

● Grâce à l'IRM, les chercheurs commencent à simuler le fonctionnement du cerveau ● Cette découverte ouvre des champs d'exploration autour des affections cérébrales

# La première carte des connexions cérébrales

Olivier Dessibour

«A quoi ressemble la carte des connexions dans le cerveau? La réponse – honteuse – est que nous n'avons pas une telle carte. C'est intolérable. Sans cela, il y a peu d'espoir de comprendre comment fonctionne le cerveau, sauf dans ses aspects les plus grossiers», écrit Francis Crick en 1993 dans *Nature*. Le biologiste britannique, découvreur de la structure de l'ADN, travail pour lequel il a reçu le Prix Nobel de médecine, s'indigne d'observer que les neurosciences progressent de plus en plus vite sans avoir une image claire du fonctionnement du très vaste réseau de neurones qui constitue le cerveau.

Depuis hier, cette lacune est en partie comblée. Une équipe américano-suisse, dont font partie des chercheurs du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et de l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), est parvenue à générer de manière non invasive la première cartographie en haute résolution de la connectivité structurelle d'un cerveau humain à l'échelle macroscopique. Elle l'appelle le «connectome», en référence au «génom», le plan d'organisation des gènes d'un organisme. Ces travaux, qualifiés d'avancés considérables par les spécialistes, sont publiés aujourd'hui dans la revue *PLoS Biology*. Ils ouvrent des champs d'exploration pour mieux comprendre des pathologies comme l'épilepsie ou la schizophrénie.

Depuis de nombreuses années, les neuroscientifiques tentent de décrire la façon dont se connectent les cellules nerveuses pour former les autoroutes de l'information cé-

rébrales». Chez des animaux (macaque, chat, rat), ils ont recréé des modèles neuro-informatiques de la connectivité de leur cortex à grande échelle. Et des expériences datant d'un siècle déjà, utilisant des colorants, ont fourni une image basique de l'organisation du cerveau humain. Mais décrire l'infime toile d'araignée que forment ses 100 milliards de neurones et leur million de milliards de connexions est une autre affaire, une tâche quasi impossible. Un tel effort, mené sur un ver de terre au système nerveux comportant seulement 300 cellules, a déjà pris une décennie...

**«Nous nous approchons de ce Graal qui serait de complètement simuler l'activité du cerveau!»**

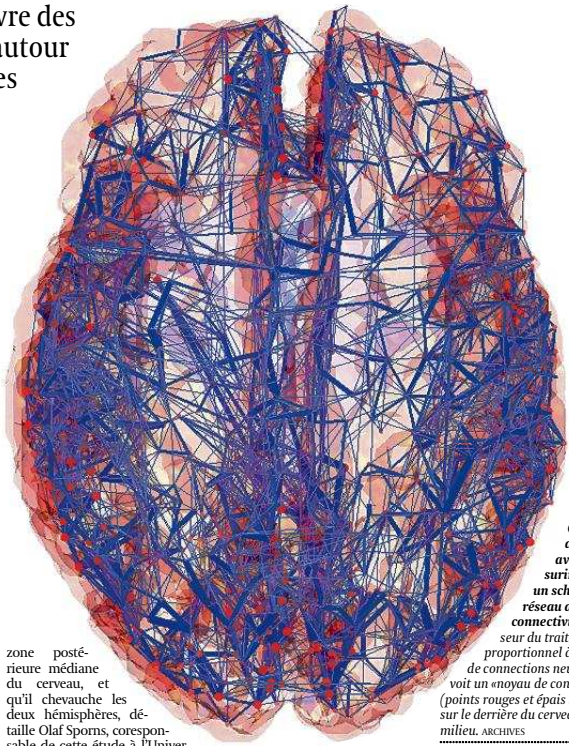
«Par chance, le cerveau humain est organisé de telle manière que nombre de connexions sont redondantes», explique Patric Hagmann, médecin assistant au Département de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle du CHUV et premier auteur de l'étude. Ce qui fait que l'on peut étudier la connectivité de fibres de neurones, épaisses d'un à deux millimètres, au lieu de cellules séparément. C'est ce qu'a fait ce médecin, appuyé par Reto Meuli (CHUV), Leila Cammoun et Xavier Gigandet (EPFL), en utilisant de l'imagerie par résonance magnétique structurale (IRM). Depuis les années 1990, cette

technique, non invasive et non irritante, permet de détecter l'activité des zones cérébrales lors de tâches cognitives. «Toutefois, on ne comprenait pas encore bien le rôle sous-jacent des structures anatomiques du cerveau dans la génération de cette activité», dit Patric Hagmann. Doù le recours à une version plus sensible de cette méthode, l'imagerie par spectre de diffusion (DSI).

Pour l'expliquer, le médecin recourt à une métaphore culinaire: «Imaginer des macarons dans l'eau. Les molécules du liquide circulent à l'intérieur de ces petits tubes de pâte. Et diffusent intrinsèquement plus dans la direction longitudinale que latérale. Les neurones, et leurs prolongements les axones, fonctionnent de la même manière, en faisant aussi circuler des molécules d'eau. Or on peut quantifier cette diffusion de l'eau avec la DSI, et donc la trajectoire des paquets de neurones.» Mais le travail ne s'arrête pas là...

«On est moins intéressés par l'orientation des axones que de savoir quelles régions sont majoritairement connectées. Pour le savoir, on divise le cortex en petits pavés de 1,5 cm<sup>2</sup>, et on mesure la densité de connexions entre eux. Afin d'étudier les propriétés architecturales globales, nous appliquons des outils mathématiques sophistiqués issus des réseaux de télécommunication.»

Au final, quelle image apparaît? De manière surprenante, il existe une structure hautement et densément connectée dans le cerveau de chacun des cinq sujets examinés à ce jour. «Nous avons trouvé que le noyau de la connectivité, sa partie la plus centrale, se trouve dans la



Cerveau vu du dessus avec, en surimpression, un schéma du réseau de connectivité. L'épaisseur du trait est proportionnel à la densité de connexions neuronales. On voit un «noyau de connectivité» sur le derrière du cerveau, au milieu. ARCHIVES

zone postérieure médiane du cerveau, et qu'il chevauche les deux hémisphères, délicate Olaf Sporns, coresponsable de cette étude à l'Université d'Indiana (Etats-Unis) et l'un des deux pères en 2005, avec Patric Hagmann, de la notion de «connectome». Cela était inconnu jusque-là. Toutefois, les scientifiques s'étaient intéressés à cette région du cortex pour d'autres raisons.

«C'est là qu'est localisé le «réseau par défaut» (traduit de l'anglais «default network»), indique le médecin lausannois. Il s'agit d'une zone sous-activée lorsque le cerveau est sollicité pour des tâches mentales, mais qui utilise paradoxalement beaucoup d'énergie métabolique lorsque l'organe est au repos, et cela sans que l'on sache pourquoi.» Moutt spéculations ont été faites au sujet de ce sous-réseau du cortex, «dont celle selon laquelle ce serait le siège de la conscience». Avec ces nouveaux résultats, impossible de confirmer ou infirmer cette hypothèse. «Mais il nous a paru intrigant que notre carte des connexions se recoupe avec l'image IRM obtenue pour le réseau par défaut...»

L'équipe a donc poussé plus avant ses recherches.

«L'idée, explique Patric Hagmann, était d'appliquer aux cartes de connexions cérébrales établies chez un individu des modèles informatiques d'activité neuronale, afin de simuler le résultat qui serait observé lors d'une mesure par IRM fonctionnelle classique. Nos résultats préliminaires montrent que la corrélation entre la simulation et la réalité est plutôt bonne!»

Selon Patric Hagmann, ces travaux constituent un pas énorme pour mieux comprendre le cerveau. «Tout d'abord, ils suggèrent que la structure du réseau des connexions nerveuses définit les fonctionnalités du cerveau. Cela paraît évident, mais encore fallait-il le montrer. Avec nos schémas ressemblant à des cartes routières, pour lesquelles il existe nombre de possibilités de relier deux zones du cerveau, avec toutefois certains axes

largement favorisés, nous pensons y être parvenus.» De plus, «nous avons trouvé un substrat à ce fameux et encore mystérieux réseau par défaut». Enfin, «nous nous approchons de ce Graal qui serait de complètement simuler l'activité du cerveau!»

L'ambition des scientifiques, à Lausanne mais ailleurs aussi dans ce nouveau domaine appelé «connectomique» (lire ci-dessous), est d'élargir le cercle des sujets analysés, afin peut-être de trouver, dans les cartes de connexions cérébrales, des singularités qui pourraient être reliées à certaines pathologies, comme l'autisme, l'épilepsie, voire la schizophrénie (lire l'interview). «Nous envisageons aussi d'observer le cerveau d'individus à différents stades de leur développement, pour voir comment la connectivité du cortex évolue au cours du développement, puis du vieillissement», conclut Patric Hagmann.

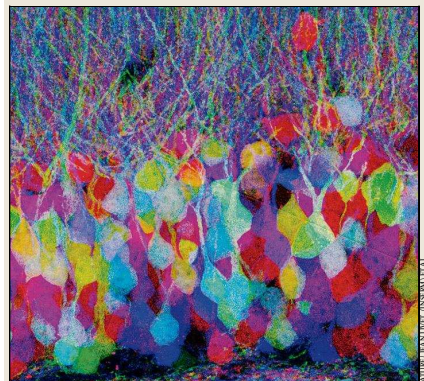
## La «connectomique», nouveau domaine de recherches

Obtenir une image réelle ou virtuelle de l'enchevêtrement de connexions neuronales qui forment le cerveau d'organismes vivants supérieurs, de tout temps, fasciné les scientifiques. Aujourd'hui, ce domaine en pleine expansion s'appelle la «connectomique». En 1888 déjà, l'histologiste espagnol Santiago Ramón y

Cajal perfectionne la technique d'imprégnation argentine mise au point par son contemporain Golgi: celle-ci permet de «voir» les neurones et de les définir comme des entités cellulaires. Depuis, les méthodes n'ont cessé de se perfectionner, à différentes échelles. Macroscopique, d'abord, avec l'IRM

notamment. Microscopique aussi avec, outre la microscopie électronique, deux efforts notables. Le premier a été décrit dans *Nature* en novembre 2007. Une équipe franco-américaine a développé une méthode de marquage génétique in vivo de neurones chez des rongeurs: les cellules nerveuses se mettent alors à exprimer aléatoirement des protéines fluorescentes de diverses couleurs, ce qui permet de visualiser un grand nombre de neurones appartenant au même circuit. «Cette technique est prometteuse, confie l'un de ses inventeurs, Jean Livet (Inserm, Paris). Toutefois, il faut couper le cerveau en tranches pour l'observer, ce qui la rend pour l'heure inutilisable chez l'homme.»

L'autre démarche est celle de Henry Markram, à l'EPFL. Son équipe de 35 chercheurs ambitionne de reconstituer de manière virtuelle, en utilisant l'un des ordinateurs IBM les plus puissants au monde, une colonne corticale (ensemble de 10 000 neurones et 30 millions de synapses); le cortex cérébral est formé de millions de ces colonnes. S'il est possible, avec ces deux méthodes, de s'immerger dans les plus infimes détails du cerveau, celles-ci permettront cependant difficilement, pour la même raison, vu l'ampleur de la tâche, d'obtenir une image globale de cet organe. O. D.



Neurones de l'hippocampe de la souris. Par le biais de modifications génétiques, les cellules de l'animal expriment des protéines fluorescentes.

## «Des travaux d'une très grande portée»

Éavis de Michael Anderson, professeur assistant en neurosciences à l'Université du Maryland

Le Temps: Que dire de ces travaux?

Michael Anderson: Ils sont d'une très grande portée. Je disais vendredi à un collègue qu'un jour on pourrait générer une telle carte de connectivité du cerveau. Je ne pensais pas que ce jour arriverait... aujourd'hui. Le «connectome humain» rappelle le concept de «génom humain». Le décodage du génome nous permet de nous faire une idée de la structure fondamentale propre à un organisme qui fait de lui ce qu'il est. Avec ces résultats, nous pouvons désormais faire de même avec le cerveau. Bien sûr, il s'agit ensuite d'interpréter l'image de cette structure fondamentale des connexions, comme avec le génome. Cela prendra du temps, mais la voie est tracée.

– A quel point cette «carte de connectivité» est-elle réaliste? – Toute carte de Genève est-elle

une représentation réaliste de la manière dont votre ville fonctionne? Ce bout de papier ne vous dit pas tout, mais vous donne nombre d'informations: vous pouvez prédire où il y a plus d'activité, où les gens et les biens s'agglomèrent, où il y a du trafic. Et si vous regardez dans le détail, peut-être pourriez-vous conclure où sont les magasins. Autrement dit, vous déduirez une fonction à partir d'une structure. Et pour le vérifier, vous pouvez physiquement vous y rendre. Il en va de même pour le cerveau: des suppositions de plus en plus fines quant à ses fonctions pourront être faites à partir des structures. Restera ensuite à les tester.

– Quelles portes s'ouvrent-elles?

– J'en vois deux. La première concerne l'étude de l'évolution du cerveau. Pour l'heure, il existait peu de données permettant de mener des recherches à ce sujet. Et pourtant, des théories sont apparues. Dans ce sens, nous avons opéré à l'inverse de ce qu'a fait Darwin, qui a formulé ses hypothèses uniquement après avoir récolté une masse d'observations. Désormais, ces recherches nous fournissent quantité de données, que nous pourrions utiliser dans l'établissement de nos théories: ces

cartes constituent les «Galapagos» des neuroscientifiques! La deuxième application concerne les affections du cerveau, comme l'épilepsie. Nous pourrions peut-être les prédire, voire les prévenir. Les prédire à partir de simulations menées grâce à des cartes de connectivité établies chez des patients sains et atteints. On peut imaginer qu'ensuite sera construit un instrument capable d'avertir le patient. Les prévenir constitue l'étape suivante. L'intervention chirurgicale typique chez des patients épileptiques est l'ablation de la zone du cortex où naissent les crises. Or parfois, ces zones sont situées en profondeur dans le cerveau, et l'opération est donc risquée. Mais si on connaît les connexions qui partent depuis cette région, on pourra procéder à des interventions moins lourdes pour «déconnecter» l'épicentre des crises.

Enfin – mais cela concerne un avenir plutôt lointain – on pourra peut-être contrer l'apparition de l'épilepsie. Car si on connaît en détail l'architecture des connexions du cerveau, on peut imaginer envoyer dans le «circuit de l'épilepsie» des signaux (du bruit) capables d'enrayer le processus.

Propos recueillis par O. D.