

Le connectome et les réseaux cérébraux

Le connectome révèle les aires cérébrales et leurs connexions. On visualise ainsi le cerveau au repos et le cerveau accomplissant des tâches cognitives. Ils sont caractérisés par deux réseaux activés en alternance.

« Une dame disait un jour devant moi, d'elle-même, comme la chose la plus naturelle du monde: Je ne pense jamais, cela me fatigue; ou, si je pense, je ne pense à rien. Comme dit Hugo: ceci est grand jusqu'au sublime. » Dans cet extrait de *La Philosophie de Georges Courteline* (1922), l'auteur éponyme se doutait-il que cette question de l'activité du cerveau au repos serait devenue, quelques dizaines d'années plus tard, un nouveau champ d'étude scientifique? En 1992, Bharat Biswal, du Département d'ingénierie de l'Université de Newark, observa par hasard – mais le hasard sourit aux esprits préparés – l'activité du cortex moteur droit et celle du cortex moteur gauche se synchroniser chez une personne parfaitement immobile, allongée dans un dispositif d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette activité spontanée, mais synchronisée, sera par la suite nommée activité cérébrale au repos. Elle est devenue l'objet de nombreuses études, notamment par IRM fonctionnelle.

Aujourd'hui, on admet que, chez un sujet qui n'est engagé dans aucune activité cognitive associée à une tâche spécifique, si le

cerveau est au repos, il est loin d'être inactif. Bien au contraire, il est caractérisé par une dynamique complexe impliquant différents réseaux. Des régions cérébrales éloignées se révèlent être fortement connectées d'un point de vue fonctionnel et présentent des fluctuations synchrones de basse fréquence.

Les réseaux cérébraux du repos

Qui plus est, ces réseaux au repos ne sont pas statiques, mais évoluent en fonction des besoins du moment: apprentissage de nouvelles connaissances, adaptation du comportement face à l'environnement, et ce tout au long de la vie. Parmi la multitude de réseaux cérébraux détectables au repos, le réseau par défaut et le réseau attentionnel (associé à une tâche) ont été particulièrement étudiés. Le premier fut ainsi nommé par Marcus Raichle de la Faculté de médecine Washington à St Louis, aux États-Unis, car son activité est maximale quand nous ne faisons rien, mais diminue dès que nous réalisons une tâche cognitive.

Le second est très peu actif, voire inactif, au repos, mais son activité augmente au

cours d'une tâche cognitive, marquant le retour à un état mental nécessitant un certain niveau d'attention. Le va-et-vient entre ces deux réseaux a été mis en évidence pour la première fois en 2005, simultanément à l'Institut Karolinska, à Stockholm en Suède, et à la Faculté de médecine Washington, aux États-Unis. Depuis, cette dynamique a été confirmée et est considérée comme une caractéristique spécifique de l'organisation du cerveau humain. Car si la plupart des réseaux présents au repos ont un équivalent chez le rat et surtout chez le singe, le réseau attentionnel reste le seul dont on puisse dire qu'il représente l'aboutissement évolutif d'une cognition propre à l'être humain.

De quoi est composé le réseau par défaut? De régions cérébrales généralement situées sur la face médiane des lobes frontaux et pariétaux (cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur et postérieur). Quand ces aires sont actives, les régions comprises dans le réseau attentionnel, incluant plutôt des aires dorsales et latérales du cortex frontal

1. Ce réseau mondial des lignes aériennes évoque les réseaux cérébraux. Ces réseaux présentent des connexions (entre continents ou entre aires cérébrales éloignées) et des nœuds (les aéroports internationaux ou les aires par lesquelles passent plusieurs réseaux de neurones).



et pariétal (voir la figure 2) sont inactives, et inversement. La plupart de ces régions sont des plaques tournantes du traitement de l'information dans le cerveau, et sous-tendent de nombreuses fonctions cognitives de haut niveau, telles que la mémoire, l'imagerie mentale, l'attention ou la planification du futur. Si le rôle cognitif attribué au réseau attentionnel est aisé à comprendre, celui associé au réseau par défaut a nécessité davantage d'explorations. En effet, comment peut-on expliquer qu'un cerveau au repos soit caractérisé par une activité synchrone impliquant des régions qui participent habituellement à des processus cognitifs élaborés ?

2. Le réseau par défaut

(en rouge) et le réseau attentionnel (en bleu) sont activés en opposition de phase. Plus les aires du réseau par défaut (consacré à l'introspection) sont activées, plus celles du réseau attentionnel (consacré aux interactions avec le monde extérieur) sont inhibées, et inversement. Il s'agit de six « coupes » cérébrales enregistrées chez un même sujet.

Une activité d'introspection

Grâce à l'étude réalisée dans notre laboratoire, à l'Institut Karolinska, en 2005, nous avons eu la preuve que le réseau par défaut sous-tendrait une activité cognitive spontanée et dirigée vers soi, autrement dit d'introspection. Interrogés sur le contenu de leurs pensées au cours d'un examen IRM, les participants ont rapporté qu'ils avaient vu resurgir des souvenirs passés, dits autobiographiques, ou, au contraire, émerger des pensées visant à planifier le futur.

Ils ont également rapporté la présence d'images mentales et de bribes de langage internalisé (la petite « voix dans la tête » que

l'on entend quand on se parle à soi-même). Deux ans plus tard, Malia Mason, de l'Université Dartmouth, à Hanover, aux États-Unis et l'équipe de Neil Macrae, de l'Université d'Aberdeen, en Écosse, ont montré que l'activité observée dans les régions du réseau par défaut est d'autant plus importante que les sujets ont tendance à se laisser distraire, dans leurs activités quotidiennes, par des rêveries.

Par ailleurs, étant donné que le réseau par défaut et les réseaux qui sous-tendent la mémoire autobiographique, la planification du futur, mais aussi la théorie de l'esprit (la capacité de se représenter les pensées d'autrui) se ressemblent, Randy Buckner et ses collègues du Département de psychologie de l'Université Harvard ont émis une hypothèse selon laquelle le réseau par défaut aurait un rôle adaptatif. On pratiquerait l'introspection, qui permet d'envisager les événements futurs et ses interactions avec autrui en se fondant sur ses expériences passées, pendant les moments où l'activité cognitive n'est pas sollicitée par le monde extérieur. Dans ce contexte, le fait que l'activité oscille entre le réseau par défaut et le réseau de l'attention illustrerait une capacité adaptative importante, permettant au cerveau de passer d'une activité d'introspection (quand tout est calme à l'extérieur et que le sujet n'est pas sollicité par une tâche cognitive) à une activité d'extéroception

quand d'éventuels changements internes ou externes requièrent une augmentation de la perception et de l'attention.

Depuis, l'équipe de Bernard Mazoyer et celle de Francis Eustache, du Centre d'imagerie médicale Cyceron à Caen, ont précisé en quoi consiste cette fonction introspective du réseau par défaut. En utilisant des questionnaires visant à cerner la nature des pensées qui ont traversé l'esprit des participants au cours de leur examen d'imagerie, ces deux équipes ont montré que la dynamique de l'activité cérébrale au repos est modulée par la présence de pensées spontanées et introspectives, persistant quel que soit l'âge et, par conséquent, insensibles aux effets du vieillissement cérébral. Cela souligne l'importance adaptative de ce phénomène, qui se poursuit malgré les perturbations cognitives et fonctionnelles que subit le cerveau vieillissant.

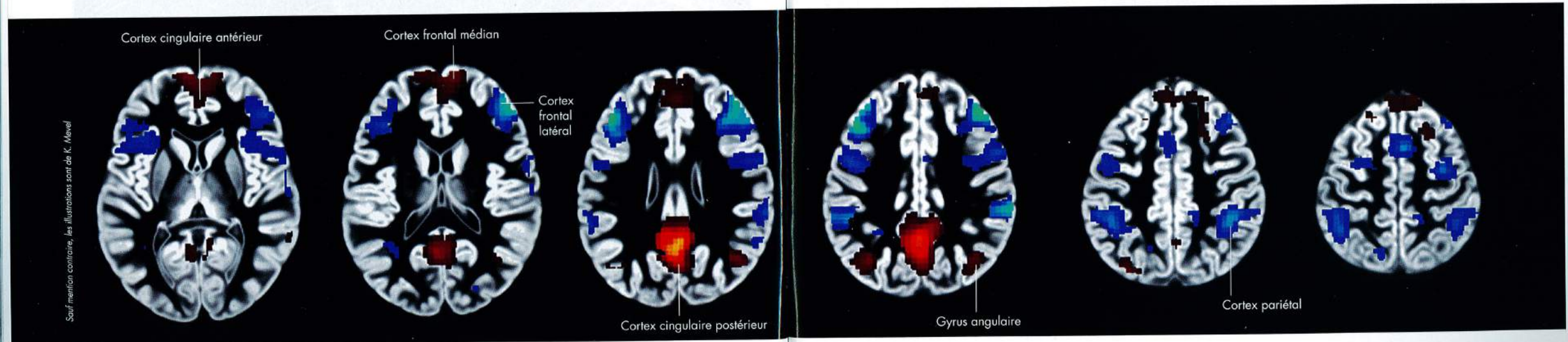
Le connectome cérébral

C'est donc en 2005 que l'on a commencé à mieux comprendre l'activité du cerveau au repos. Cette même année, une équipe américaine et une allemande ont aussi amélioré la modélisation des connexions qui sillonnent le cerveau, et proposé de désigner par le terme connectome l'ensemble des nœuds et connexions (ou arêtes) qui relient les différentes aires cérébrales. Chaque région

est considérée comme un nœud, plus ou moins fortement relié aux autres nœuds par des connexions. Ces dernières sont parfois regroupées par ensembles interconnectés, les réseaux, qui à leur tour présentent des propriétés topologiques particulières.

On a d'abord appliqué le connectome aux mesures d'imagerie par IRM de diffusion (ou imagerie de tenseur de diffusion), qui met en évidence les faisceaux de substance blanche. Ces longs prolongements des corps cellulaires – ou axones – permettent à des neurones localisés dans des aires cérébrales éloignées de communiquer. On parle ici de connectome structurel. Mais aujourd'hui, on s'intéresse aussi au connectome fonctionnel, c'est-à-dire à l'activité du cerveau au repos, pour décoder la façon dont dialoguent les différentes aires cérébrales.

Pour obtenir un connectome fonctionnel, on enregistre des centaines d'images du cerveau au repos d'un sujet pendant par exemple une dizaine de minutes. L'analyse de ces « coupes » de cerveau permet, d'une part, de reconstruire un cerveau tridimensionnel et, d'autre part, de mettre en évidence, grâce à des analyses statistiques, les aires actives de façon synchrone durant la période analysée. On peut ensuite sélectionner les nœuds de ces réseaux du cerveau au repos en fonction de l'intensité de leur activité ou en divisant le cerveau en volumes élémentaires (ou régions d'intérêt). Si l'on



L'organisation en réseaux de l'activité cérébrale au repos est très reproductible dans la population générale: elle est inscrite dans les gènes.

ne prend que les nœuds les plus actifs, on obtient un connectome relativement simple (voir la figure 3). Plus on diminue le seuil d'activité sélectionné ou la taille des régions d'intérêt élémentaires, plus on complique la figure obtenue (voir la figure 4).

L'ensemble des mesures obtenues grâce au connectome repose sur la théorie mathématique des graphes, où chaque graphe correspond à un objet composé de nœuds et d'arêtes. Cette théorie a d'ailleurs été appliquée à de nombreux domaines scientifiques (voir l'encadré ci-dessous). Selon Edward Bullmore, de l'Université de Cambridge, au Royaume-Uni, et Olaf Sporns, de l'Université de l'Indiana aux États-Unis, la théorie des graphes appliquée à l'étude du connectome a permis de confirmer que les réseaux cérébraux sont organisés selon les principes dits de ségrégation et d'intégration. Examinons ce que cela signifie. Selon le principe de ségrégation, les réseaux sont

Les applications de la théorie des graphes

La théorie des graphes est la plus ancienne et la plus formalisée pour étudier les éléments qui constituent les réseaux, quelle que soit leur nature. Les concepts de nœuds et d'arêtes sont appliqués dans des domaines variés. En voici quelques exemples.

En physique, elle est appliquée à l'étude du mouvement d'un fluide dans un réseau hydraulique: les nœuds représentent les raccords du réseau et les arêtes les tuyaux où circule le fluide.

En biologie, elle est utilisée pour étudier la propagation d'une épidémie: les nœuds représentent les individus et les arêtes les interactions et contacts personnels.

En génétique, elle sert à élaborer l'arbre phylogénétique d'une espèce: les nœuds représentent les individus et les arêtes les liens de filiation.

En géographie/urbanisme, elle permet l'étude des réseaux de transport: les nœuds représentent les villes et les arêtes les axes routiers, par exemple.

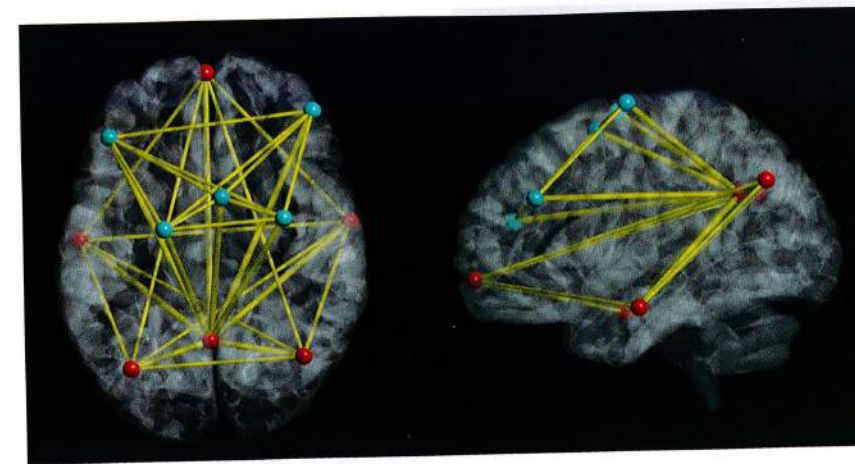
En sociologie, elle sert à étudier les réseaux sociaux sur Internet (par exemple Facebook): les nœuds représentent les individus et les arêtes leurs interactions via Internet.

distribués dans l'espace, c'est-à-dire qu'il existe des chemins neuronaux courts entre les nœuds d'un même réseau, garantissant son efficacité globale. Par conséquent, le rôle fonctionnel d'un nœud est influencé par ses connexions, et les nœuds ayant des fonctions similaires sont regroupés au sein d'un même réseau. Les aires cérébrales motrices, visuelles ou auditives fonctionnent de cette façon.

La notion d'intégration décrit plutôt la spécialisation des nœuds dans les processus cognitifs. Ainsi, des nœuds, même éloignés, peuvent être intégrés dans un même réseau spécialisé, car ils sont reliés par des connexions privilégiées. Citons l'exemple du réseau cérébral qui sous-tend la lecture à voix haute et qui active successivement des aires cérébrales éloignées: le cortex visuel primaire (situé dans le lobe occipital) activé par la vue des mots, le gyrus angulaire (dans le lobe pariétal) intervenant entre autres dans les représentations spatiales, l'aire de Wernicke (dans le lobe temporal) et l'aire de Broca (dans le lobe frontal) impliquées dans la compréhension du langage et la parole et, enfin, le cortex moteur (dans le lobe frontal) qui permet l'énonciation des mots lus.

Économie d'énergie... cérébrale

Nous savons à présent que chaque réseau cérébral est composé de modules délimités et indépendants, mais qui communiquent grâce à des nœuds dits connecteurs. Ces propriétés topologiques semblent optimiser le fonctionnement cognitif, mais elles ont un coût face auquel le cerveau doit développer une stratégie d'économie. Selon E. Bullmore et O. Sporns, il est fort probable que cette stratégie repose sur un compromis entre la minimisation de ce coût énergétique et l'émergence de schémas cognitifs garantissant qu'à chaque instant, nous saurons nous adapter instantanément aux changements de l'environnement auxquels nous sommes soumis.



3. Le connectome permet de modéliser les nœuds et les arêtes, ou connexions (en jaune), des réseaux étudiés. Ici sont représentés le réseau par défaut (nœuds rouges) et le réseau attentionnel (nœuds bleus), mais seules les aires les plus actives ont été sélectionnées.

L'équilibre entre le réseau par défaut et le réseau attentionnel a été confirmé par diverses études. Citons celle de l'équipe de l'École normale de Pékin, qui ne s'est pas contentée de décrire le connectome cérébral au repos, mais s'est intéressée à la communication entre les différents réseaux. Les chercheurs ont montré que les régions cérébrales contrôlant le flux des informations sont celles qui composent le réseau attentionnel. Ces régions envoient des informations vers les régions cibles, pour la plupart incluses dans le réseau par défaut. Globalement, la dynamique existant entre les réseaux détectables au repos serait contrôlée par le réseau attentionnel, qui commande le flux d'information garantissant un niveau d'attention minimal pour réagir si un événement inhabituel survenait aux alentours.

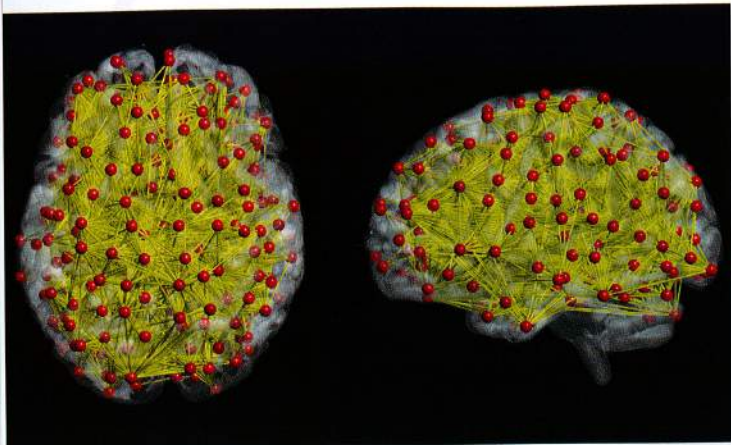
Les différents résultats ont montré que l'organisation en réseaux de l'activité cérébrale au repos est très reproductible dans la population générale. Si tel est le cas, c'est qu'elle doit être inscrite dans les gènes. Pour tester cette hypothèse, le connectome cérébral de jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) a été comparé à celui de jumeaux hétérozygotes (faux jumeaux). Cette comparaison a révélé l'influence de facteurs génétiques et environnementaux sur les caractéristiques topologiques des réseaux cérébraux. Ainsi, l'équipe de Hilleke Hulshoff Pol, à la Faculté de médecine d'Utrecht, aux Pays-Bas, a montré que des gènes contrôlent en partie la connectivité fonctionnelle au repos.

En effet, à l'âge de 12 ans, la variabilité observée entre les individus en termes d'efficacité globale de la communication entre les différentes régions du cerveau est déterminée par les gènes, à plus de 40 pour cent. E. Bullmore et ses collègues ont mis en évidence qu'à l'âge adulte, la variabilité de la « stratégie économique » du cerveau (le compromis entre le coût et l'efficacité) dépend en grande partie (à 60 pour cent) d'une combinaison de facteurs génétiques. Grâce aux études menées sur des cohortes de jumeaux, on a mis en évidence une héritabilité du connectome cérébral. Cette découverte fournit une des premières preuves scientifiques des effets de la sélection naturelle sur l'optimisation du fonctionnement cérébral.

Les connectopathies développementales

Plus qu'un outil, le connectome est une loupe grâce à laquelle notre perception des troubles du système nerveux central commence à changer. Et aujourd'hui, on désigne par connectopathies les pathologies caractérisées par une perturbation topologique des réseaux dans le cerveau. Ce terme recouvre à la fois des pathologies développementales et dégénératives, telles que l'autisme, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques.

Ainsi, l'autisme illustre bien l'évolution de nos connaissances liées à l'utilisation du



Bibliographie

M. Van den Heuvel et al., Genetic control of functional brain network efficiency in children, in *European Neuropsychopharmacology*, à paraître, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2012.06.007>.

K. Mevel et al., Age effect on the default mode network, inner thoughts, and cognitive abilities, in *Neurobiology of Aging*, vol. 34(4), pp. 1292-1301, 2013.

G. Doucet et al., Patterns of hemodynamic low-frequency oscillations in the brain are modulated by the nature of free thought during rest, in *NeuroImage*, vol. 59, 3194e3200, 2012.

P. Fransson, Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis, in *Hum Brain Mapp.*, vol. 26(1), pp. 15-29., 2005.

4. Selon le niveau de détail souhaité, on obtient des connectomes relativement simples ne faisant apparaître que les zones les plus pertinentes, ou des connectomes de plus en plus complexes à mesure que l'on inclut davantage de régions.

topologie du cerveau » chez les personnes autistes. Que signifie cette expression? Qu'au cours du développement, les connexions au sein des réseaux se réorganisent afin d'assurer au mieux des fonctions cognitives qui, sans cela, seraient encore bien davantage perturbées chez les personnes atteintes. On ne cherche plus à décrire le cerveau des personnes autistes en termes absolus, mais en termes de différences par rapport à un cerveau moyen standard. Cette démarche s'inscrit dans la ligne des changements opérés par la communauté scientifique: l'autisme n'est plus considéré comme une maladie, mais comme une différence.

Malheureusement, les études explorant le connectome fonctionnel au repos chez des personnes autistes sont encore trop rares pour que cette approche soit confirmée. À l'Institut Karolinska, grâce à l'équipe de Sven Bølte, nous avons commencé à étudier un groupe de vrais jumeaux dont l'un seulement est atteint d'autisme. En étudiant leur connectome fonctionnel, nous espérons mettre au jour une organisation cérébrale différente entre ces couples de jumeaux. En comparant, au sein de chaque paire, les caractéristiques topologiques du jumeau atteint de troubles autistiques et celles du jumeau sain, nous cherchons à préciser les bases neurobiologiques de l'autisme.

Les anomalies du connectome

La maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques sont, elles aussi, des connectopathies, et sont associées à un déficit métabolique. L'étude du connectome de ces malades devrait nous renseigner sur les causes et l'évolution de ces pathologies. Selon la théorie économique du cerveau d'E. Bullmore et O. Sporns, les troubles neuropsychiatriques associés à un déficit métabolique (énergétique) devraient être

également caractérisés par des altérations des régions clés du traitement de l'information et des connexions entre aires cérébrales éloignées. En effet, en réduisant l'énergie disponible dans le cerveau, certaines pathologies perturbent les réseaux qui ne peuvent plus supporter le coût énergétique nécessaire à leur bon fonctionnement. Ce sont donc les nœuds et les arêtes les plus coûteux en termes d'énergie qui en pâtissent le plus.

Autrement dit, les premières victimes sont, d'une part, les régions qui sous-tendent les fonctions cognitives de haut niveau, et qui sont notamment partie du réseau par défaut et du réseau attentionnel et, d'autre part, les connexions à longue distance. Par exemple, chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, l'hippocampe et la région cingulaire postérieure subissent une réduction de leur activité métabolique. Or ces régions sont des éléments essentiels du fonctionnement cérébral, voire du réseau par défaut pour la seconde, de sorte que leur atteinte perturbe de façon massive les connexions de multiples réseaux. Les troubles cognitifs associés à la maladie résulteraient de ces perturbations. La perte de

mémoire, symptôme clé de la maladie, en est le meilleur exemple. En effet, le rappel des souvenirs implique de multiples aires, parmi lesquelles l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur jouent un rôle de plaque tournante ou, dans le langage de la théorie des graphes, de nœud privilégié.

La sclérose en plaques reflète davantage l'altération des connexions à longue distance, car l'atteinte des faisceaux de substance blanche caractéristique de cette pathologie est liée au volume de ces faisceaux: les plus volumineux, donc souvent les plus longs, sont les plus endommagés. Par conséquent, le flux d'information circulant le long de ces faisceaux est réduit, ce qui limite l'efficacité des réseaux reposant sur ces connexions à longue distance. Ce sont notamment les réseaux de la motricité.

Mis en évidence il y a quelques années seulement, le connectome nous a permis de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau. Grâce à cette surprenante activité cérébrale au repos, nous avons découvert d'importantes caractéristiques du cerveau humain, et notre approche de certains troubles neuropsychiatriques a évolué. ■

les **cit**
des sciences & de l'industrie

les conférences

à la Cité des sciences et de l'industrie

entrée libre dans la limite des places disponibles

théma La science se prend au jeu

CYCLE Pourquoi jouons-nous ?
Sur quels ressorts repose l'adhésion au jeu ? Anthropologues, phoniatres, chanteurs, neuroscientifiques, concepteurs de jeux vidéo, décryptent ce qui se joue dans le jeu.

programme complet sur www.universcience.fr

Avec le soutien de

Cerveau & Psycho santé plus

Les mardis 14, 21 et 28 janvier, 4 et 11 février à 19h