

■ LES AUTEURS



May-Britt MOSER et Edvard I. MOSER sont professeurs de psychologie et de neurosciences à l'université norvégienne de science et technologie, à Trondheim. Ils sont lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine pour 2014, partagé avec l'Américano-Britannique John O'Keefe.

peu probables s'ils n'avaient appris qu'une longue séquence de réponses motrices. Sur la base de ces observations, il émit l'hypothèse que les animaux établissent des cartes mentales qui reflètent la géométrie spatiale de leur environnement. Ces cartes cognitives fournissaient aux animaux plus qu'une aide pour trouver leur chemin; elles semblaient également enregistrer des informations relatives aux événements vécus par les animaux en des endroits précis.

Les idées de Tolman, avancées pour la première fois vers 1930, sont restées controversées des décennies durant. Elles n'ont été acceptées que peu à peu, en partie parce qu'elles reposaient entièrement sur l'observation du comportement d'animaux de laboratoire, lequel était interprétable de diverses façons. Tolman ne disposait pas des concepts ou des outils nécessaires pour vérifier s'il existait réellement une carte interne de l'environnement dans le cerveau d'un animal.

Il a fallu attendre près de quarante ans avant que des études de l'activité neurale apportent une preuve directe de l'existence d'une telle carte. Dans les années 1950, grâce aux progrès dans le développement de microélectrodes, il est devenu possible d'enregistrer l'activité électrique de neurones individuels chez des animaux en état d'éveil. Ces électrodes très fines ont permis aux chercheurs d'identifier la décharge de neurones individuels, pendant que les animaux vquaient à leurs occupations. Une cellule « décharge » lorsqu'elle déclenche un potentiel d'action, une brève modification de la tension électrique qui parcourt la membrane cellulaire du neurone. Des potentiels d'action provoquent la libération par les neurones de molécules de neurotransmetteurs, qui véhiculent les signaux d'un neurone à un autre.

John O'Keefe, de l'University College de Londres, a utilisé des microélectrodes pour mesurer chez des rats les potentiels d'action dans l'hippocampe, une région du cerveau connue depuis des décennies pour son importance dans les fonctions de mémorisation. En 1971, il annonça que des neurones s'y activaient lorsqu'un rat placé dans une boîte restait un certain temps en un endroit donné; il a donc nommé ces

neurones « cellules de lieu ». John O'Keefe a observé que différentes cellules de lieu s'activaient en différents endroits dans la boîte et que le schéma des cellules activées formait, collectivement, une carte des différents endroits de la boîte. On pouvait lire grâce aux électrodes l'activité combinée de nombreuses cellules de lieu et, ainsi, identifier l'endroit précis où se trouvait l'animal à un instant donné. En 1978, John O'Keefe et son collègue Lynn Nadel ont suggéré que les cellules de lieu faisaient en fait partie intégrante de la carte cognitive que Tolman avait envisagée.

Des positions codées dans l'hippocampe

La découverte des cellules de lieu a ouvert une fenêtre sur les parties les plus profondes du cortex, dans les régions les plus éloignées des cortex sensoriels (celles qui reçoivent les signaux des organes des sens) et du cortex moteur (qui émet les signaux déclenchant ou contrôlant le déplacement). À la fin des années 1960, lorsque John O'Keefe débutait ses travaux, la compréhension des instants auxquels les neurones étaient actifs ou inactifs se limitait aux cortex sensoriels primaires, régions du cerveau où l'activité neurale est contrôlée directement par des signaux sensoriels entrants tels que la lumière, le son et le toucher.

À l'époque, les neurobiologistes conjecturaient que l'hippocampe était trop éloigné des organes sensoriels pour traiter leurs informations de quelque manière qui pût être facilement comprise à partir d'un enregistrement par des microélectrodes. La découverte dans l'hippocampe de cellules créant une carte de l'environnement immédiat d'un animal a totalement démenti cette hypothèse.

Bien que la découverte fût remarquable et qu'elle suggérât que les cellules de lieu jouaient un rôle dans la navigation, personne ne savait quel pouvait être ce rôle, une ignorance qui a persisté des décennies. Les cellules de lieu se trouvaient dans une région de l'hippocampe nommée CA1, qui était le dernier relais d'un circuit commençant ailleurs dans l'hippocampe. On a émis l'hypothèse que les cellules de lieu recevaient un grand nombre des informations essentielles relatives à la navigation en provenance d'autres régions de l'hippocampe.

Au tournant du millénaire, nous avons tous deux décidé d'étudier plus en détail

cette idée dans le nouveau laboratoire que nous avons créé à l'université norvégienne des sciences et technologies, à Trondheim. Cette recherche nous a finalement conduits à une découverte majeure.

En collaboration avec Menno Witter et quelques étudiants astucieux, nous avons commencé par utiliser des microélectrodes pour suivre l'activité de cellules de lieu dans l'hippocampe de rats, après avoir perturbé une partie d'un circuit neuronal hippocampique, connu pour leur fournir des informations. Nous nous attendions à ce que cela confirme que ce circuit était important pour le bon fonctionnement des cellules de lieu. À notre grande surprise, les neurones terminaux de ce circuit, situés dans la région CA1, continuaient à décharger lorsque les animaux arrivaient en des endroits précis.

La conclusion inéluctable était que les cellules de lieu ne dépendaient pas de ce circuit hippocampique interne pour déterminer les positions d'un animal. Nous avons alors porté notre attention sur la seule voie neurale qui avait été épargnée par notre intervention : les connexions directes entre la région CA1 et le cortex entorhinal, une région contiguë qui sert d'interface avec le reste du cortex.

Des neurones actifs aux nœuds d'un réseau

En 2002, nous avons inséré des microélectrodes dans le cortex entorhinal, toujours en collaboration avec Menno Witter, et nous avons procédé à l'enregistrement lorsque les animaux effectuaient des tâches similaires à celles que nous avons utilisées lors de nos études des cellules de lieu. Nous avons placé des électrodes dans une région du cortex entorhinal présentant des connexions directes avec les parties de l'hippocampe où des cellules de lieu avaient été enregistrées dans presque toutes les études antérieures aux nôtres.

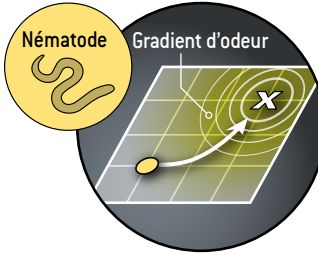
Nous avons constaté que de nombreuses cellules du cortex entorhinal déchargeaient lorsqu'un animal se trouvait en un endroit particulier de l'enceinte, comme c'est le cas pour les cellules de lieu dans l'hippocampe. Toutefois, contrairement à une cellule de lieu, une cellule individuelle du cortex entorhinal déchargeait non seulement en un endroit visité par un rongeur, mais en de nombreux endroits.

La propriété la plus frappante de ces cellules était cependant la manière dont

COMMENT LES ANIMAUX S'ORIENTENT

Pour survivre, un animal, quelle que soit l'espèce à laquelle il appartient, doit être capable de tenir compte du milieu environnant et de déterminer, ne serait-ce que grossièrement, à quel endroit il se trouve et où il doit aller. L'évolution a fait apparaître chez certaines espèces des systèmes dits d'intégration du trajet, qui permettent à l'animal d'effectuer cette tâche sans avoir besoin de localiser l'endroit où il se trouve par rapport à des repères externes. Les mammifères ont trouvé une solution encore plus élaborée, qui met en jeu des cartes mentales internalisées.

Simple

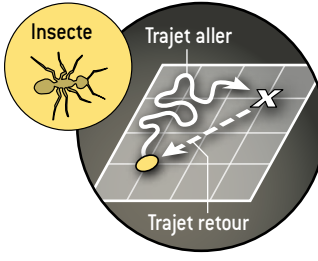


Nématode

Gradient d'odeur

En suivant une odeur

Le petit ver nématode *Caenorhabditis elegans* présente peut-être le système de navigation animal le plus rudimentaire. Son monde est organisé en fonction des odeurs. Équipé de seulement 302 neurones, ce ver avance droit devant lui vers une source de nourriture en suivant une odeur dont l'intensité augmente.



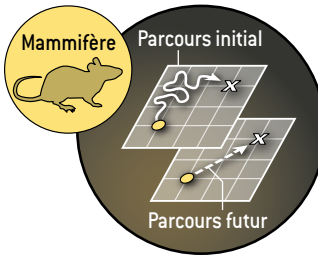
Insecte

Trajet aller

Trajet retour

Un GPS interne

L'évolution a même équipé certains insectes de capacités de navigation élaborées. Ils peuvent déterminer de façon interne leur vitesse et la direction par rapport à un point de départ. Cela leur permet de trouver un itinéraire plus efficace, par exemple un retour en ligne droite au lieu des zigzags effectués à l'aller.



Mammifère

Parcours initial

Parcours futur

Complexe

Des cartes mentales

Les mammifères ont acquis au fil de l'évolution des capacités d'orientation encore plus complexes. Leur système de localisation fait intervenir la décharge de neurones cérébraux par séquences reflétant les trajectoires suivies. Ces neurones élaborent ainsi des cartes mentales du monde physique. Les animaux mémorisent des trajets et utilisent ces souvenirs pour planifier leurs déplacements.

elles déchargeaient. Leur profil d'activité n'est devenu évident à nos yeux qu'en 2005, lorsque nous avons agrandi l'enceinte de l'expérience. Nous avons alors trouvé que les divers endroits où une cellule entorhinal déchargeait formaient les nœuds d'un réseau d'hexagones (plus précisément, un réseau triangulaire dessinant des hexagones). Autrement dit, lorsque l'animal passait par l'un des points du réseau, la

cellule, que nous avons nommée cellule de grille, déchargeait.

Les hexagones, qui recouvraient la totalité de l'enceinte, constituaient les unités individuelles d'un réseau ou d'une grille, un peu comme le réseau de carrés formé par les lignes de coordonnées sur une carte routière. Le profil de décharge suggérait que les cellules de grille, à la différence des cellules de lieu, fournissent