

Sidney I. Wiener\*, Laure Rondi-Reig et Michaël B. Zugaro

**Comprendre les fonctions cognitives grâce à  
l'enregistrement de l'activité neurale et l'analyse  
comportementale chez le rat libre de ses  
mouvements : les bases physiologiques des  
représentations internes de la topographie de  
l'environnement**

L'étude des fonctions cognitives peut désormais être réalisée grâce à l'analyse de l'activité de neurones chez l'animal libre de ses mouvements, par exemple en train de réaliser des tâches comportementales complexes. Certaines de ces études ciblent des neurones dans des structures du cerveau impliquées dans l'apprentissage, la mémoire, la planification et la prise de décision. Cet article s'intéresse tout particulièrement aux neurones qui déchargent de manière sélective lorsque l'animal occupe un lieu particulier de l'environnement (cellules dites « de lieu ») ou oriente sa tête dans une direction particulière (cellules dites « de direction de la tête »). Ces types d'activité cellulaire correspondent à des représentations internes plutôt qu'à de simples réponses sensorielles aux indices de l'environnement. Après une introduction concernant les bases théoriques et techniques, des exemples d'expériences spécifiques seront présentés, mettant ainsi en évidence comment ces systèmes modèles peuvent permettre de répondre aux questions qui intéressent les sciences cognitives.

Mots-clés: Comportement, enregistrements de l'activité de neurones, représentations spatiales, cadres de références, système limbique

**Understanding cognitive functions by recording neural activity and behavioural analysis in the freely moving rat : the physiological bases of internal representations of the topography of the environment.** The underlying basis of cognitive functions can be studied by recording neuronal activity in freely moving animals, for example, as they perform complex behavioral tasks. Some such studies focus on brain structures implicated in learning, memory, planning and decision-making. This

---

\* CNRS-Collège de France, Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, 11 pl. Marcelin Berthelot, 75231 Paris CEDEX 05  
Pour correspondances contacter : S. Wiener (mél : [sidney.wiener@college-de-france.fr](mailto:sidney.wiener@college-de-france.fr))

review will concentrate on 'place cells', neurons that fire selectively as the animal occupies particular unique locations in the environment, or 'head direction cells', each selective for a particular head orientation. These cell activity profiles correspond to internal representations rather than simple sensory responses to individual environmental cues. After an Introduction to the theoretical principles and the methodology, examples of typical experiments will be presented, demonstrating how these model systems can be used to answer questions of cognitive science.

Key words: Behavior, neuronal activity recordings, spatial representations, reference frames, limbic system

Le cerveau de l'homme est composé de plus de 100 milliards de neurones qui communiquent entre eux grâce à des signaux électriques et chimiques. Nos expériences consistent à réaliser simultanément des enregistrements électrophysiologiques et comportementaux chez des rats libres de leurs mouvements et soumis à des épreuves de discrimination et d'orientation spatiale. De cette façon, nous cherchons à comprendre les relations entre des processus cognitifs ou émotionnels manifestés par les comportements de l'animal et l'activation électrophysiologique (potentiels d'action) de cellules individuelles ou d'ensembles de neurones. Le but principal de cette revue est de présenter certains des outils neurophysiologiques disponibles pour comprendre comment le cerveau réalise des fonctions cognitives. Nous nous attacherons tout particulièrement à décrire les types d'informations que les enregistrements électrophysiologiques unitaires peuvent ou ne peuvent pas apporter à ce sujet.

#### **BASES THEORIQUES DE CETTE METHODE EXPERIMENTALE**

Mieux comprendre des processus cognitifs à partir de patterns d'activité de neurones est une tâche particulièrement difficile pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'activité d'un neurone donné peut varier énormément en fonction du comportement de l'animal. Ensuite, chez l'animal libre de ses mouvements, il n'est pas évident de savoir quels aspects du comportement de l'animal sont associés à l'activité neurale enregistrée. Enfin, alors qu'il est relativement facile de déterminer de telles corrélations lorsqu'on enregistre des neurones sensoriels ou moteurs, la tâche devient plus ardue lorsqu'il s'agit de neurones se trouvant à de multiples synapses de distance de l'épithélium sensoriel ou des muscles. Toutes ces difficultés doivent amener l'électrophysiologiste/comportementaliste à planifier ses expériences avec rigueur. Il est ainsi nécessaire de définir clairement 1) quels processus cognitifs on souhaite étudier, 2) quelle tâche comportementale va activer au mieux ces processus, 3) quelles aires du cerveau sont vraisemblablement impliquées dans ces processus.

## PLANIFICATION DES EXPERIENCES ET INTERPRETATION DES RESULTATS

L'expérimentateur est dans la situation privilégiée d'avoir à sa disposition à la fois le comportement de l'animal et l'activité cellulaire des neurones, ce qui lui permet de déduire des corrélations entre les deux. Ceci nous amène à nous interroger non seulement sur la façon dont l'activité neurale est corrélée aux comportements mais également sur la façon dont cette activité peut avoir une influence sur le comportement et les fonctions cognitives sous-jacentes (à travers leur influence sur d'autres neurones du circuit). Les enregistrements de plusieurs neurones au sein d'une même structure du cerveau permettent une meilleure compréhension de l'intégralité des informations codées par l'ensemble. La synchronisation de décharges de neurones, entre eux ou avec des rythmes à plus grande échelle, peut ainsi être mise en évidence. Il s'agit donc d'une approche "intégracionniste" plutôt que réductionniste.

Lorsqu'on planifie des études conjointes de comportements et d'électrophysiologie, il est important d'explicitier les bases théoriques directrices avec une terminologie clairement définie. Ceci nous amène à formuler des hypothèses susceptibles d'être testées expérimentalement. La plupart des termes encore utilisés en psychologie pour décrire des processus mentaux proviennent historiquement d'époques dominées par la psychologie introspective et la philosophie. Par exemple "la" mémoire était à l'époque considérée comme une entité (ou deux), mais on sait aujourd'hui qu'il existe plusieurs formes de mémoires, médiées par différents regroupements de structures du cerveau. Nous devons être prêts à réviser notre terminologie pour décrire des processus cognitifs fondamentaux afin de rester cohérent avec les mécanismes que le cerveau emploie pour des communications intercellulaires.

L'analyse des données met en évidence des corrélations entre l'activité cellulaire et les paramètres comportementaux associés à la tâche. Par exemple, l'activité neurale peut être synchronisée avec des présentations de stimuli ou corrélée avec différents paramètres comportementaux, mais elle peut également varier avec la position et l'orientation de la tête de l'animal. Afin d'obtenir suffisamment de données pour réaliser une analyse statistique significative, il est nécessaire d'enregistrer plusieurs fois le même comportement. Pour que l'animal réalise un comportement de manière régulière, il est souvent nécessaire de beaucoup l'entraîner, voire de le surentraîner. C'est pourquoi il est assez difficile de corréliser une activité neurale avec un apprentissage qui se produit rapidement. Qui plus est l'apprentissage peut être accompagné de comportements erratiques qui peuvent également avoir des corrélations électrophysiologiques difficiles à interpréter.

Lorsqu'on interprète les données, il faut toujours garder à l'esprit les limites de la technique et se poser la question suivante : est-ce que les décharges neurales enregistrées participent effectivement à

l'élaboration du comportement actuel ? L'observation de décharges neurales au moment où l'animal effectue une tâche comportementale nous montre au moins que cette information est présente au niveau des cellules ou des assemblées de cellules enregistrées. L'information en question est donc disponible pour le comportement en cours et pour des processus plus élaborés, comme par exemple l'apprentissage. Mais ceci ne signifie pas pour autant que cette information soit utilisée pour élaborer les comportements en cours.

Les corrélats comportementaux de l'activation de neurones, comme l'orientation de la tête ou la position de l'animal, peuvent donc fournir des informations sur l'identité des composants élémentaires impliqués dans les fonctions cognitives. Ceci est particulièrement intéressant si les enregistrements sont faits alors que les animaux sont en train de résoudre des tâches qui dépendent de ces fonctions cognitives (c'est-à-dire activant en principe par ce biais les circuits neuraux appropriés).

#### **ENREGISTREMENTS SIMULTANES DANS DEUX STRUCTURES**

L'étude de l'activité neurale au sein d'une seule structure du cerveau n'est probablement pas suffisante pour comprendre sa contribution fonctionnelle. Au contraire, nous devons considérer chaque structure dans le contexte des circuits neuraux auxquels elle participe. Comment les neurones transforment-ils des signaux électrochimiques (caractérisés par des fréquences et par une distribution d'excitation et d'inhibition le long de l'arbre dendritique et du soma) en réponses simples et appropriées ? Afin de tenir compte de ce point, nous considérons que chaque partie du cerveau transforme des signaux qui convergent vers elle afin de faire évoluer un signal qui va ensuite aller vers d'autres aires du cerveau. Afin de comprendre la nature de ces transformations, nous pouvons enregistrer simultanément et comparer l'activité neurale dans deux structures appartenant à un même réseau neural. Nous pouvons également comparer l'activité de deux régions susceptibles d'avoir des fonctions complémentaires, et ainsi déterminer comment elles interagissent et comment elles s'intègrent dans un ensemble.

#### **MODELE UTILISE : LE RAT LIBRE DE SES MOUVEMENTS**

Beaucoup d'études ne peuvent pas être effectuées sur l'homme pour des raisons éthiques. De ce fait, on ne peut étudier que les processus cognitifs et émotionnels qui peuvent être inférés d'observations comportementales chez l'animal. Les rats sont choisis pour leurs excellentes capacités de navigation spatiale, et sont généralement considérés comme de bons modèles pour l'espèce humaine du moins pour certaines fonctions neuropsychologiques. Il existe pour cette espèce un excellent corpus de connaissances tant en matière de psychologie expérimentale que de neurophysiologie des comportements d'orientation spatiale. En effet, bien que les rats n'aient pas de capacités d'expression verbale, ils peuvent néanmoins révéler leurs connaissances spatiales par leurs performances

comportementales. Par ailleurs, les rats peuvent être aisément motivés à effectuer des tâches comportementales sans être gênés par le port d'électrodes. Nous utilisons des animaux qui se déplacent librement, auxquels nous n'administrons aucune substance pharmacologique, afin de préserver une activité neurale le plus naturelle possible. En effet, tout produit utilisé pour anesthésier ou tranquiliser les animaux sous contention risque d'interférer avec les fonctions cognitives. L'absence de contention favorise également le fonctionnement normal du cerveau. Dans nos expériences, les tâches comportementales sont automatisées et pilotées par ordinateur. Les stimuli expérimentaux sont déclenchés par des détecteurs électroniques et enregistrés à l'aide d'un système de détection vidéo; ceci élimine l'intervention de l'expérimentateur humain qui peut parfois constituer un stimulus non désirable.

#### **ETUDE DE LA NAVIGATION**

Dans les études de la cognition spatiale, il s'agit d'identifier et de décrire les mécanismes neuraux impliqués dans les comportements d'orientation et de navigation, mécanismes qui comprennent la planification, l'apprentissage et la mémorisation des informations spatiales nécessaires à la navigation. Le terme de « navigation » est utilisé ici pour désigner tous les comportements qui permettent le suivi d'un trajet même en l'absence d'un but visible aussi bien que les déplacements orientés vers un but dans tout environnement terrestre ou marin. La navigation spatiale représente une faculté vitale pour tout animal, lui permettant d'éviter les dangers, de trouver sa nourriture et d'établir des interactions sociales. Il est donc probable que les structures cérébrales impliquées dans ces fonctions soient apparues tôt dans l'évolution phylogénétique de nombreuses espèces, et conservent donc des caractéristiques similaires.

Le traitement de l'information spatiale nécessite l'intégration d'informations multisensorielles et peut influencer l'exécution d'une grande variété de mouvements. Ces processus fournissent à l'expérimentateur de nombreux paramètres mesurables et permettent à la fois d'exclure les effets strictement sensoriels ou moteurs intervenant dans l'activation neurale et d'isoler ainsi l'activité neurale corrélée à une fonction cognitive. Avant d'examiner les bases neurales de l'orientation spatiale, nous allons rappeler certains concepts fondamentaux.

#### **BASES THEORIQUES DE L'ORIENTATION SPATIALE**

*Référentiels.* Afin de comprendre les informations spatiales véhiculées par les différents types de signaux sensoriels et moteurs, nous devons d'abord définir le concept de référentiel. Les référentiels sont des systèmes topographiques utilisés comme bases pour les calculs de position, d'orientation et de mouvement d'objets extérieurs et de son propre corps dans l'espace.

Les référentiels centrés sur le corps (dits « égocentriques ») sont utilisés pour s'orienter par rapport à la position d'une partie du corps,

ou même une prothèse (comme le canne d'un aveugle). L'orientation verticale de la tête constitue la base du référentiel égocentrique utilisé plus souvent pour qu'un sujet détermine sa position et son orientation dans l'espace afin de guider ses déplacements. Les informations gravitaires orientent les axes de référence (haut/bas, gauche/droite) par rapport auxquels les influx multisensoriels sont intégrés, les programmes moteurs sont orientés et la représentation de l'espace est organisée. La gravité joue un rôle important pour des référentiels égocentriques car les forces exercées et les programmes moteurs mis en jeu dans les déplacements dans le plan horizontal sont, en effet, différents de ceux s'opposant ou s'associant à la gravité (mouvements vers le haut ou vers le bas). Puisque les contraintes mécaniques dues à la gravité sont également un facteur déterminant dans la structure de la plupart des environnements, la distinction entre la verticale et l'horizontale est fondamentale pour guider les déplacements. Ainsi paradoxalement, le cadre de référence égocentrique dépend d'influences externes telles que le vecteur de gravité et la perception de l'horizon.

Le cadre de référence allocentrique dépend des indices de l'environnement et non de la position de l'observateur. Un indice unique visuellement symétrique donne une information ambiguë pour s'orienter, alors que la configuration formée par plusieurs indices peut être mieux exploitée comme repère (Collett, Cartwright, et Smith, 1986).

Le choix d'utiliser des référentiels égocentriques ou allocentriques doit dépendre de l'importance des repères et de la proximité des buts. Par exemple, quand les repères deviennent ambigus, la navigation reste toujours possible puisque les signaux moteurs et inertiels (et gravitaires) restent toujours disponibles. Plusieurs référentiels et stratégies différents peuvent donc être utilisés pour résoudre un problème dans la vie courante.

#### STRATEGIES DE NAVIGATION

Les différents modèles de la navigation peuvent être regroupés et organisés selon quatre stratégies de navigation (Trullier, Wiener, Berthoz, et Meyer, 1997) :

*Approche d'un objet perçu.* Il peut s'agir par exemple de se déplacer de telle sorte que la taille perçue de l'objet à atteindre grandisse ou que le son émis par l'objet à atteindre paraisse plus fort.

*Guidage par amers.* Pour trouver un objet, l'animal peut utiliser la distribution spatiale d'un certain nombre d'objets saillants et stables (dits amers) dans l'environnement. Quand l'animal arrive au but (par exploration) il doit mémoriser la configuration des amers autour de lui. Pour y revenir, il doit essayer de se déplacer afin de reproduire cette perception.

Ces deux premières stratégies ne concernent que la navigation locale – le but ou les amers doivent se trouver dans le champ de perception de l'animal.

*Action associée à la reconnaissance d'un lieu.* Il faut d'abord définir un lieu : « ensemble des positions à partir desquelles l'animal perçoit les indices spatiaux de façon similaire ». Suite à une exploration antérieure, cette stratégie permet à l'animal d'associer à un lieu la direction à suivre pour atteindre un but donné. En résumé, il faut : (i) reconnaître le lieu actuel, (ii) retrouver la direction vers le but qui y a été associé, et (iii) s'orienter et se déplacer dans cette direction. Notez qu'il y a une étape cognitive intermédiaire entre la perception et la décision motrice – la reconnaissance d'un lieu.

*Navigation topologique.* Il faut d'abord définir une route comme une succession de lieux liés par des directions à suivre et par des informations concernant des lieux suivants (voir Fig. 1). A chaque but peuvent être associées un certain nombre de routes connues. Mais l'ensemble de ces routes ne constituent à proprement parler qu'une liste de routes. Si la liste de routes est fusionnée (Figure 1), ceci va donner une représentation topologique flexible et robuste qui est indépendante du but à atteindre. Une représentation topologique est mathématiquement équivalente à un graphe dont les nœuds correspondent à des lieux et dont les liens correspondent à la propriété de proximité (voir Figure 1). Ainsi deux nœuds du graphe sont-ils reliés si l'animal a trouvé un chemin direct pour aller du lieu représenté par le premier nœud au lieu représenté par le deuxième nœud. La stratégie de navigation topologique se décompose en trois étapes : 1) reconnaître le lieu où l'animal se trouve, 2) retrouver le nœud correspondant dans le graphe, 3) rechercher la séquence de nœuds (lieux) à traverser pour relier le nœud de départ au nœud représentant le but. La route ainsi définie est la séquence de nœuds précédemment visités. L'utilisation de la stratégie de navigation topologique peut expliquer d'une manière plus simple et plus directe les résultats de certaines expériences comportementales qui ont été interprétées comme preuves de l'existence dans le cerveau d'une carte cognitive représentant les relations métriques entre les nœuds. Nous considérons qu'une telle carte cognitive métrique n'est ni rentable ni pratique (et donc peu probable) pour des systèmes biologiques, étant donné ses exigences énormes en mémoire et en capacités de computation.

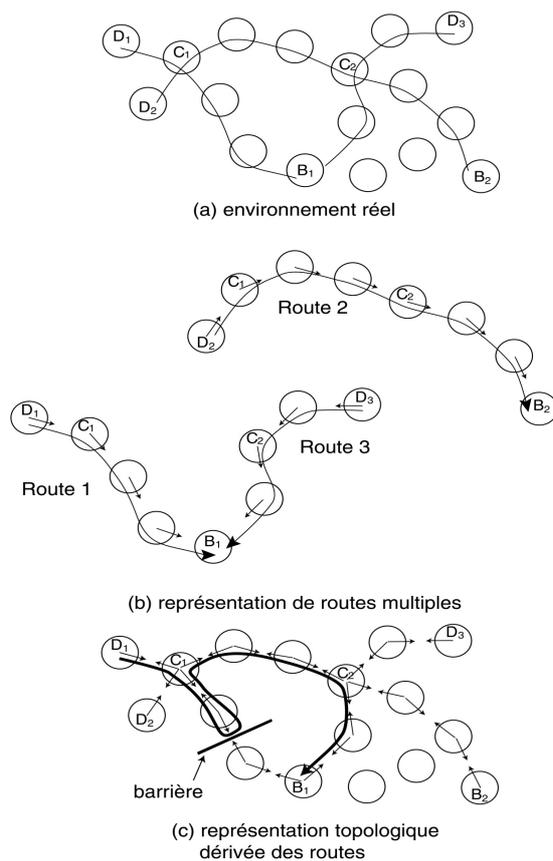


Figure 1. Navigation topologique.

a) Un environnement composé des plusieurs lieux adjacents (cercles), avec certaines des routes possibles (traits). b) Associer une action à chaque lieu permet d'établir un ensemble de routes indépendantes pour atteindre un but. Dans ce système de navigation on apprend des paires lieu – direction vers un but donné. Par exemple, dans la route 1, le lieu C1 est associé à la flèche pour aller au but B1, et dans la route 2, une autre flèche sert pour aller au but B2. Certaines routes peuvent se croiser, mais cette information n'est pas prise en compte. L'animal est capable d'aller de D1 à B1 (route 1), de D2 à B2 (route 2), et de D3 à B1 (route 3). Mais si l'animal doit aller de D1 à B1 et si une barrière (barre en c) apparaît en route, ceci provoque un échec. c) Dans la représentation topologique du même environnement, les lieux sont interconnectés ; les doubles flèches indiquent qu'il existe un chemin bidirectionnel entre des lieux adjacents. Dans le cas de l'obstacle sur la voie de D1 à B1, le navigateur peut revenir en arrière jusqu'en C1, puis emprunter le chemin jusqu'en C2 et rejoindre la route qui mène à B1. (adapté de Trullier, Wiener, Berthoz, et Meyer, 1997)

Une idée principale à retenir de cette classification est le fait que plusieurs stratégies sont possibles – elles nécessitent des ressources différentes (parfois une représentation spatiale interne) et peuvent être combinées. Par exemple, pour réaliser de longs déplacements, les repères de l'environnement sont utilisés en premier comme points de référence. Dans le plus simple des cas, un seul endroit sert de point de référence. Ce peut être un nid, une maison ou d'autres points de départ. Chaque fois que le sujet bouge, la distance et la direction de son déplacement peuvent être calculées par intégration des signaux vestibulaires et proprioceptifs produits par le déplacement lui-même aussi bien que par les signaux visuels issus de l'environnement. Le résultat est un vecteur (c'est-à-dire une distance et une direction associée) s'étendant du point de référence jusqu'à la position actuelle du sujet ; le vecteur de sens inverse indique le trajet de retour. Ce vecteur serait sans doute mémorisé, et les déplacements suivants ajoutés vecteur par vecteur (voir par exemple Wiener et Berthoz, 1993). Ce calcul du vecteur de retour, effectué à partir de la combinaison des informations de déplacement linéaire et de rotation, est appelé « intégration du trajet » (Mittelstaedt et Mittelstaedt, 1980).

Parce que les erreurs s'accumulent au fil des déplacements, des trajets longs (dans le noir, distances d'environ 10 fois la longueur du corps selon Mittelstaedt) nécessiteront de fréquentes recalibrations de position. Une solution à ce problème est d'utiliser un repère de l'environnement comme référence supplémentaire. Ainsi, les longs trajets pourront-ils être mémorisés comme successions de trajectoires situées entre différents points de repères. Une liste de vecteurs de retour aux repères successifs pourrait alors être substituée au vecteur de retour unique de l'intégration de trajet classique. Ceci fournit une quantité suffisante d'informations au sujet pour qu'il revienne à son point de départ. Afin de reprendre une fois de plus le même trajet, la direction de la tête lors du départ initial doit être bien définie. Le sujet peut alors se souvenir des distances entre toutes les paires successives de points de repère et des changements de direction successifs qui ont été mémorisés lors de la première exploration.

#### **EMERGENCE DE REPRESENTATIONS INVARIANTES**

Les représentations invariantes sont des représentations largement indépendantes des entrées sensorielles spécifiques (par exemple, du niveau de luminosité). La construction de représentations invariantes apporte robustesse et souplesse aux comportements par rapport à un environnement qui change de propriétés et d'apparence de façon imprévisible. De telles représentations bénéficient d'une fusion d'informations de natures diverses, puisque l'intégration des différents signaux sensoriels donne des informations plus riches qu'une modalité seule. La combinaison des informations sensorielles et motrices permet d'obtenir encore plus de souplesse et de fiabilité face aux changements de l'environnement. Ceci donne lieu à des représentations qui sont moins sensibles au bruit, aux erreurs ou aux

défaillances de détection dans une ou plusieurs des voies d'entrée. En particulier, l'absence ou la perte d'une modalité sensorielle n'efface pas la représentation interne. Mais ceci pose le problème de l'intégration d'informations codées différemment. En effet, les systèmes de détection et de discrimination sensorielle décomposent de façon analytique les divers signaux de l'environnement. Une concordance des unités de mesure de chaque modalité (distances et angles des repères) doit être réalisée. C'est dans la ré-intégration neurale de ces différents types de signaux, par exemple au niveau du système limbique, que s'opère la construction des représentations internes des repères aussi bien que des configurations de repères. Nos travaux concernent en particulier la fusion des informations sensorielles concernant d'une part la position de l'organisme par rapport aux configurations des repères de l'environnement, et d'autre part les mouvements d'orientation de l'animal. Ainsi nous étudions comment ce processus s'opère en isolant la contribution des différents canaux sensoriels et en étudiant leur intégration.

#### **BASES SENSORIELLES DE LA PERCEPTION DU MOUVEMENT**

Quand l'environnement est riche en informations sensorielles, des repères peuvent être utilisés pour guider l'ensemble des déplacements du trajet, mais lorsque les repères sont épars, il semble qu'il y ait une plus grande dépendance aux informations motrices et vestibulaires concernant les déplacements du corps. L'orientation et la navigation spatiales bénéficient d'influx provenant de plusieurs modalités sensorielles renseignant sur le mouvement propre de l'individu (signaux vestibulaires, proprioceptifs et de flux du champ visuel), mais également des entrées visuelles, auditives, somatiques et olfactives qui donnent des informations sur les repères de l'environnement. Ceci permet de choisir parmi plusieurs différents types d'informations, selon leur disponibilité et leur fiabilité.

Les modalités sensorielles principalement stimulées pendant les déplacements sont, entre autres : la *kinesthésie* (signaux provenant d'organes sensoriels qui détectent les mouvements des muscles), le sens *vestibulaire* (signaux issus de récepteurs spécialisés dans la détection des accélérations angulaires et linéaires), la *proprioception* (signaux issus des récepteurs d'étirement des muscles, des tendons et des récepteurs sensibles aux angles des articulations), et la *somesthésie* (à cause des forces mécaniques). L'interdépendance de ces divers signaux est mise en évidence par la convergence des influx proprioceptifs, kinesthésiques et visuels au niveau des noyaux dits « vestibulaires » (points d'entrée de l'information vestibulaire dans le système nerveux central) qui envoient des signaux vers des centres impliqués dans la navigation (décrits ci-dessous). Les signaux vestibulaires, proprioceptifs, etc. accompagnent toujours les mouvements propres des rats, mais les copies efférentes des commandes motrices ne sont générées que lorsque ce sont les animaux eux-mêmes qui effectuent les déplacements.

## PROTOCOLES EXPERIMENTAUX POUR ETUDIER

### L'ORIENTATION SPATIALE

La meilleure technique expérimentale pour exercer une stimulation vestibulaire consiste à déplacer passivement dans le noir des animaux sous contention légère (Beritoff, 1965). Dans de telles conditions, les lésions vestibulaires bilatérales provoquent des déficits sévères d'orientation et de retour au gîte (Beritoff, 1965; Matthews, Ryu, et Bockaneck, 1989). Dans ce protocole, les signaux d'accélération propre sont donc de première importance. Cependant, la persistance d'une certaine capacité à naviguer en cas de lésions vestibulaires prouve que d'autres systèmes sensoriels sont mis en jeu dans cette fonction.

Une des tâches les plus utilisées pour l'enregistrement chez le rat libre de ses mouvements est la recherche de nourriture éparpillée au hasard dans l'enceinte expérimentale. Pour permettre à l'animal de s'orienter, un (ou plusieurs) indice visuel (souvent une carte contrastée) est placé sur un des murs de l'enceinte expérimentale. Grâce à ce protocole, les animaux adoptent des comportements (de marche, de nutrition, de toilettage, de redressement) distribués uniformément dans l'enceinte où ils se trouvent. Cette tâche a l'avantage d'un entraînement et d'une analyse relativement aisés. Au cours de l'analyse des données, le nombre total de potentiels d'action observés à un endroit donné est divisé par le temps que l'animal a passé à cet endroit. Pour peu que le comportement soit effectivement uniforme, un taux de décharge plus important à un endroit donné correspond à une sélectivité spatiale. (Cependant, des rats entraînés de manière inadéquate pourraient avoir des comportements stéréotypés à certains endroits – par exemple près des murs – et les décharges cellulaires observées pourraient alors tout aussi bien être corrélées aux comportements qu'à la position spatiale de l'animal). Ce dispositif expérimental permet à l'expérimentateur de tester les réponses des neurones aux changements dans le positionnement ou les propriétés des repères de l'environnement.

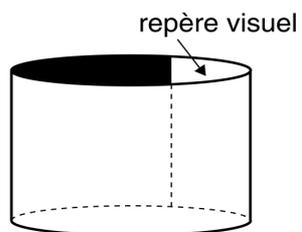
Une autre approche consiste à enregistrer l'activité de neurones chez des animaux qui réalisent des tâches qui mettent en jeu des processus cognitifs qui nous intéressent. Ceci crée un dilemme puisque, comme expliqué ci-dessus, nous ne sommes pas certains que les systèmes actuels de classification des processus cognitifs correspondent aux mécanismes fondamentaux mis en oeuvre par le cerveau. Une solution consiste à sélectionner des tâches dont on sait que les rats ne peuvent pas les effectuer correctement à la suite d'une lésion expérimentale dans la structure du cerveau que nous souhaitons étudier.

### MODELES EXPERIMENTAUX POUR L'ETUDE DE LA NEUROPHYSIOLOGIE DE REPRESENTATIONS SPATIALES

Nous nous intéressons particulièrement aux neurones situés dans certaines structures du système limbique à cause de leur position centrale dans plusieurs circuits fortement impliqués dans les comportements d'orientation et de navigation. En effet, si ces structures sont endommagées (à cause d'états pathologiques ou de lésions expérimentales), on observe des déficits dans les comportements d'orientation et de navigation, ainsi que dans la planification, l'apprentissage et la mémorisation des informations spatiales nécessaires à la navigation. Deux modèles notables des bases neurales des représentations spatiales sont les cellules « de lieu » hippocampiques et les cellules « de direction de la tête » (principalement étudiées au niveau du thalamus et du cortex limbique).

Cellules « de lieu » hippocampiques. O'Keefe et Dostrovsky (1971) ont été les premiers à montrer la remarquable corrélation existant entre la position du rat dans l'environnement et l'activation des cellules hippocampiques, qu'ils ont appelées pour cette raison « cellules de lieu ». Ces cellules présentent un taux de décharge faible (habituellement moins de 1/s) lorsque le rat se déplace dans la plus grande partie du labyrinthe, mais ce taux de décharge s'accroît de façon impressionnante (plus de 10/s) lorsque le rat se trouve dans une zone limitée, appelée « champ d'activité » et qui est propre à la cellule enregistrée. (A notre avis, le nom « cellule de lieu » est mal choisi parce que ces mêmes cellules peuvent également présenter des réponses corrélées à d'autres événements lorsque l'animal effectue d'autres types de tâches comportementales (Wiener, 1996). Ce sont donc des *réponses* de lieu, mais les cellules sont multivalentes).

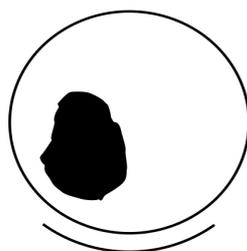
Les champs d'activité de ces neurones dépendent davantage des repères distants que des repères proches de l'animal. Par exemple, si l'on déplace, en l'absence du rat, un grand rectangle contrasté affiché sur la paroi de l'enceinte expérimentale cylindrique, on observe une rotation des champs d'activité qui restent ancrés sur ce repère principal (O'Keefe et Nadel, 1979) (voir Figure 2). L'inverse se vérifie également : la rotation du sol, tandis que l'on maintient les repères de l'environnement en place, laisse les champs d'activité inchangés par rapport à ces repères. O'Keefe a donc suggéré que l'hippocampe représente l'espace extérieur en coordonnées allocentriques, puisque la sélectivité spatiale de ces neurones dépend principalement de la position de repères distants. En collaboration avec Nadel, il a fait l'hypothèse que l'hippocampe coderait une représentation interne ou une carte de l'espace (« cognitive map »), définie dans un référentiel allocentrique.



(a) dispositif expérimentale



(b) configuration initiale



(c) rotation du repère

Figure 2. Influence des manipulations environnementales sur les décharges des cellules hippocampiques sélectives pour la position de l'animal. a) Le rat se déplace dans une enceinte cylindrique à la recherche de nourriture éparpillée sur le sol. b) Dans cette vue d'en haut, la cellule ne décharge que lorsque l'animal occupe le champ d'activité (zone en noir), qui est différent pour chaque neurone. c) Le repère principal, une carte blanche (indice saillant) est tourné de 90° le long de la paroi en l'absence du rat. Lorsque le rat est placé à nouveau dans l'enceinte, la cellule décharge de nouveau au même endroit par rapport au repère. (Figure adaptée de Trullier, Wiener, Berthoz, et Meyer, 1997, d'après les données de Muller et Kubie, 1987)

Cellules de direction de la tête (cellules DT). Des neurones qui déchargent de façon sélective lorsque le rat s'oriente dans une certaine direction (indépendamment de sa position) ont été identifiés dans plusieurs structures anatomiquement reliées à l'hippocampe. Taube et coll. (Taube, 1995; Taube, Muller, et Ranck, 1990) ont montré qu'au niveau du postsubiculum et du noyau antérodorsal du thalamus, ces cellules déchargent lorsque la tête du rat est orientée dans une direction donnée. Chaque neurone possède sa propre direction préférée et l'ensemble de ces neurones forme une sorte de « boussole » (mais qui n'est pas sensible aux champs magnétiques). Plusieurs auteurs ont montré qu'en pleine lumière les directions préférées des cellules DT sont ancrées aux repères visuels, tout comme les cellules de lieu. Mais lorsque l'animal se déplace dans l'obscurité ou dans un environnement homogène, sans aucun repère externe, ces neurones conservent leur sélectivité directionnelle. Ceci indique que les signaux de mouvement propre de l'animal, aussi bien que la vision, apportent des informations sur l'orientation de l'animal. Les représentations neurales de la position et de l'orientation de la tête dans l'espace sont complémentaires, et ces deux systèmes sont étroitement liés, aussi bien fonctionnellement qu'anatomiquement.

#### **EXPERIENCES ETUDIANT LES MECANISMES DE CONSTRUCTION DES REPRESENTATIONS INVARIANTES : CONFLITS INTER- SENSORIELS COMME OUTIL POUR ETUDIER L'INTEGRATION MULTIMODALE**

Nos protocoles expérimentaux doivent nous permettre de distinguer les contributions des différents types d'informations sensorielles et motrices dans l'élaboration des signaux de position et d'orientation de la tête. Pour cela, il est important de contrôler l'environnement expérimental en limitant le nombre d'indices pertinents présents dans cet environnement. Ensuite, les réponses neurales sont comparées avant et après les modifications des indices spatiaux produisant divers conflits sensoriels.

Afin de mieux comprendre l'intégration des informations provenant du mouvement propre au niveau des cellules DT du thalamus antérodorsal, nous avons effectué deux séries d'expériences. L'une étudiait la résolution de conflits entre des mouvements des divers repères du dispositif expérimental (Zugaro, Tabuchi, et Wiener, 2000) et l'autre comparait les décharges de ces neurones pendant les rotations actives ou passives chez le rat en l'absence de tout système de contention (Zugaro, Tabuchi, Fouquier, Berthoz, et Wiener, 2001).

L'installation consiste en une plate-forme pouvant être tournée autour d'un axe central et en une enceinte cylindrique pouvant être tournée (ou tenue fixe) indépendamment de la plate-forme. Le rat cherche des petits vermicelles de chocolat éparpillés de façon aléatoire sur la plate-forme. Nous comparons les effets de la rotation de la paroi, du sol ou des deux simultanément. Le but est de

distinguer l'influence des signaux visuels par rapport à celle exercée par les informations liées aux mouvements propres du corps sur les neurones sensibles à la direction de la tête. Les résultats montrent que les rotations des signaux visuels seuls n'exercent pas un contrôle total sur le changement de la direction préférée des neurones. Plus précisément, l'angle de rotation des directions préférées des neurones n'est que de 90% de l'angle de rotation de la paroi. En effet, alors que les repères visuels indiquent à l'animal que son orientation a changé, les informations vestibulaires et celles en provenance du sol indiquent, au contraire, que le rat n'a pas bougé. Ces dernières informations peuvent donc être responsables du fait que les directions préférées des neurones n'ont pas complètement suivi les repères visuels. A l'inverse, la rotation du sol (avec la paroi tenue fixe) n'a pas modifié significativement les directions préférées des neurones. Dans cette expérience, les repères visuels de l'environnement et les repères vestibulaires sont restés cohérents, mais parce que les rats étaient tournés passivement, les rotations propres ne s'accompagnaient pas de copies efférentes des commandes motrices. La persistance du signal directionnel malgré l'absence de ces signaux indique que ces derniers ne sont pas indispensables à la mise à jour des représentations de la direction de la tête.

Nous avons également étudié, comme d'autres chercheurs (Foster, Christian, Hampson, Campbell, et Deadwyler, 1987), l'importance des mouvements volontaires sur les représentations de la position au niveau de l'hippocampe chez des rats transportés passivement sous contention. Taube (1995) a montré une nette perte d'activité au niveau des neurones de direction de la tête du noyau antérodorsal du thalamus chez le rat sous contention. Afin d'éliminer la possibilité que le stress dû à la contention ne soit responsable de cette réduction, nous avons comparé l'activité des neurones DT chez les rats libres pendant des mouvements actifs, et chez les rats immobiles tournés passivement. Ceci permet d'étudier les contributions des informations en provenance des commandes motrices en maintenant toutes les autres informations sensorielles inchangées.

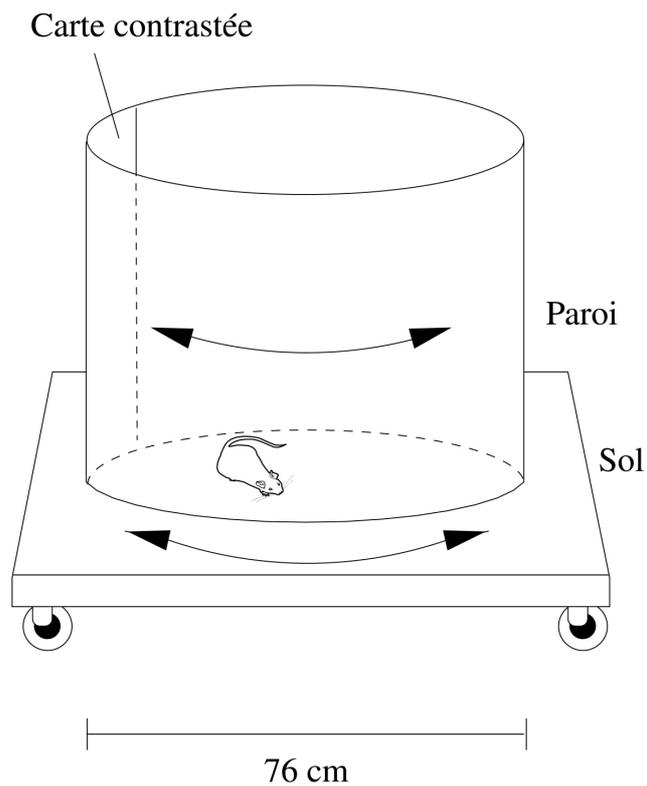


Figure 3. Ce dispositif expérimental permet de déplacer les indices visuels de l'environnement, ou de faire tourner le rat passivement sur lui-même, ou les deux en même temps. Une carte contrastée est attachée sur la paroi interne du cylindre. La paroi et le sol du cylindre sont tous deux mobiles et peuvent subir des rotations indépendantes. Ceci permet de créer des conflits sensoriels et de tester ainsi les rôles respectifs des différentes entrées sensorielles sur la représentation de l'orientation de l'animal dans l'environnement.

Les cellules ont d'abord été enregistrées lorsque les rats cherchaient activement des petits morceaux de nourriture éparpillés dans le cylindre. Nous avons ensuite entraîné les rats à rester relativement immobiles tandis qu'ils buvaient de l'eau au centre du cylindre expérimental. (Les gouttes d'eau étaient distribuées à des intervalles de plusieurs secondes afin de prolonger la durée d'enregistrement.) Pendant cette période nous avons fait osciller le sol du dispositif de manière sinusoïdale à des vitesses variant entre 10 et 60 degrés par seconde. L'oscillation a permis l'enregistrement de toute la courbe de réponse des neurones aux différents angles d'orientation de la tête.

Contrairement aux résultats précédents obtenus chez l'animal sous contention, les courbes de réponses directionnelles étaient très semblables pendant les rotations passives et actives ; mais, le taux maximal d'activité a baissé de 27% en moyenne pendant les rotations passives des animaux libres (mais immobiles) par rapport aux enregistrements effectués pendant les mouvements libres. Ceci montre que les mouvements volontaires contribuent à la modulation du signal de direction de la tête. Mais les informations visuelles et vestibulaires sont suffisantes pour maintenir un signal de sélectivité directionnelle en l'absence de déplacements actifs.

#### **ENREGISTREMENTS HIPPOCAMPIQUES CHEZ LE RAT EVEILLE ET IMMOBILISE PENDANT DES DEPLACEMENTS ET DES ROTATIONS PASSIVES SUR UN ROBOT MOBILE**

Afin d'isoler directement la contribution des signaux sensoriels (en particulier vestibulaires) en l'absence de signaux moteurs pouvant mettre à jour les décharges hippocampiques sélectives à la position, nous avons appliqué des stimuli inertiels (accélérations linéaires et angulaires) à des rats éveillés en déplaçant le robot sur lequel ils étaient fixés (voir Figure 4). Ceci évite le problème posé par les expérimentations sur des animaux libres de se mouvoir, où des informations provenant de mouvements volontaires de l'animal peuvent être utilisées par le cerveau dans la détermination de la position dans l'espace.

Afin d'éviter une inhibition de l'activité cellulaire due au fait que l'animal était sous contention, celui-ci était suspendu dans un hamac, ses pattes pouvant bouger librement. Le robot soumettait le rat à des accélérations linéaires et angulaires dont les intensités étaient contrôlées. De plus, quand le robot transportait le rat vers un repère saillant de la pièce (une sphère blanche), l'animal apprenait à recevoir de l'eau comme récompense et ses coups de langue ont été relevés. L'eau constituait pour le rat assoiffé une certaine motivation à rester attentif à sa position dans l'environnement. Ceci est important puisque les résultats de Foster, Castro, et McNaughton (1989), aussi bien que les résultats cités ci-dessus, indiquent que les neurones de l'hippocampe changent leurs corrélations spatiales si l'animal n'est pas prêt à répondre de façon sélective à des repères de l'environnement.

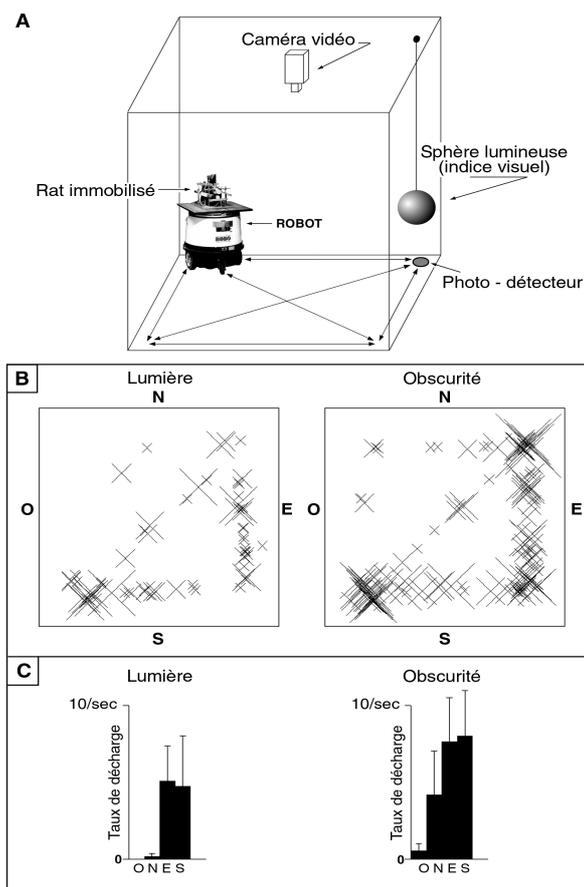


Figure 4. Afin de tester les contributions vestibulaires à la construction d'une représentation de la position du corps dans l'espace, des expériences ont été effectuées dans une pièce carrée (de 3m de côté) entourée sur les côtés et au-dessus de rideaux noirs. A) Le repère principal situé dans l'arène était une balle lumineuse de 30cm de diamètre. Les rats subissaient des translations et des rotations passives sur un robot mobile piloté par ordinateur. Les translations et rotations étaient alternées, avec des pauses de 2 à 5 secondes entre chaque déplacement. B) Distribution spatiale des décharges d'un neurone hippocampique durant les deux sessions avec et sans lumière. Le taux de décharge durant le déplacement le long des murs sud et ouest paraissait plus faible que pour le déplacement le long des murs nord et est. Pendant la session dans l'obscurité le taux de décharge était beaucoup plus élevé lors du déplacement le long du mur sud que le long du mur ouest. C) L'histogramme montre le taux de décharge moyen pendant les trajectoires linéaires. La comparaison des données enregistrées alors que le rat était dans les coins de la pièce, soumis à des rotations, des pauses ou des déplacements linéaires, montre que le neurone déchargeait davantage dans le coin sud-ouest que dans le coin nord-ouest. Ces réponses spatiales dans l'obscurité indiquent que ces neurones reçoivent des informations vestibulaires. (Adapté de Gavrillov, Wiener, et Berthoz, 1998)

Durant ces expérimentations, le rat a tout d'abord été déplacé dans un environnement ouvert, avec des murs portant un repère simple et unique. Une fois que les neurones ont été caractérisés en pleine lumière, toutes les références de l'environnement, visuelles et auditives, ont été masquées en plaçant un épais tissu noir sur le rat fixé au robot. Ensuite le robot a été déplacé afin de déterminer si l'activité restait stable (vraisemblablement grâce à l'utilisation des signaux vestibulaires par l'hippocampe pour l'intégration de trajets).

Lorsque le rat était déplacé passivement, les neurones hippocampiques présentaient des réponses sélectives à certains endroits. La Figure 4 illustre la distribution spatiale des décharges d'un neurone principal de l'hippocampe durant deux sessions, avec et sans lumière. Le niveau de décharge durant le déplacement le long des murs nord et ouest paraît plus bas que durant le déplacement le long des murs sud et est. Pendant la session dans l'obscurité, le niveau de décharge était plus élevé (comme en attestent des analyses statistiques) lors du déplacement le long du mur sud que le long du mur ouest. L'histogramme représenté sur la Figure 4 montre le niveau de décharge moyen pendant ces trajectoires linéaires. Les mêmes corrélations ont donc été retrouvées à la lumière et dans l'obscurité. De façon générale, ces réponses sélectives à la position de l'animal dans l'obscurité totale confirment que les informations liées aux stimulus inertiels générés par les mouvements jouent un rôle important dans les réponses spatiales de l'hippocampe (Gavrilov, Wiener, et Berthoz, 1998). Néanmoins, les champs d'activité observés dans cette expérience étaient beaucoup plus étendus que ceux trouvés chez les rats libres de leurs mouvements.

Ces résultats montrent l'importance des stimuli sensoriels évoqués par des mouvements propres pour la mise à jour des représentations spatiales hippocampiques. Ils sont renforcés par notre observation, pendant les rotations et les translations passives chez ces rats immobilisés, d'une importante augmentation des hautes fréquences du rythme thêta (oscillations à 9 cycles par seconde) de l'EEG hippocampique. Ceci correspond à une synchronisation des neurones de l'hippocampe et de certaines structures associées, qui est typique de certains états comportementaux, notamment les déplacements. Le début du rythme thêta était clairement synchronisé avec le début des déplacements, et dans quelques cas la production de thêta était maintenue avant de chuter brusquement à l'arrêt du déplacement (Figure 5). A nouveau, les enregistrements effectués dans l'obscurité ont donné les mêmes résultats que les sessions effectuées avec la lumière. Dans notre protocole, les mouvements passifs de l'ensemble du corps du rat immobilisé induisent naturellement des mouvements de la tête, qui en retour induisent des mouvements de nystagmus oculaire dus au réflexe vestibulo-oculaire. Nous avons essayé de dissocier ces influences respectives en recherchant une relation entre les mouvements oculaires et l'amplitude de la synchronisation thêta de l'EEG. La stimulation

optocinétique entraînait une augmentation significative de l'amplitude de la bande des hautes fréquences du rythme thêta par rapport aux mesures effectuées dans l'obscurité (non illustré). Ces données, dans leur ensemble, suggèrent que l'activité oculomotrice, particulièrement le nystagmus provoqué par la stimulation optocinétique ou par les stimulations vestibulaires, est corrélée avec les hautes fréquences de thêta. Par ailleurs, dans les données obtenues durant la stimulation optocinétique, l'amplitude des fréquences thêta était significativement plus grande au cours des essais où le nystagmus était présent que lorsqu'il était absent. Il semble donc que l'augmentation en amplitude du rythme thêta soit associée à la fois aux mouvements oculaires et aux stimulations inertielle (vestibulaires et somesthésiques) associés aux rotations. Par conséquent, plusieurs types d'influx sensoriels et moteurs différents peuvent exercer une influence sur la génération de l'EEG hippocampique de la bande thêta. Une des fonctions possibles du déclenchement du rythme thêta avec les mouvements du corps pourrait être de re-synchroniser le rythme thêta, pour probablement assurer la mise à jour des représentations hippocampiques des mouvements propres (Gavrilov, Wiener, et Berthoz, 1995, 1996).

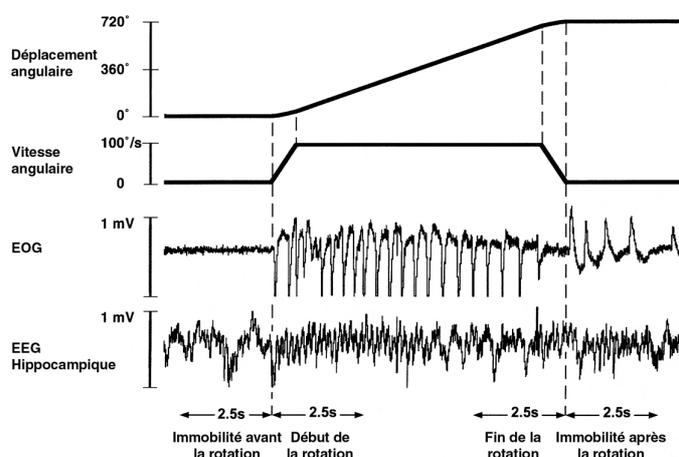


Figure 5. Enregistrements de l'EEG hippocampique pendant les déplacements passifs du rat sur un robot mobile. Le début du rythme de l'EEG thêta (8 cycles par seconde) était clairement synchronisé avec le début des déplacements – ici pendant à peu près 3 s. Dans notre protocole, les déplacements passifs de l'ensemble du corps du rat immobilisé induisaient naturellement des mouvements de la tête qui en retour induisaient des mouvements de nystagmus oculaire. Le découplage de mesures des mouvements oculaires (EOG : électro-oculogramme, enregistrement de l'activité des muscles extra oculaires) de l'activité rythmique thêta de l'EEG est évident lorsqu'on compare les deux tracés. (Adapté de Gavrilov, Wiener, et Berthoz, 1998)

### QUELS REPERES DE L'ENVIRONNEMENT INFLUENCENT LES CELLULES DE DIRECTION DE LA TETE ?

Alors que la rotation d'une carte (repère visuel) exerce un fort contrôle sur les cellules de lieu et de direction de la tête, on ignore quels sont les aspects des repères environnementaux qui affectent les réponses des neurones. Comme expliqué précédemment, le repère le plus fréquemment utilisé est une grande carte contrastée accrochée à la paroi de l'enceinte. Cressant et ses collaborateurs (Cressant, Muller, et Poucet, 1997) ont montré que les objets tridimensionnels contrôlent les champs d'activité des cellules de lieu lorsqu'ils sont placés à la périphérie de l'environnement où évoluent les rats, mais perdent ce contrôle lorsqu'ils sont placés au centre. Les cellules de lieu et les cellules de direction de la tête sous-tendent des représentations spatiales cohérentes : toute rotation des champs de décharge des cellules de lieu s'accompagne d'une rotation équivalente des directions préférées des cellules de direction de la tête (Knierim, Kudrimoti, et McNaughton, 1998). Ceci suggère que le contrôle des directions préférées des cellules de direction de la tête par les objets tridimensionnels pourrait dépendre également de la disposition spatiale des objets (proche ou périphérique).

Afin de mieux comprendre quels aspects du stimulus sont les plus efficaces pour contrôler les cellules de direction de la tête, nous avons enregistré ces neurones dans le noyau antérodorsal du thalamus chez des rats qui se déplaçaient librement dans une enceinte cylindrique (Zugaro, Berthoz, et Wiener, 2001). Trois objets ont été placés contre la paroi, formant un triangle équilatéral (Figure 6). Les directions préférées ont été mesurées avant et après rotation des objets d'un angle de 120°. Ces manipulations ont été ensuite répétées lorsque les parois du cylindre étaient retirées, ce qui permettait aux rats de voir au loin les rideaux noirs qui tapissaient les murs de la pièce.

Les résultats montrent que les objets tridimensionnels ne contrôlent les directions préférées que lorsque le cylindre est présent, c'est-à-dire lorsqu'ils constituent les repères les plus distants.

Dans la vie quotidienne, les objets les plus distants restent les plus stables lorsqu'on se déplace. Il serait tout à fait raisonnable que les systèmes d'orientation aient évolué de façon à favoriser la sélection de ces repères plus distants. Ce résultat est cohérent avec des observations de Brandt, Wist, et Dichgans (1975) qui ont montré que chez l'homme, les repères les plus distants sont préférentiellement pris en compte pour l'orientation spatiale. D'autres expériences sont nécessaires pour confirmer si d'autres attributs du stimulus jouent un rôle dans la sélection des indices pertinents. Il reste également à déterminer quels indices sont utilisés pour déterminer les distances et quelles structures du cerveau extraient cette information et l'envoient au système de cellules DT.

Plate-forme entourée d'une enceinte  
cylindrique noire

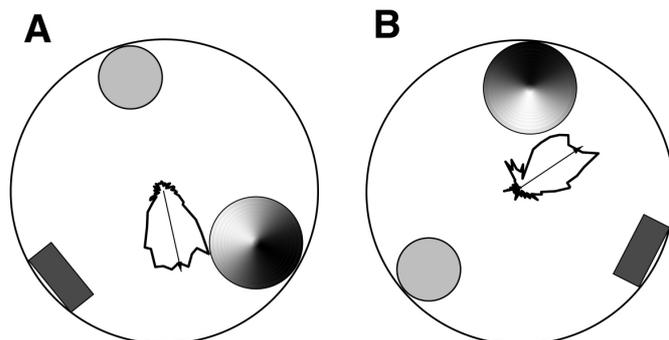


Plate-forme sans enceinte cylindrique noire  
(le rat peut voir des rideaux à distance)

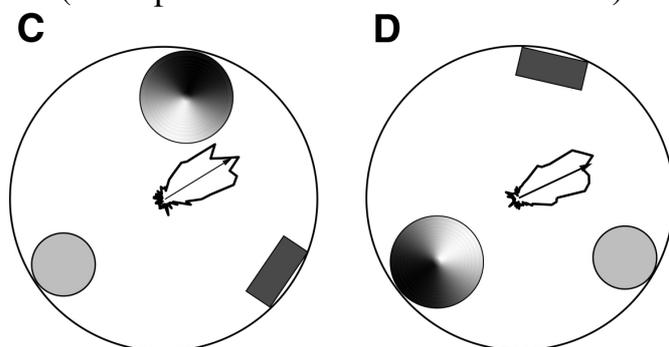


Figure 6. La direction préférée des cellules de direction de la tête est contrôlée par des objets tridimensionnels lorsque ceux-ci sont les éléments les plus distants du rat. A) Graphe en coordonnées polaires de la réponse directionnelle d'un neurone thalamique antérodorsal représenté sur une vue de dessus du dispositif expérimental comprenant 3 objets (un cylindre, un cône et une brique) posés dans une enceinte cylindrique. B) Le rat était désorienté dans le noir complet alors que les objets étaient tournés d'un angle de  $120^\circ$  (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre). Lorsque le rat était remis dans l'enceinte cylindrique, les directions préférées tournaient également de  $120^\circ$ , suivant ainsi la position des objets. C et D) Les mêmes manipulations ont été répétées mais en l'absence de l'enceinte cylindrique, ce qui permettait au rat de voir les rideaux qui tapissaient les murs de la pièce. Les directions préférées ne suivaient plus les objets dans cette condition. (Adapté de Zugaro, Berthoz, et Wiener, 2001)

### ETUDES DE LA RELATION ENTRE LES DECHARGES DES NEURONES HIPPOCAMPIQUES ET LE COMPORTEMENT D'ORIENTATION

Les lésions expérimentales de l'hippocampe provoquent des déficits dans certains types d'apprentissage spatial, particulièrement pour des comportements d'orientation basés sur des configurations de repères environnementaux. Cependant, les lésions de l'hippocampe n'affectent pas les performances dans des tâches qui requièrent de s'orienter vers un repère visuel unique (un amer). Afin de mieux comprendre la contribution spécifique de l'hippocampe et les possibles mécanismes mis en jeu, nous avons enregistré les réponses spatiales des cellules de l'hippocampe (et des neurones du noyau accumbens – que nous discuterons par la suite) alors que les animaux réalisaient deux tâches faisant respectivement appel à ces deux types de cognition spatiale (Trullier, Shibata, Mulder, et Wiener, 1999). Les rats effectuaient en alternance une tâche guidée par des repères situés sur la plate-forme et une tâche guidée par des repères extérieurs à la plate-forme. Ceci nous a permis d'observer l'activité neurale lorsque les rats changeaient de stratégie d'orientation.

Des récompenses étaient distribuées dans quatre boîtes placées sur le bord d'une plate-forme ronde à égale distance les unes des autres. Des rats assoiffés devaient se déplacer d'une boîte de distribution à celle qui lui était diamétralement opposée (Fig. 7). Les rats devaient alterner deux tâches. Pour la tâche *d'approche d'un objet perçu*, seules les deux boîtes contenant des récompenses étaient éclairées (Fig. 8). Dans la tâche de *navigation*, les lumières étaient éteintes et les deux boîtes contenant des récompenses gardaient une position fixe par rapport aux repères extérieurs à la plate-forme (Fig. 8). Pour tester la dépendance des réponses spatiales des neurones hippocampiques vis-à-vis des repères de la plate-forme ou de la pièce expérimentale, après une série de 5 à 6 paires de visites des boîtes, la plate-forme était tournée de  $\pm 90^\circ$ . Afin de tester si les réponses des neurones changeaient en fonction des exigences des tâches respectives, les animaux devaient alterner les tâches. Afin de vérifier si les rats étaient attentifs aux lumières pendant l'exécution de la tâche d'approche d'un objet perçu, nous avons éteint les lumières, et éclairé les deux autres boîtes à la place. De telles manipulations peuvent induire des conflits de référentiels. En effet, lorsque la plate-forme est tournée, les emplacements des boîtes éclairées changent, alors que les repères attachés au mur restent fixes par rapport au référentiel de la pièce.

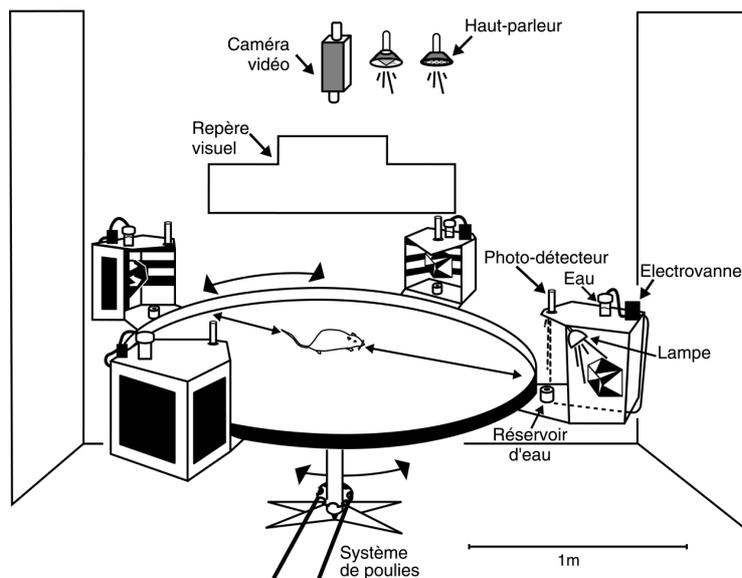


Figure 7. Dispositif expérimental pour l'enregistrement des neurones chez le rat effectuant deux tâches comportementales alternées. Dans une pièce carrée (de 3 m de côté) limitée par des rideaux noirs, un carton blanc (de 180 cm de long et 60 cm de haut) est attaché au mur et sert de repère visuel principal. Au centre de la pièce, une plate-forme surélevée noire (de 180 cm de diamètre) est installée sur un pivot qui peut être tourné à la main grâce à un système de poulies. Quatre petites boîtes identiques (de 30 cm x 30 cm x 30 cm) sont disposées au bord de la plate-forme à égale distance l'une de l'autre. Chaque boîte contient un réservoir d'eau placé près du bord de la plate-forme, ainsi qu'un repère visuel très voyant pouvant être éclairé indépendamment des autres, sur commande par ordinateur. L'eau est distribuée automatiquement après que le rat a croisé le rayon du photo-détecteur correspondant au réservoir visité. La gestion automatisée de l'expérience et l'enregistrement de ces signaux sont assurés par le système d'acquisition des données. (Adapté de Trullier, Shibata, Mulder et Wiener, 1999).

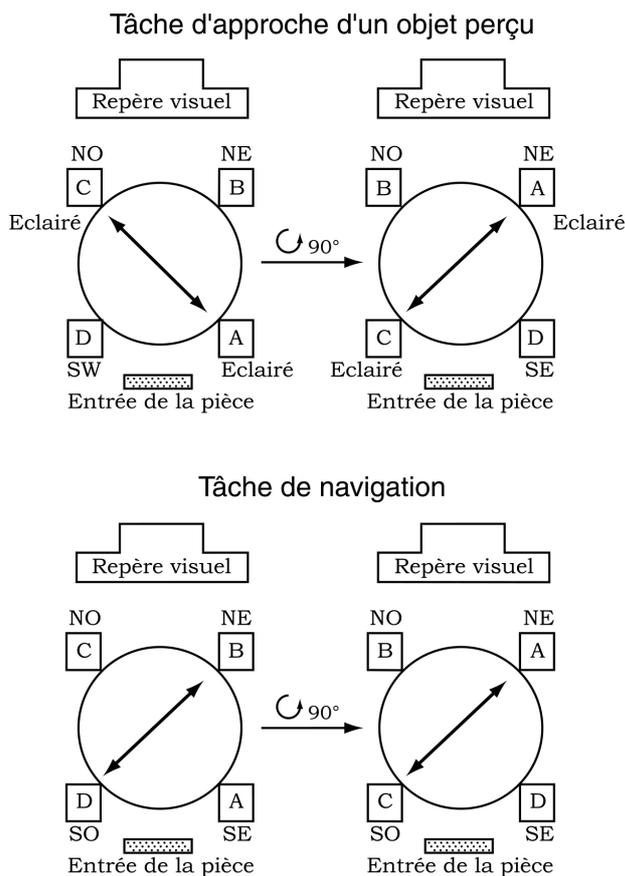


Fig. 8. Le rat alterne deux tâches qui dépendent de repères spatiaux définissant deux référentiels différents. Dans les 2 cas le rat doit visiter de façon répétée les boîtes diamétralement opposées pour obtenir la récompense. En haut, les visites alternées des boîtes éclairées sont récompensées. L'éclairage de l'extérieur de l'arène n'apporte aucune information pertinente pour la réussite de la tâche. Après 4 à 6 visites de chaque boîte, soit l'autre paire de boîtes est éclairée, soit la plate-forme est tournée de 90 degrés (dans le sens des aiguilles d'une montre, ou en sens inverse). En bas, les boîtes sont éteintes et seuls les murs de la pièce sont éclairés. L'eau est distribuée à des endroits fixes par rapport aux repères de la pièce (les coins nord-est [NE] ou sud-ouest [SO]). Il s'agit d'une tâche de navigation que des rats porteurs de lésions hippocampiques sont typiquement incapables de réussir. Un son court est répété pendant toute la durée de la tâche pour indiquer le nouveau contexte. Après 4 à 6 visites de chaque boîte, l'arène est tournée de 90° (dans un sens ou dans l'autre) pour tester la sélectivité de la décharge neurale aux repères de la plate-forme. Comme indiqué en bas à droite, après avoir visité les réservoirs B et D, le rat doit maintenant visiter les réservoirs A et C. (Adapté de Trullier, Shibata, Mulder et Wiener, 1999).

Trente-cinq neurones hippocampiques déchargeaient sélectivement lorsque les rats occupaient certaines positions (excentrées) sur la plate-forme. Ils ont tous gardé une sélectivité dans le référentiel de la pièce pendant toute la durée de l'expérience (Fig. 9). Même lorsque l'animal allait d'une boîte éclairée à l'autre dans la tâche d'approche d'un objet perçu, les neurones hippocampiques ne codaient pas la position de l'animal par rapport à elles, mais plutôt dans le référentiel de la pièce. Ceci montre que les neurones hippocampiques peuvent coder la position de l'animal dans un référentiel sans rapport avec les stratégies guidant le comportement d'orientation.

Mais ces résultats indiquent aussi que l'activation des neurones hippocampiques n'a pas de relation étroite avec les processus cognitifs requis par la tâche en cours. Ceci s'oppose à certaines interprétations concernant les expériences d'imagerie cérébrale fonctionnelle. En effet, des études neuro-psychologiques ont montré que des rats portant des lésions hippocampiques emploient essentiellement des stratégies du type approche vers un objet perçu alors que la réalisation de tâches du type navigation est profondément altérée. Par conséquent, le modèle d'activation localisée du cerveau utilisé pour interpréter les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle prédit que les niveaux d'activité hippocampique devraient augmenter de façon sélective dans les tâches de navigation. Cette théorie prévoit donc moins d'activation hippocampique dans notre tâche d'approche d'un objet perçu. Or, nous observons les mêmes réponses des neurones hippocampiques dans les deux tâches.

Par extension, nos résultats peuvent expliquer l'absence de résultats significatifs dans certaines études d'imagerie fonctionnelle : il se peut en effet que leurs conditions de test et de contrôle activent toutes deux l'hippocampe ! De notre point de vue, les sorties hippocampiques doivent être contrôlées en aval (« gated ») par d'autres neurones, dans la mesure où l'expression de cette activité hippocampique est adaptée à la tâche en cours ainsi qu'à l'apprentissage. Nos résultats montrent pour la première fois qu'il existe dans le cerveau des représentations en arrière plan de la position du corps dans l'espace. Ils confortent l'idée qu'il existe de multiples systèmes cognitifs qui sous-tendent différents types de traitements d'information.

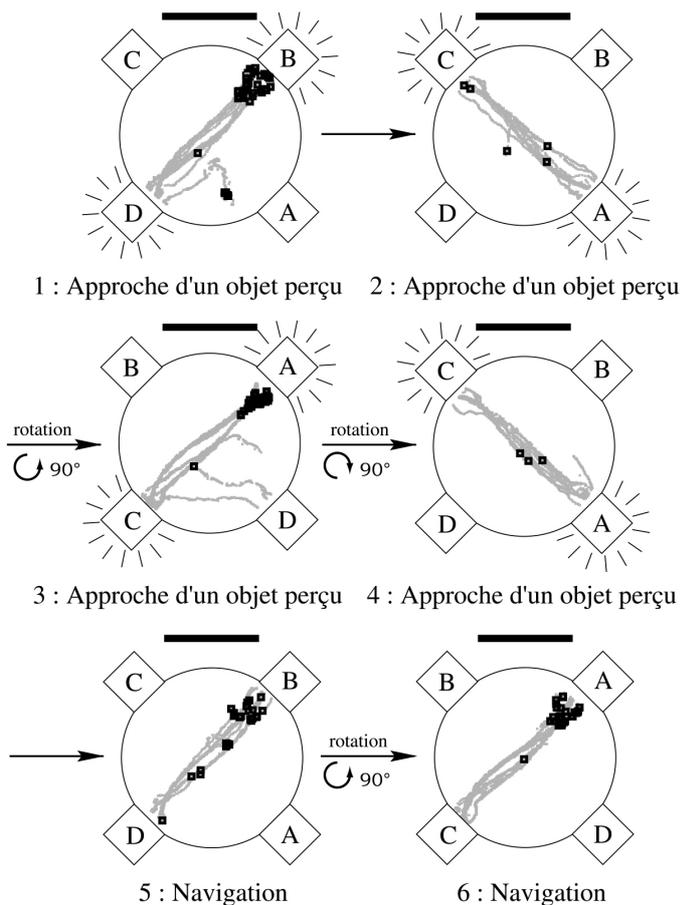


Figure 9. Trajectoire du rat (points gris) et endroits où le neurone hippocampique a déchargé (carrés noirs). Les boîtes représentées entourées de rayons correspondaient aux indices éclairés pendant la tâche d'approche d'un objet aperçu (que le rat a accompli pendant les quatre premières séries d'essais). Cette cellule déchargeait quand le rat avait comme point de départ la boîte de récompense située au NE – cet endroit correspond au champ d'activité du neurone. Quand la position de la récompense changeait, les décharges étaient toujours produites au même endroit par rapport à la pièce. La comparaison des cases 2 et 3 montre que la cellule déchargeait uniquement quand le rat partait de la boîte A lorsqu'elle se trouvait dans le quadrant NE. Les mêmes réponses étaient produites quand le rat effectuait la tâche de navigation spatiale (cases 5 et 6). (Adapté de Thuillier, Shibata, Mulder et Wiener, 1999)

### QUELLES INFORMATIONS L'HIPPOCAMPE TRANSMET-IL AU NOYAU ACCUMBENS ?

Selon Damasio (1999), un processus critique pour l'émergence des comportements les plus sophistiqués (et même la conscience) est l'association des informations concernant les interactions avec l'environnement et des états émotionnels qui y sont évoqués. Ces états émotionnels sont traités par des systèmes cérébraux associés aux processus autonomes du corps. Les sensations de peur, de colère, de plaisir, etc. sont des éléments indispensables à notre état de conscience, et servent de sources puissantes de motivation pour l'initiation des comportements et pour l'apprentissage.

Afin de déterminer comment les signaux hippocampiques affectent les structures neurales en aval, nous avons réalisé des enregistrements concomitants dans l'hippocampe et dans le noyau accumbens, qui reçoit des projections hippocampiques. En effet, une de nos problématiques est la fusion des signaux concernant la position et l'orientation de la tête de l'animal avec les signaux concernant les émotions, les souvenirs et les connaissances acquis antérieurement.

Pour l'animal, choisir d'aller vers un lieu (ou de l'éviter) nécessite des informations sur son propre état, fournies par le système autonome, qui régule l'homéostasie et qui est à la base des émotions primaires associées au danger (anxiété), à la douleur, à la faim et à la satiété. Des contenus émotionnels peuvent ainsi être associés aux différents lieux. Nous avons donc comparé l'hippocampe au noyau accumbens parce que ce dernier reçoit des afférences dopaminergiques associées aux récompenses.

Nous avons décidé d'effectuer des enregistrements dans le noyau accumbens pour déterminer dans quelle mesure les décharges neurales de l'hippocampe présentant des corrélations spatiales affectent l'activité physiologique d'autres parties du système nerveux central et influencent les comportements. Le noyau accumbens projette sur les aires pallidales, qui font partie du système extrapyramidal moteur. De nombreuses études neuro-anatomiques, neurophysiologiques, neuropharmacologiques ainsi que des études portant sur les effets de lésions suggèrent que le noyau accumbens effectue une intégration d'informations provenant des systèmes limbiques et moteurs. Nous avons raisonné de la manière suivante : alors que les neurones de l'hippocampe répondent sélectivement à la position du rat par rapport à des configurations de repères allocentriques, l'accumbens, à cause de son association plus rapprochée avec le système moteur, pourrait être le siège de transformation de ces signaux dans un référentiel égocentrique pour guider les mouvements du corps.

Nous avons enregistré les neurones du noyau accumbens et de l'hippocampe chez des rats qui effectuaient en alternance les deux tâches décrites ci-dessus, qui requièrent respectivement l'utilisation de repères locaux ou distaux. Nous attendions également que les

neurones de l'accumbens aient des réponses liées aux récompenses (en raison des entrées dopaminergiques) et en relation avec des changements de stratégies requis par les deux tâches (en raison des entrées en provenance du cortex préfrontal).

Les neurones de l'accumbens enregistrés durant ces tâches ont déchargé pendant les déplacements rapides, à l'arrivée aux boîtes contenant les récompenses, lorsque le rat faisait demi-tour ou à l'initiation des déplacements. Les neurones déchargeant juste avant ou après la distribution de la récompense présentent un intérêt particulier. La plupart de ces neurones avaient également une sélectivité spatiale. En effet, leurs fréquences de décharge variaient d'un réservoir à l'autre (Figure 10). Les champs d'activité des neurones de l'accumbens étaient plus grands que ceux trouvés normalement pour les neurones hippocampiques. De plus, ils étaient répartis dans plusieurs endroits fonctionnellement équivalents de l'arène (par exemple, devant les réservoirs). En revanche, les neurones de l'accumbens étaient beaucoup plus sensibles que ceux de l'hippocampe aux rotations de la plate-forme, ou aux changements de tâche. Ce qui pourrait correspondre à une forme de représentation d'informations contextuelles.

Les réponses des neurones de l'accumbens présentent donc un type de sélectivité spatiale, mais elles diffèrent de celles des neurones de l'hippocampe. Cependant, parmi les structures du cerveau projetant sur l'accumbens, seul l'hippocampe possède une sélectivité spatiale. L'hippocampe est donc vraisemblablement la source du signal spatial détecté dans l'accumbens. Toutefois, les neurones de l'hippocampe ne montrent aucune préférence particulière pour les sites de récompense et les champs d'activité ont une distribution relativement homogène dans les enceintes expérimentales. Ceci peut être dû au fait que les neurones du noyau accumbens reçoivent des influx de l'hippocampe et d'autres aires permettant la convergence d'informations comprenant la position de l'animal dans l'espace, les récompenses et le contexte.

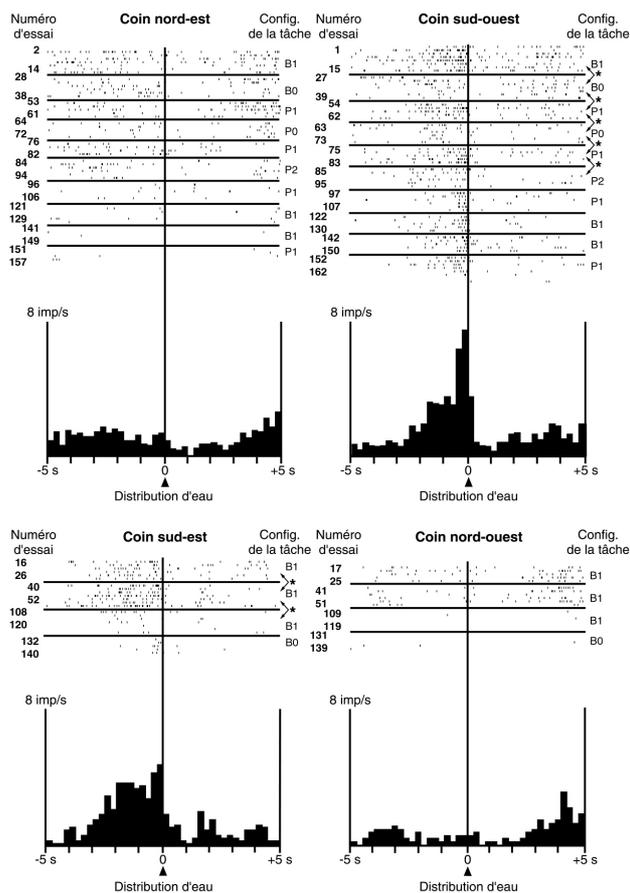


Fig. 10. Réponses d'un neurone du noyau accumbens modulées par la position du rat. Le taux de décharge de ce neurone passe de 0,5 impulsions/s à 5 imp/s lorsque le rat se déplace rapidement vers le réservoir situé dans le coin SE. En revanche, le niveau de décharge est seulement de 2 imp/s et 0,5 imp/s respectivement lorsque le rat se dirige vers les réservoirs NE et NO. Au réservoir SO, le neurone décharge à la fréquence de 8 imp/s pendant les 2 secondes qui précèdent la distribution de l'eau au cours des essais 1 à 15. Ainsi, la cellule décharge-t-elle pendant l'approche vers les boîtes de récompense, et cette décharge est modulée par la position spatiale. Cependant, après rotation de la plate-forme, l'activité du neurone diminue jusqu'à 1,5 imp/s (essais 27 à 39). Pendant cette période, c'est le réservoir C (et non plus D) qui se trouve au SO de la pièce. Le neurone de l'accumbens est donc sensible à la position du rat par rapport aux différentes parties de la plate-forme, et pas seulement à la position par rapport à la pièce comme les neurones hippocampiques (Figure 9). (D'après Shibata, Mulder, Trullier, et Wiener, 2001).

#### **ACTIVITES CORRELEES AU SEIN D'UN RESEAU NEURAL : LA VOIE DE L'HIPPOCAMPE AU NOYAU ACCUMBENS**

Alors que le travail précédent indiquait que l'information spatiale est transmise de l'hippocampe au noyau accumbens, d'autres méthodes sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels les signaux hippocampiques influencent les neurones de l'accumbens. Par exemple, on peut étudier le décours temporel précis des réponses de neurones enregistrés simultanément. Dans le but de mieux comprendre comment l'activité des neurones hippocampiques peut influencer des comportements d'orientation et de déplacement, des analyses de corrélation-croisée (CCR) ont été appliquées aux enregistrements de l'hippocampe et du noyau accumbens chez des rats qui se déplaçaient dans un labyrinthe à quatre bras (Tabuchi, Mulder, et Wiener, 2000). Nous ne présenterons pas les détails techniques de ces analyses. Succinctement, chaque fois qu'un neurone de l'accumbens émet un potentiel d'action lorsque le rat manifeste un comportement particulier, des logiciels informatiques mesurent les latences relatives de toutes les décharges des neurones hippocampiques (enregistrés en même temps) avant et après ce potentiel d'action. Cette analyse, répétée pour toute la durée de l'enregistrement, permet de mettre en évidence les décharges synchrones ou les retards systématiques qui révèlent probablement des contacts directs entre les neurones.

Les analyses statistiques ont montré que les décharges de l'hippocampe précédaient le plus souvent celles de l'accumbens de 45 à 5 ms. Ces latences correspondent aux durées de transmission dans cette voie telles qu'elles ont été observées avec d'autres techniques électrophysiologiques.

En analysant les CCR sur une période moyenne de 1s, nous avons découvert un aspect rythmique du couplage de l'activité des neurones de l'hippocampe et de l'accumbens. Souvent les neurones de l'hippocampe déchargeaient 20 ms avant les neurones de l'accumbens. La corrélation croisée était cyclique, et correspondait à la fréquence du rythme thêta de l'hippocampe. L'ensemble de ces résultats indique que le rythme thêta joue un rôle important dans la synchronisation des activités des neurones de l'hippocampe et de l'accumbens, et apporte de nouvelles connaissances sur le couplage hippocampe-accumbens. Ce couplage pourrait constituer un mécanisme sous-tendant les changements d'états comportementaux, en modulant l'efficacité des afférences hippocampiques en fonction de l'état de synchronisation des rythmes de l'EEG.

#### **LESIONS EXPERIMENTALES POUR L'ETUDE DES FONCTIONS DU CERVEAU**

Une méthode complémentaire de l'enregistrement cellulaire est l'étude des changements de comportement après une lésion cérébrale. Elle consiste à analyser les performances après lésion

d'une structure ciblée du cerveau. Une telle approche donne des indications sur le rôle fonctionnel de la structure.

Pour mieux comprendre comment les comportements de navigation peuvent bénéficier de l'intégration des signaux hippocampiques concernant la position du rat à d'autres signaux concernant les récompenses, nous avons étudié les effets de lésions de l'écorce du noyau accumbens, une des principales cibles de l'hippocampe, sur les capacités du rat à distinguer les différentes récompenses associées à certains bras de notre labyrinthe radial. Pour s'assurer que les lésions étaient bien placées, l'écorce du noyau accumbens était localisée en enregistrant les potentiels évoqués par la stimulation du fornix (un groupe de fibres d'axones hippocampiques). Des lésions électrolytiques étaient alors réalisées avec la même électrode.

La tâche comportementale utilisée était une version simplifiée du paradigme de récompenses différentielles décrit ci-dessus (Albertin, Mulder, Tabuchi, Zugaro, et Wiener, 2000). Chaque jour, nous choissions le réservoir (situé à l'extrémité d'un des bras) qui distribuerait 6 gouttes d'eau ; les autres réservoirs ne donnaient qu'une seule goutte. Après 32 visites d'entraînement, des essais-tests étaient présentés de façon aléatoire : les quatre réservoirs étaient éclairés. Bien que chaque réservoir fût pourvu d'une récompense, le rat apprenait rapidement à aller vers le réservoir qui contenait les 6 gouttes d'eau. Si toutefois le rat choisissait un autre réservoir, cet essai était compté comme une erreur. Nous avons comparé les scores de chaque animal avant la chirurgie et une semaine après récupération de la chirurgie. Les rats se répartissaient en deux groupes : rats lésés et rats de contrôle (opérés mais non lésés). Tous les rats avec des lésions de l'accumbens avaient des scores beaucoup plus faibles dans les essais post lésionnels (score moyen : 40%) que dans les essais de contrôle avant lésion. En revanche, les animaux opérés avec la même technique mais sans lésion avaient des scores identiques avant et après chirurgie (score moyen : 80%).

Pendant les essais d'apprentissage suivant la chirurgie, les rats lésés se sont révélés capables de se diriger vers les récompenses indiquées par les lumières, ce qui montre que leurs capacités sensori-motrices et leur motivation étaient préservées. Par contre, ils étaient incapables d'apprendre les nouvelles répartitions des récompenses au sein du labyrinthe. Ces résultats viennent renforcer l'idée qu'il existe une convergence dans l'accumbens des informations de position (provenant de l'hippocampe) et des informations concernant les récompenses (provenant de l'aire tegmentale ventrale et de l'amygdale).

#### **SYNTHESE : HYPOTHESE SUR LA FONCTION DE L'HIPPOCAMPE**

Afin de comprendre la fonction de l'hippocampe, c'est-à-dire, les transformations de signaux que seule cette structure est capable d'effectuer, il faut prendre en compte tous les résultats obtenus par les différents laboratoires impliqués. Hormis les décharges corrélées

à la position de l'animal, il existe également des réponses corrélées aux comportements répétés. Par exemple, nous avons trouvé, chez des rats qui visitaient successivement les différents bras d'un labyrinthe radial, un groupe de neurones qui déchargeaient lorsque les rats effectuaient l'un des comportements requis par la tâche : quitter le centre du labyrinthe, courir vers les extrémités des bras respectifs du labyrinthe, arriver à ce coin, boire, retourner vers le centre... De telles réponses n'étaient pas sélectivement corrélées à la position car elles étaient produites lorsque l'animal manifestait ce comportement dans n'importe lequel des quatre coins de l'arène (Wiener, Korshunov, Garcia, et Berthoz, 1995). Quelques neurones répondaient sélectivement à l'arrivée du rat au centre de l'arène quel que fût le point de départ, d'autres quand le rat buvait de l'eau dans plusieurs coins. De fait l'ensemble de ces neurones sous-tend une représentation de toutes les étapes séquentielles de la tâche comportementale. On peut considérer que ces cellules, comme les cellules de lieu, codent des composantes de la structure spatiale et temporelle du monde dans lequel le rat effectue son comportement – il s'agit soit de caractéristiques physiques de l'environnement, soit de l'organisation du comportement du rat. En effet, l'hippocampe code également l'organisation et la structure temporelle, spatiale et sensorielle du milieu dans lequel le rat se trouve. Cette proposition est en accord avec des travaux antérieurs de plusieurs équipes, particulièrement chez le singe (O'Mara, Rolls, Berthoz, et Kesner, 1994). En résumé, les caractéristiques fonctionnelles de ces cellules suggèrent des caractéristiques communes avec les cellules de lieu. En effet, ces décharges sont corrélées à chacun des comportements particuliers requis pour la réalisation de cette tâche. Chaque élément de la structure temporelle du comportement de l'animal, c'est-à-dire chaque étape d'exécution de la tâche, est représentée par un neurone hippocampique particulier. Cependant, dans le cas des cellules à sélectivité spatiale, leurs représentations sont des éléments de la structure spatiale de l'environnement où l'animal se trouve. Il semble probable que les cellules de lieu et les cellules sélectives à différents comportements liés à la tâche aient des caractéristiques qui sont des gradations d'une même échelle.

Ceci indique que l'hippocampe effectue les mêmes processus de transformations sur des informations multimodales et multidimensionnelles (dimensions de l'espace et du temps) (Wiener, 1996). Ceci ne devrait pas surprendre puisque les circuits en aval de l'hippocampe ne peuvent pas, en principe, distinguer les différentes significations (spatiales ou temporelles) des impulsions d'arrivée pour les distribuer vers des processus de calculs différents. Nous proposons l'hypothèse qu'au moins trois types de calculs sont effectués au sein du système hippocampique, ce dont témoignent les différents types de réponses observés. Il faut tout d'abord prendre en compte le fait que l'hippocampe reçoit (par une projection du cortex entorhinal chez le rat) des entrées de toutes les aires du cortex dites associatives, qui fournissent des informations complexes. Ces

signaux sont mélangés afin de créer des représentations abstraites, c'est-à-dire, indépendantes des mouvements propres particuliers de l'animal ou de stimulations sensorielles spécifiques. Cette abstraction est évidente pour les cellules de lieu qui déchargent quelle que soit la direction du regard du rat, ainsi que pour les cellules qui déchargent pendant les étapes successives de la tâche en cours, et qui n'ont pas de sélectivité spatiale.

De même que les représentations spatiales abstraites découpent l'espace en petites zones localisées (les champs d'activité), les représentations temporelles subdivisent les séquences comportementales en événements distincts (les corrélations comportementales non spatiales). En résumé, les informations abstraites sont représentées en termes des différentes composantes de l'interaction de l'animal avec son environnement, à la fois dans le domaine spatial et dans le domaine temporel. Par exemple, des cellules individuelles des aires hippocampiques CA3 et CA1 ne sont sélectives que pour une partie de l'environnement ou une séquence particulière du comportement.

Au niveau de l'aire CA1, les cellules peuvent servir de registres d'informations concernant la situation dans laquelle l'animal se trouve. Ces représentations peuvent ensuite servir de base pour la réalisation d'associations ultérieures. L'excitation simultanée de deux neurones peut indiquer la conjonction temporelle d'événements codés respectivement par chacun des neurones. Si un signal de renforcement est également présent, de telles associations peuvent être rendues permanentes grâce aux processus de plasticité synaptique. Les aires respectives du cortex à l'origine de ces signaux peuvent donc être reliées via ces connexions. Les fonctions principales de l'hippocampe seraient donc d'établir des représentations à la fois multimodales et abstraites et également de mettre au point des liaisons fonctionnelles entre des aires corticales (de haut niveau) n'ayant pas forcément des interconnexions directes.

Cette formulation est en accord avec la majorité, sinon la totalité de la littérature expérimentale. Lors d'enregistrements hippocampiques chez le singe, le chat ou le rat éveillé et effectuant des tâches de mémoire, on trouve des cellules qui déchargent sélectivement pour chaque étape de la tâche en cours : échantillonnage des stimuli discriminatifs, réponses retardées à un stimulus, sélection et exécution de la réponse comportementale, et consommation de la récompense. Pour la littérature concernant les déficits comportementaux qui suivent des lésions hippocampiques, cette théorie prévoit des pertes de performances dans les tâches qui requièrent l'utilisation et l'apprentissage d'informations complexes, associant des éléments abstraits du milieu (spatiaux ou non) aux comportements adaptatifs de l'animal.

Afin de tester ces hypothèses, il est nécessaire de continuer à acquérir des données complémentaires provenant d'enregistrements neurophysiologiques, de lésions, d'activation en imagerie cérébrale et de comportement.

**Références bibliographiques**

- Albertin, S.V., Mulder, A.B., Tabuchi, E., Zugaro, M.B., et Wiener, S.I. (2000). Lesions of the medial shell of the nucleus accumbens impair rats in finding larger rewards, but spare reward-seeking behavior. *Behav Brain Res*, 173-183.
- Beritoff, J.S. (1965). *Neural mechanisms of higher vertebrate behavior*. N. Y. Little, Brown & Co.
- Brandt, T., Wist, E.R., et Dichgans, J. (1975). Foreground and background in dynamic spatial orientation. *Percept Psychophys*, 17, 497-503.
- Collett, T.S., Cartwright, B.A., et Smith, B.A. (1986). Landmark learning and visuo-spatial memories in gerbils. *J Comp Physiol A*, 158, 835-851.
- Cressant, A., Muller, R.U., et Poucet, B. (1997). Failure of centrally placed objects to control the firing fields of hippocampal place cells. *J Neurosci*, 17, 2531-2542.
- Damasio, A.R. (1999). *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. N.Y. Harcourt Brace & Co.
- Foster, T.C., Castro, C.A., et McNaughton, B.L. (1989). Spatial selectivity of rat hippocampal neurons: Dependence on preparedness for movement. *Science*, 244, 1580-1582.
- Foster, T.C., Christian, E.P., Hampson, R.E., Campbell, K.A., et Deadwyler, S.A. (1987). Sequential dependencies regulate sensory evoked responses of single units in the rat hippocampus. *Brain Research*, 408, 86-96.
- Gavrilov, V., Wiener, S.I., et Berthoz, A. (1995). Enhanced hippocampal theta EEG during whole body rotations in awake restrained rats. *Neurosci Lett*, 197, 239-241.
- Gavrilov, V., Wiener, S.I., et Berthoz, A. (1996). Whole-body rotations enhance hippocampal theta rhythmic slow activity in awake rats passively transported on a mobile robot. *Ann N Y Acad Sci*, 781, 385-398.
- Gavrilov, V.V., Wiener, S.I., et Berthoz, A. (1998). Discharge correlates of hippocampal complex spike neurons in behaving rats passively displaced on a mobile robot. *Hippocampus*, 8: 475-490.
- Knierim, J.J., Kudrimoti, H., et McNaughton, B.L. (1998). Interaction between idiothetic cues and external landmarks in the control of place cells and head direction cells. *J Neurosci*, 80, 425-446.
- Matthews, B.L., Ryu, J.H., et Bockaneck, C. (1989). Vestibular contribution to spatial orientation. *Acta Otolaryngol*, 468, 149-154.
- Mittelstaedt, M., et Mittelstaedt, H. (1980). Homing by path integration in a mammal. *Naturwiss*, 67, 566.
- Muller, R.U., et Kubie, J.L. (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J Neurosci*, 7, 1951-1968.
- O'Keefe, J., et Nadel, L. (1979). The hippocampus as a cognitive map. *Behav Brain Sci*, 2, 487-533.
- O'Mara, S.M., Rolls, E.T., Berthoz, A., et Kesner, R.P. (1994). Neurons responding to whole-body motion in the primate hippocampus. *J Neurosci*, 14, 6511-6523.
- Shibata, R., Mulder, A.B., Trullier, O., et Wiener, S.I. (2001). Position sensitivity in phasically discharging nucleus accumbens neurons of rats

- alternating between tasks requiring complementary types of spatial cues. *Neuroscience*, sous presse.
- Tabuchi, E., Mulder, A.B., et Wiener, S.I. (2000). Position and behavioral modulation of synchronization of hippocampal and accumbens neuronal discharges in freely moving rats. *Hippocampus*, 10, 717-728.
- 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., Muller, R.U., et Ranck, J.B., Jr. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *J Neurosci*, 10, 436-447.
- Trullier, O., Shibata, R., Mulder, A.B., et Wiener, S.I. (1999). Hippocampal neuronal position selectivity remains fixed to room cues in rats alternating between place navigation and beacon approach tasks. *Eur J Neurosci*, 11, 4381-4388.
- Trullier, O., Wiener, S.I., Berthoz, A., et Meyer, J.-A. (1997). Biologically based artificial navigation systems: Review and prospects. *Prog Neurobiol*, 51, 483-544.
- 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., et Berthoz, A. (1993). Forebrain structures mediating the vestibular contribution during navigation. Dans A. Berthoz (Ed.), *Multisensory control of movement*. pp. 427-456. Oxford: Oxford Univ. Press.
- Wiener, S.I., Korshunov, V.A., Garcia, R., et Berthoz, A. (1995). Inertial, substratal and landmark cue control of hippocampal CA1 place cell activity. *Eur J Neurosci*, 7, 2206-2219.
- Zugaro, M.B., Berthoz, A., et 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*, 21 (RC 154), 1-5.
- Zugaro, M.B., Tabuchi, E., Fouquier, C., Berthoz, A., et Wiener, S.I. (2001). Active locomotion increases peak firing rates of anterodorsal thalamic head direction cells. *J Neurophysiol.*, 86 (2), 692-702.
- Zugaro, M.B., Tabuchi, E., et Wiener, S.I. (2000). Influence of conflicting visual, inertial and substratal cues on head direction cell activity. *Exp Brain Res*, 133:198-208.