



Un cerveau jamais au repos

Marcus Raichle

Le cerveau, même au repos, reste actif et dépense autant d'énergie que durant l'éveil. L'identification des régions cérébrales activées au repos permettrait-elle de comprendre certains troubles neurologiques, voire d'élucider la nature de la conscience ?

L'ESSENTIEL

- ✓ On a longtemps pensé que les circuits cérébraux étaient inactifs au repos.
- ✓ L'imagerie cérébrale a révélé que l'activité du cerveau ne s'arrête jamais.
- ✓ Cette activité de repos, le mode par défaut, serait indispensable à la planification des tâches.
- ✓ Des anomalies du mode par défaut seraient en cause dans certaines maladies mentales, telles la maladie d'Alzheimer ou la schizophrénie.

Vous êtes à moitié endormi sur une chaise longue, un journal est posé sur votre jambe. Soudain, une mouche atterrit sur votre bras. Vous attrapez le journal pour écraser l'insecte. Que s'est-il passé dans votre cerveau à l'arrivée de la mouche ?

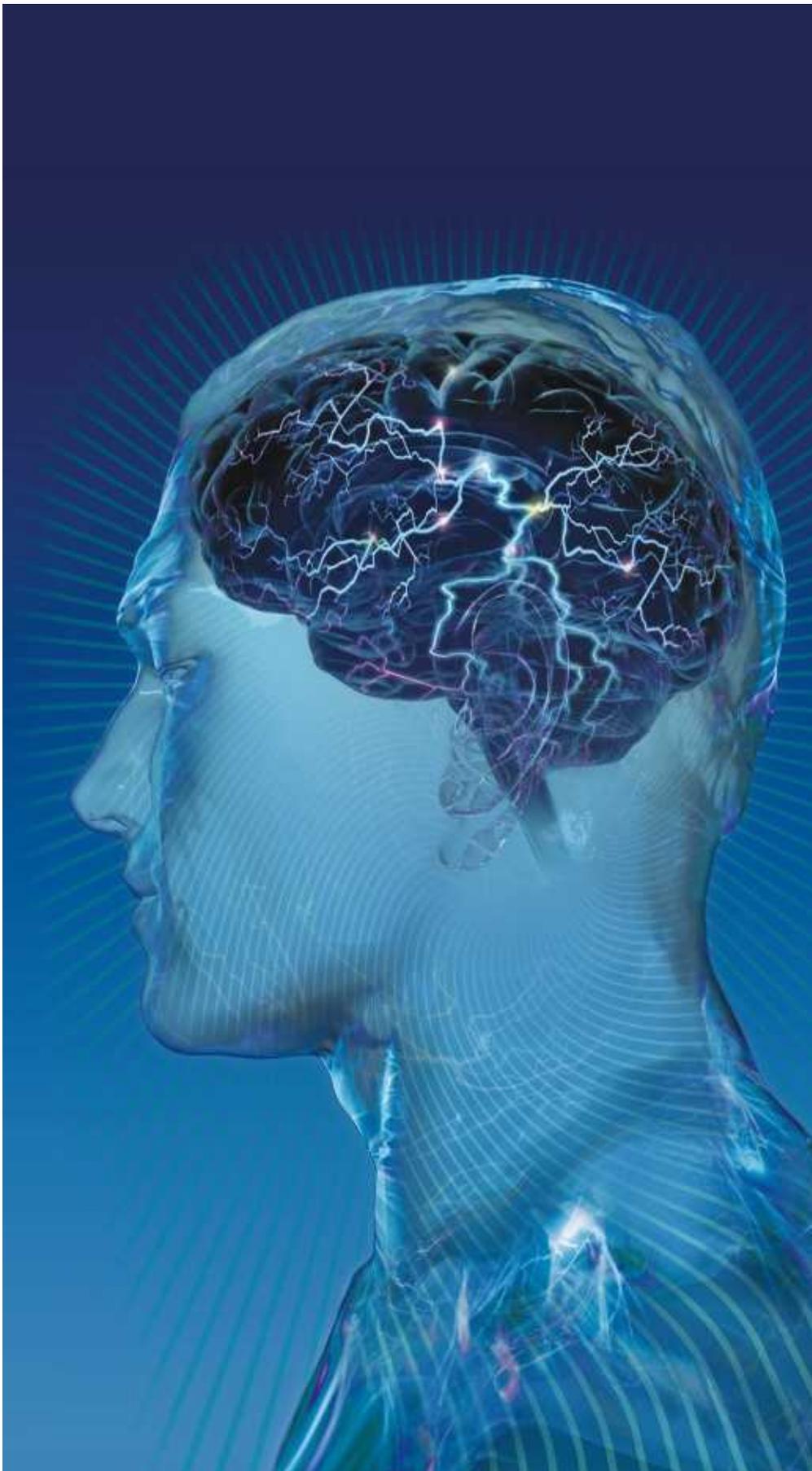
Pendant longtemps, les neuroscientifiques ont cru que l'activité cérébrale d'un sujet endormi n'était rien d'autre qu'un bruit de fond, à l'instar de la «neige» qui emplit un écran de télévision à l'arrêt des programmes. Au moment où la mouche se pose sur le bras du dormeur, le cerveau concentrerait son énergie avec un objectif : écraser l'insecte. Mais de récentes données en neuro-imagerie ont révélé que le cerveau d'une personne au repos reste actif.

Quand on est au repos – quand on somnole, durant le sommeil ou une anesthésie – certaines régions cérébrales continuent à communiquer. Et l'énergie consommée par cette messagerie active – c'est le mode cérébral par défaut – est à peu près 20 fois supérieure à celle utilisée par le cerveau

lorsqu'il réagit consciemment à une mouche. La plupart de nos actes – s'asseoir ou prononcer un discours – interrompent le mode par défaut du cerveau.

La découverte d'un nouveau système cérébral, le réseau du mode par défaut, a permis de préciser le fonctionnement du cerveau au repos. On ignore encore le rôle exact de ce réseau dans l'organisation de l'activité cérébrale, mais on pense qu'il orchestre la façon dont le cerveau organise les souvenirs et coordonne les systèmes cérébraux qui participent à la programmation des tâches.

Revenons à la mouche : les commandes cérébrales des systèmes moteurs doivent être prêtes à fonctionner au moment où l'insecte se pose sur le bras. Le réseau du mode par défaut synchroniserait les différentes aires cérébrales pour qu'elles soient prêtes à s'activer dès que le signal leur en est donné. Si le réseau du mode par défaut prépare le cerveau à passer d'un mode non conscient à une activité consciente, comprendre son fonctionnement devrait éclairer la nature de la conscience. En outre,



les neuroscientifiques pensent que des anomalies de fonctionnement du réseau du mode par défaut seraient en cause dans diverses maladies mentales, telles la maladie d'Alzheimer ou la dépression.

L'idée selon laquelle le cerveau serait constamment en activité n'est pas neuve. L'un des premiers à le penser fut Hans Berger, l'inventeur de l'électroencéphalographie, qui enregistre l'activité cérébrale sous la forme d'un tracé nommé électroencéphalogramme. Dans ses travaux, publiés en 1929, Berger, après avoir constaté que les oscillations électriques persistent même pendant le sommeil, émit l'hypothèse que « le système nerveux central est toujours en activité, pas seulement durant l'éveil ».

Mais cette idée a longtemps été ignorée, malgré l'essor des techniques d'imagerie non invasives. Ainsi, à la fin des années 1970, est apparue la tomographie par émission de positons – TEP – qui mesure le métabolisme du glucose, le flux sanguin et la consommation d'oxygène, dont on déduit l'activité cérébrale.

Les pièges de l'imagerie

Puis en 1992, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle – IRMf – a vu le jour. Elle mesure l'oxygénation du cerveau. Ces techniques révèlent l'activité cérébrale, mais la plupart des protocoles expérimentaux ont malencontreusement donné l'impression que les aires cérébrales sont quasi silencieuses tant qu'elles ne sont pas réquisitionnées pour une tâche orientée vers un but.

Les neuroscientifiques qui font de l'imagerie cérébrale essaient de repérer les aires cérébrales associées à une perception ou à un comportement particulier. Pour ce faire, ils comparent l'activité cérébrale pendant deux expériences : par exemple, si l'on souhaite identifier les aires cérébrales s'activant pendant qu'on lit une phrase à voix haute (c'est la condition « test ») et pendant qu'on lit « dans sa tête » (c'est la condition « contrôle »), on compare les différences entre les images cérébrales obtenues dans les deux cas.

Pour mettre en évidence ces différences, on soustrait les pixels de l'image obtenue lors de la lecture muette de ceux de l'image correspondant à la lecture à voix haute ; les zones qui restent « allumées » après la soustraction sont interprétées comme étant celles de la lecture à voix haute. Cette

Jean-François Pothévin

L'AUTEUR



Marcus RAICHLE est professeur de radiologie et de neurologie à l'École de médecine de l'Université Washington à Saint Louis, aux États-Unis. Il a été élu à l'Institut de médecine en 1992 et à l'Académie américaine des sciences en 1996.

procédure élimine l'activité intrinsèque du cerveau, c'est-à-dire l'activité de fond. Cette représentation permet de visualiser les régions activées pendant une tâche ou un comportement donné ; elles seraient inactives tant qu'elles ne sont pas sollicitées pour cette tâche.

Mais que se passe-t-il quand on n'a pas de tâche spécifique à accomplir, quand on laisse son esprit vagabonder ? De nombreux résultats suggèrent l'importance de cette activité d'arrière-plan. Ainsi, les images montrent que de nombreuses aires cérébrales sont actives aussi bien dans la condition « test » que dans la condition « contrôle ». Le bruit de fond commun aux deux situations rend difficile, voire impossible, de distinguer l'activité de la tâche étudiée de l'activité correspondant à la situation « contrôle » en examinant des images non

traitées. La comparaison ne prend un sens qu'après un traitement élaboré des images.

D'autres analyses montrent que la réalisation d'une tâche particulière n'exige pas beaucoup plus d'énergie que l'activité de fond : la différence n'excède pas cinq pour cent. En fait, l'essentiel de l'activité globale – qui représente de 60 à 80 pour cent de toute l'énergie consommée par le cerveau – est localisée dans des circuits cérébraux non liés à des événements externes. Nous avons nommé cette activité intrinsèque l'énergie sombre du cerveau. Nous avons ainsi voulu faire référence à ce que les cosmologistes qualifient d'énergie sombre, énergie dont la densité est gigantesque, et dont on ignore la nature, mais qui est nécessaire pour expliquer les propriétés de l'Univers, notamment l'accélération de son expansion.

C'est en observant que seule une infime partie des informations issues des organes des sens atteint les aires cérébrales de traitement de l'information que l'hypothèse de l'existence de l'énergie sombre a émergé.

CERVEAU AU REPOS

Initialement, les méthodes non invasives, telles que la tomographie par émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, ne détectaient pas les signes de l'activité du cerveau au repos. L'image de l'activité neuronale fournie par ces méthodes était erronée.



Pas d'activité particulière : rêvasser



Activité focalisée : lire

ANCIENNE THÉORIE

Les scanners cérébraux semblaient suggérer que la plupart des neurones étaient silencieux tant qu'ils n'étaient pas sollicités pour une activité particulière, par exemple la lecture. Alors seulement le cerveau s'activait et dépensait l'énergie nécessaire à la tâche.



Pas d'activité cérébrale



Activité cérébrale intense

NOUVELLE THÉORIE

Des expériences récentes de neuro-imagerie ont montré que l'activité du cerveau au repos reste intense. Lire ou réaliser une autre tâche de routine requiert peu d'énergie supplémentaire, l'augmentation de l'énergie consommée ne dépassant pas cinq pour cent de celle nécessaire à l'état de repos.



Activité cérébrale intense



Augmentation de l'activité cérébrale déjà intense

Explorer l'énergie sombre

L'information visuelle, par exemple, se dégrade lorsqu'elle passe de l'œil au cortex visuel. Sur la totalité des informations provenant de notre environnement, dix milliards de bits par seconde atteignent la rétine au fond de l'œil. Le nerf optique n'ayant qu'un million de connexions de sortie, seuls six millions de bits par seconde quittent la rétine, et seulement 10 000 bits par seconde atteignent le cortex visuel.

L'information visuelle est ensuite transmise aux aires cérébrales qui traitent nos perceptions conscientes. La quantité d'information constituant la perception consciente est inférieure à 100 bits par seconde. Un flux si réduit de données ne pourrait sans doute pas produire une perception si le cerveau ne disposait pas d'autres informations ; l'activité intrinsèque jouerait ici un rôle.

Le nombre de synapses – les points de contact entre neurones – est une autre preuve de la puissance de l'activité cérébrale intrinsèque. Dans le cortex visuel, le nombre de synapses dévolues à l'information visuelle entrante représente moins de dix pour cent de l'ensemble des synapses présentes. Ainsi, la majorité des synapses doit représenter des connexions reliant uniquement les neurones de cette aire cérébrale entre eux.

L'existence de l'activité intrinsèque du cerveau ne faisant plus aucun doute, restait à comprendre comment elle peut influencer sur la perception et le comportement. Une observation faite par hasard en tomographie par émission de positons, et par la suite corroborée en IRMf, nous a mis sur la voie de la découverte du réseau du mode par défaut.

La découverte du mode par défaut

Au milieu des années 1990, nous avons constaté que l'activité de certaines aires cérébrales diminue lorsqu'un sujet au repos se met à accomplir une tâche orientée vers un but. Ces zones – entre autres une partie du cortex pariétal médian, une région proche du milieu du cerveau impliquée notamment dans la mémorisation des événements personnels – présentent cette baisse d'activité lorsque d'autres régions sont activées par une tâche particulière, telle la lecture à voix haute. Nous avons nommé « aire pariétale médiane mystérieuse » (APPM) la région où la baisse d'activité est maximale.

Une série d'expériences de tomographie par émission de positons a alors confirmé que le cerveau est loin d'être inactif lorsqu'il est au repos. En fait, l'aire pariétale médiane mystérieuse, ainsi que la plupart des autres aires cérébrales, restent constamment actives jusqu'à ce que le cerveau se focalise sur une tâche nouvelle et que l'activité intrinsèque de certaines aires diminue.

Voilà un résultat qui, pendant longtemps, laissa perplexe la communauté des neuroscientifiques... Jusqu'à ce que d'autres équipes le confirment, aussi bien pour le cortex pariétal médian que pour le cortex préfrontal médian (celui impliqué dans différents aspects de notre état émotionnel ainsi que dans notre façon d'imaginer ce que pense autrui). Ces deux aires cérébrales sont maintenant considérées comme des relais majeurs du réseau du mode par défaut.

L'activité cérébrale intrinsèque a changé de statut auprès des neurophysiologistes dès la découverte du réseau du mode par défaut. Jusqu'alors, personne ne pensait que ces régions formaient un système de traitement des informations – à l'instar du système visuel ou du système moteur –, c'est-à-dire un ensemble d'aires qui communiquent pour réaliser une tâche.

Le réseau et les maladies

Le réseau du mode par défaut se superpose aux aires impliquées dans certaines maladies mentales, ce qui suggère que des lésions du réseau seraient impliquées. Comprendre comment le réseau est perturbé dans la maladie d'Alzheimer, la dépression ou d'autres maladies pourrait conduire à de nouveaux outils diagnostics et traitements.

✓ **Maladie d'Alzheimer :**

Les aires cérébrales atrophiées dans la maladie d'Alzheimer coïncident avec certains centres du réseau du mode par défaut.

✓ **Dépression :**

Certains sujets présentent une diminution des connexions entre une région du réseau du mode par défaut et des aires impliquées dans le contrôle des émotions.

✓ **Schizophrénie :**

De nombreuses régions du réseau du mode par défaut présentent une augmentation de la signalisation.

Il paraissait inconcevable qu'un cerveau au repos ait une activité autonome impliquant de multiples aires. Le réseau du mode par défaut est-il le seul à présenter cette propriété? Est-ce un mode de fonctionnement plus général? L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle nous a permis de répondre à ces questions.

Le signal de l'IRMf reflète – nous l'avons évoqué – les changements des concentrations d'oxygène dans le cerveau liés aux modifications du flux sanguin. Quand le cerveau est au repos, le signal enregistré dans n'importe quelle aire cérébrale fluctue lentement selon des cycles d'environ dix secondes. On a d'abord gommé ces fluctuations lentes en pensant que c'était du bruit du fond. Ces données détectées par le scanner étaient donc éliminées: on pensait ainsi isoler l'activité cérébrale correspondant à la tâche étudiée.

L'idée de supprimer les signaux de basse fréquence a été remise en question en 1995, lorsque Bharat Biswal et ses collègues, de la Faculté de médecine du Wisconsin, ont observé que chez un sujet immobile, le « bruit », dans l'aire cérébrale du cerveau qui contrôle les mouvements de la main droite, est synchronisé avec le « bruit » de la région cérébrale du côté opposé, associée aux mouvements de la main gauche. Au début des années 2000, Michael Greicius et ses collègues de l'Université Stanford ont découvert les mêmes fluctuations synchronisées dans le réseau du mode par défaut d'un sujet au repos.

Les découvertes sur le réseau du mode par défaut ont suscité l'engouement des laboratoires du monde entier, et l'activité intrinsèque des principaux systèmes cérébraux fut cartographiée. Cette activité était visible même sous anesthésie générale ou pendant le sommeil léger, ce qui suggérait qu'elle est un élément clé du fonctionnement cérébral: ce n'est pas du bruit.

Ainsi, le réseau du mode par défaut joue un rôle – limité, mais essentiel – dans l'activité intrinsèque globale du cerveau; le mode de fonctionnement par défaut concerne toutes les composantes des systèmes cérébraux. Dans notre laboratoire, nous avons découvert un mode par défaut généralisé en mesurant les potentiels corticaux lents, où des groupes de neurones déchargent environ toutes les dix secondes. En électroencéphalographie, un potentiel cortical lent se traduit par des signaux de fréquences inférieures ou égales à 0,1 hertz (0,1 cycle par seconde). Nous avons observé

que le signal obtenu en IRMf fluctue aussi dans la gamme de fréquences des potentiels corticaux lents, ce qui nous a fait penser que la même activité peut être détectée indifféremment par ces deux méthodes.

C'est alors que l'on a commencé à examiner la fonction des potentiels corticaux lents en les comparant à d'autres signaux électriques neuronaux. Les travaux de Berger et d'autres avaient montré, grâce à l'électroencéphalographie, que la signalisation cérébrale est constituée d'un large spectre de fréquences, allant des potentiels corticaux lents à des potentiels corticaux correspondant à plus de 100 cycles par seconde (100 hertz). Chacune de ces gammes de fréquences correspondrait à une fonction biologique spécifique. Il nous reste à comprendre – et la difficulté est notable – comment ces signaux de différentes fréquences interagissent.

Les potentiels corticaux lents ont un rôle important. Diverses équipes, dont celle de Matias Palva, de l'Université d'Helsinki, ont montré que l'activité électrique des potentiels corticaux lents et l'activité des fréquences supérieures à celle de ces potentiels se synchronisent. Leurs intensités maximales sont décalées dans le temps d'un déphasage constant.

Il est tentant de comparer l'activité cérébrale à celle d'un orchestre symphonique, où la multitude des sons produits par tous les instruments jouant sur le même rythme se combinent en une mélodie. Les potentiels corticaux lents joueraient le rôle du chef d'orchestre. Ils coordonnent l'accès de chaque système cérébral aux souvenirs et aux informations nécessaires à la survie, au sein d'un environnement complexe qui change sans cesse. Les potentiels corticaux lents garantissent que les informations sont traitées de façon coordonnée et au bon moment.

Mais le cerveau est plus complexe qu'un orchestre symphonique. Chaque système cérébral spécialisé – l'un contrôle l'activité visuelle, un autre active les muscles, etc. – présente sa propre configuration de potentiels corticaux lents. Le chaos est évité parce que tous ces systèmes ne sont pas équivalents. L'activité électrique de certaines régions cérébrales prend l'avantage sur d'autres. Le réseau du mode par défaut est au sommet de cette hiérarchie. Il agit comme un super-chef d'orchestre : il empêche que les signaux d'un système n'interfèrent avec ceux d'un autre système. Cette organisation n'est pas surprenante quand on sait que les systèmes cérébraux sont interdépendants.

L'activité intrinsèque du cerveau doit parfois s'éteindre pour que les informations sensorielles nouvelles ou inattendues (par exemple, quand vous vous souvenez soudain que vous deviez faire une course urgente avant de rentrer chez vous) issues de l'environnement soient traitées. L'activité interne – les potentiels corticaux lents – augmente dès que la vigilance décroît. Le cerveau gère en permanence l'équilibre entre les réponses planifiées et les nécessités du moment.

Les fluctuations cycliques du réseau du mode par défaut pourraient nous éclairer sur certains mystères du fonctionnement cérébral. La nature de l'attention, un composant majeur de la conscience, a ainsi été précisée. En 2008, une équipe internationale a montré qu'en observant le

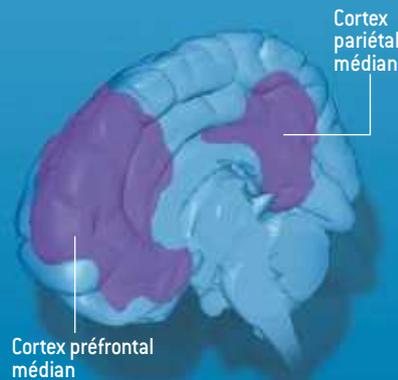
LE RÉSEAU DU MODE PAR DÉFAUT

Un ensemble de régions cérébrales qui coopèrent forme le réseau du mode par défaut. Il semble être responsable de l'essentiel de l'activité du cerveau quand il n'est pas focalisé sur une tâche particulière et jouerait un rôle essentiel dans le fonctionnement mental.

Centre de commande

Le réseau du mode par défaut implique plusieurs aires cérébrales éloignées les unes des autres.

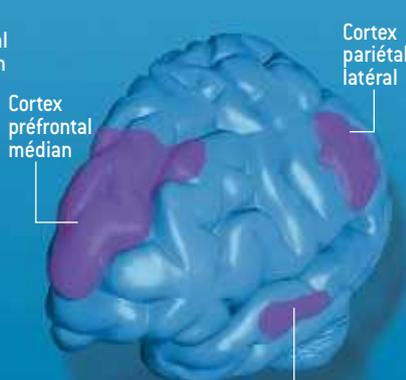
Hémisphère droit interne



Cortex préfrontal médian

■ Réseau du mode par défaut

Hémisphère gauche externe



Cortex temporal latéral

Un chef d'orchestre du soi

Le réseau du mode par défaut jouerait le rôle d'un chef d'orchestre, émettant des signaux temporels qui coordonnent l'activité de différentes aires cérébrales. Ces indices – entre le cortex visuel – et le cortex auditif, par exemple, garantissent probablement que toutes les aires cérébrales sont prêtes à traiter de façon coordonnée les différentes composantes d'un même stimulus pour lui donner sa cohérence.



Eduy/Rishi/EPN/Corbis

Jean-François Pothévin

Les équipes françaises, notamment celle dirigée par Bernard Mazoyer, du groupe d'imagerie neuro-fonctionnelle de l'Université de Caen, participent activement aux recherches sur le rôle du réseau du mode par défaut.

En 2001, B. Mazoyer et ses collègues ont effectué une méta-analyse de neuf expériences ayant utilisé la tomographie par émission de positons (TEP), auxquelles ils avaient contribué à la fin des années 1990. Leur équipe a été l'une des premières au monde à avoir identifié les régions cérébrales dont l'activité est plus importante dans un état de repos conscient que lors de l'exécution d'une tâche orientée vers un but (par exemple le calcul mental, la lecture, etc.).

En 2010, la même équipe a caractérisé le contenu mental de l'état dit de repos conscient chez 180 sujets placés dans un scanner.

Au cours de cette expérience qui durait huit minutes, on leur

demandait de garder les yeux fermés, de ne pas bouger, de rester éveillé et de laisser leur esprit vagabonder, tandis qu'on enregistrerait leur activité cérébrale par IRMf. Dans les dix minutes qui suivaient, les sujets devaient répondre à un questionnaire composé de 62 questions organisées en cinq thématiques (par exemple, images visuelles mentales, conscience du corps, etc.) pour préciser le contenu de leur pensée libre.

Durant l'état de repos conscient, chacun a un mode dominant de pensée, constitué pour certains d'images visuelles (chez 35 pour cent des sujets), pour d'autres de langage verbal (chez 17 pour cent), de représentations corporelles (chez 7 pour cent) ou musicales (chez 6 pour cent). Par ailleurs, la plupart des sujets rapportaient le souvenir d'événements passés (chez 82 pour cent) ou de pensées prospectives (chez 79 pour cent).

Une avancée importante (qui éclaire les résultats du groupe de

B. Mazoyer) a été réalisée par l'équipe de Randy Buckner à l'Université Harvard. Elle a montré que le réseau du mode par défaut est constitué de composants multiples organisés en sous-systèmes : le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal médian s'activent spécifiquement lorsqu'une personne prend une décision qui l'engage personnellement.

Par ailleurs, des régions du lobe temporal médian s'activent lors d'une prise de décision impliquant la construction d'une représentation mentale à partir d'éléments stockés en mémoire. Ces aires cérébrales du réseau du mode par défaut s'activent simultanément lorsque la personne envisage son avenir.

La fonction du réseau du mode par défaut est probablement d'assurer la cohérence des pensées au cours de la vie, qu'il s'agisse de se souvenir du passé ou d'imaginer l'avenir, en facilitant l'élaboration de modèles mentaux liés à des

événements personnels. Cette fonction de veille cognitive semble altérée dans la schizophrénie. Des anomalies de fonctionnement du réseau du mode par défaut ont été mises en évidence.

Mais les résultats restent pour le moment difficiles à interpréter et sont parfois contradictoires, car les symptômes de la maladie sont variables d'un sujet à l'autre. Ainsi, on envisage de faire des tests sur des malades présentant le même type de symptômes.

Dans notre laboratoire, Renaud Jardri a observé en IRMf qu'en cas de schizophrénie, l'apparition d'hallucinations déstabilise le réseau du mode par défaut. Ainsi, les symptômes se manifestent même pendant l'état de repos conscient.

Gilles Lafargue

Laboratoire de neurosciences fonctionnelles et pathologies (CNRS FRE3291), Université de Lille.

réseau du mode par défaut au moyen d'un scanner, il est possible de prévoir, jusqu'à 30 secondes à l'avance, quand il est sur le point de commettre une erreur dans un test informatique. L'erreur se produit quand le mode par défaut domine et que l'activité des aires impliquées dans la concentration focalisée diminue.

Aux portes de la conscience

Dans un avenir proche, l'énergie sombre du cerveau devrait nous apporter des indices sur la nature de la conscience. Comme le reconnaissent la plupart des neuroscientifiques, nos interactions conscientes avec le monde ne sont qu'une petite fraction de l'activité du cerveau. Ce qui se passe sous le seuil de la conscience – l'activité intrinsèque du cerveau – est essentiel pour fournir le contexte de notre expérience consciente.

L'énergie sombre du cerveau pourrait aussi nous ouvrir de nouvelles voies de recherche sur les principales maladies mentales. Il ne sera pas nécessaire de demander aux sujets d'accomplir des tâches cognitives complexes ; il suffira qu'ils res-

sent tranquilles dans le scanner, tandis que le réseau du mode par défaut et d'autres relais de l'énergie sombre s'activeront.

De telles recherches ont déjà révélé l'existence de synapses altérées dans les régions du réseau du mode par défaut de sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer, de dépression, d'autisme et même de schizophrénie. Une projection des aires cérébrales endommagées par la maladie d'Alzheimer reproduit la carte des aires qui constituent le réseau du mode par défaut. Ces configurations ne serviraient pas seulement de marqueurs biologiques, mais pourraient nous renseigner sur les causes de la maladie et nous mettre sur la voie de nouveaux traitements.

On doit à présent identifier les mécanismes cellulaires de l'activité coordonnée des systèmes cérébraux et comprendre comment le réseau du mode par défaut assure la transmission des signaux chimiques et électriques. Il nous faudra élaborer de nouvelles théories qui intégreront les données relatives aux cellules, aux circuits et aux systèmes neuronaux entiers pour décrire le mode par défaut du fonctionnement cérébral. L'énergie sombre serait-elle l'essence même de la pensée? ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

M. Fox et M. Raichle, *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, pp. 700-711, 2007.

D. Zhang et M. Raichle, *Disease and the brain's dark energy*, *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, pp. 15-18, 2010.

M. Raichle, *Two views of brain function*, *Trends in Cognitive Science*, vol. 14, pp. 180-190, 2010.

R. Jardri, *How hallucinations may parasitize the default mode network stability*, *European congress of psychiatry*, mars 2010, Munich.