

L'hippocampe et le code neural de la mémoire spatiale

Bruno Poucet, Alice Alvernhe, Vincent Hok, Sophie Renaudineau, Francesca Sargolini et Etienne Save

Laboratoire de Neurobiologie de la Cognition, UMR 6155 Université de Provence et Centre National de la Recherche Scientifique, Pôle 3C, Faculté de Saint-Charles, 3 place Victor Hugo, 13331 Marseille Cedex 03, France

Auteur correspondant : Bruno Poucet, bruno.poucet@univ-provence.fr

Reçu le 26 novembre 2009

Résumé – Les travaux sur les bases neurales de la mémoire spatiale suggèrent l'existence d'un réseau neuronal étendu dédié au codage de l'information spatiale et permettant l'orientation de l'organisme dans l'espace. Ce réseau inclut les cellules de lieu de l'hippocampe, les cellules d'orientation de la tête que l'on trouve dans différentes régions dont le post-subiculum, et les cellules grilles du cortex entorhinal. Certaines caractéristiques de l'activité des cellules de lieu ont été récemment mises en évidence et éclairent la contribution de l'hippocampe à la construction de la mémoire. Par exemple, la mémorisation d'un nouvel environnement repose sur un code de population dynamique dans lequel l'activité des neurones hippocampiques change brutalement pour adopter des états stables façonnés pendant l'apprentissage. Nous présentons ici une brève revue de certaines de ces propriétés émergentes pour montrer comment elles contraignent le code hippocampique de la mémoire.

Mots clés : Hippocampe / mémoire spatiale / cellules de lieu / code neural / systèmes dynamiques

Abstract – The hippocampus and the neural code of spatial memory.

Recent work on the neural substrate of spatial memory strongly suggests the existence of a neuronal network dedicated to the coding of spatial information and allowing the subject to orient in space. This network includes place cells of the hippocampus, head direction cells which are found in several brain regions and particularly the post-subiculum, and grid cells in the entorhinal cortex. Several recently discovered features of place cell activity shed light on how the hippocampus contributes to memory construction. For instance, learning a novel environment relies on a dynamic population code in which place cell activity suddenly changes towards stable states built during previous experience. We briefly review these properties to show how they constrain the hippocampal memory code.

Key words: Hippocampus / spatial memory / place cells / neural code / dynamical systems

Les recherches sur les bases neurales de la mémoire chez l'animal reposent sur un postulat fondamental. En l'absence de langage, seule l'étude approfondie du comportement permet d'accéder aux représentations internes construites par l'animal sur la base de ses expériences passées. Dans cette conception, c'est donc l'expression d'un comportement adapté aux circonstances particulières auxquelles fait face l'animal qui constitue la mesure de ce que l'animal a mémorisé. Il est clair, cependant, que la dynamique de la

mémorisation conduisant à l'expression du comportement contraint sérieusement la façon d'envisager les mécanismes sous-jacents. Ainsi il n'est pas équivalent de mesurer l'expression d'un comportement dont l'acquisition a requis des dizaines, voire des centaines d'essais, comme c'est souvent le cas dans les expériences de conditionnement, et celle d'un comportement acquis en un tout petit nombre d'essais, voire en un seul essai. En effet, seuls les comportements reposant sur l'acquisition rapide des informations sont en

mesure de fournir un modèle de mémoire ayant des propriétés de flexibilité qui caractérisent la mémoire humaine. On comprend donc que les travaux les plus récents ont tenté de s'appuyer sur des comportements spontanés ou s'inscrivant dans le répertoire comportemental naturel de l'animal pour permettre l'émergence d'une mémoire ayant de telles propriétés. Parmi ces modèles comportementaux, la transmission sociale de préférence de nourriture à long terme (Galef & Whiskin, 1995), la mémoire de la peur associée au contexte (Rudy *et al.*, 2004), ou la mémoire spatiale (Poucet, 1993) sont souvent mentionnées. Les mémoires formées dans chacun de ces cas ont pour point commun d'être rapidement construites, satisfaisant ainsi la condition nécessaire évoquée ci-dessus. Un autre point commun aux propriétés des mémoires impliquées dans ces comportements est que, dans chacun des cas, elles reposent sur l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe (Poucet & Benhamou, 1997; Anagnostaras *et al.*, 1999; Eichenbaum, 2000). Dans cet article, nous abordons certaines des propriétés fondamentales de ces mémoires rapidement acquises en nous appuyant sur le modèle de la mémoire spatiale. Les résultats récents concernant les cellules de lieu de l'hippocampe montrent que celles-ci fournissent un support neuronal à la mémoire spatiale de l'environnement. Le code neural de cette mémoire commence à être déchiffré et apporte un précieux éclairage sur la façon dont la mémoire en général, et plus particulièrement la mémoire des événements, est organisée dans le cerveau.

La mémoire spatiale : une brève histoire de l'évolution des concepts

La capacité de tout organisme à se repérer dans l'espace, à mémoriser les lieux importants et finalement à se déplacer de manière optimale dans son environnement repose sur sa mémoire spatiale. Cette mémoire confère à l'individu la capacité d'adapter son comportement non seulement en fonction des contraintes immédiates de l'environnement, mais également en fonction des changements passés et futurs qui peuvent y intervenir. La mémoire spatiale fournit donc un puissant mécanisme adaptatif, favorisant la survie des individus et des espèces. En raison de sa nature ubiquitaire, la mémoire spatiale fait aujourd'hui l'objet d'intenses recherches sur les processus cérébraux qui la sous-tendent et fournit un modèle de choix pour aborder, chez l'animal, des questions relatives aux bases neurales d'un grand nombre de processus cognitifs. Par exemple, la sélection des trajets qui repose sur la mise en jeu de la mémoire spatiale implique des pro-

cessus de contrôle exécutif (attention, planification, etc.) qui peuvent ainsi être étudiés chez l'animal.

Dès le début du XX^e siècle, les recherches sur l'apprentissage, qui reposent alors essentiellement sur l'utilisation de labyrinthes souvent complexes, démontrent l'aptitude du rat à trouver rapidement le chemin optimal. L'interprétation de l'époque, fortement influencée par les théories behavioristes qui considèrent l'animal comme une machine à établir des relations stimulus-réponse (S-R), considère cette performance comme résultant d'une chaîne d'actions automatiques en réaction à une séquence d'indices présents dans l'environnement. En 1948, Tolman introduit la notion de carte cognitive qui, adaptée au comportement du rat dans le labyrinthe, implique que l'animal construit et utilise, lors de ses déplacements, une représentation de l'espace. Cette représentation permet à l'animal de « connaître » à tout instant sa position dans le dispositif, et le chemin à suivre pour atteindre son but. L'hypothèse de Tolman attribue à l'animal une capacité représentationnelle dont les théories behavioristes font évidemment l'économie. Même si elle est controversée, l'hypothèse des cartes cognitives, en s'inscrivant dans une période qui va bientôt connaître une profonde évolution des outils technologiques à la base de l'exploration moderne du cerveau (et en particulier l'arrivée des premiers ordinateurs), ouvre ainsi l'accès à l'étude scientifique, chez l'animal, du fonctionnement cérébral associé aux « comportements intelligents », parmi lesquels ceux reposant sur la mémoire spatiale.

C'est dans ce contexte que la controverse soulevée par Tolman trouve son épilogue quand O'Keefe et Nadel publient leur ouvrage « *The hippocampus as a cognitive map* » (1978). Connu avant tout pour le rôle qu'il attribue à l'hippocampe dans la mémoire spatiale, cet ouvrage a le mérite d'intégrer la diversité des mécanismes d'apprentissage spatial, en dissociant en particulier les comportements reposant sur l'utilisation d'associations S-R de ceux reposant sur l'utilisation de représentations de l'environnement, autrement dit d'une mémoire spatiale. Ainsi, l'animal sélectionne la stratégie spatiale la plus appropriée en fonction de certains facteurs (disponibilité des repères spatiaux, expérience antérieure, motivation, etc.) et seuls des tests spécifiques permettent de déterminer la stratégie réellement utilisée. Trois ans plus tard, Richard Morris (1981) démontre que l'animal est effectivement capable de construire et d'utiliser une telle mémoire de l'environnement. Le dispositif expérimental dit « labyrinthe aquatique » est un bassin circulaire dans lequel se trouve, à un emplacement spécifique, une plateforme submergée et donc invisible. La tâche de l'animal, lorsqu'il est placé dans le bassin, est de localiser cette plate-forme (servant alors de refuge) sur la base des informations provenant de l'environnement

distant. Les trajets de l'animal montrent sans ambiguïté qu'il localise l'emplacement de la plate-forme à partir des seules informations environnementales et indépendamment de son point de départ. Ce résultat est difficile à interpréter sans avoir recours à l'hypothèse d'une mémoire spatiale de l'environnement, indiquant les positions respectives du point de départ et du but, et permettant de procéder au calcul du trajet optimal.

Les intégrateurs neuronaux de l'espace

Outre la clarification qu'apporte l'ouvrage de O'Keefe & Nadel (1978) quant à la nature des comportements spatiaux, la thèse principale qu'il défend concerne le substrat neuronal de la mémoire spatiale, qui serait constitué par l'hippocampe. Cette théorie s'appuie sur une découverte faite quelques années auparavant par O'Keefe & Dostrovsky (1971) qui avaient observé qu'un certain nombre de cellules de l'hippocampe enregistrées chez le rat se déplaçant librement présentent des bouffées soudaines de décharge électrique lorsque l'animal se trouve à certains emplacements de l'environnement. En étudiant de plus près les caractéristiques de cette décharge neuronale, ils établissent qu'elle ne dépend ni de l'orientation, ni de la trajectoire de l'animal, mais seulement du lieu où il se trouve. Chacun de ces neurones représente un endroit particulier de l'espace, d'où leur nom de « cellules de lieu », qui indique que leur décharge est essentiellement liée à la position de l'animal. L'hypothèse selon laquelle l'hippocampe serait le support neuronal de la mémoire spatiale est d'abord accueillie avec scepticisme par la communauté scientifique mais, en raison même de son côté provocateur et surtout de l'extraordinaire caractère intégrateur que semble présenter l'activité des cellules de lieu, finit par susciter l'intérêt de nombreux chercheurs qui se lancent alors dans des investigations approfondies sur les propriétés fonctionnelles de ces neurones.

En 1985, le groupe de Jim Ranck à New York découvre une autre population de neurones aux propriétés rigoureusement complémentaires de celles des cellules de lieu : les cellules d'orientation de la tête. Ces cellules ne sont actives que lorsque la tête de l'animal est orientée dans une direction spécifique, indépendamment de la position du rat dans son environnement. De même que les cellules de lieu ne sont pas de simples cellules sensorielles, les cellules d'orientation effectuent, elles aussi, une intégration complexe d'informations en provenance de plusieurs canaux sensoriels (Taube, 1998). La complémentarité des informations codées par les cellules de lieu et les cellules d'orientation est évidemment un argument majeur en

faveur de l'existence d'un réseau neuronal étendu dont la fonction serait intimement liée à la mémoire spatiale. À l'appui de cette hypothèse vient de plus s'ajouter l'observation répétée du fait que les lésions de l'hippocampe ou des structures cérébrales contenant les cellules d'orientation ont des effets comportementaux délétères sur la mémoire spatiale.

Enfin, une découverte fondamentale récente vient compléter le « bestiaire » des neurones à activité spatiale trouvés dans le cerveau. En 2005, une équipe norvégienne montre qu'il existe chez le rat une population de neurones aux propriétés fonctionnelles très particulières dans la région dorso-latérale du cortex entorhinal médian, une zone de convergence des informations sensorielles anatomiquement reliée à l'hippocampe (Hafting *et al.*, 2005). En enregistrant l'activité neuronale unitaire de cette région, on montre en effet que chaque neurone s'active pour plusieurs points de l'environnement parcouru par l'animal, répartis régulièrement dans l'espace, dessinant ainsi une sorte de grille. Cette grille dépend de repères externes mais aussi d'informations internes, générées par les mouvements de l'animal lui-même lors de ses déplacements. Les « cellules de grille » du cortex entorhinal fournissent donc un maillage de l'espace dans lequel se déplace l'animal (Hafting *et al.*, 2005). Certaines de ces cellules de grille codent même pour d'autres paramètres complémentaires, comme par exemple, la direction de la tête de l'animal (Sargolini *et al.*, 2006). Au total, les cellules de grille créent donc une sorte de matrice qui permet à l'animal de se situer précisément dans son environnement en fonction de certaines informations sensorielles qui arrivent au cortex entorhinal. Ce cadre de référence métrique serait utile pour expliquer l'activité des cellules de lieu de l'hippocampe et des cellules d'orientation des régions parahippocampiques, mais aussi pour rendre compte du fait que ces systèmes continuent à fonctionner même en l'absence de repères externes, par exemple lorsque le rat se déplace dans l'obscurité.

Il existe donc un réseau neuronal au sein duquel les informations spatiales de position et de direction jouent un rôle prépondérant et dont la fonction semble bien de permettre à l'organisme de se représenter l'espace pour y adapter ses comportements quotidiens et, en particulier, ses déplacements. Il est maintenant montré de façon convaincante que c'est sur la base des activités neuronales au sein de ce réseau que s'oriente l'animal. Ainsi, on peut souvent prédire son comportement spatial simplement en observant l'activité de ses cellules de lieu (Lenck-Santini *et al.*, 2001, 2002) ou de ses cellules d'orientation (Dudchenko & Taube, 1997). Mais au-delà de cette fonction, ce réseau cérébral aux propriétés très subtiles participerait à la mémorisation des expériences vécues en leur fournissant un cadre spatial.

Avancées récentes sur les propriétés des cellules de lieu de l'hippocampe

Les cellules de lieu de l'hippocampe possèdent des caractéristiques de décharge qui leur sont propres pour un environnement donné. À l'échelle de la population, le système des cellules de lieu a donc la capacité de coder de manière distincte des environnements différents. Ce processus de recodage (*remapping*) implique d'une part que le système soit doté de propriétés permettant la séparation des entrées sensorielles pour produire une sortie distincte pour chaque environnement (*pattern separation*), et d'autre part, que ces représentations puissent être stabilisées pour être évoquées de manière appropriée lorsque l'animal est réexposé à un environnement donné, y compris lorsque celui-ci est dégradé (*pattern completion*). Dans quelle mesure et par quels mécanismes les représentations hippocampiques de différents environnements sont-elles dépendantes les unes des autres ? C'est une des questions centrales qui ont intéressé plusieurs groupes de recherche.

Ainsi, certaines études récentes montrent que les représentations hippocampiques de différents environnements peuvent être évoquées même lorsque ces environnements sont physiquement connectés, laissant la liberté à l'animal de s'y déplacer librement. Dans cette expérience, l'activité des cellules de lieu est enregistrée alors que l'animal explore, de manière indépendante, deux environnements de forme différente. Les profils d'activité des cellules, clairement identifiables pour chaque environnement, sont maintenus même lorsque l'animal, lors d'une étape ultérieure, peut librement se déplacer entre ces deux environnements (figure 1A). Que se passe-t-il si l'on modifie alors l'un de ces environnements ? Comme attendu, l'activité des cellules dans la partie modifiée est complètement différente. Mais le résultat intéressant est que ce processus de recodage n'affecte que la partie du dispositif qui a été modifiée (figure 1B). En effet, l'activité des cellules dans la partie du dispositif inchangée n'est pas altérée. Ainsi, la représentation prise en charge par le système des cellules de lieu n'est pas holistique. Elle est principalement sous l'influence des données sensorielles issues de l'environnement immédiat. Elle ne serait donc utile que pour la navigation proche, et non pas pour la navigation lointaine, impliquant le déplacement entre des sphères d'environnement ne partageant aucun stimulus sensoriel en commun (Paz-Villagràn *et al.*, 2004 ; Poucet *et al.*, 2004).

Mais comment se développe l'activité différenciée dans chaque environnement ? Wills *et al.* (2005) ont enregistré l'activité des cellules de lieu dans deux dispositifs de forme différente, l'un carré et l'autre rond. Après avoir établi que les cellules avaient des propriétés distinctes pour chacun des deux

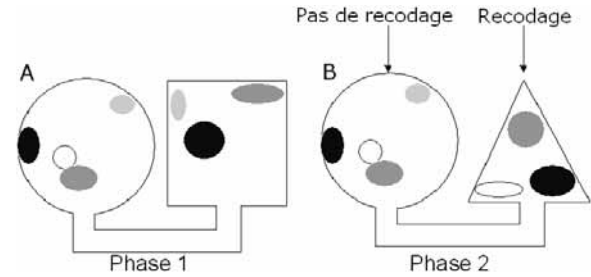


Fig. 1. Principe des expériences de recodage. Après avoir été enregistrées alors que l'animal explore le dispositif composite de gauche (phase 1), les cellules de lieu sont à nouveau enregistrées une fois que l'arène carrée a été remplacée par une arène triangulaire (phase 2). Ce changement provoque un recodage de l'activité unitaire des cellules de lieu uniquement dans la partie modifiée : les champs d'activité des cellules de lieu (symbolisés par des ellipses grises) sont complètement différents dans le triangle par rapport au carré. En revanche, ils restent inchangés dans le cercle, ceci en dépit de la possibilité pour l'animal de circuler librement entre les deux dispositifs.

environnements, ils exposent les animaux à des environnements de forme intermédiaire entre les deux formes apprises. Certaines de ces formes se rapprochaient plus du rond tandis que d'autres se rapprochaient plus du carré. Le but était de déterminer si, pour certaines de ces formes intermédiaires, le système des cellules de lieu adopterait un profil d'activité nouveau ou si au contraire il adopterait le profil d'activité évoqué par l'exposition aux formes bien apprises, celle du rond ou celle du carré.

Le résultat est tout à fait remarquable. En effet, non seulement les cellules de lieu adoptent initialement le profil d'activité caractéristique de la forme apprise se rapprochant le plus de la nouvelle forme à laquelle est exposée l'animal mais elles le font de manière flexible et globale. Autrement dit, c'est toute la population des cellules qui adopte l'un ou l'autre des deux profils d'activité. Par exemple, les cellules adoptent le profil d'activité observé dans le rond lorsque l'animal est exposé à un dodécagone tandis qu'elles adoptent le profil observé dans le carré lorsque l'animal est exposé à un octogone irrégulier dont la forme est proche du carré. Le changement entre les deux profils d'activité pour deux formes voisines, dont l'une serait plus proche du rond et l'autre plus proche du carré, est brutal et de type tout ou rien et concerne la population entière des neurones enregistrés. Au total, ces observations évoquent les propriétés d'un système dynamique non linéaire dans lequel les états d'activité des neurones hippocampiques seraient déterminés par des attracteurs (ou bassins d'attraction) formés par l'exposition répétée aux environnements initiaux (figure 2). Dès lors, l'apprentissage d'un nouvel environnement, et plus généralement

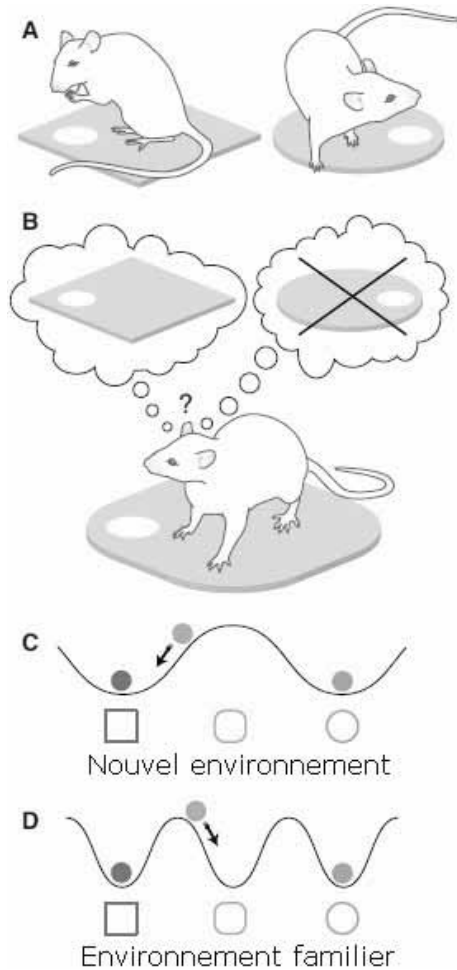


Fig. 2. Les cellules de lieu du rat exposé au carré ou au cercle évoquent des représentations distinctes (les champs d'activité symbolisés par les ellipses blanches) pour chacune des deux formes (A). Quand le rat est exposé à une forme intermédiaire (par exemple un octogone), toutes les cellules de lieu voient leur activité se modifier de manière simultanée pour adopter l'un des deux états d'activité appris, ici celui du carré (B). Les états d'activité des cellules de lieu sont sous le contrôle de mécanismes de type attracteur (C). Avec l'exposition répétée, de nouveaux attracteurs peuvent se développer de manière à représenter les nouvelles formes (D) (Poucet & Save, 2005 ; Will *et al.*, 2005).

de nouvelles informations, consisterait en fait à créer de nouveaux attracteurs, c'est-à-dire de nouveaux états stables du système (Poucet & Save, 2005).

Quels sont les mécanismes à la base de cette stabilisation ? On suppose depuis longtemps que les processus de communication synaptique jouent un rôle fondamental dans le frayage des réseaux susceptibles de permettre leur réactivation aux situations apprises. L'idée centrale est que le stockage mnésique nécessite des changements, dépendants de l'activité,

de l'expression de gènes et de protéines qui conduisent à des modifications durables par l'expérience de la force synaptique, de la connectivité et du fonctionnement des réseaux neuronaux. Une étape clé de ces mécanismes moléculaires est l'activation d'une classe de gènes immédiats précoces (IEGs) codant pour des facteurs de transcription inductibles : agissant comme des « commutateurs moléculaires », ils contrôlent l'activation de programmes génomiques des neurones, aboutissant au type de remodelage synaptique et de changements des propriétés des réseaux neuronaux requis pour l'expression de mémoires à long terme. Récemment, l'un de ces facteurs de transcription a été identifié (Jones *et al.*, 2001) et nous avons montré que son invalidation conduisait effectivement à une déstabilisation des champs d'activité pour les environnements nouvellement appris (Renaudineau *et al.*, 2009). Le rôle fonctionnel de ce facteur de transcription, *Zif268* (un membre de la famille *Egr*) a été étudié chez une souris chez laquelle ce gène précoce avait été invalidé. Les études comportementales et électrophysiologiques menées chez ces souris génétiquement modifiées suggèrent que *Zif268* joue un rôle crucial dans la plasticité synaptique (Jones *et al.*, 2001) et la mémoire à long terme (Bozon *et al.*, 2003). Notre objectif spécifique a été d'identifier comment ce gène contrôle les propriétés de décharge des neurones dans les circuits impliqués dans les formes de mémoire étudiées, à partir de l'analyse des propriétés des cellules de lieu de l'hippocampe. Les champs d'activité des cellules de lieu hippocampiques chez ces souris *Zif268* sont normaux et stables à long terme lorsque ces souris sont exposées à des environnements familiers (figure 3). De même, les champs d'activité sont stables lorsque la souris *Zif268* est réexposée après un court délai (1 h) à un environnement nouveau. En revanche, la stabilité des champs d'activité chez ces souris *Zif268* ne résiste pas pour des délais plus longs (24 h) pour un environnement nouvellement appris (Renaudineau *et al.*, 2009) (figure 3). Cette délétion génique affecte donc spécifiquement le souvenir à long terme de l'environnement. Le gène *Zif268* n'est cependant qu'un des nombreux acteurs participant au modelage synaptique nécessaire pour la stabilisation à long terme de la mémoire. Ainsi, d'autres études (e.g., McHugh *et al.*, 1996 ; Cho *et al.*, 1998 ; Rotenberg *et al.*, 2000) ont montré le rôle de toute une cascade moléculaire impliquant de nombreuses étapes mettant en jeu, en particulier, les récepteurs au glutamate de type NMDA (Nakazawa *et al.*, 2004). Néanmoins, et de façon plus générale, ce résultat illustre la participation de mécanismes moléculaires bien identifiés dans certains processus synaptiques et cellulaires directement en relation avec les activités mnésiques, faisant ainsi le lien entre le comportement et l'activité neuronale unitaire dans l'hippocampe.

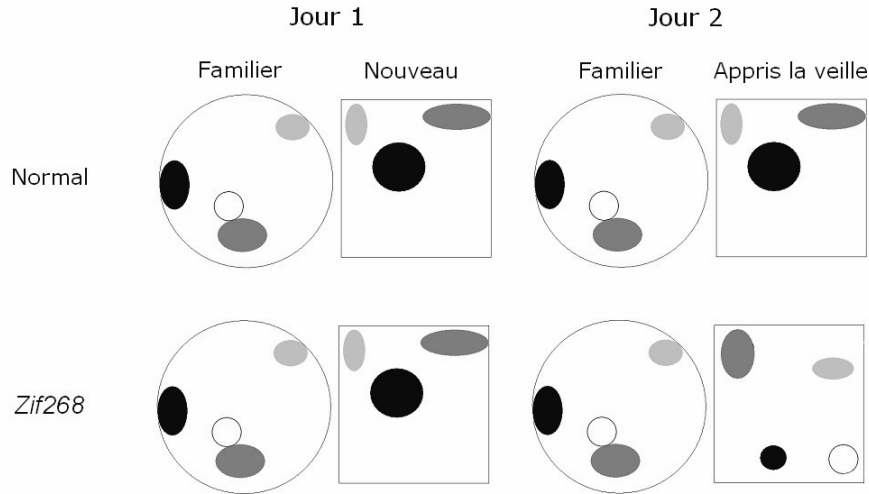


Fig. 3. Principe des expériences de recodage chez les souris génétiquement modifiées. Les souris normales et transgéniques (*Zif268*) sont entraînées pendant plusieurs semaines dans un dispositif de forme circulaire de sorte que celui-ci devient très familier pour les animaux. Après avoir été enregistrée dans ce dispositif, la même population de cellules de lieu est enregistrée alors que les souris explorent un environnement nouveau, de forme carrée. Ce changement provoque un recodage de l'activité unitaire des cellules de lieu qui se traduit par le fait que les cellules ont des champs d'activité (symbolisés par des ellipses grisées) différents dans le cercle et dans le carré. Les souris sont à nouveau testées 24 h plus tard dans l'environnement familier (cercle) et dans le nouvel environnement exploré la veille. Les champs d'activité des souris normales sont semblables entre les deux expositions au carré mais différents chez les souris *Zif268*, traduisant une mémorisation à long terme défectueuse.

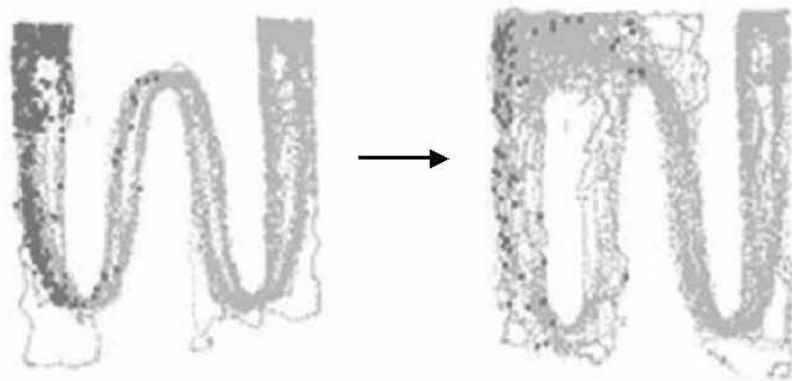


Fig. 4. Après avoir été enregistrées dans le labyrinthe montré sur la partie gauche de la figure, les cellules de lieu sont à nouveau enregistrées après le retrait d'une barrière, qui ouvre la possibilité à l'animal d'utiliser un raccourci. Ce changement provoque un recodage de l'activité unitaire des cellules de lieu enregistrées dans CA1 et CA3, dans la zone proche de la barrière retirée. Les points gris représentent les trajectoires successives de l'animal dans le labyrinthe ; les points rouges représentent la position de l'animal lorsque la cellule était active.

Activité hippocampique et comportement spatial

Une des prédictions fortes des modèles actuels du rôle fonctionnel des cellules de lieu de l'hippocampe est que l'information codée par leur activité reflète la mémoire de l'environnement utilisée par l'animal lors de ses comportements spatiaux. En particulier, l'activité du

réseau hippocampique refléterait les relations spatiales entre les lieux de l'environnement, c'est à dire la topologie de l'espace. Cette hypothèse est confortée par les résultats d'une étude récente dans laquelle l'activité des cellules de lieu était enregistrée alors que le rat effectuait des allers-retours dans un labyrinthe complexe en forme de W (figure 4). Une fois l'activité des cellules caractérisée, le labyrinthe était modifié par le retrait

d'une portion de paroi empêchant l'animal de faire un trajet direct entre deux branches ascendantes du W. Cette manipulation a eu deux effets. D'une part, les animaux modifient immédiatement leur comportement et abandonnent le chemin habituel pour utiliser le raccourci. D'autre part, une modification importante des champs d'activité est observée au voisinage de l'emplacement où l'animal doit emprunter le raccourci (figure 4). Cette observation confirme que les cellules de lieu codent non seulement l'emplacement courant de l'animal mais également les connexions de cet emplacement avec les lieux proches dans l'environnement (Alvernhe *et al.*, 2008). Cependant, une observation importante est que, si les modifications d'activité sont restreintes à cette zone pour les cellules enregistrées dans l'aire CA1, elles affectent l'ensemble des champs d'activité, quelles que soient leurs localisations dans le labyrinthe, pour les cellules enregistrées dans l'aire CA3. Cette plus grande sensibilité de l'aire CA3 aux changements environnementaux suggère que cette aire pourrait jouer un rôle dans la séparation de forme, en marge de son rôle bien documenté dans la complétion de forme (Alvernhe *et al.*, 2008).

L'existence de liens fonctionnels entre l'activité des cellules de lieu et la mémoire spatiale est démontrée de façon encore plus directe dans des expériences dont le principe est relativement simple : il consiste à supposer que si l'information spatiale codée par le système des cellules de lieu est importante pour induire le comportement, alors une perturbation de cette information devrait s'accompagner d'une perturbation comportementale. En enregistrant conjointement l'activité des cellules de lieu et le comportement de l'animal tandis que celui-ci résout une tâche de mémoire spatiale, on montre ainsi une diminution sélective de la performance comportementale lorsque le système des cellules de lieu fournit des informations fausses (autrement dit, indique une position erronée du but) (Lenck-Santini *et al.*, 2001, 2002). En poursuivant l'analyse du rôle fonctionnel des cellules de lieu dans le contrôle du comportement spatial, nous avons démontré en outre que, bien que les cellules de lieu présentent une activité spatiale primaire indépendante de la position du but de l'animal (leur champ d'activité), il existe une augmentation, tenue à l'échelle d'une cellule individuelle, mais importante à l'échelle de la population, de la décharge lorsque l'animal se trouve localisé à l'emplacement du but lors de la réalisation d'un comportement orienté (Hok *et al.*, 2007a, 2007b). Ainsi, dans une tâche de navigation continue (figure 5A), même si les cellules de lieu présentent des champs répartis de façon homogène dans l'arène d'enregistrement, un grand nombre d'entre elles présentent aussi de brèves bouffées d'activité lorsque l'animal est correctement positionné à l'emplacement du but

(figure 5B). Cette décharge secondaire pourrait fournir à d'autres structures cérébrales un signal robuste indiquant le positionnement correct à l'emplacement du but, voire une anticipation d'un événement proche dans le temps, l'obtention de la récompense. Cette activité n'est pas liée à une augmentation générale de l'excitabilité hippocampique. De plus on observe un maintien du rythme hippocampique en mode « thêta » (7–8 Hz) malgré l'absence de mouvement de l'animal (qui doit rester immobile pendant 2 sec consécutives pour déclencher la récompense), un résultat indiquant que l'animal est attentif aux événements extérieurs. Globalement, ces données confortent l'hypothèse de l'existence d'une relation fonctionnelle directe entre les informations traitées par le système des cellules de lieu hippocampiques et le comportement spatial.

Un mécanisme potentiel de la mise en mémoire : le « replay »

Une des particularités de l'hippocampe est de permettre l'encodage rapide des événements dans leur contexte spatio-temporel. En cela, l'hippocampe chez le rat a des propriétés qui évoquent un rôle possible dans la mémoire épisodique, dans laquelle les épisodes marquants vécus par l'individu et devant donc être conservés sont codés grâce à la capacité du cerveau d'y associer un contenu spatial et temporel (Tulving, 1983). Les résultats évoqués auparavant suggèrent que l'activité de population des cellules de lieu de l'hippocampe est apte à capturer des successions d'événements, autrement dit à traiter des séquences spatio-temporelles. Comment le cerveau extrait-il ces événements du flot permanent des informations qui le bombardent et comment les replace-t-il dans un contexte spatio-temporel cohérent ?

Les résultats de plusieurs études récentes montrent que le sommeil jouerait un rôle considérable dans la consolidation des informations récemment acquises, mais aussi que certaines périodes de repos durant la veille auraient un rôle complémentaire. Dans ces études, la séquence des cellules de lieu activées lors d'un trajet simple, linéaire, est enregistrée. Le rat se déplace sur une simple voie rectiligne pour trouver la nourriture placée à la fin de son parcours, ce qui permet d'enregistrer la séquence des cellules activées a-b-c-d s'il suit le circuit A-B-C-D. Un premier résultat remarquable est que, pendant le sommeil qui suit immédiatement cette expérience, les cellules de l'hippocampe rejouent la séquence a-b-c-d, correspondant à la séquence activées pendant l'éveil (Skaggs & McNaughton, 1996; Louie & Wilson, 2001). L'activité neuronale spontanée enregistrée est donc identique à celle enregistrée alors que le rat parcourait

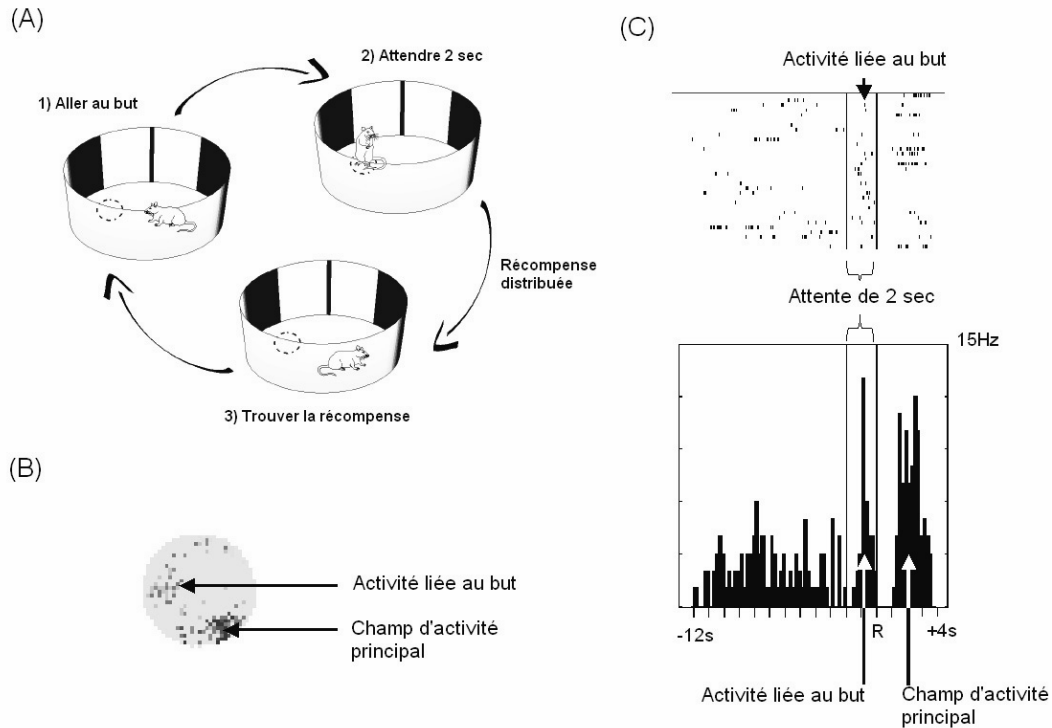


Fig. 5. Corrélats comportementaux de l'activité de l'hippocampe dans la tâche de navigation continue. (A) Dans la tâche de navigation continue, l'animal doit localiser un lieu particulier et donc réaliser un comportement de navigation s'appuyant sur sa mémoire spatiale, mais il doit aussi explorer l'environnement afin de récupérer sa récompense alimentaire, ce qui permet d'échantillonner l'activité des cellules dans l'ensemble du dispositif accessible à l'animal. (B) Carte d'activité spatiale d'une cellule de lieu de l'hippocampe. En marge de son champ d'activité principal (en bleu dans la partie sud de l'arène), la cellule décharge aussi à l'endroit du but. (C) Analyse temporelle de la même cellule montrant un pic d'activité au milieu de la période de 2 sec pendant laquelle l'animal est au but. L'activité de la cellule est représentée sous forme d'un *raster* dans lequel chaque ligne correspond à un essai et d'un histogramme (PETH) indiquant la période de 2 sec pendant laquelle le rat doit rester au but.

le trajet A-B-C-D à un détail près, qui est que la séquence activée pendant le sommeil est temporellement compressée et dure à peine quelques dizaines de millisecondes, même si elle correspondait à une période beaucoup plus longue dans la réalité (Nadasdy *et al.*, 1999). Un résultat encore plus surprenant peut éclairer le mécanisme par lequel cette réactivation spontanée pendant le sommeil renforce le souvenir du trajet parcouru et comment un lien est établi entre la récompense trouvée au bout du labyrinthe et le trajet qui y conduit. Dans cette étude, l'activité des neurones est enregistrée pendant la phase d'éveil alors que l'animal atteint son but après avoir parcouru la voie du labyrinthe (Foster & Wilson, 2006). En comparant l'activité des neurones au cours de l'exploration et lors des arrêts, on constate en effet que les mêmes neurones s'activent mais cette fois-ci dans l'ordre inverse (d-c-b-a) de la séquence parcourue (A-B-C-D), contrairement à ce qui est observé pendant le sommeil. La séquence des neurones activés lors de

la recherche de nourriture est donc rejouée à l'envers pendant l'éveil, et à l'endroit durant le sommeil. Ainsi, la séquence rejouée commence par l'élément associé à la récompense alimentaire : l'information qui lie la récompense à l'événement qui a conduit à cette récompense serait rétro-propagée dans les neurones activés lors de la séquence réelle, pour aboutir à l'élément initial (A), source de la récompense. Une telle rétro-propagation qui lie l'événement à sa source pourrait permettre l'apprentissage fondé sur des associations simples. Il est tout à fait probable que ces réactivations liées à l'encodage d'informations récemment acquises fassent, par ailleurs, intervenir de puissantes interactions entre l'hippocampe et certaines régions corticales. Par exemple, les activités du cortex préfrontal médian au cours de la réalisation d'une tâche spatiale sont synchronisées sur le rythme θ imposé par l'hippocampe (e.g., Jones & Wilson, 2005; Siapas *et al.*, 2005). De plus, certains groupes de neurones du cortex préfrontal, activés lors

de l'apprentissage, sont réactivés lors de l'épisode de sommeil lent qui suit (Peyrache *et al.*, 2009), et ces réactivations du cortex surviennent en même temps que des bouffées d'activité extrêmement brèves dans l'hippocampe, objectivant ainsi l'établissement d'un dialogue entre structures au travers de leur synchronisation.

Conclusion

Les données actuelles précisent donc certaines des propriétés fondamentales du code neural porté par l'activité unitaire des cellules de lieu de l'hippocampe chez le rat. Ces neurones codent des informations spatiales concernant à la fois la position de l'animal dans son environnement courant et la nature de cet environnement. Ce codage implique des mécanismes de plasticité synaptique qui stabilisent les apprentissages récemment acquis. À l'échelle de la population, les cellules de lieu se comportent comme un système dynamique oscillant entre une activité « *online* » codant de façon flexible différents types d'événements, et une activité « *offline* » au cours de laquelle sont rejouées les séquences spatio-temporelles récemment apprises. Peut-on retrouver chez l'Homme des résultats indiquant la mise en jeu de tels mécanismes ? Même si les recherches dans ce domaine sont encore balbutiantes, en raison de difficultés techniques bien compréhensibles, les méthodes modernes d'imagerie cérébrale fonctionnelle utilisées chez l'Homme ont permis de confirmer, de manière souvent spectaculaire, certaines des découvertes faites grâce aux enregistrements de l'activité neuronale unitaire chez l'animal (e.g., Maguire *et al.*, 2000). Ainsi, on observe des activations spécifiques de l'hippocampe chez des sujets lorsqu'ils doivent naviguer dans l'espace de façon imaginaire (e.g., Maguire *et al.*, 1997), ou encore résoudre des jeux d'orientation dans des environnements virtuels (Maguire *et al.*, 1998). Des résultats plus récents montrent même l'existence de neurones hippocampiques dont l'activité est dépendante de la position du sujet humain au sein d'un environnement virtuel (Ekstrom *et al.*, 2003). Ces résultats remarquables sont en accord parfait avec l'idée que l'hippocampe jouerait un rôle fondamental dans la mémoire spatiale chez de nombreuses espèces dont l'Homme. Chez ce dernier, il contribuerait également à la construction de la mémoire autobiographique de l'individu, en fournissant à chaque souvenir un cadre spatial permettant de le restituer avec précision. Certains chercheurs n'hésitent d'ailleurs pas à avancer une fonction comparable chez l'animal, et certains des travaux sur les corrélats électrophysiologiques des neurones de l'hippocampe se sont récemment réorientés de façon résolue dans cette perspective. Sans aller jusqu'à démontrer l'existence de neurones associés à la

mémoire de l'individu, il ne fait pas de doute que la genèse des signaux spatiaux dans le cerveau des mammifères continuera encore quelque temps à alimenter la communauté en découvertes toutes plus étonnantes les unes que les autres.

Remerciements

Ces recherches reposent sur la contribution de nombreux collaborateurs que nous tenons à remercier. Parmi eux, R. U. Muller (State University of New York, Brooklyn) et Pierre-Pascal Lenck-Santini (Neuroscience Center, Lebanon, New Hampshire) ont contribué de façon importante à certains des travaux mentionnés dans cette revue. Nous remercions aussi D. Paleressompouille pour le soutien technique apporté à ces recherches.

Références

- Alverne A., Van Cauter T., Save E., Poucet B., Different CA1 and CA3 representations of novel routes in a shortcut situation. *J Neurosci*, 2008, 28, 7324–7333.
- Anagnostaras S.G., Maren, S., Fanselow M.S., Temporally graded retrograde amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats: within-subjects examination. *J Neurosci*, 1999, 19, 1106–1114.
- Bozon B., Davis S., Laroche S., A requirement for the immediate early gene Zif268 in reconsolidation of recognition memory after retrieval. *Neuron*, 2003, 40, 695–701.
- Cho Y.H., Giese K.P., Tanila H., Silva A.J., Eichenbaum H., Abnormal hippocampal spatial representations in α CaMKII^{T286A} and CREB ^{α} Δ mice. *Science*, 1998, 279, 867–869.
- Dudchenko P., Taube J.S., Correlation between head direction cell activity and spatial behavior on a radial maze. *Behav Neurosci*, 1997, 111, 3–19.
- Ekstrom A.D., Kahana M.J., Caplan J.B., Fields T.A., Isham E.A., Newman E.L., Fried I., Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 2003, 425, 184–188.
- Hafting T., Fyhn M., Molden S., Moser M.-B., Moser, E.I., Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 2005, 436, 801–806.
- Hok V., Lenck-Santini, P.P., Roux S., Save E., Muller R.U., Poucet B., Goal-related activity in hippocampal place cells. *J Neurosci*, 2007a, 27, 472–482.
- Hok V., Lenck-Santini P.P., Save E., Gaussier P., Banquet J.P., Poucet B., A test of the time estimation hypothesis of place cell goal-related activity. *J Integ Neurosci*, 2007b, 6, 367–378.
- Eichenbaum H., A cortico-hippocampal system for declarative memory. *Nature Rev Neurosci*, 2000, 1, 41–50.
- Foster D.J., Wilson M.A., Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 2006, 440, 680–683.

- Galef B.G.Jr., Whiskin E.E., Learning socially to eat more of one food than of another. *J Comp Psychol*, 1995, 109, 99–101.
- Jones M.W., Errington M.L., French P.J., Fine A., Bliss T.V.P., Garel S., Charnay P., Bozon B., Laroche S., Davis S., A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and the consolidation of long-term memories. *Nature Neurosci*, 2001, 4, 289–296.
- Jones M.W., Wilson M.A., Theta rhythms coordinate hippocampo-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biol*, 2005, 3, 2187–2199.
- Lenck-Santini P.P., Muller R.U., Save E., Poucet B., Relationships between place cell firing fields and navigational decisions by rats. *J Neurosci*, 2002, 22, 9035–9047.
- Lenck-Santini P.P., Save E., Poucet B., Evidence for a relationship between place-cell spatial firing and spatial memory performance. *Hippocampus*, 2001, 11, 377–390.
- Louie K., Wilson M.A., Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 2001, 29, 145–156.
- Maguire E.A., Burgess N., Donnett J.G., Frackowiak R.S.J., Frith C.D., O'Keefe J., Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science*, 1998, 280, 921–924.
- Maguire E.A., Frackowiak R.S.J., Frith C.D., Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci*, 1997, 17, 7103–7110.
- Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S., Good C.D., Ashburner J., Frackowiak R.S.J., Frith C.D., Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 4398–4403.
- McHugh T.J., Blum K.L., Tsien J.Z., Tonegawa S., Wilson M.A., Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*, 1996, 87, 1339–1349.
- Morris R.G.M., Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv*, 1981, 12, 239–260.
- Nadasdy Z., Hirase H., Czurko A., Csicsvari J., Buzsaki G., Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci*, 1999, 19, 9497–9507.
- Nakazawa K., McHugh T.J., Wilson M.A., Tonegawa S., NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5, 361–372.
- O'Keefe J., Dostrovsky J., The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Res.*, 2004, 34, 171–175.
- O'Keefe J., Nadel L., *Hippocampus as a Cognitive Map*, 1978, Clarendon, Oxford, 570 pp.
- Paz-Villagrán V., Save E., Poucet B., Independent coding of connected environments by place cells. *Eur J Neurosci*, 2004, 20, 1379–1390.
- Peyrache A., Khamassi M., Benchenane K., Wiener S.I., Battaglia F.P., Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nature Neurosci*, 2009, 12, 919–26.
- Poucet B., Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychol Rev*, 1993, 100, 163–182.
- Poucet B., Benhamou S., The neuropsychology of spatial cognition in the rat. *Crit Rev Neurobiol*, 1997, 11, 101–120.
- Poucet B., Lenck-Santini P.P., Hok V., Save E., Banquet J.P., Gaussier P., Muller R.U., Spatial navigation and hippocampal place cell firing: the problem of goal encoding. *Rev Neurosci*, 2004, 15, 89–107.
- Poucet B., Save E., Attractors in memory (perspective). *Science*, 2005, 308, 799–800.
- Ranck J.B.Jr., Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats. In Buzsaki G., Vanderwolf C.H. (Eds.), *Electrical activity of the archicortex*, 2005, Akademia Kiado, Budapest, 217–220.
- Renaudineau S., Poucet B., Laroche S., Davis S., Save E., Impaired long term stability of CA1 place cell representation in mice lacking the transcription factor Zif268/egr1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 11771–11775.
- Rotenberg A., Abel T., Hawkins R.D., Kandel E.R., Muller R.U., Parallel instabilities of long-term potentiation, place cells, and learning caused by decreased protein kinase A activity. *J Neurosci*, 2000, 20, 8096–8102.
- Rudy J.W., Huff N.C., Matus-Amat P., Understanding contextual fear conditioning: insights from a two-process model. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 28, 675–685.
- Sargolini F., Fyhn M., Hafting T., McNaughton B.L., Witter M., Moser M.-B., Moser E.I., Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science*, 2006, 312, 758–762.
- Siapas A.G., Lubenov, E.V., Wilson, M.A., Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 2005, 46, 141–151.
- Skaggs W.E., McNaughton B.L., Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, 1996, 271, 1870–1873.
- Taube J.S., Head direction cells and the neurophysiological basis for a sense of direction. *Prog Neurobiol*, 1998, 55, 225–256.
- Tolman E.C., Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev*, 1948, 55, 189–208.
- Tulving E., *Elements of episodic memory*, 1983, Clarendon Press, Oxford, 351 pp.
- Wills T.J., Lever C., Cacucci F., Burgess N., O'Keefe, J., Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment. *Science*, 2005, 308, 873–876.