HAL
open science

Rôle du cervelet dans la navigation : étude du mécanisme cellulaire de dépression synaptique à long terme des fibres parallèles

Eric Burguière

To cite this version:

Eric Burguière. Rôle du cervelet dans la navigation : étude du mécanisme cellulaire de dépression synaptique à long terme des fibres parallèles. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2006. Français. NNT : . tel-00129346

HAL Id: tel-00129346

https://theses.hal.science/tel-00129346v1

Submitted on 6 Feb 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PARIS 6

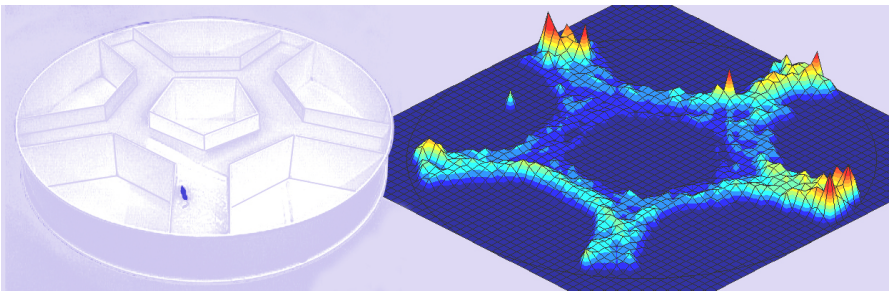
Spécialité
SCIENCES COGNITIVES

Présentée par
Eric BURGUIERE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS 6

Sujet de la Thèse :

Rôle du cervelet dans la navigation : Etude du mécanisme cellulaire de dépression synaptique à long terme des fibres parallèles



Soutenue le 21 décembre 2006, devant le Jury composé de :

Pr. Alain BERTHOZ	Examinateur
Pr. Chris DE ZEEUW	Examinateur
Dr. Anne FELTZ	Rapporteur
Pr. Jean MARIANI	Examinateur
Dr. Bruno POUCET	Rapporteur
Dr. Laure RONDI-REIG	Directrice de thèse

A ma grand-mère Maly,

« Deux choses instruisent l'homme de toute sa nature : l'instinct et l'expérience »

Blaise Pascal

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je tiens à remercier les membres de mon jury. Merci à Anne Feltz et Bruno Poucet pour avoir accepté d'être mes rapporteurs malgré des emplois du temps sûrement chargés et les délais toujours trop courts. Merci à Chris De Zeeuw pour sa disponibilité et sa participation à nos travaux en tant que collaborateur, et pour avoir accepté d'examiner ces nombreuses pages en français. Jean Mariani a toujours fait preuve d'intérêt pour nos résultats et il m'a donné l'occasion de les présenter lors d'un séminaire dans son laboratoire. Je le remercie donc pour cela et pour sa présence en tant qu'examinateur.

Je tiens à remercier le Professeur Alain Berthoz pour m'avoir ouvert les portes de son laboratoire au Collège de France il y a cinq ans déjà. J'ai pu, en plus de son expérience et de ses conseils, profiter des nombreuses manifestations et rencontres scientifiques organisées dans le laboratoire. En ces temps troublés du fonctionnement de la recherche, je suis conscient d'avoir eu l'opportunité d'évoluer dans cette structure privilégiée qu'est le LPPA.

Je voudrais tout particulièrement adresser mes très sincères remerciements à Laure Rondi-Reig, sans qui mon travail de thèse n'aurait pas été aussi abouti. En plus de m'avoir appris le comportement, je lui dois d'avoir toujours était présente pour m'accompagner dans l'analyse et l'interprétation de mes résultats expérimentaux. Un autre aspect essentiel à mes yeux est de m'avoir aidé à les présenter de la manière la plus claire qu'il soit lors de nombreuses manifestations scientifiques. De plus, Laure a toujours eu une oreille attentive à mes préoccupations et aux idées proposées, ce qui m'a permis de pouvoir pleinement m'épanouir pendant ma thèse. Nos discussions n'étaient pas toujours scientifiques, et j'en profite pour la remercier pour sa sympathie et tous les bons moments que nous avons pu passer ensemble (même si tu m'as abandonné un certain soir dans une rue sombre d'une ville sicilienne). J'ai eu le privilège d'être son premier étudiant de thèse et d'assister à l'émergence de sa jeune équipe dynamique qui, j'en suis persuadé, ne demande qu'à s'agrandir. J'en profite donc pour faire part de ma gratitude aux membres de l'équipe avec qui j'ai pu partager mes satisfactions scientifiques et parfois gustatives lors de nos réunions. Merci donc à Kinga, Géraldine, Céline, Christine, Arnaud, et Fabrice pour leur bonne humeur, et surtout bon courage aux suivantes (qui se reconnaîtront) pour la suite de la thèse. Bienvenue à Emilie et Sylvain, vous êtes entre de bonnes mains !

J'ai eu l'occasion de collaborer avec Angelo Arleo pendant mes premières années de thèse. Avant que nos relations ne soient scientifiques elles ont été amicales et le sont restées tout au long de ces années même si nous sommes maintenant séparés d'une (petite) montagne. Angelo a participé à me guider et à me motiver lors de mes premières années indécises dans le monde de la recherche. Je ne regrette pas de l'avoir écouté et lui suis reconnaissant de m'avoir accompagné pendant ces quelques années. Merci à toi « el professore ! ».

Mon arrivée au LPPA s'est faite dans l'équipe de Sidney Wiener qui m'a accueilli pour effectuer mon stage de DEA. Je tiens à le remercier, ainsi que Michaël Zugaro, pour m'avoir initié à l'électrophysiologie chez le rat en mouvement. Sid et Michaël ont su me donner goût à leur science puisque pour mon post-doctorat j'ai choisi de franchir à nouveau le pont entre le comportement et l'électrophysiologie mais cette fois ci dans l'autre sens.

Je remercie très sincèrement les nombreuses personnes qui m'ont facilité la vie de thésard en m'épaulant sur un certains nombre de choses nécessitant leurs savoir-faire experts. Michel Francheteau pour sa sympathie de tout les jours, ainsi que son organisation logistique et administrative sans failles ; France Maloumian pour son enthousiasme et ses belles illustrations demandées toujours à la dernière minute ; Sandrine Mouret pour sa gentillesse, son accueil très chaleureux et son aide précieuse dans les méandres de la galaxie bibliographique ; Michel Ehrette, Pierre Leboucher, Yves Dupraz et Sébastien Rateau pour les soutiens matériels ingénieux nécessaires à mes expériences ; Aline Delizy et Annie Piton pour avoir résolu certains mystères de gestion (qui restent à mes yeux obscurs).

Bien sûr cette thèse a été l'occasion de faire de nombreuses rencontres humainement enrichissantes. J'y ai croisé des collègues étudiants qui sont avec le temps devenus des amis chers que je souhaite garder. Je pense notamment à Nathalie, Nizar (et Ali !), Mehdi, Luc et Camille avec qui j'ai partagé de nombreux moments heureux dans et en dehors du laboratoire. Merci à vous mes ami(e)s et j'espère vous revoir bien vite vu que certain(e)s se sont déjà éloigné(e)s. J'en profite pour remercier tous les autres étudiants du laboratoire avec qui j'ai passé d'agréables moments, j'ai une pensée pour chacun d'eux.

Enfin, ma famille et mes amis qui ont ici une petite place mais une bien plus grande de cœur. Ils m'ont toujours motivé et encouragé dans cette voie difficile qu'est la recherche. Même s'ils n'ont pas toujours compris l'utilité de mes travaux, ils m'ont supporté continuellement pour les mener à bien, ce que j'ai toujours apprécié. Un immense merci à mes parents, pour tant de choses, à qui je dois d'en être là et qui jusqu'au bout (et surtout au bout) m'auront aidé à finaliser ce travail. Merci à Yann (et Mélanie), Carine (et Philippe), qui ont montré un profond respect pour mon choix et se sont toujours inquiétés de mon avancement. Je leur suis profondément reconnaissant de m'avoir offert Louis, Anouk, Jeanne et Léna (le lecteur est invité à retrouver les parents de chacun(e)s). Un grand merci chaleureux à ma grand-mère à qui je dédie ce manuscrit et qui a toujours cru en moi. Merci à mes amis de longue date (Namic, Raphi, Oliver, Cécile, Yannou, Julian, Marianne) ; mes amis de la fac (Romain, Martin, Marine, Charles) ; et bien sûr à la bande des « jeudis de nénesse » (Nasser, Ouahiba, Adri, Nico, Nadjim, Yves) ; et tout les autres que je n'ai pas la place de citer ici. Merci à vous pour m'avoir occupé l'esprit à d'autres préoccupations que celles de ma thèse. Cet équilibre m'était indispensable et je compte bien le préserver.

Résumé

La cognition spatiale (ou navigation) nécessite l'acquisition d'au moins deux processus complémentaires: l'organisation d'une représentation interne de l'environnement pour se localiser (carte cognitive) et l'acquisition d'un comportement moteur approprié (composante procédurale). Récemment, il a été proposé que le cervelet participe à la fonction de navigation. Aussi, nous sommes nous intéressés au rôle fonctionnel de la Dépression synaptique à Long Terme (DLT) hétérosynaptique des fibres parallèles, un mécanisme cellulaire du cervelet, essentiel dans les apprentissages moteurs. Au cours de ce travail, nous avons posé la question de la contribution de ce même mécanisme dans les différents processus nécessaires à la navigation ? Si tel était le cas, participerait-il à l'acquisition de la carte cognitive ou à l'élaboration d'un comportement moteur approprié ? Enfin, s'il y participe, quelle serait sa fonction dans ces processus de navigation ?

Pour répondre à ces différentes questions, nous avons utilisé un modèle de souris transgéniques L7-PKCI dont la DLT hétérosynaptique des fibres parallèles a été spécifiquement inactivée. Nous avons mené des études comportementales pour étudier les performances des souris L7-PKCI dans des tâches de navigation, sachant qu'elles ont l'avantage de ne présenter aucun trouble de l'exécution motrice. Dans une première série d'expériences, nous avons montré que les souris L7-PKCI sont déficientes dans la capacité à mettre en place une trajectoire efficace pour rejoindre leur but. Pour caractériser ce déficit, nous avons ensuite développé un test de conditionnement dans le cadre d'une tâche de navigation. Ceci nous a permis d'étudier en détail la trajectoire de l'animal au moment précis où il s'oriente vers le but. Dans ce test, nous avons montré que l'acquisition d'une trajectoire optimale était retardée chez les souris L7-PKCI. De plus, pendant la phase d'acquisition, les souris L7-PKCI initiaient leur virage vers le but plus tardivement que les souris témoins.

A la lumière de ces résultats, nous proposons que l'un des rôles essentiels du cervelet dans la navigation soit d'optimiser en permanence (dans des délais temporels inférieurs à la seconde) la sortie motrice associée au contexte de navigation. Nous avons démontré que cette fonction implique au moins le mécanisme de DLT hétérosynaptique des fibres parallèles. Nous proposons que ce mécanisme puisse jouer un rôle important dans l'optimisation du traitement de l'information contextuelle quelle que soit la fonction considérée. Ceci pourrait expliquer l'implication du cervelet dans des fonctions aussi bien motrices que cognitives.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 : LA COGNITION SPATIALE, UNE FONCTION QUI NECESSITE PLUSIEURS NIVEAUX D'ANALYSE 3

1.1. LA LOCALISATION DANS L'ESPACE A L'AIDE D'INFORMATIONS MULTI-SENSORIELLES..... 4

1.1.1. La notion de cadre de référence. 4

1.1.2. Les informations spatiales multisensorielles. 6

Les informations idiothétiques 6
Les informations allothétiques 8
Interactions entre informations idiothétiques et allothétiques 10

1.1.3. Les différents types de localisation..... 12

La localisation par intégration de trajet 12
La localisation à l'aide de repères 14
Complémentarité des deux types de localisation..... 16

1.2. MEMOIRES ET STRATEGIES ASSOCIEES A LA COGNITION SPATIALE..... 18

1.2.1 Mémoire déclarative et mémoire procédurale..... 18

1.2.2. Les différentes stratégies de navigation..... 20

La stratégie d'approche vers la cible 21
La stratégie de réponse 21
Les stratégies de route 22
La stratégie de carte..... 23

1.2.3. Flexibilité et origines mnésiques des stratégies de navigation. 24

1.2.4. Les paradigmes expérimentaux classiques utilisés chez les rongeurs pour étudier la cognition spatiale. 25

Le labyrinthe en croix 26
Le labyrinthe radial à huit bras..... 26
La piscine de Morris..... 28

1.2.5. La coexistence des stratégies de navigation. 29

1.3. BASES NEURALES DE LA COGNITION SPATIALE..... 32

1.3.1 Structures anatomiques impliquées dans la navigation spatiale. 32

1.3.2. Bases cellulaires de la cognition spatiale..... 35

Les cellules de lieu 35
Les cellules de direction de la tête..... 37
Les cellules de grille..... 38

1.3.3. Mécanismes moléculaires impliqués dans la cognition spatiale. 38

CHAPITRE 2 : ORGANISATION ANATOMIQUE ET PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DU CERVELET 43

2.1. MORPHOLOGIE ET ANATOMIE FONCTIONNELLE..... 44

2.1.1. Subdivisions anatomiques et fonctionnelles 44

2.1.2. Le cervelet est impliqué dans plusieurs boucles anatomiques fonctionnellement distinctes ... 48

Les boucles impliquant les voies spinales, vestibulaires et de la formation réticulée..... 49
Les boucles cérébello-thalamo-corticale 50

2.1.3. Le cortex cérébelleux ... *52*
Les différents types cellulaires du cortex cérébelleux ... 54
Les afférences du cortex cérébelleux ... 56

2.2. MICROCOMPLEXES ET PLASTICITES SYNAPTIQUES DU CERVELET ... 58

2.2.1. Microanatomie fonctionnelle du circuit cérébelleux. ... *58*
Les microzones corticales ... 58
Les microcomplexes fonctionnels ... 60

2.2.2. Propriétés électrophysiologiques des afférences du cortex cérébelleux ... *62*

2.2.3. La DLT hétérosynaptique au niveau des synapses FP-CP ... *64*
Protocole d'induction ... 64
Transduction du signal ... 64

2.2.4. Les autres types de plasticité connus dans le cervelet ... *67*

CHAPITRE 3: L'IMPLICATION DU CERVELET DANS LES FONCTIONS MOTRICES ET COGNITIVES ... 71

3.1. LE ROLE DU CERVELET DANS LES APPRENTISSAGES MOTEURS ... 73

3.1.1. Conditionnement classique et apprentissage moteur ... *73*
Le conditionnement de fermeture de la paupière ... 74
Le réflexe vestibulo-oculaire ... 76

3.1.2. Le rôle de la DLT des FP-CP dans l'apprentissage moteur ... *79*

3.1.3. Les autres types de plasticités synaptiques cérébelleuses dans l'apprentissage moteur ... *85*
Plasticités synaptiques des noyaux profonds ... 85
La PLT des synapses FP-CP ... 86

3.2. LA PARTICIPATION DU CERVELET AUX PROCESSUS COGNITIFS ... 88

3.2.1. L'implication du cervelet dans le langage ... *88*

3.2.2. L'implication du cervelet dans la lecture ... *89*

3.2.3. L'implication du cervelet dans les processus émotionnels et attentionnels ... *90*

3.3. LA PARTICIPATION DU CERVELET A LA COGNITION SPATIALE ... 94

3.3.1. Déficits spatiaux chez les patients cérébelleux ... *95*

3.3.2. Modèles animaux lésionnels et pharmacologiques ... *96*

3.3.3. Mise en perspective du rôle du cervelet dans la cognition spatiale. ... *97*

CHAPITRE 4 : ETUDES EXPERIMENTALES ... 99

4.1. LA SOURIS TRANSGENIQUE L7-PKCI ... 101

4.1.1. Construction du modèle ... *101*

4.1.2. Inactivation de la DLT des souris L7-PKCI ... *102*

4.1.3. Les capacités basiques motrices, d'équilibre et d'anxiété des souris L7-PKCI ... *104*

4.2. INFLUENCE DE LA DLT CEREBELLEUSE POST-SYNAPTIQUE DES FIBRES PARALLELES DANS LES COMPOSANTES DECLARATIVE ET PROCEDURALE DE LA COGNITION SPATIALE ... 106

4.2.1. Problématique ... *106*

4.2.2. Expériences ... *107*

4.2.3. Résultats *108*

4.2.4. Discussion *108*

4.3. INFLUENCE DE LA DLT CEREBELLEUSE POST-SYNAPTIQUE DES FIBRES PARALLELES DANS L'ACQUISITION D'UNE REPONSE CONDITIONNEE PENDANT UNE TACHE DE NAVIGATION 125

4.3.1. Problématique *125*

4.3.2. Expérience *125*

4.3.3. Résultats *127*

4.3.4. Discussion *128*

CHAPITRE 5 : DISCUSSION GENERALE 151

5.1. LE ROLE DU CERVELET DANS LA COGNITION SPATIALE 153

5.1.1. Le rôle de la DLT cérébelleuse dans l'aspect procédural de la navigation *153*

5.1.2. La DLT cérébelleuse peut elle participer à l'élaboration de la carte cognitive ? *156*

5.2. A LA RECHERCHE D'UN ROLE COMMUN DU CERVELET DANS LES FONCTIONS MOTRICES ET NON-MOTRICES 159

5.2.1. Le modèle d'apprentissage impliquant le signal d'erreur parvenant au cortex cérébelleux. *160*

5.2.2. L'hypothèse du cervelet comme estimateur temporel *161*

5.2.3. De l'hypothèse temporelle à l'hypothèse contextuelle *163*

5.3. LES ROLES COMPLEMENTAIRES DU CERVELET ET DES GANGLIONS DE LA BASE DANS L'ACQUISITION DE LA COMPOSANTE PROCEDURALE 165

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 169

Table des figures

Figure 1 : Encoder les informations spatiales dans un cadre de référence
Figure 2 : Trajectoire d'un rat entraîné à trouver une plate-forme non visible
Figure 3 : Exemples de comportements de retour au nid en situation de conflit sensoriel
Figure 4 : Comportement de retour au nid fondé sur l'utilisation de l'intégration du trajet
Figure 5 : Recherche de nourriture par des gerbilles à l'aide de configurations de repères
Figure 6 : Schéma simplifié de la taxonomie des systèmes de mémoires
Figure 7 : Comparaison des stratégies de réponse et de route
Figure 8 : Proposition de taxonomie des stratégies de navigation spatiale
Figure 9 : Paradigmes expérimentaux pour l'étude de la cognition spatiale
Figure 10 : Le test du starmaze: version à stratégies multiples
Figure 11 : Exemples d'enregistrements de cellules de lieu, de cellules de direction de la tête et de cellules de grille
Figure 12 : Exemples d'enregistrements de cellules après stimulations induisant une PLT ou une DLT
Figure 13 : Anatomie et organisation du cervelet
Figure 14 : Schéma de l'organisation longitudinale du cortex cérébelleux
Figure 15 : Schéma des voies afférentes et efférentes du cervelet de rat
Figure 16 : Boucles anatomiques impliquant le cervelet
Figure 17 : Composition cellulaire du cortex cérébelleux
Figure 18 : Connectivité olivo-cortico-nucléaire du cervelet
Figure 19 : Signaux électriques des cellules de Purkinje
Figure 20 : Modèle simplifié de la transduction du signal pendant l'induction d'une DLT au niveau des synapses FP-CP
Figure 21 : Résumé des différents types de plasticités synaptiques et non-synaptiques dans le circuit neuronal du cervelet
Figure 22 : Conditionnement classique avec délai de fermeture de la paupière
Figure 23 : L'adaptation au réflexe vestibulo-oculaire
Figure 24 : Conditionnement de fermeture de la paupière chez les souris L7-PKCI
Figure 25 : Modèles fonctionnels de la participation des sites de plasticités synaptiques cérébelleux pendant un apprentissage moteur
Figure 26 : Construction et expression du transgène L7-PKCI
Figure 27 : Induction de la DLT dans des cellules de Purkinje en culture
Figure 28 : La version allocentrique du « starmaze »
Figure 29 : Le labyrinthe aquatique en Y

Figure 30 : Hypothèse sur la fonction des mécanismes de plasticité synaptique du circuit cérébelleux : participation à l'élaboration d'une réponse motrice adaptée à un contexte spécifique de navigation

Figure 31 : Modèle abstrait de l'apprentissage dans le cervelet basé sur le signal d'erreur

Figure 32 : Les boucles anatomiques parallèles du cervelet et des ganglions de la base avec le cortex cérébral

Principales abréviations utilisées

DLT	**D**épression synaptique à **L**ong **T**erme
FP-CP	Synapse entre **F**ibre **P**arallèle et **C**ellule de **P**urkinje
L7-PKCI	Peptide **I**nhibiteur de la protéine **PKC** sous contrôle du promoteur **L7**
PKC	**P**rotéine **K**inase **C**
PLT	**P**otentialisation synaptique à **L**ong **T**erme
RC	**R**éponse **C**onditionnée
VOR	**R**éflexe **V**estibulo-**O**culaire
SC	**S**timulus **C**onditionnel
SI	**S**timulus **I**nconditionnel

INTRODUCTION

La cognition spatiale (ou navigation) nécessite un ensemble de capacités permettant à un sujet d'acquérir une « connaissance » de son environnement, d'organiser cette connaissance, et de l'utiliser pour adapter son comportement moteur en fonction du contexte de navigation. Les problématiques de la navigation consistent donc à se localiser dans un environnement, à localiser un but par rapport à sa propre position et à acquérir un comportement moteur adapté pour rejoindre ce but le plus directement possible. La cognition spatiale fait appel simultanément à différents systèmes d'organisation de l'information ayant pour origine des structures anatomiques, des types cellulaires et des processus moléculaires particuliers.

Depuis le début des années 1990, il a été proposé que le cervelet puisse participer à des fonctions autres que motrices, notamment à la cognition spatiale, mais sa contribution à ces fonctions reste à être caractérisée. Mon travail de thèse s'est inscrit dans cette démarche en tentant de déterminer de quelle manière le cervelet pourrait être impliqué dans la navigation. Grâce à l'utilisation d'un modèle de souris transgéniques (souris dites L7-PKCI), nous avons pu étudier les bases cellulaires du cervelet susceptibles de participer à la navigation. Ces souris L7-PKCI ont une altération spécifique du mécanisme cellulaire de dépression synaptique à long-terme (DLT) hétérosynaptique au niveau des synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje du cervelet. Ce mécanisme cellulaire est déjà connu pour être essentiel dans les apprentissages moteurs. Participe t'il également à des processus d'apprentissage nécessaires à la navigation ? Si oui, peut-on caractériser son rôle dans ces processus ? Pour répondre à ces questions, nous allons présenter dans ce manuscrit des notions essentielles relatives à la cognition spatiale (chapitre 1), à l'anatomie et aux bases cellulaires et moléculaires du cervelet (chapitre 2), ainsi qu'à ses rôles déjà connus ou pressentis dans les fonctions motrices et cognitives (chapitre 3).

Dans une première partie nous distinguerons les types d'informations multisensorielles disponibles pendant une tâche de navigation. Celles-ci peuvent être perçues depuis l'environnement ou provenir de capteurs sensoriels internes activés par le mouvement du navigateur. Ces informations dites respectivement allothétiques et idiothétiques sont utilisées par un sujet pour se localiser. Une fois les principes de localisation explicités, nous nous intéresserons aux différentes stratégies comportementales utilisées pour résoudre une tâche de navigation spatiale. Nous détaillerons, en nous appuyant sur des études expérimentales, les différents types de stratégies de navigation pouvant être employées. Enfin, nous ferons une revue des réseaux anatomiques nécessaires

pour l'acquisition des diverses stratégies comportementales utilisées pendant la navigation. Ces structures anatomiques décrites, nous évoquerons les bases cellulaires et moléculaires de la cognition spatiale identifiées.

Dans une deuxième partie, nous détaillerons les caractéristiques anatomiques, cellulaires et moléculaires du cervelet. Nous montrerons que le cervelet fait parti de grandes boucles anatomiques qui le connectent avec un grand nombre d'autres structures neurales du système nerveux central. Les informations de différentes natures qui lui parviennent sont traitées en parallèle dans des microcircuits anatomiques hautement répétés sur l'ensemble de la surface du cortex cérébelleux. Cette convergence d'informations permet l'émergence de nombreux mécanismes cellulaires de plasticité synaptique que nous présenterons, notamment la DLT hétérosynaptique des fibres parallèles.

Enfin, dans une troisième partie, nous présenterons les concepts actuels sur le rôle du cervelet dans l'adaptation de l'exécution motrice. Cette approche conceptuelle a été confirmée expérimentalement grâce à des protocoles dits de conditionnement classique, que nous décrirons, mettant en jeu des apprentissages moteurs. Nous montrerons comment ces protocoles ont permis de déterminer les bases cellulaires qui sous-tendent les apprentissages moteurs, entres autres les mécanismes cellulaires de plasticité synaptique du circuit neuronal cérébelleux. Nous terminerons cette partie en relatant les études qui ont montré que le cervelet pourrait être impliqué dans des fonctions cognitive, et notamment dans la navigation (le lecteur pourra se référer à Rondi-Reig et Burguière, 2005 fourni en annexe à la fin du manuscrit).

Nous serons alors en mesure de présenter nos propres travaux expérimentaux (chapitre 4) qui ont fait l'objet d'un premier article publié (Burguiere et coll., 2005) et d'un deuxième actuellement soumis à une revue internationale à comité de lecture (Burguière, DeZeeuw et Rondi-Reig, *soumis*). Ces articles seront présentés dans leur version originale, précédés de résumés en français incluant dans chaque cas une présentation de la problématique, des expériences, des résultats et de la discussion.

Suite à la présentation de ces travaux expérimentaux, nous conclurons ce manuscrit par une discussion générale.

CHAPITRE 1 : La cognition spatiale, une fonction qui nécessite plusieurs niveaux d'analyse

1.1. LA LOCALISATION DANS L'ESPACE A L'AIDE D'INFORMATIONS MULTI-SENSORIELLES
- 1.1.1. La notion de cadre de référence
- 1.1.2. Les informations spatiales multisensorielles
  - *Les informations idiothétiques*
  - *Les informations allothétiques*
  - *Interactions entre informations idiothétiques et allothétiques*
- 1.1.3. Les différents types de localisation
  - *La localisation par intégration de trajet*
  - *La localisation à l'aide de repères*
  - *Complémentarité des deux types de localisation*

1.2. MEMOIRES ET STRATEGIES ASSOCIEES A LA COGNITION SPATIALE
- 1.2.1. Mémoire déclarative et mémoire procédurale
- 1.2.2. Les différentes stratégies de navigation
  - *La stratégie d'approche vers la cible*
  - *La stratégie de réponse*
  - *Les stratégies de route*
  - *La stratégie de carte*
- 1.2.3. Flexibilité et origines mnésiques des stratégies de navigation
- 1.2.4. Les paradigmes expérimentaux classiques utilisés chez les rongeurs pour étudier la cognition spatiale
  - *Le labyrinthe en croix*
  - *Le labyrinthe radial à huit bras*
  - *La piscine de Morris*
- 1.2.5. La coexistence des stratégies de navigation

1.3. BASES NEURALES DE LA COGNITION SPATIALE
- 1.3.1 Structures anatomiques impliquées dans la navigation spatiale
- 1.3.2. Bases cellulaires de la cognition spatiale
  - *Les cellules de lieu*
  - *Les cellules de direction de la tête*
  - *Les cellules de grille*
- 1.3.3. Mécanismes moléculaires impliqués dans la cognition spatiale

1.1. La localisation dans l'espace à l'aide d'informations multi-sensorielles.

Se localiser n'a de sens que si on le fait par rapport à un référentiel (ou cadre de référence) qui peut être centré sur le sujet (référentiel égocentrique) ou sur un élément du monde extérieur (référentiel allocentrique). Un sujet qui navigue peut se localiser grâce à des informations multisensorielles provenant par exemple de capteurs sensoriels activés du fait de son déplacement (signaux vestibulaire, proprioceptif, etc.) ou de ceux activés par des indices de l'environnement (indices visuels, olfactifs, auditifs, tactiles, etc.). Nous verrons que ces signaux peuvent être utilisés de manière indépendante ou complémentaire par le sujet pour se localiser. Nous décririons les deux processus de localisation existants qui se distinguent par une utilisation différente de ces informations multisensorielles. Nous montrerons que ces deux processus sont indépendants mais complémentaires suivant les conditions dans lesquelles se fait la localisation.

1.1.1. La notion de cadre de référence.

Pour décrire la manière dont les informations multisensorielles vont être encodées au niveau du système nerveux central, il est important d'introduire la notion de référentiel (ou cadre de référence). Le terme désigne un système de référence d'éléments spatialement invariants, et qui permet de repérer d'autres éléments de positions variables par l'expression de relations spatiales. Par exemple, dans une pièce contenant des objets, la position de chaque objet peut être décrite par rapport à un référentiel centré sur un coin de la pièce (point d'origine) et dont les coordonnées (cartésiennes ou polaires) seront exprimées depuis ce point d'origine. De la même manière, un sujet se trouvant dans la pièce peut décrire la position de chaque objet par rapport à lui-même, et dans ce cas c'est le sujet qui sert de référentiel (Figure 1). Dans les études portant sur la cognition spatiale, les référentiels ayant pour origine le sujet (la rétine, la tête, le corps,…) sont nommés référentiels égocentriques, et les référentiels ayant un point d'origine extérieur au sujet sont nommés référentiels allocentriques (Berthoz, 1991; Klatzky R.L., 1998).

Bien qu'une distinction théorique soit faite entre les deux types de référentiels définis ci-dessus, une même information peut en revanche être encodée dans les deux référentiels. Ainsi, comme illustré dans la figure 1A, la position d'un objet dans la pièce (information allothétique) peut-être encodée dans un référentiel allocentrique avec comme point d'origine un coin de la pièce ou dans un référentiel égocentrique avec comme point d'origine la tête de l'animal. De même, le mouvement d'un sujet peut être défini dans un cadre de référence égocentrique comme allocentrique. Dans la figure 1B, le mouvement de l'animal (information idiothétique) peut être décrit dans un référentiel égocentrique (l'animal tourne sur sa gauche) ou dans un référentiel allocentrique (l'animal tourne vers l'est).

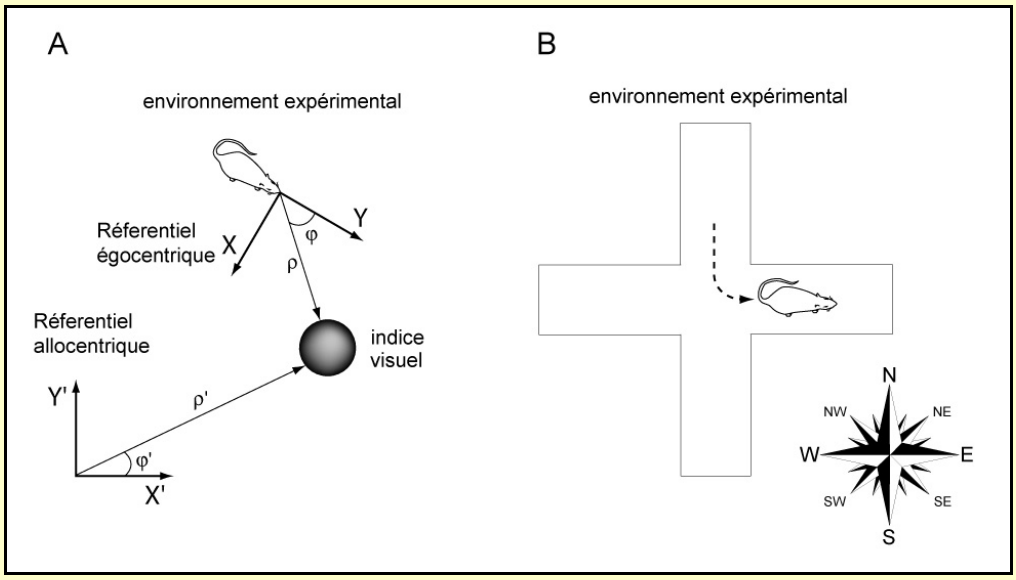


Figure 1 Encoder les informations spatiales dans un cadre de référence (d'après Arleo et Rondi-Reig, sous presse).

(**A**) Le rat peut représenter la position dans l'espace de l'indice visuel externe (représenté par un cercle noir) dans un cadre de référence égocentrique (coordonnées X-Y centrées sur sa tête). Il peut ainsi estimer la distance ρ entre sa position et l'objet ainsi que l'angle Ψ entre la direction de sa tête et celle de l'objet. Le rat peut encoder la même information visuelle en utilisant un système allocentrique de coordonnées (X'-Y', centré sur le coin en bas a gauche de l'environnement expérimental). Dans ce cas il estime une distance ρ' et un angle Ψ'. (**B**) Dans cet exemple, le sujet peut utiliser des informations idiothétiques (comme par exemple les signaux vestibulaires) dues à son changement de direction pour décrire son mouvement dans un cadre de référence égocentrique ("je tourne sur ma gauche"). De même, il peut se référer à un système directionnel allocentrique basé sur le nord géomagnétique ("je tourne vers l'est").

Il est à noter que l'expérience de l'espace est fondamentalement égocentrique, qu'elle se fasse par le biais des informations visuelles, auditives, olfactives ou tactiles. En effet, un sujet perçoit les informations multisensorielles fournies par un objet, une scène,

ou encore un déplacement de manière égocentrique. Dans le cas de tâches spatiales complexes, le sujet ne peut pas percevoir l'environnement spatial dans son ensemble en restant immobile. Il doit donc se déplacer pour explorer son environnement et inférer sa position dans un référentiel allocentrique. Il peut alors se situer dans celui-ci par rapport à un but non perceptible directement, et établir des relations spatiales entre les différents éléments de l'environnement sans avoir à se référer sans cesse à son propre corps. Ainsi, la cognition spatiale et les actions qui en résulte nécessitent une interaction constante entre les deux types de référentiels.

1.1.2. Les informations spatiales multisensorielles.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il existe deux grandes catégories d'informations sensorielles aux propriétés complémentaires :

- Les informations **idiothétiques** qui proviennent de capteurs sensoriels activés lorsque le sujet se déplace. Elles fournissent des informations sur l'état interne du sujet.

- Les informations **allothétiques** qui proviennent de capteurs activés par des indices de l'environnement. Elles fournissent des informations sur l'état du monde environnant.

Les informations idiothétiques

Les informations idiothétiques permettent à un sujet qui se déplace de percevoir des changements de position ou d'orientation dans l'environnement, et ceci grâce à divers signaux sensoriels tels que les informations vestibulaires, proprioceptives et kinesthésiques, les copies efférentes (copie de la commande motrice transmise directement des aires motrices au cervelet). Ces informations peuvent être utilisées de manières indépendantes mais sont généralement congruentes pendant le déplacement d'un sujet.

Les informations vestibulaires proviennent du système vestibulaire situé dans l'oreille interne et constitué des canaux semi-circulaires et des otolites. L'orientation dans différents plans de l'espace des canaux et des otolites permet de percevoir des accélérations linéaires et angulaires de la tête (Israel et Berthoz, 1989; Berthoz et coll.,

1995). Le système vestibulaire produit des signaux essentiels, notamment lorsqu'un animal ne dispose pas d'informations externes pour retrouver un endroit de l'espace (Smith et coll., 2005). Par exemple, un rat ayant appris à localiser un endroit (avec ou sans l'aide d'indices externes) et dont on perturbe le système vestibulaire en lui faisant subir des rotations aura du mal à se rendre de nouveau à l'endroit précédemment localisé (Zheng et coll., 2006; Semenov et Bures, 1989 ; Figure 2).

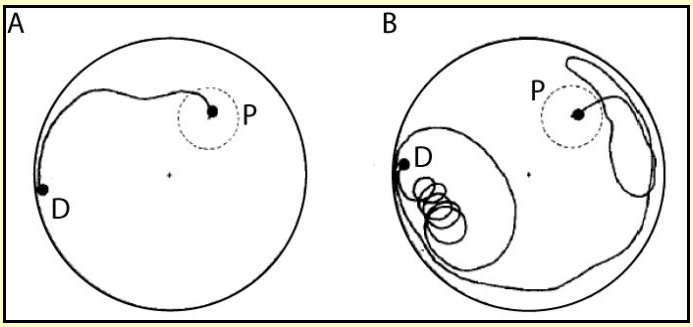


Figure 2 Trajectoire d'un rat entraîné à trouver une plate-forme non visible (d'après Semenov et Bures, 1989).

L'animal apprend à retrouver depuis un point de départ (D) une plate-forme (P) non visible dont l'emplacement reste inchangé durant toute la durée de l'entraînement. (**A**) Dans les conditions contrôles, l'animal parvient à réaliser une trajectoire relativement directe après avoir appris à retrouver l'emplacement de la plate-forme. (**B**) Lorsque son système vestibulaire est perturbé (par une rotation de l'animal pendant 5 minutes avant qu'il réalise la tâche), sa trajectoire est fortement modifiée et il éprouve des difficultés à retrouver la plate-forme directement.

Notons que les informations vestibulaires des canaux ou celles des otolithes ne semblent pas être exploitées de la même manière lors des tâches de navigation, les informations linéaires et inertielles ont des incidences différentes sur l'estimation du mouvement propre par le sujet (Israel et Berthoz, 1989; Berthoz et coll., 1995). En effet, Mittelstaedt et Mittelstaedt ont montré que la capacité de gerbilles à ramener leurs petits au nid était différemment altérée suivant que les informations de déplacement linéaire ou de rotation étaient manipulées. Les animaux étaient entraînés dans l'obscurité à aller chercher leurs petits au centre d'une arène en partant de leur nid qui était situé en périphérie. Les gerbilles n'avaient pas de problème à prendre en compte une rotation passive (effectuée par l'expérimentateur pendant qu'elles étaient au centre de l'arène) et leur trajet de retour était direct. En revanche, si l'expérimentateur faisait subir une translation à la gerbille, alors elle faisait une erreur de direction lors du trajet de retour (Mittelstaedt et Mittelstaedt, 1980).

Cependant, lorsque les déplacements de l'animal sont effectués activement, les signaux idiothétiques autres que les informations vestibulaires permettent d'informer l'animal sur son propre mouvement lors de rotations et de translations. Les informations de proprioception ou kinesthésiques regroupent les signaux provenant des récepteurs articulaires, de Golgi (muscles et tendons) et viscéraux (Berthoz, 1997). Pour tester leur capacité à naviguer activement dans l'obscurité, Etienne (1992) a entraîné des hamsters à suivre un chemin en forme de « L » pour atteindre une source de nourriture. Les hamsters se sont révélés capables de retourner directement vers leur nid, même pour des trajets relativement longs. Les hamsters estimaient donc correctement à la fois la rotation et les deux translations dont se composait le trajet. Par comparaison avec les résultats présentés précédemment, les performances apparaissent donc meilleures lorsque les animaux se déplacent activement (Etienne et coll., 1988; Etienne, 1992). Les auteurs suggèrent que les signaux vestibulaires doivent être combinés avec les autres informations idiothétiques pour déterminer un trajet avec précision.

En plus des informations proprioceptives et kinesthésiques évoquées précédemment, des informations visuelles dynamiques peuvent être utilisées dès lors que l'animal est en mouvement. Ce type d'informations idiothétiques appelé le flux optique résulte du mouvement du champ visuel sur la rétine (Gibson, 1950). Pour se diriger vers une position donnée de l'espace, une stratégie possible consiste à extraire à partir du flux optique la direction du mouvement propre et de l'aligner avec sa destination. De nombreuses études ont tenté de déterminer comment le flux optique pourrait permettre à un sujet de détecter son mouvement propre (*pour revue* voir Vidal, 2002). Le flux optique peut également jouer un rôle important dans la sélection des repères visuels car il varie en fonction de la dynamique de scènes visuelles pendant les déplacements (Zugaro et coll., 2004). Du fait que le flux optique soit une information inhérente au déplacement relatif de l'animal par rapport à la scène visuelle, il doit être considéré comme une information idiothétique particulière car il dépend directement de la présence d'informations visuelles externes.

Les informations allothétiques

Ces informations allothétiques proviennent d'éléments présents dans l'environnement sous forme de signaux visuels, olfactifs, auditifs, ou encore somesthésiques (élaborés à partir des informations fournies par des récepteurs sensitifs à la

chaleur, la pression, etc.). Dans la mesure où ils véhiculent des informations spatiales, ces éléments sont appelés des *repères*. Le sujet en train de se déplacer peut reconnaître un endroit particulier par identification d'un seul ou d'une combinaison de repères. Lorsque des informations allothétiques sont directement perceptibles depuis ces repères, elles rendent compte d'une vue locale de l'environnement. Dans un référentiel égocentrique, les informations allothétiques permettent au sujet d'estimer sa position par rapport à ces repères (Leonard et McNaughton, 1990). En se plaçant dans un référentiel allocentrique, les informations allothétiques permettront au sujet d'estimer les positions des repères dans l'environnement et également la position des repères entre eux. Lorsque qu'un tel processus se met en place, une représentation de l'espace peut alors émerger et permettre une navigation dite de « carte », nous en reparlerons plus loin dans le chapitre consacré aux différentes stratégies de navigation (voir § 1.2.2).

De nombreuses expériences ont montré l'importance des informations allothétiques pour se localiser dans l'espace. Morris est l'un des auteurs qui a le plus élégamment contribué à démontrer cette capacité des animaux à se localiser dans l'environnement à l'aide d'informations allothétiques (Morris, 1981). Dans le paradigme qu'il a développé, appelé la « piscine de Morris » (que nous détaillerons au § 1.2.4), des rats étaient capables de retrouver une plate-forme immergée dans une piscine remplie d'eau opaque, localisée toujours au même endroit. Le point de départ de l'animal était changé à chaque essai, il ne pouvait donc pas utiliser une trajectoire unique qu'il aurait mémorisée en utilisant les mouvements de son propre corps (informations idiothétiques) pour se rendre à son but. Pour se localiser, l'animal ne pouvait en théorie qu'exploiter les informations spatiales invariantes présentes dans l'environnement, à savoir les informations allothétiques relatives aux indices visuels externes.

Notons que les informations visuelles allothétiques, lorsqu'elles sont disponibles, semblent être privilégiées comme repères environnementaux (Thinus-Blanc C, 1996). Les autres types de signaux allothétiques (acoustiques, olfactifs) peuvent également être exploités pour se localiser s'ils sont combinés à des informations spatiales visuelles ou à des informations générées par le mouvement propre de l'animal (informations idiothétiques). Dans une piscine de Morris, des rats se sont révélés incapables d'utiliser une configuration de trois repères acoustiques pour retrouver la plate-forme. En revanche, les rats pouvaient apprendre à s'orienter dans la piscine à l'aide d'une configuration de repères visuels et acoustiques (Rossier et coll., 2000). De la même manière, Lavenex et

Schenk (1998) ont montré que des signaux olfactifs combinés à des informations de type idiothétiques pouvaient permettre à des rats d'optimiser leur recherche de nourriture dans un labyrinthe à huit bras.

Interactions entre informations idiothétiques et allothétiques

Pour étudier les interactions entre les informations idiothétiques et allothétiques, une méthode consiste à provoquer des conflits artificiels entre les informations de l'environnement et les mouvements propres de l'animal (Etienne et Jeffery, 2004). L'équipe d'Ariane Etienne s'est intéressée à cette problématique en réalisant des études dans lesquelles les expérimentateurs mesuraient le vecteur de retour au nid de rongeurs. Prenons comme exemples deux études complémentaires dans lesquelles les expérimentateurs ont perturbé les informations allothétiques ou idiothétiques pendant une tâche de retour au nid (Figure 3).

Dans la première étude, des hamsters étaient entraînés dans l'obscurité à rejoindre depuis leur nid une plate-forme où se trouvait de la nourriture située près de la paroi de l'enceinte expérimentale (Etienne et coll., 1988). Pendant que les animaux consommaient la nourriture, la plate-forme était ramenée au centre de l'arène, des informations idiothétiques de type vestibulaire pouvaient informer l'animal sur ce mouvement de translation (Figure 3A, gauche). En accord avec les études de Mittelstaedt et Mittelstaedt (1980) que nous avons évoquées précédemment, les auteurs ont observé que lorsque l'animal retournait au nid, sa direction ne prenait que partiellement en compte la translation subie passivement pendant qu'il était immobile (Figure 3A, droite). Cette étude illustre la limite dans l'exploitation d'un seul type d'informations (ici idiothétiques) pour naviguer. On comprend alors aisément qu'un contrôle visuel comme la vision du nid (information allothétique) aurait pu permettre au hamster de corriger son trajet de retour pour s'y rendre directement. L'interaction entre les informations allothétiques et idiothétiques semble donc essentielle pour naviguer de manière optimale.

Une autre étude montre parfaitement le fait que les deux types d'information sont utilisés pendant une tâche de navigation (Etienne et coll., 1990). Cette fois ci pendant l'entraînement, un spot lumineux stable constituait un repère visuel unique. Les autres informations allothétiques (stimuli tactiles, auditifs et olfactifs) étaient masquées. Pendant les essais tests dans l'obscurité, les hamsters étaient guidés par le spot depuis leur nid (une

boîte placée dans une position périphérique fixe) jusqu'au point de nourriture (Figure 3B). Pendant la prise de nourriture, le spot était éteint puis subissait une rotation de 90° ou 180° par rapport à sa position initiale avant d'être rallumé, ce qui provoquait un conflit entre les informations visuelles (allothétiques) et les informations de mouvements de l'animal (idiothétiques). Les auteurs ont montré que les animaux tendent à retourner vers leur nid en utilisant un vecteur de retour qui tient compte du conflit sensoriel mais dont la composante visuelle reste majoritaire dans le cas d'une rotation de 90°. Par contre, lors d'une plus grande divergence entre les deux types d'informations sensorielles (rotation de 180°), le vecteur de retour était alors uniquement basé sur l'intégration du trajet.

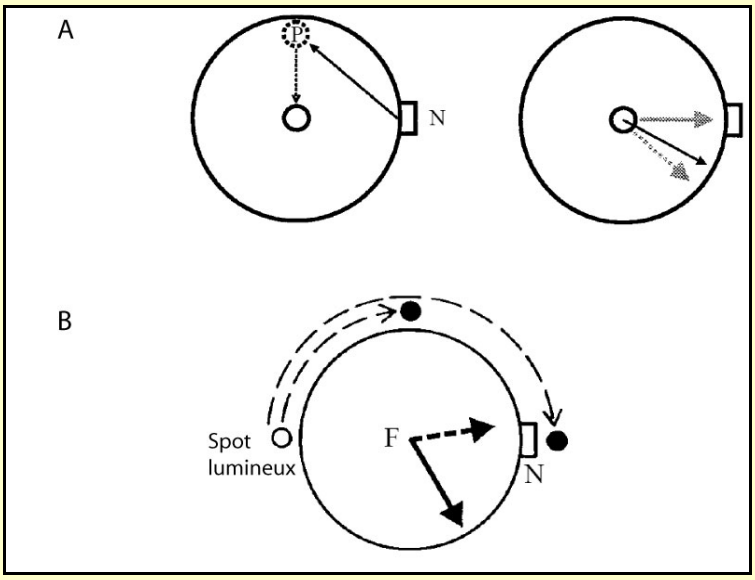


Figure 3 Exemples de comportements de retour au nid en situation de conflit sensoriel.

(**A**) Gauche: Dans cette expérience, des hamsters sont entraînés à rejoindre une plate-forme (P) depuis leur nid (N) dans l'obscurité (translation active, flèche pleine). Pendant qu'ils consomment la nourriture, la plate-forme est déplacée passivement au centre de l'arène (translation passive, flèche pointillée). Droite: Lors du retour au nid (flèche noire), les animaux prennent en compte la translation active (flèche grisée pointillée) mais peu la translation passive (flèche grisée pleine) (d'après Etienne et coll., 1988). (**B**) Pendant l'entraînement un spot lumineux distal (petit cercle vide) donne un ancrage visuel stable à l'animal qui se déplace depuis son nid (N) vers la nourriture (F). Pendant les essais tests, lorsque l'animal consomme la nourriture, le spot lumineux est éteint puis tourné de 90° ou de 180° (flèches à l'extérieur en pointillés) avant d'être rallumé. Ceci engendre un conflit entre les informations du mouvement propre de l'animal et sa vision. Les flèches centrales indiquent le vecteur de retour effectué par l'animal. La composante visuelle reste majoritaire dans le cas d'une rotation de 90° (flèche pleine). Par contre, lors d'une rotation de 180°, le vecteur de retour était alors uniquement basé sur l'intégration du trajet (flèche pointillée, Adapté de Etienne et Jeffery, 2004).

Cette étude montre donc que les deux types d'information peuvent être exploités pour effectuer le retour au nid et qu'ils semblent interférer. De plus, la pertinence d'une

information allothétique ou idiothétique en tant qu'information spatiale est dépendante de la stabilité de celle-ci. Ainsi même si par définition un signal allothétique peut sembler plus informatif sur l'environnement, il ne sera pas utilisé pour naviguer s'il est jugé peu fiable comme repère spatial. Notons que les signaux de types olfactifs et auditifs ont une stabilité toute relative quant à leur valeur informative de localisation. Effectivement leur dispersion dans l'espace fait qu'ils ne seront pas des indices spatiaux très précis, donc sans doute moins considérés par le sujet s'il dispose d'autres sources d'informations (Lavenex et Schenk, 1998).

1.1.3. Les différents types de localisation

Les informations idiothétiques et allothétiques que nous venons de décrire vont permettre au sujet de se localiser dans l'environnement. Dans ce paragraphe, nous distinguerons deux types de localisation :

- La localisation par intégration de trajet qui consiste à implémenter des informations idiothétiques afin de calculer sa position dans l'environnement à chaque instant de la navigation.
- La localisation à l'aide de repères qui consiste à utiliser essentiellement les informations allothétiques provenant des repères extérieurs pour identifier un endroit de l'environnement.

Nous allons voir que ces deux types de localisation, bien qu'indépendants, sont acquis en même temps pendant que le sujet navigue. Nous verrons que cette coexistence permet au sujet de résoudre des tâches de navigation pendant lesquelles l'un des deux types de localisation se révèle inefficace.

La localisation par intégration de trajet

Comme nous venons de le décrire, un ensemble de signaux idiothétiques sont susceptibles d'informer le sujet sur son propre déplacement. Ceci s'est vérifié lors d'études réalisées dans l'obscurité où des animaux étaient éloignés de leur nid en les attirant avec un appât à différents endroits d'une arène circulaire. Ils étaient capables de revenir directement à leur nid quel que soit l'endroit où ils se trouvaient (Figure 4A) (Etienne et

coll., 1998). Pour expliquer ce phénomène, les auteurs ont proposé que les animaux avaient la capacité d'intégrer les informations idiothétiques tout au long du trajet. Ainsi, en ayant connaissance de la localisation de leur point de départ et de leur direction initiale, les animaux pouvaient déduire les caractéristiques du vecteur (direction, distance) de retour au nid (Figure 4B).

Pour généraliser ce concept, Redish propose l'idée simple qu'un sujet connaissant à un instant *t* sa position, sa vitesse (déduite depuis les informations idiothétiques) et sa direction pourra à tout instant *t* + *dt* calculer sa position (Redish, 1999). C'est ce processus, appelé « intégration de trajet », qui a été observé chez l'ensemble des animaux (Etienne et Jeffery, 2004). Du fait que ce processus permette de se dispenser des informations allothétiques provenant des indices externes, il permet non seulement de se localiser lorsque ceux-ci sont absents (par exemple dans l'obscurité) mais permet également à un animal de retourner à son point de départ (par exemple son nid) lorsqu'il ne connaît pas l'environnement. C'est donc un processus essentiel à toute première exploration, avant même que le sujet ne soit familiarisé avec son environnement et qu'il n'ait élaboré une représentation interne du monde qui l'entoure (Etienne et coll., 1998).

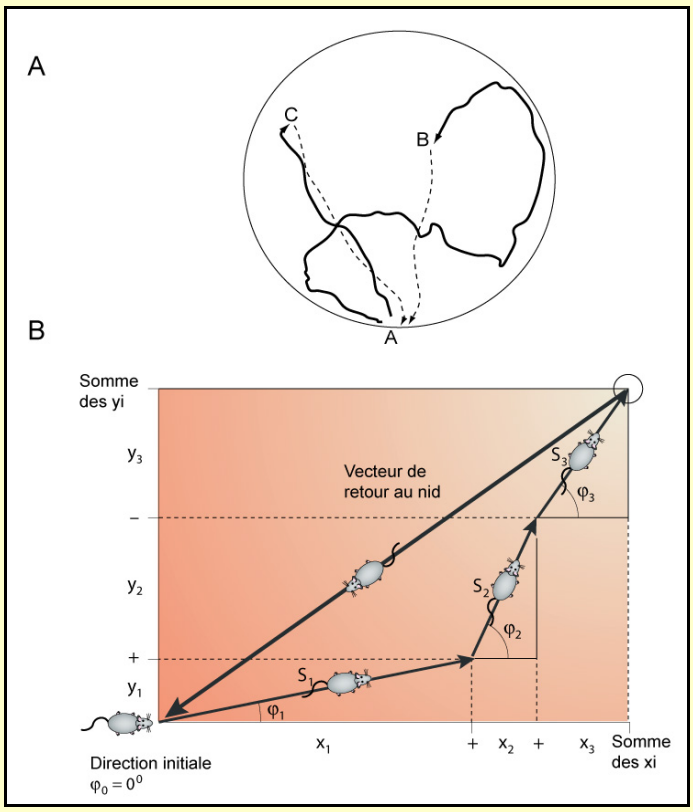


Figure 4 Comportement de retour au nid fondé sur l'utilisation de l'intégration du trajet.

(**A**) Deux exemples de comportement de retour au nid réalisés par deux hamsters. Après avoir été guidés par un appât depuis leur nid A vers le but B ou C (ligne pleine), les deux animaux reviennent vers leur nid en suivant des trajectoires directes (lignes pointillées). L'expérience a été réalisée dans le noir en utilisant une arène circulaire de 2m de diamètre (d'après Etienne et coll., 1998). (**B**) Représentation théorique du processus de retour au nid par intégration de trajet. Les différents segments du trajet sont caractérisés par des vecteurs d'une longeur S1-3 et d'un angle y1-3. Les variables x1–3 et y1–3 sont les composantes cartésiennes des vecteurs qui, en théorie, peuvent être sommées pour en déduire le vecteur de retour (d'après McNaughton et coll., 2006).

Bien que l'intégration du trajet soit un mécanisme utilisable pour tout type d'environnement (avec ou sans information allothétique) celui-ci présente une limitation. En effet, un individu qui utilise ce processus est soumis à une dérive pendant l'exécution de son mouvement. Le processus basé sur la dynamique des informations idiothétiques est soumis à des erreurs qui peuvent très rapidement donner lieu à une estimation erronée de la position et provoquer une dérive du navigateur (Mittelstaedt et Mittelstaedt, 1980; Etienne et coll., 1998). Cette dérive due à une accumulation d'erreurs qui augmentent avec la distance parcourue est observée de manière semblable chez différentes espèces. Les auteurs retrouvaient le même type de dérive pendant la navigation chez des hamsters ou chez des fourmis du désert (Seguinot et coll., 1993; Muller et Wehner, 1988). Les informations allothétiques peuvent permettre un réajustement de l'évaluation de la position. Ces informations allothétiques ne sont pas soumises à une accumulation d'erreurs car elles sont réactualisées pendant la navigation par des indices externes spatialement stables.

La localisation à l'aide de repères

Comme nous l'avons précisé précédemment, seront considérés comme repères environnementaux des indices externes (visuels, auditifs, olfactifs) susceptibles de fournir une indication spatiale stable. Dans la plupart des travaux mettant en évidence les propriétés de localisation à l'aide de repères, les auteurs ont utilisé des repères visuels car ils peuvent être facilement manipulés et leur stabilité spatiale bien contrôlée. Notons cependant que les études s'intéressant à la localisation à l'aide de repères olfactifs (Lavenex et Schenk, 1998), auditifs (Kelly, 1990) ou encore tactiles (Stein et Meredith, 1993) ont montré que les animaux pouvaient s'aider de ces informations allothétiques pour se localiser dans l'environnement (voir § 1.1.2 précédent). Du fait de leur large majorité dans la littérature, les études que nous allons prendre en exemple pour décrire la localisation à l'aide de repères ont été réalisées à l'aide de repères visuels.

Les études de Olton et Samuelson (1976) associées à celles de Suzuki et coll. (1980) ont montré que des rats se servaient de repères visuels pour s'orienter dans un labyrinthe à huit bras. A la même période, Morris a confirmé ce résultat en montrant que des rats se servaient de repères visuels distants pour se localiser dans un bassin circulaire rempli d'eau (Morris, 1981) (les protocoles de ces expériences seront détaillés au § 1.2.4). Dans ces protocoles, les informations allothétiques provenant de repères (ou de combinaisons de

repères) stables permettent la formation de vues localement invariantes qui peuvent être utilisées pour s'orienter (McNaughton et coll., 1991). Ces « vues locales », caractérisées par l'ensemble des informations sensorielles perçues par un sujet se trouvant à un point de vue et dans une direction donnée, vont décrire un endroit unique de l'environnement (Redish et Touretzky, 1997).

Cependant ces « vues locales » doivent contenir suffisamment d'informations spatiales pour déterminer un endroit de l'environnement avec précision. C'est ce qu'ont montré Collett et coll. (1986) avec leurs travaux sur les gerbilles. Celles-ci étaient entraînées à retrouver des sources de nourriture à l'aide de trois indices visuels, ce qui permet une localisation précise d'un lieu (Figure 5A). Une fois que les gerbilles avaient appris à localiser la source de nourriture, les auteurs ont fait varier le nombre d'indices visuels depuis la source de nourriture. Les « vues locales » depuis la source de nourriture étaient donc modifiées par rapport à celles utilisées lors de la localisation. Ils ont ainsi montré que la zone de recherche était alors moins précise lorsqu'ils enlevaient des indices car les « vues locales » étaient perturbées (Figure 5B). De la même manière, les performances des animaux étaient moins bonnes lorsque des indices étaient ajoutés. Dans ce cas, les animaux multipliaient leurs zones de recherche car les mêmes « vues locales » pouvaient se présenter depuis plusieurs endroits de l'environnement (Figures 5C). Ce résultat montrait que l'ajout d'indices pouvait conduire l'animal à confondre différents endroits de l'environnement qui lui paraissaient identiques (Sharp et coll., 1990).

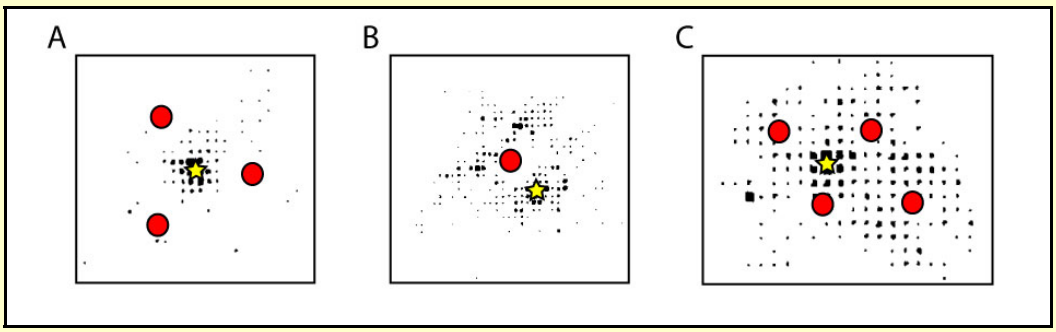


Figure 5 Recherche de nourriture par des gerbilles à l'aide de configurations de repères (d'après Collett et coll., 1986).

(**A**) Les animaux sont entraînés à localiser une source de nourriture (étoile jaune) à l'aide de trois repères visuels (cercles rouges). Après apprentissage, la zone de recherche (ensemble de points noirs) est restreinte. (**B**) Lorsque deux indices visuels sont enlevés, les animaux éprouvent plus de difficultés à localiser la source de nourriture. (**C**) Lorsque qu'un indice visuel est ajouté, les animaux perçoivent des configurations similaires à plusieurs endroits de l'environnement et leur zone de recherche est confuse.

La localisation à l'aide de « vues locales » nécessite une perception directe des repères pour identifier le lieu où le sujet se trouve. Lorsqu'il se déplace, ce dernier doit donc faire appel à un ensemble de « vues locales » mémorisées lors d'explorations précédentes. Poucet (1993) propose qu'une fois que le navigateur sait faire le lien entre les différentes « vues locales » encodées, il a théoriquement la possibilité de se localiser dans l'ensemble de l'environnement. Précisons que dans le modèle de Poucet, cette navigation par succession de « vues locales » ne permet pas une navigation optimale mais n'est qu'une étape pour acquérir une représentation interne de l'environnement permettant alors une navigation optimisée (notamment en utilisant des raccourcis).

Ainsi, même si les repères spatiaux permettent de reconnaître un endroit, la localisation à l'aide de ces indices externes n'est pas toujours certaine et reste fragile car les repères peuvent être amenés à être modifiés, voire à disparaître. A cette étape de notre propos, la complémentarité des processus de localisation par intégration de trajet (sans indice externe) et à l'aide de repères semble évidente.

Complémentarité des deux types de localisation

Nous avons déjà évoqué à plusieurs reprises qu'il pouvait y avoir des problèmes de localisation lorsqu'il y avait conflit entre les différentes sources d'informations idiothétiques et allothétiques. Il semble donc que le cerveau ait la propriété d'encoder l'ensemble de ces informations de manière simultanée. Cette propriété a été mise en évidence dans une étude de Fenton et coll. qui ont entraîné des rats dans une tâche d'évitement actif (Fenton et coll., 1998). Des rats apprenaient à éviter un choc électrique qui se déclenchait lorsque l'animal se déplaçait sur une arène circulaire. Les animaux pouvaient mémoriser l'emplacement du choc électrique en se localisant soit par intégration de trajet, soit à l'aide de repères visuels externes. Les auteurs ont provoqué des situations conflictuelles (par rotation de l'arène), de sorte que les deux processus de localisation correspondaient à deux endroits différents dans l'espace. Ils ont alors observé que les animaux évitaient les deux endroits, prouvant ainsi que les deux processus avaient été encodés simultanément. Cette constatation montre que les localisations par intégration de trajet et à l'aide de repères environnementaux se mettent en place en même temps.

L'émergence simultanée de ces processus de localisation peut conduire à des situations de conflits (dans le contexte d'une situation expérimentale déterminée) mais leur

interaction peut également permettre une complémentarité au cours de la navigation. Effectivement des erreurs de localisation par intégration de trajet peuvent être corrigées à l'aide d'une mise à jour à partir de repères environnementaux. Etienne et coll. l'ont montré dans une étude où des hamsters étaient entraînés à aller chercher de la nourriture dans l'obscurité et à la rapporter a leur nid (Etienne et coll., 2000). Une lumière était allumée transitoirement pendant le trajet aller et lorsque les hamsters arrivaient à la source de nourriture. Les hamsters pouvaient donc se localiser par rapport au nid à l'aide de mouvements propres ou du repère visuel que constituait la lampe. Les informations de mouvements propres étaient expérimentalement perturbées pendant que l'animal s'alimentait (rotation de l'arène mais la lampe restait au même endroit). Au retour les hamsters se dirigeaient dans la direction transitoirement indiquée par les repères visuels. Les animaux privilégiaient alors la localisation à l'aide de repères (la lampe) puisque la localisation par intégration de trajet était perturbée. Ces résultats sont donc compatibles avec l'hypothèse que les repères visuels peuvent servir à recalibrer les informations de localisation obtenues par intégration de trajet.

Inversement, une situation ambiguë lors d'une localisation à l'aide de repères peut être clarifiée à l'aide d'informations de localisation par intégration de trajet. Cette complémentarité est mise en évidence avec une autre étude d'Ariane Etienne et coll. qui s'intéressaient à la capacité qu'avaient des hamsters à ignorer un des processus de localisation s'il se trouvait être peu fiable (Etienne et coll., 1993). Ceux-ci pouvaient retrouver une source de nourriture en la localisant par intégration de trajet. Ils avaient également à leur disposition des repères visuels mais dont la disposition était changée au cours des essais et ne constituaient donc pas une source d'informations fiable pour se localiser. Les auteurs ont montré que les hamsters étaient capables d'ignorer les repères visuels et de privilégier la localisation par intégration de trajet pour résoudre la tâche.

Associés à l'étude précédente, ces résultats indiquent que les localisations à l'aide de repères et d'intégration de trajet sont mises en place et peuvent être utilisées en même temps. Lorsqu'il navigue, un sujet utilisera préférentiellement l'un des deux types de localisation en fonctions des informations allothétiques et idiothétiques qu'il a à disposition. Cependant, lorsque qu'un type de localisation se révèle peu fiable, le sujet peut toujours se référer à l'autre type de localisation mis en place simultanément.

1.2. Mémoires et stratégies associées à la cognition spatiale.

Nous avons vu dans la partie précédente qu'un sujet qui se déplace dans un environnement avait à sa disposition un panel d'informations de différentes natures pour se localiser et naviguer dans celui-ci. Nous avons montré également comment ces informations pouvaient interagir et se compléter lorsque cela était nécessaire pour mettre à jour une localisation. Cependant, retrouver un endroit ne nécessite pas toujours de pouvoir se localiser. Dans certains cas, une succession d'actes stéréotypés peut également conduire de manière fiable toujours au même endroit (par exemple tourner toujours à droite). C'est pourquoi nous allons maintenant nous intéresser aux différentes stratégies (et aux processus mnésiques associés) qu'un animal peut utiliser pour naviguer. La classification des stratégies a conduit à en distinguer un nombre qui varie suivant les auteurs (voir par exemple Trullier et coll., 1997; Arleo et Rondi-Reig, *sous presse*). Nous distinguerons essentiellement quatre types de stratégies qui se retrouvent dans la plupart des classifications.

1.2.1 Mémoire déclarative et mémoire procédurale.

Les processus mnésiques impliqués dans une tâche de navigation sont à la base des stratégies utilisées par le sujet pour apprendre à retrouver un lieu particulier de l'environnement. Une taxonomie conciliant les données obtenues en psychologie et en neurosciences, a été proposée par Squire pour classer les différents types de mémoire (Squire et coll., 1993 ; Figure 6). Dans la cognition spatiale, les deux types de mémoire déclarative et procédurale sont requis pour localiser et atteindre un but (Schenk et Morris, 1985) :

- La composante « déclarative » permet au sujet d'encoder les relations spatio-temporelles entre les repères de l'espace de l'environnement. Cela permet au sujet de se localiser par rapport à ces repères, de localiser le but par rapport à ces repères, et donc de se localiser par rapport au but.
- La composante « procédurale » permet au sujet d'acquérir un comportement moteur adapté pour atteindre le but. Cela permet au sujet d'effectuer les mouvements nécessaires pour réaliser la trajectoire la plus directe possible vers son but.

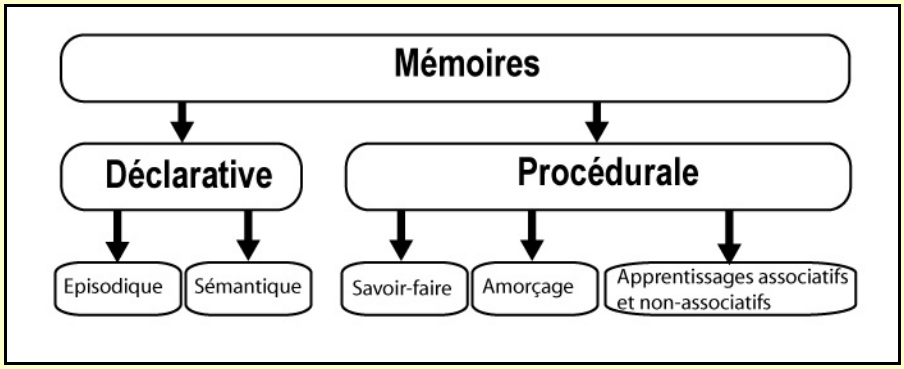


Figure 6 Schéma simplifié de la taxonomie des systèmes de mémoires (modifié depuis Squire, 1993)

La mémoire déclarative est caractérisée par la mémoire des faits et des événements. Elle nécessite que le sujet soit « conscient ». La mémoire procédurale réfère à un groupe hétérogène d'apprentissage et de mémoire des aptitudes et des savoir-faire qui peuvent être acquis de manière « inconsciente ».

En d'autres termes, les composantes déclaratives et procédurales de la mémoire permettent de répondre aux questions « où se trouve le but ? » et « comment le rejoindre ? ». Ces deux composantes se mettent en place simultanément pendant l'acquisition d'une tâche de navigation. Pour résoudre une tâche de navigation, le sujet doit élaborer une séquence d'actions nécessaire pour se rendre à son but qui est caractérisée par une trajectoire (ou trajet). L'élaboration de cette trajectoire pour se rendre à son but nécessite que le sujet :

- se localise dans l'environnement (organisation spatiale) et planifie sa séquence d'action (organisation temporelle). Ces capacités font appel à la mémoire déclarative (O'Keefe et Nadel, 1978 ; Eichenbaum, 2001).

- s'oriente, à chaque instant de la navigation, suivant une direction idéale. Cette capacité d'ajustement de la trajectoire *en continu* fait appel à la mémoire procédurale (Cain et Saucier, 1996).

Morris et coll. (1982) ont montré que des rats étaient capables de retrouver un endroit de l'environnement quelques soient leurs points de départ, et ceci uniquement à l'aide de repères visuels allothétiques. Les auteurs ont proposé que les animaux pouvaient mémoriser les relations spatiales entre les repères visuels de l'environnement pour se localiser et retrouver un endroit particulier (mémoire déclarative). De plus, Whishaw et Mittleman (1986) ont montré que les animaux ont tendance à reproduire, depuis différents points de départs, des actions stéréotypées tout au long du trajet (mémoire procédurale).

Ainsi, ces deux composantes déclarative et procédurale semblent essentielles à la navigation spatiale. Chacune d'entre elles sera plus ou moins engagée suivant la tâche de navigation à réaliser et les informations disponibles. Comme nous l'avons évoqué précédemment, les animaux vont mettre en place différentes stratégies de navigation pour résoudre un problème spatial. En détaillant chacune de ces stratégies, nous constaterons qu'elles requièrent une part plus ou moins importante des composantes déclarative et procédurale que nous venons de décrire.

1.2.2. Les différentes stratégies de navigation.

Nous avons évoqué au paragraphe précédent les processus mnésiques à l'origine du comportement de l'animal lors d'une tâche de navigation. Ces processus mnésiques vont permettre à un sujet de mettre en place une stratégie de navigation pour atteindre un objectif. Parmi les différentes stratégies encodées, le navigateur utilisera la plus adaptée (en terme d'efficacité par rapport à la demande cognitive) en fonction de la complexité du problème spatial à résoudre (Trullier et coll., 1997; Arleo et Rondi-Reig, *sous presse*).

Dans la théorie behavioriste (Watson, 1916; Thorndike, 1933; Guthrie, 1952), les auteurs n'identifiaient qu'une stratégie commune au comportement des animaux basée sur l'acquisition d'une simple association entre un stimulus avec une réponse stéréotypée. Cette conception pouvait alors s'appliquer à la navigation en considérant que pour se rendre vers un but il suffit d'associer des réponses motrices (marcher tout droit, changer d'orientation) lorsque certains stimuli ou événements sont identifiés. Dans une situation où ces associations deviennent trop nombreuses pour être toutes mémorisées, la théorie béhavioriste atteignait ses limites. De plus, il a été observé des comportements de navigation efficace dans des situations où le sujet n'avait pas eu auparavant l'occasion d'établir des associations stimulus-réponse (par exemple lorsque le sujet effectue des détours ou emprunte des raccourcis) (O'Keefe et Nadel, 1978; Redish, 1999).

Les différentes stratégies peuvent être organisées, depuis celles qui se basent sur le processus d'association stimulus-réponse simple, jusqu'aux plus élaborées nécessitant d'établir des relations spatiales et/ou temporelles entre les éléments de l'environnement (Trullier et coll., 1997). Nous allons distinguer quatre stratégies principales:

- La **stratégie d'approche vers la cible** qui consiste à rejoindre un but directement perceptible en étant guidé par celui-ci.
- La **stratégie de réponse** qui consiste à reproduire une association stimulus-réponse motrice unique.
- La **stratégie de route** qui consiste à apprendre une séquence d'associations multiple stimulus-réponse-stimulus.
- La **stratégie de carte** qui consiste à élaborer une représentation mentale de l'espace permettant de se localiser par rapport au but depuis n'importe quel endroit de l'environnement.

La stratégie d'approche vers la cible

Cette stratégie est utilisée lorsque le problème spatial à résoudre est de rejoindre un but visible ou identifié par un indice (ou une configuration d'indices) qui lui est associé (Leonard et McNaughton, 1990). Dans ce cas, le sujet n'a qu'à repérer le but depuis son point de départ, s'orienter vers celui-ci et s'en approcher. Cette stratégie permettant de résoudre un problème spatial simple est dite stratégie d'approche vers la cible. Lorsque le sujet a atteint son but, celui-ci est caractérisé par la « vue » des indices externes que le sujet a depuis ce but. Collett propose que la stratégie d'approche vers la cible consiste, pendant la navigation, à minimiser la différence entre la vue disponible et la vue mémorisé depuis la cible (Collett, 1992). Cette différence étant minimale lorsque le sujet est arrivé à la cible.

La stratégie de réponse

Lorsque le but et ses indices associés ne sont pas visibles, le sujet peut mettre en place un ensemble d'associations entre des repères de l'environnement (stimuli) et des changements de directions (réponses). Cette stratégie dite de réponse résulte alors d'une ou plusieurs associations stimulus-réponse à un (des) point(s) de choix le long du trajet, permettant ainsi au sujet de rejoindre son but. Du fait de l'indépendance des points de choix, cette stratégie n'est pas efficace si un évènement perturbe la réponse à un point de choix (par exemple un obstacle). Dans ce cas, le sujet s'orientera dans une autre direction et risque de se perdre avant de retrouver un point de choix connu (Figure 7A).

Les stratégies de route

La limitation de l'indépendance des points de choix dans la stratégie de réponse peut être résolue si le sujet apprend à organiser une séquence d'associations stimulus-réponse-stimulus (S-R-S) qui mène à la cible. Dans ce cas, les positions des points de choix peuvent être reliés suivant un ordre temporel. Chaque séquence (ou trajet) mémorisée peut être décomposée en sous séquence (e.g. un élément de trajet) et donc chaque point de choix peut devenir l'origine ou la cible d'un nouveau trajet (Trullier et coll., 1997). Ainsi, cette stratégie de route peut être vue comme une séquence de stratégies d'approche et de réponse associées (Redish, 1999). Cette organisation spatio-temporelle permet donc à un sujet de s'adapter à de nouvelles contraintes de l'environnement et de trouver des solutions parmi les séquences précédemment apprises (Figure 7B).

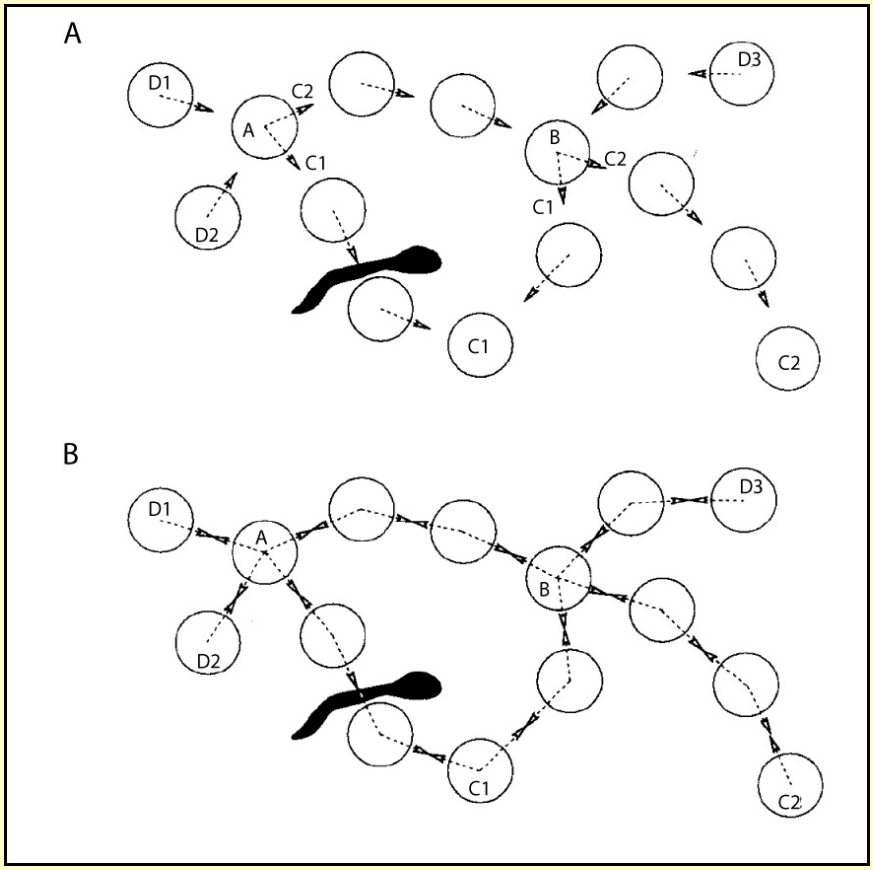


Figure 7 Comparaison des stratégies de réponse et de route (d'après Trullier, 1997)

Dans chacun des cas le navigateur peut se rendre aux cibles C1 et C2 depuis trois départs D1, D2 et D3 différents. Depuis chaque endroit connu (cercle), le navigateur va emprunter une nouvelle direction (flèche) pour rejoindre l'endroit connu suivant. (**A**) Dans le cas de la stratégie de réponse, l'animal est perdu quand il rencontre un nouvel obstacle (forme noire) car il a établi une route unique de D1 vers C1. (**B**) En revanche, une stratégie de route lui permet de revenir en A, emprunter la route de A vers B puis de B vers C1 pour contourner l'obstacle.

Nous distinguerons deux types de stratégie de route, la stratégie de *guidage séquentielle* et la stratégie *égocentrique séquentielle*. Lors de la stratégie de guidage, un stimulus perçu va engendrer une réponse pour se rapprocher de celui-ci, de là il percevra le stimulus suivant et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il soit « guidé » vers la cible. En revanche la stratégie égocentrique séquentielle consiste à mémoriser une séquence de mouvement qui mènera à la cible, indépendamment des stimuli alentour.

La stratégie de carte

Les trois stratégies décrites précédemment permettent d'organiser des séquences de mouvements pour atteindre un but mais pas forcément en empruntant les trajets les plus courts. Effectivement, les informations encodées ne permettent pas d'établir des raccourcis en réalisant de nouvelles trajectoires. C'est Tolman (1948) qui, en opposition avec les théories béhavioristes, suggéra qu'il puisse exister un autre type de stratégie d'orientation. Celle-ci serait basée sur une représentation mentale de l'espace dans laquelle seraient organisées les relations spatiales (distance, direction) entre les différents points de l'espace. Ainsi, une fois ces relations spatiales établies, un sujet est capable de générer de nouvelles trajectoires en recoupant les informations fournies par l'environnement et la représentation de l'espace qu'il a encodé.

C'est cette notion de représentation interne de l'environnement que Tolman a proposé de nommer « carte cognitive ». La stratégie associée à ce processus sera donc dite *de carte*. Le grand avantage d'une carte est sa flexibilité par rapport à une route constituée d'un point de départ, d'un objectif et d'une succession de changements de direction. L'utilisation d'une carte permet au contraire de s'affranchir de ces contraintes et de relier n'importe lesquels des points de cette carte entre eux par différents trajets. La capacité qu'ont les rongeurs à savoir prendre des raccourcis pour atteindre un but conforte l'hypothèse qu'ils peuvent élaborer cette carte cognitive (Zanforlin et Poli, 1970). De plus O'Keefe et Dostrovsky découvrent en 1971 des cellules ayant la propriété de décharger à un endroit spécifique de l'espace (i.e. les cellules de lieu, voir § 1.3.2) et qui pourraient être un des substrats neurophysiologique de cette carte (O'Keefe et Dostrovsky, 1971).

1.2.3. Flexibilité et origines mnésiques des stratégies de navigation.

Chaque type de stratégie est également caractérisé par sa flexibilité, c'est-à-dire sa disposition à pouvoir être utilisé lorsque les conditions environnementales changent. Par exemple lorsque le but est directement visible, une stratégie d'approche suffira. En revanche, si entre deux essais celui-ci est caché, cette stratégie deviendra alors complètement inefficace. La flexibilité de la stratégie d'approche est donc faible. Au contraire, la stratégie de carte est très flexible car, une fois encodée, elle permet au sujet de retrouver un but non visible quel que soit son point de départ. Par contre la mise en place de la stratégie de carte, comme la stratégie de route, nécessite une organisation spatio-temporelle complexe des indices de l'environnement. C'est cette organisation qui, suivant sa complexité, va déterminer la demande cognitive nécessaire à l'élaboration de chacune des stratégies (Figure 8).

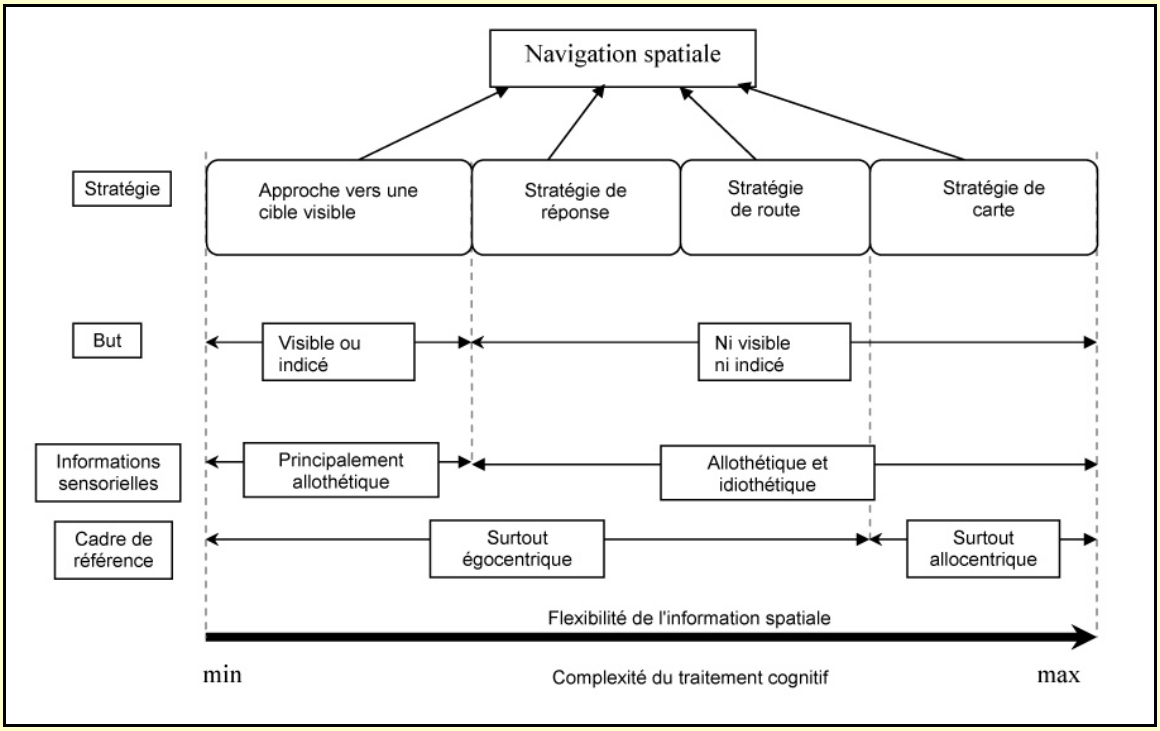


Figure 8 Proposition de taxonomie des stratégies de navigation spatiale (d'après Arleo et Rondi-Reig, *sous presse*).

Les stratégies sont présentées ici de gauche à droite avec une augmentation dans la flexibilité comportementale accompagnée d'une augmentation dans le traitement cognitif.

Les quatre stratégies de navigation que nous venons de décrire vont engager les deux grands types de mémoire évoqués précédemment. Les stratégies d'approche et de réponse peuvent être associées à la mémoire procédurale du fait qu'elles résultent d'associations stimulus-réponses simples qui vont conduire à des automatismes moteurs. La stratégie de carte en revanche nécessite une mise en relation des éléments de l'espace entre eux, d'encoder ces informations relationnelles pour élaborer une représentation mentale de leur environnement. La stratégie de carte fait donc appel à la mémoire déclarative aussi appelée mémoire relationnelle. Il est intéressant de noter que la stratégie de route semble être à l'interface entre les deux types de mémoires déclarative et procédurale. Comme nous l'avons mentionné auparavant, elle peut être considérée comme une séquence de stratégies d'approche et de réponse ; donc être associée à la mémoire procédurale. Cependant la notion de séquence nécessite des agencements spatio-temporels qui pourraient être associés à la mémoire déclarative. Nous verrons plus loin que cette proposition trouve des arguments anatomiques et moléculaires en sa faveur (voir § 1.3.1 et 1.3.3).

1.2.4. Les paradigmes expérimentaux classiques utilisés chez les rongeurs pour étudier la cognition spatiale.

De nombreux dispositifs expérimentaux ont été développés pour étudier la cognition spatiale chez les rongeurs et les stratégies associées, certains sont maintenant communément utilisés. Ces paradigmes sont nécessaires à l'étude de la mémoire spatiale chez de nombreux modèles animaux. Ceci permet d'évaluer les conséquences fonctionnelles d'une lésion, de l'action d'une substance pharmacologique ou encore de l'inactivation d'un gène dans des structures données (Crawley, 2000; Thinus-Blanc C, 1996; Tonegawa et coll., 2003). On peut ainsi étudier les corrélats cellulaires et moléculaires des processus d'apprentissage et de mémorisation nécessaires à l'élaboration de stratégies de navigation. Nous allons détailler trois paradigmes qui sont les bases canoniques de la plupart des dispositifs expérimentaux en cognition spatiale (Figure 6) :

- Le **labyrinthe en croix** développé par Tolman et coll. (Tolman EC et coll., 1946).

- Le **labyrinthe radial** à huit bras développé par Olton et Samuelson (Olton et Samuelson, 1976).

- La test de la « **piscine de Morris** » (Morris, 1981).

Le labyrinthe en croix

Le paradigme développé par Tolman (Figure 9A) avait pour but de démontrer que des rats pouvaient retrouver un endroit dans un labyrinthe autrement qu'en mémorisant une succession de virages à réaliser (stratégie de réponse) et notamment en s'aidant de repères visuels externes. Il est constitué de deux bras de départ (Nord et Sud) et de deux bras d'arrivée (Est et Ouest). Un seul et même bras d'arrivée est récompensé tout au long de l'expérience (ici à l'Est). La phase d'entraînement (figure de gauche) consiste à toujours faire partir l'animal du même point de départ (ici le sud) et de fermer l'accès au bras de départ opposé. Les rats apprennent donc à tourner à droite pour trouver la récompense dans le bras se trouvant à l'Est. L'essai contrôle (figure de droite) consiste à changer le point de départ qui se fait maintenant depuis le Nord.

En fonction du virage que va effectuer le rat lors de l'essai contrôle, les auteurs pouvaient déduire la stratégie qu'avait encodée l'animal pour retrouver la nourriture pendant la phase d'entraînement. Si l'animal tournait à droite (donc vers l'Ouest), cela supposait qu'il avait utilisé une stratégie de réponse qui consistait à toujours tourner à droite. En revanche, s'il tournait à gauche (donc vers l'Est), cela supposait qu'il avait utilisé une stratégie de carte en se servant des repères externes au labyrinthe pour localiser l'endroit de la récompense par rapport à ces repères. Ce paradigme a permit à Tolman de défendre sa théorie de l'existence d'une « carte cognitive » encodée par les animaux pour naviguer. Depuis ce protocole a été utilisé chez différentes espèces dans de nombreuses études qui s'intéressent aux bases neurales de la cognition spatiale (Poucet et Scotto, 1987; O'Keefe et Conway, 1980; Packard et McGaugh, 1996).

Le labyrinthe radial à huit bras

Dans sa version originale, le labyrinthe radial comporte huit bras disposés en étoile autour d'une plate-forme centrale (Olton et Samuelson, 1976). Des récompenses alimentaires sont cachées aux extrémités de tous les bras du labyrinthe (Figure 9B). A chaque essai, l'animal est placé sur la plate-forme centrale et laissé libre de visiter l'ensemble du labyrinthe afin de retrouver toutes les récompenses. Les performances de

l'animal sont alors mesurées (par exemple le temps total pour réaliser la tâche ou le nombre de fois que chaque est bras visité), sachant que la meilleure stratégie consiste à ne pas retourner dans un bras vide. Les animaux doivent donc mémoriser quels bras ils ont déjà visités pour éviter de s'y rendre de nouveau.

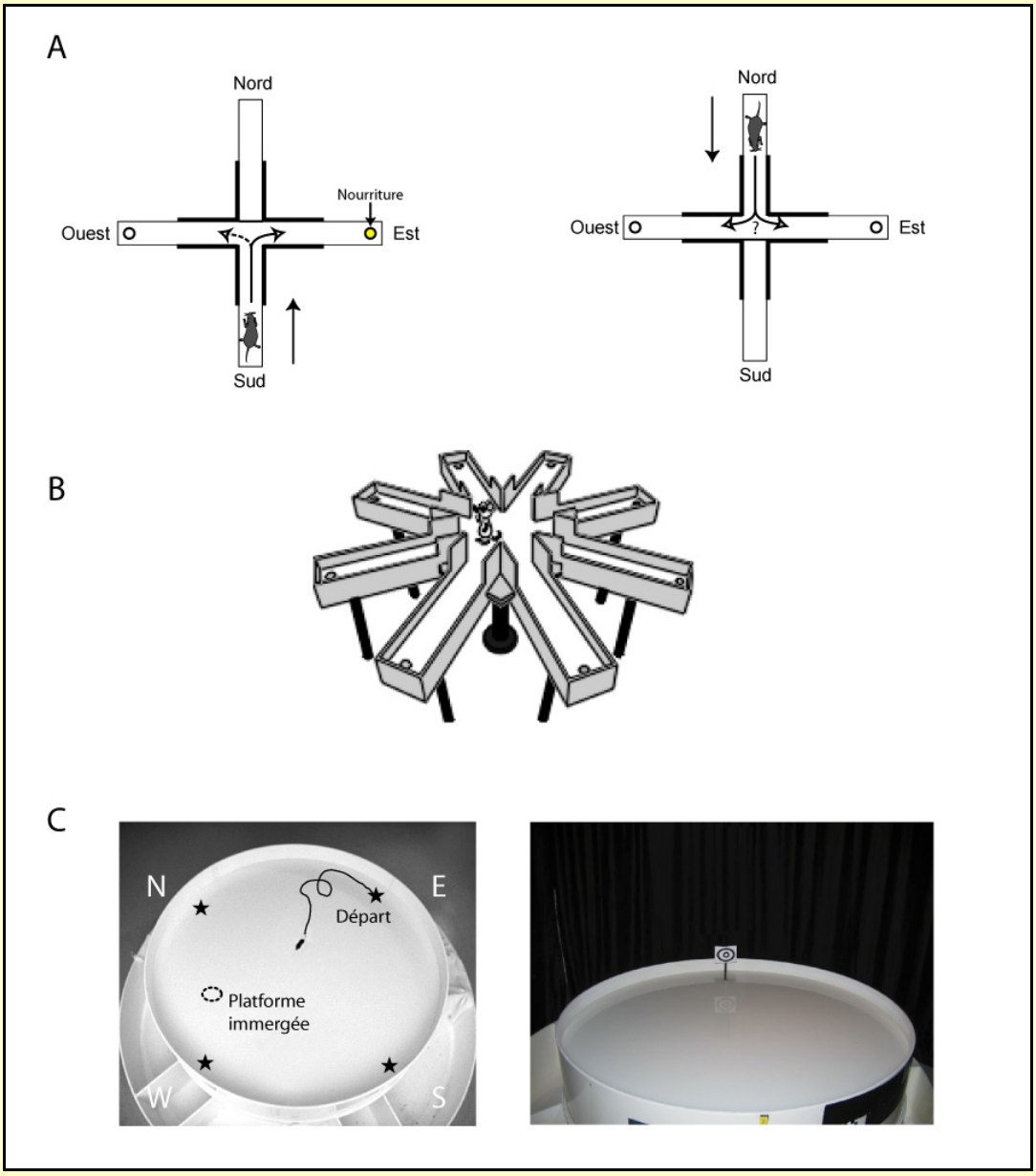


Figure 9 Paradigmes expérimentaux pour l'étude de la cognition spatiale

Dans chacun des paradigmes, les animaux doivent retrouver un endroit particulier et ont à leur disposition des repères visuels externes (non représentés). (**A**) Le labyrinthe en croix (Tolman, 1948). Gauche: entraînement de l'animal à retrouver la nourriture. Droite: essai test pour déterminer la stratégie utilisée pendant l'entraînement. (**B**) Le labyrinthe radial (Olton et Samuelson, 1976) pour tester la mémoire spatiale dite "de travail". (**C**) La piscine de Morris (Morris, 1981). Droite: les animaux doivent retrouver une plate-forme immergée depuis des départs multiples. Gauche: les animaux doivent se rendre sur la plate-forme rendue visible par un indice mais sans l'aide d'indices visuels externes.

Olton et coll. (1976) ont montré que les animaux n'utilisaient pas de stratégies consistant à visiter toujours le bras situé à côté de celui qui vient d'être visité ou en se servant de repères internes au labyrinthes (olfactifs par exemple). Ils ont proposé que les animaux utilisaient un processus faisant appel à la « mémoire de travail » qui consiste à ne retenir des informations spatiales pertinentes que pendant la durée de la tâche (ici les bras déjà visités). Chaque bras pouvait être associé à un repère externe et la recherche pouvait être traitée comme s'il s'agissait de retenir une liste d'items à explorer dans un certain ordre.

Suzuki et coll. (1980) ont voulu vérifier cette hypothèse en changeant de place les repères visuels en cours d'expérience. Les résultats obtenus n'étaient pas en accord avec un processus utilisant la mémoire de travail décrit par Olton. Si les animaux suivent une liste de repères leurs indiquant les bras à visiter, alors leurs performances ne devraient pas être modifiées quelle que soit la disposition des repères. En revanche si les animaux établissaient des relations entre ces repères et utilisaient une stratégie de carte, alors leurs performances devaient être fortement perturbées par une modification de la disposition des repères en cours d'expérience. Leurs résultats montraient une forte baisse des performances des rats lorsque la disposition des repères était modifiée, suggérant l'utilisation d'une stratégie de carte pour résoudre la tâche du labyrinthe radial (Suzuki et coll., 1980).

La piscine de Morris

C'est un grand réservoir cylindrique rempli d'eau rendue opaque par un ajout de colorant non toxique (Figure 9C) (Morris, 1981). La piscine est placée au centre d'une salle expérimentale comportant de nombreux repères visuels stables à l'extérieur de la piscine. Les animaux doivent chercher à la nage une petite plate-forme sur laquelle ils peuvent se reposer et qui est dissimulée juste sous la surface de l'eau. La position de la plate-forme est restée inchangée durant l'ensemble des essais. Dans sa version classique (figure de gauche), le point de départ des souris se fait depuis 4 endroits différents dont l'ordre de passage varie de manière aléatoire (N, S, E, W).

Morris proposait que la stratégie permettant aux animaux de retrouver la plate-forme en utilisant le chemin le plus direct possible consistait à localiser la plate-forme par rapport aux repères visuels externes, et ceci quel que soit le point de départ (stratégie de

carte). Il interprétait ses résultats au vu de la théorie de Tolman proposant que les animaux auraient la capacité d'élaborer une carte cognitive (représentation interne de leur environnement) et de naviguer grâce à celle-ci.

Cette interprétation a cependant était contestée, notamment par Sutherland (1987) qui proposait une autre stratégie pouvant également permettre de résoudre la tâche. Il constatait que, dès les premiers essais, les animaux avaient réalisé un grand nombre de trajectoires se dirigeant vers la plate-forme de par leur exploration. Ainsi une stratégie alternative consistait à mémoriser toutes les trajectoires associées à différents emplacements de la piscine (stratégie de réponse). Cette proposition, théoriquement possible, a été invalidée par l'expérience de Matthews et coll. (1995). Ils ont utilisé le protocole classique de la piscine de Morris mais celle-ci était séparée en deux par une paroi transparente de sorte que des rats pouvaient apprendre à localiser une plate-forme et observer l'environnement mais ne pouvait pas nager dans l'ensemble de la piscine. Les rats étaient capables, après que la paroi fût retirée, de retrouver la plate-forme directement depuis un endroit auquel ils n'avaient pas eu accès (et ne pouvaient donc avoir mémorisé une trajectoire depuis cet endroit).

De nombreuses variantes du test de la piscine de Morris ont ainsi été développées depuis (Morris, 1984; Brandeis et coll., 1989; Stewart et Morris, 1993). Une de celles-ci est le test de la plate-forme visible (Figure 9C, droite), qui consiste à rendre la plate-forme localisable par la présence d'un indice visuel placé dessus. La stratégie d'approche vers la cible pourra alors être utilisée pour rejoindre la plate-forme. Ce test sert généralement de contrôle pour vérifier que les animaux testés ne souffrent pas d'un éventuel dysfonctionnement des capacités basiques nécessaires à la navigation (vision, équilibre, etc.) qui pourrait affecter leur trajectoire de nage.

1.2.5. La coexistence des stratégies de navigation.

Les différents paradigmes qui viennent d'être décrits montrent que les animaux peuvent utiliser plusieurs stratégies pour résoudre une même tâche spatiale. Ceci prouve que les stratégies sont des processus qui coexistent et, lors d'une tâche de navigation, elles peuvent parfois être distinguées en étudiant le comportement de l'animal. Nous allons

présenter ici des études dont le dispositif expérimental permettait de déterminer quels types de stratégie les animaux utilisaient pour résoudre une tâche spatiale.

Dans une étude utilisant le labyrinthe en croix développé par Tolman (Figure 9A), Barnes et coll. (1980) ont testé la répartition des stratégies en proposant à l'animal trois stratégies. En plus de la stratégie de réponse et de la stratégie de carte, les animaux pouvaient utiliser une troisième stratégie de guidage grâce à la présence d'indices tactiles. Les auteurs ont mis en évidence que parmi un groupe d'animaux, les trois stratégies étaient utilisées. Dans leur expérience la stratégie de réponse était utilisée de manière plus importante (45%) que les stratégies de place ou de guidage (respectivement 24% et 30%) (Barnes et coll., 1980). Notons cependant que cette répartition va dépendre de la pertinence et du type d'informations dont le sujet dispose pour naviguer.

Il a également été observé que des stratégies pouvaient être acquises de manière simultanée et coexister dans des expériences réalisées en piscine de Morris. Wishaw et Mittelman (1986) ont appris à des rats à retrouver une plate-forme visible qui reste fixe au cours de l'entraînement. Les animaux pouvaient utiliser une stratégie d'approche vers la cible pour résoudre cette tâche, surtout lorsqu'ils étaient naïfs et ne connaissaient pas l'environnement. Cependant, les auteurs ont observé pendant des essais tests où la plate-forme était rendue invisible que les rats étaient capables de retrouver l'emplacement en utilisant des repères spatiaux extérieurs à la piscine. Ceci démontrait que les animaux avaient parallèlement développé l'aptitude à utiliser une stratégie de carte (Whishaw et Mittleman, 1986). Les auteurs suggéraient que lors d'un apprentissage spatial, plusieurs stratégies sont acquises de manières simultanées, même les stratégies qui ne sont pas nécessaires au cours de cet apprentissage.

Rondi-Reig et coll. (2006) ont développé un autre labyrinthe qui permet, de par sa configuration, de tester l'acquisition simultanée de stratégies de carte et de route. Les deux types de stratégies de route décrits au chapitre précédent étaient distingués, à savoir les stratégies de guidage et égocentrique séquentielle. Le starmaze est un labyrinthe aquatique constitué de cinq allées centrales formant un anneau en forme de pentagone et cinq allées périphériques qui partent de ce pentagone central ; toutes les allées sont remplies d'eau rendue opaque par un colorant non toxique (Figure 10). Des souris doivent retrouver une plate-forme immergée invisible toujours située dans la même allée.

Pour résoudre la tâche, les souris peuvent utiliser plusieurs stratégies de navigation: mettre en place une représentation spatiale de l'environnement à l'aide des indices visuels placés autour du labyrinthe (stratégie allocentrique), ou mémoriser la séquence de mouvements de leur propre corps permettant de retrouver la plate-forme (stratégie égocentrique séquentielle), ou encore mémoriser une séquence d'indices proximaux (guidage séquentiel). Les auteurs ont observé de nouveau que toutes les stratégies étaient encodées simultanément par les animaux (essentiellement les stratégies de carte et égocentrique séquentielle) (Rondi-Reig et coll., 2006). Notons que les changements de stratégies ont été observés dans les deux sens, c'est-à-dire de la stratégie de carte vers une stratégie égocentrique séquentielle mais également depuis la stratégie égocentrique séquentielle vers la stratégie de carte.

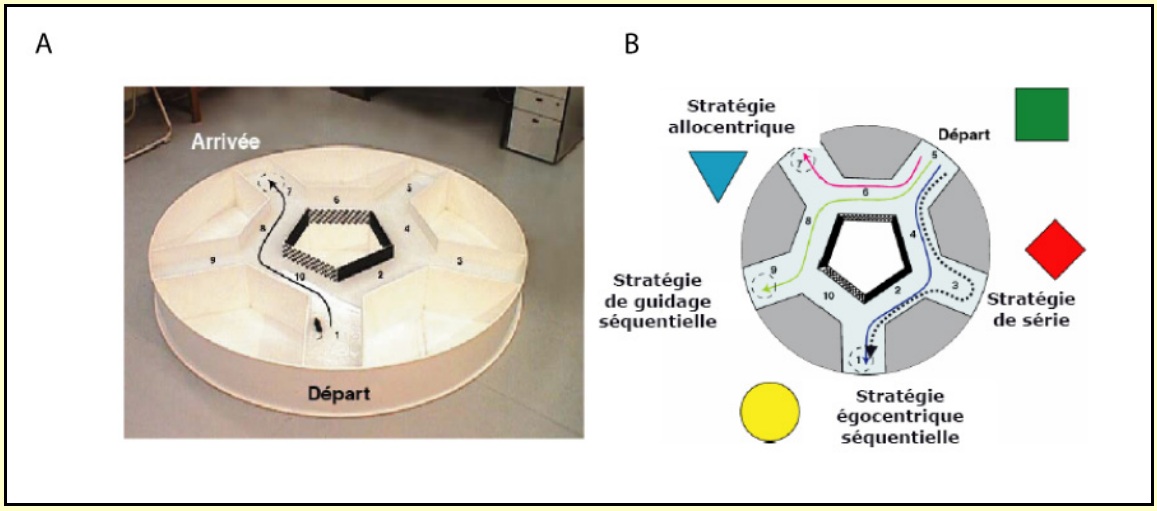


Figure 10 Le test du starmaze: version à stratégies multiples (d'après Rondi-Reig et coll., 2006)

(**A**) Une première phase d'entraînement permet d'évaluer les capacités d'apprentissage des animaux. Au cours de l'entrainement, la souris va élaborer une trajectoire directe (flèche noire) entre le point de départ et la plate-forme immergée (qui restent fixes). (**B**) Une 2ème phase de ce test consiste à identifier les stratégies utilisées par l'animal pendant la phase d'entraînement en changeant le point de départ. L'animal doit donc choisir entre: l'utilisation des indices visuels distaux (la trajectoire rose); suivre les indices visuels placés dans les allées du labyrinthe (trajectoire verte); exécuter une séquence de mouvements (trajectoire bleue); ou visiter tous les bras périphériques successivement (trajectoire noire pointillée).

La possibilité d'utiliser des stratégies différentes confère une propriété essentielle d'adaptation lorsque l'environnement est amené à changer (obstacles, disparition de repères, obscurité, etc.). Cependant, il semble que la spécificité de la tâche de navigation influence grandement le type de stratégie utilisé. Par exemple la présence de repères

visuels à l'intérieur ou à l'extérieur d'un labyrinthe va influencer l'utilisation d'une stratégie de carte alors qu'un environnement pauvre en repères spatiaux va favoriser l'utilisation d'une stratégie de réponse (Passino et coll., 2002). L'environnement dans lequel le sujet navigue aura donc un rôle crucial quant à la stratégie qu'il utilisera. Ainsi, même si plusieurs stratégies sont acquises simultanément, le sujet aura tendance à utiliser celle qui lui sera la plus avantageuse, c'est-à-dire celle qui lui garantira le plus de chance d'arriver à la cible avec le moins d'erreurs possibles

1.3. Bases neurales de la cognition spatiale

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux bases neurales de la navigation spatiale et des stratégies qui y sont associées. Trois niveaux d'observation différents seront distingués :

- Les réseaux de structures anatomiques participant à l'élaboration d'un comportement de navigation. Nous verrons qu'une structure anatomique peut être reliée plus particulièrement à un type de stratégie.
- Les bases cellulaires ayant des dynamiques de décharges corrélées à des composantes spatiales. Trois types cellulaires principaux ont été identifiés, à savoir les cellules de lieu, les cellules de direction de la tête et les cellules de grilles.
- Les bases moléculaires permettant une modification de l'efficacité de la transmission de l'information entre les cellules au sein d'une structure. Ces bases moléculaires sont à l'origine des phénomènes mnésiques nécessaires à la navigation.

1.3.1 Structures anatomiques impliquées dans la navigation spatiale.

Pour tenter de répertorier les structures anatomiques pouvant participer à la navigation, l'essentiel des études est basé sur des expériences avec des modèles animaux ayant subi des lésions ciblées (Thinus-Blanc C, 1996). Plus récemment, les études en imagerie fonctionnelle ont également permis d'identifier chez l'homme les structures cérébrales activées lors de tâche de navigation en environnement virtuel (Jordan et coll., 2004; Burgess et coll., 2004; Ghaem et coll., 1997; Mellet et coll., 2000).

Les stratégies de navigation ont comme base anotomique des réseaux de structures neurales, on ne peut donc pas faire d'associations directes entre un type de stratégie et une structure anatomique donnée. En revanche nous avons vu que ces stratégies pouvaient être associées aux deux types de mémoires déclarative et procédurale dont les substrats anatomiques sont mieux identifiés. Les stratégies d'approche et de réponse sont plus particulièrement associées à la mémoire procédurale, la stratégie de carte est associée à la mémoire déclarative, et enfin la stratégie de route se trouve à l'interface des deux types de mémoire. Les études chez l'animal et chez l'Homme semblent corroborer la participation

de chacune des mémoires procédurale et déclarative dans les différentes stratégies de navigation.

Les stratégies d'approche, de réponse et de route sont dépendantes de structures phylogénétiquement anciennes qui sont :

Le **colliculus supérieur** : Goodale et coll. ont montré dans diverses expériences que des animaux ayant subi des lésions du colliculus supérieur ont perdu la capacité à s'orienter vers un stimulus (Goodale et coll., 1978; Goodale, 1981). Des études éléctrophysiologiques sur des rats libres de leurs mouvements ont montré que le colliculus supérieur pourrait être essentiel pour envoyer des informations visuelles nécessaires pour un comportement de guidage (Cooper et coll., 1998).

Les **ganglions de la base** : Packard et McGaugh ont montré dans le labyrinthe en croix que des rats ayant subi des lésions du noyau caudé (une structure du striatum dorsal qui fait parti des ganglions de la base) ne parvenaient plus à réaliser efficacement une stratégie de réponse (Packard et McGaugh, 1992). Le noyau caudé semble aussi jouer un rôle dans la capacité à utiliser une stratégie d'approche. Lorsque des rats ont une lésion du noyau caudé, leur capacité à rejoindre une plate-forme visible ou indicée dans une piscine de Morris est affectée (McDonald et White, 1994).

Le **cortex pariétal** : Kolb et Walkey (1987) rapportent qu'une lésion du cortex pariétal affecte les performances de rats dans la tâche de la piscine de Morris. L'orientation initiale du corps vers la plate-forme était déficiente chez des animaux présentant des lésions du cortex pariétal, même lorsque la plate-forme était visible ou indicée. Leurs résultats suggéraient l'implication du cortex pariétal dans une stratégie d'approche. Les déficits étaient aussi observés lorsque la plate-forme était invisible mais celle-ci pouvait être retrouvée par une stratégie de réponse (Save et Moghaddam, 1996). Des expériences en imagerie fonctionnelle ont récemment montré que le cortex pariétal était activé lorsque le sujet devait faire le lien entre deux repères successifs lors d'une stratégie de route (Wolbers et coll., 2004). Dans des études en IRMf chez l'Homme, Burgess et coll. (2001) confirment ces résultats en observant une activation du cortex pariétal chaque fois que des représentations égocentrées sont nécessaires.

Le **cervelet** dont nous allons brièvement remarquer le rôle ici car sa participation à la navigation va être évoquée plus en détails dans la partie qui lui sera consacrée (voir la

partie 3.3). Effectivement, des lésions du cervelet (Petrosini et coll., 1998) ou de ses afférences (Rondi-Reig et coll., 2002) vont altérer des comportements d'orientation vers une cible et la trajectoire des animaux pour rejoindre une plate-forme dans la piscine de Morris.

Notons que le **cortex préfrontal**, bien que phylogénétiquement plus récent, est nécessaire pour résoudre des tâches de navigation nécessitant une stratégie de route. Floresco et coll. (1997) ont montré que des rats, dont les connexions entre le cortex préfrontal et l'hippocampe étaient lésées, avaient des difficultés à résoudre la tâche du labyrinthe radial lorsque des pauses étaient imposées entre la visite de chaque bras. Ces déficits n'étaient plus observés si les pauses entre la visite de chaque bras étaient supprimées. Goldman-Rakic et coll. (1990) ont proposé que le cortex préfrontal pourrait permettre un stockage temporaire de l'information contextuelle. Cette fonction pourrait expliquer les déficits observés par Floreco et collaborateurs lorsque des temps de pause sont insérés entre chaque visite de bras, l'information contextuelle nécessaire pour ne pas retourner dans un bras déjà visité pourrait être perdue lorsque le cortex préfrontal est lésé. Récemment Hok et collaborateurs (2005) ont montré que des cellules du cortex préfrontal médian déchargeaient spécifiquement lorsque l'animal se trouvait à l'endroit du but. Les auteurs proposent que le cortex préfrontal pourrait être important pour organiser son trajet en fonction du but à atteindre.

La stratégie de carte est dépendante de structures phylogénétiquement plus récentes et connues pour être également impliquées dans les processus de mémoire déclarative.

L'**hippocampe** est depuis une trentaine d'année considéré comme le substrat anatomique essentiel de la stratégie de carte depuis que O'Keefe et Nadel (1978) l'ont proposé comme tel. Des études de lésions de l'hippocampe ont effectivement montré que les animaux étaient affectés dans des tâches spatiales nécessitant une stratégie de carte mais pas dans des tâches spatiales plus simples comme rejoindre une cible ou effectuer un comportement moteur stéréotypé. Ces résultats ont été retrouvés aussi bien chez l'homme (Milner, 1972; Maguire, 1997; Berthoz et Viaud-Delmon, 1999) que chez l'animal (O'Keefe et Black, 1977; Morris et coll., 1982).

Plus récemment il a été proposé que le **cortex rétrosplénial** pourrait être nécessaire à une acquisition de stratégie de type carte (Harker et Whishaw, 2004). Un rat présentant

une lésion du cortex rétrosplénial avait des difficultés à réaliser la tâche de la piscine de Morris mais ne présentait pas de déficits s'il avait eu l'occasion de visiter l'environnement préalablement (Lukoyanov et coll., 2005; Cain et coll., 2006). Le cortex rétrosplénial serait donc important pendant la mise en place de la « carte cognitive » mais pas indispensable pour ce qui est de l'utiliser.

1.3.2. Bases cellulaires de la cognition spatiale

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que le rôle des structures impliquées dans la navigation spatiale a pu être établi grâce à des études comportementales, qui ont mis en évidence des déficits spécifiques de performances spatiales chez des rongeurs dont une structure cérébrale particulière était lésée. Les études éléctrophysiologiques consistant à enregistrer l'activité de neurones pendant des tâches de navigation constituent une autre approche permettant de caractériser les corrélats cellulaires de la navigation spatiale. Ces études ont révélé des corrélations significatives entre l'activation de neurones particuliers et certains comportements spatiaux bien définis. Trois types cellulaires ont été caractérisés à ce jour : les cellules de lieu, les cellules de direction de la tête et les cellules de grille.

Les cellules de lieu

Les enregistrements extracellulaires de cellule unitaire pour l'étude des bases cellulaires de la cognition spatiale ont été initialement focalisés sur les propriétés des cellules de la formation hippocampique. Cette région du système limbique a été pressentie pour être impliquée dans les fonctions de la mémoire spatiale dès lors que certaines de ses cellules ont montré la propriété de décharger lorsque l'animal occupe un endroit particulier de l'environnement (Figure 11A). De tels neurones, appelés cellules de lieu, ont été identifiés chez le rat (O'Keefe et Dostrovsky, 1971) et chez la souris (McHugh et coll., 1996). Un lieu peut ainsi être représenté par une sous-population de cellules de lieu ayant chacune un champ d'activité unique (Wilson et McNaughton, 1993).

O'keefe et Nadel (1978) ont proposé que ces neurones étaient la base neurophysiologique de la « carte cognitive » utilisée par les animaux pour s'orienter dans leur environnement en utilisant des coordonnées allocentriques (stratégie de carte). De

manière plus générale, les auteurs ont proposé que la formation hippocampique pouvait être une base anatomique et cellulaire de la mémoire déclarative (Burgess, 2002; Fortin et coll., 2002).

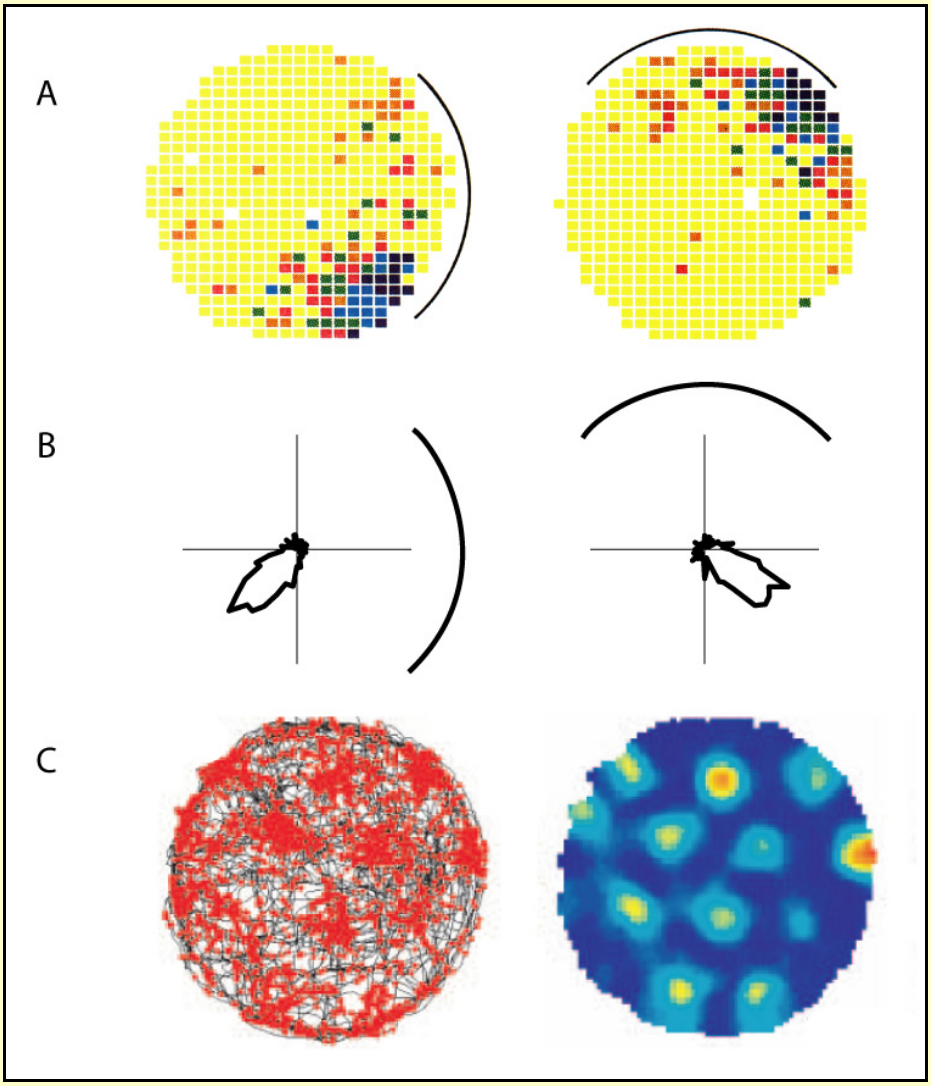


Figure 11 Exemples d'enregistrements de cellules de lieu, de cellules de direction de la tête et de cellules de grille.

Dans chacun des cas, les rats sont libres de leurs mouvements et cherchent des récompenses alimentaires réparties dans l'arène circulaire. (**A**) Champ d'activité d'une cellule de lieu de l'hippocampe. Représentation de la décharge moyenne du neurone en fonction de la position de l'animal (gauche). Lorsque l'indice visuel (arc de cercle noir) est tourné de 90º (droite), le champ d'activité suit cette rotation (d'après Muller et Kubie, 1987). (**B**) Exemple d'une courbe de décharge représentant la direction préférée d'une cellule de direction de la tête dans le noyau antérodorsal du thalamus. La rotation de l'indice va également faire tourner la direction préférée de la cellule (d'après données de Arleo et Wiener). (**C**) Gauche: Trajectoire de l'animal (noir) avec la décharge de trois cellules de grille en surimpression rouge). Droite: Représentation avec le taux de décharge indexé sur les coordonnées spatiales (d'après Hafting 2005).

Les cellules de direction de la tête

En complément des cellules de lieu de l'hippocampe, des cellules dites de direction de la tête (cellule DT) ayant la propriété de fournir à l'animal une information sur son orientation ont été découvertes dans de nombreuses structures du système limbique (Ranck Jr, 1984; Taube, 1995; Wiener, 1993). La décharge de ces cellules est hautement corrélée avec la direction de la tête de l'animal, indépendamment de son comportement, de sa localisation et de la position relative de son corps par rapport à sa tête. Chaque cellule DT possède une « direction préférée » spécifique, et l'ensemble d'une population de cellules DT est distribué sur les 360° de l'espace bidimensionnel (Figure 11B). De la même manière que le système des cellules de lieu, le circuit des cellules de direction de la tête reçoit des informations multimodales, incluant des signaux de rotation angulaire depuis le noyau médian vestibulaire et des informations visuelles depuis les aires néocorticales (cortex pariétal).

Les décharges de ces deux types cellulaires dépendent des influences relatives des signaux allothétiques et idiothétiques. Une expérience classique consiste à enregistrer les cellules d'un rat en train de se déplacer dans une arène circulaire. Les hautes parois l'empêche de voir les indices extérieurs et seule une carte blanche fixée sur la paroi noire peut lui donner un indice visuel pour se localiser et s'orienter. En faisant tourner les repères spatiaux, les auteurs ont constaté une rotation identique des champs de réception des cellules de lieu (Cressant et coll., 1997) et des directions préférées des cellules de direction de la tête (Taube et coll., 1990 ; Figure 11B). On dit que les champs d'activités ou les directions préférées sont « ancrées » sur le repère.

Les résultats expérimentaux ont montré que les champs d'activités ou les directions préférées étaient ancrés préférentiellement sur les repères visuels lointains (arrière-plan) plutôt que sur les repères visuels proches (Cressant et coll., 1997; Zugaro et coll., 2001; Zugaro et coll., 2004). Cependant, il a également été montré que les cellules continuaient à décharger de manière sélective lorsque les animaux étaient dans l'obscurité, suggérant que des informations idiothétiques (notamment des signaux vestibulaire et moteurs) étaient aussi suffisantes pour maintenir et élaborer la spécificité de leur champ d'activité ou de direction préférée (Stackman et Taube, 1997; Foster et coll., 1989).

Les cellules de grille

Enfin, mentionnons la découverte très récente de cellules de grille dans le cortex entorhinal médian qui ont la particularité de présenter des champs d'activité similaires aux cellules de lieu mais à des intervalles réguliers, et ceci dans tout l'environnement, constituant ainsi une structure de décharge en « grille » (Hafting et coll., 2005) (Figure 11C). Contrairement aux cellules de lieu, les propriétés de décharge d'une cellule de grille sont universelles (constante à travers divers environnements) et donc indépendantes des repères spatiaux externes.

Le système de cellules de grille permettrait donc d'établir des relations « métriques » entre les repères de l'environnement car l'animal en mouvement pourrait en quelque sorte mesurer la distance qui le sépare d'un endroit à un autre. Ainsi, les auteurs ont proposé que les cellules de grille pouvaient être une des bases neurophysiologique essentielle du processus d'intégration de trajet (McNaughton et coll., 2006). De plus, le groupe de Moser a également découvert dans le cortex entorhinal médian des cellules DT et des cellules mixtes de grille-DT (Sargolini et coll., 2006). Cette structure semble donc être essentielles à l'établissement de la carte cognitive, sachant que des connexions réciproques existent entre le cortex entorhinal et l'hippocampe.

1.3.3. Mécanismes moléculaires impliqués dans la cognition spatiale.

L'étude des bases moléculaires des mécanismes d'apprentissage, notamment dans la cognition spatiale a été possible initialement à l'aide d'études pharmacologiques mais surtout depuis l'avènement du génie génétique. Avec l'apparition de modèles animaux génétiquement modifiés, il est maintenant possible d'inactiver spécifiquement des gènes codant pour l'expression de protéines spécifiques dans des structures et des types cellulaires ciblés (Tonegawa et coll., 2003).

Dans le système nerveux, la transmission d'information entre les cellules via les synapses peut être modifiée pendant un apprentissage. Cette propriété dite de plasticité synaptique requièrent toute une machinerie moléculaire. Ces mécanismes moléculaires

sont à l'origine des processus mnésiques nécessaires à la navigation. Ils permettent de modifier et d'organiser les activités cellulaires pendant un apprentissage spatial.

C'est en 1949 que Hebb proposa comme postulat l'existence d'« assemblée » de neurones pouvant être activés ensemble suite à un apprentissage. Il proposait que si deux cellules reliées par une synapse étaient activées conjointement, alors cette connexion synaptique serait « renforcée », c'est-à-dire que sa modification faciliterait le transfert d'informations (Hebb, 1949). En se basant entre autres sur cette théorie de coïncidence de l'information, Marr puis Albus ont proposé dans leur modèle un mécanisme permettant cette fois-ci de diminuer la transmission synaptique. Ce modèle appliqué au traitement de l'information dans le cervelet devait permettre d'éviter un phénomène de saturation du système neuronal consécutif à une trop grande quantité d'informations (Marr, 1969; Albus, 1971).

Ces spéculations théoriques furent expérimentalement confirmées par Bliss et Llomo qui découvrirent un phénomène de Potentialisation synaptique à Long Terme (PLT) au niveau de synapses entre des cellules du cortex entorhinal et des cellules granulaires du gyrus denté de l'hippocampe. Une brève stimulation haute fréquence de la voie perforante induisait une augmentation brusque et persistante de la réponse post-synaptique évoquée (Bliss et Lomo, 1973) (Figure 12A). Ensuite Ito a mis en évidence un phénomène inverse de Dépression synaptique à Long Terme (DLT) dans le cortex cérébelleux au niveau de synapses entre les fibres parallèles (FP) et les cellules de Purkinje (CP) (Ito et Kano, 1982) (Figure 12B). Nous reviendrons plus en détail sur les mécanismes moléculaires de cette DLT cérébelleuse des FP-CP (voir § 2.2.3). Depuis, un nombre considérable de travaux ont mis en évidence l'existence de phénomènes similaires dans de nombreuses structures cérébrales et selon des modalités d'induction variées (Malenka et Bear, 2004). Dans l'hippocampe, il a été montré que des activations coordonnées pré et post-synaptiques résultent en une modification persistante de l'efficacité de transmission synaptique, l'ordre temporel de décharge ayant pour conséquence d'induire une potentialisation ou une dépotentialisation de l'efficacité synaptique (Bi et Poo, 1998) (Figure 12C).

De nombreux travaux récents ont utilisé des souris génétiquement modifiées dont les phénomènes de plasticité synaptique ont été affectés par l'inactivation de récepteurs essentiels à la cascade moléculaire permettant leur induction. Nous concentrerons notre propos sur des modèles affectés dans l'hippocampe, structure la plus étudiée en navigation spatiale. Nous verrons, entre autre lors de la présentation de nos résultats expérimentaux,

que l'inactivation de protéines associées à l'induction de mécanismes de plasticités synaptiques dans d'autres structures peut également affecter la navigation spatiale.

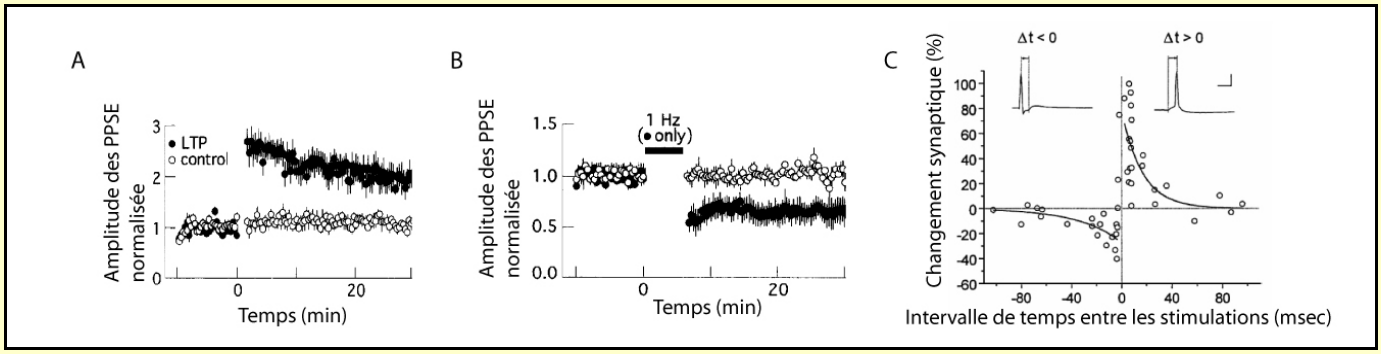


Figure 12 Exemples d'enregistrements de cellules après stimulations induisant une PLT ou une DLT (d'après Isaac et al., 1996; Bi et Poo, 2001).

(**A**) Amplitude normalisée de potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) après une stimulation pré-synaptique couplée à une dépolarisation de la cellule post-synaptique induisant une Potentialisation synaptique à Long Terme (PLT). (**B**) Amplitude normalisée de PPSE après une stimulation pré-synaptique à basse fréquence (1 Hz pendant 6 min.) induisant une Dépression synaptique à Long Terme (DLT). (**C**) Fenêtre temporelle critique de stimulations coordonnées pré et post-synaptiques pour la mise en place de PLT ou de DLT.

La propriété de modification synaptique de PLT a été mise en évidence dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe. Des approches pharmacologiques et génétiques ont montré que les récepteurs N-methyl-D-Aspartate (RNMDAs) étaient nécessaires à l'induction de cette PLT hippocampique (Lyford et coll., 1993; Tsien et coll., 1996). Les modifications synaptiques dépendantes des RNMDAs dans la région CA3 de l'hippocampe sont cruciales pour l'encodage rapide de nouvelles expériences (Lee et Kesner, 2003).

C'est la création de nouveaux modèles de souris transgéniques qui apporta les preuves les plus évidentes de l'implication des RNMDAs dans un apprentissage spatial (Tsien et coll., 1996; Nakazawa et coll., 2002). Tsien et coll. (1996) ont créé une souris transgénique dont les sous-unités NR1 des RNMDAs dans le champ CA1 de l'hippocampe n'étaient pas synthétisées correctement (souris CA1-NR1 KO). De ce fait, les RNMDAs de ces souris CA1-NR1 KO n'étaient pas fonctionnels. Ils ont montré que ces souris mettaient plus longtemps à retrouver la plate-forme dans la tâche de la piscine de Morris lorsque la navigation se faisait à l'aide de repères visuels externes. En revanche ces mêmes souris ne montraient pas de déficits particuliers dans la tâche de la plate-forme visible. L'interprétation de ces résultats était que, dans le champ CA1 de l'hippocampe, les RNMDAs et la plasticité qui en dépendait étaient nécessaires pour acquérir une stratégie de

carte mais pas pour une stratégie d'approche vers la cible. Le même type de résultats a été trouvé avec des souris n'ayant plus de RNMDAs dans le champ CA3 de l'hippocampe (CA3-NR1 KO) (Nakazawa et coll., 2002). De plus les auteurs ont mis en évidence chez ces souris que le champ d'activité des cellules de lieu était perturbé lorsqu'elles découvraient un nouvel environnement.

Il a été proposé que ces mécanismes de plasticité dépendant des RNMDAs dans l'hippocampe étaient, de manière plus générale, essentiels pour une association des événements au cours du temps (Huerta et coll., 2000; Rondi-Reig et coll., 2001). Les récents travaux de Rondi-Reig et coll. (2006) illustrent parfaitement cette idée dans la navigation spatiale. En utilisant la tâche du « Starmaze » présentée précédemment, les auteurs ont montré que des souris CA1-NMDAR KO étaient déficientes non seulement dans la stratégie de carte mais également dans la stratégie de route de type égocentrique séquentielle (Rondi-Reig et coll., 2006). Ces résultats suggèrent de nouveau que le même type de processus mnésique est requis dès lors qu'une stratégie utilise une représentation spatiale (carte) ou temporelle (séquence).

CHAPITRE 2 : Organisation anatomique et propriétés physiologiques du cervelet

2.1. MORPHOLOGIE ET ANATOMIE FONCTIONNELLE
- 2.1.1. Subdivisions anatomiques et fonctionnelles
- 2.1.2. Le cervelet est impliqué dans plusieurs boucles anatomiques fonctionnellement distinctes
  - *Les boucles impliquant les voies spinales, vestibulaires et de la formation réticulée*
  - *Les boucles cérébello-thalamo-corticale*
- 2.1.3. Le cortex cérébelleux
  - *Les différents types cellulaires du cortex cérébelleux*
  - *Les afférences du cortex cérébelleux*

2.2. MICROCOMPLEXES ET PLASTICITES SYNAPTIQUES DU CERVELET
- 2.2.1. Microanatomie fonctionnelle du circuit cérébelleux
  - *Les microzones corticales*
  - *Les microcomplexes fonctionnels*
- 2.2.2. Propriétés éléctrophysiologiques des afférences du cortex cérébelleux
- 2.2.3. La DLT hétérosynaptique au niveau des synapses FP-CP
  - *Protocole d'induction*
  - *Transduction du signal*
- 2.2.4. Les autres types de plasticités connues dans le cervelet

2.1 Morphologie et anatomie fonctionnelle

Le cervelet est présent chez tous les vertébrés. On le retrouve chez la plupart des organismes prévertébrés primitifs jusque chez les vertébrés les plus avancés (Larsell et Jansen, 1967; Larsell et Jansen, 1970). La forme et la morphologie du cervelet sont très variables chez les vertébrés. C'est une lame lisse ou plissée chez les dipneustes (poissons primitifs), les amphibiens et les serpents, alors qu'il est sillonné et lamelleux chez les chondrichtyens (poissons cartilagineux), les crocodiliens, les oiseaux et les mammifères (Voogd et Glickstein, 1998). Nous concentrerons notre description sur le cervelet des mammifères dont l'anatomie est similaire chez les différentes espèces, seules les tailles relatives des différentes sous-parties qui le constitue diffèrent (Figure 13A).

2.1.1. Subdivisions anatomiques et fonctionnelles

Malgré son nom latin signifiant « petit cerveau », chez l'homme le cervelet contient plus de cellules que le reste du cerveau tout entier, pour seulement 10 à 15 % de son poids (Ito, 1984). C'est une structure médiane et impaire, en dérivation postérieure du rhombencéphale antérieur (Figure 13A). Durant le développement de l'individu, le cervelet se forme à partir des deux neuroépithelium cérébelleux, ventriculaire et granulaire, et dérive majoritairement du métencéphale pour la partie caudale et du mésencéphale pour la partie rostrale (Martinez et Alvarado-Mallart, 1989). Il est connecté aux autres structures du système nerveux par trois paires de faisceaux de fibres, appelées les pédoncules cérébelleux (Figure 13B, droite). L'évolution phylogénétique du cervelet a été marquée par une double organisation, transversale et longitudinale (Figure 13B, 14).

Dans le sens transversal deux fissures profondes, la fissure postéro-latérale et la fissure primaire, partagent anatomiquement le cervelet en trois parties apparues successivement (Figure 13B, gauche) :

- Le lobe antérieur, ou paléocervelet qui se superpose au précédent chez les amphibiens, les reptiles et les oiseaux et ne représente plus chez les primates (et surtout chez l'homme) qu'une faible partie du volume cérébelleux.

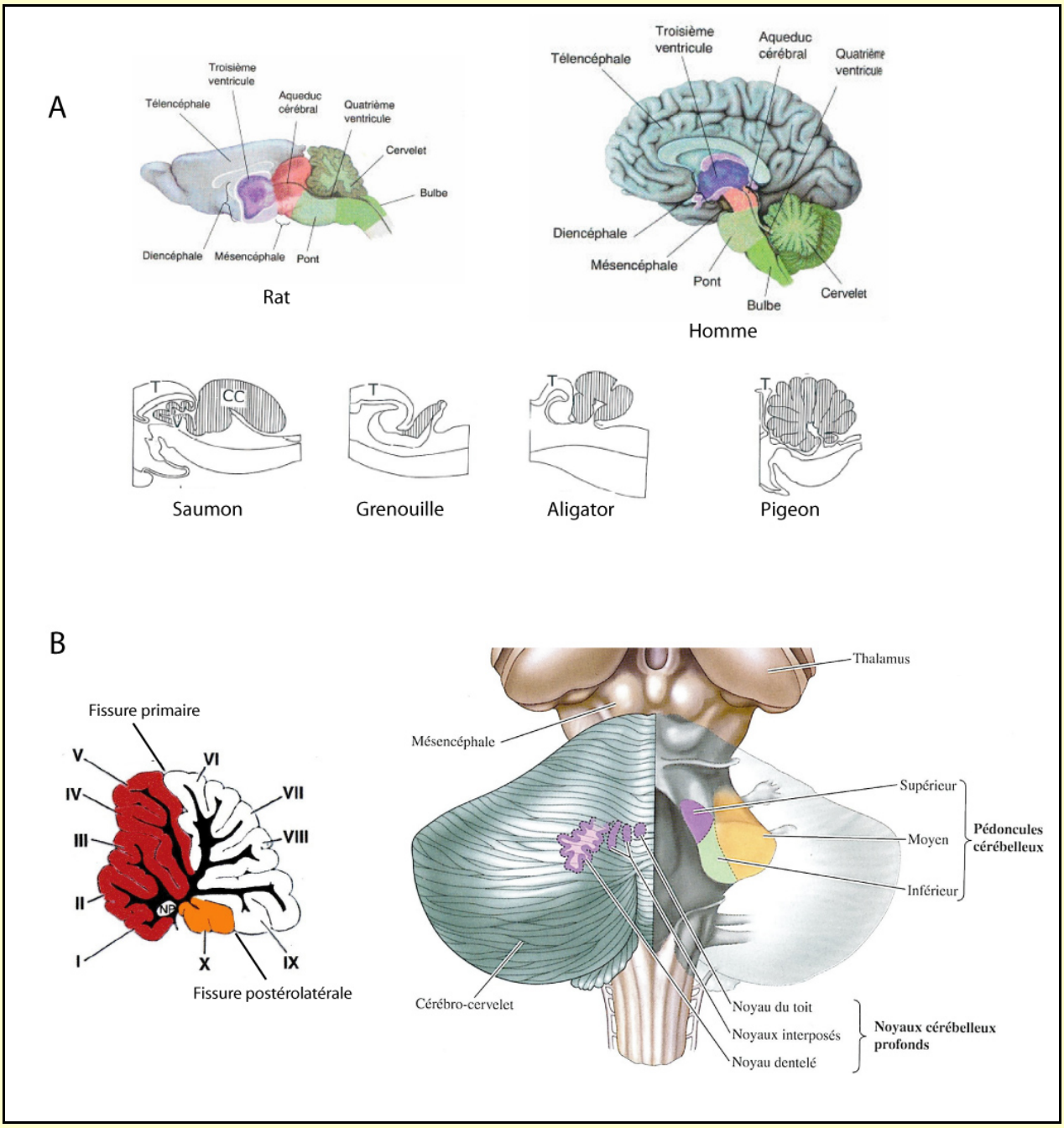


Figure 13 Anatomie et organisation du cervelet

(**A**) Localisation du cervelet et comparaison des vues sagittales du cerveau chez différents mammifères (d'après Nixon, 2003; Voogd, 1998). (**B**) Gauche: Le cervelet est composé de dix lobules (de I à X), on distingue le cortex cérébelleux, la substance blanche (représentée ici en noir) et les noyaux profonds (NP). Les fissures primaire et postérolatérale divisent le cervelet en trois lobes: le lobe antérieur (rouge), le lobe postérieur (blanc) et le lobe flocculo-nodulaire (orange) (d'après Kandel, 1991). Droite: Vue dorsale du cervelet montrant la position des noyaux profonds et des pédoncules cérébelleux (d'après Purves et coll., 2002).

- Le lobe postérieur, ou néocervelet, qui a atteint son plein développement chez les primates où il constitue la plus grande partie de la masse cérébelleuse.

- Le lobe flocculo-nodulaire, ou archicervelet, apparu pour la première fois chez les poissons, il est situé en arrière de la fissure postéro-latérale.

Des fissures parallèles, moins profondes, subdivisent les lobes antérieurs et postérieurs en une série de lobules transverses, appelés encore *folia*. Chez les mammifères, on distingue dix lobules numérotés de I à X (Larsell, 1937; Larsell, 1952).

Jusqu'à la fin des années 1970, les trois subdivisions transversales anatomiques que nous venons de décrire étaient également considérées comme trois zones fonctionnelles. Les données expérimentales récentes, notamment hodologiques, ont montré que les subdivisions fonctionnelles du cervelet ne sont pas transversales mais longitudinales (Voogd et Glickstein, 1998). D'un point de vue purement morphologique et structural, on ne peut distinguer dans le plan longitudinal que deux **hémisphères cérébelleux** qui se sont différenciés d'une partie médiane unique, le **vermis** (Figure 13B, droite). Ainsi la structure en elle-même peut paraître uniforme et ne laisse pas deviner une organisation longitudinale plus précise.

Il a fallu attendre les travaux de Hawkes et Leclerc (1987) qui ont utilisé des techniques de marquage immunologiques pour mettre en évidence une organisation longitudinale modulaire du cortex cérébelleux. Ces subdivisions sont réciproquement connectées à différents **noyaux profonds**, situés dans la substance blanche cérébelleuse : le **noyau dentelé** (ou denté), les **noyaux globuleux et emboliforme** (ou noyaux interposés antérieur et postérieur chez les rongeurs), le **noyau fastigial** (ou noyau médian chez les rongeurs) (Figure 13B) ; et des **noyaux vestibulaires** situés dans le bulbe (Larsell, 1937). On distingue quatre subdivisions principales (nommées zone A à zone D dans le sens médiolatéral), formant des bandes parallèles à l'axe longitudinal du vermis (Figure 14) qui sont connectées aux noyaux profonds de la manière suivante :

- La partie médiane du vermis antérieur se projette sur le noyau vestibulaire médian, ainsi que sur une région de noyau fastigial qui se projette à son tour sur les noyaux vestibulaires (partie antérieur de la zone A).
- Le vermis postérieur se projette sur le noyau fastigial, au niveau de sa partie caudale (partie postérieure de la zone A).

- La partie latérale du vermis antérieur et les régions adjacentes du lobule simple se projettent sur le noyau vestibulaire latéral (zone B).
- L'hémisphère intermédiaire se projette sur le noyau globuleux et le noyau emboliforme (zone C).
- L'hémisphère latéral se projette sur le noyau dentelé (zone D).

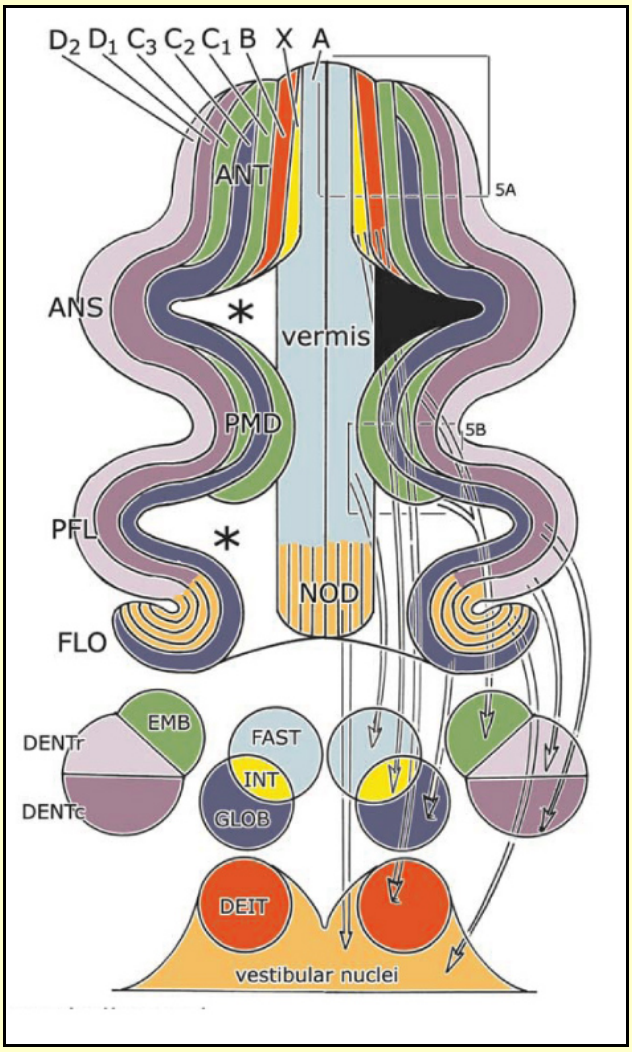


Figure 14 Schéma de l'organisation longitudinale du cortex cérébelleux (d'après Voogd, 2003)

Les différentes zones corticales sont indiquées avec les lettres capitales (A, X, B, C1–3, D1, 2). Elles sont de la même couleur que les noyaux profonds cibles sur lesquels elles projettent. Abréviations: Ans, lobule ansiform; DEIT, noyau vestibulaire latéral de Deiters; DENTc et DENTr, partie caudale et rostrale du noyau denté; EMB, noyau emboliforme; FAST, noyau fastigial; FLO, flocculus; GLOB, noyaux globuleux; NOD, nodulus; PFL paraflocculus; PMD, lobule paramédian.

Ces zones associées par leur connectivité avec un noyau profond spécifique font partie de boucles anatomiques distinctes (Voogd et Glickstein, 1998; Voogd, 2003). Intéressons nous plus en détail aux connexions du cervelet avec la moelle épinière, les structures sous-corticales ou corticales qui constituent ces différentes boucles anatomiques.

2.1.2. Le cervelet est impliqué dans plusieurs boucles anatomiques fonctionnellement distinctes

Les **pédoncules cérébelleux** se distinguent par le type de fibres qui les constituent et c'est par eux que passent toutes les afférences et/ou efférences du cervelet (Figure 15). Ils permettent donc d'assurer les connexions entre le cervelet et les autres structures cérébrales. Les types de fibres (afférentes ou efférentes) qui les constituent sont répartis de la manière suivante :

- Les pédoncules cérébelleux inférieurs réunissent le cervelet au bulbe. Ils contiennent des fibres afférentes provenant des noyaux vestibulaires, de la moelle épinière et de plusieurs régions du *tegmentum* mésencéphalique. On y trouve également des fibres efférentes vers les noyaux vestibulaires et la formation réticulée.

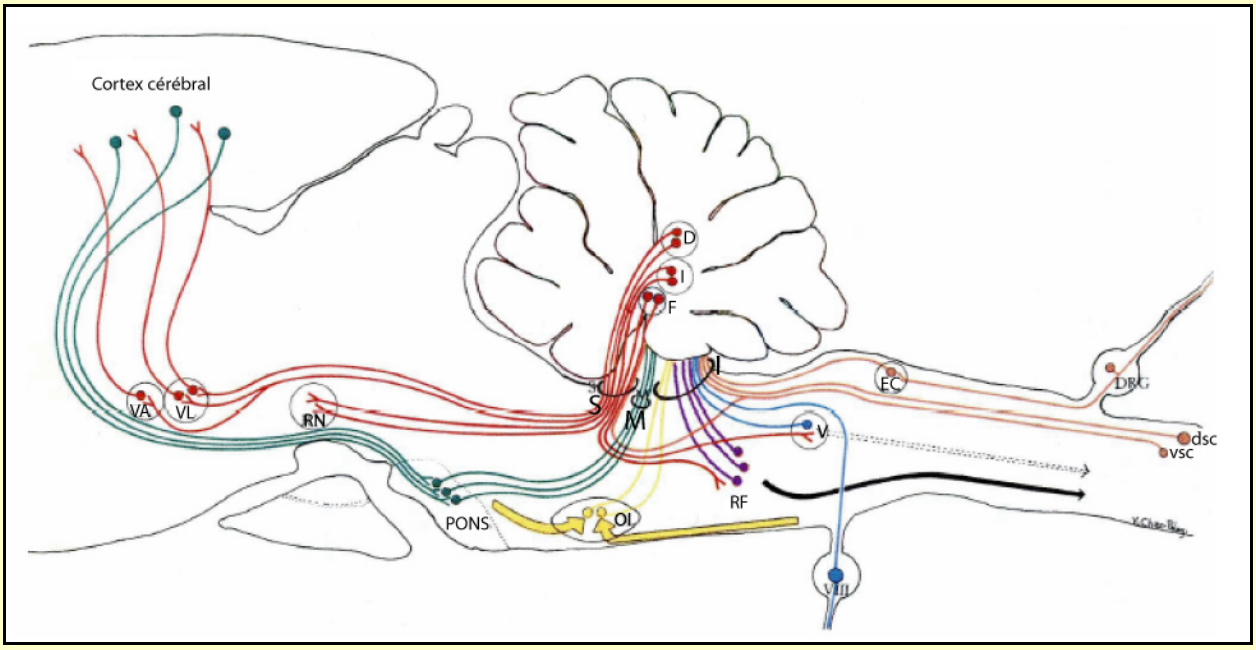


Figure 15 Schéma des voies afférentes et efférentes du cervelet de rat (adapté de Palay et Chan-Palay, 1974).

Les **voies afférentes** de la moelle épinière (orange) atteignent le cervelet via les voies ventrale et dorsale spino-cérébelleuses (vsc et dsc) en empruntant les pédoncules cérébelleux inférieurs (I) et supérieurs (S). Un ganglion dorsal (DRG) qui projette sur le noyau du cumérus externe (EC) est indiqué à titre d'exemple. Les voies afférentes vestibulaires (en bleu) incluent des fibres du noyau vestibulaire (V) et des fibres vestibualire primaires (VIII). Ces fibres projettent vers le noyau fastigial (F) et le lobe flocculo-nodulaire. Les voies afférentes issues de la formation réticulée (RF, en violet) se distribuent à travers le cortex vermien. Les fibres de l'olive inférieure (OI, en jaune) empruntent le pédoncule inférieur et se projettent sur l'ensemble du cortex cérébelleux. Les afférences des noyaux du pont (PONS, en vert foncé) proviennent du cortex cérébral, elles se projettent sur l'ensemble du cortex cérébelleux via le pédoncule moyen (M). La majorité des **voies efférentes** du cervelet (en rouge) passe par le pédoncule supérieur (S). Le noyau dentelé (D) projette ses fibres sur les noyaux ventro-latéral (VL) et ventro-antérieur (VA) du thalamus puis parviennent au cortex cérébral. Les efférences du noyau interposé atteignent le noyau rouge (RN) et celles du noyau fastigial atteignent la formation réticulée et les noyaux vestibulaires.

- Les pédoncules cérébelleux moyens réunissent le cervelet au pont. La plupart des fibres constituant ces pédoncules sont afférentes et proviennent des noyaux du pont qui convoient des informations de sources variées, notamment des différentes aires du cortex cérébral et du colliculus supérieur.
- Les pédoncules cérébelleux supérieurs réunissent le cervelet au mésencéphale. Ils sont presque uniquement constitués de fibres efférentes qui proviennent des différents noyaux profonds et vont se projeter sur le noyau rouge, les noyaux vestibulaires, la formation réticulée et le thalamus.

Grâce aux connaissances sur : les origines des afférences qui atteignent les différentes zones du cortex cérebelleux, les projections de ces zones sur les noyaux profonds, et enfin les projections de ces noyaux sur les autres structures du système nerveux central, nous pouvons mettre en évidence l'existence de grandes boucles anatomiques caractérisées par des propriétés fonctionnelles spécifiques (résumées dans la figure 16).

Les boucles impliquant les voies spinales, vestibulaires et de la formation réticulée

La **partie antérieure de la zone A** (partie médiane du vermis antérieur) reçoit des informations somesthésiques (noyaux olivaires, des colonnes dorsales et spinal trijumeau), proprioceptives (faisceaux spino-cérébelleux postérieur), extéroceptive (fibres réticulo-cérébélleuses), ainsi qu'une copie des commandes motrices (fibres ponto-cérébelleuses et faisceaux spino-cérébelleux antérieurs). A son tour le vermis antérieur médian se projette sur le noyau vestibulaire médian et la formation réticulée motrice (via le noyau fastigial). Ainsi cette boucle de régulation va moduler les voies réticulo-spinales et vestibulo-spinales participant au contrôle de la marche (Botterell et Fulton, 1938).

La **partie postérieure de la zone A** (vermis postérieur) reçoit des informations de commandes oculomotrices issues de la formation réticulée oculomotrice, des informations visuelles issues du colliculus supérieur, de fibres du pont, des informations vestibulaires transmises par des fibres vestibulo-cérébelleuses, et enfin des informations proprioceptives et motrices transmises par les faisceaux spino-cérébelleux. Le vermis postérieur projette ensuite, via le noyau fastigial, majoritairement sur le colliculus supérieur et la formation réticulée oculomotrice. Cette boucle sera donc principalement impliquée dans la production et le contrôle des mouvements oculaires (Supple, Jr. et Leaton, 1990).

La **zone B** (partie latérale du vermis antérieur) reçoit les mêmes types d'informations somésthésiques, proprioceptives et motrices que la zone A mais celles-ci proviennent de zones exclusivement axiales. Elle projette ensuite sur les noyaux vestibulaires qui vont constituer le faisceau vestibulo-spinal latéral (puis médian) impliqué dans le contrôle de l'équilibre et de la posture (Andersson et Oscarsson, 1978b)

Le **lobe flocculo-nodulaire** reçoit des informations vestibulaires et visuelles par le pont et la formation réticulée. Il projette ensuite directement, ou par l'intermédiaire des noyaux fastigiaux, sur les noyaux vestibulaires. Il est donc, via cette boucle, également impliqué dans les mouvements oculaires (Yamada et Noda, 1987)

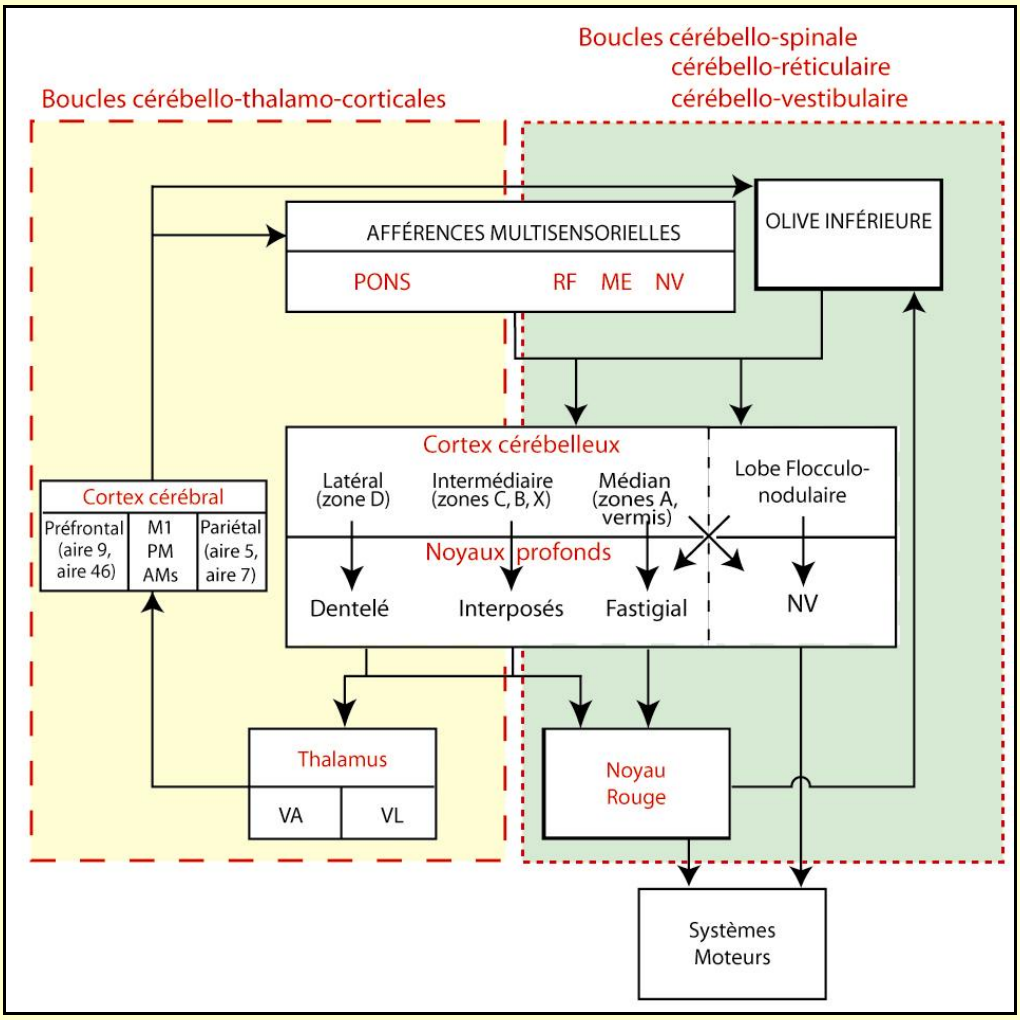


Figure 16 Boucles anatomiques impliquant le cervelet

La connectivité du cervelet permet de distinguer des boucles parallèles impliquant d'une part les voies spinales, vestibulaires et réticulées (à droite) et d'autre part des structures des aires associatives du cortex cérébral via le thalamus (à gauche). Abbréviations : (AMs) aire motrice supplémentaire, (M1) aire motrice M1, (ME) moëlle épinière, (NV) noyaux vestibulaires, (PM) aire prémotrice, (PONS) noyaux du pont, (RF) formation réticulée, (VA, VL) noyaux ventro-antérieur et ventro-latéral médian.

Les boucles cérébello-thalamo-corticale

Les **zones C et D** sont impliquées dans deux grandes **boucles cérébello-thalamo-corticales** que nous allons détailler car ce sont ces sous-systèmes qui sont susceptibles d'être impliqués dans des fonctions plus complexes de régulation et d'adaptation motrice, ou mêmes cognitives. Dans ces deux boucles, le noyau rouge constitue un relais important entre le cervelet, le cortex cérébral et le thalamus. Son évolution s'est faite de façon parallèle et interdépendante à celle du cervelet. Sa partie magnocellulaire est apparue avec l'hémisphère cérébelleux intermédiaire et se projette sur le bulbe et la moelle épinière. Sa partie parvocellulaire est apparue avec l'hémisphère cérébelleux latéral et projette sur l'olive bulbaire ipsilatérale (Padel, 1993).

La zone C (hémisphère intermédiaire) reçoit des afférences du pont et de la moelle épinière qui fournissent des informations somesthésiques, motrices et proprioceptives de même type que la zone A, mais provenant cette fois ci des membres (Figure 16). La zone C du cortex cérébelleux se projette ensuite sur les noyaux interposés qui projettent à leur tour sur la partie postérieure du noyau ventral latéral du thalamus (VLp) et la partie magnocellulaire du noyau rouge (NRm). Des efférences inhibitrices du NRm vont alors contacter les noyaux olivaires accessoires, formant ainsi une boucle de rétrocontrôle qui est à la base de théories sur le contrôle moteur (voir § 3.1.1). Effectivement le NRm reçoit conjointement les informations efférentes du cervelet et des informations de la moelle épinière et du cortex primaire. Cette boucle permettrait donc de comparer les copies de commande motrice et le mouvement réellement exécuté.

La zone D (hémisphère latéral) reçoit des afférences du colliculus supérieur et de la formation réticulée oculomotrice via le noyau olivaire principal et des afférences des noyaux du pont. Toutes ces afférences apportent de manière convergente des informations visuelles, oculomotrices, somesthésiques et auditives (Figure 16). La zone D du cortex cérebelleux projette ensuite sur le noyau dentelé qui donne quelques projections descendantes (tronc cérébral, formation réticulée, noyau olivaire principal) et majoritairement des projections ascendantes vers le NRp et surtout sur le thalamus dans la VLp. Les efférences du VLp vont aller contacter de nombreuses zones du cortex cérébral, à savoir des couches profondes du cortex primaire et prémoteur, des couches superficielles du cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire, le cortex préfrontal (aire 9 et 46), le cortex pariétal postérieur, et les ganglions de la base (Na et coll., 1997; Middleton et Strick, 2001; Kelly et Strick, 2003; Clower et coll., 2005).

Dans le cortex cérébral, les informations cérébelleuses sont intégrées avec d'autres types d'informations (motrices, associatives) et vont être redirigées vers le noyau NRp qui va lui-même projeter sur les noyaux du pont et les noyaux olivaires, achevant ainsi une autre boucle cérébello-thalamo-corticale. Cette boucle permet un contrôle direct du système moteur via les voies cortico-spinales mais aussi agir sur les circuits intracorticaux et cortico-corticaux des couches superficielles du cortex cérébral ; pouvant ainsi intervenir dans les processus centraux qui précèdent l'initiation du mouvement (Rispal-Padel, 1993). Notons qu'une connexion entre le noyau denté et les ganglions de la base (striatum) via le thalamus a été récemment mise en évidence (Hoshi et coll., 2005). Cette découverte met à jour une nouvelle boucle cérébello-thalamo-striatale qui pourrait concrétiser, d'un point de vue anatomique, la relation fonctionnelle déjà observée entre le cervelet et les ganglions de la base dans des apprentissages moteurs associatifs (Laforce, Jr. et Doyon, 2001; Laforce, Jr. et Doyon, 2002).

Les boucles anatomiques que nous venons de détailler mettent donc en évidence que les informations de différentes natures (visuelles, kinésthésiques, prémotrices, vestibulaires, etc.) convergent vers le cervelet. A son tour, le cervelet projette sur un grand nombre de structures du système nerveux central aux fonctions distinctes (motrices, prémotrices, associatives, etc.). Cette connectivité particulière fait du cervelet une structure dans laquelle des informations de diverses origines peuvent être intégrées. Cependant, il semble que suivant les origines des informations, celles-ci soient traitées dans des circuits anatomiquement distincts. Pour tenter de comprendre comment est réalisé le traitement de ces informations au sein du cervelet, il faut s'intéresser à son architecture interne.

2.1.3. Le cortex cérébelleux

Le cortex cérébelleux est une structure simple et régulièrement organisée en couches successives qui suivent, parallèlement à la surface, les sillons et circonvolutions du cervelet (figure 17A). Les éléments cellulaires qui constituent chaque couche ont été révélés initialement par Ramon y Cajal qui a affiné la technique d'imprégnation argentique mise au point par Golgi (Cajal, 1911).

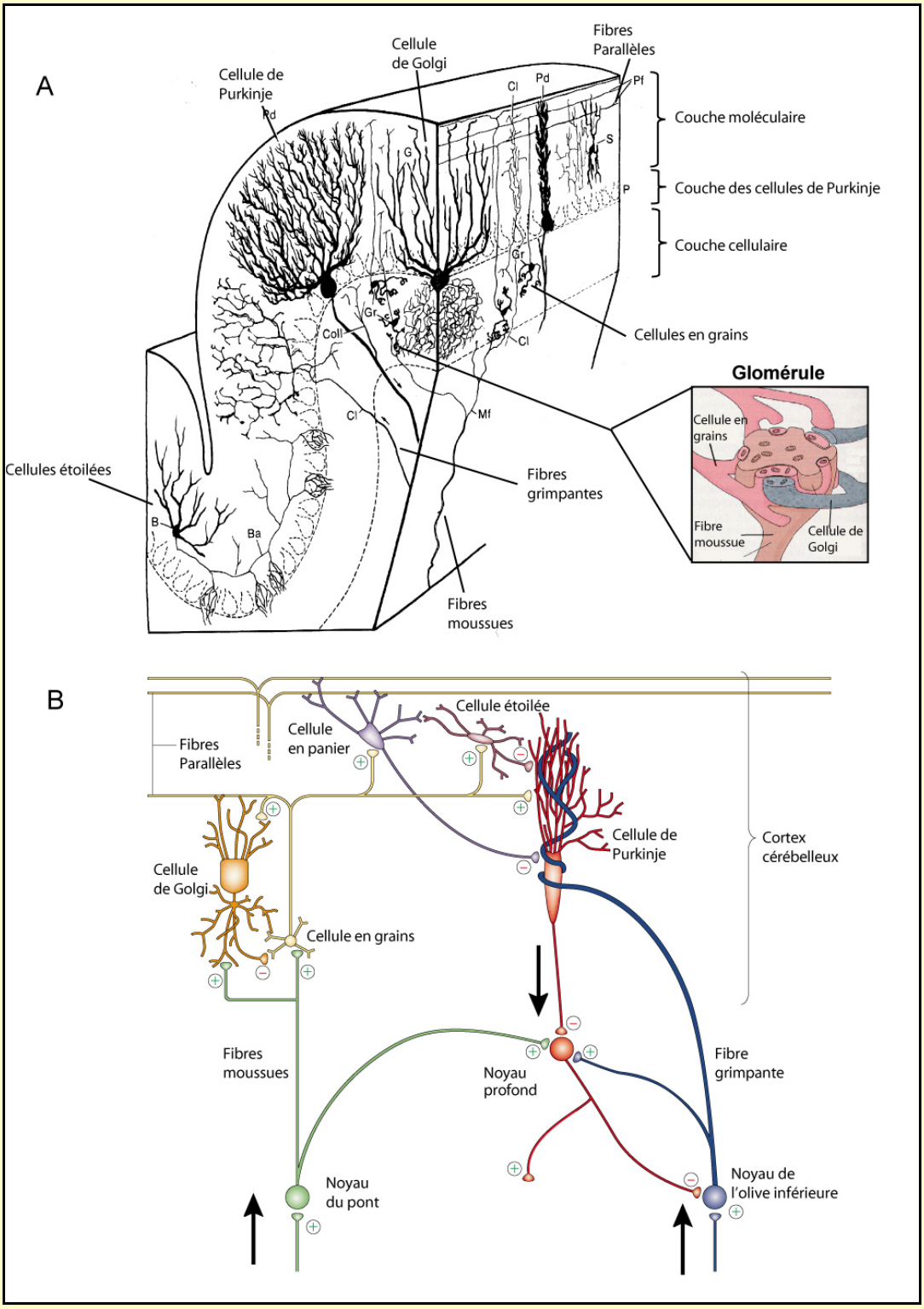


Figure 17 Composition cellulaire du cortex cérébelleux

(**A**) Types de neurones trouvés dans les trois couches distinctes du cortex cérébelleux (d'après Palay et Chang-Palay, 1974). Détail de l'architecture d'un glomérule (encart). (**B**) Schéma du circuit neuronal type du cervelet avec ses principales afférences (flèches vers le haut) arrivant au cortex cérébelleux et sa voie de sortie (flèche vers le bas) par la cellule de Purkinje. Les synapses excitatrices (+) et inhibitrices (-) sont représentées (modifié de Medina et coll., 2002).

Les trois couches du cortex cérébelleux depuis la surface jusqu'à la plus profonde sont successivement :

- **La couche moléculaire** qui contient deux types d'interneurones, les cellules en corbeille et les cellules étoilées, les axones des grains, les terminaisons axonales des neurones olivaires et l'arborisation dendritique des cellules de Purkinje.
- **La couche des cellules de Purkinje** qui contient en monocouche les somas des cellules de Purkinje.
- **La couche granulaire** interne contient les somas des grains et une partie de leur axone, les cellules de Golgi et les terminaisons des fibres moussues.

Le cervelet contient également une très importante quantité de cellules gliales, celles-ci se trouvant aussi bien dans la substance grise que dans la substance blanche (Sotelo, 1967). Tous les types de cellules gliales y sont représentés (les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales).

Les différents types cellulaires du cortex cérébelleux

Le cortex cérébelleux partagé ainsi en trois couches contient cinq types cellulaires principaux : trois types d'interneurones inhibiteurs (les cellules étoilées, les cellules en panier et les cellules de Golgi), un type de cellules excitatrices (les cellules en grains) qui relaient les afférences venant des fibres moussues et font synapse sur les cellules de Purkinje qui constituent l'unique voie de sortie inhibitrice. Détaillons plus ou moins succinctement, selon leur importance fonctionnelle connue à ce jour, ces différents types cellulaires.

La **cellule de Purkinje**, originellement décrite par le physiologiste tchèque Johannes Purkinje en 1837, est l'élément central du réseau synaptique cortical cérébelleux. Tous les autres types cellulaires se projettent sur les cellules de Purkinje. Ce sont des neurones de type GABAergiques, parmi les plus volumineux du système nerveux. Le diamètre de leur soma d'aspect ovoïde mesure environ 20µm chez la souris (Caddy et Herrup, 1990). Il en émerge un arbre dendritique très organisé, entièrement contenu dans la couche moléculaire. Il s'étale sur 300 à 400 µm de largeur dans le plan sagittal, mais son épaisseur dans le plan transversal n'est que de 15 à 20 µm. Une dendrite principale part du pôle apical de la cellule et se ramifie en dendrites secondaires, celle-ci se ramifie en

dendrites tertiaires et ceci jusqu'à sept ordres de ramifications dendritiques (Berry et coll., 1980). Chaque cellule de Purkinje, qui n'est contactée que par une seule fibre grimpante chez l'adulte, l'est également par 200 000 fibres parallèles. Ce sont les dendrites terminales couvertes de milliers d'épines qui contactent les fibres parallèles. D'autres épines, plus larges, et possédant un pédoncule plus court, sont localisées dans la zone dendritique proximale, elles forment des contacts avec une fibre grimpante (Palay et Chan-Palay, 1974).

L'axone des cellules de Purkinje émerge de la région basale du corps cellulaire. Il est alors myélinisé, traverse la couche granulaire interne, rejoint la substance blanche et se termine dans les noyaux profonds, ou en dehors du cervelet, au niveau des noyaux vestibulaires. Il constitue la seule voie efférente du cortex cérébelleux. De cet axone peut émerger des collatérales qui bifurquent et vont contacter de nouveau des cellules de Purkinje, d'où leur nom de collatérales récurrentes (Mugnaini, 1970).

Les **cellules granulaires**, sont des neurones excitateurs glutamatergiques de petit soma d'environ 5µm qui ont une densité très élevée (environ 25-30 millions chez la souris), ce qui donne un aspect granuleux à cette couche. Les longs axones des cellules en grains, appelés fibres parallèles, rejoignent la couche moléculaire par un segment ascendant qui réalise jusqu'à 20 % de l'ensemble des contacts synaptiques avec la cellule de Purkinje. Lorsque les fibres parallèles arrivent à la surface du cortex elles bifurquent et s'étendent parallèlement à celle-ci pour former des prolongements de 2 à 3 millimètres de longueur (Harvey et Napper, 1988). En croisant perpendiculairement les dendrites des cellules de Purkinje, elles peuvent établir la plupart des contacts avec celles-ci (jusqu'à 175 000) tout en innervant chaque cellule de Purkinje une seule, à deux fois (Harvey et Napper, 1988). L'arbre dendritique des grains comporte 3 à 5 dendrites qui font synapse avec les fibres moussues. Les grains sont donc le relais de l'information apportée par les fibres moussues.

Les **interneurones** inhibiteurs sont les cellules de Golgi, les cellules étoilées et en corbeille. Les cellules de Golgi, localisées dans la couche des grains entourent les synapses fibre moussue – grain pour former les glomérules et participent à la modulation de l'activité de cette transmission synaptique (Figure 17A). Les cellules en corbeille et étoilées sont localisées dans la couche moléculaire et projettent majoritairement sur les cellules de Purkinje.

Il existe également d'autres cellules, dont la fonction est encore peu connue: les **cellules de Lugaro** (Laine et Axelrad, 1998), les **cellules candélabres** (Laine et Axelrad, 1994) et les **cellules unipolaires en brosse** (Harris et coll., 1993).

Les afférences du cortex cérébelleux

Le cortex du cervelet de souris reçoit deux voies d'entrée majeures, les fibres grimpantes, et les fibres moussues (Figure 17B). D'autres types d'afférences, les fibres monoaminergiques et cholinergiques, arrivent de manière diffuse dans toutes les couches du cortex cérebelleux (Haines et coll., 1986; Barmack et coll., 1992).

Les **fibres moussues**, découvertes par Ramon y Cajal (1888), ont pour cibles les cellules granulaires. Cette catégorie d'afférences corticales, regroupe des fibres de cinq origines très diverses : des axones de neurones de la moelle épinière, du système trigéminé, du système vestibulaire, des noyaux réticulés et des axones de neurones du noyau du pont, qui relaient des neurones du cortex cérébral (Cajal, 1911; Altman et Bayer, 1977). Ce sont des fibres qui produisent de nombreuses collatérales dans la substance blanche, vers les noyaux profonds et qui se terminent dans la couche granulaire interne. Les terminaisons moussues entrent en contact avec les dendrites des cellules des grains, eux-mêmes contactés par les axones des cellules de Golgi; ces trois composantes forment un glomérule (Hamberger et coll., 1976) (Figure 17A). Les fibres moussues seraient majoritairement excitatrices (glutamatergiques).

Les **fibres grimpantes**, axones des neurones de l'olive inférieure se divisent dans la couche moléculaire au niveau de la dendrite primaire en plusieurs ramifications épaisses et lisses. Puis elles quittent la substance blanche d'un lobule et traversent la couche granulaire interne sans beaucoup se ramifier, pour ensuite majoritairement innerver les cellules de Purkinje et également par l'intermédiaire de collatérales axonales, avec une fréquence plus ou moins grande, la quasi totalité des types cellulaires du cortex cérébelleux (Scheibel et Scheibel, 1954; Palay et Chan-Palay, 1974). Fait remarquable, chez l'adulte, chaque cellule de Purkinje n'est innervée que par une seule fibre grimpante, par contre, une fibre grimpante innerve en moyenne sept cellules de Purkinje chez le rat (Armstrong et Schild, 1970). Les prolongements fins de la fibre grimpante s'enroulent sur les dendrites proximales des cellules de Purkinje pour former chez le rat jusqu'à 26 000 contacts synaptiques (Nieto-Bona et coll., 1997).

Notons que la phase de mono-innervation est précédée, au cours du développement, par une innervation de chaque cellule de Purkinje par plusieurs fibres grimpantes. La multi-innervation décroît au cours du processus de synaptogénèse, jusqu'à ce que la mono-innervation soit établie vers le 15ème jour postnatal (Crepel et coll., 1981; Mariani et Changeux, 1981). Cette régression est essentiellement due à la compétition hétérosynaptique entre les fibres grimpantes et les fibres parallèles comme l'ont suggéré des expériences chez des modèles murins n'ayant plus de cellules en grains (mutants weaver, reeler) ou dont les connexions FP-CP ne sont pas fonctionnelles (mutant staggerer) et qui possèdent des cellules de Purkinje encore multi-innervées (Crepel et coll., 1976; Mariani, 1982; Mariani et Changeux, 1980).

Les **fibres monoaminergiques** (noradrénergiques et sérotoninergiques) ont un effet modulateur, régulant surtout la transmission synaptique entre les interneurones corticaux et les cellules de Purkinje (Oertel, 1993). Elles pénètrent le cervelet par les pédoncules cérébelleux. Les fibres noradrénergiques du cervelet sont issues du locus coeruleus. Elles se distribuent dans la substance blanche, la couche interne des grains, entourant les glomérules (Kimoto et coll., 1981) et s'orientent dans la couche moléculaire (Mugnaini et Schnapp, 1974) où elles contactent quelques épines des dendrites principales des cellules de Purkinje. Les fibres sérotoninergiques sont issues du raphé médian. Elles sont abondantes au niveau des noyaux profonds mais certaines d'entre elles sont localisées dans les couches granulaire et moléculaire et particulièrement sous la surface piale (Takeuchi et coll., 1982). Enfin, les **fibres cholinergiques** issues du noyau vestibulaire, projettent de manière clairsemée vers le lobe flocullo-nodulaire (Altman et Bayer, 1977), elles pourraient participer à moduler l'activité des cellules de Purkinje de ces noyaux.

Nous venons de décrire la manière dont les informations afférentes provenant de différentes structures du système nerveux central se répartissent à travers les différentes voies d'entrées du cortex cérébelleux. Ces afférences multiples convergent toutes au niveau des cellules de Purkinje qui est la seule voie de sortie du cortex cérébelleux. Dans la partie suivante, nous montrerons comment cette organisation cellulaire particulière permet une intégration de l'information au sein du cortex cérébelleux, notamment grâce aux mécanismes de plasticités synaptiques.

2.2. Microcomplexes et plasticités synaptiques du cervelet

Le cervelet traite une grande variété d'informations multisensorielles suivant des règles de computation internes qui résultent de (*i*) la connectivité interne du circuit neuronal cérébelleux, et (*ii*) des propriétés physiologiques intrinsèques des neurones qui le constituent.

Dans cette partie, nous allons montrer que le cervelet a la particularité d'être organisé en microcircuits anatomiques distincts qui permettent de traiter en parallèle des informations du système nerveux d'origines diverses.

Dans un second temps, nous ferons une revue sommaire des nombreux sites de plasticités synaptiques déjà identifiés dans le circuit neuronal cérébelleux. Ces modifications de l'efficacité de transmission synaptique participent à l'intégration et la modulation des différentes informations afférentes.

2.2.1. Microanatomie fonctionnelle du circuit cérébelleux.

Du fait de l'organisation uniforme de sa structure, la computation neuronale basique réalisée dans l'ensemble du cortex cérébelleux est identique. Les différences fonctionnelles de parties distinctes du cortex cérébelleux résultent plus dans la nature de ses afférences et de ses efférences. C'est pourquoi de nombreuses études expérimentales ont étudié l'origine des voies d'entrée et la cible des voies de sortie du cortex cérébelleux (Manni et Petrosini, 2004).

Les microzones corticales

Nous avons vu précédemment qu'il a été déterminé une organisation longitudinale du cortex cérébelleux (voir § 2.1.2). Chaque zone corticale a été de nouveau divisée en petites sous-unités fonctionnelles de 50 à 150 µm de large, appelées **microzones**, également orientées de manière longitudinale. Elles ont été identifiées électrophysiologiquement en enregistrant des zones du cortex cérébelleux dont l'activité

était affectée par des stimulations ciblées d'afférences olivaires (Andersson et Oscarsson, 1978a; Thomson et coll., 1989). Ekerot et Larson ont montré que chaque zone du cortex cérébelleux recevait des fibres grimpantes d'un groupe restreint de neurones du système olivaire (Ekerot et Larson, 1979; Ekerot et Larson, 1982). Les microzones se mettent en place au cours du développement à l'aide de la ségrégation cellulaire qui a lieu lors du passage de la multi à la mono-innervation des cellules de Purkinje par les fibres grimpantes issues des neurones olivaires (Fuhrman et coll., 1994; Fuhrman et coll., 1995). L'organisation anatomique en microzones résulte du fait que les neurones olivaires sont couplés électroniquement par des « *gap junctions* » qui sont des jonctions intercellulaires mettant en relation le cytoplasme de deux cellules voisines par l'intermédiaire de protéines membranaires appelées connexines (Goodenough, 1974; Sotelo et coll., 1986). Ces jonctions communicantes permettent l'émergence de groupes fonctionnels de neurones olivaires dans lesquels les activités électriques sont synchrones. Chez le rat, le temps de conduction étant identique dans les fibres grimpantes, les influx nerveux de ces groupes de neurones olivaires vont arriver en même temps et sur une zone restreinte de la surface corticale cérébelleuse, d'où l'existence des microzones (Sasaki et coll., 1989; Sugihara et coll., 1993).

Comme nous l'avons exposé précédemment (voir § 2.1.2), chaque zone corticale projette spécifiquement sur un noyau profond. Il émerge donc une organisation entre des parties distinctes de l'olive, du cortex cérébelleux et des noyaux profonds qui forment des complexes olivo-cortico-nucléaires bien identifiés (Figure 18). Les microzones constituent un élément clé de l'organisation fonctionnelle des boucles olivo-cortico-nucléaires. Cette organisation fonctionnelle a été mise en évidence dans la zone paravermienne C3 du cervelet chez le chat (Jorntell et coll., 1996). Les auteurs ont montré qu'une des microzones de C3, d'une part, envoie des signaux à des motoneurones qui innervent un doigt via la voie noyau interposé antérieur - noyau rouge et d'autre part, reçoit des influx de fibres grimpantes provenant de la surface de ce même doigt via une voie passant par le noyau de la colonne dorsale et se terminant dans l'olive inférieure d'autre part. Ainsi, une région de l'olive inférieure convoyait des informations provenant d'un système anatomique vers une microzone corticale qui projette en retour sur ce même système anatomique.

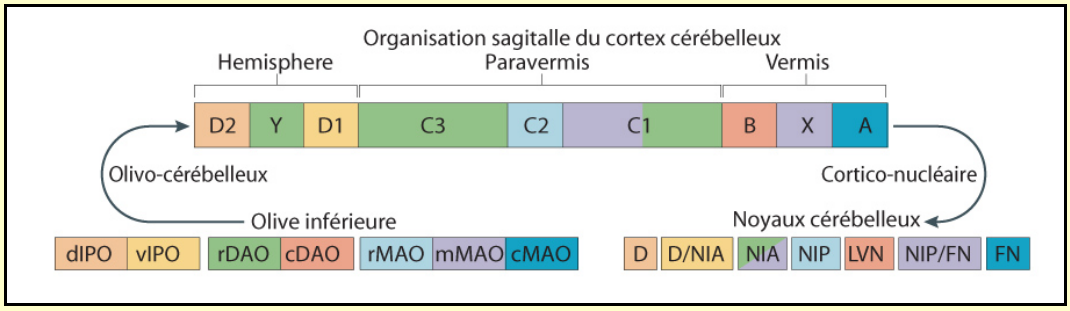


Figure 18 Connectivité olivo-cortico-nucléaire du cervelet

Le code couleur des différentes zones longitudinales du cortex cérébelleux est utilisé pour montrer l'origine des fibres grimpantes issues de l'olive inférieure et les projections cortico-nucléaires correspondantes. cDAO et cMAO, parties caudales et médianes de l'olive accessoire dorsale; D, noyau dentelé; dlPO, lamelle dorsale de l'olive principale; FN, noyau fastigial; LVN, noyau vestibulaire latéral; mMAO, partie médiane de l'olive accessoire moyenne; NIA et NIP, noyaux interposés antérieur et postérieur; rDAO, partie rostrale de l'olive accessoire dorsale; rMAO, partie rostrale de l'olive accessoire moyenne; rPML, folia rostrale du lobule paramédian du lobe postérieur; V, lobule Va–c du lobe antérieur; vlPO, lamelle ventrale de l'olive principale (modifié de Apps et Garwicz, 2005).

Les microcomplexes fonctionnels

En partant du principe que chaque microzone reçoit aussi des informations de l'ensemble du système nerveux via la voie des fibres moussues – cellules en grains – fibres parallèles, Ito a proposé que le cervelet pourrait être composé de microcircuits anatomiques fonctionnellement distincts appelés **microcomplexes** (Ito, 1984). Le microcomplexe est associé à un système anatomique unique (par exemple un muscle de l'œil ou d'un membre) par une boucle olivo-cortico-nucléaire qui projette sur ce même système anatomique (Figure 18).

Le microcomplexe fonctionnel est donc caractérisé par :

- son élément central, la cellule de Purkinje qui reçoit des informations convergentes via les deux types d'afférences (fibres grimpantes et parallèles) au niveau d'une microzone corticale.

- Les signaux des fibres parallèles reçus par la cellule de Purkinje sont issus de multiples noyaux pré-cérébelleux (voir § 2.1.2), et donc de multiples sources du système nerveux central.

- La fibre grimpante envoie à la cellule de Purkinje un signal unique provenant du système anatomique associé au microcomplexe.

- La convergence de ces signaux donne lieu à une computation de l'information au niveau de la cellule de Purkinje. Le signal de sortie issu de celle-ci est transmis au système anatomique associé au microcomplexe.

L'organisation en microcomplexes fonctionnels s'apparente à des boucles de régulation, qui seraient placées en dérivation sur les systèmes ou sous-systèmes effecteurs (Ito, 2001). Nous avons illustré précédemment ce concept de microcomplexe dans la zone paravermienne C3. Les microcomplexes de cette zone corticale influençaient les motoneurones d'un doigt et *a fortiori* les conséquences comportementales qui en résultent (mouvement du doigt). Vu l'anatomie très homogène et hautement répétée observée dans l'ensemble du cortex cérébelleux, il est accepté que ce type d'organisation fonctionnelle en microcomplexes puisse être généralisable à l'ensemble des régions du cortex cérébelleux.

Cette généralisation a une importance conceptuelle que nous devons souligner à ce stade du propos. D'un point de vue fonctionnel, il faut avoir à l'esprit que la manière de moduler et d'intégrer l'information dans le cervelet sera similaire quelle que soit la boucle anatomique dans laquelle le cervelet est impliqué. Or, le cervelet peut avoir une influence dont les conséquences comportementales peuvent être diverses suivant le système anatomique auquel il est associé (voir le chapitre 3). Cette hétérogénéité fonctionnelle ne peut pas être attribuée à l'organisation anatomique interne du cervelet qui est, elle, très homogène. En revanche, nous avons vu que l'organisation en boucles anatomo-fonctionelles distinctes telles que les microcomplexes permet un traitement parallèle des informations mais de manière séparée. Ainsi, nous proposons que l'hétérogénéité des conséquences comportementales attribuée au cervelet soit corrélée au type d'informations traitées (suivant la provenance des afférences) plutôt qu'à la manière dont le cervelet les traite. Nous nous référerons à ce concept pour ce qui est de l'interprétation de nos résultats et la participation du cervelet dans des fonctions motrices ou non-motrices (voir chapitres 3 et 5).

L'organisation anatomique particulière d'un microcomplexe suppose que les signaux des afférences convergent vers le cervelet, puis celui-ci les intègre et les renvoie dans la boucle anatomique du microcomplexe. Cette intégration de l'information se fait notamment grâce à un ensemble de plasticités synaptiques qui ont été identifiées dans le circuit neuronal cérébelleux que nous allons détailler dans les paragraphes suivants.

2.2.2. Propriétés électrophysiologiques des afférences du cortex cérébelleux

Nous avons vu dans le paragraphe 1.3.3 que les phénomènes de plasticités synaptiques résultaient, suivant la théorie de Hebb (communément appelée « théorie hebbienne »), d'une coïncidence d'informations à un même endroit du réseau neuronal. Cette théorie a été confirmée expérimentalement avec l'observation de phénomènes d'augmentation (PLT) ou de diminution (DLT) de l'efficacité de transmission de l'information d'une synapse, et ceci de manière durable.

Dans le cortex cérébelleux, l'élément central est, comme mentionné précédemment, la cellule de Purkinje. De plus, du fait que les principales afférences du cervelet convergent à son niveau, les règles hebbiennes de coïncidence d'informations peuvent s'appliquer à la cellule de Purkinje. Son activité va dépendre des stimulations synaptiques de ses afférences excitatrices. Lorsque l'on enregistre dans une cellule de Purkinje l'activité spontanée de celle-ci, deux types de signaux sont identifiables (Figure 19) (Thach, 1968) :

- des potentiels d'action dits « simples » qui déchargent de manière régulière à une fréquence de 50 à 100 Hertz
- des potentiels d'action dits « complexes » qui sont en fait des *bouffées* de potentiels d'action simples, qui apparaissent de manière irrégulière à une fréquence de 1 Hertz.

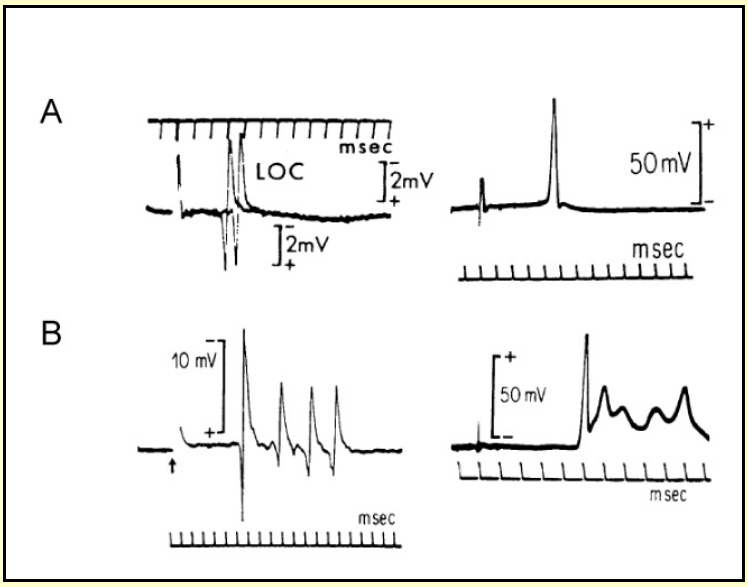


Figure 19 Signaux éléctriques des cellules de Purkinje

(**A**) Enregistrements extra-cellulaire (gauche) et intra-cellulaire (droite) d'un potentiel d'action "simple" induit par une stimulation des fibres parallèles (d'après Eccles et coll., 1966).

(**B**) Enregistrements extra-cellulaire (gauche) et intracellulaire (droite) d'un potentiel d'action "complexe" induit par une stimulation de l'olive inférieure (d'après Eccles et coll., 1966).

Des stimulations des cellules en grains induisent des potentiels d'actions simples (via les fibres parallèles) (Figure 19A, gauche). Des techniques d'enregistrement par double patchs ont montré que les potentiels d'actions simples sont générés par des canaux sodium (Na^+) dans la région du soma de la cellule et se propagent jusque dans les dendrites (Figure 19A, droite) (Stuart et Hausser, 1994).

Les potentiels d'action dits complexes sont eux observés après une stimulation de fibres grimpantes (Figure 19B, gauche). La réponse observée dans la cellule de Purkinje après une stimulation d'une fibre grimpante est un grand potentiel post-synaptique excitateur du aux nombreuses synapses faites par cette fibre grimpante sur les dendrites de la cellule de Purkinje. Le potentiel d'action complexe observé est une sommation de potentiels d'action générés par des canaux sodium (Na^+) suivis par des potentiels d'actions plus petits générés par des canaux calciques (Ca^{2+}) (Figure 19B, droite) (Llinas et Sugimori, 1980).

Rapellons que la manière dont la cellule de Purkinje est stimulée par les différents types d'afférences n'est pas la même. Effectivement, chaque fibre parallèle fait en moyenne synapse une seule fois avec une dendrite d'une cellule de Purkinje. Du fait du grand nombre de fibres parallèles qui font synapses avec l'arbre dendritique d'une cellule de Purkinje, le nombre total de synapses FP-CP a été estimé à 175 000 (Napper et Harvey, 1988). En revanche, une seule fibre grimpante est en contact avec une cellule de Purkinje, mais celle-ci fait de très nombreuses synapses de taille imposante sur les épines dendritiques (Palay et Chan-Palay, 1974).

Ces données électrophysiologiques confirment que la cellule de Purkinje est anatomiquement et physiologiquement adaptée à l'émergence de phénomènes de plasticité synaptique. C'est Masao Ito qui, pour la première fois, a montré expérimentalement l'induction d'un tel phénomène de plasticité synaptique appelé la dépression synaptique à long terme (Ito et Kano, 1982). Celle-ci se caractérisait par une diminution durable de l'efficacité synaptique au niveau des synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje, après un protocole d'inductions conjointes des afférences, conformément aux théories hebbiennes.

2.2.3. La DLT hétérosynaptique au niveau des synapses FP-CP

La DLT observée par Ito et ses collaborateurs est dite hétérosynaptique car elle nécessite la stimulation conjointe de deux types de fibres, les fibres grimpantes et les fibres parallèles. Cette DLT est observée au niveau des synapses fibre parallèle – cellule de Purkinje (FP-CP), elle est dite post-synaptique car l'essentiel des modifications moléculaires, que nous détaillerons plus loin, a lieu dans la cellule de Purkinje (Ito, 2001).

Protocole d'induction

Un protocole expérimental classique pour induire une DLT est la stimulation simultanée des fibres parallèles et des fibres grimpantes entre 100 et 600 fois à une fréquence de 1 à 4 Hertz (Ekerot et Kano, 1989). Une induction de DLT par stimulation des fibres parallèles et des fibres grimpantes peut être obtenue de plusieurs façons, tant que les stimulations ont lieu conjointement dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 1 seconde. Ainsi, il n'est pas évident de décrypter exactement l'influence de l'ordre des stimulations des fibres parallèles et des fibres grimpantes sur l'induction de la DLT (Ito, 2001). En effet, dans un protocole de stimulations répétées, la stimulation d'une fibre parallèle ne sera pas seulement influencée par la stimulation de la fibre grimpante qui lui est associée mais également par les stimulations des fibres grimpantes qui précèderont et qui suivront dès lors que celles-ci se trouvent dans une fenêtre temporelle de 250 msec à 1 sec (Karachot et coll., 1994). La fenêtre temporelle dans laquelle les informations des fibres parallèles et des fibres grimpantes doivent coïncider pour induire une DLT hétérosynaptique n'est donc pas aussi précise que celle nécessaire à l'induction des DLT ou PLT dans l'hippocampe (voir § 1.3.3).

Transduction du signal

Les mécanismes moléculaires pré-synaptiques des fibres parallèles et surtout post-synaptiques des cellules de Purkinje qui interviennent dans l'induction de la DLT hétérosynaptique au niveau des synapses FP-CP sont de mieux en mieux identifiés (Ito, 2002). Nous n'allons pas relater de façon exhaustive tous ces événements moléculaires mais plutôt nous intéresser aux processus de transduction du signal provoqué par les influx des fibres parallèles et fibres grimpantes. Les conséquences de ces processus complexes ont été résumés et schématisés dans la figure 20.

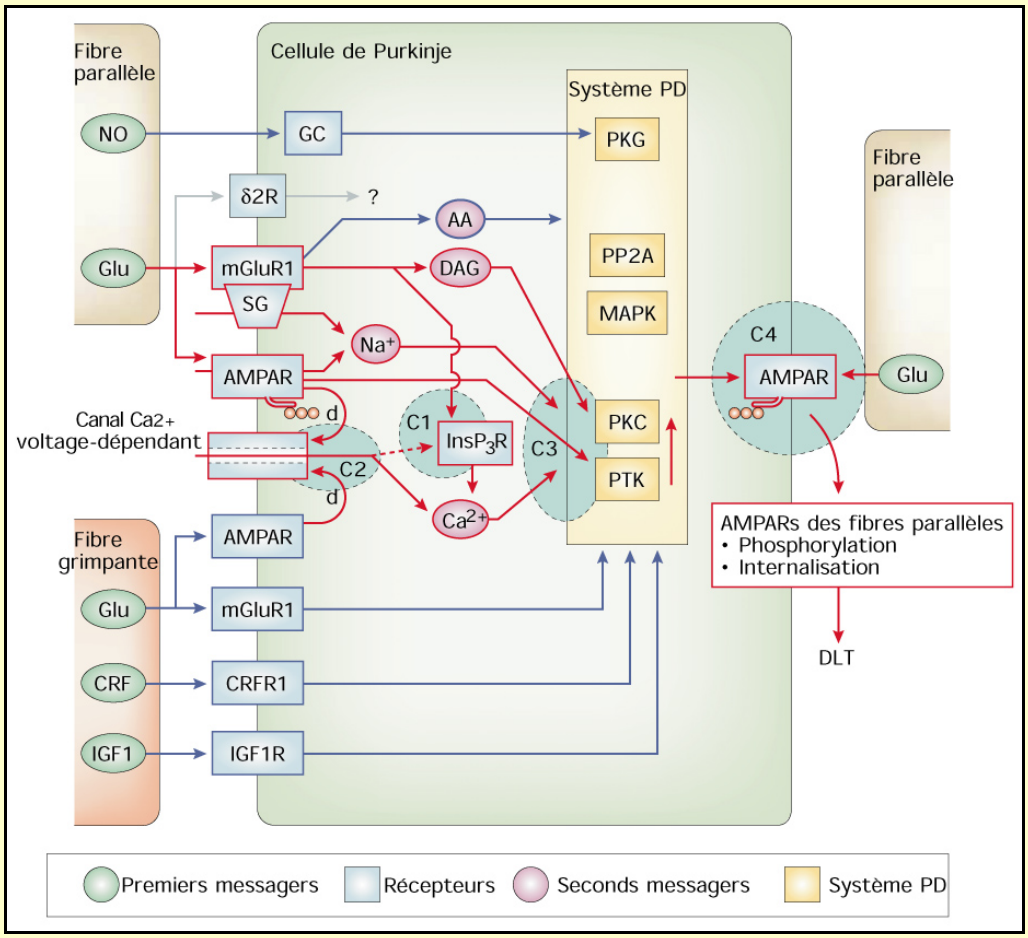


Figure 20 Modèle simplifié de la transduction du signal pendant l'induction d'une DLT au niveau des synapses FP-CP (d'après Ito, 2002).

Quatre catégories de molécules se succèdent dans l'ordre suivant: les premiers messagers contactent les récepteurs membranaires qui activent, via éventuellemnet des seconds messagers, le système phosphorylation/déphosphorylation (PD). La protéine kinase C (PKC) va être le substrat final responsable de l'internalisation des récépteurs AMPA (AMPAR) qui provoque la DLT. δ2R, δ2 récepteur; AA, acide arachidonique; CRF, facteur de libération de la corticotropine; CRFR1, récepteur de type 1 de la CRF; d, dépolarisation de la membrane; DAG, diacylglycerol; GC, guanylyl cyclase; Glu, glutamate; IGF1, insulin-like growth facteur 1; IGF1R, récepteur à l'IGF1; InsP3R, récepteur à l'inositol-1,4,5-trisphophate; MAPK, mitogen-activated protéine kinase; mGluR1, récepteur métabotropique au Glu de type 1; NO, oxyde nitrique; PKG, protéine kinase G; PP2A, protéine phosphatase 2A; PTK, protéine tyrosine kinase; SG, générateur de PPSE (potentiels post-synaptiques excitateurs) lents associés aux mGluR1.

Quand les fibres parallèles sont stimulées, cela a pour conséquence un relargage de glutamate (Glu) et d'oxyde nitrique (NO) par ces fibres parallèles au niveau de la fente synaptique des FP-CP (Shibuki et Kimura, 1997). Le glutamate va alors activer, sur la membrane de la cellule de Purkinje, des récepteurs de type AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPARs), et des récepteurs au glutamate métabotropiques de type 1 (mGluR1). L'activation des AMPARs va provoquer l'ouverture des canaux cationiques qui lui sont associés, permettant ainsi l'entrée d'ions Na^+ dans la cellule de Purkinje. Ce courant Na^+ produit un potentiel post-synaptique excitateur rapide

(PPSE), qui va provoquer à son tour l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage dépendant (Eilers et coll., 1995). Un autre afflux d'ions Ca^{2+} dans le cytoplasme de la cellule provient de la libération du Ca^{2+} du réticulum endoplasmique. Cette libération de Ca^{2+} est la conséquence de la voie de transduction passant par les récepteurs métabotropiques mGluR1 qui, par l'intermédiaire de seconds messagers, vont activer des récepteurs InsIP3 (inositol-1,4,5-trisphophate). Ces récepteurs situés sur la surface du réticulum endoplasmique vont alors permettre la libération de réserves d'ions Ca^{2+} depuis le reticulum endoplasmique vers le cytoplasme de la cellule (Narasimhan et coll., 1998).

Ces deux voies de transduction sont également impliquées au niveau des synapses des fibres grimpantes lorsque celles-ci sont stimulées (Lev-Ram et coll., 1992; Okubo et coll., 2001). Ainsi lorsque ces deux afférences sont stimulées conjointement, le PPSE de la cellule de Purkinje va être suffisamment important pour que la quantité d'ions Ca^{2+} intracellulaires ait une action sur un ensemble de protéines kinases et phosphatases (dont les propriétés sont de respectivement phosphoryler et déphosphoryler d'autres protéines) qui vont conduire à la phosphorylation des AMPARs au niveau des synapses FP-CP. Cette phosphorylation est effectuée par un isoforme de la protéine kinase C, appelé PKCα. Notons ici qu'il existe d'autres isoformes de la PKC dans la cellule de Purkinje mais qui ne sont apparemment pas impliqués dans l'induction de la DLT (Nishizuka, 1992). Cette dernière étape résulte en une internalisation des AMPARs au niveau des synapses FP-CP (Matsuda et coll., 2000). Cette baisse du nombre de AMPARs à la membrane des cellules de Purkinje semble être l'événement final qui conduit à une baisse de l'efficacité synaptique caractéristique de la DLT.

La DLT hétérosynaptique que nous venons de décrire a été la première à être mise en évidence dans le cervelet et aussi la plus étudiée, notamment dans des protocoles expérimentaux de conditionnement moteur tels que les conditionnements de fermeture de la paupière chez le rat ou de fermeture de la membrane nictitante chez le lapin (Ito, 2002; Thompson, 2005, voir § 3.1.2). Cependant, depuis sa découverte de nombreux autres types de plasticité synaptique ont été mis en évidence dans le circuit neuronal cérébelleux, notamment des mécanismes de PLT et de DLT homosynaptique, pré et post-synaptique (Hansel et coll., 2001).

2.2.4. Les autres types de plasticité connus dans le cervelet

Les autres types de plasticité synaptique que nous allons présenter dans ce paragraphe ont été observés au niveau de différents sites du circuit neuronal cérébelleux (Figure 21). Ils ont été moins étudiés que la DLT hétérosynaptique des FP-CP d'un point de vue fonctionnel. Cependant, leur nécessité dans des apprentissages moteurs commence à être bien établie. Suivant le type de plasticité synaptique et la localisation dans le circuit neuronal, leur rôle semble être soit complémentaire, soit indépendant de celui de la DLT hétérosynaptique des FP-CP (De Zeeuw et Yeo, 2005). Nous allons présenter succinctement ces différentes plasticités synaptiques du circuit neuronal cérébelleux ainsi que relater leurs rôles potentiels lorsqu'ils ont été proposés.

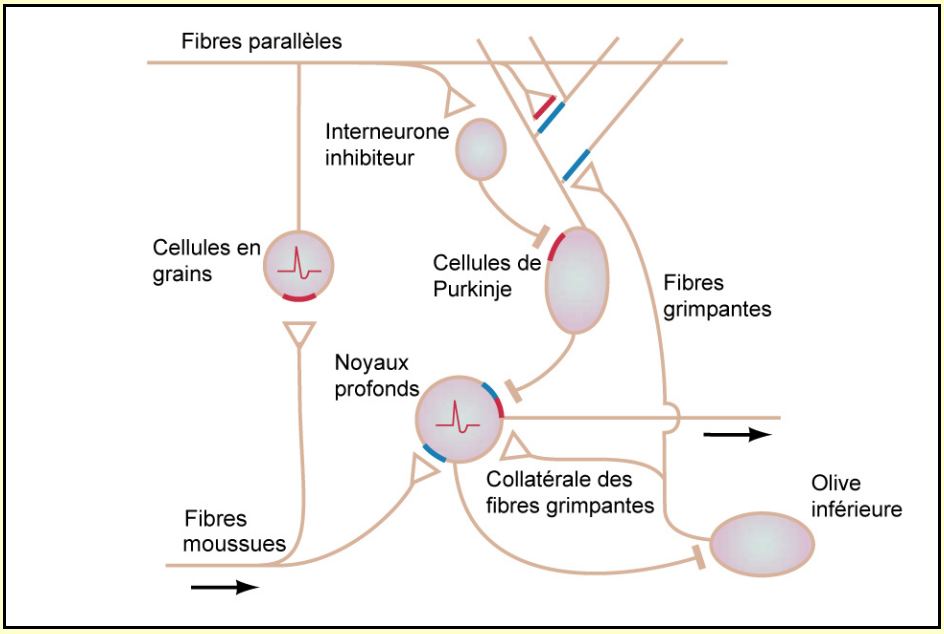


Figure 21 Résumé des différents types de plasticités synaptiques et non-synaptiques dans le circuit neuronal du cervelet (adapté de Hansel, 2001).

Sur ce dessin les phénomènes de plasticité synaptique ont été codés à l'aide de couleur: le rouge indique une potentialisation et le bleu une dépression. Les barres de couleurs au niveau de synapse indiquent donc les PLT et DLT observées. La localisaton pré ou post-synaptique indique l'endroit supposé de l'expression de chaque plasticité. Les potentiels d'action rouges dans le soma des neurones indiquent les endroits où l'on trouve l'augmentation de l'excitabilité intrinsèque (plasticité non-synaptique).

Une **PLT homosynaptique pré-synaptique au niveau des synapses FP-CPs** peut être induite après une stimulation à basse fréquence (2 à 8 Hertz) des fibres parallèles et sans stimulation des fibres grimpantes (Sakurai, 1987; Hirano, 1991; Crepel et Jaillard, 1991). Contrairement à la DLT hétérosynaptique, la PLT des fibres parallèles semble être

déclenchée par une entrée d'ions Ca^{2+} au niveau pré-synaptique qui active une protéine kinase A (PKA) (Salin et coll., 1996). Cette expression de la PLT semblait également se manifester du côté pré-synaptique lorsque les auteurs ont enregistré les courants relatifs au transport du glutamate (Linden, 1998). Les propriétés de cette PLT observée aux synapses FP-CP n'en font donc pas un bon candidat pour inverser le phénomène de DLT hétérosynaptique qui se fait du côté post-synaptique. Il s'agirait plutôt d'un mécanisme cellulaire supplémentaire permettant l'intégration des signaux des fibres paralléles au niveau des FP-CP (Bear, 2003).

En revanche, Lev-Ram et collaborateurs ont récemment observé une **PLT homosynaptique post-synaptique au niveau des synapses FP-CPs** lorsqu'ils stimulaient les fibres parallèles à 1 Hertz pendant au moins 300 sec (Lev-Ram et coll., 2002). Les auteurs proposaient que, contrairement à la PLT pré-synaptique qui vient d'être décrite, cette PLT post-synaptique pourrait être un bon candidat pour inverser le phénomène de DLT hétérosynaptique post-synaptique (Boyden et Raymond, 2003).

Une **DLT homosynaptique au niveau des synapses entre les fibres grimpantes et les cellules de Purkinje** peut être induite après des tétanisations à 5 Hertz pendant 30 sec des fibres grimpantes (Hansel et Linden, 2000). Cette DLT homosynaptique ne se propage pas aux synapses FP-CPs adjacentes bien qu'elle utilise en revanche la même machinerie moléculaire post-synaptique. La diminution d'efficacité synaptique observée est plus modeste qu'une DLT hétérosynaptique « classique » décrite précédemment, ce qui suggère que l'effet de cette DLT n'ait pas directement d'influences comportementales observables (Hansel et coll., 2001). Par contre elle pourrait participer à une forme de plasticité morphologique pendant les premières semaines du développement qui consiste à éliminer les fibres grimpantes surnuméraires pour atteindre un ratio cellule de Purkinje / fibre grimpante de 1 (Crepel et coll., 1976).

Une **PLT au niveau des synapses entre les interneurones GABAergiques et les cellules de Purkinje** peut être induite par des stimulations répétées des fibres grimpantes (Kano et coll., 1992). Cette LTP inhibitrice (appelée « potentiation de rebond ») permet une inhibition plus importante des cellules de Purkinje qui elles-mêmes ont une action inhibitrice sur les noyaux profonds. Elle aura donc pour effet d'empêcher les cellules de Purkinje d'inhiber les noyaux profonds. Il n'est pas clair qu'une stimulation conjointe des fibres grimpantes et des interneurones soit nécessaire pour induire cette PLT, son caractère

homo ou hétérosynaptique reste controversé (Kano et coll., 1996; Kawaguchi et Hirano, 2000).

Une **PLT au niveau des synapses fibres moussues – cellules en grains** peut être induite en stimulant les fibres moussues avec des bouffées de 100 Hertz (D'Angelo et coll., 1999), ainsi qu'une DLT si les stimulations sont de 2 Hertz. Ces PLT/DLT des fibres moussues s'exprime de manière post-synaptique et hétérosynaptique car les cellules de Golgi au niveau des glomérules semblent être nécessaires pour leur induction (Armano et coll., 2000). Leur rôle n'est pas encore bien compris mais elles pourraient servir à filtrer l'information arrivant par les fibres moussues pour réaliser une sorte de prétraitement de l'information avant que celle-ci n'arrive au cortex cérébelleux (Schweighofer et coll., 2001).

Des **PLT et DLT homosynaptiques sont observées au niveau des synapses fibres moussues – noyaux profonds**. Une PLT a été observée au niveau des synapses fibres moussues – noyaux profonds seulement après des stimulations à très hautes fréquences des fibres moussues, ce qui rend son existence *in vivo* controversée (Racine et coll., 1986). Très récemment, Zhang et Linden ont mis en évidence l'existence d'une DLT post-synaptique après des stimulations en bouffées des fibres moussues (Zhang et Linden, 2006). Nous verrons que l'existence de cette DLT au niveau des noyaux profonds avait été envisagée depuis plus de 20 ans pour être à l'origine d'apprentissage moteur (McCormick et Thompson, 1984) (voir § 3.1.2).

Des **PLT et DLT sont observées au niveau des synapses cellules de Purkinje – noyaux profonds.** Elles peuvent être induites par des stimulations répétées des cellules de Purkinje et également avec des stimulations conjointes des fibres moussues (Aizenman et coll., 1998; Ouardouz et Sastry, 2000; Morishita et Sastry, 1996). Les mécanismes moléculaires post-synaptiques de l'induction de ces plasticités sont encore méconnues mais il semble que la concentration d'ions calcium va induire une plasticité dans un sens ou dans un autre.

Enfin, notons la découverte de types de **plasticités dites « non-synaptiques » des cellules en grains et des noyaux profonds** (Hansel et coll., 2001). Elles sont caractérisées par le fait que, suite à des stimulations répétées des afférences de ces neurones, on observe une augmentation du nombre de potentiels d'action mais pourtant les PPSEs ne changent pas, contrairement à une PLT (Wilson, 1981). Cette propriété résulterait en fait de

l'augmentation de l'excitabilité du neurone suite à une PLT (Taube et Schwartzkroin, 1987). Ces plasticités non-synaptiques observées depuis longtemps comme corollaire de plasticités synaptiques n'étaient pas considérées comme signifiantes par rapport aux PLT et DLT classiques. Mais certains auteurs comme David Linden insiste sur le rôle conséquent qu'elle pourrait jouer dans les modulations du traitement de l'information nécessaires aux processus d'apprentissages (Hansel et coll., 2001).

Même si la DLT hétérosynaptique des FP-CP a été largement étudiée et proposée comme essentielle pendant des processus d'apprentissages moteurs comme nous le verrons par la suite (voir § 3.1.2), la découverte de ces nombreuses plasticités synaptiques a considérablement changé la manière de concevoir l'intégration de l'information dans le circuit neuronal cérébelleux (Boyden et coll., 2004; De Zeeuw et Yeo, 2005). Ces mécanismes de plasticités synaptiques vont permettre une computation de l'information dans les microcomplexes fonctionnels présentés précédemment. Chaque structure anatomique associée à un microcomplexe a une fonction particulière. Ainsi, la computation de l'information au niveau du cervelet aura des influences comportementales variées suivant la fonction de la structure anatomique associée au microcomplexe. Cette hypothèse de travail va nous aider à expliquer les différentes fonctions motrices et non-motrices attribuées au cervelet que nous allons présenter dans la partie suivante.

CHAPITRE 3 : L'implication du cervelet dans les fonctions motrices et cognitives

3.1. LE ROLE DU CERVELET DANS LES APPRENTISSAGES MOTEURS
- 3.1.1. Conditionnement classique et apprentissage moteur
  - *Le conditionnement de fermeture de la paupière*
  - *Le réflexe vestibulo-oculaire*
- 3.1.2. Le rôle de la DLT des FP-CP dans l'apprentissage moteur
- 3.1.3. Les autres types de plasticités synaptiques cérébelleuses dans l'apprentissage moteur
  - *Plasticités synaptiques des noyaux profonds*
  - *La PLT des synapses FP-CP*

3.2. LA PARTICIPATION DU CERVELET AUX PROCESSUS COGNITIFS
- 3.2.1. L'implication du cervelet dans le langage
- 3.2.2. L'implication du cervelet dans la lecture
- 3.2.3. L'implication du cervelet dans les processus émotionnels et attentionnels

3.3. LA PARTICIPATION DU CERVELET A LA COGNITION SPATIALE
- 3.3.1. Déficits spatiaux chez les patients cérébelleux
- 3.3.2. Modèles animaux lésionnels et pharmacologiques
- 3.3.3. Mise en perspective du rôle du cervelet dans la cognition spatiale

La compréhension actuelle du rôle du cervelet résulte de plus d'un siècle de recherche sur le rôle de cette structure. Dès le début des années 1800, il fut noté qu'une ablation du cervelet provoquait des troubles de la posture et du contrôle des mouvements volontaires (Rolando, 1809). Les théories qui s'en suivirent proposèrent un rôle du cervelet dans la coordination des mouvements spontanés et dirigés vers une cible, la régulation de la posture et les fonctions d'équilibre (Dow et Moruzzi, 1958). Ces approches conceptuelles ont été remises en question par de nombreux travaux expérimentaux montrant que le cervelet avait un rôle plus précis d'adaptation de l'exécution motrice en fonction des contraintes environnementales (Ito, 1984; Lisberger, 1988). L'évolution de ces concepts s'est concentrée sur le rôle que pourrait avoir le cervelet dans la régulation de mouvements réflexes, tout en considérant son anatomie particulière, et d'en déterminer les bases neurales et computationelles. Il en émergea les théories du rôle du cervelet dans l'apprentissage moteur que nous allons présenter dans ce chapitre (Ito, 1984).

Ces approches ont permis de développer des protocoles simples permettant d'étudier l'adaptation de mouvements réflexes comme la fermeture de la paupière ou le réflexe vestibulo-oculaire. L'avantage de ces protocoles, que nous allons décrire, est que les circuits anatomiques associés au stimuli utilisés et à la réponse motrice sont bien connus (Ito, 2006). Nous montrerons alors comment l'utilisation de ces protocoles avec des souris mutantes permet de mieux comprendre le rôle des bases cellulaires de l'apprentissage moteur et notamment des plasticités synaptiques présentes dans le circuit neuronal cérébelleux (De Zeeuw et Yeo, 2005).

Enfin, depuis une quinzaine d'années de nombreuses données chez l'homme et chez l'animal montrent que le cervelet pourrait être impliqué dans des mécanismes autres que moteurs, notamment cognitifs (Thach, 1997). Nous relaterons ces études et plus particulièrement celles réalisées chez l'animal dans des protocoles mettant en jeu la cognition spatiale (Rondi-Reig et coll., 2005). L'intérêt de mettre en parallèle les études faites dans des protocoles simples d'apprentissage moteur et les observations comportementales dans des tâches cognitives consistent à déterminer quelles opérations fondamentales sont réalisées dans le cervelet qui peuvent expliquer son implication dans ces fonctions diverses.

3.1. Le rôle du cervelet dans les apprentissages moteurs

3.1.1. Conditionnement classique et apprentissage moteur.

Au début des années 1900, le physiologiste russe Ivan Pavlov étudiait les voies de digestion chez le chien et notamment le rôle de la salive dans les processus digestifs. Pour faire saliver les chiens, Pavlov leur donnait de la nourriture par petite quantité. Après quelques jours de travail, il a observé que les chiens salivaient avant même que la nourriture soit présentée. Les chiens commençaient à baver dès que l'expérimentateur rentrait dans la pièce, et plus tard dès qu'ils entendaient ses pas prédisant sa venue. Ce phénomène attira l'attention de Pavlov car la salivation est un réflexe et ses chiens exprimaient ce réflexe en absence du stimulus naturel qu'était la nourriture. C'est cette idée qu'un réflexe naturel puisse être modifié par apprentissage qui a particulièrement intéressé Pavlov. Tout l'intérêt de ses observations réside dans le conditionnement, c'est-à-dire le rapport qui s'établit entre deux stimuli initialement distincts au cours de l'apprentissage (Pavlov, 1927). On distingue les deux stimuli de la façon suivante :

- le **stimulus inconditionnel** (SI) qui provoque naturellement une réponse forte sans « condition » préalable d'apprentissage (Gantt et coll., 1991)
- le **stimulus conditionnel** (SC) qui ne déclenche aucune réponse en début d'apprentissage. Celui-ci doit être arbitraire et neutre par rapport au SI (Bower et Hilgard, 1981; Anderson, 1995). Il gagnera en efficacité sous la « condition » qu'il soit associé de manière approprié au SI.

Lorsque l'animal est naïf, il réagit au SI de manière réflexe, cette réponse naturelle automatique est appelée la **réponse inconditionnée** (RI). L'apprentissage lors du conditionnement observé par Pavlov est identifié par l'émergence d'une réponse au SC, appelée **réponse conditionnée** (RC). Cette RC est déclenchée par le SC et remplace au cours de l'apprentissage la RI. La RC consiste donc en une réponse anticipée au SI (Rescorla, 2006). L'ensemble de ce processus, mis en évidence initialement par Pavlov, est

appelé un **conditionnement Pavlovien ou conditionnement classique**. Le développement de la RC dépend de la présentation appariée du SC et du SI. Ainsi, l'apprentissage implique l'établissement d'une association entre le SC et le SI. Ceci a fait du conditionnement Pavlovien un paradigme idéal pour l'étude de la mémoire dite associative, une sous-composante de la mémoire procédurale (voir § 1.2.1). Il faut cependant remarquer qu'il n'existe pas un seul circuit neuronal qui sous-tend la mémoire associative. C'est la nature du SI et le type de réponse considéré qui détermineront les structures neurales et les circuits neuronaux impliqués dans les changements de comportement pendant l'apprentissage (Fanselow et Poulos, 2005).

Dans notre propos, nous nous intéresserons à des paradigmes dont les circuits neuronaux sous-jacents impliquent le cervelet. Deux paradigmes expérimentaux impliquant le cervelet : le conditionnement de fermeture de la paupière et l'adaptation du réflexe vestibulo-oculaire. Dans ces paradigmes, la RC est une adaptation motrice qui se met en place au cours de l'apprentissage. Cette adaptation motrice est appelée plus généralement **apprentissage moteur**. Nous allons détailler les principes de ces paradigmes expérimentaux et les circuits neuronaux qui y sont associées.

Le conditionnement de fermeture de la paupière

Le conditionnement de fermeture de la paupière (appelée membrane nictitante chez le lapin et le chat ou membrane palpébrale chez le rat ou la souris) a été développé par Gormezano et ses collaborateurs (Grant et coll., 1960). Le réflexe qui consiste à fermer la paupière lorsque celle-ci est exposée à un stimulus aversif (un jet d'air sur la cornée par exemple) est inné chez de nombreux mammifères (lapin, rat, souris, homme, etc.). Ce réflexe constitue la RI et le jet d'air le SI. Le conditionnement de fermeture de la paupière consiste à présenter un stimulus sonore à l'animal pour le prévenir de l'apparition du jet d'air. Pour anticiper le jet d'air et fermer la paupière avant son apparition, l'animal doit faire une association entre le stimulus sonore et le jet d'air. Le stimulus sonore constituera le SC permettant d'anticiper l'apparition du SI (jet d'air). Avant le conditionnement, le SC seul n'induit pas de clignement de la paupière. Progressivement, le sujet ferme la paupière à la simple présentation du SC. Cette réponse anticipée constitue la RC qui résulte d'une association entre le SC et le SI par apprentissage.

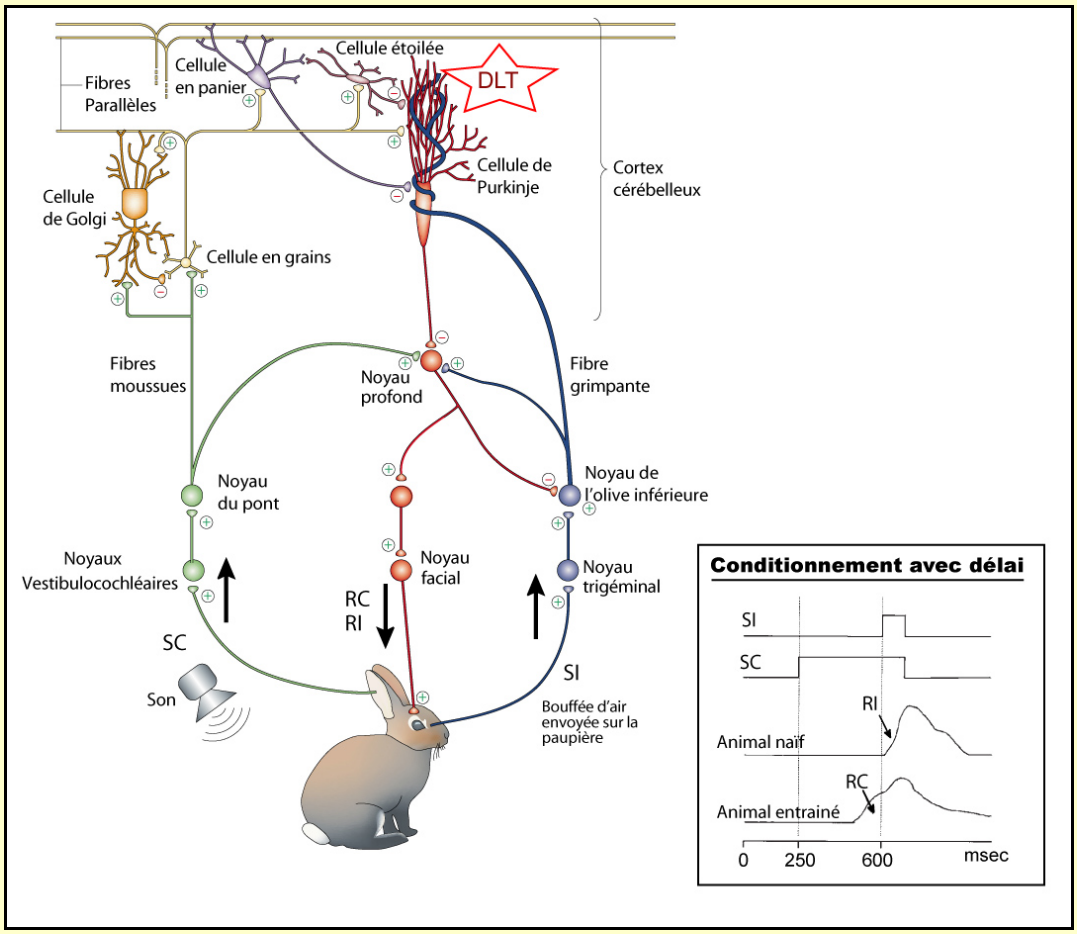


Figure 22 Conditionnement classique avec délai de fermeture de la paupière (d'après Medina, 2002).

Une bouffée d'air (SI) et un son (SC) sont présentés à l'animal de manière combinée (traces représentées dans l'encart de droite). Lorsque l'animal est naïf, une réaction n'est observée qu'à la présentation du SI, c'est une réponse inconditionnée (RI). Après des présentations répétées, l'animal exprime une réponse au SC avant l'apparition du SI, c'est la réponse conditionnée (RC). Les circuits neuronaux associés aux SI, SC et RC et la DLT observée au FP-CP sont représentés sur le schéma de gauche.

L'avantage de ce modèle réside dans le fait que les circuits neuronaux contrôlant le réflexe de fermeture de la paupière ont été bien identifiés (Figure 22). Les études expérimentales qui ont permis de le détailler s'intéressaient aux conséquences sur l'apprentissage d'une inactivation d'une partie du circuit (par lésion mécanique ou pharmacologique) (Thompson, 1986; Lavond et coll., 1993).

Des lésions des noyaux cérébelleux profonds ont montré que le noyau interposé est essentiel pour réaliser ce conditionnement (Lincoln et coll., 1982; Lavond et coll., 1985; Welsh et Harvey, 1989). De même, une lésion de l'olive inférieure, d'où sont issues les fibres grimpantes, altère de façon importante la réponse conditionnée (McCormick et coll., 1985). En complément de ce dernier résultat il a été montré que la stimulation des fibres

grimpantes peut être utilisée comme un SI efficace dans l'apprentissage de la réponse conditionnée, lorsqu'il est associé avec un son (Mauk et coll., 1986). Ceci suggère que l'information provenant du jet d'air est transmise par la voie des fibres grimpantes. De la même manière, Steinmetz et collaborateurs ont montré que la stimulation *in vivo* des fibres moussues (au niveau du tronc cérébral) remplace le SC (Steinmetz et coll., 1986). Les informations provenant du son peuvent donc être transmises par les fibres moussues (Aitkin et Boyd, 1978). Enfin des lésions du cortex cérébelleux ou des noyaux interposés (les hémisphères latéraux du lobule V et VI) empêchent l'acquisition et la rétention de la RC (Yeo et coll., 1984; Garcia et coll., 1999).

En résumé, le **SC** est véhiculé par les noyaux de relais sensoriels, les noyaux du pont et la voie des fibres moussues – cellules en grains et leurs projections corticales que sont les **fibres parallèles**. Le **SI** est véhiculé par les noyaux de relais somatosensoriel, l'olive inférieure et ses projections corticales que sont les **fibres grimpantes**. La voie de la **RC** comprend le cervelet et ses projections à partir du **noyau interposé** vers le noyau rouge, qui se projette à son tour sur les noyaux moteur et prémoteur (Thompson, 1986; Krupa *et al.*, 1993).

Le circuit principal du réflexe de fermeture de la paupière passe par les noyaux trigéminaux et peut directement agir sur les muscles faciaux. Lorsqu'il y a un conditionnement, le circuit neuronal cérébelleux va se superposer au circuit principal. L'intégration des informations provenant du circuit principal et du circuit cérébelleux conduit, après apprentissage, à la modification de la RI en RC.

Le réflexe vestibulo-oculaire

Le réflexe vestibulo-oculaire (VOR) est mis en jeu pour stabiliser l'image rétinienne sur la fovéa lors de mouvements de la tête (Figure 23A). Dès que le mouvement de la tête est engagé, les canaux semi-circulaires sont stimulés. L'information vestibulaire permet de déclencher immédiatement un mouvement réflexe de l'oeil d'amplitude et de vitesse identique, mais de sens contraire. Il existe en fait plusieurs « variants » du réflexe, selon le type de la stimulation, on parle de VOR « angulaire », « linéaire » ou « de torsion » (Berthoz et coll., 1981; Paige et Seidman, 1999).

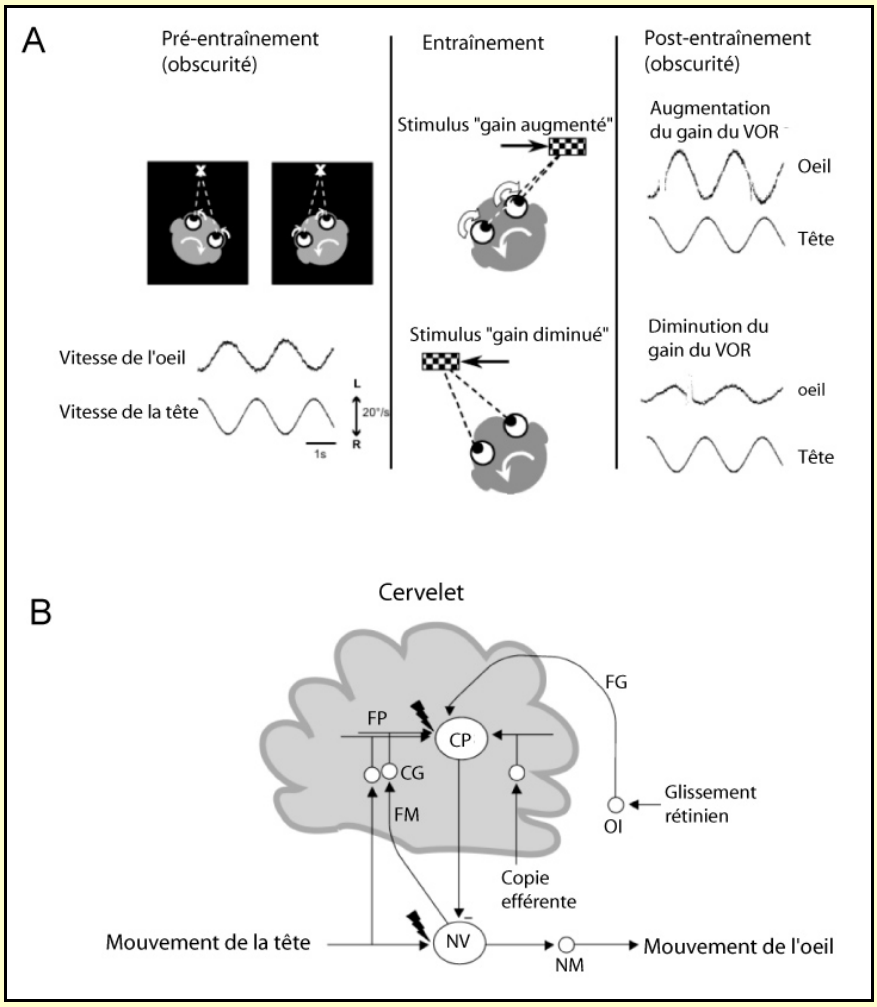


Figure 23 L'adaptation au réflexe vestibulo-oculaire (d'après Boyden, 2003)

(**A**) Avant l'apprentissage (conditions naturelles), les yeux restent stationnaires par rapport au monde extérieur en bougeant à la même vitesse que la tête, mais dans le sens opposé. Une augmentation du gain du réflexe vestibulo-oculaire (VOR) d'un animal est provoquée en déplaçant la scène visuelle dans la direction opposée au mouvement de la tête, et une diminution du VOR déplaçant la scène visuelle dans le même sens que celui de la tête. Après apprentissage, l'adaptation du VOR est mesurable dans l'obscurité. (**B**) Les informations du mouvement de la tête et du glissement rétinien parviennent au cortex cérébelleux respectivement par la voie des fibres parallèles et la voie des fibres grimpantes. L'arrivée conjointe de ces signaux permet l'induction de mécanismes de plasticités synaptiques au niveau des synapses FP-CP et des noyaux profonds (éclairs noirs). Le signal de sortie du cervelet modifié par ces mécanismes de plasticités synaptiques permettent l'adaptation du VOR. Abréviations : (CG) cellules en grains; (CP) cellule de Purkinje; (FG) fibres grimpantes; (FM) fibres moussues; (FP) fibres parallèles; (NM) noyau oculomoteur; (NV) noyau vestibulaire; (OI) olive inférieure.

Nous détaillerons ici simplement le VOR angulaire horizontal. La compensation est parfaite lorsque le rapport « vitesse de déplacement de l'oeil/vitesse de déplacement de la tête », appelé gain du VOR, est égal à 1. La relation entre les informations vestibulaires et visuelles pendant un mouvement de rotation de la tête peut être artificiellement modifiée, par exemple par le port de lunettes à prisme qui va modifier les paramètres de cette relation

(Gonshor et Jones, 1976). L'angle de la scène visuelle à travers les prismes a une amplitude moindre que l'angle du mouvement de la tête. Cette modification conduit à des phénomènes de glissements rétiniens lorsque le sujet bouge la tête, c'est-à-dire que la rétine n'est plus stable par rapport à la scène visuelle. Lorsque le sujet s'adapte à cette modification par apprentissage, les auteurs ont observé que le gain du VOR diminue alors après quelques jours. Cette variation du gain de VOR permet de rétablir la relation de stabilité entre la rétine et la scène visuelle pendant des mouvements de la tête. Un autre protocole couramment utilisé consiste à placer les sujets dans un cylindre dont les parois occupent tout le champ visuel. La tête est fixée et l'expérimentateur peut faire tourner simultanément le cylindre et la tête dans le même sens ou dans un sens opposé (Boyden et Raymond, 2003). Soit le cylindre est tourné dans le même sens que le mouvement de la tête et dans ce cas le gain du VOR sera diminué. Soit le cylindre est tourné dans le sens inverse du mouvement de la tête et dans ce cas le gain du VOR sera augmenté (Figure 23A).

La circuiterie neuronale impliquée dans l'adaptation du VOR a été bien identifiée (Figure 23B). Le circuit principal est constitué des noyaux vestibulaires qui reçoivent les signaux de rotations de la tête (provenant des canaux semi-circulaires et des otolithes) et transmettent ces informations aux noyaux oculomoteurs qui activent les motoneurones responsables de la rotation des yeux (Droulez et Berthoz, 1991; Uchino et coll., 2000). C'est également depuis les noyaux vestibulaires que vont être convoyées les signaux de rotation de la tête au cervelet via la voie des fibres moussues – cellules en grains – fibres parallèles. Ce circuit cérébelleux (impliquant plus particulièrement le flocculus) est parallèle au circuit principal et participe à l'adaptation du VOR. En effet, il a été montré que l'ablation du flocculus empêche la mise en place et la mémorisation de l'adaptation du VOR (Ito et coll., 1974; Nagao et Ito, 1991; Nagao et Kitazawa, 2003). Maekawa et Simpson (1973) trouvèrent que le signal optique du réflexe atteignait le flocculus via les fibres grimpantes. Enfin, les auteurs ont montré qu'une inactivation du cortex cérébelleux abolie l'expression d'une adaptation rapide du changement du VOR (Attwell et coll., 2002; Shutoh et coll., 2003). Ainsi, comme dans le conditionnement de fermeture de la paupière, le cervelet est la structure neuronale qui permet l'adaptation du VOR. Celle-ci est réalisée avec la mise en relation de deux types de stimuli qui parviennent au cortex cérébelleux par des afférences distinctes : les signaux vestibulaires (SC) via les fibres moussues – fibres parallèles et le signal optique (SI) via les fibres grimpantes.

Les deux paradigmes expérimentaux que nous venons de détailler montrent donc que le cervelet participe à des apprentissages moteurs mettant en jeu des réflexes moteurs simples. Ces protocoles sont beaucoup utilisés car les circuits neuronaux de chaque stimulus sont bien identifiés, ce qui facilite l'étude des bases neurales qui sous-tendent l'apprentissage moteur.

L'implication du cervelet a été également étudiée lors d'apprentissages moteurs plus complexes nécessitant d'adapter la coordination de plusieurs membres (Thach et coll., 1992). Miall et coll. (2001) ont étudié en imagerie cérébrale l'activation du cervelet lorsqu'un sujet devait suivre une cible visuelle avec un curseur dirigé par un joystick. L'activité de base due aux mouvements de la main ou des yeux était préalabement mesurée. Les auteurs montraient que losque les sujets devaient coordonner les deux mouvements pour suivre la cible, le cervelet était spécifiquement activé, indépendamment de son activité de base. Ces études mettent en évidence que le cervelet est nécessaire lorsque deux modalités sensorielles doivent être coordonnées. Ces résultats ont été confirmé par des études chez des rats dont les fibres grimpantes avaient été lésées pharmacologiquement. Les rats lésés ne présentaient pas de déficits de capacités motrices basiques (force musculaire, équilibre sur un mât statique). Ils étaient placés sur un mât en rotation et devaient adapter leur vitesse de marche en fonction de la vitesse du mât pour ne pas tomber. Les rats montraient de mauvaises performances lorsqu'ils devaient adapter de manière efficace leur vitesse de marche (coordination motrice) à ce nouveau contexte moteur. Ces études confirment que le cervelet est nécesaire pour la coordination des mouvements dans un nouveau contexte moteur (Rondi-Reig et coll., 1997).

3.1.2. Le rôle de la DLT des FP-CP dans l'apprentissage moteur

Dans les paradigmes du conditionnement de fermeture de la paupière et de l'adaptation du VOR qui viennent d'être présentés, il a été montré que les informations du SC parviennent au cortex cérébelleux via les fibres parallèles et les informations du SI par les fibres grimpantes. Ces signaux nécessaires aux apprenissages moteurs convergent dans le cortex cérébelleux, notamment au niveau des cellules de Purkinje. A partir de ces considérations, David Marr puis James Albus ont formalisé une théorie. Celle-ci propose que les apprentissages moteurs résultent d'une modification de la transmission de

l'information au sein du cortex cérébelleux (Marr, 1969; Albus, 1971). Leur approche théorique était la suivante :

- les signaux des fibres parallèles encodent les informations du SC associées au contexte,
- les signaux des fibres grimpantes encodent les informations du SI associées aux « erreurs » de mouvement. Ce signal d'erreur pouvant résulter soit d'une absence de mouvement (cas du jet d'air dans le conditionnement de fermeture de la paupière), soit de l'exécution d'un mouvement erroné (cas du glissement rétinien dans l'adaptation du VOR).
- La coïncidence d'informations des SC et SI au niveau des cellules de Purkinje conduit à l'émergence de mécanismes cellulaires provoquant une diminution de l'efficacité synaptique des synapses FP-CP
- Cette diminution de l'activité des synapses FP-CP engendre une diminution de l'inhibition des noyaux profonds par les cellules de Purkinje ; ce qui permet l'émergence de la RC.

Il a fallu attendre une dizaine d'années avant que Ito et Kano ne fassent la découverte de la DLT hétérosynaptique des FP-CP et valident expérimentalement l'existence de la plasticité synaptique décrite dans ce modèle théorique (Ito et Kano, 1982) (voir § 2.2.3).

Pour confronter cette théorie à la réalité expérimentale, il a fallu attendre l'émergence de modèles de souris mutantes et transgéniques. Ces modèles présentent des altérations au niveau moléculaire pour cibler l'inactivation de mécanismes cellulaires spécifiques. Sachant qu'un gène particulier va permettre la synthèse d'une protéine spécifique, l'altération d'un mécanisme moléculaire peut se faire de deux manières. *i*) En empêchant la synthèse d'une protéine impliquée dans ce mécanisme. Pour cela le gène codant pour cette protéine est inactivé par manipulation génétique (souris dites « knockout »). *ii*) En surexprimant une forme inactive d'une protéine nécessaire au mécanisme. Pour cela, de nombreuses copies du gène codant pour cette forme de protéine inactive sont insérées dans la cellule (souris dites « transgéniques »). L'utilisation de ces souris mutantes (knockout et transgéniques) dans les études comportementales permet d'étudier le rôle possible de certains mécanismes cellulaires dans des fonctions spécifiques.

Les créations de modèles mutants cérébelleux ont permis d'étudier les conséquences de l'inactivation spécifique de mécanismes de plasticités synaptique du cervelet dans l'apprentissage moteur (De Zeeuw et Yeo, 2005). Dans plusieurs modèles, les gènes ciblés permettaient la synthèse de protéines nécessaires à l'induction de mécanismes de plasticité synaptique au niveau des cellules de Purkinje. On peut répertorier les modèles suivants (nous conseillons au lecteur de se référer à la figure 20) :

- les souris GluRδ2 dont le gène du récepteur δ2 au glutamate des cellules de Purkinje était inactivé (Katoh et coll., 2005),
- les souris NO-PKG dont la voie de signalisation oxyde nitrique –protéine kinase G était affectée (Feil et coll., 2003),
- les souris mGluR1 dont la phosphorylation dans la voie des récepteurs métabotropiques au glutamate – PKC était affectée (Aiba et coll., 1994),
- les souris L7-PKCI dont un inhibiteur de la PKC était surexprimé sous le contrôle du promoteur L7 (De Zeeuw et coll., 1998b).

Chez tous ces modèles, la **DLT des synapses FP-CP est inactivée**. En utilisant les protocoles d'adaptation du VOR ou du conditionnement de fermeture de la paupière, les auteurs ont pu étudier leurs performances durant des apprentissages moteurs. Lorsqu'ils étaient testés dans l'un et/ou l'autre de ces protocoles d'apprentissage moteur, tous les modèles présentaient des performances altérées (Tableau 1). Les souris GluRδ2 et les souris L7-PKCI présentaient des déficits d'apprentissage dans les deux protocoles (Katoh et coll., 2005; Kishimoto et coll., 2001; De Zeeuw et coll., 1998b; Koekkoek et coll., 2003), les souris NO-PKG avaient des déficits lors de l'adaptation du VOR (Feil et coll., 2003), et les souris mGluR1 lors du conditionnement de la fermeture de la paupière (Kishimoto et coll., 2002). Ainsi, toutes les études avec les souris transgéniques ayant une altération de la DLT des FP-CP présentaient un déficit d'apprentissage moteur. L'hypothèse de Marr, Albus et Ito prévoyant que la DLT des FP-CP soit la plasticité synaptique qui sous-tend les processus d'apprentissage moteur est donc fortement renforcée par ces arguments expérimentaux.

Cependant, chez tous ces modèles il a été observé des déficits corollaires à l'inactivation de la DLT des FP-CP (Tableau 1). Les souris GluRδ2 présentaient des déficits moteurs de type ataxique. Chez les souris NO-PKG des aberrations pendant le

développement sont constatées dues à la compensation de l'inactivation de la protéine par des isoformes. Les souris mGluR1 présentaient une inactivation de la DLT des FP-CP mais également une altération des plasticités synaptiques dépendantes des mGluR1 au niveau de l'hippocampe (De Zeeuw et Yeo, 2005).

Suivant ces déficits annexes, les différents mutants seront plus ou moins bien adaptés aux études expérimentales que l'on souhaite réaliser. Par exemple, un modèle présentant des déficits moteurs basiques ne sera pas adapté à des études comportementales dans lesquelles l'animal se déplace.

Tableau 1 Modèles de souris mutantes et déficits associés

Modèle de souris	Modification	Plasticité synaptique ciblée	Apprentissage moteur altéré	Autres déficits
GluRδ2	knockout	DLT des FP-CP inactivée	- Adaptation du VOR - Conditionnement de fermeture de la paupière	- Moteurs - Anatomique
NO-PKG	knockout	DLT des FP-CP inactivée	Adaptation du VOR	Développement
mGluR1	knockout	DLT des FP-CP inactivée	Conditionnement de fermeture de la paupière	- Moteurs - Anatomique
L7-PKCI	transgénique	DLT des FP-CP inactivée	- Adaptation du VOR - Conditionnement de fermeture de la paupière	Développement (?)
L7-FMR1	transgénique	DLT des FP-CP augmentée	Conditionnement de fermeture de la paupière	Anatomique

Le modèle de souris L7-PKCI, par rapport à ceux évoqués précédemment, présente des avantages majeurs : (*i*) l'inactivation de la PKC n'est effective que dans les cellules de Purkinje (De Zeeuw et coll., 1998a), (*ii*) aucun déficit moteur basique ne peut être détecté (Burguière et coll., 2005), (*iii*) les propriétés éléctrophysiologiques des cellules de Purkinje ne sont pas affectées par la mutation (Goossens et coll., 2001), et (*iv*) les phénomènes de compensation pendant le développement n'existent plus car le peptide inhibiteur surexprimé inhibe tous les isoformes de la PKC (Gao et coll., 2003).

La souris L7-PKCI montre des déficits pendant le conditionnement de fermeture de la paupière et l'adaptation du VOR (De Zeeuw et coll., 1998a; Koekkoek et coll., 2003). Dans le protocole de conditionnement de fermeture de la paupière, les auteurs ont montré que la RC, qui normalement anticipe l'apparition du SI avec une synchronisation

temporelle précise, disparaît et laisse place à une réponse immédiate juste après le SC (Koekkoek et coll., 2003) (Figure 24). Les auteurs ont proposé que les mécanismes cellulaires dépendant de la PKC dans la cellule de Purkinje, et notamment **la DLT des FP-CP**, puissent être nécessaires à l'**ajustement temporel de la RC** (Linden, 2003).

De plus, lorsqu'une inactivation des noyaux interposés est réalisée par des lésions neurotoxiques chez ces souris, la réponse immédiate après le SC est toujours observée (Koekkoek et coll., 2003). Ainsi, il semble que cette réponse immédiate puisse être mise en place par des mécanismes dans des circuits extérieurs au cervelet. L'interprétation de ces expériences était que la DLT des FP-CP participerait à l'ajustement temporel de la RC plutôt qu'à sa mise en place.

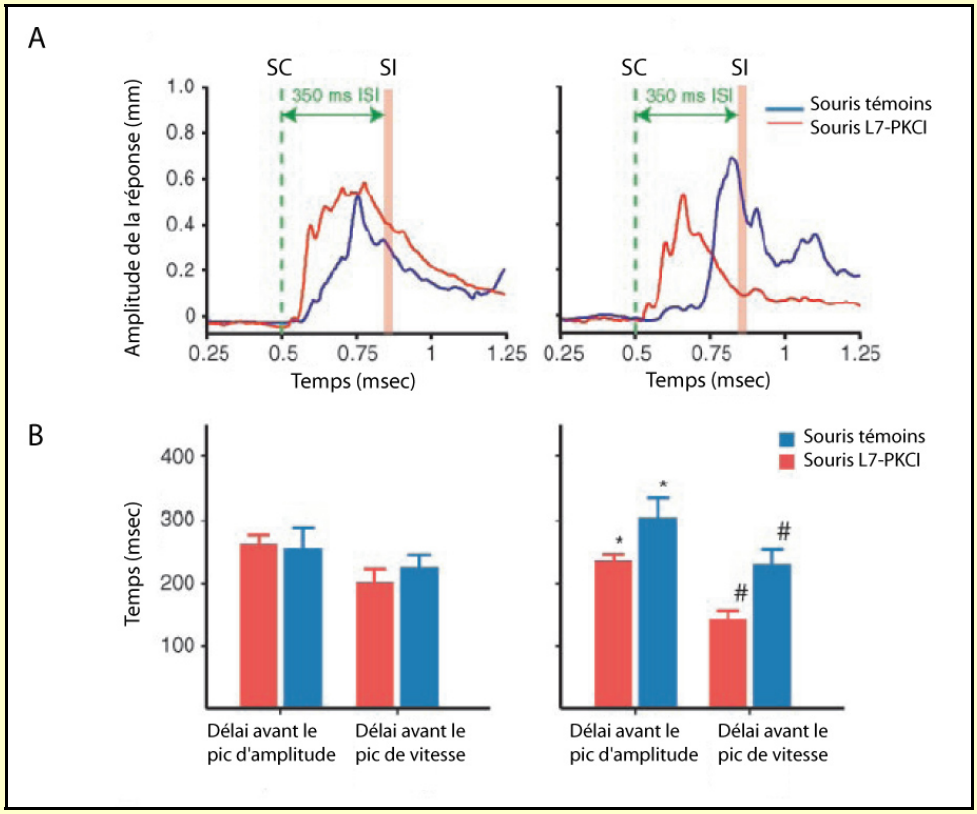


Figure 24 Conditionnement de fermeture de la paupière chez les souris L7-PKCI (d'après Koekkoek, 2003)

(**A**) Exemples de données moyennées des sessions en milieu (essais 101 à 200, à gauche) et en fin (essais 301 à 400, à droite) d'apprentissage. Les traces représentent les réponses au SC (amplitude de fermeture de la paupière) en fonction du moment d'apparition du SC du SI (intervalle inter-stimulus de 350 msec). Les souris L7-PKCI expriment une RC comme les souris témoins pendant l'apprentissage mais ne parviennent pas à la synchroniser par rapport au SI. (**B**) Les pics d'amplitude et de vitesse des RC restent fixes chez les souris L7-PKCI alors que les souris témoins les synchronisent par rapport au SI.

Chez ce modèle L7-PKCI, il a été observé une multi-innervation persistante des cellules de Purkinje par les fibres grimpantes chez de jeunes animaux (Goossens et coll., 2001). Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'absence de la DLT homosynaptique des fibres grimpantes également induite par la PKC et qui pourrait participer à la ségrégation neuronale permettant d'atteindre le ratio fibre grimpante/cellule de Purkinje de 1 (Crepel et coll., 1976; Mariani, 1982). Cependant cette multi-innervation est faible (ratio < 1,5) et n'est pas persistante chez des animaux âgés de plus de 3 mois (Goossens et coll., 2004). Ces différences développementales n'auront pas d'influences sur les performances de l'animal, ce qui est confirmé par les observations comportementales de propriétés motrices, d'équilibre et d'anxiété basiques (Burguière et coll., 2005) ainsi que lors d'enregistrements de l'activité de décharge des cellules de Purkinje (Goossens et coll., 2004).

Très récemment, a été créée la souris L7-FMR1 possédant des épines dendritiques des cellules de Purkinje en plus grand nombre. Suite à un protocole de stimulations répétées, la DLT des FP-CP était plus fréquemment induite chez ces souris que chez des animaux normaux (Koekkoek et coll., 2005). Bien que la DLT des FP-CP soit induite plus fréquemment, le conditionnement de fermeture de la paupière de ces souris était affecté. La RC apparaissait moins fréquemment et était de moindre amplitude.

Pour résumer, les résultats obtenus avec les souris L7-PKCI et L7-FMR1 indiquaient que :

- La DLT des FP-CP est nécessaire à l'ajustement temporel de la RC (Koekkoek et coll., 2003).
- Le niveau d'induction de la DLT des FP-CP participe à maximiser l'occurrence et de l'amplitude des RC. Une inactivation ou une surexpression de la DLT faisant baisser ces paramètres (Koekkoek et coll., 2003; Koekkoek et coll., 2005).

3.1.3. Les autres types de plasticités synaptiques cérébelleuses dans l'apprentissage moteur

Van Alphen et De Zeeuw (2002) ont montré que même en l'absence de la DLT hétérosynaptique des FP-CP, un apprentissage moteur était possible. Dans leur étude utilisant un protocole d'adaptation du VOR, des souris L7-PKCI étaient capables d'améliorer leurs performances lorsque l'entraînement était prolongé. Cette étude suggérait que, sans la présence de la DLT des FP-CP, d'autres types de plasticités plus longs à se mettre en place pouvaient permettrent d'acquérir un apprentissage moteur.

Plasticités synaptiques des noyaux profonds

Pour déterminer le rôle complémentaire que pouvaient avoir les plasticités du cortex cérébelleux et des noyaux profonds dans l'apprentissage moteur, les auteurs ont utilisé des antagonistes du GABA (picrotoxine et bicucculine) pour priver les noyaux profonds d'un contrôle cortical inhibiteur (Gomez-Beldarrain et coll., 1998; Ohyama et coll., 2003). Ainsi, l'activité des noyaux profonds ne pouvait plus être influencée par les mécanismes cellulaires du cortex cérébelleux telle que la DLT des FP-CP. Pendant un protocole de conditionnement de fermeture de la paupière ils observaient l'apparition de RC, malgré cette altération du contrôle cortical. Ces résultats suggéraient qu'un apprentissage avait eu lieu puisque une RC était observable, mais celui-ci ne dépendait pas de la DLT des FP-CP. Les auteurs proposèrent que des phénomènes de plasticité synaptique entre des collatérales des fibres moussues (par lesquelles parviennent le SC) et les noyaux profonds devaient sous-tendre cet apprentissage (Gomez-Beldarrain et coll., 1998). Ces hypothèses semblent se confirmer avec la découverte récente de la DLT homosynaptique mise en évidence entre les collatérales des fibres moussues et les noyaux profonds (Zhang et Linden, 2006).

Medina et coll. (2002) ont proposé que la DLT des FP-CP d'origine corticale pourrait permettre un apprentissage moteur rapide tandis que la DLT observée dans les noyaux profonds permettrait un apprentissage plus lent à se mettre en place (Figure 25A). Ce type de plasticité synaptique des noyaux profonds pourrait permettre de remédier, avec une mise en place plus tardive, à l'absence de la DLT des FP-CP. Ce phénomène de

compensation expliquerait l'adaptation du VOR plus lente observée chez des souris L7-PKCI n'ayant plus de DLT des FP-CP (voir p.84-85 ; Van Alphen et De Zeeuw, 2002).

Doyon et coll. (2002) ont observé chez l'homme des résultats en accord avec les données obtenues chez l'animal. Ils ont étudié, en imagerie à résonnace magnétique fonctionelle, l'activation du cervelet pendant les différentes phases d'acquisition d'un apprentissage moteur (séquence motrice avec les doigts). Ils observaient une activation corticale au début de l'apprentissage qui diminuait progressivement pour laisser place à une activation au niveau des noyaux profonds en fin d'apprentissage.

La PLT des synapses FP-CP

Lorsque la DLT des FP-CP est inactivée, l'augmentation et la diminution du gain lors d'adaptation du VOR sont affectées différement. Dans plusieurs études, il a été observé qu'une altération de la DLT des FP-CP affectaient plus significativement les processus d'augmentation que de diminution du gain (pour revue, Boyden et coll., 2004). Ces travaux suggéraient que la DLT des FP-CP ne devait pas être le seul mécanisme cellulaire à la base de ces adaptations motrices contraires (i.e. augmentation *vs* diminution du gain).

Pour répondre à ces questions, Boyden et coll. (2004) ont utilisé un protocole d'adaptation du VOR dans lequel ils réalisaient successivement des augmentations et des diminutions du gain. Ils inversaient donc le sens de l'adaptation du gain dans un sens ou dans l'autre. Cette inversion était plus difficile lorsque le gain avait été initialement diminué. Ils ont proposé que la diminution et chacun des phénomènes (augmentation et diminution du gain) pouvaient être sous-tendus par des mécanismes de plasticité différents, à savoir la DLT des FP-CP pour une augmentation du gain et la PLT des FP-CP pour une diminution du gain (Figure 25B). Ils ont en partie confirmé ce résultat récemment en montrant que des souris n'ayant plus de DLT des FP-CP sont incapables d'acquérir une augmentation du gain alors que la diminution du gain n'est pas affectée (Boyden et coll., 2006).

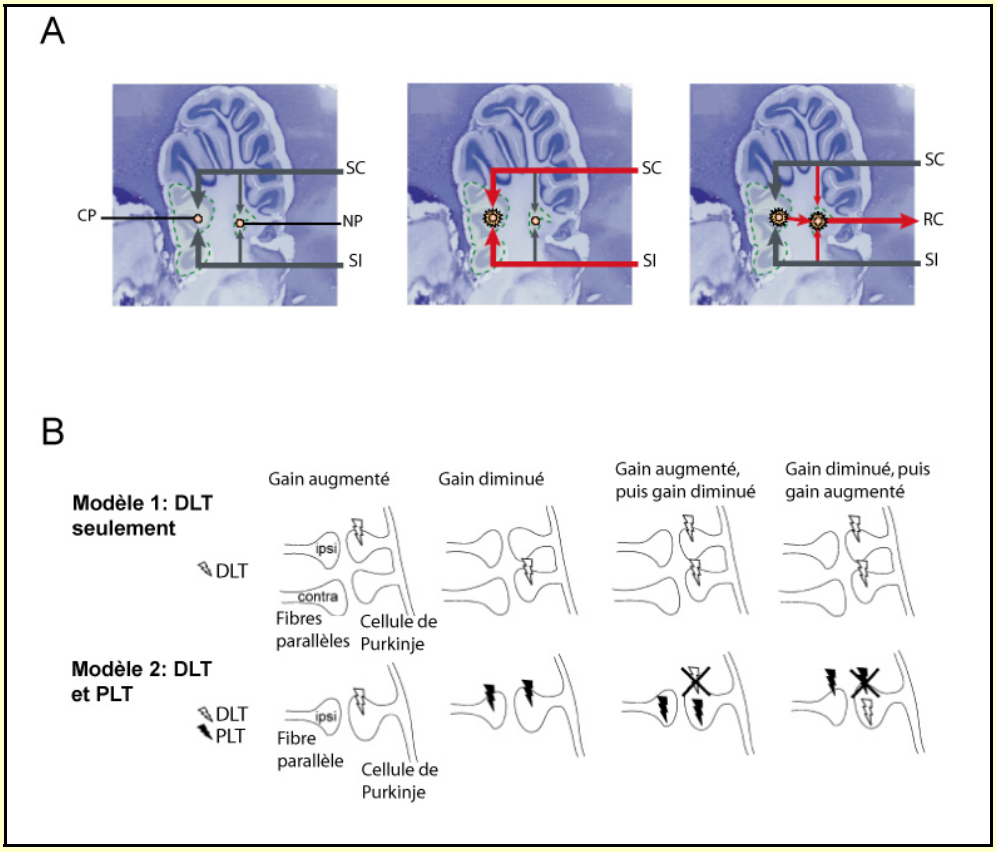


Figure 25 Modèles fonctionnels de la participation des sites de plasticités synaptiques cérébelleux pendant un apprentissage moteur.

(**A**) Gauche: Lors du conditionnement de fermeture de la paupière, le SC et le SI convergent au niveau de la cellule de Purkinje (CP) ainsi que sur les noyaux profonds interposés (NP). Milieu: La DLT hétérosynaptique est d'abord induite au niveau des synapses FP-CP avant l'apparition d'une RC. Droite: Ensuite, les phénomènes de plasticité synaptique sont induits au niveau des NP (PLT et DLT), permettant l'induction et le stockage à long terme de la RC (d'après Medina et coll., 2002). (**B**) Modèle 1: La même plasticité (DLT) est utilisée pour une augmentation ou une diminution du gain. La DLT au niveau de la fibre parallèle ipsilatérale provoque une augmentation du gain et une DLT au niveau de la fibre parallèle contralatérale provoque une diminution du gain. Lorsque une augmentation et une diminution sont provoquées successivement, les phénomènes de DLT se masquent mais ne s'annulent pas. Les DLT sont présentes sur les deux synapses dans les deux cas. Modèle 2: Différentes plasticités sont utilisées pour une augmentation (DLT) et une diminution (PLT pré et post-synaptique) du gain. Quand une augmentation est suivie d'une diminution du gain, la PLT va inverser la DLT initialement induite lors de l'augmentation. Quand une diminution est suivie d'une augmentation, la DLT va inverser la PLT post-synaptique initialement induite lors de la diminution. Ce modèle peut expliquer l'assymétrie observée entre les phénomènes de diminution et d'augmentation du gain (d'après Boyden, 2004).

L'ensemble de ces travaux suggère que la DLT hétérosynaptique des FP-CP n'est pas l'unique mécanisme cellulaire à l'origine des apprentissages moteurs (De Zeeuw et Yeo, 2005). Le phénomène de PLT des FP-CP pourrait permettre d'inverser les modifications synaptiques induites par une DLT et ainsi éviter la saturation du système. Des plasticités synaptiques du circuit neuronal cérébelleux, notamment dans les noyaux profonds, pourraient permettre une voie parallèle d'apprentissage plus lente et/ou de stockage de l'apprentissage précédemment acquis au niveau du cortex cérébelleux.

3.2. La participation du cervelet aux processus cognitifs

Nous avons vu que le cervelet était relié anatomiquement aux zones des cortex associatifs et préfrontal par ses projections depuis le noyau dentelé (Middleton et Strick, 2001). En retour, les cortex associatifs pariétal, temporal et frontal se projettent sur la partie latérale du cortex cérébelleux (Massion, 1993). Ainsi, le cervelet reçoit et projette des informations vers ces aires associatives impliquées dans des fonctions non-motrices. De plus, il a été montré que les parties latérales de l'hémisphère cérébelleux et ventrolatérale du noyau dentelé se sont considérablement développées par rapport au reste du cervelet au cours de l'évolution (Leiner et coll., 1993). Ces données anatomiques laissent à penser que le cervelet pourrait être impliqué dans des fonctions non-motrices, son rôle exact dans les fonctions cognitives reste à être déterminé (Thach, 1997; Bloedel et Bracha, 1997; Globas et coll., 2003).

Les nouvelles méthodes d'imagerie fonctionnelle non invasives, telles que la PET (la tomographie par émission de positron) et l'IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), ont permis d'étudier chez l'homme l'activation du cervelet pendant des tâches cognitives (Desmond et coll., 1998). Nous allons présenter certaines fonctions cognitives telles que le langage, la lecture, l'attention pour lesquelles l'activation du cervelet a été détectée ; et les cas pathologiques associés lorsqu'un dysfonctionnement ou une lésion du cervelet étaient présents.

3.2.1. L'implication du cervelet dans le langage

Riva et Giorgi (2000a) observèrent chez des enfants opérés d'une tumeur du cervelet un déficit du langage caractérisé par des réponses courtes, un manque d'élaboration et d'entrain à entrer dans la conversation, de longues latences de réponses et des difficultés à trouver les mots. Dans une étude menée en parallèle, les auteurs observèrent des cas de mutisme reliés à une lésion vermienne (Riva et Giorgi, 2000b). La production de la parole nécessite des processus moteurs (articulations des mots) et non-moteurs (recherche sémantique). La participation du cervelet à la parole pourrait se faire de différente manière selon le processus auquel il participe. Une hypothèse probable est qu'il participe à la production motrice en permettant la coordination des muscles faciaux et de la

langue. Quant à sa participation dans des processus non-moteurs nécessitant de faire appel à une mémoire dite « sémantique », elle peut être envisagée en coopération avec d'autres structures du cortex cérébral impliquées dans ces processus.

Dans l'une des premières études sur le langage en imagerie fonctionnelle, Petersen (1990) demandait aux sujets testés d'associer un verbe à un nom commun présenté et de le prononcer à haute voix (par exemple lorsque le mot « voiture » est présenté, il fallait dire « conduire »). De manière inattendue, une aire de l'hémisphère cérébelleux droit s'est activée pour cette tâche. En revanche, elle ne s'activait pas pour la simple lecture des mêmes noms. Le cervelet pourrait donc participer à élaborer, comme lors d'apprentissages moteurs, une nouvelle association entre la reconnaissance d'un mot (ici « voiture ») et la réponse motrice qui lui est associée (ici « conduire »). Par la suite, ce groupe de recherche montra qu'au bout de 15 minutes de présentation des mêmes séries de noms, les sujets diminuaient leur temps de réponse en augmentant leur exactitude. Parallèlement à l'amélioration des performances, les activations du cervelet droit ainsi que l'activation préfrontale gauche diminuaient, pour atteindre une activation similaire à celle évoquée par la simple lecture des noms (Raichle et coll., 1994). Ainsi, lorsque la nouvelle association est correctement réalisée (après des répétitions de la tâche), l'activation du cervelet diminue, ce qui pourrait signifier que l'apprentissage est terminé et que les activations cellulaires retournent à la niveau de base.

3.2.2. L'implication du cervelet dans la lecture

La dyslexie est un trouble neurologique d'origine génétique (Olson, 2002), qui engendre un déficit spécifique de l'apprentissage de la lecture. La mise en évidence grâce à l'imagerie fonctionnelle d'une sous-activation du cervelet des dyslexiques lors d'un apprentissage moteur, a amené ces auteurs à proposer un dysfonctionnement cérébelleux dans la dyslexie (Nicolson et Fawcett, 2005). Cette théorie cérébelleuse est essentiellement une théorie motrice de la dyslexie, mettant l'accent sur le rôle déjà bien établi de l'apprentissage articulatoire dans la mise en place des représentations phonémiques durant le développement de l'enfant.

La compréhension des mots pendant la lecture implique l'identification des lettres, l'assemblage phonologique, puis son association à sa signification dans le lexique mental

(Pugh et coll., 1997). Fulbright et collaborateurs (Fulbright et coll., 1999) ont étudié séparément ces trois fonctions en demandant à des sujets de déterminer si des paires de mots étaient écrites de manière identique (identification des lettres), si les paires de mots rimaient (assemblage phonologique), ou encore si ces paires de mots appartenaient à la même catégorie (traitement sémantique). L'imagerie fonctionnelle montre que le cervelet est engagé pendant la lecture et est activé différentiellement en réponse aux tâches phonologiques (région latérale du cortex cérébelleux) ou sémantiques (noyaux profonds et vermis).

Bien que les tâches phonologique et sémantique semblent différentes, elles nécessitent de la même manière une association entre une information contextuelle et une réponse (motrice ou non-motrice) à effectuer. Dans le cas de la tâche phonologique le sujet doit comparer deux informations contextuelles que sont les mots et les associer avec une réponse positive (les mots riment) ou négative (les mots ne riment pas). Cette réponse, sans être motrice, peut être utilisée par les autres structures associatives impliquées dans le processus de lecture. La tâche sémantique activait le vermis et les noyaux profonds associés, normalement activés pendant une tâche impliquant une réponse motrice. Cette activation pourrait n'être que la conséquence de l'association entre la lecture du mot et l'acte moteur de prononciation qu'évoque la lecture de ce mot. Ce serait donc un processus sensori-moteur corollaire à la tâche. Le processus de catégorisation des mots de cette tâche sémantique pourrait être réalisé par d'autres structures frontales ou associatives du réseau anatomique impliqué dans la lecture.

3.2.3. L'implication du cervelet dans les processus émotionnels et attentionnels

Des pathologies telles que l'autisme ou le « syndrome affectif cérébelleux » sont caractérisées par des patients ayant des troubles notamment attentionnels et/ou émotionnels (Schmahmann et Sherman, 1997). Dans ces pathologies dont le phénotype comportemental est complexe à comprendre, il a été proposé que le cervelet pourrait être une des bases anatomiques responsables de certaines de ces observations comportementales.

L'autisme est décrit pour la première fois par Kanner, en 1943 et fut longtemps caractérisé comme un trouble comportemental impliquant des déficits de l'interaction sociale, de la communication verbale ou non verbale, ainsi que par des mouvements

stéréotypés et obsessions multiples. Or, depuis quelques années, de nombreuses études ont démontré qu'une des causes majeures de cette maladie réside dans des anomalies de développement du système nerveux central, dont principalement le cervelet et le cortex préfrontal. Dans 95 % des cas d'autisme autopsiés, des anomalies cérébelleuses anatomiques ont été constatées (Townsend et coll., 2001). Par ailleurs, des études montrent une distribution bimodale de l'aire du vermis cérébelleux, avec une hypoplasie dans 87 % de cas et une hyperplasie de 13 % des sujets atteints d'autisme (Courchesne et coll., 1994). Une étude ultérieure a montré par IRM quantitative une proportionnalité inverse entre la taille des lobules VI et VII, et celle du cortex frontal chez les autistes, alors qu'il n'en est rien chez les contrôles (Carper et Courchesne, 2000). Ritvo et coll. (1986) ont observé une diminution du nombre de cellules de Purkinje chez les patients autistes. Les zones où les cellules de Purkinje seraient en moindre nombre projettent sur le noyau fastigial du cervelet, ce qui conduirait à l'inhiber insuffisamment. Celui-ci projette à son tour sur la formation réticulée qui dans ce cas pourrait être hyper activée. Ceci pourrait expliquer : le débordement sensoriel (hyperacousie, hyper réactivité à la lumière), l'hypertonie axiale (marche sur la pointe des pieds), l'hyper excitation vestibulaire rendant compte du balancement fréquemment observé chez certains sous-groupes d'autistes.

Le « syndrome affectif cérébelleux » décrit par Schmahmann (1996) se caractérise chez des patients ayant des lésions localisées du cervelet par les symptômes suivants : des troubles de l'exécution motrice, de la fluidité verbale ; des troubles de la cognition spatiale et notamment de l'organisation visuo-spatiale ; des troubles de la personnalité et des changements d'humeurs soudains ; des troubles linguistiques. Les troubles cognitifs émotionnels de ces patients attribués à un problème cérébelleux sont semblables à une autre pathologie étudiée par Parvizi (2001) qui caractérise des patients atteints d'épisodes incontrôlés de rires ou de pleurs. Il propose que cette pathologie pourrait résulter d'une lésion de la voie cortico-ponto-cérébelleuse. Le cervelet aurait un rôle régulateur des émotions en fonction de la reconnaissance de contexte propre au rire ou à la tristesse, et une absence de son contrôle pourrait provoquer des crises inappropriées.

La participation du cervelet a été étudiée dans des processus attentionnels dont les déficits pourraient en partie expliquer les pathologies précédentes. Le rôle du cervelet dans l'attention sélective, qui correspond aux phénomènes de focalisation sur certaines informations sensorielles au détriment d'autres, a été mis en évidence par de l'IRMf.

Pendant la réalisation d'une tâche demandant une attention sélective, le cervelet postéro-supérieur gauche est activé (Allen et coll., 1997), alors que dans cette étude, la tâche motrice, un mouvement de la main droite, active le cervelet antérieur droit. Par ailleurs, des descriptions morphologiques de patients atteints de déficits d'attention et d'hyperactivité, ont montré par de IRMf que les lobules VIII-X du vermis inférieur étaient plus petits (Berquin et coll., 1998; Castellanos et coll., 2001).

Il a été proposé par Akshoomoff et collaborateurs (1997) que le cervelet pourrait intervenir comme système d'anticipation dans le déplacement et l'orientation de l'attention, en assurant directement la coordination et le changement de la focalisation mentale de l'attention, de la même façon qu'il coordonne les opérations motrices. Cependant, ces résultats ont été récemment remis en cause dans des études chez des enfants présentant des lésions focales du cervelet. Leurs performances pour détecter une cible rapidement étaient similaires à celles d'enfants normaux, suggérant que le cervelet ne serait pas une structure aussi essentielle qu'il l'a était proposé dans les processus attentionnels (Schoch et coll., 2004). Les auteurs proposent que les résultats observés dans les études précédentes pourraient être la conséquence de déficits moteurs dus à des lésions cérébelleuses plus vastes. Ces problèmes moteurs pourraient augmenter les temps de réaction pour diriger son attention vers une cible.

Dans cette partie, nous avons relaté quelques uns des déficits cognitifs observés chez des patients cérébelleux ainsi que des études d'imagerie qui tentaient de caractériser la fonction du cervelet dans ces processus cognitifs. Les interprétations de ces résultats sont encore très débattues. Le rôle du cervelet dans ces fonctions qui impliquent les structures préfrontales et associatives est plus complexe à déterminer que dans les protocoles d'apprentissage moteurs dont la circuiterie neuronale est bien identifiée.

Cependant, nous avons dans chaque cas proposé que le cervelet puisse avoir un rôle similaire à celui identifié dans les fonctions d'adaptation motrice. Son rôle d'association entre une information contextuelle et une réponse motrice ou non-motrice pourrait être l'opération commune réalisée par le cervelet dans des fonctions motrices et cognitives (Ito, 1993). Pendant une tâche cognitive, l'opération réalisée au sein du cervelet serait la même que dans un apprentissage moteur mais les boucles anatomo-fonctionelles seraient

distinctes (voir § 2.1.2). Ceci pourrait expliquer que le rôle d'association entre le contexte et la réponse ait des conséquences différentes.

Notre hypothèse de travail s'appuie sur celle de Thach qui considère que, dans les fonctions cognitives, le cervelet pourrait avoir un rôle similaire à celui qui lui est attribué dans les apprentissages moteurs, à savoir établir une association entre un ensemble de stimuli (contexte) et une réponse (motrice ou non-motrice) afin de l'adapter puis de l'automatiser (Thach, 1997).

3.3. La participation du cervelet à la cognition spatiale

Si de nombreuses études chez l'homme et l'animal relatent un rôle possible du cervelet dans les processus de navigation, sa participation n'est pas encore clairement caractérisée (Rondi-Reig et Burguière, 2005). De part sa connectivité avec un grand nombre d'autres structures engagées dans les fonctions motrices ou non-motrices, son implication dans la navigation pourrait aussi bien être dans la capacité à organiser son comportement moteur pour se rendre directement vers un but que dans la capacité à se localiser dans l'environnement. Cependant, il n'a pas été clairement démontré de connexions directes entre le cervelet et les structures anatomiques traditionnellement connues pour être impliquées dans la cognition spatiale telle que l'hippocampe. Seules quelques études ont indirectement montré une relation possible entre le cervelet et l'hippocampe. Une stimulation du fornix (la principale voie efférente de l'hippocampe) activait les voies afférentes du cervelet (Saint-Cyr et Woodward, 1980). Inversement, des stimulations du noyau fastigial perturbaient les réponses de neurones de l'hippocampe (Heath et coll., 1978). Mais ces études ne permettent pas de déterminer par quelles voies le cervelet et l'hippocampe pourraient être reliés, et aucune étude anatomique n'a pu montré de connexions directes ou indirectes entre ces structures.

Ces données anatomiques suggérent que les informations provenant du cervelet ne seraient donc pas intégrer dans cette structure connue pour être à l'origine de capacités de localisation. Une revue de travaux expérimentaux va nous permettre de déterminer dans quel processus la contribution du cervelet dans la navigation pourrait être envisagée. Si chez l'homme l'étude des bases neurales de la navigation en environnement réel est difficile à étudier, nous verrons que chez l'animal les études de modèles lésionnels, pharmacologiques et mutants ont permis de converger vers un consensus. Le cervelet pourrait participer à la mise en place d'un comportement moteur approprié pour s'orienter vers le but le plus efficacement possible.

3.3.1. Déficits spatiaux chez les patients cérébelleux

Chez l'homme, une revue de la littérature concernant les patients cérébelleux montre une grande hétérogénéité des déficits relatifs à la cognition spatiale, on distingue ainsi plusieurs fonctions visuo-spatiales qui consistent par exemple à reproduire un dessin complexe, à détecter des orientations spécifiques, ou encore à manipuler des objets dans un espace en trois dimensions (Daum et Ackermann, 1995). Nous allons présenter quelques-uns de ces déficits observés chez des patients cérébelleux.

Dans les pathologies d'ataxie de Friedreich (syndrome de graves problèmes de coordination motrice) ou d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (OPCA), les patients sont respectivement caractérisés par des dégénérescences des fibres afférentes au cervelet ou des dégâts de l'olive inférieure et des noyaux du pont (Kish et coll., 1988). Ils ont été testés dans une batterie de tests neuropsychologiques et notamment dans une tâche qui consiste à reproduire une figure complexe appelée la figure de Rey pour évaluer leurs performances visuo-spatiales (Rey, 1942). Les patients devaient soit la copier, soit la redessiner de mémoire. Différentes composantes étaient alors évaluées comme la reproduction (évaluation quantitative) et l'organisation (évaluation qualitative) des différents motifs du dessin. Lorsqu'ils copiaient la figure, les patients cérébelleux montraient de mauvaises performances qualitatives et quantitatives suggérant un déficit de l'organisation visuo-spatial (Botez-Marquard et Botez, 1992; Globas et coll., 2003).

Ces mêmes déficits ont été retrouvés chez des patients souffrant du « syndrome affectif cérébelleux » (Schmahmann et Sherman, 1997). Les patients montraient une désorganisation séquentielle dans la réalisation du dessin et un problème de conceptualisation de l'ensemble de la figure. Un autre test appelé « tâche de Hooper » consistait à étudier la capacité de ces patients à organiser les stimuli visuels. Ils devaient, à partir de l'image d'un objet dispersé en puzzle, recomposer mentalement l'image pour reconnaître cet objet. Les patients n'étaient pas perturbés dans cette tâche, montrant ainsi qu'ils n'étaient pas déficients dans leurs capacités à organiser les informations spatiales. La différence entre la tâche de Hooper et la tâche de la figure de Rey était qu'aucun acte moteur n'était requis, suggérant ainsi que les déficits précédemment relatés lors la reproduction de dessin pourraient être dus aux problèmes moteurs observés chez les patients cérébelleux.

De ces études, il semble que le déficit ne soit pas dû à un problème d'organisation des informations spatiales mais plutôt d'organisation du comportement moteur adapté à la réalisation de la tâche spatiale. Pour distinguer ces deux processus complémentaires de la cognition spatiale et étudier leurs corrélats cellulaires, il était nécessaire de recourir à l'utilisation de modèles animaux.

3.3.2. Modèles animaux lésionnels et pharmacologiques

Les études sur les mutants cérébelleux tels que les souris *lurcher*, *staggerer* ou *weaver* ont montré que ces animaux présentaient des déficits lorsqu'ils étaient testés dans des tâches spatiales comme la piscine de Morris où ils devaient retrouver une plate-forme immergée depuis plusieurs points de départ (Lalonde, 1997). Chez ces animaux, une ataxie significative est présente et complique l'interprétation du rôle du cervelet dans la navigation. C'est pour atténuer ce problème et tenter de différencier la participation des processus moteurs et de localisation, que les auteurs ont utilisé ce type de paradigme. Dans l'eau les déficits moteurs de l'ataxie ont des conséquences moins importantes sur la navigation de l'animal, sans toutefois les annuler (Fortier et coll., 1987). En utilisant le test de la plate-forme visible, les auteurs ont montré que ces souris mutantes étaient également déficientes dans cette tâche. Malgré l'utilisation de la piscine de Morris, des problèmes visuo-moteurs lors de la nage persistaient. Ainsi, les mauvaises performances observées avec la plate-forme cachée n'étaient pas forcément dues à un problème de localisation mais plutôt aux propriétés motrices basiques affectées par l'ataxie.

Goodlett et collaborateurs (1992) ont étudié des souris mutantes dont une partie des cellules de Purkinje a dégénérée (souris mutantes *pcd*). Le même phénotype peut être obtenu en injectant une immunotoxine spécifique des cellules de Purkinje (OX7) pour les détruire. Ces deux modèles de souris avaient des déficits moteurs atténués par rapport aux mutants précédemment évoqués. En piscine de Morris, ces animaux étaient moins performants que des souris témoins, suggérant encore une fois un rôle du cervelet dans la navigation spatiale (Goodlett et coll., 1992; Gandhi et coll., 2000). Les auteurs montraient que même avec des déficits moteurs atténués, ces souris étaient toujours déficientes pour retrouver la plate-forme cachée. Ces résultats furent les premiers à montrer l'implication du cervelet, et plus précisément des cellules de Purkinje, dans des tâches de navigation spatiale.

3.3.3. Mise en perspective du rôle du cervelet dans la cognition spatiale.

Nous avons vu qu'il était nécessaire de distinguer les deux composantes de la navigation que sont la capacité à organiser les informations spatiales pour se former une représentation interne de son environnement (composante déclarative) et l'acquisition d'un comportement moteur adapté pour se rendre le plus rapidement vers le but (composante procédurale) (voir § 1.2.1).

En utilisant des rats hémicérébellectomisés (ablation d'une moitié du cervelet), le groupe de Molinari et Petrosini s'est intéressé aux rôles relatifs du cervelet dans ces différentes composantes de la navigation (Petrosini et coll., 1998). Ce modèle animal avait l'avantage, après une période post-chirurgicale de plusieurs semaines, de ne présenter que des problèmes moteurs et vestibulaires modérés tout en ayant une moitié du cervelet dont l'anatomie était intacte (Petrosini et coll., 1996). Ils ont étudié ces animaux dans plusieurs tâches comportementales de navigation telles que la piscine de Morris ou un labyrinthe en T (Petrosini et coll., 1996; Mandolesi et coll., 2001; Molinari et coll., 1997). Les animaux hémicérébellectomisés mettaient plus de temps pour réaliser ces tâches de navigation. En plus de la mesure du temps mis par les animaux pour retrouver la plate-forme cachée, les auteurs se sont intéressés aux comportements de navigation utilisés (trajectoire directe, recherche dans toute la piscine, en longeant la paroi, etc.). Ces analyses ont permis aux auteurs de proposer que c'était la manière de se rendre à la plate-forme qui était perturbée (composante procédurale) plutôt que la localisation de la plate-forme en soi (composante déclarative) (Leggio et coll., 1999).

Pour étudier les bases neurales du circuit cérébelleux qui sous-tendent la participation du cervelet dans la navigation, d'autres auteurs se sont intéressés plus spécifiquement aux rôles des différentes afférences du cervelet. Plusieurs études ont montré que suivant le type d'afférences lésé (fibres grimpantes ou fibres parallèles), les déficits observés dans les tâches de navigation n'étaient pas identiques (Rondi-Reig et coll., 2002). Les auteurs ont utilisé un protocole de navigation en piscine de Morris dans lequel les points de départ et d'arrivée (une plate-forme immergée non visible) restaient inchangés tout au long de l'expérience. Lors d'une lésion totale des fibres parallèles, les animaux n'étaient pas capables de retrouver la plate-forme directement mais adoptaient un comportement qui consistait à longer la paroi avant de se rendre au but (Le Marec et coll., 1997). Une lésion totale des fibres grimpantes ne faisait que retarder l'acquisition lors de la même tâche spatiale (Dahhaoui et coll., 1992). Les auteurs ont proposé que le rôle des

fibres grimpantes serait de faciliter l'acquisition d'un comportement moteur approprié sans pour autant qu'elles soient indispensables à sa mise en place. Si à cette lésion des fibres grimpantes est ajoutée une lésion partielle des fibres parallèles, alors les performances sont de nouveau déficientes comme lors d'une lésion totale des fibres parallèles (Rondi-Reig et coll., 2002).

Ces expériences montraient que la convergence des informations provenant des deux types d'afférences sur les cellules de Purkinje était primordiale pour la mise en place d'un comportement exploratoire efficace. Nous avons vu qu'une coïncidence d'information au niveau des cellules de Purkinje permet la mise en place de phénomènes de plasticité synaptique (voir § 1.3.3). Ces plasticités synaptiques pourraient donc être les mécanismes cellulaires nécessaires qui sous-tendent l'acquisition d'un comportement exploratoire efficace. Nous avons vu que la DLT hétérosynaptique des synapses FP-CP est induite par une stimulation conjointe des fibres parallèles et des fibres grimpantes. Ce mécanisme cellulaire pourrait donc participer à l'acquisition d'une navigation efficace.

CHAPITRE 4 : Etudes expérimentales

4.1. LA SOURIS TRANSGENIQUE L7-PKCI
- 4.1.1. Construction du modèle
- 4.1.2. Inactivation de la DLT des souris L7-PKCI
- 4.1.3. Les capacités basiques motrices, d'équilibre et d'anxiété des souris L7-PKCI

4.2. INFLUENCE DE LA DLT CEREBELLEUSE POST-SYNAPTIQUE DES FIBRES PARALLELES DANS LES COMPOSANTES DECLARATIVE ET PROCEDURALE DE LA COGNITION SPATIALE
- 4.2.1. Problématique
- 4.2.2. Expériences
- 4.2.3. Résultats
- 4.2.4. Discussion

4.3. INFLUENCE DE LA DLT CEREBELLEUSE POST-SYNAPTIQUE DES FIBRES PARALLELES DANS L'ACQUISITION D'UNE REPONSE CONDITIONNEE PENDANT UNE TACHE DE NAVIGATION
- 4.3.1. Problématique
- 4.3.2. Expérience
- 4.3.3. Résultats
- 4.3.4. Discussion

Notre travail expérimental a pour but de mieux comprendre l'implication de la DLT cérébelleuse des synapses fibres parallèles – cellules de Purkinje dans la cognition spatiale. Pour cela nous avons mené des études comportementales avec des souris transgéniques L7-PKCI dans lesquelles le mécanisme de DLT cérébelleuse était inactivé. Nous comparions systématiquement les performances de ces souris transgéniques avec les performances de souris témoins dans des tâches de navigation. Les différences observées entre les deux groupes (mutant et témoin) nous ont permis de mieux caractériser la fonction de la DLT cérébelleuse dans la cognition spatiale.

Nous avons tout d'abord testé les animaux dans deux tâches de navigation (la piscine de Morris et le starmaze version « allocentrique ») afin de distinguer les composantes déclarative et procédurale nécessaires à la cognition spatiale. A l'issue de ces deux études expérimentales nous avons proposé que la DLT cérébelleuse était nécessaire à l'acquisition de la composante procédurale plutôt que déclarative lors d'une tâche de navigation. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans laquelle nous proposons que la DLT cérébelleuse pourrait être un mécanisme crucial permettant d'acquérir une trajectoire optimisée (E. Burguière, A. Arleo, C.I. DeZeeuw, A. Berthoz, L. Rondi-Reig. Spatial navigation impairment in mice lacking LTD: a motor adaptation deficit? *Nat Neurosci. 2005 Oct;8(10):1292-4*).

Pour tester cette hypothèse, nous avons mis en place un nouveau test de navigation (un labyrinthe en Y) dans lequel nous pouvions étudier précisément la trajectoire de l'animal. Nous avons mis en évidence que les souris L7-PKCI étaient déficientes lors de l'acquisition d'une trajectoire optimale. Ces résultats font l'objet d'un article en cours de soumission dans lequel nous montrons que la DLT cérébelleuse est nécessaire à l'acquisition d'une réponse motrice optimisée grâce aux informations contextuelles disponibles pendant la navigation (E. Burguière, C.I. De Zeeuw, and L. Rondi-Reig. Role of PKC-dependent cerebellar LTD in conditioned whole-body rotation, *soumis*).

Les deux articles sont présentés dans cette partie. Avant chaque article, le travail expérimental, les résultats et la discussion seront résumés.

4.1. La souris transgénique L7-PKCI

Dans toutes nos études comportementales, nous avons utilisé la souris transgénique L7-PKCI développée par le laboratoire du Pr. C.I. De Zeeuw à l'université Erasmus de Rotterdam, aux Pays-Bas (De Zeeuw et coll., 1998). Avant de relater nos travaux expérimentaux, nous allons présenter ce modèle de souris transgénique et ses spécificités.

4.1.1. Construction du modèle

Ces souris transgéniques ont été produites par transfection d'un mini-gène (PKCI), qui dans les cellules où il est exprimé, inhibe sélectivement toutes les isoformes de la PKC. Ce mini-gène synthétique, construit par hybridation de deux oligonucléotides de 50 bases, code pour un peptide de 13 acides aminés, correspondant aux résidus 19-31 du domaine " pseudo-substrat " de la protéine, région très conservée pour toutes les isoformes de la PKC (Figure 26 A).

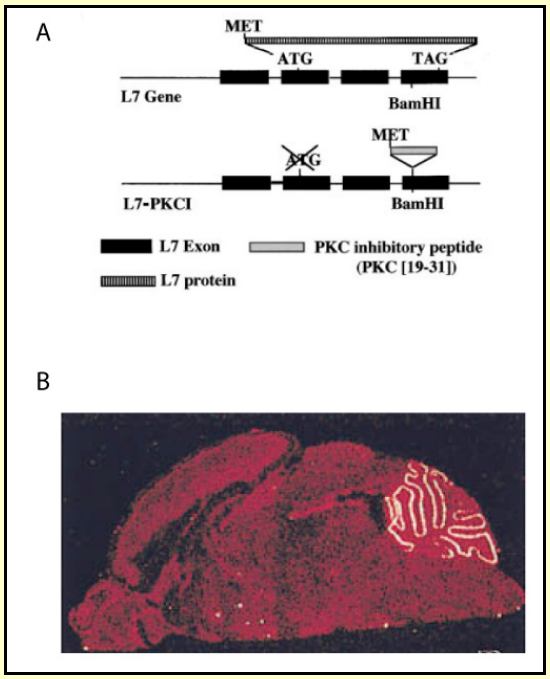


Figure 26 Construction et expression du transgène L7-PKCI (d'après De Zeeuw et coll., 1998)

(**A**) Haut : Le gène L7 normal. Bas : La construction du transgène L7-PKCI a été réalisée par insertion d'un mini-gène synthétique codant pour le peptide PKC [19-31] au niveau du site BamH1 du vecteur L7ΔAUG. Le vecteur qui en résulte est une version du gène L7 dans lequel tous les codons ATG ont été éliminés et seul sera exprimé le peptide inhibiteur de la PKC. (**B**) Hybridation *in situ* de l'ARNm du transgène L7-PKCI avec un marquage au ^{35}S. Le transgène L7-PKCI n'est exprimé que dans la couche des cellules de Purkinje du cervelet.

Ainsi, ce peptide synthétique agit comme un pseudo-substrat de la région régulatrice de la PKC, il se lie au site catalytique de l'enzyme, entraînant ainsi son inhibition. L'originalité de la construction de ces souris mutantes par l'équipe du Dr C.I. De Zeeuw et son groupe a été de ne permettre l'expression de cet inhibiteur que dans les cellules de Purkinje, en plaçant la transcription du mini-gène (PKCI) sous le contrôle du promoteur L7, spécifique de ces seules cellules (Figure 26B). La séquence entière L7-PKCI a été linéarisée, puis injectée dans des œufs fécondés. Par couplage avec le gène codant pour la β-galactosidase, il a été démontré que le promoteur L7 est activé à partir du quinzième jour embryonnaire (E15), permettant dès ce moment l'expression continuelle du peptide pendant toute la durée du développement du cervelet. Ainsi, la surexpression de ce peptide et par conséquent l'inhibition chronique des différentes isoformes de la PKC est effective dans les cellules de Purkinje dès leur différenciation et leur maturation.

4.1.2. Inactivation de la DLT des souris L7-PKCI

Des cultures de cellules embryonnaires du cervelet de souris L7-PKCI et de souris témoins ne montraient pas de différences à l'observation microscopique (taille, ratio des différents types cellulaires, croissance neuritique, etc.). Les auteurs se sont ensuite intéressés aux paramètres éléctrophysiologiques basiques des souris L7-PKCI en réalisant des enregistrements de leur potentiel de membrane, de la fréquence et de l'amplitude des potentiels post-synaptiques excitateurs dans les cellules de Purkinje. Ils ne trouvèrent aucune différence entre les souris L7-PKCI et les souris témoins (DeZeeuw et coll., 1998).

La DLT au niveau des synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje a été mesuré par des techniques de voltage-clamp des cellules de Purkinje en culture. La DLT était induite chez des souris témoins (B6C3F1 et FVB/N) mais étaient fortement atténuée chez les souris ayant le transgène L7-PKCI (homozygotes et hétérozygotes, Figure 27). Nous avons mené les expériences avec des souris L7-PKCI hétérozygotes issues de croisements avec des souris C57/BL6 provenant du laboratoire Charles River.

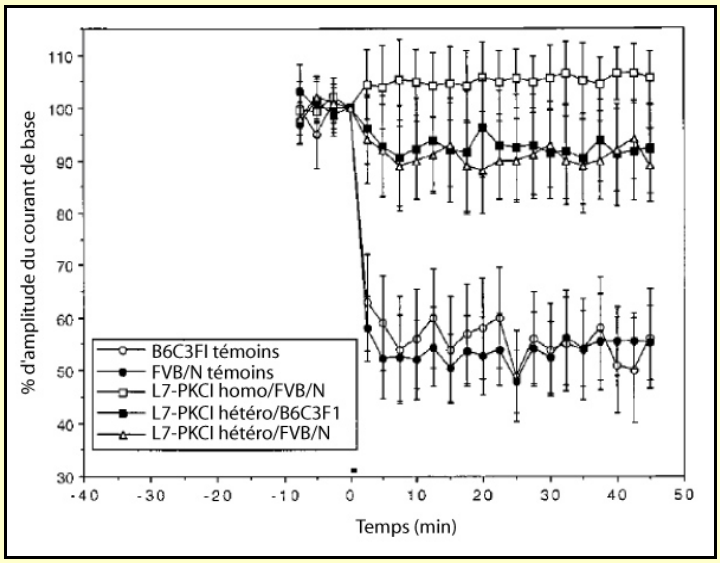


Figure 27 Induction de la DLT dans des cellules de Purkinje en culture (d'après DeZeeuw et coll., 1998)

L'induction de la DLT est observée chez les souris témoins des deux lignées FVB/N et B6C3F1 mais est fortement altérée dans les cellules issues des souris homozygote ou hétérozygote pour le transgène L7-PKCI.

Les souris L7-PKCI hétérozygotes n'ayant plus de DLT au niveau des synapses fibres parallèles – cellules de Purkinje ont montré des déficits durant des apprentissages moteurs dans des protocoles de conditionnement classique (voir § 3.1.2.). Cependant, les décharges spontanées des cellules de Purkinje n'étaient pas affectées par la mutation (Goosens et coll., 2001). Les auteurs ont montré que les propriétés de décharge en potentiels d'actions simples et complexes observées dans les cellules de Purkinje *in vivo* étaient identiques à celles observées chez des souris témoins.

Même si la mutation était spécifique des cellules de Purkinje, nous avons souhaité nous assurer que les souris L7-PKCI ne présentent aucun dysfonctionnement au niveau de l'hippocampe, et notamment que les propriétés de plasticité synaptique au sein de cette structure soient conservées. Pour cela nous avons réalisé des enregistrements *sur tranches* extracellulaires et intracellulaires des PPSEs au niveau des synapses collatérales de Shaeffer – CA1 (voir « supplementary figure 1 », p.116). Aucune différence n'a été observée entre les souris L7-PKCI et des souris témoins. De même, les capacités de transmission synaptique étaient conservées chez les souris L7-PKCI. Ainsi, l'activité de l'hippocampe n'est pas affectée par la surexpression du gène L7-PKCI, sa participation lors de tâches de navigation spatiales sera donc intacte.

4.1.3. Les capacités basiques motrices, d'équilibre et d'anxiété des souris L7-PKCI

La mutation des souris L7-PKCI n'engendre pas de déficits des capacités motrices, d'équilibre ou d'anxiété. Ces propriétés ont été étudiées tout d'abord par DeZeeuw et coll. qui ont montré que le gain du VOR et le réflexe optocinétique étaient identiques chez les souris L7-PKCI et les souris témoins en conditions naturelles (1998).

Nous avons étudié les performances motrices, d'anxiété et d'équilibre de l'animal en les soumettant à une série de tests issus du protocole d'analyse comportemental SHIRPA (Rogers et coll., 1997). Ces observations permettent de déceler d'éventuelles différences de comportement d'ordre général (mobilité, signes d'activité ou d'anxiété anormaux, etc.) de caractéristiques physiques (présence de moustache, piloérection, etc.) ou encore de réflexes sensori-moteurs (réponse aux stimulations des moustaches, des oreilles, des yeux, etc.) entre les souris transgéniques et les souris témoins. Ceci permet de s'assurer que ces types d'anomalies comportementales ne peuvent pas interférer avec les tests comportementaux ultérieurs de navigation. Pour évaluer l'activité locomotrice des souris, nous avons utilisé un test spécifique (Cyclotron) consistant à placer les animaux dans une coursive circulaire de 20 cm de diamètre dans laquelle étaient placés des détecteurs photoélectriques. Chaque souris était laissée quinze minutes dans le cyclotron où elle était libre de se déplacer. Ce dispositif permet, en comptabilisant le nombre de passages devant les détecteurs, d'estimer l'activité locomotrice des souris témoins et L7-PKCI.

Pour évaluer l'anxiété des souris, nous avons utilisé le labyrinthe en croix surélevé qui a été validé pharmacologiquement par Pellow et coll. (1985). Il était surélevé de 1 mètre de hauteur par rapport au sol et surmonté d'une caméra vidéo. Il comporte deux bras « ouverts » (sans parois) et deux bras « fermés » (avec parois). Sachant que les souris ont tendance à naturellement se réfugier dans des endroits non exposés, on peut estimer l'anxiété d'une souris en mesurant le temps passé dans les différents bras. Les souris étaient placées au début de chaque essai au centre du labyrinthe et laissées libres d'explorer celui-ci pendant une durée de 5 minutes. Un expérimentateur était en dehors de la pièce expérimentale et observait les souris par l'intermédiaire de la caméra. Le labyrinthe était nettoyé à l'alcool entre chaque essai. Ceci pour éviter tous stimuli olfactifs ou visuels susceptibles de perturber le comportement d'exploration de la souris.

Les observations d'ordre général ne montraient pas d'anomalies comportementales entre les souris témoins et les souris L7-PKCI. Les caractéristiques physiques des souris transgéniques que nous avons observées n'étaient pas distinguables de celles des souris témoins et toutes leurs capacités sensorielles semblaient fonctionnelles (réflexes sensori-moteurs conservés). Enfin, les observations comportementales des animaux d'ordre général dans leur cage d'élevage ne montraient pas de signes d'anxiété (immobilisation, défécation trop fréquente, etc.) ou de comportements anormaux (léchage excessif, saut convulsif, etc.). Les résultats obtenus avec les tests automatisés d'activité locomotrice et du labyrinthe en croix surélevé allaient dans le même sens. Les souris transgéniques ne montraient pas de différence d'activité motrice significative avec les souris témoins, elles passaient sous les photodétecteurs respectivement 394 ± 64 et 494 ± 85 fois (ANOVA, P=0,36). De même, le test du labyrinthe en croix surélevé montrait que le temps passé par les souris transgéniques dans les bras ouverts n'était pas significativement différent du temps passé par les souris témoins. Ces résultats ainsi que tous les résultats du protocole SHIRPA sont relatés dans notre première publication (voir « supplementary table 1, p.114).

4.2. Influence de la DLT cérébelleuse post-synaptique des fibres parallèles dans les composantes déclarative et procédurale de la cognition spatiale

4.2.1. Problématique

La navigation spatiale requiert les deux composantes déclarative et procédurale (voir § 1.2.1) pour :

- élaborer une représentation interne de l'environnement (composante déclarative) permettant à l'animal d'encoder les relations spatio-temporelles entre les indices de l'environnement (appelée « carte cognitive ») ;
- acquérir un comportement moteur adapté au contexte dans lequel la navigation est effectuée (composante procédurale) afin d'exécuter la trajectoire optimale (la plus directe) vers la position de l'endroit recherché.

Il a été montré que le cervelet était impliqué dans la cognition spatiale (voir § 3.3.3, pour revue Rondi-Reig et Burguière, 2005). L'étude de nombreux mutants cérébelleux a suggéré que la composante procédurale était plus particulièrement affectée lorsque le fonctionnement du cervelet était perturbé (Lalonde et Botez, 1986 ; Petrosini et coll., 1996 ; Rondi-Reig et coll., 2002).

Dans cette étude nous nous sommes plus particulièrement intéressés au rôle que pourrait avoir la DLT hétérosynaptique des FP-CP dans la cognition spatiale. Ce mécanisme de DLT pourrait être nécessaire pour des processus cognitifs réclamant le même couplage sensorimoteur que celui observé pendant des conditionnements moteurs classiques (Ito, 2001). Notre problématique était de déterminer si la DLT des FP-CP pouvait être un substrat cellulaire nécessaire pour l'acquisition des composantes déclarative et/ou procédurale de la cognition spatiale.

4.2.2. Expériences

Pour étudier les performances spatiales des souris L7-PKCI déficientes en DLT au niveau des cellules de Purkinje, nous avons utilisé deux dispositifs expérimentaux différents : la piscine de Morris (Morris *et al.,* 1984, voir § 1.2.4) et un nouveau labyrinthe aquatique, le « starmaze » dans sa version allocentrique (Rondi-Reig et coll., 2006; Figure 28).

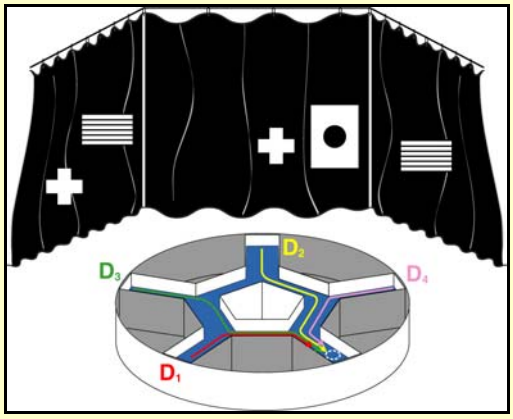


Figure 28 La version allocentrique du « starmaze »

Les animaux doivent retrouver une plate-forme dissimulée sous la surface de l'eau (cercle pointillé) et dont la position reste fixe tout au long de l'expérience. Ils partent aléatoirement depuis 4 points de départ situés à l'extrémité de chaque bras (D1, D2, D3 et D4). Pour localiser la plate-forme et s'y rendre directement quel que soit le départ, les animaux disposent d'indices visuels externes (symboles sur le rideau noir). Contrairement à la piscine de Morris, les trajectoires (flèches colorées) sont guidées par la présence des allées.

Dans les deux cas les rongeurs, qui nagent spontanément mais qui tentent de s'échapper du milieu aqueux, doivent retrouver une plate-forme immergée et invisible pour s'y réfugier. La plate-forme est dissimulée juste sous la surface de l'eau qui est rendue opaque par un colorant blanc non toxique et sa position reste inchangée durant l'ensemble des essais. Chaque jour, pendant une période d'une dizaine de jours, chaque animal réalise quatre essais. A chaque essai, le point de départ est choisi de manière aléatoire depuis quatre endroits différents de la piscine ou du labyrinthe. Dans ces deux protocoles, l'animal doit localiser la position de la plate-forme par rapport aux positions d'indices distaux présents dans la pièce expérimentale (demande déclarative). Contrairement à la piscine de Morris dans laquelle la trajectoire est libre, dans le « starmaze » la trajectoire est contrainte par des allées. Ainsi, la nécessité d'optimiser sa trajectoire (demande procédurale) est considérablement réduite dans le « starmaze » par rapport à la piscine de Morris puisque le nombre de trajectoires possibles est limité.

4.2.3. Résultats

Alors que les souris L7-PKCI n'avaient pas de déficits moteurs, nous avons montré qu'elles n'accomplissaient jamais la tâche de la piscine de Morris avec d'aussi bonnes performances que les souris témoins. Le temps nécessaire pour rejoindre la plate-forme était toujours plus élevé, ce qui n'était pas dû à un problème visuo-moteur ou de vitesse de nage. Nous avons développé un programme d'analyse pour estimer la qualité de la trajectoire mise en place tout au long de la navigation grâce à des paramètres spécifiques tels que: (*i*) la distance moyenne entre la souris et la plate-forme ou (*ii*) l'angle entre la direction de la tête de la souris et la direction idéale vers la plate-forme. La comparaison de ces paramètres entre les deux groupes de souris (L7-PKCI et contrôles) nous a permis de montrer deux résultats majeurs quant à la performance des souris L7-PKCI dans des tâches de navigation : (*i*) La capacité à se localiser dans l'espace était préservée chez ces souris L7-PKCI. (*ii*) En revanche, nous avons montré que les souris L7-PKCI présentaient une mauvaise optimisation de leur trajectoire. Ces résultats ont été confirmés par le fait que nous n'avons pas trouvé de déficit pendant la tâche du « starmaze » qui nécessitait les mêmes capacités de localisation que la piscine de Morris mais ne demandait pas d'optimisation de la trajectoire.

4.2.4. Discussion

Ces résultats suggèrent que le déficit observé chez les souris L7-PKCI résulte d'un problème d'adaptation de la réponse motrice pendant l'exécution de la tâche de navigation plutôt que de la mise en place d'une représentation spatiale. Nous proposons que la DLT cérébelleuse pourrait être un mécanisme crucial pour le couplage entre le contexte spatial et la réponse motrice nécessaire pour la réalisation d'une trajectoire efficace. Nous proposons dans notre discussion un modèle adapté de la théorie de Ito (1993) dans lequel la DLT permettrait de minimiser l'erreur résultant de la comparaison entre l'action désirée et l'action effectuée. Dans notre modèle, l'absence de DLT cérébelleuse pourrait provoquer une accumulation d'erreurs de trajectoires non corrigées pendant l'exécution du mouvement qui serait la cause du déficit observé pendant une navigation complexe en piscine de Morris.

BRIEF COMMUNICATIONS

nature neuroscience

© 2005 Nature Publishing Group http://www.nature.com/natureneuroscience

Spatial navigation impairment in mice lacking cerebellar LTD: a motor adaptation deficit?

Eric Burguière[1], Angelo Arleo[1,4], Mohammad R Hojjati[2,3], Ype Elgersma[2], Chris I De Zeeuw[2], Alain Berthoz[1] & Laure Rondi-Reig[1]

L7-PKCI transgenic mice, which lack parallel fiber–Purkinje cell long-term depression (LTD), were tested with two different mazes to dissociate the relative importance of declarative and procedural components of spatial navigation. We show that L7-PKCI mice are deficient in acquisition of an adapted goal-oriented behavior, part of the procedural component of the task. This supports the hypothesis that cerebellar LTD may subserve a general sensorimotor adaptation process shared by motor and spatial learning functions.

Spatial navigation offers a suitable framework to study the ability of animals to adapt their behavior to a specific context, defined here as the combination of the multimodal information sensed by the animal and its internal state at a specific time. Spatial navigation requires at least two complementary processes: (i) the development of a spatial representation of the environment (declarative component), enabling the animal to encode the spatiotemporal relationships among environmental cues or events, and (ii) the acquisition of a motor behavior adapted to the context in which navigation takes place (procedural component), permitting the execution of optimal (direct) trajectories toward rewarding locations[1]. Testing of several cerebellar animal models in spatial navigation tasks[2] (**Supplementary Note**) has suggested that the cerebellum has a role in mediating the procedural component of spatial navigation. In this study, we focused on the cellular mechanisms subserving the contribution of the cerebellum in spatial learning. Our working hypothesis is that cerebellar LTD that occurs at the parallel fiber–Purkinje cell synapses and is required for the acquisition of classical conditioning tasks[3] may also be necessary for the acquisition of efficient trajectories toward a spatial goal through a basic and common process of sensorimotor adaptation.

We used the L7-PKCI transgenic mice model[4], which allows specific inactivation of parallel fiber–Purkinje cell LTD, to investigate the potential role of this cellular mechanism during spatial navigation (**Supplementary Methods**; all experiments were performed in compliance with European Union Council animal ethics guidelines). L7-PKCI mutants are known to have intact motor capabilities and normal electrophysiological properties of Purkinje cells[5,6] (**Supplementary Note**). Likewise, we did not observe any abnormalities in the sensorimotor reflexes, physical characteristics or general behavior of L7-PKCI mice (**Supplementary Table 1**). Hippocampal functions (synaptic transmission and plasticity), known to be essential for navigation tasks, were normal in L7-PKCI mice (**Supplementary Fig. 1**).

In order to dissociate the relative importance of the declarative and procedural components of navigation, we used two different behavioral tasks: the Morris water maze and a new task called the 'starmaze' (**Fig. 1**). In both cases, the animal has to find a fixed hidden platform from random departure locations, which requires the declarative capability to learn a spatial representation of the environment. Yet, in contrast to the Morris water maze task, the starmaze allows the animal to swim only within alleys guiding its movement. This helps the animal to execute goal-directed trajectories effectively, and reduces the procedural demand of the task.

To compare the navigation performances of L7-PKCI mice ($n = 14$) and their control littermates ($n = 15$) when solving the hidden-platform version of the Morris water maze, we used three standard parameters: (i) the mean escape latency, which measures the time the animal takes to reach the target and estimates its ability to learn the navigation task; (ii) the search score, which describes the goal-oriented trajectory quantitatively[7], and (iii) circling behavior, defined as the time spent in a 10-cm annulus near the wall of the pool, already interpreted as a deficit in the procedural component of the spatial task[8].

Both the mean escape latency and the search score of L7-PKCI mice were significantly higher than those in wild-type mice (ANOVA, $F_{1,27} = 14.2$, $P < 0.001$; and ANOVA, $F_{1,27} = 19.3$, $P < 0.001$; **Fig. 2a**). The

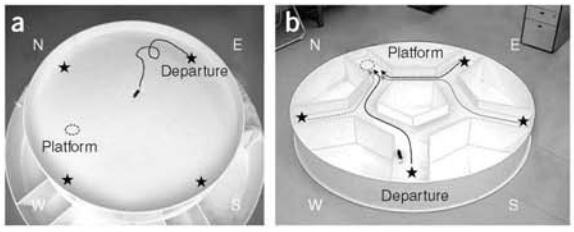


Figure 1 Comparison of two spatial navigation tasks. Both the Morris water maze (**a**) and the allocentric version of the starmaze task (**b**) require mice to find an escape platform (dashed circle) submerged under opaque water. To locate the platform efficiently, animals have to use the configuration of cues located outside the apparatus. In both tasks, animals are trained to reach the platform from four randomly selected departure points (black stars). Similar to the Morris water maze, solving the starmaze task implies spatial learning capabilities. In contrast, in the starmaze, animals are constrained to swim within alleys that guide their movements, which reduces the possible deviations from an ideal trajectory.

[1]Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, UMR CNRS 7152, 11 place Marcelin Berthelot, Collège de France, 75005 Paris, France. [2]Department of Neuroscience, Erasmus MC, 3000 DR, Rotterdam, The Netherlands. [3]Department of Physiology, Shahrekord University of Medical Sciences, Iran. [4]Present address: Neuroscience Group, Sony Computer Science Laboratory, 6 rue Amyot, 75005 Paris, France. Correspondence should be addressed to L.R.-R. (laure.rondi-reig@college-de-france.fr).

Received 27 June; accepted 3 August; published online 28 August 2005; doi:10.1038/nn1532

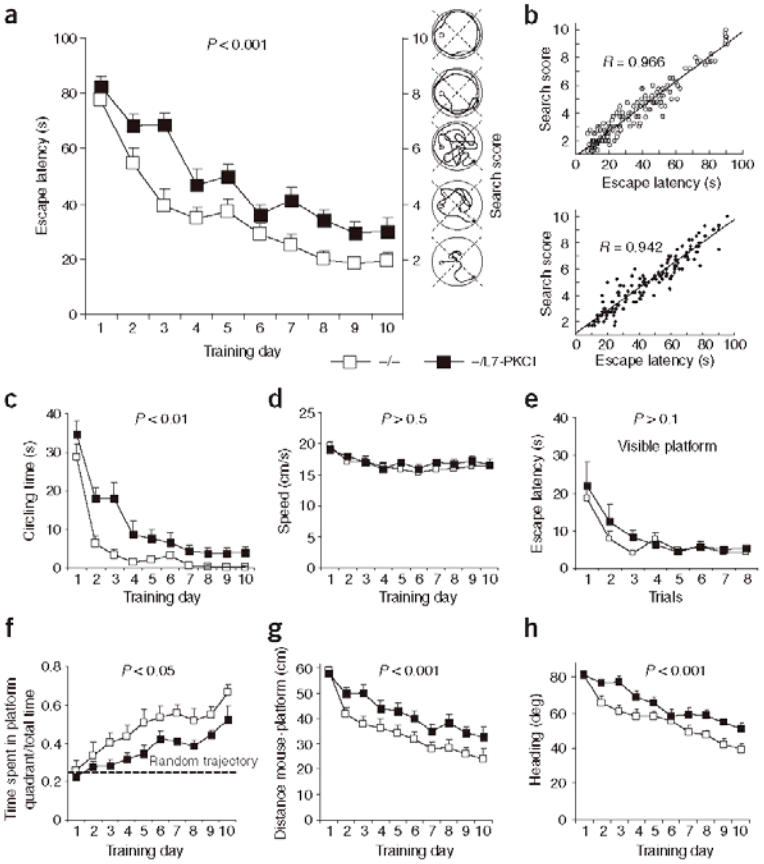


Figure 2 Inactivation of LTD in L7-PKCI mice affected their performance in the Morris water maze task. (**a**) The mean escape latencies of controls and mutants (open and filled squares, respectively) were similar at the beginning of training (day 1). However, controls improved their performance significantly better than mutants over time. The behavioral patterns corresponding to the search scores are illustrated by the cartoon trajectories on the right side: the lower the score, the better the searching behavior. The search scores of L7-PKCI mice were significantly higher than those of control animals. (**b**) The search scores and the escape latencies were highly correlated for both control (top) and mutant (bottom) mice, suggesting that the longer time-to-goal needed by L7-PKCI mice was due to non-optimal searching trajectories. (**c**) L7-PKCI mutants showed a significantly larger amount of circling behavior over training, which has been interpreted as a deficit in the procedural component of navigation[7]. (**d**) The mean swimming speeds of controls and mutants remained comparable over the entire training period. (**e**) Mutants are not impaired when solving the visible platform version of the Morris water maze (that is, the visual guidance navigation task). (**f**) The mean ratio of the time spent within the target quadrant to the total duration of the trial of both controls and mutants increased significantly above the random trajectory level during training. However, controls improved their ratio significantly better than L7-PKCI mice. (**g**) The mouse-platform distance parameter demonstrated that mutants followed significantly longer trajectories than controls. (**h**) The mean angular deviation between ideal and actual trajectory showed that mutants had a deficit in maintaining their body locomotion oriented toward the platform during navigation.

escape latency measure and the search score method were highly correlated for both groups of animals ($R = 0.966$, $P < 0.001$, and $R = 0.942$, $P < 0.001$, for wild-type mice and mutants, respectively; **Fig. 2b**). The circling times of the LTD-deficient mutants were also significantly longer than those of wild types (ANOVA, $F_{1,27} = 11.6$, $P < 0.01$; **Fig. 2c**). These results showed that L7-PKCI mice were impaired in solving the Morris water maze task. This spatial navigation impairment was due neither to a deficit in swimming speed (ANOVA, $F_{1,27} = 0.46$, $P > 0.5$; **Fig. 2d**) nor to a deficit in visual guidance abilities (ANOVA, $F_{1,27} = 1.2$, $P > 0.1$; **Fig. 2e**).

The ratio between the time spent in the target quadrant and the duration of the trial provides an estimate of the ability of an animal to locate the platform. Both groups of mice spent significantly more time in the target quadrant than in any other quadrant (ANOVA, $F_{1,9} = 15$, $P < 0.0001$), which suggested that both control and L7-PKCI mice were able to acquire a memory of the localization of the platform. However, an inter-group comparison of this ratio as a function of learning showed that L7-PKCI mice spent significantly less time than controls within the target quadrant (ANOVA, $F_{1,27} = 5.1$, $P < 0.05$; **Fig. 2f**). To investigate this difference and to assess the accuracy of the mice's goal-oriented behavior during learning, we calculated the average mouse-to-platform distance during a trial for both control and L7-PKCI mice (**Fig. 2g**). L7-PKCI mice showed a longer mean distance relative to the platform than control animals over the entire training period (ANOVA, $F_{1,27} = 16.6$, $P < 0.001$). This result indicated that the trajectories of L7-PKCI mice toward the platform were less direct than those used by control mice. This issue was further investigated by computing the ongoing egocentric angle ($\phi(t) \in [0°, 180°]$) between the optimal direction towards the target and the actual motion direction of the animal. The larger the angle ϕ, the bigger the

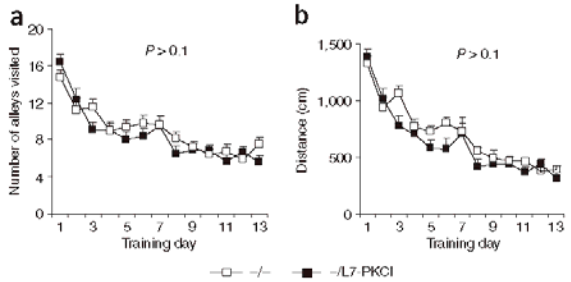


Figure 3 L7-PKCI mutants were not impaired in solving the allocentric version of the starmaze task. (**a**) The mean number of alleys visited during a trial was not significantly different between control and mutant mice. (**b**) The distance swum to reach the target was not significantly different between the two groups.

© 2005 Nature Publishing Group http://www.nature.com/natureneuroscience

deviation between the ideal goal-directed trajectory and the actual trajectory. Both groups significantly decreased their mean angular deviation from the ideal trajectory over training (ANOVA, $F_{1,9} = 29.4$, $P < 0.0001$; **Fig. 2h**). However, L7-PKCI mice showed significantly higher deviations than control mice (ANOVA, $F_{1,27} = 14.9$, $P < 0.001$). The statistical correlation between the mean angular deviation measure and the search score parameter was significant for both wild-type mice and mutants ($R = 0.871$, $P < 0.001$, and $R = 0.839$, $P < 0.001$, respectively).

The results obtained with the Morris water maze may suggest that L7-PKCI mice could learn to locate the platform (declarative component) but that they executed non-optimal goal-directed trajectories (procedural component; see **Supplementary Fig. 2** for a qualitative comparison between the searching behavior of controls and mutants over training). To test this hypothesis, we used a task requiring declarative capabilities but with a lower procedural demand than the Morris water maze: the allocentric starmaze task (**Supplementary Methods**). This task, similar to the Morris water maze, has been shown to depend on intact hippocampal function (L. Rondi-Reig *et al.*, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 329.2, 2004). To assess the ability of mice to learn the starmaze task, we observed the number of visited alleys and the mean distance swum before finding the platform. Over time, both L7-PKCI mice ($n = 15$) and control mice ($n = 11$) significantly improved their ability to reach the platform quickly (ANOVA, $F_{1,24} = 7.45$, $P < 0.0001$). No statistical difference was observed between the two groups in the number of visited alleys (ANOVA, $F_{1,24} = 0.64$, $P > 0.1$, **Fig. 3a**) or the mean distance swum to reach the platform (ANOVA, $F_{1,24} = 2.56$, $P > 0.1$, **Fig. 3b**; see **Supplementary Fig. 3** for a qualitative representation of the similar behavior of controls and mutants).

The results obtained with the starmaze strengthened our hypothesis that the declarative component was not affected in L7-PKCI mice. The absence of a deficit when the trajectory was guided corroborated the results obtained with the Morris water maze, which suggested that L7-PKCI mice were unable to adapt their goal-oriented behavior effectively.

The parallel fiber–Purkinje cell LTD mechanism is likely to constitute a core process underlying cerebellar learning, and it has been proposed to contribute to both motor and cognitive learning[9]. It has been demonstrated that L7-PKCI mutants have response deficits in both adaptation of the vestibulo-ocular reflex[4] and eyelid conditioning tasks[10]. In addition, cerebellar LTD seems most prominently involved in rapid learning of well-timed movements with specific amplitudes. Our results corroborate previous spatial navigation studies with other cerebellar models[8,11] and suggest that parallel fiber–Purkinje cell LTD participates in the procedural component of navigation (**Supplementary Note**).

How could the same cellular mechanism (that is, parallel fiber–Purkinje cell LTD) be involved in motor learning as well as more cognitive processes such as spatial learning? Several cognitive processes can be considered on the basis of the same sensorimotor coupling scheme observed in classical motor learning[12]. Spatial navigation requires a linkage between the spatial context (including sensory inputs and internal state information) and the explorative response (motor output) characterized by the animal's trajectory. Although the spatial context may be conveyed by the mossy fiber–granule cell–parallel fiber pathway relaying information from the pontine nuclei[13], errors in the explorative response may be mediated by the climbing fiber signals that originate from the olivary subnuclei that are innervated by descending projections from the mesodiencephalic junction and cerebral cortex[14]. As induction of parallel fiber–Purkinje cell LTD requires conjunctive activation of the parallel fiber and climbing fiber pathways, this form of synaptic plasticity could be responsible for the establishment of this linkage[12]. Thus, the cerebellum may mediate a general learning function to create a context-response linkage adapted to the task[15]. During spatial learning, the subject could establish an appropriate context-response coupling resulting in effective motor behavior (for example, in the execution of optimal trajectories to the target). At the cerebellar level, procedural learning may result from a classical control learning scheme in which the feedback loop allows the system to converge towards an adapted context-motor linkage (**Supplementary Fig. 4**). The absence of parallel fiber–Purkinje cell LTD in L7-PKCI mice could result in an accumulation of errors over time (that is, during the execution of a goal-directed trajectory) due to the absence of continuous context-dependent corrections of the motor signals. From a behavioral point of view, the accumulation of these errors would lead to a drift during unconstrained (not guided) navigation as in the Morris water maze task, but it would be irrelevant in the starmaze task owing to the reduced number of possible goal-directed trajectories.

Note: Supplementary information is available on the Nature Neuroscience website.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank M. Rutteman, V. Gautheron and F. Maloumian for technical support. L.R.-R. is supported by the Action Concertée Initiative 'Neurosciences intégratives et computationnelles' (NIC 0083), the Institut Fédératif de Recherche 52 'Transduction du signal: molécules à action centrale et périphérique', and the 'Groupement d'Intérêt Scientifique Longévité' (grant L0201). A.B. is supported by the Laboratoire Européen des Neurosciences de l'Action (LENA). C.I.D.Z. is supported by Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, the European Economic Community and Neuro-Bsik.

COMPETING INTERESTS STATEMENT

The authors declare that they have no competing financial interests.

Published online at http://www.nature.com/natureneuroscience/
Reprints and permissions information is available online at http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/

1. Schenk, F. & Morris, R.G. *Exp. Brain Res.* **58**, 11–28 (1985).
2. Rondi-Reig, L. & Burguiere, E. *Prog. Brain Res.* **148**, 199–212 (2005).
3. Thompson, R.F. *et al. Int. Rev. Neurobiol.* **41**, 151–189 (1997).
4. De Zeeuw, C.I. *et al. Neuron* **20**, 495–508 (1998).
5. Goossens, H.H. *et al. Eur. J. Neurosci.* **19**, 687–697 (2004).
6. Goossens, J. *et al. J. Neurosci.* **21**, 5813–5823 (2001).
7. Petrosini, L., Molinari, M. & Dell'Anna, M.E. *Eur. J. Neurosci.* **8**, 1882–1896 (1996).
8. Leggio, M.G. *et al. Exp. Brain Res.* **127**, 1–11 (1999).
9. Ito, M. *Physiol. Rev.* **81**, 1143–1195 (2001).
10. Koekkoek, S.K. *et al. Science* **301**, 1736–1739 (2003).
11. Martin, L.A., Goldowitz, D. & Mittleman, G. *Eur. J. Neurosci.* **18**, 2002–2010 (2003).
12. Ito, M. *Rev. Neurol. (Paris)* **149**, 596–599 (1993).
13. Thach, W.T., Goodkin, H.P. & Keating, J.G. *Annu. Rev. Neurosci.* **15**, 403–442 (1992).
14. De Zeeuw, C.I. *et al. Trends Neurosci.* **21**, 391–400 (1998).
15. Thach, W.T. *Int. Rev. Neurobiol.* **41**, 599–611 (1997).

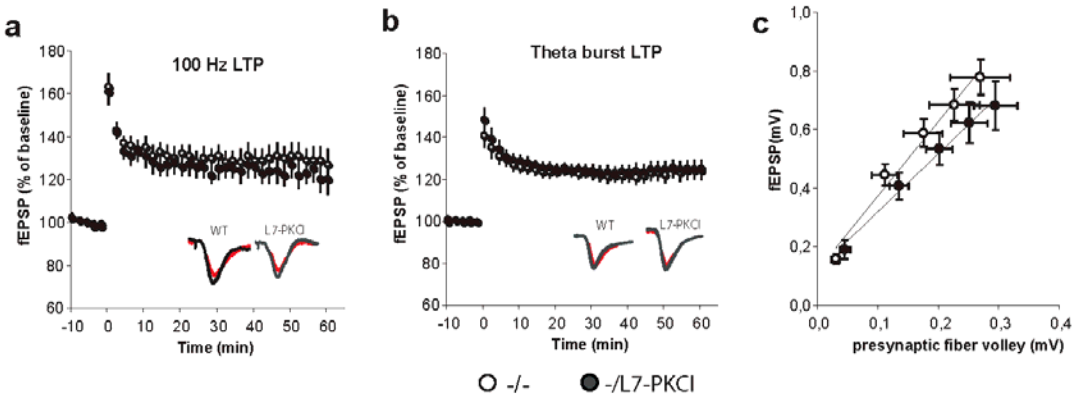
© 2005 Nature Publishing Group http://www.nature.com/natureneuroscience

Supplementary Table 1

Sensorimotor reflexes	Mutants	Controls	**Physical characteristics**	Mutants	Controls
Cage movement	15/15	14/14	Presence of whiskers	15/15	14/14
Whisker response	15/15	14/14	Palpebral closure	0/15	0/14
Eyeblink	15/15	14/14	Piloerection	0/15	0/14
Ear twitch	15/15	14/14	Body weight (g)	26.6 +/- 0.3	26.4 +/- 0.9
General behavior observations			**Equilibrium and motor abilities**		
Wild running	0/15	0/14	Hanging test (sec)	44.4 +/- 8.6	50.7 +/- 12.6
Freezing	0/15	0/14	Static rotarod (sec)	18.3 +/- 3.2	15.7 +/- 3.2
Licking	12/15	13/14	Unstable platform (sl/min)	0.76 +/- 0.15	0.97 +/- 0.12
Jumping	0/15	0/14	Hole board (st/min)	1.8 +/- 0.5	2.6 +/- 0.3
Defecation	3/15	4/14			
Urination	2/15	3/14	**Anxiety**		
Sniffing	15/15	14/14	Time in the open arms (%)	16.0 +/- 2.2	13.1 +/- 2.0
Rearing	15/15	14/14	Number of entrances in the open arms (%)	34.2 +/- 3.0	31.2 +/- 3.0
Move around entire cage	15/15	14/14			

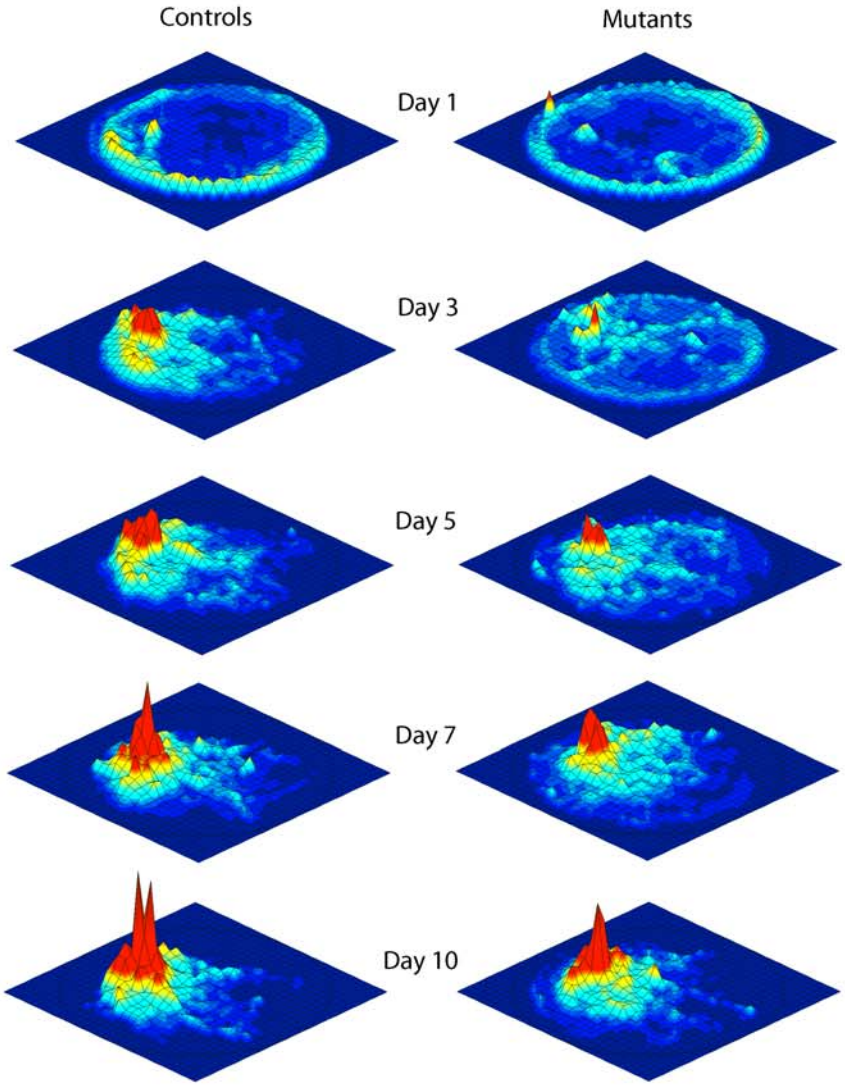
General appearance and motor abilities of mice.
No abnormalities were observed in the sensory-motor reflexes, physical characteristics, and general behavior of L7-PKCI mice. Importantly, balance and motor ability tests including unstable platform and hanging tests showed no statistical difference between mutants ($n = 14$) and controls ($n = 15$) (unpaired T-test, $P > 0.05$). Similarly, the anxiety test did not reveal any statistical difference (unpaired T-test, $P > 0.05$) between mutants and control mice.
Abbreviations: sl for slip and st for stumble.

Supplementary Figure 1



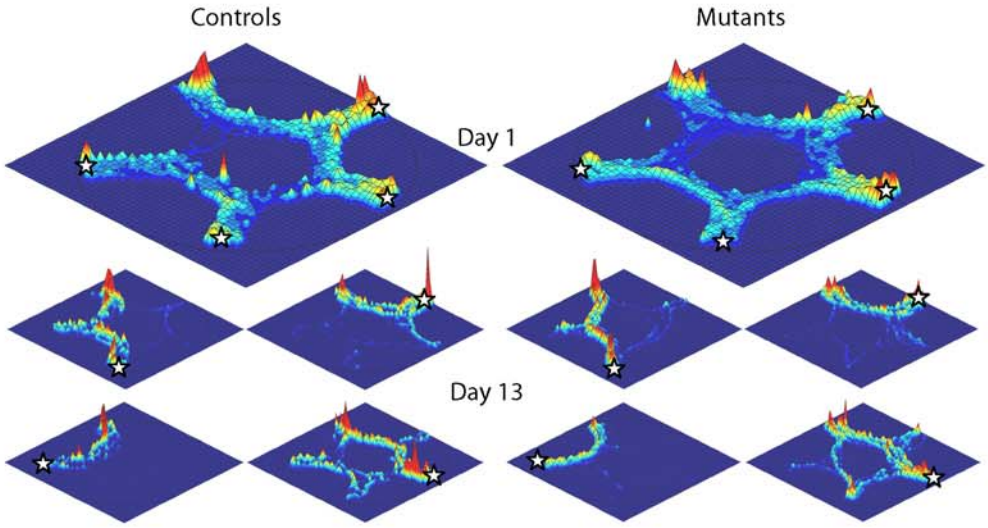
Hippocampal functions are not impaired in L7-PKCI.
Although the L7/PCP2 promoter restricts the expression of the PKCI transgene to Purkinje cells, it was conceivable that the unidentified integration site of the transgene may affect the expression of genes required for hippocampal plasticity and function. We directly assessed hippocampal plasticity by examining long-term potentiation (LTP) at the Schaffer collateral-CA1 synapse in acute hippocampal slices. We focused on the Schaffer collateral pathway because many previous studies have demonstrated that LTP at this synapse is crucial for learning contextual and spatial information. **(a)** LTP was first induced using a commonly used 100 Hz stimulation protocol. We found no significant differences between LTP induced in wild-type (WT) mice as compared to PKCI littermate mice (WT: 11 slices, 4 mice; PKCI: 17 slices, 5 mice; ANOVA $F_{1,26} = 0.65$, $P = 0.42$). **(b)** We then assessed the level of LTP induction using five theta-burst stimulation (TBS), which mimics the in vivo activity of hippocampal neurons during exploratory behavior and might be more sensitive to reveal changes in plasticity. Again, LTP in control mice was indistinguishable from LTP in PKCI mice (WT: 12 slices, 4 mice: PKCI: 13 slices, 5 mice; ANOVA $F_{1,23} = 0.01$, $P = 0.93$). At the bottom of **(a, b)**, representative traces are shown at baseline (red line) and at 60 min after LTP induction (black line) (left, WT; right, PKCI). **(c)** Finally, also synaptic transmission was not significantly different between mutants and controls (WT: 17 slices, 4 mice; PKCI: 18 slices, 5 mice; presynaptic fiber volley: $F_{4,132} = 0.04$, $P = 0.99$; postsynaptic fEPSP: $F_{4,132} = 1.21$, $P = 0.31$). Plots show the fEPSP as a function of the evoked presynaptic fiber volley, at 20, 40, 60, 80, 100 µA stimulation. The line represents the calculated trend line.

Supplementary Figure 2



Three-dimensional diagrams of the mean time spent by control and mutant mice at each location of the maze at different training phases.
Qualitative representations of the time (z axis) spent on average by the two groups of animals in the different areas of the pool (x-y axes) at different learning phases (days 1, 3, 5, 7 and 10). Spatial locations were sampled by means of a grid of resolution 30 x 30 (each grid cell is about 5 x 5 cm). The value associated to each grid cell was obtained by normalizing the time spent in the cell region with respect to the duration of each trial, then averaging over all day trials and over all the animals of a group.
These three-dimensional plots show that, when solving the Morris water maze task, mutant mice had larger searching zones than control animals during the whole learning period.

Supplementary Figure 3



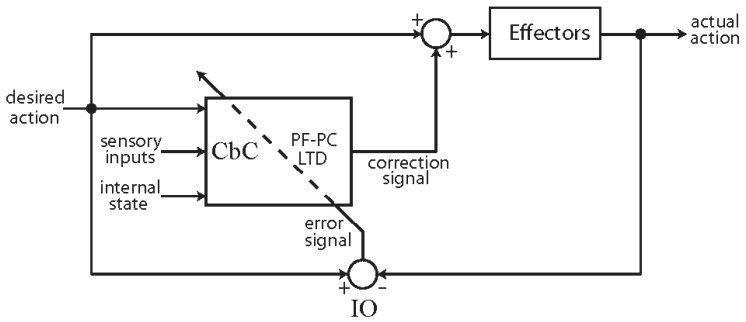
Three-dimensional diagrams showing the mean time spent by the two groups of animals at each location of the Starmaze at the beginning (day 1) and at the end (day 13) of training.

The white stars indicate the departure positions. Spatial locations were sampled by means of a grid of resolution 50 x 50 (each grid cell is 4 x 4 cm). The value associated to each grid cell was obtained by normalizing the time spent in the cell region with respect to the duration of each trial, and subsequently averaging over all day trials and over all the animals of a group.

On day 1, both groups of mice visited the different alleys of the maze regardless of the starting position (**top left and top right**). No direct trajectory from the departure point to the platform was observed. After 13 days of training, control mice learned to swim directly from each of the departure points to the platform (**bottom left**). Similarly, L7-PKCI mice learned to find the location of the platform through direct pathways from each of the four departure points (**bottom right**).

These plots confirmed that control and mutant mice had a comparable behavior when solving the Starmaze task.

Supplementary Figure 4



Abstract model describing the error-based cerebellar learning hypothesis (adapted from Ito, M. New concepts in cerebellar function. *Rev. Neurol. (Paris)* **149, 596-599 (1993)).**
This theoretical model can be applied to study the process of sensory-response adaptation underlying both basic motor learning and higher cognitive learning. Contextual information (i.e., multimodal sensory signals, animal's internal state, and desired action) enters the cerebellar cortex (CbC) via the mossy fiber – granule cell – parallel fiber pathway. The inferior olive (IO) generates an error signal based on the discrepancy between desired and actual action, and conveys this information to the cerebellum via the climbing fibers. The convergence of both contextual and error signals at precise timing can induce Long-Term synaptic Depression (LTD) at the parallel fiber – Purkinje cell (PF-PC) synapses. This learning process can lead to the acquisition of the optimal sensory-response linkage and, then, it allows the cerebellum to compensate for the error dynamically. In the case of spatial navigation, this can result in the optimization of the goal-directed trajectory performed by the animal. Specific inactivation of the PF-PC LTD mechanism would impair cerebellar learning and disrupt the correction signal. This would result in non-optimal spatial behavior due to cumulative error over time.

SUPPLEMENTARY METHODS

Experimental subjects

Heterozygous transgenic L7-PKCI (-/L7-PKCI) mice and their wild-type (-/-) littermates were used for this study. In the L7-PKCI mouse, the pseudosubstrate PKC inhibitor, PKCI, is selectively expressed in Purkinje cells under the control of the pcp-2 (L7) gene promoter[1]. All animals were bred in a C57BL/6 mouse strain background and were housed in standard conditions (12h light/12h dark, water and food *ad libitum*). Both control and transgenic L7-PKCI mice underwent experiments between 3.5 to 6 months. All the behavioral analyses were performed blind with respect to the genotype of the mice. All experiments were performed in compliance with the European ethical animal committee.

Behavioral experiments

According to the S.H.I.R.P.A. protocol for comprehensive phenotype assessment[2], all animals were tested by a series of experiments run sequentially. The first screen was a set of behavioral tests concerning general appearance and neurological reflexes. The second screen aimed to detect eventual motor, equilibrium or anxiety differences between control and mutant mice. The third screen assessed their spatial navigation abilities. We tested 14 mutants and 15 controls for the Morris water maze task, and 15 mutants and 11 controls underwent the starmaze task.

General appearance and neurological reflexes

Animals were tested for gross abnormalities that could interfere with their behavior in the navigation tasks. General appearance was evaluated by observing the presence of whiskers, the absence of palpebral closure and pilo-erection. Body weight was recorded. Each mouse was then placed for three minutes in an unfamiliar standard mouse cage for observation of any abnormal spontaneous behavior. Examples of aberrant actions include wild running, abnormal jumping or grooming, and frozen immobility. Three neurological reflexes were studied according to established protocols[3]. Approaching the eye and touching the ear with the tip of a clean cotton swab tested the eyeblink reflex and the ear twitch reflex, respectively. The whisker-orienting reflex was tested by lightly brushing the whiskers of a freely moving animal with a small paintbrush.

Basic motor skills

A series of tests was carried out in order to compare control and L7-PKCI transgenic mice in terms of motor and equilibrium abilities.

Muscle strength was tested by hanging the mouse by its two anterior paws on a rod (25 cm long, 0.3 cm in diameter) located 1 m above a thick carpet to cushion falls. The time the animal hung on a wire without falling was recorded[4].

To quantify dynamic balance, we used the rotarod apparatus in a fixed position. The rotarod apparatus consists of a wooden horizontal rod 3 cm in diameter and 50 cm long. The animal was placed at the middle of the non rotating rod, its body axis perpendicular to the rod longitudinal axis. The time the animal remained on the rod was recorded. Each trial ended either when the animal fell or after 180 s (in accordance with the rotarod protocol). This test measures the *dynamic* balance because the animal can anticipate and even prevent any fall[4]. We used an unsteady platform[5] to quantify *static* balance. Mice had to remain still on a narrow unsteady elevated platform, which could tilt by 30° in every direction. The slip frequency on the board was calculated for three trials per animal.

To assess both exploratory behavior and motor coordination, a hole-board was designed[4] by deriving it from the one used by[6] with cerebellar mutant mice. It consists of an experimental box (35 x 35 x 25 cm), with a raised (2 cm) platform in which 36 holes (2 cm in diameter, arranged in a 6 x 6 array) have been drilled. The mouse was placed in the middle of the platform and its behavior was video-recorded. Walking time and number of stumbles were counted. To control the possibility that mice stumbled more often simply because they were more active on the hole-board, the number of stumbles per minute of walking time was calculated. This stumble frequency was considered as a measure of motor coordination[7].

Anxiety test

The classical elevated "+" maze[8] was employed for this test. It is a cross-shaped maze with two high-walled arms and two wall-less arms. Each arm is 24 cm long and 8 cm wide. Walls are 20 cm high. The whole apparatus was elevated 1 m above the floor. Previous studies have shown that anxious mice spend more time in the walled arms rather than in the open ones. Anxiolytic treatment significantly increases the number of entries in open arms, whereas anxiogen reduces it[9]. We measured the percentage of number of entries and the percentage of time spent by

the animals in the open arms. An entry was considered effective when the animal placed its four paws in the arm. The test lasted 5 min.

Navigation tasks

Two different apparatus were employed for the navigation tasks: the Morris water maze[10] and the allocentric version of the Starmaze task (L. Rondi-Reig *et al.*, Soc. Neurosci. Abstr., 329.2, 2004) (**Fig. 1**).

The Morris water maze task.

Mice were trained in a circular water tank (150 cm in diameter, 40 cm high) to find an escape platform (10 cm of diameter) hidden 1 cm below the surface of the water at a fixed location (**Fig. 1a**, NW quadrant). The pool contained water (21 °C) made opaque by the addition of an inert and nontoxic product (Accusan OP 301). Both the pool and the surrounding distal cues were kept fixed during all experiments. Each mouse underwent one training session per day consisting of four trials. The starting position (North, East, West, or South) was randomly selected with each quadrant sampled once a day. At the beginning of each trial, the mouse was released at the starting point (black stars in **Fig. 1a**) and made facing the inner wall. Then, it was given a maximum of 90 s to locate and climb onto the escape platform. If the mouse was unable to find the platform within the 90 s period, it was taken to the platform by the experimenter. In either case, the mouse was allowed to remain on the platform for 30 s. Animals received 40 training trials over 10 days.

The measured parameters were: *(i)* the average time necessary to reach the platform (i.e., mean escape latency); *(ii)* the search score[11]; *(iii)* the average speed; *(iv)* the amount of circling (i.e., the time spent in a 10 cm annulus near the wall of the pool); *(v)* the mean distance of the mouse relative to the platform, averaged over trials as well as over the entire training period; *(vi)* the ratio between the time spent in the target quadrant (i.e., the quadrant containing the platform) and the duration of the trial; *(vii)* the "mean angular deviation" (i.e., the angle between the optimal direction towards the target and the actual motion direction of the animal). For each trial, we computed the mean deviation $\overline{\phi_i} = \langle \phi(t) \rangle_{t\in[0,T_i]}$, where i is the trial and T_i denotes the duration of the trial. Then, we averaged over all the trials performed in one day by all the subjects of the same group of animals.

After training, mice underwent the visible platform task. A proximal cue was placed on the top of the submerged platform, which was positioned at one of four possible locations (North, East, West, and South). To solve this task, animals had to learn that the proximal cue (beacon) indicated the location of the platform. The starting position of the animal was fixed and located at the center of the circular water tank. The test was performed during two consecutive days with four trials a day. The four possible locations of the platform were randomly sampled each day. The time needed by the mice to reach the platform was measured.

The allocentric (multiple departures) version of the Starmaze task.

The Starmaze is an aquatic maze with five alleys forming a central pentagonal ring with a side distance of 37 cm and five peripheral alleys radiating from this pentagonal ring (**Fig. 1b**). Each radial alley is 47 cm long and 25 cm wide. The entire maze (204 cm diameter) is filled with water that has been made opaque with an inert and nontoxic product (Accuscan OP 301). The maze was placed at a fixed location inside a large room (50 m^2) with fixed 3D extra-maze cues. We used a random-departure protocol (similar to that employed for the Morris water maze) lasting 13 days and forcing the animal to use an allocentric strategy to perform the task. The platform was always located at the end of alley 7. The mouse was placed at the end of a randomly selected radial arm not containing the platform (i.e. 1, 3, 5, and 9). Each mouse was given four trials per day, each trial corresponding to a different departure arm. If an animal was not able to find the platform within a 90 s period, it was taken to the platform by the experimenter. In either case, the animal was left for 30 s on the platform. The measured parameters were the distance traveled and the number of alleys visited by the animal in order to find the platform.

Electrophysiological recording

Sagittal hippocampal slices (400 µm) were placed in a submerged 4-chamber recording set-up and perfused continuously at a rate of 1.5 mL/min with artificial cerebrospinal fluid (ACSF) equilibrated with 95% O_2, 5% CO_2 at 30°C. ACSF contained (in mM) 120 NaCl, 3.5 KCl, 2.5 $CaCl_2$, 1.3 $MgSO_4$, 1.25 NaH_2PO_4, 26 $NaHCO_3$, 10 D-glucose. Extracellular recordings of field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) were made in CA1 stratum radiatum with Pt/Ir electrodes (FHC, Bowdoinham, ME). In all experiments, a bipolar Pt/Ir electrode was used to stimulate the Schaffer collateral/commissural afferents prodromically every minute. All stimulus

pulses were 100 µs in duration and one- (100 Hz) or two-thirds (theta burst LTP) of the maximum fEPSP, which was assessed first by an input-output curve. Average stimulation strength and baseline fEPSP were similar between genotypes for all of the experiments conducted. For LTP, statistical comparisons were made using the number of slices as sample size.

Data acqisition and statistical analysis

Data acquisition was performed by means of a video recording system and a tracking software. Data processing (e.g., the computation of the assessed parameters) was automated via a MATLAB batch program developed in our laboratory. Data were analyzed with the Statview 5.0 software by means of *T*-test and repeated measure analysis of variance (ANOVA). The significant threshold of tests was fixed at 5 % ($p<0.05$ was significant). All data are presented as mean ± S.E.M.

References

1. De Zeeuw, C. I. et al. *Neuron* **20**, 495-508 (1998).
2. Crawley, J. N. *Neuropeptides* **33**, 369-375 (1999).
3. Paylor, R. et al. *Learn. Mem.* **5**, 302-316 (1998).
4. Rondi-Reig, L. et al. *Neuroscience* **77**, 955-963 (1997).
5. Hilber, P., Lalonde, R., & Caston, J. *J. Neurosci. Methods* **88**, 201-205 (1999).
6. Guastavino, J. M. *Physiol Behav.* **32**, 225-228 (1984).
7. Rondi-Reig, L. & Mariani, J. *Brain Res. Bull.* **57**, 85-91 (2002).
8. Pellow, S. et al. *J. Neurosci. Methods* **14**149-167 (1985).
9. Lister, R. G. *Psychopharmacology (Berl)* **92**, 180-185 (1987).
10. Morris, R. et al. *Nature* **297**, 681-683 (1984).
11. Petrosini, L., Molinari, M., & Dell'Anna, M. E. *Eur. J. Neurosci.* **8**, 1882-1896 (1996).

SUPPLEMENTARY NOTES

1. Previous studies with cerebellar models.

Several types of cerebellar animal models have been tested in spatial navigation tasks: mutant mice[1], hemicerebellectomized rats[2], and rats with cerebellar input lesions[3]. All cerebellar animals showed impaired learning capabilities when tested with the classical Morris water maze, a task in which the animal has to find a fixed hidden platform from either multiple or a unique starting position[4]. The consensus that emerged from these studies points toward a role of the cerebellum in mediating the procedural component of the spatial navigation function[5]. Likewise, recent data suggested that the procedural impairment observed in cerebellar animals could also induce a more cognitive impairment since the acquisition of a declarative spatial memory relies on the learning of a correct explorative behavior[6-8].

2. Electrophysiological properties of the L7-PKCI mouse model.

De Zeeuw and colleagues have demonstrated that adult L7-PKCI mutant mice have intact baseline discharges of Purkinje cells and no persistent multiple climbing fiber innervation[9]. In fact, even during an optokinetic reflex task, which can be used during visuo-vestibular training, both simple spike and complex spike responses of Purkinje cells appear normal[10].

2. Procedural learning and PF-PC LTD mechanism.

Procedural learning can be defined as the process that permits to execute a new action properly[11]. In particular, this action has to be optimal with respect to the task to be solved. Our hypothesis of a role of PF-PC LTD in the procedural component of navigation was inspired by the theory that considers the cerebellar learning process as an error based system[12-14]. Marr-Albus-Ito theory postulates that the climbing fibers convey error information to the parallel fiber - Purkinje cell synapses and trigger a modulation of their strength via the LTD mechanism. Ito showed that in VOR adaptation experiments PF-PC LTD is likely to constitute the neural substrate of such an error-driven motor learning process[15]. In the case of spatial navigation, the trajectory performed by the animal must be adapted to the spatial context and optimized to lead directly to the goal.

References

1. Lalonde, R. & Botez, M. I. *Brain Res.* **398**, 175-177 (1986).
2. Petrosini, L., Molinari, M., & Dell'Anna, M. E. *Eur. J. Neurosci.* **8**, 1882-1896 (1996).
3. Rondi-Reig, L. et al. *Behav. Brain Res.* **132**, 11-18 (2002).
4. Petrosini, L., Leggio, M. G., & Molinari, M. *Prog. Neurobiol.* **56**, 191-210 (1998).
5. Leggio, M. G. et al. *Exp. Brain Res.* **127**, 1-11 (1999).
6. Gandhi, C. C. et al. *Behav. Brain Res.* **109**, 37-47 (2000).
7. Joyal, C. C., Strazielle, C., & Lalonde, R. *Behav. Brain Res.* **122**, 131-137 (2001).
8. Mandolesi, L. et al. *Eur. J. Neurosci.* **18**, 2618-2626 (2003).
9. Goossens, J. et al. *J. Neurosci.* **21**, 5813-5823 (2001).
10. Goossens, H. H. et al. *Eur. J. Neurosci.* **19**, 687-697 (2004).
11. Hikosaka, O. et al. *Trends Neurosci.* **22**, 464-471 (1999).
12. Marr, D. *J. Physiol* **202**, 437-470 (1969).
13. Albus, J. *Math. Biosci.* **10**, 26-61 (1971).
14. Ito, M. (1984).
15. Ito, M. & Kano, M. *Neurosci. Lett.* **33**, 253-258 (1982).

4.3. Influence de la DLT cérébelleuse post-synaptique des fibres parallèles dans l'acquisition d'une réponse conditionnée pendant une tâche de navigation

4.3.1. Problématique

Les études présentées précédemment ont montré l'importance de la DLT cérébelleuse lors d'une tâche de navigation et son implication dans la composante procédurale de la tâche. L'hypothèse que nous avons ensuite formulée était que la DLT cérébelleuse serait un mécanisme qui, à un instant donné, permettrait d'optimiser une sortie motrice en fonction du contexte disponible à cet instant précis, et ceci tout au long de la navigation. Suivant cette hypothèse, l'absence de DLT cérébelleuse pouvait provoquer un mauvais couplage *en continu* des stimuli-réponses nécessaires pendant la navigation, ne permettant pas l'exécution d'une trajectoire optimale pour se rendre au but.

Ce processus d'association stimulus-réponse a été bien étudié dans les tâches de conditionnement classique comme l'adaptation du VOR ou le conditionnement de fermeture de la paupière (voir § 3.1.1). Il nécessite de (*i*) mettre en place une nouvelle association entre une situation donnée et une réponse spécifique et (*ii*) d'affiner spatialement et temporellement cette réponse pour optimiser le comportement. Notre problématique était de mieux comprendre dans laquelle de ces deux composantes la DLT hétérosynaptique des FP-CP était impliquée pendant une tâche de navigation.

4.3.2. Expérience

Pour répondre à l'hypothèse proposée, il était nécessaire de mettre en place un dispositif expérimental dont la tâche de navigation soit simplifiée. Les contraintes étant d'apprendre à un animal à exécuter un comportement moteur adapté à un contexte simple. Ce type de paradigme expérimental dit de conditionnement classique est couramment utilisé dans les études sur le cervelet qui mettent en jeu des circuits réflexes connus tels que la fermeture de la paupière ou le réflexe vestibulo-oculaire (Miles and Lisberger, 1981; McCormick and Thompson, 1984). Dans ces protocoles, la sortie motrice n'a qu'une influence très limitée sur le comportement de l'animal. Ils ne convenaient pas à notre

problématique d'étude de la navigation qui concerne le comportement moteur de l'animal dans son ensemble. Nous avons pour cela mis au point un nouveau test de « labyrinthe aquatique en Y » qui combine les principes de ces paradigmes expérimentaux avec les contraintes de la navigation (Figure 29).

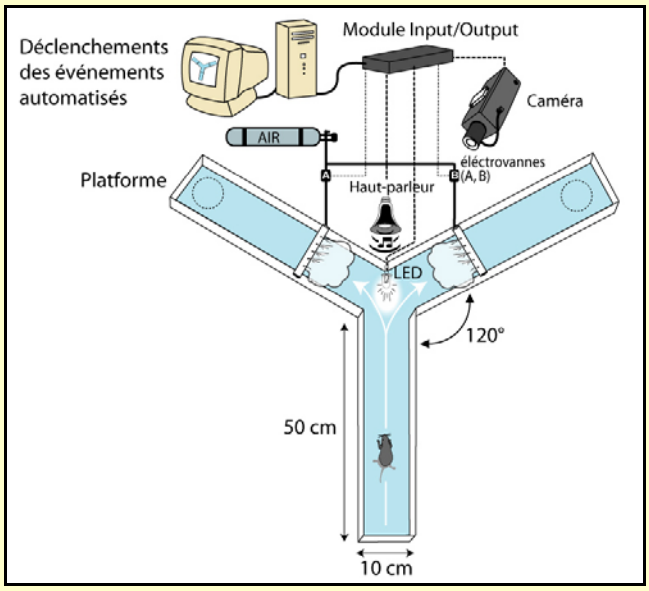


Figure 29 Le labyrinthe aquatique en Y

L'animal est conditionné à associer un stimulus (son ou lumière) avec un virage (droite ou gauche). Lorsqu'il choisit le bon bras, il peut rejoindre une plate-forme depuis laquelle il est retiré du dispositif. S'il effectue le mauvais virage, il reçoit un stimulus aversif (bouffée d'air). Tous les événements sont déclenchés automatiquement grâce à un logiciel de tracking adapté au dispositif.

Le dispositif comprend un bras de départ et deux bras d'arrivée. Lorsque l'animal nage et arrive au milieu du bras de départ, un stimulus (son ou lumière) est délivré aléatoirement. A chaque stimulus est associé un bras d'arrivée (droite ou gauche). Cette association est identique tout au long de l'entraînement (par exemple l'animal doit apprendre à tourner vers le côté gauche lorsque le son retentit). Si l'animal se trompe, un stimulus aversif (souffle d'air) est délivré dès son entrée dans le mauvais bras. Le principe est de conditionner l'animal à tourner vers le bras d'arrivée associé au stimulus qui est présenté (conditionnement classique de stimulus-réponse motrice). L'ensemble du suivi de trajectoire de l'animal et du déclenchement des événements est géré automatiquement par un logiciel informatique relié aux dispositifs électroniques (caméra, son, lumière, éléctrovannes). En fin de conditionnement, l'animal exécute de manière automatique (quelques centaines de millisecondes de délai de réponse après l'apparition du stimulus) le mouvement approprié pour tourner dans le bon bras d'arrivée.

4.3.3. Résultats

Après 10 sessions d'entraînement de 20 essais chacune, la plupart des animaux des deux groupes d'animaux étaient conditionnés dans la tâche du labyrinthe en Y, et ceci dans les mêmes proportions (13/14 animaux témoins et L7-PKCI). Nous avons observé un apprentissage identique chez les deux groupes avec deux phases distinctes, une phase d'acquisition (virages corrects < 75%, essais 1 à 100) et une phase de sur-apprentissage (virages corrects > 75%, essais 101 à 200). Les souris L7-PKCI ne semblaient donc pas déficientes dans le processus d'association entre le stimulus et la réponse.

Nous avons ensuite analysé en détail la trajectoire des souris dans le bras de départ. Nous avions distingué deux zones avant et après l'apparition du stimulus au milieu du bras de départ (respectivement zone pré et post-stimulus). Dans les deux zones nous avons mesuré le temps, la rotation du corps de l'animal. Aucune différence n'était observée pour ces deux paramètres dans la zone de pré-stimulus pendant tout l'entraînement (phase d'acquisition et de sur-apprentissage), suggérant que les souris L7-PKCI avaient un comportement identique aux souris témoins tant que le stimulus n'était pas présenté. Dans la zone post-stimulus, le temps moyen et l'angle de rotation du corps étaient significativement plus élevés chez les souris L7-PKCI, et ceci uniquement pendant la phase d'acquisition. Les résultats observés dans la zone post-stimulus suggéraient que les trajectoires des souris L7-PKCI étaient moins directes que celles des souris témoins lorsque les animaux mettaient en place l'association stimulus-réponse (phase d'acquisition) mais pas lorsque celle-ci était acquise (phase de sur-apprentissage).

Pour caractériser ce déficit nous avons réalisé une analyse centimètre par centimètre de l'angle de rotation du corps. Ces analyses nous permettaient de déterminer à quelle distance était initié le virage dans la zone post-stimulus, sachant qu'une réponse optimale (observée en fin d'apprentissage) correspondait à un virage réalisé immédiatement après l'apparition du stimulus. Pendant la phase d'acquisition, les souris L7-PKCI initiaient leur virage à une distance plus éloignée du stimulus que les souris contrôles (respectivement 13 cm et 9 cm après l'apparition du stimulus). Cette différence n'était plus observée dans la phase de sur-apprentissage, les deux groupes ayant acquis une réponse optimale (virage réalisé 7 cm après l'apparition du stimulus). Ces résultats suggéraient que l'optimisation de la réponse motrice était plus longue à se mettre en place chez les souris L7-PKCI. Cependant, une réponse optimale peut être acquise par des souris L7-PKCI si celles-ci son sur-entraînées.

4.3.4. Discussion

En s'inspirant des protocoles classiques de conditionnement moteur, nous avons pu développer la tâche de navigation dans le labyrinthe en Y aquatique. Celui-ci nous a permis de conditionner des animaux à réaliser une réponse motrice stéréotypée. Nous avons montré que la DLT hétérosynaptique des FP-CP pouvait avoir un rôle similaire dans ces différentes fonctions motrices et de navigation dès lors que la mise en place d'un nouveau couplage sensorimoteur était nécessaire. Plus exactement, nous avons mis en évidence que la DLT n'était pas requise dans le processus d'association stimulus-réponse en soi mais plutôt dans l'optimisation de la réponse conditionnée résultant de cette association. Plus généralement, la DLT des FP-CP permettrait donc d'optimiser le couplage entre les informations contextuelles et la sortie motrice associée. Dans notre étude, il semble que les informations contextuelles pertinentes pour optimiser ce couplage soient les informations spatiales. Effectivement, lorsque la tâche est apprise, les animaux réalisent une réponse conditionnée optimale à une distance constante.

De plus, nous avons observé que le déficit d'acquisition de cette réponse optimisée pouvait être compensé dès lors que l'entraînement était suffisamment prolongé. Ces résultats étaient en accord avec des études d'adaptation du VOR dans lesquelles les auteurs ont montré le même phénomène de compensation chez des souris L7-PKCI lors d'un sur-apprentissage (Van Alphen and De Zeeuw, 2002). Ils proposaient que les autres types de plasticités synaptiques de circuit cérébelleux plus lents à se mettre en place puissent prendre le relais quand la DLT des FP-CP était altérée.

Role of PKC-dependent Cerebellar LTD in Conditioned Whole-body Rotation

E. Burguière(1), C.I. De Zeeuw(2), and L. Rondi-Reig(1)

(1) Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, UMR CNRS 7152, 11 place Marcelin Berthelot, Collège de France, 75005 Paris, France

(2) Department of Neuroscience, Erasmus MC, 3000 DR, Rotterdam, Netherlands

Abstract

Long term depression (LTD) at the cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapse is considered to be one of the main cellular mechanisms underlying motor learning. Many recent studies have emphasized the possibility that the cerebellum participates in more cognitive processes such as spatial navigation. Using heterozygous L7-PKCI transgenic mice in spatial navigation tasks, we recently demonstrated that PF-PC LTD is essential to acquire an optimal trajectory towards the goal. We proposed that cerebellar LTD may subserve a general sensory-motor adaptation process shared by motor and spatial learning functions. In this paper, we challenged this hypothesis by testing L7-PKCI mutants and controls mice in a new Y-watermaze conditioning task. To reach the goal randomly located in one arm of the maze, mice had to perform shortly the appropriate body rotation depending on the conditional stimulus associated (sound-left turn, light-right turn). Our results provide experimental evidence for a role of PF-PC LTD to reach an optimal conditioned motor response characterized by an anticipated turn. This result supports the hypothesis that cerebellar PF-PC LTD may be essential each time a sensory-motor linkage has to be refined to optimize a behavioural performance.

Introduction

Behavioural adaptation to ongoing context is crucial for everyday survival. In general adaptative processes are formed by responsive adjustments of motor and/or cognitive functions to varying environmental conditions. One of the main operations required for behavioural adaptation is associative learning. This form of learning includes (*i*) making new connections (or “associations”) between a given situation and a particular response, and (*ii*) refining (or “adapting”) this response accurately so as to optimize behaviour. These two components of associative learning are intrinsic components of classical Pavlovian conditioning, where an animal learns to link a neutral stimulus (or conditioned stimulus, CS) with a discrete behavioural response (or conditioned response, CR) to precisely predict an aversive stimulus (or unconditioned stimulus, US).

A yet unresolved issue concerns the neural and cellular bases of this form of conditioning. Long-term synaptic depression (LTD) at the parallel fiber to Purkinje cell (PF-PC) synapses in the cerebellum has been proposed to be a neural substrate essential for classical conditioning tasks (Ito and Kano, 1982). Indeed transgenic mice in which LTD is specifically blocked at the PF-PC synapse seems to result in both a reduced number of CRs and an impaired timing of the CRs that still take place (Boyden et al., 2006;Hansel et al., 2006;Koekkoek et al., 2003). The cerebellum may also be critically involved in adaptation of more complex motor behaviours such as learned multijoint movements (Thach et al., 1992). Possibly, these tasks also require PF-PC LTD, because recently we demonstrated that complex tasks of navigation depend on an intact induction of PKC-dependent PF-PC LTD (Burguiere et al., 2005). In these spatial learning tasks, the associations between spatial context (defined as the combination of the multimodal information sensed by the animal at a specific time) and correct body rotations have to be made continuously. Since cerebellar PF-PC LTD turned out to be essential to optimize the trajectories toward a spatial goal during these navigations, PF-PC LTD may indeed be an essential cellular mechanism to optimize performance in all behaviors requiring a refinement of the sensory-response linkage.

There are similarities between the trajectories optimization process observed in navigation and motor adjustments observed during classical conditioning. In the eyeblink conditioning animals are trained to blink (CR) in response to a tone (CS) played just before a puff of air (US) (Kehoe and Gormezano, 1980;Koekkoek et al., 2003;McCormick and Thompson, 1984). The requirements for eyeblink conditioning and PF-PC LTD induction share the same cerebellar neural circuit, i.e. a combined parallel fibre and climbing fiber input to a Purkinje cell providing the CS and US, respectively. A parallel can be drawn for online processes required in spatial navigation in that a spatial context has to be linked to a specific body orientation. Therefore, PF-PC LTD may also underlie the readjustment of the motor behaviour required to optimize animal's trajectory in spatial navigation. To further challenge this hypothesis, we developed a new Stimulus-dependent Water Y-Maze conditioning task (SWYM). The aim was to combine the simple experimental procedure used in classical conditioning task with a context of spatial navigation requiring a whole body motor response. We therefore subjected L7-PKCi mutant mice, in which LTD is specifically blocked in Purkinje cells, to a symmetrical Y water maze test and conditioned them to turn (CR) to the right or to the left (CR) depending on presentation of sound or light stimuli (CS) (**Fig. 1**).

The results obtained with this new task demonstrated two main results of interest: (i) PF-PC LTD was not required to the CS-CR association *per se*, but (ii) to optimize the trajectory resulting from this association. With this innovative study we propose that PF-PC LTD may underlie a common role of conditioned response optimization in all types of behaviour requiring a stimulus-response association, even including associative cognitive functions.

Material and Methods

Experimental subjects

We used heterozygous transgenic L7-PKCi mice and their wild-type (-/-) littermates. In the L7-PKCi mouse, the pseudosubstrate PKC inhibitor, PKCI, is selectively expressed in Purkinje cells under the control of the pcp-2 (L7) gene promoter (De Zeeuw et al., 1998). All animals were bred in a C57BL/6 mouse strain background and were housed in standard conditions (12h light / 12h dark, water and food *ad libitum*). Both control and transgenic L7-PKCi mice underwent experiments between 3.5 to 6 months. All the behavioural analyses were performed blind with respect to the genotype of the mice, and all experiments were performed in compliance with the European ethical animal committee. L7-PKCi mice and their controls littermates were already tested according to the S.H.I.R.P.A. protocol (Crawley, 1999) for comprehensive phenotype assessment (Burguiere et al., 2005).

Stimulus dependent Water Y-Maze conditioning task (SWYM)

Mice were trained in a symmetrical Y water maze apparatus. Each arm, forming a 120 deg with the adjacent arm, was 50 cm long and 10 cm wide, with 30 cm high side walls (**Fig. 1A**). Arms were filled with water up to 10 cm. The water was maintained at a temperature of 21 degrees Celsius all along the experiment and made opaque by the addition of an inert and nontoxic product (Accusan OP 301). The symmetric configuration of the maze and the high side walls prevented mice to distinguish arms using either the form of the maze or visual distal cues.

Mice were conditioned to turn right or left depending on the conditioned stimulus (CS). We used two different CS: a light delivered by a white LED (35000 candela intensity) or a sound delivered by a loudspeaker (5 kHz, 75 dB). The unconditioned stimulus (US) was provided by the navigation constraints, i.e. the form of the maze which forced the animal to turn when it arrived at the end of the departure arm. A wrong turn was associated with a negative reinforcer; resulting on an air puff over the mice. The air puff was triggered by the opening of an electromagnetic sluice gate releasing compressed air. These two factors

combined forced the animal to turn in the correct direction corresponding to the unconditioned response (UR). An escape platform (8 cm of diameter) was located at the end of the correct arm and hidden 1 cm below the surface of the water. The US overlapped with the CS according to a classical conditioning paradigm. Mice learned to turn left according to the sound and right according to the light in order to avoid the air puff and find the platform. The setup was fully automated using an overhead video camera which monitored the mouse's position determined by a video tracking program (SMART®, distributed by Bioseb Company, France). The electronic apparatus controlling the light, sound and air puff was triggered by the position of the animal tracked via an input/output module.

A day before the start of the training, each animal was put in the water Y-maze apparatus and pre-trained with two "forced" right or left configurations in a random order. During these configurations, a barrier blocked the access of one of the two possible arms, which forced the animal to turn to the open arm. This pre-training period was performed without any stimulus. The aim was to habituate mice to swim in the maze and find the escape platform located at the end of the arm. Two sessions of four trials were performed followed by two sessions of ten trials.

The training consisted of two daily sessions of twenty trials each spaced by a minimum of 2 hours. The inter trials interval (ITI) was 30 s and a whole session lasted a maximum of 15 min. Two configurations were designed with the SMART® program, the right one associated the light with a right turn (**Fig. 1B**) and the left one associated the sound with a left turn (**Fig. 1C**). Each configuration was randomly presented 10 times per sessions. If the animal turn was wrong, an air puff was projected on the mouse at the entrance of the wrong arm. In both configurations, the CS was automatically triggered when the animal crossed a middle distance line of the departure arm and entered the post-stimulus zone (**Fig. 1B, C**). Three different zones were distinguished in the departure arm: (*i*) a departure zone where the animal was released, (*ii*) a pre-stimulus zone beginning 12 cm before the middle distance line, and (*iii*) a post-stimulus zone ending 24 cm after the middle distance line.

Several parameters were used in order to characterize the behavior of mice in this new SWYM task. The first parameter was the percentage of correct turns

realized at each session, i.e. the correct stimulus-response association (**Fig. 2**). To characterize their trajectory during the training we measured several other parameters in the pre and post-stimulus zones: *(i)* the average time spent in that particular location, *(ii)* the average speed, and *(iii)* the average body rotation (calculated as the relative angle between two consecutive mouse's directions each 40ms) (**Fig. 3**). In regular classical conditioning tasks such as eyelid conditioning, the conditioned response (CR) trigger by the CS occurrence is characterized by an anticipation of the UR (McCormick and Thompson, 1984;Koekkoek et al., 2003). In our paradigm, the expected CR of the mouse to the CS was an anticipation of the initiation of the turn (turn CR). Therefore, in order to detect the beginning of the turn during the acquisition and over-training periods, we analyzed the body rotation of the mice every centimeter in the departure arm (**Fig. 4**).

Data processing and statistical analysis

The sampling of the data acquisition was performed every 40 ms (SMART®). Data processing (e.g., the computation of the assessed parameters) and least square fitting analysis performed to detect the initiation of the turn CR were automated via MATLAB batch programs developed in our laboratory. Data were analyzed with the Statview 5.0 software by repeated measure analysis of variance (ANOVA). The significant threshold of tests was fixed at 5 % ($p<0.05$ was significant). All data are presented as mean ± S.E.M.

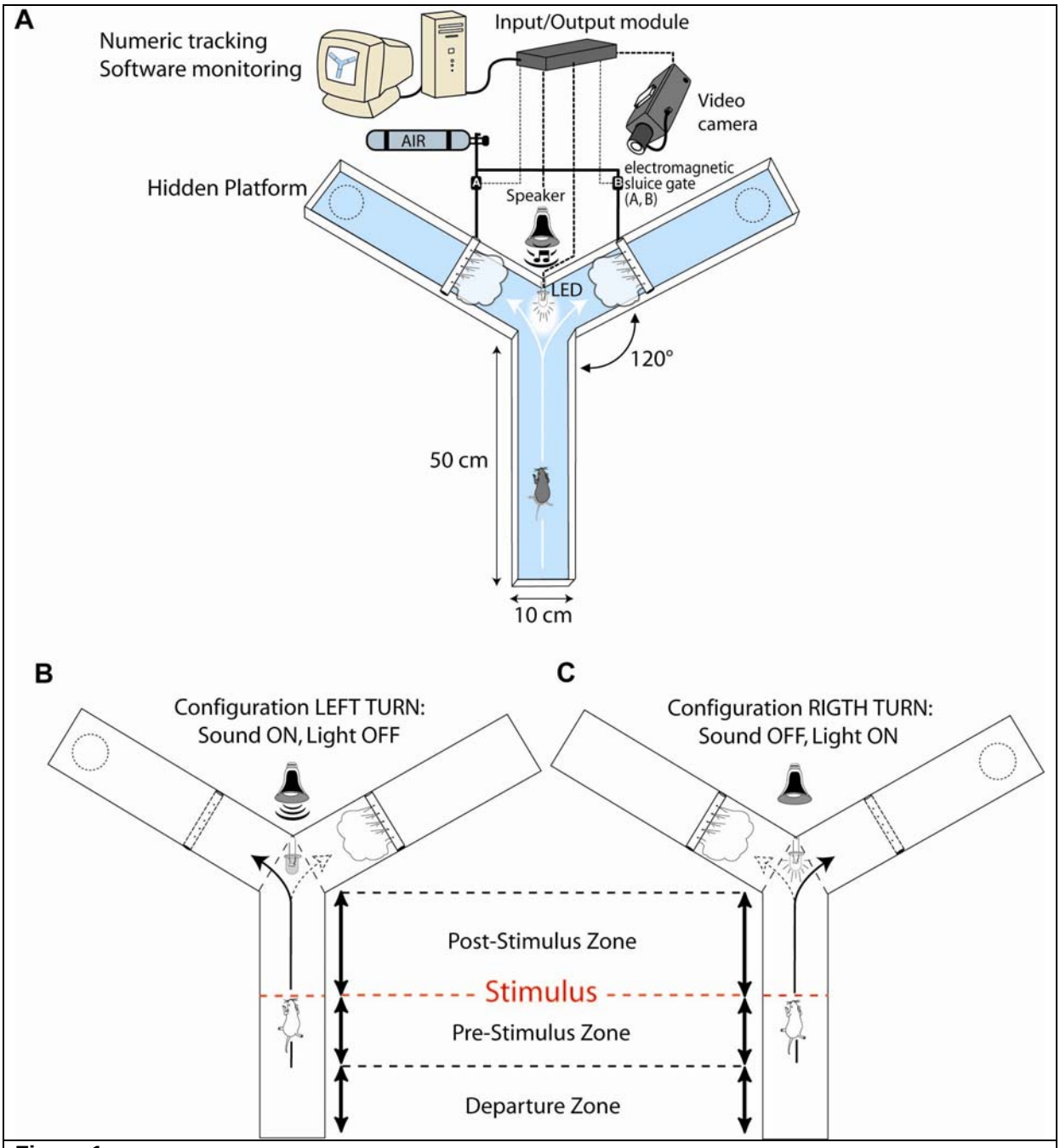


Figure 1

The Stimulus-dependent Water Y-Maze conditioning task (SWYM) and the two configurations designed for the training. (**A**) The setup was fully automated by electronic apparatus (LED, speaker, electromagnetic sluice gates) triggered by an input/output module monitored by a video tracking system. Two configurations were designed with the tracking program, (**B**) one associated a sound with a left turn and (**C**) the other associated a light with a right turn. In case of a wrong choice, mice received an air puff which resulted from the opening of an electromagnetic sluice gate releasing compressed air on the mice. When a mouse performed the appropriate choice, it could escape from the water by climbing on a hidden platform located at the end of the correct arm (dotted circle). Data analysis focused on the departure alley, which was divided in three different zones. A departure zone corresponded to the location where the animal was released. The pre and post-stimulus zones are defined as the areas that are used before and after the stimulus occurrence, respectively.

Results

Inactivation of cerebellar LTD did not impair the stimulus-response association

To assess the performances of L7-PKCi and control mice in the SWYM conditioning task, we evaluated their ability to learn the correct stimulus-response association (by observing which right or left arm they chose according to the occurring stimulus). An animal was considered to have learned the stimulus-response association when it reached the criterion of 75 percent of correct turns (Jog et al., 1999). After ten sessions, most of the animals acquired the conditioning (13/14 of L7-PKCi mice and 13/14 of their controls littermates reached the criterion, i.e. 93.3% of all animals). We observed a rapid and highly significant learning for both groups over the ten sessions (ANOVA, $F_{1, 9}$=84.8, p<0.0001) (**Fig. 2A**). We could distinguish two main phases during animals training: an acquisition phase and an over-training phase characterized by mean performances below (correct turns < 75% of total turns) and over the criterion (correct turns > 75% of total turns), respectively (symbolized by a vertical dotted line in **Fig. 2A**).

We compared L7-PKCi mice and their controls littermate abilities to learn the stimulus-response associations. We did not observe any significant difference between both groups in their ability to acquire the correct turn CR (i.e. to turn to the right arm when the CS was a light and to turn to the left arm when the CS was a sound) in control (n=13) and mutant (n=13) mice. Their performances were similar during the acquisition (ANOVA, $F_{1, 24}$=0.48, p=0.49) and the over-training phase (ANOVA, $F_{1, 24}$=0.13, p=0.72) (**Fig. 2A**). To ensure that the level of conditioning was similar with both stimuli we compared performances of mice distinguishing the two CS (**Fig. 2B**). When we distinguished the performances obtained with light and sound also no significant differences were observed (ANOVA, $F_{1, 24}$ = 0.47, p = 0.83 for light and ANOVA, $F_{1, 24}$ = 0.27, p = 0.61 for sound, respectively).

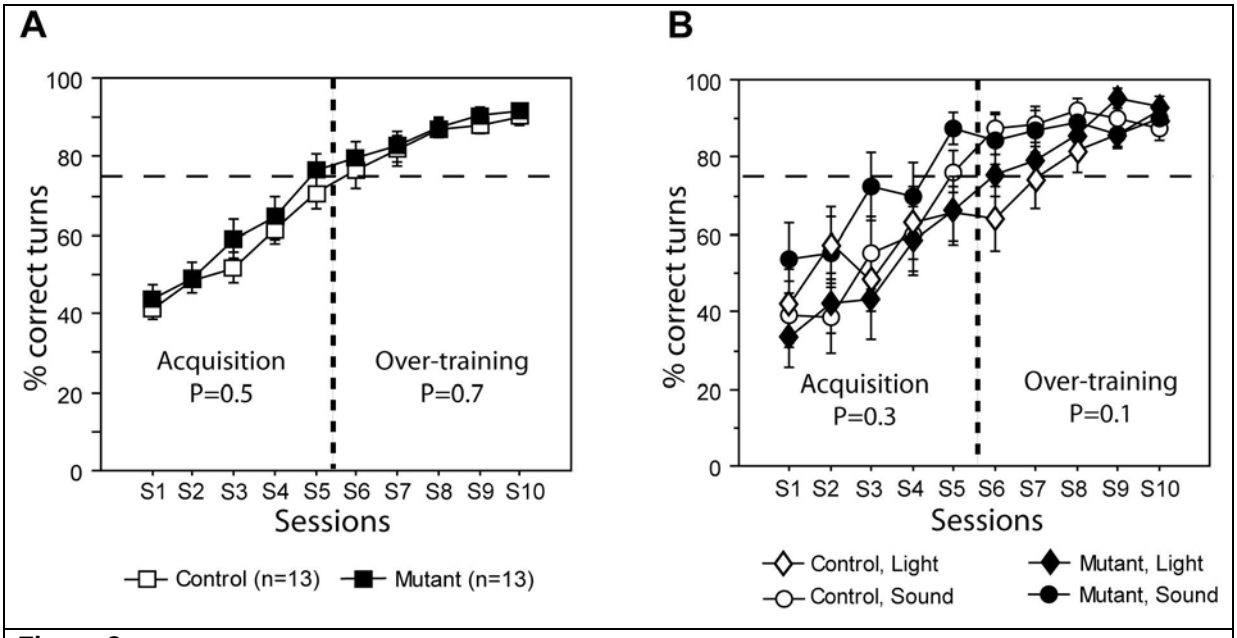


Figure 2

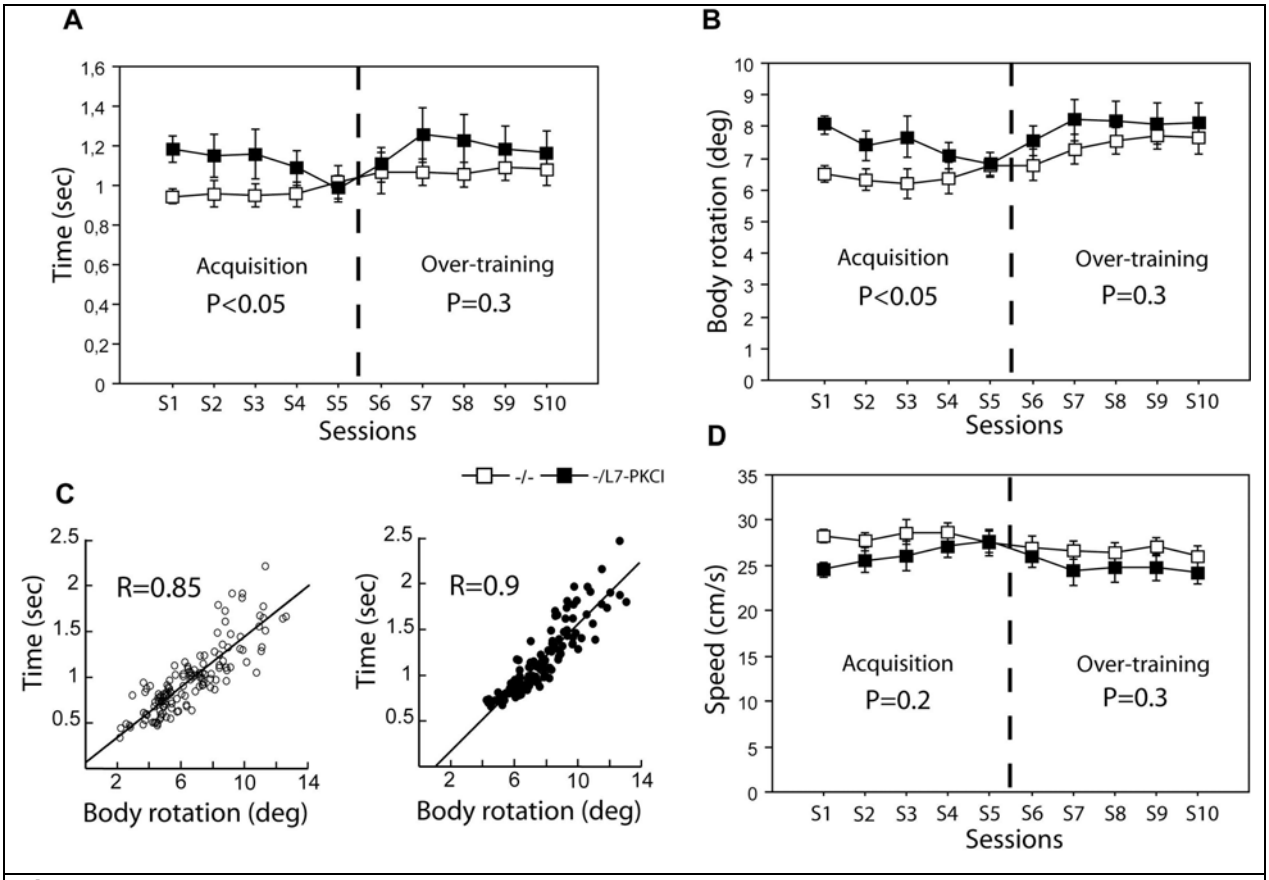
L7-PKCi mice were not impaired in the stimulus-response association. (**A**) SWYM conditioning task resulted in a rapid learning for both groups (ANOVA, $F_{1,9}$=84.8, p<0.0001). An acquisition phase (correct turns < 75%) and an over-training phase (correct turns > 75%) were distinguished (vertical dashed line). The mean percentage of correct turns (i.e. to the right arm when the CS was a light and to the left arm when the CS was a sound) in control (n=13) and mutant (n=13) mice were similar during both the acquisition (ANOVA, $F_{1,24}$=0.48, p=0.49) and the over-training phase (ANOVA, $F_{1,24}$=0.13, p=0.72). (**B**) Similarly, no significant difference was observed if trials with different CS (light or sound) were distinguished (ANOVA, $F_{1,48}$=1.13, p=0.25 and $F_{1,48}$=3.42, p=0.07 for acquisition and over-training phases, respectively).

The trajectories of the L7-PKCi mutants in the post-stimulus zone differed from those of controls during the acquisition phase

While mutant and control mice showed ultimately a similar level of stimulus-response associations, we questioned their efficiency to reach an optimal behavioural response. We analyzed their trajectory in the pre and post-stimulus zone where the conditioned turn was initiated.

The mean time spent in the pre and post-stimulus zone gave a first indication of a potential difference between L7-PKCi and control mice. The mean time spent by the mutants in the pre-stimulus zone was similar to that of the controls during both the acquisition and over-training phase (ANOVA, $F_{1, 24}$=2.81, p=0.1 and $F_{1, 24}$=2.05, p=0.2, respectively, data not shown). However, the time spent by the mutants in the post-stimulus zone was significantly longer than that of controls during the acquisition phase (ANOVA, $F_{1, 24}$=4.68, p<0.05) (**Fig. 3A**). This difference was not observed during the over-training phase (ANOVA, $F_{1, 24}$=1.1, p=0.3). To further investigate other potential differences on the efficiency of the trajectories, we calculated for each mouse the mean level of body rotations (measured every 40 ms). This parameter indicated the efficiency level of the trajectory in that smaller body rotations correspond to a more direct, and thereby more efficient, trajectory. The mutant mice had a higher average level of mean body rotations in the post-stimulus zone than controls during the acquisition phase (ANOVA, $F_{1, 24}$=5.14, p<0.05) (**Fig. 3B**). Such a difference was not observed in the post-stimulus zone during the over-training phase (ANOVA, $F_{1, 24}$=1.06, p=0.31) nor in the pre-stimulus zone during the acquisition or over-training phase (ANOVA, $F_{1, 24}$=1.58, p=0.2 and $F_{1, 24}$=0.31, p=0.6, respectively).

The statistical correlation between the mean body rotation and the mean time spent in the post-stimulus zone was significant for wild types and mutants (*R*=0.849, p<0.001, and *R*=0.903, p<0.001, respectively) (**Fig 3C**). Interestingly, the differences observed were not due to the mean speed as no significant difference in speed was observed among L7-PKCi and control mice during any of the phases (ANOVA, $F_{1, 24}$=1.8, p=0.19 for acquisition phase and ANOVA, $F_{1, 24}$=1.28, p=0.27 for over-training phase) (**Fig. 3D**).



Figures 3

In the post-stimulus zone, differences between L7-PKCi and control mice were observed during the acquisition but not in the over-training phase. (**A**) The mean time spent in the post-stimulus zone by mutant mice was longer than control mice in the acquisition phase (ANOVA, $F_{1,24}$=4.68, p<0.05) but not in the over-training phase (ANOVA, $F_{1,24}$=1.1, p=0.3). (**B**) This difference was characterized by a higher mean body rotation of mutants than controls in the acquisition phase (ANOVA, $F_{1,24}$=5.14, p<0.05) but not in the over-training phase (ANOVA, $F_{1,24}$=1.06, p=0.31). (**C**) The mean time and the mean body rotation were highly correlated for both control (left) and mutant (right) mice, suggesting that the longer time needed by L7-PKCi mice to execute the CR was due to non-optimal trajectories. (**D**) The mean time difference among wild types and mutants could not be explained by the speed rates, because they were similar in the acquisition (ANOVA, $F_{1,24}$=1.8, p=0.19) as well as the over-training phase (ANOVA, $F_{1,24}$=1.28, p=0.27).

Turn of CR of L7-PKCi mice occurred later

Using a centimeter by centimeter analysis of the body rotation we studied their ability to initiate their turn before the end of the departure arm. An analysis of the first two trials when the animals were still naive showed no difference among mutant and control mice (ANOVAs, $F_{1, 24}$=0.56, p=0.46 and $F_{1, 24}$=0.87, p=0.77 for pre and post-stimulus zones, respectively).

Subsequently, we performed the same analysis at the three different stages of the learning: (*i*) the first session (trials 1 to 20, Fig. 4A) of the conditioning, (*ii*) the acquisition phase (trials 1 to 100, Fig. 4B), and (*iii*) the over-training phase (trials 101 to 200, Fig. 4C). Using a least square fitting method this analysis allowed us to determine where the initiation of the turn occurred (see black lines superimposed on the data sets provided in Figs. 4A, B, and C), and to follow the progression to an optimal anticipation of the CS. At the beginning of the learning (first session), the distance before the initiation of the turn of the mutant mice (+19 cm after the stimulus triggering) was similar to that of the control mice (+18 cm after the stimulus triggering) (red and blue dashed vertical lines in Fig 4A, respectively). Interestingly, during the acquisition phase the mutants initiated their turn more distant (+13 cm after stimulus triggering) than control mice (+ 9 cm after stimulus triggering) (respectively blue and red dashed vertical lines in Fig 4B). This difference was not observed in the over-training phase when animals had acquired and stabilized their optimal behavioural turn CRs. At this phase the initiation of the turn occurred in both mutants and wild types at +7 cm after stimulus triggering (see red and blue vertical dashed lines in Fig. 4C).

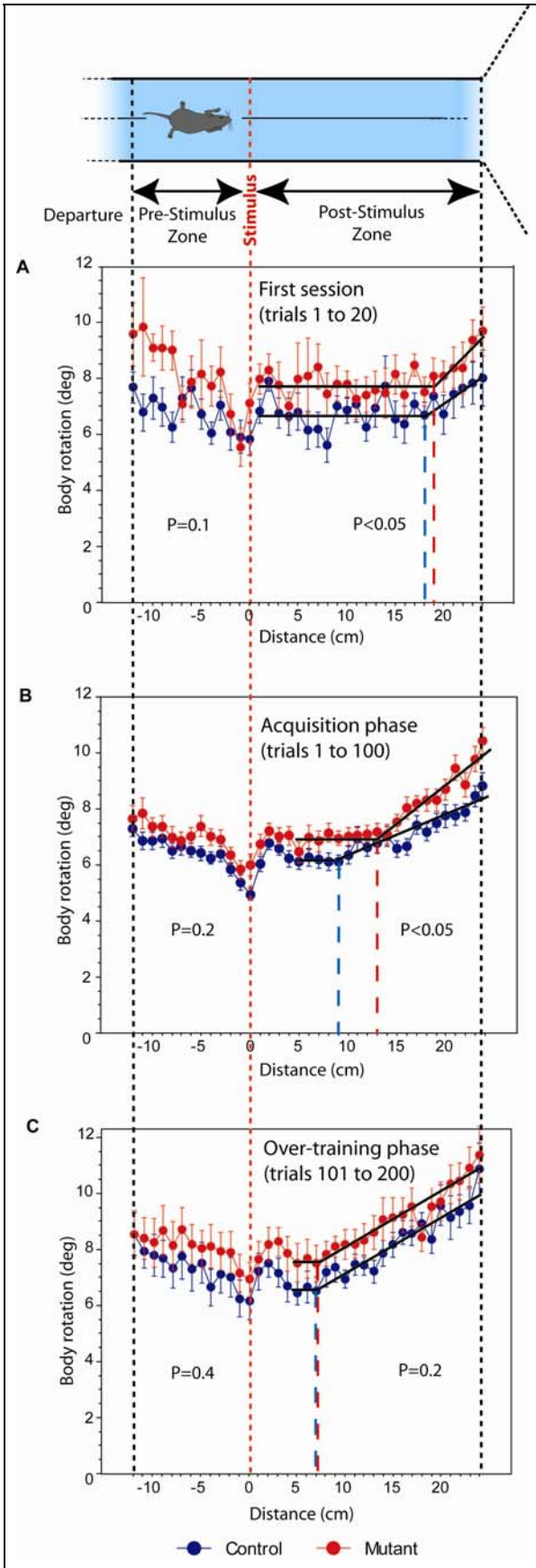


Figure 4

L7-PKCi mice initiated their turn CRs further than controls in the acquisition phase but reached the same optimum in the over-training phase. An analysis of body rotation per centimeter was performed to characterize animals' behavior in three stages of the training. In the post-stimulus zone, initiation of the turn (CR) was determined by a least squares fitting (black line superposed to the data). (**A**) At the beginning of the conditioning (first session), the initiation of the turn was similar between controls and L7-PKCi mice (blue and red vertical dashed lines at +19 cm and + 18 cm respectively). (**B**) In the acquisition phase (from trial 1 to 100), mutants turn occurred further (red dashed line, 13 cm after the stimulus) than controls (blue dashed line, 9 cm after the stimulus). (**C**) In the over-training phase (from trial 101 to 200), turn CRs profiles were again similar between both groups, but the initiations of the turns were optimally performed (blue and red dashed lines superposed at 7 cm after the stimulus).

Discussion

The PF-PC LTD mechanism has been proposed to contribute to both motor and cognitive learning (Ito, 2001). How could the same cellular mechanism be involved in such different functions? Our data obtained in the SWYM task, which required whole body conditioning to perform a simple navigation task, provide experimental evidence for a role of PF-PC LTD not in the CS-CR association process *per se*, but in the efficiency of the adaptation process so as to reach an optimal conditioned motor response characterized by an anticipated turn. This result supports the hypothesis that cerebellar PF-PC LTD may be essential each time a sensory-motor linkage has to be refined to optimize a behavioural performance.

To challenge this hypothesis we developed the SWYM conditioning task, a simple navigation task requiring a goal-oriented behaviour, where the CS-CR association protocol was similar to the one used during classical conditioning protocols (e.g. eye-blink conditioning). We observed learning curves comparable to those obtained in classical conditioning with two distinct stages: first, an early, fast learning stage in which considerable improvement in performance can be seen; and second, a later, slow stage in which further gains can be observed across several sessions of practice (Karni et al., 1998;Martin et al., 2000;Nudo et al., 1996). Responses were performed shortly (less than 1 sec) after the stimulus occurrence and characteristic to a classical delay conditioning (Christian and Thompson, 2003). Therefore, the new SWYM task appeared to be appropriate to study whole body behaviour in a conditioning task.

Based on animal and human work several brain structures including the striatum, cerebellum, hippocampus and motor cortical regions of the frontal lobe have been thought to be critical for the acquisition of “skilled” behaviours (Doyon et al., 2002;Graybiel, 1995;Sanes and Donoghue, 2000). It has been proposed that all these structures could participate simultaneously at different levels to the elaboration of a conditioned response (Doyon et al., 2002;Fanselow and Poulos, 2005;Takatsuki et al., 2005). L7-PKCi and control mice showed a similar capability

to perform the task in that they were able to realize the correct turn depending on the type of stimulus presented. Therefore, our results indicate that cerebellar PF-PC LTD is not essential for the association of the stimulus with an appropriate response. In contrast other structures such as the cerebellar nuclei (Woodruff-Pak et al., 1985), basal ganglia (Jog et al., 1999), and hippocampus (Takatsuki et al., 2005) have been shown to be essential for this stimulus-response association process.

Our findings demonstrated that L7-PKCi were impaired during the acquisition phase of the SWYM task learning. Analysis showed that the distance of the mutants from the stimulus to the initiation of their conditioned turn was longer than that of controls during this acquisition phase, while there was apparently sufficient compensation during the over-training phase to observe any difference. These results were consistent with data already observed for adaptation of the vestibulo-ocular reflex during which L7-PKCi mice could compensate gain and phase deficits when prolonged periods of training were allowed (Van Alphen and De Zeeuw, 2002). Authors proposed that other plastic processes in the cerebellum may compensate for the absence of LTD in the Purkinje cells of L7-PKCi mice when the animals are exposed to these long training periods (De Zeeuw and Yeo, 2005).

The other interesting result with a detailed body rotation analysis was that L7-PKCi mice turn CRs were performed spatially further than controls in the acquisition phase. This result raises the possibility of a more general view of the role of PF-PC LTD than in classical conditioning tasks. Several authors have proposed the cerebellum as a timing machine required to adjust motor response (Ivry and Spencer, 2004;McCormick and Thompson, 1984;Raymond et al., 1996) and the PF-PC LTD is a potential candidate to be the neural substrates of this temporal processing (Fiala et al., 1996;Koekkoek et al., 2003). Here, we propose to enlarge the role of the PF-PC LTD mechanism as a neural substrate to optimize a context-response linkage, and not only as a timing device. When the only significant context information available to anticipate a motor response is the time as in eyeblink conditioning task, then PF-PC LTD will mediate the response timing (Koekkoek et al., 2003). Yet, in our case the spatial information was more

informative than time to optimize a turn CR and our analysis suggests that PF-PC LTD was mediating the adjustment of a motor response depending on a spatial component. This interpretation is consistent with other works which give new insight into the role of the cerebellum in timing movements and suggests that motor adaptation may not be only linked to an internal clock as previously believed. Thach group demonstrated that timing is an emergent property of a mechanism, which is more fundamentally based on the control of the coordination of the multiple joints and muscles that are involved in complex motor action (Greger et al., 2004;Martin et al., 2001).

We previously proposed that cerebellar PF-PC LTD was necessary for the acquisition of efficient trajectories toward a spatial goal (Burguiere et al., 2005). The present findings have confirmed that PF-PC LTD is involved in the optimization of a simple turn, which is a basic component of a more complex navigational task. With this new SWYM conditioning task, we demonstrated that cerebellar PF-PC LTD could endorse a basic and common process of the optimization of the conditioned response required in either multijoints motor conditioning task (e.g. whole-body rotation response) and simple classical conditioning task (e.g. eyeblink reflex response). Therefore, inactivation of PF-PC LTD could induce behavioral adaptation impairment in complex tasks as in spatial navigation and possibly in more cognitive task when a motor output has to be optimized.

Acknowledgments

The authors would like to thank Angelo Arleo for his help in data analysis, Vanessa Gautheron and France Maloumian for technical supports. Work in the author's laboratory is supported by grants from the ACI 'Neurosciences Intégratives et Computationnelles' (NIC 0083), IFR 52 "Transduction du signal: Molécules à Action centrale et périphérique", "GIS Longévité" (grant L0201). C.I.D.Z. is supported by ZON-MW, NWO, EEC (SENSOPAC), Prinses Beatrix Fonds, and Neuro-Bsik.

Reference List

1. Boyden ES, Katoh A, Pyle JL, Chatila TA, Tsien RW, Raymond JL (2006) Selective engagement of plasticity mechanisms for motor memory storage. Neuron 51: 823-834.
2. Burguiere E, Arleo A, Hojjati MR, Elgersma Y, Zeeuw CI, Berthoz A, Rondi-Reig L (2005) Spatial navigation impairment in mice lacking cerebellar LTD: a motor adaptation deficit? Nat Neurosci 8: 1292-1294.
3. Christian KM, Thompson RF (2003) Neural substrates of eyeblink conditioning: acquisition and retention. Learn Mem 10: 427-455.
4. Crawley JN (1999) The role of galanin in feeding behavior. Neuropeptides 33: 369-375.
5. De Zeeuw CI, Hansel C, Bian F, Koekkoek SK, van Alphen AM, Linden DJ, Oberdick J (1998) Expression of a protein kinase C inhibitor in Purkinje cells blocks cerebellar LTD and adaptation of the vestibulo-ocular reflex. Neuron 20: 495-508.
6. De Zeeuw CI, Yeo CH (2005) Time and tide in cerebellar memory formation. Curr Opin Neurobiol 15: 667-674.
7. Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM, Ungerleider LG (2002) Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. Proc Natl Acad Sci U S A 99: 1017-1022.
8. Fanselow MS, Poulos AM (2005) The neuroscience of mammalian associative learning. Annu Rev Psychol 56: 207-234.
9. Fiala JC, Grossberg S, Bullock D (1996) Metabotropic glutamate receptor activation in cerebellar Purkinje cells as substrate for adaptive timing of the classically conditioned eye-blink response. J Neurosci 16: 3760-3774.
10. Graybiel AM (1995) Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 5: 733-741.
11. Greger B, Norris SA, Thach WT (2004) Spike firing in the lateral cerebellar cortex correlated with movement and motor parameters irrespective of the effector limb. J Neurophysiol 91: 576-582.
12. Hansel C, de Jeu M, Belmeguenai A, Houtman SH, Buitendijk GH, Andreev D, De Zeeuw CI, Elgersma Y (2006) alphaCaMKII Is Essential for Cerebellar LTD and Motor Learning. Neuron 51: 835-843.
13. Ito M (2001) Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. Physiol Rev 81: 1143-1195.
14. Ito M, Kano M (1982) Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. Neurosci Lett 33: 253-258.
15. Ivry RB, Spencer RM (2004) The neural representation of time. Curr Opin Neurobiol 14: 225-232.
16. Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM (1999) Building neural representations of habits. Science 286: 1745-1749.
17. Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1998) The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 95: 861-868.

18. Kehoe EJ, Gormezano I (1980) Configuration and combination laws in conditioning with compound stimuli. Psychol Bull 87: 351-378.
19. Koekkoek SK, Hulscher HC, Dortland BR, Hensbroek RA, Elgersma Y, Ruigrok TJ, De Zeeuw CI (2003) Cerebellar LTD and learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. Science 301: 1736-1739.
20. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Annu Rev Neurosci 23: 649-711.
21. Martin TA, Greger BE, Norris SA, Thach WT (2001) Throwing accuracy in the vertical direction during prism adaptation: not simply timing of ball release. J Neurophysiol 85: 2298-2302.
22. McCormick DA, Thompson RF (1984) Neuronal responses of the rabbit cerebellum during acquisition and performance of a classically conditioned nictitating membrane-eyelid response. J Neurosci 4: 2811-2822.
23. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM (1996) Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. J Neurosci 16: 785-807.
24. Raymond JL, Lisberger SG, Mauk MD (1996) The cerebellum: a neuronal learning machine? Science 272: 1126-1131.
25. Sanes JN, Donoghue JP (2000) Plasticity and primary motor cortex. Annu Rev Neurosci 23: 393-415.
26. Takatsuki K, Kawahara S, Mishina M, Kirino Y (2005) Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit delta2 mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval. Brain Res 1063: 159-167.
27. Thach WT, Goodkin HP, Keating JG (1992) The cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annu Rev Neurosci 15: 403-442.
28. Van Alphen AM, De Zeeuw CI (2002) Cerebellar LTD facilitates but is not essential for long-term adaptation of the vestibulo-ocular reflex. Eur J Neurosci 16: 486-490.
29. Woodruff-Pak DS, Lavond DG, Thompson RF (1985) Trace conditioning: abolished by cerebellar nuclear lesions but not lateral cerebellar cortex aspirations. Brain Res 348: 249-260.

CHAPITRE 5 : Discussion générale

5.1. LE ROLE DU CERVELET DANS LA COGNITION SPATIALE

5.1.1. Le rôle de la DLT cérébelleuse dans l'aspect procédural de la navigation

5.1.2. La DLT cérébelleuse peut elle participer à l'élaboration de la carte cognitive ?

5.2. A LA RECHERCHE D'UN ROLE COMMUN DU CERVELET DANS LES FONCTIONS MOTRICES ET NON-MOTRICES

5.2.1. Le modèle d'apprentissage impliquant le signal d'erreur parvenant au cortex cérébelleux

5.2.2. L'hypothèse du cervelet comme estimateur temporel

5.2.3. De l'hypothèse temporelle à l'hypothèse contextuelle

5.3. LES ROLES COMPLEMENTAIRES DU CERVELET ET DES GANGLIONS DE LA BASE DANS L'ACQUISITION DE LA COMPOSANTE PROCEDURALE

Nos études expérimentales ont montré que le cervelet était nécessaire pour la mise en place d'une capacité de navigation efficace. La nouveauté de nos résultats provient entre autre de la caractérisation d'un corrélat cellulaire nécessaire à la navigation, la DLT hétérosynaptique des FP-CP. Nous avons, dans un premier temps, montré que ce mécanisme cellulaire était requis pour l'acquisition d'une trajectoire efficace. Dans un second temps nous avons caractérisé le rôle de cette DLT en montrant qu'elle permettait d'optimiser la réponse motrice d'orientation vers le but. Cependant ces résultats soulèvent plusieurs questions. *i*) Comment expliquer fonctionnellement le rôle de la DLT dans l'aspect procédural de la navigation ? *ii*) Peut-on envisager un rôle de la DLT dans la composante déclarative ? *iii*) Comment ce mécanisme, caractérisé initialement dans des conditionnements moteurs, pourrait être impliqué dans des fonctions motrices et cognitives diverses ? Nous allons tenter de répondre à ces interrogations en les discutant à la lumière de nos résultats.

5.1. Le rôle du cervelet dans la cognition spatiale

Dans cette partie nous allons reconsidérer nos résultats expérimentaux pour proposer une hypothèse sur la manière dont les mécanismes de plasticité synaptique pourraient participer à la cognition spatiale, notamment la DLT hétérosynaptique induite au niveau des synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje.

5.1.1. Le rôle de la DLT cérébelleuse dans l'aspect procédural de la navigation

Lors de l'exécution d'une tâche de navigation, la composante procédurale est plus ou moins prépondérante suivant les stratégies que nous avons décrites précédemment (voir 1.2.2). Par exemple, dans une tâche de navigation nécessitant une stratégie de carte, la composante procédurale sera essentielle pour l'acquisition d'une trajectoire efficace permettant de se rendre au but le plus directement possible.

Dans notre première étude, nous avons montré que les souris L7-PKCI dont la DLT des FP-CP est inactivée, étaient incapables de mettre en place une trajectoire optimisée vers un but. Or, la DLT des FP-CP est déjà connue pour être impliquée dans des apprentissages moteurs, comme le conditionnement de fermeture de la paupière, qui sont réalisés dans des délais temporels inférieurs à la seconde (voir § 3.1.1). C'est pourquoi, dans le cas d'une tâche de navigation de plusieurs dizaines de secondes, nous avons proposé que la DLT des FP-CP soit requise pour le traitement de l'information dans des délais temporels similaires. Notre hypothèse proposait que l'acquisition d'une trajectoire efficace vers un but précis nécessite une optimisation des réponses motrices *en continu* pendant la réalisation de la tâche de navigation.

Lorsque l'animal est en mouvement pendant une tâche de navigation, le contexte (orientation du corps, repères visuels visibles, informations de localisation, etc.) dans lequel il se trouve est en changement constant. Ainsi, l'animal doit continuellement associer le contexte dans lequel il se trouve avec une réponse motrice adéquate. Par exemple, dans le cas de la piscine de Morris, la souris doit orienter son corps vers la plate-forme en fonction de l'endroit où elle se trouve. Pour chaque contexte identifié, l'ensemble du corps du sujet est engagé pour se déplacer ou changer de direction. Ce type de réponse motrice nécessite de synchroniser l'activité d'un ensemble de systèmes moteurs afin de

coordonner le mouvement de plusieurs membres. Nous avons vu précédemment que l'activité d'un sous-système moteur (un motoneurone de doigt chez le chat) peut être influencé par un microcomplexe fonctionnel du cervelet (Jorntell et coll., 1996, voir § 2.2.1). Le mouvement d'un membre dans son ensemble, et à fortiori de plusieurs membres nécessite donc de recruter simultanément un ensemble de microcomplexes fonctionnels.

Cette idée que plusieurs microcomplexes fonctionnels puissent être réunis pour réaliser une tâche complexe a été largement argumentée par Thach et coll. (1992, 1997, 2002). Les auteurs partaient du constat que les fibres parallèles peuvent contacter un grand nombre de cellules de Purkinje (jusqu'à 175 000 d'après Napper et Harvey, 1988). Ainsi, une même information contextuelle transmise par les fibres parallèles peut être distribuée simultanément à de nombreux microcomplexes fonctionnels. Cette propriété permettrait au cervelet de pouvoir faire un lien entre un contexte et une sortie motrice impliquant plusieurs membres (mouvement dit multijointif). Pour tester cette hypothèse, les auteurs ont étudié chez l'homme l'implication du cervelet dans ces mouvements multijointifs. Ils ont observés, chez des patients cérébelleux, des déficits dans leur capacité à coordonner leurs mouvements ; par exemple lorsqu'ils devaient effectuer le lancer d'un objet vers une cible (Thach et coll., 1992; Bastian et coll., 2000). Ces résultats supportent l'idée que l'architecture du cervelet permettrait d'optimiser un mouvement multijointif en associant un ensemble de microcomplexes fonctionnels à un contexte unique.

Dans une tâche de navigation, à chaque fois qu'un contexte nouveau se présente, l'exécution d'une réponse motrice optimisée impliquant le corps entier du sujet serait réalisée grâce à un ensemble de microcomplexes associés à ce contexte. Suivant cette hypothèse, nous supposons qu'au niveau cellulaire, le processus d'optimisation de la réponse motrice pourrait être élaboré grâce aux différentes plasticités du cortex cérébelleux, et notamment grâce à la DLT des FP-CP. L'ensemble de ces plasticités corticales cérébelleuses permettrait de moduler le signal de sortie. En fin d'apprentissage, un contexte donné activerait un réseau neuronal spécifique du cortex cérébelleux ; le signal de sortie résultant permettrait ainsi d'exécuter la réponse motrice optimale associée à ce contexte (Figure 30).

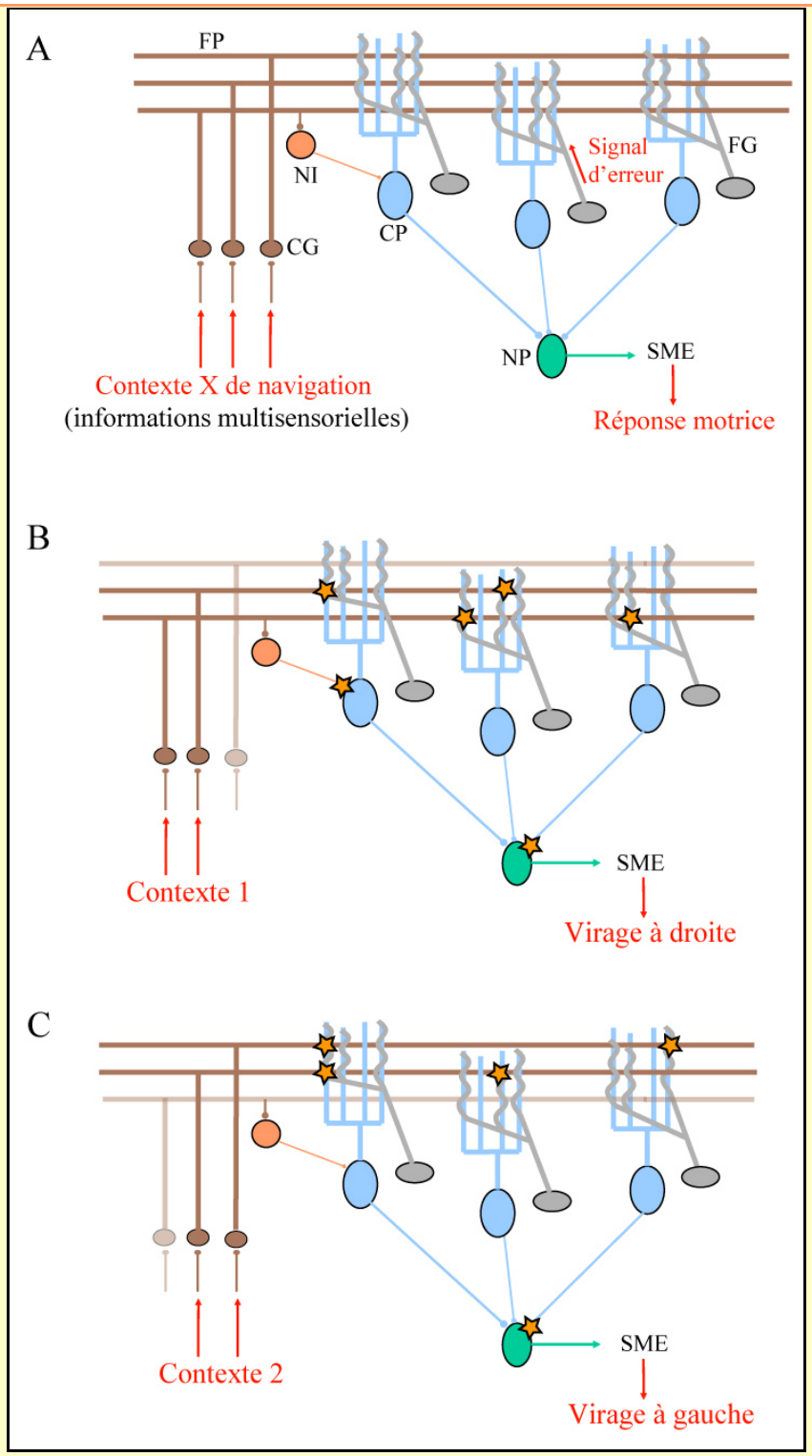


Figure 30 Hypothèse sur la fonction des mécanismes de plasticité synaptique du circuit cérébelleux : participation à l'élaboration d'une réponse motrice adaptée à un contexte spécifique de navigation (schéma simplifié). (**A**) Pendant l'apprentissage d'une tâche de navigation, pour chaque contexte X, plusieurs cellules de Purkinje reçoivent conjointement des signaux par les fibres parallèles (informations contextuelles) et les fibres grimpantes (signal d'erreur). (**B**), (**C**) Chaque contexte va recruter différents réseaux de fibres parallèles et de fibres grimpantes. Après apprentissage, les plasticités synaptiques (étoiles orange) établies dans chaque réseau permettront d'élaborer un signal de sortie spécifique au contexte. Dans ces exemples, le contexte 1 permettra d'exécuter un virage à droite optimisé et le contexte 2 un virage à gauche. Abréviations : (CG) Cellules en Grains, (CP) Cellules de Purkinje, (FG) Fibres Grimpantes, (NI) Neurones Inhibiteurs, (NP) Noyaux profonds, (SME) Systèmes Moteurs Effecteurs.

Dans notre modèle, la DLT des FP-CP est essentielle pour permettre la modulation du signal de sortie du cervelet car elle participe à la sélection des informations au sein du réseau neuronal impliqué. Si ce signal de sortie ne peut se mettre en place, l'optimisation de la réponse motrice à chaque instant de la navigation ne peut se faire correctement. Ceci a pour conséquence de provoquer une erreur de trajectoire. L'accumulation de ces erreurs se traduit par une difficulté à mettre en place une trajectoire efficace comme nous l'avons montré dans nos travaux expérimentaux. Ce modèle pourrait donc expliquer la manière dont la DLT des FP-CP est impliquée dans la composante procédurale de la navigation.

5.1.2. La DLT cérébelleuse peut elle participer à l'élaboration de la carte cognitive ?

Pour envisager que le cervelet puisse interférer avec l'élaboration de la carte cognitive, intéressons nous aux relations anatomiques susceptibles d'exister entre ces deux structures anatomiques. Dans le cas de la cognition spatiale, il a été montré que le système hippocampique est un substrat anatomique essentiel pour la mise en place de la carte cognitive. L'influence du cervelet sur le système hippocampique pourrait influencer l'acquisition de la carte cognitive. Quelques études ont tenté d'identifier des connexions anatomiques entre ces structures. Chez le rat, des stimulations au niveau du système hippocampique (fornix, aires CA1 et CA3) provoquent des activations au niveau des fibres moussues, des fibres grimpantes et des cellules de Purkinje du cervelet (Saint-Cyr et Woodward, 1980; Yu et coll., 1989). En retour, une stimulation du noyau fastigial altère les réponses neuronales du septum et de l'hippocampe (Heath et coll., 1978). Ces études supposent que des connexions indirectes puissent exister entre le cervelet et l'hippocampe. Celles-ci restent à être mieux caractérisées pour envisager que le cervelet puisse directement influencer l'activité du système hippocampique.

Quelques études utilisant des modèles animaux dans des expériences en piscine de Morris ont proposé que le cervelet pourrait avoir un rôle dans la capacité à se localiser dans l'environnement (Joyal, 2001 ; Martin et coll., 2003). Cependant, les modèles animaux utilisés présentaient toujours des fonctions motrices altérées, ce qui compliquait l'interprétation des résultats (voir Burguière et Rondi-Reig, 2005). Au contraire, la première étude de mon travail de thèse (Burguière et coll., 2005) a montré que des souris L7-PKCI ne présentant aucun trouble de l'exécution motrice n'étaient pas déficientes dans

la tâche du starmaze qui nécessitait pourtant des capacités de localisation aussi importante que lors de la réalisation du test de la piscine de Morris. Le rôle du cervelet dans l'élaboration de la carte cognitive reste donc controversé.

Certains auteurs ont proposé un rôle du cervelet dans la composante déclarative en plus de son implication dans la composante procédurale. Martin et coll. (2003) ont utilisé des souris chimères (mélange de cellules embryonnaires de souris témoins et de souris mutantes *lurcher*) pour obtenir des modèles animaux dont l'influence de la mutation était moindre. Ils obtenaient des souris ayant un nombre de cellules de Purkinje variable (les souris mutantes *lurcher* n'en ayant pas). Ils ont pu sélectionner des souris dont le nombre de cellules de Purkinje manquantes n'était pas suffisant pour provoquer des déficits moteurs. Chez ces souris ils ont pourtant observé des déficits dans des tâches de navigation. Ces souris chimères ne montraient pas de différence par rapport aux souris contrôles pour les paramètres d'analyses classiques de la piscine de Morris (temps mis pour rejoindre la plate-forme, longueur de la trajectoire, angle de rotation du corps, etc.). Cependant, les auteurs ont trouvé chez ces souris un déficit lorsqu'ils changeaient la plate-forme d'emplacement. Les souris chimères n'insistaient pas autant que les souris témoins pour rechercher la plate-forme à l'ancien emplacement. Cette différence a été interprétée par les auteurs comme la conséquence d'un encodage de l'emplacement initial de la plate-forme moins persistant chez les souris chimères. Ces résultats ne permettent pas de dire que l'élaboration de la carte cognitive a été altérée par la modification du cervelet puisque la localisation initiale était intacte. Cependant, le fait que les souris chimères recherchent avec moins d'insistance à l'ancien emplacement pourrait signifier que l'encodage initial de la position de la plate-forme ait été moins bien mémorisé. La carte cognitive pourrait donc être moins stable lorsque le cervelet est altéré. Précisons que ces interprétations sont très hypothétiques car les raisons pour expliquer le déficit de ces souris chimères pourraient être autres (problème d'attention, changement de stratégies de recherche, etc.).

En utilisant des rats hémicérébellectomisés, Mandolesi et coll. (2003) ont proposé qu'une capacité d'exploration intacte (nécessaire à l'acquisition de la composante procédurale) était indispensable pour établir une représentation de l'environnement correcte (composante déclarative). Sans montrer directement une implication du cervelet dans l'élaboration de la carte cognitive, les auteurs proposaient que son dysfonctionnement pourrait, via des déficits de comportements exploratoires, affecter sa mise en place. Leur étude posait la question essentielle de l'interaction entre la composante déclarative et la

composante procédurale de la cognition spatiale. Un déficit de comportement exploratoire provoquerait-il l'élaboration d'une carte cognitive approximative et, inversement, est-ce qu'une carte cognitive moins précise pourrait provoquer une trajectoire moins efficace ? Ces questions ne sont pas encore résolues et des expériences complémentaires doivent être menées pour tenter d'y répondre. Par exemple, des enregistrements électrophysiologiques de champs d'activités de cellules de lieu et/ou de cellule de grille dans des modèles cérébelleux pourraient apporter des réponses intéressantes. En observant la mise en place du champ d'activité de ces cellules de lieu (ou de grille) dans des modèles cérébelleux, on pourrait avoir une indication directe sur l'influence du cervelet sur la mise en place d'un processus de localisation. Si les champs d'activités des modèles cérébelleux sont moins précis lors d'une navigation, alors cela pourrait expliquer une localisation aléatoire et donc une trajectoire moins efficace. Ces questions sont actuellement à l'étude dans mon équipe d'accueil.

5.2. A la recherche d'un rôle commun du cervelet dans les fonctions motrices et non-motrices

Depuis le début des années 1990, il a été proposé que le cervelet puisse participer à d'autres fonctions que la régulation motrice, notamment à certaines fonctions cognitives (pour revue, Daum, 1995 ; Thach, 1997 ; Ito, 2000). Dès lors, les auteurs ont tenté d'expliquer comment le cervelet pouvait être impliqué dans des fonctions apparemment si différentes. En considérant l'architecture très homogène du cervelet, les auteurs se sont accordés pour dire que la participation du cervelet devait être identique quelle que soit la fonction considérée (Ito, 1984 ; Thach, 1997 ; Yarom et Cohen, 2002). Cependant, il restait à déterminer la localisation et le rôle du ou des processus fondamentaux qui permet au cervelet de participer à la fois aux fonctions motrices et cognitives. Nous allons tout d'abord présenter différentes hypothèses qui tentent de répondre à ces questions. Enfin, à la lumière de ces hypothèses et des résultats que j'ai obtenu dans ce travail de thèse, nous proposerons une vision plus personnelle de la manière dont le cervelet pourrait participer à ces différentes fonctions.

5.2.1. Le modèle d'apprentissage impliquant le signal d'erreur parvenant au cortex cérébelleux

Ito (1984) a proposé que les microcomplexes soient les sous-unités fonctionnelles du cervelet. Chez l'homme, le cervelet pourrait contenir quelques 5000 microcomplexes connectés avec les systèmes fonctionnels de la moelle épinière, du tronc cérébral ou du cortex cérébral (Ito, 1984). Suivant la structure anatomique à laquelle il est relié, le microcomplexe pourrait influencer la fonction sous-tendue par cette structure. Quelques microcomplexes fonctionnels ont été expérimentalement caractérisés, par exemple dans la zone C3 du lobe antérieur impliquée dans des réflexes moteurs (voir § 2.2.1). Des connexions réciproques ont également été identifiées entre les cellules de Purkinje des zones latérales du cortex cérébelleux (zone D) et l'aire 46 préfrontale (Kelly et Strick, 2003). Ainsi, des microcomplexes fonctionnels de la zone D pourraient participer à la modulation de fonctions cognitives sous-tendues par le cortex préfrontal.

En partant du principe que la computation de l'information dans le cortex cérébelleux se fait toujours de la même manière, Ito (1993) a émis l'hypothèse que la participation des microcomplexes aux différentes fonctions était identique. Son modèle pour la participation du cervelet aux fonctions non-motrices est donc directement inspiré de sa théorie du rôle du cervelet dans l'apprentissage moteur (voir § 3.1.2). Son modèle propose que l'exécution d'une action désirée (motrice ou cognitive) puisse être améliorée par répétition (Figure 31). A chaque fois que l'action est exécutée, l'activité des systèmes effecteurs peut être corrigée. Ce signal de correction envoyé par le cervelet est élaboré en comparant l'action désirée et l'action effectuée. Les caractéristiques de ce signal de correction pourraient être ajustées grâce aux mécanismes de plasticités du cortex cérébelleux, notamment de la DLT des FP-CP. Dans les fonctions cognitives, le cervelet permettrait donc d'ajuster la réponse cognitive comme il le fait pour ajuster les réponses dans les fonctions motrices.

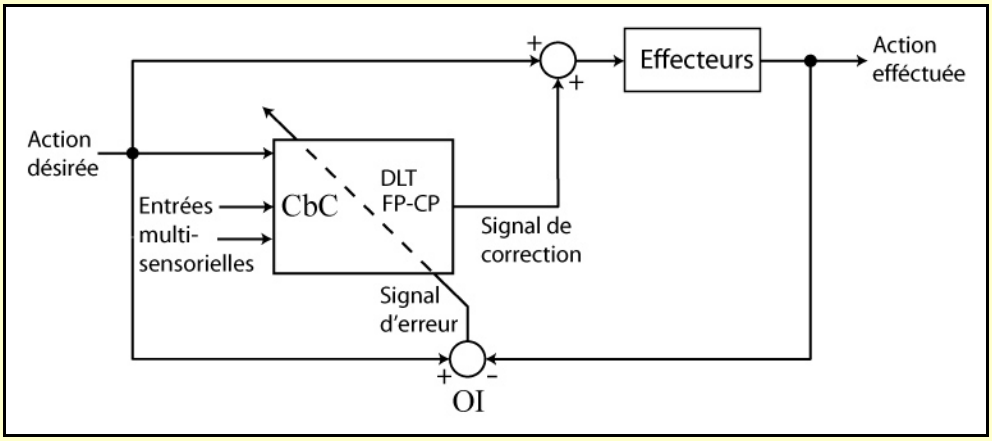


Figure 31 Modèle abstrait de l'apprentissage dans le cervelet basé sur le signal d'erreur (d'après Ito, 1993).

Ce modèle théorique peut être appliqué aux processus d'adaptation observés dans les fonctions motrices et cognitives. L'information contextuelle (entrées multisensorielles, action désirée) arrivent au cortex cérébelleux par la voie des fibres moussues – cellules en grains – fibres parallèles. L'olive inférieure (OI) convoie, via les fibres grimpantes, un signal d'erreur qui correspond à la différence entre l'action désirée et l'action effectuée. La convergence de ces deux types d'informations au niveau du cortex cérébelleux permet l'induction de mécanisme de plasticités synaptiques, notamment la DLT des FP-CP. Le signal de correction qui émerge du cervelet évolue grâce à la mise en place des plasticités synaptiques. Lorsque le signal d'erreur est nul, cela signifie que l'action désirée réalisée n'a plus besoin d'être corrigée.

Expérimentalement, ce modèle a bien été étudié pour les fonctions motrices, notamment lors d'apprentissages moteurs (voir partie 3.1). Il a été montré que le cortex cérébelleux était indispensable pour acquérir une réponse motrice conditionnée (Yeo et coll., 1984; Garcia et coll., 1999). Plus précisément, il semble que le cortex cérébelleux

soit nécessaire pour adapter rapidement une réponse motrice (Attwell et coll., 2002; Shutoh et coll., 2003). Ces études montraient que la participation du cervelet à des apprentissages moteurs était d'origine corticale. L'idée que ce soient les plasticités synaptiques qui permettent ces apprentissages est de plus en plus admise grâce à l'avènement des modèles de souris transgéniques (pour revue, De Zeeuw et Yeo, 2005). Les animaux mutants dont la DLT des FP-CP était inactivée montraient des déficits lors de tâches d'apprentissage moteur (voir § 3.1.2.).

Bien que l'application du modèle théorique de Ito (Figure 31) soit bien établie pour les fonctions motrices, il ne peut pas être expérimentalement vérifié pour les fonctions cognitives. Ito (2002) l'a pourtant envisagé dans l'expression de la « pensée ». Il propose que la « pensée » manipule des concepts, des images ou encore des idées dans les aires associatives de la même manière qu'un mouvement volontaire nécessite de manipuler des plans moteurs impliquant différents muscles. Selon le modèle de Ito, lorsqu'une réflexion (c'est-à-dire l'expression de la pensée) est répétée, son exécution pourrait être facilitée par le cervelet de la même manière qu'un mouvement est amélioré (Figure 31).

5.2.2. L'hypothèse du cervelet comme estimateur temporel

Chez l'homme, quelques études se sont intéressées à l'hypothèse que le cervelet pourrait permettre l'organisation temporelle des mouvements. Ivry et coll. (1997) ont réalisé des expériences dans lesquelles des sujets normaux et des patients cérébelleux devaient réaliser une séquence de tapotement avec un doigt à un rythme régulier. Lorsqu'ils n'avaient que l'indice temporel pour estimer le moment précis de la tape du doigt, les patients cérébelleux éprouvaient des difficultés à exécuter les mouvements au bon moment. Les auteurs proposaient que le cervelet pourrait être considéré comme un estimateur temporel.

Chez l'animal, cette hypothèse temporelle a été étayée par des enregistrements au niveau de l'olive inférieure (pour revue Llinas et coll., 2002). En contradiction avec l'hypothèse de Ito qui proposait que les fibres grimpantes convoient un signal d'erreur, les auteurs proposèrent que ce signal convoie des instructions temporelles pour coordonner le mouvement (Llinas, 1974). Les groupes de neurones olivaires couplés électroniquement par des « *gap junctions* » et déchargeant de manière synchrone seraient à l'origine de cette organisation temporelle (Goodenough, 1974; Sotelo et coll., 1986). Cette hypothèse a été

appuyée par les études de Welsh et coll. (1995) qui ont enregistré l'activité des fibres grimpantes d'un rat pendant qu'il lapait de l'eau. Ils ont observé que les mouvements rythmiques de la langue étaient synchronisés avec l'activité de décharge des fibres grimpantes provenant du système olivaire. De plus, les assemblées de neurones olivaires étaient différentes pour chaque mouvement du lapement. Les auteurs proposaient donc que la séquence temporelle des différents mouvements était encodée au niveau des neurones de l'olive inférieure.

L'hypothèse que le processus fondamental du cervelet se situe au niveau des neurones olivaires a été fortement érodée par des études récentes utilisant des souris mutantes (Kistler et coll., 2002). Les neurones olivaires de ces souris mutantes n'étaient plus couplés électroniquement car des protéines membranaires (connexines 36) participant au couplage n'étaient pas synthétisées. Or, chez ces souris, les auteurs n'ont constaté aucun déficit de performance ou d'apprentissage moteurs. Ces travaux sont en contradiction avec l'idée qu'un processus temporel d'origine olivaire soit à l'origine du rôle du cervelet dans les fonctions motrices. De plus, les décharges synchrones au niveau de l'olive n'ont été observées que dans des cas particuliers, voire jamais observées par certains auteurs (Houk, 2002). Ainsi, l'idée que le processus fondamental du cervelet soit localisé dans le système olivaire du cervelet est actuellement fortement remise en cause.

La localisation du (ou des) processus essentiel(s) pour l'apprentissage moteur semble donc se situer au niveau du cortex cérébelleux. D'après la théorie d'Ito, la DLT des FP-CP serait indispensable pour l'établissement de ce processus. Sa localisation corticale n'invalide pas l'idée que ce processus permettre une organisation temporelle adéquate des réponses motrices. C'est ce que montrent les récentes études de Koekkoek et coll. (2003) qui utilisaient des souris transgéniques L7-PKCI. Les animaux devaient apprendre à fermer la paupière quelques centaines de millisecondes après l'apparition d'un stimulus pour anticiper l'arrivée d'une bouffée d'air dans l'œil. Les auteurs ont observé que lorsque le délai temporel entre le stimulus et la bouffée d'air variait, les souris L7-PKCI ne s'adaptaient pas à ce changement et ne fermaient plus la paupière au bon moment. Ainsi, cette étude proposait que le processus essentiel sous-tendu par la DLT des FP - CP pourrait être d'ajuster temporellement une réponse motrice.

5.2.3. De l'hypothèse temporelle à l'hypothèse contextuelle

En considérant nos résultats ainsi que quelques études que nous allons présenter, nous proposons que l'hypothèse sur le rôle du cervelet dans l'ajustement temporel puisse être modifiée. Notre hypothèse considère que l'ajustement de la réponse motrice dépendra des informations contextuelles pertinentes. Dans certains protocoles réalisés pour étudier le rôle du cervelet, le seul paramètre pertinent pour ajuster la réponse motrice était le temps. Par exemple dans un protocole de conditionnement de fermeture de la paupière, seul le délai temporel entre le son et l'apparition de la bouffée d'air permet d'anticiper celle-ci.

Cependant, d'autres études ont montré que le paramètre temporel n'était pas forcément le plus pertinent pour ajuster la réponse motrice. Hore et coll. (1999, 2005) ont réalisé plusieurs études chez l'homme dans laquelle il était demandé à un sujet d'exécuter un lancer de balle sur une cible. Cette tâche nécessitait de coordonner précisément les muscles du bras et de la main pour lancer la balle avec précision. Une première étude a montré que des patients cérébelleux étaient déficients par rapport à des sujets normaux pour cette tâche (1999). Les auteurs concluaient donc que le cervelet était nécessaire pour ajuster précisément le lancer. Dans une étude plus récente, ils ont tenté de déterminer quel paramètre était important pour effectuer un lancer précis (Timmann et coll., 2005). Cette fois-ci des sujets sains réalisaient des lancers en faisant varier la vitesse du bras. Suivant l'hypothèse temporelle, l'opération réalisée par le sujet pourrait être d'ajuster le délai entre l'instant où il initie le mouvement et l'instant où il lâche la balle. Dans ce cas, la position du bras lorsque le sujet lâche la balle devrait être différente suivant la vitesse du lancer. Au contraire, les auteurs ont montré que quelle que soit la vitesse de lancer, la configuration du bras dans l'espace était identique lorsque le sujet lâchait la balle. Les résultats de cette étude montraient que les informations pertinentes pour améliorer le lancer provenaient de la position du bras dans l'espace plutôt que du délai temporel après l'initiation du mouvement.

On peut donc proposer l'idée que les informations contextuelles pertinentes qui sont exploitées par le cervelet seront les informations invariantes entre chaque répétition de la tâche. Lors du conditionnement de fermeture de la paupière, la seule information invariante entre chaque essai pour anticiper l'arrivée de la bouffée d'air est l'information temporelle. En revanche, dans une tâche de lancer de balle, la seule information invariante entre chaque essai quelle que soit la vitesse du bras est la position du bras dans l'espace.

Dans une tâche de navigation, comme celle que j'ai réalisée, les informations invariantes entre chaque essai sont les informations spatiales (allothétiques et idiothétiques) et non les informations temporelles. En d'autres termes, lorsque l'animal a identifié un contexte, il lui est nécessaire d'effectuer sa rotation au bon endroit plutôt qu'au bon moment. C'est ce que nous avons montré dans notre deuxième étude réalisée dans le labyrinthe en Y, dans laquelle nous observons que la réponse conditionnée optimale est réalisée à une distance fixe (+ 8cm) après l'apparition du stimulus. Si la réponse optimale était dépendante d'un paramètre temporel, la distance à laquelle l'animal effectue sa rotation serait variable en fonction de sa vitesse, ce qui n'était pas le cas dans cette étude. Les résultats trouvés avec la souris L7-PKCI dans notre étude du labyrinthe en Y aquatique sont conciliables avec ceux trouvés par Koekkoek et coll. (2003) dans le conditionnement de fermeture de la paupière. Dans les deux cas l'absence de DLT des FP-CP des souris L7-PKCI altérait l'optimisation de la réponse motrice conditionnée. La différence se situe dans la nature des informations contextuelles utilisées pour optimiser la réponse. Dans le protocole de conditionnement de fermeture de la paupière, l'optimisation consiste à fermer la paupière à un moment précis ; ce sont les informations temporelles qui seront pertinentes. En revanche dans notre tâche de navigation, l'optimisation consiste à réaliser un virage à un endroit précis, ce sont les informations spatiales qui seront pertinentes. D'une manière générale, nous proposons que les informations contextuelles invariantes entre chaque essai sont celles qui sont utilisées par le cervelet pour optimiser la réponse motrice.

5.3. Les rôles complémentaires du cervelet et des ganglions de la base dans l'acquisition de la composante procédurale

Nous avons déterminé que le cervelet était nécessaire dans des processus dont la durée était souvent inférieure à la seconde. Suivant l'échelle temporelle des processus considérés, les structures anatomiques impliquées ne seront pas les mêmes (Mauk, 2004). Par exemple, il faut distinguer lors d'une tâche de navigation l'échelle temporelle des processus de la composante procédurale de ceux de la composante déclarative. Dans la composante procédurale, les processus d'association stimulus-réponse se font en quelques secondes et les processus d'optimisation de la réponse en quelques centaines de millisecondes. Par contre dans la composante déclarative, le processus d'élaboration de la carte cognitive nécessite que le sujet explore l'environnement, l'échelle temporelle sera de l'ordre de plusieurs secondes voire de quelques minutes. Les auteurs ont montré que les structures anatomiques associées à la composante déclarative sont, mis à part le système hippocampique, essentiellement corticales. Ainsi le cortex préfrontal a été proposé pour la planification et la sélection du trajet (Poucet et coll., 2004 pour revue) ; le cortex pariétal dans la combinaison initiale des informations idiothétiques et allothétiques en partenariat avec l'hippocampe (Save et Poucet, 2000 pour revue). Intéressons nous plus particulièrement aux structures impliquées dans la composante procédurale.

Dans la composante procédurale, les processus d'association stimulus-réponse et d'optimisation de la réponse se mettent en place en parallèle. C'est ce que nous avons observé dans la tâche du labyrinthe en Y où l'optimisation de la réponse motrice conditionnée se fait pendant l'acquisition de celle-ci. Nous avons montré que le cervelet était essentiel pour l'optimisation de la réponse conditionnée. En revanche, une autre structure, les ganglions de la base (notamment le noyau caudé), s'est révélée être essentielle pour le processus d'association stimulus-réponse (Packard et McGaugh, 1996). Cela a été confirmé par Jog et coll. dans le laboratoire d'Ann Graybiel qui ont enregistré l'activité neuronale du striatum lorsque des rats étaient en train d'apprendre une tâche similaire à celle du labyrinthe en Y aquatique (Jog et coll., 1999). Les auteurs ont montré que l'activité des neurones du striatum était fortement corrélée aux performances des animaux en train d'apprendre l'association stimulus-réponse à l'intersection. Les auteurs

proposaient que les ganglions de la base constituent une structure essentielle pour la mise en place de processus d'association stimulus-réponse dans la composante procédurale.

L'implication des ganglions de la base pour l'association stimulus-réponse et du cervelet pour l'optimisation de cette même réponse a conduit plusieurs auteurs à élaborer des modèles computationnels proposant un rôle complémentaire de ces deux structures dans l'apprentissage procédural (Hikosaka et coll., 1999; Doya, 2000; Doyon et coll., 2002). Les données anatomiques vont dans le sens de cette hypothèse car elles mettent en évidence deux boucles parallèles. Le cervelet et les ganglions de la base sont reliés au thalamus et au cortex cérébral, en particulier au cortex préfrontal (Middleton et Strick, 2001). Ces boucles parallèles cortico-cérébello-thalamo-corticale et cortico-striato-thalamo-corticale distinctes sont illustrées dans la figure 32.

Dans une série d'études chez le singe utilisant des tâches nécessitant un apprentissage séquentiel, Hikosaka et coll. (1999, 2002) ont proposé que deux processus étaient acquis séparément ; l'un dépendant des ganglions de la base et utilisant des coordonnées spatiales, l'autre dépendant du cervelet et utilisant des coordonnées motrices. Le cortex cérébral pourrait permettre de sélectionner l'un ou l'autre de ces systèmes au cours de l'apprentissage procédural (Doya, 2000). Les ganglions de la base pourraient permettre l'acquisition de l'association stimulus-réponse par un apprentissage par renforcement (facilité par une récompense), ils sont donc essentiels en début d'apprentissage. Le cervelet permettrait une optimisation de la réponse par un apprentissage supervisé (avec comparaison de l'action désirée et de l'action effectuée), il serait donc essentiel plutôt en fin d'apprentissage lorsque la réponse doit être affinée (Figure 32).

Ce modèle théorique d'interaction entre le cervelet et les ganglions de la base peut être appliqué aux résultats que nous avons observés dans le labyrinthe en Y aquatique. Les souris L7-PKCI n'ayant plus de DLT des FP-CP ne montraient aucune différence avec les souris témoins pour l'acquisition de l'association stimulus-réponse. Ce résultat est en accord avec l'idée que ce processus dépendrait des ganglions de la base qui ne sont pas affectés chez les souris L7-PKCI. En revanche nous observons un problème dans l'optimisation de la trajectoire une fois que le processus d'association est initié.

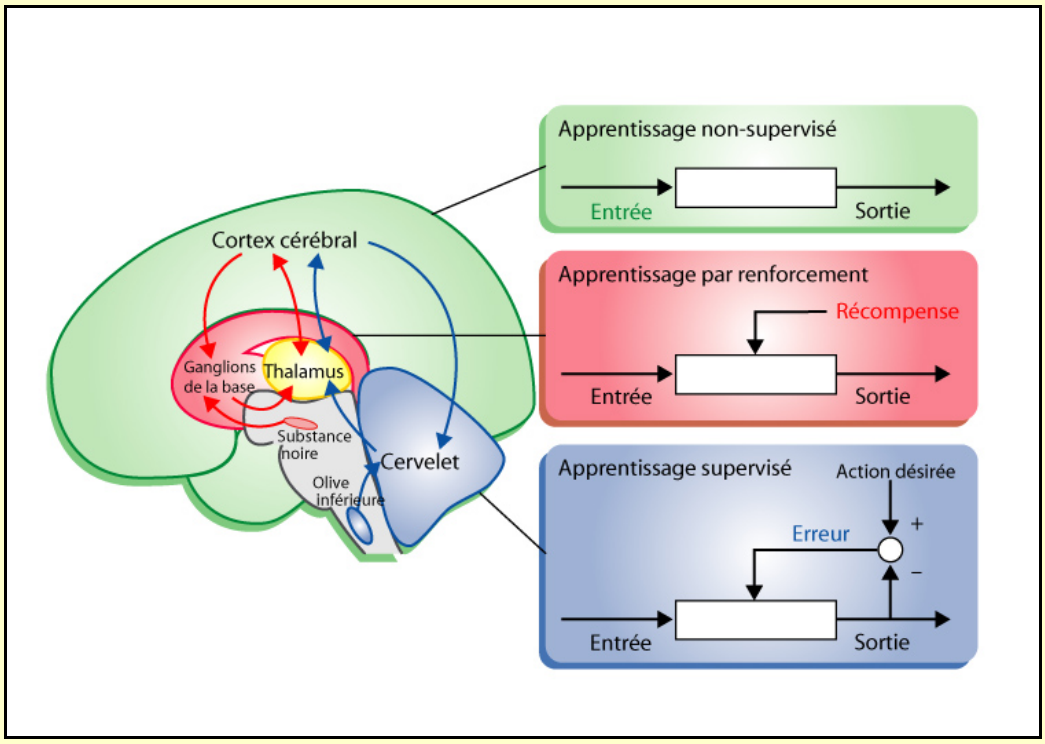


Figure 32 Les boucles anatomiques parallèles du cervelet et des ganglions de la base avec le cortex cérébral (d'après Doya, 2000)

Dans ce modèle, chaque boucle cortico-cérébello-thalamo-corticale (en bleu) et cortico-striato-thalamo-corticale (en rouge) est caractérisée par un type d'apprentissage particulier. Le cortex cérébral reçoit conjointement les signaux provenant de chaque structure et permettrait un apprentissage non-supervisé guidé par les propriétés statistiques intrinsèques à chacune des entrées.

Bien que la vision actuelle propose que ces deux structures soient impliquées dans deux boucles anatomiquement distinctes, Hoshi et coll. (2005) ont montré qu'il existait des connexions directes di-synaptiques entre le noyau dentelé du cervelet et le striatum, et tri-synaptiques entre le noyau dentelé et le globus pallidus externe. Ces connexions ont été observées dans les mêmes proportions que les connexions entre le cervelet et les aires associatives du cortex cérébral. Ces récents résultats ouvrent une nouvelle voie de réflexion quant à l'interaction fonctionnelle entre le cervelet et les ganglions de la base. Par exemple, on peut envisager que le cervelet ajuste l'activité des ganglions de la base de la même manière qu'il participe à l'ajustement de l'exécution motrice. Ces résultats nous amènent aussi à considérer le rôle potentiel que pourrait avoir le cervelet dans les troubles moteurs et cognitifs caractéristiques de dysfonctionnements des ganglions de la base, notamment dans la maladie de Parkinson. La compréhension des rôles complémentaires du cervelet et des ganglions de la base est donc un enjeu majeur dans les recherches futures pour mieux comprendre la mise en place de la composante procédurale dans les fonctions motrices ou non-motrices.

Références bibliographiques

A

Aiba A, Kano M, Chen C, Stanton ME, Fox GD, Herrup K, Zwingman TA, Tonegawa S (1994) Deficient cerebellar long-term depression and impaired motor learning in mGluR1 mutant mice. Cell 79: 377-388.

Aitkin LM, Boyd J (1978) Acoustic input to the lateral pontine nuclei. Hear Res 1: 67-77.

Aizenman CD, Manis PB, Linden DJ (1998) Polarity of long-term synaptic gain change is related to postsynaptic spike firing at a cerebellar inhibitory synapse. Neuron 21: 827-835.

Akshoomoff NA, Courchesne E, Townsend J (1997) Attention coordination and anticipatory control. Int Rev Neurobiol 41: 575-598.

Albus J (1971) A theory of cerebellar function. Math Biosci 10: 26-61.

Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E (1997) Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. Science 275: 1940-1943.

Altman J, Bayer SA (1977) Time of origin and distribution of a new cell type in the rat cerebellar cortex. Exp Brain Res 29: 265-274.

Anderson JR (1995) Learning and memory: an integrated approach. Wiley.

Andersson G, Oscarsson O (1978a) Climbing fiber microzones in cerebellar vermis and their projection to different groups of cells in the lateral vestibular nucleus. Exp Brain Res 32: 565-579.

Andersson G, Oscarsson O (1978b) Projections to lateral vestibular nucleus from cerebellar climbing fiber zones. Exp Brain Res 32: 549-564.

Arleo A, Rondi-Reig L (2006) Multimodal sensory integration and concurrent navigation strategies for spatial cognition in real and artificial organisms. Spatial perception, spatial cognition (Dolins F, Mitchell R, eds) in press Cambridge, UK: Cambridge UP.

Armano S, Rossi P, Taglietti V, D'Angelo E (2000) Long-term potentiation of intrinsic excitability at the mossy fiber-granule cell synapse of rat cerebellum. J Neurosci 20: 5208-5216.

Armstrong DM, Schild RF (1970) A quantitative study of the Purkinje cells in the cerebellum of the albino rat. J Comp Neurol 139: 449-456.

Attwell PJ, Cooke SF, Yeo CH (2002) Cerebellar function in consolidation of a motor memory. Neuron 34: 1011-1020.

B

Barmack NH, Baughman RW, Eckenstein FP (1992) Cholinergic innervation of the cerebellum of the rat by secondary vestibular afferents. Ann N Y Acad Sci 656: 566-579.

Barnes CA, Nadel L, Honig WK (1980) Spatial memory deficit in senescent rats. Can J Psychol 34: 29-39.

Bastian AJ, Zackowski KM, Thach WT (2000) Cerebellar ataxia: torque deficiency or torque mismatch between joints? J Neurophysiol 83: 3019-3030.

Bear MF (2003) Bidirectional synaptic plasticity: from theory to reality. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358: 649-655.

Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX (1998) Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. Neurology 50: 1087-1093.

Berry M, McConnell P, Sievers J (1980) Dendritic growth and the control of neuronal form. Curr Top Dev Biol 15: 67-101.

Berthoz A (1991) Reference frames for the perception and control movement. pp 81-111. NY: Oxford University Press.

Berthoz A (1997) Le sens du mouvement [The sense of movement]. Odile Jacob.[rTAS].

Berthoz A, Israel I, Georges-Francois P, Grasso R, Tsuzuku T (1995) Spatial memory of body linear displacement: what is being stored? Science 269: 95-98.

Berthoz A, Jones GM, Begue AE (1981) Differential visual adaptation of vertical canal-dependent vestibulo-ocular reflexes. Exp Brain Res 44: 19-26.

Berthoz A, Viaud-Delmon I (1999) Multisensory integration in spatial orientation. Curr Opin Neurobiol 9: 708-712.

Bi GQ, Poo MM (1998) Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. J Neurosci 18: 10464-10472.

Bliss TV, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 232: 331-356.

Bloedel JR, Bracha V (1997) Duality of cerebellar motor and cognitive functions. Int Rev Neurobiol 41: 613-634.

Botez-Marquard T, Botez MI (1992) Visual memory deficits after damage to the anterior commissure and right fornix. Arch Neurol 49: 321-324.

Botterell EH, Fulton JF (1938) Functional localization in the cerebellum of primates. III. Lesions of the hemispheres (neocerebellum). J Comp Neurol 69: 47-62.

Bower GH, Hilgard ER (1981) Theories of learning. Prentice-Hall Englewood Cliffs, NJ.

Boyden ES, Katoh A, Pyle JL, Chatila TA, Tsien RW, Raymond JL (2006) Selective engagement of plasticity mechanisms for motor memory storage. Neuron 51: 823-834.

Boyden ES, Katoh A, Raymond JL (2004) Cerebellum-dependent learning: the role of multiple plasticity mechanisms. Annu Rev Neurosci 27: 581-609.

Boyden ES, Raymond JL (2003) Active reversal of motor memories reveals rules governing memory encoding. Neuron 39: 1031-1042.

Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S (1989) The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. Int J Neurosci 48: 29-69.

Burgess N (2002) The hippocampus, space, and viewpoints in episodic memory. Q J Exp Psychol A 55: 1057-1080.

Burgess N, Becker S, King JA, O'Keefe J (2001) Memory for events and their spatial context: models and experiments. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 356: 1493-1503.

Burgess N, Spiers HJ, Paleologou E (2004) Orientational manoeuvres in the dark: dissociating allocentric and egocentric influences on spatial memory. Cognition 94: 149-166.

Burguiere E, Arleo A, Hojjati M, Elgersma Y, De Zeeuw CI, Berthoz A, Rondi-Reig L (2005) Spatial navigation impairment in mice lacking cerebellar LTD: a motor adaptation deficit? Nat Neurosci 8: 1292-1294.

C

Caddy KW, Herrup K (1990) Studies of the dendritic tree of wild-type cerebellar Purkinje cells in lurcher chimeric mice. J Comp Neurol 297: 121-131.

Cain DP, Saucier D (1996) The neuroscience of spatial navigation: focus on behavior yields advances. Rev. Neurosci. 7(3): 215-31.

Cain DP, Humpartzoomian R, Boon F (2006) Retrosplenial cortex lesions impair water maze strategies learning or spatial place learning depending on prior experience of the rat. Behav Brain Res 170: 316-325.

Cajal S (1911) Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres. Histologie du Systeme Nerveux l'homme et des vertebres 20.

Carper RA, Courchesne E (2000) Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. Brain 123 (Pt 4): 836-844.

Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, Vaituzis AC, Blumenthal JD, Nelson J, Bastain TM, Zijdenbos A, Evans AC, Rapoport JL (2001) Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 58: 289-295.

Clower DM, Dum RP, Strick PL (2005) Basal ganglia and cerebellar inputs to 'AIP'. Cereb Cortex 15: 913-920.

Collett TS (1992) Landmark Learning and Guidance in Insects. Philosophical Transactions: Biological Sciences 337: 295-303.

Collett TS, Cartwright BA, Smith BA (1986) Landmark learning and visuo-spatial memories in gerbils. Journal of Comparative Physiology A: Sensory, Neural, and Behavioral Physiology 158: 835-851.

Cooper BG, Miya DY, Mizumori SJ (1998) Superior colliculus and active navigation: role of visual and non-visual cues in controlling cellular representations of space. Hippocampus 8: 340-372.

Courchesne E, Townsend J, Saitoh O (1994) The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. Neurology 44: 214-223.

Crawley JN (2000) What's wrong with my mice?

Crepel F, Delhaye-Bouchaud N, Dupont JL (1981) Fate of the multiple innervation of cerebellar Purkinje cells by climbing fibers in immature control, x-irradiated and hypothyroid rats. Brain Res 227: 59-71.

Crepel F, Jaillard D (1991) Pairing of pre- and postsynaptic activities in cerebellar Purkinje cells induces long-term changes in synaptic efficacy in vitro. J Physiol 432: 123-141.

Crepel F, Mariani J, Delhaye-Bouchaud N (1976) Evidence for a multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the immature rat cerebellum. J Neurobiol 7: 567-578.

Cressant A, Muller RU, Poucet B (1997) Failure of centrally placed objects to control the firing fields of hippocampal place cells. J Neurosci 17: 2531-2542.

D

D'Angelo E, Rossi P, Armano S, Taglietti V (1999) Evidence for NMDA and mGlu receptor-dependent long-term potentiation of mossy fiber-granule cell transmission in rat cerebellum. J Neurophysiol 81: 277-287.

Dahhaoui M, Stelz T, Caston J (1992) Effects of lesion of the inferior olivary complex by 3-acetylpyridine on learning and memory in the rat. J Comp Physiol [A] 171: 657-664.

Daum I, Ackermann H (1995) Cerebellar contributions to cognition. Behav Brain Res 67: 201-210.

De Zeeuw CI, Hansel C, Bian F, Koekkoek SK, van Alphen AM, Linden DJ, Oberdick J (1998a) Expression of a protein kinase C inhibitor in Purkinje cells blocks cerebellar LTD and adaptation of the vestibulo-ocular reflex. Neuron 20: 495-508.

De Zeeuw CI, Simpson JI, Hoogenraad CC, Galjart N, Koekkoek SK, Ruigrok TJ (1998b) Microcircuitry and function of the inferior olive. Trends Neurosci 21: 391-400.

De Zeeuw CI, Yeo CH (2005) Time and tide in cerebellar memory formation. Curr Opin Neurobiol 15: 667-674.

Desmond JE, Gabrieli JD, Glover GH (1998) Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. Neuroimage 7: 368-376.

Dow RS, Moruzzi G (1958) The Physiology and Pathology of the Cerebellum. University of Minnesota Press.

Doya K (2000) Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. Curr Opin Neurobiol 10: 732-739.

Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM, Ungerleider LG (2002) Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. Proc Natl Acad Sci U S A 99: 1017-1022.

Droulez J, Berthoz A (1991) A neural network model of sensoritopic maps with predictive short-term memory properties. Proc Natl Acad Sci U S A 88: 9653-9657.

E

Eichenbaum H (2001) The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. Behav Brain Res 127:199-207.

Eilers J, Augustine GJ, Konnerth A (1995) Subthreshold synaptic Ca2+ signalling in fine dendrites and spines of cerebellar Purkinje neurons. Nature 373: 155-158.

Ekerot CF, Kano M (1989) Stimulation parameters influencing climbing fibre induced long-term depression of parallel fibre synapses. Neurosci Res 6: 264-268.

Ekerot CF, Larson B (1979) The dorsal spino-olivocerebellar system in the cat. I. Functional organization and termination in the anterior lobe. Exp Brain Res 36: 201-217.

Ekerot CF, Larson B (1982) Branching of olivary axons to innervate pairs of sagittal zones in the cerebellar anterior lobe of the cat. Exp Brain Res 48: 185-198.

Etienne AS (1992) Navigation of a Small Mammal by Dead Reckoning and Local Cues. Current Directions in Psychological Science 1: 48-52.

Etienne AS, Boulens V, Maurer R, Rowe T, Siegrist C (2000) A brief view of known landmarks reorientates path integration in hamsters. Naturwissenschaften 87: 494-498.

Etienne AS, Jeffery KJ (2004) Path integration in mammals. Hippocampus 14: 180-192.

Etienne AS, LAMBERT SJ, Reverdin B, TERONI E (1993) Learning to recalibrate the role of dead reckoning and visual cues in spatial navigation. Learning & behavior 21: 266-280.

Etienne AS, Maurer R, Berlie J, Reverdin B, Rowe T, Georgakopoulos J, Seguinot V (1998) Navigation through vector addition. Nature 396: 161-164.

Etienne AS, Maurer R, Saucy F (1988) Limitations in the assessment of path dependent information. Behaviour 56: 1129-1136.

Etienne AS, Teroni V, Hurni C, Portenier V (1990) The effect of a single light cue on homing behaviour of the golden hamster. Behaviour 56: 1129-1136.

F

Fanselow MS, Poulos AM (2005) The neuroscience of mammalian associative learning. Annu Rev Psychol 56: 207-234.

Feil R, Hartmann J, Luo C, Wolfsgruber W, Schilling K, Feil S, Barski JJ, Meyer M, Konnerth A, De Zeeuw CI, Hofmann F (2003) Impairment of LTD and cerebellar learning by Purkinje cell-specific ablation of cGMP-dependent protein kinase I. J Cell Biol 163: 295-302.

Fenton AA, Wesierska M, Kaminsky Y, Bures J (1998) Both here and there: simultaneous expression of autonomous spatial memories in rats. Proc Natl Acad Sci U S A 95: 11493-11498.

Floresco SB, Seamans JK, Phillips AG (1997) Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. J Neurosci 17: 1880-1890.

Fortier PA, Smith AM, Rossignol S (1987) Locomotor deficits in the mutant mouse, Lurcher. Exp Brain Res 66: 271-286.

Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB (2002) Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. Nat Neurosci 5: 458-462.

Foster GA, Sizer AR, Rees H, Roberts MH (1989) Afferent projections to the rostral anterior pretectal nucleus of the rat: a possible role in the processing of noxious stimuli. Neuroscience 29: 685-694.

Fuhrman Y, Piat G, Thomson MA, Mariani J, Delhaye-Bouchaud N (1995) Abnormal ipsilateral functional vibrissae projection onto Purkinje cells multiply innervated by climbing fibers in the rat. Brain Res Dev Brain Res 87: 172-178.

Fuhrman Y, Thomson MA, Piat G, Mariani J, Delhaye-Bouchaud N (1994) Enlargement of olivo-cerebellar microzones in the agranular cerebellum of adult rats. Brain Res 638: 277-284.

Fulbright RK, Jenner AR, Mencl WE, Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Frost SJ, Skudlarski P, Constable RT, Lacadie CM, Marchione KE, Gore JC (1999) The cerebellum's role in reading: a functional MR imaging study. AJNR Am J Neuroradiol 20: 1925-1930.

G

Gandhi CC, Kelly1 RM, Wiley RG, Walsh TJ (2000) Impaired acquisition of a Morris water maze task following selective destruction of cerebellar purkinje cells with OX7-saporin. Behav Brain Res 109: 37-47.

Gantt WH, Newton JE, Royer FL, Stephens JH (1991) Effect of person. 1966. Integr Physiol Behav Sci 26: 145-160.

Gao W, Dunbar RL, Chen G, Reinert KC, Oberdick J, Ebner TJ (2003) Optical imaging of long-term depression in the mouse cerebellar cortex in vivo. J Neurosci 23: 1859-1866.

Garcia KS, Steele PM, Mauk MD (1999) Cerebellar cortex lesions prevent acquisition of conditioned eyelid responses. J Neurosci 19: 10940-10947.

Ghaem O, Mellet E, Crivello F, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A, Denis M (1997) Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. Neuroreport 8: 739-744.

Gibson JJ (1950) The perception of the Visual World. Boston: Houghton Mifflin.

Globas C, Bosch S, Zuhlke C, Daum I, Dichgans J, Burk K (2003) The cerebellum and cognition. Intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). J Neurol 250: 1482-1487.

Goldman-Rakic PS, Funahashi S, Bruce CJ (1990) Neocortical memory circuits. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55: 1025-1038.

Gomez-Beldarrain M, Garcia-Monco JC, Rubio B, Pascual-Leone A (1998) Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. Exp Brain Res 120: 25-30.

Gonshor A, Jones GM (1976) Short-term adaptive changes in the human vestibulo-ocular reflex arc. J Physiol 256: 361-379.

Goodale MA (1981) Neural Mechanisms of Visual Orientation in Rodents: Targets Versus Places. Dept. of Psychology, University of Western Ontario.

Goodale MA, Foreman NP, Milner AD (1978) Visual orientation in the rat: a dissociation of deficits following cortical and collicular lesions. Exp Brain Res 31: 445-457.

Goodenough DA (1974) Bulk isolation of mouse hepatocyte gap junctions. Characterization of the principal protein, connexin. J Cell Biol 61: 557-563.

Goodlett CR, Hamre KM, West JR (1992) Dissociation of spatial navigation and visual guidance performance in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. Behav Brain Res 47: 129-141.

Goossens HH, Hoebeek FE, van Alphen AM, van der SJ, Stahl JS, De Zeeuw CI, Frens MA (2004) Simple spike and complex spike activity of floccular Purkinje cells during the optokinetic reflex in mice lacking cerebellar long-term depression. Eur J Neurosci 19: 687-697.

Goossens J, Daniel H, Rancillac A, van der SJ, Oberdick J, Crepel F, De Zeeuw CI, Frens MA (2001) Expression of protein kinase C inhibitor blocks cerebellar long-term depression without affecting Purkinje cell excitability in alert mice. J Neurosci 21: 5813-5823.

Grant DA, McFarling C, Gormezano I (1960) Temporal conditioning and the effect of interpolated UCS presentations in eyelid conditioning. J Gen Psychol 63: 249-257.

Guthrie ER (1952) The psychology of learning. Harper New York, NY.

H

Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI (2005) Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. Nature 436: 801-806.

Haines DE, Dietrichs E, Culberson JL, Sowa TE (1986) The organization of hypothalamocerebellar cortical fibers in the squirrel monkey (Saimiri sciureus). J Comp Neurol 250: 377-388.

Hamberger A, Hansson HA, Lazarewicz JW, Lundh T, Sellstrom A (1976) The cerebellar glomerulus: isolation and metabolic properties of a purified fraction. J Neurochem 27: 267-272.

Hansel C, Linden DJ (2000) Long-term depression of the cerebellar climbing fiber--Purkinje neuron synapse. Neuron 26: 473-482.

Hansel C, Linden DJ, D'Angelo E (2001) Beyond parallel fiber LTD: the diversity of synaptic and non-synaptic plasticity in the cerebellum. Nat Neurosci 4: 467-475.

Harker KT, Whishaw IQ (2004) A reaffirmation of the retrosplenial contribution to rodent navigation: reviewing the influences of lesion, strain, and task. Neurosci Biobehav Rev 28: 485-496.

Harris J, Moreno S, Shaw G, Mugnaini E (1993) Unusual neurofilament composition in cerebellar unipolar brush neurons. J Neurocytol 22: 1039-1059.

Harvey RJ, Napper RM (1988) Quantitative study of granule and Purkinje cells in the cerebellar cortex of the rat. J Comp Neurol 274: 151-157.

Hawkes R, Leclerc N (1987) Antigenic map of the rat cerebellar cortex: the distribution of parasagittal bands as revealed by monoclonal anti-Purkinje cell antibody mabQ113. J Comp Neurol 256: 29-41.

Heath RG, Dempesy CW, Fontana CJ, Myers WA (1978) Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. Biol Psychiatry 13: 501-529.

Hebb DO (1949) The Organization of Behavior: A Neurophysiological Theory. New York, NYC: John Wiley & Sons Inc.

Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, Miyachi S, Doya K (1999) Parallel neural networks for learning sequential procedures. Trends Neurosci 22: 464-471.

Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H (2002) Central mechanisms of motor skill learning. Curr Opin Neurobiol 12: 217-222.

Hirano T (1991) Differential pre- and postsynaptic mechanisms for synaptic potentiation and depression between a granule cell and a Purkinje cell in rat cerebellar culture. Synapse 7: 321-323.

Hok V, Save E, Lenck-Santini PP, Poucet B (2005) Coding for spatial goals in the prelimbic/infralimbic area of the rat frontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 102: 4602-4607.

Hoshi E, Tremblay L, Feger J, Carras PL, Strick PL (2005) The cerebellum communicates with the basal ganglia. Nat Neurosci 8: 1491-1493.

Houk J (2002) Climbing Fiber Inputs to the Cerebellum: What Is Signaled?: Summary of Discussion. Annals of the New York Academy of Sciences 978: 255.

Huerta PT, Sun LD, Wilson MA, Tonegawa S (2000) Formation of temporal memory requires NMDA receptors within CA1 pyramidal neurons. Neuron 25: 473-480.

Israel I, Berthoz A (1989) Contribution of the otoliths to the calculation of linear displacement. J Neurophysiol 62: 247-263.

I

Ito M (1984) The cerebellum and Neural Control.

Ito M (1993) New concepts in cerebellar function. Rev Neurol (Paris) 149: 596-599.

Ito M (2001) Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. Physiol Rev 81: 1143-1195.

Ito M (2002) The molecular organization of cerebellar long-term depression. Nat Rev Neurosci 3: 896-902.

Ito M (2006) Cerebellar circuitry as a neuronal machine. Prog Neurobiol 78: 272-303.

Ito M, Kano M (1982) Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. Neurosci Lett 33: 253-258.

Ito M, Shiida T, Yagi N, Yamamoto M (1974) Visual influence on rabbit horizontal vestibulo-ocular reflex presumably effected via the cerebellar flocculus. Brain Res 65: 170-174.

J

Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM (1999) Building neural representations of habits. Science 286: 1745-1749.

Jordan K, Schadow J, Wuestenberg T, Heinze HJ, Jancke L (2004) Different cortical activations for subjects using allocentric or egocentric strategies in a virtual navigation task. Neuroreport 15: 135-140.

Jorntell H, Garwicz M, Ekerot CF (1996) Relation between cutaneous receptive fields and muscle afferent input to climbing fibres projecting to the cerebellar C3 zone in the cat. Eur J Neurosci 8: 1769-1779.

Joyal CC, Strazielle C, Lalonde R (2001) Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats. Behav Brain Res 122: 131-137.

K

Kano M, Kano M, Fukunaga K, Konnerth A (1996) Ca(2+)-induced rebound potentiation of gamma-aminobutyric acid-mediated currents requires activation of Ca2+/calmodulin-dependent kinase II. Proc Natl Acad Sci U S A 93: 13351-13356.

Kano M, Rexhausen U, Dreessen J, Konnerth A (1992) Synaptic excitation produces a long-lasting rebound potentiation of inhibitory synaptic signals in cerebellar Purkinje cells. Nature 356: 601-604.

Karachot L, Kado RT, Ito M (1994) Stimulus parameters for induction of long-term depression in in vitro rat Purkinje cells. Neurosci Res 21: 161-168.

Katoh A, Yoshida T, Himeshima Y, Mishina M, Hirano T (2005) Defective control and adaptation of reflex eye movements in mutant mice deficient in either the glutamate receptor delta2 subunit or Purkinje cells. Eur J Neurosci 21: 1315-1326.

Kawaguchi S, Hirano T (2000) Suppression of inhibitory synaptic potentiation by presynaptic activity through postsynaptic GABA(B) receptors in a Purkinje neuron. Neuron 27: 339-347.

Kelly JB (1990) Rat auditory cortex. The cerebral cortex of the rat 381405.

Kelly RM, Strick PL (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. J Neurosci 23: 8432-8444.

Kimoto Y, Tohyama M, Satoh K, Sakumoto T, Takahashi Y, Shimizu N (1981) Fine structure of rat cerebellar noradrenaline terminals as visualized by potassium permanganate 'in situ perfusion' fixation method. Neuroscience 6: 47-58.

Kish SJ, el Awar M, Schut L, Leach L, Oscar-Berman M, Freedman M (1988) Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. Ann Neurol 24: 200-206.

Kishimoto Y, Fujimichi R, Araishi K, Kawahara S, Kano M, Aiba A, Kirino Y (2002) mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is required for normal association of temporally contiguous stimuli in classical conditioning. Eur J Neurosci 16: 2416-2424.

Kishimoto Y, Kawahara S, Fujimichi R, Mori H, Mishina M, Kirino Y (2001) Impairment of eyeblink conditioning in GluRdelta2-mutant mice depends on the temporal overlap between conditioned and unconditioned stimuli. Eur J Neurosci 14: 1515-1521.

Kistler WM, De Jeu MT, Elgersma Y, Van Der Giessen RS, Hensbroek R, Luo C, Koekkoek SK, Hoogenraad CC, Hamers FP, Gueldenagel M, Sohl G, Willecke K, De Zeeuw CI (2002) Analysis of Cx36 knockout does not support tenet that olivary gap junctions are required for complex spike synchronization and normal motor performance. Ann N Y Acad Sci 978: 391-404.

Klatzky R.L. (1998) Allocentric and egocentric spatial representations: Definitions, distinctions, and interconnections. (Springer-Verlag, ed), pp 1-17. Berlin.

Koekkoek SK, Hulscher HC, Dortland BR, Hensbroek RA, Elgersma Y, Ruigrok TJ, De Zeeuw CI (2003) Cerebellar LTD and learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. Science 301: 1736-1739.

Koekkoek SK, Yamaguchi K, Milojkovic BA, Dortland BR, Ruigrok TJ, Maex R, De Graaf W, Smit AE, VanderWerf F, Bakker CE, Willemsen R, Ikeda T, Kakizawa S, Onodera K, Nelson DL, Mientjes E, Joosten M, De Schutter E, Oostra BA, Ito M, De Zeeuw CI (2005) Deletion of FMR1 in Purkinje cells enhances parallel fiber LTD, enlarges spines, and attenuates cerebellar eyelid conditioning in Fragile X syndrome. Neuron 47: 339-352.

Kolb B, Walkey J (1987) Behavioural and anatomical studies of the posterior parietal cortex in the rat. Behavioural and Brain Research., 23: 127-145.

L

Laforce R, Jr., Doyon J (2001) Distinct contribution of the striatum and cerebellum to motor learning. Brain Cogn 45: 189-211.

Laforce R, Jr., Doyon J (2002) Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. Neuropsychologia 40: 512-517.

Laine J, Axelrad H (1994) The candelabrum cell: a new interneuron in the cerebellar cortex. J Comp Neurol 339: 159-173.

Laine J, Axelrad H (1998) Lugaro cells target basket and stellate cells in the cerebellar cortex. Neuroreport 9: 2399-2403.

Lalonde R (1997) Visuospatial abilities. Int Rev Neurobiol 41: 191-215.

Larsell O (1937) The cerebellum. A review and interpretation. Arch Neurol Psychiatry 38: 580-607.

Larsell O (1952) The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat. J Comp Neurol 97: 281-356.

Larsell O, Jansen J (1967) The comparative anatomy and histology of the cerebellum. University of Minnesota Press.

Larsell O, Jansen J (1970) The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum from Monotremes Through Apes. University of Minnesota Press.

Lavenex P, Schenk F (1998) Olfactory traces and spatial learning in rats. Anim Behav 56: 1129-1136.

Lavond DG, Hembree TL, Thompson RF (1985) Effect of kainic acid lesions of the cerebellar interpositus nucleus on eyelid conditioning in the rabbit. Brain Res 326: 179-182.

Lavond DG, Kim JJ, Thompson RF (1993) Mammalian brain substrates of aversive classical conditioning. Annu Rev Psychol 44: 317-342.

Le Marec N, Dahhaoui M, Stelz T, Bakalian A, Delhaye-Bouchaud N, Caston J, Mariani J (1997) Effect of cerebellar granule cell depletion on spatial learning and memory and in an avoidance conditioning task: studies in postnatally X-irradiated rats. Brain Res Dev Brain Res 99: 20-28.

Lee I, Kesner RP (2003) Time-dependent relationship between the dorsal hippocampus and the prefrontal cortex in spatial memory. J Neurosci 23: 1517-1523.

Leggio MG, Neri P, Graziano A, Mandolesi L, Molinari M, Petrosini L (1999) Cerebellar contribution to spatial event processing: characterization of procedural learning. Exp Brain Res 127: 1-11.

Leiner HC, Leiner AL, Dow RS (1993) Cognitive and language functions of the human cerebellum. Trends Neurosci 16: 444-447.

Leonard B, McNaughton BL (1990) Spatial representation in the rat: Conceptual, behavioral, and neurophysiological perspectives. Neurobiology of comparative cognition 363-422.

Lev-Ram V, Miyakawa H, Lasser-Ross N, Ross WN (1992) Calcium transients in cerebellar Purkinje neurons evoked by intracellular stimulation. J Neurophysiol 68: 1167-1177.

Lev-Ram V, Wong ST, Storm DR, Tsien RY (2002) A new form of cerebellar long-term potentiation is postsynaptic and depends on nitric oxide but not cAMP. Proc Natl Acad Sci U S A 99: 8389-8393.

Lincoln JS, McCormick DA, Thompson RF (1982) Ipsilateral cerebellar lesions prevent learning of the classically conditioned nictitating membrane/eyelid response. Brain Res 242: 190-193.

Linden DJ (1998) Synaptically evoked glutamate transport currents may be used to detect the expression of long-term potentiation in cerebellar culture. J Neurophysiol 79: 3151-3156.

Linden DJ (2003) Neuroscience. From molecules to memory in the cerebellum. Science 301: 1682-1685.

Lisberger SG (1988) The neural basis for motor learning in the vestibulo-ocular reflex in monkeys. Trends Neurosci 11: 147-152.

Llinas R (1974) Eighteenth Bowditch lecture. Motor aspects of cerebellar control. Physiologist 17: 19-46.

Llinas R, Leznik E, Makarenko VI (2002) On the amazing olivocerebellar system. Ann N Y Acad Sci 978: 258-272.

Llinas R, Sugimori M (1980) Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices. J Physiol 305: 171-195.

Lukoyanov NV, Lukoyanova EA, Andrade JP, Paula-Barbosa MM (2005) Impaired water maze navigation of Wistar rats with retrosplenial cortex lesions: effect of nonspatial pretraining. Behav Brain Res 158: 175-182.

Lyford GL, Gutnikov SA, Clark AM, Rawlins JN (1993) Determinants of non-spatial working memory deficits in rats given intraventricular infusions of the NMDA antagonist AP5. Neuropsychologia 31: 1079-1098.

M

Maekawa K, Simpson JL (1973) Climbing fiber responses evoked in vestibulocerebellum of rabbit from visual system. J Neurophysiol 36: 649-666.

Maguire EA (1997) Hippocampal involvement in human topographical memory: evidence from functional imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352: 1475-1480.

Malenka RC, Bear MF (2004) LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron 44: 5-21.

Mandolesi L, Leggio MG, Graziano A, Neri P, Petrosini L (2001) Cerebellar contribution to spatial event processing: involvement in procedural and working memory components. Eur J Neurosci 14: 2011-2022.

Manni E, Petrosini L (2004) A century of cerebellar somatotopy: a debated representation. Nat Rev Neurosci 5: 241-249.

Mariani J (1982) Extent of multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the olivocerebellar system of weaver, reeler, and staggerer mutant mice. J Neurobiol 13: 119-126.

Mariani J, Changeux JP (1980) Multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the cerebellum of the adult staggerer mutant mouse. J Neurobiol 11: 41-50.

Mariani J, Changeux JP (1981) Ontogenesis of olivocerebellar relationships. I. Studies by intracellular recordings of the multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the developing rat cerebellum. J Neurosci 1: 696-702.

Marr D (1969) A theory of cerebellar cortex. J Physiol 202: 437-470.

Martin, L.A., Goldowitz, D. and Mittleman, G. (2003) The cerebellum and spatial ability: dissection of motor and cognitive components with a mouse model system. Eur. J. Neurosci., 18: 2002–2010.

Martinez S, Alvarado-Mallart RM (1989) Rostral Cerebellum Originates from the Caudal Portion of the So-Called 'Mesencephalic' Vesicle: A Study Using Chick/Quail Chimeras. Eur J Neurosci 1: 549-560.

Massion J (1993) [Major anatomico-functional relations in the cerebellum]. Rev Neurol (Paris) 149: 600-606.

Matsuda S, Launey T, Mikawa S, Hirai H (2000) Disruption of AMPA receptor GluR2 clusters following long-term depression induction in cerebellar Purkinje neurons. EMBO J 19: 2765-2774.

Matthews DB, White AM, Brush ED, Best PJ (1995) Construction of the spatial cognitive map does not require active exploration of the environment. Society for Neuroscience Abstracts 21: 2086.

Mauk MD, Buonomano DV (2004) The neural basis of temporal processing. Annu Rev Neurosci 27: 307-340.

Mauk MD, Steinmetz JE, Thompson RF (1986) Classical conditioning using stimulation of the inferior olive as the unconditioned stimulus. Proc Natl Acad Sci U S A 83: 5349-5353.

McCormick DA, Steinmetz JE, Thompson RF (1985) Lesions of the inferior olivary complex cause extinction of the classically conditioned eyeblink response. Brain Res 359: 120-130.

McCormick DA, Thompson RF (1984) Neuronal responses of the rabbit cerebellum during acquisition and performance of a classically conditioned nictitating membrane-eyelid response. J Neurosci 4: 2811-2822.

McDonald RJ, White NM (1994) Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. Behav Neural Biol 61: 260-270.

McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, Tonegawa S, Wilson MA (1996) Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. Cell 87: 1339-1349.

McNaughton BL, Battaglia FP, Jensen O, Moser EI, Moser MB (2006) Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. Nat Rev Neurosci 7: 663-678.

McNaughton BL, Chen LL, Markus EJ (1991) Dead reckoning. landmark learning, and the sense of direction: A neurophysiological and computational hypothesis Journal of Cognitive Neuroscience 3: 190-202.

Medina JF, Christopher RJ, Mauk MD, LeDoux JE (2002) Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. Nat Rev Neurosci 3: 122-131.

Medina JF, Garcia KS, Mauk MD (2001) A mechanism for savings in the cerebellum. J Neurosci 21: 4081-4089.

Mellet E, Briscogne S, Tzourio-Mazoyer N, Ghaem O, Petit L, Zago L, Etard O, Berthoz A, Mazoyer B, Denis M (2000) Neural correlates of topographic mental exploration: the impact of route versus survey perspective learning. Neuroimage 12: 588-600.

Miall RC, Reckess GZ, Imamizu H (2001) The cerebellum coordinates eye and hand tracking movements. Nat Neurosci 4: 638-644.

Middleton FA, Strick PL (2001) Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. J Neurosci 21: 700-712.

Miles FA, Lisberger SG (1981) Plasticity in the vestibulo-ocular reflex: a new hypothesis. Annu Rev Neurosci 4: 273-299.

Milner B (1972) Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. Clin Neurosurg 19: 421-446.

Mittelstaedt ML, Mittelstaedt H (1980) Homing by path integration in a mammal. Naturwissenschaften 67: 566-567.

Molinari M, Grammaldo LG, Petrosini L (1997) Cerebellar contribution to spatial event processing: right/left discrimination abilities in rats. Eur J Neurosci 9: 1986-1992.

Morishita W, Sastry BR (1996) Postsynaptic mechanisms underlying long-term depression of GABAergic transmission in neurons of the deep cerebellar nuclei. J Neurophysiol 76: 59-68.

Morris R (1984) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods 11: 47-60.

Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature 297: 681-683.

Morris RGM (1981) Spatial localization does not require the presence of a local cue. Learning and Motivation 239-260.

Morris R, Rawlins J, Garrud P, O'Keefe J (1984) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature 297(5868): 681-683.

Mugnaini E (1970) The relation betweeen cytogenesis and the formation of different types of synaptic contact. Brain Res 17: 169-179.

Mugnaini E, Schnapp B (1974) Possible role of zonula occludens of the myelin sheath in demyelinating conditions. Nature 251: 725-727.

Muller M, Wehner R (1988) Path integration in desert ants. Cataglyphis fortis Proc Natl Acad Sci USA 85: 5287-5290.

N

Na J, Kakei S, Shinoda Y (1997) Cerebellar input to corticothalamic neurons in layers V and VI in the motor cortex. Neurosci Res 28: 77-91.

Nagao S, Ito M (1991) Subdural application of hemoglobin to the cerebellum blocks vestibuloocular reflex adaptation. Neuroreport 2: 193-196.

Nagao S, Kitazawa H (2003) Effects of reversible shutdown of the monkey flocculus on the retention of adaptation of the horizontal vestibulo-ocular reflex. Neuroscience 118: 563-570.

Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, Kato A, Carr CA, Johnston D, Wilson MA, Tonegawa S (2002) Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. Science 297: 211-218.

Napper RM, Harvey RJ (1988) Number of parallel fiber synapses on an individual Purkinje cell in the cerebellum of the rat. J Comp Neurol 274: 168-177.

Narasimhan K, Pessah IN, Linden DJ (1998) Inositol-1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca mobilization is not required for cerebellar long-term depression in reduced preparations. J Neurophysiol 80: 2963-2974.

Nicolson RI, Fawcett AJ (2005) Developmental dyslexia, learning and the cerebellum. J Neural Transm Suppl 19-36.

Nieto-Bona MP, Garcia-Segura LM, Torres-Aleman I (1997) Transynaptic modulation by insulin-like growth factor I of dendritic spines in Purkinje cells. Int J Dev Neurosci 15: 749-754.

Nishizuka Y (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. Science 258: 607-614.

O

O'Keefe J, Black AH (1977) Single unit and lesion experiments on the sensory inputs to the hippocampal cognitive map. Ciba Found Symp 179-198.

O'Keefe J, Conway DH (1980) On the trail of the hippocampal engram. Physiol Psychol 8: 229-238.

O'Keefe J, Dostrovsky J (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res 34: 171-175.

O'Keefe J, Nadel L (1978) The Hippocampus as a Cognitive Map.

Oertel WH (1993) Neurotransmitters in the cerebellum. Scientific aspects and clinical relevance. Adv Neurol 61: 33-75.

Ohyama T, Nores WL, Mauk MD (2003) Stimulus generalization of conditioned eyelid responses produced without cerebellar cortex: implications for plasticity in the cerebellar nuclei. Learn Mem 10: 346-354.

Okubo Y, Kakizawa S, Hirose K, Iino M (2001) Visualization of IP(3) dynamics reveals a novel AMPA receptor-triggered IP(3) production pathway mediated by voltage-dependent Ca(2+) influx in Purkinje cells. Neuron 32: 113-122.

Olson RK (2002) Dyslexia: nature and nurture. Dyslexia 8: 143-159.

Olton DS, Samuelson RJ (1976) Remembrance of places passed: spatial memory in rats. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358: pages.

Ouardouz M, Sastry BR (2000) Mechanisms underlying LTP of inhibitory synaptic transmission in the deep cerebellar nuclei. J Neurophysiol 84: 1414-1421.

P

Packard MG, McGaugh JL (1992) Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. Behav Neurosci 106: 439-446.

Packard MG, McGaugh JL (1996) Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. Neurobiol Learn Mem 65: 65-72.

Padel Y (1993) [Magnocellular and parvocellular red nuclei. Anatomico-functional aspects and relations with the cerebellum and other nerve centres]. Rev Neurol (Paris) 149: 703-715.

Paige GD, Seidman SH (1999) Characteristics of the VOR in response to linear acceleration. Ann N Y Acad Sci 871: 123-135.

Palay SL, Chan-Palay V (1974) Cerebellar cortex: cytology and organization. Springer New York.

Passino E, Middei S, Restivo L, Bertaina-Anglade V, Ammassari-Teule M (2002) Genetic approach to variability of memory systems: analysis of place vs. response learning and fos-related expression in hippocampal and striatal areas of C57BL/6 and DBA/2 mice. Hippocampus 12: 63-75.

Pavlov, I. P. Conditioned reflexes (GV Anrep, Trans.). 1927. London: Oxford University Press.

Petersen SE, Fox PT, Snyder AZ, Raichle ME (1990) Activation of extrastriate and frontal cortical areas by visual words and word-like stimuli. Science 249: 1041-1044.

Petrosini L, Leggio MG, Molinari M (1998) The cerebellum in the spatial problem solving: a co-star or a guest star? Prog Neurobiol 56: 191-210.

Petrosini L, Molinari M, Dell'Anna ME (1996) Cerebellar contribution to spatial event processing: Morris water maze and T-maze. Eur J Neurosci 8: 1882-1896.

Poucet B (1993) Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on their structure and neural mechanisms. Psychol Rev 100: 163-182.

Poucet B, Lenck-Santini PP, Paz-Villagran V, Save E (2003) Place cells, neocortex and spatial navigation: a short review. J Physiol Paris 97: 537-546.

Poucet B, Scotto G (1987) Memory properties of spatial behaviours in cats and hamsters. NATO Advanced Study Institutes series Series D, Behavioural and social sciences 135-146.

Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Shankweiler DP, Katz L, Fletcher JM, Skudlarski P, Fulbright RK, Constable RT, Bronen RA, Lacadie C, Gore JC (1997) Predicting reading performance from neuroimaging profiles: the cerebral basis of phonological effects in printed word identification. J Exp Psychol Hum Percept Perform 23: 299-318.

R

Racine RJ, Wilson DA, Gingell R, Sunderland D (1986) Long-term potentiation in the interpositus and vestibular nuclei in the rat. Exp Brain Res 63: 158-162.

Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE (1994) Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. Cereb Cortex 4: 8-26.

Ranck Jr JB (1984) Head-direction cells inthe deep cell layers ofdorsal presubiculum in freely moving rats. Society for Neuroscience Abstracts 10: 599.

Redish AD (1999) Beyond the Cognitive Map: From Place Cells to Episodic Memory. Bradford Book.

Redish AD, Touretzky DS (1997) Cognitive maps beyond the hippocampus. Hippocampus 7: 15-35.

Rescorla RA (2006) Deepened extinction from compound stimulus presentation. J Exp Psychol Anim Behav Process 32: 135-144.

Rey A (1942) LÆexamen psychologique dans les cas dÆencqphalite traumatique. Archives de Psychologie 28: 286-340.

Rispal-Padel L (1993) [Contribution of cerebellar efferents to the organization of motor synergy]. Rev Neurol (Paris) 149: 716-727.

Ritvo ER, Freeman BJ, SCHEIBEL AB, Duong T, Robinson H, Guthrie D, Ritvo A (1986) Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report. Am J Psychiatry 143: 862-866.

Riva D, Giorgi C (2000a) The contribution of the cerebellum to mental and social functions in developmental age. Fiziol Cheloveka 26: 27-31.

Riva D, Giorgi C (2000b) The neurodevelopmental price of survival in children with malignant brain tumours. Childs Nerv Syst 16: 751-754.

Rolando L (1809) Saggio sopra la vera struttura del cervello dell'uomo e degli animali e sopra le funzioni del sistema nervoso. Giunti.

Rondi-Reig L, Burguiere E (2005a) Is the cerebellum ready for navigation? Prog Brain Res 148: 199-212.

Rondi-Reig L, Delhaye-Bouchaud N, Mariani J, Caston J (1997) Role of the inferior olivary complex in motor skills and motor learning in the adult rat. Neuroscience 77: 955-963.

Rondi-Reig L, Le Marec N, Caston J, Mariani J (2002) The role of climbing and parallel fibers inputs to cerebellar cortex in navigation. Behav Brain Res 132: 11-18.

Rondi-Reig L, Lemaigre-Dubreuil Y, Montecot C, Muller D, Martinou JC, Caston J, Mariani J (2001) Transgenic mice with neuronal overexpression of bcl-2 gene present navigation disabilities in a water task. Neuroscience 104: 207-215.

Rondi-Reig L, Petit G., Tobin C., Burguiere E. (2005b) The starmaze: a new paradigm to characterize multiple spatial navigation strategies. In: Proceedings of the 5th Int Conference on Methods and Techniques in Behavioral Research, The Netherlands.

Rondi-Reig L, Petit GH, Tobin C, Tonegawa S, Mariani J, Berthoz A (2006) Impaired sequential egocentric and allocentric memories in forebrain-specific-NMDA receptor knock-out mice during a new task dissociating strategies of navigation. J Neurosci 26: 4071-4081.

Rossier J, Haeberli C, Schenk F (2000) Auditory cues support place navigation in rats when associated with a visual cue. Behav Brain Res 117: 209-214.

S

Saint-Cyr JA, Woodward DJ (1980) Activation of mossy and climbing fiber pathways to the cerebellar cortex by stimulation of the fornix in the rat. Exp Brain Res 40: 1-12.

Sakurai M (1987) Synaptic modification of parallel fibre-Purkinje cell transmission in in vitro guinea-pig cerebellar slices. J Physiol 394: 463-480.

Salin PA, Malenka RC, Nicoll RA (1996) Cyclic AMP mediates a presynaptic form of LTP at cerebellar parallel fiber synapses. Neuron 16: 797-803.

Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser MB, Moser EI (2006) Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. Science 312: 758-762.

Sasaki K, Bower JM, Llinas R (1989) Multiple Purkinje Cell Recording in Rodent Cerebellar Cortex. Eur J Neurosci 1: 572-586.

Save E, Moghaddam M (1996) Effects of lesions of the associative parietal cortex on the acquisition and use of spatial memory in egocentric and allocentric navigation tasks in the rat. Behav Neurosci 110: 74-85.

Scheibel ME, Scheibel AB (1954) Observations on the intracortical relations of the climbing fibers of the cerebellum; a Golgi study. J Comp Neurol 101: 733-763.

Schenk F, Morris RG (1985) Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. Exp Brain Res 58: 11-28.

Schmahmann JD, Sherman JC (1997) Cerebellar cognitive affective syndrome. Int Rev Neurobiol 41: 433-440.

Schoch B, Gorissen B, Richter S, Ozimek A, Kaiser O, Dimitrova A, Regel JP, Wieland R, Hovel M, Gizewski E, Timmann D (2004) Do children with focal cerebellar lesions show deficits in shifting attention? J Neurophysiol 92: 1856-1866.

Schweighofer N, Doya K, Lay F (2001) Unsupervised learning of granule cell sparse codes enhances cerebellar adaptive control. Neuroscience 103: 35-50.

Seguinot V, Maurer R, Etienne AS (1993) Dead reckoning in a small mammal: the evaluation of distance. Journal of Comparative Physiology A: Sensory, Neural, and Behavioral Physiology 173: 103-113.

Semenov LV, Bures J (1989) Vestibular stimulation disrupts acquisition of place navigation in the Morris water tank task. Behav Neural Biol 51: 346-363.

Sharp PE, Kubie JL, Muller RU (1990) Firing properties of hippocampal neurons in a visually symmetrical environment: contributions of multiple sensory cues and mnemonic processes. Journal of Neuroscience 10: 3093-3105.

Shibuki K, Kimura S (1997) Dynamic properties of nitric oxide release from parallel fibres in rat cerebellar slices. J Physiol 498 (Pt 2): 443-452.

Shutoh F, Katoh A, Ohki M, Itohara S, Tonegawa S, Nagao S (2003) Role of protein kinase C family in the cerebellum-dependent adaptive learning of horizontal optokinetic response eye movements in mice. Eur J Neurosci 18: 134-142.

Smith PF, Horii A, Russell N, Bilkey DK, Zheng Y, Liu P, Kerr DS, Darlington CL (2005) The effects of vestibular lesions on hippocampal function in rats. Prog Neurobiol 75: 391-405.

Sotelo C (1967) Cerebellar neuroglia: morphological and histochemical aspects. Prog Brain Res 25: 226-250.

Sotelo C, Gotow T, Wassef M (1986) Localization of glutamic-acid-decarboxylase-immunoreactive axon terminals in the inferior olive of the rat, with special emphasis on anatomical relations between GABAergic synapses and dendrodendritic gap junctions. J Comp Neurol 252: 32-50.

Squire LR, Knowlton B, Musen G (1993) The Structure and Organization of Memory. Annual Review of Psychology 44: 453-495.

Stackman RW, Taube JS (1997) Firing properties of head direction cells in the rat anterior thalamic nucleus: dependence on vestibular input. J Neurosci 17: 4349-4358.

Stein BE, Meredith MA (1993) The merging of the senses. MIT Press Cambridge, MA.

Steinmetz JE, Rosen DJ, Chapman PF, Lavond DG, Thompson RF (1986) Classical conditioning of the rabbit eyelid response with a mossy-fiber stimulation CS: I. Pontine nuclei and middle cerebellar peduncle stimulation. Behav Neurosci 100: 878-887.

Stewart CA, Morris RGM (1993) The watermaze. Behavioural neuroscience: a practical approach (Shagal A, ed) 107-122.

Stuart G, Hausser M (1994) Initiation and spread of sodium action potentials in cerebellar Purkinje cells. Neuron 13: 703-712.

Sugihara I, Lang EJ, Llinas R (1993) Uniform olivocerebellar conduction time underlies Purkinje cell complex spike synchronicity in the rat cerebellum. J Physiol 470: 243-271.

Supple WF, Jr., Leaton RN (1990) Cerebellar vermis: essential for classically conditioned bradycardia in the rat. Brain Res 509: 17-23.

Sutherland RJ, Chew GL, Baker JC, Linggard RC (1987) Some limitations on the use of distal cues in place navigation by rats. Psychobiology(Austin, TX) 15: 48-57.

Suzuki S, Augerinos G, Black AH (1980) Stimulus control of spatial behavior on the eight-arm maze in rats. Learning and Motivation 11.

T

Takeuchi Y, Kimura H, Sano Y (1982) Immunohistochemical demonstration of serotonin-containing nerve fibers in the cerebellum. Cell Tissue Res 226: 1-12.

Taube JS (1995) Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. Journal of Neuroscience 15: 70-86.

Taube JS, Schwartzkroin PA (1987) Intracellular recording from hippocampal CA1 interneurons before and after development of long-term potentiation. Brain Res 419: 32-38.

Thach WT (1968) Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey. J Neurophysiol 31: 785-797.

Thach WT (1997) Context-response linkage. Int Rev Neurobiol 41: 599-611.

Thach WT, Goodkin HP, Keating JG (1992) The cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annu Rev Neurosci 15: 403-442.

Thinus-Blanc C (1996) Animal Spatial Cognition: behavioral and neural approaches. World Scientific.

Thompson RF (1986) The neurobiology of learning and memory. Science 233: 941-947.

Thompson RF (2005) In search of memory traces. Annu Rev Psychol 56: 1-23.

Thomson MA, Piat G, Cordonnier V, Ellouze-Kallel L, Delhaye-Bouchaud N, Mariani J (1989) Representation of vibrissae inputs through the climbing fiber pathway in lobule VII of the adult rat cerebellar vermis. Brain Res 488: 241-252.

Thorndike EL (1933) A proof of the law of effect. Science 77: 173-175.

Tolman EC, Ritchie BF, Kalish D (1946) Studies in spatial learning: II. Place learning versus response learning. Journal of Experimental Psychology 37: 221-229.

Tolman EC (1948) Cognitive maps in rats and men. Psychological Review 55: 189-208.

Tonegawa S, Nakazawa K, Wilson MA (2003) Genetic neuroscience of mammalian learning and memory. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358: 787-795.

Townsend J, Westerfield M, Leaver E, Makeig S, Jung T, Pierce K, Courchesne E (2001) Event-related brain response abnormalities in autism: evidence for impaired cerebello-frontal spatial attention networks. Brain Res Cogn Brain Res 11: 127-145.

Trullier O, Wiener SI, Berthoz A, Meyer JA (1997) Biologically based artificial navigation systems: review and prospects. Prog Neurobiol 51: 483-544.

Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S (1996) The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. Cell 87: 1327-1338.

U-Z

Uchino Y, Sato H, Kushiro K, Zakir MM, Isu N (2000) Canal and otolith inputs to single vestibular neurons in cats. Arch Ital Biol 138: 3-13.

Van Alphen AM, De Zeeuw CI (2002) Cerebellar LTD facilitates but is not essential for long-term adaptation of the vestibulo-ocular reflex. Eur J Neurosci 16: 486-490.

Vidal M (2002) Influence des cadres de références sur la mémoire spatiale de trajets en trois dimensions. Manuscrit de thèse de doctorat en sciences cognitives. Université Paris 6. p. 22-24.

Voogd J (2003) The human cerebellum. J Chem Neuroanat 26: 243-252.

Voogd J, Glickstein M (1998) The anatomy of the cerebellum. Trends Neurosci 21: 370-375.

Watson JB (1916) The place of the conditioned-reflex in psychology. Psychological Review 23: 116.

Welsh JP, Harvey JA (1989) Cerebellar lesions and the nictitating membrane reflex: performance deficits of the conditioned and unconditioned response. J Neurosci 9: 299-311.

Welsh JP, Lang EJ, Suglhara I, Llinas R (1995) Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system. Nature 374: 453-457.

Whishaw IQ, Mittleman G (1986) Visits to starts, routes, and places by rats (Rattus norvegicus) in swimming pool navigation tasks. J Comp Psychol 100: 422-431.

Wiener SI (1993) Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. J Neurosci 13: 3802-3817.

Wilson MA, McNaughton BL (1993) Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. Science 261: 1055-1058.

Wilson RC (1981) Changes in translation of synaptic excitation to dentate granule cell discharge accompanying long-term potentiation. I. Differences between normal and reinnervated dentate gyrus. J Neurophysiol 46: 324-338.

Wolbers T, Weiller C, Buchel C (2004) Neural foundations of emerging route knowledge in complex spatial environments. Brain Res Cogn Brain Res 21: 401-411.

Yamada J, Noda H (1987) Afferent and efferent connections of the oculomotor cerebellar vermis in the macaque monkey. J Comp Neurol 265: 224-241.

Yarom Y, Cohen D (2002) The olivocerebellar system as a generator of temporal patterns. Ann N Y Acad Sci 978: 122-134.

Yeo CH, Hardiman MJ, Glickstein M (1984) Discrete lesions of the cerebellar cortex abolish the classically conditioned nictitating membrane response of the rabbit. Behav Brain Res 13: 261-266.

Yu QX, Gao JF, Wang JJ, Chen J (1989) [Hippocampus-cerebellar cortex-cerebellar nuclei projection in the rat: electrophysiological and HRP studies]. Sheng Li Xue Bao 41: 231-240.

Zanforlin M, Poli G (1970) The burrowing rat: a new technique to study place learning and orientation. Atti e Memorie dell'Accademia Patavina di Scienze, Lettere ed Arti, Parte II: Classe di Scienze Matematiche e Naturali 653-670.

Zhang W, Linden DJ (2006) Long-term depression at the mossy fiber-deep cerebellar nucleus synapse. J Neurosci 26: 6935-6944.

Zheng Y, Darlington CL, Smith PF (2006) Impairment and recovery on a food foraging task following unilateral vestibular deafferentation in rats. Hippocampus 16: 368-378.

Zugaro MB, Arleo A, Dejean C, Burguiere E, Khamassi M, Wiener SI (2004) Rat anterodorsal thalamic head direction neurons depend upon dynamic visual signals to select anchoring landmark cues. Eur J Neurosci 20: 530-536.

Zugaro MB, Berthoz A, Wiener SI (2001) Background, but not foreground, spatial cues are taken as references for head direction responses by rat anterodorsal thalamus neurons. J Neurosci 21: RC154.

ANNEXES

Curriculum Vitae

Burguière Eric
LPPA UMR 7124, CNRS-Collège de France
11, place Marcelin Berthelot 75005 Paris France
Phone: (+33) (0)1 44 27 16 21 / 16 27
Fax: (+33) (0)1 44 27 13 82
Date of birth: 12/02/1977
Nationality: French
Marital status: Single
email: eric.burguiere@college-de-france.fr

EDUCATIONAL BACKGROUND

Since Oct. '02
Ph.D. student in Cognitive Science (*awarded*)
University Paris 6 (UPMC), Paris, France.
Behavioral studies of the role of cerebellum in spatial navigation with transgenic mice.

2003
Summer school "Temps et cerveau"
ACI Project « Integrative and Computational Neuroscience », Concarneau, France.
Combined lecture about theoretical knowledge and techniques to study biological nervous systems.

2002
Master's Degree in Cognitive Science University Paris 6 (UPMC), Paris, France.
Cognitive Science, Neuroscience and Computational approach.

1996-2001
Degree in Neurophysiology and Cellular Biology University Paris 6 (UPMC), Paris, France.

TRAINING AND PROFESSIONAL EXPERIENCE

Since '01
Research assistant (PhD project)
Lab. of Physiology of Perception and Action, CNRS-Collège de France, Paris.
Role of cerebellum during navigation using behavioral and electrophysiological experiments with transgenic mice.

Apr.-July '04
Collaboration as Research Assistant IRCCS, Santa Lucia, Roma, Italy.
Study of c-fos protein expression in cerebellum during representation by observation. Behavioral and physiological skills.

Jan.-June '00
Research Assistant University of Portsmouth, Portsmouth, England.
Study of Neurexin during development with molecular and cellular biological techniques.

Mar.-June '99
Research Assistant INSERM U440, Paris, France (*Molecular and Cellular skills).*

SCIENTIFIC COLLABORATIONS

Since 2002 Collaboration with Pr. CI. DeZeeuw (Erasmus University, Rotterdam, Netherlands)
Experimental and theorical collaboration using the L7-PKCI transgenic mice.

Since 2002 Collaboration with Dr. A. Arleo (UPMC, Paris, France)
Computer tools analysis and theorical modelisation of behavioral results.

2004 Collaboration with Pr. L. Petrosini (IRCCS, Santa Lucia, Roma, Italy)
Experimental and theorical collaboration on the role of cerebellum during navigation.

INVITED SEMINARS

2006	Oct.	Seminar at Rafael Fernandez-Chacon Laboratory, Univ. de Sevilla, Sevilla, Spain.
	June	Seminar at Chris DeZeeuw Laboratory, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands.
	Jan.	Seminar at Ann Graybiel Laboratory, MIT, Boston, USA.
2005	Sept.	22th Congress of "Locomotion et motricité rhytmique", University P. et M. Curie, Paris.
	May	Conference on Cerebellum and navigation, University P. and M. Curie, Paris.
2004	Mar.	Symposium on Neural basis of navigation, Cognivence Association, Paris.
2003	Oct.	Workshop on cerebellum and theorical model, LPPA, Paris.

COMMUNICATIONS AT CONFERENCES

2006	July	Fifth FENS, Vienna, Austria.
	June	ICCNS '06, Boston University, USA.
2005	May	Seventh national conference of French Neuroscience, Lille, France.
2004	July	Fourth Forum of European NeuroSciences, Lisbon, Portugal.
	June	Conference: "Cerebellum - Function of the neuronal machine", Tuebingen, Germany.
	Apr.	Third Cognitive Science forum organized by Cognivence Association, Paris, France.
2003	Oct.	Creating coordination in cerebellum, Catania, Italy.
2002	June	Sixth National Conference of French Neuroscience, Rouen, France.

AWARDS

2006 Awarded by FENS organization to participate in FENS forum in Vienna, Austria.
Awarded by CELEST program to participate in ICCNS '06 in Boston, USA.

2005 Laureate of Lilly Institute Neuroscience prize for the PhD work.

2004 Awarded by Hertie-Institut to participate in conference in Tuebigen, Germany.
Awarded by Molecular and Cellular Cognition Society to participate in FENS Forum.
Awarded by Ile de France Council to collaborate with IRRCS Santa Lucia Laboratory in Italy.

2003 Awarded by ACI Project to participate at the summer school "Temps et cerveau".

2002 Awarded by University of Pierre and Marie Curie for pursuing a PhD project (3 years).

LANGUAGES

French (Native), English (Fluent), Spanish and Italian (Notions)

MISCELLANEOUS

Members of organizational council of the association "Cognivence", Interests include traveling, marathon, riding, volleyball, apnea, photo.

List of publications

JOURNAL PAPERS

E. Burguière, C.I. De Zeeuw, L. Rondi-Reig. Role of PKC-dependent Cerebellar LTD in Conditioned Whole-body Rotation *(submitted)*.

E. Burguière, A. Arleo, C.I. De Zeeuw, A. Berthoz, L. Rondi-Reig. Spatial navigation impairment in mice lacking LTD: a motor adaptation deficit? *Nat Neurosci. 2005 Oct;8(10):1292-4*.

Rondi-Reig, L., Petit G., Tobin C., and **Burguiere E**. The starmaze: a new paradigm to characterize multiple spatial navigation strategies. *Behavior Research Methods (2005) (submitted).*

L. Rondi-Reig and **E. Burguière**. Is the cerebellum ready for navigation?
Prog Brain Res. 2004;148:199-212.

M. B. Zugaro, A. Arleo, C. Déjean, **E. Burguière**, M. Khamassi E.and S. I. Wiener. Apparent stability is critical in selecting landmarks: Rat anterodorsal thalamic head direction cells depend upon dynamic visual signals to select anchoring cues.
Eur J Neurosci. 2004 Jul;20(2):530-6.

OTHER COLLECTION PAPERS

E. Burguière, C.I. De Zeeuw, L. Rondi-Reig.
The cerebellar long-term depression is required for an optimized body rotation response in a new water Y-maze conditioning task. Abstract, published in *FENS Forum Abstracts*, 2006.

E. Burguière, A. Arleo, C.I. De Zeeuw, A. Berthoz, L. Rondi-Reig.
Deficit during spatial navigation in L7-PKCI mice lacking cerebellar long-term depression: a motor learning problem? Abstract A042.5, published in *FENS Forum Abstracts*, vol. 2, 2004.

E. Burguière, M. Rutteman, A. Berthoz, C.I. De Zeeuw, L. Rondi-Reig.
Role of the cerebellum during spatial navigation: behavioral studies with L7-PKCI transgenic mice. Abstract. In *Proceedings of the Cerebellar Meeting of Sicily*, Catania, Italy, 2003.

E. Burguière, M. Rutteman, S.I. Wiener, A. Berthoz, C.I. De Zeeuw, L. Rondi-Reig
Rôle du cervelet dans l'orientation spatiale: études comportementales de souris transgéniques L7-PKCI. Abstract. In *Proceedings of the 6th French Society for Neuroscience Meeting*, Rouen, France, 2002

C. Déjean, M. B. Zugaro, A. Arleo, **E. Burguière** and S. I. Wiener.
La parallaxe de mouvement décide quels repères visuels mettent à jour des cellules de direction de la tête chez le rat. Abstract. In *Proceedings of the 6th French Society for Neuroscience Meeting*, Rouen, France, 2002

List of referees

Dr. Laure Rondi-Reig
Lab. of Physiology of Perception and Action, LPPA, Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France, email: laure.rondi-reig@college-de-france.fr

Prof. Chris DeZeeuw
Erasmus University, Dept. of Neuroscience, Rotterdam, The Netherlands. email: c.dezeeuw@erasmusmc.nl

Prof. Alain Berthoz
LPPA, 11 place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France, email: alain.berthoz@college-de-france.fr

Progress in Brain Research, Vol. 148
ISSN 0079-6123
Copyright © 2005 Elsevier BV. All rights reserved

CHAPTER 17

Is the cerebellum ready for navigation?

Laure Rondi-Reig* and Eric Burguière

Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, UMR CNRS 7124, 11 place Marcellin Berthelot, Collège de France, 75005 Paris, France

Keywords: cerebellum; navigation; declarative learning; procedural learning; LTD

Abstract: Spatial navigation required the acquisition of at least two complementary processes: the organization of the spatial representation of the environment (declarative learning) and the acquisition of a motor behaviour adapted to the specific context (procedural learning). The potential role of the cerebellum in spatial navigation is part of the debate concerning its role in cognitive function. Experiments ranging from cerebellar patients to animal models have indicated that cerebellar damage affects the processing of spatial information. The main unresolved issue concern the interpretation of these deficits. Is the cerebellum involved in both declarative and procedural components of navigation? Could all deficits in navigation paradigms be interpreted by a deficit in a motor-dependant process? The purpose of this review is to examine different results coming from anatomical data, experimental paradigms and models in order to give a critical answer to this question.

The cerebellum has first been considered to contribute to motor control and coordination (Holmes, 1939). Since then, many other functions have been attributed to the cerebellum, such as motor learning (Thompson and Kim, 1996; Thach, 1998) or cognitive functions (Leiner et al., 1993) including spatial navigation (Lalonde, 1997; Petrosini et al., 1998; Rondi-Reig et al., 2002). However, the role of the cerebellum in cognitive function is still a matter of strong debate. Why is the road to prove the role of the cerebellum in non-motor functions so long and difficult? A recurrent problem is the difficulty in dissociating motor deficits per se from cognitive impairment in paradigms in which the measured variable is behavior. Is there clear evidence in favor of the involvement of the cerebellum in cognition and more particularly in navigation? By contrast, could all cognitive dysfunctions be explained by a deficit in a common (motor-dependant?) process for which cerebellar patients or animal models display a deficiency? This review attempts to give a critical, although not exhaustive, overview of different results coming from anatomical data, experimental paradigms and models showing a possible implication of the cerebellum in navigation.

Spatial navigation: a dual-process function

Spatial navigation is a cognitive function that can be defined as a self-controlled movement in space toward a non-visible goal. This function requires the integration of both internal (vestibular, proprioceptive, or kinesthetic) and external (visual, olfactory, or auditory) sensory–motor information. Although the first observations concerning the potential role of the cerebellum in cognitive function were made in humans, the putative role of the cerebellum in navigation essentially comes from experiments with animal models presenting a cerebellar impairment. Traditional paradigms used are mazes in which the

*Corresponding author. Tel.: +331-44-27-14-30; Fax: +331-44-27-13-82; E-mail: laure.rondi-reig@college-de-france.fr

DOI: 10.1016/S0079-6123(04)48017-0

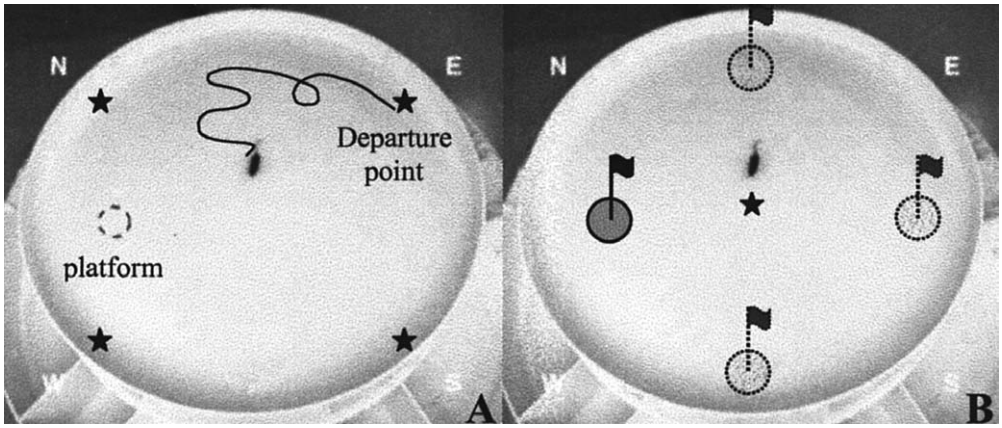


Fig. 1. The Morris water maze paradigm. (A) During the non-visible platform task, animals are required to find a submerged and non-visible platform (see dashed circle) located in a fixed position from random-departure points (indicated by stars). In order to solve this task, animals can use extra-maze cues located in the environment. (B) During the visible platform task the platform was cued with a proximal cue (represented by flags) is placed on the top of the submerged platform, therefore indicated the exact position of the platform to the animal. The visible platform positioned in one of four possible locations (north, east, west, south) as indicated on the figure.

animal has to localize the relative position of a non-visible goal and then to orient itself toward this goal as in the classical Morris water maze (Morris et al., 1984) (see Fig. 1A). Spatial navigation can therefore be defined as a dual-process function that requires the acquisition of at least two complementary processes: the organization of the spatial representation of the environment (declarative component) and the acquisition of a motor behavior adapted to the specific context (procedural learning). An important question currently under debate concerns the exact role of the cerebellum in these processes.

Patients with cerebellar lesions show unexpected cognitive deficits

In humans, a review of current literature concerning cerebellar patients shows a very heterogeneous range of propositions for cerebellum functions in cognitive processes. Reports of impairments range from visuo-spatial recall or serial reaction time task (Botez et al., 1989; Gomez-Beldarrain et al., 1998; Drepper et al., 1999) to higher cognitive levels such as judging the timing of events (Ivry, 1997), anticipatory planning (Grafman et al., 1992), or verbal fluency tasks (Hubrich-Ungureanu et al., 2002).

A number of neuropsychological studies have indicated that cerebellar damage affects the processing of spatial information. Friedreich's ataxia and olivo-ponto-cerebellar atrophy (OPCA) patients, mostly characterized by atrophy of afferent cerebellar fibers or by damaged olivary and pontine nuclei and cerebellum respectively, were evaluated with a battery of neuropsychological tests. The Rey complex figure test evaluates visuo-spatial functioning. In this task, patients are either asked to copy a complex figure or to draw the figure from memory (see an example of the drawing in Fig. 2). Different components can be evaluated: the accuracy, the location (quantitative

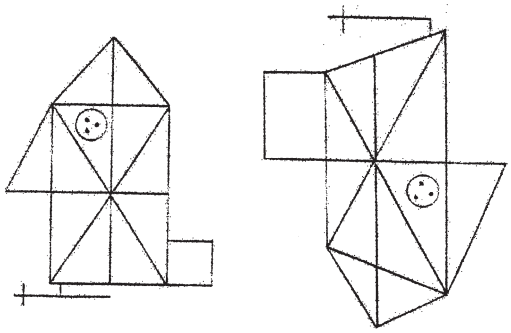


Fig. 2. The Rey Complex Figure Test is a widely used neuropsychological test for visuo-constructive skills and visual memory. This drawing and visual memory test examines the ability to construct a complex figure and remember it for later recall. The patient's methods of procedure as well as his specific copying errors are analyzed. It measures memory as well as visual-motor organization.

evaluation) and the organization (qualitative evaluation) of the drawings. Cerebellar patients evaluated with the copy version were both quantitatively and qualitatively impaired in this complex task (Botez-Marquard and Botez, 1992), suggesting a deficit in visuo-spatial organization.

Neurological and neuropsychological evaluation of other patients with diseases confined to the cerebellum also revealed that 'cerebellar cognitive affective syndrome' included visual–spatial impairment (Schmahmann and Sherman, 1997) in both versions of the Rey complex figure test (copy and memory), and was reflected in the disorganization of the sequential approach to the drawings and the conceptualization of the figures. The patients were also tested in the Hooper task, which tests the individual's ability to organize visual stimuli. The test consists of multiple line drawings, each showing a common object (such as an apple or a ball) that has been cut into several pieces. The pieces are scattered on the page like parts of a puzzle. The patient's task was to tell what the object would be if the pieces were put back together correctly. Patients were not significantly impaired in this task, suggesting an absence of visual organization deficit per se in cerebellar patients. A difference, however, between these two tasks is the verbal response required in the Hooper task and the motor response in the Rey complex figure test. This distinction might support the alternative explanation that impairment in the Rey test might also come from the motor component of the task. An argument in favor of the cognitive hypothesis, however, comes from the fact that the deficit was observed regardless of the severity of the dysmetria (i.e., the lack of coordination of movement), suggesting that the observed impairment could not be explained by difficulties with motor control. Some patients also showed simultagnosia, i.e., typically could see individual objects but were unable to recognize a visual scene as a whole.

Clinical observations of cerebellar patients have given accumulative evidence of impaired performances in a number of cognitive tasks. However, the interpretation of these deficits as a true cognitive impairment remains unclear. Taken together, these clinical observations suggest, more than they demonstrate, a possible visuo-spatial impairment in cerebellar patients.

The mutant cerebellar mouse as a first animal model: progress and limitation

Cerebellar mutant mouse studies first reported a possible implication of the cerebellum in navigation (see Table 1) (Lalonde, 1997). These mutant mice all performed very poorly in the traditional paradigm of the Morris water maze when required to find a hidden platform from random departure locations (Fig. 1A).

However, the significant ataxia in these models complicates the interpretation of a role of the cerebellum in the spatial learning process per se. In order to overcome this problem, different approaches have been used. First, the presence of the ataxic syndrome in cerebellar mutant was one of the reasons for using a water paradigm, as the motor responses required during swimming are less affected by

Table 1. Spatial impairments in cerebellar animals models

	Type of impairment	Water maze: hidden platform	Visible platform	Motor deficit	Cerebellar cortex impairment	Extracerebellar cortex impairment
Lurcher	mutant	Yes	Yes	Yes	Granule, Purkinje	Inferior olive
Staggerer	mutant	Yes	Yes	Yes	Granule, Purkinje	Inferior olive
Weaver	mutant	Yes	Yes	Yes	Granule	Substantia Nigra pars compacta
pcd	mutant	Yes	No	Yes	Purkinje	Inferior olive
nervous	mutant	Yes	No	Yes	Purkinje	Deep cerebellar nuclei
OX7	Immunotoxin	Yes	No	No locomotor activity	Purkinje	No

Weaver: in this case, the paradigm was an aquatic maze with walls. The animals presented an increased number of errors compared to controls and never used a direct path to the goal

Adapted from Lalonde et al. (1997).

cerebellar damage than those required during walking or running (Fortier et al., 1987). Second, the lack of a correlation between spatial and visuo-motor deficits could be achieved by either statistical analysis (Lalonde and Thifault, 1994) and/or the comparison of performance in paradigms allowing navigation toward a hidden or a visible goal (see Fig. 1).

Goodlett and collaborators first reported that Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice were deficient in the hidden goal paradigm but not in the visible paradigm, strengthening the idea of a role for the cerebellum in spatial learning (Goodlett et al., 1992). Gandhi and collaborators confirmed this previous report using OX7, an immunotoxin selective to Purkinje cells, and showed in addition that despite the lack of motor deficit in their model, spatial learning toward a hidden goal was still impaired (Gandhi et al., 2000).

Taken together, these results were the first demonstration of the involvement of the cerebellum, and even more specifically of Purkinje cells, in navigation. It was clear that this deficit was not due to motor impairment. A question however remained unsolved. As mentioned above, navigation is a dual process requiring both the organization of the spatial representation of the environment (declarative component) and the acquisition of a motor behavior adapted to the specific context (procedural learning). Is the cerebellum involved in both processes or only in the procedural component? If the cerebellum is involved in the procedural component, does that component also participate in declarative knowledge?

Declarative versus procedural learning

Investigations into the participation of the cerebellum in navigation raise the question of the characterization of its exact role in spatial tasks. Schenk and Morris defined declarative spatial memory as 'the representation of knowledge in a form which describes the position of the escape platform in relation to other cues of the environment' whereas procedural learning was defined as 'the representation of stimulus-responses necessary to guide the animal to the correct location' (Schenk and Morris, 1985). The studies mentioned above concerning cerebellar patients or cerebellar mouse models did not attempt to distinguish between cognitive versus procedural impairments. In recent years, authors have tried to distinguish exactly which processes computed by the cerebellum are implicated and essential for accurate navigation.

Using hemi-cerebellectomized rats in order to obtain a cerebellar model with partial deficit and no strong basal motor impairment, Petrosini and Molinari's group gave some answers. They examined the role of the cerebellum as an essential structure for the elaboration of a correct representation of the environment or as a player in the procedural component required during navigation. They tried to characterize the exact origin responsible for the poor performances observed in hemicerebellectomized rats relative to control animals during spatial navigation tasks, using various protocols, notably Morris water maze (MWM) and T-maze paradigms (Petrosini et al., 1996; Molinari et al., 1997; Mandolesi et al., 2001). In the MWM task, the authors measured latencies of hemicerebellectomized rats and observed the strategies used (direct finding, extended or restricted searching, circling) in order to reach a hidden platform from different departure locations (place phase) (see Fig. 1A). This task was done before or after the hemicerebellectomy, and before or after a cue phase in which the platform was visible (see Fig. 1B). Performances were different depending on the protocol used; hemicerebellectomized rats displayed a severe impairment if they were trained first in the place phase. However, if rats were trained before this place phase with a cue phase or if they were preoperatively trained, their deficit observed in the MWM were significantly reduced (see Fig. 3).

With these results, authors proposed that the cerebellum plays a crucial role during the acquisition, but not the retention, of a spatial task (Hilber et al., 1998; Petrosini et al., 1998). In addition, they proposed that the predominant role of the cerebellum was the organization of the motor behavior adopted to reach the target (procedural component) rather than in the elaboration of an internal map of the environment necessary to localize the target (Leggio et al., 1999). However, in another recent study, they proposed that the acquisition of the declarative spatial memory requires learning of a correct explorative behavior suggesting that the procedural impairment observed in cerebellar animals could

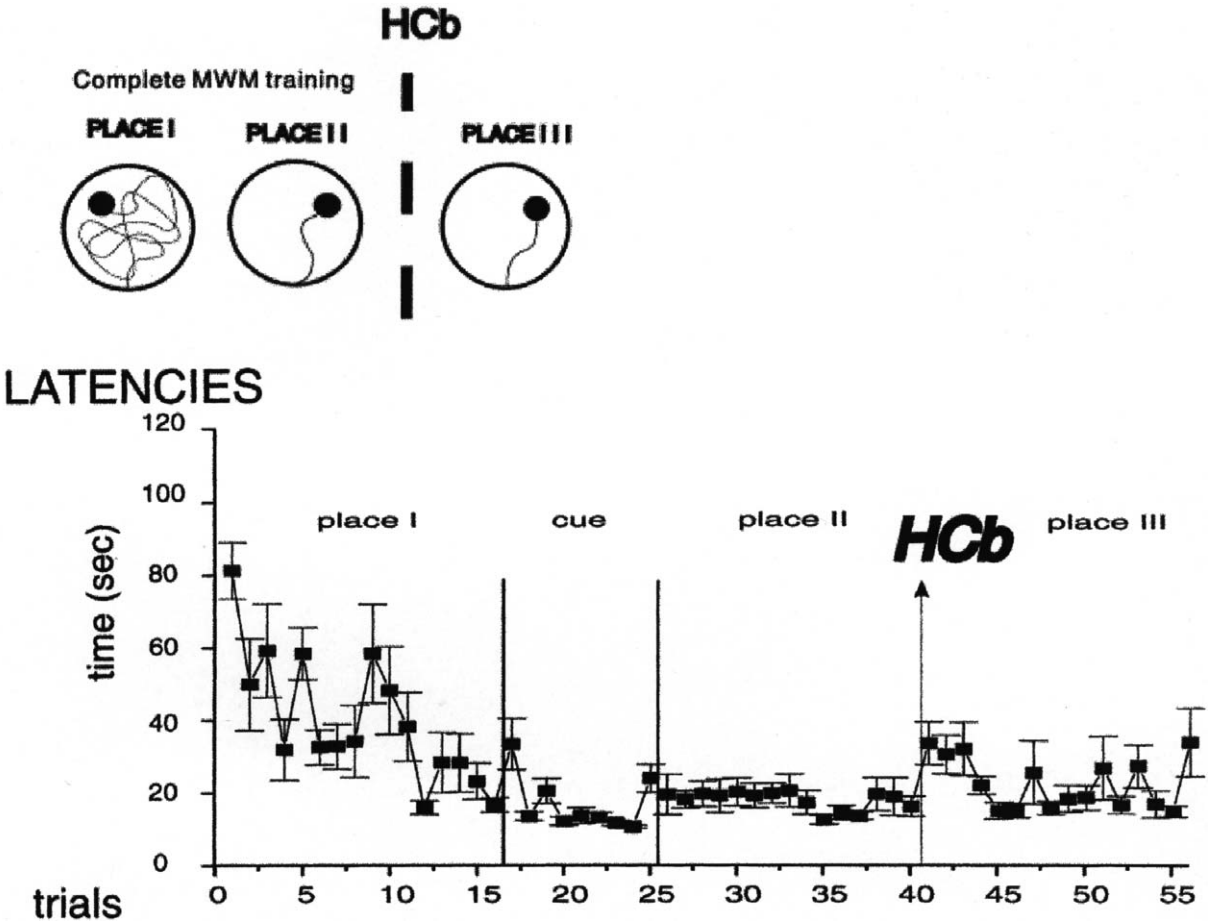


Fig. 3. To establish whether a cerebellar lesion would cause a deficit in spatial navigation, hemi-cerebellectomized rats (Hcbed) were tested in an MWM paradigm characterized by a first phase with the platform hidden in a pool position (place I phase), followed by a phase with a visible platform moved in a different pool position (cue phase), followed by a final phase with the platform hidden in the last position (place II phase). Mean escape latencies in MWM is represented. Rats were pre-operatively (place I, cue and place II) and post-operatively (place III) tested. Note the maintenance of the direct trajectory acquired preoperatively. Vertical arrows indicate hemicerebellectomy (HCb). Vertical bars indicate standard errors. [From Petrosini et al. (1996).]

then lead to a more cognitive impairment (Mandolesi et al., 2003).

Others studies have tried to dissociate motor and cognitive demands during spatial navigation (Gandhi et al., 2000; Martin et al., 2003). With pharmacological and genetic approaches, authors obtained specimens with reduced motor skills deficits but still significant impairment during spatial navigation tasks. These studies are in agreement with the proposition of a role for the cerebellum in spatial processing, in synergy with other brain areas (Petrosini et al., 1998). They also suggested that performances during navigation tasks were the consequence of both processes. One is a declarative component which allows learning where the target is and could involve the hippocampus and associated areas. The other is a procedural component necessary to develop an effective exploration behavior and could involve the cerebellum and other associated brain areas.

The anatomical substrate for the putative role of the cerebellum in navigation

The cerebellum receives multisensorial inputs

The anatomical connections of the cerebellum represent a good substrate for the putative role of the cerebellum in navigation. In mammals, the cerebellum receives proprioceptive, somatosensory, visual, and auditory information and projects to the tectum, the red nucleus, and the cerebral cortex via the thalamus. The cerebellum can be divided into three longitudinal zones (medial, intermediate, and lateral) based on the projection of the cerebellar cortex onto the three deep nuclei. These zones differ in the type of information that comes into them via mossy fibers and climbing fibers, the two main inputs to the cerebellar cortex. The medial zone is dominated by information from vestibular, somatosensory, visual, and auditory regions. The intermediate zone receives proprioceptive and somatosensory information from the spinal cord as well as information from the motor cortex via the ponto-cerebellar nuclei. The lateral zone receives information via the pontine nuclei from the motor cortex, the premotor, and motor cortex (see Fig. 4). These differences in sensory input suggest functional differences. Indeed, experiments using rats with lesions targeting the different parts of the cerebellum revealed the functional specificity of the lateral part (comprising the cerebellar hemispheres and dentate nucleus) compared to the midline part (comprising

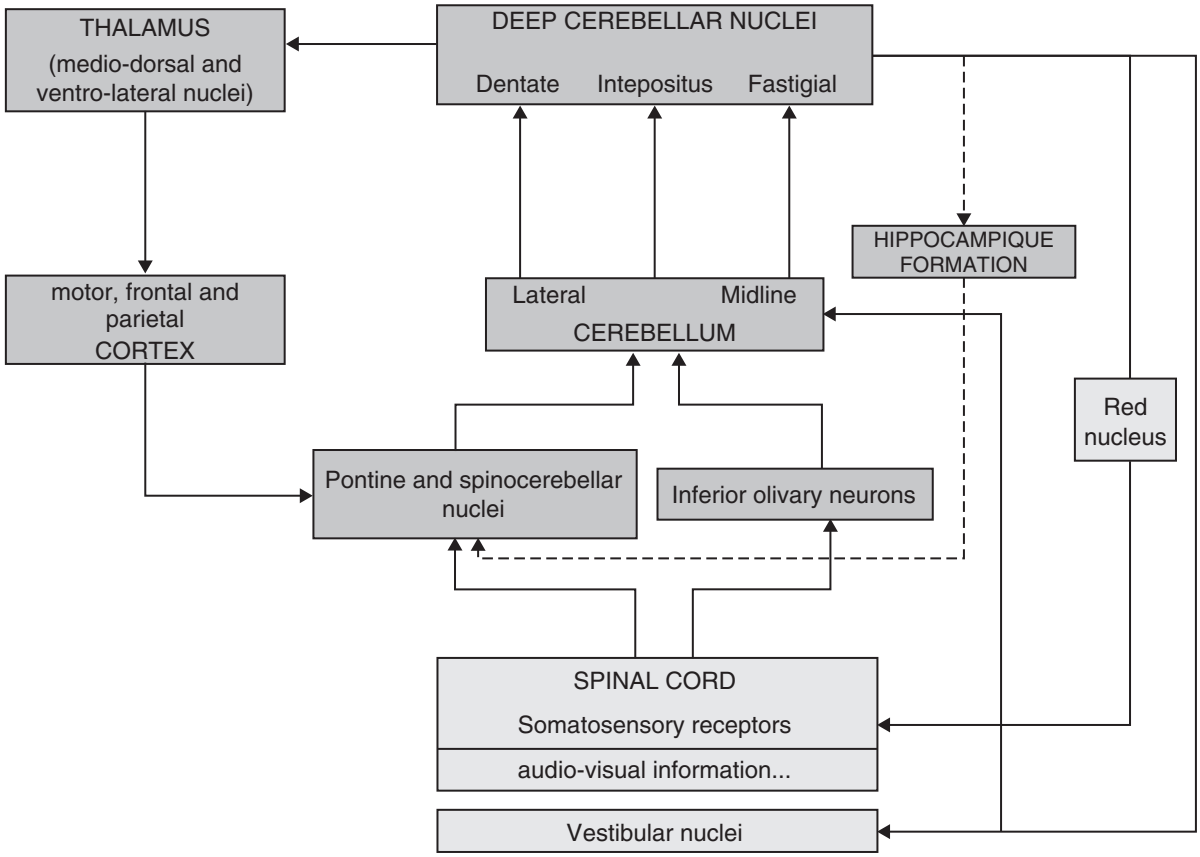


Fig. 4. Anatomical projections from and to the cerebellum. The cerebellum receives multi-sensorial inputs via pre-cerebellar nuclei. The different parts of the cerebellar cortex projects to three cerebellar nuclei and are connected to the cortical area via the thalamus and to sensori-motor related structures via the red nucleus.

the vermis and fastigial nucleus). Rats with midline lesions had disturbances in balance and equilibrium and presented visuo-motor functional deficits when assessed by the visible platform paradigm in the Morris water maze. Rats with lateral lesions had milder deficits and were deficient in spatial orientation (the hidden goal paradigm of the Morris water maze) but presented no visuo-motor deficit (visible platform paradigm) (Joyal et al., 1996). Lesions of the dentate nucleus alone did not affect equilibrium or balance performances but resulted in the same selective impairment in spatial orientation as the one observed with a combined lesion of the cerebellar hemispheres and dentate nucleus (Joyal et al., 2001). These results point towards a specific role of this lateral region in spatial orientation.

The cerebellum as a part of the spatial network

The outputs of the cerebellum also strongly suggest a role in a network involved in spatial orientation. It has long been thought that outputs of the three zones of the cerebellar cortex (and therefore deep nuclei) were also segregated, i.e., fastigial to vestibular and reticulospinal systems, interpositus to red nucleus and dentate (via the thalamus) to motor cortex. Although there may be predominant segregation of the projections along these lines, there is also a clear overlap (Bastian et al., 1999). Thus, vestibular, fastigial, interpositus, and dentate nuclei all project via the thalamus to the motor cortex and vestibular, fastigial, and interposed nuclei all project to the spinal cord (Asanuma et al., 1983a, b). In primates (and probably in humans), the cerebellar projections of the lateral part (neo-cerebellum) also expand to almost all parts of the associative cortex including the frontal and parietal association areas (Glickstein, 1993). Nothing is known yet about such projections in rodents. In addition, electrophysiology recordings in rats suggest reciprocal projections between the cerebellum and the hippocampus. Both climbing and mossy fibers pathways, which are the two main inputs of the cerebellar cortex were activated by fornix stimulation (the main efferent pathway of the hippocampus) (Saint-Cyr and Woodward, 1980). Conversely, stimulation of the fastigial nucleus (corresponding to the medial part) impaired neuronal responses in the septum and the hippocampus proper (Heath et al., 1978). It is not known whether these projections are direct or indirect.

The repetitive microcomplex and long term depression cellular mechanism

Ito was the first to propose the corticonuclear microcomplex as the functional module of the cerebellum (Ito, 2001). In this microcomplex, a cortical microzone is paired with a small distinct group of neurons in a deep cerebellar or vestibular nucleus. The mossy fiber (MF) afferents arising from various precerebellar nuclei supply excitatory synapses to granule cells in the microzone and also to the nuclear neurons via collaterals. Granule cell axons (called parallel fibers; PFs) then send excitatory projections to the Purkinje cells. Another set of inputs to the microcomplex is relayed by a small distinct group of inferior olive neurons, whose axons end as climbing fibers (CFs) on Purkinje cells and also supply excitatory synapses to the nuclear neurons via collaterals. According to Ito (2001), four basic notions constitute the operational principle of the microcomplex. First, MF signals to a microzone are relayed by granule cells and in turn excite Purkinje cells and other cortical neurons, eventually evoking simple spikes in Purkinje cells. Second, the MF signals drive the nuclear neurons, which generate output signals of the microcomplex under inhibitory influences of Purkinje cells. Third, CFs convey error signals to a microcomplex regarding the operation of the neural system that includes the microcomplex. The error signals are generated by various neuronal mechanisms in diverse pre-olivary structures. Fourth, CF error signals induce the cerebellar synapse plasticity, Long Term Depression (LTD), in the conjointly activated PF-Purkinje cells synapses and thereby modify the operation of the microcomplex until the error signals are minimized.

LTD has been proposed to be a crucial cellular mechanism underlying motor learning (Marr, 1969; Albus, 1971; Ito and Kano, 1982). A large amount of experimental data supporting this theory are available in studies of simple forms of motor learning such as the vestibulo-ocular reflex (VOR) or eyelid conditioning (Gilbert and Thach, 1977; McCormick

and Thompson, 1984). The crucial role of LTD during motor learning has been well demonstrated with recent work using a new transgenic model called L7-PKCI (De Zeeuw et al., 1998). This model has a specific alteration of LTD at the Purkinje cell level and a deficit of motor learning was observed during VOR adaptation (Goossens et al., 2001; Van Alphen and De Zeeuw, 2002). A question of interest is now to see whether this cellular synaptic mechanism could be involved in other kinds of learning such as spatial learning. Indeed, the diversity of the deficits described after cerebellar impairment could appear to be in contradiction with the repetitive anatomical structure defined as microcomplex by Ito (2001) and found throughout the entire cerebellum. Although the potential role of the cerebellum in cognitive functions has been interpreted in many different ways, authors are currently trying to find a common process to all the deficits related to the cerebellum. The cerebellar LTD is one of the best cellular candidates.

The role of climbing fibers (CF) and parallel fibers (PF)

The first indirect evidence for a potential role of cerebellar input-dependent mechanisms in the process of spatial navigation comes from experimental lesions of these afferents. Our aim was to understand the specific and possible conjoint effect of a lesion of CF and PF inputs. Specific destruction of the inferior olivary neurons and their axons, the CFs, were made by i.p. administration of 3-acetylpyridine (3-AP) and niacinamide (Rondi-Reig et al., 2002). We used X-irradiation delivered to the cerebellum a few days after birth in order to prevent the genesis of granule cells and their axons, the PFs. The protocol of navigation we used was a 'fixed departure–fixed arrival' procedure in the water maze. Animals had to find a hidden platform located in a fixed position. This protocol minimized spatial processing; to solve, the task animals could use a single cue (rather than the configuration of cues in the room) or learn to orient their body directly to the platform. Our results demonstrated that the absence of the major cerebellar inputs, i.e., CF and PF, differentially impaired the acquisition of the non-visible platform task but not the visible platform task, suggesting a specific role of these inputs in spatial orientation rather than in visuo-motor orientation. A total lesion of PFs (with intact CFs) totally impaired the acquisition of the non-visible version of the water maze (Le Marec et al., 1997). This impairment was the same in the case of a double lesion (PF and CF). In contrast to control animals that, after a few trials of random exploration, learned to use an initial rotation followed by a direct trajectory toward the platform, rats lacking PFs were unable to learn to orient their bodies toward the non-visible platform. Instead, they adopted a circling behavior during the majority of the trials. These data were comparable to those obtained by Petrosini et al. (1996) in the 'fixed start–fixed arrival' procedure (corresponding to the first protocol they used in their study). Hemicerebellectomized rats had trouble developing efficient searching behaviors: they performed extended searching around the pool and peripheral circling before finding the platform. These effects were present in the acquisition phase (i.e., when efficient exploration is extremely important). The similarity of the results strongly suggests that deficits observed after a lesion of the cerebellum could be due to its disconnection via one of its major inputs, the PFs. An additional experiment showed that partial destruction of the parallel fiber inputs only delayed the acquisition of the spatial task (Le Marec et al., 1997) therefore suggesting that the number of granule cells (and thus PFs) is a key factor in normal spatial function.

In contrast, a total lesion of CFs alone only delayed the acquisition of this same task (Dahhaoui et al., 1992). The delayed but not impaired behavior observed with total CF destruction suggested a role of CF in the time-course of the acquisition, its presence increasing the rapidity of the process. The importance of an intact functional CF system was additionally revealed in the case of a partial lesion of PFs only (Rondi-Reig et al., 2002). A total lesion of CFs in combination with a partial lesion of PFs dramatically impaired the acquisition of the non-visible platform task (Rondi-Reig et al., 2002) whereas, as mentioned above, this acquisition was only delayed in the case of a partial lesion of PF and intact CF. All these results are summarized in Table 2.

The comparison of the two types of lesions gave interesting insight into the relative importance of

Table 2. Functional consequences of climbing fibres and parallel fibers lesions

	Non-visible task	Visible task (cued)
1. Controls	normal	normal
2. Total lesion of CF/Intact PF	delayed	(not done)
3. Intact CF/Partial lesion of PF	delayed	(not done)
4. Intact CF/Total lesion of PF	impaired	(not done)
5. Total lesion of CF/Partial lesion of PF (partially lesioned group)	impaired	normal
6. Total lesion of CF/Total lesion of PF (totally lesioned group)	impaired	normal

Delayed means that experimental animals learn the task and finally reach similar escape latencies than controls but need more training trials. Impaired means that experimental animals never learn the task and present significantly higher escape latencies compared to controls even at the end of the training.

From Rondi-Reig et al. (2002).

these two input systems. It seems that for this particular behavior, the presence of intact CFs can compensate for the absence of some of the PFs. It also suggests that the presence of PFs is crucial for the acquisition of such behavior, and that CFs play a role which seems minimal compared to that of the PFs. These results are consistent with the hypothesis of a possible role of a synaptic mechanism occurring at the level of the PFs. Indeed, the required presence of PFs for spatial learning and the importance of the presence of CFs when the number of PFs is decreased indicate a mechanism occurring at the PF level but also depending on CFs. Homo- and heterosynaptic LTD occurring at the synaptic level of PF could be good candidates.

Recent advances in conditional mutagenesis provide the required tool to address such a specific question. As mentioned above, L7-PKCI mice present a specific deficit of LTD at the synaptic level between PFs and Purkinje cells. In addition, this model presents no deficit in basic motor skills in contrast to all other cerebellar mutant models (Van Alphen and De Zeeuw, 2002). By testing these mutant mice for spatial navigation abilities, our first results revealed that they present spatial navigation deficit in the MWM (personal communication). We are currently characterizing these deficits in order to know if the procedural or declarative component is affected.

Discussion

Based on the accumulation of experimental data showing that cerebellar patients and animal models present cognitive deficits, what can one answer to the question: is the cerebellum ready for navigation? More than a decade after this question was first posed, one point is now recognized: the cerebellum must be added to the structural network involved in navigation. The anatomical projections of the cerebellum are consistent with this view. A crucial question nevertheless remains: how does the cerebellum participate? The role of the cerebellum in the procedural component of the navigation process is one aspect that has been the best documented experimentally. In contrast, the possible implication of the cerebellum in the declarative component of navigation remains unclear. Is the information processing in the cerebellum required for the acquisition of a spatial representation? Is the procedural impairment observed in cerebellar animals indirectly responsible for an impaired spatial representation? The possible bi-directional projections between the cerebellum and the hippocampus revealed by electric stimulation are intriguing. However, anatomical analyses to confirm such projections are lacking.

A computational model has suggested a complementary role of the cerebellum and the basal ganglia for the learning of sequential procedures (Hikosaka et al., 1999). Such a model is consistent with the parallel anatomical loops formed with cortical area, in particular the prefrontal cortex (Middleton and Strick, 2000, 2001), by the lateral part of the cerebellum on the one hand and the caudate nucleus-substantia nigra pathway on the other (see Fig. 5).

Recent studies have shown that brain areas other than the cerebellum contribute to different stages and

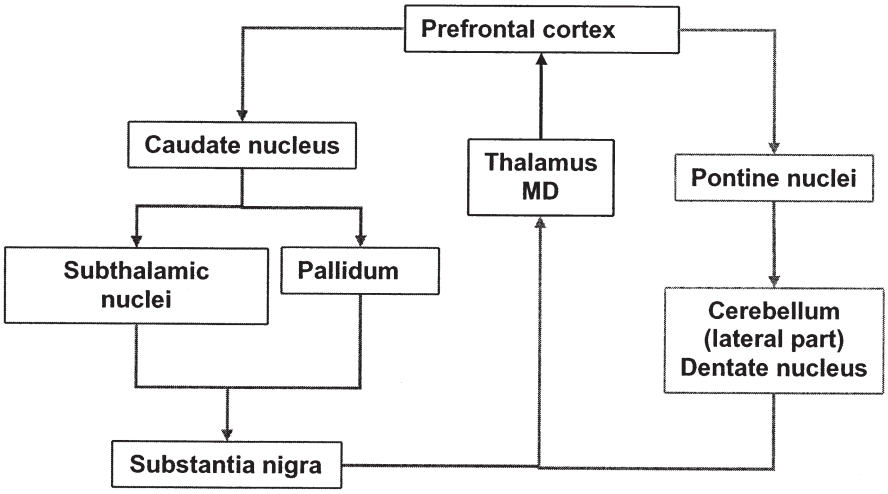


Fig. 5. Parallel anatomical loops of the lateral part of the cerebellum and of the basal ganglia with the prefrontal cortex.

aspects of procedural learning (Doya, 2000). On the basis of a series of studies using a sequence-learning task with trial-and-error in monkeys, Hikosaka and collaborators (Hikosaka et al., 1999) have proposed a hypothetical scheme in which a sequential procedure is acquired independently by two cortical systems, one based on basal ganglia and using spatial coordinates and the other based on the cerebellum using motor coordinates. These systems would be preferentially active in the early (basal ganglia) and late (cerebellum) stages of learning. Both the systems are supported by loop circuits formed with the basal ganglia and the cerebellum, the former for reward-based evaluation and the latter for processing of timing.

Another unanswered question concerns the potential mechanism(s) underlying the function of the cerebellum during navigation. As mentioned above, a number of apparently different functions have been attributed to the cerebellum, from basic motor skills to cognitive function, yet the internal anatomy of the cerebellum is highly homogenous. One possibility would be to consider that all these functions have a common process in which the cerebellum participates. This proposition is also consistent with a recent finding showing that protein kinase C-dependent long-term depression in Purkinje cells is necessary for learning-dependent timing (Koekkoek et al., 2003) as proposed in the model of Hikosaka et al. (1999). We are currently trying to determine whether this process is also necessary for spatial learning.

Abbreviations

CF	climbing fibers
LTD	long term depression
MF	mossy fibers
MWM	Morris water maze
PF	parallel fibers
VOR	vestibulo-ocular reflex

Acknowledgments

The authors would like to thank Anne Lohof for reviewing the language of the paper. Work in the author's laboratory is supported by grants from the ACI 'Neurosciences Intégratives et Computationnelles' (NIC 0083) and the European Laboratory of Neurosciences and Action (LENA).

The authors also thank France Maloumian for her help in the preparation of the figures.

References

Albus, J. (1971) A theory of cerebellar function. Math Biosci., 10: 26–61.

Asanuma, C., Thach, W.T. and Jones, E.G. (1983a) Brainstem and spinal projections of the deep cerebellar nuclei in the monkey, with observations on the brainstem projections of the dorsal column nuclei. Brain Res., 286: 299–322.

Asanuma, C., Thach, W.T. and Jones, E.G. (1983b) Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. Brain Res., 286: 237–265.

Bastian, A.J., Mugnaini, E. and Thach, W.T (1999) Cerebellum. In: Zigmund, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., and Roberts, J.L. (Eds.), Fundamental Neuroscience. Squire IR, pp. 973–992.

Botez, M.I., Botez, T., Elie, R. and Attig, E. (1989) Role of the cerebellum in complex human behavior. Ital. J. Neurol. Sci., 10: 291–300.

Botez-Marquard, T. and Botez, M.I. (1992) Visual memory deficits after damage to the anterior commissure and right fornix. Arch Neurol., 49: 321–324.

Dahhaoui, M., Stelz, T. and Caston, J. (1992) Effects of lesion of the inferior olivary complex by 3-acetylpyridine on learning and memory in the rat. J. Comp. Physiol. [A], 171: 657–664.

De Zeeuw, C.I., Hansel, C., Bian, F., Koekkoek, S.K., van Alphen, A.M., Linden, D.J. and Oberdick, J. (1998) Expression of a protein kinase C inhibitor in Purkinje cells blocks cerebellar LTD and adaptation of the vestibulo-ocular reflex. Neuron, 20: 495–508.

Doya, K. (2000) Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. Curr. Opin. Neurobiol., 10: 732–739.

Drepper, J., Timmann, D., Kolb, F.P. and Diener, H.C (1999) Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. Brain, 122(Pt 1): 87–97.

Fortier, P.A., Smith, A.M. and Rossignol, S. (1987) Locomotor deficits in the mutant mouse. Lurcher. Exp. Brain Res., 66: 271–286.

Gandhi, C.C., Kelly1, R.M., Wiley, R.G. and Walsh, T.J. (2000) Impaired acquisition of a Morris water maze task following selective destruction of cerebellar purkinje cells with OX7-saporin. Behav. Brain Res., 109: 37–47.

Gilbert, P.F. and Thach, W.T. (1977) Purkinje cell activity during motor learning. Brain Res., 128: 309–328.

Glickstein, M. (1993) Motor skills but not cognitive tasks. Trends Neurosci., 16: 450–451.

Gomez-Beldarrain, M., Garcia-Monco, J.C., Rubio, B. and Pascual-Leone, A. (1998) Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. Exp. Brain Res., 120: 25–30.

Goodlett, C.R., Hamre, K.M. and West, J.R. (1992) Dissociation of spatial navigation and visual guidance performance in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. Behav. Brain Res., 47: 129–141.

Goossens, J., Daniel, H., Rancillac, A., van der, S.J., Oberdick, J., Crepel, F., De Zeeuw, C.I. and Frens, M.A. (2001) Expression of protein kinase C inhibitor blocks cerebellar long-term depression without affecting Purkinje cell excitability in alert mice. J. Neurosci., 21: 5813–5823.

Grafman, J., Litvan, I., Massaquoi, S., Stewart, M., Sirigu, A. and Hallett, M. (1992) Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. Neurology, 42: 1493–1496.

Heath, R.G., Dempesy, C.W., Fontana, C.J. and Myers, W.A. (1978) Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. Biol. Psychiatry, 13: 501–529.

Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M.K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., Miyachi, S. and Doya, K. (1999) Parallel neural networks for learning sequential procedures. Trends Neurosci., 22: 464–471.

Hilber, P., Jouen, F., Delhaye-Bouchaud, N., Mariani, J. and Caston, J. (1998) Differential roles of cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei in learning and retention of a spatial task: studies in intact and cerebellectomized lurcher mutant mice. Behav. Genet., 28: 299–308.

Holmes, G. (1939) The cerebellum of man. Brain, 62: 1–30.

Hubrich-Ungureanu, P., Kaemmerer, N., Henn, F.A. and Braus, D.F. (2002) Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. Neurosci. Lett., 319: 91–94.

Ito, M. (2001) Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. Physiol. Rev., 81: 1143–1195.

Ito, M. and Kano, M. (1982) Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. Neurosci. Lett., 33: 253–258.

Ivry, R. (1997) Cerebellar timing systems. Int. Rev. Neurobiol., 41: 555–573.

Joyal, C.C., Meyer, C., Jacquart, G., Mahler, P., Caston, J. and Lalonde, R. (1996) Effects of midline and lateral cerebellar lesions on motor coordination and spatial orientation. Brain Res., 739: 1–11.

Joyal, C.C., Strazielle, C. and Lalonde, R. (2001) Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats. Behav. Brain Res., 122: 131–137.

Koekkoek, S.K., Hulscher, H.C., Dortland, B.R., Hensbroek, R.A., Elgersma, Y., Ruigrok, T.J. and De Zeeuw, C.I. (2003) Cerebellar LTD and learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. Science, 301: 1736–1739.

Lalonde, R. (1997) Visuospatial abilities. Int. Rev. Neurobiol., 41: 191–215.

Lalonde, R. and Thifault, S. (1994) Absence of an association between motor coordination and spatial orientation in lurcher mutant mice. Behav. Genet., 24: 497–501.

Le Marec, N., Dahhaoui, M., Stelz, T., Bakalian, A., Delhaye-Bouchaud, N., Caston, J. and Mariani, J. (1997) Effect of cerebellar granule cell depletion on spatial learning and

memory and in an avoidance conditioning task: studies in postnatally X-irradiated rats. Brain Res. Dev. Brain Res., 99: 20–28.

Leggio, M.G., Neri, P., Graziano, A., Mandolesi, L., Molinari, M. and Petrosini, L. (1999) Cerebellar contribution to spatial event processing: characterization of procedural learning. Exp. Brain Res., 127: 1–11.

Leiner, H.C., Leiner, A.L. and Dow, R.S. (1993) Cognitive and language functions of the human cerebellum. Trends Neurosci, 16: 444–447.

Mandolesi, L., Leggio, M.G., Graziano, A., Neri, P. and Petrosini, L. (2001) Cerebellar contribution to spatial event processing: involvement in procedural and working memory components. Eur. J. Neurosci., 14: 2011–2022.

Mandolesi, L., Leggio, M.G., Spirito, F. and Petrosini, L. (2003) Cerebellar contribution to spatial event processing: do spatial procedures contribute to formation of spatial declarative knowledge? Eur. J. Neurosci., 18: 2618–2626.

Marr, D. (1969) A theory of cerebellar cortex. J. Physiol., 202: 437–470.

Martin, L.A., Goldowitz, D. and Mittleman, G. (2003) The cerebellum and spatial ability: dissection of motor and cognitive components with a mouse model system. Eur. J. Neurosci., 18: 2002–2010.

McCormick, D.A. and Thompson, R.F. (1984) Neuronal responses of the rabbit cerebellum during acquisition and performance of a classically conditioned nictitating membrane-eyelid response. J. Neurosci., 4: 2811–2822.

Middleton, F.A. and Strick, P.L. (2000) Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. Brain Res. Brain Res. Rev., 31: 236–250.

Middleton, F.A. and Strick, P.L. (2001) Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. J. Neurosci., 21: 700–712.

Molinari, M., Grammaldo, L.G. and Petrosini, L. (1997) Cerebellar contribution to spatial event processing: right/left discrimination abilities in rats. Eur. J. Neurosci., 9: 1986–1992.

Morris, R., Rawlins, J., Garrud, P. and O'Keefe, J. (1984) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature, 297(5868): 681–683.

Petrosini, L., Leggio, M.G. and Molinari, M. (1998) The cerebellum in the spatial problem solving: a co-star or a guest star? Prog. Neurobiol., 56: 191–210.

Petrosini, L., Molinari, M. and Dell'Anna, M.E. (1996) Cerebellar contribution to spatial event processing: Morris water maze and T-maze. Eur. J. Neurosci., 8: 1882–1896.

Rondi-Reig, L., Le Marec, N., Caston, J. and Mariani, J. (2002) The role of climbing and parallel fibers inputs to cerebellar cortex in navigation. Behav. Brain Res., 132: 11–18.

Saint-Cyr, J.A. and Woodward, D.J. (1980) Activation of mossy and climbing fiber pathways to the cerebellar cortex by stimulation of the fornix in the rat. Exp. Brain Res., 40: 1–12.

Schenk, F. and Morris, R.G. (1985) Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. Exp. Brain Res., 58: 11–28.

Schmahmann, J.D. and Sherman, J.C. (1997) Cerebellar cognitive affective syndrome. Int. Rev. Neurobiol., 41: 433–440.

Thach, W.T. (1998) A role for the cerebellum in learning movement coordination. Neurobiol. Learn Mem., 70: 177–188.

Thompson, R.F. and Kim, J.J. (1996) Memory systems in the brain and localization of a memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 13438–13444.

Van Alphen, A.M. and De Zeeuw, C.I. (2002) Cerebellar LTD facilitates but is not essential for long-term adaptation of the vestibulo-ocular reflex. Eur. J. Neurosci., 16: 486–490.

The starmaze: a new paradigm to characterize multiple spatial navigation strategies

L. Rondi-Reig[1*], G. Petit [1,2], A. Arleo[1&], E. Burguière[1]
[1] Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, UMR CNRS 7152, Collège de France, Paris, France
[2] Laboratoire Neurobiologie des Processus Adaptatifs, Equipe Développement et Vieillissement du Système Nerveux, UMR CNRS 7102, Université P&M Curie, Paris, France
[&] Present address: Neuroscience Group, Sony Computer Science Laboratory, Paris, France.
* Correspondence should be sent to LRR

Abstract

Spatial orientation disorders constitute a major problem in aged subjects. Among the different cognitive strategies used for spatial navigation, the most complex ones seem to be primarily deteriorated during ageing. Being able to dissociate the different cognitive strategies might help us in the early detection of age-related brain dysfunctions. In order to study multiple spatial navigation strategies, a new task was designed and named 'starmaze'. We first developed this paradigm for animal experiments. In this paradigm, up to three different strategies of navigation can be dissociated. The starmaze is composed of a central pentagonal ring from which five alleys radiate. A hidden goal has to be found. To locate the target, the subject can use either distal cues (allocentric strategy), or proximal cues located on the inner walls (guidance strategy), or a sequence of body movements leading to the goal (egocentric strategy). Four versions of the task can be used: *(i)* the multiple strategies, *(ii)* the allocentric, *(iii)* the egocentric, and *(iv)* the guidance version. In the multiple strategies version, the task has two components: the first assesses the learning capability of the subject; the second permits the identification of the strategy spontaneously used by the navigator to solve the task (multiple strategies can be employed: allocentric, egocentric and guidance). The allocentric version of the starmaze requires the subject to learn to reach the goal from different starting points and therefore necessitates a spatial representation of the environment. In the egocentric and guidance versions of the task there are no distal extra-maze cues (the apparatus is surrounded by black uncued curtains); subjects need to either perform a left-right-left movement sequence or to use intra-maze cues (e.g. to first approach a chessboard-like, then a black, and finally a white wall) to reach the target from different departure points. Data acquisition is performed by means of a video recording system and/or a tracking software. A set of parameters are measured to characterize the spatial behavior of the subject quantitatively (for example the distance travelled during each trial or the number of visited alleys). Data processing is automated via a MATLAB batch program developed in our laboratory.

Keywords

Spatial navigation – starmaze – allocentric strategy sequential guidance – sequential egocentric –

1 Introduction

Spatial navigation is a crucial function for many animal species including humans and is primarily deteriorated during aging. Spatial navigation toward an invisible goal involves the ability of a navigating animal or human to first acquire spatial knowledge (e.g. spatio-temporal relations between environmental cues) and to organize it properly. This requires the integration of multimodal sensory signals into a coherent representation. Second, the animal or the human needs to employ this spatial knowledge to adapt its motor behavior to the specific context in which the navigation takes place. Determining and maintaining a trajectory from one place to another calls upon multiple concurrent processes and demands the ability of the subject to adapt a goal-directed strategy to the complexity of the task. Multiple strategies can be employed, including route-based strategies such as learning a sequence of self-movements (egocentric strategy) or a sequence of visual stimuli (guidance) and map-based (allocentric) strategy (Arleo and Rondi-Reig, in press). The 'starmaze' task was designed in order to characterize the different navigation strategies used during a spatial behavior.

2 The starmaze apparatus

2.1 A five-branch maze

The starmaze consists of five alleys forming a central pentagonal ring and five alleys radiating from the vertices of this pentagonal ring (Figure 1). The entire maze is inscribed in a circle (diameter 204 cm) and all the alleys are filled with water made opaque with an inert non-toxic product (Accuscan OP 301). To solve the task, subjects have to swim to a platform hidden below the water surface.

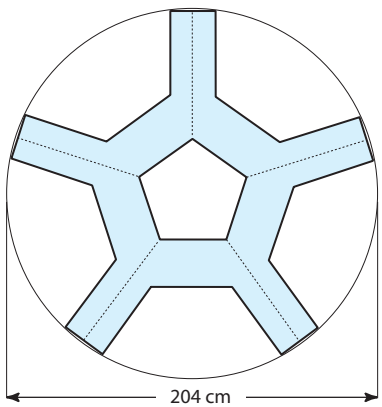


***Figure 1**. Top view of the starmaze apparatus. The light blue regions are the alleys in which the subject has to navigate.*

2.2 Experimental protocols

We have developed four versions of the starmaze task.

***(i)* The 'multiple strategies' version**

This version was designed to permit the identification of the learning strategy spontaneously used by each animal. In order to achieve this characterization, this multiple

strategies version of the starmaze task has two components. The first, called *training test*, lasts twenty days and assesses the animal learning abilities. The second component is called the *probe test* and is designed to identify the strategy used by an animal during the training part of the task. Every five days, one probe test is inserted between two training trials.

In order to learn and then perform the optimal trajectory to the goal (see Figure 2), animals can either use distal visual cues (represented in the figure by the white crosses, the black circle and the black and white stripes), or follow a sequence of intra-maze cues (chessboard-like, black, and white painted walls), or use a sequence of self-movements (turning left, right and then left). We called these three strategies allocentric, sequential guidance, and sequential egocentric, respectively.

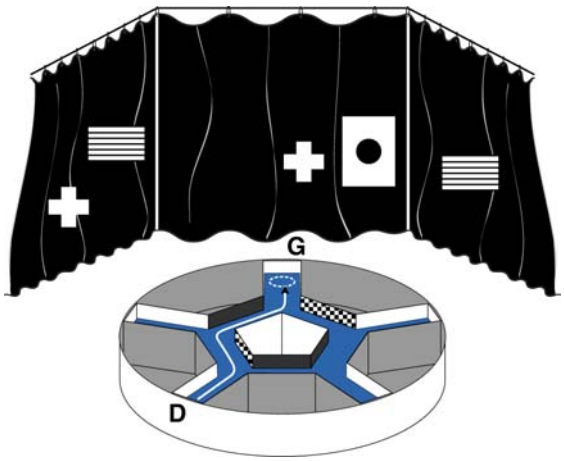


Figure 2. *The 'multiple strategies' protocol: the first component or training part. D is the departure location, G is the goal consisting of an immerged (and therefore invisible) platform (dotted circle). The arrow represents the optimal trajectory performed by the animal after learning. The alleys forming the central pentagonal ring have either black or chessboard-like walls, whereas the radial alleys have white walls. The maze is placed inside a black square curtain with distal visual cues attached on the curtains (crosses, circle, black and white stripes).*

The probe test has been designed to identify which strategy is used by each animal once it has learned to perform the optimal trajectory from the departure point D to the goal G. This probe test relies upon the assumption that an animal occasionally placed at a different departure point will continue to employ the same cues it used during training. This working hypothesis has been already successfully adopted in the cross-maze protocol developed by Barnes, Nadel and Konig (1980). The departure point of the probe test is chosen in order to dissociate the three kind of strategies described previously. This is possible when the D1 departure point is used (see Figure 3). If the animal used the distal visual cues when trained from the departure D, he will continue to use them when placed at the departure location D1 and therefore it will reach the same goal G. On the other hand, if the animal used the proximal visual cues, he will follow the sequence of chessboard-like, black and then white walls and it will arrive at the goal G1. Similarly, if the animal used the idiothetic cues during training, (i.e. it learned to turn left, then right, and then left), it will arrive to the goal G2 goal. During the probe test, three platforms are placed at locations G, G1, G2, corresponding to the three different navigation strategies. Most animals navigate without hesitation to the goals G, G1, or G2, allowing us to characterize their strategy during the learning component. In a few cases, the trajectory followed by the animal can be different from the three described above; we conclude that the animal demonstrates 'no clear strategy' during the probe test.

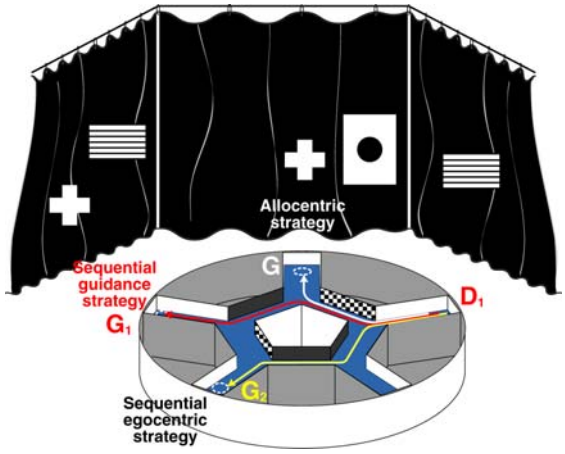


Figure 3. *The 'multiple strategies' protocol: the second component or probe test. As described in the text above, the new departure point is fixed (D1) and G, G1 and G2 goals correspond to allocentric, sequential guidance and sequential egocentric strategies, respectively.*

(ii) **The allocentric version**

This version was designed in order to evaluate the ability of animals to learn a spatial navigation task using exclusively the distal visual cues. Proximal intra-maze cues are removed and each animal is placed in a randomly-selected alley (D1, D2, D3, D4) not containing the platform (Figure 4). In order to learn this task and use the optimal trajectory from each departure points, animals need to encode an allocentric representation of the environment. Similar to the Morris water maze (Morris et al., 1982), solving this version of the 'starmaze' task implies spatial learning capabilities to find a hidden platform from different starting points. However, here animals are constrained to swim in alleys that guide their movements, which permits a detailed analysis of the animals' trajectories.

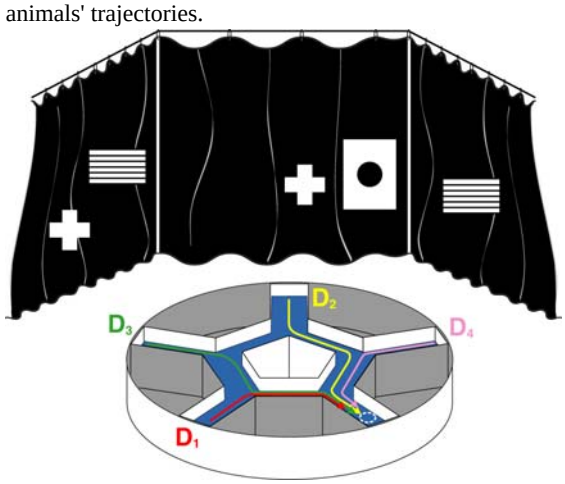


Figure 4. *The allocentric version of the starmaze. D1, D2, D3 and D4 represent the four possible departure locations randomly selected during the training period. White arrows represent the four optimal trajectories.*

(iii, iv) **The guidance and egocentric versions**

In these two versions extra-maze cues are removed and a circular black curtain is placed around the maze. During the guidance version (Figure 5) the same sequence of

proximal cues is rewarded from different starting points. Each departure location D_i is associated to a specific goal location G_i requiring the animal to follow chessboard-like, then black, and finally white walls to solve the task. In the egocentric version of the task (Figure 6), intra-maze cues are also removed (note that all inner walls are white). During learning, the same sequence of movements is rewarded while varying the departure points. Each starting location D_i is associated to a specific goal G_i requiring the animal to turn left, right and then left. These strategies organized in sequence can be tested thanks to the existence of five alleys radiated from a pentagonal ring.

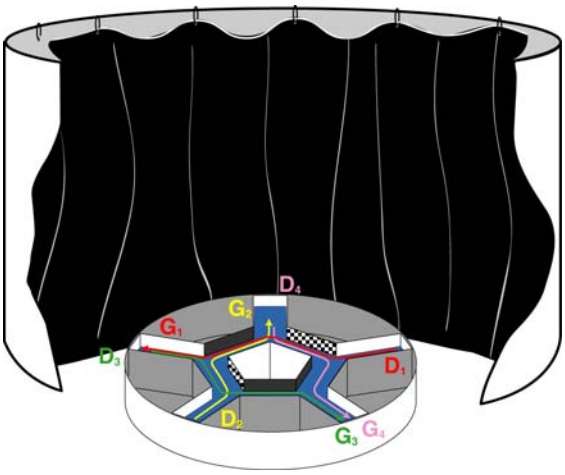


Figure 5. *The guidance version of the starmaze.*

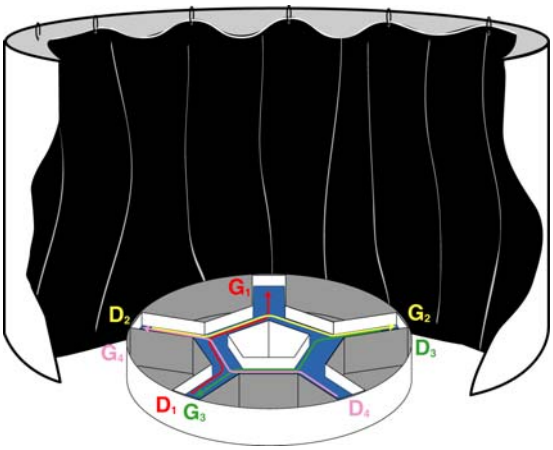


Figure 6. *The egocentric version of the starmaze.*

3 Data acquisition and analysis

We used a videotracking software (SMART@: Spontaneous Motor Activity Recording and Tracking, v2.0) designed for monitoring the behavioral activity of small animals in real time. This software provides a graphic editor suitable to define the zones in which we decide to measure the different behavioral parameters (Figure 7). Based on the defined zones, the tracking software generates a MS Excel file containing the position of the animal (the X-Y cartesian coordinates of the center of mass of the image representing the animal, sampled every 200 ms) over time. The alley in which the animal swims (Z variable) and the mouse number (subject) are also reported in this file (see Figure 8).

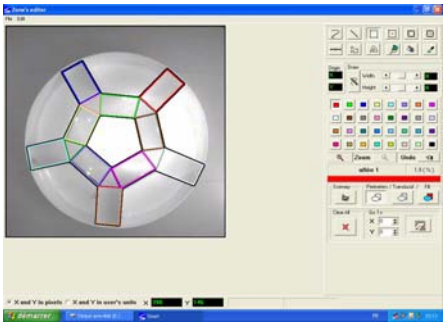


Figure 7. *Snapshot of the computer screen displaying the different zones we defined inside the starmaze (left part). The right part shows the different tools of the graphic editor available with this software.*

REPORT # 101						
From	00:00:00	to	00:00:08			

Sample	T (sec)	X	Y	Z. Nu	Z. Name	Subject
1	0	152.05	68.033	1	allée 1	89
2	0.2	149.18	73.361	1	allée 1	89
3	0.4	147.53	77.869	1	allée 1	89
4	0.6	145.07	81.967	1	allée 1	89
5	0.8	142.19	84.426	11	inter 1	89
6	1	137.67	87.705	11	inter 1	89
7	1.2	132.74	92.213	10	allée 10	89
8	1.4	128.22	95.902	10	allée 10	89
9	1.6	126.58	97.541	10	allée 10	89
10	1.8	127.4	98.77	10	allée 10	89
11	2	129.04	100	10	allée 10	89
12	2.2	131.51	102.46	10	allée 10	89
13	2.4	134.38	106.15	10	allée 10	89
14	2.6	136.85	110.66	10	allée 10	89
15	2.8	138.9	115.57	10	allée 10	89
16	3	139.73	119.67	10	allée 10	89
17	3.2	137.26	123.36	15	inter 9	89
18	3.4	134.38	125.41	15	inter 9	89
19	3.6	131.51	125.82	8	allée 8	89
20	3.8	130.27	127.05	8	allée 8	89
21	4	128.63	129.1	8	allée 8	89
22	4.2	128.22	133.61	8	allée 8	89
23	4.4	127.81	137.7	8	allée 8	89
24	4.6	126.16	141.39	8	allée 8	89
25	4.8	123.7	145.9	8	allée 8	89
26	5	121.23	150.41	8	allée 8	89
27	5.2	119.59	153.28	8	allée 8	89

Figure 8. *Example of MS Excel file provided by the SMART@ software. The alley in which the animal swims (Z. name) and the mouse number (subject) are reported in this file (see Figure 7).*

The data provided by the tracking system are employed for the further analysis of specific behavioral parameters to quantify the navigation performance of the subjects. A MATLAB batch program has been developed to process all the collected data automatically. The program goes through all trials (e.g. for example 25 animals, 4 trials per day for each animal, and 10 days result in 10^3 trials) and for each trial it computes: *(i)* the time needed to reach the target (termed escape latency); *(ii)* the average speed of the animal; *(iii)* the mean and cumulative distance between the animal and the target; *(iv)* the total distance traveled by the animal; *(v)* the mean and cumulative egocentric angle between the direction of motion of the animal and the direction to the platform; *(vi)* the amount of time spent in each region of the maze; *(vii)* the number of arms visited by the animal before reaching the goal (see Figure 9). Then, the program calculates the mean values of each behavioral parameter by averaging over all the day trials for each subject and/or for each group of subjects (e.g. control and mutant mice). The results are saved as MS Excel files, one for each behavioral parameter, and used to perform the statistical analysis (e.g. t- and Anova tests) by means of the Statview 5.0 commercial software.

Parameters measured \ Methods	Manually	Tracking software	MATLAB batch program
Latency to reach the goal	++	++	++
Number of arms visited	+	+	++
Sequence of arms visited	+	+	++
Mean animal speed	-	++	++
Total distance travelled	-	++	++
Mean distance between animal and goal	-	-	++
Mean angle between animal heading and goal	-	+	++
Time spent in different areas	-	+	++

Figure 9. *The principal behavioral parameters and their observation with different acquisition methods. Symbols: '-' not possible; '+' possible but not automatic; '++' very easy or automatically executed.*

The MATLAB program can also be employed to build three-dimensional (3d) representations of the trajectories followed by the animals at different learning stages (Figure 10). These plots provide a qualitative measure of the ability of a subject (or a group of subjects) to perform optimal goal-oriented behavior. To build these 3d plots, the MATLAB program samples spatial locations by means of a uniform grid (resolution 30x30, each grid cell corresponding to a 5x5 cm area). Then, each cell is given a value representing the time spent by the subject in that region (this values is normalized relative to the duration of the trial, then averaged over many trials and eventually over all the subjects of a same group).

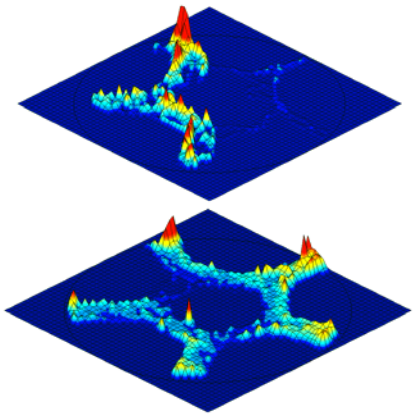


Figure 10. *Two samples of 3d plots providing a qualitative description of the animal behavior when solving the starmaze task. Example of an optimal (top) and a non optimal (bottom) trajectory during navigation.*

5 Conclusion

The design starmaze task took inspiration from the combination of the Morris water maze (Morris et al., 1982) and the cross-maze (Barnes et al., 1980; O'Keefe and Conway, 1980; Packard and Mc Gaugh, 1996; see White and McDonald for review). Similar to the Morris water maze, the complexity of the task requires a subject to develop a map-based (allocentric) strategy. As for the cross-maze, alternative strategies can be used and identified such the egocentric and the guidance strategies. Furthermore, this new task adds the possibility to test route-based strategies such as sequential guidance and sequential egocentric procedures combined with a possible map-based strategy. Therefore, the starmaze allows us to study the ability of a subject to use one of these complex strategies spontaneously. Note that sequential egocentric and sequential guidance as defined in the starmaze refer to route-based strategy as they require a sequential organization of the information. This is different from target approaching or stimulus-triggered response as defined in the cross-maze. Such a difference makes it possible to investigate the distinct neural and cellular bases mediating simple versus sequentially-organized strategies. Finally, the starmaze gives also the possibility to test the subject's navigation capability when it is forced to use a specific strategy.

Multiple applications of the starmaze can be imagined. We are currently employing it to study the neural bases of spatial navigation by using a behavioral genetic approach with conditional mutagenesis models (Rondi-Reig et al., 2004; Burguiere et al., 2004), and to develop a test for early detection of age-related dysfunctions (Petit et al., 2005). We have also adapted the starmaze to humans using virtual reality (Rondi-Reig et al., 2005).

Acknowledgments

This work was supported by grants n°SRI20001117030 from GIS "Longévité" (grant L0201) and ACI 'Neurosciences Intégratives et Computationnelles' (NIC 0083). We thank F. Maloumian for her help for the figures, S. Thierry for her help in developing the Matlab batch program and A. Lohof for reviewing the article.

References:

1. Arleo, A; Rondi-Reig, L. (in press). Multimodal sensory integration and concurrent navigation strategies for spatial cognition in real and artificial organisms. In F. Dolins and R. Mitchell (eds.), Spatial Perception, Spatial Cognition, chapter 11, *Cambridge University Press.*
1. Burguière, E.; Arleo, A.; De Zeeuw, C. I.; Berthoz, A.; Rondi-Reig, L. (2004). Deficit during spatial navigation in L7-PKCI mice lacking cerebellar long-term depression: a motor learning problem? *FENS Abstr., vol.2, A042.5*, Lisbon, Portugal.
2. Barnes, C.A; Nadel, L.; Honig, W.K. (1980). Spatial memory deficit in senescent rats. *Canadian Journal of Psychology*, 34, 29-39.
3. O'Keefe, J. and Conway, D.H. (1980). On the trail of the hippocampal engram. *Physiological Psychology*, 8, 229-238.
4. Packard, MG; McGaugh, JL (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaïne differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem*, 65:65-72.
5. Petit, G.; Fouquet, C.; Tobin, C.; Berthoz, A.; Mariani, J.; Rondi-Reig, L. (2005). Early detection of spatial memory deficit during aging in mice. Abstract. *Poster G-49 in Proceedings of the 7th French Society for Neuroscience Meeting*, Lille, France.
6. Rondi-Reig, L.; Petit, G.; Tobin, C.; Tonegawa, S.; Mariani, J.; Berthoz, A. (2004). Impaired sequential-egocentric and allocentric memories in hippocampal CA1-NMDA receptor knockout mice during a new task of spatial navigation, *Society for Neuroscience*, San Diego, USA.
7. Rondi-Reig, L.; Berthoz, A.; Zaoui, M; Igloi, K. (2005). De la souris à l'homme: le labyrinthe en étoile, un paradigme pour caractériser les stratégies de navigation. *Séminaire Images virtuelles*, Paris, France.
8. White, NM; McDonald, RJ (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem*, 77:125-184.

European Journal of Neuroscience, Vol. 20, pp. 530–536, 2004 © Federation of European Neuroscience Societies

Rat anterodorsal thalamic head direction neurons depend upon dynamic visual signals to select anchoring landmark cues

Michaël B. Zugaro,* Angelo Arleo,* Cyril Déjean, Eric Burguière, Mehdi Khamassi and Sidney I. Wiener
CNRS-Collège de France, Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, 11 place Marcelin Berthelot, 75231 Paris CEDEX 05, France

Keywords: cue control, dynamic motion parallax, hippocampus, limbic system, single unit recordings, spatial orientation

Abstract

Head direction cells, which are functionally coupled to 'place' cells of the hippocampus, a structure critically involved in spatial cognition, are likely neural substrates for the sense of direction. Here we studied the mechanism by which head direction cells are principally anchored to background visual cues [M.B. Zugaro *et al.* (2001) *J. Neurosci.*, **21,** RC154,1–5]. Anterodorsal thalamic head direction cells were recorded while the rat foraged on a small elevated platform in a 3-m diameter cylindrical enclosure. A large card was placed in the background, near the curtain, and a smaller card was placed in the foreground, near the platform. The cards were identically marked, proportionally dimensioned, subtended the same visual angles from the central vantage point and separated by 90°. The rat was then disoriented in darkness, the cards were rotated by 90° in opposite directions about the center and the rat was returned. Preferred directions followed either the background card, foreground card or midpoint between the two cards. In continuous lighting, preferred directions shifted to follow the background cue in most cases (30 of the 53 experiments, Batschelet *V*-test, $P < 0.01$). Stroboscopic illumination, which perturbs dynamic visual signals (e.g. motion parallax), blocked this selectivity. Head direction cells remained equally anchored to the background card, foreground card or configuration of the two cards (Watson test, $P > 0.1$). This shows that dynamic visual signals are critical in distinguishing typically more stable background cues which govern spatial neuronal responses and orientation behaviors.

Introduction

Head direction (HD) neurons discharge selectively as the head is oriented in cell-specific preferred directions in the horizontal plane (Ranck, 1984; Taube *et al.*, 1990; Robertson *et al.*, 1999). They are found in an interconnected network of brain structures which is functionally coupled (Knierim *et al.*, 1998) to place-responsive cells of the hippocampal system (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Spatial responses of HD cells are anchored to visual cues but only when these are in the background (Zugaro *et al.*, 2001a). Background cues can also prevail over foreground cues for controlling hippocampal place responses (Cressant *et al.*, 1997). But how do HD cells select background cues? The psychophysical literature shows that relative depth in the visual field can be detected on the basis of several different stimulus attributes, including accommodation, occlusion (objects blocked by others are more distant), texture contrast, shadows, vergence and mechanisms like dynamic motion parallax (during displacements more distant objects appear to move less rapidly). Known brain systems specialized for detecting optic field flow could automatically confer the latter sensitivity on the HD system; for example, the optokinetic system is more sensitive to optic flow at low, rather than high, velocities (Hess *et al.*, 1989). The present experiments were designed to test the hypothesis that anterodorsal thalamic HD cells distinguish anchoring background cues on the basis of dynamic visual processes like motion parallax and optic field flow detection.

Materials and methods

Experimental subjects

Seven male Long-Evans (pigmented) rats (250–300 g; Centre d'Elèvage René Janvier, Le Genest-St-Isle, France) were put on a restricted food schedule to avoid excessive weight gain (about 14 g of rat chow per day). The animals were maintained on a 12 h light : 12 h dark cycle in an approved animal facility. All animal care and experimental protocols were in accord with institutional (CNRS Comité Opérationnel pour l'Ethique dans les Sciences de la Vie) and international (NIH guidelines) standards and legal regulations (Certificat no. 7186, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) regarding the use and care of animals.

Electrode implantation

The rats were implanted with electrodes in the anterodorsal nucleus of the (right or left) thalamus. (No differences were noted between left

Correspondence: Dr Sidney I. Wiener, as above.
E-mail: sidney.wiener@college-de-france.fr

*M.B.Z. and A.A. contributed equally to this work.

Received 14 October 2003, revised 4 May 2004, accepted 26 May 2004

doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03512.x

and right recordings.) Electrode bundles consisted of eight formvar-coated nichrome wires (diameter 25 μm). Each bundle of wires was inserted in a 30-gauge stainless steel cannula and mounted on one of two independently advanceable connector assemblies on a single headstage (Wiener, 1993). Before surgery, the animals were tranquillized with xylazine and then deeply anesthetized with pentobarbital (40 mg/kg). The electrodes were implanted above the antero-dorsal thalamic nucleus (antero-posterior −1.4 to −2.0 mm and medio-lateral ±1.1 to ±1.4 mm relative to bregma, 4.2 mm ventral to brain surface) using conventional surgical techniques. The electrode descender assembly was permanently fixed to the skull with dental acrylic and seven tiny screws. A ground screw connector assembly was implanted in the cranial bone.

Signal processing

During the recording sessions, electrode signals passed through FETs were differentially amplified (10 000 ×) and filtered (300–5 kHz, notch at 50 Hz). The signal was then passed to a computer for automatic data collection. The acquisition software (DataWave® Discovery) digitized and collected 32 data points (at 20 kHz) for each signal that crossed a user-set threshold. Single unit activity was discriminated post-hoc using this system's spike-sorting techniques based on a maximum of eight different waveform parameters.

When a well-isolated neuron was successfully recorded, the electrodes were not advanced at the end of the session, in order to permit further recordings from the same neuron. The rationale for this was that existing studies are remarkably consistent in showing that, in simultaneous recordings of HD cells, all neurons respond coherently to cue manipulations (also see Results and Discussion). Thus, the responses would be the same in the well-isolated neuron as in its neighbor, which might prove difficult or impossible to isolate. A neuron was assumed to be recorded again in a subsequent session on the basis of the appearance of a similar waveform on the same electrode and this was supported by similar initial directional preferences and peak firing rates in the recordings. Prior to recordings, a support with two small lamps (10 cm separation) was mounted above the headstage. The (sagittally oriented) positions of the two lamps were detected by a video camera mounted above the platform (using the DataWave® video tracking system) and sampled at a rate of 60 Hz. The heading direction of the animal was later computed using the positions of the two lamps. Inversions of the lamps due to tracking errors were corrected with our own interactive software. Counter-clockwise rotations are considered positive here.

Recording protocol

Anterodorsal thalamic HD cells were recorded while the rat was on a small (22-cm diameter) elevated platform in a 3-m diameter cylindrical enclosure. The experimental cues were two freely standing cards, a small one in the foreground (height 60 cm, width 11 cm, distance 36 cm) and a larger one in the background (height 240 cm, width 44 cm, distance 144 cm) (Fig. 1a). The cards were identically marked, proportionally dimensioned and subtended identical (non-overlapping) visual angles from the central viewpoint. The equivalence of the intensity of reflected light from the two cards was controlled regularly with a luminance meter (LS-100; Minolta). The goal here was to make the relative distances of the cards constitute their major distinguishing difference rather than, for example, salience or apparent size. Initially the cards were separated by 90° from the viewpoint of the central platform. (The field of vision of rats is 270°.) The preferred directions

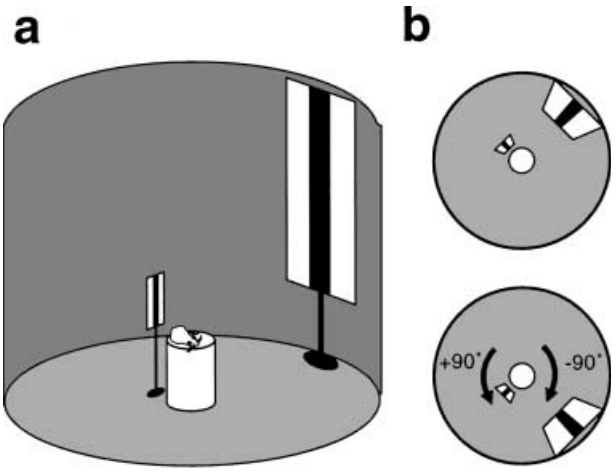


FIG. 1. Experimental protocol. (a) The rats freely foraged for food pellets on an elevated platform (diameter 22 cm) located in the center of a cylindrical black curtain (diameter 3 m). A foreground card (height 60 cm, distance 36 cm) and a background card (height 240 cm, distance 144 cm), bearing two vertical white stripes, served as principal orienting cues. The cards' respective sizes and distances to the platform center were proportioned so that they occupied the same visual angles. They were separated by 90°. (b) After an initial recording (top panel), the animal was removed from the platform and the two cards were rotated in opposite directions (bottom panel). The rat was then disoriented in complete darkness and returned to the platform as the light was turned back on and a second recording began. Recording sessions including baseline and double cue rotations were conducted in continuous or stroboscopic light (flashes at 1.5 Hz).

of HD cells were compared before and after we rotated the background card by 90° in one direction and the foreground card by 90° in the other direction around the platform (Fig. 1), thus providing conflicting orienting cues. After this rotation the cards were again separated by 90° but inverted in their left–right relation. The rats were removed from the apparatus prior to each recording, including during cue rotations, and were disoriented in a completely dark container as the experimenter rotated it erratically while walking about the room. After the disorientation procedure, the experimenter held the animal with its head oriented toward the midpoint between the two cards. The experimenter then asked a colleague to switch on the room light and placed the animal on the platform in a forward linear translation. In this way the animal was immediately exposed to both cues simultaneously while it was in motion (providing dynamic visual information). The difference in apparent angular velocity of the two cards is estimated as between 5 and 10°/s. This procedure was first carried out under continuous lighting to permit normal visual processing. It was then repeated under stroboscopic lighting at 1.5 Hz to disturb neural processing of image velocity (Wells *et al.*, 2001), which we hypothesized would provide cues for distinguishing background from foreground.

The results were interpreted as follows. If the preferred directions were anchored: (i) to the background card, they would rotate by 90° in the same direction as the card; (ii) to the foreground card, they would rotate by the 90° in the other direction, following that card; (iii) to the configuration of both cards, they would rotate by 180° (following the midpoint between the cards) and (iv) to uncontrolled room cues, they would remain unchanged. Finally, should no environmental cue exert control over the preferred directions, the latter would rotate by a random angle (as the rats were disoriented between successive recordings). The initial positions and directions of rotations of the foreground and background cards were varied among sessions. In

order to test for possible effects of the order that the manipulations were executed, in nine sessions, the protocol was repeated again immediately without unplugging the headstage or removing the animal from the experimental room (in one of these cases the protocol was repeated twice and in another three times). In two sessions the stroboscopic condition was presented first, in three others only the stroboscopic condition was tested and in one session, only the continuous light condition was presented four times.

Analyses

Methods for computing tuning curves for the HD cells are detailed in Zugaro *et al.* (2001b). Briefly, the software counted the number of spikes for each position sampling interval (16.6 ms) and associated the resulting frequency with the corresponding head angle. This was used to compute a histogram, for which each bin height was the average of all the frequencies associated with head angles within the range of the bin. To calculate preferred direction, we used a discretized adaptation of the Gaussian fit. A best-fit approximation to this curve was obtained via Matlab® (The MathWorks, Natick, MA, USA) software. Circular statistics are from Batschelet (1981). Although, for clarity, the data are shown as histograms in Fig. 4, none of the statistical tests actually relies on these binned values; instead, they use continuous random variables and thus our results are completely independent of the histogram bin sizes.

Histology

At the end of the experiments, a small electrolytic lesion was made by passing a small cathodal DC current (20 μA, 10 s) through one of the recording electrodes to mark the location of its tip. The rats were then deeply anesthetized with pentobarbital. Intracardial perfusion with saline was followed by 10% formalin–saline. Histological sections were stained with cresyl violet. Recording sites were reconstructed by detecting the small lesion and the track of the 30-gauge cannula, taking into account the distance that the microelectrode driver had been advanced from the point of stereotaxic placement of the electrodes. The recording sites were calculated by interpolation along the electrode track between the lesion site and the implantation site. Two HD cells from a fifth animal were excluded from analyses because the recording site was in the hippocampus.

Results

Seventeen anterodorsal thalamic HD cells were recorded in seven rats in 34 sessions which included 53 experiments in continuous light and 51 under stroboscopic lighting (an experiment is considered a comparison of directional responses prior to and after cue rotation.) In six sessions, multiple HD cells with different preferred directions were recorded simultaneously (two cells in three of the sessions, three cells in two sessions and four cells in the other session). In each of these cases, all of the neurons had the same responses to cue shifts in the continuous light and stroboscopic conditions (see, for example, Fig. 2). This indicates that the results from individual neurons are representative of all of the neurons of the anterodorsal nucleus of the thalamus in each of these sessions.

As shown by the typical examples in Fig. 3, in the majority (57%, i.e. 30 of 53) of the recording experiments the preferred directions of the HD cells stayed anchored to the background card after card rotations when recorded in continuous light (Fig. 3, left column). This disproportionately outnumbers the experiments where preferred

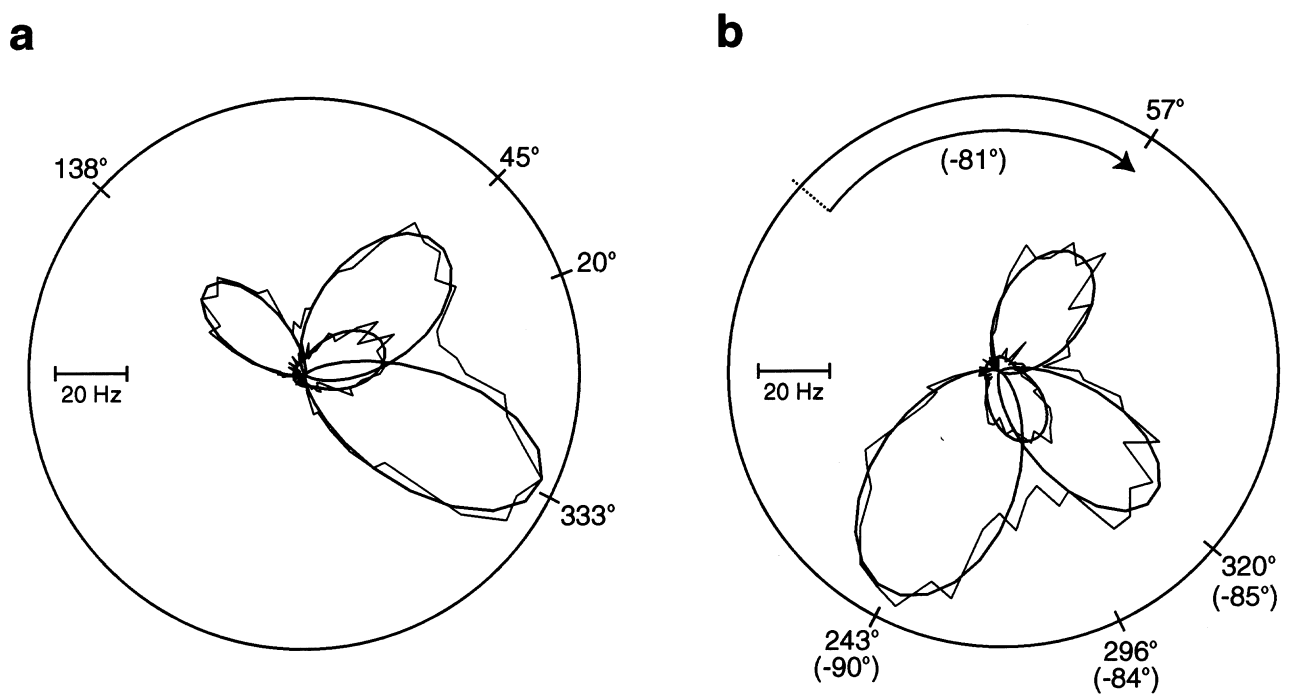


FIG. 2. Polar plots of directional responses of four anterodorsal thalamic neurons recorded simultaneously in continuous light conditions. Three were recorded simultaneously on the same electrode while the fourth (with the lowest peak firing rate) was recorded from another electrode. The thin jagged traces are the actual firing rate histograms (binwidth 6°, calibration bar to left). The thicker lines are Gaussian best-fit approximations of the individual response curves. (a) Responses prior to cue rotation. (b) Responses after cue rotation show a coherent shift of all of the preferred directions by about the same angles (−81, −85, −84 and −90°).

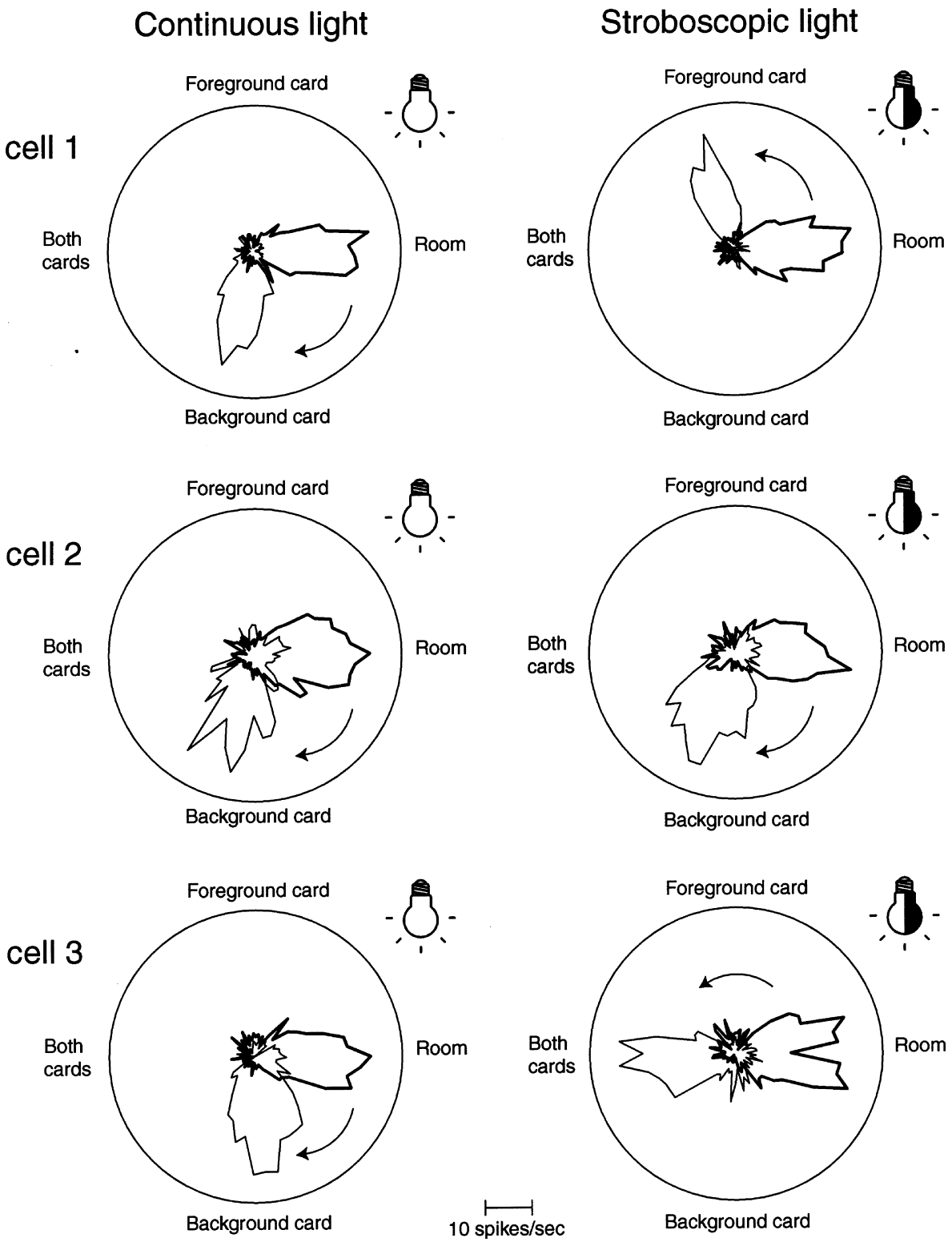


FIG. 3. Typical shifts in preferred directions after card rotations. The response curves of these head direction (HD) cells (recorded during three different sessions) were sampled during the recording preceding (thick curves) and following (thin curves) the rotation of the background card by −90° and the foreground card by +90° around the platform. The polar plots show the firing rate as distance of the trace from the central point (calibration bar at bottom center). The initial directional response curve has been oriented to point to the right (3 o'clock position) to facilitate comparisons. (a) Under continuous light conditions, the preferred directions of the HD cells always shifted by approximately 90° clockwise, following the card in the background. (b) Under stroboscopic light conditions, the preferred directions of the HD cells could shift 90° counterclockwise, following the foreground card (cell 1 in row 1), follow the background card (cell 2 in row 2) or shift by 180°, following the midpoint between the two cards (cell 3 in row 3). The labels 'Foreground card', 'Background card' and 'Both cards' show the predicted angle of rotation of the preferred direction if the respective cues had dominantly influenced the anchoring of the preferred direction. Data have been rectified to compensate for the fact that background and foreground cards were rotated in different directions among sessions.

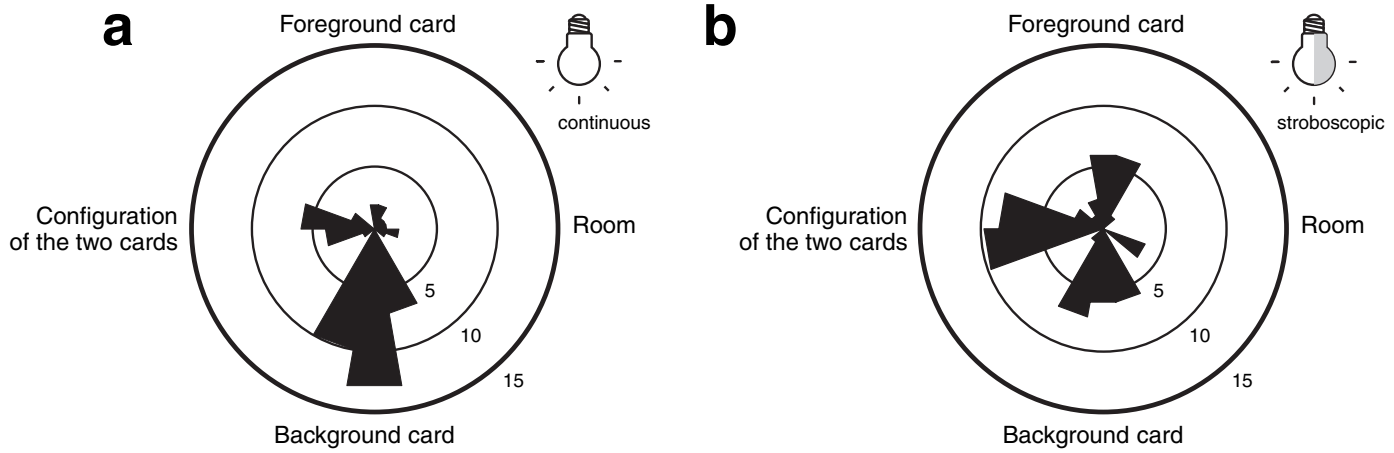


FIG. 4. Incidence of preferred direction shifts after foreground and background card rotations in (a) continuous and (b) stroboscopic light. The data are shown in the form of a circular histogram (bin size 20°) where the number of sessions corresponding to the respective shifts in preferred direction is indicated by the radius of the concentric circles that serve as calibration bars. The preferred directions after cue rotations are presented according to the same formalism as in Fig. 3 to facilitate comparisons: no shift (equivalent to dominance of room cues) is indicated at the 3 o'clock position ('Room') and shifts following the background cue are at 9 o'clock, etc. (a) Under continuous light conditions, the preferred directions of the head direction cells followed the background card in the majority of the recording sessions. (b) Under stroboscopic light conditions, the preferred directions were equally likely to follow the background card, foreground card or the configuration of both. Data have been rectified to compensate for the fact that background and foreground cards were rotated in different directions among sessions.

directions followed the foreground card in continuous light (9% of the cases, i.e. five of 53; Fig. 4a). The remaining experiments are inconclusive as the preferred directions followed the configuration of the two cards (25% of the cases, i.e. 13 of 53; as if the two cards were but a single cue) or did not shift (9% of the cases, i.e. five of 53). A *V*-test (Batschelet, 1981) showed that the data were clustered around the background cue orientation (6 o'clock position in Fig. 4a) under continuous illumination ($n = 53$, $V = 4.6521$, $P < 0.01$).

To test whether the selection of anchoring cues depends upon dynamic visual cues (such as motion parallax or optic field flow), we then repeated these experiments in stroboscopic light (flashes at 1.5 Hz). This was intended to disrupt continuous visual inputs and block the processing of fine time-scale spatial changes in retinal stimulation triggered by self motion, such as the relative shifts of images of the respective cards. Thus, under these conditions, if dynamic visual cues were of critical importance, the preferred directions of the HD cells would no longer be controlled by the background card.

Consistent with this prediction, Fig. 3 right column shows the response curves of three typical HD cells (recorded during three different sessions) before and after rotation of the cards under stroboscopic lighting. Each of the three principal responses was observed. Over all recording sessions (Fig. 4b), the preferred directions followed the background card in 33% (17 of 51), the foreground card in 27% (14 of 51) and the configuration of both in 33% (17 of 51) of the recording experiments. In three experiments the preferred directions did not shift. Thus, the preferred directions were equally likely to follow the background card, the foreground card or the configuration of both (Watson U^2n test against the normalized sum of three Gaussians centred at 90, 180 and 270° with SDs of 10°, $U^2n = 0.11703$, $n = 51$, $P > 0.1$). The distributions of responses in the continuous and stroboscopic lighting condition (shown in Fig. 4a and b) were compared and proved to be significantly different (Watson U^2 test, $U^2 = 0.2151$, $n = 104$, $P < 0.05$).

To avoid possible interference of attentional processes with the results, the rats were introduced to the environment in a special manner described in Materials and methods. In those sessions where a continuous light condition session immediately followed a recording under stroboscopic light, the results were similar to those that occurred at the beginning of the session (the background card was selected in 10 of 16 experiments while the foreground card was followed only twice; for both cards $n = 2$ and for the room cues, $n = 2$). Thus, there is little support for the different distribution of responses under stroboscopic lighting being due to its novelty or generalized disorienting effects as no systematic differences were found between responses in early versus late sessions within series in individual animals.

Discussion

The principal result is that stroboscopic lighting at a frequency disturbing certain dynamic visual processes interferes with the preferential anchoring of HD responses by background cues. This is consistent with the hypothesis that, under continuous lighting, this anchoring would occur by neural processing of fine time-scale spatial changes in retinal stimulation triggered by self motion, specifically the shifts of images of the respective cards. The relative velocities of retinal slip of the two cards would be detected during head movements. The image of the more distant card would shift more slowly and this would anchor the HD system by mechanisms as yet unknown (although anatomical pathways have been demonstrated that link these neural systems, rendering this interpretation parsimonious). Note that this requires estimation only of relative, not absolute, distance. This is supported by the absence of preferential anchoring by the background cue in stroboscopic lighting, which disrupts continuous visual inputs and blocks the use of visual motion signals (such as motion parallax) from helping to distinguish background from foreground cues. This also confirms and extends our previous findings showing that updates of the preferred directions of HD cells are dominated by background, rather than foreground, visual cues (Zugaro *et al.*, 2001a).

Although the background cue significantly dominated in the continuous light condition, the results varied from one experimental session to the next, even with repeated recording of the same individual neuron or same animal. This may be because the actual available dynamic visual cues for detecting relative distance consisted of low magnitude differences in relative velocity (estimated at 5–10°/s). As preferred directions can be reset very rapidly in the HD cell network (Zugaro *et al.*, 2003), it is not surprising that this automatic

mechanism would show variability as relative distance information was sparse and liminal. This is supported by the substantial numbers of sessions in both conditions where the preferred direction followed the midpoint between the two cues, indicating that they were not easily distinguishable. In any case, the suppression of this significant bias toward the background cue under stroboscopic lighting argues for the vital role of dynamic visual cues under continuous light, as the stroboscopic lighting deters velocity detection while not affecting other possible relative distance cues.

There are several arguments against other relative depth cues influencing the HD cells here. The experimental design and poor visual discrimination capacities of rats (Hughes, 1977; Hughes & Wässle, 1979) eliminated or dramatically reduced the risk of interference from certain other possible cues, like relative size, luminance, occlusion and texture. The two cues were positioned at the limits of the binocular viewing field of the rat visual system (Lashley, 1932), thus making vergence unlikely. Accommodation (which remains to be demonstrated in the rat) is also considered unlikely as HD cell responses are set within 80 ms while accommodation requires at least twice that time in humans (e.g. Kasthurirangan *et al.*, 2003). Nevertheless, it remains possible that under, other experimental conditions, HD cells could also be demonstrated to engage some of these other mechanisms in order to select anchoring background cues.

Each of the individual responses is considered to represent the activity of all of the neurons in the anterodorsal thalamus within that session. This is supported by our present results in four sessions with multiple cell recordings and by virtually all published reports of simultaneous recordings of HD cells (e.g. Taube *et al.*, 1990; Chen *et al.*, 1994; Goodridge & Taube, 1995; Dudchenko *et al.*, 1997; Knierim *et al.*, 1998; Zugaro *et al.*, 2001a) which consistently observe that these neurons respond coherently to changes of the orientation of the environmental cues. This binding is also a vital property permitting all existing computational models of HD cells to successfully replicate the properties of the actual neurons (Skaggs *et al.*, 1995; Blair, 1996; Redish *et al.*, 1996; Zhang, 1996; Goodridge & Touretzky, 2000; Sharp *et al.*, 2001; Xie *et al.*, 2002). This contrasts with some studies of hippocampal place responses where disparate responses among simultaneously recorded cells have been reported.

As HD cell responses varied across experiments rather than among individual cells, the relevant parameter for evaluating the results is the number of experiments (53 in continuous light and 51 in stroboscopic light) and data have been grouped together for multiple cells recorded within a single session. The absence of any apparent patterns in the session-to-session variations in the responses of individual neurons argues against any dependence of successive measures within individual animals and the same pattern of results is apparent for each animal.

In summary, dynamic visual signals play a critical role in selection of anchoring cues by HD cells. Such inputs could include dynamic motion parallax-related signals. These would permit background visual cues to be discriminated from those in the foreground during head translation movements as more distant objects appear to move at lower velocities. Alternatively, HD cells could receive critical information for this from the visual pathways specialized for detecting optic field flow; these are most sensitive to slow movements of large areas of the visual field, as provided by the image of background cues on the retina.

There is a clear adaptive advantage to selecting background cues as they are often more stable and reliable as the animal moves about. This complements the well-known role of optic flow information for updating heading information during movements (Lappe, 2000). While the latter concerns situations where the initial heading direction has already been established, the present work shows that dynamic visual cues are also important in the elaboration of these initial settings.

Acknowledgements

Thanks to Professor A. Berthoz for support and discussions, Dr J. Droulez for discussions, F. Maloumian for illustrations and M.-A. Thomas and S. Doutremer for histology. This work was supported by CNES, ACI du Ministère de la Recherche. M.B.Z. received a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale and A.A. received a grant from the EU Marie Curie Programme.

Abbreviations

HD, head direction.

References

Batschelet, E. (1981) *Circular Statistics in Biology.* Academic Press, London.

Blair, H.T. (1996) Simulation of a thalamocortical circuit for computing directional heading in the rat. In Touretzky, D.S., Mozer, M.C. & Hasselmo, M.E. (Eds), *Advances in Neural Information Processing Systems.* MIT Press, Cambridge, MA. pp. 152–158.

Chen, L.L., Lin, L.-H., Green, E.J., Barnes, C.A. & McNaughton, B.L. (1994) Head-direction cells in the rat posterior cortex. I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Exp. Brain Res.*, **101**, 8–23.

Cressant, A., Muller, R.U. & Poucet, B. (1997) Failure of centrally placed objects to control the firing fields of hippocampal place cells. *J. Neurosci.*, **17**, 2531–2542.

Dudchenko, P.A., Goodridge, J.P. & Taube, J.S. (1997) The effects of disorientation on visual landmark control of head direction cell orientation. *Exp. Brain Res.*, **115**, 375–380.

Goodridge, J.P. & Taube, J.S. (1995) Preferential use of the landmark navigational system by head direction cells in rats. *Behav. Neurosci.*, **109**, 1–12.

Goodridge, J.P. & Touretzky, D.S. (2000) Modeling attractor deformation in the rodent head-direction system. *J. Neurophysiol.*, **83**, 3402–3410.

Hess, B.J.M., Blanks, R.H.I., Lannou, J. & Precht, W. (1989) Effects of kainic acid lesions of the nucleus reticularis tegmenti pontis on fast and slow phases of vestibulo-ocular and optokinetic reflexes in the pigmented rat. *Exp. Brain Res.*, **74**, 63–80.

Hughes, A. (1977) The refractive state of the rat eye. *Vis. Res.*, **17**, 927–939.

Hughes, A. & Wässle, H. (1979) An estimate of image quality in the rat eye. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, **18**, 878–881.

Kasthurirangan, S., Vilupuru, A.S. & Glasser, A. (2003) Amplitude dependent accommodative dynamics in humans. *Vis. Res.*, **43**, 2945–2956.

Knierim, J.J., Kudrimoti, H. & McNaughton, B.L. (1998) Interaction between idiothetic cues and external landmarks in the control of place cells and head direction cells. *J. Neurophys.*, **80**, 425–446.

Lappe, M. (Ed.) (2000) *Neuronal Processing of Optic Flow.* Academic Press, San Diego.

Lashley, K.S. (1932) The mechanism of vision. V. The structure and image-forming power of the rat's eye. *J. Comp. Psych.*, **13**, 173–200.

O'Keefe, J. & Dostrovsky, J. (1971) The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.*, **34**, 171–175.

Ranck, J.B. Jr (1984) Head-direction cells in the deep cell layers of dorsal presubiculum in freely moving rats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **10**, 599.

Redish, A.D., Elga, A.N. & Touretzky, D.S. (1996) A coupled attractor model of the rodent head direction system. *Network*, **7**, 671–685.

Robertson, R.G., Rolls, E.T., Georges-Francois, P. & Panzeri, S. (1999) Head direction cells in the primate pre-subiculum. *Hippocampus*, **9**, 206–219.

Sharp, P.E., Blair, H.T. & Cho, J. (2001) The anatomical and computational basis of the rat head-direction signal. *TINS*, **24**, 289–294.

Skaggs, W.E., Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S. & McNaughton, B.L. (1995) A model of the neural basis of the rat's sense of direction. In Tesauro, G., Touretzky, D.S. & Leen, T.K. (Eds), *Advances in Neural Information Processing Systems*. MIT Press, Cambridge, MA. pp. 173–180.

Taube, J.S., Muller, R.U. & 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.

Wells, E.F., Bernstein, G.M., Scott, B.W., Bennett, P.J. & Mendelson, J.R. (2001) Critical flicker frequency responses in visual cortex. *Exp. Brain Res.*, **139**, 106–110.

Wiener, S.I. (1993) Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J. Neurosci.*, **13**, 3802–3817.

Xie, X., Hahnloser, R.H.R. & Seung, H.S. (2002) Double-ring network model of the head direction system. *Phys. Rev. E*, **66**, 041902.

Zhang, K. (1996) Representation of spatial orientation by the intrinsic dynamics of the head-direction ensemble: a theory. *J. Neurosci.*, **16**, 2112–2126.

Zugaro, M.B., Berthoz, A. & Wiener, S.I. (2001a) Background, but not foreground, spatial cues are taken as references for head direction responses by rat anterodorsal thalamus neurons. *J. Neurosci.*, **21**, RC154, 1–5.

Zugaro, M.B., Tabuchi, E., Fouquier, C., Berthoz, A. & Wiener, S.I. (2001b) Active locomotion increases peak firing rates of anterodorsal thalamic head direction cells. *J. Neurophysiol.*, **86**, 692–702.

Zugaro, M.B., Arleo, A., Berthoz, A. & Wiener, S.I. (2003) Rapid spatial reorientation and head direction cells. *J. Neurosci.*, **23**, 3478–3482.