



CERVEAU

Dresser la carte des connexions

© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

Plus d'un milliard de neurones et des milliers de connexions pour chacun d'entre eux ! Le cortex humain, qui abrite les fonctions cognitives supérieures, est caractérisé par sa plasticité et sa connectivité très dense. Deux raisons d'étudier de près les chemins neuronaux. Pour demain, mieux soigner les maladies neurologiques et comprendre le siège de nos pensées et de nos actions.

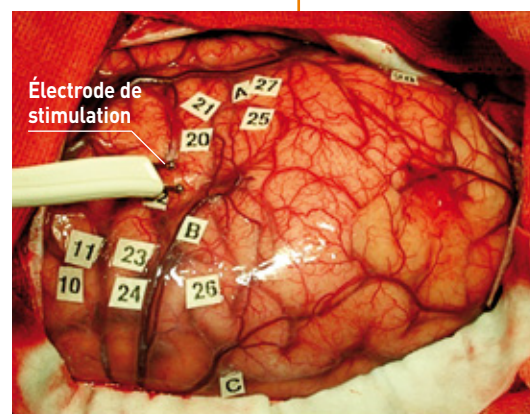
Comment établir la cartographie neuronale du cerveau humain ? « *En regardant directement dans celui-ci !* », affirme Hugues Duffau (✎), neurochirurgien à l'Institut des neurosciences de Montpellier. Son approche ? La neurochirurgie éveillée chez des patients atteints d'un gliome, une tumeur cérébrale. Durant l'opération, le but est de retirer le maximum de tissu atteint sans altérer des fonctions essentielles telles que le langage, la mémoire... Une occasion idéale pour tester les connexions. En effet, pour repérer les aires cruciales, Hugues Duffau pratique des stimulations électriques sur différentes zones du cerveau. En surface, au niveau du cortex, celles-ci provoquent des lésions virtuelles transitoires. Plus en profondeur, au niveau du « squelette », constitué des fibres neuronales qui sont les prolongements des corps cellulaires des neurones, les stimulations entraînent une interruption de la communication entre les aires situées à chaque extrémité de ces fibres. La connexion est ainsi momentanément interrompue. En résultat, ou non, des troubles fonctionnels, évalués en direct chez le patient, qui reste éveillé pendant l'opération et fait l'objet de différents

tests ! « *Si la stimulation d'une zone donnée ne provoque pas de déficit fonctionnel chez le patient, je sais que je peux enlever la partie du gliome située à cet endroit-là* », précise Hugues Duffau.

Au-delà de l'intérêt thérapeutique de la chirurgie, la technique a mis en évidence un fait surprenant : la région de Broca, dite du langage, a ainsi été retirée chez plus de 500 patients sans que ceux-ci perdent cette précieuse fonction ! Pour le chercheur, l'explication tient en un mot-clé, compensation, et en un phénomène associé, la plasticité.

Cette propriété essentielle du cerveau le rend capable de réorganiser son réseau de neurones et de révéler de nouvelles connexions, qui existaient à l'état latent. « *Le gliome évolue*

● **Vue du cerveau pendant l'opération. La tumeur est délimitée par les lettres. Les numéros indiquent l'emplacement des régions cruciales.**



© HUGUES DUFFAU/INSERM U1051

✎ **Hugues Duffau** : unité 1051 Inserm/ Université Montpellier 2 - Université Montpellier 1, Pathologies sensorielles, neuroplasticité et thérapies

■ H. Duffau *Cortex*, 19 août 2013 (en ligne) doi : 10.1016/j.cortex.2013.08.005

■ N. T. Markov et al. *Science*, 1^{er} novembre 2013 : 342 (6158) : 577-91

À l'écran, neurone marqué par un traceur pour l'étude des poids de connexions corticales

qu'on l'infligeait de façon instantanée, comme lors d'un AVC, il est évident que le patient n'aurait pas le temps de compenser et que les dégâts observés seraient considérables. » Mais si, en surface, il est possible d'enlever certaines zones grâce à une compensation importante, cela l'est beaucoup moins pour les fibres, situées en profondeur. En effet, ce « câblage », qui assure les connexions entre les aires, nécessaires au maintien d'une fonction, est indispensable. Ainsi, cette méthode par tâtonnement permet au neurochirurgien d'obtenir des topographies individuelles des connexions, mais aussi de les généraliser à l'ensemble de la population en réalisant des cartes probabilistes. Des questions demeurent toutefois sans réponses : sur combien de neurones se fait la stimulation ? Où sont localisées les aires réparties aux extrémités des fibres stimulées ?

Le sens des connexions

De son côté, Henry Kennedy (☛), à l'Institut des cellules souches et cerveau de Bron, participe au *Human Connectome Project*, une vaste coopération internationale qui se donne pour but d'identifier toutes les connexions neuronales. Avec un objectif : comprendre la structure qui permet le traitement de l'information biologique. Pour ce faire, il mène ses travaux sur le cerveau du singe, qui constitue le modèle le plus approprié pour le cerveau humain. Il s'appuie, pour cela, sur le traçage de voies. Le principe ? Injecter un traceur au niveau d'une aire cible. Celui-ci est dit rétrograde, car il se propage à partir des terminaisons nerveuses en

direction des corps cellulaires des neurones. *Post mortem*, le cerveau est récupéré, coupé en tranches, et le traceur est recherché dans les différentes coupes pour suivre les fibres neuronales. Ainsi, la localisation de l'intégralité des neurones projetant sur l'aire cible est connue. Et ce travail



© FRANCIS GUÉNÉ/INSERM

Henry Kennedy

de fourni a permis à l'équipe de faire une découverte étonnante : la présence d'un réseau beaucoup plus dense que prévu. En effet, 67 % des connexions théoriquement possibles entre les 91 aires du cerveau du primate existent réellement ! Cent pour cent équivaldrait au fait que chacune de ces aires serait connectée à toutes les autres. La plupart des liaisons sont retrouvées entre des aires voisines. Ainsi, l'aire visuelle primaire (aire V1), porte d'entrée des informations venant de la rétine, est bien plus connectée à l'aire visuelle V2, physiquement proche, qu'elle ne l'est avec des aires plus éloignées (voir infographie). De plus, les chercheurs ont remarqué que les connexions établies entre

lentement et laisse le temps au cerveau de se remodeler s'il en a le potentiel, l'index de plasticité étant variable d'un patient à l'autre. Si on prenait la même lésion au même endroit mais

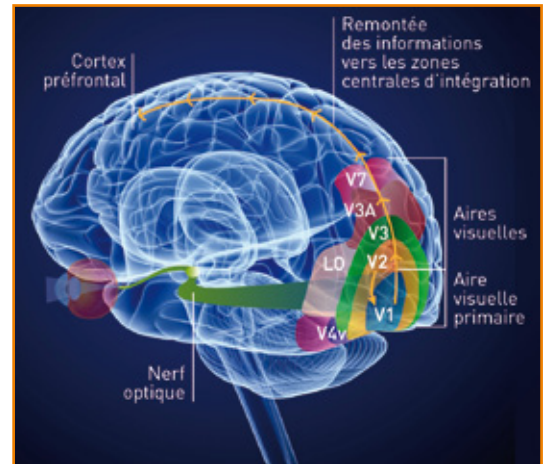
les aires corticales sont de deux types : certaines conduisent les stimuli de la périphérie (aires sensorielles primaires : visuelle, auditive) vers les aires centrales, au sommet de la hiérarchie et d'autres connexions partent des aires les plus hautes pour aller vers les plus basses. Et comprendre le pourquoi de ces boucles internes est d'autant plus important que le cerveau ne reçoit finalement que très peu de données venant de l'extérieur. En effet, moins de 1 % des terminaisons nerveuses qui aboutissent à l'aire V1 proviennent de la rétine. Ce que fait le cerveau, en grande partie, est donc de se parler à lui-même ! « L'idée qui émerge depuis 4 ou 5 ans est que nous avons une attente du

monde, et que les informations qui viennent de l'extérieur vérifient ou annulent cette attente. Les données qui vont des aires périphériques aux aires plus centrales d'intégration seraient les erreurs de prédiction et celles en sens inverse, les prédictions. » Ces « erreurs de prédiction » représenteraient l'écart entre les données recueillies à l'extérieur et ce que notre cerveau avait anticipé. Des dysfonctionnements de ce système pourraient être impliqués dans

« Les informations venant de l'extérieur vérifient ou annulent l'attente que nous avons du monde, »

des maladies telles que la schizophrénie et l'autisme, où une mauvaise appréciation du monde extérieur est souvent mise en évidence. Actuellement, les recherches s'effectuent essentiellement chez le primate non humain. En effet, chez l'homme, seule l'imagerie, non invasive, est utilisée. Mais cette technique a des limites, comme « l'ignorance du sens de la connexion et l'imprécision des résultats au-delà d'une distance d'un ou deux centimètres ». Actuellement, les chercheurs s'attachent à comparer, chez le singe, les résultats issus des deux techniques - traçage de voies et imagerie - afin d'obtenir un indice de fiabilité de l'imagerie chez l'homme !

Quoi qu'il en soit, pour ces deux chercheurs, ce sont les connexions qui font la fonction. Une connaissance précise de la structure et du rôle du connectome permettrait ainsi de développer des approches pour pallier les déficits de connexions retrouvés dans la plupart des maladies neurologiques. ■ **Clémentine Vignon**



Si la projection des axones de V1 sur V2 suit la logique de progression de l'information à travers le cerveau, celle en sens inverse, de V2 sur V1, reste beaucoup plus mystérieuse. En effet, les informations venant de l'extérieur arrivent toutes au niveau des aires périphériques - dont fait partie l'aire visuelle V1 - avant d'être conduites à travers différentes étapes intermédiaires au cortex préfrontal, lieu d'intégration des données.

© INFOGRAPHIE - FRÉDÉRIQUE KOULIKOFF/INSERM

Henry Kennedy : unité 846 Inserm/Inra - Université Claude-Bernard Lyon 1