

## Exploration du réseau du mode par défaut dans la schizophrénie

Stéphane Mouchabac

### A. le réseau du mode par défaut (RMD) : aspects théoriques

#### 1. Introduction

Dès le début des années 1980, l'imagerie fonctionnelle s'impose en tant que dispositif très prometteur pour la compréhension du fonctionnement du cerveau humain. Afin d'étudier les modifications de l'activité cérébrale lors d'une tâche, en particulier celles orientées vers un but, on a essentiellement appliqué une méthode "soustractive" qui repose sur la comparaison de l'activité mesurée lors de cette tâche à celle d'un état de contrôle (où la demande de ressources est différente de l'état qui correspond à la tâche étudiée).

Dans la majeure partie des études, les phénomènes observés consistaient en une augmentation d'activité (ou "activation"), ce qui permettait de localiser les régions impliquées, ainsi que le temps nécessaire pour effectuer cette tâche.

Pourtant, dans certains cas, on a aussi pu observer des diminutions de l'activité cérébrale qui paraissaient même s'organiser au niveau structurel (association d'aires cérébrales entre elles) et fonctionnelle (séquences de désactivation spécifiques), même quand la tâche de repos était une tâche passive du type fixation d'image ou fermeture des yeux.

L'état de repos du cerveau suscite donc un intérêt croissant au niveau de la recherche en neurosciences et certains auteurs ont alors proposé que l'activité cérébrale durant cet état soit assimilable à un fonctionnement basal, qualitativement différent de celui observé lors d'une activité orientée vers un but.

Parmi plusieurs états mesurés au repos, on individualise un réseau dit du "mode par défaut" (RMD), à partir duquel l'activité du cerveau change dès qu'une demande externe apparaît et vers lequel il retourne lorsque celle-ci n'est plus présente (1). On envisage alors trois niveaux de considérations au sujet de ce réseau particulier "du mode par défaut" :

a) cet état de repos constituerait une sorte de seuil à partir duquel tous les états cognitifs et physiologiques vont être considérés comme "actifs" (c'est-à-dire différents d'un état de repos "général" tels que les états modifiés de conscience, sommeil, etc.) et augmenter quantitativement en terme d'intensité sur un axe dimensionnel à partir d'une valeur fixe (basale). Dans cette optique, il s'agirait plutôt d'un niveau de référence physiologique que le reflet d'une activité comportementale très réduite

b) l'activité à l'état de repos est importante sur le plan fonctionnel, car on observe des changements lorsque des tâches plus complexes sont présentes, qui n'excèdent pas la plupart du temps 10% de variation entre les conditions de repos et expérimentales

c) l'activité au repos a une importance qualitative, c'est-à-dire qu'elle va jouer un rôle fondamental pour le fonctionnement intrinsèque du cerveau. Cette activité est spontanée et non contrôlable de manière consciente. On ne peut cependant pas définir l'état de repos comme étant une tâche avec un contenu cognitif non spécifié, ceci ne permet pas de faire la distinction entre l'activité intrinsèque et celle détectée en réponse à une stimulation externe (son, lumière) ou interne (prise de décision, préparation motrice)

Ce concept proposé par *Raichle* en 2001 (1) a d'emblée fait l'objet de critiques essentiellement au niveau de son utilité pour la recherche (existence d'applications potentielles) plutôt que sur sa validité, du fait de termes jugés flous ou imprécis (activation, désactivation, repos) (2). Pourtant, des travaux de réplication couplés à de nouvelles techniques d'investigation dans de nombreuses pathologies ont permis d'étayer les hypothèses de *Raichle* (autisme, syndrome de Gilles de la Tourette, syndrome d'hyperactivité et déficit attentionnel, schizophrénie, dépression) (3).

#### 2. Aspects neurodéveloppementaux du mode par défaut

La schizophrénie est une pathologie complexe dont l'origine est polyfactorielle et qui s'accompagne d'une altération de nombreux domaines tels que les processus de pensées, les fonctions exécutives et les perceptions.

Cette pathologie présente donc un spectre d'expression clinique large (de l'hébéphrénie à la paraprénie) pouvant toucher des aspects très divers de l'activité mentale : la pensée inférentielle, le langage, la volonté, les comportements sociaux, les perceptions, les affects. *Bleuler* ne pensait pas nécessairement à une étiologie neurodégénérative (comme voudrait le signifier le terme de "démence précoce"), mais à un trouble qui peut commencer à n'importe quel âge, sous-tendu par un déficit cognitif commun, l'impact des événements psychologiques et l'interaction avec le développement psychomoteur étant fondamentaux pour expliquer l'émergence de la pathologie.

Ainsi, l'approche sémiologique de la schizophrénie peut reposer sur deux points. Le premier est

phénoménologique et se réfère à l'évaluation des symptômes et des signes, contribuant à des modèles de classification statiques hétérogènes. Le second repose sur les processus qui sous-tendent l'apparition des symptômes. L'étude du RMD, par l'existence d'anomalies spécifiques qui s'accompagnent de conséquences sur le fonctionnement du sujet, s'inscrit dans cette seconde optique.

Si l'on retient que le déficit cognitif est le résultat de la convergence de facteurs étiologiques et pathologiques multiples (influence de la génétique, des facteurs environnementaux, qu'ils soient socio-éducatifs ou biologiques) sur un cerveau dont la "plasticité" psychobiologique est évidente, la décompensation de la maladie se fait lorsque l'individu a accumulé une quantité suffisante de "facteurs schizophréniques", avec une expression symptomatique qui va varier d'une personne à l'autre en fonction de son expérience, de son histoire, de son âge et de son stade développement.

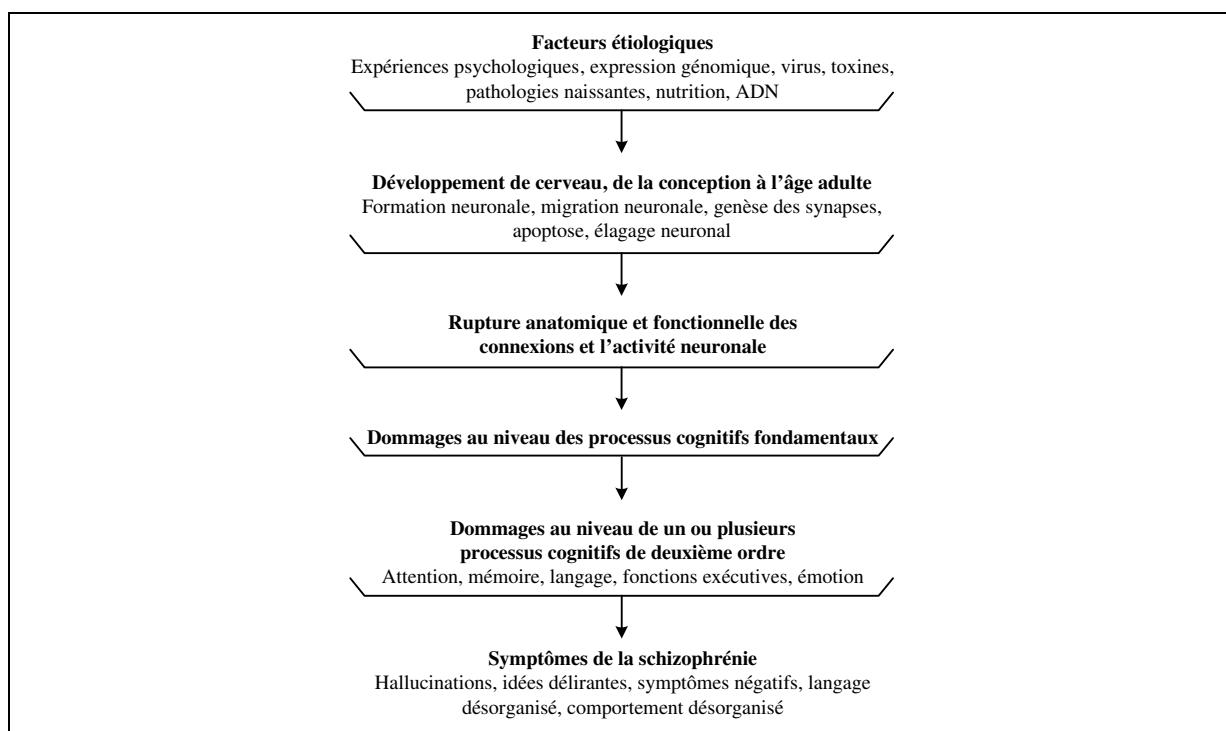
Par exemple *Andreasen et ses collègues* ont proposé un modèle, celui de la "dysmétrie cognitive", basé sur différentes étiologies, qui passe par un processus cognitif pathologique commun à l'origine de nombreux symptômes (4) (tableau 1). Son concept illustre le dysfonctionnement rattaché à une perturbation du circuit cortico-cérébelleux -thalamo-cortical qui normalement possède un rôle facilitateur dans le bon déroulement des fonctions exécutives. Une anomalie "centrale" par rupture anatomique et fonctionnelle dans les connexions et l'activité neuronale en serait à l'origine. Même si initialement le circuit de ce modèle implique des tâches orientées vers un but, le réseau du mode par défaut

peut tout à fait "obéir" aux mêmes principes étiopathogéniques.

Ainsi, si l'on considère que le cerveau est organisé de manière structurale, mais aussi qu'il évolue vers une spécialisation fonctionnelle, celle-ci est obtenue par la création de réseaux qui vont interagir pour favoriser le bon déroulement des performances cognitives.

Il est alors intéressant d'étudier le processus développemental de ces réseaux afin de déterminer les principes qui vont guider leur maturation. Car des travaux ont permis de constater (5) que la majeure partie de ces changements sont liés au développement de réseaux qui s'opère dans le sens d'une diminution des connexions entre les structures les plus proches anatomiquement (principe de "ségrégation") et une augmentation des connexions fonctionnelles pour les régions plus distantes (phénomène "d'intégration"). Ainsi, avec l'âge, la connectivité évolue et arrive à maturation pour créer un système intégré complexe.

Donc lorsque l'on compare le mode par défaut de l'enfant à celui de l'adulte, on constate l'existence de différences structurelles importantes. Car si ces principes neurodéveloppementaux concernent aussi le mode par défaut, on retrouve cependant quelques particularités (6,7) : on va retrouver en effet chez les enfants que les structures qui composent le RMD sont peu connectées du point de vue fonctionnel, bien que ces régions soient pourtant proches anatomiquement. Puis pendant le développement, on observera même une augmentation modérée de ces liens, en particulier pour le cortex préfrontal ventromédian et le cortex préfrontal médian antérieur, mais aussi pour les autres régions impliquées ultérieurement dans ce mode (7).



**Tableau 1.** Modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie selon N. Andreasen (4).

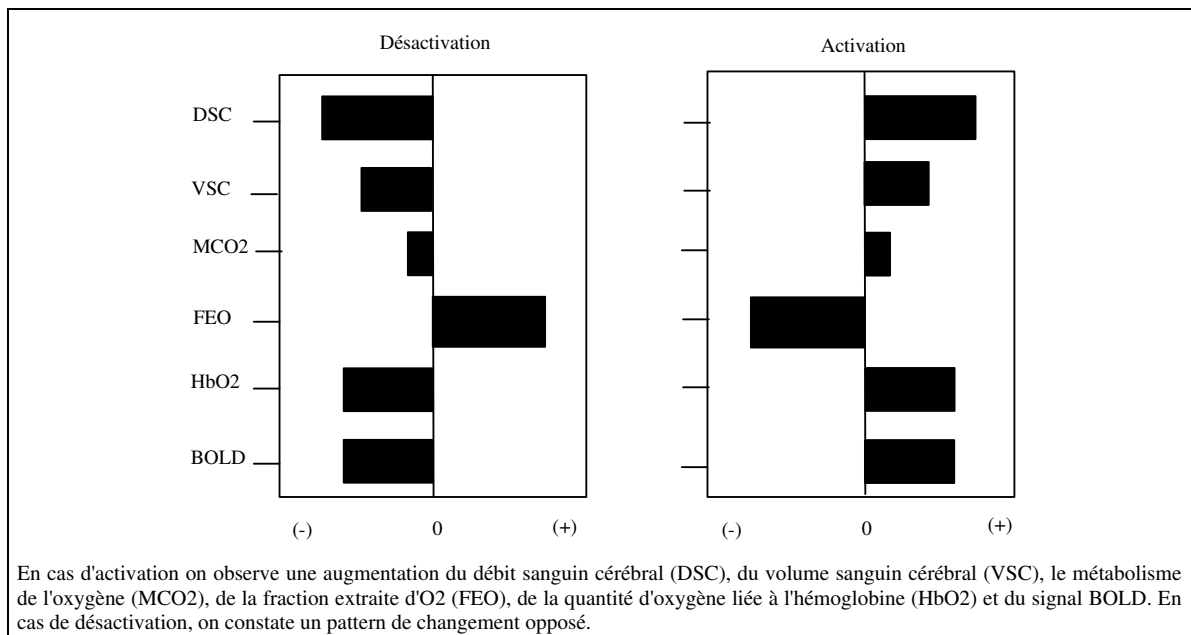
## B. Neuro-anatomie fonctionnelle du mode par défaut

### 1. Caractéristiques

Ce mode par défaut a été observé initialement en imagerie fonctionnelle et il concerne, comme nous l'avons déjà évoqué, des régions cérébrales dont l'activité augmente lors d'un état de repos (lorsqu'il n'y a pas de tâches externes nécessitant des ressources attentionnelles importantes). Il identifie donc un état

pendant lequel l'individu est en éveil et d'alerte, mais n'utilise pas de ressources spécifiques de type attentionnelles ou cognitives impliquées habituellement dans la résolution de tâches.

On met alors en évidence deux réseaux opposés dont les "patterns" d'activité régionale (débit sanguin, utilisation et métabolisme de l'oxygène et du glucose) sont corrélés de manière inverse, selon la présence ou non d'une tâche complexe. Cette anticorrélation est représentée sur la figure 1.



**Figure 1.** Modifications métaboliques et sanguines en cas d'augmentation (activation) ou diminution (désactivation) du fonctionnement de base (d'après 1).

### 2. Mesure et exploration fonctionnelle du RMD

La découverte de cette activité posait donc un problème d'interprétation, car d'une part les régions impliquées n'étaient pas supposées constituer un système organisé et d'autre part il semblait caractériser difficilement leur activité dans une condition de repos techniquement parlant. En effet, il a été reproché aux auteurs qu'ils ne montraient pas réellement une activité indépendante de tous stimuli : d'une part, les connexions observées au sein de ce réseau pouvaient être la conséquence d'un artefact et d'autre part il peut s'agir de l'activité normale mesurée lorsqu'un sujet est couché dans une IRMf. Il fallait donc trouver le moyen d'expliquer que cette diminution d'activité n'était pas simplement due à l'absence d'une tâche d'origine externe, mais qu'elle correspondait à une activité spécifique et importante pour l'individu. Car si l'on considère que l'activation se mesure par rapport à quelque chose, il faut dans un second temps déterminer

un système de référence pour les conditions de repos utilisées dans les protocoles d'imagerie.

De même il fallait expliquer pour quelles raisons cette activité était retrouvée aussi bien en PET-Scan qu'en IRMf. En imagerie par émission de positon, le signal utilisé pour définir l'activité du cerveau est basé sur la mesure des variations locales de débit sanguin cérébral (DSC) : l'augmentation de l'utilisation d'une région étant positivement corrélée à l'augmentation du débit sanguin, ce qui traduit ensuite les changements des besoins en oxygène lors d'une modification de l'activité mentale. Pourtant, si la variation du DSC est importante, celle de la consommation d'oxygène l'est moins, et même si la quantité disponible augmente parallèlement à l'activité cérébrale, le besoin réel est moins important.

On sait que lorsque l'activité augmente de manière passagère au-dessus d'un état de base, le débit sanguin augmente plus que la consommation d'oxygène. De ce fait la quantité d'oxygène disponible augmente

localement alors que le ratio d'oxygène consommé/oxygène disponible diminue.

Ce ratio est dénommé "la fraction d'oxygène extraite" : l'activation d'une région cérébrale est donc représentée physiologiquement par une augmentation passagère de l'oxygène disponible. On constate que la fraction d'oxygène disponible est remarquablement uniforme à l'état de repos, en dépit des variations de consommation et du DSC entre la substance grise et blanche. Ainsi, on admet que l'uniformité de l'FEO est plus qu'un état basal ; elle reflète donc le point d'équilibre entre le métabolisme local nécessaire au maintien d'une activité neurale à long terme et le débit sanguin régional.

On suppose donc qu'il existe une régulation assez fine entre la demande métabolique et la régulation du débit sanguin cérébral régional qui caractérise toutes les régions du cerveau quel que soit leur degré d'activité, (ce n'est donc pas la spécificité de l'état de repos).

Le signal en IRMf est aussi sensible à la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine et permet donc de détecter l'augmentation d'activité : c'est le phénomène BOLD (*Blood Oxygen Level –Dependent*), alors qu'en PET on la mesure avec la fraction d'oxygène disponible.

Ces différents paramètres de mesure permettent d'évaluer l'activité du RMD.

### 3. Composantes anatomiques du mode par défaut (1,8)

- *La région du cortex préfrontal médian (CPFm)* est l'une des régions ayant l'activité au repos les plus importantes et dont la désactivation en cas de tâche diminue le plus (9).

Au niveau fonctionnel, le CPFm est impliqué dans les cognitions sociales, en particulier dans la capacité à se représenter les états mentaux d'autrui et de gérer ses propres états psychologiques. Certaines données permettent même de supposer que le CPFm contribue à la création des aspects multiples du "soi".

On distingue sur le plan anatomique :

- une région dorsale liée aux fonctions cognitives complexes, car on note en effet que l'activité cérébrale augmente spontanément lorsque le sujet n'est pas activement engagé dans le traitement d'information provenant de l'extérieur. Cette activité fait référence par exemple aux stimulus indépendants de pensées, la libre association ou le flot de conscience. De même, les activités mentales en lien avec l'auto-référence (propriété, pour un système, de faire référence à lui-même) passent par une augmentation de l'activité du CPFm dorsal qui s'accompagne d'une réduction de l'activité du CPFm ventral ;
- une région ventrale qui se montre plus spécialisée dans la régulation des processus émotionnels et affectifs : elle est composée d'aires recevant des informations sensorielles du corps et de l'environnement externe via le cortex orbito-frontal. Elle est donc fortement connectée à

des régions limbiques telles que l'amygdale, le striatum, l'hypothalamus. Cette connectivité spécifique laisse penser qu'elle possède une fonction dans l'intégration des aspects viscéro-moteurs des processus émotionnels avec des informations provenant de sources externes et internes, qui participent à l'apprentissage et affecteront ultérieurement les processus décisionnels.

A l'état de repos les stimuli extéroceptifs (issus de l'environnement) sont donc exclus, alors que, le traitement des processus intéroceptifs (issus de notre corps) va prédominer lors de cet état. Ceci souligne le fait qu'une tâche nécessitant de l'attention peut réduire l'action des processus émotionnels.

- *La région temporale inférieure (RTI)* : La partie inférieure (ventrale ou inférotemporale) du cortex temporal serait aussi impliquée dans le traitement de l'information visuelle, en particulier lorsqu'il s'agit de stimuli complexes (reconnaissance des visages via le gyrus fusiforme), ou bien l'analyse des scènes visuelles ayant de nombreux paramètres (via le gyrus parahippocampique). On sait aussi que d'autres parties de cette région servent à la reconnaissance des objets ou formes élaborées.

- *Le cortex cingulaire postérieur (CCP)* est impliqué dans des systèmes d'adaptation fonctionnelle en permettant l'analyse et l'intégration continue d'informations issues d'environnements internes et externes : du fait de cette atténuation (désactivation), l'allocation de ressources attentionnelles dédiées à une tâche spécifique est facilitée durant la transition repos-activité.

De même, la modulation de l'activité du PCC joue un rôle dans les tâches liées à la mémoire de travail, ainsi que des les processus émotionnels liés à la mémoire épisodique.

- *L'aire intrapariétale latérale (IPL)* qui est impliquée au niveau visuel dans le traitement des informations spatiales, ainsi que le niveau attentionnel lié à l'analyse de ces emplacements spatiaux.

### 4. Composantes anatomiques principales du mode "tâche dépendante" anticorrélée au RMD

*Le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL)* a une fonction primordiale pour la planification, l'organisation et la régulation de nombreuses actions et les fonctions exécutives mais aussi au niveau intégratif pour les informations sensorielles et mnésiques.

*Le lobe temporal médian (LTM)* : il représente la partie la plus interne du lobe temporal incluant des régions limbiques et paralimbiques (l'amygdale, l'hippocampe et les cortex adjacents). Le lobe temporal médian joue un rôle fondamental dans la mémoire (surtout épisodique et spatiale), ainsi que dans la régulation des émotions.

Le lobule pariétal inférieur (LPI) est une zone hétéromodale, associative. Il est impliqué de manière importante dans le fonctionnement du langage, mais il serait aussi très actif dans des processus permettant au cerveau de classer les objets ou les choses afin de générer des concepts et par extension de l'abstraction.

## 5. Fonctions du mode par défaut

- Le cerveau oscille donc entre ces deux modes, ce qui lui permet d'allouer des ressources nécessaires pour se préparer ou répondre à des changements dans les environnements externes ou internes.

Il existe, comme nous l'avons évoqué, deux réseaux (figure 2) :

- un réseau qui s'active typiquement pendant une tâche réclamant des ressources attentionnelles, situé dans les régions corticales frontales et pariétales, c'est le réseau dit "tâche positif"
- un réseau qui se désactive lors de ces mêmes tâches, qui implique les régions telles que le cortex préfrontal dorso-médian (rôle dans la motivation et l'initiation de l'action), le cortex cingulaire postérieur et ventral. Il reflète donc des pensées indépendantes de tous stimuli externes. Ce réseau dit "tâche négatif" correspond donc au mode par défaut.

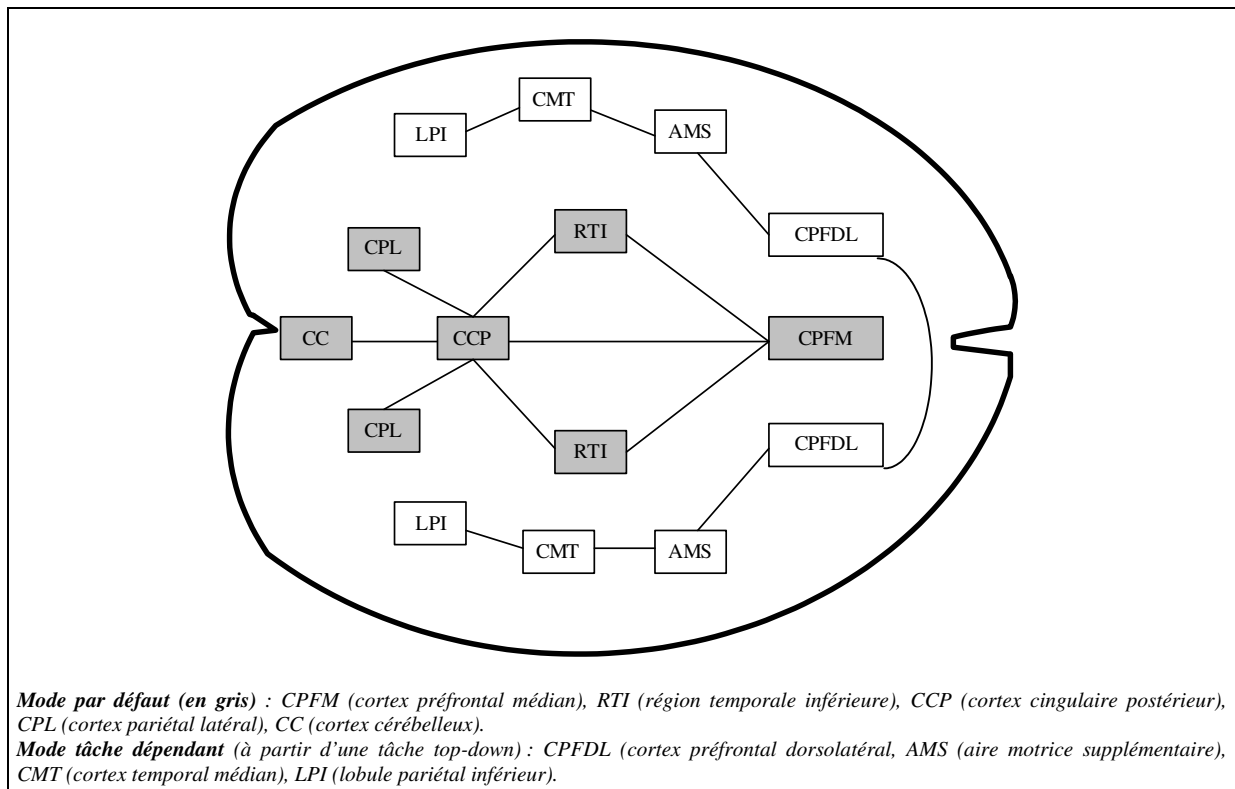


Figure 2. d'après (8).

- On a suggéré que cette activité par défaut possède de nombreuses fonctions. Elle permet la facilitation de la réponse à des stimuli: sachant que l'activité neuronale est constituée en permanence de stimuli excitateurs et inhibiteurs, la balance entre ces stimuli va déterminer le type de réponse des neurones et les voies de communication entre les différentes aires cérébrales. Ainsi, il existe dans le cerveau un nombre important de procédés cognitifs dont la précision et l'efficacité reposent sur un bon équilibre de "forces opposées". Sous différentes formes, la balance entre des états introspectifs et extéroceptifs permet de s'assurer que le sujet reste attentif et conserve un niveau d'alerte devant un événement imprévu. De même cette désynchronisation

et anti-corrélation peuvent sous-tendre le mécanisme d'orientation attentionnel (introspectif et extéroceptif). Aussi, on suppose de plus en plus que certaines composantes tâches-dépendantes et indépendantes feraient toutes partie du réseau en mode par défaut, ce qui explicite l'organisation et la dynamique cérébrale. Surtout les interactions "anti-corrélées" spontanées et transitoires ne nécessiteraient pas l'implication d'un contrôle exécutif central.

- Le cerveau humain n'est donc jamais réellement au repos, mais constitué de réseaux fonctionnels distincts qui agissent en alternance ou de manière synchronisée. Grâce à ce mode, et en l'absence de demande externe, le cerveau garde donc la liberté d'initier, de maintenir ou de terminer une série d'événements mentaux (en

priviliégiant par exemple l'utilisation de la mémoire épisodique), de réaliser la planification des actions futures, de contrôler le langage interne ou de permettre la simulation d'un comportement. Le RMD reflète donc la conscience de ce que nous percevons de ce flot d'informations en l'absence de tâches particulières.

Aussi, lorsque l'individu est sollicité, le fonctionnement du mode par défaut va diminuer fortement: c'est le processus de désactivation, qui est primordial pour que les sujets puissent allouer les ressources nécessaires à la résolution de tâches plus complexes.

Cette désactivation n'est cependant pas totale, car on observe plutôt une réorganisation du réseau "par défaut" pendant une tâche. Il existe en effet une autre composante de cet état, un noyau d'activité intrinsèque qui n'est pas aussi sensible au changement lié aux tâches : il resterait toujours un peu actif et correspondrait à des processus continus nécessaires au maintien d'une certaine cohérence du "soi".

Ce second réseau est plutôt lié à la préparation et la sélection de la réponse dans le cas de tâches ou d'augmentation de l'état d'alerte. Car pour rester cohérent, le cerveau doit conserver une représentation mentale "inconsciente" du "self": identité, perception du temps et de l'espace, donner du sens aux perceptions etc. Il doit alors être remis à niveau de manière continue pour intégrer les informations permanentes du monde extérieur, agissant de cette manière en toile de fond. La désactivation n'est donc pas totale, mais constitue une "modulation" qualitative. Par extension, on va pouvoir considérer que l'activité intrinsèque permet le maintien d'informations pour interpréter, répondre à certaines sollicitations environnementales (voire en prédire la survenue).

Cette association fonctionnelle "inverse" entre le mode par défaut et le mode "tâche positif" sert donc au traitement des ressources cognitives et cette force d'association varie d'un individu à l'autre, tout en étant modulée par la nature de la demande externe.

## C. Hypothèses pathogéniques du RMD

A partir de la littérature, on peut dégager 4 hypothèses principales qui permettent d'expliquer la nature des anomalies du RMD. Celles-ci ne sont pas exclusives et il existe très probablement des relations de causalité entre elles (3).

### 1. Hypothèses des "interférences"

*Sonuga-Barke et coll (10)* ont proposé un modèle au sein duquel des interférences provenant d'une réduction de la désactivation du mode par défaut (lors de l'apparition d'une tâche) puissent sous-tendre les perturbations du contrôle attentionnel. On part du constat qu'une activité spontanée du RMD (de basse fréquence) va faire

intrusion dans un réseau tâche-dépendant lorsqu'il est actif pour exécuter une tâche et créer par là même des défaillances au niveau du maintien attentionnel, aboutissant à une diminution des performances du sujet. On peut voir apparaître des baisses du contrôle attentionnel lorsque l'amplitude des oscillations liées à une tâche négative dépasse un certain seuil (celui où s'active le réseau tâche-dépendant): des pensées introspectives vont faire intrusion et être à l'origine d'une variabilité dans les performances du sujet (et secondairement être associées à la production de symptômes). Cette anomalie apparaîtrait plus facilement pour des circonstances précises, lors d'états émotionnels particuliers ou chez des sujets présentant des déficits attentionnels.

On retrouve alors plusieurs composantes qui peuvent influencer la qualité de la transition du repos vers une tâche (ou de la réciproque): a) affinité du sujet pour le mode par défaut, b) affinité préférentielle pour les états liés à une tâche orientée vers un but, c) facteurs motivationnels (intrinsèques et extrinsèques), d) degré de l'effort cognitif nécessaire pour réaliser la tâche.

D'autres auteurs tels que *Mason et coll.* ont développé une hypothèse dite de "*l'esprit vagabond*" ("*wandering mind*"), qui correspond à un état pendant lequel l'esprit se libère et l'individu transite lors du passage à une action orientée vers un but (11). Ce mécanisme permettrait de s'adapter au mieux pour la gestion des tâches complexes ou multiples, puisqu'il favorise les transitions rapides en laissant au sujet un état "intermédiaire" à partir duquel il peut choisir d'exécuter des tâches différentes. Il implique le mode par défaut et comme pour la théorie des interférences, un excès d'utilisation ou la persistance de cet état peut s'accompagner d'une perturbation du contrôle attentionnel.

### 2. Hypothèse de la "dysrégulation de l'anticorrélation"

Pour *Fox et coll.*, plus que l'activité spécifique du mode par défaut, ce serait l'antagonisme fonctionnel avec les réseaux dits "tâches positive" qui serait le plus intéressant à étudier du point de vue scientifique (12). Ils suggèrent que l'observation de patterns dysfonctionnels d'antagonisme en cas de pathologie mentale justifie qu'on fasse de ce paramètre une variable d'intérêt. En effet, ils constatent l'existence d'une diminution de l'anticorrélation entre les deux réseaux qui serait liée à des défaillances dans le maintien attentionnel et la variation des performances individuelles (chez les sujets sains, l'augmentation de l'amplitude de l'anticorrélation est liée à un meilleur indice des performances globales).

### 3. Hypothèse de "l'altération de la connectivité"

Beaucoup d'hypothèses sur l'origine des manifestations cliniques reposent sur des défauts de la connectivité entre différents réseaux, ces anomalies pouvant être aussi bien qualitatives que quantitatives. Elles peuvent, comme nous l'avons précisé, affecter le réseau du mode par défaut.

Par exemple, *Feinberg* proposa comme hypothèse que la schizophrénie résultait en partie d'un défaut dans le programme de la réduction synaptique normale sur la base d'études post-mortem où l'on constata une diminution de la densité synaptique et de dendrites plus petites dans les cellules pyramidales du cortex préfrontal (13). D'autres études rapportèrent des changements dans le métabolisme synaptique : baisse de la synthèse de glutamate et acide gamma-aminobutyrique, diminution de protéines ARN-dépendante dans le cortex temporal. Puis des travaux de réplication ont confirmé la réduction de la densité des neuropiles sans perte neuronale, ce qui étaya l'hypothèse neurodéveloppementale dans le sens d'une perte de connexions.

Pour illustrer ce propos, *Mc Glashan et Hoffman* avaient mis au point une modélisation expérimentale, à partir d'un réseau neuronal informatique de simulation d'hallucinations et de perception du langage narratif, qui permet de formuler des hypothèses physiopathologiques de symptômes schizophréniques et l'implication de l'élagage synaptique dans ces mécanismes (14). Ils ont mesuré la survenue de troubles en fonction de la réduction synaptique, déterminant un niveau au-dessus duquel vont apparaître des éléments prodromiques caractérisés par des erreurs de processus langagier (mauvaise discrimination des mots dégradés phonétiquement : 40 % de réduction), puis la maladie active par la production d'hallucinations (mots autogénérés par le programme sans input) à partir de 50% et la chronicité maximale au-delà de 60%. Les résultats obtenus ont été ensuite comparés à une étude clinique sur des sujets schizophrènes démontrant la similarité de processus langagiers déficitaires chez les schizophrènes rapportant des hallucinations avec les patterns expérimentaux (15).

On retiendra donc comme autre cause possible de dysfonction du RMD, l'existence d'une altération de sa connectivité (ce qui rejoint par exemple les hypothèses sur les causes de la schizophrénie). On suppose ainsi que des altérations de la connectivité entre le RMD, d'autres réseaux impliqués dans les états de repos et le réseau "tâche positif" peuvent contribuer à la genèse de symptômes du fait d'une association aberrante ou insuffisante. Par exemple, une augmentation des liens entre ces deux réseaux peut favoriser l'émergence de processus introspectifs et extéroceptifs (ce qui, nous le verrons ultérieurement, peut se traduire par une activité délirante). De même, une baisse de connectivité, en particulier entre les composantes antérieures et postérieures du DMN, va se traduire par un défaut de

fonctionnement de la mémoire de travail, du contrôle attentionnel et des processus autoréférentiels.

### 4. Hypothèse des perturbations fonctionnelles des patterns d'activation

Enfin, l'existence de patterns dysfonctionnels au sein même du DMN, empêchant de remplir efficacement son rôle. Ceci peut expliquer la survenue de perturbations, en particulier au niveau du fonctionnement autoréférentiel.

## D. Anomalies du mode par défaut et schizophrénie

1. L'étude des anomalies du RMD et leur rôle dans la schizophrénie sont assez récents par rapport à la publication princeps de *Raichle*.

*Zhou et coll.* (16) se sont intéressés directement à l'organisation intrinsèque des fonctions cérébrales et ont montré que des corrélations/anticorrélations anormales entre les régions impliquées précédemment peuvent être à l'origine d'un défaut de coordination entre les processus de traitement de l'information (16) : à partir de la comparaison de 18 patients atteints de schizophrénie paranoïde avec des volontaires sains, ils ont montré l'existence d'une connectivité intra-réseaux et inter-réseaux plus importante.

On peut alors s'interroger sur l'effet de cet excès de connexions et son rôle dans la genèse des symptômes. Au sein du réseau tâche positif, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle se traduit par un niveau d'alerte excessif et une hypersensibilité à l'environnement externe. Le réseau tâche négatif, qui présente lui aussi une augmentation de la connectivité, est lié au processus de mentalisation, qui correspond à la propriété que possède un individu de faire des inférences à propos de ses propres intentions ou celles d'autrui, de manière automatique, sans nécessiter de décision volontaire pour s'exprimer. Ainsi, dans certains cas, les patients, pourraient utiliser en excès ce processus et aboutir à des symptômes paranoïdes (surmentalisation).

De même, on a observé une augmentation de la connectivité inter-réseaux qui entraînerait une plus grande sensibilité conjointe aux événements extérieurs et aux modules auto référentiels ou introspectifs, ces processus étant en compétition excessive et bénéficieraient donc d'un traitement moins performant.

2. *Garrity et coll.* ont cherché à évaluer les aspects temporels (nature des fluctuations) et spatiaux (topographie cérébrale) du mode par défaut. Ils ont comparé en IRMf, 21 sujets schizophrènes et 22 sujets sains, en utilisant comme procédure expérimentale la détection d'une cible sonore peu fréquente au milieu de sons plus standard (paradigme d'"oddball") (17).

Les résultats montrent aussi qu'il existe des différences significatives dans le fonctionnement de ce réseau "par défaut", qui se traduisent par une désactivation plus importante, en particulier au niveau du gyrus frontal, alors que le cortex cingulaire antérieur montrait une activation plus faible chez les schizophrènes.

En particulier, ils ont observé qu'une plus grande partie du gyrus parahippocampique était impliquée dans le mode par défaut chez les schizophrènes. Ces derniers avaient une fréquence de fluctuation de l'évolution temporelle du mode par défaut plus importante, marquée par une fréquence des oscillations plus élevée (0,08-0,24 Hz : l'activité augmentait et était plus irrégulière), alors que chez les sujets contrôles elle restait moins rapide et plus régulière (0,03 Hz).

Pour les auteurs, ces variations anormales peuvent expliquer la survenue accrue d'interférences et d'un point de vue clinique, ils constataient que la désactivation plus importante de l'activité du DNM était corrélée à la sévérité de la symptomatologie positive.

3. A partir d'un protocole qui s'intéresse aux mêmes paramètres, *Bluhm et coll.* remarquèrent que les patients avaient moins de corrélations entre les fluctuations spontanées du signal BOLD et le cortex cingulaire postérieur et le CPFm, le cortex pariétal latéral et les régions cérébelleuses (18). Du fait de la réduction de la connectivité intra-réseau, les schizophrènes présenteraient donc des difficultés de reconnaissance des pensées auto-générées plus importantes, cette faible fonctionnalité ne permettant pas un traitement correct de ce type d'informations. Même si la production hallucinatoire ne dépend pas directement du

CCP, les fluctuations lentes spontanées peuvent être un bon indicateur du lien fonctionnel entre le système de "monitorage de soi" et l'activité dans les régions associées aux hallucinations. Ainsi, un déficit de ce système peut aboutir à un défaut de reconnaissance d'une pensée verbale générée par le sujet et être considérée comme produite par une autre source (externe).

En revanche *Jafri et coll.* ont utilisé une méthodologie différente pour étudier la connectivité fonctionnelle du mode par défaut avec d'autres réseaux liés aux états de repos (19). L'analyse spatiale en composant indépendante permet d'une part de déterminer les diverses composantes des états de repos, mais aussi les relations temporelles qui les caractérisent (chronologie et délais de succession d'activation ou désactivation de ces zones).

Ces auteurs ont identifié 7 réseaux liés aux états de repos : le mode par défaut, un réseau pariétal, un cortico-visuel, un fronto-temporo-pariétal, un fronto-pariéto-subcortical, un frontal et un temporal.

Les auteurs ont observé alors qu'il existe chez les sujets schizophrènes, par rapport aux sujets contrôles, une augmentation de la connectivité du "mode par défaut" avec ces différents réseaux de repos, qui s'accompagne d'inversions dans les séquences d'activation de ces réseaux (figure 3).

Ce qui leur permet de conclure qu'il existe une relation de dépendance plus importante du mode par défaut avec ces autres régions et qu'elle contribue à la genèse des anomalies fonctionnelles chez les schizophrènes. Ces différences participeraient donc à l'activité hallucinatoire et les troubles attentionnels connus dans cette maladie.

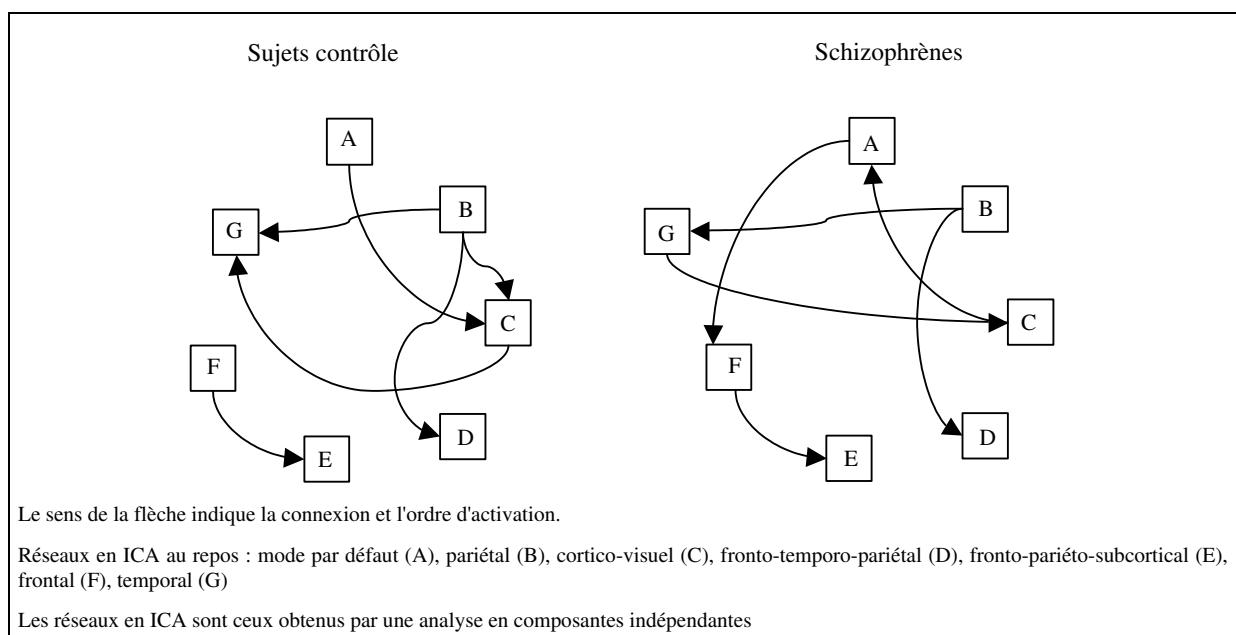


Figure 3. Réseaux en ICA au repos.

**5.** Afin de mieux comprendre l'impact des anomalies du RMD, Pomarol-Clotet et coll. ont utilisé une tâche dite "n-back" en IRMf chez 32 patients schizophrènes chroniques appariés à des contrôles (20). Cette tâche (où "n" correspond au nombre de stimuli dont le sujet doit se souvenir) utilise les boucles visuelle et spatiale de la mémoire de travail, sachant que deux types de stimuli (sons et localisation spatiale d'une forme) sont présentés en même temps et que le sujet doit signaler si ces stimuli apparaissent de manière répétée.

Durant ce protocole, les sujets contrôles montrent une activation dans les régions du cortex préfrontal du réseau "tâche dépendant" et une désactivation des régions d'intérêt du RMD. Par contre, chez les schizophrènes on retrouve des anomalies de l'anticorrélation, puisque l'activation du CPFDL a une amplitude réduite. Il en est de même pour la désactivation des régions d'intérêt du RDM, sachant que plus cette anomalie était importante, plus les performances des sujets étaient mauvaises. Les régions dont le rôle dans le maintien de la cohérence du self est primordial, ne se désactivent pas suffisamment lors de l'exécution d'une tâche impliquant la mémoire de travail, ce qui expliquerait la survenue possible de symptômes productifs.

**6.** De nombreux travaux ont des résultats convergents sur l'existence d'anomalies du RMD dans la schizophrénie. Il reste à comprendre si ces anomalies sont un facteur de risque pour la maladie, ou sont une conséquence de l'évolution neurodégénérative du trouble. Dans cette optique, une équipe a choisi d'explorer le fonctionnement du RMD chez 11 schizophrènes à la phase précoce de la maladie comparés à des apparentés du premier degré appariés pour l'âge et des sujets contrôles (21).

Si des perturbations dans le groupe des apparentés sont constatées, alors les anomalies du RMD pourraient être considérées comme un endophénotype (associés à la maladie dans la population générale, héritables, état-indépendants : présent chez les sujets non malades, avec une co-ségrégation avec la maladie au sein des familles et enfin être retrouvés avec un taux plus élevé chez les membres non atteints de la famille par rapport à la population générale). La condition utilisée en IRMf reposait sur une tâche impliquant aussi la mémoire de travail.

Chez les contrôles, on retrouve la désactivation "attendue" du RMD. Chez les schizophrènes et les apparentés, la désactivation du CPFDM était moins importante, et on constatait que l'indice de performance était lié à la magnitude de la désactivation. Enfin on note l'existence d'une hyperactivation du CPFDL par rapport aux contrôles lors de la tâche. Pour les auteurs, ces perturbations seraient liées aux anomalies de connectivité entre les deux réseaux qui seraient responsable d'une mauvaise anticorrélation, avec pour conséquence une

baisse des performances et l'apparition d'un indice symptomatique plus sévère. Comme on constate aussi ces perturbations chez les apparentés, on suppose que les anomalies du RMD constituent aussi un facteur de risque pour la maladie.

**7.** Dans un registre assez proche, il a été démontré que certains patterns neurophysiologiques obtenus par l'imagerie fonctionnelle du mode par défaut permettaient de discriminer les sujets schizophrènes des bipolaires, même lorsque les diagnostics étaient "limites" (22). La classification qui utilisait un algorithme à plusieurs niveaux avait une bonne sensibilité (90%) et spécificité (95%) pour les trois diagnostics (bipolaires, schizophrènes, sujets sains) : les auteurs suggèrent donc que le RMD soit utilisé comme biomarqueur pour l'évaluation de la schizophrénie et qu'il soit associé à d'autres régions (le lobe temporal) pour affiner cette capacité de discrimination.

## E. Conclusion

Si on s'intéresse au fonctionnement cognitif, auditif et motivationnel dans la schizophrénie, il apparaît que les régions impliquées dans la régulation de ces phénomènes ne concernent pas seulement celles actives dans des tâches nécessitant des opérations complexes : ainsi, la désintégration fonctionnelle que l'on peut observer dans la maladie n'est pas le reflet des seules anomalies de ces régions, mais aussi celles en lien avec des états de repos. Ces réseaux spécifiques, en particulier celui qui représente le mode par défaut, seraient liés entre eux et ont été plus largement explorés à travers l'étude des fluctuations à basse fréquence du signal BOLD, sachant que cette technique explore des phénomènes qui n'apparaissent pas nécessairement en imagerie fonctionnelle conventionnelle.

Or, comme nous l'avons vu, plusieurs mécanismes impliqués dans la schizophrénie, en particulier les systèmes en lien avec le monitoring de soi et des processus auditifs, reposent sur l'activité du mode par défaut, qui serait ici mal ou peu coordonné.

Cela aboutirait en partie à des anomalies fonctionnelles qui participeraient à la physiopathologie des hallucinations auditives essentiellement, mais aussi à l'étiologie d'autres symptômes positifs (surmentalisation).

D'autres hypothèses concernant son rôle dans la physiopathologie des signes négatifs de la maladie ont été évoquées, mais avec un niveau de preuve moindre, puisque l'on suppose que c'est surtout au niveau du mode "tâche positif" que la dysfonction opère et que ce dernier peut être parasité par un excès de fonctionnement du mode par défaut.

En conclusion, bien que certains auteurs discutent la pertinence de l'exploration du RMD (plus que sa validité) ces travaux récents soulignent son intérêt et s'avère une voie originale pour la compréhension des phénomènes normaux ou pathologiques.

## REFERENCES

1. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et coll. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A 2001 ; 98 : 676-682.
2. Morcom A.M., Fletcher P.C. Does the brain have a baseline ? Why we should be resisting a rest. Neuroimage 2007 ; 37 : 1073-1082.
3. Broyd S.J., Demanuele C., Debener S. et coll. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2009 ; 33 : 279-296.
4. Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia : a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry ? Schizophr Bull 1998 ; 24 : 203-218.
5. Fair D.A., Dosenbach N.U.F., Church J.A. et coll. Development of distinct control networks through segregation and integration. Proc Natl Acad Sci U S A 2007 ; 104 : 13507-13512.
6. Kelly A.M., Di Martino A., Uddin L.Q. et coll. Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. Cereb Cortex 2008 ; 19 : 640-657.
7. Fair D.A., Cohen A.L., Dosenbach N.U. et coll. The maturing architecture of the brain's default network. Proc Natl Acad Sci U S A 2008 ; 105 : 4028-4032.
8. Williamson P. Are Anticorrelated Networks in the Brain Relevant to Schizophrenia ? Schizophrenia Bulletin vol. 2007 ; 33 : 994-1003.
9. Gusnard D.A., Akbudak E., Shulman G.L. et coll. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 ; 98 : 4259-4264.
10. Sonuga-Barke E.J.S., Castellanos F.X. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions : a neurobiological hypothesis. Neurosci Biobehav Rev 2007 ; 31 : 977-986.
11. Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D. et coll. Wandering minds : the default network and stimulus independent thought. Science 2007 ; 315 : 393-395.
12. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L. et coll. The human brain is intrinsically organised into dynamic, anticorrelated functional networks. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005 ; 102 : 9673-9678.
13. Feinberg I. Schizophrenia : caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence ? J Psychiatr Res 1982 ; 17 : 319-334.
14. Flashman L.A., Flaum M., Gupta S. et coll. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. Am J Psychiatry 1996 ; 153 : 526-532.
15. Hoffman R.E., Rapoport J., Mazure C.M. et coll. Selective speech perception alterations in schizophrenic patients reporting hallucinated "voices". Am J Psychiatry 1999 ; 156 : 393-399.
16. Zhou Y., Liang M., Tian L. et coll. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI Schizophrenia Research 2007 ; 97 : 194-205.
17. Garrity A.G., Pearlson G.D., McKiernan K. et coll. Aberrant "Default Mode" Functional Connectivity in Schizophrenia. Am J Psychiatry 2007 ; 164 : 450-457.
18. Bluhm R.L., Miller J., Lanius R.A. et coll. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients : anomalies in the default network. Schizophr Bull 2007 ; 33 : 1004-1012.
19. Jafri M.J., Pearlson G.D., Stevens M., Calhoun V.D. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. Neuroimage 2008 ; 39 : 1666-1681.
20. Pomarol-Clotet E., Salvador R., Sarró S. et coll. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network ? Psychol Med 2008 ; 38 : 1185-1193.
21. Whitfield-Gabrieli S., Thermenos H.W., Milanovic S. et coll. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 2009 ; 106 : 1279-1284.
22. Calhoun V.D., Maciejewski P.K., Pearlson G.D., Kiehl K.A. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. Hum Brain Mapp 2008 ; 29 : 1265-1275.

**Mots clés :** *schizophrénie, réseau mode par défaut, imagerie fonctionnelle, physiopathologie*