

[The default mode network: cognitive role and pathological disturbances].

Katell Mevel, Blandine Grassiot, Gaël Chételat, Gilles Defer, Béatrice Desgranges, Francis Eustache

► To cite this version:

Katell Mevel, Blandine Grassiot, Gaël Chételat, Gilles Defer, Béatrice Desgranges, et al.. [The default mode network: cognitive role and pathological disturbances].. Revue Neurologique, Elsevier Masson, 2010, 166 (11), pp.859-72. 10.1016/j.neurol.2010.01.008 . inserm-00587001

HAL Id: inserm-00587001

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00587001>

Submitted on 19 Apr 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Le Réseau Cérébral par défaut : rôle cognitif et perturbations dans la
pathologie**

The *Default Mode Network*: cognitive role and pathological disturbances

Mevel Katell, MSc^a, Grassiot Blandine, PhD^a, Chételat Gaël, PhD^a, Defer Gilles, MD^{a,b} Desgranges
Béatrice, PhD^a, Eustache Francis, PhD^a.

^a *Inserm-EPHE, unité U923, laboratoire de neuropsychologie, GIP Cyceron, université de
Caen -Basse-Normandie, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen cedex, France*

^b *Département de Neurologie, CHU Côte de Nacre, Caen, France*

Correspondance et demandes de tirés à part à :

Pr Francis Eustache, Inserm – EPHE - Université de Caen/Basse-Normandie, Unité U923,

CHU Cote de Nacre 14000 Caen, France;

Tel: +33 (0)2 31 06 51 97; Fax: +33 (0)2 31 06 51 98;

E-mail: neuropsych@chu-caen.fr

Résumé:

Introduction : Grâce à l'imagerie cérébrale fonctionnelle, nos connaissances concernant le réseau par défaut ('*resting state*' ou '*default mode network*') ne cessent de s'étendre. **Etat des**

connaissances : Le réseau par défaut est composé de plusieurs régions cérébrales à présent bien identifiées qui s'activent spontanément lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis, et dont le rôle cognitif fait l'objet de nombreux travaux.

Perspectives : Cette revue dresse le tableau des connaissances anatomiques, physiologiques et phénoménologiques actuelles concernant ce réseau chez le sujet jeune, ainsi que ses modifications au cours du vieillissement normal et dans la pathologie (maladie d'Alzheimer et sclérose en plaques). **Conclusions :** Le réseau par défaut pourrait refléter diverses activités introspectives (planification et simulations mentales du futur basées sur la recollection des expériences autobiographiques passées, théorie de l'esprit) et/ou une activité attentionnelle diffuse destinée à surveiller l'environnement. Des atteintes spécifiques de ce réseau sont rapportées au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la sclérose en plaques.

Mots clé : Imagerie cérébrale, repos, désactivation, connectivité, Alzheimer, sclérose en plaques

Summary:

Introduction: A ‘resting state’ or ‘default mode network’ has been highlighted in functional neuroimaging studies as a set of brain regions showing synchronized activity at rest or in task-independent cognitive state. **State of the art:** A considerable and increasing number of studies have been conducted over the last few years so as to unravel the cognitive function(s) of this brain network. **Perspectives:** This review gives an overview of anatomical, physiological and phenomenological data regarding the default mode network. Different hypotheses have been proposed regarding the role of this network. Several studies have highlighted its involvement in autobiographical memory, prospection, self, attention, and theory of mind. The influence of the attention level and consciousness onto resting state brain network activity has also been discussed. Specific changes have been described in normal aging, Alzheimer’s disease (AD) and multiple sclerosis (MS). **Conclusions:** These studies altogether contribute to a better definition of the default mode network, in terms of implicated brain structures, subtending mechanisms, and potential cognitive roles. For instance, similarities and relationships were found between self-related brain activity and resting-state activity in regions belonging to this network, namely posterior cingulate and prefrontal areas, that may reflect introspective activity experienced, more or less consciously, when the brain is not specifically engaged in a cognitive task. As a whole, the default mode network appears as a non human-specific intrinsic functional network, active all over the life from birth until aging where it is progressively modified, and sensitive to different pathologies including AD and MS. On the other hand, many points remain to be clarified concerning this network, such as the exact part of its activity dedicated to Self-related cognitive process (introspection, imaginary mental scenario based on past autobiographical experiences) and that involved in a sentinel-like attentional process designated to react from possible environmental events. Indeed, it seems that this network is functional even in case of low level of consciousness, i.e.

during light sleep. Conversely, a loss of Self and environment perception as in coma, deep sleep or anaesthesia might modulate its connectivity along the anteroposterior axis, i.e. frontal activity disappearance associated with a parietal reinforcement of connectivity. Since studies aiming at highlighting these points are still uncommon to date, exhaustive and objective explorations are needed to better understand all these resting state processes.

Key words: Neuroimaging, resting state, deactivation, connectivity, Alzheimer, multiple sclerosis

Introduction

L'activité cérébrale au repos, plus connue sous le nom de '*default mode*' ou '*resting state network*', a fait l'objet de nombreuses investigations en imagerie cérébrale au cours de cette dernière décennie. Malgré cela, le rôle cognitif joué par ce réseau reste encore à déterminer. Dans une première partie, cette revue dressera le tableau des connaissances actuelles concernant non seulement les données physiologiques, anatomiques et méthodologiques relatives à ce réseau, mais également les hypothèses émises quant à son rôle cognitif. Dans une seconde partie, nous aborderons les perturbations fonctionnelles de ce réseau induites par le vieillissement normal et dans deux affections cérébrales (la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques).

1. Historique, physiologie et anatomie

1.1. Historique

Les méthodes d'investigation en imagerie cérébrale sont multiples et permettent d'avoir accès *in vivo* à certaines caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du cerveau. Parmi les techniques les plus utilisées, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet d'étudier l'intégrité structurale du cerveau. Plusieurs types d'images différentes peuvent être obtenus, mais ce sont les images pondérées en T1 qui fournissent le meilleur contraste entre la substance grise et la substance blanche, et pour lesquelles les utilisations en neuropsychologie sont les plus fréquentes et pertinentes. Le développement plus récent de l'IRM du tenseur de diffusion (ITD) permet d'obtenir des informations sur les connexions existant entre différentes régions cérébrales, sur la base de mesures de la diffusivité et de l'orientation des molécules d'eau le long des faisceaux de substance blanche. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) permet quant à elle de mesurer différentes variables cérébrales suivant le marqueur utilisé, tels que le métabolisme du glucose ou le débit sanguin cérébral. Les mesures

peuvent se faire quand le sujet est au repos ou dans le cadre de paradigmes d'activation et permettent dans ce cas de visualiser le cerveau en action. L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) d'activation permet de mesurer les variations du taux de désoxyhémoglobine sanguin qui se manifestent au cours d'activités cognitives et se traduisent au travers du signal BOLD (*'Blood Oxygen Level Dependant'*). La session de « repos », au cours de laquelle le sujet est simplement invité à fermer les yeux et ne rien faire, a été couramment utilisée comme référence dans les études d'activation en TEP. Selon la méthode dite soustractive, cette activité est soustraite à celle mesurée au cours d'une tâche expérimentale, afin de faire émerger les régions cérébrales uniquement engagées au cours de cette dernière. De façon inattendue, des travaux menés en imagerie d'activation ont conduit à l'observation d'un phénomène dit de « désactivation » (*'deactivation'*) par opposition aux « activations » recherchées dans ces études : le signal mesuré dans certaines régions cérébrales est moins important lors de la réalisation de la tâche expérimentale que lors du repos (Ghatan *et al.*, 1995 ; Hutchinson *et al.*, 1999). En d'autres termes, ces régions cérébrales ont tendance à se désactiver lorsque le sujet passe de l'état de repos, peu contraint par l'environnement, à la résolution de la tâche expérimentale, plus coûteuse en termes d'effort cognitif. De plus, ce phénomène de désactivation est d'autant plus important que la tâche expérimentale demande davantage de ressources attentionnelles (Gusnard & Raichle, 2001 ; Newman *et al.*, 2001 ; McKiernan *et al.*, 2003 ; Rombouts *et al.*, 2005 ; Persson *et al.*, 2007).

D'un point de vue historique, l'observation d'une activité cérébrale soutenue associée à un état de repos est bien antérieure à ces études. En effet, grâce à la toute première méthode clinique de Kety-Schmidt de mesure du flux sanguin cérébral (inhalation d'oxyde d'azote en faible concentration ; Kety et Schmidt, 1945), Sokoloff *et al.* montraient déjà en 1955 l'existence d'un maintien du métabolisme entre la résolution d'une tâche arithmétique

complexe et le repos. Puis ce fut au tour d'Ingvar (1974, 1979, 1985), avec cette même méthode, de suggérer l'existence d'une activité cérébrale intense et localisée principalement dans le cortex préfrontal lorsque notre activité cognitive n'est pas dirigée vers un but spécifique. Curieusement, il a fallu attendre les travaux menés en TEP d'activation, puis en IRM fonctionnelle *au repos* pour que l'activité cérébrale au repos devienne une thématique privilégiée de la recherche en imagerie. Ainsi, des conclusions identiques à celles obtenues avec la méthode Kety-Schmidt ont été confirmées, non seulement par les études de désactivations, mais également par les travaux consacrés à l'exploration du repos *per se*, i.e. sans référence à une tâche d'activation et basés sur la connectivité fonctionnelle. Au regard de l'homogénéité des résultats obtenus en ce sens depuis lors, il n'est pas surprenant que les méta-analyses centrées sur le sujet soient venues corroborer les résultats quant à l'existence et la constitution de ce réseau (cf. Shulman *et al.*, 1997; Gusnard et Raichle, 2001 ; Mazoyer *et al.*, 2001; Wicker *et al.*, 2003 pour revues sur les données TEP d'activation ; cf Binder *et al.*, 1999 pour revue sur les données IRMf). Enfin, plus récemment, une vague de travaux basés sur des analyses inter-modalités (anatomique et fonctionnelle) a renforcé la notion même de réseau en mettant l'accent sur la connectivité entre les différentes structures constitutives du réseau du repos. Ainsi, deux études ont mis en évidence une forte correspondance entre la connectivité fonctionnelle (synchronisation de l'activité cérébrale interrégionale mesurée en IRMf) existant entre les régions qui composent le réseau du repos et la connectivité anatomique réelle (faisceaux de substance blanche qui les relient entre elles et étudiés au moyen de l'ITD ; DeLuca *et al.*, 2006 ; Greicius *et al.*, 2009) (cf. **Figure 1**).

1.2. Physiologie et anatomie

Les travaux réalisés en IRMf au repos se sont rapidement intéressés à la nature de ce réseau cérébral. D'un point de vue physiologique, il est caractérisé par la présence de fluctuations

basse fréquence du signal allant de 0.01 à 0.1 Hz et principalement, mais pas exclusivement, détectables au niveau du cortex cérébral. Ces fluctuations interviennent dans une bande de fréquences inférieures à celles des rythmes respiratoire (de 0.1 à 0.5 Hz) et cardiaque (0.6 à 1.2 Hz) (Cordes *et al.*, 2001), et sont synchronisées dans le temps, ainsi qu'entre différentes régions cérébrales spatialement éloignées. Finalement, ces fluctuations correspondraient à un « bruit physiologique », se reflétant au travers de variations spontanées du signal BOLD (Kruger et Glover, 2001). Enfin, elles seraient majoritairement liées aux processus physiologiques nécessaires au métabolisme du glucose du cerveau au repos (Raichle et Mintun, 2006).

D'un point de vue anatomique, le réseau serait composé de plusieurs régions clés (ou '*hubs*') telles que le cortex cingulaire postérieur (GCP), le précuneus, le cortex préfrontal médian et dorsolatéral ainsi que le cortex cingulaire antérieur ventral, invariablement retrouvées quel que soit le paradigme utilisé (cf. **Figure 2a** pour illustration du réseau). Parallèlement, d'autres régions satellites telles que le cortex pariétal inférieur (Greicius *et al.*, 2003 ; McKiernan *et al.*, 2003 ; Buckner *et al.*, 2005), le lobe occipital (Fransson *et al.*, 2005 ; Christoff *et al.*, 2004 ; McKiernan *et al.*, 2003), le gyrus cingulaire médian (Laufs *et al.*, 2003), les gyri fusiforme et angulaire (McKiernan *et al.*, 2003) et le lobe temporal médian (Buckner *et al.*, 2005 ; Greicius *et al.*, 2004 ; Christoff *et al.*, 2004 ; Mantini *et al.*, 2007) ou le gyrus temporal supérieur (Gould *et al.*, 2006) sont retrouvées mais de façon moins constante. Cette variabilité dans la localisation des régions satellites doit en grande partie résulter de la nature de la tâche expérimentale utilisée lors de la comparaison avec le repos. En d'autres termes, les régions qui se désactivent au cours d'une tâche expérimentale donnée ne sont pas les mêmes que celles mises en évidence avec un paradigme différent.

2. Méthodes et concepts

2.1. Méthodologie

Il existe plusieurs façons d'envisager l'étude de l'activité cérébrale au repos. Dans certains travaux, les auteurs considèrent que les stades légers de sommeil (Fukunaga *et al.*, 2006 ; Shmueli *et al.*, 2007) ou une tâche peu coûteuse sur le plan cognitif, comme le '*finger tapping*' (DeLuca *et al.*, 2005) ou la vision passive d'un stimulus (Greicius *et al.*, 2003), peuvent être considérés comme du repos. En effet, le réseau mis en évidence grâce à ce type de paradigme n'est pas qualitativement différent de celui observé au cours d'une mesure plus classique du repos. A l'inverse, d'autres auteurs considèrent que, plus le paradigme utilisé est coûteux sur le plan attentionnel, plus l'activité au sein du réseau est faible (Greicius *et al.*, 2003). Par ailleurs, quelle que soit la technique d'imagerie choisie (TEP d'activation : Wicker *et al.*, 2003 ; D'Argembeau *et al.*, 2005 ; IRMf et enregistrement électroencéphalographique (EEG) simultané : cf. Laufs, 2008 pour revue sur ces études), on peut étudier soit l'activité effective (activations liées à la connectivité) soit les désactivations par rapport à une tâche expérimentale. Ensuite, deux méthodes d'analyse statistique des données, reposant sur des analyses de corrélations, sont employées afin d'évaluer la connectivité fonctionnelle entre différentes aires cérébrales (cf. Rogers *et al.*, 2007 pour revue). La première méthode, permettant d'explorer le réseau à l'aide d'hypothèses *a priori* sur son fonctionnement et les régions qui le composent, consiste à établir des cartes statistiques grâce à la méthode des régions d'intérêt, appelée aussi '*seeds*'. Pour cela, une région cérébrale spécifique est choisie en fonction d'*a priori* statistiques ou théoriques, et son activité moyenne au cours de la session de repos corrélée à l'activité du reste du cerveau au cours de cette même session. La seconde méthode, dite exploratoire, correspond à un ensemble de techniques multivariées telles que les Analyses en Composantes Indépendantes, qui permettent de mettre en évidence des composantes (ou cartes statistiques) représentant les régions cérébrales dont l'activité est

synchronisée dans le temps (cf. Thirion *et al.*, 2006 pour revue des méthodes exploratoires utilisées).

2.2. « Resting state » ou « default mode network »?

A ce stade de la revue, il convient de préciser la distinction entre le '*Resting State Network*' (identifié grâce aux analyses de connectivité fonctionnelle pendant le repos) et le plus vaste '*Default Mode Network*' (réseau cérébral par défaut), d'abord mis en évidence à partir des régions cérébrales qui se désactivent systématiquement lorsqu'un sujet effectue une tâche (Raichle et Mintun, 2006 ; Raichle et Snyder, 2007). En fait et plus largement, ce dernier serait le reflet de l'activité fonctionnelle intrinsèque du cerveau (Raichle et Mintun, 2006) alors que le premier représenterait un ensemble de régions appartenant au réseau par défaut dont l'activité fonctionnelle serait synchronisée temporellement et spatialement. Le réseau de repos et le réseau par défaut (RD) pourraient au final correspondre à un même réseau que, pour des raisons de commodité, nous appellerons RD dans la suite de cet article, et ce, quelle que soit la méthodologie considérée.

3. Rôle cognitif du réseau cérébral par défaut

Il existe principalement deux hypothèses, qui pourraient sembler contradictoires, quant au rôle du RD. Selon une première hypothèse, le RD posséderait une fonction introspective (tournée vers Soi) et refléterait des activités cognitives multiples liées à ce mode de pensée. Selon la seconde hypothèse au contraire, le cerveau au repos jouerait le rôle d'une sentinelle contrôlant l'environnement afin de réagir à des événements potentiels.

3.1. RD et processus cognitifs

Les structures cérébrales qui composent le RD sont impliquées dans de multiples fonctions cognitives. Par conséquent, les activités mentales que ce réseau est susceptible de sous-tendre sont tout aussi nombreuses. En effet, outre les régions cérébrales engagées directement dans des processus liés au ‘*Self*’ ou Soi (GCP/précuneus, cortex préfrontal médian ; Kjaer *et al.*, 2002; D’Argembeau *et al.*, 2005 ; Ries *et al.*, 2006 ; Schneider *et al.*, 2008), certaines sont également connues pour être liées à d’autres processus cognitifs tels que l’attention (cortex préfrontal), la mémoire épisodique (GCP, lobe temporal interne), la mémoire sémantique (néocortex temporal) ou la théorie de l’esprit (cortex préfrontal, jonction pariéto-temporale).

3.1.1. Voyage dans le passé et le futur : Andreasen et ses collaborateurs (1995) figurent parmi les précurseurs de l’étude du repos à part entière. Dès cette époque, ces auteurs ont souligné la similitude entre les régions activées au cours du repos et celles activées au cours d’une tâche de mémoire épisodique autobiographique. Plus encore, ils ont montré, grâce à un questionnaire que, pendant le repos, les sujets étaient engagés dans une activité introspective, impliquant la recollection de souvenirs autobiographiques. Cette hypothèse a été reprise notamment par Buckner *et collaborateurs* qui suggèrent que le RD serait dédié à la construction de simulations mentales dynamiques basées sur des expériences passées, présentes mais également sur une projection dans le futur (Buckner et Carroll, 2007 ; Buckner *et al.*, 2008). Cette projection de Soi dans le futur serait le second élément clé de l’activité cérébrale du repos, la rendant indissociable de la recollection d’éléments en mémoire autobiographique pour l’élaboration de simulations mentales (Andreasen *et al.*, 1995 ; Buckner *et al.*, 2008). Ces scénarios, quand ils sont destinés à imaginer ou planifier le futur, nécessitent non seulement la récupération d’expériences passées en tant qu’éléments de base mais également une certaine capacité de projection de Soi au-delà du présent. Schacter *et al.* (2007, 2008) proposent le concept de « cerveau prospectif » (*‘prospective brain’*) pour

désigner cette faculté mentale d'utilisation des informations stockées en mémoire afin d'imaginer, planifier et prédire de potentiels événements. Ce concept est une formalisation actualisée de celui de mémoire épisodique élaboré par Tulving (voir par exemple Tulving, 2002, 2005). Le RD jouerait donc un rôle dans ces différentes activités en faisant appel aux souvenirs nécessaires à la planification, comme le suggère la similitude des patterns d'activité correspondant à ces trois types d'états mentaux, i.e. repos, rappel en mémoire autobiographique et projection dans le futur (cf Spreng *et al.*, 2009 pour revue). Enfin, l'activité du réseau serait également requise dans le cadre de l'imaginaire, i.e. imaginer des situations alternatives, ni passées, ni présentes.

3.1.2. Rapport à l'autre et théorie de l'esprit: Les méta-analyses réalisées par Schilbach *et al.* (2008) puis par Spreng *et al.* (2009) suggèrent que l'activité cérébrale du sujet au repos serait intimement liée aux facultés naturelles de l'Homme à être un Être social. Cette hypothèse, basée sur la grande similitude existant entre les réseaux cérébraux impliqués dans les phénomènes de cognition sociale, notamment de théorie de l'esprit (ou attribution d'états mentaux à autrui) et le RD, propose que celui-ci puisse être le reflet de cette prédisposition génétique à la cognition sociale. Nous reviendrons sur cette facette de l'hérédité phylogénétique dans les sections suivantes.

3.1.3 Rêveries diurnes: Mason *et al.* (2007) explorent l'implication du RD dans le '*mind wandering*' (le fait de se perdre dans ses pensées) et les '*task unrelated thoughts*' (les pensées non liées à la tâche). Pour cela, les sujets sont entraînés de telle sorte qu'ils puissent donner libre court à leurs pensées tout en effectuant une tâche de mémoire de travail. Les patterns d'activation sont corrélés avec les scores obtenus à une échelle de fréquence de rêveries ('*daydream frequency scale*') visant à déterminer la propension naturelle des sujets à se perdre dans leurs pensées. Les auteurs montrent, d'une part, que le RD semble émerger lorsque les sujets effectuent une tâche pour laquelle ils sont entraînés par rapport à une tâche

nouvelle. D'autre part, l'activité de certaines régions du RD (GCP, précuneus) est corrélée positivement avec la fréquence des rêveries diurnes. Par extension, ces résultats confèrent une nature non volontaire à l'activité cérébrale au repos puisqu'une partie du RD est liée aux phénomènes de pensées spontanées, telles que les rêveries.

3.2. L'hypothèse de la Sentinelle

Selon certains auteurs, le cerveau au repos aurait un rôle de sentinelle, contrôlant l'environnement de façon globale afin de réagir à des événements potentiels (Ghatan *et al.*, 1995 ; Shulman *et al.*, 1997 ; Buckner *et al.*, 2008). De nombreux arguments expérimentaux viennent étayer cette théorie, comme par exemple la corrélation existant entre l'activité au sein du RD et les performances obtenues à une tâche de détection de cibles intervenant de façon aléatoire dans l'environnement. Cette corrélation disparaît lorsque les sujets sont amenés à détecter des cibles apparaissant toujours au même endroit (attention focalisée ; cf. Buckner *et al.*, 2008 pour revue de ces travaux expérimentaux). Comme évoqué précédemment, l'hypothèse de la sentinelle suppose donc le maintien d'une attention diffuse de surveillance de l'environnement.

4. RD, éveil et niveaux de conscience

Plusieurs études ont porté sur l'activité cérébrale qui caractérise divers niveaux d'éveil, comme les premiers stades du sommeil (Fukunaga *et al.*, 2006 ; Shmueli *et al.*, 2007 ; Boly *et al.*, 2008 ; Horovitz *et al.*, 2008) ou une légère sédation (Greicius *et al.*, 2008). Ces derniers sont alors considérés comme du repos « classique » puisque caractérisés par la présence persistante de pensées introspectives, même ténues, avec présence de fluctuations spontanées du signal dans les régions du RD. A l'inverse, au cours du sommeil profond, l'éveil, les pensées introspectives ainsi que la perception de l'environnement sont annihilés. Cet état

induirait une modification qualitative de l'activité du RD dans le sens d'une diminution importante de la connectivité du GCP avec les aires frontales et un renforcement de celle-ci entre les aires pariétales (Horovitz *et al.*, 2009). Ce point de vue a ouvert la voie à d'autres explorations innovantes du signal BOLD telles que l'étude des phénomènes neurophysiologiques induits par l'anesthésie (Vincent *et al.*, 2007 ; Martuzzi *et al.*, 2010). Si, comme pour les premiers stades de sommeil, les fluctuations basse fréquence sont retrouvées dans l'ensemble du RD pendant une anesthésie légère (Vincent *et al.*, 2007 ; Martuzzi *et al.*, 2010), celles-ci sont qualitativement perturbées lorsque le degré d'anesthésie devient plus important (Vincent *et al.*, 2007). Malgré cela, les opinions divergent quant au niveau de conscience associé à l'activité du RD. Ainsi, les pensées spontanées qui apparaissent au cours d'une épreuve d'attention soutenue impliquent des substrats cérébraux différents en fonction de degré de conscience associé, i.e. le cortex préfrontal dorsolatéral gauche lorsque les pensées sont conscientes et le lobe temporal antérieur/moyen droit lorsqu'elles sont inconscientes (Smith *et al.*, 2006). Or, seule la première région appartient au RD, suggérant que l'activité de ce réseau reflèterait préférentiellement des processus conscients. Dans cette optique d'exploration des niveaux de conscience associés au repos, l'étude de patients comateux se révèle être une source d'informations prometteuse.

A l'inverse du sommeil profond ou de l'anesthésie générale qui induisent une perte de conscience de Soi et de l'environnement indissociable d'une perte de l'éveil, l'état végétatif est associé à un niveau minimal d'éveil. Ainsi, un patient en état végétatif reste capable de réactions automatiques telles que sourire ou bouger les yeux et ce indépendamment de la présence de stimuli environnementaux. Si l'activité du RD est préférentiellement liée à des phénomènes conscients, une disparition de la connectivité au sein du réseau devrait être rapportée chez les patients, indépendamment du niveau d'éveil qui les caractérise. De façon surprenante, une diminution de la connectivité au sein du RD et non pas la disparition de tout

ou partie de son activité est rapportée chez un patient plongé dans un état végétatif (Boly *et al.*, 2009). Bien qu'il s'agisse d'une étude de cas et que ces résultats soient à considérer avec précaution, ils nous enseignent que les liens existant entre le RD et les phénomènes de conscience et/ou d'éveil pourraient être bien plus complexes qu'une simple question de « niveau ». Il semblerait qu'une profonde perte de conscience soit nécessaire mais pas suffisante à une perturbation qualitative du RD, tandis qu'une disparition de l'éveil suffirait à elle seule à diminuer de façon massive l'activité au sein du réseau.

5. Ontogénèse et phylogénèse du RD

Les régions cérébrales classiquement retrouvées au repos chez l'adulte jeune sont également désactivées chez des enfants de 7 à 9 ans mais avec une connectivité antéropostérieure fragmentée, i.e. les corrélations entre les décours temporels des régions cérébrales antérieures et postérieures du RD sont plus faibles chez les enfants que chez les adultes (Fair *et al.*, 2008). En revanche, la connectivité entre les homologues hémisphériques est aussi bien établie chez les enfants que chez les adultes, et ceci dès le plus jeune âge (nouveau-nés endormis et âgés entre 39 et 42 semaines de gestation ; Fransson *et al.*, 2007). Par ailleurs, des travaux réalisés chez le singe légèrement anesthésié soulignent l'existence du RD, perceptible au travers des cartes de corrélations entre le précuneus / GCP et le reste du cerveau qui sont similaires à celles obtenues chez l'Homme également sous anesthésie (Vincent *et al.*, 2007). Parallèlement, Rilling *et al.* (2007) soulignent la présence d'une activité métabolique au repos plus importante dans le cortex préfrontal ventromédian de chimpanzés anesthésiés, en comparaison à des sujets humains. La présence d'une hyperactivité dans les régions préfrontales médianes, connues pour leur implication dans les processus de Self, conduit les auteurs à proposer une hypothèse selon laquelle le chimpanzé serait tout aussi apte à avoir une activité mentale dirigée vers Soi, que l'Homme. En l'absence de preuves concrètes d'une telle

aptitude et bien qu'ils aient été obtenus sous anesthésie, ces résultats suggèrent que les fluctuations basse fréquence pourraient refléter une propriété intrinsèque de l'organisation fonctionnelle du cerveau, pouvant même dépasser de loin la conscience du monde et de Soi.

Le rôle du RD semble donc aller bien au delà du seul maintien de l'activité fonctionnelle intrinsèque du cerveau. Tout d'abord, le RD est le témoin d'une organisation cérébrale complexe, se mettant en place bien avant que les processus cognitifs de conscience de Soi n'apparaissent. Son activité ne serait pas dirigée de façon volontaire mais serait associée à un niveau de conscience assez faible, voire nul, comme c'est le cas au cours des premiers stades de sommeil, d'une sédation légère ou de l'état végétatif. Finalement, ce serait surtout le niveau d'éveil qui modulerait de façon qualitative l'activité de ce réseau, entraînant une perturbation massive de la connectivité lorsque son niveau est nul (sommeil profond, anesthésie importante). Finalement, les deux hypothèses proposées quant au rôle cognitif du RD (activité tournée vers Soi et sentinelle) ne sont peut-être pas antinomiques. Le RD nous permettrait de nous laisser aller à des pensées introspectives basées sur des simulations mentales, tout en gardant un niveau d'attention diffuse suffisant pour interagir avec l'environnement en cas de nécessité. Seuls le sommeil profond ou l'anesthésie provoqueraient une rupture de cet équilibre. Cependant, et en dépit du caractère innovant de certains d'entre eux, les travaux restent à ce jour insuffisants et toutes ces hypothèses relatives au rôle cognitif du RD sont encore à explorer.

6. L'activité cérébrale au repos au cours du vieillissement

Le RD, tout comme les fonctions cognitives qu'il sous-tend, est soumis aux effets du vieillissement normal : plus les sujets sont âgés, plus l'activité au repos est perturbée, tant d'un point de vue régional (Wu *et al.*, 2007a,b) que global (Lustig *et al.*, 2003 ; Damoiseaux *et al.*, 2008 ; Esposito *et al.*, 2008). Ces modifications vont dans le sens, soit d'une diminution

(région pariétale médiane : Lustig *et al.*, 2003 ; Grady *et al.*, 2006, 2009 ; Persson *et al.*, 2007, Miller *et al.*, 2008 ; cortex préfrontal médian : Grady *et al.*, 2006, 2009), soit d'une augmentation des désactivations par rapport aux sujets jeunes (Lustig *et al.*, 2003 ; Gould *et al.*, 2006 ; Grady *et al.*, 2006). Une désactivation excessive a par exemple été retrouvée au niveau de la région cingulaire antérieure, laquelle refléterait l'effort supplémentaire des sujets âgés pour inhiber les pensées non liées à la tâche (*'task unrelated thoughts'*), ou leur difficulté à passer rapidement d'un état cognitif à un autre (*'switch'*), notamment d'un état de repos à la résolution d'une tâche cognitive (Grady *et al.*, 2006). Dans leur étude de 2009, Grady *et collaborateurs* précisent ce point en proposant que la qualité de ce switch prédit la qualité des performances cognitives à une tâche : tandis que l'intégrité du réseau fonctionnel mis en place par le recrutement des régions préfrontales médianes au cours de la tâche prédit une augmentation des performances, une diminution des désactivations comparée au repos induit une baisse des performances chez les sujets âgés. Par ailleurs, Andrews-Hanna *et al.* (2008) et Sambataro *et al.*, (2008) d'une part, Grady *et al.* (2009) d'autre part, ont rapporté une diminution des corrélations entre l'activité du cortex préfrontal médian et respectivement celle du GCP ou de l'ensemble du cerveau avec l'âge. En d'autres termes, toutes ces études soulignent une perturbation de la connectivité le long de l'axe antéro-postérieur du cerveau. De plus, dans la première étude, les mesures en IRMf et celles obtenues grâce à l'ITD co-variaient : une perturbation de la diffusion de l'eau le long des faisceaux de substance blanche liée à une altération de la myéline était corrélée à une diminution de la connectivité fonctionnelle. Par ailleurs, plus les scores cognitifs des sujets étaient faibles, plus la connectivité fonctionnelle au repos diminuait. Ces résultats suggèrent que les diminutions des performances cognitives (mémoire, vitesse de traitement de l'information et fonctions exécutives) liées à l'âge seraient en partie dues à une diminution de la connectivité

fonctionnelle antéro-postérieure, et par extension, à une altération de la connectivité anatomique sur ce même axe.

Le modèle '*Posterior Anterior Shift in Aging*' (PASA) de Davis *et al.* (2008) permet d'intégrer ces données dans un modèle théorique plus large. Au cours d'une épreuve cognitive donnée, les désactivations dans la région occipito-temporale des sujets âgés diminueraient tandis que celles présentes dans les régions frontales bilatérales se verraient augmentées, afin de libérer les ressources cognitives nécessaires à la tâche en cours et obtenir ainsi de meilleures performances. Il s'agit là d'un shift postéro-antérieur jouant un rôle compensatoire et déjà évoqué par ailleurs dans divers travaux explorant les effets du vieillissement normal (voir par exemple Hubert *et al.*, 2009). Cependant, le modèle PASA va à l'encontre de certains résultats, où les sujets présentaient une faible désactivation, voire une activation, des régions antérieures avec l'âge (Lustig *et al.*, 2003 ; Gould *et al.*, 2006; Grady *et al.*, 2006). Par conséquent, l'application de ce modèle aux résultats observés dans le vieillissement reste limitée. Enfin, d'après l'étude de Damoiseaux *et al.* (2008), les perturbations de l'activité du RD présentes chez les sujets âgés ne seraient pas entièrement explicables par l'atrophie de la substance grise dans ces mêmes régions.

7. Activité cérébrale au repos et pathologie

Quel que soit le rôle exact du RD dans son ensemble, les aires cérébrales qui le composent sont autant reconnues pour leur implication dans des processus cognitifs de haut niveau que pour leur atteinte dans certaines pathologies cérébrales. Par exemple, le GCP, qui se trouve être l'un des principaux « hubs » du RD, est également une région dont le métabolisme est perturbé de façon précoce et prédominante dans la maladie d'Alzheimer (MA) et, de façon plus générale, il existe un large chevauchement entre le RD et les régions altérées dans la MA (Eustache *et al.*, 2006 ; Buckner *et al.*, 2008 pour revues). Dans la sclérose en plaques

(SEP), l'altération des aires corticales composant le RD ne semble pouvoir être comprise qu'à partir du moment où les connexions qui relient toutes ces régions peuvent être explorées et modélisées. C'est pourquoi, de par les lésions de la substance grise ou blanche qui les caractérisent respectivement, la MA et la SEP constituent des modèles d'études du RD particulièrement pertinents. Notons, cependant, que beaucoup de travaux sur le RD concernent d'autres pathologies, notamment la schizophrénie (cf. Mannell et al. (2010) pour revue de l'ensemble de ces travaux). Nous nous limiterons toutefois à l'exposé des études traitant de la MA et de la SEP dans la suite de cette revue.

7.1. RD et maladie d'Alzheimer

7.1.1. RD et APOE4: Filippini *et al.* (2009) sont les seuls, à notre connaissance, à avoir étudié les effets de la présence d'au moins un allèle E4 du gène de l'APOE chez des sujets jeunes (20-35 ans). Ils rapportent ainsi une augmentation globale de la connectivité au sein du RD mesurée au repos chez les sujets porteurs de l'APOE4, suggérant que cet allèle entraînerait des modifications compensatoires bien des années avant l'apparition potentielle des processus neurodégénératifs. Trois études ont exploré le RD chez des sujets âgés sains porteurs de l'APOE4 comparativement à des contrôles. Persson *et al.* (2008) ont étudié les désactivations au cours d'une épreuve induisant un encodage incident en mémoire épisodique. Même si les sujets porteurs de l'APOE4 présentaient des pics de désactivations dans des régions appartenant au RD, quatre de ces régions (préfrontale médiane, temporale moyenne gauche, pariétale médiane et latérale droite) montraient une diminution significative de ces désactivations (voir également Fleisher *et al.*, 2009 ; Pihlajamäki & Sperling, 2009). De plus, les sujets dont la mémoire avait décliné dans les 5 ans de suivi montraient une désactivation moins marquée dans la région préfrontale médiane. Chez des sujets porteurs de l'APOE4 avec antécédents familiaux, des mesures de connectivité fonctionnelle (à partir du GCP) ont

montré une diminution de la connectivité avec le précuneus et le gyrus rectus bilatéral. À l'inverse, on observait une augmentation de la connectivité entre l'ensemble du RD et le gyrus temporal gauche (Fleisher *et al.*, 2009). Selon les auteurs, cette augmentation globale de la connectivité au sein de ce réseau fonctionnel temporo-fronto-pariétal pourrait témoigner de sa réorganisation suite aux effets de la présence du gène APOE4.

7.1.2. RD et MA : Comme évoqué ci-dessus, il existe une similitude entre les régions cérébrales les plus sensibles à la pathologie et celles impliquées dans le RD. Ainsi, les études IRM ont montré une atrophie précoce de l'hippocampe et les études en TEP ont souligné la diminution du métabolisme du glucose dans le GCP et le cortex temporo-pariétal (Desgranges *et al.*, 1998 ; 2004 ; **Figure 2c**). Ces résultats sont complétés par différents travaux actuels d'imagerie amyloïde (marqueur des plaques séniles) qui soulignent également l'altération du cortex préfrontal médian (Klunk *et al.*, 2004). Au sein du RD, des diminutions de la connectivité ont été rapportées essentiellement dans le GCP/précuneus (Greicius *et al.*, 2004 ; Qi *et al.*, 2010) et l'hippocampe (Greicius *et al.*, 2004 ; Supekar *et al.*, 2008 ; Qi *et al.*, 2010). Pour cette dernière structure, l'asynchronie des fluctuations de fréquence se ferait en fonction de l'évolution de la MA : l'index d'asynchronie moyen des sujets contrôles, qui reflète de façon linéaire une perturbation de la synchronisation des fluctuations basse fréquence, est inférieur à celui des patients Mild cognitive Impairment (MCI), qui lui-même est inférieur à celui des patients MA (Xu *et al.*, 2008). La connectivité entre chacune de ces régions (GCP et l'hippocampe) et le reste du cerveau semble également perturbée (Wang *et al.*, 2006 ; Supekar *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2009), voire interrompue pour les régions frontales (Allen *et al.*, 2007). Par ailleurs, une étude portant sur 5 patients MCI rapporte une altération de la connectivité intra-régionale au sein de l'hippocampe (i.e., une asynchronie des fluctuations basse fréquences ; Li *et al.*, 2002). Plus généralement, la perturbation de la région

hippocampique semble avoir des répercussions sur la connectivité efférente avec les aires pariétales médianes, ainsi que sur leur propre fonctionnement. En effet, des corrélations mises en évidence chez les sujets contrôles entre le décours temporel issu de l'hippocampe et celui issu du GCP au repos ne seraient pas retrouvées chez les patients (Sorg *et al.*, 2007). De plus, il existerait une diminution de la connectivité au sein même du GCP, en partie expliquée par l'atrophie de cette région (Bai *et al.*, 2008). Ces modifications de la connectivité fonctionnelle évoquent le tableau des régions cérébrales hypométaboliques et/ou atrophiées chez les patients MA, impliquant préférentiellement le GCP et hippocampe, et à plus forte raison, la disconnexion entre ces deux mêmes régions, qui pourrait expliquer une partie de leurs troubles de mémoire épisodique (Chételat *et al.*, 2003 ; Villain *et al.*, 2008 ; Cf **Figure 2b** pour illustration).

En plus de ces diminutions en terme de connectivité, le pattern de désactivations semble également perturbé, les patients MA présentant des désactivations d'amplitude inférieure à celles des sujets contrôles dans le GCP/précuneus (Lustig *et al.*, 2003 ; Celone *et al.*, 2006). De même, Rombouts *et al.* (2005), grâce à des tâches de mémoire de travail et de mémoire épisodique, ont montré, tant chez des patients MA que MCI, deux types de perturbations des désactivations dans le précuneus : non seulement elles étaient considérablement diminuées, mais elles étaient également retardées par rapport aux contrôles. De plus, les patients MA d'une part désactivaient moins le cortex frontal médian et d'autre part, les désactivations restaient limitées aux régions antérieures du cerveau.

Au contraire, certaines études rapportent une augmentation de la connectivité dans ou entre certaines régions, comme au sein du cortex occipital (Wang *et al.*, 2006 ; He *et al.*, 2007), des aires (pré)frontales (Supekar *et al.*, 2008 ; Zhang *et al.*, 2009 ; Qi *et al.*, 2010), pariétales latérales et temporales moyennes (Qi *et al.*, 2010) ou entre l'hippocampe gauche et le cortex

préfrontal dorsolatéral (Wang *et al.*, 2006). Des désactivations plus importantes chez les patients MA comparés aux contrôles ont également été observées dans le GCP/précuneus (Bosch *et al.*, 2009). Ces augmentations de connectivité ou de désactivations pourraient témoigner de la mise en place de mécanismes compensatoires, principalement en début de maladie.

Ainsi, Allen *et al.* (2007) émettent l'hypothèse que la connectivité hippocampique diminuerait progressivement au fur et à mesure que la maladie avance. Ceci expliquerait donc la divergence existant entre leurs résultats (annihilation de la connectivité entre l'hippocampe et les régions frontales, cf supra) et ceux de Wang et collaborateurs (augmentation de la connectivité entre l'hippocampe gauche et les régions frontales) dont la population d'étude se trouve à un stade moins avancé de la maladie. Par ailleurs, le niveau de désactivations pourrait varier selon la réserve cognitive des patients, comme le suggère l'étude de Bosch *et al.* (2009). Brièvement, cette dernière peut être définie comme la capacité à optimiser ses performances par le recrutement accru du réseau cérébral normalement impliqué dans la tâche d'une part, et d'autre part par le recrutement de réseaux cérébraux différents et/ou l'utilisation de stratégies cognitives alternatives (Kalpouzos *et al.*, 2008).

Dans le cadre du diagnostic précoce de la MA, Celone *et al.* (2006) ont montré que les patients MCI qui vont développer ultérieurement une MA ('converters') présentent une désactivation des régions pariétales médiane et latérales significativement inférieure à celle des patients MCI à faible risque de conversion. En accord avec ces résultats, Wermke *et al.* (2008) proposent que le risque de développer la MA s'accompagne d'une diminution proportionnelle de l'amplitude des désactivations au sein du RD lorsque les patients sont amenés à effectuer une activité cognitive. Autrement dit, plus les désactivations deviennent faibles dans le RD (notamment dans les aires pariétales médianes ; voir aussi Petrella *et al.*, 2007), plus le risque de développer la maladie est important. Cette diminution des

désactivations s'accompagnerait également d'une diminution d'amplitude des activations dans les régions cérébrales sollicitées par la tâche, conduisant à une modification de la « balance » entre ces deux niveaux d'activité et *a fortiori*, à une diminution des performances cognitives.

En résumé, l'altération du RD est visible même en l'absence de démence, comme c'est le cas pour les sujets sains porteurs de l'APOE4 ou les patients MCI. Elle se traduit principalement par des diminutions (parfois des augmentations) des désactivations et de la connectivité intra et inter-régions, mais pourrait également impliquer des modifications d'ordre temporel. Les principales régions concernées se concentrent dans le lobe temporal interne (hippocampe), et le cortex pariétal médian et latéral au stade précoce. Le cortex préfrontal semble également impliqué, particulièrement chez les patients ayant une MA avérée. L'apparition de l'ensemble de ces perturbations semble dépendre de la mise en place de mécanismes compensatoires, surtout aux stades précoces de la maladie.

Un point important qui reste à élucider est la grande vulnérabilité aux phénomènes pathologiques des principaux « hubs » du RD. Selon Buckner *et al.* (2009), ces hubs seraient des régions corticales qui maintiendraient chez le sujet sain un niveau d'activité disproportionné et quasi-constant de par leur rôle cognitif et l'importance des connexions qu'elles gèrent. Par conséquent, la forte activité synaptique résultante ou les événements cellulaires associés pourraient conduire à la MA (par le dépôt de protéines amyloïdes). Cette hypothèse audacieuse mérite de plus amples explorations.

7.2. RD et sclérose en plaques

Tandis que la MA semble fournir un bon modèle d'étude des altérations de l'activité des aires cérébrales au repos, la sclérose en plaques (SEP) permettrait davantage d'explorer les

perturbations des connexions entre ces régions. En effet, cette maladie inflammatoire du système nerveux central se caractérise essentiellement par des lésions de démyélinisation des fibres de substance blanche, plus ou moins importantes selon le stade de la maladie.

En faisant appel à une tâche cognitive complexe de mémoire de travail et d'attention (le '*Paced Auditory Serial Addition Test*'), Morgen *et al.* (2007) ont étudié les désactivations chez des patients SEP à un stade précoce de la maladie. Ils ont ainsi pu mettre en évidence des corrélations entre l'amplitude de ces désactivations et les scores au PASAT. Pour cela, ils ont comparé les activations au cours de la tâche, comprenant une phase de reconnaissance et d'encodage, avec celles observées au cours du repos. Ils ont montré que l'amplitude des désactivations, localisées au niveau du cortex cingulaire antérieur gauche et du cortex préfrontal médian et retrouvées pendant le maintien puis la reconnaissance de l'information, était corrélée positivement aux scores au test. Ainsi, puisque l'amplitude de la désactivation dépendrait de la complexité de la tâche (Rombouts *et al.*, 2005), les auteurs proposent que ce résultat reflète les difficultés attentionnelles des patients au cours de la réalisation de la tâche, c'est-à-dire les difficultés à désengager certaines régions recrutées pendant le repos. La corrélation obtenue pourrait alors s'expliquer de la manière suivante : les patients ayant les meilleures performances au test sont ceux qui désactivent le plus et qui parviennent ainsi à désengager les structures cérébrales mises en jeu pendant le repos (cortex cingulaire antérieur et préfrontal) afin de libérer des ressources attentionnelles pour la réalisation de la tâche. De plus, l'atrophie globale de substance grise chez ces patients est inversement corrélée aux désactivations dans le cortex cingulaire antérieur. Cette étude de Morgen *et al.* démontre par conséquent que des modifications des désactivations, partiellement liées à une perte de substance grise, peuvent apparaître aux stades précoces de la maladie.

Contrairement aux travaux de Morgen *et al.*, la majorité des études dans la SEP n'utilisent pas de tâches requérant une activité cognitive soutenue, comme c'est le cas dans la MA. Motivées

par les fréquents déficits moteurs caractérisant les patients atteints de SEP, les études ont plutôt fait appel à des tâches motrices simples et analysé la connectivité au cours de la réalisation de ces épreuves au même titre qu'une session de repos. Ils ont alors mis en évidence un réseau de régions connectées entre elles essentiellement composé des régions motrices primaires et/ou supplémentaires. En utilisant une tâche motrice simple, Manson *et al.*, (2008) ont montré que les patients présentaient une désactivation moins importante par rapport aux contrôles autour du sillon pré et post-central ipsilatéral au mouvement. Selon les auteurs, ce phénomène résulterait d'une inhibition transcallosale, de sorte que l'augmentation de l'activation souvent rapportée dans l'aire motrice ipsilatérale pendant le mouvement pourrait provenir d'une modification de l'activité de cette région au sein du RD et non des modifications de l'activité au cours de la réalisation de la tâche. D'autre part, plusieurs études rapportent que l'activité cérébrale des patients SEP au cours d'une tâche motrice simple serait caractérisée par des perturbations de la connectivité fonctionnelle se traduisant, dans la majorité des cas, par des diminutions. Par exemple, Lowe *et al.* (2002) ont rapporté une connectivité amoindrie entre les deux aires motrices primaires homologues, ainsi qu'une corrélation négative entre cette mesure et la diffusivité des fibres motrices du corps calleux (ITD ; Lowe *et al.*, 2008), mettant en évidence par la même occasion une relation directe entre les connectivités fonctionnelle et anatomique (faisceaux de substance blanche). D'autres travaux ont également retrouvé une diminution de la connectivité entre l'aire motrice primaire et de nombreuses régions impliquées dans les processus moteurs (DeLuca *et al.*, 2005). Au cours d'une épreuve d'écriture simple (main droite), Saini *et al.* (2004) ont constaté, d'une part, que l'aire motrice primaire gauche présentait, chez les patients, une diminution de connectivité avec le cervelet droit, et d'autre part que les patients présentaient une connectivité importante, qui est absente chez les sujets sains, entre l'aire prémotrice gauche et le cervelet gauche dans la région qui correspond au point d'entrée du faisceau cortico-ponto-

cérébelleux. Ces travaux soulignent d'autre part l'existence d'une modification de la connectivité néocortico-cérébelleuse au cours de la maladie. Ainsi, les phénomènes adaptatifs mis en jeu dans la pathologie modifieraient non seulement l'activité de régions motrices spécifiques mais aussi les interactions entre ces régions. Par ailleurs, il est important de préciser que la durée de maladie des patients de cette étude est faible (3 ans), ce qui suppose que ces modifications surviennent précocement. L'exploration de ces mêmes phénomènes dans un groupe de patients avec une durée de maladie plus élevée (8 ans en moyenne) révèle une augmentation de la connectivité entre l'aire primaire droite et le cervelet droit mais aussi entre l'aire motrice supplémentaire gauche et l'aire motrice primaire ipsilatérale pour les patients par rapport aux contrôles (cf **Figure 3** ; Rocca *et al.*, 2007) au cours d'une tâche motrice. De plus, l'ITD utilisée de façon complémentaire dans cette dernière étude montre une corrélation entre la connectivité fonctionnelle entre l'aire sensorimotrice primaire droite et le cervelet droit, et la fraction d'anisotropie du faisceau dentato-rubro-thalamique, venant ainsi renforcer l'hypothèse de correspondance entre anatomie et connectivité fonctionnelle. Parallèlement, la mesure de connectivité entre l'aire motrice supplémentaire gauche et l'aire sensorimotrice primaire gauche est associée à la charge lésionnelle au niveau du faisceau corticospinal. Cette étude laisse donc supposer que les modifications d'activité observées chez les patients atteints de SEP pourraient provenir de la modification des interactions entre les régions motrices, elles-mêmes dépendantes des lésions de la substance blanche.

Selon Rocca *et al.* (2007), les connexions entre les régions activées pendant le repos pourraient être modifiées par l'intégrité des faisceaux de substance blanche tandis que pour Morgen *et al* (2007), l'atrophie corticale influencerait non pas les connexions mais l'intensité de l'activation d'une région donnée. Ainsi, l'existence d'une atrophie de la substance grise chez les patients SEP limiterait la capacité de désactivation au cours de la réalisation d'une tâche. Ceci aurait pour conséquence de réduire l'efficacité des processus neuronaux requis en

perturbant la modulation de l'activité des réseaux cérébraux. D'un autre côté, l'altération de la substance blanche aurait pour conséquence une modification des connexions entre les régions mises en jeu pendant le repos (Rocca *et al.*, 2007).

En conclusion, ces études IRMf du repos encore rares dans la SEP permettent à la fois d'améliorer nos connaissances sur les liens existant entre connectivités anatomique et fonctionnelle, et de mieux comprendre les nombreuses conséquences que peuvent avoir les altérations cérébrales survenant au cours de la maladie. Malgré une diminution de la connectivité inter-régionale au cours du repos, il semble qu'il y ait des mécanismes d'adaptation qui soient mis en place, même au cours de tâches simples et ce dès les premiers stades de la pathologie. Ces modifications pourraient même être à l'origine des perturbations observées en activation dans de nombreuses études en IRMf. Cependant, de nouvelles investigations sont encore nécessaires, notamment pour déterminer si ces mécanismes varient selon la forme de la maladie, à savoir rémittente ou progressive.

Conclusion générale :

Les travaux de ces dix dernières années ont permis de mieux cerner les phénomènes qui se manifestent lorsque notre cerveau est au repos. Leur nature physiologique (les fluctuations basse fréquence), l'organisation en réseau de cette activité, ainsi que les liens entretenus entre la connectivité fonctionnelle et la connectivité réelle (faisceaux de substance blanche reliant les aires corticales du réseau) sont désormais bien connus. Sur ce dernier point, les modèles d'études fournis par la pathologie se sont révélés très précieux. Outre le fait qu'ils permettent de comprendre en quoi l'activité cérébrale au repos est sensible aux effets de la pathologie, ils nous aident à mieux connaître l'organisation fonctionnelle intrinsèque du cerveau. Néanmoins, de nombreux points restent à éclaircir ou à explorer, tel que la nature cognitive

multi-composite du RD ou encore la raison de son atteinte au cours du vieillissement normal et pathologique. Tous ces points méritent davantage d'investigations, que sauront nous offrir dans les années à venir les progrès constants en neuroimagerie.

Conflit d'intérêt : aucun

Bibliographie

- Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1482-1487.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, et al. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1576-1585.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2008; 56:924-935.
- Bai F, Zhang Z, Yu H, Shi Y, Yuan Y, Zhu W et al. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neurosci Lett* 2008; 438: 111-115.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci* 1999; 11:80-95.
- Boly M, Phillips C, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Schabus M, Dang-Vu TT et al. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann NY Acad Sci* 2008; 1129: 119-129.
- Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Schnakers C, Ledoux D, et al. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:2393-2400.
- Bosch B, Bartres-Faz D, Rami L, Renaza-Urquijo EM, Fernandez-Espejo D, Junque C et al. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2010; 46:451-61.
- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005; 25: 7709-7717.
- Buckner RL, Carroll DC. Self-projection and the brain. *Trends Cognit Sci* 2007; 11:49–57.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1124:1-38.
- Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2009; 29: 1860-1873.

- Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci* 2006; 26 :10222-10231.
- Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Berkouk K, Landeau B, et al. Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain* 2003; 126: 1955-1967.
- Christoff K, Ream JM, Gabrieli JD. Neural basis of spontaneous thought processes. *Cortex* 2004; 40:623-630.
- Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1326-1333.
- D'Argembeau A, Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Del Fiore G, Degueldre C, et al. Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 2005; 25: 616-624.
- Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam C J, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb.Cortex* 2008; 18: 1856-1864.
- Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Qué PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex* 2008; 18:1201-1209.
- De Luca M, Smith S, De Stefano N, Federico A, Matthews P.M. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res* 2005; 167: 587-94.
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 2006; 29: 1359-67.
- Desgranges B, Baron JC, De LaSayette V, Petit-Taboue MC, Benali K, Landeau B, et al. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121: 611-631.
- Desgranges B, Chételat G, Eustache F. [Brain substrates of episodic memory disorders in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160: S44-S54.
- Esposito F, Aragri A, Pesaresi I, Cirillo S, Tedeschi G, Marciano E, et al. Independent component model of the default-mode brain function: combining individual-level and population-level analyses in resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 905-913.
- Eustache F, Giffard B, Rauchs G, Chételat G, Piolino P, Desgranges B. [Alzheimer's disease and human memory]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162: 929-939.

- Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Barch DM., et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4028-4032.
- Fleisher AS, Sherzai A, Taylor C, Langbaum JB, Chen K, Buxton RB. Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups. *Neuroimage* 2009; 47:1678-90.
- Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:7209-7214.
- Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 2005; 26:15-29.
- Fransson P, Skiold B, Horsch S, Nordell A, Blennow M, Lagercrantz H, et al. Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104; 15531-15536.
- Fukunaga M, Horovitz SG, van Gelderen P, de Zwart JA, Jansma JM, Ikonomidou VN, et al. Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 979-992.
- Ghatan PH, Hsieh JC, Wirsén-Meurling A, Wredling R, Eriksson L, Stone-Elander S. Brain activation induced by the perceptual maze test: a PET study of cognitive performance. *Neuroimage* 1995; 2:112-124.
- Gould RL, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Howard RJ. Task-induced deactivations during successful paired associates learning: an effect of age but not Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2006; 3: 818-831.
- Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G. Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *J Cogn Neurosci*. 2006; 18:227-241.
- Grady CL, Protzner AB, Kovacevic N, Strother SC, Afshin-Pour B, Wojtowicz M, et al. A Multivariate Analysis of Age-Related Differences in Default Mode and Task-Positive Networks across Multiple Cognitive Domains. *Cereb Cortex*. 2009; 0: bhp207v1-bhp207.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:253–258
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4637-4642.
- Greicius MD, Kiviniemi V, Tervonen O, Vainionpää V, Alahuhta S, Reiss AL, et al. Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 839-847.

- Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cereb Cortex* 2009; 19: 72–8.
- Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:685-694.
- He Y, Wang L, Zang Y, Tian L, Zhang X, Li K, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroimage* 2007; 35: 488-500.
- Horovitz SG, Fukunaga M, de Zwart JA, van Gelderen P, Fulton SC, Balkin TJ, Duyn JH. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2008; 29:671-82.
- Horovitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 :11376-81.
- Hubert V, Beaunieux H, Chételat G, Platel H, Landeau B, Viader F et al. Age-related changes in the cerebral substrates of cognitive procedural learning. *Hum.Brain Mapp* 2009 ; 30 : 1374-1386.
- Hutchinson M, Schiffer W, Joseffer S, Liu A, Schlosser R, Dikshit S. Task-specific deactivation patterns in functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1999; 7:1427-1436.
- Ingvar DH. Patterns of brain activity revealed by measurements of regional cerebral blood flow. *Alfred Benzon Symposium VIII* 1974; Copenhagen.
- Ingvar DH. “Hyperfrontal” distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness: on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 12–25.
- Ingvar DH. “Memory of the future”: an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol* 1985; 4: 127–136.
- Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. Réserve cognitive et fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer. *Psy Neuro P Vieill* 2008, 6 : 97-105.
- Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentration. *Am J Physiol* 1945; 143: 53.
- Kjaer TW, Nowak M, Lou HC. Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *Neuroimage* 2002; 17:1080-1086.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP. et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55 : 306-319.

- Kruger G, Glover GH. Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2001; 46:631-637.
- Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, et al. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11053-11058.
- Laufs H. Endogenous brain oscillations and related networks detected by surface EEG-combined fMRI. *Hum Brain Mapp* 2008; 29:762-9.
- Li SJ, Li Z, Wu G, Zhang MJ, Franczak M, Antuono PG. Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology* 2002; 225:253-259.
- Lowe M J, Phillips MD, Lurito J T, Mattson D, Dziedzic M, Mathews VP. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology* 2002; 224: 184-192.
- Lowe MJ, Beall EB, Sakaie KE, Koenig KA, Stone L, Marrie RA, et al. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity. *Hum.Brain Mapp* 2008; 29: 818-827.
- Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, et al. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 14504-14509.
- Mannell MV, Franco AR, Calhoun VD, Cañive JM, Thoma RJ, Mayer AR. Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31:424-37.
- Manson SC, Wegner C, Filippi M , Barkhof F, Beckmann C, Ciccarelli O et al. Impairment of movement-associated brain deactivation in multiple sclerosis: further evidence for a functional pathology of interhemispheric neuronal inhibition. *Exp Brain Res* 2008; 187: 25-31.
- Mantini D, Perrucci MG, Del G C, Romani GL, & Corbetta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 2007; 104: 13170-5.
- Martuzzi R, Ramani R, Qiu M, Rajeevan N, Constable RT. Functional connectivity and alterations in baseline brain state in humans. *Neuroimage* 2010; 49: 823-34.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering minds: The default network and stimulus independent thought. *Science* 2007; 315: 393–395.
- Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 2001; 54: 287-298.

- McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 394-408.
- Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, et al. Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2181-2186.
- Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker C et al.. Distinct mechanisms of altered brain activation in patients with multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 37: 937-946.
- Newman SD, Twieg DB, Carpenter PA. Baseline conditions and subtractive logic in neuroimaging. *Hum Brain Mapp* 2001; 14:228-235.
- Persson J, Lustig C, Nelson JK, Reuter-Lorenz PA. Age differences in deactivation: a link to cognitive control? *J Cogn Neurosci* 2007; 19:1021-1032.
- Persson J, Lind J, Larsson A, Ingvar M, Slegers K, Van Broeckhoven C, et al. Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46:1679-1687.
- Petrella JR, Prince SE, Wang L, Hellegers C, Doraiswamy PM. Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment. *PLoS ONE* 2007; 31: e1104.
- Pihlajamäki M, Sperling RA. Functional MRI assessment of task-induced deactivation of the default mode network in Alzheimer's disease and at-risk older individuals. *Behav Neurol*. 2009;21:77-91.
- Qi Z, Wu X, Wang Z, Zhang N, Dong H, Yao L, Li K. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage* 2010; 50:48-55.
- Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29:449-476.
- Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage* 2007; 37:1083–1090.
- Ries ML, Schmitz TW, Kawahara TN, Torgerson BM, Trivedi MA, Johnson SC. Task-dependent posterior cingulate activation in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2006; 29:485-492.
- Rilling JK, Barks SK, Parr LA, Preuss TM, Faber TL, Pagnoni G, et al. A comparison of resting-state brain activity in humans and chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:17146-17151.
- Rocca MA, Pagani E, Absinta M, Valsavina P, Falini A, Scotti G et al.. Altered functional and structural connectivities in patients with MS: a 3-T study. *Neurology* 2007; 69: 2136-2145.

- Rogers BP, Morgan VL, Newton AT, Gore JC. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging* 2007; 25:1347-1357.
- Rombouts SA, Goekoop R, Stam CJ, Barkhof F, Scheltens P. Delayed rather than decreased BOLD response as a marker for early Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2005; 26:1078-1085.
- Saini S, DeStefano N, Smith S, Guidi L, Amato M, Federico A et al.. Altered cerebellar functional connectivity mediates potential adaptive plasticity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 840-846.
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., Das, S., Weinberger, D. R. et al. Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiol.Aging*, 2008.
- Schacter DL, Addis DR, Buckner, RL. Remembering the past to imagine the future: The prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:657–661.
- Schacter DL, Addis DR, Buckner RL Episodic simulation of future events: concepts, data, and applications. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124:39-60.
- Schilbach L, Eickhoff SB, Rotarska-Jagiela A, Fink GR, Vogeley K. Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the "default system" of the brain. *Conscious Cogn* 2008; 17:457-467.
- Schneider F, Bermpohl F, Heinzl A, Rotte M, Walter M, Tempelmann C, et al. The resting brain and our self: self-relatedness modulates resting state neural activity in cortical midline structures. *Neuroscience* 2008; 157: 120-131.
- Shmueli K, van Gelderen P, de Zwart JA, Horovitz SG, Fukunaga M, Jansma JM., et al. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage* 2007; 38: 306-320.
- Shulman GL, Corbetta M, Fiez JA, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. Searching for Activations That Generalize Over Tasks. *Hum Brain Mapp* 1997; 5:317-322.
- Smith R, Keramatian K, Smallwood J, Schooler J, Luus B, Christoff, K. Mind-wandering with and without awareness: An fMRI study of spontaneous thought processes. *Proceedings of the 28th Annual Meeting of the Cognitive Science Society* 2006; 804-809.
- Sokoloff L, Mangold R, Wechsler RL, Kenney C, Kety SS. The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin. Invest* 1955; 34: 1101–1108.
- Sorg C, Riedl V, Muhlau M, Calhoun VD, Eichele T, Laer L, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18760-18765.

- Spreng RN, Mar RA, Kim AS. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2009; 21:489-510.
- Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol* 2008; 4: 1-11.
- Thirion, B., Dodel, S., & Poline, J. B. (2006). Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *Neuroimage*; 29: 321-7.
- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology* 2002; 53:1-25.
- Villain N, Desgranges B, Viader F, De LaSayette V, Mezenge F, Landeau B, et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2008; 28: 6174-6181.
- Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 2007; 447: 83-86.
- Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 2006; 31: 496-504.
- Wermke M, Sorg C, Wohlschläger AM, Drzezga A. A new integrative model of cerebral activation, deactivation and default mode function in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:S12-24.
- Wicker B, Ruby P, Royet JP, Fonlupt P. A relation between rest and the self in the brain? *Brain Res Brain Res Rev* 2003 ; 43:224-230.
- Wu T, Zang Y, Wang L, Long X, Hallett M, Chen Y, et al. Aging influence on functional connectivity of the motor network in the resting state. *Neurosci Lett* 2007a; 422: 164-168.
- Wu T, Zang Y, Wang L, Long X, Li K, Chan P. Normal aging decreases regional homogeneity of the motor areas in the resting state. *Neurosci Lett* 2007b; 423:189-193.
- Xu Y, Xu G, Wu G, Antuono P, Rowe DB, Li SJ. The phase shift index for marking functional asynchrony in Alzheimer's disease patients using fMRI. *Magn Reson Imaging* 2008; 26:379-392.
- Zhang HY, Wang SJ, Xing J, Liu B, Ma ZL, Yang M, et al. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2009;197:103-8.

Figures:

Figure 1 : **(a)** Réseau issu de l'analyse de connectivité fonctionnelle au repos chez 6 sujets jeunes et comprenant le lobe temporal médian, les aires pariétales médianes et le cortex préfrontal médian; **(b)** Tractographie de fibres en tenseur de diffusion montrant la connectivité anatomique correspondante à ce réseau chez un sujet ; de Greicius *et al.* (2009)

Figure 1: **(a)** Resting-state network issued from the connectivity analysis in 6 young adults, including medial temporal lobe, medial parietal areas and medial prefrontal cortex; **(b)** Diffusion tensor imaging (tractography) data in one subject showing the corresponding anatomical network. From Greicius *et al.* (2009)

Figure 2 : Illustration en coupes axiales **(a)** du RD obtenu en IRMf au repos dans un groupe de sujets jeunes (N=31) grâce à une analyse en composantes indépendantes ; **(b)** de la connectivité du gyrus cingulaire postérieur (GCP) avec l'ensemble du cerveau chez un sujet jeune, un patient MCI et un patient Alzheimer. Nous pouvons ainsi voir la rupture antéropostérieure de la connectivité au repos, déjà présente au stade précoce de la MA. **(c)** Illustration en 3D du profil hypométabolique obtenu en TEP chez des patients MCI et MA comparés à des sujets âgés sains. La droite de l'image correspond à l'hémisphère droit.

Figure 2: Overlays on axial slices **(a)** of the Default Mode Network in 31 young adults (ACI analysis); **(b)** of the functional connectivity between the posterior cingulate cortex and the whole brain in one young adult, aMCI and AD patients. Disruption of the connectivity along the antero-posterior axis of the brain can be observed even in the early stage of AD. **(c)** 3D representation of the PET hypometabolism pattern in MCI and AD patients compared to healthy aged subjects. Right side on the image corresponds to the right hemisphere of the brain.

Figure 3 : Différences en termes de connectivité fonctionnelle du réseau moteur au cours d'une tâche motrice entre patients SEP et sujets sains. Les flèches vertes représentent les connexions équivalentes entre patients et témoins. Les flèches roses représentent les connexions qui sont plus intenses chez les patients par rapport aux témoins. SMA= supplementary motor area ; SMC = sensorimotor cortex ; D = droite; G = gauche ; inspirée de Rocca *et al.*, (2007).

Figure 3: Functional connectivity patterns of patients and controls during a motor task. Green arrows correspond to similarities between both groups. Pink arrows modelise greater connections in patients. SMA= supplementary motor area ; SMC = sensorimotor cortex ; D = right side of the brain; G = left side of the brain; inspired from Rocca *et al.*, (2007).