

de l'enceinte où elles déchargeaient formaient eux aussi une grille, mais ces cellules ne s'y activaient que lorsque le rat était face à une direction donnée. Ces cellules semblaient servir de boussole à l'animal ; leur suivi permettait de lire la direction, par rapport au milieu environnant, à laquelle l'animal faisait face à n'importe quel moment.

Quelques années plus tard, en 2008, nous avons découvert un autre type de cellules dans le cortex entorhinal. Ces « cellules de bordure » déchargeaient chaque fois que l'animal s'approchait d'un mur, d'un bord de l'enceinte ou d'une quelconque cloison. Ces cellules semblaient calculer à quelle distance d'une frontière se trouvait l'animal. Cette information pourrait être utilisée par des cellules de grille pour estimer de combien l'animal s'est éloigné du mur et pourrait aussi faire office de point de référence pour rappeler par la suite au rat où se trouvent les murs.

Enfin, en 2015, des cellules du cortex entorhinal d'un quatrième type sont entrées en scène. Elles réagissent spécifiquement à la vitesse de déplacement de l'animal, indépendamment de sa position ou de sa direction. Les rythmes de décharge de ces neurones augmentent proportionnellement à la vitesse de déplacement. Nous pouvions en effet établir à quelle vitesse se déplaçait un animal à un instant donné en observant les fréquences de décharge d'un tout petit nombre de « cellules de vitesse ». En combinaison avec les cellules de direction de la tête, les cellules de vitesse fourniraient ainsi aux cellules de grille des informations mises à jour en permanence sur le déplacement de l'animal (sa vitesse, sa direction et la distance qui le sépare de son point de départ).

Des cellules de grille aux cellules de lieu

Si nous avons découvert les cellules de grille, c'est parce que nous souhaitions mettre au jour les signaux qui permettent aux cellules de lieu de fournir aux mammifères une image interne de leur environnement. Nous savons désormais que, quand le cerveau tente de déterminer le trajet emprunté, les cellules de lieu intègrent

Au moins quatre types
de cellules
interviennent
dans le système
d'orientation

■ SUR LE WEB

Vidéo montrant l'activité d'une cellule de grille du cortex entorhinal et qui finit par dessiner un motif hexagonal : <https://www.youtube.com/watch?v=i9GiLBXWAHI>

les signaux provenant de différents types de cellules présentes dans le cortex entorhinal. Cependant, même ces processus ne nous apprennent pas tout sur la façon dont s'orientent les mammifères.

Initialement, nos travaux ont porté sur la partie centrale et médiane du cortex entorhinal. Les cellules de lieu peuvent aussi recevoir des signaux du cortex entorhinal latéral, qui relaie des données provenant de plusieurs systèmes sensoriels, notamment des informations relatives à l'odeur et à l'identité des objets. En intégrant les données en provenance des parties médianes et latérales du cortex entorhinal, les cellules de lieu interprètent les signaux venant de l'ensemble du cerveau.

L'interaction complexe des signaux arrivant dans l'hippocampe et la création de souvenirs spécifiques des lieux qui s'ensuit est encore en cours d'étude par notre équipe et d'autres, et ces recherches dureront sans doute de nombreuses années.

Des cartes changeantes

L'une des façons de commencer à comprendre comment les cartes spatiales associées au cortex entorhinal médian et à l'hippocampe se combinent pour aider l'animal à s'orienter est de se demander quelles sont les différences entre les cartes. John Kubie et Robert Muller, au centre médical Downstate, ont montré dans les années 1980 que les cartes établies par les cellules de lieu de l'hippocampe changent totalement quand l'animal se retrouve dans un nouvel environnement, même lorsque celui-ci ne diffère du précédent que par la couleur.

Des expériences ont été réalisées dans notre laboratoire avec des rats qui parcouraient jusqu'à onze enceintes dans une série de pièces différentes. Elles ont montré qu'en fait, chaque pièce engendre rapidement sa propre carte indépendante, étayant ainsi l'idée selon laquelle l'hippocampe forme des cartes spatiales faites sur mesure en fonction de l'environnement.

En revanche, les cartes forgées par le cortex entorhinal médian sont universelles. Les cellules de grille qui déchargent ensemble en un groupe particulier d'endroits, déchargent aussi en des positions

analogues sur la carte d'un autre environnement, comme si les lignes de latitude et de longitude de la première carte étaient transposées sur le nouveau décor. Il en est de même pour les cellules de bordures et celle de direction de la tête. Par exemple, la séquence de cellules qui se sont activées quand l'animal s'est dirigé vers le nord-est dans l'une des pièces de la cage se répète lorsque le rat avance dans cette même direction dans l'autre pièce. Le profil d'activité des cellules du cortex entorhinal est l'élément que le cerveau utilise pour naviguer dans les différents environnements.

Ces codes sont ensuite transmis du cortex entorhinal à l'hippocampe, où ils sont utilisés pour établir des cartes spécifiques d'un endroit donné. Du point de vue de l'évolution, l'élaboration de deux ensembles de cartes qui intègrent leurs informations pour guider les animaux semble constituer une solution économique pour un système d'orientation spatiale. Les réseaux que construit le cortex entorhinal médian pour mesurer la distance et la direction ne changent pas d'une pièce à l'autre. En revanche, les cellules de lieu de l'hippocampe créent des cartes particulières à chacune des pièces.

Plusieurs cartes locales

La compréhension du système neural de navigation reste un chantier ouvert. Presque toutes nos connaissances sur les cellules de lieu et de grille ont été acquises au moyen d'expériences où l'on enregistre l'activité électrique des neurones quand l'animal se déplace au hasard dans des environnements très artificiels, tels que des boîtes à fond plat et dépourvues de structures internes pouvant servir de points de repère.

Un tel environnement de laboratoire diffère considérablement des environnements naturels, qui changent en permanence et contiennent de nombreux objets tridimensionnels. Les cellules de lieu et les cellules de grille déchargent-elles de la même façon quand les animaux se trouvent dans le milieu naturel ?

Le système de navigation

est couplé à la mémoire et associe des souvenirs aux lieux visités par l'animal

Des expériences réalisées avec des labyrinthes complexes qui tentent d'imiter l'habitat naturel des animaux fournissent quelques indices. En 2009, nous avons enregistré le comportement de cellules de grille pendant que des animaux se déplaçaient dans un tel labyrinthe, où ils rencontraient un virage en épingle à cheveux à la fin de chaque allée, qui marquait le début du couloir suivant. L'étude a montré, comme prévu, que les endroits du labyrinthe où s'activaient les cellules de grille formaient des réseaux d'hexagones permettant de baliser le parcours dans une allée du labyrinthe. Mais chaque fois qu'un animal tournait pour emprunter l'allée suivante, une transition brutale avait lieu. Un motif de grille distinct se surimposait alors sur la nouvelle allée, presque comme si le rat entrait dans une pièce totalement différente.

Des travaux ultérieurs menés dans notre laboratoire ont montré que les cartes de grille se subdivisent également en cartes plus petites dans des environnements ouverts, si ces espaces sont suffisamment grands. Nous cherchons maintenant à comprendre comment ces cartes plus petites fusionnent pour former une carte intégrée d'une zone donnée.

Même ces expériences sont trop simplifiées, car les enceintes sont plates et horizontales. Des expériences réalisées dans

d'autres laboratoires, consistant à observer des chauves-souris en vol et des rats qui grimpent en divers endroits de leur cage, commencent à fournir quelques indices : les cellules de lieu et les cellules de direction de la tête semblent décharger en des endroits particuliers dans tout espace tridimensionnel, et il est très probable que les cellules de grille en fassent autant.

Le système de navigation de l'hippocampe apporte aux animaux bien plus qu'une simple aide pour aller d'un point A à un point B. Outre la réception de données sur la position, la distance et la direction envoyées par le cortex entorhinal médian, l'hippocampe enregistre ce qu'il y a en un endroit donné ainsi que les événements qui y surviennent. La carte spatiale créée par les cellules de lieu ne contient donc pas seulement des informations de positions, mais aussi des détails sur le vécu de l'animal à ces endroits, comme dans la conception de Tolman d'une carte cognitive.

Certaines de ces informations supplémentaires semblent provenir de neurones situés dans la partie latérale du cortex entorhinal. Des informations sur les objets fusionnent avec les positions de l'animal et sont mémorisées. Ce couplage entre lieu et mémoire rappelle une stratégie de mémorisation inventée par les Grecs et les Romains de l'Antiquité. La « méthode des *loci* » permet à une personne de mémoriser une liste d'objets en s'imaginant déposer chaque objet en un endroit précis le long d'un trajet bien connu dans un certain lieu, par exemple un paysage ou un bâtiment, ce qu'on appelle souvent un « palais de la mémoire ». Les participants à des concours de mémoire utilisent encore cette technique pour se souvenir de longues listes de nombres, lettres ou cartes à jouer.

Quand le cortex entorhinal décline

Le cortex entorhinal figure malheureusement parmi les premières régions à décliner chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer. La maladie y provoque la mort de cellules cérébrales et une réduction de sa taille est considérée comme un critère fiable d'identification des sujets à risque. La tendance à errer et à se perdre