

Navigation spatiale: bref aperçu des travaux lauréats du prix Nobel de médecine et physiologie 2014

Dr FRANCISCUS BOSELIE^a et Pr JEAN-PHILIPPE GUYOT^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1646-9

Diverses cellules du thalamus, de l'hippocampe et du cortex entorhinal médial jouent un rôle crucial dans la capacité de navigation spatiale. La mise en évidence de ces cellules et la compréhension de leur fonctionnement par J. O'Keefe, M.-B. et E. Moser leur ont valu le prix Nobel de médecine et physiologie en 2014. La vision, l'olfaction et le système vestibulaire concourent à ce système complexe. Ces observations peuvent parfaitement expliquer pourquoi des patients souffrant d'un trouble vestibulaire se plaignent de désorientation spatiale, souvent source d'une profonde angoisse.

Spatial navigation: brief overview of the medicine and physiology Nobel prize 2014

Various cells of the thalamus, hippocampus, and the medial entorhinal cortex plays a crucial role in spatial navigation ability. The highlighting of these cells and the understanding of their functioning by John O'Keefe, May-Britt and Edvard Moser have earned them the Nobel Prize for Medicine and Physiology in 2014. The vision, olfaction, and the vestibular system contribute to this complex system. These observations may well explain why patients with vestibular disorder complain of spatial disorientation, often a source of deep anxiety.

INTRODUCTION

Tous les médecins savent que le système vestibulaire est un élément essentiel au contrôle de l'équilibre. Beaucoup savent aussi qu'il concourt au maintien du regard sur une cible visuelle en situation dynamique. Par contre, peu savent qu'il a des interactions avec le système cardiovasculaire,¹ le métabolisme osseux,² le sommeil,³ la respiration,⁴ le système limbique, l'horloge biologique⁵ et, ce qui est primordial, l'orientation spatiale.⁶⁻⁸

La navigation spatiale est une capacité importante de tous les animaux, y compris les humains, comme en témoignent les patients souffrant d'un déficit vestibulaire bilatéral, et même unilatéral⁸ qui décrivent bien leurs difficultés à retrouver leur voiture sur le parking d'un supermarché, par exemple, ou à traverser une ville, un parc public ou un centre commercial. Ces difficultés altèrent considérablement leur qualité de vie.⁹ La panique les envahit rapidement!

En 2014, le prix Nobel de médecine et de physiologie a été attribué à trois scientifiques, J. O'Keefe, M.-B. Moser et E. Moser, pour leurs recherches sur les mécanismes neuronaux qui sous-

tendent les capacités de navigation spatiale au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal médian. Nous en rapportons un bref aperçu. Dans ce but, une bonne partie de leurs travaux ont été relus et une recherche de travaux dans ce même domaine a été réalisée sur PubMed, recherche d'articles publiés en anglais et français depuis 1960 (avec les mots-clés «spatial navigation», «vestibular» et un sous-ensemble de critères, à savoir «orientation», «physiology», «multisensory», «landmark», «visual cues», «cues», «electrodes» et «olfaction»). Seuls les plus contributifs ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche originale pour chacune des sections principales de la revue.

SYSTÈME VESTIBULAIRE

Pour rappel, l'organe vestibulaire périphérique de l'oreille interne est fait de trois canaux semi-circulaires en position orthogonale les uns par rapport aux autres et de deux organes otolithiques pour coder les accélérations angulaires et linéaires, respectivement, dans les trois plans de l'espace. L'oreille interne peut être comparée à une batterie électrique avec un potentiel de l'ordre de 80 mV générant des potentiels d'action enregistrables dans les fibres de type I du nerf vestibulaire à la fréquence de 90/sec. Les cellules sensorielles de l'organe vestibulaire modulent la fréquence des potentiels d'action en fonction de la vitesse et de la direction des mouvements de la tête. Cette information parvient aux noyaux vestibulaires du tronc cérébral, centres d'intégration et de modulation de multiples afférences, visuelles, cérébelleuses, sensitives, proprioceptives et cérébelleuses, destinées à de très nombreux effecteurs, non seulement les muscles posturaux et oculomoteurs, mais aussi de multiples régions cérébrales, en particulier l'hippocampe, le cortex entorhinal, au sein du système limbique, le thalamus, tous sièges des cellules de navigation étudiées par O'Keefe et les époux Moser.

CELLULES DE NAVIGATION

Les observations de J. O'Keefe, M.-B. Moser et E. Moser sont basées sur l'enregistrement de l'activité neuronale réalisé par l'implantation intracérébrale d'électrodes chez le rat.

Cellules de Place (Place Cells) et Champ de Place (Place Field)

Au début des années 70, J. O'Keefe découvre fortuitement des cellules dont l'activité électrique est influencée par la locali-

^a Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, Département des neurosciences cliniques, HUG, 1211 Genève 14
franciscus.boselie@hcuge.ch | jean-philippe.guyot@hcuge.ch

sation de l'animal dans son environnement. A chaque endroit de la cage dans laquelle le rat se trouve, ce sont des cellules spécifiques qui s'animent. Il les dénomme Cellules de Place. La zone correspondant à l'activité d'une Cellule de Place est appelée Champ de Place dont les dimensions peuvent aller de quelques centimètres carrés à quelques mètres carrés, permettant à l'animal de s'adapter à un environnement de toutes dimensions (figure 1). Ainsi, en suivant l'activité des Cellules de Place, il est possible de suivre le trajet effectué par l'animal.

Cellules de Grille (Grid Cells)

Dans les années 90, M.-B. et E. Moser découvrent un deuxième type de cellules qui sont actives, elles, sur plusieurs sites. Ils observent que les sites d'activation d'une cellule donnée sont tous à distance identique les uns des autres et que l'angle pour aller d'un site à l'autre est toujours le même. Il en résulte un tracé en forme de grille, origine de la dénomination de ces cellules (figure 2).

Chaque cellule développe sa propre grille, avec des distances et des angles séparant les sites spécifiques à chaque cellule. La superposition de toutes ces grilles représente un outil de navigation subtil et précis.

Par la suite, d'autres cellules ont été découvertes (voir article de revue).¹⁰

Cellules de Direction de la Tête (Head Direction Cells)

Comme leur nom l'indique, ces cellules indiquent la direction dans laquelle la tête de l'animal pointe. Elles se mettent à dé-

charger lorsque la tête pointe dans une direction spécifique, fournissant à l'animal une boussole directionnelle naturelle.

Cellules Theta (Theta Cells)

Ces cellules ont une activité électrique de base d'environ 1 Hz, fréquence qui augmente en fonction de la vitesse des mouvements de la tête, actifs ou passifs, pouvant aller jusqu'à 8 Hz chez le rat. A noter que ces cellules ont été étudiées chez l'homme. Elles déchargent dans les mêmes circonstances mais jusqu'à 4 Hz seulement.¹¹

Chez un animal qui s'arrête ou même s'endort après avoir effectué un trajet, on détecte une vague de réactivation des Cellules de Place qui ont été activées précédemment, lors du déplacement. Cette activation est générée par les Cellules Theta. Ce phénomène de «replay» pourrait être à l'origine du stockage de l'information de trajet dans la mémoire spatiale de l'animal. Cette activation par les Cellules Theta de certaines Cellules de Place est aussi détectable juste avant que l'animal se remette en route, indiquant que la mémoire de trajet est réactivée (preplay). Ceci permettrait ainsi à l'animal de planifier son déplacement.¹¹

Cellules Limites (Boundary Cells)

Elles sont les dernières à avoir été découvertes. Elles sont activées lorsqu'un animal rencontre un obstacle, un mur ou un ravin. Elles se mettent à décharger lorsque l'animal est à une certaine distance de l'obstacle et y arrive d'une direction spécifique.

En résumé

Les jeux des différentes cellules de navigation permettent à l'animal de créer une carte spatiale complexe. Ainsi, il connaît la direction, la taille et la forme des différents lieux d'intérêt et les obstacles potentiels de son environnement.

INFLUENCE DE STIMULI EXTERNES

L'activité des cellules de navigation spatiale peut être modifiée par des stimuli externes.

Vision

Si, dans un environnement pauvre en repères de quelque nature que ce soit, un indice visuel est déplacé du nord à l'ouest, toutes les cellules de navigation font instantanément une correction de 90° (remapping).

Olfaction

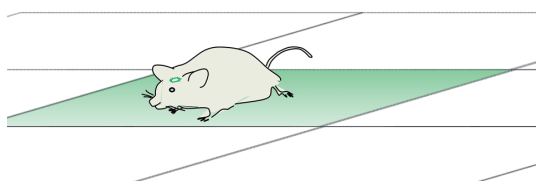
Zhang et coll. ont montré qu'un déplacement de 90° d'une source d'odeur avait le même effet sur les cellules de navigation du rat. Enfin, plus récemment, une influence de l'odorat sur l'orientation spatiale a été démontrée chez l'homme!¹²

Système vestibulaire périphérique

De nombreuses études ont montré que le système de navigation spatiale était altéré après inhibition du système vestibulaire

FIG 1 Cellules de Place et Champ de Place

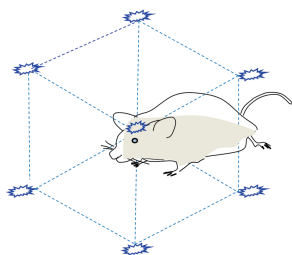
Une cellule spécifique est activée lorsque l'animal est sur une zone spécifique. La superficie d'un Champ de Place couverte par une cellule peut aller de quelques centimètres carrés à quelques mètres carrés.



(Dessin du Pr Jean-Philippe Guyot).

FIG 2 Cellules de Grille

Ces cellules sont actives sur plusieurs sites équidistants, avec des angles identiques d'un site à l'autre. La dimension des grilles ainsi formées est variable pour chaque cellule.



(Dessin du Pr Jean-Philippe Guyot).

périphérique, soit temporairement par injections intratympaniques de tetradoxon, soit définitivement par section des nerfs vestibulaires ou destruction chirurgicale des oreilles internes. Il en résulte une perte complète de l'activité des Cellules de Place, des Cellules de Direction de la Tête et des Cellules de Grille et une diminution de l'activité des Cellules Theta. Dès lors, l'animal présente d'évidentes difficultés de navigation. Lorsque l'inhibition vestibulaire est temporaire, toutes les cellules de navigation retrouvent une activité normale et l'animal retrouve ses compétences d'orientation. Par contre, lorsque le déficit vestibulaire est définitif, l'activité des cellules de navigation spatiale est perdue à jamais, même après la réapparition d'une activité électrique dans les noyaux vestibulaires du tronc cérébral, telle qu'on l'observe en cas de déficit vestibulaire périphérique bilatéral.¹³

Ces observations sont à mettre en parallèle avec ce qu'on observe à long terme chez l'homme souffrant d'un déficit vestibulaire bilatéral, à savoir une atrophie de l'hippocampe s'accompagnant d'un déficit de la mémoire spatiale, sans diminution des autres formes de mémoire (visuelle, verbale).¹⁴

LE FUTUR

Neo et coll. ont montré chez l'animal qu'après délabrynthisation bilatérale définitive, la restitution par implantations d'électrodes au sein des Cellules Theta d'une activité électrique modulable par la vitesse de déplacement ne permettait

pas de restituer un système normal de navigation.¹⁵ Dès lors, pour nous qui développons un implant destiné à rendre la fonction vestibulaire à ceux l'ayant totalement perdue des deux côtés (sur le modèle de l'implant cochléaire destiné à restituer l'audition aux sourds profonds), il sera important d'évaluer si cette oreille artificielle permet ou non aux sujets d'améliorer leur orientation spatiale.

CONCLUSION

La navigation spatiale est possible grâce à l'intégration de multiples systèmes neurosensoriels parmi lesquels l'appareil vestibulaire périphérique joue un rôle essentiel. Les travaux de J. O'Keefe, M.-B. Moser et E. Moser, prix Nobel de médecine en 2014, nous éclairent sur les plaintes, souvent mal comprises et peu considérées, des patients souffrant d'une affection vestibulaire périphérique.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATION PRATIQUE

- L'observation d'altérations du système de navigation consécutives à un déficit vestibulaire chez l'animal donne un possible fondement aux plaintes de désorientation exprimées par les patients souffrant d'un trouble vestibulaire

1 Tobal N, Normand H, Roumy J, et al. Influence of otoliths and neck muscle receptors on peripheral hemodynamic regulation. *J Gravit Physiol* 2002;9:69-70.
2 Levasseur R, Sabatier JP, Etard O, Denise P, Reber A. Labyrinthectomy decreases bone mineral density in the femoral metaphysis in rats. *J Vest Res* 2004;14:361-5.
3 Quarck G, Ventre J, Etard O, Denise P. Total sleep deprivation can increase vestibulo-ocular responses. *J Sleep Res* 2006;15:369-75.
4 Denise P, Vouriot A, Normand H, Golding JF, Gresty MA. Effect of temporal relationship between respiration and body motion on motion sickness. *Auton*

Neurosci 2009;151:142-6.

5 Denise P. Communication personnelle.
6 ** Smith PF. Vestibular-hippocampal interactions. *Hippocampus* 1997;7:465-71. Review.
7 Kolev OI, Georgieva-Zhostova SO, Berthoz A. Anxiety changes depersonalization and derealization symptoms in vestibular patients. *Behav Neurol* 2014;2014:847054.
8 Grabherr L, Cuffel C, Guyot JP, Mast F. Mental transformation abilities in patients with unilateral and bilateral vestibular loss. *Exp Brain Res* 2011;209:205-14.
9 Guinand N, Boselie F, Guyot JP, Kingma H. Quality of life of patients with bilateral vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol*

Laryngol 2012;121:471-7.

10 Hartley T, Lever C, Burgess N, O'Keefe J. Space in the brain: How the hippocampal formation supports spatial cognition. *Phil Trans R Soc B* 2013;369:20120510.
11 Jacobs J. Hippocampal theta oscillations are slower in humans than in rodents: Implications for models of spatial navigation and memory. *Phil Trans R Soc B* 2013;369:20130304.
12 * Jacobs J, Arter J, Cook A, Sulloway F. Olfactory orientation and navigation in humans. *PLoS ONE* 2015;10:e0129387.
13 ** Stackman RW, Clark AS, Taube JS. Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus*

2002;12:291-303.

14 ** Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, et al. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brian* 2005;128:2732-41.
15 Neo P, Carter D, Zheng Y. Septal elicitation of hippocampal theta rhythm did not repair cognitive and emotional deficits resulting from vestibular lesions. *Hippocampus* 2012;22:1176-87.

* à lire

** à lire absolument