amont de l'hippocampe. Les structures projetant sur l'hippocampe ont été les premiers choix des électrophysiologistes et nous verrons qu'ils n'ont pas été déçus puisqu'ils y ont découvert des cellules à activité directionnelle et multi-positionnelle dont je décrirai les propriétés.

Après ces découvertes, il est nécessaire de comprendre les mécanismes qui guident la décharge de ces neurones à un endroit précis de l'environnement ou dans une direction particulière. Généralement, les stratégies expérimentales permettant de répondre à cette question consistent à observer les modifications de propriétés de décharges des cellules suite à la manipulation des informations de l'environnement et/ou la lésion de structures cérébrales précises. Nous allons voir que si ces cellules à activité spatio-directionnelle peuvent être modulées par des signaux sensoriels, leurs réponses ne sont pas forcément identiques.

Enfin, je m'excuse d'avance auprès de mes lecteurs car je ne parlerai pas de certaines cellules à activité spatio-sélective comme celles du gyrus denté, du subiculum, du cortex préfrontal médian et du cortex pariétal, parce que cela sort du cadre de mon travail de thèse.

3.1 Les cellules aux corrélats spatio-directionnels de la formation hippocampique

3.1.1 Caractéristiques des cellules de lieu

Anatomiquement, les cellules de lieu sont des neurones pyramidaux des régions CA1, CA3 et du gyrus dentelé de l'hippocampe. Elles sont présentes aussi bien au niveau dorsal que ventral (Jung et al., 1994; Poucet et al., 1994; Kjelstrup et al., 2008).

Fonctionnellement, une cellule de lieu est caractérisée par un « champ d'activité » qui correspond à la portion de l'environnement dans laquelle la cellule est active. Elle est silencieuse en dehors de son champs d'activité, et émet des bouffées de potentiels d'action (de 1 à 20Hz d'après Wiener (1996) et jusqu'à 50 Hz d'après Muller & Kubie (1987)) lorsque l'animal passe dans le champ. La distribution de cette fréquence est organisée autour d'une décharge maximale qui décroît à mesure que l'animal s'en éloigne. Chaque champ a sa propre taille (qui peut s'étaler de 3% à 50% de la surface de l'environnement) et sa propre forme plus ou moins arrondie. Cependant, les champs ont une tendance à épouser le contour des objets ou des parois lorsqu'ils leur sont collés ou proches (Muller et al., 1987) (figure 3.1). La taille des champs suit une topographie selon l'axe longitudinal de l'hippocampe. Dans un couloir de 18 mètres, Kjelstrup et al. (2008) montrent que la taille des champs d'activité passe progressivement de moins d'1 m de longueur pour les cellules de l'hippocampe dorsal, à 8-10 m pour les cellules de l'hippocampe ventral. Il n'existe pas d'organisation topographique entre le codage des lieux et la position anatomique des cellules de lieu, c'est-à-dire que deux cellules voisines n'ont pas plus de chances d'avoir des champs d'activité voisins que deux cellules éloignées (O'Keefe et al., 1998). Un ensemble de cellules de lieu actives serait formé par environ 30% des 500 000 neurones que compte chaque hippocampe, et puisqu'une cellule représente une partie spécifique de l'espace, un réseau de cellules de lieu peut largement représenter un environnement. Il est alors possible de retracer assez précisément le parcours effectué par un animal sur la base d'une petite quantité de cellules de lieu (Wilson & McNaughton, 1993; Jensen & Lisman, 2000).

Dans les arènes expérimentales utilisées (dont le diamètre n'excède généralement pas un mètre), une cellule de lieu de CA1 ou CA3 ne montrera qu'un seul champ avec une activité indépendante de la position de la tête ou du regard de l'animal. Toutefois, cette unicité et omnidirectionnalité spatiales semblent dépendre de l'environnement. Dans des espaces plus larges, il est possible d'observer plusieurs champs d'activité (Fenton et al., 2008; Henriksen et al., 2010;

Park et al., 2011) et dans des espaces limitant généralement les déplacements des animaux, tels que des couloirs, une directionnalité peut également apparaître (McNaughton et al., 1983; Jung & McNaughton, 1993; Muller et al., 1994). La présence d'un champ unique pour une cellule de lieu ne présente pas d'ambiguïté pour véhiculer une information positionnelle cohérente, ce qui n'est pas le cas lorsque le neurone présente plusieurs champs d'activité. Dans ce cas, il est quand même possible de reconstruire la position de l'animal en se basant sur une population de neurones (Fenton et al., 2008).

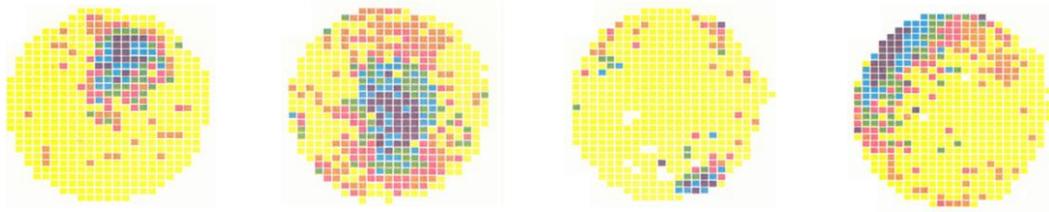


Figure 3.1

CARTES D'ACTIVITES DES CELLULES DE LIEU.

Représentation de l'activité spatiale de 4 cellules de lieu enregistrée dans la région CA1 de l'hippocampe dorsal d'un rat se déplaçant dans une arène circulaire. La fréquence d'activité de chaque cellule est représentée par un code couleur. Un pixel jaune correspond à une fréquence nulle. Puis, suivant l'ordre croissant de la fréquence d'activité, les couleurs utilisées sont : orange, rouge, vert, bleu et violet (fréquence la plus élevée). (d'après *Muller & Kubie, 1987*).

Recodage global, fréquentiel ou partiel

Un champ d'activité apparaît très rapidement après la première exposition de l'animal à un nouvel environnement (Hill, 1978) et conserve la même décharge spatiale et fréquentielle dans un environnement donné pendant plusieurs mois (Thompson & Best, 1990). Cette propriété de stabilité couplée à l'activité spatio-sélective donne tout son sens au terme de « mémoire spatiale » et son étude fournit des indices sur la formation neuronale de la mémoire à long terme. Toutefois, la décharge spatiale et fréquentielle change radicalement entre deux environnements différents, comme par exemple une arène circulaire et une arène carrée (Muller & Kubie, 1987; Kubie & Muller, 1991). Ce phénomène de recodage spatial, appelé « remapping » dans la littérature, indique que chaque environnement unique est représenté par un ensemble distinct de cellules de lieu, et montre qu'en plus d'un codage des lieux, il existe un codage de l'environnement. Plusieurs formes de recodage spatial existent :

- Le recodage global où la position des champs et la fréquence de décharge de toutes les cellules de lieu actives dans un environnement changent lorsque l'animal est introduit dans un environnement complètement différent.

- Dans certains cas, le recodage peut être uniquement fréquentiel, et ne concerne donc pas les caractéristiques positionnelles du champ d'activité (Leutgeb et al., 2005). Le recodage fréquentiel peut être provoqué en inversant la couleur des murs blancs et noirs d'une arène carrée, ou en plaçant deux dispositifs avec des formes différentes dans un environnement identique. Il semble que l'une des règles permettant le recodage fréquentiel est de conserver certaines caractéristiques familières entre les environnements.
- Enfin, il est possible d'observer un recodage spatial uniquement pour un sous-ensemble d'une population de cellules de lieu. Ce recodage partiel peut être qualifié de local puisqu'il concerne en priorité les cellules dont les champs d'activité sont situés à proximité de la modification effectuée, alors que les champs éloignés ne montrent pas ou peu de recodage (Alvernhe et al., 2008, 2011).

Dans l'expérience de Bostock et al. (1991), le remplacement d'un indice visuel blanc par un indice visuel noir provoque un recodage global pour la moitié des rats et aucun recodage pour l'autre moitié (les champs restent stables). Ces différences individuelles tendent à montrer que les lois qui guident le mécanisme de recodage sont complexes et dépendent de l'expérience de l'animal. Dans le cas où un environnement présente des similitudes et des dissimilitudes avec un autre, l'animal doit faire le choix entre activer une représentation spatiale existante ou nouvelle. La complétion de forme est le mécanisme par lequel un animal active une représentation familière à partir d'une quantité restreinte d'informations spatiales, ce qui est le cas lorsqu'il manque un certain nombre d'indices dans un environnement familier (O'Keefe & Conway, 1978; Muller & Kubie, 1987), ou pour « corriger des erreurs » environnementales, c'est-à-dire des éléments qui ne font pas partie de l'environnement original. La séparation de forme permet par contre de dissocier un environnement nouveau qui diffère peu d'un environnement familier (Bostock et al., 1991; Wills et al., 2005). La localisation anatomique des processus de complétion et séparation de forme n'est pas complètement déterminée, mais trouverait sa place au sein du réseau GD-CA3 (Guzowski et al., 2004). Des travaux montrent que la séparation ou complétion de forme sont effectuées de manière très cohérente dans CA3 qui tend à éviter les états intermédiaires (Lee et al., 2004; Vazdarjanova & Guzowski, 2004; Leutgeb et al., 2007). Cette réponse non linéaire de CA3 pourrait provenir des connexions récurrentes entre neurones, permettant de renforcer, *via* le jeu des poids synaptiques, un réseau complet de cellules de lieu actives, et limitant ainsi le recodage partiel. Le gyrus denté jouerait un rôle dans les processus de reconnaissance des environnements (Leutgeb et al., 2007; McHugh et al., 2007), avec une implication spécifique des cellules granulaires nouvellement formées pour la séparation de forme, alors que les cellules beaucoup plus matures et anciennes faciliteraient la complétion de forme (Nakashiba et al., 2012).

Le modèle des attracteurs pourraient rendre compte de la décision du système hippocampique à activer une représentation spatiale parmi d'autres (Poucet & Save, 2005). Dans ce modèle, chaque représentation stable forme un bassin d'attraction qui influence l'activité des cellules de lieu. Lorsque des états nouveaux intermédiaires apparaissent, cette activité est attirée vers l'une ou l'autre des représentations (figure 3.2). Wills et al. (2005) montrent cet effet sur l'activité des cellules de lieu de CA1 lorsqu'ils transforment progressivement une arène carrée en une arène circulaire. L'activité des cellules passe à la représentation spécifique de l'arène circulaire de manière abrupte au milieu de la transformation (figure 3.3A). Cependant, dans une expérience similaire, Leutgeb et al. (2005) proposent que les cellules de lieu de CA1 et CA3 puissent incorporer progressivement la déformation opérée dans une représentation familière puisque l'activité spatiale de leurs cellules reste stable au fil des changements géométriques (figure 3.3B). Pour Colgin et al. (2010), la continuité ou la rupture des activités spatiales est déterminée par le système de coordonnées qui les supporte. Les auteurs montrent que l'activité spatiale des cellules de lieu ne change pas lorsque la même métrique (x,y) est utilisée au cours de la transformation, alors que le point de rupture apparaît quand l'animal a utilisé des systèmes de coordonnées (x1,y1) et (x2,y2) spécifiques à chaque environnement. Dans ce cas, un processus de complétion et séparation de forme apparaît au cours des formes intermédiaires et les cellules de lieu adoptent, sous l'effet d'un attracteur, la représentation spatiale de l'un ou de l'autre environnement.

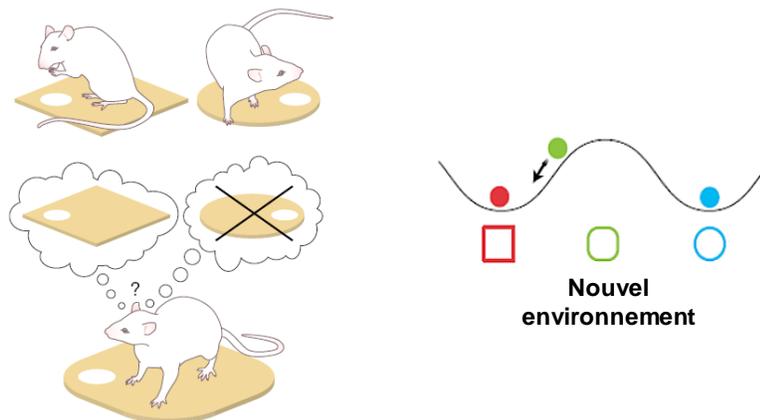


Figure 3.2

A gauche : La cellule de lieu a un champ blanc situé à des positions différentes dans un environnement familier carré ou rond. Lorsque l'animal est placé dans une forme intermédiaire, la cellule décharge comme dans le carré. A droite : Cette observation révèle qu'un mécanisme d'attracteur contrôle l'activité de la cellule qui est attirée vers la représentation de l'environnement carré. (d'après Poucet & Save, 2005).

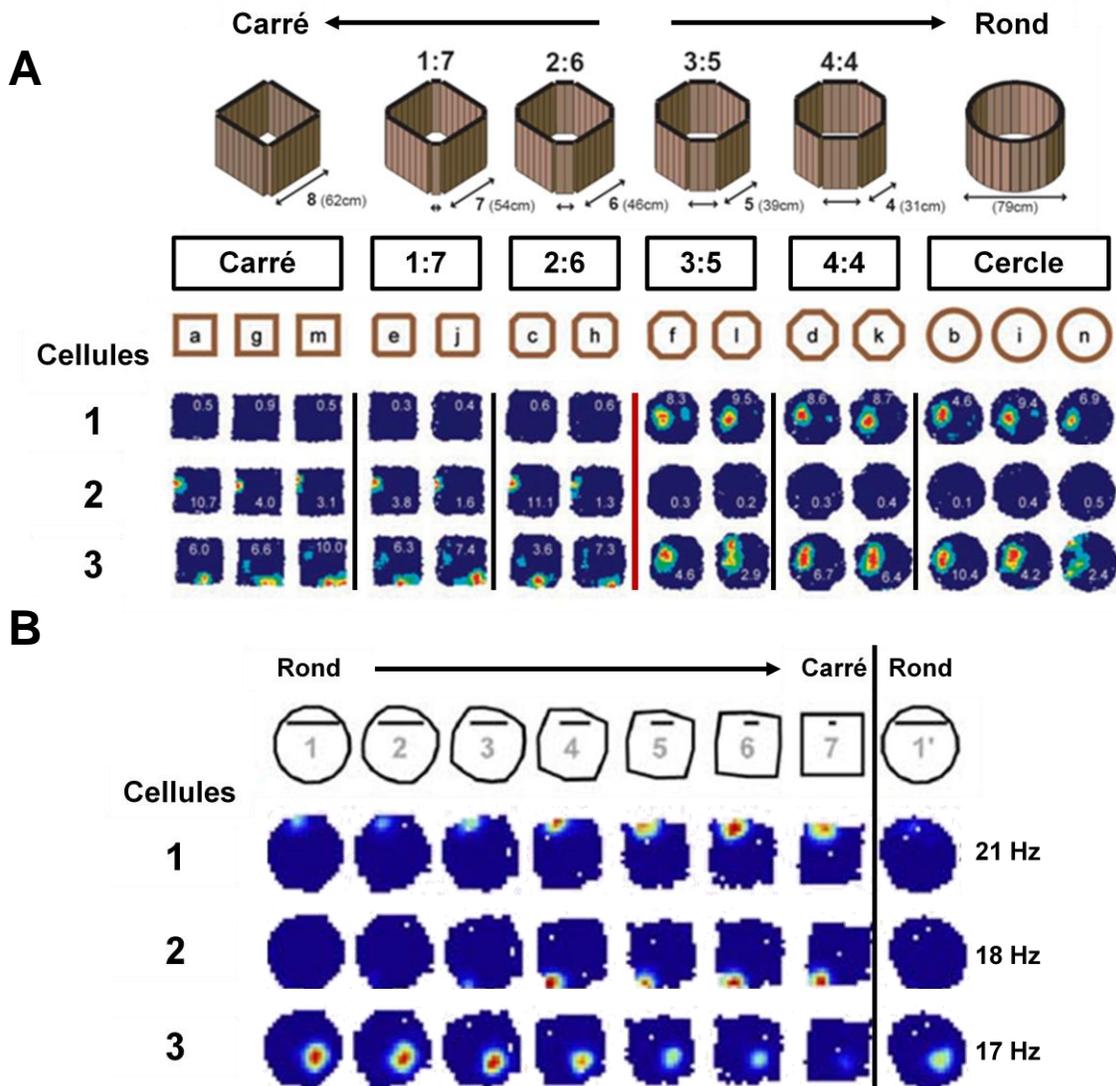


Figure 3.3

A- Expérience de Wills et al. (2005). *En haut* : dispositif d'enregistrement carré, intermédiaire et rond. *En bas* : cartes d'activité de 3 cellules ayant un champ dans le cylindre mais pas le carré (cellule 1), ayant un champ dans le carré mais pas le cylindre (cellule 2), et ayant un champ de forme et de position différentes dans le carré et le cylindre (cellule 3). Le changement de représentation se produit brutalement à partir d'un environnement à mi-chemin entre le carré et le cylindre (ligne rouge).

B- Expérience de Leutgeb et al. (2005). *En haut* : dispositif d'enregistrement passant progressivement d'une forme ronde à une forme carrée. *En bas* : cartes d'activité de 3 cellules ayant un champ dont la fréquence d'activité augmente progressivement (cellules 1 et 2), ou diminue progressivement (cellule 3) au fil de la transformation.

Variabilité d'activité des cellules de lieu

La carte spatiale permettant de visualiser le champ d'une cellule de lieu est réalisée grâce à l'accumulation de son activité sur plusieurs minutes ou plusieurs heures, et ne fournit pas de détails sur les caractéristiques de décharge durant de courtes périodes. Fenton & Muller (1998) ont comparé le nombre de potentiels d'action moyen d'un champ d'activité avec le nombre de potentiels d'action réellement émis à chaque passage de l'animal dans le champ. Les auteurs

observent que cette différence est extrêmement variable d'un passage à l'autre, phénomène qu'ils appellent « overdispersion ». Les changements d'état attentionnel, motivationnel ou émotionnel des animaux seraient à la base de cette « overdispersion ». Par exemple, dans les situations où l'état attentionnel des animaux est relativement stable, comme dans une tâche de navigation orientée vers un but, l'« overdispersion » est relativement réduite (Rossier et al., 2000). Fenton et al. (2010) proposent également que cette variabilité soit le reflet d'une certaine attention spatiale des animaux, c'est-à-dire l'alternance ou non entre l'utilisation de différents cadres de références spatiaux (allothétiques et idiothétiques par exemple). Le phénomène d'« overdispersion » implique donc que l'activité des cellules de lieu représente bien plus que des informations spatiales, et dissocient les états attentionnels dans lesquels les animaux se situent.

L'hypothèse selon laquelle l'hippocampe ne code pas exclusivement les éléments spatiaux est au cœur des travaux d'Eichenbaum (pour une revue Eichenbaum et al., 1999). Pour l'auteur, le codage de l'espace n'est qu'une des fonctions remplies par l'hippocampe qui joue un rôle plus large dans la mémoire déclarative. L'espace est alors considéré comme une des variables prises en compte par l'animal dans sa performance comportementale. La conséquence de ce modèle est qu'une cellule doit avoir une activité différente si, pour un même lieu, l'animal est engagé dans des comportements différents. Par exemple, lorsque l'animal fait un trajet aller-retour entre son nid et un lieu récompensé, l'activité des cellules de lieu doit changer entre le parcours aller et le parcours retour. Des travaux montrent effectivement que, lorsqu'un animal parcourt un labyrinthe pour obtenir de la nourriture, la fréquence d'activité des cellules de lieu diffère pour une position spatiale identique en fonction de ce qu'a fait l'animal ou de ce qu'il va faire (Frank et al., 2000; Ferbinteanu & Shapiro, 2003; Ferbinteanu et al., 2006).

Codage temporel des cellules de lieu

Le rythme thêta qu'avait observé Vanderwolf (1969) est la résultante d'une activité oscillatoire synchrone des neurones de l'hippocampe qui se trouve fortement corrélée aux processus cognitifs, tels que la demande attentionnelle ou l'exploration (et également le sommeil paradoxal). Ces oscillations permettent également de synchroniser l'activité d'assemblées de neurones entre l'hippocampe et différentes structures impliquées dans la mémoire, tel que le cortex préfrontal (Benchenane et al., 2010; pour une revue, Benchenane et al., 2011).

En couplant l'enregistrement de ces potentiels de champs locaux avec celui de neurones isolés, O'Keefe & Reece (1993) ont montré une organisation très précise de la décharge des cellules de lieu en fonction du rythme thêta. Les potentiels d'action apparaissent à des moments précis au sein de chaque cycle oscillatoire, et à mesure que les animaux traversent un champ d'activité, la

décharge de la cellule apparaîtra à une phase plus précoce à chaque cycle. Ce phénomène, appelé précession de phase, traduirait un codage temporel des cellules de lieu. En s'intéressant à des cellules de lieu dont les champs ont un certain degré de superposition, la précession de phase permet de conserver l'ordre séquentiel d'apparition des champs puisque les potentiels d'action d'un champ dont l'animal sera en train de sortir déchargeront, au cours d'un même cycle, avant ceux d'un champ où l'animal entrera. Une autre conséquence de la précession de phase est de jouer à chaque cycle thêta la séquence d'activité des cellules ayant des champs superposés dans une échelle temporelle de quelques millisecondes. Cette compression des activités est compatible avec l'échelle temporelle de la potentialisation à long terme et peut donc contribuer au renforcement synaptique nécessaire à la formation de la trace mnésique (Skaggs et al., 1996).

3.1.2 La découverte des cellules de direction de la tête

La navigation spatiale, si essentielle pour la survie des animaux comme des humains, dépend donc des perceptions et des connaissances de son environnement. S'orienter vers un lieu de cet environnement requiert deux sortes d'informations : la position (du sujet et du lieu) et la direction dans laquelle aller. Il est intuitif de penser que l'une des informations sans l'autre diminue les probabilités de naviguer efficacement vers le lieu voulu. O'Keefe ayant découvert les cellules de lieu codant la position, il ne manquait plus qu'à Ranck de montrer qu'il existait un substrat neuronal d'une représentation interne de l'orientation.

Après la découverte des cellules de lieu, le groupe de Jim Ranck s'est demandé si le support neuronal du traitement des informations spatiales pouvait s'étendre au-delà de l'hippocampe seul. Cette idée a donné l'impulsion à des enregistrements de signaux unitaires dans de nouvelles structures, notamment celles afférentes et efférentes à la région CA1, dont les cellules de lieu s'avèrent être les plus spatio-sélectives. Le subiculum et le CEM ont alors été des cibles privilégiées de l'enregistrement de nouvelles cellules de lieu (Quirk et al., 1992; Sharp & Green, 1994). Dans ses tentatives d'enregistrement dans le subiculum, Ranck (1984) découvrira des cellules dont la décharge est spécifique de la direction dans laquelle l'animal pointe son museau (figure 3.4A). La toute première cellule qu'il a enregistrée se trouvait dans le *stratum oriens* de CA1, bien qu'il s'avèrera par la suite que l'hippocampe n'est pas du tout une structure de référence pour enregistrer les cellules de direction de la tête (même si Leutgeb et al. (2000) montrent des enregistrements de cellules directionnelles hippocampiques, leur présence dans cette structure est assez rare et marginale par rapport à de nombreuses autres structures). Le second fait historique quant à la

découverte de ces cellules vient des données histologiques ayant montré que les électrodes, chez tous les rats, avaient été implantées dans le postsubiculum au lieu du subiculum.

Par la suite, les cellules directionnelles ont été enregistrées dans toutes les structures formant la boucle du circuit limbique tel que Papez l'avait décrit en 1937, à savoir les noyaux mamillaires latéraux (Stackman & Taube, 1998), le noyau antéro-dorsal du thalamus antérieur (Taube, 1995), le cortex rétrospécial (Cho & Sharp, 2001), et le postsubiculum (également appelé présubiculum dorsal). Enfin, ces cellules ont été découvertes dans des structures extérieures au circuit limbique, tel que le striatum dorsal (Wiener, 1993), l'hippocampe (Leutgeb et al., 2000), le cortex entorhinal médian (Sargolini et al., 2006) ou le parasubiculum (Boccaro et al., 2010).

Puisque les cellules de direction de la tête sont partagées entre plusieurs structures cérébrales, il convient de s'intéresser au réseau qui forme ce système. De nombreuses études ont été réalisées pour tracer l'origine du signal directionnel à partir du postsubiculum, en suivant notamment les structures afférentes. Mais la plupart sont interconnectées, compliquant alors la compréhension anatomo-fonctionnelle du système des cellules directionnelles. Cependant, la combinaison d'études lésionnelles (ou d'inactivation temporaire) avec l'enregistrement électrophysiologique des cellules a permis de mettre en évidence que la source principale du signal directionnel provenait du système vestibulaire (Stackman & Taube, 1997; Muir et al., 2009; Yoder & Taube, 2009). De cet organe, un circuit semble se dessiner puisque la lésion de certaines structures peut interrompre ou non l'activité directionnelle des autres structures (figure 3.4A). Par exemple, la lésion du postsubiculum, du noyau thalamique latéro-dorsal ou de l'hippocampe ne change en rien l'activité des cellules directionnelles du noyau thalamique antéro-dorsal, alors que les lésions du noyau tegmental dorsal ou du noyau mamillaire latéral la perturbent (pour une revue Taube, 2007).

Propriétés générales des cellules directionnelles

Une cellule directionnelle se caractérise par une activité maximale lorsque la tête de l'animal est alignée avec une direction préférentielle selon un référentiel allocentré (figure 3.4B). La notion de direction préférée fait référence à l'évolution de la décharge d'une cellule directionnelle qui suit une distribution Gaussienne (figure 3.4CD). L'activité maximale de la cellule se situe au milieu d'un intervalle de décharge qui varie selon un angle de 90° pour la majorité des cellules, même si des distributions de 60° à 150° ont été observées. Si nous analysons les activités d'une population de cellules directionnelles enregistrées simultanément, nous observons une distribution des directions préférentielles qui se répartit uniformément de 0° à 360° d'angle autour de l'animal. Nous pourrions faire la comparaison avec une boussole où chaque cellule représente l'une des directions de l'aiguille. L'activité de ces cellules correspond à une référence horizontale de la tête puisque leur

décharge n'est presque pas affectée par des roulis ou des inclinaisons verticales de la tête. Et aussi longtemps que la tête de l'animal sera dans la direction préférée, la cellule continuera de décharger, et ceci indépendamment des mouvements, des arrêts ou d'un comportement particulier de l'animal (Taube et al., 1990a, 1990b; pour une revue Taube, 2007).

Puisque la direction préférentielle de la cellule mesurée en plusieurs endroits d'un environnement est exactement la même, il existe une relative indépendance des cellules directionnelles par rapport à la position de l'animal. Cette caractéristique fait de ces neurones de véritables compléments des cellules de lieu et chacune des deux populations fournit la preuve qu'il existe des représentations spatiales allocentrées, l'une pour les directions et l'autre pour les positions.

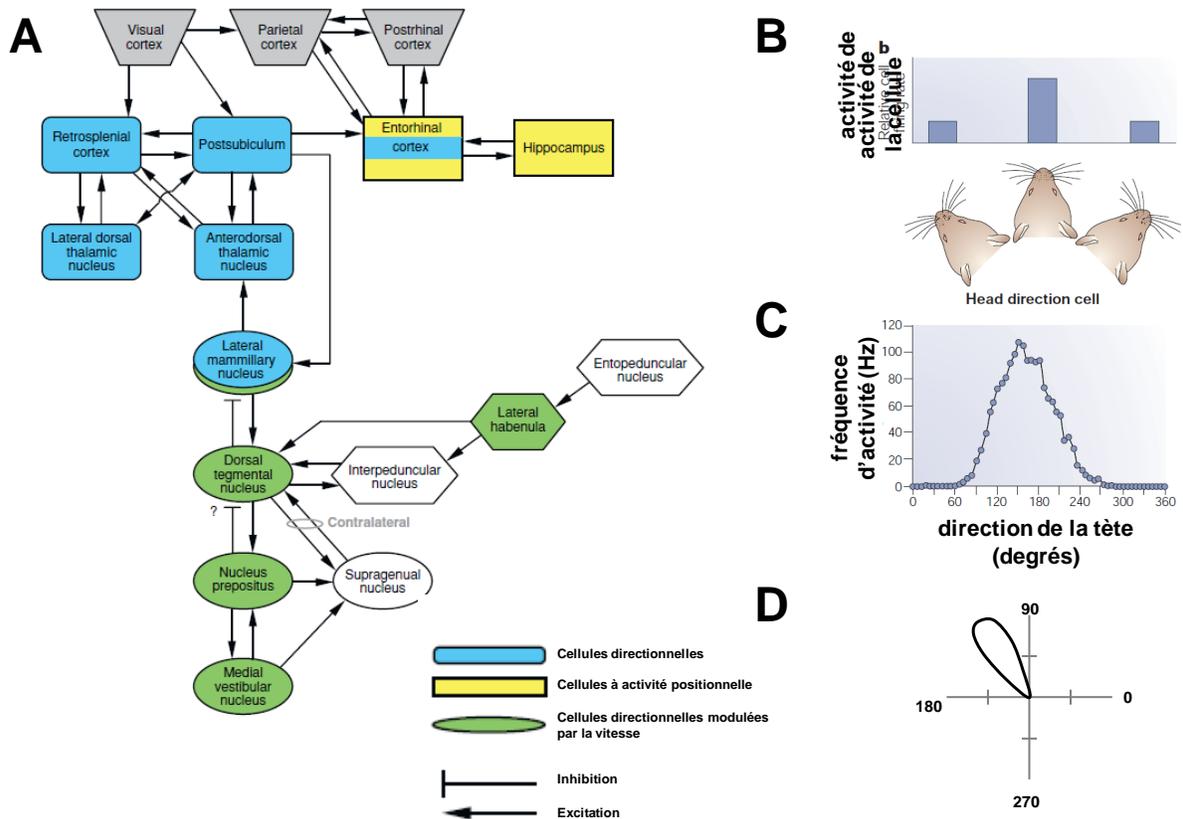


Figure 3.4

CELLULE DE DIRECTION DE LA TETE.

A- La cellule décharge préférentiellement pour une direction spécifique de la tête de l'animal.

B- Représentation graphique de la fréquence d'activité d'une cellule de direction pour toutes les directions de la tête. L'activité suit une distribution Gaussienne. (d'après Vann & Aggleton, 2004).

C- Représentation par un graphique polaire de l'activité d'une cellule de direction dont la direction préférée pointe à 120°.

D- Diagramme des connexions anatomiques et fonctionnelles entre les structures impliquées dans le système des cellules directionnelles et des cellules ayant une activité positionnelle. Les couleurs indiquent le type de corrélat spatio-neuronal identifié dans chaque structure. (d'après Taube et al. 2007)

3.1.3 Les cellules du cortex entorhinal

La découverte des cellules grilles

Les études sur l'activité des cellules de lieu a permis de montrer qu'elles participaient à de multiples représentations spatiales indépendantes. Lors du recodage spatial, de nouveaux champs d'activité peuvent apparaître tandis que d'anciens disparaissent ou bougent de manière imprévisible, formant ainsi autant de cartes spatiales qu'il y aurait d'environnements ou de modifications drastiques de l'environnement. La multiplicité de ces représentations spatiales a alors fait émerger l'hypothèse qu'un système extérieur à l'hippocampe permettait le calcul positionnel des champs (O'Keefe, 1976; Touretzky & Redish, 1996; Sharp, 1999). Pour vérifier cette hypothèse, McNaughton et al. (1989) ont supprimé les informations corticales en réalisant des lésions étendues du GD, premier maillon du circuit trisynaptique. Ils montrent que l'activité spatiale des cellules de lieu persiste après ces lésions, et proposent que leurs résultats soient un argument contre la genèse d'une carte spatiale en amont de l'hippocampe. Toutefois, à la lumière des connexions anatomiques de l'hippocampe, les lésions du GD ne suppriment pas les projections du cortex entorhinal vers CA3 comme vers CA1. Dans la continuité de ces découvertes, Brun et al. (2002) montreront ensuite que le signal positionnel de CA1 persiste après une déconnexion de cette région avec CA3. La circuiterie de CA1 étant très limitée, le signal spatial pourrait trouver son origine en dehors de l'hippocampe, au niveau du cortex entorhinal. Quirk et al. (1992) avaient déjà enregistré, dans le cortex entorhinal, des cellules de lieu dont l'activité spatiale était très faible et beaucoup plus diffuse que celles de l'hippocampe. Il s'est révélé, par la suite, que les électrodes étaient implantées dans la bande intermédiaire du CE, celle-là même qui projette sur les neurones de l'hippocampe intermédiaire et dont les caractéristiques spatiales ne sont pas aussi finement modulées que celles de l'hippocampe dorsal (Kjelstrup et al., 2008). A partir de ce constat, le groupe d'Edvard et May-Britt Moser a émis l'hypothèse que si une activité spatiale était présente dans le cortex entorhinal, elle devait être préférentiellement observée au niveau de la bande dorso-latérale du cortex entorhinal médian. Cette région cérébrale envoie des projections vers l'hippocampe dorsal et reçoit les plus importantes entrées visuo-spatiales. Fyhn et al. (2004) ont alors enregistré des neurones entorhinaux de la couche II et III du CEM et ont découvert une activité spatiale si particulière qu'ils les ont nommés par la suite les cellules grilles (Hafting et al., 2005). Les travaux qui ont suivi ont montré que ces cellules étaient présentes dans toutes les couches corticales du CEM, même si leur proportion est plus importante dans la couche II (Sargolini et al., 2006).

Propriétés générales des cellules grilles

A la différence d'une cellule de lieu standard, l'activité spatiale d'une cellule grille présente plusieurs champs d'activité formidablement organisés en un pattern triangulaire ou hexagonal qui se répète périodiquement sur tout l'environnement (Hafting et al., 2005). Ainsi, chaque champ se retrouve entouré de six champs équidistants formant les sommets d'un hexagone. A l'échelle de l'environnement, la précision du motif hexagonal des champs d'activité forme, pour l'œil de l'observateur, une grille si évidente que cette image leur a donné leur nom (figure 3.5A).

Le maillage de la grille peut être caractérisé par 4 paramètres : la taille des champs, la distance entre ces champs (puisque le pattern forme des triangles équilatéraux, cette distance est identique pour tous les champs d'une cellule grille), l'orientation de la grille selon un axe de référence et la phase de la grille selon un point de référence (Hafting et al., 2005). Ces caractéristiques permettent d'identifier des propriétés spécifiques aux cellules grilles :

- Il existe une certaine cohérence entre l'activité de ces neurones puisque des cellules voisines ont une grille avec une orientation et une distance et taille entre les champs quasiment similaires. Cependant la phase de chaque cellule change aléatoirement si bien qu'un petit groupe de cellules grilles peut recouvrir et ainsi représenter l'ensemble d'un environnement (figure 3.5B) (Fyhn et al., 2004).
- Une organisation topographique est présente selon l'axe dorso-ventral du CEM. Le maillage le plus serré (c'est-à-dire celui où la taille et l'écart entre les champs sont les plus petits) se trouve dans la partie la plus dorsale du CEM, et s'élargit au fur et à mesure que l'on descend ventralement dans la structure (figure 3.5C) (Hafting et al., 2005; Brun et al., 2008b; Stensola et al., 2012). Les travaux de Stensola et al. (2012) montrent que la topographie observée sur l'axe dorso-ventral ne semble pas fonctionner de manière continue mais par palier. Cette organisation suggère que les cellules grilles puissent être arrangées anatomiquement en modules. Toutefois, les données biologiques montrent que ces modules ne sont pas strictement dissociés les uns des autres puisqu'ils possèdent un certain degré de chevauchement anatomique qui augmente à mesure que l'on se dirige vers les parties ventrales du CEM. Enfin, l'augmentation de l'espacement des champs entre modules successifs présente un ratio constant de 1,42, ce qui peut indiquer que la distance entre les champs suit une loi de progression géométrique.
- Dans des environnements familiers différents, une cellule grille maintient sa structure en termes de distance et de taille des champs. Seules l'orientation et la phase de la grille changent (Fyhn et al., 2007). Ce phénomène, différent du recodage spatial des cellules de lieu, a été appelé « réalignement spatial de la grille ».

- Enfin, lorsqu'un environnement familier a été rétréci ou agrandi, la structure de la grille reste identique et des champs disparaissent ou de nouveaux champs apparaissent jusqu'aux nouvelles limites (figure 3.5D) (Hafting et al., 2005). Cela suggère qu'une grille peut s'étendre indéfiniment de manière à recouvrir la totalité de l'environnement parcouru par l'animal.

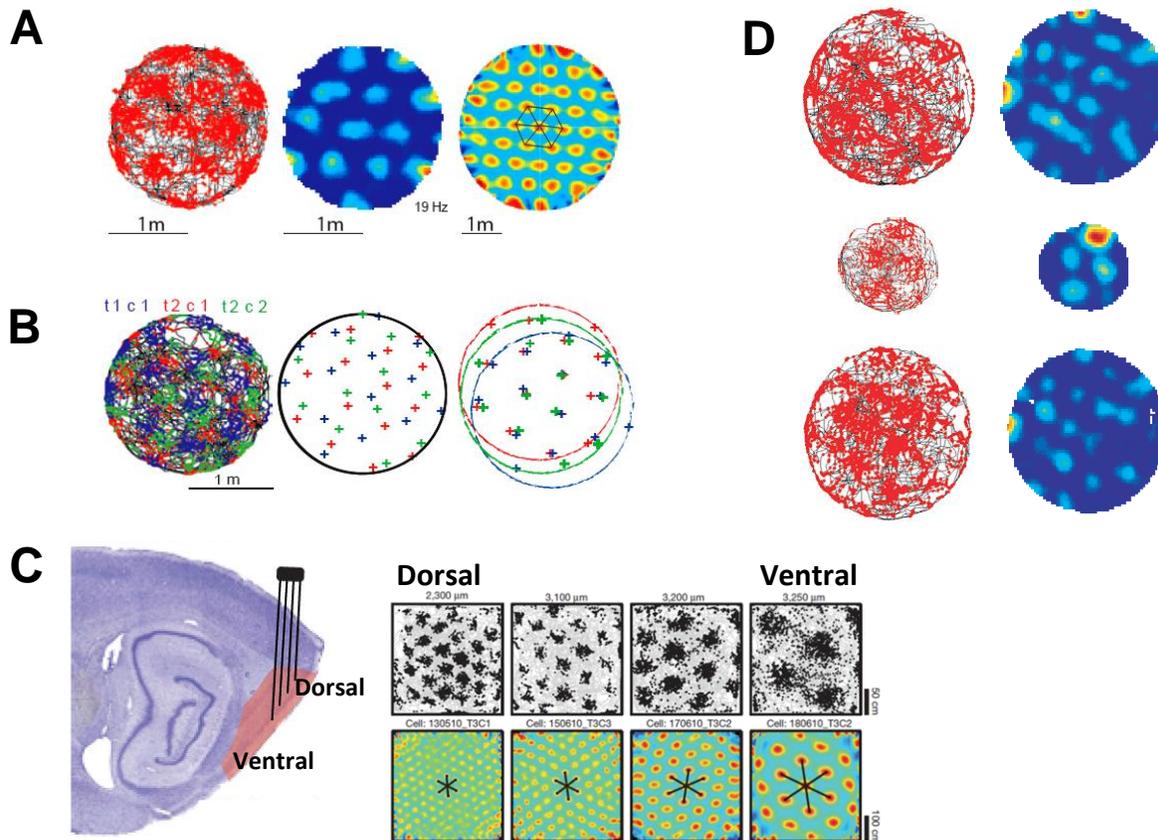


Figure 3.5

CELLULES GRILLES DU CORTEX ENTORHINAL MEDIAN (CEM).

A- Exemple représentatif d'une cellule grille enregistrée dans la couche II du CEM dans une arène circulaire.

De gauche à droite: trajectoire du rat (noir) sur laquelle est superposé les potentiels d'action émis par le neurone (rouge), carte d'activité avec le pic d'activité (le bleu foncé indique une décharge nulle et le rouge la décharge maximale), autocorrélogramme spatial en 2 dimensions (les couleurs représentent les valeurs de corrélation allant de -1 pour le bleu/vert à +1 pour le rouge). L'échelle de la grille est similaire entre la grande et la petite arène. (d'après Hafting et al., 2005).

B- Superposition des cartes de 3 cellules grilles enregistrées simultanément. *A gauche*: superposition des potentiels d'action des 3 neurones (bleu, vert et rouge) sur la trajectoire de l'animal. *Au milieu*: pic d'activité de chaque champ d'activité pour chaque neurone. *A droite*: alignement de la grille des 3 cellules à partir du pic d'activité de chaque champ. Les cellules possèdent une orientation et un espacement des champs similaires, alors que les phases sont différentes (d'après Hafting et al., 2005).

C- Organisation topographique de l'activité spatiale des cellules grilles selon l'axe dorso-ventral du CEM. *A gauche*: position des 4 électrodes d'enregistrement sur une coupe sagittale du CEM (rouge). *A droite*: trajectoire de l'animal (gris) sur laquelle sont superposés les potentiels d'action (noir), ainsi que l'autocorrélogramme spatial en 2D. La taille des champs et leur espacement augmentent à mesure que l'on progresse vers les parties ventrales du CEM. (d'après Stensola et al., 2012).

D- Exemple représentatif d'une cellule grille enregistrée dans la couche II du CEM dans deux arènes circulaires de tailles différentes. L'échelle de la grille est similaire entre la grande et la petite arène. (d'après Hafting et al., 2005).

La périodicité si stricte du pattern de décharge des cellules grilles apporte un argument fort quant à la possible existence d'un système métrique pour la navigation spatiale. Et puisque le maillage de cette grille semble très bien se conserver entre différents environnements, les cellules grilles pourraient représenter un système métrique universel de navigation (Hafting et al., 2005).

L'existence même d'une boucle au sein du CEM où les couches profondes viennent contacter les couches superficielles et *vice versa*, pourrait permettre au signal spatial entorhinal de se propager dans toute la structure corticale. En cherchant des activités spatiales dans les différentes couches du CEM, Sargolini et al. (2006) ont trouvé bien plus que des cellules grilles distribuées dans tout le CEM. Les auteurs ont enregistré une proportion significative de cellules directionnelles dans les couches III, V et VI, dont les propriétés sont comparables à celles du postsubiculum ou du thalamus antérieur. Les auteurs mettent également en évidence des cellules dont l'activité est la conjonction de celle d'une cellule grille et d'une cellule directionnelle (ce sont les cellules conjointes) (figure 3.6ABC).

Il est intuitif de penser que pour former une grille, les animaux doivent mettre à jour continuellement leur position, surtout pour que le pattern persiste dans le noir. Et puisque la métrique d'une grille semble indépendante des environnements, sa formation doit dépendre des informations issues des mouvements des animaux mais également de leur vitesse de déplacement. Dans ce sens, Sargolini et al. (2006) montrent que la fréquence de décharge des cellules grilles et conjointes est modulée positivement par la vitesse de déplacement de l'animal.

Enfin, il existe des cellules dont l'activité est étroitement liée à la proximité d'un bord, d'une limite ou d'une frontière dans l'environnement (figure 3.6D) (Savelli et al., 2008; Solstad et al., 2008). Ces « cellules de bordures » ont tout d'abord été prédites sur la base de modèles de fonctionnement des cellules de lieu (Lever et al., 2002). La particularité des cellules de bordures est de coder une séparation dans n'importe quel environnement, qu'elle soit un mur, le vide ou une barrière placée dans le dispositif. Lorsqu'une barrière est ajoutée dans l'environnement, la cellule présente une deuxième activité orientée de manière cohérente le long de cette barrière. Tout comme les cellules grilles, une cellule de bordure le sera toujours dans des environnements différents. L'hypothèse quant à l'utilité des cellules de bordures serait de permettre à la grille de s'ancrer aux limites géométriques de l'environnement.

A travers la diversité des caractéristiques spatiales de ses cellules, le CEM contient des informations de position, de direction, de limite, mais également de vitesse et de distance. En d'autres termes, le CEM contient toutes les composantes positionnelles, translationnelles et

directionnelles indispensables au calcul d'une représentation métrique universelle de la position dans l'espace.

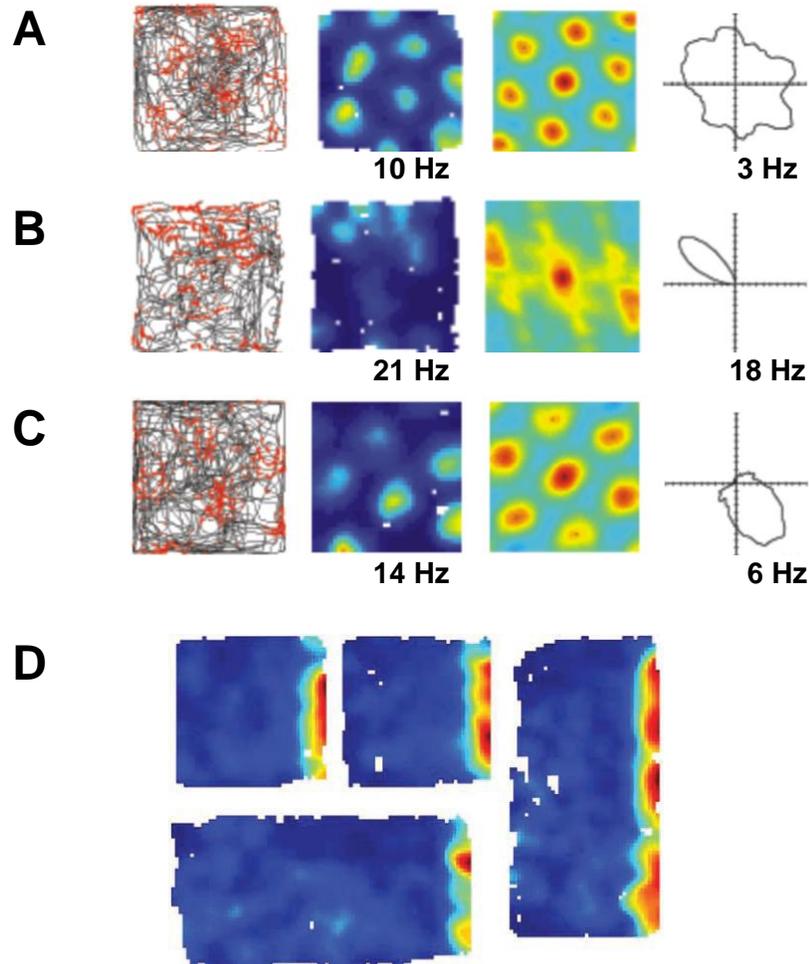


Figure 3.6

A, B, C- Exemple d'une cellule grille de la couche II (**A**), d'une cellule directionnelle de la couche V (**B**) et d'une cellule conjointe de la couche III (**C**) du cortex entorhinal médian. *De gauche à droite* : trajectoire (noir) avec la superposition des potentiels d'action (rouge), carte d'activité spatiale, autocorrélogramme spatial en 2D et digramme polaire représentant l'activité en fonction de la direction de la tête. Le pic d'activité (Hz) est indiqué. (d'après Sargolini *et al.*, 2006).

D- Cartes d'activité d'une cellule de bordure dont l'activité est étroitement liée au mur droit de l'arène. La déformation géométrique de l'arène provoque un allongement de l'activité de la cellule seulement pour le mur préféré. (d'après Solstad *et al.*, 2008).

Les cellules du CEL

Anatomiquement, le CEL reçoit peu d'informations visuo-spatiales, ce qui justifie le fait que ses neurones présentent une activité spatiale très limitée dans des environnements utilisant majoritairement des informations visuelles (Hargreaves et al., 2005; Yoganarasimha et al., 2011). Toutefois, si une activité sélective peut exister, elle doit être liée à des informations externes beaucoup plus locales, puisque le CEL reçoit des entrées du cortex périrhinal connecté aux aires sensorielles unimodales impliquées dans la représentation des objets. Deshmukh & Knierim (2011) et Tsao et al. (2013) observent effectivement des décharges neuronales spécifiquement localisées autour d'objets tridimensionnels placés à l'intérieur des environnements, suggérant que le CEL véhicule des informations de nature non-spatiale. Les auteurs rapportent tout de même des conditions expérimentales dans lesquelles les neurones du CEL possèdent un caractère spatial. Dans l'expérience de Tsao et al. (2013), le seul objet servant d'indice est déplacé plusieurs fois, et si l'activité de la cellule suit toutes les nouvelles positions de l'objet, elle présente aussi des décharges spatialement localisées aux anciennes positions. Pour les auteurs, cette activité spatiale persistante montre que le CEL fournit deux types d'informations : une information sur la présence d'un objet à une position particulière, et une information sur les positions de cet objet par le passé. Fonctionnellement, ces cellules pourraient avoir un lien avec le rappel de souvenirs à long terme, lien renforcé par les fortes connexions du CEL avec le cortex cingulaire antérieur, une structure connue pour orchestrer ce rappel à long terme (Teixeira et al., 2006; Weible et al., 2012). Ainsi, l'activité non-spatiale du CEL pourrait être combinée avec le codage spatial du CEM pour former un souvenir épisodique ou lié à un contexte au niveau de l'hippocampe.

Enfin, il est possible qu'en fournissant des informations non-spatiales sur la présence de repères externes locaux, tels que les objets, le CEL contribue à établir les relations spatiales entre ces informations proximales, relations qui sont nécessaires aux cartes cognitives allocentrées (Yoganarasimha et al., 2011). Le CEL pourrait donc avoir un rôle dans l'établissement des cartes cognitives, mais ce rôle ne s'étend pas à la navigation puisque nous avons vu que les lésions du CEL n'induisent pas de déficits dans la tâche de la piscine de Morris (Van Cauter et al., 2012).

3.1.4 Modèles de formation des cellules grilles

A l'heure actuelle, il est difficile de voir comment la régularité des champs d'activité et la cohérence entre les cellules grilles pourraient reposer sur d'autres signaux que ceux fournis par les informations idiothétiques. Ainsi, les modèles de formation des champs d'activité des cellules grilles se basent sur l'intégration des informations idiothétiques dans le but de mettre à jour la

position spatiale (O'Keefe & Burgess, 2005; Fuhs & Touretzky, 2006; McNaughton et al., 2006; Gaussier et al., 2007; Hasselmo & Brandon, 2008; Burak & Fiete, 2009; Navratilova et al., 2012; voir également Kropff & Treves (2008) pour un modèle qui n'utilise pas l'intégration des informations idiothétiques). Il existe deux modèles majeurs permettant de rendre compte de l'activité des cellules grilles et la plupart de leurs propriétés : le modèle d'interférence entre des oscillateurs et le modèle du réseau d'attracteurs continus.

L'interférence entre des oscillateurs

O'Keefe & Reece (1993) ont suggéré que la précession de phase observée dans l'hippocampe était le résultat de deux rythmes oscillatoires au niveau du potentiel de membrane des neurones, dont l'un était constant et l'autre modulé par la vitesse de déplacement de l'animal. Lorsque les deux oscillateurs sont en phase, le seuil d'émission des potentiels d'action est atteint et le neurone décharge. Par conséquent, le décours temporel de la décharge du neurone est lié à la différence de phase et de fréquence des deux oscillateurs. De plus, la précession de phase apparaît si la fréquence de l'oscillateur modulé par la vitesse est plus haute que la fréquence de l'oscillateur constant. L'une des conséquences de ce modèle était de provoquer, au niveau de l'hippocampe, la répétition de champs d'activité qui n'était alors pas ou très peu observée pour les cellules de lieu. La découverte d'un rythme thêta dans le CEM et d'une activité avec précession de phase pour les cellules grilles a donc permis de transférer ce modèle aux cartes spatiales du cortex entorhinal (figure 3.7) (O'Keefe & Burgess, 2005; Hafting et al., 2008), et plusieurs études ont mis en avant l'interférence oscillatoire comme mécanisme de formation des champs des cellules grilles. Certaines prédictions du modèle ont alors pu être testées expérimentalement :

- La vitesse de déplacement des animaux doit moduler la fréquence du rythme thêta. Jeeweejee et al. (2008) observent que la fréquence intrinsèque des neurones de la couche II du CEM et le rythme thêta de la structure sont modulés positivement par la vitesse.
- La fréquence des oscillations du potentiel de membrane doit diminuer sur l'axe dorso-ventral du CEM pour permettre la formation de champs de plus en plus espacés et de tels changements fréquentiels ont été démontrés par les travaux de Giocomo et al. (2007) et Yoshida et al. (2011).
- La perte d'un oscillateur doit abolir l'activité spatiale des cellules grilles. Deux équipes ont montré indépendamment que l'abolition du rythme thêta suite à l'inactivation temporaire du septum médian provoquait une perte totale de la décharge spatiale périodique des cellules grilles durant l'inactivation (Brandon et al., 2011; Koenig et al., 2011). Les résultats montrent également que l'activité directionnelle du CEM n'est pas altérée et que seule la fréquence de décharge des cellules de lieu hippocampiques est diminuée (les champs sont toujours présents).

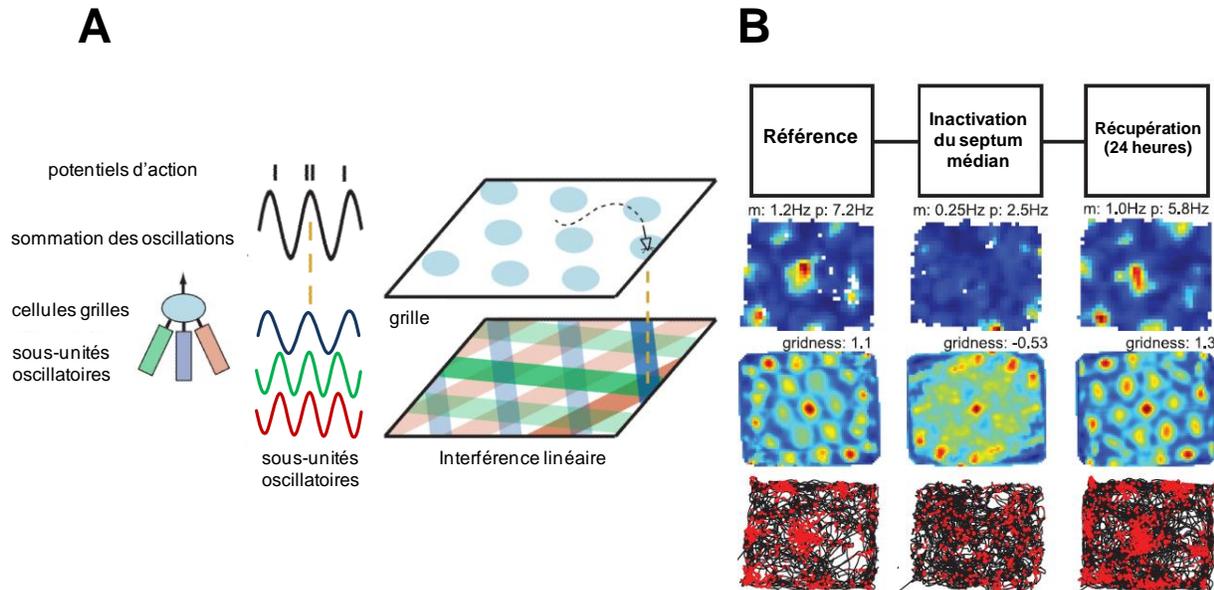


Figure 3.7

A- Modèle de formation des cellules grilles par l'interférence entre des oscillateurs. À gauche : la cellule grille est excitée par des sous-unités oscillatoires (vert, bleu et rouge). Au milieu : la sommation des 3 sous-unités oscillatoires produit une activité oscillatoire de plus forte amplitude permettant d'atteindre le seuil d'émission des potentiels d'action. A droite : l'activité oscillatoire de chaque sous-unité est modulée par une direction préférée (lignes verte, bleue et rouge). A certaines intersections, les fréquences sont en phase, provoquant l'émission de potentiels d'actions et la formation des champs de la cellule grille (ronds bleu clairs). (d'après Burgess et al., 2007).

B- Exemple de l'effet de la réduction du rythme thêta par des inactivations du septum médian sur l'activité spatiale d'une cellule grille. De haut en bas : protocole d'inactivation, cartes d'activité de la cellule avec sa fréquence moyenne de décharge (m) et son pic de fréquence (p) exprimés en Hertz (Hz), autocorrélogramme spatial en 2D avec le score de la grille (gridness), trajectoire de l'animal (noir) avec la superposition des potentiels d'action (rouge). Durant l'inactivation, la décharge positionnelle de la cellule est fortement altérée. La décharge du neurone et le score de la grille diminuent. (d'après Brandon et al., 2011)

Les critiques sur ce modèle se fondent essentiellement sur le fait qu'un signal neuronal réel possède une activité bruitée non négligeable et une variabilité dans l'intervalle de temps qui sépare les potentiels d'action. Ces effets provoqueraient une accumulation d'erreurs qui désorganiserait la décharge périodique au bout d'un certain temps. Les simulations de Zilli & Hasselmo (2010) montrent que ce n'est pas forcément le cas car une population de neurones couplés par des contacts synaptiques et des jonctions GAP peuvent produire des oscillations avec une variabilité très marginale.

Afin de ne pas manipuler expérimentalement les entrées entorhinales, Yartsev et al. (2011) utilisent la chauve-souris qui présente la spécificité d'avoir des oscillations thêta très marginales et isolées lorsqu'elles surviennent, et dont les neurones du CEM n'ont pas de résonance à une

fréquence thêta comme ceux des rats (Heys et al., 2013). En enregistrant des cellules grilles chez cette espèce non-rongeuse, les auteurs plaident alors contre le modèle des oscillateurs dans le processus de formation des cellules grilles.

Le réseau des attracteurs continus

Le second modèle dominant expliquant la formation des champs des cellules grilles se base sur un réseau de connexions excitatrices et inhibitrices internes au CEM permettant de placer ou d'attirer la cellule dans un état actif ou non (McNaughton et al., 2006). Pour cela, les cellules sont excitées par les neurones voisins, inhibées par ceux situés à une distance intermédiaire, et peu connectées aux cellules plus lointaines. De cette manière, la navigation, qui provoque un flux continu d'informations sensorielles, crée un réseau d'attracteurs continus qui se forme grâce à des bonds d'activités provoqués quelque part dans le réseau et dont les différents états sont représentés par les différentes positions spatiales. Les théories sur le fonctionnement d'un tel réseau montrent que la suppression de l'une de ses entrées majeures, accompagnée par une diminution de la décharge neuronale, peut amener le réseau à un régime d'activité complètement différent (Hansel & Sompolinsky, 1998). Ce phénomène pourrait expliquer la perte du motif hexagonal des cellules grilles après l'inactivation du septum médian, et ne dissocie donc pas complètement les deux modèles proposés. La validité du modèle des réseaux d'attracteurs se fonde principalement sur la connectivité intrinsèque du CEM. En couplant des techniques d'enregistrement électrophysiologique intracellulaire et extracellulaire, Quilichini et al. (2010) montrent qu'il existe un réseau local dans le CEM où les cellules étoilées ou pyramidales se connectent directement ou *via* des interneurons au sein des couches II, III et V. Toutefois, dans le fonctionnement d'un réseau d'attracteurs, les connexions inhibitrices sont fondamentales pour permettre l'émergence d'une activité, et les connexions excitatrices ne sont pas nécessaires mais peuvent être incluses sans modifier la qualité du résultat (Song & Wang, 2005; Fuhs & Touretzky, 2006; Burak & Fiete, 2009). Couey et al. (2013) ont détaillé, *in vitro*, une circuiterie inhibitrice très importante dans la couche II du CEM.

Le défaut du modèle des réseaux d'attracteurs neuronaux vient du fait qu'il ne permet pas à lui seul le codage temporel des cellules grilles. La précession de phase n'est obtenue qu'en couplant ce réseau d'attracteurs avec un courant oscillatoire interne aux neurones (Navratilova et al., 2012). De plus, puisque nous avons vu que de nombreuses données expérimentales supportent l'un ou l'autre des modèles, il semble qu'une approche intéressante soit de combiner les deux modèles (Hasselmo & Brandon, 2012). En enregistrant les neurones du CEM en « patch clamp » *in vivo* chez des souris se déplaçant dans un couloir virtuel, Domnisoru et al. (2013) montrent que les cellules grilles ont un

potentiel de membrane qui présente à la fois des oscillations à une fréquence thêta et des rampes de dépolarisation (le fonctionnement d'un réseau d'attracteurs continus permet ces rampes). La décharge des neurones est observée uniquement lors de ces rampes car les oscillations à elles seules ne permettent pas d'atteindre le seuil d'émission des potentiels d'action. Les auteurs suggèrent que l'émergence des champs dépend principalement de la rampe d'activité, et donc du modèle des réseaux d'attracteurs, alors que le codage temporel serait sous le contrôle des oscillateurs.

3.1.5 En résumé

Les propriétés des cellules de lieu indiquent que l'hippocampe est capable d'élaborer une carte positionnelle représentative de chaque environnement, mais ces activités spatiales ne sont pas les seules puisqu'il existe, en dehors de l'hippocampe, deux autres grandes classes de cellules à activité spatio-sélective : les cellules grilles et les cellules directionnelles. Les cellules directionnelles peuvent être vues comme un complément essentiel des activités positionnelles des cellules de lieu. Ces neurones codant la direction appartiennent à des structures extérieures à l'hippocampe, mais qui lui sont généralement connectées, laissant supposer de fortes interactions avec les cellules de lieu.

Dans les aires extrahippocampiques, le CE a une place de choix dans le traitement des informations spatiales puisqu'il possède, dans sa partie médiane, des neurones à activité positionnelle comme directionnelle. Les propriétés de ces cellules grilles, directionnelles, conjointes et de bordures fourniraient aux animaux un support métrique utile à la navigation spatiale. Par analogie, Buzsáki (2005b) représentent cette métrique à travers le quadrillage que nous observons sur le plan d'une ville. L'universalité tiendrait dans le fait que le même quadrillage peut être utilisé pour une autre ville, l'agglomération, le département, voire même le pays. Les modèles de formation des cellules grilles arrivent à faire émerger le motif hexagonal des champs, mais se heurtent généralement aux autres propriétés fonctionnelles comme la précession de phase ou le maintien du pattern durant plusieurs minutes. Cependant, le couplage d'activités oscillatoires avec un fonctionnement des neurones en réseau d'attracteurs continus permettraient de supporter la plupart des caractéristiques des cellules grilles. Les neurones du CEL ont des caractéristiques de décharge qui ne sont pas encore totalement comprises, mais il est possible qu'ils véhiculent une information non-spatiale que l'hippocampe utiliserait pour élaborer une représentation contextuelle.

Au final, il semble que beaucoup de structures connectées à l'hippocampe possèdent des neurones à activité spatio-sélective. La redondance ou l'hétérogénéité anatomique de ces activités spatiales (par exemple, les cellules directionnelles sont retrouvées dans le circuit limbique, mais aussi le CEM, le pré- et parasubiculum, etc...) pose la question de leur utilité, mais également de leur complémentarité. Tout en s'intéressant à ces interactions, nous pouvons aussi nous demander si les informations sensorielles nécessaires à la navigation ont une influence sur l'activité de ces populations neuronales.

3.2 Contrôle sensoriel de l'activité des cellules spatiales

3.2.1 Diversité de réponses des cellules de lieu aux manipulations sensorielles

Après la découverte des cellules de lieu, O'Keefe & Conway (1978) se sont demandés si les stimuli de l'environnement exerçaient un contrôle sur les champs d'activité. Ils ont alors enregistré des cellules de lieu lorsque des rats se déplaçaient sur un labyrinthe en T entouré de quatre indices (une lumière, un poster blanc, un buzzer et un ventilateur). Lorsque les auteurs ont tourné l'ensemble du dispositif (le labyrinthe et les indices) de 90°, 180° ou 270°, ils ont observé une rotation équivalente des champs d'activité. Ce résultat a été le premier établissant que l'activité spatiale des cellules de lieu est contrôlée par des informations perceptibles et locales. Les auteurs ont ensuite testé les effets de la suppression de certains des indices, et observent que l'activité spatiale reste intacte. O'Keefe & Conway (1978) concluent que la décharge spatiale des cellules de lieu n'est pas dépendante d'un traitement indépendant des indices ou d'un indice éventuellement particulier, mais qu'elle est fortement corrélée à un cadre spatial formé par l'ensemble des repères.

Repères directionnels vs repères positionnels :

Afin de s'affranchir de tout aspect motivationnel, attentionnel, et comportemental qui pourraient influencer les cellules de lieu dans la tâche imposée par le labyrinthe en T, Muller & Kubie (1987) enregistrent les cellules de lieu chez des animaux qui se déplacent librement dans une arène circulaire, avec pour seul indice un poster blanc collé sur la haute paroi du dispositif. Les auteurs observent, lorsqu'ils tournent l'indice de 90°, une rotation équivalente des champs d'activité. Une information visuelle unique placée à l'intérieur même du dispositif permet donc aux cellules de lieu de conserver la relation spatiale entre le champ d'activité et l'indice.

Il existe des conditions dans lesquelles les repères échouent à contrôler les champs d'activité, et dans presque tous les cas, il semble que l'information directionnelle soit celle qui fasse défaut. Cressant et al. (1997, 1999) montrent que les animaux ne peuvent pas utiliser une configuration d'objets placés en triangle isocèle au centre d'un dispositif (figure 3.8A), ni des objets organisés en triangle équilatéral placés contre les parois de l'arène (figure 3.8B). Dans le premier cas, les déplacements des animaux les empêchent d'extraire une information directionnelle pertinente puisque la position relative des objets change constamment, ce qui n'est pas le cas lorsque les indices sont placés en triangle isocèle à la périphérie (dans cette condition, les champs d'activité restent stables) (figure 3.8C). Dans le second cas, la présence de plusieurs axes de symétrie provoque une ambiguïté pour discriminer une information directionnelle unique. Les propriétés de

stabilité des cellules de lieu sont donc dépendantes d'informations de position et de direction elles-mêmes stables. Ces données rappellent la difficulté qu'ont les animaux à naviguer efficacement avec des indices positionnels et/ou directionnels absents ou instables (voir le chapitre 2.2). Knierim & Rao (2003) testent cette dissociation en effectuant des manipulations entre les informations proximales (celles contenues dans le dispositif où l'animal se déplace) et distales (celles présentes en-dehors du dispositif) et les auteurs montrent que les indices proximaux contrôlent la position des champs alors que les repères distaux les orientent.

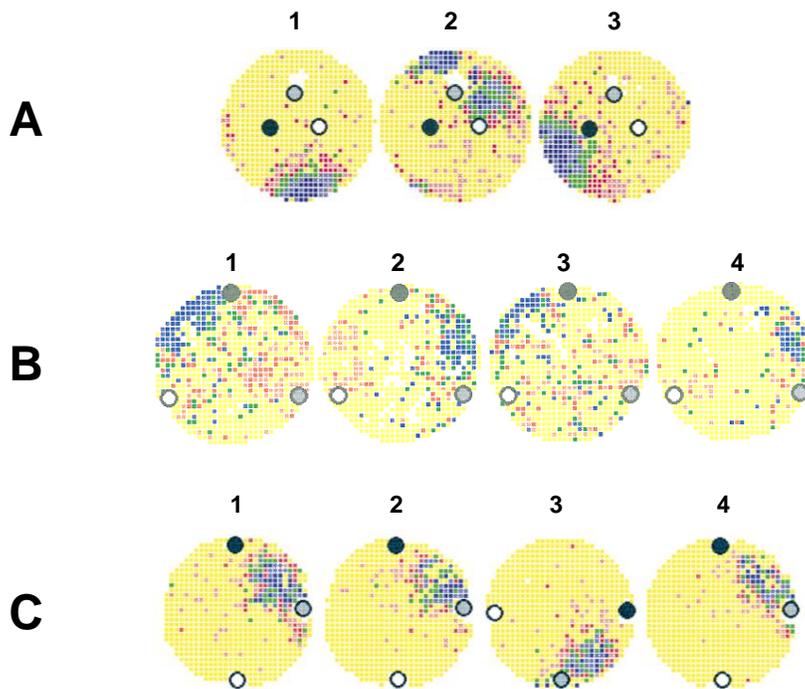


Figure 3.8

CONTROLE SENSORIEL DE L'ACTIVITE DES CELLULES DE LIEU.

Cartes d'activité de cellules de lieu enregistrées durant plusieurs sessions (1 à 3 ou 4) dans une arène dont les objets sont organisés au centre en triangle isocèle (**A**), à la périphérie en triangle équilatéral (**B**), à la périphérie en triangle isocèle (**C**). Les configurations A et B échouent à contrôler l'activité de la cellule de lieu, même si les objets sont différents. La configuration C exerce un contrôle sur l'activité spatiale de la cellule de lieu. Dans les sessions 3 et 4, le champ d'activité suit la rotation des indices. (d'après *Cressant et al., 1997, 1999*).

Configuration de repères et/ou repères indépendants

Si le contrôle des champs peut se faire sur la base d'un seul indice comme dans l'expérience de Muller & Kubie (1987), les cellules de lieu traitent-elles réellement les relations spatiales entre plusieurs indices comme le suggèrent les expériences d'O'Keefe & Conway (1978) et de Cressant et al. (1997, 1999) ? Fenton et al. (2000a, 2000b) utilisent deux indices visuels séparés de 135°, un poster blanc et un poster noir, et testent les effets de l'écartement ou le rapprochement de 25° d'angle de ces indices. Les résultats montrent une variabilité des effets sur les cellules de lieu en fonction de leurs positions par rapport aux indices. Les champs d'activité proches d'un poster suivent sa rotation, alors que les champs situés entre les indices ont un déplacement qui suit leur relation d'angle (l'axe qui sépare les deux indices). Enfin, pour les champs les plus éloignés, peu de modifications sont observées. Il semble donc que, si l'arrangement local des champs est conservé, la reconfiguration Euclidienne des indices de l'environnement provoque une distorsion topologique des champs d'activité du réseau de cellules de lieu actives, et implique par conséquent que la carte spatiale générée présente une certaine flexibilité au sein du même environnement.

Cette flexibilité peut provenir de l'interaction entre le mécanisme d'intégration des trajets et les informations sensorielles externes. Des champs proches des indices externes, comme les posters, seraient plus influencés par ces repères que des champs éloignés qui seraient plus à même de combiner les informations idiothétiques et allothétiques. Les effets observés peuvent également être dus à des cellules répondant uniquement à un seul des indices ou aucun des indices (et donc dépendantes uniquement des informations idiothétiques) tandis que d'autres seraient contrôlées par leur configuration géométrique. Même dans ce cas, il semble exister une certaine flexibilité du réseau puisque le contrôle des repères sur les champs se modifie avec l'expérience (Shapiro et al., 1997; Renaudineau et al., 2007).

La flexibilité du codage spatial des cellules de lieu est plus nette dans les travaux qui testent des changements spatiaux d'indices locaux. La diversité des effets observés montre que les cellules de lieu représentent bien plus qu'une simple information spatiale, elles peuvent par exemple refléter les objets eux-mêmes. Suite aux déplacements d'un objet local, les résultats rapportent systématiquement des catégories de cellules de lieu qui ont des champs qui se dégradent, disparaissent, apparaissent ou restent intimement liés à l'objet, ces dernières rappelant l'activité des neurones du CEL et suggérant une influence de cette structure (Muller & Kubie, 1987; Gothard et al., 1996; Hollup et al., 2001; Rivard et al., 2004). Nous pouvons nous demander si les changements surviennent à différentes étapes de traitement de l'information sensorielle, car certains effets peuvent être attribués à une modification de perception sensorielle, et d'autres à un changement d'information positionnelle ou à une modification topologique.

Influence de la géométrie de l'environnement

De toute évidence, les informations contenues dans l'environnement contrôlent et orientent l'activité des cellules de lieu. Les changements géométriques de l'environnement provoquent aussi des phénomènes de recodage (Paz-Villagran et al., 2004; Wills et al., 2005). O'Keefe & Burgess (1996) proposent que l'adaptation cohérente de la taille et la forme des champs observés lorsqu'un environnement est étiré ou contracté dans 1 ou 2 dimensions soit le reflet d'une conservation des relations spatiales entre l'activité de la cellule de lieu et les parois du dispositif (figure 3.9). De ces données, les auteurs proposent un modèle où les cellules de lieu interagissent avec des « cellules vectorielles de bordures » (BVC) qui permettent d'évaluer la distance et la direction parcourues par rapport à une limite de l'environnement (Barry et al., 2006; Barry & Burgess, 2007). De telles cellules ont été enregistrées dans le subiculum (Lever et al., 2009), et leurs ressemblances avec les cellules de bordures du CEM est si flagrante que l'existence des deux types cellulaires pose la question de leur complémentarité. Nous pouvons faire l'hypothèse que les cellules de bordures du subiculum et/ou du CEM ont un poids synaptique plus important sur les cellules de lieu ayant un champ proche par rapport aux cellules ayant un champ éloigné. De cette manière, seuls les champs d'activité à proximité d'un mur suivent sa déformation géométrique. Dans ce sens, Barry et al. (2006) montrent qu'une cellule de lieu avec un champ d'activité proche d'un mur qui a été enlevé subit une dégradation de sa décharge plus importante qu'une cellule avec un champ plus éloigné. Ainsi, la diversité des réponses des cellules de lieu pourrait provenir d'influences neuronales extrahippocampiques différentes, comme par exemple les BVC à proximité des murs et les neurones du CEL pour les objets.

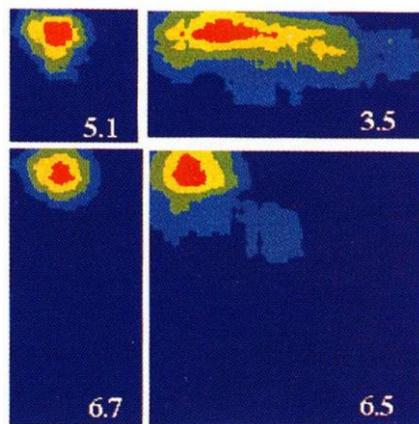


Figure 3.9

Exemple d'un champ d'activité contrôlé par les informations de distance par rapport à différents murs. Le champ d'activité s'allonge de manière cohérente avec la modification géométrique effectuée. (d'après O'Keefe & Burgess, 1996).

Rôle des informations non-visuelles

L'enregistrement de champs d'activité normaux chez des rats rendus aveugles à la naissance est sûrement l'argument le plus évident que les activités spatiales des cellules de lieu peuvent reposer sur des indices non visuels (Save et al., 1998). Dans cette expérience, les objets placés à la périphérie de l'arène servent de repères spatiaux et sont à l'origine de la décharge des cellules de lieu. En effet, aucune cellule n'est active tant que les rats n'ont pas contacté au moins un objet, et 100% des champs apparaissent après que les animaux aient contacté au moins une fois tous les objets. Les animaux identifient les objets sur la base des informations tactiles, somato-sensorielles et peuvent également utiliser les informations olfactives pour contrôler la stabilité des champs d'activité, à partir du moment où elles apportent une information spatiale (Save et al., 2000).

Influence des informations idiothétiques

Dans l'expérience de Save et al. (1998), jusqu'à son premier contact avec un objet, l'animal aveugle n'utilise que ses informations idiothétiques pour se repérer dans l'arène. Aucune cellule de lieu n'est alors active, ce qui pose la question de l'utilisation seule des informations idiothétiques pour générer une activité spatiale hippocampique. Par contre, une représentation spatiale déjà formée peut reposer partiellement sur les informations idiothétiques. Save et al. (2000) montrent que l'extinction de la lumière et la neutralisation des traces olfactives n'abolissent pas complètement l'activité des cellules de lieu, cependant les champs sont instables dans le sens où ils présentent une dérive spatiale progressive au cours du temps. Il est fort probable que ce déplacement des champs soit dû à l'accumulation d'erreurs inhérentes au système d'intégration des trajets qui ne peut, dans ce cas, être recalibré sans la présence d'une information allothétique. Les informations idiothétiques participent donc au contrôle positionnel des champs d'activité. Pour le montrer, Sharp et al. (1995) enregistrent les cellules de lieu dans une arène dont la paroi et le sol peuvent tourner indépendamment, générant ainsi des illusions de mouvements et/ou des stimulations vestibulaires. Lors des manipulations dans l'obscurité, les champs d'activité restent stables pour des rotations rapides du sol, alors qu'ils dérivent graduellement avec des rotations lentes. Dans le premier cas, le système vestibulaire détecte le mouvement du sol et peut alors compenser la rotation afin de maintenir une activité spatiale stable. Dans le deuxième cas, la stimulation est infraliminaire et la rotation n'est pas compensée.

En plus d'exercer un contrôle sur la position des champs, les informations vestibulaires influencent la décharge des cellules de lieu. Tout d'abord, Stackman et al. (2002) montrent que l'inactivation temporaire à la tétrodothétoxine du système vestibulaire provoque une disparition des champs d'activité. Horii et al. (2004) observent que la stimulation des noyaux vestibulaires médians

chez des animaux anesthésiés provoque une augmentation de la fréquence de décharge uniquement pour les « complex spike cells » de la région CA1 qui, potentiellement, peuvent être des cellules de lieu.

Enfin, l'absence de certaines informations idiothétiques diminue de 50 à 75% la proportion de cellules de lieu actives dans un environnement (Chen et al., 2012; Ravassard et al., 2013). Chen et al. (2012) créent un conflit visuo-moteur en manipulant dans un système de réalité virtuelle la relation entre les mouvements des images et les déplacements de l'animal. Les auteurs observent que la moitié des cellules de lieu présente des champs qui se déplacent de manière non paramétrique par rapport au point de départ, suggérant que la combinaison des informations visuelles et idiothétiques n'est pas linéaire. Pour tester l'hypothèse d'une coopération entre les deux types d'informations, les indices visuels sont enlevés dès que les animaux commencent à avancer sur la balle (les écrans deviennent blancs). Les résultats montrent que la moitié des cellules de lieu n'est pas affectée par la suppression des informations visuelles, suggérant cette fois que les informations idiothétiques peuvent maintenir une représentation spatiale après un repérage visuel initial de l'environnement.

3.2.2 Contrôle sensoriel des cellules directionnelles du système limbique

Les informations visuelles exercent également un contrôle sur les cellules directionnelles puisque la rotation d'un indice saillant de 90°, 180° ou 270° provoque une rotation équivalente de la direction préférentielle des cellules (Taube et al., 1990b). Zugaro et al. (2001) montrent que dans un environnement riche en repères, c'est la rotation des indices distaux qui contrôle systématiquement les cellules directionnelles, même lorsque des indices proximaux sont présents. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse que les repères distaux sont les plus à même à fournir une information directionnelle pertinente bien que, dans une expérience de conflit entre ces deux types d'informations visuelles, Yoganarasimha et al. (2006) observent un faible nombre de cellules directionnelles qui suivent les informations proximales. Les auteurs montrent surtout que les cellules directionnelles enregistrées simultanément ont des réponses identiques aux conflits sensoriels, ce qui indique que ces neurones fonctionnent de manière très cohérente. La population de neurones fonctionne en réseau d'attracteurs continus grâce à des connexions récurrentes excitatrices entre les cellules avec la même direction préférentielle, et inhibitrices entre les cellules avec des directions préférées différentes.

Enfin, Yoder et al. (2011) observent dans un environnement complexe formé par 14 allées en T que les cellules directionnelles conservent une très bonne précision au fil du parcours de l'animal.

La déviation de la direction préférentielle est inférieure à 45° d'angle, ce qui indique que ces cellules sont, en plus d'être cohérentes, très stables (figure 3.10).

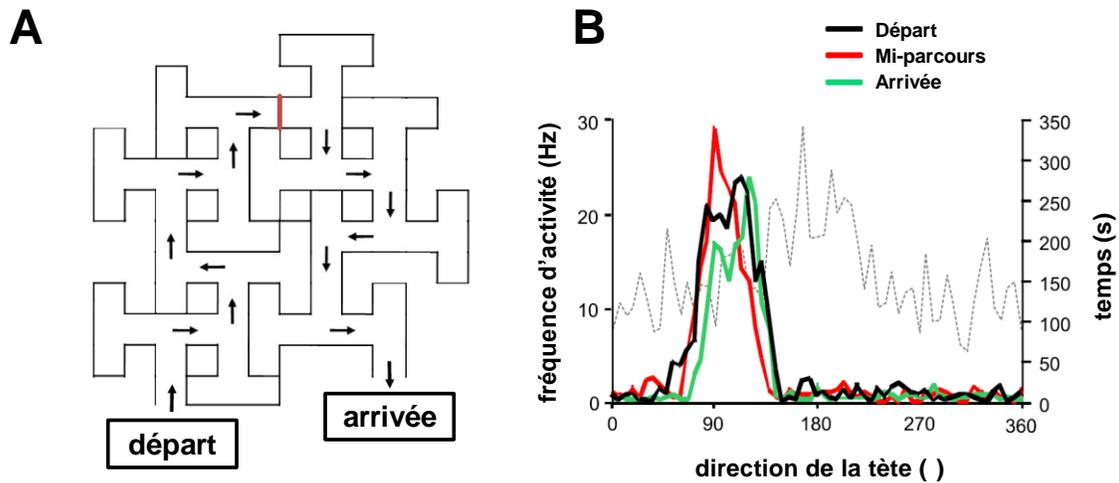


Figure 3.10

A- Schéma du labyrinthe formé par les 14 allées en T, les points de départ et d'arrivée sont indiqués. Les flèches représentent le trajet permettant à l'animal d'aller jusqu'à l'arrivée, et la ligne rouge montrent la position à mi-parcours.

B- Exemple de l'activité d'une cellule directionnelle enregistrée chez un animal parcourant le labyrinthe. La sélectivité directionnelle de la cellule est représentée au départ de l'animal (noir), lorsqu'il est à mi-parcours (rouge), puis à l'arrivée (vert). La ligne pointillée grise représente la durée pendant laquelle l'animal se trouve dans les différentes directions (cette durée est calculée pendant les trajectoires réalisées de la position à mi-parcours jusqu'à l'arrivée). La décharge de la cellule se décale de seulement 12° entre le point de départ et la condition « mi-parcours », puis de -24° entre la condition « mi-parcours » et l'arrivée, indiquant que la cellule conserve une très bonne stabilité directionnelle.

(d'après Yoder *et al*, 2011).

Rôle des informations idiothétiques et leurs interactions avec les repères spatiaux

Le retrait d'indices visuels familiers ou l'extinction de la lumière ne changent pas l'activité des cellules de direction de la tête, même si la direction préférentielle de la cellule peut dévier très légèrement après un certain temps (Taube *et al.*, 1990b). La décharge directionnelle peut donc être maintenue sur la seule base des informations idiothétiques. Plusieurs études se sont intéressées aux réponses des cellules directionnelles lors de conflits visuo-idiothétiques. Blair & Sharp (1996) les enregistrent dans une arène circulaire dont les parois alternent régulièrement des bandes blanches et noires. A défaut de fournir une information visuelle stable, le motif sur les murs présente une ambiguïté pour discriminer une direction unique. En jouant sur les rotations du sol et de la paroi, les auteurs montrent que les cellules de direction répondent à des combinaisons des deux types de stimulation, toutefois il semble que la rotation du sol exerce une influence beaucoup plus

importante. A l'inverse, dans les cas où les informations visuelles sont pertinentes pour fournir une information de direction, les cellules s'alignent de façon privilégiée mais non parfaite sur ces indices (Goodridge & Taube, 1995; Zugaro et al., 2000). Ces données suggèrent que les informations idiothétiques influencent l'activité des cellules directionnelles, même en présence d'indices allothétiques. Knierim et al. (1998a) observent la réponse des cellules directionnelles à la rotation d'un indice visuel alors que le rat est toujours dans l'arène. Les auteurs montrent que la déviation de l'activité des neurones est préférentiellement guidée par les informations idiothétiques dans le cas d'une rotation importante de l'indice (180°), alors que pour une rotation plus petite (45°) c'est le repère visuel qui est privilégié.

Les informations vestibulaires sont critiques pour la décharge des cellules de direction car la destruction de l'organe otolithique et des canaux semi-circulaires par injection intratympanique d'arséniate de sodium abolit complètement la sélectivité directionnelle (Stackman & Taube, 1997). Toutefois, il semble que le signal directionnel ne repose pas uniquement sur une simple intégration vestibulaire, mais dépend également des autres informations motrices. Yoder et al. (2011) observent que les cellules de direction d'animaux transportés passivement d'une arène familière à une arène nouvelle changent leur direction préférentielle de manière imprévisible, alors que lorsqu'ils parcourent eux-mêmes une longue allée pour atteindre l'environnement nouveau, la sélectivité directionnelle reste stable. Le système d'intégration des trajets permet le maintien de la décharge des cellules directionnelles lorsque les animaux se déplacent.

Yoder et al. (2011) posent également la question de l'existence d'un processus de recodage dans le système des cellules directionnelles. A mon sens, il ne semble pas y avoir d'utilité à ce que les cellules directionnelles codent des environnements différents. Cependant, si un processus de recodage existe, il ne s'opère pas grâce à des changements de sélectivité directionnelle, mais plutôt par des modifications de la fréquence de décharge des neurones (Yoder et al. 2011).

3.2.3 Contrôle sensoriel des neurones du cortex entorhinal médian

Les cellules grilles constituent l'élément fondamental de la carte spatiale générée dans le CEM. Hafting et al. (2005) ont montré que l'activité de ces neurones était influencée par les informations visuelles puisque l'orientation de la grille est contrôlée par la rotation d'un indice visuel. Cependant, dans un nouvel environnement placé dans l'obscurité, l'activité des cellules grilles se met en place immédiatement et présente un motif toujours aussi régulier, sans changement de leur fréquence de décharge. Les auteurs suggèrent que les informations idiothétiques sont à l'origine de

la formation des champs d'activité des cellules grilles, et les repères visuels permettraient d'orienter et de calibrer l'activité spatiale.

Dans certaines circonstances, les informations de l'environnement peuvent exercer un contrôle sur la structure même de la grille. Le changement de forme d'une arène carrée ou rectangulaire en une forme jamais expérimentée par l'animal est accompagné par une déformation cohérente de la grille (figure 3.11A). Mais à mesure que l'animal se familiarise avec cette nouvelle forme, la déformation s'amenuise et la structure de la grille revient à son état initial (celui de l'environnement familier non déformé) (Barry et al., 2007). Ces effets reflèteraient une interaction entre les informations idiothétiques et la connaissance des caractéristiques de l'environnement. Il semble donc que le calcul positionnel des champs ne soit pas si indépendant des informations externes que le laissait supposer les premiers travaux sur les cellules grilles.

Un autre effet transitoire sur les cellules grilles est observé lorsqu'un animal est exposé pour la première fois à un environnement nouveau (Barry et al., 2012). En plus du réalignement spatial, les cellules montrent une expansion de leur grille accompagnée d'une certaine irrégularité (figure 3.11B). Au fil des sessions d'enregistrement, cette expansion revient progressivement à une échelle identique à celle des environnements familiers. Les auteurs suggèrent que cette modification de la grille soit un signal de nouveauté, et qui contribue au recodage global des cellules de lieu hippocampiques. En effet, dans l'environnement nouveau, en plus du recodage spatial, la taille des champs des cellules de lieu diminue en même temps que le retour de la grille à son échelle initiale.

Les expériences de Barry et al. (2007, 2012) suggèrent qu'il existe une interaction forte entre les informations allothétiques et idiothétiques, et indiquent que les cellules grilles ne fournissent pas uniquement une métrique universelle. En enregistrant l'activité des cellules grilles dans une arène ouverte ou compartimentée en plusieurs couloirs, Derdikman et al. (2009) montrent que la structure physique de l'environnement exerce une forte influence sur la décharge spatiale des cellules grilles. Dans l'arène segmentée, ces neurones fragmentent leur décharge spatiale comme si elle était réinitialisée à chaque virage entre les couloirs. Les auteurs entraînent ensuite les rats à se déplacer dans une arène ouverte de la même manière que dans l'arène compartimentée, c'est-à-dire en zigzag. Les résultats montrent que l'activité des cellules grilles n'est pas fragmentée mais forme le motif hexagonal bidimensionnel habituel, et suggèrent que la fragmentation est causée par la structure de l'arène (ou la présence de barrières) et non par les informations idiothétiques.

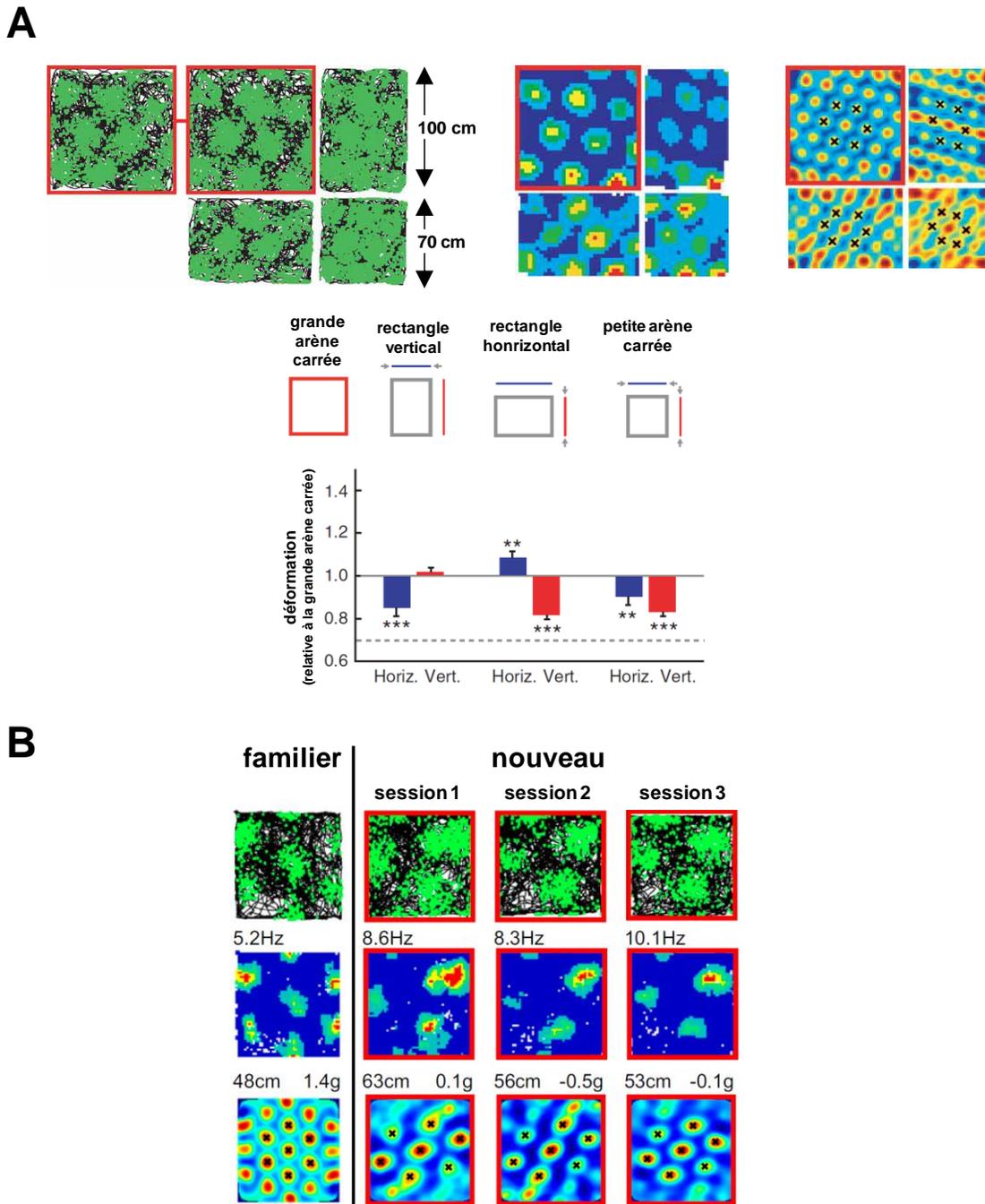


Figure 3.11

A- Réponses des cellules grilles à la déformation de l'environnement. *En haut* : décharge positionnelle d'une cellule grille enregistrée au cours de deux sessions dans une arène carrée (entourée en rouge), et après une modification de la géométrie de l'arène. *De gauche à droite* : trajectoire (noir) avec la superposition des potentiels d'action (vert), carte d'activité spatiale, autocorrélogramme spatial en 2D. La déformation de la grille suit la transformation géométrique de l'arène. *En bas* : magnitude de la déformation des grilles de 28 cellules pour chaque dimension et pour chaque transformation effectuée à partir de la grande arène. (d'après Barry et al., 2007).

B- Expansion de l'activité positionnelle des cellules grilles dans un nouvel environnement. Lorsque l'animal est placé pour la première fois dans un nouvel environnement (nouveau, session1), la distance entre les champs d'activité augmente de 48 cm à 63 cm. Puis au fil des expositions (nouveau sessions 2 et 3), la distance inter-champs diminue à 56 cm, puis 53 cm. Le pic d'activité (Hz) et le score de la grille (g) sont reportés. (d'après Barry et al., 2012).

Réponses des cellules de direction, conjointes, et de bordures du CEM aux manipulations sensorielles

Dans l'arène fragmentée utilisée par Derdikman et al. (2009), les cellules directionnelles et conjointes ne changent pas leur direction préférentielle (Whitlock & Derdikman, 2012). Il est intéressant de noter que pour les cellules conjointes, le corrélat directionnel reste stable tandis que le corrélat positionnel se fragmente à l'image des cellules grilles. Ces résultats suggèrent une indépendance du système directionnel qui peut être générée en amont ou en parallèle du système de calcul positionnel des champs d'activité. Cependant, le cas de la multicompartimentation est assez particulier puisqu'il impose une modification topologique de l'arène originale et qu'il contraint très fortement la manière dont l'animal explore son environnement. Les manipulations beaucoup plus classiques de rotation d'un indice polarisant, montrent que la sélectivité spatiale et/ou directionnelle des cellules du CEM est contrôlée de manière coordonnée par les informations visuelles (Sargolini et al., 2006; Solstad et al., 2008).

Enfin, si les bords d'une arène déterminent l'activité des cellules de bordures, la décharge de ces neurones doit perdurer le long du « mur préféré » lorsque la morphologie de l'environnement est modifiée. Solstad et al. (2008) montrent effectivement que la transformation d'une arène carrée en rectangle provoque un allongement équivalent uniquement pour les champs parallèles au mur agrandi. De plus, il existe une certaine cohérence entre les cellules de bordures puisque deux cellules qui déchargeaient sur des murs opposés dans une arène, déchargeront également pour des bords opposés dans un nouvel environnement. Il semble exister le même type de relation entre les cellules de bordures et les cellules grilles et directionnelles (Solstad et al., 2008).

3.2.4 Le cas de la 3-dimension : cartes isotropiques versus cartes anisotropiques

En condition naturelle, les rats sont capables de se déplacer à la verticale. Il est tentant de se demander quel est le profil d'activité des neurones qui forment la carte cognitive dans le plan vertical, voire même en 3 dimensions.

Hayman et al. (2011) ont enregistré des cellules grilles et de lieu chez des rats qui se déplaçaient sur des chevilles perforant un mur vertical ou sur une allée en forme d'hélice. Les résultats montrent une élongation de l'activité des deux types de cellules, formant pour les cellules grilles une activité en bande au lieu des champs circulaires. Tout comme pour le mur d'escalade, l'activité des cellules de lieu et des cellules grilles sur l'allée hélicoïdale s'étend sur l'axe vertical puisque les activités se répètent à chaque étage, c'est-à-dire lorsque l'animal a virtuellement réalisé un tour. Les auteurs concluent alors que la représentation spatiale formée par ces deux types de cellules n'est pas

vraiment sensible aux déplacements sur le plan vertical, et que les cartes spatiales sont anisotropiques.

A l'inverse, les travaux de Yartsev & Ulanovsky (2013) suggèrent que les cartes peuvent être isotropiques. Les auteurs enregistrent les cellules de lieu chez des chauves-souris, dont la représentation tridimensionnelle semble plus naturelle du fait de la nature des déplacements de cette espèce animale. Les champs forment alors une sphère, ce qui indique que les cellules de lieu présentent une activité spatiale aussi sélective dans le plan vertical qu'horizontal. En ce qui concerne les cellules grilles, la perspective d'étudier l'organisation spatiale des champs en 3D est ouverte puisque Yartsev et al. (2011) ont réussi la performance d'enregistrer ces neurones en 2D chez la chauve-souris.

Ulanovsky (2011) compare les résultats trouvés avec les chauves-souris et les rats, et propose des explications surtout liées aux différences entre les protocoles utilisés :

- Si les déplacements possèdent une composante verticale sur le mur d'escalade et l'hélice, les rats gardent une orientation relativement horizontale du corps et de la tête, ce qui n'est pas le cas de la chauve-souris qui se déplace réellement dans les trois dimensions.
- Les environnements d'Hayman et al. (2011) peuvent chacun être vus comme une structure répétitive à l'image de l'arène fragmentée de Derdikman et al. De ce constat, la décharge des cellules de lieu et grilles peut donc refléter une segmentation de l'activité sur le plan vertical.

Le groupe de Taube a expérimenté les réponses des cellules directionnelles aux différents plans de l'espace (pour une revue Taube, 2011). Stackman et al. (2000) montrent que les cellules du thalamus antéro-dorsal maintiennent une sélectivité directionnelle dans un plan vertical, toutefois les indices spatiaux utilisés diffèrent selon que les animaux sont placés directement à la verticale par l'expérimentateur, ou qu'ils grimpent eux-mêmes sur la plateforme à l'aide d'un plan incliné. Dans le cas d'un transport passif, l'ensemble des directions préférentielles suit les indices locaux de la plateforme, alors que lors du passage actif sur le plan vertical, les cellules maintiennent une directionnalité par rapport aux indices de la pièce expérimentale. La réponse coordonnée des cellules de direction dans un cas où l'autre implique cette fois que les cellules de direction restent très cohérentes entre elles dans le plan vertical. Dans une seconde étude, Gibson et al. (2013) observent que le signal directionnel des neurones disparaît lorsque les rats se déplacent à l'envers, c'est-à-dire sous une plateforme. Les animaux ont également appris à naviguer vers le trou qui leur permet de s'échapper pour se retrouver à l'endroit, et les résultats montrent des déficits de performance pour la version allocentrée de la tâche (alors que les rats réussissent très bien la tâche sur un mode d'association stimulus-réponse). Les auteurs suggèrent qu'une activité sélective des cellules directionnelles est nécessaire pour une navigation basée sur les cartes cognitives. De plus, il

semble que ce soit l'organe otolithique qui soit affecté dans la condition inversées, et non les canaux semi-circulaires, ce qui indique que les otolithes contribuent au signal des cellules directionnelles (Yoder & Taube (2009) ont également montré que le signal directionnel était perdu chez des souris mutantes avec une déficience otolithique).

3.2.5 En résumé

Les données électrophysiologiques couplées à la manipulation contrôlée de l'environnement montrent que l'activité des cellules grilles, directionnelles et de lieu sont influencées par les mêmes informations que celles qui guident les comportements spatiaux. Les repères visuels distaux et proximaux, les informations idiothétiques et la géométrie de l'environnement sont autant de facteurs qui vont moduler l'activité de ces cellules. A première vue, ces neurones font penser à un codage égocentré de l'espace, ne serait-ce que par la dépendance des cellules de lieu et directionnelles aux signaux vestibulaires et leur capacité, avec celle des cellules grilles, à maintenir une activité relativement stable en l'absence des informations allothétiques. Cependant, le fait que l'activité de ces neurones reflète une combinaison des informations idiothétiques et allothétiques, que la décharge des cellules de lieu soit influencée par des processus attentionnels ou motivationnels, ou que les cellules grilles puissent déformer leur activité régulière dans des environnements nouveaux tendent à prouver que ces cellules ne sont pas seulement sensorielles, mais véhiculent généralement bien plus qu'une seule information spatiale.

Les manipulations de l'environnement ont permis de montrer que l'activité des cellules grilles ne reposait pas uniquement sur les informations idiothétiques. La connaissance de l'environnement module la régularité ou l'espacement entre les champs, et les caractéristiques physiques de l'espace exploré transforment la structure de la grille. Les réponses des cellules grilles sont généralement très cohérentes entre elles, tout comme celles des cellules directionnelles. A l'inverse, les réponses des cellules de lieu de CA1 sont différentes et flexibles, suggérant que différentes entrées sensorielles influencent leur activité. Ceci pourrait permettre à l'hippocampe de représenter, au sein d'un même réseau, les différentes caractéristiques intrinsèques de l'espace exploré. Il faut toutefois noter que les réponses des cellules de CA3, qui ne sont pas détaillées dans ce chapitre, sont beaucoup plus cohérentes et moins divisées que celles de CA1 (Lee et al., 2004; Yoganarasimha et al., 2006) ce qui suggère des fonctions différentes entre un réseau de cellules de lieu de CA1 et de CA3.

Dans un environnement réel, les animaux peuvent se déplacer sur plusieurs plans de l'espace. Chez le rat, la verticalité est efficacement codée par les cellules directionnelles, alors que les

cellules de lieu et grilles présentent une activité particulière qui laisse la question en suspens. Toutefois, la chauve-souris est un nouveau modèle animal qui présente un fort potentiel pour étudier la représentation tridimensionnelle de l'espace et les données actuelles indiquent que les cellules de lieu peuvent coder le plan vertical aussi finement que le plan horizontal.

Au final, il existe de multiples représentations spatiales permettant de caractériser un ou plusieurs environnements dans différentes régions cérébrales et de différentes manières. De telles cartes spatiales doivent supporter des fonctions à la fois différentes et complémentaires, et puisqu'il existe des connexions anatomiques directes et indirectes entre les structures qui les supportent, alors l'étude des interactions entre les différents types cellulaires doit permettre de mieux comprendre comment le cerveau utilise ces cartes spatiales pour représenter l'espace et naviguer.

3.3 Interactions entre les systèmes de traitement de l'espace

3.3.1 Interactions entre les cellules de lieu et les cellules directionnelles

Coordination d'activité des cellules de lieu et des cellules de direction

Nous avons vu que les champs d'activité des cellules de lieu et la direction préférentielle des cellules directionnelles étaient sensibles à la rotation d'un indice visuel. En enregistrant simultanément ces deux populations de neurones, Knierim et al. (1995, 1998b) confirment que leur activité est coordonnée par les manipulations de l'environnement. Tout d'abord, l'indice visuel contrôle l'orientation des activités positionnelles et directionnelles (figure 3.12). De plus, le recodage spatial des champs d'activité provoqué par la désorientation du rat est accompagné par un changement de sélectivité directionnelle des cellules de direction. Afin de créer un conflit visuo-idiothétique, les auteurs tournent rapidement de 45° ou 180° l'indice visuel lorsque le rat est présent dans l'environnement. Les résultats montrent que l'activité des cellules de lieu et de direction est coordonnée par les mêmes informations sensorielles puisque leur activité suit l'indice visuel dans le cas d'un petit conflit et les informations idiothétiques lors d'un conflit important.

Yoganarasimha & Knierim (2005) montrent que ce couplage entre les activités spatio-directionnelles s'étend à des mouvements de translation d'un dispositif expérimental. Les auteurs enregistrent des cellules de lieu de CA1 et des cellules directionnelles chez des rats qui se déplacent dans un couloir circulaire ou carré. Les couloirs sont placés au centre de la pièce expérimentale riche en indice distaux, puis au cours de sessions successives, les dispositifs sont tournés ou décalés par rapport au centre. Lors des translations, les cellules de lieu tout comme les cellules directionnelles maintiennent leur activité stable dans le couloir, indépendamment des informations distales. Par contre, la rotation du dispositif provoque une rotation équivalente des activités spatio-directionnelles qui suivent les informations distales.

Ces données appuient le modèle de Knierim & Rao (2003) qui propose que les cellules de lieu construisent leur sélectivité spatiale sur la base des informations idiothétiques et des indices locaux, et que le rôle des indices distaux est d'orienter la représentation spatiale grâce au système des cellules directionnelles. Si tel est le cas, la lésion du système directionnel doit abolir le contrôle des cellules de lieu par les informations distales. Calton et al. (2003) montrent de tels effets puisque la lésion du postsubiculum provoque une instabilité des champs des cellules de lieu enregistrées dans une arène circulaire avec pour seul indice un poster blanc. A l'inverse, les lésions hippocampiques n'empêchent pas les cellules directionnelles du postsubiculum et du thalamus antéro-dorsal de

maintenir une activité stable lorsque des indices visuels sont présents dans une arène (Golob & Taube, 1997), ce qui est cohérent avec le modèle proposé. Il est intéressant de noter que lorsque l'activité des cellules de direction repose sur les informations idiothétiques, les lésions de l'hippocampe induisent un déficit de stabilité de la sélectivité directionnelle, indiquant que l'hippocampe est nécessaire pour maintenir une représentation spatiale stable sur la base des informations idiothétiques (Golob & Taube, 1999).

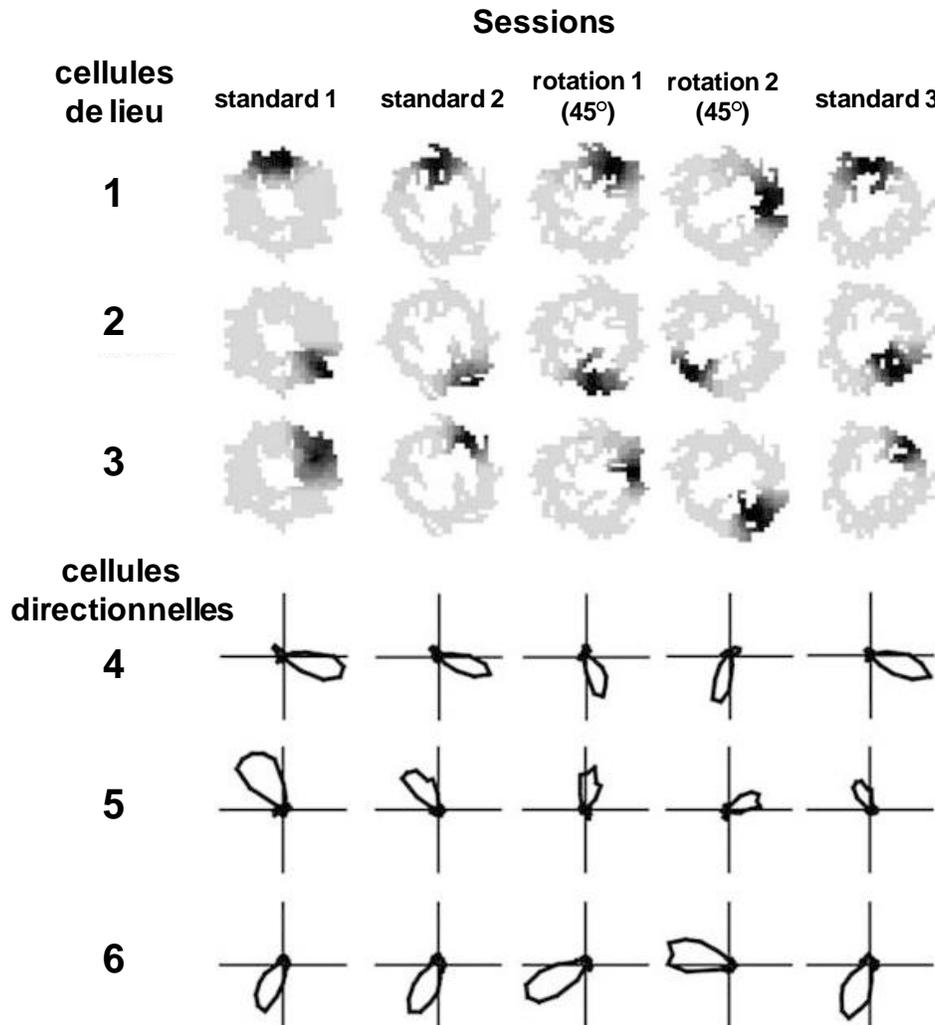


Figure 3.12

ACTIVITES COORDONNEES ENTRE LES CELLULES DE LIEU ET LES CELLULES DIRECTIONNELLES. (d'après *Yoganarasimha et al., 2005*).

Enregistrement simultané de trois cellules de lieu (en haut) (le gris clair représente une activité nulle de la cellule, le noir l'activité maximale) et de trois cellules directionnelles du thalamus antéro-dorsal (en bas) (représentation par un diagramme polaire) dans un anneau circulaire polarisé par des indices distaux. L'activité des cellules est représentée pour 5 sessions d'enregistrement. Les 3 sessions standard montrent la stabilité de décharge spatio-sélective des cellules. Au cours des sessions rotation 1 et 2, les deux types de cellules présentent une rotation coordonnée avec les rotations successives de 45° des indices distaux.

Indépendances entre le système des cellules de lieu et des cellules directionnelles

Si nous avons vu que les cellules de lieu et directionnelles interagissent, les données expérimentales semblent indiquer qu'il existe des conditions dans lesquelles l'activité de ces deux populations cellulaires conserve une certaine indépendance l'une de l'autre. Cette indépendance est facilement envisageable puisque les deux types de cellules ne véhiculent pas la même information spatiale. Calton et al. (2003) observent qu'à l'inverse du postsubiculum, des lésions du thalamus antéro-dorsal provoquent un faible déficit de contrôle des indices distaux sur les cellules de lieu. Sharp & Koester (2008) montrent également que les lésions des noyaux mamillaires latéraux (LMN) perturbent fortement l'activité des cellules directionnelles trouvées dans un grand nombre de structures corticales, mais n'empêchent pas la capacité des cellules de lieu à maintenir une activité spatiale stable. L'histologie de cette étude révélera des lésions partielles du LMN, permettant au tissu nerveux préservé de fournir les informations directionnelles nécessaires.

L'arène segmentée utilisée par Derdikman et al. (2009) provoque la fragmentation des champs d'activité des cellules de lieu, alors que les cellules directionnelles restent stables (Derdikman et al., 2009; Whitlock & Derdikman, 2012). Ce résultat suggère que les informations relatives à la structure de l'arène modulent spécifiquement les cellules de lieu, mais pas les cellules directionnelles qui sont fondamentalement contrôlées par les informations idiothétiques.

3.3.2 Interactions fonctionnelles entre les cellules du cortex entorhinal, les cellules directionnelles et les cellules de lieu

Les cellules de lieu et les cellules grilles ne sont qu'à une synapse les unes des autres et les connexions directes que nous avons décrites auparavant permettent facilement d'imaginer de fortes interactions entre ces deux populations. Fyhn et al. (2007) ont observé que le réalignement spatial des cellules grilles coïncidait avec un recodage global des cellules de lieu de CA3 et non avec un recodage fréquentiel, suggérant que les deux populations cellulaires fonctionnent en réseau ou sont modulées conjointement par les mêmes informations sensorielles, du moins lors des processus de recodage spatial. Si le stockage et/ou le rappel des cartes spatiales hippocampiques dépendent des processus de réalignement des cellules grilles, alors leurs perturbations doivent provoquer des déficits de stabilité des représentations hippocampiques dans un environnement donné. Van Cauter et al. (2008) ont testé les effets de lésions du CE sur les cellules de lieu de CA1 et observent que, si les champs d'activité sont présents, leurs tailles et fréquences de décharge sont significativement diminuées. De plus, tous les champs d'activité des cellules du groupe contrôle sont stables en condition standard et suivent la rotation des indices, alors qu'environ la moitié des champs des

cellules du groupe lésé présente un recodage spatial dans les deux conditions, et donc une instabilité (figure 3.13). Le CE n'apparaît donc pas crucial pour générer la représentation spatiale de CA1, mais semble important pour la stabilité de la représentation spatiale hippocampique. Un défaut du processus de reconnaissance de forme peut expliquer ces déficits puisqu'il empêcherait le système hippocampique de réactiver une représentation familière. Il est également possible que les effets d'instabilité soient provoqués par la disparition du système des cellules grilles du CEM. Ces neurones peuvent fournir un système de coordonnées spatiales que les cellules de lieu de CA1 utilisent pour s'ancrer et se stabiliser à un endroit précis de l'environnement. Dans le cas des lésions du CE, le cadre métrique est altéré et la représentation hippocampique devient labile et instable. Enfin, il faut noter que les données de Van Cauter et al. (2008) constituent un argument contre l'hypothèse selon laquelle les cellules de lieu dérivent exclusivement de l'activité des cellules grilles (Solstad et al., 2006).

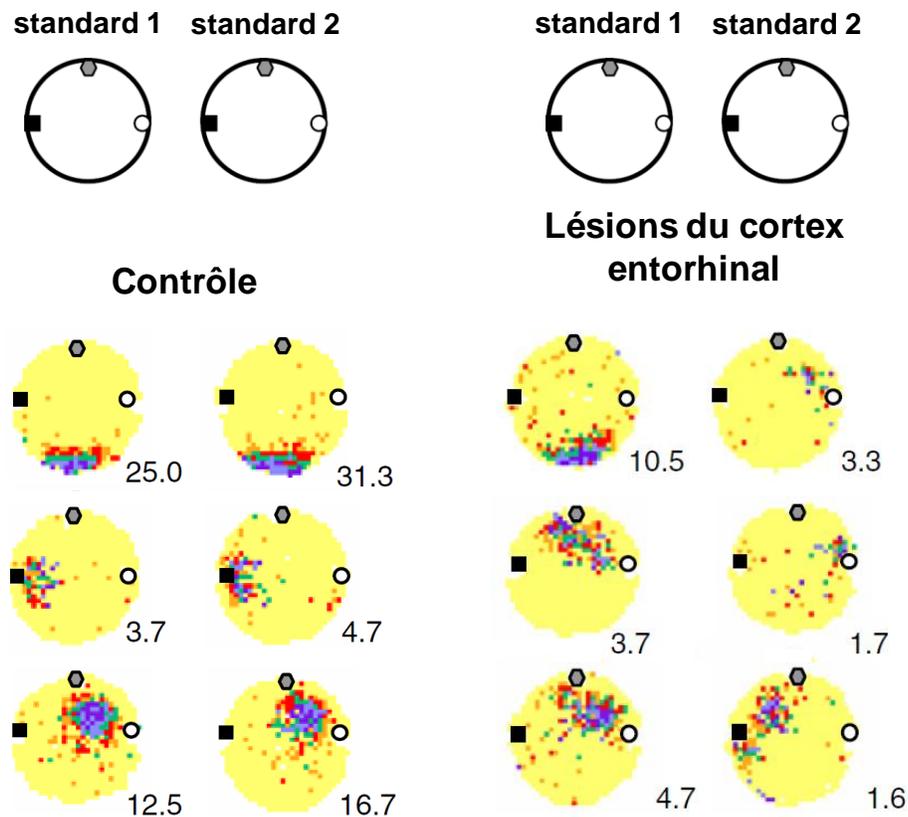


Figure 3.13

EFFETS DES LÉSIONS DU CORTEX ENTORHINAL SUR L'ACTIVITE DES CELLULES DE LIEU.

Cartes d'activité de 3 cellules de lieu enregistrées chez des animaux contrôles (à gauche) et ayant subi des lésions du cortex entorhinal (à droite) au cours de deux sessions identiques. Le pic de fréquence de chaque cellule pour chaque session est reporté. Les champs d'activités des cellules de lieu du groupe contrôle restent stables entre les sessions, alors que les champs d'activités des animaux lésés présentent un recodage spatiale. (d'après *Van Cauter et al., 2008*).

Le CEM contacte directement chaque sous-région de l'hippocampe, et par conséquent le flux des informations sensorielles peut emprunter plusieurs voies pour arriver jusqu'aux cellules de lieu. Afin de comprendre la contribution de ces différentes voies, Brun et al. (2002) ont enregistré des cellules de lieu de CA1 après des déconnexions sélectives avec CA3, ce qui laisse intact les afférences directes de la couche III du CEM vers CA1. Les cellules de lieu présentent des caractéristiques de décharge, de sélectivité spatiale et de stabilité identiques aux animaux contrôles, ce qui suggère que les informations empruntant la voie directe du CE vers CA1 suffisent à établir et stabiliser la décharge spatiale des cellules de lieu de CA1. Toutefois, en testant les mêmes animaux dans une tâche de piscine de Morris, les auteurs observent des déficits pour le rappel en mémoire de la position de la plateforme. Il semble donc qu'un processus mnésique soit mis en jeu, dépendant des informations provenant de CA3 mais ne demandant pas une participation active de la voie directe CE-CA1. Afin de compléter ces résultats, Brun et al. (2008b) réalisent ensuite des lésions de la couche III du CEM, interrompant ainsi les connexions directes du CEM vers CA1. Les paramètres de décharges des cellules de lieu montrent généralement une diminution de leur sélectivité spatiale provoquée par une augmentation de la taille des champs, une dégradation de l'organisation des champs (cohérence spatiale) et une diminution de l'information spatiale véhiculée par la décharge (contenu informatif). Cependant, chez un même rat lésé, la distribution du contenu informatif montre des scores élevés et des scores faibles, suggérant que les lésions ne provoquent pas un dysfonctionnement général mais affectent seulement une partie des cellules de CA1. Il est alors possible que les cellules peu affectées possèdent d'autres entrées sensorielles que les cellules dont l'activité est perturbée. Récemment, Zhang et al. (2013) ont étudié les interactions entre le CEM et l'hippocampe en identifiant quels étaient les neurones du CEM qui projetaient sur l'hippocampe. Grâce à la combinaison des techniques d'électrophysiologie et d'optogénétique, les auteurs observent que l'hippocampe reçoit des connexions directes de tous les types cellulaires enregistrés dans le CEM, à savoir des cellules grilles, directionnelles, conjointes, de bordures, mais également des cellules spatiales non périodiques et des cellules avec aucun corrélat spatial. Une cellule de lieu peut donc recevoir une variété de signaux issus du CEM, et la question de l'intégration et de la sélectivité de ces signaux reste ouverte. De toute évidence, cette convergence confère aux cellules de lieu les possibilités de réponses variées souvent observées.

La boucle entorhino-hippocampique confère aux cellules de lieu la possibilité d'influencer en retour les cellules grilles. Bonnevie et al. (2013) montrent que l'inactivation de l'hippocampe au muscimol (un agoniste des récepteur GABA_A) provoque deux effets sur les cellules grilles : la perte de la structure spatiale en grille, et l'apparition d'une sélectivité directionnelle (figure 3.14). Ces deux modifications sont graduelles, avec un effet maximal après 40 minutes d'inactivation

hippocampique. Des effets plus subtils apparaissent, dont une diminution générale de la fréquence de décharge et une diminution de la puissance du rythme thêta. L'activité hippocampique est donc nécessaire pour la formation des cellules grilles du CEM. Le modèle proposé par Couey et al. (2013) tente d'expliquer cette influence hippocampique. Ils observent tout d'abord, *in vitro*, que les cellules étoilées de la couche II du CEM sont très majoritairement connectées par des interneurons inhibiteurs, et font l'hypothèse que la formation des champs d'activité fasse appel à une action conjointe de ce réseau inhibiteur avec des connexions excitatrices extérieures au CEM. L'hippocampe pourrait fournir l'une de ces excitations qui maintiendrait les potentiels de membrane des neurones étoilés proche du seuil d'excitabilité. D'autres connexions excitatrices modulées par la vitesse et la direction de déplacement modifieraient alors localement le réseau, permettant à chaque cellule grille d'avoir une activité spatiale régulière. Lorsque l'hippocampe est inactivé, l'activité tonique n'est pas maintenue et la décharge spatiale disparaît ou diminue, laissant place aux autres afférences excitatrices, telles que les entrées directionnelles.

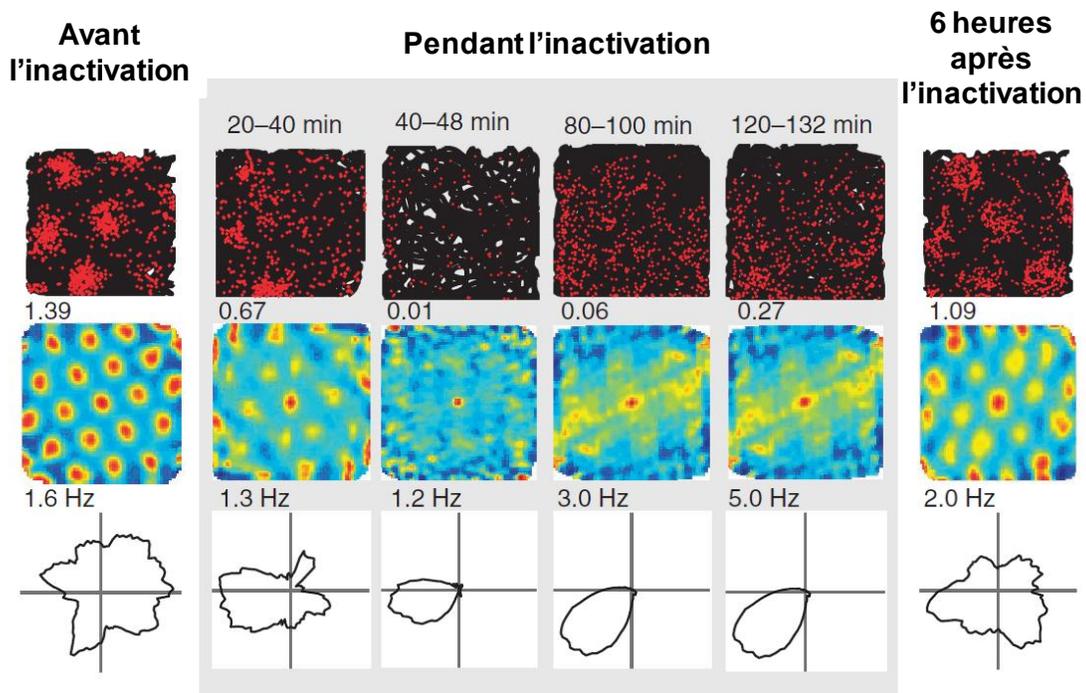


Figure 3.14

Exemple de l'effet de l'inactivation temporaire de l'hippocampe sur l'activité spatiale d'une cellule grille. *De haut en bas* : trajectoire de l'animal (noir) avec la superposition des potentiels d'action (rouge), autocorrélogramme spatial en 2D avec le score de la grille, diagramme polaire représentant l'activité en fonction de la direction. Durant l'inactivation, la cellule grille perd ses caractéristiques de décharges spatiales et acquiert une sélectivité directionnelle. (d'après Bonnevie et al., 2013)

En ce qui concerne les aspects positionnels et directionnels, l'étude du développement des cellules grilles, de lieu et directionnelles au cours du développement du rat permet de comprendre si leurs interactions avec l'environnement sont innées, préconfigurées ou apprises. Langston et al. (2010) et Wills et al. (2010) ont enregistré ces trois types de neurones chez de très jeunes rats et arrivent aux mêmes observations. En comparaison avec l'activité des rats adultes, les cellules directionnelles présentent une activité fonctionnelle mature le jour même où les jeunes rats sont sortis pour la première fois de leur nid pour explorer un environnement (à 2 semaines). Les cellules grilles et les cellules de lieu présentent également des champs d'activité à 2 semaines, cependant leurs caractéristiques spatiales de décharges et leur stabilité ont besoin de se développer jusqu'à 3 semaines pour avoir une activité similaire à celle des animaux adultes. La différence d'évolution de ces activités suggèrent que le système directionnel émerge indépendamment du système positionnel des cellules grilles et de lieu, et que les interactions s'établissent durant les premières explorations des animaux. Il est intéressant de noter que c'est à partir de l'âge de 3 semaines que les rats apprennent efficacement à trouver la position d'une plateforme dans la piscine de Morris à partir de repères visuels distaux, ou d'utiliser une stratégie similaire à l'intégration des trajets pour retourner dans leur nid (Rudy et al., 1987; Brown & Whishaw, 2000; Loewen et al., 2005; Akers et al., 2007), ce qui suggère que le comportement des animaux est lié à l'activité des cellules.

3.3.3 En résumé

Les données électrophysiologiques et lésionnelles montrent que les interactions qui existent entre les cellules grilles, de lieu et directionnelles ne sont généralement pas unidirectionnelles et dépendent des informations disponibles dans l'environnement. Par exemple, certaines lésions du système directionnel affectent le contrôle par les repères distaux des champs d'activité des cellules de lieu, et l'intégrité de l'hippocampe est requise pour que l'activité des cellules directionnelles reste stable lorsque l'animal utilise les informations idiothétiques. Les systèmes positionnels et directionnels sont donc impliqués dans le codage allocentré de l'espace comme dans le codage égocentré. Dans ce réseau, le CEM présente également des interactions avec l'hippocampe, avec une hypothèse dominante selon laquelle l'activité des cellules de lieu dérive de celle des cellules grilles. Cependant, aucune démonstration expérimentale directe ne supporte cette hypothèse. Il paraît évident que la richesse des représentations induites par les cellules de lieu et leurs propriétés ne dépendent pas exclusivement des cellules grilles, ne serait-ce que parce que l'hippocampe peut symboliser plus qu'une information spatiale.

PARTIE II :

CONTRIBUTION
EXPERIMENTALE

Implication du cortex entorhinal médian dans l'estimation de la distance à partir des informations idiothétiques

L'intégration des trajets implique que l'animal calcule en permanence la distance et la direction qui le relie à son point de départ afin de pouvoir y revenir directement. Le cortex entorhinal médian, qui contient les cellules grilles, directionnelles et conjointes (Hafting et al., 2005; Sargolini et al., 2006), est nécessaire pour cette stratégie de navigation (Van Cauter et al., 2012) et ne semble pas être impliqué dans le codage de l'information de direction (Clark & Taube, 2011). J'ai donc émis l'hypothèse que le CEM était spécifiquement impliqué dans le codage de la distance. Afin de confirmer cette hypothèse, j'ai testé la capacité des rats à estimer une distance à partir des informations idiothétiques et j'ai analysé les effets induits par la lésion du CEM. Cependant, cette structure est la principale voie d'entrée de l'hippocampe et les lésions du CEM bloquent les entrées corticales dans une partie de cette structure. Afin d'évaluer l'implication spécifique du CEM dans la tâche d'estimation des distances, un groupe d'animaux ayant subi des lésions de l'hippocampe ont été inclus dans le protocole.

4.1 Matériels et méthodes

4.1.1 Sujets

Vingt-six rats mâles Long Evans (R. Janvier, Le Genest-St-Isles, France) pesant entre 250 à 300g et hébergés (deux par cage) à une température de $20 \pm 2^\circ\text{C}$, en conditions naturelles de lumière et avec de la nourriture et de l'eau *ad libitum*, ont été manipulés quotidiennement pour les habituer à l'homme avant l'expérience. Toutes les règles d'éthique française et européennes ont été respectées.

4.1.2 Chirurgie

Lésions du cortex entorhinal médian

Les rats sont anesthésiés par une injection intra-musculaire d'un mélange de médétomidine (0.25 mg/kg) et de kétamine (75 mg/kg) et placés dans un appareil stéréotaxique. Le scalp est incisé, puis la peau et les muscles sont rétractés, permettant ainsi la mise à nu de l'os du crâne. Des trous au niveau de l'os sont effectués aux coordonnées stéréotaxiques utilisées pour les lésions (Van Cauter et al., 2012). Les lésions bilatérales du cortex entorhinal médian (CEM) sont réalisées avec une solution de N-méthyl-D-Aspartate (NMDA, SIGMA) (0.12M) dissout dans du tampon phosphate salin (pH 7.4) (Steffenach et al., 2005). La solution est injectée à un débit de $0.05\mu\text{L}/\text{min}$ via une canule reliée par un tube flexible à une seringue Hamilton ($10\mu\text{L}$). Trois injections sont effectuées dans chaque hémisphère avec les volumes et coordonnées suivantes : $0.2\mu\text{L}$ de NMDA à AP = -7.5 mm, ML = ± 4.6 mm ; $0.35\mu\text{L}$ de NMDA à AP = -8.2 mm, ML = ± 4.7 mm et $0.25\mu\text{L}$ de NMDA à AP = -8.8 mm, ML = ± 4.8 mm. Les coordonnées dorso-ventrales de chaque point de lésion sont obtenues en descendant la canule jusqu'à ce qu'elle effleure le plancher du cerveau (calvarium) puis en la remontant de 1 mm (Cho & Kesner, 1996). Cette procédure nous permet de léser l'ensemble du CEM puisqu'il suit la courbure du calvarium au niveau postérieur. Les rats SHAM-CEM reçoivent le même traitement avec des injections de Chlorure de Sodium (NaCl à 0.9%) à la place de la solution de NMDA. Après l'opération, chaque animal reçoit un traitement postopératoire constitué d'un antibiotique (tétramycine : 60 mg/kg en sous-cutanée), et d'un analgésique (tolfédine : 0,04 ml en sous-cutanée). La période de récupération dure une semaine pendant laquelle les animaux sont nourris *ad libitum*.

Lésions de l'hippocampe dorsal

Les lésions bilatérales de l'hippocampe dorsal (HPC) ont été réalisées par une solution d'acide iboténique (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) dissout dans du tampon phosphate salin (pH 7.4) à 10mg/ml, et injecté à un débit de 0.1µL/min (Jarrard, 1989). Dix points d'injections sont effectués pour chaque hippocampe avec les volumes et coordonnées présentés dans le tableau suivant (Langston & Wood, 2010) :

AP (mm)	ML (mm)	DV (mm)	Volume d'acide iboténique (µl)	AP (mm)	ML (mm)	DV (mm)	Volume d'acide iboténique (µl)
2.4	±1	3.0	0.05	4.0	±2.6	2.8	0.05
3.0	±1.4	2.1	0.05	4.0	±3.7	2.7	0.10
3.0	±1.4	2.9	0.05	4.9	±3.9	3.5	0.05
3.0	±3.0	2.7	0.10	5.9	±4.3	3.9	0.10
4.0	±2.6	1.8	0.05	5.9	±5.1	4.5	0.08

Les rats SHAM-HPC reçoivent le même traitement avec des injections de Chlorure de Sodium (NaCl à 0.9%) à la place de la solution d'acide iboténique.

4.2.3 Histologie

A la fin des expériences, tous les rats reçoivent une dose létale de pentobarbitale et subissent une perfusion intracardiaque d'une solution de NaCl (0.9%) puis d'une solution de formaldéhyde (4%). Les cerveaux sont récupérés, placés dans une solution de sucrose à 30% pendant 72 heures puis congelés. L'utilisation d'un cryostat permet de réaliser des coupes coronales de 30 µm qui sont colorées au crésyl violet et montées entre lames et lamelles avec du Di-N-Butyle Phtalate Xylène (DPX). Sur chaque coupe, l'étendue des lésions est examinée au microscope puis quantifiée en calculant la surface du tissu lésé. Le volume total lésé est obtenu en multipliant la surface par la distance entre les coupes, puis exprimé en pourcentage de la structure.

4.2.4 Procédure expérimentale

Dispositif expérimental

Le dispositif est une allée droite de 12 cm de large, 180 cm de long avec des murs blancs de 15 cm de haut et placée 70 cm au dessus d'un plancher infrarouge (figure 4.1). Le sol de l'allée est transparent afin de permettre la capture des déplacements des animaux par une caméra CCD munie

d'une pastille infrarouge et montée au-dessus du dispositif. Deux parois blanches sont placées dans l'allée à une distance de 120 cm et en bloquent les extrémités. Sur l'une des parois latérales est fixée une petite coupelle dans laquelle une canule déverse des gouttes de lait sucré. L'expérimentateur délivre des volumes de 0.01 mL de lait sucré à l'aide d'une seringue reliée à la canule *via* un tube flexible. Afin de contrôler au maximum les informations allothétiques, 1- l'allée est remplie d'un fond d'eau pour répartir sur tout le dispositif les traces olfactives, 2- une radio FM placée à côté de la caméra diffuse de la musique afin de masquer les éventuels indices sonores provenant du laboratoire et 3- des rideaux opaques (hauteur = 2.5 m) placés autour du dispositif permettent d'isoler visuellement l'allée du reste de la salle expérimentale.

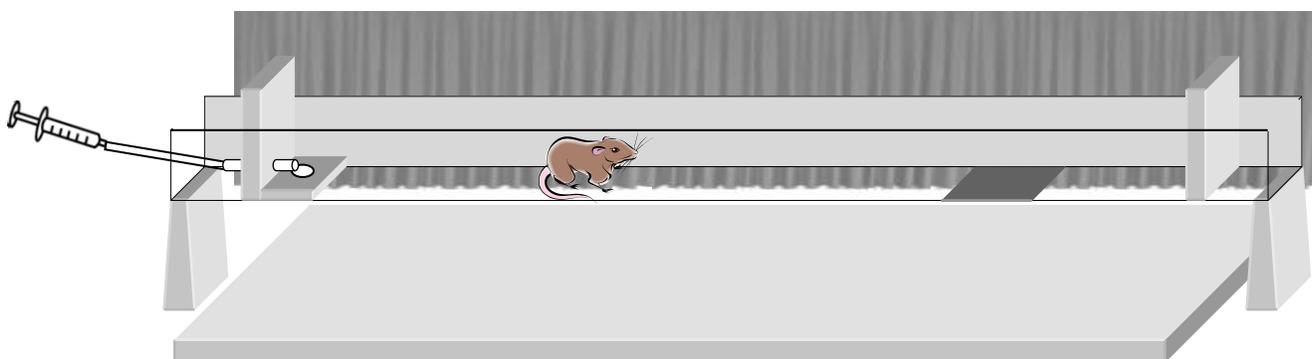


Figure 4.1

Schéma de l'allée linéaire avec le dispositif de distribution de la goutte de lait sucré sur le mur de gauche. La plateforme placée sur le dispositif est l'indice tactile qui sera utilisé dans le protocole expérimental.

Protocole expérimental

Pré-lésions

Les animaux sont tout d'abord familiarisés avec le couloir pendant 3 jours. Ensuite, durant une semaine, les rats apprennent à aller jusqu'à un indice tactile placé à 30 cm, 60 cm ou 90 cm, puis à revenir afin d'obtenir une goutte de lait sucré. Cet indice est une plateforme de plexiglas claire longue de 15 cm posée sur le sol de l'allée. Chaque animal doit effectuer 15 aller-retour à une distance donnée ou est retiré du dispositif après 5 minutes. Les rats sont testés sur les 3 distances (30, 60 et 90 cm) une fois par jour. Ensuite, pendant une période d'un mois, les animaux apprennent à enchaîner pour chaque distance une session de référence (en présence de la plateforme) avec une session test dans laquelle la plateforme est retirée. Pendant la session test, les animaux doivent effectuer 15 aller-retour à la même distance que la session de référence ou sont retirés du dispositif après 5 minutes. Tout le protocole se déroule à la lumière.

Post-lésions

Les animaux sont ensuite répartis sur la base de leur performance (cf analyse des résultats) dans trois groupes expérimentaux : dix rats dans le groupe ayant des lésions bilatérales du cortex entorhinal médian (CEM), huit rats dans le groupe ayant des lésions bilatérales de l'hippocampe dorsal (HPC), et huit rats dans le groupe contrôle (quatre dans le groupe SHAM-CEM et quatre dans le groupe SHAM-HPC). Une semaine après l'opération, les animaux sont testés pendant 6 jours dans le même protocole décrit auparavant (session de référence + session test) mais à **l'obscurité totale** (figure 4.2). Au total, chaque animal aura réalisé pour chaque distance 6 sessions de référence avec les 6 sessions test associées.

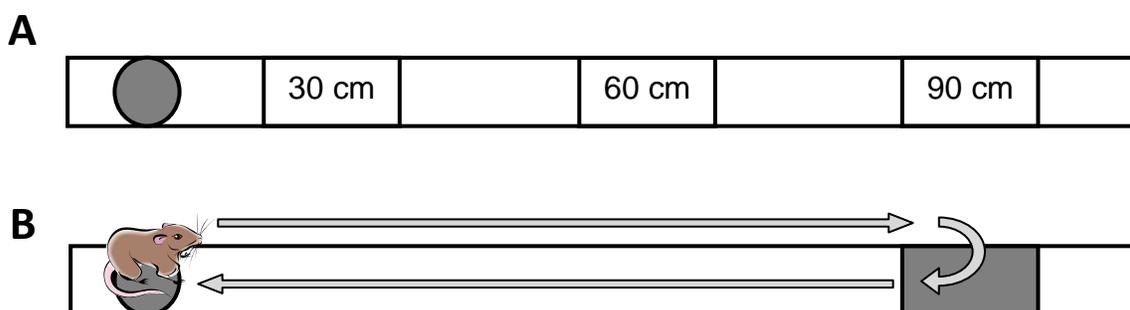


Figure 4.2

PROCEDURE EXPERIMENTALE.

A- représentation schématique des 3 distances à laquelle tous les animaux seront entraînés puis testés.

B- exemple schématique de la tâche que les animaux doivent effectuer pour la distance de 90 cm.

Analyse des données

Performance des animaux en pré-lésions

Afin d'estimer la performance des animaux, nous comptabilisons tous les aller-retour des sessions de référence (avec la plateforme) et test (sans la plateforme) du dernier jour de la période de pré-lésions et les classons en essais corrects s'ils sont effectués à la bonne distance et en essais incorrects si le rat effectue son demi-tour à une mauvaise distance. Puis pour chaque condition de distance le pourcentage d'essais corrects est calculé. Une ANOVA à un facteur permet de comparer les performances des animaux sur les 3 distances durant la session de référence et la session test.

Performance des animaux en post-lésions

Le pourcentage de réponses correctes durant les sessions de référence et les sessions test sont calculés comme décrits auparavant. Les pourcentages obtenus pour chaque groupe et à chaque condition de distance durant les 6 jours sont moyennés et comparés par une ANOVA à mesure répétées.

Distance moyenne parcourue en post-lésions

Le logiciel ViewPoint (ViewPoint Behavior Technology, LYON, France) digitalise et fournit par session les coordonnées du trajet de l'animal au cours du temps. Un programme Matlab a été élaboré pour extraire de ces coordonnées les distances auxquelles l'animal a effectué un demi-tour pour revenir chercher la récompense. L'ensemble de ces distances inclut les essais corrects et incorrects. Nous obtenons par animal une distribution de toutes les distances parcourues pour chaque condition (30 cm, 60 cm et 90 cm). Afin de calculer une distance moyenne, nous avons tout d'abord ajusté sur chaque distribution une courbe gaussienne et nous avons extrapolé la moyenne et la déviation standard (SD). L'équation suivante a été utilisée :

$$f(x) = \frac{1}{SD \sqrt{2\pi}} \times e^{-\frac{(x-\text{moyenne})^2}{2SD^2}}$$

Les valeurs ont été moyennées pour chaque animal, ce qui donne huit distances parcourues et huit déviations standard par condition pour le groupe SHAM et HPC, et dix valeurs par condition pour les rats CEM. Après avoir vérifié la normalité des données par un test de Kolmogorov Smirnov, une ANOVA à un facteur a été utilisée pour comparer les distances moyennes des 3 groupes pour chaque condition.

Afin d'analyser si la précision avec laquelle les animaux reproduisent les distances est la même dans les 3 conditions, nous avons construit pour chaque animal un graphique en nuage de points représentant la variation de la SD à chaque condition de distance. Nous avons calculé la régression linéaire entre les SD et les distances et extrait la valeur de la pente correspondante. Une ANOVA à mesures répétées compare la SD des 3 groupes dans les 3 conditions et une ANOVA à un facteur compare la pente de régression linéaire entre les groupes.

4.2 Résultats

4.2.1 Histologie

La figure 4.3 représente la reconstruction des lésions du CEM et de l'hippocampe. L'étendue minimale et maximale est représentée en gris foncé et gris clair respectivement. Les lésions du CEM sont assez bien délimitées mais peuvent s'étendre au parasubiculum pour certains animaux. L'étendue des lésions couvre jusqu'à 35% du CEM, une proportion relativement similaire à celle des lésions dans l'étude de Steffenach et al. (2005). Au niveau de l'hippocampe, les lésions sont

relativement bien circonscrites à sa partie dorsale et peuvent recouvrir de 50% à 90% de tout l'hippocampe dorsal. Un seul animal présente une lésion couvrant seulement 20% de tout l'hippocampe dorsal.

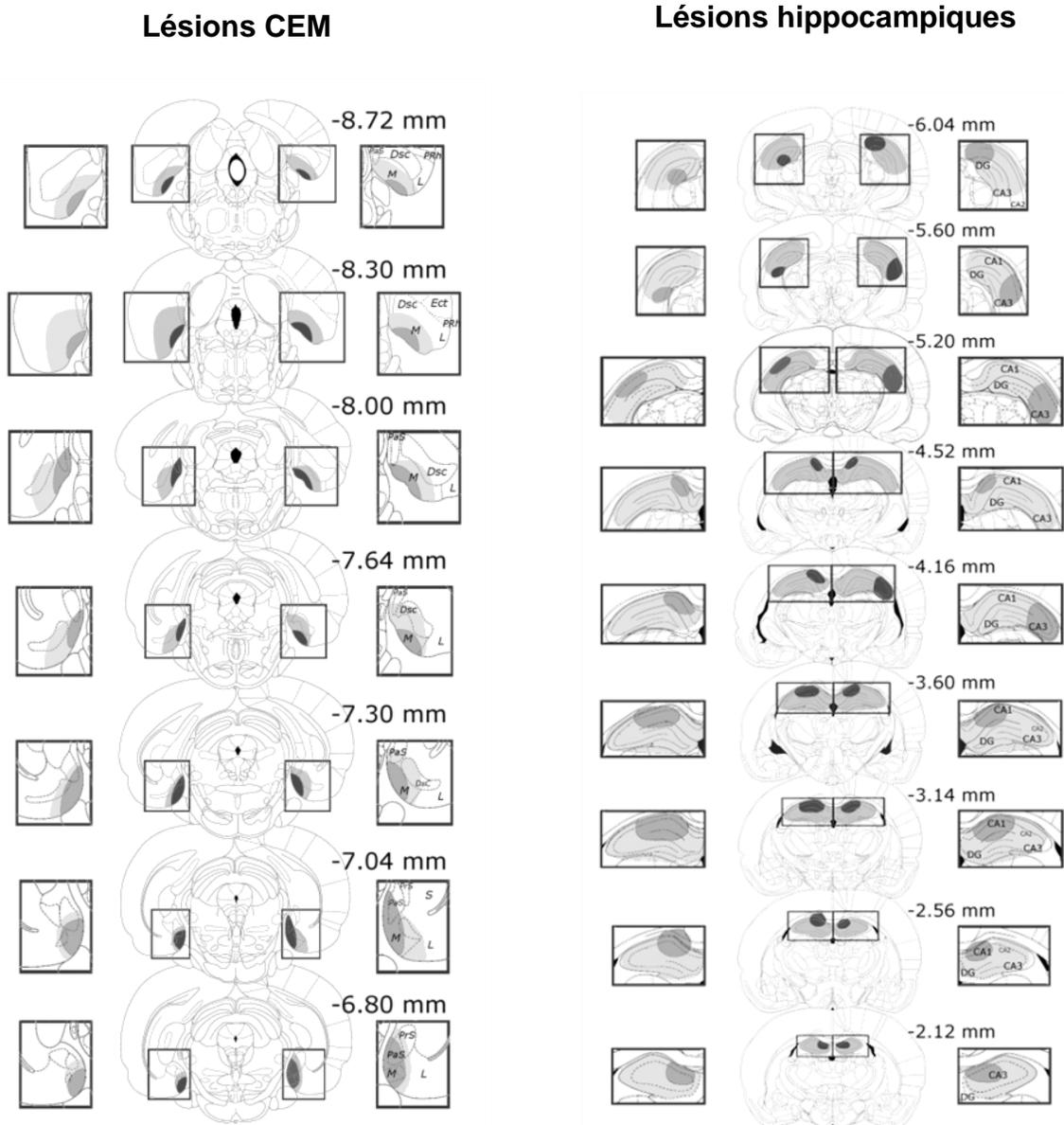


Figure 4.3

Sections coronales (adaptées de Paxinos & Watson, 2004), à différents niveaux antéro-postérieurs (en mm par rapport au Bregma) représentant les lésions les plus étendues (en gris foncé) et les moins étendues (en gris clair) du cortex entorhinal médian et de l'hippocampe dorsal pour tous les animaux.

Abréviations : M, cortex entorhinal médian ; L, cortex entorhinal latéral ; S, subiculum ; PaS, parasubiculum ; Prs, presubiculum ; PRh cortex postérieur ; Dsc, lamina dissecans du cortex entorhinal ; Ect, cortex entorhinal ; DG, gyrus denté ; CA1/CA2/CA3, corne d'ammon 1, 2 et 3.

4.2.2 Performance des animaux en pré-lésions

La figure 4.4 montre la performance des animaux pendant la session de référence et la session test du dernier jour de la période de pré-lésions. Les animaux montrent de très bonnes performances durant la session de référence pour les trois conditions de distance (ANOVA à un facteur : $F(2,75) = 1.33$; *NS*). En revanche, durant la session test, le pourcentage de réponses correctes diminue significativement dans les conditions de 60 et 90 cm (ANOVA à un facteur : $F(2,75) = 31.75$; $p < 0.05$; tests post-hoc (Bonferroni), 30 cm vs 60 cm, $p < 0.05$; 30 cm vs 90 cm, $p < 0.05$; 60 vs 90 cm, $p < 0.05$). Cette baisse des performances en fonction de la distance est cohérente avec l'hypothèse que l'utilisation des informations idiothétiques accumule des erreurs avec la longueur du trajet.

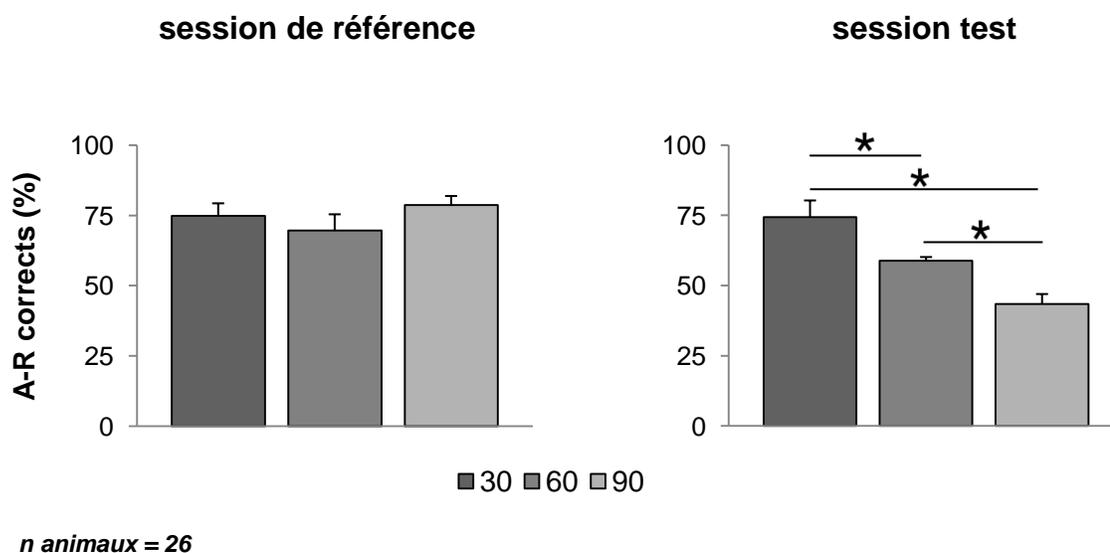


Figure 4.4

Pourcentage moyen des allers-retours corrects \pm ESM à la dernière session de référence et à la dernière session test de la période pré-lésions. Comparaison, ANOVA à un facteur et test post-hoc (Bonferroni), * $p < 0.05$

4.2.3 Performance des animaux en post-lésions

La figure 4.5 illustre les trajets allers-retours d'une session de référence et d'une session test représentatives effectuées à une distance de 60 cm par un animal de chaque groupe.

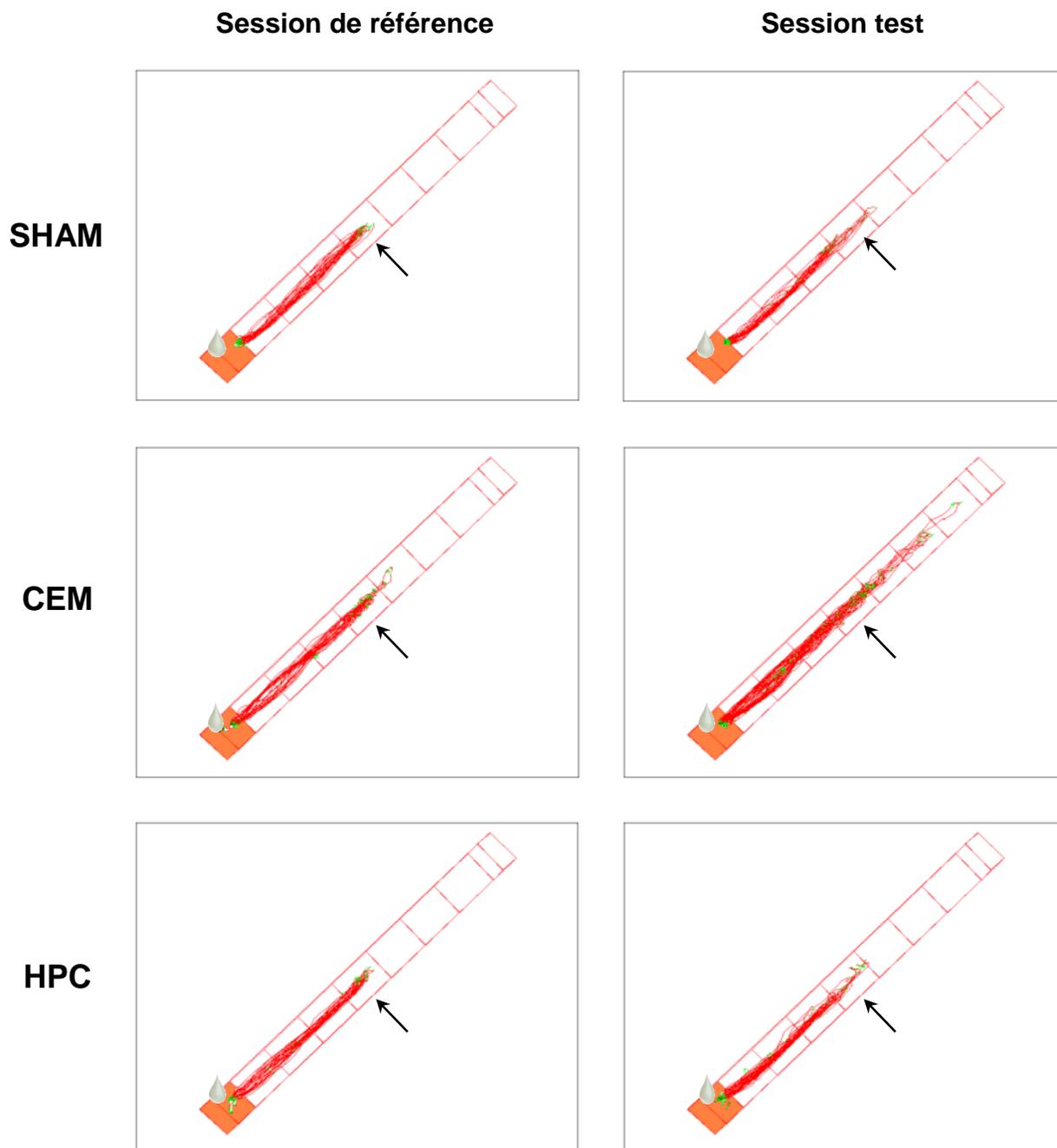


Figure 4.5

Exemples de trajectoires représentatives des allers-retours pour les groupes SHAM, CEM et HPC. L'allée est divisée en zones d'intérêt de 15 cm à partir de la zone de renforcement coloriée en orange. La flèche indique la distance de 60 cm à laquelle les animaux doivent tourner. Les trajets sont représentés par les traits pleins rouges pour les vitesses de déplacement supérieures à 4 cm/sec et verts pour les vitesses inférieures à 4 cm/sec.

Phase de référence

Les 3 groupes montrent des performances relativement similaires pendant la phase de référence (figure 4.6). Cependant, l'ANOVA à mesures répétées met en évidence un effet groupe ($F(2,153)=9.42, p < 0.05$), un effet distance ($F(2,206) = 3.06, p < 0.05$) et aucune interaction ($F(4,206) = 0.81, NS$). Les tests post-hoc (Bonferroni) montrent une différence significative entre les rats HPC et les animaux SHAM et CEM ($p < 0.05$).

Phase de test

Les 3 groupes montrent des performances similaires à la condition 30 cm, tandis que la performance des rats CEM diminue aux deux autres conditions (figure 4.6). L'ANOVA à mesures répétées montre un effet groupe ($F(2,153) = 3.56, p < 0.05$), un effet distance ($F(2,306)=71.67, p < 0.05$) et une interaction ($F(4,306)=13.45, p < 0.05$). Les tests post-hoc (Bonferroni) montrent qu'à 60 cm les animaux CEM sont différents des animaux HPC et SHAM ($p < 0.05$).

Ces données indiquent que les lésions du CEM et non de l'hippocampe provoquent des déficits pour estimer une distance. De plus, comme pour les performances observées en pré-lésions, tous les groupes d'animaux présentent une diminution de leur performance quand la distance à estimer s'agrandit.

La corrélation entre le pourcentage de la structure lésée et celui des performances a été calculée pour les animaux CEM afin de tester l'effet de l'étendue des lésions sur l'intensité des déficits observés. Le test des Rangs de Spearman ne montre aucune corrélation entre les performances et l'étendue des lésions (données non présentées).

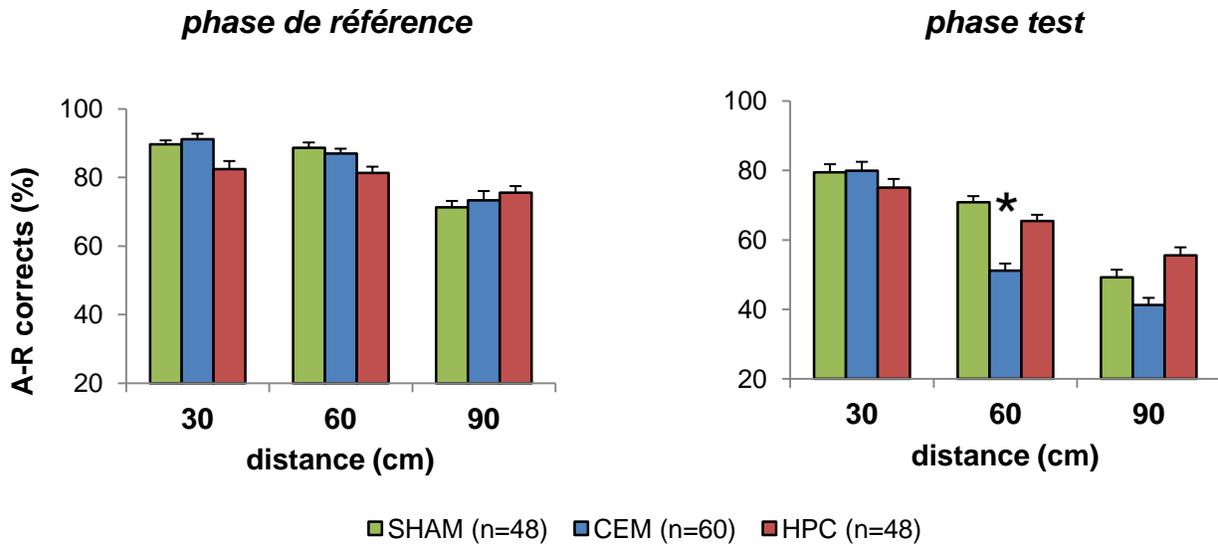


Figure 4.6

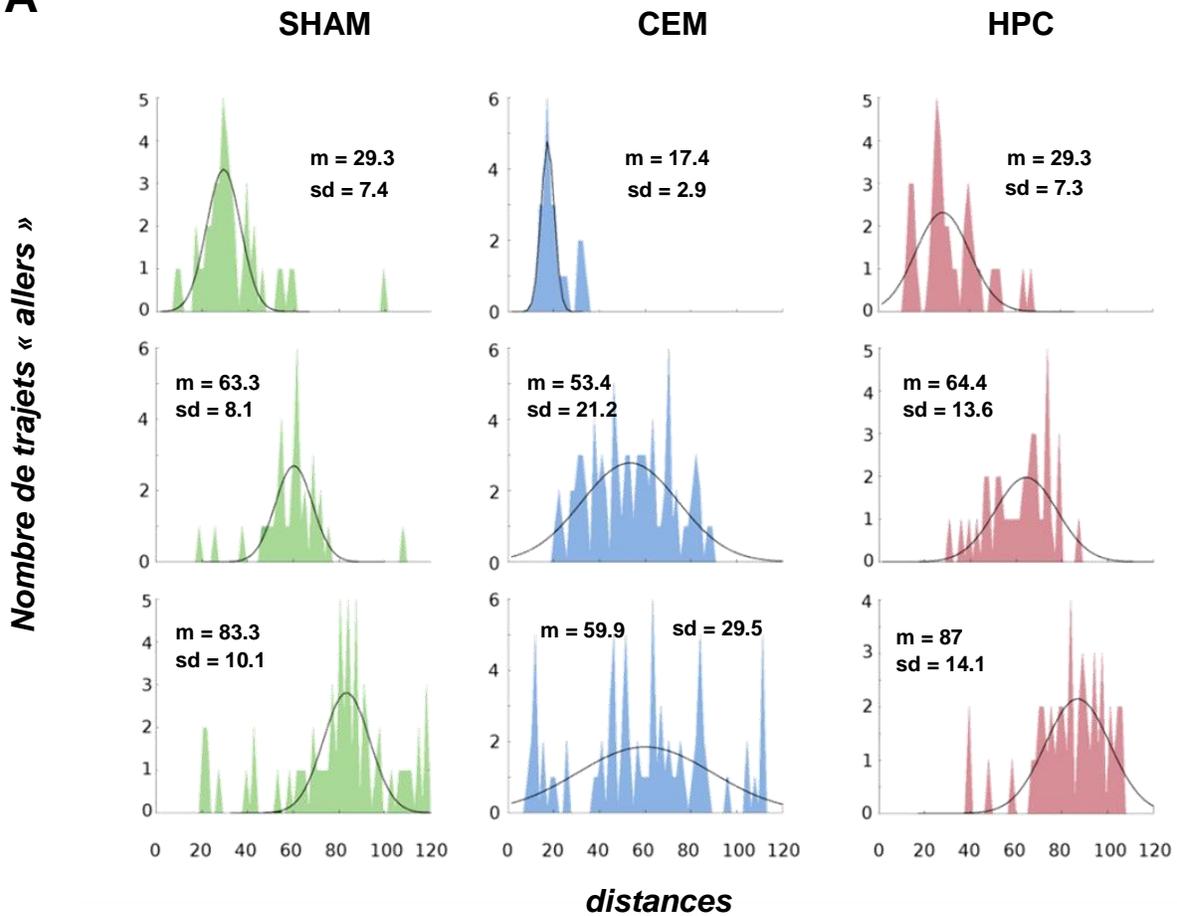
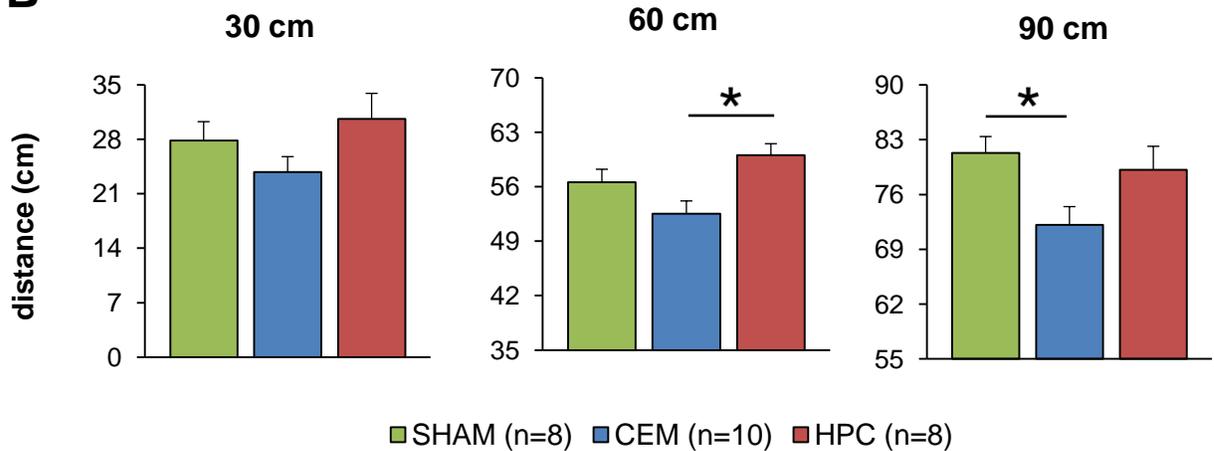
Pourcentage moyen d'allers-retours corrects (A-R) \pm ESM pour la phase de référence et la phase test des rats contrôles (SHAM), ayant des lésions du cortex entorhinal médian (CEM) ou de l'hippocampe (HPC) aux distances de 30 cm, 60 cm et 90 cm. Comparaison entre les groupes, tests post-hoc de Bonferroni, * $p < 0.05$.

4.2.4 Distance parcourue en post-lésions

La figure 4.7A montre un exemple représentatif de la distribution des distances parcourues par un animal de chaque groupe dans chacune des conditions. Sur cette distribution est superposée la courbe gaussienne ajustée et les valeurs des moyennes et des SD sont indiquées.

La figure 4.7B présente la moyenne des distances parcourues pour chaque groupe d'animaux par condition. Pour tous les groupes, ces distances sont inférieures à la distance à reproduire dans les conditions 60 cm et 90 cm, ce qui s'explique par le fait que les essais incorrects ont été analysés avec les essais corrects. Ces données suggèrent que les erreurs d'estimation de tous les animaux sont caractérisées par le même phénomène : soit ils sous-estiment la distance à reproduire, soit ils surestiment la distance qu'ils ont parcourue. Le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov sur les distances moyennes montre que la distribution des valeurs suit une loi normale pour tous les groupes et toutes les conditions. Une ANOVA à un facteur ne révèle aucun effet groupe à 30 cm ($F(2,22) = 1.86$, *NS*) et un effet groupe à 60 cm ($F(2,23) = 6.16$, $p < 0.05$) et 90 cm ($F(2,23) = 3.83$, $p < 0.05$). Les tests post-hoc (Bonferroni) montrent que les animaux CEM sont différents des animaux SHAM et HPC (condition 60 : SHAM vs HPC, *NS* ; SHAM vs CEM, *NS* ; HPC vs CEM, $p < 0.05$) (condition 90 : SHAM vs HPC, *NS* ; SHAM vs CEM, $p < 0.05$; HPC vs CEM, *NS*).

Ces résultats indiquent **que les lésions du CEM induisent un déficit d'estimation des distances.**

A**B****Figure 4.7**

A- Distribution des distances effectuées par un animal de chaque groupe et dans chaque condition. Le trait plein représente la courbe gaussienne ajustée sur les distributions. Pour chaque exemple sont reportées la distance moyenne (m) et la déviationstandard (sd) extrapolées de la courbe gaussienne ajustée.

B- Distances moyennes parcourues par les animaux SHAM, CEM et HPC à 30 cm, 60 cm et 90 cm \pm E.S.M. Comparaison entre les groupes, test post-hoc de Bonferroni, * $P < 0.05$.

4.2.5 Déviation standard en post-lésions

La déviation standard moyenne donne une mesure de la précision du codage de la distance. Une déviation standard proche de zéro indique que les animaux reproduisent la distance à parcourir avec une bonne précision, et plus la valeur est haute, moins les animaux sont précis. La figure 4.8A montre que les déviations moyennes augmentent avec la distance à reproduire pour les animaux SHAM et CEM, ce qui suggère que ces animaux sont moins précis à mesure que la distance augmente. Le groupe HPC semble avoir un profil particulier où les déviations standard moyennes n'augmentent pas en fonction de la distance. Toutefois, une ANOVA à mesures répétées ne confirme pas cet effet puisqu'elle ne révèle aucun effet groupe ($F(2,22) = 1.23$, *NS*), aucune interaction ($F(4,44) = 1.27$, *NS*), mais un effet distance ($F(2,44) = 11.33$, $p < 0.05$). Les tests post-hoc (Bonferroni) montrent que la condition 30 cm est différente de 60 cm et 90 cm (30 cm vs 60 cm, $p < 0.05$; 30 cm vs 90 cm, $p < 0.05$; 60 cm vs 90 cm, *NS*) (le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov sur les déviations standard moyennes montre une distribution normale des valeurs de chaque groupe et pour chaque condition). Ces résultats indiquent que tous les groupes estiment moins précisément les distances de 60 cm et 90 cm par rapport à la condition 30 cm.

La figure 4.8B montre que la régression linéaire entre la SD et les distances est proche de zéro pour les animaux HPC, cependant, une ANOVA à un facteur ne révèle aucune différence entre les groupes ($F(2,22) = 2.87$, *NS*) (le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov des pentes montre que la distribution des valeurs suit une loi normale pour chaque groupe).

L'ensemble de ces résultats indique que les trois groupes d'animaux sont moins précis pour estimer les distances de 60 cm et 90 cm. Ainsi, les erreurs qui s'accumulent tout au long du trajet diminuent la précision du codage de la distance chez tous les animaux. Bien que les données ne soient pas significatives, le profil des résultats des animaux HPC semblent être différents des deux autres groupes.

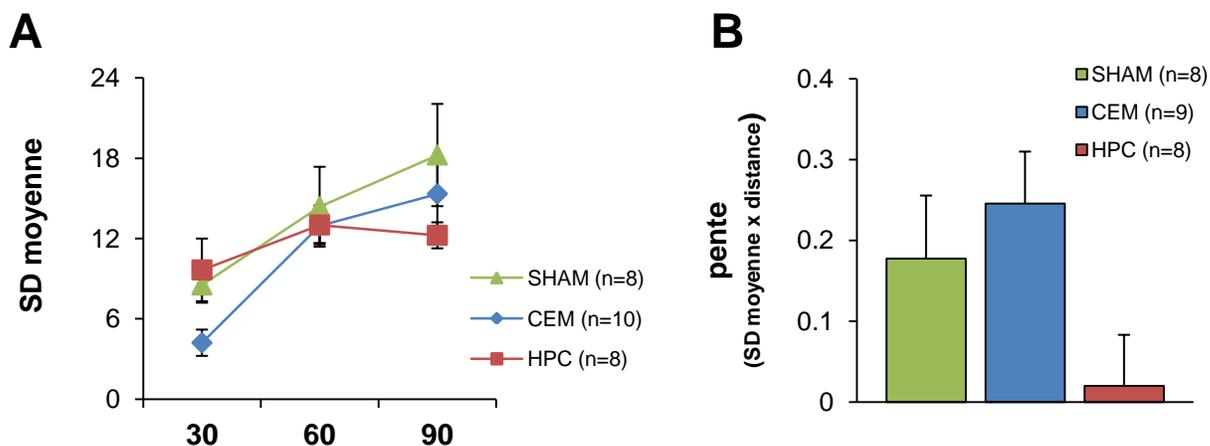


Figure 4.8

A : Déviations standard (SD) moyennes des distances parcourues pour les animaux SHAM, CEM et HPC à 30 cm, 60 cm et 90 cm \pm E.S.M.

B : Pente moyenne correspondante à la droite de régression linéaire des déviations standard moyennes des 3 distances dans l'ordre 30 cm, 60 cm et 90 cm pour les groupes d'animaux SHAM, CEM et HPC.

4.3 Discussion

Dans notre expérience, nous montrons que les lésions du cortex entorhinal médian provoquent des déficits d'estimation des distances à partir des informations idiothétiques. Ces déficits se traduisent par une baisse des performances des animaux lésés et des distances parcourues plus courtes. Ce dernier déficit peut s'expliquer soit par une sous-estimation des distances à reproduire, soit par une surestimation des distances parcourues. Puisque les animaux ont appris la tâche avant les lésions, les distances à reproduire ont été correctement acquises par les animaux CEM. Nous pouvons donc supposer que les déficits d'estimation des distances sont dus à une surestimation des distances parcourues.

Les bonnes performances des animaux CEM à 30 cm proviennent du fait que cette distance est petite et correspond presque à un demi-tour du rat sur lui-même, ce qui n'implique pas nécessairement d'estimer une distance. A 60 cm, les animaux CEM présentent des différences de performance et d'estimation des distances par rapport aux deux autres groupes, et à 90 cm, il est possible que les déficits de performance des rats lésés soient masqués par le fait que tous les groupes d'animaux accumulent des erreurs avec la longueur de la distance à reproduire. Cependant, l'analyse des distances parcourues montrent que même à cette distance, les animaux CEM estiment moins bien les distances. Au regard de ces données, nous pouvons supposer que le CEM est

impliqué dans les processus de codage des distances nécessaires à la stratégie d'intégration des trajets.

Jusqu'à présent des déficits d'intégration des trajets ont été observés suite à des lésions du CEM ou de l'hippocampe (Whishaw & Gorny, 1999; Van Cauter et al., 2012), néanmoins aucune étude n'a pu mettre en évidence la contribution spécifique du CEM. Notre expérience est la première qui étudie l'une des composantes de l'intégration des trajets, la « distance », et il est intéressant de constater que les lésions de l'hippocampe n'ont pas d'effet sur les capacités des animaux à estimer une distance. Si l'on considère ces résultats, le CEM se dissocie fonctionnellement de l'hippocampe en véhiculant spécifiquement une information de distance reposant sur l'intégration des informations idiothétiques. Ceci est cohérent avec le travail récent de Winter et al. (2013) qui s'est intéressé aux effets de lésions du CEM et de l'hippocampe sur l'activité exploratoire des animaux. L'organisation de cette exploration possède des caractéristiques cinématiques et topographiques qui dépendent de l'utilisation des informations allothétiques ou idiothétiques. Ces caractéristiques permettent également de dissocier les trajectoires d'exploration des trajectoires de retour au nid. Les auteurs observent alors que les animaux lésés au niveau du CEM ont un déficit pour estimer les distances à partir des informations idiothétiques dans ces trajectoires retours, alors que les lésions de l'hippocampe provoquent des erreurs d'angles et de distances. Cette différence implique que les lésions du CEM n'altèrent pas le traitement des informations directionnelles dans le processus d'intégration des trajets, ce qui est cohérent avec les travaux de Clark & Taube (2011). Tous ces résultats confirment que le CEM a une fonction spécifique dans l'intégration des trajets, et suggèrent l'hypothèse selon laquelle l'information de distance soit codée au niveau du cortex entorhinal médian puis intégrée au niveau de l'hippocampe avec l'information directionnelle. Dès lors, les lésions du CEM ou de l'hippocampe altèrent la stratégie d'intégration des trajets puisque dans le premier cas, les distances ne peuvent plus être estimées, et dans le deuxième cas, l'information de distance ne peut plus être associée avec celle de direction. Ainsi, le CEM et l'hippocampe se dissocieraient par des opérations différentes dans les processus qui sous-tendent l'intégration des trajets.

Enfin, nous noterons également que nos résultats sont cohérents avec l'hypothèse que l'intégration des informations idiothétiques accumule des erreurs, ce qui s'est traduit par une diminution de la précision du codage de la distance en fonction de la longueur du trajet. Il est intéressant de noter que les animaux hippocampo-lésés semblent avoir un profil différent des animaux contrôles ou lésés au niveau du CEM (résultats non significatifs). En effet, la déviation standard ne semble pas augmenter en fonction de la distance, suggérant le fait que si les lésions de l'hippocampe induisent un déficit, il n'est pas dû à une mauvaise estimation des distances. Il est

difficile de formuler des hypothèses sur la base de nos résultats et des expériences ultérieures sont nécessaires pour caractériser ces déficits. Toutefois, au cours de l'expérience j'ai observé le comportement des animaux HPC et j'ai remarqué qu'ils avaient tendance à se rendre aux trois distances apprises durant les sessions tests, indépendamment de la distance apprise dans la session de référence. Ce comportement n'était évident que durant les tous premiers essais, ce qui explique pourquoi il n'est pas observé sur la distribution des distances parcourues. Sur ce constat, nous pouvons faire l'hypothèse d'un déficit de mémoire à court terme chez les animaux HPC, qui serait compensé au cours de la session par la mémoire à long terme. Pour tester cette hypothèse, il serait intéressant d'effectuer le même protocole avec des délais entre les sessions tests et les sessions de référence et/ou de réaliser des inactivations de l'hippocampe juste avant les sessions tests.

Influence du système vestibulaire sur les oscillations thêta du cortex entorhinal médian

Dans l'étude précédente, nous avons montré que le cortex entorhinal médian était impliqué dans le codage de la distance à partir des informations idiothétiques. Les données électrophysiologiques appuient ce lien entre le CEM et les signaux idiothétiques puisque la décharge spatiale régulière des cellules grilles est maintenue à l'obscurité et modulée par la vitesse de déplacement des animaux (Hafting et al., 2005; Sargolini et al., 2006). Les potentiels de champs locaux du CEM montrent un rythme thêta dont la fréquence est étroitement corrélée avec les propriétés d'espacement des champs d'activité des cellules grilles (Brun et al., 2008b) suggérant un lien entre l'activité thêta et le codage spatial dans le CEM. De plus, ce rythme thêta est également modulé par la vitesse des animaux (Hafting et al., 2008) ce qui indique qu'il est lui aussi influencé par les informations idiothétiques.

Le système vestibulaire étant l'une des principales sources d'informations idiothétiques, nous avons émis l'hypothèse que l'activité du CEM était sous l'influence des informations vestibulaires. Nous avons étudié l'effet d'une inactivation temporaire du système vestibulaire périphérique sur l'activité thêta du CEM. De nombreux tests ont été conduits durant ma thèse afin de mettre en place le protocole, et les données qui ont été recueillies sont des données préliminaires, mais dont le nombre est toutefois suffisant pour avoir une idée des effets produits.

5.1 Matériels et méthodes

5.1.1 Sujets

Douze rats mâles Long Evans de 250 à 300 g ont été utilisés et mis dans les mêmes conditions que le protocole du chapitre 5. Tous les rats ont été manipulés quotidiennement, puis soumis à une privation alimentaire contrôlée pour atteindre 85% de leur poids *ad libitum*. Huit rats ont été utilisés pour la mise en place du protocole et quatre rats ont été utilisés pour l'expérience.

5.1.2 Enregistrement des potentiels de champs locaux

Fabrication des plots d'électrodes

La technique pour la fabrication des plots est celle décrite par Kubie (1984) (figure 5.1). Un faisceau de 4 tétrodes est inséré dans une canule guide ($\varnothing = 0.4$ mm, L = 18 mm) qui est elle-même soudée à la fiche centrale d'un connecteur rectangulaire de 2x9 trous de type Millmax. Chaque tétrode est composée de 4 fils de Nickel-Chrome gainés ($\varnothing = 40$ μm) qui ont été torsadés et dont les extrémités ont été dénudées puis insérées chacune dans 4 fiches mâles consécutives du connecteur. L'ensemble des fils reliés aux connecteurs Millmax et les soudures sont recouverts d'une couche d'acrylamide. Trois vis, protégées par un manchon de nylon (L = 10 mm) sont disposées en triangle autour du connecteur. L'assemblage final des vis et du connecteur se fait grâce à de l'acrylamide, et l'extrémité des électrodes est coupée de façon à ce qu'elles dépassent de la canule de 1,5 mm. Grâce aux vis, insérées dans les manchons qui seront fixés sur le crâne, seules la canule et les électrodes pénètrent dans le cerveau de l'animal. Les vis (pas = 450 μm) permettent à l'expérimentateur de descendre les électrodes dans le cerveau.



Figure 5.1

SCHEMA DES PLOTS D'ENREGISTREMENT.

A gauche : chaque électrode d'une tétrode est insérée dans le connecteur Millmax et traverse une canule. L'extrémité des électrodes permet de recueillir le signal cérébral. Au milieu : 3 vis placées autour du connecteur Millmax permettront de descendre la canule dans le cerveau. A droite : les tétrodes, le connecteur et les vis sont assemblés par un enrobage d'acrylamide

Chirurgie d'implantation des tétrodes

La procédure d'implantation est adaptée du protocole de Hafting et al. (2005). Les animaux ont été anesthésiés par une injection intra-musculaire d'un mélange de médétomidine (0.25 mg/kg) et de kétamine (75 mg/kg) et placés dans un appareil stéréotaxique. Le scalp est incisé, puis la peau et les muscles sont rétractés, permettant la mise à nu de l'os du crâne. Trois vis autoperforantes et une vis en T sont placées dans le crâne de manière à ne pas gêner le plot d'électrodes. Ces vis serviront de support et de prise au ciment qui sera placé ultérieurement. Afin de préparer le trou pour l'insertion de la canule contenant les électrodes dans le cortex entorhinal médian, un orifice est percé selon les coordonnées suivantes par rapport au bregma : AP = -7,5 mm, ML : \pm 4,8 mm en fonction de l'hémisphère où le plot est implanté. Ce trou sert à révéler le sinus veineux dont le bord antérieur nous sert de référence pour les coordonnées antéro-postérieures d'implantation. Une fois le sinus veineux découvert, le trou est allongé antérieurement d'environ 1,5 à 2 mm de manière à voir tout le sinus veineux et une partie du cerveau. La canule et les électrodes sont insérées avec un angle de 8° aux coordonnées suivantes : ML = 4,8 mm, AP = +0,2 mm en face du sinus veineux, DV = -1,5 mm. L'angle donné au plot permet de suivre l'anatomie du CEM.

Une fois le plot mis en place, l'orifice du crâne ainsi que la partie de la canule qui dépasse sont recouverts de vaseline stérile. Enfin, les manchons des vis du plot sont rendus solidaires du crâne par enrobage dans du ciment dentaire. La peau est suturée autour du plot d'électrodes et l'animal reçoit un traitement postopératoire constitué d'un antibiotique (tétramycine : 60 mg/kg en sous-cutanée), et d'un analgésique (tolfédine : 0,04 ml en sous-cutanée). La période de récupération dure une semaine pendant laquelle les animaux sont nourris *ad libitum*.

Technique d'enregistrement

Le dispositif d'enregistrement est composé du plot implanté sur la tête de l'animal, d'un module portant un préamplificateur opérationnel et d'un câble qui conduit les signaux amplifiés à un collecteur tournant (figure 5.2). La partie fixe du collecteur achemine les signaux de chaque électrode vers des amplificateurs différentiels Neuralynx à 8 voies (Neuralynx, Bozeman, MT, USA) situés en dehors de la pièce expérimentale. Le logiciel d'acquisition Datawave Sciworks (Datawave Technologies, Longmont, CO) permet de configurer un canal pour l'enregistrement des potentiels de champs locaux (LFP) et 16 canaux pour l'enregistrement des signaux unitaires. Un tableau de commande permet de choisir l'une des 16 électrodes comme source des LFP. Le signal de cette électrode est amplifié 1000 fois, filtré dans une bande passante comprise entre 0.1 et 500 Hz et échantillonné à 1024 Hz avant d'être envoyé au logiciel d'acquisition et stocké sur un

ordinateur. Le signal reçu correspond à la différence de potentiel électrique capté à l'extrémité de l'électrode choisie et un potentiel de référence. Ce potentiel de référence est fourni soit par la canule, soit par l'une des 15 électrodes restantes. Pour les signaux unitaires, le signal de chaque électrode est amplifié 10000 fois, filtré dans une bande passante comprise entre 300 Hz et 3000 Hz et échantillonné à 32 kHz. Tous les signaux sont envoyés au logiciel d'acquisition et stockés sur ordinateur. Comme pour les LFP, chaque signal correspond à la différence entre le potentiel capté à l'extrémité de chaque électrode et la référence choisie par l'expérimentateur.

Une diode lumineuse est attachée au plot d'électrodes et permet à une caméra CCD centrée au dessus de l'arène et reliée au système d'acquisition de détecter et d'enregistrer la position de l'animal. La technique d'enregistrement utilisée permet donc d'associer en continu des événements électrophysiologiques avec les déplacements de l'animal. Le logiciel d'acquisition permet de visualiser sur l'écran de l'ordinateur le trajet en continu effectué par l'animal, les signaux unitaires provenant de chacune des électrodes et les potentiels de champs locaux de l'électrode choisie. Une analyse de Fourier en temps réel est également montrée.

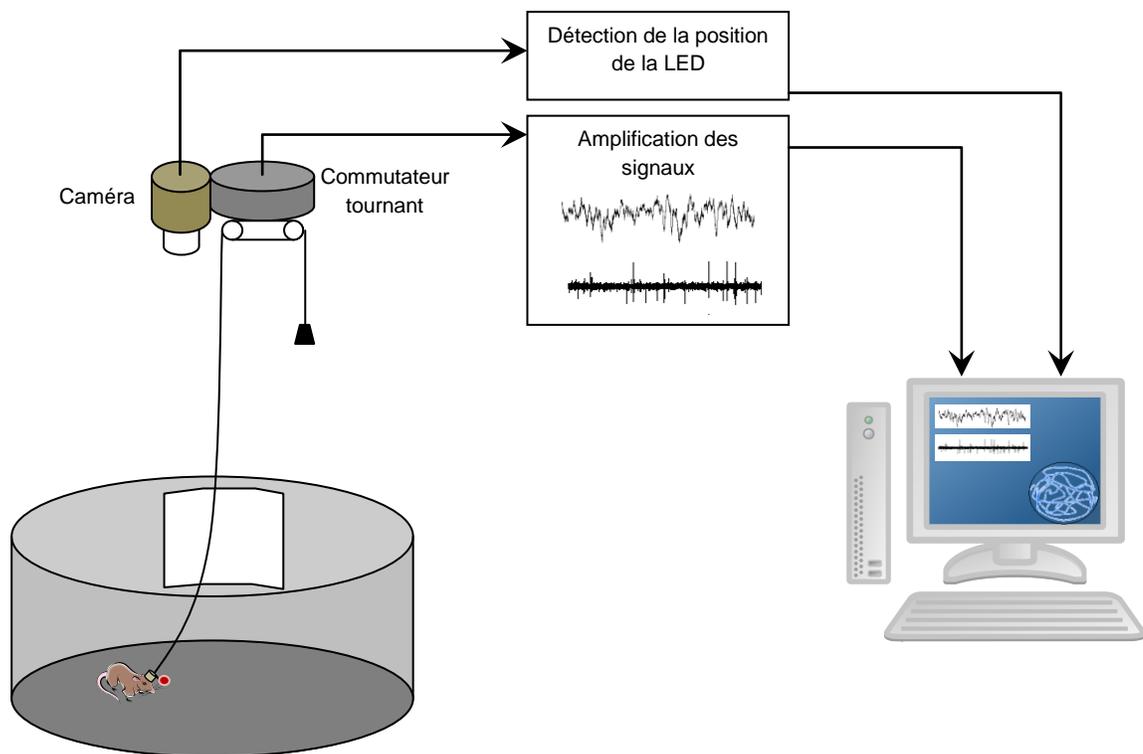


Figure 5.2

SCHEMA DU DISPOSITIF D'ENREGISTREMENT.

La caméra capte les mouvements de la diode placée sur le module connecté au plot d'électrodes. Les signaux électrophysiologiques de chaque électrode sont amplifiés et filtrés pour recueillir les potentiels d'action et les potentiels de champs locaux avant d'être stockés dans l'ordinateur.

Dispositif expérimental

Les animaux sont enregistrés dans deux dispositifs expérimentaux (figure 5.3) : une arène circulaire noire (Ø 150 cm, hauteur = 50 cm) possédant un carton blanc de format A3 collé sur la paroi et un couloir circulaire de 15 cm de large. Le couloir est créé en plaçant au centre de l'arène une structure circulaire de 120 cm de diamètre. La structure a une forme conique qui suit l'angle de vision de la caméra afin de permettre la capture de la diode lumineuse. Les dispositifs sont entourés de rideaux noirs qui les isolent visuellement du reste de la pièce. Au-dessus sont fixés : 1- un distributeur automatique de nourriture (granulés de sucre de 20 mg), 2- quatre spots de lumière identiques (25 W) placés symétriquement, 3- une radio FM diffusant de la musique destinée à masquer les éventuels indices sonores directionnels et 4- la caméra permettant d'enregistrer les déplacements de l'animal. Le rat est libre de se déplacer et de consommer les granulés de sucre dispensés à intervalles réguliers et à des positions aléatoires. Le but est d'inciter l'animal à parcourir l'ensemble des dispositifs de façon homogène.



Figure 5.3

DISPOSITIFS EXPERIMENTAUX.

Les LFP sont enregistrés chez des animaux qui parcourent une arène de 150 cm de diamètre et un couloir circulaire formé à partir de la périphérie de l'arène.

Histologie

Afin d'identifier le bon positionnement des électrodes, les cerveaux des animaux implantés sont prélevés selon la même procédure que celle décrite dans le chapitre 4. Les coupes sont réalisées dans le plan sagittal, puis colorées au crésyl violet avant d'être montées entre lames et lamelles avec du DPX. Le tracé de la canule et du positionnement des électrodes sont analysés au microscope afin d'identifier si les signaux recueillis sont ceux du CEM.

5.1.3 Inactivation du système vestibulaire

Chirurgie

La technique d'inactivation vestibulaire est adaptée de celle utilisée par Stackman et al. (2002). Les animaux ($n = 4$) sont anesthésiés dans les mêmes conditions que pour l'implantation des électrodes et placés sur le flanc sur la table d'opération. Un spéculum auriculaire est inséré dans le conduit auditif, et une loupe binoculaire permet d'identifier la membrane tympanique grâce à son apparence blanche translucide qui reflète à certains endroits la lumière envoyée par la loupe. Une canule de 5 cm reliée par un tube flexible à une seringue Hamilton (10 μ l) contenant la solution à injecter est insérée par l'expérimentateur sous la membrane tympanique et tenue en l'état. Le blocage temporaire de l'activité neuronale du système vestibulaire est réalisé par l'injection bilatérale d'un volume de 2 μ L de tétrodotoxine (TTX) (0,6mM dissout dans un tampon phosphate salin). Ce volume a été choisi sur la base de tests effectués au préalable dans lesquels nous avons injecté plusieurs volumes (1 μ l, 2 μ l, 3 μ l, 6 μ l et 12 μ l). Après chaque injection, le comportement de l'animal a été évalué à plusieurs délais (de 2 à 48 heures). Les doses les plus élevées ont été rapidement éliminées car les animaux présentaient une détresse respiratoire. Le volume de 1 μ l n'a montré aucun effet. Les deux volumes de 2 μ l et 3 μ l ayant les mêmes effets, nous avons choisi le volume le plus faible afin de pouvoir réaliser plusieurs injections sur le même animal. Un total de 8 animaux a été utilisé pour ces tests.

Les animaux sont ensuite réveillés par une injection d'atipamézole (0.2 ml/kg) (Antisédan) en intramusculaire et soumis immédiatement après leur réveil à des tests vestibulaires afin d'évaluer l'efficacité des déficits provoqués par l'injection de la solution. L'injection de TTX produit les mêmes changements comportementaux que ceux observés suite à des lésions permanentes bilatérales du système vestibulaire à l'arsanilate de sodium (Stackman & Taube, 1997), à savoir une dorsiflexion de la tête, la perte du redressement du corps lorsque l'animal est descendu au contact du sol, une posture proche du sol avec les quatre pattes très écartées, des déplacements vers l'arrière et des mouvements hyperactifs de la tête du haut vers le bas (« *picking* »). A la suite de l'injection de la TTX, nous pouvons déterminer si la toxine a agi unilatéralement en observant une rotation de la tête de l'animal et des déplacements circulaires dans la direction du côté inactivé. Dans ce cas, l'animal n'est pas testé dans le protocole et nous attendons un mois avant de réaliser une nouvelle injection.

Tests vestibulaires

Afin de quantifier l'efficacité des déficits provoqués par l'inactivation temporaire du système vestibulaire, les réflexes vestibulaires sont mesurés grâce à 6 tests (Stackman & Taube, 1997; Wallace et al., 2002b) :

Les tests statiques

1. Un test asymétrique où le rat est placé sur un de ses flancs. Le réflexe naturel de l'animal est de tourner la tête pour orienter sa mâchoire inférieure parallèlement à la terre. Les rats présentant des déficits vestibulaires ne compensent pas ce placement. Ce test permet également d'évaluer si la lésion vestibulaire est bilatérale.
2. Un test symétrique où les animaux sont maintenus en l'air par la base de leur queue. Les rats non lésés compensent le déséquilibre en plaçant leur tête horizontalement par une hyperextension dorsale et en tendant leur pattes avant vers le sol. Les rats vestibulo-lésés se recroquevillent ou restent passifs.
3. Le troisième test consiste à placer les animaux sur le dos et à poser sur leurs pattes sur une planche de plexiglas transparent. Les rats dont le système vestibulaire n'est plus fonctionnel se déplacent sur la plaque comme s'ils marchaient sur le sol, alors que les rats contrôles cherchent à se retourner en repoussant la plaque.

Les tests statocinétiques

4. Les rats sont tenus à la base de la queue et descendus progressivement vers le sol. Les pattes avant tendues vers le sol et le placement de la tête dans le plan horizontal permettent aux animaux d'anticiper le contact avec le sol à tout moment. Ce réflexe d'atterrissage est absent chez des rats vestibulo-lésés.
5. Les animaux sont soumis à un test d'accélération angulaire où, les quatre pattes au sol, ils sont tournés rapidement de 90°. Les rats contrôles répondent en compensant la rotation du corps par une rotation de leur tête dans le sens opposé. Ce réflexe est absent chez les rats lésés.
6. Les animaux sont tenus par l'expérimentateur sur le dos à 20 cm au dessus d'un coussin puis rapidement lâchés. Les rats contrôles se retournent très rapidement et retombent sur leurs quatre pattes. Les rats lésés retombent sur leur dos.

Chaque test est évalué avec un score de 2 (réflexe intact), 1 (réflexe partiel) ou 0 (réflexe absent).

5.1.4 Procédure expérimentale

Protocole expérimental

L'animal est placé dans sa cage aux abords de l'arène et branché au dispositif d'enregistrement. Le signal électrophysiologique est visualisé. Si aucune activité thêta n'est observée, le faisceau d'électrodes est descendu de 55 μm (1/8 de tour de vis) et l'animal est replacé dans sa cage. Lorsqu'une activité thêta est observée, l'animal effectue un protocole d'enregistrement complet (figure 5.4). L'animal est tout d'abord soumis à trois ou quatre sessions d'enregistrement de 20 minutes dans les deux dispositifs (STD1). Immédiatement après la dernière session d'enregistrement, le système vestibulaire de l'animal est inactivé et l'animal est replacé dans sa cage. Le rat réalise ensuite des sessions d'enregistrement de 20 minutes à 18 heures (TTX+18), 24 heures (TTX+24) et quarante huit heures (TTX+48) après l'injection de la TTX. Durant ces sessions, la même configuration et les mêmes paramètres d'enregistrements qu'en STD1 sont utilisés. Avant chacun des délais, les fonctions vestibulaires sont évaluées par les tests vestibulaires. A la fin du protocole d'enregistrement, le plot d'électrodes est descendu de 55 μm .

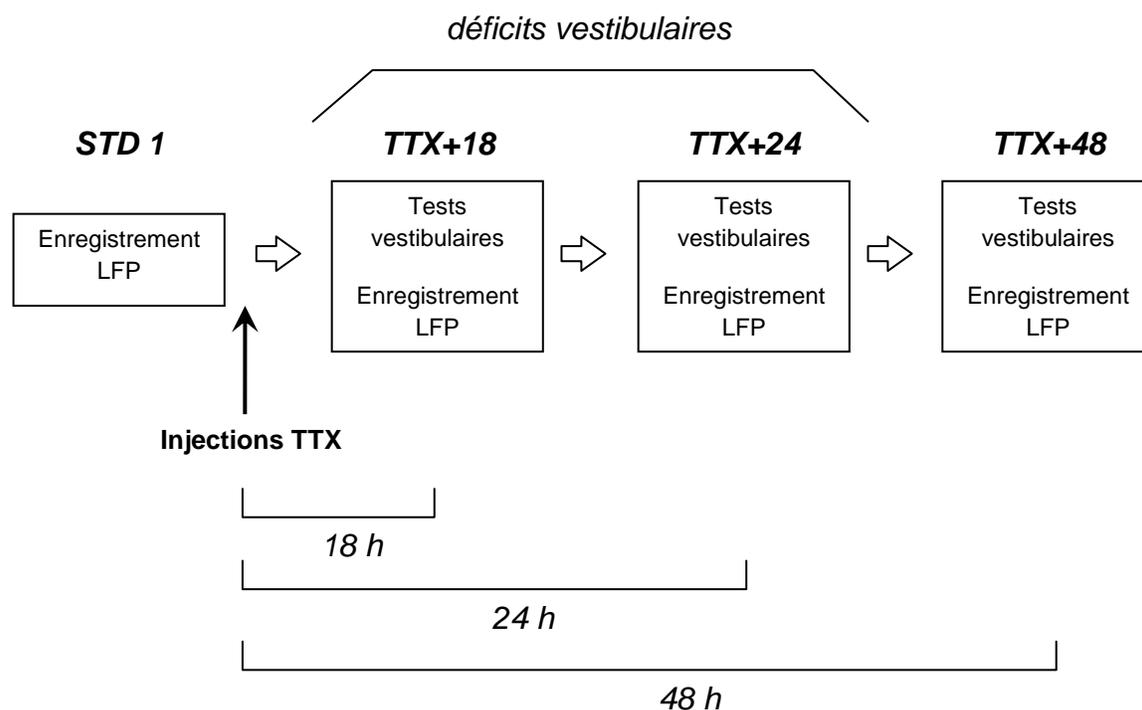


Figure 5.4

PROTOCOLE EXPERIMENTAL.

Les LFP du cortex entorhinal médian sont enregistrés successivement avant l'injection de la TTX (STD1), 18 heures (TTX+18), 24 heures (TTX+24) et 48 heures (TTX+48) après l'injection de la TTX. STD1 et TTX+48 sont les conditions d'enregistrement sans déficits vestibulaires. TTX+18 et TTX+24 correspondent aux conditions d'enregistrement où les animaux ont des déficits vestibulaires.

5.1.5 Analyse des données

Pour chaque session d'enregistrement, la carte correspondant au trajet parcouru par l'animal est observée. L'expérimentateur sélectionne les sessions correspondantes aux cartes où l'animal s'est déplacé dans tout le dispositif. Pour chacune des sessions choisies, la vitesse moyenne et les oscillations thêta sont analysées.

Vitesse moyenne

La vitesse de déplacement de chaque session est découpée en segment d'une seconde. Afin de ne pas inclure les périodes où l'animal est immobile ou se déplace lentement, tous les segments où les vitesses sont inférieures à 5 cm/secondes sont supprimés. Sur l'ensemble des segments restants, la vitesse moyenne est calculée. Une ANOVA à un facteur permet de comparer les vitesses moyennes au cours des différentes sessions (STD1, TTX+12, TTX+24 et TTX+48).

Caractéristiques des oscillations thêta

Les analyses sont effectuées uniquement sur les périodes où les animaux se déplacent à une vitesse supérieure ou égale à 5cm/sec. Le signal LFP est tout d'abord découpé en segments d'une seconde. Sur chaque segment nous calculons la transformée de Fourier afin d'extraire la puissance spectrale des bandes thêta (5-12 Hz) et delta (1-4 Hz) (Matlab, FMA Toolbox distribuée sous une Licence Générale Publique). **La puissance du thêta** est ensuite exprimée en calculant le rapport entre la puissance spectrale du thêta et la puissance spectrale du delta. De plus, nous extrayons de chaque segment la fréquence ayant la puissance maximale dans la bande thêta et moyennons ces valeurs pour calculer le **pic de fréquence**.

Nous calculons le coefficient de corrélation de Pearson entre le pic de fréquence dans la bande thêta et la vitesse de déplacement des animaux pour chaque intervalle d'une seconde. La valeur moyenne de tous les coefficients est alors calculée afin d'exprimer la **corrélation thêta/vitesse** sur l'ensemble de la session.

5.2 Résultats

5.2.1 Histologie

La figure 5.5 représente les photographies de coupes sagittales montrant la position des électrodes au niveau de la couche II du cortex entorhinal médian. L'histologie révèle que tous les animaux ont été implantés au niveau du cortex entorhinal médian.

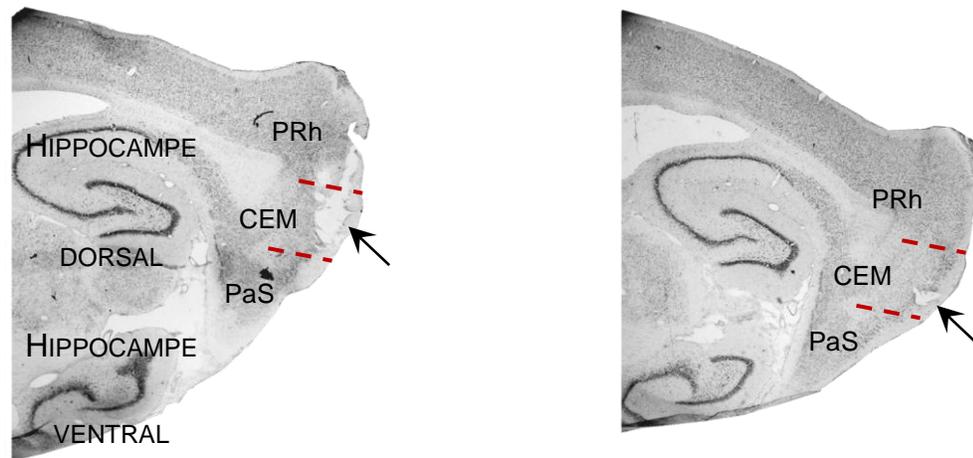


Figure 5.5

PHOTOGRAPHIE DE LA POSITION DES ELECTRODES.

Les photographies représentent 2 coupes sagittales de la partie postérieure du cerveau. Sur chaque photo est identifiée l'hippocampe dorsal et l'hippocampe ventral. Le CEM est la structure corticale la plus postérieure du cerveau du rat. Les flèches indiquent la position de la canule et des électrodes. Les pointillés rouges délimitent le CEM entre le cortex postrhinal (PRh) et le parasubiculum (PaS).

5.2.2 Vitesses moyennes de déplacement

Au total, 19 sessions ont été sélectionnées et analysées en STD1, 9 sessions à TTX+18, 9 sessions à TTX+24, et 13 sessions à TTX+48. La figure 5.6A montre que la vitesse moyenne des animaux sur les sessions complètes diminue sous l'effet de la TTX. L'ANOVA à un facteur révèle une différence ($F(3,46) = 8.61, p < 0.05$), et les tests post-hoc (Bonferroni) révèlent que les conditions STD1 et TTX+48 sont différents de TTX+18 et TTX+24 ($p < 0.05$). Cette diminution est provoquée par des périodes d'immobilité plus importantes des animaux sous TTX. Lorsque ces périodes d'inactivité sont supprimées (vitesse inférieure à 5cm/s) (figure 5.6B), l'ANOVA à un facteur ne révèle aucune différence ($F(3,46)=2.28, NS$), indiquant que les animaux se déplacent à la même vitesse avec ou sans l'effet de la TTX.

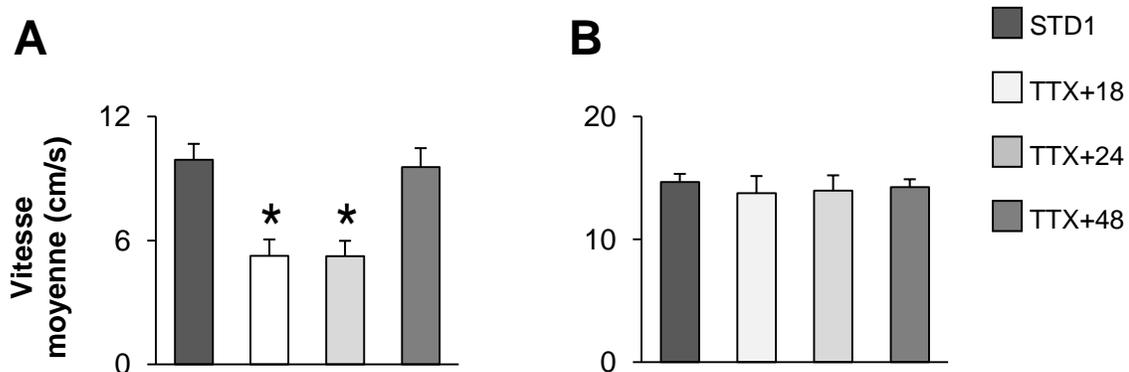


Figure 5.5

A- Moyennes \pm ESM de la vitesse de déplacement des animaux sur la session au cours des quatre conditions d'enregistrement.

B- Moyennes \pm ESM de la vitesse de déplacement des animaux en supprimant toutes les périodes d'immobilité au cours des quatre conditions d'enregistrement.

5.2.3 Caractéristiques des oscillations thêta

La figure 5.7 illustre un LFP brut et filtré dans la bande 5-12 Hz enregistré avant et après l'inactivation du système vestibulaire.

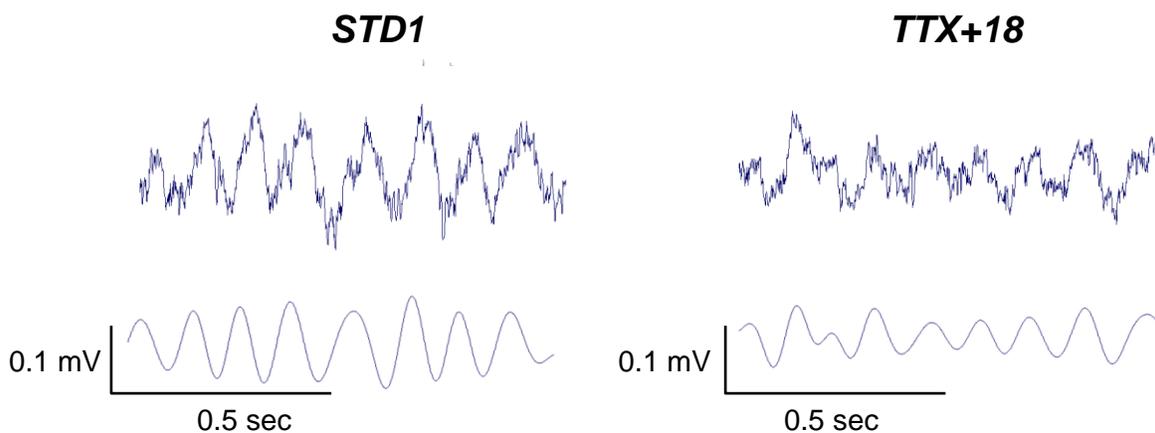


Figure 5.7

Exemple de LFP enregistrés au cours d'une session STD1 et d'une session sous TTX. En haut est représenté le tracé brut du LFP sur une seconde et en bas le tracé du même LFP filtré dans la bande de fréquence 5-12 HZ.

La figure 5.8A montre les caractéristiques des oscillations thêta au cours des différentes sessions. L'inactivation du système vestibulaire entraîne une diminution du pic de fréquence : l'ANOVA à un facteur révèle des différences significatives ($F(3,46) = 1.47, p < 0.05$) et les tests post-hoc (Bonferroni) montrent que STD1 et TTX+48 sont différents de TTX+18 et TTX+24 ($p < 0.05$). La figure 5.8B montre que la puissance du thêta présente également une diminution qui est délai-dépendante suite à l'injection de la TTX. L'ANOVA à un facteur montre un effet entre les conditions ($F(3,46) = 0.28, p < 0.05$), et les tests post-hoc (Bonferroni) indiquent que STD1 et TTX+48 sont différents de TTX+18 et TTX+24 ($p < 0.05$) et que TTX+18 est différent de TTX+24 ($p < 0.05$). La figure 5.8C révèle que l'inactivation du système vestibulaire provoque aussi une diminution très importante de la corrélation entre le thêta et la vitesse. L'ANOVA à un facteur montre des différences entre les conditions. ($F(3,46) = 0.212, p < 0.05$). Les tests post-hoc (Bonferroni) révèlent que STD1 et TTX+48 sont différents de TTX+18 ($p < 0.05$) et que TTX+18 est différent de TTX+24 ($p < 0.05$).

L'ensemble de ces résultats montre que l'inactivation du système vestibulaire périphérique suite aux injections intra-tympaniques de TTX provoque une forte diminution de la puissance et du pic de fréquence dans la bande thêta et abolit le couplage entre les oscillations thêta et les déplacements des animaux. **Ces observations indiquent que le signal vestibulaire exerce une forte influence sur les propriétés fonctionnelles des neurones du CEM.**

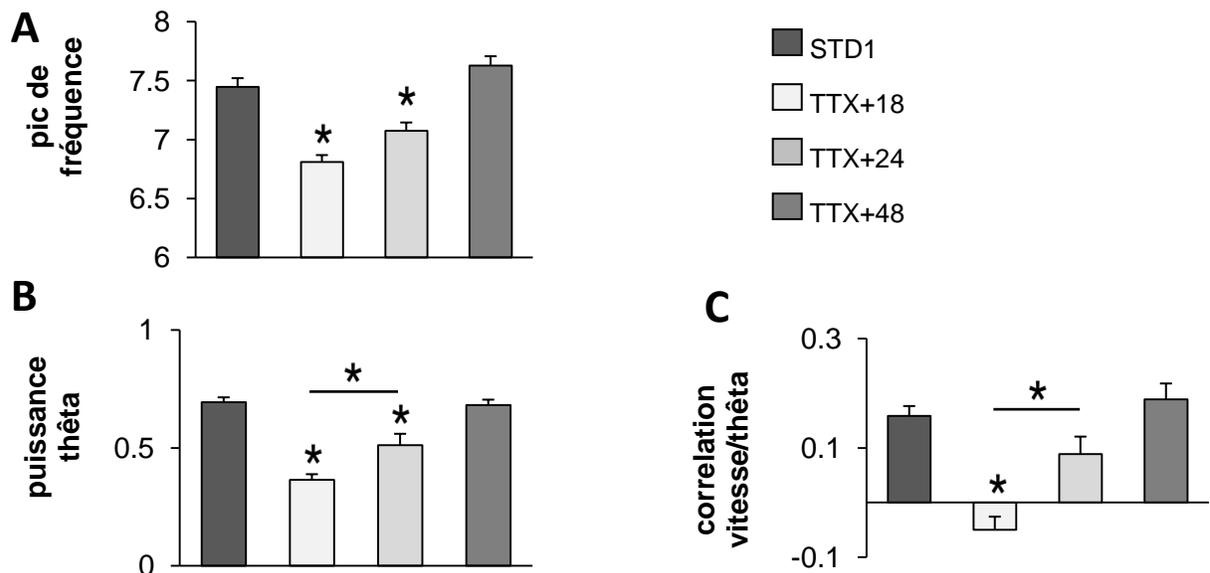


Figure 5.7

Moyennes \pm ESM du pic de fréquence (A), de la puissance thêta (B) et de la corrélation vitesse/thêta (C) au cours des quatre conditions d'enregistrement. Comparaison entre les conditions, test post-hoc (Bonferroni), * $p < 0.05$

5.3 Discussion

Les résultats observés dans ce travail confirment notre hypothèse selon laquelle le système vestibulaire exerce une influence sur l'activité du cortex entorhinal médian. Les effets se caractérisent par une diminution de la fréquence et de la puissance du thêta ainsi qu'une perte de corrélation thêta/vitesse uniquement pendant la période d'inactivation vestibulaire. Le retour progressif de la fréquence et de la puissance du thêta à des valeurs proches de la normale 24 heures puis 48 heures après les injections de la TTX indique qu'à mesure que les signaux vestibulaires redeviennent fonctionnels, le réseau neuronal du CEM retrouve une activité normale.

L'activité thêta est dépendante des états comportementaux de l'animal, et en particulier, fortement associée aux mouvements (Bland, 1986). La perte des informations vestibulaires provoque généralement des modifications de la locomotion des animaux qui sont dues à d'importants changements dans les réflexes d'équilibres posturaux. Afin de tester les effets de l'inactivation vestibulaire sur l'activité du CEM, il nous a été nécessaire d'élaborer un protocole dans lequel les déficits vestibulaires n'empêchent pas l'animal de se déplacer. De nombreux tests ont permis d'observer que 18 heures après les injections intra-tympaniques de tétrotoxine, les animaux explorent bien les dispositifs expérimentaux et peuvent être soumis à des sessions d'enregistrements. Toutefois, la perte des informations vestibulaires induit chez les animaux des périodes d'immobilité plus importantes, diminuant la vitesse moyenne de déplacement sur les sessions complètes. Lorsque ces périodes d'immobilité sont supprimées, nous constatons que les animaux se déplacent à la même vitesse avant ou pendant l'inactivation vestibulaire. Le protocole d'inactivation temporaire que nous avons utilisé présente un double intérêt puisqu'il permet d'étudier les effets avant, pendant et après la suppression des informations vestibulaires, mais également d'analyser le décours temporel de ces effets à mesure que les signaux vestibulaires redeviennent fonctionnels. Nos résultats montrent que 48 heures après les injections, les caractéristiques des oscillations thêta sont similaires à celles mesurées avant l'inactivation, suggérant que l'opération effectuée ne provoque pas de modifications à long terme.

Les deux résultats importants de cette étude sont de montrer que les oscillations thêta ne sont pas supprimées par l'arrêt de l'activité vestibulaire et que la corrélation thêta/vitesse est abolie 18 heures après l'injection, ce qui indique que les informations vestibulaires sont fondamentales pour le couplage entre le signal de vitesse et l'activité thêta. L'information de vitesse est fondamentale à presque tous les modèles qui expliquent la formation des champs d'activité des cellules grilles (O'Keefe & Burgess, 2005; Fuhs & Touretzky, 2006; McNaughton et al., 2006; Hasselmo & Brandon, 2012; Navratilova et al., 2012; voir également Kropff & Treves (2008) pour un modèle

qui n'utilise pas le signal de vitesse). Par conséquent, si l'activité des cellules grilles dépend du signal de vitesse qui lui-même est fourni par le système vestibulaire, alors nous pouvons faire l'hypothèse que l'inactivation de l'organe vestibulaire périphérique utilisée dans notre expérience provoque une désorganisation de la décharge spatiale des cellules grilles. Une telle désorganisation des champs d'activité des cellules grilles est observée suite à l'inactivation du septum médian, une des entrées sous-corticales majeures contribuant aux oscillations thêta de la région hippocampique (Brandon et al., 2011; Koenig et al., 2011). Les résultats montrent également que l'abolition du thêta dans le septum médian provoque une diminution de la fréquence et de la puissance du thêta du CEM. Les auteurs proposent alors que ces résultats soient un argument en faveur du modèle des « oscillateurs interférents » dans la formation des champs d'activité des cellules grilles, puisqu'en supprimant les oscillations du septum, l'activité des cellules grilles est perturbée. Cependant, le septum médian possède des neurones dont l'activité est modulée par la vitesse (King et al., 1998), et nous pouvons faire l'hypothèse que c'est la suppression du signal de vitesse du septum médian qui empêche la décharge spatiale des cellules grilles. Ceci suggère que certaines informations vestibulaires transitent par le septum médian avant d'arriver au CEM.

Nos données paraissent en contradiction avec celles de Domnisoru et al. (2013) qui montrent une activité intacte des cellules grilles ainsi qu'une corrélation thêta/vitesse significative lorsque des souris se déplacent dans un couloir virtuel, où l'organe vestibulaire périphérique n'est pas sollicité. Dans cette situation, les animaux doivent résoudre un conflit entre le flux des images qui simulent le mouvement et l'absence de signaux vestibulaires. Il est alors possible que le flux optique fournisse aux noyaux vestibulaires centraux les informations de vitesse qui seraient normalement véhiculées par l'organe vestibulaire périphérique, ce qui permettrait d'observer la corrélation thêta/vitesse et des activités spatiales neuronales. Ainsi, dans notre expérience, l'utilisation d'une arène ou d'un couloir sombre avec pour seul indice une feuille blanche collée sur la paroi ne serait pas suffisant pour générer un flux optique, et aurait pour conséquence de provoquer un découplage totale thêta/vitesse.

Effets des lésions du CEM sur l'activité des cellules de lieu

La complexité des cellules de lieu est telle que même 40 ans après leur découverte, la manière dont le signal positionnel se forme n'est toujours pas connue. Cependant il est bien établi que les signaux idiothétiques comme ceux de l'environnement constituent des informations nécessaires à l'établissement et au contrôle des champs d'activité des cellules de lieu (O'Keefe & Conway, 1978; Muller & Kubie, 1987; Wiener et al., 1995; Save et al., 1998; Stackman et al., 2002; Chen et al., 2012; Ravassard et al., 2013). L'enregistrement des cellules grilles dans le cortex entorhinal médian (CEM) a mis en évidence qu'il existait une représentation spatiale une synapse en amont de l'hippocampe et les propriétés de métrique invariante de ces neurones ont suggéré très fortement que l'activité des cellules de lieu pouvait dépendre de celle des cellules grilles. De nombreuses études théoriques ont alors proposé des modèles basés sur une transformation mathématique du signal des cellules grilles en cellules de lieu (Solstad et al., 2006; Hayman & Jeffery, 2008; de Almeida et al., 2009). Toutefois, aucune expérience lésionnelle à ce jour ne confirme cette hypothèse. Au contraire, les travaux de Van Cauter et al. (2008) montrent que des lésions étendues à tout le cortex entorhinal (CE) n'empêchent pas la décharge spatiale des cellules de lieu, et Brun et al. (2008a) observent, après une déconnexion sélective de CA1 avec le CEM, que l'activité des cellules de lieu de CA1 est toujours présente bien que leurs champs soient plus larges et moins bien organisés. En outre, ces travaux suggèrent que le cortex entorhinal contribue aux propriétés fonctionnelles des cellules de lieu.

Dans l'étude de Van Cauter et al. (2008), les lésions concernent, en plus de la partie médiane, la partie latérale du CE dont les neurones présentent une faible activité spatiale (Hargreaves et al., 2005; Yoganarasimha et al., 2011) et dont la fonction supposée est de véhiculer des informations non-spatiales sur la nature des objets présents dans l'environnement. Afin de comprendre l'influence spécifique des informations spatiales sur la représentation hippocampique, nous avons examiné les effets de lésions réduites au CEM sur les champs d'activité des cellules de lieu. Cette expérience vise à déterminer si l'activité du CEM influence la proportion des cellules de lieu actives

ou leurs propriétés de décharge. Et puisque les informations véhiculées par le CEM semblent basées sur les signaux idiothétiques, telles que l'information de distance ou de vitesse de déplacement de l'animal, nous avons examiné l'effet des lésions lorsque l'animal utilise des informations idiothétiques.

A la différence des autres expériences que j'ai réalisées, ma contribution a été principalement dans l'analyse des résultats et l'enregistrement de 39 cellules pyramidales supplémentaires.

6.1 Matériels et méthodes

6.1.1 Sujets

Neuf rats mâles Long Evans ont été utilisés. Tous les rats sont manipulés quotidiennement, puis soumis à une privation alimentaire contrôlée pour atteindre 85% de leur poids *ad libitum*.

Groupes expérimentaux

Deux groupes de rats ont été utilisés, un groupe ayant subi une lésion bilatérale par radiofréquence du cortex entorhinal médian ($n = 4$) et un groupe SHAM ($n = 5$). Parmi ces deux groupes, j'ai enregistré les neurones de l'hippocampe dorsal chez 2 animaux lésés et un animal SHAM qui ont réalisé les expériences comportementales de l'étude de Van Cauter et al. (2012) et qui ont été choisis sur la base de l'observation des lésions par IRM (7tesla, Ø 16 cm) (Bruker Pharmascan, Allemagne).

6.1.2 Chirurgie

Implantation des tétrodes

La technique de fabrication des plots d'électrodes et d'implantation est similaire à celle décrite dans le chapitre 5, à la différence que les électrodes sont implantées dans l'hippocampe dorsal aux coordonnées suivantes : AP = -3,8 mm, ML = ± 3 mm en fonction l'hémisphère où le plot est implanté, DV = -1,5 mm à partir de la surface du cerveau.

6.1.3 Procédure expérimentale

Dispositif expérimental et protocole d'enregistrement

Le dispositif dans lequel l'animal se déplace est une arène circulaire noire (\emptyset 1 m, hauteur = 50 cm) posée sur un sol gris. Trois objets sont placés contre la paroi du dispositif de manière à former un triangle isocèle. Ces trois objets sont de couleurs sombres et différents par leur forme et leur texture (une bouteille en verre grise au nord, un cône noir en bois à l'ouest et un objet métallique hexagonal gris à l'est). Le dispositif est placé dans la pièce utilisée dans l'expérience précédente et entouré de rideaux noirs.

Lorsqu'une activité cellulaire est détectée sur une ou plusieurs électrodes, l'expérimentateur effectue un protocole d'enregistrement complet (figure 6.1). La première session d'enregistrement (S1) dure 16 minutes et est effectuée à la lumière en présence des 3 objets. L'enregistrement est ensuite prolongé sur une session d'obscurité totale (S2) de 48 minutes pendant laquelle les informations externes sont progressivement supprimées afin d'augmenter l'influence des informations idiothétiques sur les champs d'activité des cellules de lieu. Les manipulations sont effectuées en trois étapes : S2a- au début de la session la lumière est éteinte et le sol et la paroi du dispositif sont nettoyés afin de neutraliser les traces olfactives. Les rats peuvent utiliser les objets et les informations idiothétiques ; S2b- après 16 minutes, les objets sont retirés et l'animal dispose des informations idiothétiques et des traces olfactives déposées au sol et sur les parois de l'arène ; S2c- après 32 minutes, les traces olfactives sont neutralisées et l'animal ne peut utiliser que l'intégration. Avant le début de la dernière session (S3), la lumière est allumée, l'animal est retiré de l'arène, désorienté puis replacé dans le dispositif avec les objets. La session S3, similaire à S1, permet d'observer le retour des caractéristiques de décharges spatiales des cellules de lieu et de s'assurer que les mêmes cellules ont été enregistrées au cours des manipulations.

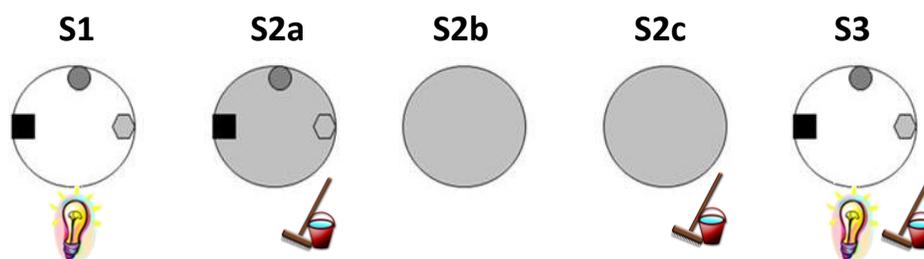


Figure 6.1
PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Discrimination des signaux unitaires

Les signaux unitaires provenant de chaque électrode d'une tétrade sont discriminés en utilisant le logiciel de séparation du signal Plexon (Plexon, Dallas, TX, USA). La technique de séparation est basée sur le principe que les potentiels d'actions (PA) émis par une même cellule partageront des caractéristiques similaires (figure 6.2). Chaque PA est alors défini par des paramètres comprenant : l'amplitude maximale du signal, sa durée, son intensité maximale et minimale et le temps séparant l'intensité maximale et minimale. Ainsi, chaque PA peut, dans un espace à deux dimensions, être représenté par un point dont les coordonnées sont les valeurs de ces paramètres pris deux à deux. Pour une session d'enregistrement, le système donne donc la représentation sous forme de nuages de points, de l'ensemble des PA selon toutes les combinaisons possibles de deux paramètres. Lorsqu'un nuage de points est isolé, l'expérimentateur le sélectionne dans une unité. Chaque unité est donc constituée des PA émis par un seul neurone. Afin de s'assurer de la bonne isolation des signaux unitaires, la période réfractaire est observée en calculant l'histogramme de l'intervalle de temps entre les PA d'une unité sélectionnée. Une unité ayant une période réfractaire inférieure à 2 millisecondes est considérée comme mal isolée et exclut des analyses futures.

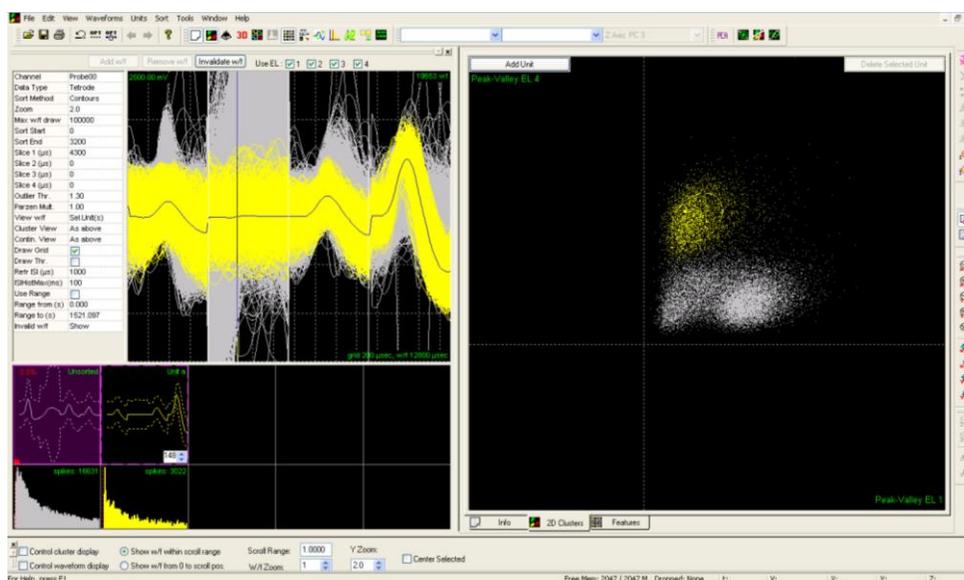


Figure 6.2

ILLUSTRATION DE LA TECHNIQUE DE SEPARATION DE FORME.

La fenêtre de droite correspond à la représentation en deux dimensions de l'intensité maximale des PA enregistrés au cours d'une session sur l'électrode 1 (axe horizontal) et l'électrode 4 (axe vertical) d'une tétrade. Chaque point représente un PA de la session d'enregistrement. Lorsque ces PA proviennent du même neurone, ils partagent la même intensité maximale et forment un nuage de points qui peut être sélectionné par le logiciel.

A gauche en haut, la fenêtre représente l'évolution des PA sélectionnés en jaune sur 1 milliseconde. La forme du signal est caractéristique de l'activité d'un neurone et montre une très grande reproduction, indiquant que les PA sélectionnés correspondent au signal unitaire d'une seule cellule.

6.1.4 Analyse des données

Analyse du comportement

Afin d'évaluer l'activité locomotrice des deux groupes de rats, nous avons mesuré la vitesse moyenne de déplacement (en cm/sec). L'exploration des objets est calculée, au cours des sessions avec les objets (S1 et S2a), en mesurant le nombre de contacts pour chacun des trois objets. Une ANOVA à mesures répétées permet de comparer les deux groupes d'animaux durant la session S1 et S2a.

Cartes d'activité

Pour chaque activité cellulaire sélectionnée une carte spatiale d'activité est générée. Pour réaliser cette carte, un programme élabore deux matrices dont l'une reflète le nombre de PA en fonction de la position de la tête de l'animal, et l'autre reflète le temps passé par l'animal dans chaque pixel (à chaque fois que l'animal est détecté dans un pixel donné, l'élément de la matrice lui correspondant est incrémenté d'une unité). Le programme calcule ensuite la fréquence d'activité moyenne en divisant, pixel par pixel, la première matrice par la deuxième. Le résultat final est une carte représentant l'ensemble des pixels visités par l'animal, sur laquelle l'activité unitaire pour chaque position est indiquée par une échelle de couleurs. Un pixel jaune correspond à une fréquence nulle. Puis, suivant l'ordre croissant de la fréquence d'émission des PA, les couleurs utilisées sont : orange, rouge, vert, bleu et violet (fréquence la plus élevée). La relation entre la couleur et la fréquence de décharge est établie de telle sorte que le nombre de pixels dans la catégorie la plus élevée soit 0.8 fois le nombre de pixels dans la catégorie immédiatement en dessous.

Les lésions du CEM pouvant altérer drastiquement l'activité spatiale des cellules de lieu, nous avons établi des critères permettant de les sélectionner le plus rigoureusement possible au sein de la population de cellules pyramidales. Tout d'abord, nous avons sélectionné les cellules pour lesquelles un champ est détecté par le programme élaborant les cartes d'activité (un champ est défini comme 9 pixels contigus dans lesquels la fréquence d'activité est supérieure à la fréquence moyenne calculée pour l'ensemble de la session). Ensuite, sur ces cellules, nous avons sélectionné celles dont la corrélation entre la carte d'activité et la carte des temps (indiquant grâce à un code couleur le temps passé par l'animal dans chaque pixel) est non significative et/ou dont le rapport entre la fréquence de décharge dans le champ (en Hz) et la fréquence moyenne (Hz) est supérieur ou égal à 2. Ce rapport est lié à la sélectivité spatiale de la décharge. Afin de ne pas exclure des cellules de lieu dont le champ serait situé dans la zone où l'animal a passé beaucoup de temps

(c'est-à-dire avec une corrélation significative entre les cartes d'activité et de temps), un examen visuel des cartes est réalisé en parallèle.

Caractéristiques numériques

Des paramètres quantitatifs sont calculés sur les cellules identifiées :

- La fréquence moyenne de décharge (Hz) est calculée sur l'ensemble de la session et comparée entre les groupes en S1 par un t-test.
- La fréquence intra-champ (Hz) est le nombre total de PA émis par la cellule dans son champ d'activité au cours d'une session, divisé par la somme du temps passé par l'animal dans chacun des pixels du champ. Un t-test compare la fréquence intra-champ des deux groupes en S1.
- La cohérence spatiale est un indice de cohésion spatiale du champ d'activité de la cellule. Une activité cohérente correspond à une distribution Gaussienne des fréquences d'activité. La méthode de calcul consiste à corrélérer le taux d'activité de chacun des pixels avec le taux d'activité moyen sur les 8 pixels qui l'entourent. Le coefficient de corrélation qui résulte de ce calcul donne une mesure de la cohérence spatiale de la décharge du neurone. Cette cohérence est d'autant plus grande que le champ présente une fréquence de décharge décroissante au fur et à mesure que l'on s'éloigne de son centre. Un t-test compare la cohérence spatiale entre les groupes en S1, et une ANOVA à mesures répétées nous permet de comparer cet indice entre les sessions.
- Le contenu informatif (bits/PA) se calcule avec la formule :

où λ_i est le taux de décharge dans le pixel i , λ est le taux de décharge global, et P_i est la probabilité d'occupation du pixel i . Le résultat qui en résulte est lié à la quantité d'information spatiale convoyée par les PA émis par une cellule donnée. Un contenu informatif nul correspond à un champ étendu sur toute la surface de l'arène, alors qu'un contenu informatif élevé correspond à un champ concentré sur une petite portion de l'arène. Un t-test compare le contenu informatif entre les groupes en S1, et une ANOVA à mesures répétées nous permet de comparer cet indice entre les sessions.

Analyse qualitative

Afin d'estimer la stabilité des champs d'activité entre les sessions, une corrélation pixel par pixel entre les cartes d'activité des deux sessions est calculée. Pour chaque corrélation, une transformation de Fisher est réalisée pour pouvoir effectuer les tests statistiques :

- R_0 correspond à la corrélation entre les deux cartes d'activité. La valeur du coefficient de corrélation nous fournit un indice de similarité (Paz-Villagran et al., 2004) et un indice élevé indique une grande similarité entre les deux cartes d'activité. Un t-test permet de comparer le R_0 entre les deux groupes en S1, et une ANOVA à mesures répétées nous permet de comparer cet indice pour les deux groupes entre les sessions.
- R_{max} est obtenue en calculant chaque coefficient de corrélation lorsque l'on fait pivoter par pas de 6° une carte par rapport à une autre. Le coefficient de corrélation est maximal (R_{max}) lorsque les deux champs se superposent, indiquant ainsi l'angle de rotation du champ entre les deux sessions. Un champ est considéré comme stable lorsque son $R_{max} \geq 0.12$, avec un angle de rotation inférieur à $\pm 30^\circ$. Un test circulaire V permet de comparer la distribution des angles associés au R_{max} entre les deux groupes d'animaux.
- R_i : Afin de mesurer la stabilité des champs au cours de la session S1, on calcule la corrélation intra-session (R_i) qui correspond à la corrélation entre la carte d'activité de la première moitié de la session et celle de la deuxième moitié. Un t-test compare la stabilité intra-session entre les deux groupes en S1.

6.2 Résultats

6.2.1 Histologie

L'observation des lésions au microscope révèle des lésions bilatérales touchant le CEM pour tous les animaux. Elles touchent le cortex entorhinal caudo-médian dans sa partie la plus dorsale et médiane. Chez un rat les lésions s'étendent de manière importante au parasubiculum. La quantification du volume de tissu lésé est en cours de réalisation.

6.2.1 Comportements

La figure 6.3 montre l'activité locomotrice et le nombre de contacts établis avec les objets pour les animaux CEM et SHAM, dans les sessions S1 et S2a. L'analyse de l'activité locomotrice révèle que les animaux CEM se déplacent plus rapidement que les rats SHAM à la lumière ou à l'obscurité. L'ANOVA à mesure répétées met en évidence un effet groupe ($F(1,77) = 33.02$, $p < 0.05$), un effet de l'obscurité ($F(1,77) = 3.99$, $p < 0.05$) et aucune interaction ($F(1,77) = 2.26$, NS).

En outre, les résultats indiquent également que les animaux SHAM se déplacent moins vite dans l'obscurité, alors que les animaux CEM ne changent pas leur vitesse de déplacement. Une analyse similaire sur le nombre de contacts avec les objets montre que les animaux CEM établissent beaucoup plus de contacts avec les objets que les animaux SHAM. L'ANOVA à mesures répétées révèle un effet groupe ($F(1,77) = 46.99, p < 0.05$), et aucun effet de l'obscurité ($F(1,77) = 2.50, NS$) ni d'interaction ($F(1,77) = 2.80, NS$). Ces résultats montrent que l'augmentation de la vitesse de déplacement des animaux CEM est accompagnée par un accroissement du nombre de contacts avec les objets.

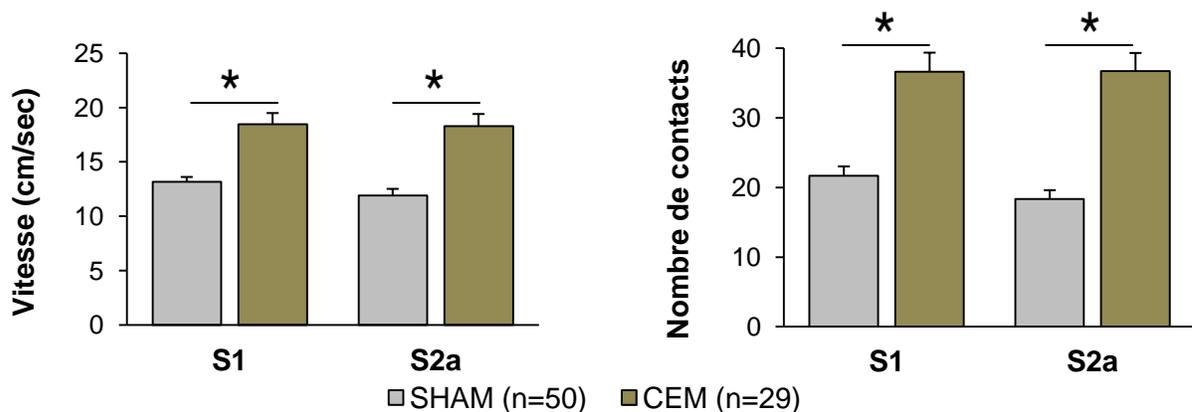


Figure 6.3

Moyenne \pm E.S.M. des vitesses de déplacement (à gauche) et du nombre de contacts (à droite) à la session standard S1 et la session où la lumière est éteinte (S2a) pour les animaux SHAM et ayant des lésions bilatérales du cortex entorhinal médian (CEM). Comparaison, ANOVA à mesures répétées, effet groupe, * $p < 0.05$.

6.2.2 Effets des lésions du CEM sur les cellules pyramidales de CA1

Caractéristiques des cellules pyramidales

Au total, 645 cellules pyramidales ont été enregistrées dans CA1 au cours de la session S1 chez les 5 rats SHAM ($n = 401$ cellules) et les 4 rats lésés ($n = 244$ cellules). Parmi ces cellules, un champ d'activité a été détecté pour 490 cellules (SHAM, $n = 312/401, 78\%$; CEM, $n = 178/244, 73\%$; $\chi^2 = 0.27, NS$). Les caractéristiques de ces dernières sont présentées dans le tableau 6.1. Concernant la fréquence moyenne de décharge et la fréquence de décharge intra-champ de ces neurones, aucune différence n'est observée entre les animaux SHAM et CEM (fréquence moyenne, t-test, $t(488) = 0.26, NS$; fréquence intra-champ, t-test, $t(488) = 0.62, NS$).

	Fréquence moyenne	Fréquence intra-champ
SHAM	0.39 ±0.06	0.87 ±0.08
CEM	0.37 ±0.04	0.80 ±0.06

Table 6.1

Caractéristiques de décharge des cellules de lieu

Selon les critères décrits précédemment (fréquence intra-champ / fréquence moyenne ≥ 2), sur les 490 cellules ayant un champ détecté, 154 ont été classées comme étant des cellules de lieu, soit 103 pour le groupe SHAM et 51 pour le groupe CEM. La proportion de cellules de lieu dans la population des cellules pyramidales ne diffère pas entre les deux groupes (SHAM, $n = 103/312$, 33% ; CEM, $n = 51/178$, 29% ; $X^2 = 0.53$, *NS*). La figure 6.4 montre des cartes d'activité de cellules de lieu enregistrées en S1.

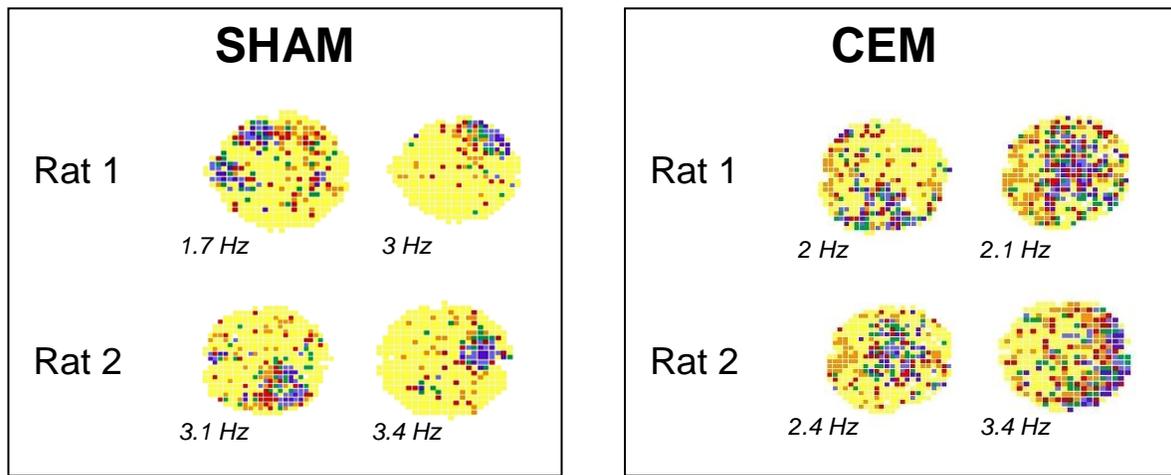


Figure 6.4

Cartes d'activité de 4 cellules de lieu de CA1 enregistrées en S1 chez 2 rats SHAM et 2 rats ayant des lésions du cortex entorhinal médian (CEM). Le code couleur représente du jaune au violet une augmentation de la fréquence de décharge (Hz). Le pic d'activité est reporté pour chaque cellule.

La comparaison des caractéristiques de décharge spatiale (table 6.2) entre les rats contrôles et les rats lésés montrent que la sélectivité spatiale des cellules de lieu est altérée par les lésions du CEM. Cet effet est mis en évidence par une diminution importante des indices de sélectivité spatiale que sont le contenu informatif (t-test, $t(153) = 5.40$, $p < 0.05$) et la cohérence spatiale (t-test, $t(152) = 5.00$, $p < 0.05$). Les fréquences de décharge moyenne et intra-champ ne diffèrent pas entre les groupes (fréquence moyenne, t-test, $t(153) = -0.53$, *NS* ; fréquence intra-champ, t-test, $t(153) = 0.55$, *NS*).

	Fréquence moyenne	Fréquence intra-champ	Contenu informatif	Cohérence spatiale
SHAM	0.36 ±0.03	1.11 ±0.06	0.97 ±0.05	0.59 ±0.02
CEM	0.39 ±0.05	1.04 ±0.14	0.57 ±0.04*	0.42 ±0.02*

Table 6.2

L'analyse des coefficients de corrélation intra-session (R_i) calculés pour la session standard (S1) (figure 6.5) indique que la stabilité des champs d'activité des cellules de lieu est altérée par les lésions du CEM. En effet, on observe une diminution significative du R_i chez les rats lésés (SHAM, $R_i = 0.15 \pm 0.02$; CEM, $R_i = 0.04 \pm 0.01$; t-test, $t(152) = 4.59, p < 0.05$).

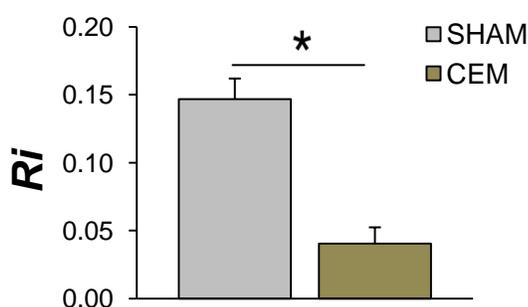
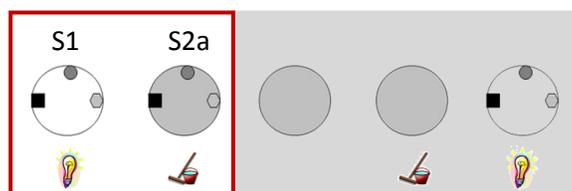


Figure 6.5

Coefficient de corrélation intra-session (R_i) ±E.S.M. pour la session S1 du groupe SHAM et CEM. Comparaison, t-test avec deux groupe non appariés, * $p < 0.05$

6.2.3 Effets de la suppression des informations visuelles et olfactives sur l'activité des cellules de lieu (S1 vs S2a)



Caractéristiques de décharge des cellules de lieu entre S1 et S2a

L'extinction de la lumière (S2a) induit la disparition du champ d'activité pour 18 cellules chez les animaux SHAM (18/103, 17%) et 6 cellules du groupe CEM (6/51, 12%), tandis que de nouveaux champs apparaissent pour 4 cellules chez les animaux SHAM (4/103, 4%) et 1 cellule

chez les animaux CEM (1/53, 2%). La figure 6.6 représente des exemples de cartes d'activité des cellules de lieu ayant un champ en S1 et S2a.

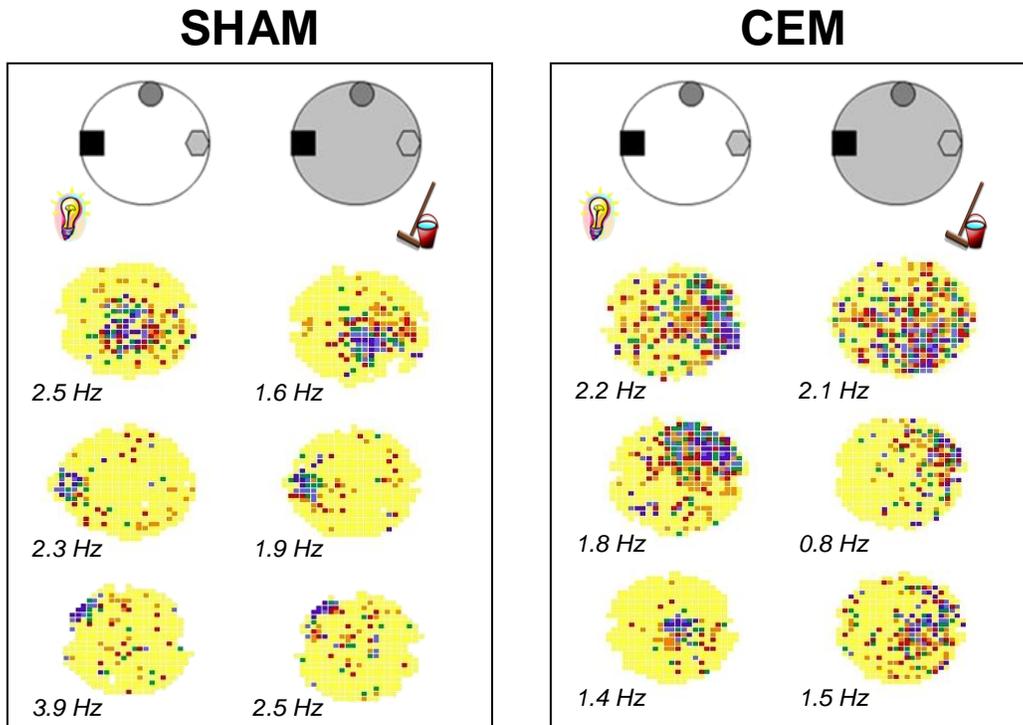


Figure 6.6

Exemple de cartes d'activité des cellules de lieu enregistrées en S1 et en S2a. Le pic d'activité est reporté pour chaque cellule.

Le contenu informatif et la cohérence spatiale des cellules de lieu ayant un champ d'activité en S2a sont montrés dans la figure 6.7. Nous observons pour les animaux SHAM et CEM une diminution équivalente du contenu informatif (ANOVA à mesure répétées : effet groupe, $F(1,128) = 25.87, p < 0.05$; effet de l'obscurité, $F(1, 128) = 14.44, p < 0.05$; interaction, $F(1, 128) = 0.22, NS$) et de la cohérence spatiale (ANOVA à mesure répétées : effet groupe, $F(1, 128) = 23.36, p < 0.05$; effet de l'obscurité, $F(1, 128) = 11.94, p < 0.05$; interaction, $F(1, 128) = 3.18, NS$). La fréquence de décharge intra-champ est également affectée suite à l'extinction de la lumière (ANOVA à mesures répétées : effet groupe, $F(1, 128) = 0.59, NS$; effet de l'obscurité, $F(1, 128) = 11.66, p < 0.05$; interaction, $F(1, 128) = 0.18, NS$). Ces résultats nous indiquent que l'extinction de la lumière et la suppression des traces olfactives altèrent les caractéristiques de décharge des cellules de lieu des deux groupes, toutefois, les cellules de lieu des animaux SHAM présentent toujours une meilleure sélectivité spatiale que celles des animaux lésés.

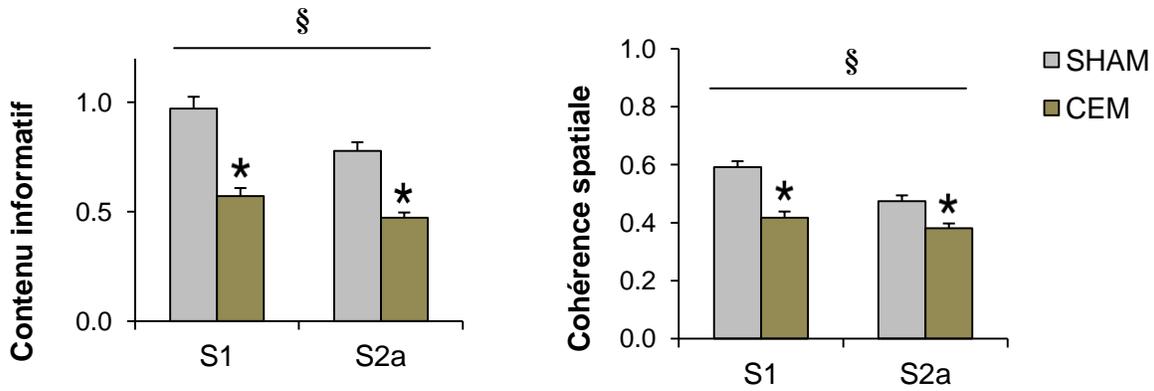


Figure 6.7

Moyenne \pm E.S.M. du contenu informatif et de la cohérence spatiale pour le groupe CEM et SHAM. Comparaison, ANOVA à mesures répétées, effet groupe, * $p < 0.05$, effet obscurité, § $p < 0.05$

Stabilité de la décharge spatiale entre S1 et S2a

La stabilité des champs d'activité est estimée en calculant l'indice de similarité (R_0) et le coefficient de corrélation maximale (R_{max}) entre les cartes d'activité des sessions S1 et S2a. Les cellules qui ont été analysées sont celles ayant un champ en S1 et S2a, soit 85 cellules pour les animaux SHAM et 45 cellules pour les animaux CEM. La figure 6.8 montre que la moyenne de l'indice de similarité (R_0) des animaux CEM est très proche de 0 et significativement inférieure à celle des animaux SHAM (SHAM, $R_0 = 0.34 \pm 0.03$; CEM, $R_0 = 0.06 \pm 0.03$; t-test, $t(128) = 6.37$, $p < 0.05$), ce qui suggère que les lésions du CEM provoquent une instabilité de l'activité des cellules de lieu.

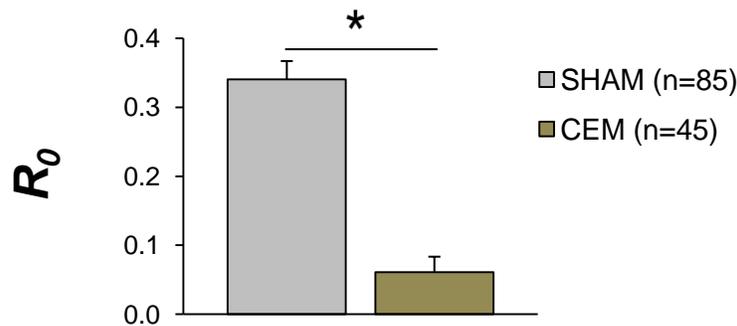


Figure 6.8

Indice de similarité (R_0) \pm E.S.M. calculé entre les sessions 1 et 2a pour le groupe SHAM et CEM. Comparaison, t-test avec deux groupes non appariés, * $p < 0.05$.

La figure 6.9 montre que la distribution des angles de rotation des champs associés au R_{max} entre S1 et S2a se concentre autour de 0° pour les cellules du groupe SHAM, alors que pour le groupe CEM, les angles se distribuent uniformément sur 360° (SHAM, Angle moyen = $-6^\circ \pm 45^\circ$, test circulaire V ($u = 9.50$), $p < 0.05$; CEM, Angle moyen = $2^\circ \pm 78^\circ$, test circulaire V ($u = 3.77$), *NS*). Un champ est considéré comme stable si sa corrélation maximale est significative ($R_{max} \geq 0.12$) pour un angle compris entre -30° et 30° . Pour les animaux SHAM, 68% des cellules (58/85) ont un champ stable selon les critères définis et 32% ont un champ instable. Les champs stables représentent 40% des cellules des animaux CEM (18/45) et les champs instables 60%.

Les résultats indiquent que les animaux lésés ne présentent pas de champs stables après la suppression des informations visuelles et olfactives.

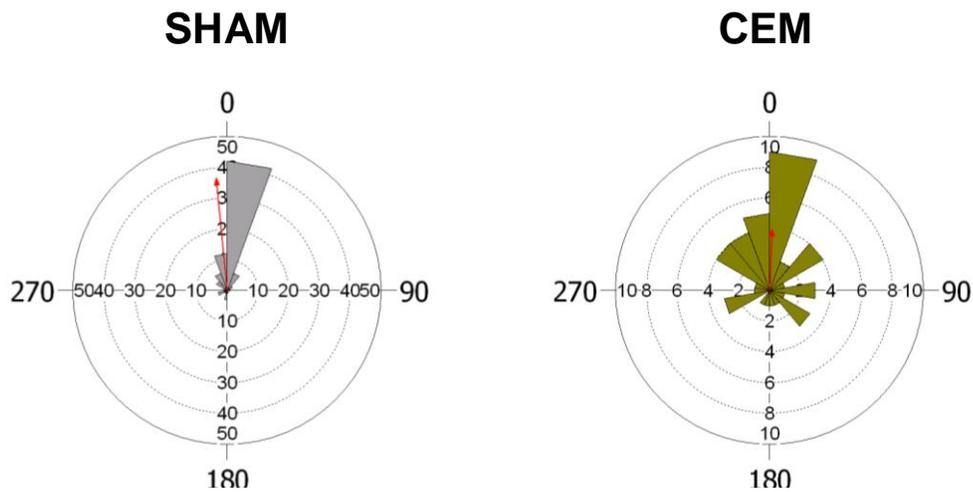
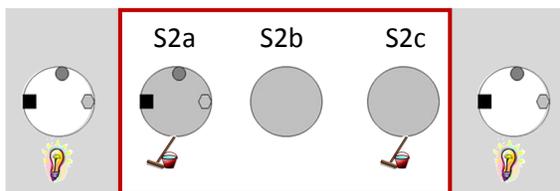


Figure 6.9

Distribution sur 360° des angles de rotation associés aux R_{max} calculés entre les sessions 1 et 2a pour le groupe SHAM et CEM.

6.2.4 Effets des manipulations sensorielles à l'obscurité sur l'activité des cellules de lieu



Caractéristiques de décharge des cellules de lieu dans l'obscurité

En S2b, le retrait des objets provoque chez les animaux SHAM la disparition du champ de 19 cellules (19/85, 22%) et l'apparition d'un champ pour 10 cellules (10/85, 11%), tandis que pour le groupe CEM, 5 cellules perdent leur champ (5/45, 11%), et 6 cellules ont un champ qui apparaît (6/45, 13%). En S2c, le champ de 24 cellules disparaît (24/76, 31%) et un champ apparaît pour 10 cellules (10/76, 13%) pour les animaux SHAM, alors que pour les animaux CEM, 10 cellules perdent leur champ (10/46, 21%) et 5 cellules développent un champ (5/46, 11%). Les apparitions et disparitions de champs se font dans des proportions similaires entre les deux groupes d'animaux (S2b, apparition des champs, $X^2 = 0.05$, *NS* ; disparition des champs, $X^2 = 1.75$, *NS*) (S2c, apparition des champs, $X^2 = 0.79$, *NS*; disparition des champs, $X^2 = 2.10^{-5}$, *NS*). La figure 6.10 représente des exemples de cartes d'activités des cellules de lieu ayant un champ dans la session d'obscurité.

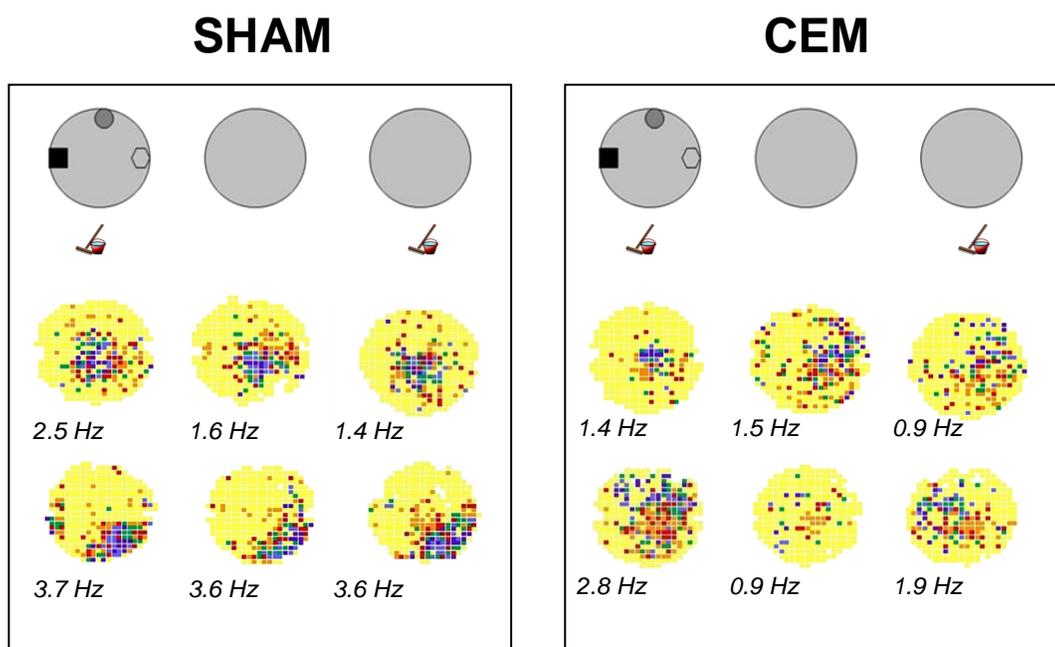


Figure 6.10

Exemple de cartes d'activités des cellules de lieu en S2a-S2b-S2c. Le pic d'activité est reporté pour chaque cellule.

Sur les cellules ayant un champ d'activité qui se maintient tout au long de la session d'obscurité, la figure 6.11 montre que le contenu informatif des cellules des animaux CEM restent très bas en comparaison avec celle des animaux SHAM, et que cet indice de sélectivité spatiale est maintenu au fil des manipulations sensorielles. L'ANOVA à mesures répétées sur le contenu informatif montre un effet groupe ($F(1,66) = 7.09, p < 0.05$), aucun effet session ($F(2,122) = 0.17, NS$) et aucune interaction ($F(2,122) = 0.08, NS$). Ces résultats suggèrent que les manipulations sensorielles dans l'obscurité n'affectent pas le contenu informatif.

La figure 6.11 montre également que les champs des cellules des animaux SHAM et CEM ont une cohérence qui diminue progressivement à mesure que les manipulations sensorielles sont effectuées. L'ANOVA à mesures répétées sur la cohérence spatiale montre un effet groupe ($F(1,66) = 0.78, p < 0.05$), un effet session ($F(2,122) = 4.75, p < 0.05$) et aucune interaction ($F(2,122) = 1.15, NS$).

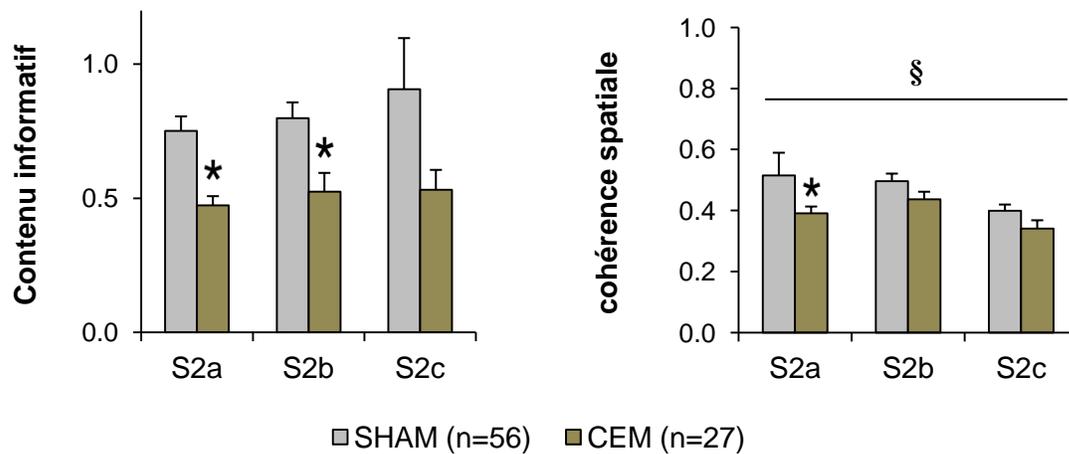


Figure 6.11

Moyenne \pm E.S.M. du contenu informatif et de la cohérence spatiale pour le groupe CEM et SHAM dans la session à l'obscurité S2. Comparaison, ANOVA à mesures répétées, effet groupe, * $p < 0.05$, effet session, § $p < 0.05$.

Stabilité de la décharge spatiale dans l'obscurité

L'analyse de l'indice de similarité (figure 6.12) montre que les manipulations sensorielles provoquent une diminution de la stabilité des champs pour les deux groupes et que les cellules des animaux CEM ont des champs plus instables que les cellules du groupe SHAM. L'ANOVA à mesures répétées montre effectivement un effet groupe ($F(1,81) = 37.75, p < 0.05$), un effet session ($F(1,81) = 7.00, p < 0.05$) et aucune interaction ($F(1,81) = 0.34, NS$).

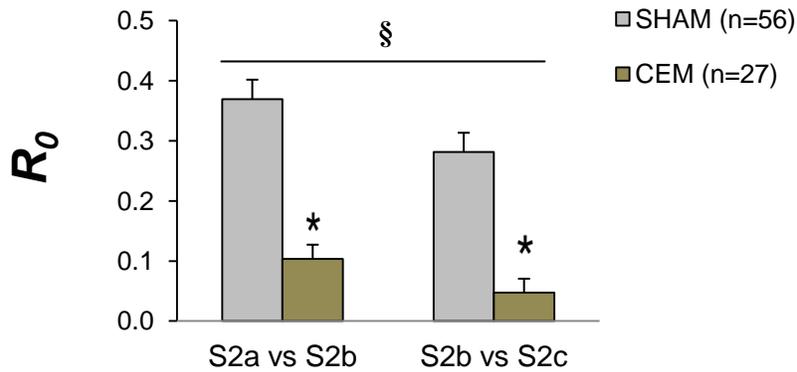


Figure 6.12

Indice de similarité (R_0) \pm E.S.M. entre S2a vs S2b et entre S2b vs S2c pour le groupe CEM et SHAM. Comparaison, ANOVA à mesures répétées, effet groupe, * $p < 0.05$, effet session, § $p < 0.05$

La figure 6.13 montre que la distribution des angles de rotation des champs associés au R_{max} entre S2a-S2b et S2b-S2c est concentrée autour de 0° pour les cellules du groupe SHAM, alors que pour le groupe CEM, les angles se distribuent sur 360° (SHAM, Angle moyen S2a- S2b = 3° , test V ($u = 6.95$), *NS* ; Angle moyen S2b-S2c = -3° , test V ($u = 6.95$), *NS* ; CEM, Angle moyen S2a vs S2b = 25° , test V ($u = 3.09$), *NS* ; Angle moyen S2b-S2c = 44° , test V ($u = 1.88$) $p < 0.05$). Selon les critères définis auparavant, 66% des cellules du groupe SHAM ont un champ stable sur toute la session d'obscurité (41/56) et 34% ont des champs instables. Pour le groupe CEM, seulement 33% des cellules (9/27) ont un champ stable à l'obscurité.

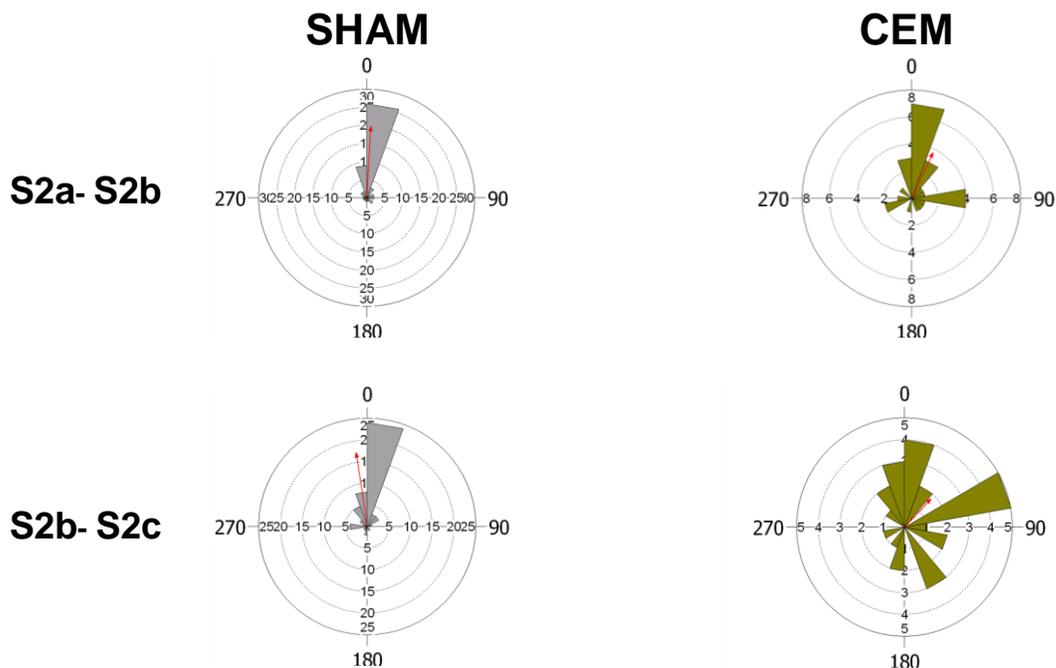
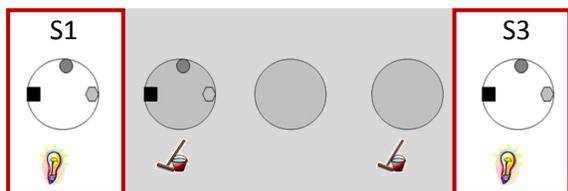


Figure 6.13

Distribution sur 360° des angles de rotation associés aux R_{max} calculés entre S2a-S2b (en haut) et S2b-S2c (en bas) pour le groupe SHAM et CEM.

6.2.5 Caractéristiques de l'activité des cellules de lieu en condition standard S1 et S3



La figure 6.14 montre l'exemple des cartes d'activité de deux cellules de lieu enregistrées lors d'un protocole complet pour chaque groupe. D'après l'examen visuel des cartes, 33% des cellules de lieu enregistrées en S1 chez les animaux SHAM ont perdu leur champ en S3 (33/103), et cette proportion monte à 41% pour les animaux lésés (21/51). Sur les cellules qui conservent un champ, l'indice de similarité entre S1 et S3 (figure 6.15) montre que les animaux SHAM ont des champs stables, alors que les champs des animaux CEM ne sont pas stables (SHAM, $R_0 = 0.312 \pm 0.04$; CEM, $R_0 = 0.03 \pm 0.02$; t-test, $t(98) = 4.97, p < 0.05$).

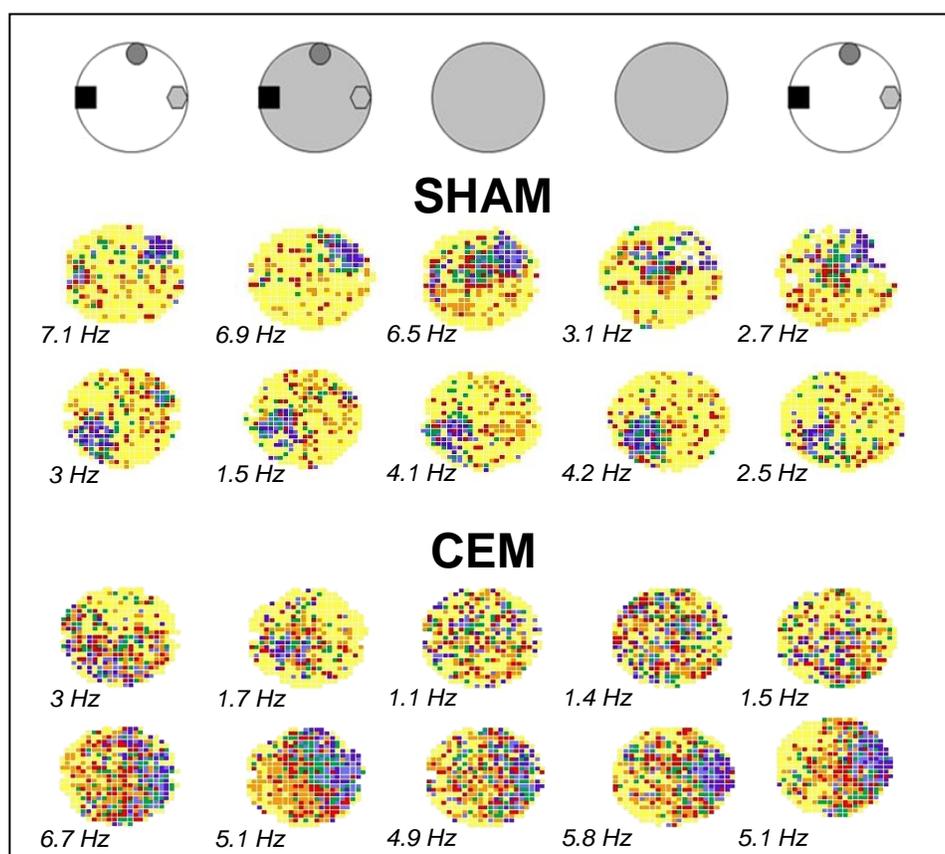


Figure 6.14

Exemples des cartes d'activité de 2 cellules d'un animal SHAM et d'un animal CEM enregistrées lors d'un protocole complet.

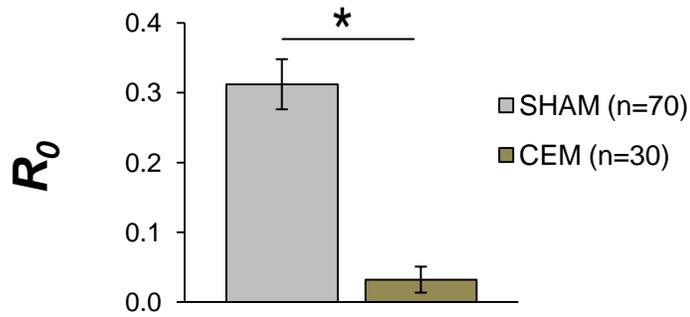


Figure 6.15

Indice de similarité (R_0) \pm E.S.M. entre S1 et S3 pour le groupe SHAM et CEM. Comparaison, ANOVA à mesures répétées, * $p < 0.05$.

La figure 6.16 montre que la distribution des angles de rotation associés au R_{max} se concentre autour de 0° pour les cellules des animaux SHAM, et se répartit de manière uniforme pour les cellules des animaux CEM (SHAM, Angle moyen = $2^\circ \pm 55^\circ$, test circulaire V ($u = 7.45$), $p < 0.05$; CEM, Angle moyen = $-2^\circ \pm 103^\circ$, test circulaire V ($u = 1.54$), *NS*). En fonction des critères vus précédemment, 71% des cellules du groupe SHAM (50/70) ont des champs stables. Pour le groupe CEM, 30% des champs (9/30) sont stables.

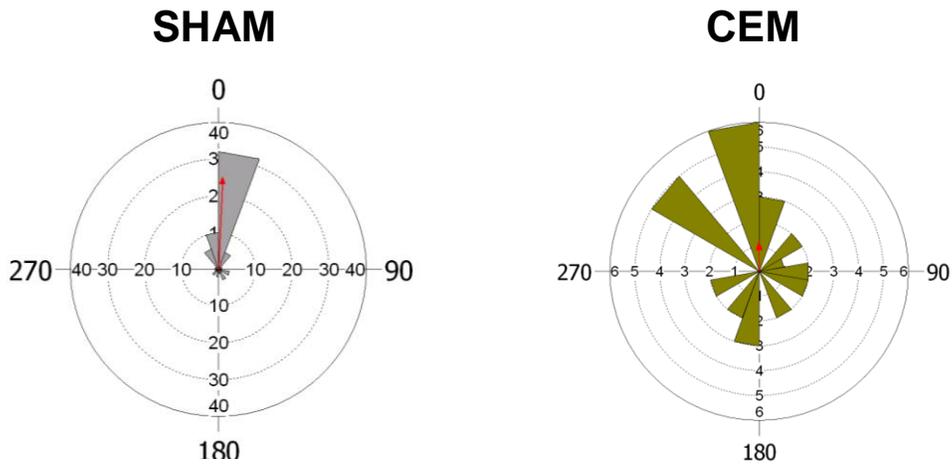


Figure 6.16

Distribution sur 360° des angles de rotation associés aux R_{max} calculés entre les sessions 1 et 3 pour le groupe SHAM et CEM.

6.3 Discussion

Dans cette expérience, nous observons que les lésions du CEM n'abolissent pas la décharge spatiale des cellules de lieu de CA1. Leur proportion se situe aux alentours de 30%, ce qui ne diffère pas de celle habituellement reportée (Wilson & McNaughton, 1993). La présence des champs d'activité chez les animaux lésés indique qu'une information spatiale parvient à l'hippocampe. Cette information peut résulter de l'intégration des signaux sensoriels provenant des autres structures para-hippocampiques tels que le cortex périrhinal, le cortex postrhinal, les pré- et parasubiculum ou même le cortex entorhinal latéral. Puisqu'il est difficile de léser entièrement le CEM, il est également possible que ces informations proviennent d'une partie du tissu entorhinal épargné. En effet, le modèle de Solstad et al. (2006) montre qu'une petite population de 10 à 50 cellules grilles du CEM suffit à générer des champs d'activité dans l'hippocampe.

Au cours de cette expérience, nous avons placé les animaux dans une condition où des objets fournissent des informations visuelles et tactiles. Nous observons que l'activité spatiale des cellules de lieu des rats lésés a un contenu informatif et une cohérence très altérés, indiquant que l'intégrité du CEM est nécessaire à la finesse et à la précision du codage spatial de CA1. Ces résultats sont en accord avec ceux de Brun et al. (2008a) qui montrent une diminution de ces deux indices de sélectivité spatiale suite à la lésion des afférences directes entre le CEM et CA1. Toutefois, nous ne pouvons pas exclure que les déficits soient provoqués par des lésions des structures adjacentes au CEM, et l'analyse histologique qui est en cours devra permettre d'écarter cette hypothèse. Liu et al. (2004) ont en effet montré que des lésions du parasubiculum combinées à des lésions du présubiculum, deux structures proches du CEM, dégradent également les champs d'activité des cellules de lieu. Les résultats montrent également que les champs d'activité des animaux lésés ne sont pas stables, suggérant qu'ils sont perturbés dans l'utilisation des informations allothétiques. Les objets ont été placés en triangle isocèle de manière à fournir une information de direction à partir de leur relation spatiale. Il est donc possible que les lésions du CEM altèrent cette capacité à former ces relations spatiales et empêchent l'utilisation d'une information directionnelle, ce qui est en accord avec les études montrant que la stabilité des représentations spatiales dépend essentiellement de ces informations directionnelles (Cressant et al., 1997, 1999; Knierim & Rao, 2003). Cette hypothèse est cohérente avec les travaux de Van Cauter et al. (2012) qui montrent que des animaux lésés au niveau du CEM ne réagissent pas au changement spatial d'une configuration d'objets, ou présentent des déficits dans la tâche de la piscine de Morris.

Cependant, cette session éclairée ne fournit pas aux animaux des informations visuelles avec un contraste important puisque les objets sont sombres, posés sur un sol gris et placés dans une arène noire entourée de rideaux noirs. Dès lors, il est possible que les animaux utilisent préférentiellement les informations idiothétiques, et les déficits observés peuvent être attribués à un déficit d'intégration des trajets. De plus, les animaux lésés établissent beaucoup plus de contacts avec les objets que les animaux SHAM, ce qui peut être une stratégie compensatrice du déficit d'utilisation des informations idiothétiques, bien qu'il n'est pas exclu que cette augmentation des contacts soit provoquée par l'augmentation de la vitesse de déplacement des animaux. Une expérience complémentaire dans laquelle plusieurs indices placés dans toute l'arène et produisant un contraste important, tels que des objets de couleurs et un poster blanc collé sur la paroi de l'arène, devrait permettre d'apporter des informations complémentaires à nos résultats.

En manipulant les informations sensorielles disponibles durant la session d'obscurité, nous avons pu montrer que, peu importe la manipulation effectuée, elle provoque chez les 2 groupes d'animaux la disparition de certains champs d'activité, et l'apparition de nouveaux champs. Il est intéressant d'observer que lorsque toutes les informations allothétiques sont enlevées, une proportion importante de cellules de lieu chez les animaux CEM est présente. Ce résultat suggère donc que des informations idiothétiques parviennent à l'hippocampe par une autre voie que celle du CEM. Ce constat est appuyé par le fait que les lésions de l'hippocampe mais pas du CEM affectent la stabilité des cellules directionnelles du thalamus antéro-dorsal (ADN) lorsqu'elle repose sur les informations idiothétiques (Golob & Taube, 1999; Clark & Taube, 2011).

Pour conclure, nous avons vu que les lésions du CEM n'empêchent pas les cellules de l'hippocampe de former une activité spatiale, cependant les champs sont instables, ce qui indique que le CEM véhicule des informations nécessaires à la stabilité de la représentation spatiale hippocampique. Le CEM contient des cellules grilles qui connectent directement les cellules pyramidales de CA1 (Zhang et al., 2013), et dont l'activité est bien adaptée pour fournir aux cellules de lieu un système de coordonnées sur lesquelles elles peuvent s'ancrer et se stabiliser. Lorsque le CEM est lésé, le système des cellules grilles est supprimé et les cellules de lieu ne peuvent plus s'ancrer dans l'environnement, provoquant ainsi une instabilité. Il est aussi possible d'envisager les déficits de stabilité à travers les processus de mémoire spatiale. Nos lésions ont pu produire un déficit mnésique faisant en sorte que les animaux n'arrivent pas à maintenir la représentation spatiale formée. L'hypothèse que cette mémoire fasse défaut chez les animaux CEM est cohérente avec l'étude de Steffenach et al. (2005) qui montre que des lésions de la bande dorsolatérale du cortex entorhinal provoquent des déficits de rappel de la position de la plateforme dans la tâche de la piscine de Morris. Les travaux de Van Cauter et al. (2008) montrent également

que lorsque des animaux lésés au niveau du cortex entorhinal sont placés deux fois de suite dans le même environnement, 50% des cellules de lieu de l'hippocampe présentent un recodage spatial, alors que chez les animaux contrôles, 100% des cellules de lieu restent stables.

Influence de l'environnement sur l'activité des cellules grilles

Le cortex entorhinal médian contient des cellules grilles dont la décharge spatiale est stable dans des environnements familiers et se maintient dans l'obscurité, ce qui suggère que la métrique formée par ces neurones est universelle et indépendante des caractéristiques de l'environnement. Des études récentes ont testé cette hypothèse en étudiant l'activité des cellules grilles lors de déformations géométriques d'une arène, ou lorsque l'animal est exposé à un nouvel environnement (Barry et al., 2007, 2012). Dans les deux cas, une modification de la métrique de la grille est observée. Néanmoins, ces changements ne sont que temporaires puisqu'à mesure que l'animal fait l'expérience des déformations, la métrique revient à son état initial. L'ensemble de ces résultats suggère que l'échelle de la grille est une propriété intrinsèque des neurones et dépend des informations idiothétiques. Puisque l'intégration des informations idiothétiques est accompagnée d'erreurs d'estimation de la position, les cellules grilles devraient être sensibles à l'accumulation de ces erreurs. Pourtant cet effet n'a jamais été observé, ce qui peut être expliqué par le fait que toutes les études sur les cellules grilles sont réalisées dans des environnements riches en indices externes à partir desquels les animaux forment une représentation allocentrée (Hafting et al., 2005; Sargolini et al., 2006; Barry et al., 2007, 2012; Stensola et al., 2012). Même dans le cas où ces neurones ont été enregistrés à l'obscurité (Hafting et al., 2005), les animaux ont été familiarisés au préalable avec l'environnement en condition éclairée. Les rats ont donc pu former une carte cognitive de leur environnement, et le calcul de la position des champs d'activité à l'obscurité se fait à travers l'utilisation des informations idiothétiques dans cette carte cognitive. Dès lors, les caractéristiques de décharge des cellules grilles lorsque la connaissance et la calibration de l'environnement repose sur les informations idiothétiques restent encore inconnues.

Cette expérience a donc pour objectif de comparer l'activité des cellules grilles lorsque la représentation spatiale de l'animal dépend d'une carte cognitive ou des informations idiothétiques. Pour cela, nous avons enregistré l'activité des cellules grilles chez des rats se déplaçant dans une arène familière, dans laquelle l'animal forme une représentation allocentrée de son environnement. Cette arène contient un indice très contrasté, une carte blanche sur la paroi. Puis nous avons

contraint les déplacements des animaux dans un couloir formé à la périphérie de l'arène. Dans cet environnement, l'accès à l'indice visuel est réduit, et le rat doit former une représentation à partir des informations idiothétiques.

7.1 Matériels et méthodes

7.1.1 Sujets

Quatre rats mâles Long Evans de 300 à 350 g ont été utilisés. Les animaux ont été familiarisés aux dispositifs expérimentaux en les explorant 10 à 20 minutes par jour pendant 7 jours. Puis ils ont été implantés avec un plot d'électrodes au niveau de la couche II du cortex entorhinal médian (CEM).

7.1.2 Chirurgie

La technique de fabrication des plots et d'implantation est identique aux précédentes expériences à la différence que l'extrémité des électrodes est plaquée d'une solution d'électrolyte d'or afin de réduire l'impédance à 200-400 k Ω . Le faisceau d'électrodes est inséré verticalement dans le CEM aux coordonnées suivantes : ML : ± 5 mm en fonction de l'hémisphère où le plot est implanté, AP = +0.6 à +0.8 mm en avant du sinus veineux, DV = -1,5 mm (adapté du protocole de Savelli et al., 2008). A l'issue de la chirurgie le rat reçoit un traitement postopératoire. Après une semaine de récupération, les animaux sont soumis à un protocole de réduction de nourriture et testés quotidiennement. Une histologie est réalisée à la fin des expériences pour identifier le positionnement des électrodes (voir le chapitre 5 pour une description).

7.1.3 Procédure expérimentale

Quatre dispositifs ont été utilisés : une grande arène de 150 cm de diamètre et une petite arène de 100 cm de diamètre (hauteur de la paroi = 50 cm), et deux couloirs circulaires de 15 cm de large formés à la périphérie de chaque arène en plaçant au centre une structure de forme conique. Tous les dispositifs sont polarisés par une feuille blanche posée sur la paroi, qui est retirée pour les sessions dans l'obscurité. Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles décrites dans les chapitres précédents. Les signaux unitaires et les LFP du CEM sont enregistrés selon le même

principe que celui utilisé dans le chapitre 5. Dans cette étude, deux protocoles expérimentaux sont réalisés (figure 7.1).

Protocole 1

Deux animaux sont utilisés dans le protocole d'enregistrement suivant (figure 7.1A) : deux sessions de 20 minutes dans la grande arène afin d'identifier les cellules grilles, suivies de trois sessions d'environ 12 minutes dans le grand couloir en condition lumière-obscurité-lumière. L'animal reste dans le dispositif entre les sessions. Les enregistrements dans l'arène permettent de révéler l'activité spatiale bidimensionnelle et stable des cellules grilles. Les sessions dans le couloir permettent d'analyser les modifications d'activité des cellules grilles lors de la restriction de l'accès à l'indice visuel (condition lumière), ou après la suppression des informations allothétiques (condition obscurité).

Protocole 2

Au regard des résultats obtenus dans le premier protocole, nous avons étudié l'influence de la taille de l'environnement sur l'activité des cellules grilles. L'activité du CEM chez deux animaux a été enregistrée dans les quatre dispositifs selon le protocole suivant (figure 7.1B) : 20 minutes dans la grande arène, suivies de 12 minutes dans le grand couloir, puis 10 minutes dans le petit couloir et enfin 16 minutes dans la petite arène.

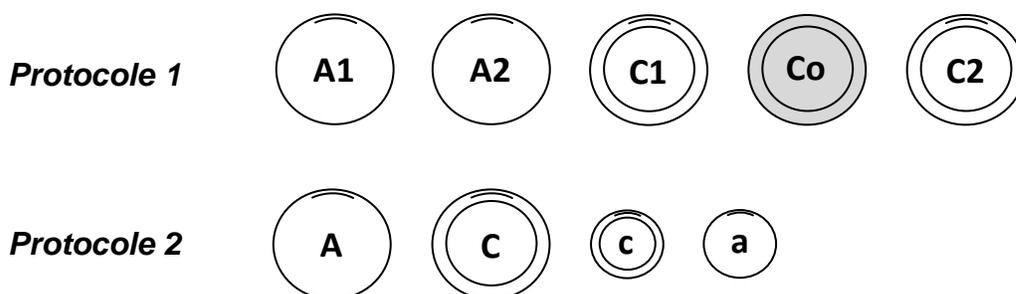


Figure 7.1

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX.

Protocole 1- L'activité du CEM est enregistrée au cours de cinq sessions effectuées dans la grande arène et le grand couloir: deux sessions de 20 min dans la grande arène (A1-A2) et trois sessions de 12 minutes dans le couloir circulaire en condition éclairée (C1-C2) ou à l'obscurité (Co).

Protocole 2- Protocole réalisé successivement dans les 4 dispositifs. L'activité du CEM est enregistrée au cours de quatre sessions : une session de 20 min dans la grande arène (A), une session de 12 minutes dans le grand couloir (C), une session de 10 minutes dans le petit couloir (c) et une session de 16 min dans la petite arène (a).

Abréviations : A, grande arène (Ø 150 cm) ; C, grand couloir (largeur = 15 cm, Ø 150 cm) ; Co : grand couloir à l'obscurité ; a, petite arène (Ø 100 cm) ; c, petit couloir. (largeur = 15 cm, Ø 100 cm)

7.1.4 Activité unitaire

Cartes d'activité

Les cartes d'activité sont générées à partir d'une matrice divisant l'arène en pixel de 3.5 x 3.5 cm. La fréquence de décharge du neurone est déterminée dans chaque pixel et lissée par un filtre gaussien avec l'algorithme suivant :

$$\lambda(x) = \sum_{i=1}^n g\left(\frac{s_i - x}{h}\right) / \int_0^T g\left(\frac{y(t) - x}{h}\right) dt$$

où g est un lissage par noyau, h le facteur de lissage ($h = 2 \times 3.5$ cm), n le nombre de potentiels d'action, s_j la position du i -ième potentiel d'action, $y(t)$ la position du rat au temps t , et $[0, T]$ le temps d'enregistrement. L'échelle de couleur utilisée pour l'activité des cellules grilles est différente de celle des cellules de lieu. Un pixel bleu correspond à une fréquence nulle, puis suivant l'ordre croissant de la fréquence d'activité, les couleurs utilisées sont : bleu clair, vert, jaune, orange, rouge (figure 7.2).

Autocorrélogrammes

Pour les arènes, un autocorrélogramme spatial en deux dimensions est calculé à partir d'un coefficient de corrélation de Pearson corrigé pour les pixels non visités et les effets de bords, et estimé à partir de l'équation suivante :

$$R(\tau_x, \tau_y) = \frac{n \sum \lambda(x, y) \lambda(x - \tau_x, y - \tau_y) - \sum \lambda(x, y) \sum \lambda(x - \tau_x, y - \tau_y)}{\sqrt{n \sum \lambda(x, y)^2 - (\sum \lambda(x, y))^2} \sqrt{n \sum \lambda(x - \tau_x, y - \tau_y)^2 - (\sum \lambda(x - \tau_x, y - \tau_y))^2}}$$

où $\lambda(x, y)$ indique le taux de décharge moyen de la cellule à la position (x, y) , et τ_x et τ_y correspond au décalage spatial entre les cartes. Une carte d'autocorrélogramme est ensuite générée en représentant les valeurs de corrélation selon un code couleur (figure 7.2). En suivant l'ordre croissant des valeurs de corrélation de -1 à +1, les couleurs vont du bleu au rouge.

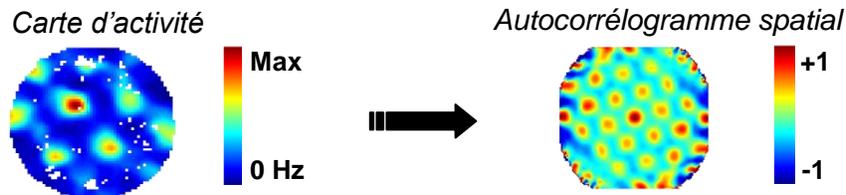


Figure 7.2

Carte d'activité et autocorrélogramme spatiale en 2 dimensions d'une cellule grille.

Pour les cartes générées dans les couloirs, deux méthodes différentes ont été utilisées. Dans la première méthode (figure 7.3A), les coordonnées (x, y) de la trajectoire du rat sont transformées en coordonnées angulaires, et la fréquence de décharge est calculée pour chaque intervalle de 6°. Un autocorrélogramme en une dimension est ensuite effectué. Dans la deuxième méthode (figure 7.3B), la carte d'activité du couloir circulaire est géométriquement transformée en une carte linéaire. Pour cela, des algorithmes de traitement d'images sont utilisés afin de limiter les effets de déformation liés à la transformation d'un élément circulaire en un élément linéaire (le développement de ces outils a été réalisé par un ingénieur informatique SupElec (Johann Marchi)). Ensuite, l'autocorrélogramme spatial en deux dimensions est calculé avec le même algorithme utilisé pour les cartes générées dans les arènes.

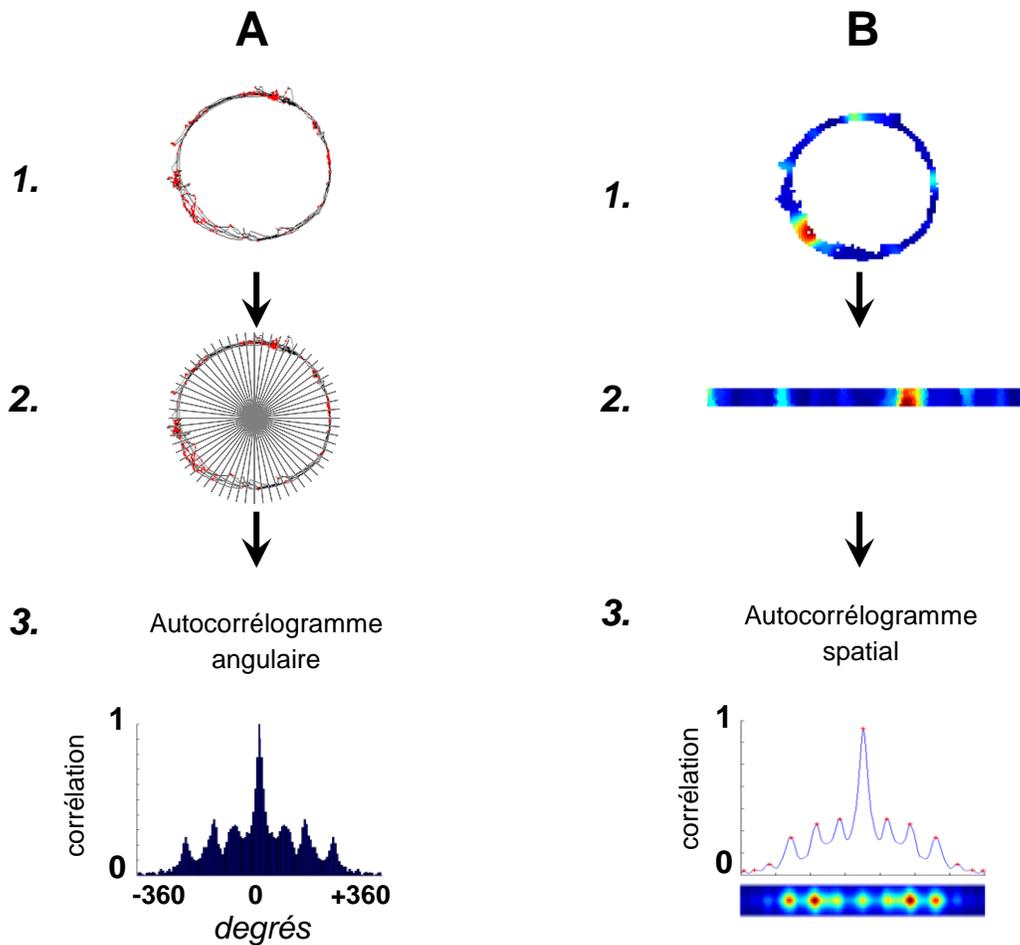


Figure 7.3

AUTOCORRELOGRAMME DES COULOIRS.

Deux techniques ont été utilisées pour calculer les autocorrélogrammes dans les couloirs. **A-** le trajet de l'animal (A1) est divisé en intervalles angulaires de 6° (A2) dans lesquels la fréquence de décharge est calculée. Un filtre moyen est appliqué puis un autocorrélogramme angulaire est calculé (A3). **B-** la carte d'activité (B1) est géométriquement déformée en une carte linéaire unidimensionnelle (B2), puis l'autocorrélogramme est calculé avec le même algorithme que pour les arènes (B3).

7.1.5 Comparaisons entre l'arène et le couloir

Caractéristiques de décharge

A partir des cartes d'activités, plusieurs paramètres sont calculés dans l'arène et le couloir, à savoir : **1- la fréquence moyenne de décharge** correspondant au nombre de potentiels d'action émis sur la session divisé par le temps de la session, **2- le pic d'activité intra-champs (Hz)** qui est fourni par la fréquence maximale identifiée sur la carte d'activité, et **3- la cohérence spatiale** qui est calculée en moyennant la cohérence spatiale des trois plus grands champs identifiés sur la carte d'activité. Un t-test permet de comparer les valeurs entre l'arène et le couloir.

Stabilité de l'activité spatiale

La corrélation spatiale (R_0) est calculée entre les cartes d'activité des conditions grande arène A1 *versus* A2, ainsi qu'entre les cartes d'activités des conditions 'grande Arène' – 'grand Couloir' A *vs* C dans les protocoles 1 et 2. Dans le couloir, le R_0 est également calculé entre les cartes d'activité issues des trajectoires horaires et antihoraires des animaux afin de déterminer si l'activité des cellules grilles est influencée par la direction du déplacement des animaux. Le test de Kolmogorov-Smirnov permet de comparer les distributions du R_0 entre les conditions 'grande Arène' – 'grande Arène' et 'grande Arène' – 'grand Couloir', ainsi que les distributions du R_0 entre les trajectoires horaires et anti-horaires.

Distance entre les champs d'activité dans l'arène et dans le couloir.

A partir de l'autocorrélogramme, **la distance entre les champs d'activité des cellules grilles** est calculée (figure 7.4). Dans l'arène, cette distance est définie par la distance moyenne en centimètre entre le pic central et les six champs alentours les plus proches. Pour les couloirs, la distance entre les champs est donnée par la distance en centimètre du premier pic de chaque autocorrélogramme. Les deux méthodes utilisées pour calculer les autocorrélogrammes des couloirs n'ont montré aucune différence dans le calcul des distances, les résultats ne présenteront donc que les valeurs obtenues avec l'autocorrélogramme angulaire.

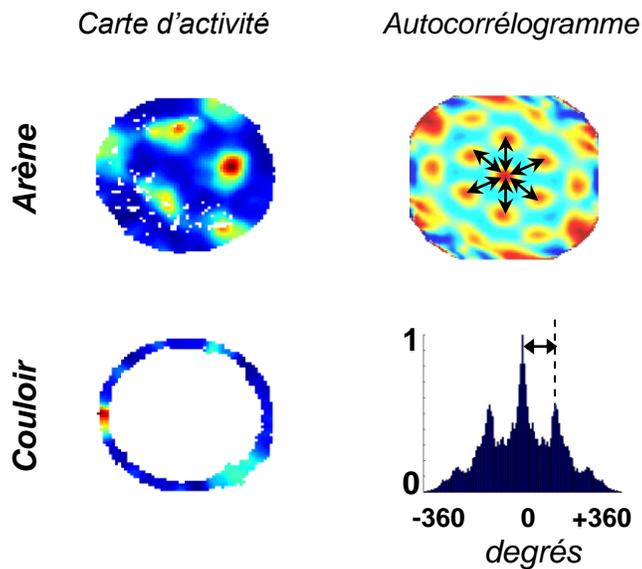


Figure 7.4
Méthodes de calcul des distances entre les champs. Les distances sont mesurées à partir de l'autocorrélogramme de chaque carte d'activité. Pour l'arène, la distance entre les 6 champs autour du pic central est moyennée. Pour le couloir, l'angle au premier pic de l'autocorrélogramme angulaire est rapporté à une distance en centimètre.

Indice de régularité de l'activité spatiale

Nous avons examiné la régularité spatiale de l'activité des cellules grilles dans l'arène et dans le couloir. Pour l'arène, l'**indice de régularité** (*'g'*) correspond au score de la grille (ou « *gridness* ») calculé selon la méthode de Boccarda et al. (2010). Nous traçons tout d'abord la courbe des corrélations successives lorsque l'autocorrélogramme pivote par rapport à lui-même par pas de 6°. Puis, le score de la grille est calculé en faisant la différence entre la corrélation minimale aux angles de 60° ou 120 et la corrélation maximale aux angles de 30°, 90° ou 150° (figure 7.5A). Pour le couloir l'**indice de régularité** (*'i'*) est fourni par la valeur de corrélation du premier pic de l'autocorrélogramme angulaire (figure 7.5B).

Nous avons utilisé l'indice de régularité *'i'* pour déterminer si l'activité d'une cellule grille enregistrée dans le couloir pouvait être le reflet ou non d'une grille formée dans l'arène dont la phase aurait été décalée. Pour cela, nous avons simulé 10000 couloirs circulaires à partir des autocorrélogrammes de l'arène. Chaque couloir est créé en décalant la phase de la grille, le décalage maximal utilisé correspond à l'échelle de la grille (c'est-à-dire la distance entre les champs). Puis nous avons calculé l'indice de régularité pour chaque couloir générée et avons construit la courbe des probabilités sur laquelle nous avons représenté une limite statistique correspondant à 5% de la distribution maximale (*α -max*). L'indice de régularité calculé dans le « vrai » couloir a été placé sur cette courbe des probabilités. Un indice qui se situe au-delà de la limite statistique signifie que l'organisation des champs de la cellule grille dans le couloir n'est pas le reflet de son activité dans l'arène.

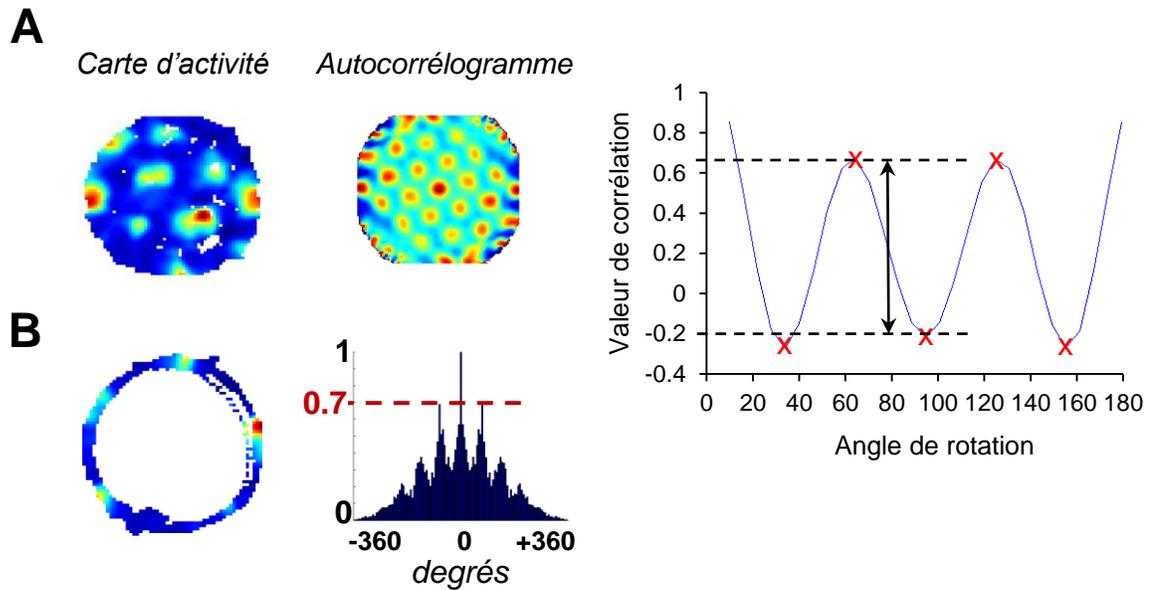


Figure 7.5

INDICE DE REGULARITE.

A- carte d'activité d'une cellule grille enregistrée dans l'arène et son autocorrélogramme. A droite est représentée la courbe des corrélations successives lorsque la carte d'autocorrélation pivote par rapport à elle-même par pas de 6°. Le score de la grille 'g' (+0.85) est obtenue en faisant la différence entre la valeur maximale entre les angles de 30°, 90° et 150° (c'est-à-dire -0.2 à 90° dans l'exemple), et la valeur minimale entre 60° et 90° (à savoir 0.65 à 60° pour l'exemple).

B- carte d'activité d'une cellule grille enregistrée dans le couloir et son autocorrélogramme angulaire. L'indice de régularité 'i' est obtenue en prenant la valeur de corrélation du premier pic de l'autocorrélogramme.

Influence de l'information externe

Pour évaluer l'effet que peut avoir l'indice visuel sur l'activité des cellules grilles, nous avons effectué des analyses à partir des sessions effectuées dans le couloir :

- Tout d'abord nous avons divisé le couloir en 2 parties égales, dont l'une contient l'indice et l'autre non. Puis nous avons calculé l'indice de régularité 'i' dans chacun des demi-couloirs. Pour effectuer cette analyse, il nous a fallu sélectionner les cartes d'activité présentant au moins deux champs dans chaque demi-couloir. Nous avons ensuite comparé les indices de régularité 'i' de chaque demi-couloir par un t-test.
- Les animaux effectuent dans le couloir deux sessions à la lumière et une session à l'obscurité où l'indice n'est plus présent. Nous avons calculé la corrélation spatiale R_0 entre les sessions à la lumière et à l'obscurité ainsi que l'indice de régularité 'i'. Nous avons ensuite comparé les distributions du R_0 avec un test de Kolmogorov-Smirnov et la moyenne des valeurs de 'i' avec un t-test.

7.1.6 Analyse des potentiels de champs locaux

Pour chaque session d'enregistrement dans les arènes et les couloirs, la locomotion des animaux et les LFP ont été analysés avec une méthode similaire à celle du chapitre 5. Nous avons tout d'abord segmenté les sessions en période d'une seconde. Sur ces segments, nous avons extrait la vitesse moyenne de déplacement des animaux. Puis nous avons conservé les segments où les vitesses sont supérieures ou égales à 5 cm/sec afin de calculer la puissance et le pic de fréquence dans la bande thêta (5-12Hz). Nous avons comparé les moyennes de la vitesse de déplacement des animaux, la puissance et le pic de fréquence du thêta calculé dans l'arène et le couloir par un t-test.

7.2 Résultats

7.2.1 Histologie

La figure 7.6 représente deux photographies de coupes sagittales montrant la position des électrodes au niveau de la couche II du cortex entorhinal médian. L'histologie confirme que tous les animaux ont été implantés au niveau du cortex entorhinal médian.

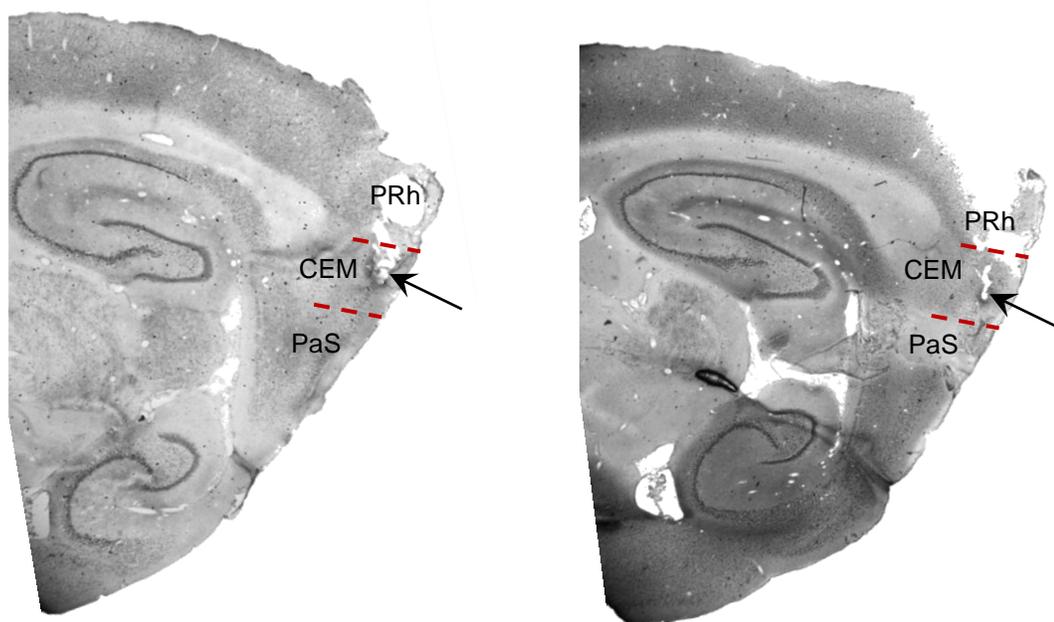


Figure 7.6

PHOTOGRAPHIE DE LA POSITION DES ELECTRODES.

Les flèches montrent le tracé de la canule et des électrodes. Les pointillés rouges délimitent le CEM entre le cortex postrhinal (PRh) et le parasubiculum (PaS).

7.2.2 Caractéristiques de décharge des cellules grilles

Un total de 228 cellules a été enregistrées au niveau du CEM pour les deux protocoles (rat 1, $n = 97$; rat 2, $n = 91$; rat 3, $n = 2$; rat 4, $n = 38$). Parmi ces neurones, 53 ont été classés comme des cellules grilles sur la base de leur carte d'activité spatiale dans la grande arène et de la carte d'autocorrélation (53/228, 23%) (rat 1, $n = 26$; rat 2, $n = 17$; rat 3, $n = 1$; rat 4, $n = 9$).

Les propriétés de décharge des cellules grilles enregistrées dans la grande arène et le grand couloir sont présentées dans le tableau 7.1. La fréquence moyenne de décharge des cellules ne diffère pas entre les deux dispositifs (t-test, $t(104) = 1.41$, *NS*), alors que le pic de la fréquence de décharge intra-champs diminue significativement dans le couloir (t-test, $t(104) = 2.64$, $p < 0.05$).

Concernant la cohérence spatiale de l'activité des cellules grilles, des valeurs similaires sont obtenues entre l'arène et le couloir (t-test, $t(99) = -0.15$, *NS*). Ce résultat est important puisqu'il permet d'établir que **les cellules grilles identifiées dans l'arène conservent une activité spatiale dans le couloir**.

	Fréquence moyenne	Pic de décharge	Cohérence spatiale
Grande Arène	1.28 ±0.1	7.33 ±0.6	0.46 ±0.02
Grand Couloir	1.06 ±0.1	5.49 ±0.3*	0.47 ±0.02

Table 7.1

7.2.3 Caractéristiques de l'activité spatiale des cellules grilles

La figure 7.7A représente les cartes d'activité de 3 cellules enregistrées dans l'arène et le couloir à la lumière dans le protocole 1 et chez deux rats différents. Le pic de fréquence pour chaque carte est indiqué.

Stabilité de l'activité spatiale

Afin de déterminer si les positions des champs d'activité des cellules dans le couloir correspondent à celles des champs d'activité situés à la périphérie de l'arène, nous avons calculé la corrélation spatiale des cartes (R_0) entre les deux sessions dans l'arène (A1 vs A2) puis nous l'avons comparé à la corrélation spatiale entre les cartes dans l'arène et le couloir (A vs C). Les distributions du R_0 de 'A1 vs A2' et 'A vs C' sont présentées dans la figure 7.7B. Après une transformation de Fisher, la comparaison des deux distributions de R_0 par un test de Kolmogorov-Smirnov montre des différences significatives ($p < 0.05$). La distribution entre les deux sessions dans l'arène est homogène et décalée vers des valeurs positives (pic à 0.6), indiquant que la position des champs est

stable. Au contraire, dans la condition 'A1 vs C1', la distribution du R_0 se concentre autour de 0, ce qui indique que les champs du couloir ne se trouvent pas aux mêmes positions que les champs situés à la périphérie de l'arène. Ce résultat suggère qu'une **nouvelle carte spatiale se met en place dans le couloir**.

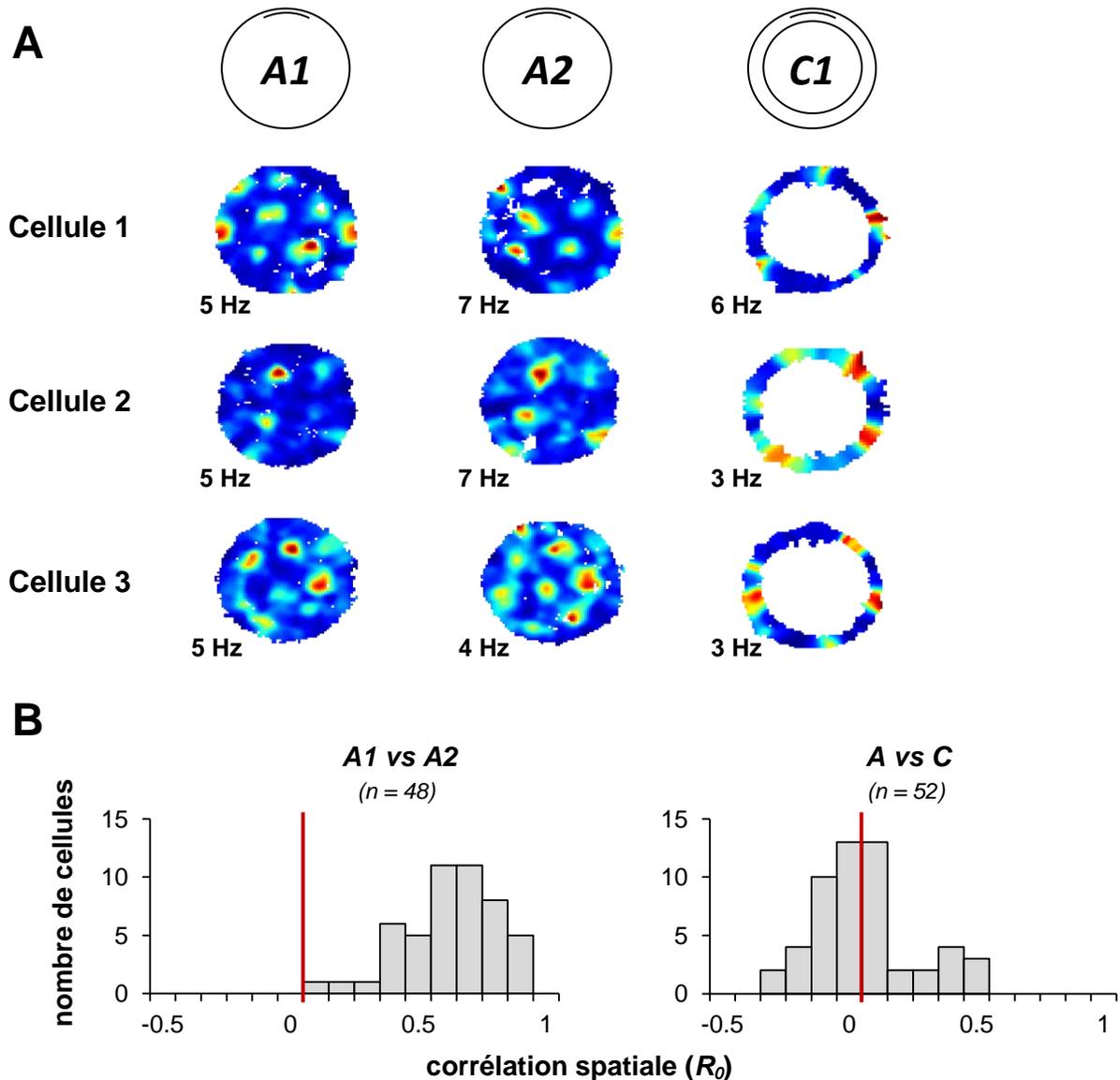


Figure 7.7

ACTIVITE SPATIALE DES CELLULES GRILLES DANS L'ARENE ET DANS LE COULOIR.

A- Exemples de deux cellules grilles enregistrées lors du protocole 1 chez deux rats différent. Pour chaque cellule sont représentés les cartes d'activités pour les deux sessions de la grande arène (A1-A2) et une session à la lumière du grand couloir (C) avec le pic d'activité intra-champs (Hz).

B- Distribution du R_0 des cellules grilles entre les deux sessions de la grande arène (A1 vs A2) et entre la session dans la grande arène et la session dans le grand couloir (A vs C). La barre rouge indique une corrélation nulle. Les distributions sont comparées avec le test de Kolmogorov-Smirnoff.

Derdikman et al. (2009) ont montré que les cellules grilles enregistrées dans des allées présentaient une activité directionnelle. A l'intérieur du couloir, les rats ne peuvent se déplacer que dans deux directions : horaire et antihoraire. Afin de déterminer si l'activité des cellules grilles est différente en fonction de la direction de déplacement de l'animal, nous avons comparé les cartes d'activité générées à partir des trajectoires horaires et antihoraires. La figure 7.8 montre les cartes d'activité ainsi obtenues pour deux cellules grilles (A), ainsi que la distribution du R_0 pour l'ensemble des cellules (B). Le R_0 se distribue de manière homogène vers des valeurs positives, avec un pic à 0.6, indiquant que **l'activité spatiale dans le couloir n'est pas influencée par la direction du déplacement.**

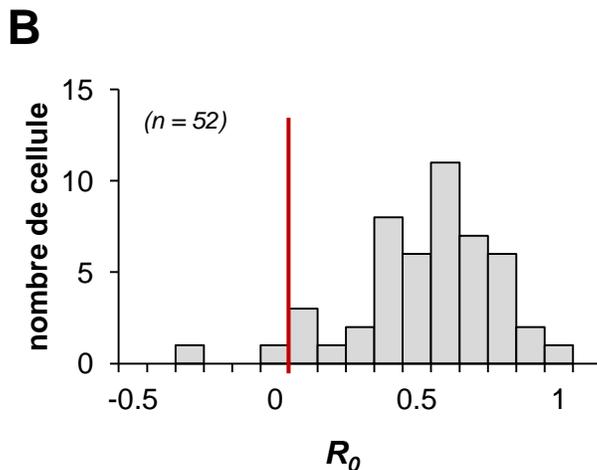
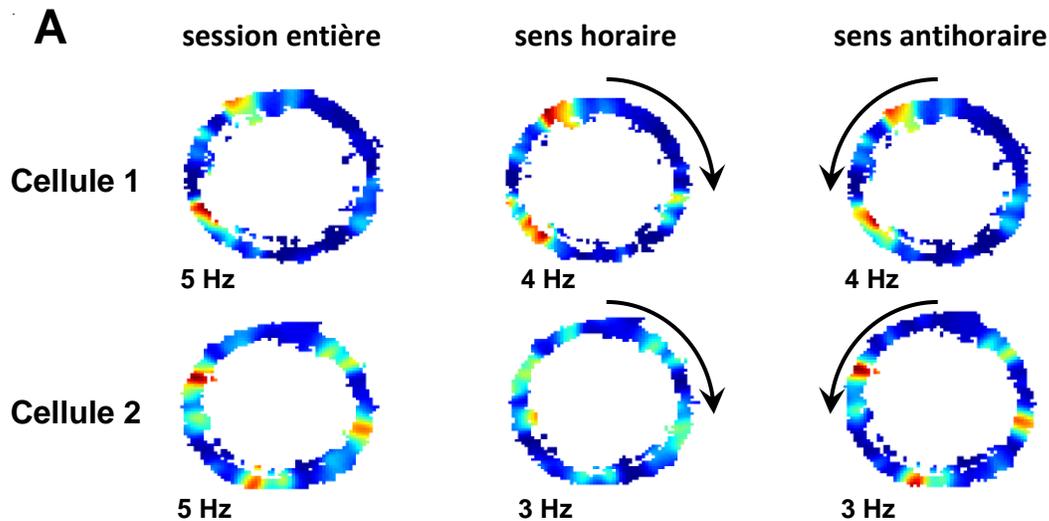


Figure 7.8
ACTIVITE SPATIALE EN FONCTION DE LA DIRECTION DE DEPLACEMENT DE L'ANIMAL.
A- Cartes d'activité de 2 cellules grilles dont les trajectoires horaires et antihoraires de l'animal ont été séparées. La comparaison visuelle des cartes permet d'observer les mêmes champs pour les deux directions.
B- Distribution du R_0 calculé entre les cartes horaires et antihoraires. La barre rouge indique une corrélation nulle.

Indice de régularité spatiale

Le couloir présente la particularité de contraindre les déplacements des animaux dans une seule dimension. Il nous a donc semblé important d'analyser si les propriétés de régularité des cellules grilles étaient maintenues dans cet environnement. La figure 7.9 montre la distribution des indices de régularité 'g' pour l'arène et 'i' pour le couloir. Les distributions se concentrent autour de valeurs positives pour les deux dispositifs, indiquant un espacement régulier entre les champs d'activité. **Ce résultat indique que l'activité spatiale des cellules grilles se maintient dans le couloir. La structure bidimensionnelle de la grille se transforme en une structure régulière linéaire**

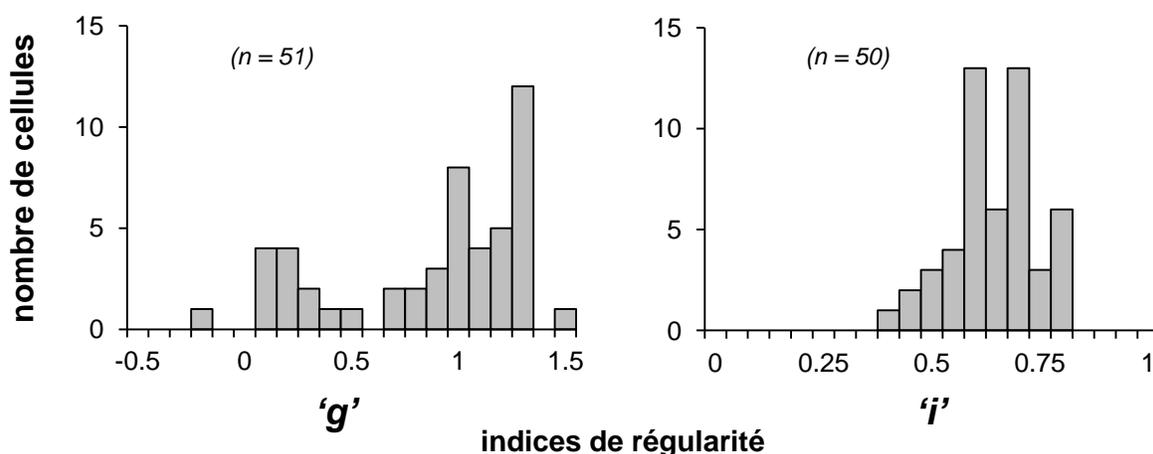


Figure 7.9

REGULARITE DANS LE COULOIR.

Distribution de l'indice de régularité 'g' pour l'arène et 'i' pour le couloir. La distribution se concentre vers des valeurs positives, indiquant que l'activité spatiale est régulière dans les deux environnements.

Afin de confirmer que l'activité dans le couloir correspond à une réorganisation linéaire de la décharge spatiale des cellules grilles, nous avons comparé l'indice de régularité (i) calculé dans le couloir avec ceux calculés à partir des 10000 couloirs reconstruits sur la grille ('R-couloirs'). Pour cela, nous avons utilisé la courbe des probabilités des indices de régularité ' i ' des R-couloirs, sur laquelle nous avons fixé une limite statistique (α -max) correspondant au 5% maximal de la distribution. La figure 7.10A représente l'indice de régularité de chaque cellule dans le couloir par rapport à l' α -max. D'après la figure, nous observons que 47 cellules ont un indice de régularité supérieur à l' α -max, indiquant que l'organisation spatiale régulière des champs d'activité n'est pas le reflet de l'activité en grille dans l'arène. Pour les 5 cellules qui ont un indice de régularité ' i '

inférieur à celui correspondant à l' α max, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que leur activité corresponde à celle d'une grille. La figure 7.10B montre que la moyenne de l'indice de régularité des champs d'activité dans le couloir est supérieure à la moyenne des indices de régularité des R-couloirs. Le t-test révèle une différence significative entre les deux indices de régularité (t-test, $t(100) = 17.26$, $p < 0.05$). **Ce résultat démontre qu'une nouvelle carte régulière est établie dans le couloir.**

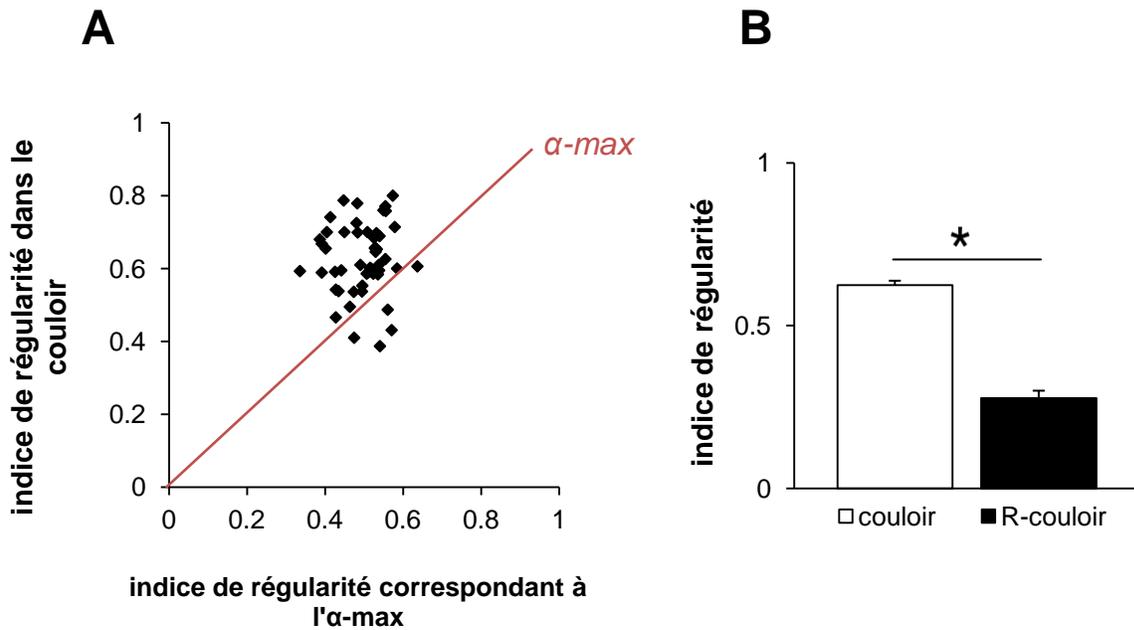


Figure 7.10

COMPARAISONS DES INDICES DE REGULARITE.

A- Représentation en 2 dimensions de l'indice de régularité du couloir par rapport à l'indice de régularité correspondant à l' α -max des R-couloirs. Chaque point représente une cellule. Cinq cellules se trouvent en dessous de leur α -max.

B- Moyenne \pm S.E.M. de l'indice de régularité des champs dans le couloir et dans les R-couloirs. Comparaison, t-test, * $p < 0.05$.

7.2.4 Distances entre les champs.

Distance entre les champs

Afin de caractériser les modifications de l'activité spatiale des cellules grilles engendrées par le changement d'environnement, nous avons comparé l'espacement entre les champs d'activité obtenus dans l'arène et dans le couloir. A partir de la distance moyenne entre les champs, nous avons calculé le rapport des distances entre les deux dispositifs. Les résultats sont présentés dans la figure 7.11 pour deux cellules grilles représentatives.

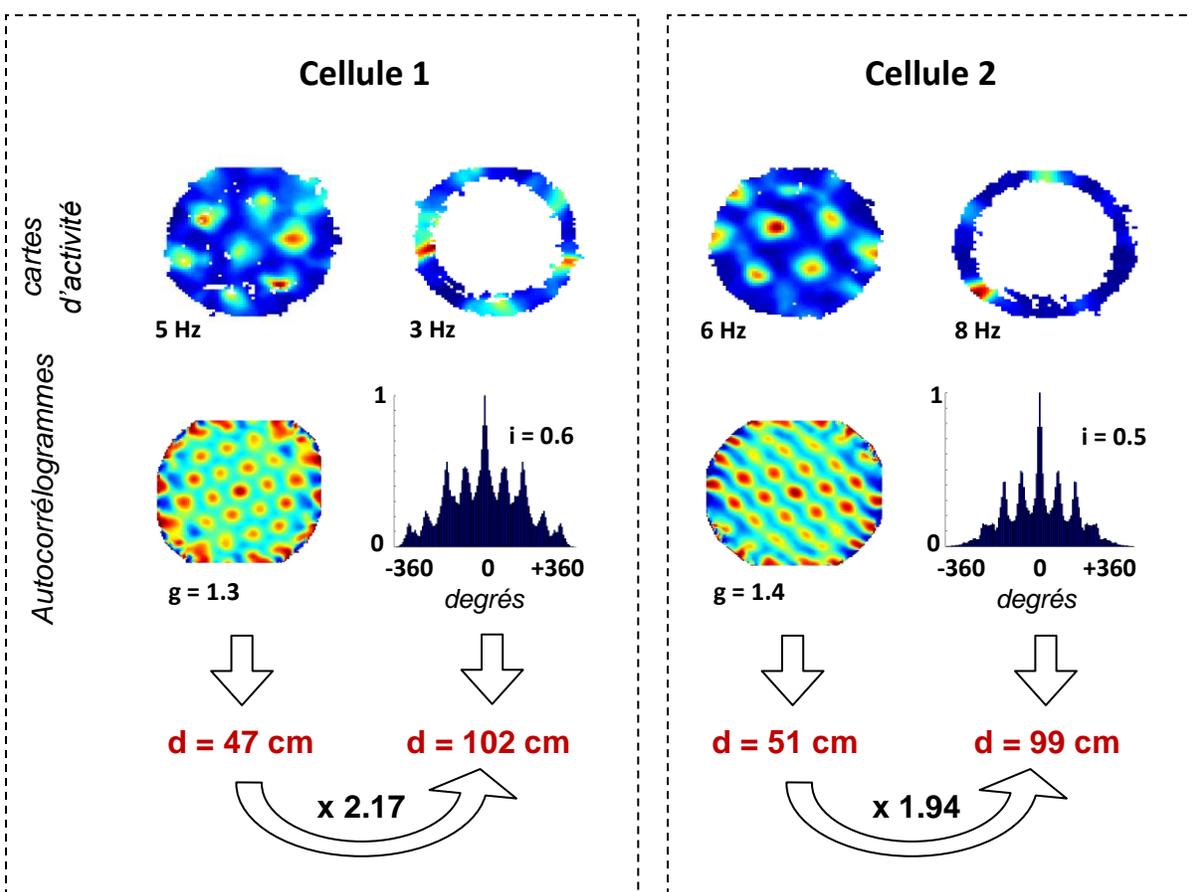


Figure 7.11

COMPARAISON DES DISTANCES ENTRE LES CHAMPS.

Exemples de deux cellules grilles enregistrées dans l'arène et le couloir. Chaque exemple présente les cartes d'activité (avec le pic de fréquence), les autocorrélogrammes (avec l'indice de régularité), ainsi que la distance moyenne entre les champs (d) et le rapport des distances, montrant que la distance entre les champs augmente entre l'arène et le couloir.

La figure 7.12 présente la distribution du rapport des distances. Une valeur supérieure à 1 indique que l'espacement des champs d'activité d'une cellule augmente entre l'arène et le couloir. La distribution se répartit autour d'un pic à 2.25, indiquant que **la distance inter-champs augmente dans le couloir.**

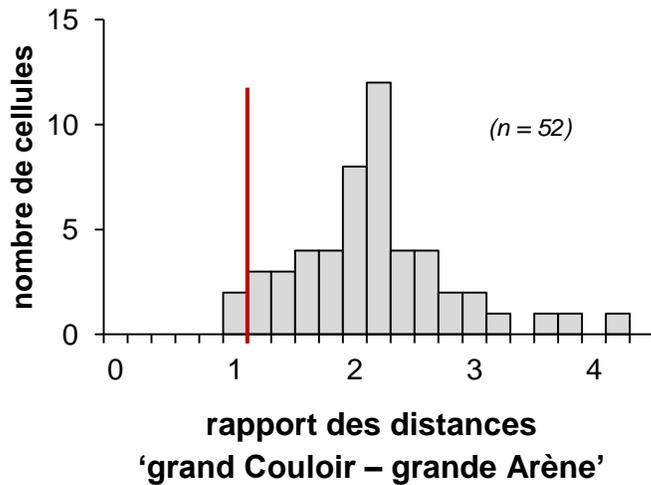


Figure 7.12

Distribution du rapport des distances inter-champs ente l'arène et le couloir. La distribution est décalée vers des valeurs supérieures à 1, indiquant que la distance entre les champs augmente dans le grand couloir.

Dans l'arène, les cellules grilles ont des distances inter-champs comprises entre 40 cm et 90 cm. Nous avons voulu déterminer si cette caractéristique propre aux cellules a un effet sur l'augmentation de la distance entre les champs dans le couloir. Pour cela, nous avons calculé la corrélation entre la distance inter-champs des cellules dans l'arène et le rapport des distances couloir/arène. La figure 7.13 montre une corrélation négative, indiquant que plus l'espacement des champs dans l'arène est important, moins la distance entre les champs augmente dans le couloir. **Ce résultat indique que l'augmentation de la distance entre les champs est influencée par les caractéristiques intrinsèques des cellules.**

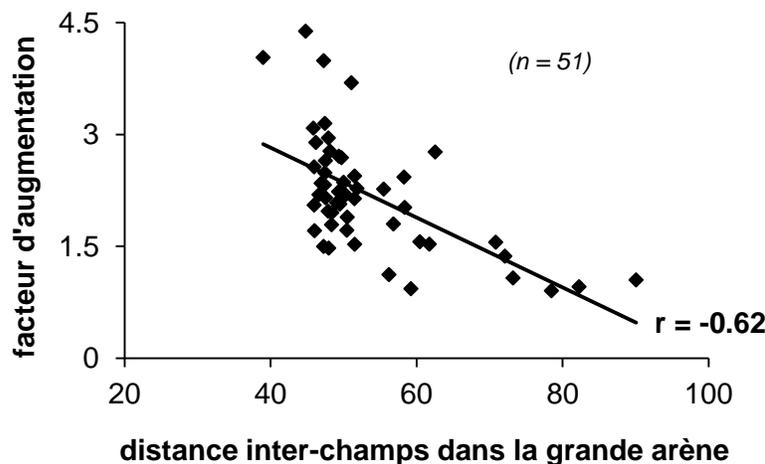


Figure 7.13

Corrélation négative entre la distance inter-champs dans la grande arène et le facteur d'expansion.

Oscillations thêta

Giocomo et al. (2007) ont montré que la fréquence des oscillations du potentiel de membrane dans la bande thêta des neurones du CEM diminuent selon l'axe dorso-ventral du CEM, et font l'hypothèse que ces changements de fréquence sont à l'origine de l'augmentation de la distance entre les champs d'activité des cellules grilles observée sur le même axe (Hafting et al., 2005). Afin de tester cette hypothèse, nous avons examiné si l'augmentation de la distance inter-champs que nous observons entre l'arène et l'anneau est accompagnée d'une modulation de la fréquence des oscillations thêta. Un total de 41 sessions d'enregistrement a été analysé dans chacun des dispositifs. La figure 7.14 illustre un LFP brut et filtré dans la bande thêta (5-12 Hz) enregistré dans l'arène et dans le couloir.

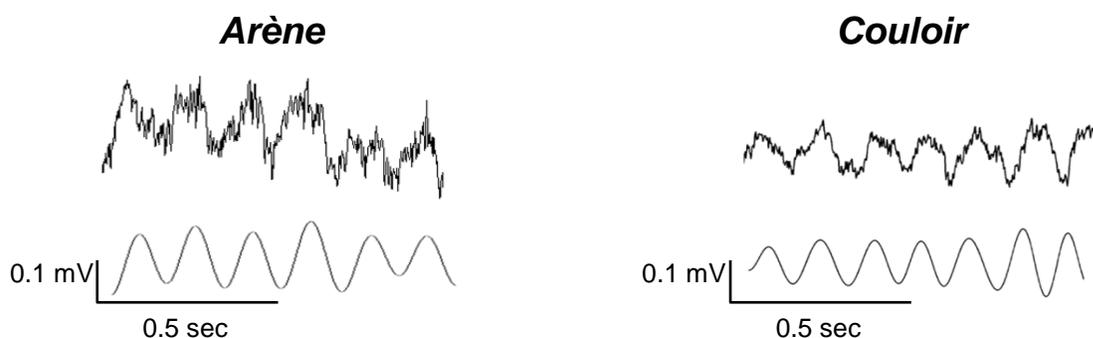


Figure 7.14

Exemple de LFP enregistrés dans l'arène et le couloir. En haut est représenté le tracé brut du LFP sur une seconde et en bas le tracé du même LFP filtré dans la bande de fréquence 5-12 HZ.

La figure 7.15A montre une réduction significative de la fréquence et de la puissance des oscillations thêta dans le couloir par rapport à l'arène (pic de fréquence, t-test, $t(80) = 2.96$, $p < 0.05$; puissance du thêta, t-test, $t(80) = 3.65$, $p < 0.05$). L'analyse de l'activité locomotrice des animaux révèle également que les rats se déplacent à des vitesses inférieures dans le couloir (figure 7.15B) (t-test, $t(80) = 6.61$, $p < 0.05$), ce qui pourrait être la cause de la diminution de la fréquence et de la puissance du thêta. Nous avons ensuite calculé la corrélation entre le rapport des distances inter-champs couloir/arène et le rapport du pic de fréquence couloir/arène. Plusieurs cellules peuvent être enregistrées au cours de la même session, nous avons donc reporté pour chaque neurone la session d'enregistrement lui correspondant. La figure 7.15C montre qu'il n'existe pas de corrélation, indiquant que **l'augmentation de la distance inter-champs n'est pas liée au changement du pic de fréquence des oscillations thêta.**

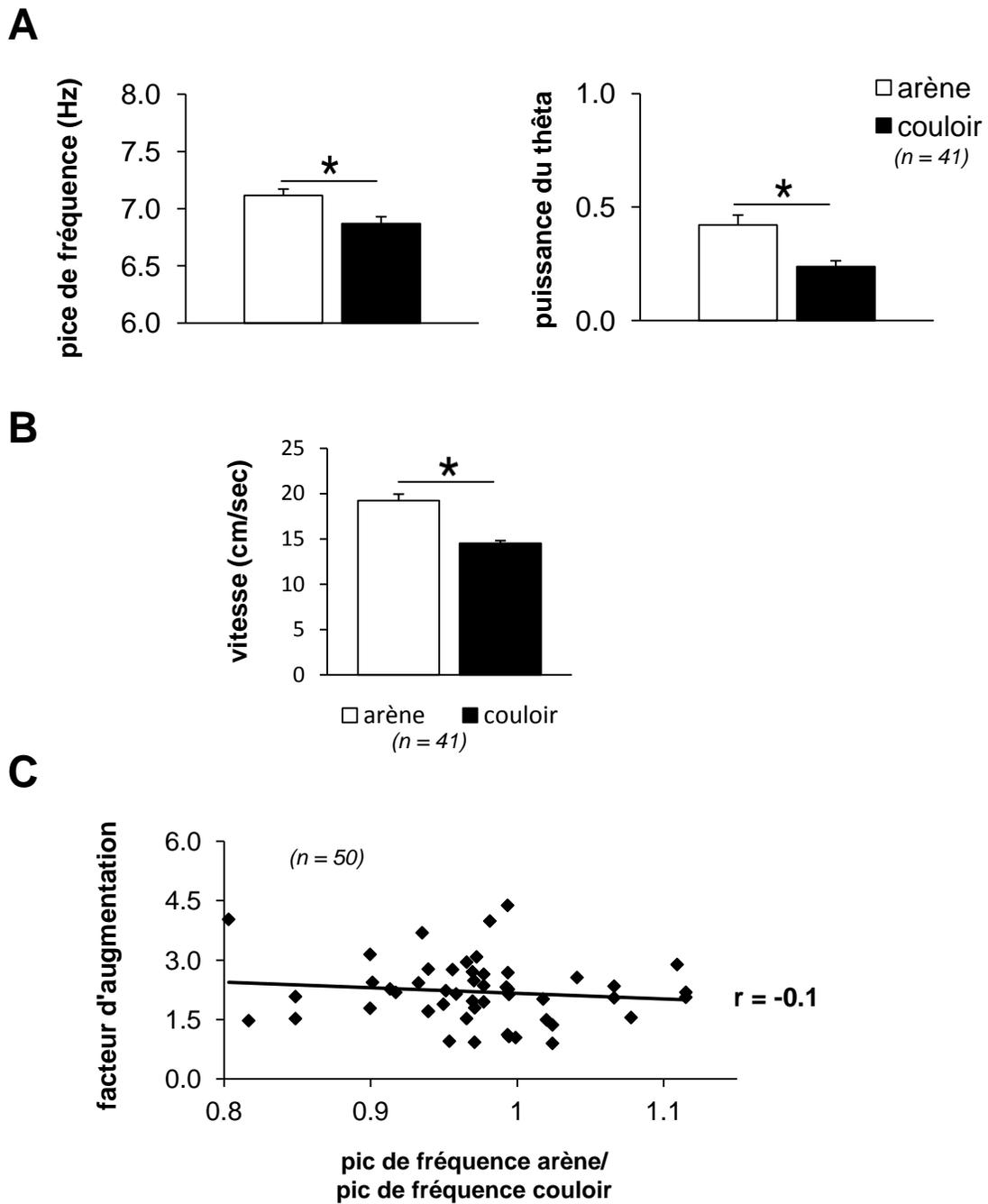


Figure 7.15

A- moyenne \pm E.S.M. du pic de fréquence et de la puissance du thêta dans l'arène et le couloir. Comparaison, t-test, * $p < 0.05$.

B- Moyennes \pm E.S.M. des vitesses de déplacement des animaux dans l'arène et le couloir. Comparaison, t-test, * $p < 0.05$.

C- corrélation entre le rapport des distances couloir/arène et le rapport du pic de fréquence couloir/arène.

7.2.4 En résumé...

Nous avons vu que l'activité spatiale des cellules grilles se linéarise dans le couloir et conserve une organisation régulière des champs d'activité. De plus, la distance inter-champs augmente pour les cellules ayant une grille serrée dans l'arène, et ne change pas pour les cellules avec une grille large. Cette augmentation n'est pas corrélée à la diminution du pic de fréquence thêta observée dans le couloir.

Pour établir une activité spatiale régulière, les cellules grilles doivent être précises dans le calcul des positions et limiter les erreurs. Dans le couloir, l'accès à l'indice visuel est restreint et l'animal doit utiliser prioritairement les informations idiothétiques pour se localiser, ce qui est sensé provoquer une accumulation d'erreurs. Dans ce cas, l'établissement d'une activité spatiale régulière peut être difficile à mettre en place, particulièrement pour des cellules ayant de petites distances entre les champs. Toutefois l'indice visuel peut permettre à l'animal de re-calibrer sa position spatiale, mais ce processus est limité puisqu'il ne peut être effectué que lorsque l'animal se trouve à proximité de l'indice. Dès lors, nous pouvons faire l'hypothèse que l'augmentation de l'espacement des champs observés est le reflet d'une réduction de la capacité du système des cellules grilles à calibrer l'environnement. Si tel est le cas, alors 1- la régularité spatiale des champs d'activité doit être meilleure dans la partie du couloir où l'animal a accès à l'indice visuel, 2- la régularité spatiale doit être également meilleure dans le couloir en condition éclairée par rapport à la condition obscurité, 3- l'augmentation de l'espacement des champs doit être influencée par la taille des environnements explorés. En effet, dans un couloir plus petit, l'animal parcourt une distance plus courte avant d'avoir accès à l'indice visuel et devrait accumuler moins d'erreurs. Par conséquent, les cellules grilles devraient être en mesure de maintenir les mêmes distances entre les champs d'activité. Pour tester cette hypothèse, nous avons donc réalisé le deuxième protocole.

7.2.5 Influence de l'information visuelle sur la régularité des champs d'activité

L'utilisation des informations idiothétiques provoque une accumulation des erreurs d'estimation, mais la présence de l'indice visuel peut réduire ces erreurs en permettant à l'animal de recalibrer sa position spatiale. Dans ce cas, le codage spatial devrait être plus précis lorsque l'indice est visible. Afin de tester cette hypothèse, nous avons divisé le couloir en deux demi-couloirs, en fonction de la présence ou non de l'indice visuel et nous avons comparé les indices de régularité des cartes générées dans chaque demi-couloir. La figure 7.16 montre que l'indice de régularité est significativement plus grand dans le demi-couloir qui contient l'indice (t-test, $p < 0.05$), suggérant

que **plus les champs sont situés près de l'indice visuel, meilleure est la régularité de leur organisation.**

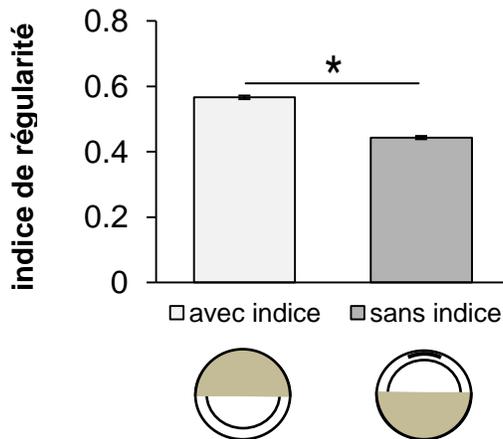


Figure 7.16

Indice de régularité moyen \pm E.S.M pour le demi-couloir dans lequel l'animal peut voir la feuille blanche (avec indice) et le demi-couloir où l'animal ne voit pas la feuille (sans indice). Comparaison, * $p < 0.05$.

Nous avons ensuite comparé l'activité spatiale et la régularité des champs d'activité dans le couloir entre les conditions 'lumière' et 'obscurité'. Tout d'abord, nous avons comparé la corrélation spatiale (R_0) entre les deux sessions réalisées dans le couloir à la lumière (C vs C) à la corrélation spatiale entre les sessions réalisées dans le couloir à la lumière et dans l'obscurité (C vs Co). La figure 7.17A montre les cartes d'activité de deux cellules grilles enregistrées au cours des sessions successives réalisées dans le couloir. La figure 7.17B montre que les valeurs du R_0 sont distribuées vers des valeurs positives pour les deux comparaisons 'C vs C' et 'C vs Co'. Après une transformation de Fisher des valeurs de corrélation, le test de Kolmogorov-Smirnov ne révèle aucune différence entre les deux distributions, indiquant que les champs d'activité restent stables. Cependant, la comparaison de l'indice de régularité (' i ') des champs d'activité dans le couloir entre les conditions 'lumière' et 'obscurité' montre que la régularité diminue dans l'obscurité (figure 7.17C) (t-test, $t(66) = 3.06$, $p < 0.05$). **L'ensemble de ces résultats suggère que l'activité spatiale des cellules grilles peut reposer sur l'utilisation des informations idiothétiques dans le couloir, mais que l'indice visuel permet une meilleure régularité de l'organisation des champs d'activité.**

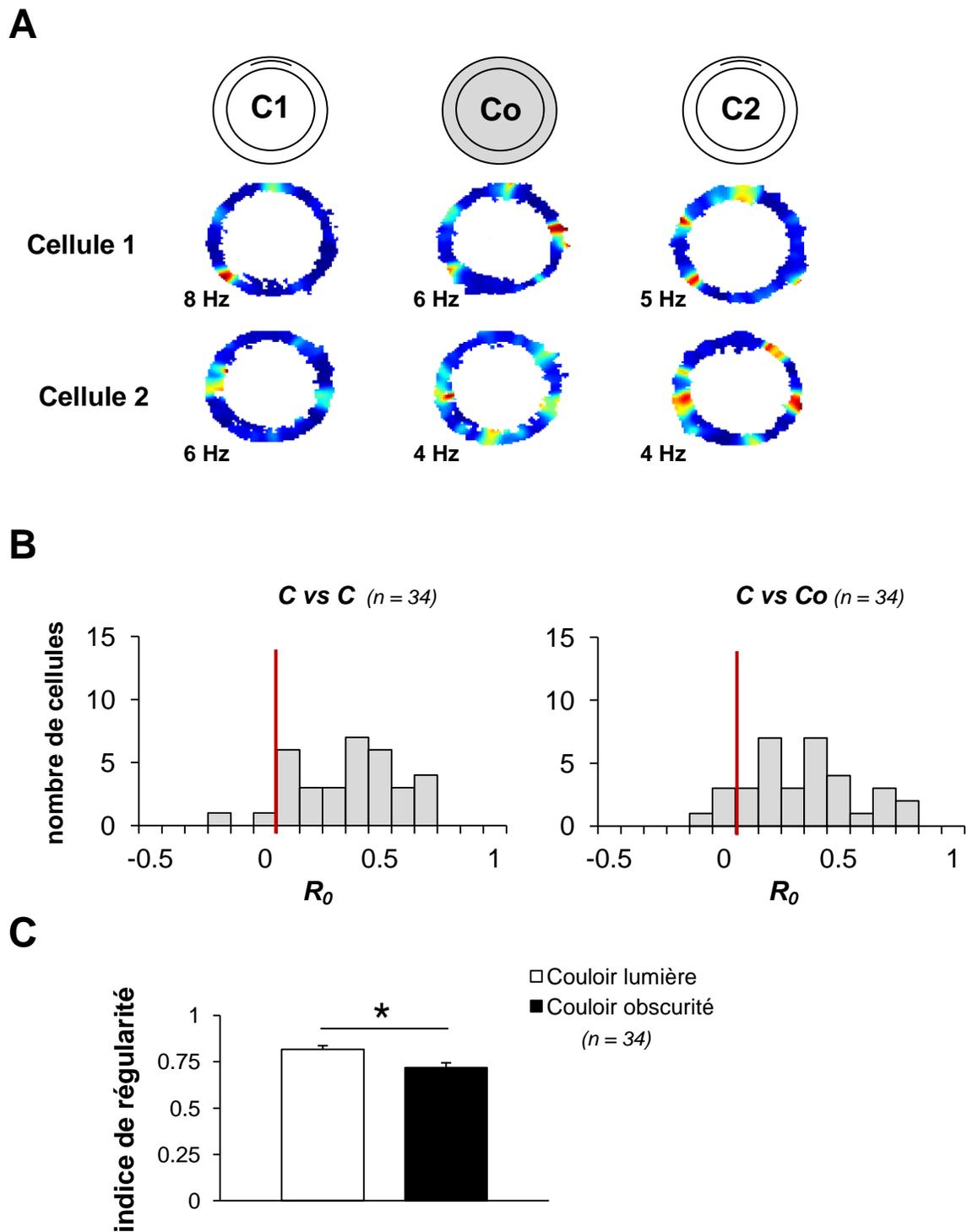


Figure 7.17

STABILITE DE L'ACTIVITE SPATIALE DANS LE COULOIR.

A- Cartes d'activité de 2 cellules grilles enregistrées dans le couloir. L'examen visuel des cartes permet d'observer que les champs d'activité sont stables entre les 3 sessions d'enregistrement. Le pic de fréquence est reporté pour chaque cellule.

B- Distribution du R_0 des cellules grilles entre les deux sessions du couloir à la lumière (C vs C) et entre les sessions lumière et obscurité du couloir (C vs Co). La barre rouge indique une corrélation nulle. Les distributions sont comparées avec le test de Kolmogorov-Smirnoff.

C- Moyenne \pm S.E.M. de l'indice de régularité des champs dans le couloir en condition lumière et obscurité. Comparaison, t-test, * $p < 0.05$.

7.2.6 Influence de la taille de l'environnement

Dans le second protocole, les animaux effectuent des sessions d'enregistrement dans quatre dispositifs : la grande arène (A) et le grand couloir (C), puis une petite arène (a) et un petit couloir (c). Nous avons enregistré 8 cellules grilles chez deux animaux. Nous avons comparé la distance inter-champs des cartes d'activité dans la grande arène et le grand couloir, ainsi que la distance inter-champs dans la petite arène et le petit couloir. La figure 7.18 illustre les cartes d'une cellule représentative enregistrée dans les quatre dispositifs.

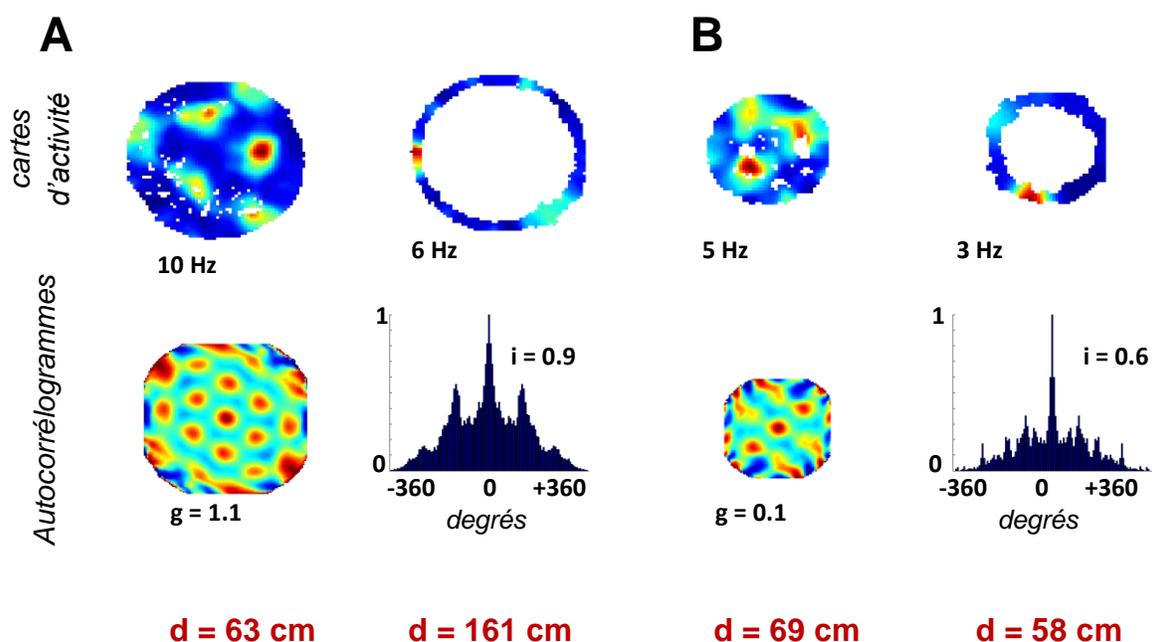


Figure 7.18

Exemples d'une cellule grille enregistrée lorsque le rat explore les quatre dispositifs. De gauche à droite : grande arène, grand couloir, petite arène, petit couloir. Pour chaque dispositif sont représentés la carte d'activité de la cellule, l'autocorrélogramme avec le score de la grille ou l'indice de régularité ainsi que la distance moyenne inter-champs (d).

La figure 7.19 montre les moyennes des rapports de distances inter-champs mesurés dans les différents dispositifs. Ceux-ci confirment l'augmentation de la distance inter-champs entre la grande arène et le grand couloir (facteur d'expansion = 1.53). Cependant, les mêmes cellules maintiennent une distance similaire entre la petite arène et le petit couloir (facteur d'expansion = 1.11) ou entre la grande arène et la petite arène (facteur d'expansion = 1.04). La comparaison des différents facteurs d'augmentation par une ANOVA de Kruskal-Wallis montre des différences du rapport des distances grand couloir/grande arène (C/A) avec le rapport petit couloir/grand couloir (c/a) et le rapport petite

arène/grande arène (a/A) (Kruskal-Wallis : A/C vs A/a, $p < 0.05$; A/C vs a/c, $p < 0.05$; a/c vs A/a, NS). Ces résultats indiquent qu'en diminuant la taille du couloir ou de l'arène, la distance entre les champs n'augmente pas. En outre, les distances inter-champs ne sont pas modifiées entre la grande et la petite arène, confirmant que, quelle que soit la taille de l'environnement, l'accès aux informations allothétiques permet de maintenir la distance inter-champs des cellules grilles.

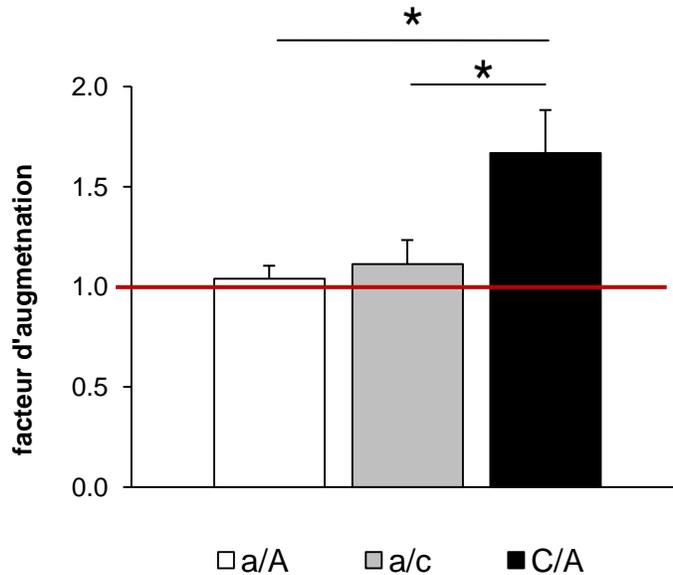


Figure 7.19

Moyennes \pm E.S.M. des rapports des distances inter-champs entre la 'petite arène et la grande arène', le 'petit couloir et la petite arène' et le 'grand couloir et la grande arène'. La ligne rouge représente le facteur d'augmentation de 1 indiquant que la distance inter-champs reste identique.

7.3 Discussion

Dans cette étude, nous montrons que l'activité des cellules grilles se modifie dans le couloir en adoptant une organisation spatiale linéaire et régulière. Notre résultat fondamental est de montrer pour la première fois que la distance entre les champs d'une même cellule change entre deux environnements familiers. De nombreuses études montrent que l'espacement des champs d'une cellule grille reste constant dans des environnements familiers (Hafting et al., 2005; Barry et al., 2007, 2012; pour une revue Moser & Moser, 2008), suggérant que ces neurones forment une représentation métrique unique indépendante des caractéristiques de l'environnement. Nos résultats indiquent donc, à l'inverse, qu'une cellule grille peut établir une métrique différente dans des environnements connus, et nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation de l'indice visuel est à l'origine de l'augmentation de la distance entre les champs que nous observons dans le couloir. L'activité des cellules grilles n'est donc pas indépendante mais est influencée par les informations contenues dans l'environnement.

La distance entre les champs d'une grille définit son échelle et donc une certaine résolution spatiale de l'environnement. La comparaison peut être faite avec l'image d'une photo dont la précision des détails dépend de la taille des pixels. Par conséquent, l'écartement des champs induit une diminution de la résolution spatiale des cellules grilles dans le couloir. Nous pouvons nous demander en quoi cette baisse de la résolution spatiale peut être une réponse optimale des cellules grilles à la réduction de l'accès à l'indice visuel dans le couloir ? A travers ses multiples champs, une cellule grille reflète le codage de plusieurs positions spatiales dans un environnement. Par exemple, une cellule ayant un champ central et six champs alentours implique que l'animal code sept positions dans son environnement, et donne une probabilité de $1/7$ de se localiser correctement. Dans l'arène, l'utilisation de l'indice lève cette incertitude spatiale en permettant à l'animal de connaître précisément sa position grâce aux relations spatiales égocentrées (entre lui et l'indice) et allocentrées (entre l'indice et l'environnement) qu'il a formées. Dans le couloir, la limite d'utilisation de l'indice visuel ne permet pas de réduire l'incertitude. Cependant, l'espacement des champs diminue le nombre de positions et augmente alors la probabilité de se localiser correctement. Par exemple une réduction de 7 à 4 champs augmente la probabilité d'une bonne localisation de $1/7$ à $1/4$. Par ailleurs, la diminution de l'accès au repère visuel oblige l'animal à coder sa position dans le couloir à partir des informations idiothétiques, dont l'utilisation provoque des erreurs d'estimation de cette position. Dans le cas où deux champs sont relativement proches, les erreurs peuvent provoquer un chevauchement de leur décharge spatiale et, par conséquent, une

ambiguïté dans le codage de la position spatiale. Cependant, l'augmentation de la distance entre les champs permet de lever cette ambiguïté puisque les deux champs pourront accumuler des erreurs sans se superposer.

Ces deux interprétations fonctionnelles impliquent que le facteur d'augmentation soit corrélé à l'échelle de la grille dans l'arène, ainsi qu'avec la taille du couloir, ce qui est cohérent avec nos résultats. Le modèle de Towse et al. (2013) prédit une expansion des champs des cellules grilles dans un environnement incertain, où l'animal ne peut pas coder avec précision sa position. Les auteurs avancent l'idée que cette notion d'incertitude est également celle qui accompagne l'expansion de l'activité des cellules grilles observées dans un environnement nouveau (Barry et al., 2012). Dans notre étude, nous avons vu que l'utilisation des informations idiothétiques dans le couloir augmente l'ambiguïté du codage de la position par rapport à l'arène. Le couloir présente donc des caractéristiques similaires à un environnement incertain et, de manière cohérente avec le modèle de Towse et al. (2013), nos données expérimentales montrent une augmentation de la distance entre les champs des cellules grilles.

En résumé, notre étude montre que l'activité des cellules grilles ne reflète pas seulement l'utilisation des informations idiothétiques, mais intègre également les informations allothétiques pour coder l'environnement. Dans les situations où les informations allothétiques sont absentes ou incertaines, la diminution de la résolution spatiale des cellules grilles reflète la capacité du système à coder le plus efficacement possible la position de l'animal. En outre, nos résultats suggèrent très fortement que la métrique générée par les cellules grilles n'est pas rigide mais flexible.

PARTIE III :

DISCUSSION GENERALE

Discussion générale

La découverte d'une représentation spatiale au niveau du cortex entorhinal médian (CEM) a suscité un intérêt majeur dans les études sur la mémoire spatiale (Fyhn et al., 2004). Les travaux initiaux réalisés par le groupe des Moser ont permis de découvrir et de caractériser les cellules grilles (Hafting et al., 2005), mais également de montrer que cette structure contenait des cellules directionnelles, conjointes et de bordures (Sargolini et al., 2006; Solstad et al., 2008). Au regard des connexions anatomiques et des propriétés de décharges spatiales, le réseau de neurones du CEM possède toutes les propriétés pour intégrer et utiliser les informations sensorielles, et contribuer à la navigation spatiale, et plus particulièrement à l'intégration des trajets (Van Cauter et al., 2012). L'ensemble des expériences effectuées durant ma thèse a donc eu pour objectif de comprendre l'implication du cortex entorhinal médian dans le traitement et l'utilisation des informations spatiales.

Traitement des informations idiothétiques par le cortex entorhinal médian.

Une des questions fondamentales est de savoir quelles informations sensorielles influencent l'activité du cortex entorhinal médian. Les cellules grilles constituent l'élément central de cette structure cérébrale puisque ce sont les seules ayant cette capacité individuelle à établir une représentation métrique. L'indépendance de cette métrique vis-à-vis des environnements familiers lui donne un caractère universel, c'est-à-dire la propriété de fournir un système de coordonnées unique utilisable dans tous les environnements. Par ailleurs, la persistance de la décharge en grille dans l'obscurité rend difficilement envisageable que l'émergence des cellules grilles puissent reposer sur d'autres signaux sensoriels que les informations idiothétiques. Toutefois, aucune expérience à ma connaissance ne confirme cette hypothèse. Les travaux de Brandon et al. (2011) et de Koenig et al. (2011) sont les seuls à montrer que la décharge spatiale des cellules grilles dépend du rythme thêta, permettant ainsi d'appuyer expérimentalement l'un des modèles qui explique la formation des champs d'activité des cellules grilles, le modèle des oscillateurs interférents (Burgess et al., 2007). Dans leur expérience, les deux groupes montrent que l'inactivation du septum médian, une des structures majeures contribuant au rythme thêta, produit une diminution importante de la puissance et de la fréquence des oscillations thêta dans le cortex entorhinal médian ainsi qu'une

perte totale de l'activité spatiale des cellules grilles. En outre, cette désorganisation spatiale est accompagnée par une diminution du nombre de potentiels d'action émis par les neurones. Dans notre expérience 2, nous montrons que des inactivations du système vestibulaire diminuent la puissance et la fréquence du thêta entorhinal comme dans les expériences sur l'inactivation du septum médian. La figure 8.1 montre la similarité des effets obtenus après les inactivations vestibulaires ou du septum médian sur le rythme thêta entorhinal. L'organe vestibulaire véhicule des signaux d'accélération angulaire et linéaire et fournit par conséquent une information idiothétique. Nos résultats indiquent donc que cette source principale d'informations idiothétiques agit sur les oscillations thêta du CEM, elles-mêmes essentielles à l'organisation des champs d'activité des cellules grilles.

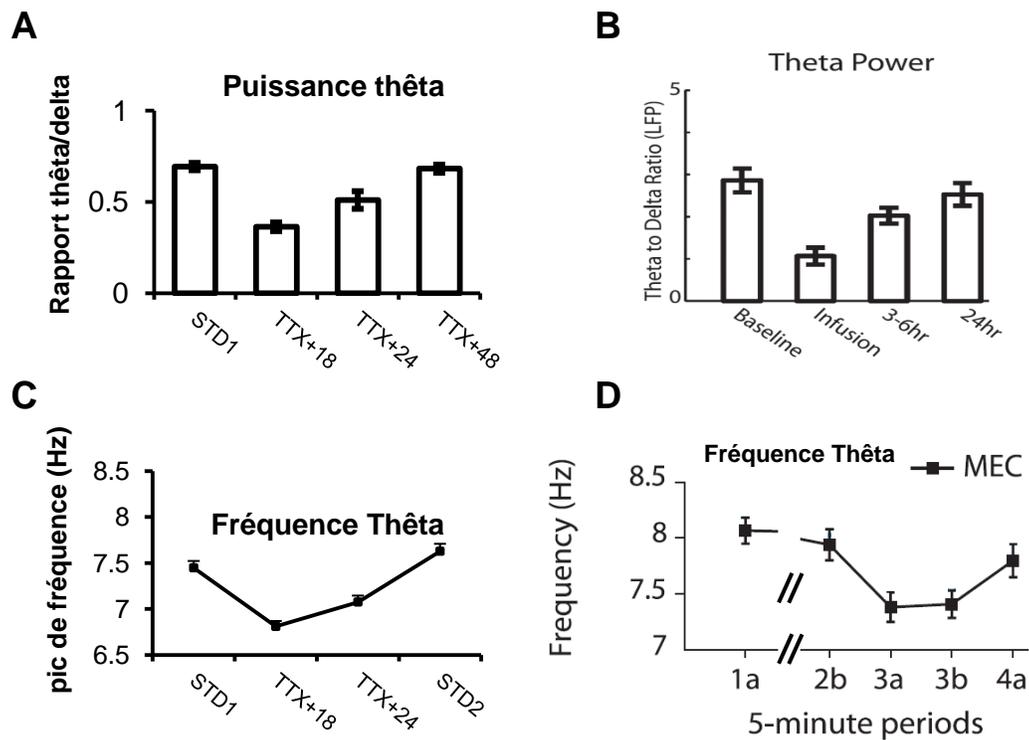


Figure 8.1

COMPARAISON ENTE L'ÉTUDE 2 ET LES RESULTATS DES INACTIVATIONS DU SEPTUM MEDIAN.

A- résultats de l'étude 2 sur la puissance du thêta entorhinal pendant les inactivations vestibulaires.

B- résultats de la puissance du thêta entorhinal après inactivation du septum médian dans l'expérience de Brandon et al. (2011). Une injection de muscimol est réalisée 15 à 75 minutes avant la mesure 'infusion' (adaptation personnelle de la figure).

C- résultats de l'étude 2 sur la fréquence du thêta entorhinal pendant les inactivations vestibulaires

D- résultats de la fréquence du thêta entorhinal après inactivation du septum médian dans l'expérience de Koenig et al. (2011). Une injection de lidocaïne est effectuée à la période 2b. (adaptation personnelle de la figure).

Nous pouvons faire l'hypothèse que les inactivations du système vestibulaire effectuées dans notre expérience perturbent l'activité des cellules grilles. Par ailleurs, notre étude apporte l'information supplémentaire que le système vestibulaire est essentiel pour que le rythme thêta soit modulé par la vitesse de déplacement des animaux. En inactivant le système vestibulaire, nous observons une perte de corrélation thêta-vitesse de l'animal, suggérant que l'information de vitesse n'arrive plus au CEM. Il est possible que cette information soit une condition essentielle à l'établissement de l'activité spatiale des cellules grilles. En effet, la régularité de décharge de ces neurones est difficilement envisageable avec un comportement d'exploration d'un rat fait d'arrêts, de reniflements, de retournements et d'accélération sans que le signal de vitesse ne soit pris en compte. L'une des questions est de savoir si l'effet potentiel de l'inactivation du système vestibulaire sur l'activité des cellules grilles provient de l'absence de corrélation thêta/vitesse, de la seule réduction des oscillations thêta, ou de la perte du signal de vitesse de déplacement. Nous avons discuté dans l'étude 2 du fait que les neurones du septum médian intégraient une information de vitesse (King et al., 1998) qui peut être véhiculée au CEM et expliquer la désorganisation des champs d'activité des cellules grilles après l'inactivation du septum médian. De plus, l'enregistrement de ces cellules spatiales entorhinales chez une espèce animale pourvue de très peu d'oscillations thêta, la chauve-souris (Yartsev et al., 2011), appuie l'hypothèse d'une implication spécifique de l'information de vitesse dans la formation d'une grille. Les auteurs montrent que le rythme thêta apparaît de manière très marginale et isolée, mais également que la décharge des cellules grilles n'est pas corrélée à ces événements oscillatoires. De même, lorsque les expérimentateurs suppriment les périodes thêta de leurs enregistrements, ils n'observent aucun changement de l'activité spatiale des cellules grilles (figure 8.2).

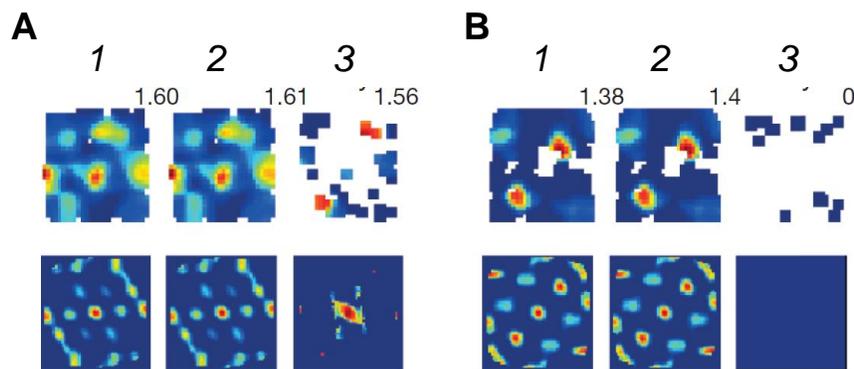


Figure 8.2

CELLULES GRILLES CHEZ LA CHAUVÉ-SOURIS (d'après Yartsev et al., 2011).

Représentation de deux cellules grilles (A et B) enregistrées chez la chauve-souris. Pour chaque cellule sont représentées la carte d'activité et le pic de fréquence en haut et l'autocorrélogramme en bas.

1- correspond à la session entière d'enregistrement, en 2- l'activité de la cellule sans les périodes thêta et en 3- l'activité correspondante aux périodes des oscillations thêta.

Enfin, en enregistrant les cellules grilles dans un environnement virtuel, Domnisoru et al. (2013) observent que les oscillations thêta ne sont pas corrélées à la décharge spatiale des neurones, et mettent en avant le modèle des attracteurs pour expliquer la formation des champs d'activité. Les auteurs montrent également la présence d'une corrélation thêta/vitesse, indiquant que cette information arrive au CEM ce qui indique que le signal de vitesse est intégré dans la structure. Il convient toutefois de rappeler que dans l'environnement virtuel, l'animal ne sollicite pas son système vestibulaire, par contre l'utilisation de motifs sur le couloir virtuel provoque un flux optique capable de stimuler les noyaux vestibulaires et de véhiculer une information de vitesse (Cullen, 2012).

Cortex entorhinal médian et intégration des trajets.

L'intégration des trajets est une stratégie de navigation qui repose essentiellement sur l'utilisation des signaux idiothétiques. L'étude de Parron et al. (2004) a été la première à montrer la contribution du cortex entorhinal dans cette navigation, puis Van Cauter et al. (2012) ont observé que cette implication était circonscrite à la partie médiane du cortex entorhinal, celle-là même qui contient les cellules spatiales. Toutefois, les données de la littérature montrent que d'autres régions cérébrales, telles que l'hippocampe, le cortex pariétal ou le cortex rétrospécial, participent à cette navigation égocentrée (Parron & Save, 2004; Whishaw & Gorny, 1999; Whishaw et al., 2001). Nous pouvons nous demander quelle est la place du CEM dans le traitement des informations idiothétiques à la base de l'intégration des trajets. Autrement dit, est-ce que le CEM est une structure relais par laquelle transitent les signaux idiothétiques, où est-elle une structure de traitement et d'intégration utile à cette navigation ?

L'intégration des trajets implique que l'animal calcule une information de distance et de direction. Les travaux de Clark & Taube (2011) suggèrent que le CEM n'est pas impliqué dans le codage de l'information de direction à partir des informations idiothétiques. Les auteurs montrent que les cellules de direction du noyau thalamique antéro-dorsal (ADN) conservent une très bonne stabilité de leur sélectivité directionnelle à l'obscurité avec ou sans lésions du CEM. Par ailleurs, Frohardt et al. (2006) montrent que les lésions de l'ADN provoquent des déficits d'intégration des trajets. Il faut cependant noter que ces déficits, bien que significatifs par rapport à des animaux contrôles, ne sont pas aussi importants que des lésions étendues aux parties ventrales du noyau thalamique antérieur, ce qui suggère que l'effet des lésions de l'ADN peut être compensé partiellement par d'autres régions. Compte tenu de ces résultats, nous avons réalisé notre première expérience en émettant l'hypothèse que si le CEM codait une information nécessaire au processus

d'intégration des trajets, cette information devait être la distance. Nos résultats confirment cette hypothèse puisque les animaux ayant subi des lésions du CEM ont des déficits pour estimer une distance sur la base des informations idiothétiques. Par ailleurs, cette mauvaise estimation de la distance est caractérisée par le fait que les animaux reproduisent une distance plus courte. Il serait intéressant de connaître plus précisément la nature de ces déficits qui peuvent résulter soit d'une sous-estimation des distances à parcourir, soit d'une surestimation de la distance parcourue. Quoiqu'il en soit, nos résultats montrent que le CEM joue un rôle actif dans le traitement de l'évaluation des distances nécessaires à l'intégration des trajets.

Par ailleurs, nous avons vu que les signaux vestibulaires influencent les oscillations thêta du CEM ainsi que leur modulation par la vitesse de déplacement des animaux, dont dépend l'activité spatiale des cellules grilles. Les mécanismes de codage de la distance par le CEM seraient donc sous-tendus, au moins en partie, par l'intégration des signaux vestibulaires par les cellules grilles.

Enfin, notre expérience comportementale montre également que les lésions de l'hippocampe n'induisent pas de déficits d'estimation de la distance, ce qui constitue, à ma connaissance, la première étude lésionnelle montrant que des effets consécutifs à des lésions entorhinales ne sont pas retrouvés suite aux lésions hippocampiques. Malgré cela, l'information de distance est utilisée par l'hippocampe. Gothard et al. (1996) ont enregistré des cellules de lieu hippocampiques lorsque des animaux font un aller-retour sur un couloir linéaire entouré d'indices visuels, puis font varier la position de départ des rats. Lors du trajet « aller » des animaux, les cellules de lieu ayant des champs proches de la boîte de départ maintiennent leur activité à la même distance de cette boîte, indépendamment de sa position sur le couloir (figure 8.4). Ce résultat indique que les cellules de lieu utilisent une information de distance calculée à partir des informations idiothétiques.

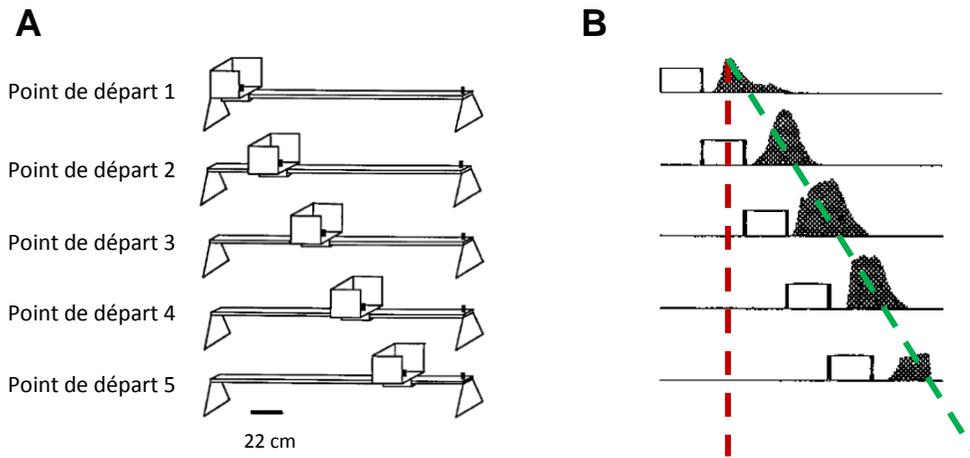


Figure 8.3

A- Représentation du couloir sur lequel les animaux se déplacent et les positions respectives de la boîte de départ.

B- Profil de décharge d'une cellule de lieu lors du trajet « aller » d'un rat sur le couloir. La ligne horizontale représente le couloir et le rectangle blanc la position de la boîte de départ. La distribution de la fréquence de décharge est représentée en noir. La ligne pointillée rouge indique la position du champ à partir du premier point de départ, et la ligne pointillée verte suit le profil de décharge aux cinq positions de départ. La cellule décharge lorsque le rat sort de la boîte, et maintient la même distance spatiale par rapport au point de départ. (d'après *Gothard et al., 1996*).

L'ensemble de ces données expérimentales permet d'émettre l'hypothèse que l'information de distance est codée spécifiquement dans le CEM, puis envoyée à l'hippocampe qui pourrait l'intégrer avec une information de direction provenant d'une autre structure (figure 8.4A). Dès lors, les lésions du CEM suppriment l'information de distance, ce qui altère le mécanisme d'intégration des trajets. Par ailleurs, les lésions de l'hippocampe n'empêchent pas les animaux de coder la distance sur la base des informations idiothétiques, mais affectent le processus d'intégration de l'information de distance et de direction, induisant également un déficit d'intégration des trajets (figure 8.4B).

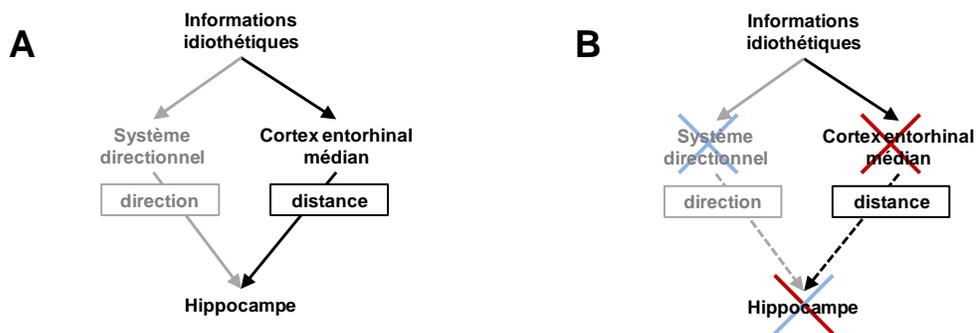


Figure 8.4

A- Représentation du codage de l'information de distance et de direction généré à partir des informations idiothétiques. Le CEM traite les signaux idiothétiques pour fournir une information de distance qui sera intégrée au niveau de l'hippocampe avec une information de direction.

B- Schématisation des effets des lésions sur le processus d'intégration des trajets. La résultante est à chaque fois un déficit d'intégration des trajets.

Interactions entre le cortex entorhinal médian et l'hippocampe.

Si l'hypothèse proposée auparavant implique que le CEM influence l'activité spatiale hippocampique, elle montre également que les informations idiothétiques peuvent être véhiculées à l'hippocampe par une autre voie que celle du CEM. Cette observation est cohérente avec notre 3^{ème} étude sur l'enregistrement des cellules de lieu suite aux lésions du CEM. Dans notre protocole, les animaux explorent l'environnement en l'absence de toutes les informations allothétiques. Les résultats montrent que les cellules de lieu maintiennent une activité spatiale, indiquant que des informations spatiales arrivent à l'hippocampe malgré les lésions entorhinales. De plus, nos résultats indiquent que la représentation spatiale générée au sein de l'hippocampe ne dépend pas exclusivement des informations issues et traitées dans le CEM, et par conséquent ne dérive pas non plus de l'activité des cellules grilles comme le propose le modèle de Solstad et al. (2006). Toutefois, nous avons observé dans cette expérience que la sélectivité spatiale des cellules de lieu était altérée, indiquant que le CEM contribue aux propriétés spatio-sélectives des neurones hippocampiques.

Le résultat principal est de montrer une instabilité du codage positionnel des cellules de lieu, quelle que soit la manipulation environnementale effectuée. Grâce à leurs multiples champs d'activité, les cellules grilles permettent un découpage très régulier de l'environnement et peuvent fournir des points de coordonnées aux cellules de lieu, un peu à l'image du quadrillage du plan d'une ville qui fournit des informations de position, de direction et de distance utiles pour se localiser (Buzsáki, 2005b). Les lésions du système des cellules grilles pourraient donc supprimer ce système de coordonnées et induire l'imprécision et l'instabilité des champs d'activité des cellules de l'hippocampe. Fyhn et al. (2007) ont observé que le recodage spatial des cellules de lieu est accompagné d'un réalignement spatial des cellules grilles, ce qui indique que les deux systèmes interagissent et renforce l'hypothèse que la stabilité des cellules de lieu dépend de l'activité des cellules grilles.

Les interactions entre le CEM et l'hippocampe sont bidirectionnelles puisque des inactivations hippocampiques provoquent une désorganisation totale de l'activité spatiale des cellules grilles (Bonnievie et al., 2013), montrant que l'activité de l'hippocampe est nécessaire à la sélectivité spatiale des cellules grilles. Dans ce sens, le modèle de Poucet et al. (2013), comme celui de Burgess et al. (2007), propose que l'activité des cellules grilles soit sous l'influence de la carte spatiale hippocampique dans le cas où l'animal utilise les informations allothétiques pour naviguer (figure 8.5). Par ailleurs, cette navigation par l'utilisation des cartes cognitives n'implique pas nécessairement les cellules grilles, mais plutôt les neurones des parties ventrales du CEM (CEMV) (Quirk et al., 1992). Ces cellules ont un champ unique dans un environnement, et présentent un

réarrangement topographique au lieu d'un recodage spatial lorsque la forme de l'environnement est changée, ce qui les dissocie des cellules de lieu (Song et al., 2012). De plus, les neurones du CEMV ne sont pas des cellules grilles avec un maillage très espacé puisqu'en aucun cas l'agrandissement de la taille de l'environnement n'induit l'apparition de nouveaux champs d'activité (Song et al., 2012). Les auteurs suggèrent alors que les informations provenant des cellules du CEMV fournissent les informations nécessaires pour générer l'activité spatiale des cellules de lieu. Cette hypothèse trouve des arguments indirects dans les expériences montrant que l'activité des cellules de lieu persiste après une désorganisation des champs des cellules grilles (Brandon et al., 2011; Koenig et al., 2011), ou dans l'observation que les cellules de lieu reçoivent des connexions de toutes les populations cellulaires du CEM, et donc potentiellement des cellules spatiales du CEMV (Zhang et al., 2013). Nos résultats sur l'enregistrement des cellules de lieu après des lésions du CEM sont en accord avec le modèle de Poucet et al. (2013). En effet, les premières analyses histologiques révèlent que nos lésions affectent principalement le pôle dorso-caudal du CEM qui contient principalement les cellules grilles. Il est donc possible que les parties ventrales aient été suffisamment épargnées pour que les cellules spatiales du CEMV fournissent les informations spatiales nécessaires à former les champs des cellules de lieu.

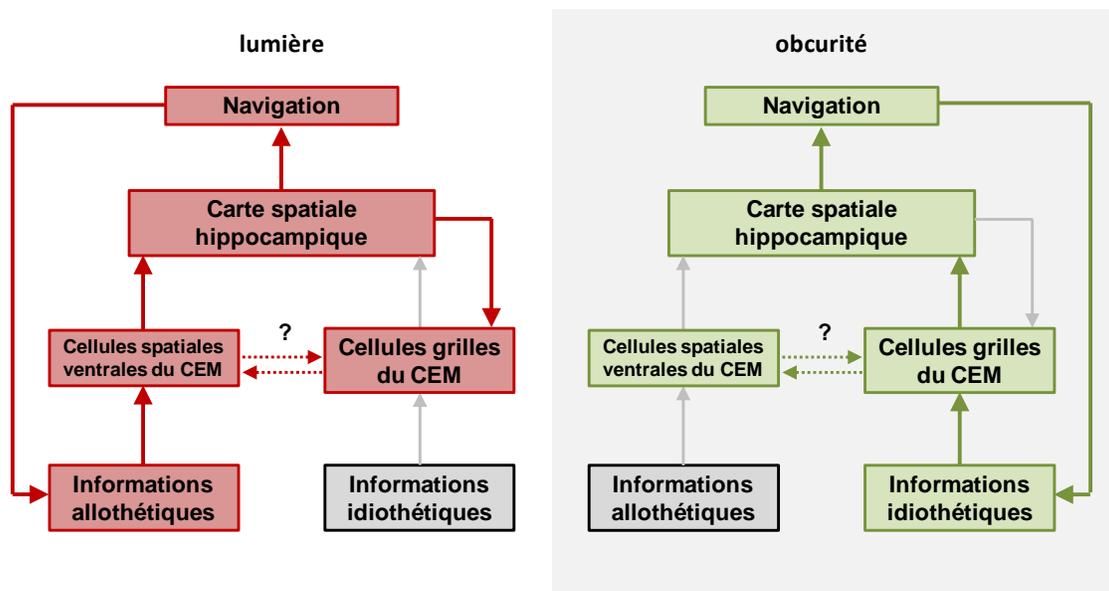


Figure 8.5

Organisation des deux états du réseau permettant la navigation. Le flux d'informations nécessaires à la navigation dépend de l'utilisation des informations allothétiques (par exemple à la lumière) ou idiothétiques (par exemple à l'obscurité). A la lumière, le flux d'informations arrive à l'hippocampe via les cellules spatiales du CEM ventral, à l'obscurité, les informations transitent par le système des cellules grilles. Les éléments et les flèches de couleur grise ne sont pas impliqués dans l'état du réseau permettant à l'animal de naviguer. (d'après Poucet et al., 2013).

Par ailleurs, les auteurs suggèrent également que ce soit la voie passant par les cellules grilles qui permette à l'animal de naviguer à partir des informations idiothétiques, ce qui est cohérent avec notre étude montrant un déficit du codage de la distance sur la base des signaux idiothétiques après des lésions du CEM. Le réseau formé par les informations sensorielles, le cortex entorhinal médian et l'hippocampe prendrait alors deux états qui seraient fonction de l'utilisation des informations idiothétiques ou allothétiques (figure 8.5). Néanmoins ce modèle implique que la carte spatiale hippocampique soit sous la dépendance de l'activité des cellules grilles lorsque seules les informations idiothétiques sont disponibles. Cette prédiction n'est pas confirmée puisque nous montrons que l'activité spatiale des cellules de lieu se maintient à l'obscurité après des lésions entorhinales. Cette observation soutient en revanche l'hypothèse que des informations spatiales issues des signaux idiothétiques parviennent à l'hippocampe par une autre voie que celle du CEM, *via* le système directionnel par exemple.

L'activité des cellules grilles fournit-elle une métrique universelle ?

D'après le modèle de Poucet et al. (2013) les informations allothétiques influencent l'activité des cellules grilles *via* des interactions possibles avec les cellules spatiales du CEMV ou par l'intermédiaire de l'hippocampe. Les résultats obtenus dans notre 4^{ème} expérience révèlent expérimentalement ces interactions entre les informations externes et l'activité spatiale des cellules grilles, en montrant notamment que la réduction des signaux allothétiques dans le couloir influence l'espacement des champs d'activité d'une cellule grille. A l'inverse, des études observent que les cellules grilles établissent une activité indépendante des caractéristiques de l'environnement, suggérant que ces neurones forment une métrique rigide et universelle (Hafting et al., 2005; Barry et al., 2007, 2012). Cette hypothèse a été initialement proposée par Hafting et al. (2005) qui ont observé que l'activité des cellules grilles persiste dans l'obscurité, et aucun autre travail à ce jour n'a enregistré ces neurones en l'absence d'informations allothétiques. Un unique enregistrement effectué dans le laboratoire montre également une stabilité de la structure de la cellule grille dans l'obscurité (figure 8.6). Il semble donc que la seule absence des informations allothétiques ne cause pas systématiquement un espacement des champs. Dès lors, nous pouvons chercher à comprendre les conditions par lesquelles l'échelle des grilles est modifiée ? Dans un environnement éclairé possédant des informations externes, l'animal forme une carte cognitive sur laquelle repose le calcul de sa position à partir des informations allothétiques et/ou idiothétiques. Dans le cas où l'utilisation des informations allothétiques est réduite, comme dans le couloir, l'animal acquiert des connaissances sur son environnement à travers une perspective égocentrée. Nous pouvons émettre

l'hypothèse que l'augmentation de la distance entre les champs correspond à une réponse adaptée du système des cellules grilles à un changement de perspective (carte cognitive vs égocentrée) par laquelle l'animal acquiert des connaissances sur son environnement.

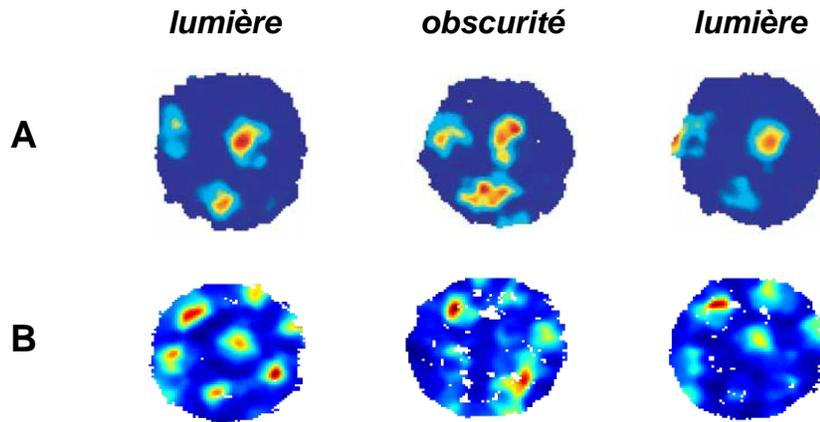


Figure 8.6

CARTES D'ACTIVITE DES CELLULES GRILLES BASEES SUR UNE REPRESENTATION ALLOCENTREE.

Cartes d'activité enregistrées à la lumière, à l'obscurité puis à la lumière. **A-** Cartes d'activité de l'expérience de Hafting et al. (2005), **B-** cartes d'activité issues de données personnelles.

Si nous faisons l'expérience de nous déplacer en fermant les yeux dans notre propre bureau, nous serons capables de dire que nous nous approchons de la chaise de notre collègue, de la porte d'entrée ou de notre étagère, et plus généralement, nous pourrions indiquer en pointant du doigt où se trouvent différents éléments de notre pièce à partir de la carte cognitive que nous avons formée. Dans le protocole d'Hafting et al. (2005), l'animal se déplace dans l'arène avec des indices externes avant d'être placé dans l'obscurité. La décharge spatiale des cellules grilles peut donc refléter l'intégration des mouvements des animaux dans une carte cognitive. Dans le couloir utilisé dans notre expérience, l'animal ne forme pas une carte cognitive mais une représentation égocentrée dans laquelle l'espacement des champs des cellules grilles permet un codage efficace de la position de l'animal. Ainsi, nos résultats montrent pour la première fois que la métrique d'une grille n'est pas une propriété intrinsèque des neurones, mais dépend aussi de l'intégration des informations allothétiques. Cette observation est cohérente avec l'étude de Song et al. (2012) qui observent une déformation topologique permanente des cellules grilles lorsque deux indices visuels sont écartés ou rapprochés. Par ailleurs, la modification induite par la manipulation provoque une réponse cohérente des cellules grilles avec les cellules spatiales du CEMV et les cellules de lieu, appuyant le

modèle de Poucet et al. (2013) sur l'utilisation des informations allothétiques par ces trois types de cellules spatiales.

Conclusions

Les expériences présentées dans ce manuscrit montrent le rôle actif du cortex entorhinal médian dans les processus de traitement et d'intégration des informations nécessaires à la navigation spatiale. La figure 8.7 résume l'ensemble des résultats obtenus au cours de ces expériences.

Premièrement, l'activité du CEM joue un rôle dans le réseau impliqué dans la mémoire spatiale, en fournissant notamment aux cellules de lieu les informations nécessaires à la sélectivité et la stabilité de leur champ d'activité. Ces informations peuvent être issues d'un système de coordonnées dont les cellules grilles possèdent toutes les propriétés.

Deuxièmement, le CEM participe activement à la navigation spatiale en codant spécifiquement l'information de distance nécessaire à l'intégration des trajets. Par ailleurs, nous montrons que les signaux vestibulaires, véhiculant les informations nécessaires pour intégrer la vitesse de déplacement des animaux, modulent le rythme thêta du CEM. Ce mécanisme pourrait être à l'origine du codage de la distance par le CEM.

Troisièmement, nous observons que l'activité des cellules grilles est influencée par des signaux allothétiques, ce qui montre que l'activité du CEM n'est pas uniquement dépendante des informations idiothétiques. En outre, ce résultat montre pour la première fois que la métrique fournie par les cellules grilles n'est pas rigide, mais est influencée par les informations contenues dans l'environnement. Le CEM est une structure capable d'intégrer les différentes informations spatiales disponibles pour l'animal.

Ainsi, à travers l'intégration des différentes sources d'informations spatiales, le CEM joue un rôle fondamental dans le réseau de structures impliqué dans la navigation spatiale.

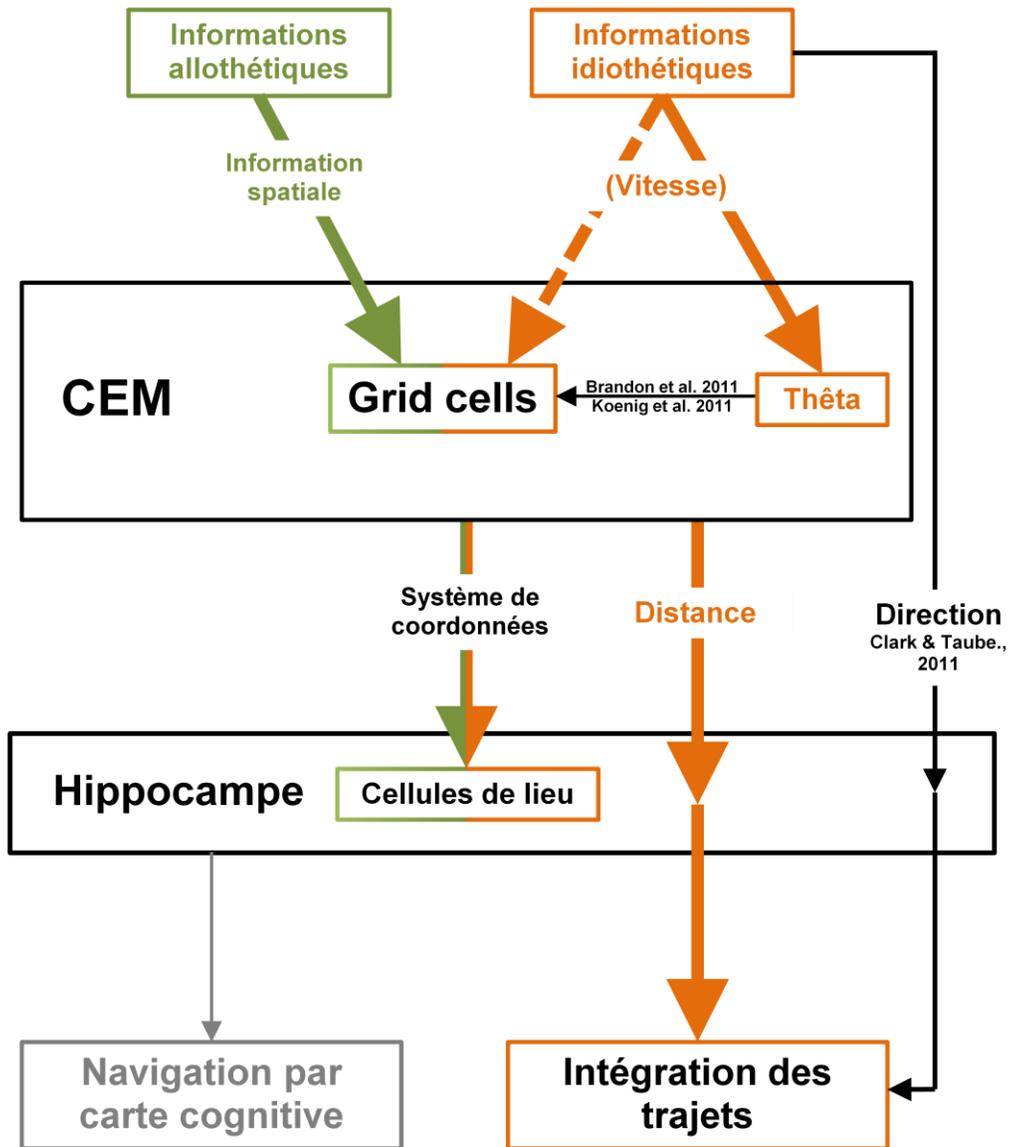


Figure 8.7

Représentation schématique des résultats obtenus au cours des différentes expériences. Les résultats se rapportant aux informations idiothétiques sont indiqués en orange, et ceux concernant les informations allothétiques sont indiqués en vert.

BIBLIOGRAPHIE

A

- Aggleton, J.P., Vann, S.D., Oswald, C.J., Good, M., 2000. Identifying cortical inputs to the rat hippocampus that subserve allocentric spatial processes: a simple problem with a complex answer. *Hippocampus* 10, 466–474.
- Akers, K.G., Candelaria, F.T., Hamilton, D.A., 2007. Preweanling rats solve the Morris water task via directional navigation. *Behav. Neurosci.* 121, 1426–1430.
- Allen, K., Potvin, O., Thibaudeau, G., Doré, F.Y., Goulet, S., 2007. Processing idiothetic cues to remember visited locations: Hippocampal and vestibular contributions to radial-arm maze performance. *Hippocampus* 17, 642–653.
- Alvarez, P., Squire, L.R., 1994. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 7041–7045.
- Alvernhe, A., Save, E., Poucet, B., 2011. Local remapping of place cell firing in the Tolman detour task. *Eur. J. Neurosci.* 33, 1696–1705.
- Alvernhe, A., Van Cauter, T., Save, E., Poucet, B., 2008. Different CA1 and CA3 Representations of Novel Routes in a Shortcut Situation. *J. Neurosci.* 28, 7324–7333.
- Alyan, S., McNaughton, B.L., 1999. Hippocampectomized rats are capable of homing by path integration. *Behav. Neurosci.* 113, 19–31.
- Arleo, A., Rondi-Reig, L., 2007. Multimodal sensory integration and concurrent navigation strategies for spatial cognition in real and artificial organisms. *J. Integr. Neurosci.* 6, 327–366.
- Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1968. Human memory: A proposed system and its control processes, in: Spence K. W. et Spence J. T. (Eds), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*. New York: Academic Press, pp. 742–775.
- Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1971. *The control processes of short-term memory*. Institute for Mathematical Studies in the Social Sciences, Stanford University.

B

- Baddeley, A., 1988. Cognitive psychology and human memory. *Trends Neurosci.* 11, 176–181.
- Bannerman, D.M., Yee, B.K., Lemaire, M., Wilbrecht, L., Jarrard, L., Iversen, S.D., Rawlins, J.N., Good, M.A., 2001. The role of the entorhinal cortex in two forms of spatial learning and memory. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 141, 281–303.
- Barlow, J.S., 1964. Inertial navigation as a basis for animal navigation. *J. Theor. Biol.* 6, 76–117.
- Barry, C., Burgess, N., 2007. Learning in a geometric model of place cell firing. *Hippocampus* 17, 786–800.
- Barry, C., Ginzberg, L.L., O'Keefe, J., Burgess, N., 2012. Grid cell firing patterns signal environmental novelty by expansion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 17687–17692.
- Barry, C., Hayman, R., Burgess, N., Jeffery, K.J., 2007. Experience-dependent rescaling of entorhinal grids. *Nat. Neurosci.* 10, 682–684.
- Barry, C., Lever, C., Hayman, R., Hartley, T., Burton, S., O'Keefe, J., Jeffery, K., Burgess, N., 2006. The boundary vector cell model of place cell firing and spatial memory. *Rev. Neurosci.* 17, 71–98.
- Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P.L., Gioanni, Y., Battaglia, F.P., Wiener, S.I., 2010. Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron* 66, 921–936.
- Benchenane, K., Tiesinga, P.H., Battaglia, F.P., 2011. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 475–485.
- Benhamou, S., 1997. On systems of reference involved in spatial memory. *Behav. Processes* 40, 149–163.
- Benhamou, S., Poucet, B., 1995. A comparative analysis of spatial memory processes. *Behav. Processes* 35, 113–126.
- Benhamou, S., Poucet, B., 1998. Landmark use by navigating rats (*Rattus norvegicus*) contrasting geometric and featural information. *J. Comp. Psychol.* 112, 317.
- Bennett, A.T., 1996. Do animals have cognitive maps? *J. Exp. Biol.* 199, 219–224.

- Best, P.J., Ranck, J.B., 1982. Reliability of the relationship between hippocampal unit activity and sensory-behavioral events in the rat. *Exp. Neurol.* 75, 652–664.
- Biegler, R., Morris, R., 1996a. Landmark stability: studies exploring whether the perceived stability of the environment influences spatial representation. *J. Exp. Biol.* 199, 187–193.
- Biegler, R., Morris, R.G., 1993. Landmark stability is a prerequisite for spatial but not discrimination learning. *Nature* 361, 631–633.
- Biegler, R., Morris, R.G., 1996b. Landmark stability: further studies pointing to a role in spatial learning. *Q. J. Exp. Psychol. B* 49, 307–345.
- Bland, B.H., 1986. The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog. Neurobiol.* 26, 1–54.
- Blair, H.T., Sharp, P.E., 1996. Visual and vestibular influences on head-direction cells in the anterior thalamus of the rat. *Behavioral neuroscience* 110, 643.
- Bliss, T.V., Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232, 331–356.
- Boccaro, C.N., Sargolini, F., Thoresen, V.H., Solstad, T., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2010. Grid cells in pre- and parasubiculum. *Nat. Neurosci.* 13, 987–994.
- Bonnevie, T., Dunn, B., Fyhn, M., Hafting, T., Derdikman, D., Kubie, J.L., Roudi, Y., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2013. Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 16, 309–317.
- Bostock, E., Muller, R.U., Kubie, J.L., 1991. Experience-dependent modifications of hippocampal place cell firing. *Hippocampus* 1, 193–205.
- Botreau, F., Gisquet-Verrier, P., 2010. Re-thinking the role of the dorsal striatum in egocentric/response strategy. *Front. Behav. Neurosci.* 4.
- Bovet, J., 1992. Mammals, in: *Animal Homing*. Papi, F., London: Chapman & Hall, pp. 321–361.
- Brandon, M.P., Bogaard, A.R., Libby, C.P., Connerney, M.A., Gupta, K., Hasselmo, M.E., 2011. Reduction of Theta Rhythm Dissociates Grid Cell Spatial Periodicity from Directional Tuning. *Science* 332, 595–599.
- Brodmann, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt. auf Grund d. Zellenbaues*. Barth, Leipzig.

- Brown, R.W., Whishaw, I.Q., 2000. Similarities in the development of place and cue navigation by rats in a swimming pool. *Dev. Psychobiol.* 37, 238–245.
- Brun, V.H., Leutgeb, S., Wu, H.-Q., Schwarcz, R., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2008a. Impaired Spatial Representation in CA1 after Lesion of Direct Input from Entorhinal Cortex. *Neuron* 57, 290–302.
- Brun, V.H., Otnass, M.K., Molden, S., Steffenach, H.-A., Witter, M.P., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2002. Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science* 296, 2243–2246.
- Brun, V.H., Solstad, T., Kjelstrup, K.B., Fyhn, M., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2008b. Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. *Hippocampus* 18, 1200–1212.
- Burak, Y., Fiete, I.R., 2009. Accurate path integration in continuous attractor network models of grid cells. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000291.
- Burgess, N., Barry, C., O'Keefe, J., 2007. An oscillatory interference model of grid cell firing. *Hippocampus* 17, 801–812.
- Burwell, R., Hafeman, D., 2003. Positional firing properties of postrhinal cortex neurons. *Neuroscience* 119, 577–588.
- Burwell, R.D., Saddoris, M.P., Bucci, D.J., Wiig, K.A., 2004. Corticohippocampal contributions to spatial and contextual learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 3826–3836.
- Burwell, R.D., Shapiro, M.L., O'Malley, M.T., Eichenbaum, H., 1998. Positional firing properties of perirhinal cortex neurons. *Neuroreport* 9, 3013–3018.
- Buzsáki, G., 2005a. Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 15, 827–840.
- Buzsáki, G., 2005b. Neuroscience: neurons and navigation. *Nature* 436, 781–782.
- Buzsáki, G., Moser, E.I., 2013. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 16, 130–138.

C

- Calton, J.L., Stackman, R.W., Goodridge, J.P., Archey, W.B., Dudchenko, P.A., Taube, J.S., 2003. Hippocampal place cell instability after lesions of the head direction cell network. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 9719–9731.
- Canto, C.B., Wouterlood, F.G., Witter, M.P., 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast.* 2008, 381243.
- Carew, T.J., Kandel, E.R., 1973. Acquisition and retention of long-term habituation in *Aplysia*: correlation of behavioral and cellular processes. *Science* 182, 1158–1160.
- Carew, T.J., Pinsky, H.M., Kandel, E.R., 1972. Long-term habituation of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 175, 451–454.
- Cartwright, B.A., Collett, T.S., 1987. Landmark maps for honeybees. *Biol. Cybern.* 57, 85–93.
- Chamizo, V.D., 2003. Acquisition of knowledge about spatial location: assessing the generality of the mechanism of learning. *Q. J. Exp. Psychol. B* 56, 102–113.
- Chamizo, V.D., Rodrigo, T., Peris, J.M., Grau, M., 2006. The influence of landmark salience in a navigation task: an additive effect between its components. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 32, 339–344.
- Chang, Q., Gold, P.E., 2003. Switching memory systems during learning: changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *J. Neurosci.* 23, 3001–3005.
- Chen, G., King, J.A., Burgess, N., O'Keefe, J., 2012. How vision and movement combine in the hippocampal place code. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 378–383.
- Cheng, K., 1986. A purely geometric module in the rat's spatial representation. *Cognition* 23, 149–178.
- Cho, J., Sharp, P.E., 2001. Head direction, place, and movement correlates for cells in the rat retrosplenial cortex. *Behav. Neurosci.* 115, 3–25.
- Cho, Y.H., Kesner, R.P., 1996. Involvement of entorhinal cortex or parietal cortex in long-term spatial discrimination memory in rats: retrograde amnesia. *Behav. Neurosci.* 110, 436.

- Clark, B.J., Hamilton, D.A., Whishaw, I.Q., 2006. Motor activity (exploration) and formation of home bases in mice (C57BL/6) influenced by visual and tactile cues: modification of movement distribution, distance, location, and speed. *Physiol. Behav.* 87, 805–816.
- Clark, B.J., Taube, J.S., 2011. Intact landmark control and angular path integration by head direction cells in the anterodorsal thalamus after lesions of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus* 21, 767–782.
- Colgin, L.L., Leutgeb, S., Jezek, K., Leutgeb, J.K., Moser, E.I., McNaughton, B.L., Moser, M.-B., 2010. Attractor-Map Versus Autoassociation Based Attractor Dynamics in the Hippocampal Network. *J. Neurophysiol.* 104, 35–50.
- Collett, M., Collett, T.S., Chameron, S., Wehner, R., 2003. Do familiar landmarks reset the global path integration system of desert ants? *J. Exp. Biol.* 206, 877–882.
- Collett, T.S., 1987. The use of visual landmarks by gerbils: Reaching a goal when landmarks are displaced. *J. Comp. Physiol. A* 160, 109–113.
- Collett, T.S., Cartwright, B.A., Smith, B.A., 1986. Landmark learning and visuo-spatial memories in gerbils. *J. Comp. Physiol. [A]* 158, 835–851.
- Collett, T.S., Graham, P., 2004. Animal navigation: path integration, visual landmarks and cognitive maps. *Curr. Biol. CB* 14, R475–477.
- Colombo, P.J., Davis, H.P., Volpe, B.T., 1989. Allocentric spatial and tactile memory impairments in rats with dorsal caudate lesions are affected by preoperative behavioral training. *Behav. Neurosci.* 103, 1242–1250.
- Conejo, N.M., Cimadevilla, J.M., González-Pardo, H., Méndez-Couz, M., Arias, J.L., 2013. Hippocampal inactivation with TTX impairs long-term spatial memory retrieval and modifies brain metabolic activity. *PLoS One* 8, e64749.
- Couey, J.J., Witoelar, A., Zhang, S.-J., Zheng, K., Ye, J., Dunn, B., Czapkowski, R., Moser, M.-B., Moser, E.I., Roudi, Y., Witter, M.P., 2013. Recurrent inhibitory circuitry as a mechanism for grid formation. *Nat. Neurosci.* 16, 318–324.
- Coutureau, E., Di Scala, G., 2009. Entorhinal cortex and cognition. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 753–761.
- Cressant, A., Muller, R.U., Poucet, B., 1997. Failure of centrally placed objects to control the firing fields of hippocampal place cells. *J. Neurosci.* 17, 2531–2542.
- Cressant, A., Muller, R.U., Poucet, B., 1999. Further study of the control of place cell firing by intra-apparatus objects. *Hippocampus* 9, 423–431.

Cullen, K.E., 2012. The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends Neurosci.* 35, 185–196.

D

D’Hooge, R., De Deyn, P.P., 2001. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 36, 60–90.

Darwin, C., 1873. Origin of Certain Instincts. *Nature* 7, 417–418.

Dashniani, M., Beselia, G., Maglakelidze, G., Burjanadze, M., Naneishvili, T., 2007. Effects of electrolytic lesion of medial septal nucleus on learning strategy selection in a visible platform version of the water maze. *Georgian Med. News* 52–56.

Davis, H.P., Squire, L.R., 1984. Protein synthesis and memory: a review. *Psychol. Bull.* 96, 518–559.

De Almeida, L., Idiart, M., Lisman, J.E., 2009. The Input-Output Transformation of the Hippocampal Granule Cells: From Grid Cells to Place Fields. *J. Neurosci.* 29, 7504–7512.

Derdikman, D., Whitlock, J.R., Tsao, A., Fyhn, M., Hafting, T., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2009. Fragmentation of grid cell maps in a multicompartiment environment. *Nat. Neurosci.* 12, 1325–1332.

Deshmukh, S.S., Johnson, J.L., Knierim, J.J., 2012. Perirhinal cortex represents nonspatial, but not spatial, information in rats foraging in the presence of objects: comparison with lateral entorhinal cortex. *Hippocampus* 22, 2045–2058.

Deshmukh, S.S., Knierim, J.J., 2011. Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 5, 69.

Domnisoru, C., Kinkhabwala, A.A., Tank, D.W., 2013. Membrane potential dynamics of grid cells. *Nature* 495, 199–204.

Drai, D., Kafkafi, N., Benjamini, Y., Elmer, G., Golani, I., 2001. Rats and mice share common ethologically relevant parameters of exploratory behavior. *Behav. Brain Res.* 125, 133–140.

E

- Ebbinghaus, H., 1885. *Memory: A Contribution to Experimental Psychology*.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., Tanila, H., 1999. The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron* 23, 209–226.
- Eichenbaum, H., Lipton, P.A., 2008. Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus* 18, 1314–1324.
- Eichenbaum, H., Stewart, C., Morris, R.G., 1990. Hippocampal representation in place learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 10, 3531–3542.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., 2007. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123–152.
- Eijkenboom, M., Blokland, A., van der Staay, F.J., 2000. Modelling cognitive dysfunctions with bilateral injections of ibotenic acid into the rat entorhinal cortex. *Neuroscience* 101, 27–39.
- Endler, J., 1970. Kinesthetic orientation in the California newt (*Taricha torosa*). *Behaviour* 15–23.
- Ennaceur, A., Delacour, J., 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.* 31, 47–59.
- Ennaceur, A., Neave, N., Aggleton, J.P., 1997. Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp. Brain Res.* 113, 509–519.
- Etienne, A.S., 1992. Navigation of a Small Mammal by Dead Reckoning and Local Cues. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 1, 48–52.
- Etienne, A.S., Boulens, V., Maurer, R., Rowe, T., Siegrist, C., 2000. A brief view of known landmarks reorientates path integration in hamsters. *Naturwissenschaften* 87, 494–498.
- Etienne, A.S., Maurer, R., Boulens, V., Levy, A., Rowe, T., 2004. Resetting the path integrator: a basic condition for route-based navigation. *J. Exp. Biol.* 207, 1491–1508.
- Etienne, A.S., Maurer, R., Saucy, F., 1988. Limitations in the Assessment of Path Dependent Information. *Behaviour* 106, 81–110.

Etienne, A.S., Maurer, R., Séguinot, V., 1996. Path integration in mammals and its interaction with visual landmarks. *J. Exp. Biol.* 199, 201–209.

Etienne, A.S., Teroni, E., Hurni, C., Portenier, V., 1990. The effect of a single light cue on homing behaviour of the golden hamster. *Anim. Behav.* 39, 17–41.

F

Faraji, J., Lehmann, H., Metz, G.A., Sutherland, R.J., 2008. Rats with hippocampal lesion show impaired learning and memory in the ziggurat task: a new task to evaluate spatial behavior. *Behav. Brain Res.* 189, 17–31.

Fellini, L., Florian, C., Courtney, J., Roulet, P., 2009. Pharmacological intervention of hippocampal CA3 NMDA receptors impairs acquisition and long-term memory retrieval of spatial pattern completion task. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 16, 387–394.

Fellini, L., Morellini, F., 2011. Geometric information is required for allothetic navigation in mice. *Behav. Brain Res.* 222, 380–384.

Fenton, A.A., Muller, R.U., 1998. Place cell discharge is extremely variable during individual passes of the rat through the firing field. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 3182–3187.

Fenton, A.A., Stuchlik, A., Kaminski, Y., Zahalka, A., Bures, Y., 1998. Place avoidance by path integration is only accurate for about 7 m without useful visual and sbstratal cues. *Soc. Neurosc Abstr* 24, 1685.

Fenton, A.A., Csizmadia, G., Muller, R.U., 2000a. Conjoint control of hippocampal place cell firing by two visual stimuli. I. The effects of moving the stimuli on firing field positions. *J. Gen. Physiol.* 116, 191–209.

Fenton, A.A., Csizmadia, G., Muller, R.U., 2000b. Conjoint control of hippocampal place cell firing by two visual stimuli. II. A vector-field theory that predicts modifications of the representation of the environment. *J. Gen. Physiol.* 116, 211–221.

Fenton, A.A., Kao, H.-Y., Neymotin, S.A., Olypher, A., Vayntrub, Y., Lytton, W.W., Ludvig, N., 2008. Unmasking the CA1 Ensemble Place Code by Exposures to Small and Large Environments: More Place Cells and Multiple, Irregularly Arranged, and Expanded Place Fields in the Larger Space. *J. Neurosci.* 28, 11250–11262.

- Fenton, A.A., Lytton, W.W., Barry, J.M., Lenck-Santini, P.P., Zinyuk, L.E., Kubik, S., Bures, J., Poucet, B., Muller, R.U., Olypher, A.V., 2010. Attention-Like Modulation of Hippocampus Place Cell Discharge. *J. Neurosci.* 30, 4613–4625.
- Ferbinteanu, J., Holsinger, R.M., McDonald, R.J., 1999. Lesions of the medial or lateral perforant path have different effects on hippocampal contributions to place learning and on fear conditioning to context. *Behav. Brain Res.* 101, 65–84.
- Ferbinteanu, J., Kennedy, P.J., Shapiro, M.L., 2006. Episodic memory--from brain to mind. *Hippocampus* 16, 691–703.
- Ferbinteanu, J., Shapiro, M.L., 2003. Prospective and retrospective memory coding in the hippocampus. *Neuron* 40, 1227–1239.
- Fox, S.E., Ranck, J.B., Jr, 1981. Electrophysiological characteristics of hippocampal complex-spike cells and theta cells. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 41, 399–410.
- Fraenkel, G.S., Gunn, D.L., 1961. *The orientation of animals: Kineses, taxes and compass reactions.* Dover, Oxford, England.
- Frank, L.M., Brown, E.N., Wilson, M., 2000. Trajectory encoding in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuron* 27, 169–178.
- Frankland, P.W., Bontempi, B., 2005. The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 119–130.
- Frohardt, R.J., Bassett, J.P., Taube, J.S., 2006. Path integration and lesions within the head direction cell circuit: comparison between the roles of the anterodorsal thalamus and dorsal tegmental nucleus. *Behav. Neurosci.* 120, 135–149.
- Fuhs, M.C., Touretzky, D.S., 2006. A spin glass model of path integration in rat medial entorhinal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 4266–4276.
- Fujita, N., Loomis, J.M., Klatzky, R.L., Golledge, R.G., 1990. A Minimal Representation for Dead-Reckoning Navigation: Updating the Homing Vector. *Geogr. Anal.* 22, 324–335.
- Furtak, S.C., Wei, S.-M., Agster, K.L., Burwell, R.D., 2007. Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: The perirhinal and postrhinal cortices. *Hippocampus* 17, 709–722.
- Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446, 190–194.

Fyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2004. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258–1264.

G

Gabrieli, J.D., Corkin, S., Mickel, S.F., Growdon, J.H., 1993. Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behav. Neurosci.* 107, 899–910.

Galani, R., Weiss, I., Cassel, J.C., Kelche, C., 1998. Spatial memory, habituation, and reactions to spatial and nonspatial changes in rats with selective lesions of the hippocampus, the entorhinal cortex or the subiculum. *Behav. Brain Res.* 96, 1–12.

Gallistel, C.R., 1990. Representations in animal cognition: an introduction. *Cognition* 37, 1–22.

Gaskin, S., Chai, S.-C., White, N.M., 2005. Inactivation of the dorsal hippocampus does not affect learning during exploration of a novel environment. *Hippocampus* 15, 1085–1093.

Gaskin, S., White, N.M., 2007. Unreinforced spatial (latent) learning is mediated by a circuit that includes dorsal entorhinal cortex and fimbria fornix. *Hippocampus* 17, 586–594.

Gaskin, S., White, N.M., 2010. Temporary inactivation of the dorsal entorhinal cortex impairs acquisition and retrieval of spatial information. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 203–207.

Gaussier, P., Banquet, J.P., Sargolini, F., Giovannangeli, C., Save, E., Poucet, B., 2007. A model of grid cells involving extra hippocampal path integration, and the hippocampal loop. *J. Integr. Neurosci.* 6, 447–476.

Gibson, B., Butler, W.N., Taube, J.S., 2013. The head-direction signal is critical for navigation requiring a cognitive map but not for learning a spatial habit. *Curr. Biol.* CB 23, 1536–1540.

Gibson, B.M., Shettleworth, S.J., 2003. Competition among spatial cues in a naturalistic food-carrying task. *Anim. Learn. Behav.* 31, 143–159.

Giocomo, L.M., Zilli, E.A., Fransén, E., Hasselmo, M.E., 2007. Temporal frequency of subthreshold oscillations scales with entorhinal grid cell field spacing. *Science* 315, 1719–1722.

Golob, E.J., Taube, J.S., 1997. Head direction cells and episodic spatial information in rats without a hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 7645–7650.

- Golob, E.J., Taube, J.S., 1999. Head direction cells in rats with hippocampal or overlying neocortical lesions: evidence for impaired angular path integration. *J. Neurosci.* 19, 7198–7211.
- Goodale, M.A., Dale, R.H.I., 1981. Radial-maze performance in the rat following lesions of posterior neocortex. *Behav. Brain Res.* 3, 273–288.
- Goodrich-Hunsaker, N.J., Hunsaker, M.R., Kesner, R.P., 2008. The interactions and dissociations of the dorsal hippocampus subregions: how the dentate gyrus, CA3, and CA1 process spatial information. *Behav. Neurosci.* 122, 16–26.
- Goodridge, J.P., Taube, J.S., 1995. Preferential use of the landmark navigational system by head direction cells in rats. *Behav. Neurosci.* 109, 49–61.
- Gothard, K.M., Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., 1996. Dynamics of mismatch correction in the hippocampal ensemble code for space: interaction between path integration and environmental cues. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 8027–8040.
- Guzowski, J.F., Knierim, J.J., Moser, E.I., 2004. Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron* 44, 581–584.

H

- Hafting, T., Fyhn, M., Bonnevie, T., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2008. Hippocampus-independent phase precession in entorhinal grid cells. *Nature* 453, 1248–1252.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2005. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806.
- Hamilton, D.A., Akers, K.G., Johnson, T.E., Rice, J.P., Candelaria, F.T., Sutherland, R.J., Weisend, M.P., Redhead, E.S., 2008. The relative influence of place and direction in the Morris water task. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 34, 31–53.
- Hamilton, D.A., Rosenfelt, C.S., Whishaw, I.Q., 2004. Sequential control of navigation by locale and taxon cues in the Morris water task. *Behav. Brain Res.* 154, 385–397.
- Hansel, D., Sompolinsky, H., 1998. Modeling Feature Selectivity in Local Cortical Circuits. In *Methods in Neuronal Modeling: From Synapse to Networks*. MIT Press, Cambridge, MA, Chapter 13, second edition.

- Harand, C., Bertran, F., La Joie, R., Landeau, B., Mézenge, F., Desgranges, B., Peigneux, P., Eustache, F., Rauchs, G., 2012. The hippocampus remains activated over the long term for the retrieval of truly episodic memories. *PloS One* 7, e43495.
- Hargreaves, E.L., Rao, G., Lee, I., Knierim, J.J., 2005. Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. *Science* 308, 1792–1794.
- Harvey, D.R., McGauran, A.-M.T., Murphy, J., Burns, L., McMonagle, E., Commins, S., 2008. Emergence of an egocentric cue guiding and allocentric inferring strategy that mirrors hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the Morris water maze. *Neurobiol. Learn. Mem.* 89, 462–479.
- Hasselmo, M.E., Brandon, M.P., 2008. Linking cellular mechanisms to behavior: entorhinal persistent spiking and membrane potential oscillations may underlie path integration, grid cell firing, and episodic memory. *Neural Plast.* 2008, 658323.
- Hasselmo, M.E., Brandon, M.P., 2012. A Model Combining Oscillations and Attractor Dynamics for Generation of Grid Cell Firing. *Front. Neural Circuits* 6.
- Hayman, R., Jeffery, K.J., 2008. How heterogeneous place cell responding arises from homogeneous grids-A contextual gating hypothesis. *Hippocampus* 18, 1301–1313.
- Hayman, R., Verriotis, M.A., Jovalekic, A., Fenton, A.A., Jeffery, K.J., 2011. Anisotropic encoding of three-dimensional space by place cells and grid cells. *Nat. Neurosci.* 14, 1182–1188.
- Hebb, D.O., 1949. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological theory.*
- Henriksen, E.J., Colgin, L.L., Barnes, C.A., Witter, M.P., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2010. Spatial representation along the proximodistal axis of CA1. *Neuron* 68, 127–137.
- Heys, J.G., MacLeod, K.M., Moss, C.F., Hasselmo, M.E., 2013. Bat and rat neurons differ in theta-frequency resonance despite similar coding of space. *Science* 340, 363–367.
- Hill, A.J., 1978. First occurrence of hippocampal spatial firing in a new environment. *Exp. Neurol.* 62, 282–297.
- Hobin, J.A., Ji, J., Maren, S., 2006. Ventral hippocampal muscimol disrupts context-specific fear memory retrieval after extinction in rats. *Hippocampus* 16, 174–182.
- Hollup, S.A., Molden, S., Donnett, J.G., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2001. Accumulation of hippocampal place fields at the goal location in an annular watermaze task. *J. Neurosci.* 21, 1635–1644.

Horii, A., Russell, N.A., Smith, P.F., Darlington, C.L., Bilkey, D.K., 2004. Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp. Brain Res.* 155, 245–250.

Hunsaker, M.R., Mooy, G.G., Swift, J.S., Kesner, R.P., 2007. Dissociations of the medial and lateral perforant path projections into dorsal DG, CA3, and CA1 for spatial and nonspatial (visual object) information processing. *Behav. Neurosci.* 121, 742–750.

Hunsaker, M.R., Tran, G.T., Kesner, R.P., 2008. A double dissociation of subcortical hippocampal efferents for encoding and consolidation/retrieval of spatial information. *Hippocampus* 18, 699–709.

I-J

Iglói, K., Zaoui, M., Berthoz, A., Rondi-Reig, L., 2009. Sequential egocentric strategy is acquired as early as allocentric strategy: Parallel acquisition of these two navigation strategies. *Hippocampus* 19, 1199–1211.

James, W., 1890. *Principles of psychology*. New York: Holt.

Jarrard, L.E., 1989. On the use of ibotenic acid to lesion selectively different components of the hippocampal formation. *J. Neurosci. Methods* 29, 251–259.

Jarrard, L.E., Davidson, T.L., Bowering, B., 2004. Functional differentiation within the medial temporal lobe in the rat. *Hippocampus* 14, 434–449.

Jeewajee, A., Barry, C., O'Keefe, J., Burgess, N., 2008. Grid cells and theta as oscillatory interference: electrophysiological data from freely moving rats. *Hippocampus* 18, 1175–1185.

Jensen, O., Lisman, J.E., 2000. Position reconstruction from an ensemble of hippocampal place cells: contribution of theta phase coding. *J. Neurophysiol.* 83, 2602–2609.

Ji, J., Maren, S., 2008. Differential roles for hippocampal areas CA1 and CA3 in the contextual encoding and retrieval of extinguished fear. *Learn. Mem.* 15, 244–251.

Jung, M.W., McNaughton, B.L., 1993. Spatial selectivity of unit activity in the hippocampal granular layer. *Hippocampus* 3, 165–182.

Jung, M.W., Wiener, S.I., McNaughton, B.L., 1994. Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 14, 7347–7356.

K

Kealy, J., Diviney, M., Kehoe, E., McGonagle, V., O'Shea, A., Harvey, D., Commins, S., 2008. The effects of overtraining in the Morris water maze on allocentric and egocentric learning strategies in rats. *Behav. Brain Res.* 192, 259–263.

Kerr, K.M., Agster, K.L., Furtak, S.C., Burwell, R.D., 2007. Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: The lateral and medial entorhinal areas. *Hippocampus* 17, 697–708.

King, C., Recce, M., O'Keefe, J., 1998. The rhythmicity of cells of the medial septum/diagonal band of Broca in the awake freely moving rat: relationships with behaviour and hippocampal theta. *Eur. J. Neurosci.* 10, 464–477.

Kjelstrup, K.B., Solstad, T., Brun, V.H., Hafting, T., Leutgeb, S., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2008. Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science* 321, 140–143.

Klatzky, R.L., 1998. Allocentric and Egocentric Spatial Representations: Definitions, Distinctions, and Interconnections, in: Freksa, C., Habel, C., Wender, K.F. (Eds.), *Spatial Cognition, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 1–17.

Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S., McNaughton, B.L., 1995. Place cells, head direction cells, and the learning of landmark stability. *J. Neurosci.* 15, 1648–1659.

Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S., McNaughton, B.L., 1998a. Interactions between idiothetic cues and external landmarks in the control of place cells and head direction cells. *J. Neurophysiol.* 80, 425–446.

Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S., McNaughton, B.L., 1998b. Interactions between idiothetic cues and external landmarks in the control of place cells and head direction cells. *J. Neurophysiol.* 80, 425–446.

Knierim, J.J., Rao, G., 2003. Distal landmarks and hippocampal place cells: Effects of relative translation versus rotation. *Hippocampus* 13, 604–617.

Koenig, J., Linder, A.N., Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., 2011. The spatial periodicity of grid cells is not sustained during reduced theta oscillations. *Science* 332, 592–595.

Kropff, E., Treves, A., 2008. The emergence of grid cells: Intelligent design or just adaptation? *Hippocampus* 18, 1256–1269.

Kubie, J.L., Muller, R.U., 1991. Multiple representations in the hippocampus. *Hippocampus* 1, 240–242.

Kubie, J.L., 1984. A driveable bundle of microwires for collecting single-unit data from freely-moving rats. *Physiol. Behav.* 32, 115–118.

Kuipers, B., Fromm, R., Lee, W.-Y., Pierce, D., 1993. The Semantic Hierarchy in Robot Learning, in: *Robot Learning*. Kluwer Academic Publishers, pp. 141–170.

L

Langston, R.F., Ainge, J.A., Couey, J.J., Canto, C.B., Bjerknes, T.L., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2010. Development of the spatial representation system in the rat. *Science* 328, 1576–1580.

Langston, R.F., Wood, E.R., 2010. Associative recognition and the hippocampus: differential effects of hippocampal lesions on object-place, object-context and object-place-context memory. *Hippocampus* 20, 1139–1153.

Lavenex, P., Schenk, F., 1995. Influence of local environmental olfactory cues on place learning in rats. *Physiol. Behav.* 58, 1059–1066.

Lavenex, P., Schenk, F., 1996. Integration of olfactory information in a spatial representation enabling accurate arm choice in the radial arm maze. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 2, 299–319.

Lavenex, P., Schenk, F., 1997. Olfactory cues potentiate learning of distant visuospatial information. *Neurobiol. Learn. Mem.* 68, 140–153.

Lavenex, Schenk, 1998. Olfactory traces and spatial learning in rats. *Anim. Behav.* 56, 1129–1136.

Lee, I., Hunsaker, M.R., Kesner, R.P., 2005. The role of hippocampal subregions in detecting spatial novelty. *Behav. Neurosci.* 119, 145–153.

Lee, I., Yoganarasimha, D., Rao, G., Knierim, J.J., 2004. Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. *Nature* 430, 456–459.

- Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Pattern Separation in the Dentate Gyrus and CA3 of the Hippocampus. *Science* 315, 961–966.
- Leutgeb, S., 2005. Independent Codes for Spatial and Episodic Memory in Hippocampal Neuronal Ensembles. *Science* 309, 619–623.
- Leutgeb, S., Leutgeb, J.K., Barnes, C.A., Moser, E.I., McNaughton, B.L., Moser, M.-B., 2005. Independent codes for spatial and episodic memory in hippocampal neuronal ensembles. *Science* 309, 619–623.
- Leutgeb, S., Ragozzino, K.E., Mizumori, S.J., 2000. Convergence of head direction and place information in the CA1 region of hippocampus. *Neuroscience* 100, 11–19.
- Lever, C., Burgess, N., Cacucci, F., Hartley, T., O'Keefe, J., 2002. What can the hippocampal representation of environmental geometry tell us about Hebbian learning? *Biol. Cybern.* 87, 356–372.
- Lever, C., Burton, S., Jeewajee, A., O'Keefe, J., Burgess, N., 2009. Boundary Vector Cells in the Subiculum of the Hippocampal Formation. *J. Neurosci.* 29, 9771–9777.
- Lindner, M.D., Plone, M.A., Schallert, T., Emerich, D.F., 1997. Blind rats are not profoundly impaired in the reference memory Morris water maze and cannot be clearly discriminated from rats with cognitive deficits in the cued platform task. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 5, 329–333.
- Liu, P., Jarrard, L.E., Bilkey, D.K., 2004. Excitotoxic lesions of the pre- and parasubiculum disrupt the place fields of hippocampal pyramidal cells. *Hippocampus* 14, 107–116.
- Loewen, I., Wallace, D.G., Whishaw, I.Q., 2005. The development of spatial capacity in piloting and dead reckoning by infant rats: use of the huddle as a home base for spatial navigation. *Dev. Psychobiol.* 46, 350–361.
- Lomo, T., 2003. The discovery of long-term potentiation. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 358, 617–620.
- Lorente de Nó, R., 1933. Studies on the structure of the cerebral cortex I. The area entorhinalis. *J Psychol Neurol* 45, 381–438.
- Loureiro, M., Lecourtier, L., Engeln, M., Lopez, J., Cosquer, B., Geiger, K., Kelche, C., Cassel, J.-C., Pereira de Vasconcelos, A., 2011. The ventral hippocampus is necessary for expressing a spatial memory. *Brain Struct. Funct.* 217, 93–106.

M

- Maaswinkel, H., Whishaw, I.Q., 1999. Homing with locale, taxon, and dead reckoning strategies by foraging rats: sensory hierarchy in spatial navigation. *Behav. Brain Res.* 99, 143–152.
- Manns, J.R., Eichenbaum, H., 2006. Evolution of declarative memory. *Hippocampus* 16, 795–808.
- Manteiga, R.D., Chamizo, V.D., 2001. Aprendizaje elemental a pesar de entrenamiento configuracional en una tarea de navegación. *Psicológica Rev. Metodol. Psicol. Exp.* 22, 235–252.
- March, J., Chamizo, V.D., Mackintosh, N.J., 1992. Reciprocal overshadowing between intra-maze and extra-maze cues. *Q. J. Exp. Psychol. B* 45, 49–63.
- McDonald, R.J., White, N.M., 1993. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav. Neurosci.* 107, 3–22.
- McGauran, A.-M.T., O'Mara, S.M., Commins, S., 2005. Vestibular influence on water maze retention: transient whole body rotations improve the accuracy of the cue-based retention strategy. *Behav. Brain Res.* 158, 183–187.
- McGregor, A., Hayward, A.J., Pearce, J.M., Good, M.A., 2004. Hippocampal Lesions Disrupt Navigation Based on the Shape of the Environment. *Behav. Neurosci.* 118, 1011–1021.
- McHugh, T.J., Jones, M.W., Quinn, J.J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J.K., Lowell, B.B., Fanselow, M.S., Wilson, M.A., Tonegawa, S., 2007. Dentate Gyrus NMDA Receptors Mediate Rapid Pattern Separation in the Hippocampal Network. *Science* 317, 94–99.
- McNaughton, B.L., Barnes, C.A., Gerrard, J.L., Gothard, K., Jung, M.W., Knierim, J.J., Kudrimoti, H., Qin, Y., Skaggs, W.E., Suster, M., Weaver, K.L., 1996. Deciphering the hippocampal polyplot: the hippocampus as a path integration system. *J. Exp. Biol.* 199, 173–185.
- McNaughton, B.L., Barnes, C.A., Meltzer, J., Sutherland, R.J., 1989. Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 76, 485–496.
- McNaughton, B.L., Barnes, C.A., O'keefe, J., 1983. The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats. *Exp. Brain Res.* 52, 41–49.

- McNaughton, B.L., Battaglia, F.P., Jensen, O., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2006. Path integration and the neural basis of the “cognitive map”. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 663–678.
- Mei, B., Li, F., Gu, Y., Cui, Z., Tsien, J.Z., 2011. NMDA receptors are not required for pattern completion during associative memory recall. *PLoS One* 6, e19326.
- Menzel, Geiger, Chittka, Joerges, Kunze, Müller, 1996. The knowledge base of bee navigation. *J. Exp. Biol.* 199, 141–146.
- Miller, S., Potegal, M., Abraham, L., 1983. Vestibular involvement in a passive transport and return task. *Physiol. Psychol.* 11, 1–10.
- Miniaci, M.C., Scotto, P., Bures, J., 1999. Place navigation in rats guided by a vestibular and kinesthetic orienting gradient. *Behav. Neurosci.* 113, 1115.
- Mittelstaedt, H., Mittelstaedt, M.-L., 1982. Homing by Path Integration, in: Papi, P.D.F., Wallraff, D.H.G. (Eds.), *Avian Navigation, Proceedings in Life Sciences*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 290–297.
- Mittelstaedt, M., Glasauer, S., 1991. Idiothetic Navigation in Gerbils and Humans. *Zool. Jahrbucher Abt. Für Allgemeine Zool. Physiol. Tiere* 95, 427–435.
- Mittelstaedt, M.-L., Mittelstaedt, H., 1980. Homing by path integration in a mammal. *Naturwissenschaften* 67, 566–567.
- Moghaddam, M., Kaminsky, Y.L., Zahalka, A., Bures, J., 1996. Vestibular navigation directed by the slope of terrain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 3439–3443.
- Morris, R., 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Methods* 11, 47–60.
- Morris, R.G., Garrud, P., Rawlins, J.N., O’Keefe, J., 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297, 681–683.
- Morris, R.G.M., 1981. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn. Motiv.* 12, 239–260.
- Moser, E.I., Moser, M.-B., 2008. A metric for space. *Hippocampus* 18, 1142–1156.
- Moser, M.B., Moser, E.I., 1998. Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 7535–7542.
- Moser, M.B., Moser, E.I., Forrest, E., Andersen, P., Morris, R.G., 1995. Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 9697–9701.

- Muir, G.M., Brown, J.E., Carey, J.P., Hirvonen, T.P., Della Santina, C.C., Minor, L.B., Taube, J.S., 2009. Disruption of the Head Direction Cell Signal after Occlusion of the Semicircular Canals in the Freely Moving Chinchilla. *J. Neurosci.* 29, 14521–14533.
- Müller, G.E., Pilzecker, A., 1900. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z Psychol Ergänzungsband* 1, 1–300.
- Muller, R.U., Bostock, E., Taube, J.S., Kubie, J.L., 1994. On the directional firing properties of hippocampal place cells. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 14, 7235–7251.
- Muller, R.U., Kubie, J.L., 1987. The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 7, 1951–1968.
- Muller, R.U., Kubie, J.L., Ranck, J.B., Jr, 1987. Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 7, 1935–1950.
- Murphy, J.J., 1873. Instinct: A Mechanical Analogy. *Nature* 7, 483–483.
- Muzzio, I.A., Levita, L., Kulkarni, J., Monaco, J., Kentros, C., Stead, M., Abbott, L.F., Kandel, E.R., 2009. Attention enhances the retrieval and stability of visuospatial and olfactory representations in the dorsal hippocampus. *PLoS Biol.* 7, e1000140.

N-O

- Naber, P.A., Witter, M.P., Lopes da Silva, F.H., 2001. Evidence for a direct projection from the postrhinal cortex to the subiculum in the rat. *Hippocampus* 11, 105–117.
- Nadel, L., Moscovitch, M., 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 217–227.
- Nagahara, A.H., Otto, T., Gallagher, M., 1995. Entorhinal-perirhinal lesions impair performance of rats on two versions of place learning in the Morris water maze. *Behav. Neurosci.* 109, 3–9.
- Nakashiba, T., Cushman, J.D., Pelkey, K.A., Renaudineau, S., Buhl, D.L., McHugh, T.J., Rodriguez Barrera, V., Chittajallu, R., Iwamoto, K.S., McBain, C.J., Fanselow, M.S., Tonegawa, S., 2012. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell* 149, 188–201.

- Navratilova, Z., Giocomo, L.M., Fellous, J.-M., Hasselmo, M.E., McNaughton, B.L., 2012. Phase precession and variable spatial scaling in a periodic attractor map model of medial entorhinal grid cells with realistic after-spike dynamics. *Hippocampus* 22, 772–789.
- Nemati, F., Whishaw, I., 2007. The point of entry contributes to the organization of exploratory behavior of rats on an open field: An example of spontaneous episodic memory. *Behav. Brain Res.* 182, 119–128.
- O'Keefe, J., 1976. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp. Neurol.* 51, 78–109.
- O'Keefe, J., Burgess, N., 1996. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature* 381, 425–428.
- O'Keefe, J., Burgess, N., 2005. Dual phase and rate coding in hippocampal place cells: theoretical significance and relationship to entorhinal grid cells. *Hippocampus* 15, 853–866.
- O'Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J.G., Jeffery, K.J., Maguire, E.A., 1998. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 353, 1333–1340.
- O'Keefe, J., Conway, D.H., 1978. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp. Brain Res.* 31, 573–590.
- O'Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34, 171–175.
- O'Keefe, J., Nadel, L., 1978. *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press; Oxford University Press, Oxford; New York.
- O'Keefe, J., Nadel, L., Keightley, S., Kill, D., 1975. Fornix lesions selectively abolish place learning in the rat. *Exp. Neurol.* 48, 152–166.
- O'Keefe, J., Recce, M.L., 1993. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3, 317–330.
- O'Steen, W.K., Spencer, R.L., Bare, D.J., McEwen, B.S., 1995. Analysis of severe photoreceptor loss and Morris water-maze performance in aged rats. *Behav. Brain Res.* 68, 151–158.
- Olton, D.S., Branch, M., Best, P.J., 1978. Spatial correlates of hippocampal unit activity. *Exp. Neurol.* 58, 387–409.
- Olton, D.S., Samuelson, R.J., 1976. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 2, 97–116.

Oswald, C.J.P., Bannerman, D.M., Yee, B.K., Rawlins, J.N.P., Honey, R.C., Good, M., 2003. Entorhinal cortex lesions disrupt the transition between the use of intra- and extramaze cues for navigation in the water maze. *Behav. Neurosci.* 117, 588–595.

P

Packard, M.G., McGaugh, J.L., 1996. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65, 65–72.

Packard, M.G., Teather, L.A., 1998. Amygdala modulation of multiple memory systems: hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol. Learn. Mem.* 69, 163–203.

Papez J. W., 1937. A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiatry* 38, 725–743.

Park, E., Dvorak, D., Fenton, A.A., 2011. Ensemble Place Codes in Hippocampus: CA1, CA3, and Dentate Gyrus Place Cells Have Multiple Place Fields in Large Environments. *PLoS ONE* 6, e22349.

Parron, C., Poucet, B., Save, E., 2004. Entorhinal cortex lesions impair the use of distal but not proximal landmarks during place navigation in the rat. *Behav. Brain Res.* 154, 345–352.

Parron, C., Save, E., 2004. Evidence for entorhinal and parietal cortices involvement in path integration in the rat. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 159, 349–359.

Paul, C.-M., Magda, G., Abel, S., 2009. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behav. Brain Res.* 203, 151–164.

Paz-Villagran, V., Save, E., Poucet, B., 2004. Independent coding of connected environments by place cells. *Eur. J. Neurosci.* 20, 1379–1390.

Pearce, J.M., Roberts, A.D., Good, M., 1998. Hippocampal lesions disrupt navigation based on cognitive maps but not heading vectors. *Nature* 396, 75–77.

Pinsker, H.M., Hening, W.A., Carew, T.J., Kandel, E.R., 1973. Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 182, 1039–1042.

Pol-Bodetto, S., Jeltsch-David, H., Lecourtier, L., Rusnac, N., Mam-Lam-Fook, C., Cosquer, B., Geiger, K., Cassel, J.-C., 2011. The double-H maze test, a novel, simple, water-escape

memory task: acquisition, recall of recent and remote memory, and effects of systemic muscarinic or NMDA receptor blockade during training. *Behav. Brain Res.* 218, 138–151.

Potegal, M., 1982. Vestibular and neostriatal contributions to spatial orientation, in: *Spatial Abilities: Development and Physiological Foundations*. Potegal, M., Academic Press, New York.

Potegal, M., J. M., Abraham, L., 1977. Maze-orientation, visual and vestibular cues in two-maze spontaneous alternation of rats. *Physiol. Psychol.* 5, 414–420.

Poucet, B., 1993. Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychol. Rev.* 100, 163–182.

Poucet, B., Chapuis, N., Durup, M., Thinus-Blanc, C., 1986. A study of exploratory behavior as an index of spatial knowledge in hamsters. *Anim. Learn. Behav.* 14, 93–100.

Poucet, B., Save, E., 2005. Neuroscience. Attractors in memory. *Science* 308, 799–800.

Poucet, B., Thinus-Blanc, C., Muller, R.U., 1994. Place cells in the ventral hippocampus of rats. *Neuroreport* 5, 2045–2048.

Poucet, B., Sargolini, F., Song, E., Hangya, B., Fox, S., Muller, R.U., 2013. Independence of landmark and self-motion-guided navigation: a different role for grid cells. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* in press.

Prados, J., Trobalon, J.B., 1998. Locating an invisible goal in a water maze requires at least two landmarks. *Psychobiology* 26, 42–48.

Q-R

Quilichini, P., Sirota, A., Buzsáki, G., 2010. Intrinsic Circuit Organization and Theta-Gamma Oscillation Dynamics in the Entorhinal Cortex of the Rat. *J. Neurosci.* 30, 11128–11142.

Quirk, G.J., Muller, R.U., Kubie, J.L., Ranck, J.B., Jr, 1992. The positional firing properties of medial entorhinal neurons: description and comparison with hippocampal place cells. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 12, 1945–1963.

Ramón y Cajal, S., 1909. *Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés*. Paris: Maloine.

- Ramos, J.M., 2000. Influence of the shape of the experimental room on spatial learning in rats. *Physiol. Behav.* 70, 351–357.
- Ramos, J.M.J., 2010. Preserved learning about allocentric cues but impaired flexible memory expression in rats with hippocampal lesions. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 506–514.
- Ranck, J.B., 1984. Head-direction cells in the deep cell layers of dorsal presubiculum in freely moving rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* 10.
- Ranganath, C., 2010. A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus* 20, 1263–1290.
- Ravassard, P., Kees, A., Willers, B., Ho, D., Aharoni, D., Cushman, J., Aghajan, Z.M., Mehta, M.R., 2013. Multisensory Control of Hippocampal Spatiotemporal Selectivity. *Science* 340, 1342–1346.
- Redhead, E.S., Roberts, A., Good, M., Pearce, J.M., 1997. Interaction between piloting and beacon homing by rats in a swimming pool. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 23, 340–350.
- Renaudineau, S., Poucet, B., Save, E., 2007. Flexible use of proximal objects and distal cues by hippocampal place cells. *Hippocampus* 17, 381–395.
- Rivard, B., Li, Y., Lenck-Santini, P.-P., Poucet, B., Muller, R.U., 2004. Representation of objects in space by two classes of hippocampal pyramidal cells. *J. Gen. Physiol.* 124, 9–25.
- Roberts, A.D., Pearce, J.M., 1998. Control of spatial behavior by an unstable landmark. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 24, 172–184.
- Rochefort, C., Arabo, A., André, M., Poucet, B., Save, E., Rondi-Reig, L., 2011. Cerebellum shapes hippocampal spatial code. *Science* 334, 385–389.
- Rodrigo, T., Chamizo, V.D., McLaren, I.P., Mackintosh, N.J., 1997. Blocking in the spatial domain. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 23, 110–118.
- Rondi-Reig, L., Petit, G.H., Tobin, C., Tonegawa, S., Mariani, J., Berthoz, A., 2006. Impaired sequential egocentric and allocentric memories in forebrain-specific-NMDA receptor knock-out mice during a new task dissociating strategies of navigation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 4071–4081.
- Rossier, J., Kaminsky, Y., Schenk, F., Bures, J., 2000. The place preference task: A new tool for studying the relation between behavior and place cell activity in rats. *Behav. Neurosci.* 114, 273–284.
- Rossier, J., Schenk, F., 2003. Olfactory and/or visual cues for spatial navigation through ontogeny: Olfactory cues enable the use of visual cues. *Behav. Neurosci.* 117, 412–425.

Rubio, S., Begega, A., Méndez, M., Méndez-López, M., Arias, J.L., 2012. Similarities and differences between the brain networks underlying allocentric and egocentric spatial learning in rat revealed by cytochrome oxidase histochemistry. *Neuroscience* 223, 174–182.

Rudy, J.W., Stadler-Morris, S., Albert, P., 1987. Ontogeny of spatial navigation behaviors in the rat: dissociation of “proximal”-and “distal”-cue-based behaviors. *Behav. Neurosci.* 101, 62.

Rundus, D., 1971. Analysis of rehearsal processes in free recall. *Journal of Experimental Psychology* 89, 63–77.

S

Sánchez-Moreno, J., Rodrigo, T., Chamizo, V.D., Mackintosh, N.J., 1999. Overshadowing in the

Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witter, M.P., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2006. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science* 312, 758–762.

Sautter, C.S., Cocchi, L., Schenk, F., 2008. Dynamic visual information plays a critical role for spatial navigation in water but not on solid ground. *Behav. Brain Res.* 194, 242–245.

Save, E., Cressant, A., Thinus-Blanc, C., Poucet, B., 1998. Spatial firing of hippocampal place cells in blind rats. *J. Neurosci.* 18, 1818–1826.

Save, E., Guazzelli, A., Poucet, B., 2001. Dissociation of the effects of bilateral lesions of the dorsal hippocampus and parietal cortex on path integration in the rat. *Behav. Neurosci.* 115, 1212–1223.

Save, E., Moghaddam, M., 1996. Effects of lesions of the associative parietal cortex on the acquisition and use of spatial memory in egocentric and allocentric navigation tasks in the rat. *Behav. Neurosci.* 110, 74–85.

Save, E., Nerad, L., Poucet, B., 2000. Contribution of multiple sensory information to place field stability in hippocampal place cells. *Hippocampus* 10, 64–76.

Save, E., Poucet, B., 2000. Involvement of the hippocampus and associative parietal cortex in the use of proximal and distal landmarks for navigation. *Behav. Brain Res.* 109, 195–206.

Savelli, F., Yoganarasimha, D., Knierim, J.J., 2008. Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus* 18, 1270–1282.

- Schwarcz, R., Witter, M.P., 2002. Memory impairment in temporal lobe epilepsy: the role of entorhinal lesions. *Epilepsy Res.* 50, 161–177.
- Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 11–21.
- Shapiro, M.L., Tanila, H., Eichenbaum, H., 1997. Cues that hippocampal place cells encode: dynamic and hierarchical representation of local and distal stimuli. *Hippocampus* 7, 624–642.
- Sharp, P.E., 1999. Subicular place cells expand or contract their spatial firing pattern to fit the size of the environment in an open field but not in the presence of barriers: comparison with hippocampal place cells. *Behav. Neurosci.* 113, 643.
- Sharp, P.E., Blair, H.T., Etkin, D., Tzanetos, D.B., 1995. Influences of vestibular and visual motion information on the spatial firing patterns of hippocampal place cells. *J. Neurosci.* 15, 173–189.
- Sharp, P.E., Green, C., 1994. Spatial correlates of firing patterns of single cells in the subiculum of the freely moving rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 14, 2339–2356.
- Sharp, P.E., Koester, K., 2008. Lesions of the mammillary body region severely disrupt the cortical head direction, but not place cell signal. *Hippocampus* 18, 766–784.
- Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., Wilson, M.A., Barnes, C.A., 1996. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus* 6, 149–172.
- Skov-Rackette, S.I., Shettleworth, S.J., 2005. What do rats learn about the geometry of object arrays? Tests with exploratory behavior. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 31, 142–154.
- Solstad, T., Boccara, C.N., Kropff, E., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2008. Representation of Geometric Borders in the Entorhinal Cortex. *Science* 322, 1865–1868.
- Solstad, T., Moser, E.I., Einevoll, G.T., 2006. From grid cells to place cells: A mathematical model. *Hippocampus* 16, 1026–1031.
- Song, P., Wang, X.-J., 2005. Angular path integration by moving “hill of activity”: a spiking neuron model without recurrent excitation of the head-direction system. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 1002–1014.

- Song, E., Fox, S.E., Rivard, B., Muller, R.U., 2012. Neuronal representations of two visual stimuli modifications on the network level of the spatial cognition in rat brain. Neuroscience Meeting Planner. New Orleans, LA: Society for Neuroscience.
- Squire, L.R., 1992. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99, 195–231.
- Squire, L.R., Alvarez, P., 1995. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 169–177.
- Squire, L.R., Knowlton, B.J., 1995. Memory, hippocampus, and brain systems, in: Gazzaniga, M. S. (Ed) *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge, MA, US: The MIT Press, pp. 825–837.
- Stackman, R.W., Clark, A.S., Taube, J.S., 2002. Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus* 12, 291–303.
- Stackman, R.W., Herbert, A.M., 2002. Rats with lesions of the vestibular system require a visual landmark for spatial navigation. *Behav. Brain Res.* 128, 27–40.
- Stackman, R.W., Taube, J.S., 1997. Firing properties of head direction cells in the rat anterior thalamic nucleus: dependence on vestibular input. *J. Neurosci.* 17, 4349–4358.
- Stackman, R.W., Taube, J.S., 1998. Firing properties of rat lateral mammillary single units: head direction, head pitch, and angular head velocity. *J. Neurosci.* 18, 9020–9037.
- Stackman, R.W., Tullman, M.L., Taube, J.S., 2000. Maintenance of rat head direction cell firing during locomotion in the vertical plane. *J. Neurophysiol.* 83, 393–405.
- Steffenach, H.-A., Sloviter, R.S., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2002. Impaired retention of spatial memory after transection of longitudinally oriented axons of hippocampal CA3 pyramidal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 3194–3198.
- Steffenach, H.-A., Witter, M., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2005. Spatial Memory in the Rat Requires the Dorsolateral Band of the Entorhinal Cortex. *Neuron* 45, 301–313.
- Stensola, H., Stensola, T., Solstad, T., Frøland, K., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2012. The entorhinal grid map is discretized. *Nature* 492, 72–78.
- Sutherland, R.J., Chew, G.L., Baker, J.C., Linggard, R.C., 1987. Some limitations on the use of distal cues in place navigation by rats. *Psychobiology* 15, 48–57.
- Sutherland, R.J., Hamilton, D.A., 2004. Rodent spatial navigation: at the crossroads of cognition and movement. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 687–697.

Sutherland, R.J., Weisend, M.P., Mumby, D., Astur, R.S., Hanlon, F.M., Koerner, A., Thomas, M.J., Wu, Y., Moses, S.N., Cole, C., Hamilton, D.A., Hoising, J.M., 2001. Retrograde amnesia after hippocampal damage: recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus* 11, 27–42.

Suzuki, W.A., Eichenbaum, H., 2000. The neurophysiology of memory. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 911, 175–191.

T

Taube, J.S., 1995. Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *J. Neurosci.* 15, 70–86.

Taube, J.S., 2007. The head direction signal: origins and sensory-motor integration. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 181–207.

Taube, J.S., 2011. Head direction cell firing properties and behavioural performance in 3-D space. *J. Physiol.* 589, 835–841.

Taube, J.S., Muller, R.U., Ranck, J.B., Jr, 1990a. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 10, 420–435.

Taube, J.S., Muller, R.U., Ranck, J.B., Jr, 1990b. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 10, 436–447.

Teixeira, C.M., Pomedli, S.R., Maei, H.R., Kee, N., Frankland, P.W., 2006. Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 7555–7564.

Thiel, C.M., Huston, J.P., Schwarting, R.K., 1998. Hippocampal acetylcholine and habituation learning. *Neuroscience* 85, 1253–1262.

Thinus-Blanc, C., Bouzouba, L., Chaix, K., Chapuis, N., Durup, M., Poucet, B., 1987. A study of spatial parameters encoded during exploration in hamsters. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 13, 418.

Thompson, L.T., Best, P.J., 1990. Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Res.* 509, 299–308.

- Tolman, E.C., 1948. Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.* 55, 189–208.
- Tolman, E.C., Honzik, C.H., 1930. “Insight” in rats. *Univ. Calif. Publ. Psychol.* 4, 215–232.
- Tomlinson, W.T., Johnston, T.D., 1991. Hamsters remember spatial information derived from olfactory cues. *Anim. Learn. Behav.* 19, 185–190.
- Tonneau, F., Cabrera, F., Corujo, A., 2012. Hamsters’ (*Mesocricetus auratus*) memory in a radial maze analog: the role of spatial versus olfactory cues. *J. Comp. Psychol.* Wash. DC 1983 126, 82–86.
- Touretzky, D.S., Redish, A.D., 1996. Theory of rodent navigation based on interacting representations of space. *Hippocampus* 6, 247–270.
- Towse, B.W., Barry, C., Bush, D., Burgess, N., 2013. Optimal configurations of spatial scale for grid cell firing under noise and uncertainty. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* in press.
- Traissard, N., Herbeaux, K., Cosquer, B., Jeltsch, H., Ferry, B., Galani, R., Pernon, A., Majchrzak, M., Cassel, J.-C., 2006. Combined damage to entorhinal cortex and cholinergic basal forebrain neurons, two early neurodegenerative features accompanying Alzheimer’s disease: effects on locomotor activity and memory functions in rats. *Neuropsychopharmacology* 32, 851–871.
- Tsao, A., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2013. Traces of experience in the lateral entorhinal cortex. *Curr. Biol.* CB 23, 399–405.
- Tse, D., Langston, R.F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P.A., Wood, E.R., Witter, M.P., Morris, R.G.M., 2007. Schemas and memory consolidation. *Science* 316, 76–82.
- Tulving, E., 1995. Organization of memory: Quo Vadis?, in: M.S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neuroscience*, Cambridge: A Bradford Book, The MIT Press. 839-847.
- Tulving, E., Hayman, C.A., Macdonald, C.A., 1991. Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: a case experiment. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 17, 595–617.
- Tulving, E., Schacter, D.L., McLachlan, D.R., Moscovitch, M., 1988. Priming of semantic autobiographical knowledge: a case study of retrograde amnesia. *Brain Cogn.* 8, 3–20.

U-V

- Ulanovsky, N., 2011. Neuroscience: how is three-dimensional space encoded in the brain? *Curr. Biol.* CB 21, R886–888.
- Uster, H.J., Bättig, K., Nägeli, H.H., 1976. Effects of maze geometry and experience on exploratory behavior in the rat. *Anim. Learn. Behav.* 4, 84–88.
- Van Cauter, T., Camon, J., Alvernhe, A., Elduayen, C., Sargolini, F., Save, E., 2012. Distinct Roles of Medial and Lateral Entorhinal Cortex in Spatial Cognition. *Cereb. Cortex* 23, 451–459.
- Van Cauter, T., Poucet, B., Save, E., 2008. Unstable CA1 place cell representation in rats with entorhinal cortex lesions. *Eur. J. Neurosci.* 27, 1933–1946.
- Van der Meer, M.A.A., Richmond, Z., Braga, R.M., Wood, E.R., Dudchenko, P.A., 2010. Evidence for the use of an internal sense of direction in homing. *Behav. Neurosci.* 124, 164–169.
- Van Strien, N.M., Cappaert, N.L.M., Witter, M.P., 2009. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal–hippocampal network. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 272–282.
- Vanderwolf, C.H., 1969. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 26, 407–418.
- Vann, S.D., Aggleton, J.P., 2004. The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 35–44.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W., Mishkin, M., 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277, 376–380.
- Vazdarjanova, A., Guzowski, J.F., 2004. Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 6489–6496.
- Vorhees, C.V., Williams, M.T., 2006. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat. Protoc.* 1, 848–858.

W

- Wallace, D.G., Gorny, B., Whishaw, I.Q., 2002a. Rats can track odors, other rats, and themselves: implications for the study of spatial behavior. *Behav. Brain Res.* 131, 185–192.
- Wallace, D.G., Hamilton, D.A., Whishaw, I.Q., 2006. Movement characteristics support a role for dead reckoning in organizing exploratory behavior. *Anim. Cogn.* 9, 219–228.
- Wallace, D.G., Hines, D.J., Pellis, S.M., Whishaw, I.Q., 2002b. Vestibular information is required for dead reckoning in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 10009–10017.
- Wehner, R., Menzel, R., 1990. Do Insects Have Cognitive Maps? *Annu. Rev. Neurosci.* 13, 403–414.
- Wehner, R., Srinivasan, M.V., 1981. Searching behaviour of desert ants, genus *Cataglyphis* (Formicidae, Hymenoptera). *J. Comp. Physiol.* 142, 315–338.
- Weible, A.P., Rowland, D.C., Monaghan, C.K., Wolfgang, N.T., Kentros, C.G., 2012. Neural correlates of long-term object memory in the mouse anterior cingulate cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 5598–5608.
- Whishaw, I.Q., Brooks, B.L., 1999. Calibrating space: exploration is important for allothetic and idiothetic navigation. *Hippocampus* 9, 659–667.
- Whishaw, I.Q., Gorny, B., 1999. Path integration absent in scent-tracking fimbria–fornix rats: Evidence for hippocampal involvement in “sense of direction” and “sense of distance” using self-movement cues. *J. Neurosci.* 19, 4662–4673.
- Whishaw, I.Q., Gorny, B.P., 2009. A Video Demonstration of Preserved Piloting by Scent Tracking but Impaired Dead Reckoning After Fimbria-Fornix Lesions in the Rat. *J. Vis. Exp.*
- Whishaw, I.Q., Hines, D.J., Wallace, D.G., 2001. Dead reckoning (path integration) requires the hippocampal formation: evidence from spontaneous exploration and spatial learning tasks in light (allothetic) and dark (idiothetic) tests. *Behav. Brain Res.* 127, 49–69.
- Whishaw, I.Q., Jarrard, L.E., 1996. Evidence for extrahippocampal involvement in place learning and hippocampal involvement in path integration. *Hippocampus* 6, 513–524.
- Whishaw, I.Q., Mittleman, G., 1986. Visits to starts, routes, and places by rats (*Rattus norvegicus*) in swimming pool navigation tasks. *J. Comp. Psychol. Wash. DC* 100, 422–431.

- Whishaw, I.Q., Mittleman, G., Bunch, S.T., Dunnett, S.B., 1987. Impairments in the acquisition, retention and selection of spatial navigation strategies after medial caudate-putamen lesions in rats. *Behav. Brain Res.* 24, 125–138.
- Whishaw, I.Q., Tomie, J.A., 1991. Acquisition and retention by hippocampal rats of simple, conditional, and configural tasks using tactile and olfactory cues: implications for hippocampal function. *Behav. Neurosci.* 105, 787–797.
- Whishaw, I.Q., Tomie, J.-A., 1997. Piloting and dead reckoning dissociated by fimbria-fornix lesions in a rat food carrying task. *Behav. Brain Res.* 89, 87–97.
- White, N.M., McDonald, R.J., 2002. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol. Learn. Mem.* 77, 125–184.
- Whitlock, J.R., Derdikman, D., 2012. Head direction maps remain stable despite grid map fragmentation. *Front. Neural Circuits* 6.
- Wiener, S.I., 1993. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 13, 3802–3817.
- Wiener, S.I., 1996. Spatial, behavioral and sensory correlates of hippocampal CA1 complex spike cell activity: implications for information processing functions. *Prog. Neurobiol.* 49, 335–361.
- Wiener, S.I., Korshunov, V.A., Garcia, R., Berthoz, A., 1995. Inertial, substratal and landmark cue control of hippocampal CA1 place cell activity. *Eur. J. Neurosci.* 7, 2206–2219.
- Wills, T.J., Cacucci, F., Burgess, N., O’Keefe, J., 2010. Development of the Hippocampal Cognitive Map in Prewearing Rats. *Science* 328, 1573–1576.
- Wills, T.J., Lever, C., Cacucci, F., Burgess, N., O’Keefe, J., 2005. Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment. *Science* 308, 873–876.
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L., 1993. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 261, 1055–1058.
- Winocur, G., Moscovitch, M., Bontempi, B., 2010. Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia* 48, 2339–2356.
- Winter, S.S., Köppen, J.R., Ebert, T.B.N., Wallace, D.G., 2013. Limbic system structures differentially contribute to exploratory trip organization of the rat. *Hippocampus* 23, 139–152.

- Winters, B.D., Saksida, L.M., Bussey, T.J., 2008. Object recognition memory: Neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1055–1070.
- Witter, M.P., 2007. The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 43–61.
- Witter, M.P., Amaral, D.G., 2004. Hippocampal Formation, in: *The Rat Nervous System*. Paxinos G., pp. 635–704.
- Witter, M.P., Naber, P.A., van Haeften, T., Machielsen, W.C., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Lopes da Silva, F.H., 2000. Cortico-hippocampal communication by way of parallel parahippocampal-subicular pathways. *Hippocampus* 10, 398–410.

Y

- Yartsev, M.M., Ulanovsky, N., 2013. Representation of Three-Dimensional Space in the Hippocampus of Flying Bats. *Science* 340, 367–372.
- Yartsev, M.M., Witter, M.P., Ulanovsky, N., 2011. Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats. *Nature* 479, 103–107.
- Yoder, R.M., Clark, B.J., Brown, J.E., Lamia, M.V., Valerio, S., Shinder, M.E., Taube, J.S., 2011. Both visual and idiothetic cues contribute to head direction cell stability during navigation along complex routes. *J. Neurophysiol.* 105, 2989–3001.
- Yoder, R.M., Taube, J.S., 2009. Head Direction Cell Activity in Mice: Robust Directional Signal Depends on Intact Otolith Organs. *J. Neurosci.* 29, 1061–1076.
- Yoganasimha, D., Knierim, J.J., 2005. Coupling between place cells and head direction cells during relative translations and rotations of distal landmarks. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 160, 344–359.
- Yoganasimha, D., Rao, G., Knierim, J.J., 2011. Lateral entorhinal neurons are not spatially selective in cue-rich environments. *Hippocampus* 21, 1363–1374.
- Yoganasimha, D., Yu, X., Knierim, J.J., 2006. Head direction cell representations maintain internal coherence during conflicting proximal and distal cue rotations: comparison with hippocampal place cells. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 622–631.

Yoshida, M., Giocomo, L.M., Boardman, I., Hasselmo, M.E., 2011. Frequency of Subthreshold Oscillations at Different Membrane Potential Voltages in Neurons at Different Anatomical Positions on the Dorsoventral Axis in the Rat Medial Entorhinal Cortex. *J. Neurosci.* 31, 12683–12694.

Z

Zhang, S.-J., Ye, J., Miao, C., Tsao, A., Cerniauskas, I., Ledergerber, D., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2013. Optogenetic dissection of entorhinal-hippocampal functional connectivity. *Science* 340, 1232627.

Zheng, Y., Darlington, C.L., Smith, P.F., 2006. Impairment and recovery on a food foraging task following unilateral vestibular deafferentation in rats. *Hippocampus* 16, 368–378.

Zheng, Y., Goddard, M., Darlington, C.L., Smith, P.F., 2007. Bilateral vestibular deafferentation impairs performance in a spatial forced alternation task in rats. *Hippocampus* 17, 253–256.

Zheng, Y., Goddard, M., Darlington, C.L., Smith, P.F., 2009. Long-term deficits on a foraging task after bilateral vestibular deafferentation in rats. *Hippocampus* 19, 480–486.

Zilli, E.A., Hasselmo, M.E., 2010. Coupled noisy spiking neurons as velocity-controlled oscillators in a model of grid cell spatial firing. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 13850–13860.

Zoladek, L., Roberts, W.A., 1978. The sensory basis of spatial memory in the rat. *Anim. Learn. Behav.* 6, 77–81.

Zugaro, M.B., Berthoz, A., Wiener, S.I., 2001. Background, but not foreground, spatial cues are taken as references for head direction responses by rat anterodorsal thalamus neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, RC154.

Zugaro, M.B., Tabuchi, E., Wiener, S.I., 2000. Influence of conflicting visual, inertial and substratal cues on head direction cell activity. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 133, 198–208.

ANNEXE

Vestibular control of entorhinal cortex activity in spatial navigation

5

Pierre-Yves Jacob¹, Bruno Poucet¹, Martine Liberge¹, Etienne Save¹, Francesca Sargolini^{1,2*}

¹ Aix-Marseille Université, CNRS, LNC UMR 7291, 13331 Marseille, France

² Institut Universitaire de France, France.

10

Correspondence :

15 Dr Francesca Sargolini

Laboratoire de Neurosciences Cognitives UMR 7291

Université d'Aix -Marseille, Pôle 3C case C

3 place Victor Hugo

13331 Marseille Cedex 3, France. T

20 francesca.sargolini@univ-amu.fr

25

Running title : vestibular system and spatial navigation

Key words :path integration ,vestibular system, entorhinal cortex, grid cells, theta rhythm, rat

30 **Acknowledgments:** We thank the Spatial Cognition group for discussion. Support for this work was provided by the IUF (*Institut Universitaire de France*), CNRS (*Centre National de la Recherche Scientifique*) and *Ministère de la Recherche*.

Authors Contributions: PYJ and FS planned the experiments. PYJ performed surgeries and
35 LFP recordings. ML and PYJ performed vestibular inactivations. PYJ and FS performed data analysis. PYJ, BP, ES and FS wrote the article. All authors participated to the discussion and the interpretation of the results.

Competing Financial Interests: The authors declare no competing financial interest.

40

Animal Research: All experiments were conducted in accordance with NIH guide for the care and use of laboratory animals (NIH publication no. 86-23, revised 1978), European Guidelines (European Community Council Directive 2010/63/UE) and National Guidelines (Council Directive n°87848 of the *Direction des Services Veterinaires de la Sante et de la*
45 *Protection Animale*).

Abstract

Navigation in rodents depends on both self-motion (idiothetic) and external (allothetic) information. Idiothetic information has a predominant role when allothetic information is absent or irrelevant. The vestibular system is a major source of idiothetic information in mammals. By integrating the signals generated by angular and linear accelerations during exploration, a rat is able to generate and update a vector pointing to its starting place and to perform accurate return. This navigation strategy, called path integration, has been shown to involve a network of brain structures. Among these structures, the entorhinal cortex (EC) may play a pivotal role as suggested by lesion and electrophysiological data. In particular, it has been recently discovered that some neurons in the medial EC display multiple firing fields producing a regular grid-like pattern across the environment. Such regular activity may arise from the integration of idiothetic information. This hypothesis would be strongly strengthened if it was shown that manipulation of vestibular information interferes with grid cell activity. In the present paper we review neuroanatomical and functional evidence indicating that the vestibular system influences the activity of the brain network involved in spatial navigation. We also provide new data on the effects of reversible inactivation of the peripheral vestibular system on the EC theta rhythm. The main result is that TTX administrations abolish velocity-controlled theta oscillations in the EC, indicating that vestibular information is necessary for EC activity. Since recent data demonstrate that disruption of theta rhythm in the medial EC induces a disorganization of grid cell firing, our findings indicate that the integration of idiothetic information in the EC is essential to form a spatial representation of the environment.

70 Vestibular system and spatial navigation

To successfully navigate in their environment, humans and other animals can rely on two types of sensory cues, allothetic cues (environmental, e.g. visual, olfactory and auditory) and idiothetic cues (self-motion, e.g. vestibular, somatosensory information, motor efference copy, and optic flow). Because in a cue-rich environment animals may use both types of cues, the importance of idiothetic cues in navigation is mostly revealed through the ability of mammals to navigate without help of any external references (Etienne *et al.*, 1996; Etienne and Jeffery, 2004). Thus, in the absence of relevant visual information (e.g. in darkness) or familiar landmarks, idiothetic cues support a form of navigation called path integration. An animal that performs path integration in darkness is, in principle, able to return by a straight path to its departure point after a sinuous journey through the environment. It is assumed that along its journey, the animal computes and continuously updates a return (or homing) vector pointing to the departure point by measuring and integrating angular and linear self-motion accelerations (Mittlestaedt and Mittlestaedt, 1982; Benhamou, 1997). Path integration appears to be a computationally simple process but the view that it is processed by a very restricted portion of the brain is not tenable. Over the last two decades, data have accumulated showing that path integration involves a large network of brain areas including cortical and subcortical structures (Etienne and Jeffery, 2004). But how idiothetic cues are conveyed and processed by these structures and how they contribute to spatial navigation remains unclear.

The vestibular system is a major source of idiothetic information in mammals. The vestibular apparatus detects both angular and linear accelerations of the head, and these signals are conveyed to the central vestibular nuclei to build a neuronal representation of angular and linear head velocity. Damage to the peripheral vestibular system in the rat produces deficits in a large variety of spatial tasks, including navigation tasks based on idiothetic (Wallace *et al.*, 2002; Zheng *et al.*, 2009) or allothetic information (Semenov and Bures, 1989; Ossenkopp and Hargreaves, 1993; Stackman and Herbert, 2002; Baek *et al.*, 2010), and object recognition tasks (Zhang *et al.*, 2004; Besnard *et al.*, 2012; reviews in Smith, 1997 and Smith *et al.*, 2010). These data indicate that the vestibular signal influences several aspects of spatial cognition, thus implicating a functional interaction between the vestibular system and

the brain network involved in spatial information processing and navigation. Both neuroanatomical and lesion studies support this hypothesis.

105 There are multiple ascending pathways that convey the vestibular signal to the cerebral cortical centers involved in spatial cognition, and particularly the hippocampal formation and the entorhinal cortex (figure 1; reviews, Smith, 1997; Smith *et al.*, 2005 ; Shinder and Taube, 2010). The outputs from the vestibular nuclei (VNC) are conveyed by vestibulo-cortical pathways via the thalamus nuclei, i.e. lateral posterior, ventral posterior, medial geniculate, and ventrolateral geniculate nuclei, to several cortical regions including the visual and parietal cortices (Brotchie *et al.*, 1995; Stackman *et al.*, 2002). In addition, the vestibulo-cerebellar-cortical pathway conveys vestibular information to the parietal and retrosplenial cortices. All these cortical structures project to the hippocampus through the entorhinal cortex (Amaral and Witter, 1989). An important pathway involves the head-direction cell system, a network containing cells that are characterized by head direction-specific firing. The VNC fibers contact the dorsal tegmental nucleus which projects to the lateral mammillary nucleus, then to the anterodorsal thalamic nucleus and the postsubiculum, two structures that contains sharply tuned head-direction cells (Taube, 2007). This network eventually provides an input to the entorhinal cortex and to the hippocampus (Amaral and Witter, 1989). Finally, it has been suggested that vestibular information reaches the hippocampus and the entorhinal cortex via the theta-generating system that involves the pedunculo-pontine tegmental nucleus, the supramammillary nucleus and the medial septum (Smith *et al.*, 2005). Overall, the entorhinal-hippocampal system receives a large amount of highly processed vestibular information which may be essential for spatial information processing and navigation. Consistent with this hypothesis, several studies have shown that the vestibular signal has a strong impact on the activity of the different categories of spatially-selective cells. These neurons include the hippocampal place cells (O'Keefe and Dostrovsky 1971), that fire when the animal moves through a particular location in space, and the head-direction cells in the dorsal presubiculum (or post-subiculum) (Rank, 1984) and the antero-dorsal thalamus (Taube, 1995), whose activity is controlled by the position of the head in space. Direct (electrical stimulation) or indirect (apparatus rotation) stimulation of the vestibular apparatus influences place cell activity (Sharp *et al.*, 1995; Horii *et al.*, 2004). In addition, temporary and permanent inactivation of the peripheral vestibular system affects theta oscillations in the hippocampus (Russell *et al.*, 2006) and disrupts location-specific firing of place cells (Stackman *et al.*,

135 2002; Russell *et al.*, 2003). Similarly, the direction-specific firing of head direction cells in
the postsubiculum and the anterior thalamus is strongly altered following vestibular
dysfunctions (Stackman and Taube, 1997; Stackman *et al.*, 2002; Yoder and Taube, 2009;
Muir *et al.*, 2009). These results are in accordance with early studies showing that the firing
properties of place cells and head-direction cells are influenced by idiothetic cues (Muller
140 and Kubie, 1987; Save *et al.*, 1998; Wiener *et al.*, 1995; Gothard *et al.*, 1996; Knierim *et al.*,
1998; Rotenberg and Muller 1997; Save *et al.*, 2000). Moreover, they demonstrate a major
role of the vestibular system in controlling the firing properties of cells located in a brain
network whose activity strongly supports spatial navigation.

145 Spatial signals are not exclusive of the hippocampal formation. Recent studies have shown
that the entorhinal cortex, a major afference of the hippocampus (Amaral and Witter, 1989),
contains both position-selective cells and head-direction cells (Fyhn *et al.*, 2004; Hafting *et al.*,
et al., 2005; Sargolini *et al.*, 2006). The activity of this cell network is supposed to underly self-
motion based navigation. This hypothesis is supported by both lesions studies showing that
150 damage extended to the entire entorhinal cortex or restricted to the medial portion impairs
path integration in a homing task (Parron and Save, 2004; Van Cauter *et al.*, 2013), and
electrophysiological data showing the existence of spatially-selective cells in the same area.
This last issue is further developed in the next paragraph.

155 **Entorhinal grid cells as a major support for navigation guided by self-motion cues**

Exploration of single cell spatial firing properties in the entorhinal cortex was initially
motivated by the high density of inputs from the entorhinal cortex to the hippocampus.
Following an initial report by Quirk *et al.* (1992) who recorded from the most ventral region,
160 studies of the spatial firing properties in the entorhinal cortex culminated in the discovery of
“grid cells” in the most dorsal region (Fyhn *et al.*, 2004; Hafting *et al.*, 2005). Grid cells
share with place cells a form of location-specific firing but differ in that they are
characterized by multiple firing fields arranged in a remarkably regular lattice of equilateral
triangles (or regular hexagons). The activity of a given grid cell can be described with three
165 parameters, namely, the scale, the orientation and spatial phase (figure 2). Scale is
represented by the field spacing, i.e. the distance between two vertices of the smallest
triangle. Orientation can be taken as the angle in the range $\pm 30^\circ$ between horizontal and the

closest triangle leg. Spatial phase is the location of a single reference field (figure 2). Neighboring grid cells have similar orientation and scale but their spatial phases are distributed so as to cover the entire apparatus. The scale of the grid increases progressively as one gets more ventrally in the entorhinal cortex, and this property seems to depend upon the intrinsic oscillatory characteristics of the cells located at different levels along the dorso-ventral axis (Giocomo *et al.*, 2007). The combination of grids at variable scales either within the entorhinal cortex or downstream in the hippocampus potentially provides a high resolution spatial coordinated system for navigation over large space. Grid cells are found mainly in layer II of the dorsal medial entorhinal cortex, which projects to the dentate gyrus and CA3. In all other layers, grid cells coexist with head-direction cells and “conjunctive cells”, so named because their activity depends on head direction as well as location (Sargolini *et al.*, 2006; Boccara *et al.*, 2010), and border cells (Solstad *et al.*, 2008). Altogether these cells may provide a conjunctive representation of position and direction as well as landmark-related information, thus providing a continuous update of the rat's localization by self-motion cues and at the same time preventing cumulative drift during path integration.

The relative angles and densities of the vertices within grids of neighboring cells remain invariant both across environments and in response to changes in environmental cues. For example, changing the geometry of the environment (square vs circle) does not alter the metric properties of the grid cell map: the scale and orientation of the map remain constant, whereas the spatial phase shifts randomly (Fyhn *et al.*, 2007). Moreover, the grid map is stable in the absence of external landmarks (for example in the dark) (Hafting *et al.*, 2005). Altogether these results indicate a strong dependence of grid cell activity on idiothetic cues. In essence, the metric organization of grid cell firing fields provides a directionally oriented, topographically organized neural map of the environment and the varying grid scale permits path integration calculations based on self-motion information (McNaughton *et al.*, 2006). Recent studies however raise the question of whether such striking triangular organization is exclusively dependent on self-motion cues. When animals are exposed to a novel environment the grid map tends to expand (i.e. field spacing increases) (Barry *et al.*, 2012). A similar effect was observed following modification of the geometry of the environment (Barry *et al.*, 2007). However, in both cases the grid map reverts to the original metric configuration following repeated exploration of the same environment, thus plaiding in favor

of the existence of an invariant self-motion-based spatial map (Jeffery and Burgess, 2006; Moser and Moser, 2008). It is presently unknown whether the grid cells provide such invariant map and how external cues specifically influence their firing properties (Poucet et al., 2013). However there is no doubt that idiothetic cues do control grid cells activity and possibly contribute to the generation of their regular firing pattern. Thus, it is likely that the vestibular signal influences grid cell activity, but this issue has not been explored so far.

Effects induced by vestibular inactivation on entorhinal cortex activity

In order to characterize how the vestibular signal influences entorhinal cortex activity, we studied the effects of temporary inactivation of the vestibular system on local field potentials (LFP) recorded within the dorsal medial entorhinal cortex (dMEC). More specifically, we were interested in looking at the possible changes in oscillations in the theta band (5-12 Hz) within the dMEC neural network following disruption of the vestibular signal. According to recent models (Burgess *et al.*, 2007) and experimental data (Brandon *et al.*, 2011; Koenig *et al.*, 2011), these oscillations are necessary to build the grid-like firing pattern. It is therefore likely that if vestibular inactivations disrupt theta oscillations in the dMEC, it would also result in a drastic disorganization of the grid-like firing pattern of the dMEC neurons.

Four adult Long-Evans rats (Janvier, France) were implanted with a bundle of four tetrodes aimed at the dMEC. The following coordinates were used, according to the stereotaxic atlas (Paxinos and Watson, 2004): AP: 0.6-0.8 mm anterior to the sinus, ML 4.8-5.0 mm from midline, DV 1.5 mm under the dura. After one week of recovery, the rats were trained to forage in two different enclosures (150 cm open arena and 150 cm circular track, 15 cm wide) to look for sugar pellets, and the electrodes were progressively lowered to reach the dMEC. When theta rhythm was detected in the LFPs, animals were submitted to the protocol described in figure 3. They first underwent three or four successive 20 minutes sessions of exploration (standard sessions, STD) during which LFPs were recorded at 1.024 Hz and filtered between 0.1 and 500 Hz. Immediately after the last recording session, the animals received a bilateral injection of 0.2 μ l of TTX – tetrodotoxin – (0.6 mM in PBS solution 0.1M) into the middle ear through the tympanic membrane to inactivate the vestibular apparatus, under general anesthesia (50% medetomidine (0.2 mg/Kg) and 50% ketamine (75 mg/kg). The rats were left in their home cage to recover from anesthesia. They were then

submitted to three successive 20 minutes exploration sessions 18 hours (test 1), 24 hours (test
235 2) and 48 hours (test 3) after the TTX injection, and LFPs were recorded as previously
described. At each delay, the vestibular dysfunction was assessed using the 'landing' posture
test and the contact-righting test. The first test consists in lifting gently the rat by the base of
the tail. Intact rats extend their forelimbs toward the horizontal surface, whereas vestibular
lesioned rats tend to curl their bodies ventrally around and towards their tail (Stackman and
240 Herbert, 2002). In the contact-righting test the rat is placed supine on a tabletop surface and a
Plexiglas surface is brought in contact with the ventral surface of the rat's feet. Intact rats will
rapidly right themselves whereas rats with vestibular impairments will "walk" about under
the Plexiglas surface while in the supine position (Stackman and Taube, 1997). One rat was
submitted twice to the entire protocol with a 30 days delay between the two TTX injections.
245 Since no differences in both animal behavior and LFP recordings were observed between the
two injections and between exploration of the different enclosures (open arena and circular
track), all data were included in the statistical analysis. In order to characterize the
oscillations in the theta band before and after TTX administrations, we calculated the Fast
Fourier Transform of the power spectral densities and extracted power values in the theta
250 band (5-12 Hz) and the delta band (1-4 Hz) (Matlab, FMA Toolbox distributed under General
Public Licence, <http://fmtoolbox.sourceforge.net/>). We then expressed theta power as the
ratio between the power spectrum in the theta and in the delta band. Finally we characterized
the correlation between the peak frequency in the theta band and the velocity of the animal by
calculating the Pearson correlation coefficient for 1000 ms intervals, for each recording
255 session. The periods in which the rats were immobile or moved very slow (velocity less than
5 cm/sec) were excluded from the analysis.

All animals displayed strong vestibular impairments both at 18h and 24h, but vestibular
function recovered 48h after TTX injection, as assessed by the landing test and the contact-
260 righting test. In addition, the rats exhibited typical behavioral symptoms of impaired
vestibular functions at both 18h and 24h delays, whereas such deficits were absent at 48h
delay condition. Such changes included head dorsiflexion, flattened posture with limbs
adducted and rapid oscillatory head movements in the jaw plane. In addition, vestibular
inactivation strongly decreased locomotion speed (figure 4A; ANOVA delay effect $F(3,46) =$
265 78.26 , $P < 0.01$; Tuckey HSD, STD vs test1 $P < 0.01$, STD vs test 2 $P < 0.01$). However, when all
periods of immobility (locomotion speed < 5 cm/sec) were excluded, no differences between

the groups were observed (figure 4B; ANOVA delay effect $F(3,46)=2.08$, $P>0.5$). During vestibular inactivation we found a strong decrease of theta power (figure 5B). A one-factor ANOVA showed a significant delay effect ($F(3,46) = 0.28$, $P<0.01$), which reflected the changes in theta/delta power ratio across the different time interval at which LFPs were recorded. Tuckey HSD post-hoc analysis revealed a significant difference between STD sessions and both test 1 and test 2 ($P<0.01$), but no difference with test 3 ($P>0.1$). A slight although significant reduction in theta peak frequency was also observed following TTX injection (figure 5C; ANOVA: delay effect $F(3,46)=1.47$, $P<0.01$; Tuckey HSD, STD vs test 1 $P<0.01$, STD vs test 2 $P<0.01$). Finally we calculated the correlation (Pearson's product-moment correlation) between speed locomotion and theta frequency before and after vestibular inactivations. All periods of immobility were excluded from this analysis. Speed/theta frequency correlation was significant for the large majority of STD sessions ($P < 0.05$ in 16 sessions out of 19). On the contrary, during vestibular inactivations very few sessions show a significant correlation value (test 1, total sessions $N=9$, all non significant; test 2, $P<0.05$ in 4 sessions out of 9). Forty-eight hours after TTX injection, speed-theta frequency correlation tended to restore (test 3, $P < 0.05$ in 11 sessions out of 13) (figure 6 A and B). The average values of the correlation coefficients at each delay condition confirmed this effect (figure 6C). The one-factor ANOVA showed a significant delay effect ($F(3,46) = 15.42$, $P<0.01$). Tuckey HSD post-hoc analysis revealed a significant difference between STD sessions and test 1 ($P<0.01$), but no difference with test 2 and test 3 ($P>0.1$).

Overall these results demonstrate that inactivations of the vestibular apparatus by trans-tympanic TTX injections provoke a strong decrease in power spectrum in the theta band and totally abolish the coupling between theta oscillations and locomotion speed. This indicates that the vestibular signal exerts a strong influence on the functional properties of the dMEC neural network.

Conclusions

Path integration involves a large network of brain areas. Among these structures, the entorhinal cortex has been suggested to play a major role (Van Cauter *et al.*, 2013; McNaughton *et al.*, 2006). The discovery of grid cells, together with head-direction cells and conjunctive grid x head-direction cells, in the dorsal medial part of this structure strongly

300 supports this hypothesis (Sargolini *et al.*, 2006). The spatial activity of grid cells shows a
relative independence of the environment and is maintained in spite of changes in running
speed and running direction in darkness (Hafting *et al.*, 2005). This suggests that vestibular
signals mediating velocity and heading must be integrated over time to enable a constant
representation of animal position. It is therefore likely that the vestibular system exerts a
305 strong control over grid cell firing patterns. Here we show that vestibular inactivations
strongly affect MEC network activity by 1) decreasing the magnitude of theta oscillations and
2) abolishing the correlation between velocity and theta frequency. The persistence of
somewhat reduced theta rhythm indicates that such oscillations may be generated by the
integration of non-vestibular inputs. However, the absence of theta-frequency speed
310 dependence demonstrates that the vestibular signal is essential for velocity-controlled theta
oscillations. Recent studies have shown that inactivations of the medial septum strongly
reduce theta oscillations in the entorhinal cortex and abolish the grid-like firing pattern of the
MEC cells (Brandon *et al.*, 2011; Koenig *et al.*, 2011). This effect could be a consequence of
the disruption of the velocity signal within the medial septum (King *et al.*, 1998). Both the
315 medial septum and the vestibular system may therefore control grid cell activity through
modulation of velocity controlled theta oscillations in the MEC.

It is interesting to discuss these results in the frame of the theoretical models of grid fields
formation. The remarkable regularity of grid patterns has indeed inspired a large number of
320 models over the last eight years. These models are generally divided in two categories, the
oscillatory interference models and the attractor models. The first suggests that the firing
pattern of the grid cells arises from temporal interference between an incoming theta rhythm
and intrinsic membrane oscillations, such as those recorded by Giocomo *et al.* (2007) (Blair
et al., 2007; Burgess *et al.*, 2007; Burgess, 2008). The second postulates that the periodic
325 grids is the result of interactions between local excitatory and inhibitory connections that
creates a bump of activity which moves in correspondence with the rat's motion (Fuhs and
Touretzky, 2006; McNaughton *et al.*, 2006; Burak and Fiete, 2009; Navratilova *et al.*, 2012).
Some models are based on both mechanisms (Hasselmo and Brandon 2012), others discretize
position into direction-dependent stripes or moduli (Gaussier *et al.*, 2007) or small-scale grid
330 networks (Blair *et al.*, 2007) and use spatial interference to create a 2D hexagonal grid. In all
cases, however, the velocity signal is essential for modifying and updating the spatial position
(but see also Kropff and Treves, 2008). Presumably, such signal arises primarily from the

activity of the vestibular nuclei. We speculate that inactivations of the vestibular system, which represents the primary input to the vestibular nuclei, suppress the velocity signal and as a consequence disrupt the hexagonal pattern of grid cell activity. It should be noted, however, that vestibular impairments may be compensated at the central level by other inputs, such as those provided by the optic flow. Indeed optic flow is able to activate the vestibular nuclei (Boyle *et al.*, 1985; review in Cullen, 1993) and may provide a speed signal in the absence of vestibular signals. This could explain why in a virtual reality task functional grid cells are recorded and a speed-theta correlation is maintained despite the absence of vestibular motion signals (Domisoru *et al.*, 2013).

The vestibular system seems to exert a strong control over all categories of place-selective cells but it is unclear whether the mechanism is similar for all cell types. Vestibular lesions or inactivations provoke a drastic disorganization of the activity of place cells and possibly grid cells. In contrast, septal inactivations, which are supposed to disrupt the velocity signal, have a strong impact on grid cells but no effect on the spatial selectivity of place cells (although their firing frequency significantly decrease) (Koenig *et al.*, 2011). In addition, Ravassard *et al.* (2013) have shown that in a cue-controlled virtual reality task functional place cells exist in the absence of theta frequency-speed dependence. These results suggest that either the vestibular system influences the activity of place cells through a speed-independent mechanism, or that different categories of place cells exist based on the sensory input that they receive. It is possible that some place cells are specifically controlled by self-motion cues and therefore influenced by the velocity signal, whereas other place cells are driven mainly by landmarks. This hypothesis could find a support on the observation that in a virtual reality task the percentage of active place cells is significantly lower than that observed in the real world (Ravassard *et al.*, 2013). One may speculate that recording a greater number of place cells should reveal a small population of active place cells following vestibular inactivations.

In conclusion, the vestibular information potentially contribute to the activity of grid cells, place cells and head direction cells. These neurons form a network that combines self-motion cues and external cues to accurately track an animal's movement through space. Characterizing multisensory integration processes within this neural network helps to understand the cooperation between these cells and the organization of spatial navigation process.

References

- 370 Amaral, D.G. and Witter, M.P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31, 571-91.
- Baek, J.H., Zheng, Y., Darlington, C.L. and Smith, P.F. (2010). Evidence that spatial memory deficits following bilateral vestibular deafferentation in rats are probably permanent. *Neurobiol. Learn. Mem.* 94, 402-13.
- Barry, C., Ginzberg, L.L., O'Keefe, J. and Burgess, N. (2012). Grid cell firing patterns signal environmental novelty by expansion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 109, 17687-92.
- 375 Barry, C., Hayman, R., Burgess, N. and Jeffery, K.J. (2007). Experience-dependent rescaling of entorhinal grids. *Nat. Neurosci.* 10, 682-4.
- Benhamou, S. (1997). Path integration by swimming rats. *Anim. Behav.* 54, 321-7.
- Besnard, S., Machado, M.L., Vignaux, G., Boulouard, M., Coquerel, A., Bouet, V., Freret, T., Denise, P. and Lelong-Boulouard, V. (2012). Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors. *Hippocampus* 22, 814-26.
- Blair, H.T., Welday, A.C. and Zhang K. (2007). Scale-invariant memory representations emerge from moiré interference between grid fields that produce theta oscillations: a computational model. *J. Neurosci.* 27, 3211-29.
- 385 Boccara, C.N., Sargolini, F., Thoresen, V.H., Solstad, T., Witter, M.P., Moser, E.I. and Moser, M.B. (2010). Grid cells in pre- and parasubiculum. *Nat. Neurosci.* 13, 987-94.
- Boyle, R., Buttner, U. and Markert, G. (1985). Vestibular nuclei activity and eye movements in the alert monkey during sinusoidal optokinetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 57, 362-69.
- Brandon, M.P., Bogaard, A.R., Libby, C.P., Connerney, M.A., Gupta, K. and Hasselmo, M.E. (2011). Reduction of theta rhythm dissociates grid cell spatial periodicity from directional tuning. *Science* 332, 595-9.
- 390 Brotchie, P.R., Andersen, R.A., Snyder, L.H. and Goodman, S.J. (1995). Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* 375, 232-5.
- Burak, Y. and Fiete, I.R. (2009). Accurate path integration in continuous attractor network models of grid cells. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000291.
- 395 Burgess, N. (2008). Grid cells and theta as oscillatory interference: theory and predictions. *Hippocampus* 18, 1157-74.

- Burgess, N., Barry, C. and O'Keefe, J. (2007). An oscillatory interference model of grid cell firing. *Hippocampus* 17, 801-12.
- 400 Cullen, K. (1993). The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends in Neurosci.* 35, 185-96.
- Domnisoru, C., Kinkhabwala, A.A. and Tank, D.W. (2013). Membrane potential dynamics of grid cells. *Nature* 495, 199-204.
- Etienne, A.S. and Jeffery, K.J. (2007). Path integration in mammals. *Hippocampus* 14, 180-405 92.
- Etienne, A.S., Maurer, R. and Séguinot, V. (1996). Path integration in mammals and its interaction with visual landmarks. *J. Exp. Biol.* 199, 201-9.
- Fuhs, M.C. and Touretzky, D.S. (2006). A spin glass model of path integration in rat medial entorhinal cortex. *J. Neurosci.* 26, 4266-76.
- 410 Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M.B. and Moser, E.I. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446, 190-4.
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I. and Moser, M.B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258-64.
- Gaussier, P., Banquet, J.P., Sargolini, F., Giovannangeli, C., Save, E. and Poucet, B. (2007). A 415 model of grid cells involving extra hippocampal path integration, and the hippocampal loop. *J. Integr. Neurosci.* 6, 447-76.
- Giocomo, L.M., Zilli, E.A., Fransén, E. and Hasselmo, M.E. (2007). Temporal frequency of subthreshold oscillations scales with entorhinal grid cell field spacing. *Science* 315, 1719-22.
- Gothard, K.M., Skaggs, W.E. and McNaughton, B.L. (1996). Dynamics of mismatch 420 correction in the hippocampal ensemble code for space: interaction between path integration and environmental cues. *J. Neurosci.* 16, 8027-40.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.B. and Moser, E.I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801-6.
- Hasselmo, M.E. and Brandon, M.P. (2012). A model combining oscillations and attractor 425 dynamics for generation of grid cell firing. *Front. Neural Circuits* 6:30.
- Horii, A., Russell, N.A., Smith, P.F., Darlington, C.L. and Bilkey, D.K. (2004). Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp. Brain Res.* 155, 245-50.
- J. Neurosci.* 15, 70-86.

- 430 Jeffery, K.J., Burgess, N. (2006). A metric for the cognitive map: found at last? *Trends Cogn. Sci.* 10, 1-3.
- King, C., Recce, M. and O'Keefe J. (1998). The rhythmicity of cells of the medial septum/diagonal band of Broca in the awake freely moving rat: relationships with behaviour and hippocampal theta. *Eur. J. Neurosci.* 10, 464-77.
- 435 Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S. and McNaughton, B.L. (1998). Interactions between idiothetic cues and external landmarks in the control of place cells and head direction cells. *J. Neurophysiol.* 80, 425-46.
- Koenig, J., Linder, A.N., Leutgeb, J.K. and Leutgeb, S. (2011). The spatial periodicity of grid cells is not sustained during reduced theta oscillations. *Science* 332, 592-5.
- 440 Kropff, E. and Treves, A. (2008). The emergence of grid cells: Intelligent design or just adaptation? *Hippocampus* 18, 1256-69.
- McNaughton, B.L., Battaglia, F.P., Jensen, O., Moser, E.I. and Moser, M.B. (2006). Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 663-78.
- Mittlestaedt, H. and Mittlestaedt, M.L. (1982). "Homing by path integration", in *Avian navigation*, eds F. Papi F and H.G. Wallraff (Springer Berlin), 290-297.
- 445 Moser, E.I. and Moser, M.B. (2008). A metric for space. *Hippocampus* 18, 1142-56.
- Muir, G.M., Brown, J.E., Carey, J.P., Hirvonen, T.P., Della Santina, C.C., Minor, L.B. and Taube, J.S. (2009). Disruption of the head direction cell signal after occlusion of the semicircular canals in the freely moving chinchilla. *J. Neurosci.* 29, 14521-33.
- 450 Muller, R.U. and Kubie, J.L. (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J. Neurosci.* 7, 1951-68.
- Navratilova, Z., Giocomo, L.M., Fellous, J.M., Hasselmo, M.E. and McNaughton, B.L. (2012). Phase precession and variable spatial scaling in a periodic attractor map model of medial entorhinal grid cells with realistic after-spike dynamics. *Hippocampus* 22, 772-89.
- 455 O'Keefe, J. and Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34, 171-5.
- Parron, C. and Save, E. (2004). Evidence for entorhinal and parietal cortices involvement in path integration in the rat. *Exp. Brain Res.* 159, 349-59.
- Paxinos, G. and Watson, C. 2004. *The rat brain in stereotaxic coordinates* (Academic Press, 460 New York).

- Poucet, B., Sargolini, F., Song, E.Y., Hangya, B., Fox, S.E., Muller, R.U. (2013). Independence of landmark and self-motion guided navigation: a different role for grid cells. *Phil.Trans.Roy.Soc.* (in press).
- 465 Quirk, G.J., Muller, R.U., Kubie, J.L. and Ranck, J.B. Jr (1992). The positional firing properties of medial entorhinal neurons: description and comparison with hippocampal place cells. *J. Neurosci.* 12, 1945-63.
- Rank, J.B. Jr (1984). Head direction cells in the deep cell layers of dorsal presubiculum in freely moving rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* 10, 599.
- 470 Ravassard, P., Kees, A., Willers, B., Ho, D., Aharoni, D., Cushman, J., Aghajani, Z.M. and Mehta, M.R. (2013). Multisensory control of hippocampal spatiotemporal selectivity. *Science* 340, 1342-6.
- Rotenberg, A. and Muller, R.U. (1997). Variable place-cell coupling to a continuously viewed stimulus: evidence that the hippocampus acts as a perceptual system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 352, 1505-13.
- 475 Russell, N.A., Horii, A., Smith P.F., Darlington, C.L and Bilkey, D.K. (2006). Lesions of the vestibular system disrupt hippocampal theta rhythm in the rat. *J. Neurophysiol.* 96, 4-14.
- Russell, N.A., Horii, A., Smith, P.F., Darlington, C.L. and Bilkey, D.K. (2003). Long-term effects of permanent vestibular lesions on hippocampal spatial firing. *J. Neurosci.* 23, 6490-8.
- 480 Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witter, M.P., Moser, M.B., Moser, E.I. (2006). Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science* 312, 758-62.
- Save, E., Cressant, A., Thinus-Blanc, C. and Poucet, B. (1998). Spatial firing of hippocampal place cells in blind rats. *J. Neurosci.* 18, 1818-26.
- 485 Save, E., Nerad, L. and Poucet, B. (2000). Contribution of multiple sensory information to place field stability in hippocampal place cells. *Hippocampus* 10, 64-76.
- Semenov, L.V. and Bures, J. (1989). Vestibular stimulation disrupts acquisition of place navigation in the Morris water tank task. *Behav. Neural. Biol.* 51, 346-63.
- 490 Sharp, P.E., Blair, H.T., Etkin, D. and Tzanetos, D.B. (1995). Influences of vestibular and visual motion information on the spatial firing patterns of hippocampal place cells. *J. Neurosci.* 15, 173-89.
- Shinder, M.E. and Taube, J.S. (2010). Differentiating ascending vestibular pathways to the cortex involved in spatial cognition. *J. Vestib. Res.* 20, 3-23.
- Smith, P.F. (1997). Vestibular-hippocampal interactions. *Hippocampus* 7, 465-71.

- Smith, P.F., Darlington, C.L. and Zheng Y (2010). Move it or lose it--is stimulation of the
495 vestibular system necessary for normal spatial memory? *Hippocampus* 20, 36-43.
- Smith, P.F., Horii, A., Russell, N., Bilkey, D.K., Zheng, Y., Liu, P., Kerr, D.S. and Darlington,
C.L. (2005). The effects of vestibular lesions on hippocampal function in rats. *Prog.
Neurobiol.* 75, 391-405.
- Solstad, T., Boccara, C.N., Kropff, E., Moser, M.B., Moser, E.I. (2008). Representation of
500 geometric borders in the entorhinal cortex. *Science* 322, 1865-8.
- Stackman, R.W. and Herbert, A.M. (2002). Rats with lesions of the vestibular system require
a visual landmark for spatial navigation. *Behav. Brain Res.* 128, 27-40.
- Stackman, R.W. and Taube, J.S. (1997). Firing properties of head direction cells in the rat
anterior thalamic nucleus: dependence on vestibular input. *J. Neurosci.* 17, 4349-58.
- 505 Stackman, R.W., Clark, A.S. and Taube, J.S. (2002). Hippocampal spatial representations
require vestibular input. *Hippocampus* 12, 291-303.
- Taube, J.S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely
moving rats.
- Taube, J.S. (2007). The head direction signal: origins and sensory-motor integration. *Annu.
510 Rev. Neurosci.* 30, 181-207.
- Van Cauter, T., Camon, J., Alvernhe, A., Elduayen, C., Sargolini, F. and Save, E. (2013).
Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition. *Cereb. Cortex* 23,
451-9.
- Wallace, D.G., Hines, D.J., Pellis, S.M. and Whishaw, I.Q. (2002). Vestibular information is
515 required for dead reckoning in the rat. *J. Neurosci.* 22, 10009-17.
- Wiener, S.I., Korshunov, V.A., Garcia, R. and Berthoz, A. (1995). Inertial, substratal and
landmark cue control of hippocampal CA1 place cell activity. *Eur. J. Neurosci.* 7, 2206-19.
- Yoder, R.M. and Taube, J.S. (2009). Head direction cell activity in mice: robust directional
signal depends on intact otolith organs. *J. Neurosci.* 29, 1061-76.
- 520 Zheng, Y., Darlington, C.L. and Smith, P.F. (2004) . Bilateral labyrinthectomy causes long-
term deficit in object recognition in rat. *Neuroreport.* 15, 1913-6.
- Zheng, Y., Goddard, M., Darlington, C.L. and Smith, P.F. (2009). Long-term deficits on a
foraging task after bilateral vestibular deafferentation in rats. *Hippocampus* 19, 480-6.

Figure 1: Three anatomical pathways (in black, dark gray and light gray) through which the vestibular signals reach the hippocampus and the entorhinal cortex. PPTN: pedunclopontine nucleus; SMN: supramammillary nucleus; DTN: dorsal tegmental nucleus; LMN: lateral mammillary nucleus; ATN: anterodorsal thalamic nucleus).

Figure 2: Example of one grid cell recorded from the dorso-medial entorhinal cortex. Left: trajectory (black) with superposed spike locations (red dots). Middle: color-coded rate map with the peak rate indicated; red is the maximum firing rate, dark blue is zero, pixels not covered are white. Right: autocorrelation matrix of the rate map; the color scale is from blue ($r = -1$) through green ($r = 0$) to red ($r = 1$). Black arrows represent the distances between peaks (the scale of the map), and α represents the angle between the horizontal line and the first firing field array (the orientation of the map). The phase of the map is represented by the position of the firing fields.

Figure 3: Experimental protocol. Local field potentials (LFPs) from the medial entorhinal cortex were recorded before and, 18h 24h and 48h after TTX administrations into the middle ear. Before each recording session, vestibular functions were assessed using two different tests: the 'contact-righting' test and the 'landing' test. All rats displayed vestibular impairments at both 18h and 24h delays. Vestibular functions were recovered 48h after TTX injections.

Figure 4: Average locomotion speed rate of the rats during the different recording sessions. A: total average speed rate. B: average speed rate excluding the periods of immobility (locomotion speed < 5 cm/sec). ** $p < 0.01$, Tuckey HSD test.

Figure 5: Examples of raw LFPs (upper panels) and filtered LFPs in the theta band (5-12 Hz) (lower panels) from one session recorded before TTX injections (standard session) and one session recorded after TTX injections (TTX session). B: average values of the ratio of the power spectrum in the theta band (5-12 Hz) and in the delta band (1-4 Hz), for all sessions recorded before and after TTX administrations. C: average values of the peak frequency in the theta band for all sessions recorded before and after TTX administrations. ** $p < 0.01$, Tuckey HSD test.

555

Figure 6: Correlation between speed locomotion and theta frequency (1000ms bins), before and after TTX injections. A: scatterplot showing the relation between speed locomotion and theta frequency in two representative recording sessions before (STD) and during TTX administrations (TTX). Linear regression line and correlation values (Pearson's product-moment correlation) are indicated. B: frequency distributions for the correlation values for all sessions recorded before and after TTX injections. The red bar represents the value $r = 0$. C: average values of the correlation coefficient (Fisher z-transformation) between speed locomotion and theta frequency. ** $p < 0.01$, Tuckey HSD test.

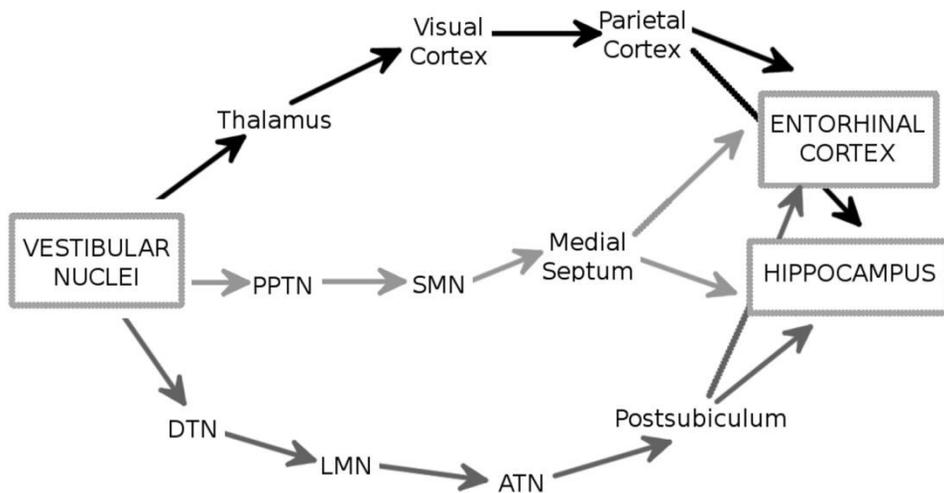


Figure 1: Three anatomical pathways (in black, dark gray and light gray) through which the vestibular signals reach the hippocampus and the entorhinal cortex. PPTN: pedunculo pontine nucleus; SMN: supramammillary nucleus; DTN: dorsal tegmental nucleus; LMN: lateral mammillary nucleus; ATN: anterodorsal thalamic nucleus).

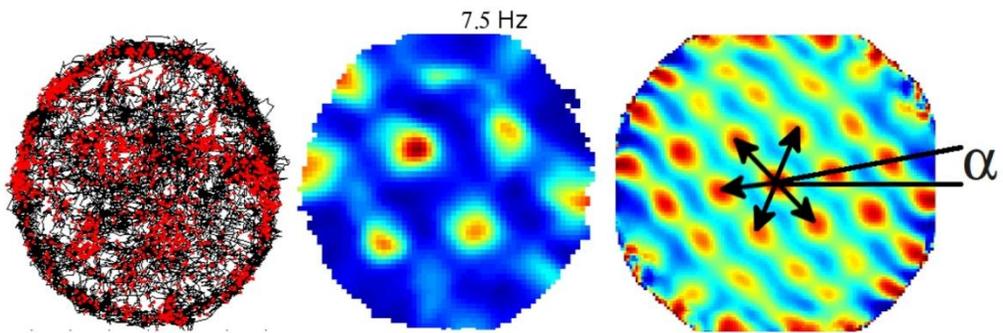


Figure 2: Example of one grid cell recorded from the dorso-medial entorhinal cortex. Left: trajectory (black) with superposed spike locations (red dots). Middle: color-coded rate map with the peak rate indicated; red is the maximum firing rate, dark blue is zero, pixels not covered are white. Right: autocorrelation matrix of the rate map; the color scale is from blue ($r = -1$) through green ($r = 0$) to red ($r = 1$). Black arrows represent the distances between peaks (the scale of the map), and α represents the angle between the horizontal line and the first firing field array (the orientation of the map). The phase of the map is represented by the position of the firing fields.

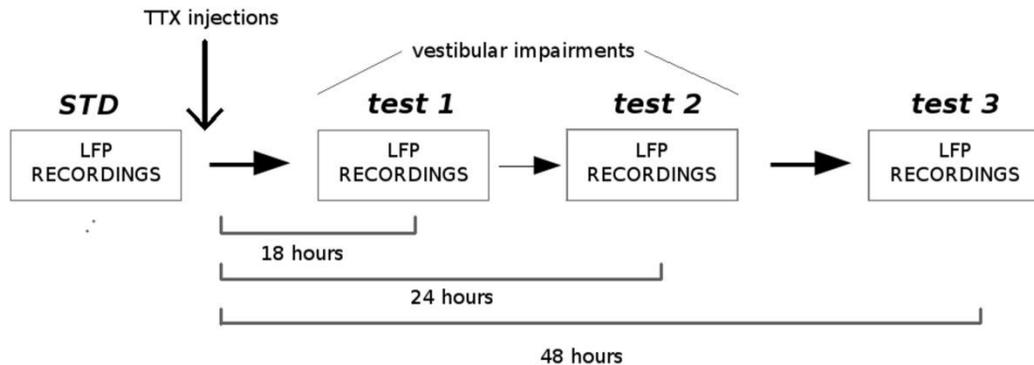


Figure 3: Experimental protocol. Local field potentials (LFPs) from the medial entorhinal cortex were recorded before and, 18h 24h and 48h after TTX administrations into the middle ear. Before each recording session, stibular functions were assessed using two different tests: the 'contact-righting' test and the 'landing' test. All rats displayed vestibular impairments at both 18h and 24h delays. Vestibular functions were recovered 48h after TTX injections.

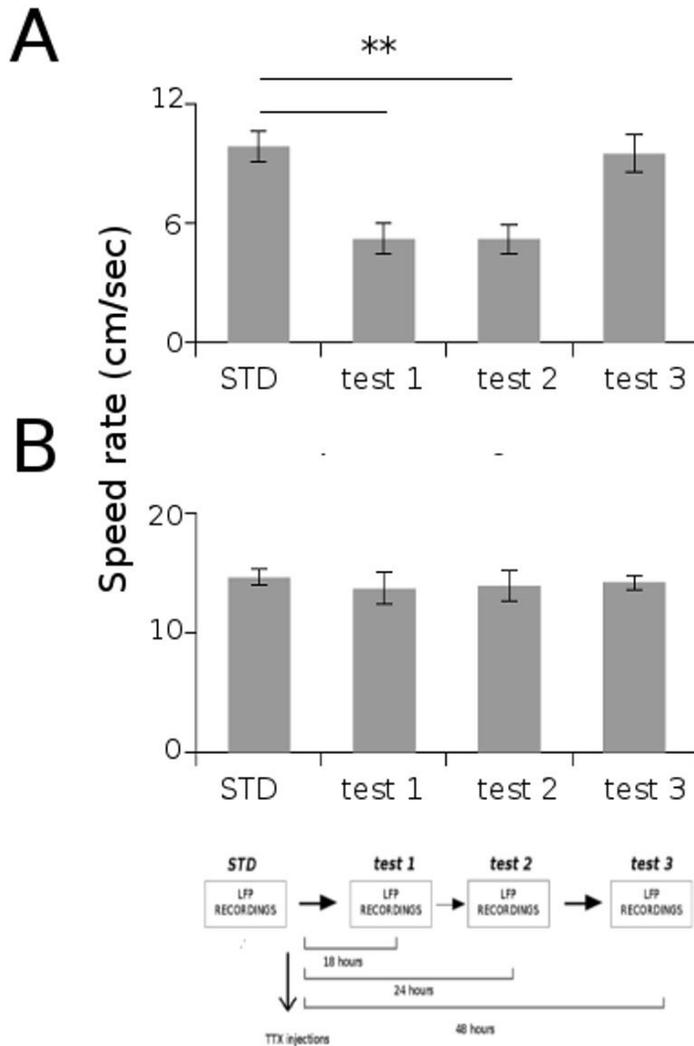


Figure 4: Average locomotion speed rate of the rats during the different recording sessions. A: total average speed rate. B: average speed rate excluding the periods of immobility (locomotion speed < 5 cm/sec). ** $p < 0.01$, Tuckey HSD test.

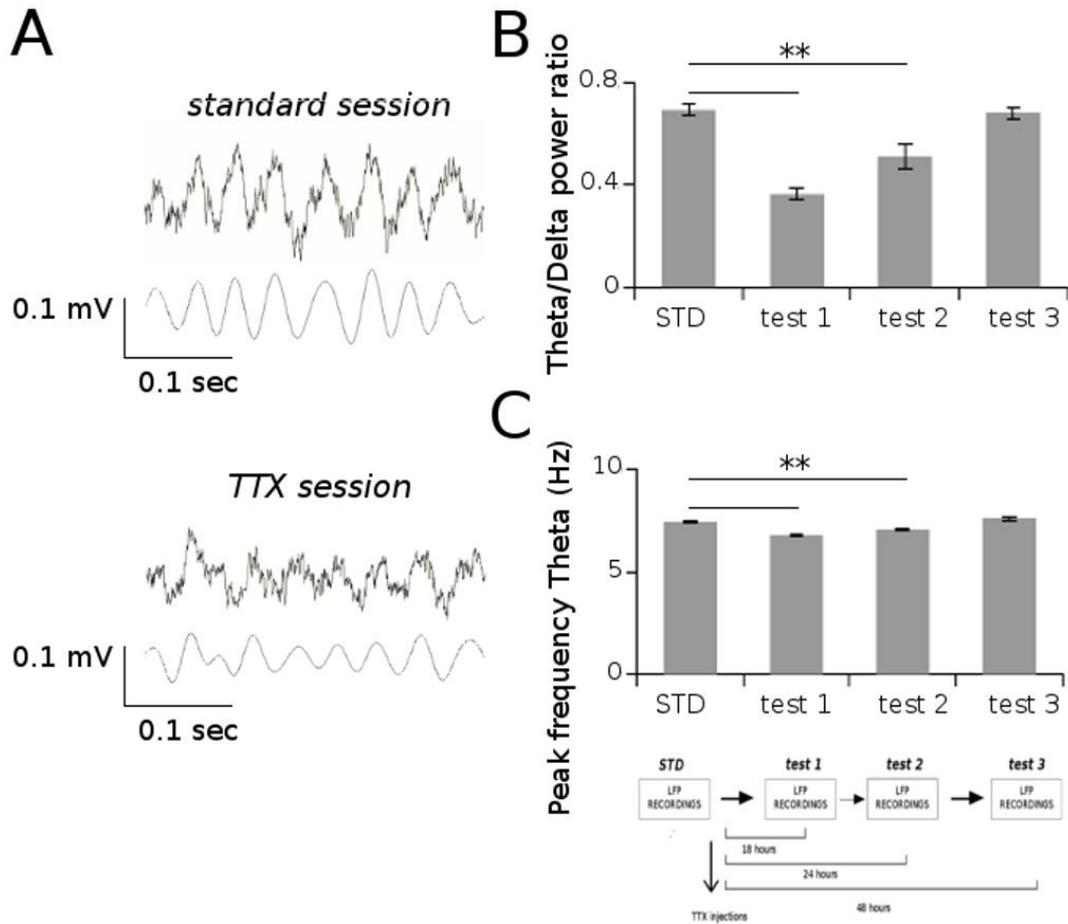


Figure 5: Examples of raw LFPs (upper panels) and filtered LFPs in the theta band (5-12 Hz) (lower panels) from one session recorded before TTX injections (standard session) and one session recorded after TTX injections (TTX session). B: average values of the ratio of the power spectrum in the theta band (5-12 Hz) and in the delta band (1-4 Hz), for all sessions recorded before and after TTX administrations. C: average values of the peak frequency in the theta band for all sessions recorded before and after TTX administrations. ** $p < 0.01$, Tuckey HSD test.

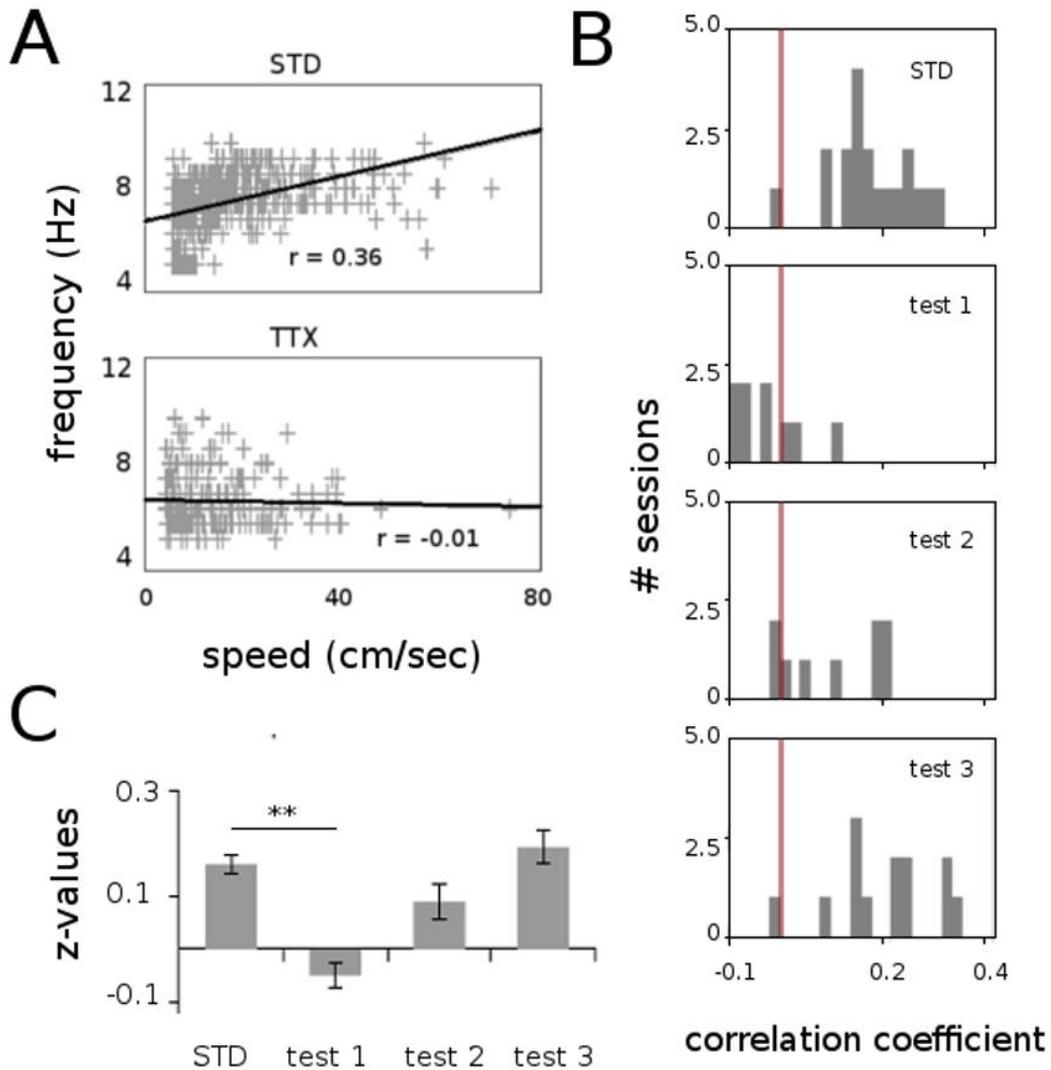


Figure 6: Correlation between speed locomotion and theta frequency (1000ms bins), before and after TTX injections. **A:** scatterplot showing the relation between speed locomotion and theta frequency in two representative recording sessions before (STD) and during TTX administrations (TTX). Linear regression line and correlation values (Pearson's productmoment correlation) are indicated. **B:** frequency distributions for the correlation values for all sessions recorded before and after TTX injections. The red bar represents the value $r = 0$. **C:** average values of the correlation coefficient (Fisher z-transformation) between speed locomotion and theta frequency. ** $p < 0.01$, Tuckey HSD test.

Résumé : Rôle du cortex entorhinal médian dans le traitement des informations spatiales : études comportementales et électrophysiologiques

Depuis la découverte des cellules grilles chez le rat, le cortex entorhinal médian (CEM) suscite un intérêt majeur dans les études sur les bases neurales de la navigation spatiale. L'activité multi-positionnelle de ces neurones forme un quadrillage unique dans tout environnement, à l'image d'un système de coordonnées universel qui serait utilisé pour calculer une position, une direction et une distance. Le CEM contient également un ensemble de neurones dont la décharge peut être modulée par la direction de la tête, à la fois par la position et la direction, ou par les limites d'un environnement. A la lumière de ces propriétés spatio-sélectives, les hypothèses actuelles suggèrent que le CEM ait un rôle important dans les mécanismes de traitement des informations spatiales liées aux mouvements de l'animal (informations idiothétiques). Par ailleurs, l'activité spatiale du CEM serait nécessaire pour former la représentation spatiale de l'hippocampe, caractérisée par la présence de cellules de lieu qui sont sélectivement activées lorsque l'animal occupe une position spécifique dans l'espace.

Le travail de recherche réalisé au cours de cette thèse s'intéresse à la nature des représentations spatiales formées par le CEM. Tout d'abord, nous montrons que le CEM code spécifiquement une information de distance, l'une des composantes nécessaires pour que l'animal puisse réaliser un type de navigation reposant sur les informations idiothétiques, appelé intégration des trajets. Puis, nous observons que le système vestibulaire, une source importante d'informations idiothétiques, influence l'activité thêta du CEM et permet la modulation de ce rythme thêta par la vitesse de déplacement des animaux. Ensuite, nous montrons que l'activité du CEM est nécessaire à la stabilité de l'activité des cellules de lieu. Parallèlement, nous observons que l'activité des cellules grilles du CEM est modifiée par les informations contenues dans l'environnement (allothétiques).

Dans leur ensemble, nos résultats montrent que le CEM traite et intègre des informations idiothétiques mais aussi des informations allothétiques. Ces données suggèrent que la carte spatiale du CEM ne fournit pas une métrique universelle reposant sur les informations idiothétiques, mais possède un certain degré de flexibilité en réponse aux changements environnementaux. De plus, cette carte spatiale entorhinale n'est pas requise pour la formation de l'activité spatiale des cellules de lieu, contrairement à ce que suggère l'hypothèse dominante.

Mots clés

Cortex entorhinal médian, cellules grilles, informations idiothétiques et allothétiques, distance, intégration des trajets, système vestibulaire, hippocampe, cellules de lieu, enregistrement unitaire, potentiels de champs locaux.

Abstract: Role of the medial entorhinal cortex in spatial information processing: behavioral and electrophysiological studies

Since the discovery of entorhinal grid cells, the medial entorhinal cortex (MEC) has received a major interest in studies on the neural bases of spatial navigation. The multi-positional activity of these neurons forms a universal Euclidian map which can be used to calculate a position, a direction and a distance. The MEC also contains neurons whose firing is correlated with the rat head direction, with both the position and the direction, or with the limits of the environment. The current hypotheses suggest that the MEC has an important role in processing spatial information based on self-motion cues (idiothetic information). Besides, the MEC spatial activity would be necessary for generating the hippocampal spatial representation, which is characterized by the presence of place cells, that are selectively activated when the animal is at specific locations in a given environment.

The work conducted during my PhD thesis was aimed at understanding the nature of the spatial representation formed by the MEC. First, we show that the MEC codes specifically distance information which is necessary for a type of navigation based on idiothetic cues, called path integration. Then, we observe that the vestibular system, an important source of idiothetic information in the brain, influences the MEC theta rhythm and its modulation by the animal velocity. In addition, we show that MEC activity is necessary for the stability of place cells activity. Finally, we observe that entorhinal grid cells activity is modified by the information available in the environment (allothetic information).

Together, our results show that the MEC processes and integrates idiothetic information as well as allothetic information. These data suggest that the entorhinal map is not a universal metric based on idiothetic information, but is flexible and dependant on the information present in the environment. In addition, the entorhinal map is not required for the generation of place cells activity, contrary to the dominant hypothesis.

Keywords

Medial entorhinal cortex, grid cells, idiothetic and allothetic information, distance, path integration, vestibular system, hippocampus, place cells, unit recording, local field potential.