

ÉTUDE COMPARATIVE DES RÉSEAUX CÉRÉBRAUX EN IRM FONCTIONNELLE AU REPOS CHEZ L'HUMAIN, LE MICROCÈBE ET LA SOURIS

COMPARATIVE STUDY OF RESTING STATE NETWORKS OF THE HUMAN, THE MOUSE LEMUR AND THE MOUSE USING RESTING STATE FUNCTIONAL MRI

Par Alice FERMIGIER¹, Marc DHENAIN², Clément M. GARIN³

(Communication présentée le 27 septembre 2023, manuscrit accepté le 9 novembre 2023)

RÉSUMÉ

Les réseaux cérébraux au repos, visibles en IRM fonctionnelle, sont les reflets de l'activité intrinsèque du cerveau et donnent de précieuses informations sur la fonction cérébrale saine et pathologique. L'étude de ces réseaux dans des modèles animaux pourrait, en améliorant la compréhension des différences anatomiques et fonctionnelles existant entre les espèces de mammifères, être à la base d'avancées substantielles dans la compréhension des maladies neurologiques et des bases de la fonction cérébrale chez l'humain. Cependant, la comparaison interspécifique de ces réseaux cérébraux est ardue car les atlas cérébraux, les protocoles d'acquisition et la résolution des IRM sont trop dissemblables. Elle nécessiterait donc un cadre d'étude plus rigoureux, qui pour le moment fait défaut. En effet, de nombreuses études ont décrit des réseaux homologues dans différentes espèces mammifères, mais très peu d'études interspécifiques ont à ce jour été réalisées. Notre étude est donc la première à extraire et comparer des réseaux cérébraux au repos et leurs sous-réseaux chez l'humain, la souris et le primate microcèbe. Nous avons pu observer de nombreuses similitudes entre les réseaux extraits dans les différentes espèces, mais également de notables divergences qu'il convient d'analyser à la lumière de ce que nous savons sur les capacités cérébrales de chacune d'entre elles.

Mots-clés : IRM fonctionnelle, réseaux cérébraux, souris, homme, microcèbe

ABSTRACT

Resting state brain networks, visible in functional MRI, reflect the intrinsic activity of the brain and provide valuable information on healthy and pathological brain function. The study of these networks in animal species could help unravel the anatomical and functional differences existing between humans and animals used as pathological models in neuroscience, and thus improve the understanding of neurological diseases and the bases of human brain function. However, interspecific comparison of these networks is difficult because brain atlases, acquisition protocols and MRI resolution are often too dissimilar. It would therefore require a more rigorous study framework, which is currently lacking. Indeed, numerous studies have described homologous networks in different mammalian species, but very few interspecific studies have to date been carried out. Our study is therefore the first to extract and compare resting brain networks and their subnetworks in humans, mice and mouse lemur primates. We observed many similarities between homologous networks extracted in the three species, but also notable differences which were analyzed in the light of what we know of each species' cognitive abilities.

Keywords: functional MRI, brain networks, mouse, human, mouse lemur

1. UMR INRAE 1286 - Laboratoire NutriNeuro, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat 33800 Bordeaux.

Courriel : alice.fermigier@vet-alfort.fr. ORCID : 0000-0003-3291-4571

2. UMR CEA-CNRS 9199 - Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, MIRCen, UPSaclay, 18 Route du Panorama, 92265 Fontenay aux Roses.

Courriel : marc.dhenain@cns.fr. ORCID : 0000-0001-8804-4101

3. Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, Bron, France. Courriel : garinle@gmail.com. ORCID : 0000-0003-0712-7330



ACRONYMES

ACC : cortex cingulaire antérieur

BGN : réseau des ganglions de la base ou réseau limbique (basal ganglia network)

DL : apprentissage de dictionnaire (dictionary learning)

DMN : réseau du mode par défaut (default mode network)

dmPFC : cortex préfrontal dorso-médian

ICA : analyse en composantes indépendantes (independent component analysis)

OPN : réseau occipito-pariétal

OTN : réseau occipito-temporal

PCC : cortex cingulaire postérieur

rsfMRI : IRM fonctionnelle au repos (resting state functional MRI)

RSN : réseau cérébral visible en IRM fonctionnelle au repos (resting state network)

vIPFC : cortex préfrontal ventro-latéral

INTRODUCTION

Avec le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la fin du XX^e siècle marqua un tournant majeur dans la connaissance de la structure mais également de la fonction cérébrale. En effet, l'IRM fonctionnelle (IRMf) permet depuis 1992, d'imager l'activité de zones cérébrales précises en mesurant le changement de flux sanguin engendré (Glover 2011). Dans les années suivant sa découverte, l'IRMf fut utilisée exclusivement dans des protocoles basés sur des tâches, permettant ainsi d'étudier les substrats anatomiques de la fonction cérébrale (Bandettini *et al.* 1992).

Bharat Biswal et ses collaborateurs changèrent ce paradigme en montrant que, lorsque le sujet n'effectuait aucune tâche précise, le cerveau arborait une activité dont les fluctuations à basse fréquence (< 0,1 Hz) étaient synchronisées dans des aires fonctionnellement connectées (Biswal *et al.* 1995). La mesure de cette connectivité fonctionnelle entre aires cérébrales en IRM fonctionnelle au repos (ou *resting state fMRI*, rsfMRI) a donné lieu depuis à la définition de plusieurs réseaux (ou *resting state networks*, RSNs) regroupant des aires particulièrement connectées. L'activité de ces RSNs est responsable de la majeure partie de la consommation énergétique du cerveau (Zhang & Raichle 2010). Elle est présente en éveil et sous anesthésie (Vincent *et al.* 2007) et semblerait refléter à la fois la connectivité structurale et un historique des co-activations prolongées entre aires cérébrales. En effet, la structure de ces RSNs ressemble fortement à celle de l'activité observée pendant la réalisation de tâches (Biswal *et al.* 1995 ; Smith *et al.* 2009), et l'intensité de leur connectivité semble être modifiée par un entraînement moteur ou cognitif (Cousijn *et al.* 2014 ; Horowitz-Kraus *et al.* 2015) mais également par de nombreuses pathologies (Zhang & Raichle 2010). La plupart de ces RSNs ont été nommés à partir des fonctions connues des régions cérébrales impliquées dans ceux-ci (Laird *et al.* 2011 ; Mantini *et al.* 2013). A titre d'exemple, on retrouve un ou plusieurs réseaux visuels impliquant le cortex occipital, ou alors un réseau auditif impliquant le gyrus temporal supérieur, et d'autres RSNs que nous évoquerons plus bas.

La connectivité fonctionnelle et les RSNs sont des outils prometteurs dans l'étude de la fonction cérébrale saine et pathologique, autant chez les patients humains que chez les modèles animaux. Néanmoins, les neuropathologies humaines restent peu applicables à d'autres espèces notamment étant donné le manque de connaissances des RSNs homologues entre espèces. Cette problématique est d'autant plus accentuée par les nombreuses divergences de nomenclatures décrivant les RSNs et par le manque de reproductibilité dans la littérature. Cependant, la comparaison au sein d'une même étude des RSNs entre espèces pourrait permettre de résoudre en partie cette problématique. Nous proposons ici la définition de plusieurs RSNs homologues entre l'humain, le primate microcèbe et la souris, ces derniers étant deux modèles utilisés dans l'étude des maladies neurodégénératives. Nous discutons également des divergences observées entre les espèces à la lumière de ce que nous savons de leurs fonctions cognitives et cérébrales.



MATÉRIEL ET MÉTHODES

Acquisition

Les données souris (provenant de dix femelles C57Bl6) ont été fournies par un collaborateur (Huntenburg *et al.* 2021) et acquises sous anesthésie par injection sous-cutanée de médétomidine et bromure de pancuronium combinée à une anesthésie gazeuse (isoflurane à 0,5%), comme décrit dans Grandjean *et al.* (2014). Les images fonctionnelles ont été acquises dans une machine Bruker Biospec 94/30 (Bruker BioSpin MRI, Ettlingen, Germany) à 9,4T, grâce à une séquence d'imagerie écho-planaire à écho de gradient (GE-EPI) : temps de répétition (TR) = 1000 ms, temps d'écho (TE) = 10 ms, angle de bascule = 90°, champ de vision = 23,7×14 mm, 12 coupes d'une épaisseur de 0,5 mm, résolution = 263×233 µm, durée d'acquisition = 3,5 min).

Les données relatives aux microcèbes (douze mâles et deux femelles) ont été acquises sous anesthésie à l'isoflurane 1,25-1,5% (Garin *et al.* 2021) dans une machine Bruker BioSpec (Bruker, Ettlingen, Germany) à 11.7T, via une séquence GE-EPI (TR = 1000 ms, TE = 10,0 ms, angle de bascule = 90°, champ de vision = 30×20 mm, 23 coupes d'une épaisseur de 0,9 mm avec espacement de 0,1 mm, résolution = 312×208×1000 µm, durée d'acquisition = 7 min30s).

Les données humaines proviennent de quarante-deux participants (18 hommes et 24 femmes), à qui il a été demandé de fermer les yeux et de rester à l'état de repos, sans s'endormir. Les participants ont été imagés dans une machine Philips Achieva 3.0T via une séquence EPI 2D T2* SENSE (2D-T2*-FFE-EPI axial, SENSE = 2 ; TR = 2382 ms ; TE = 30 ms ; angle de bascule = 80° ; champ de vision = 224×224 mm ; 42 coupes d'une épaisseur de 2,8 mm sans espacement ; résolution planaire = 2,8×2,8 mm ; durée d'acquisition = 11,5 min).

Pour plus de détails concernant l'acquisition des données humaines et microcèbes voir (Fermigier (2020) et Garin *et al.* (2021).

Prétraitement des données

Le prétraitement des images de petits mammifères a été ici effectué grâce au module Python SAMMBA-MRI (SmAll MaMmals BrAin MRI) Celestine *et al.* (2020). Celui des images humaines a lui été effectué comme décrit dans Mutlu *et al.* (2017). Ce prétraitement inclut des algorithmes dont le rôle est, entre autres, d'estimer et de corriger les mouvements du sujet, de corriger le décalage temporel entre les coupes fonctionnelles et d'effectuer une normalisation spatiale (c'est-à-dire une co-inscription spatiale de toutes les images fonctionnelles dans la même référence anatomique). Pour plus de détails concernant le prétraitement voir Fermigier (2020) et Garin *et al.* (2021).

Extraction des cartes de connectivité fonctionnelle

Les premiers RSNs mis en évidence le furent par analyse de corrélation basée sur une région d'intérêt, une méthode consistant à extraire les fluctuations du signal BOLD d'une région d'intérêt puis de comparer ces données à celles du reste du cerveau afin de trouver les régions dont l'activité est synchrone avec celle de la région d'intérêt (Biswal *et al.* 1995). Les méthodes de séparation aveugles de source, développées postérieurement, présentaient l'avantage notable de ne pas nécessiter le choix préalable d'une région d'intérêt mais uniquement le nombre de réseaux qu'il lui faut extraire (Zhang *et al.* 2019). Deux de ces algorithmes, l'analyse en composantes indépendantes (ou *independent component analysis*, ICA) et l'apprentissage de dictionnaire (ou *dictionary learning*, DL) sont utilisés à l'heure actuelle afin d'extraire des RSNs (Abraham *et al.* 2014).

Dans cette étude, nous avons choisi un algorithme de DL du module Python Nilearn (Abraham *et al.* 2014). Cette méthode a été choisie car elle est plus efficace que l'ICA lorsque les composants se chevauchent (Zhang *et al.* 2019) et semble donc plus indiquée pour séparer des réseaux formés de connexions neuronales mixtes.

L'hypothèse préalable requise par les algorithmes de séparation aveugle de source est le nombre de réseaux (d) qu'il lui faudra extraire. Si d augmente, cela augmente le nombre de réseaux extraits par l'algorithme et la connectivité fonctionnelle du cerveau est ainsi décrite de manière plus détaillée ; il est généralement considéré que cela correspond à des sous-réseaux de composants obtenues avec de plus petites valeurs de d (Smith *et al.* 2009).

Dans cet article, nous avons extrait les réseaux produits à différentes valeurs de d , afin de mettre en évidence les organisations et sous-organisations de RSNs dans différentes espèces (souris, microcèbe, humain). Pour cela nous



avons développé un programme utilisant l'analyse par DL sous Python permettant d'extraire un nombre croissant de composants, de 2 à 15.

Les aires cérébrales impliquées dans ces réseaux ont ensuite été extraites en superposant les cartes statistiques produites par l'analyse en DL avec des atlas cérébraux. Nous avons choisi des atlas présentant une segmentation précise des aires corticales et sous-corticales. L'atlas de référence pour la souris et l'humain sont respectivement ceux de Dorr *et al.* (2016) de Fan *et al.* (2016). Pour l'analyse des données microcèbe, nous avons choisi l'atlas développé par l'équipe de Marc Dhenain Nadkarni *et al.* (2018). Dans cet article, uniquement les réseaux extraits de manière robuste, à travers plusieurs itérations et possédant une pertinence fonctionnelle ont été considérés comme des RSNs. Ils ont ensuite été nommés selon les aires cérébrales qu'ils impliquaient et les autres RSNs déjà décrits dans la littérature.

A titre d'exemple, nous détaillons plus bas le processus pour les réseaux visuels chez l'humain (Figure 1). Pour les réseaux suivants, nous indiquerons simplement le niveau de parcellisation d auquel ceux-ci ont été extraits.

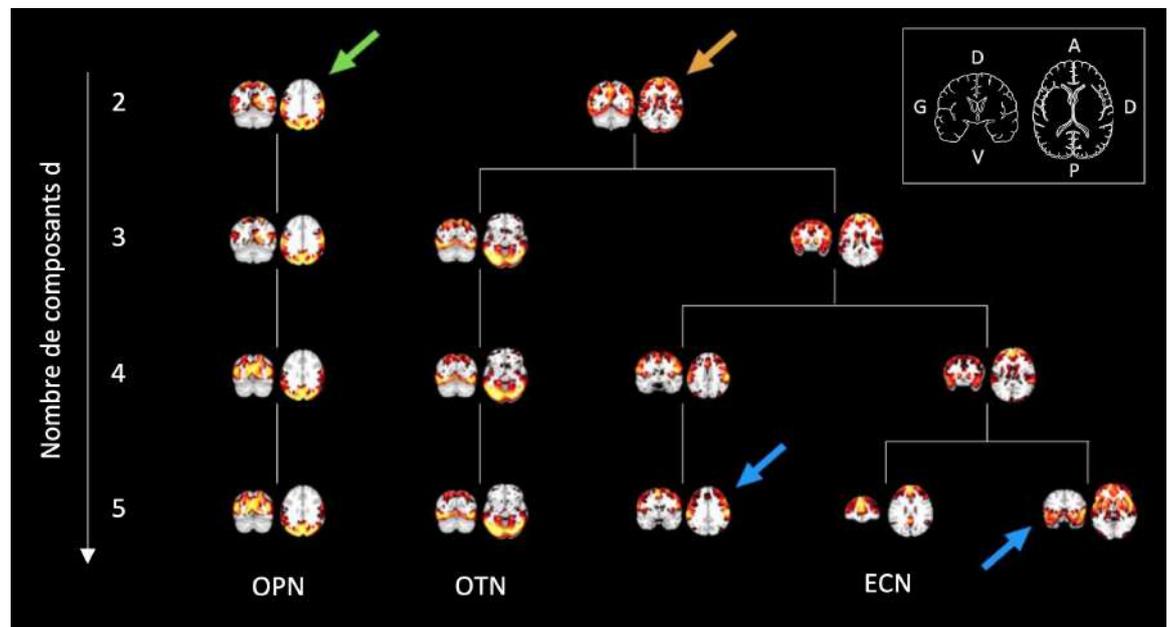


Figure 1 : Un nombre croissant de composants d a été extrait par un algorithme d'apprentissage de dictionnaire hiérarchique. Les résultats des quatre premières itérations de l'algorithme sur les données humaines sont présentés ici. Lorsque l'algorithme extrait 2 composants, un réseau incluant des aires occipitales et pariétales est isolé (le réseau occipito-pariétal (OPN)) (flèche verte). Ce réseau est non seulement conservé tel quel dans les subdivisions suivantes (jusqu'à 7) mais possède une pertinence biologique, ce qui nous a conduit à le considérer comme un resting-state network (RSN) et à le nommer OPN. A l'inverse, le second composant extrait à $d=2$ (flèche orange) comprend des aires cérébrales très distribuées, ne renvoie à aucune fonction cérébrale particulière et n'est pas décrit dans la littérature comme constituant un RSN. De plus, ces aires cérébrales sont séparées en deux réseaux distincts à $d=3$. Cela nous a conduit à ne pas considérer ce composant comme un RSN pertinent. Le même processus a été utilisé pour extraire les RSNs aux niveaux de parcellisation supérieurs (réseau occipito-temporal (OTN) à $d=3$, executive control network (ECN) à $d=5$). Les composants indiqués par les flèches bleues ne sont pas à $d=5$ considérés comme des RSNs pertinents pour les mêmes raisons que celles évoquées pour le réseau indiqué par la flèche orange à $d=2$.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

Une dizaine de RSNs ont été mis en évidence dans chaque espèce. Nous discutons ici les RSNs visuel et limbique ainsi que le DMN. Pour une description exhaustive des zones impliquées dans les RSNs mis en évidence ainsi que leurs sous-réseaux, voir Fermigier (2020).



Réseaux visuels et limbiques

Réseau visuel : connectivité plus étendue chez les primates

Comme le montre la figure 1, les réseaux visuels chez l'humain sont au nombre de deux et ont été les premiers à être mis en évidence de manière robuste au cours des itérations successives. Un réseau occipito-temporal (OTN) (Figure 2a, vert) impliquant le cortex occipital ventral, le gyrus fusiforme et le gyrus temporal inférieur a été mis en évidence à $d=3$ et un réseau occipito-pariétal (OPN) impliquant le cortex occipital dorsal, et le lobule pariétal inférieur à $d=2$ (Figure 2a, bleu). Ces réseaux correspondent aux deux voies de traitement des informations visuelles décrites par Mishkin *et al.* (1983) : une voie occipito-temporale (ou voie du « *what* ») permettant l'identification des objets et une voie occipito-pariétale (ou voie du « *where* ») permettant le placement des objets dans l'espace. À noter que des réseaux similaires furent mis en évidence précédemment en rsfMRI Laird *et al.* (2011). Chez le microcèbe, un seul RSN visuel a été extrait à $d=4$ et comprenait le cortex occipital mais également le cortex pariétal supérieur et inférieur (Figure 2b). À l'inverse, chez la souris, le RSN visuel est comme décrit dans Grandjean *et al.* (2017) circonscrit au cortex occipital (Figure 2c) et a été extrait à $d=8$.

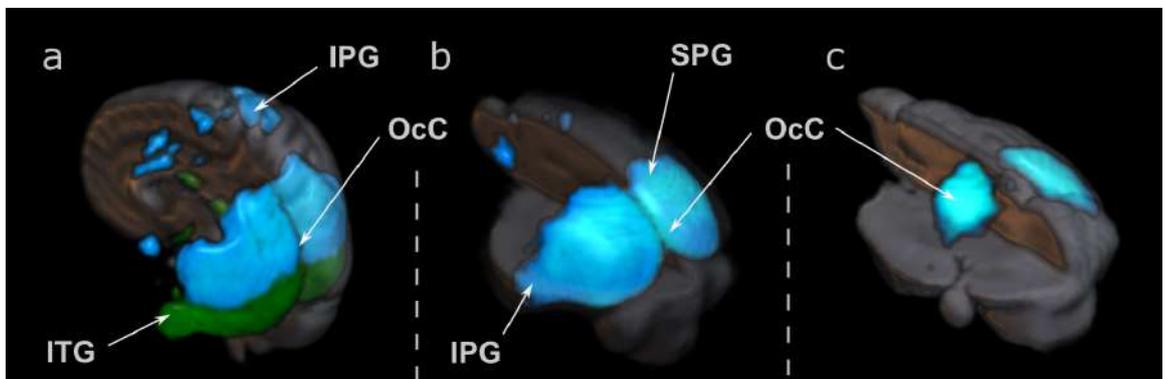


Figure 2 : RSNs visuels chez l'humain (a), le microcèbe (b) et la souris (c). IPG : Gyrus Pariétal Inférieur, OcC : Cortex Occipital, ITG : Gyrus Temporal Inférieur, SPG : Gyrus Pariétal Supérieur, IFG : Gyrus Frontal Inférieur, MTG : Gyrus Temporal Moyen, STG : Gyrus Temporal Supérieur, InsC : Cortex Insulaire

Comme suggéré dans Ardesch *et al.* (2019), cette connectivité plus étendue vers des zones associatives pourrait sous-entendre une adaptation évolutive des cerveaux primates vers le traitement multimodal de l'information pour optimiser son interprétation cognitive.

Réseau limbique : connectivité plus étendue chez l'humain

Chez l'humain, le réseau limbique (appelé plus couramment *Basal Ganglia Network* ou BGN) comprend une partie des ganglions de la base (plus précisément le striatum), l'amygdale et une partie du thalamus mais aussi le gyrus orbital, le cortex insulaire et une portion restreinte de l'hippocampe (Figure 3a). La présence de régions corticales dans ce réseau ne fut à notre connaissance jamais décrite dans la littérature et est en opposition avec bon nombre de publications Laird *et al.* (2011) ; Kim *et al.* (2013), où il est à l'inverse circonscrit à des zones sous-corticales. Cependant, ces études ont utilisé l'ICA avec $d=20$ Laird *et al.* (2011) ou $d=50$ Kim *et al.* (2013). Il se peut donc que la présence de régions corticales dans le BGN soit liée à nos valeurs de d (inférieures à 15) et que nous aurions isolé un BGN strictement sous-cortical à d supérieur. Il se peut également que le DL permette de mettre en évidence ce BGN à la fois cortical et sous-cortical, car les régions corticales impliquées sont aussi connectées à plusieurs autres réseaux, paramètre mieux supporté par le DL que par l'ICA.

Les réseaux limbiques ont été extraits respectivement à $d=11$, $d=4$ et $d=4$ pour l'humain, le microcèbe et la souris.



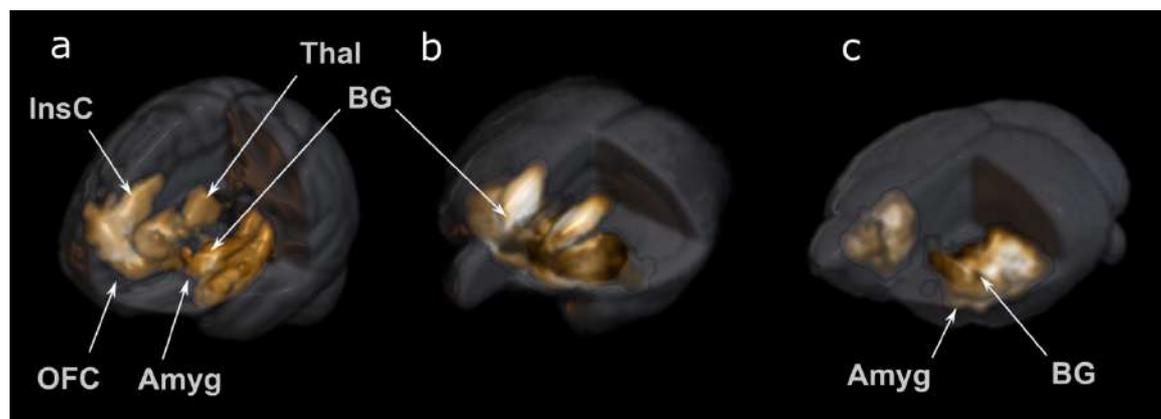


Figure 3 : réseaux limbiques chez l'humain (a), le microcèbe (b) et la souris (c). BG : Ganglions de la base, Thal : Thalamus, InsC : Cortex Insulaire, Amyg : Amygdale, OFC : Cortex orbito-frontal.

A contrario, aucune région corticale n'a été détectée dans le BGN du microcèbe (où il n'impliquait que le striatum) (Figure 3b) et de la souris (où il n'impliquait que le striatum, le pallidum et l'amygdale) (Figure 3c). Cette différence majeure d'organisation entre espèces pourrait entraîner des conséquences fonctionnelles et comportementales. En particulier, la connexion entre les ganglions de la base et le cortex orbito-frontal fut décrite comme ayant un rôle important dans l'exécution de tâches dirigées vers un but Hollerman *et al.* (2000), l'interprétation des récompenses Schultz *et al.* (2000) et le contrôle inhibiteur Aron *et al.* (2007). La présence de cette connectivité pourrait donc être cohérente avec un développement plus poussé de ces fonctions chez l'humain.

Différences interspécifiques dans les réseaux alloués aux fonctions cognitives supérieures

Réseau du mode par défaut : différents composants rostraux

Le réseau du mode par défaut (DMN) fut mis en évidence en 2001 par Marcus Raichle. Ce dernier observa en effet que certaines zones cérébrales s'activaient lorsque le sujet était au repos et se désactivaient lorsque le sujet s'engageait dans une tâche Raichle *et al.* (2001), ce qui l'amena à penser que ce réseau était responsable de l'activité cognitive se déroulant lorsque le sujet était au repos. De ce fait, sa fonction est difficile à évaluer mais certains mettent en avant son rôle dans la créativité Beaty *et al.* (2014), dans la mémoire épisodique Sestieri *et al.* (2011) et dans l'état de "vagabondage des pensées" (*mind-wandering*), où le sujet pense aux autres, à soi, se rappelle le passé ou fait des plans pour l'avenir Greicius *et al.* (2003). Ces fonctions étant considérées de niveau cognitif supérieur, la présence d'un DMN dans les espèces animales fut longtemps controversée. De nombreuses études IRMf ont cependant pu mettre en évidence la présence du DMN chez les primates et les rongeurs, en se basant sur des homologies anatomiques Vincent *et al.* (2007) ; Belcher *et al.* (2013) ; Sforazzini *et al.* (2014). Des mesures IRMf sur animal éveillé ont confirmé que les zones impliquées dans le DMN étaient désactivées lorsque les animaux s'engageaient dans une tâche Mantini *et al.* (2011) ; Li *et al.* (2015) ; Liu *et al.* (2019) ; Ferrier *et al.* (2020). Il apparaîtrait donc que le DMN existe chez toutes les espèces mammifères étudiées, pour autant de notables divergences sont à souligner. Il existe par exemple de nombreuses différences d'architecture et de connectivité entre le DMN de l'humain et celui de plusieurs espèces de primates non-humains Liu *et al.* (2019) ; Garin *et al.* (2022b).

Le DMN est constitué chez l'humain de trois zones majeures : une première comprenant le cortex cingulaire postérieur (PCC), le cortex rétrosplénial et le précunéus, une seconde constituée du cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) et une dernière constituée du cortex pariétal inférieur. Nous avons extrait un DMN putatif relativement semblable aux DMN décrits dans la littérature à $d=6$ chez l'humain et le microcèbe, et $d=4$ chez la souris. Tous impliquent caudalement la zone PCC / cortex rétrosplénial / précunéus d'une part et le cortex pariétal inférieur d'autre part. Nous avons cependant noté des différences majeures concernant les composants plus rostraux du DMN. En effet, le DMN humain comprend, en plus des régions précédemment mentionnées, le vmPFC comme cela est décrit dans plusieurs publications Raichle *et al.* (2001) ; Greicius *et al.* (2003) ; Laird *et al.* (2011) (Figure 4a), tandis que le DMN putatif ou « *fronto-parietal network* » du microcèbe présente le cortex préfrontal dorso-latéral (dlPFC) (Figure 4b), comme décrit chez le ouistiti Liu *et al.* (2019), le macaque et le microcèbe Garin *et al.*



(2021, 2022b). Il est à noter qu'un autre DMN putatif, le « *fronto-temporal network* » impliquant le cortex préfrontal médian, a aussi été décrit chez le macaque, le microcèbe et le ouistiti Garin *et al.* (2022a), et présente également des arguments forts en faveur d'une équivalence fonctionnelle avec l'humain. En effet, la désactivation de ce réseau pendant des tâches dirigées vers un but a été démontrée à l'aide de diverses tâches en IRMf chez le ouistiti (Dureux *et al.* 2023). Le DMN putatif de la souris présente quant à lui le cortex cingulaire antérieur (ACC), comme décrit ailleurs Sforazzini *et al.* (2014) ; Grandjean *et al.* (2020) mais ne comporte de manière surprenante aucune composante frontale (Fig. 4c).

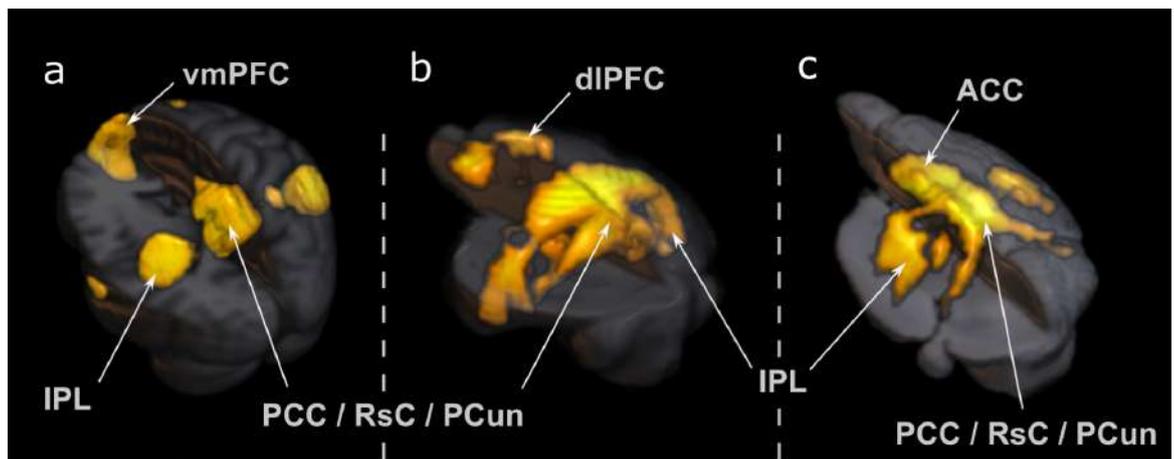


Figure 4 : Réseaux du mode par défaut extraits chez l'humain (a), le microcèbe (b) et la souris (c). vmPFC : Cortex préfrontal ventro-médian, dIPFC : Cortex préfrontal dorso-latéral, IPL : Lobule pariétal inférieur, PCC : Cortex cingulaire postérieur, RsC : Cortex rétrosplénial, PCun : Précunéus, ACC : Cortex cingulaire antérieur.

Le fait que les composants postérieurs du DMN soient aussi consistants entre les espèces, à travers les études attise la curiosité quant aux capacités de réflexion au repos des animaux.

En effet, chez l'humain, le PCC et le cortex rétrosplénial sont tous deux impliqués dans la mémoire épisodique Natu *et al.* (2019), le premier étant aussi impliqué dans la cognition dirigée vers soi-même Raichle *et al.* (2001) et le second dans la navigation spatiale chez l'humain Ino *et al.* (2007) et chez le rongeur Harker & Whishaw (2004). Ces zones seraient donc importantes pour se souvenir de scènes passées ou en imaginer de futures. Le cortex pariétal inférieur semble également être important dans la mémoire épisodique Wagner *et al.* (2005), avec une composante plus sociale. En effet, cette aire (plus connue dans ce contexte sous le terme de jonction temporo-pariétale) est connue chez l'humain pour être le berceau de la « théorie de l'esprit », permettant aux humains de comprendre les émotions des autres Samson *et al.* (2004).

L'interprétation des différences anatomiques au sein du DMN rostral est plus ardue. En effet, chez l'humain le vmPFC et le dIPFC ont des rôles presque opposés, le premier étant impliqué dans la prise de décision, la régulation émotionnelle et l'attribution de valeur Lopez-Persem *et al.* (2019) et le second dans la planification et la mémoire de travail Levy & Goldman-Rakic (2000). Cependant, le cortex préfrontal humain étant plus volumineux que chez d'autres espèces mammifères non catarrhiniens Garin *et al.* (2022a), celui-ci pourrait avoir été soumis à des pressions évolutives rendant peu fiables les comparaisons purement anatomiques.

Chez la souris, la composante antérieure ne comportait que l'ACC, une région connue chez la souris comme importante dans la reconnaissance à longterme Weible *et al.* (2012). En outre, une étude a pu mettre en évidence le fait que diminuer expérimentalement l'activité de l'ACC dorsal réduisait la connectivité au sein du DMN et induisait une baisse de l'inactivité en phase d'éveil Tu *et al.* (2021), corroborant l'appartenance de l'ACC au DMN souris.

Limitations et perspectives

Il est à noter que les divergences d'anesthésie, de matériel d'acquisition et de prétraitement pourraient potentiellement être la cause de certaines différences de connectivité fonctionnelle observées entre les espèces. Toutefois, des protocoles d'anesthésie (médétomidine / isoflurane) comme celui utilisé pour l'acquisition des données chez la



souris permettent une optimisation de la reproduction des réseaux du sujet éveillé Grandjean *et al.* (2014). L'acquisition des données humaines ne pouvant pas être réalisée sous anesthésie pour des raisons éthiques évidentes, cette limite devra à l'avenir être contournée en réalisant de nouvelles acquisitions sur sujets non-humains vigiles. De plus, les aires cérébrales impliquées dans chaque RSN ont été déterminées à l'aide d'atlas cérébraux détaillés, mais non consensuels entre espèces. Les régions cérébrales humaines ont été définies historiquement par des caractéristiques anatomiques ou histologiques, or les cerveaux du microcèbe et de la souris ne possèdent pas exactement les mêmes caractéristiques anatomiques et histologiques que le cerveau humain. Cela pose une difficulté non négligeable dans l'établissement de réseaux homologues et leur comparaison interspécifique. Une stratégie impliquant une déformation cérébrale, comme appliqué par Mantini *et al.* (2013), pourrait à l'avenir permettre de comparer les RSNs sans se soucier des atlas cérébraux.

CONCLUSION

Nous proposons ici la définition de trois réseaux homologues à l'humain, au microcèbe et à la souris : le ou les réseaux visuels, le réseau limbique et le réseau du mode par défaut (DMN). Si la comparaison anatomique des deux premiers semble corroborer un développement plus poussé chez l'humain de l'intégration sensorielle et du contrôle inhibiteur, l'interprétation des différences au sein des DMN est plus ardue. Les limites anatomiques du DMN ou de son équivalent chez le microcèbe et la souris semblent toutefois être en accord avec la littérature et un schéma évolutif commun. Ce réseau étant particulièrement touché dans plusieurs maladies neurodégénératives (en particulier la maladie d'Alzheimer), le développement d'un consensus sur le DMN des rongeurs et des primates non humains permettra de mieux utiliser l'IRMf comme outil d'étude de la physiopathologie de ces maladies.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient leurs collaborateurs pour le partage de données souris et humaines, ainsi que Nachiket Nadkarni et Salma Bouchaga pour le développement des algorithmes d'extraction des RSNs.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

COMITÉ D'ÉTHIQUE

Les méthodes de recueil des données humaines et microcèbes sont, en accord avec la directive européenne (2010/63/EU), approuvées par les comités d'éthiques locaux : comité éthique CEtEA-CEA DSVIdF (autorisation 201506051736524 VI (APAFIS#778)) pour le microcèbe, le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III (<http://clinicaltrials.gov> (number NCT01638949)) pour l'humain.

*Les méthodes de recueil des données souris ont été approuvées par l'Institutional Animal Care and Use Committee (A*STAR Biological Resource Centre, Singapore, IACUC #161134/171203).*

RÉFÉRENCES

- Abraham A, Pedregosa F, Eickenberg M, Gervais P, Mueller A, Kossaifi J, *et al.* Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Front Neuroinform.* 2014 ; 8. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00014>
- Ardesch DJ, Scholtens LH, Li L, Preuss TM, Rilling JK, van den Heuvel MP. Evolutionary expansion of connectivity between multimodal association areas in the human brain compared with chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 ; 116(14) : 7101-6.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1818512116>

- Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, Stuphorn V. Converging Evidence for a Fronto-Basal-Ganglia Network for Inhibitory Control of Action and Cognition. *Journal of Neuroscience.* 2007 ; 27(44) : 11860-4. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3644-07.2007>
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med.* 1992 ; 25(2) : 390-7. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910250220>



- Beaty RE, Benedek M, Wilkins RW, Jauk E, Fink A, Silvia PJ, *et al.* Creativity and the default network: A functional connectivity analysis of the creative brain at rest. *Neuropsychologia*. 2014 ; 64 : 92-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.019>
- Belcher AM, Yen CC, Stepp H, Gu H, Lu H, Yang Y, *et al.* Large-Scale Brain Networks in the Awake, Truly Resting Marmoset Monkey. *Journal of Neuroscience*. 2013 ; 33(42) : 16796-804. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3146-13.2013>
- Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med*. 1995 ; 34(4) : 537-41. <https://doi.org/10.1002/nrm.1910340409>
- Celestine M, Nadkarni NA, Garin CM, Bougacha S, Dhenain M. Samba-MRI: A Library for Processing SmAll-MaMmal BrAin MRI Data in Python. *Front Neuroinform*. 2020 ; 14 : 24. <https://doi.org/10.3389/fninf.2020.00024>
- Cousijn J, Zanolie K, Munsters RJM, Kleibeuker SW, Crone EA. The Relation between Resting State Connectivity and Creativity in Adolescents before and after Training. García AV, éditeur. *PLoS ONE*. 2014 ; 9(9) : e105780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105780>
- Dureux A, Zanini A, Schaeffer DJ, Johnston K, Gilbert KM, Everling S. The marmoset default-mode network identified by deactivations in task-based fMRI studies. *Animal Behavior and Cognition* ; 2023 août. <https://doi.org/10.1101/2023.08.28.555132>
- Fan L, Li H, Zhuo J, Zhang Y, Wang J, Chen L, *et al.* The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb Cortex*. 2016 ; 26(8) : 3508-26. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157>
- Fermigier A. Étude comparative des réseaux cérébraux en IRM fonctionnelle au repos chez l'humain, le microcèbe et la souris. [ENV Alfort (Bibliothèque)] : Ecole nationale vétérinaire d'Alfort ; 2020.
- Ferrier J, Tiran E, Deffieux T, Tanter M, Lenkei Z. Functional imaging evidence for task-induced deactivation and disconnection of a major default mode network hub in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 ; 117(26) : 15270-80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920475117>
- Garin CM, Garin M, Silenzi L, Jaffe R, Constantiniadis C. Multilevel atlas comparisons reveal divergent evolution of the primate brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022a ; 119(25) : e2202491119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2202491119>
- Garin CM, Hori Y, Everling S, Whitlow CT, Calabro FJ, Luna B, *et al.* An evolutionary gap in primate default mode network organization. *Cell Reports*. 2022b ; 39(2) : 110669. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110669>
- Garin CM, Nadkarni NA, Landeau B, Chételat G, Picq J-L, Bougacha S, *et al.* Resting state functional atlas and cerebral networks in mouse lemur primates at 11.7 Tesla. *NeuroImage*. 2021 ; 226 : 117589. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117589>
- Glover GH. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2011 ; 22(2) : 133-9. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
- Grandjean J, Canella C, Anckaerts C, Ayrancı G, Bougacha S, Bienert T, *et al.* Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis. *NeuroImage*. 2020 ; 205 : 116278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116278>
- Grandjean J, Schroeter A, Batata I, Rudin M. Optimization of anesthesia protocol for resting-state fMRI in mice based on differential effects of anesthetics on functional connectivity patterns. *NeuroImage*. 2014 ; 102 : 838-47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.043>
- Grandjean J, Zerbi V, Balsters JH, Wenderoth N, Rudin M. Structural Basis of Large-Scale Functional Connectivity in the Mouse. *J Neurosci*. 2017 ; 37(34) : 8092-101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0438-17.2017>
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 ; 100(1) : 253-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Harker KT, Whishaw IQ. Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus*. 2004 ; 14(2) : 224-31. <https://doi.org/10.1002/hipo.10159>
- Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. In : *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier ; 2000 [cité 2022 févr 27]. p. 193-215. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26015-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26015-9)
- Horowitz-Kraus T, Toro-Serey C, DiFrancesco M. Increased Resting-State Functional Connectivity in the Cingulo-Opercular Cognitive-Control Network after Intervention in Children with Reading Difficulties. Ward LM, éditeur. *PLoS ONE*. 2015 ; 10(7) : e0133762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133762>
- Huntenburg JM, Yeow LY, Mandino F, Grandjean J. Gradients of functional connectivity in the mouse cortex reflect neocortical evolution. *NeuroImage*. 2021 ; 225 : 117528. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117528>
- Ino T, Doi T, Hirose S, Kimura T, Ito J, Fukuyama H. Directional Disorientation Following Left Retros-



plenia Hemorrhage: a Case Report with fMRI Studies. *Cortex*. 2007 ; 43(2) : 248-54. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70479-9](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70479-9)

- Kim D, Park B, Park H. Functional connectivity - based identification of subdivisions of the basal ganglia and thalamus using multilevel independent component analysis of resting state fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2013 ; 34(6) : 1371-85. <https://doi.org/10.1002/hbm.21517>

- Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, Turner JA, Ray KL, McKay DR, *et al.* Behavioral Interpretations of Intrinsic Connectivity Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011 ; 23(12) : 4022-37. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077

- Levy R, Goldman-Rakic PS. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 2000 ; 133(1) : 23-32. <https://doi.org/10.1007/s002210000397>

- Li J, Martin S, Tricklebank MD, Schwarz AJ, Gilmour G. Task-Induced Modulation of Intrinsic Functional Connectivity Networks in the Behaving Rat. *J Neurosci*. 2015 ; 35(2) : 658-65. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3488-14.2015>

- Liu C, Yen CC-C, Szczupak D, Ye FQ, Leopold DA, Silva AC. Anatomical and functional investigation of the marmoset default mode network. *Nat Commun*. 2019 ; 10(1) : 1975. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09813-7>

- Lopez-Persem A, Verhagen L, Amiez C, Petrides M, Sallet J. The Human Ventromedial Prefrontal Cortex: Sulcal Morphology and Its Influence on Functional Organization. *J Neurosci*. 2019 ; 39(19) : 3627-39. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2060-18.2019>

- Mantini D, Corbetta M, Romani GL, Orban GA, Vanduffel W. Evolutionarily Novel Functional Networks in the Human Brain? *Journal of Neuroscience*. 2013 ; 33(8) : 3259-75. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4392-12.2013>

- Mantini D, Gerits A, Nelissen K, Durand J-B, Joly O, Simone L, *et al.* Default Mode of Brain Function in Monkeys. *Journal of Neuroscience*. 2011 ; 31(36) : 12954-62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2318-11.2011>

- Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*. 1983 ; 6 : 414-7. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)

- Mutlu J, Landeau B, Gaubert M, de La Sayette V, Desgranges B, Chételat G. Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer's disease biomarkers. *Brain*. 2017 ; 140(12) : 3317-28. <https://doi.org/10.1093/brain/awx279>

- Nadkarni NA, Bougacha S, Garin C, Dhenain M, Picq J-L. Digital templates and brain atlas dataset for the mouse lemur primate. *Data in Brief*. 2018 ; 21 : 1178-85. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.10.067>

- Natu VS, Lin J-J, Burks A, Arora A, Rugg MD, Lega B. Stimulation of the Posterior Cingulate Cortex Impairs Episodic Memory Encoding. *J Neurosci*. 2019 ; 39(36) : 7173-82. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0698-19.2019>

- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 ; 98(2) : 676-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>

- Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, Humphreys GW. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nat Neurosci*. 2004 ; 7(5) : 499-500. <https://doi.org/10.1038/nn1223>

- Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward Processing in Primate Orbitofrontal Cortex and Basal Ganglia. *Cerebral Cortex*. 2000 ; 10(3) : 272-83. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.272>

- Sestieri C, Corbetta M, Romani GL, Shulman GL. Episodic Memory Retrieval, Parietal Cortex, and the Default Mode Network: Functional and Topographic Analyses. *Journal of Neuroscience*. 2011 ; 31(12) : 4407-20. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011>

- Sforzini F, Schwarz AJ, Galbusera A, Bifone A, Gozzi A. Distributed BOLD and CBV-weighted resting-state networks in the mouse brain. *NeuroImage*. 2014 ; 87 : 403-15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.050>

- Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, *et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 ; 106(31) : 13040-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>

- Tu W, Ma Z, Ma Y, Dopfel D, Zhang N. Suppressing Anterior Cingulate Cortex Modulates Default Mode Network and Behavior in Awake Rats. *Cerebral Cortex*. 2021 ; 31(1) : 312-23. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa227>

- 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(7140) : 83-6. <https://doi.org/10.1038/nature05758>

- Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*. 2005 ; 9(9) : 445-53. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.001>

- Weible AP, Rowland DC, Monaghan CK, Wolfgang NT, Kentros CG. Neural Correlates of Long-Term Ob-



COMMUNICATION

doi.org/10.3406/bavf.2024.71070

ject Memory in the Mouse Anterior Cingulate Cortex. *Journal of Neuroscience*. 2012 ; 32(16) : 5598-608.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5265-11.2012>

• Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol*. 2010 ; 6(1) : 15-28.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.198>

• Zhang W, Lv J, Li X, Zhu D, Jiang X, Zhang S, *et al.* Experimental Comparisons of Sparse Dictionary Learning and Independent Component Analysis for Brain

Network Inference From fMRI Data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019 ; 66(1) : 289-99.

<https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2831186>



Bull. Acad. Vét. France — 2024

<http://www.academie-veterinaire-defrance.org/>



Cet article est publié sous licence creative commons CC-BY-NC-ND 4.0