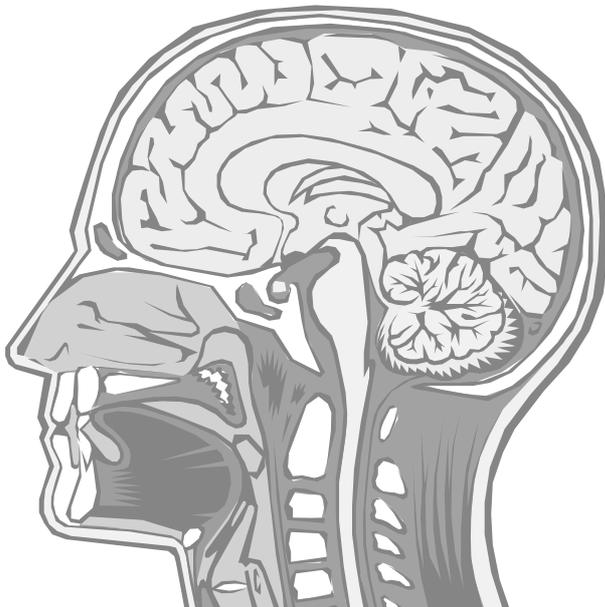


Stage effectué pour le compte de l'Université Victor  
Segalen Bordeaux 2, au laboratoire de Neurosciences  
Cognitives de l'Université Bordeaux 1

TER de Maîtrise en Sciences Cognitives

Sous la direction de M. NOGUES Xavier

**UNE THEORIE NON LOCALISATIONNISTE DE LA  
COGNITION :  
MISE EN PRATIQUE D'UNE THEORIE EN RESEAU**



JEUNEHOMME François-Xavier, Albin, Alrik

# *Une Théorie Non Localisationniste de la Cognition : Mise en Pratique d'une Théorie en Réseau*

## TABLE DES MATIERES

RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	1
1. PRESENTATION DE DIFFERENTES THEORIES ACTUELLES DE LA COGNITION.....	3
1.1. LE LOCALISATIONNISME .....	3
1.1.1. Méthode.....	3
1.1.2. Résultats .....	3
1.1.3. Discussion.....	4
1.2. UNE THEORIE EN RESEAU .....	4
1.2.1. Semi connectivité du cerveau .....	5
1.2.2. Plasticité de réponse transitoire (Kapur 1996).....	5
1.2.3. Connectivité « en Réseau ».....	6
1.3. APPROCHE STATISTIQUE .....	7
1.3.1. Analyse statistique.....	8
1.3.2. Modélisation neurale à large échelle .....	8
2. EXPERIMENTATION .....	9
2.1. MISE AU POINT DU TEST DU T-AQUATIQUE.....	9
2.1.1. Description du test .....	9
2.1.2. Imagerie fonctionnelle.....	10
2.1.3. Epreuves comportementales et cognitives .....	11
2.2. VALIDATION PREALABLE .....	11
2.2.1. Analyses statistiques.....	11
2.2.2. Résultats .....	12
2.2.3. Conclusion.....	12
2.3. SECONDE PHASE DE L'EXPERIMENTATION .....	12
2.3.1. Méthodologie statistique.....	13
2.3.2. Méthodologie Anatomique.....	14
2.3.3. Méthodologie comportementale .....	15
3. RESULTATS .....	16
3.1. RESULTATS COMPORTEMENTAUX .....	16
3.2. ANALYSE DES NIVEAUX DE METABOLISME.....	17
3.3. MODELISATION .....	18
DISCUSSION - CONCLUSION .....	20
BIBLIOGRAPHIE .....	22

## RESUME

L'objectif de l'étude dans lequel se situe le travail présenté dans ce mémoire est d'arriver à une modélisation du fonctionnement cérébral permettant de comparer la validité de la théorie localisationniste à celle d'une théorie « en réseau » où les structures n'échangent pas simplement des données traitées mais où les différentes aires sont interconnectées afin de réaliser une tâche. Pour cela, un protocole expérimental utilisant un T-Aquatique a été mis en oeuvre afin d'obtenir des résultats comportementaux conformes à la méthodologie localisationniste. Mais les résultats les plus importants ont été obtenus grâce à la technique d'imagerie fonctionnelle utilisée : l'évaluation de l'activité relative de la cytochrome oxydase. Elle a permis d'obtenir une matrice de connectivité fonctionnelle qui, grâce à une matrice de connectivité anatomique créée par des recherches bibliographiques, a concrétisé la modélisation. Des régressions linéaires multiples ont permis d'obtenir les connexions effectives entre les différentes régions du cerveau. Ainsi, un premier modèle a pu être mis au point, mais si les premières impressions sont très positives, il faut admettre qu'il peut être amélioré, notamment par l'utilisation de la régression PLS. Il ne restera alors plus qu'à implémenter la propagation dans ce réseau interconnecté afin de comparer les effets des lésions entre le modèle virtuel et les animaux réels.

## INTRODUCTION

Jusqu'à présent, la plupart des chercheurs cogniticiens se donnent pour objectif d'identifier quelles sont les fonctions cognitives qu'assume chaque structure cérébrale (considérée comme un « module »). Grâce à cette approche, ils trouvent des résultats souvent conformes aux hypothèses générées par ces conceptions. Cependant, certaines expérimentations basées sur des lésions cérébrales montrent notamment des faiblesses relatives à cette démarche. Ainsi, lorsque certains ont tenté de reproduire sur des sujets présentant des lésions cérébrales, des tests effectués antérieurement sur des sujets sains, indiquant une localisation précise des fonctions, il apparût des incohérences.

En effet, Kapur (1996) nous indique que certaines lésions entraînent des effets de facilitations fonctionnelles paradoxales. Ces facilitations doivent être séparées en deux catégories principales. D'une part, il y a des individus présentant de multiples lésions au cerveau mais ces dommages supplémentaires permettent de revenir à un niveau normal (ou proche de la normale) sachant que le niveau de fonctionnement précédent était anormal ou en dessous de la normale. On les appelle « effets de facilitations fonctionnelles paradoxales rétablissantes ». D'autre part, il existe des situations où les sujets ayant une pathologie du système nerveux ou une perte sensorielle, obtiennent de meilleurs résultats que les sujets contrôles (normaux) sur des tâches particulières. Ce sont les « effets de facilitations fonctionnelles paradoxales améliorantes ». Dans une perspective localisationniste, que celle-ci soit « dure » ou « soft » (cf. Kosslyn et

Intrilligator 1992) il est en effet difficile de concevoir qu'une lésion puisse entraîner une amélioration fonctionnelle. Le principal problème réside probablement en partie dans le fait que beaucoup de recherches ont été menées sur des patients présentant des déficits de fonctionnements alors que très peu l'ont été sur ceux qui présentent une amélioration. Si nous nous trouvons dans cette situation, c'est peut être à cause de l'existence de deux disciplines : les Neurosciences et les Sciences Cognitives. Les Neurosciences ont, en partie, évoluées de l'étude des propriétés de bases des neurones sans grand lien avec des comportements plus évolués que les conditionnements Pavloviens. Et à l'inverse, les sciences cognitives se sont développées grâce aux investigations expérimentales les plus soignées des comportements manifestes et à l'étude de la manière dont les manipulations des présumés processus cognitifs changeaient le comportement mesuré.

Pourtant, il existe des théories qui tentent de rapprocher les différents modes de pensée. Ainsi Skarda et Freeman (1987), nous montrent l'un des chemins qu'il est possible d'arpenter afin de se représenter un peu plus justement la façon dont nos neurones qui seuls sont si désordonnés peuvent former un gigantesque réseau organisé et fonctionnel. Néanmoins, il faut faire attention à ne pas confondre celui-ci avec un réseau informatique où toutes les connexions possibles existent entre n'importe quel ordinateur car ici, c'est la semi-connectivité qui règne afin de permettre une plasticité de réponse transitoire qui est la clé du fonctionnement de notre cerveau. Mais pour aborder les détails constitutifs de ce réseau, il est nécessaire de construire un modèle (A l'image des travaux de Sen 2002) et de le faire évoluer constamment en comparant les différences effectives entre le modèle et le réel, c'est-à-dire que les régions cérébrales activées doivent correspondre l'une et l'autre. Pour créer ce modèle des connexions effectives, il est nécessaire de créer un modèle des liaisons anatomiques de notre système nerveux central et un modèle de liaisons fonctionnelles entre les différents modules qui correspondent à l'activité de ceux-ci pour une tâche donnée et pour une stratégie donnée (Horwitz, Tagamets, McIntosh 1999).

Dans une première partie présentant les bases théoriques, nous verrons comment les neurosciences abordent le problème des effets paradoxaux des lésions multiples et comment elles interprètent le fait que des « destructions » partielles du système nerveux central peuvent résulter en une facilitation de fonctions comportementales. Nous nous intéresserons ensuite aux nouvelles méthodes statistiques qui sont apparemment plus adaptée à notre conception théorique. Nous envisagerons notamment la manière dont celles-ci peuvent être utilisés dans une théorie en réseau de la cognition afin que le cerveau soit modélisé d'une façon plus efficace qu'il ne l'est aujourd'hui. Dans un second temps, nous tenterons de mettre à l'épreuve ces méthodes grâce à un labyrinthe aquatique en forme de « T » spécialement conçu pour cette approche. Enfin, nous verrons comment la modélisation peut être réalisée malgré la variété des approches nécessaires à sa réalisation. Les résultats commentés ici ne sont que partiels. Ils font en effet partie d'une démarche méthodologique plus vaste.

# 1. PRESENTATION DE DIFFERENTES THEORIES ACTUELLES DE LA COGNITION

## 1.1. Le Localisationnisme

Afin d'examiner les effets lésions uniques ou combinées, corticales ou non, dans des tâches comportementales simples, les neurobiologistes du comportement utilisent des batteries de tests mettant en jeu le plus souvent la mémoire (ou une de ses formes tout du moins). Ainsi, ils peuvent comparer les effets de chacune des lésions concurrentes sur chacune des structures étudiées (ex Bilkey et Liu 2000).

Ils expliquent qu'il existe un postulat indiquant que si la lésion d'une structure implique un déficit de mémorisation (indiquée par les résultats comportementaux), c'est que la fonction cognitive requise par l'expérience était en partie sous tendue par la région lésée (postulat de transparence - Kosslyn). Ainsi, lorsqu'ils cherchent à expliquer les résultats de leurs expérimentations sur des lésions cumulées, ils indiquent qu'il ne peut exister que deux types d'effets aux lésions multiples lorsque on les compare avec ceux produit par les lésions de chaque structure seule : soit il n'y a pas d'addition (lorsqu'une lésion seule a désorganisé l'ensemble du système), soit il y a accumulation des effets (chaque lésion n'est alors que partiellement désorganisatrice). Grâce à cette description de ce type d'expérimentation, nous allons donc voir ses limites.

### 1.1.1. Méthode

La première étape de ces expérimentations est de créer les lésions, souvent cela se fait par l'insertion d'électrodes dans le cerveau le long de guides placés à des coordonnées spécifiques déterminées en accord avec la littérature. Puis tous les animaux passent plusieurs jours d'apprentissage dans un labyrinthe basique où les tâches demandées sont la plupart du temps relativement simples à mémoriser. A la fin de cet apprentissage, un test d'inversion est effectué afin de déterminer ce qui a été mémorisé par les animaux.

### 1.1.2. Résultats

Ce type d'étude indique en général que les déficits constatés sont vraisemblablement dus aux lésions effectuées qui ont perturbées l'acquisition tel que le prévoyait le modèle existant de la structure étudiée. D'un point de vue localisationniste, on peut conclure que les découvertes sont consistantes avec l'idée que la région lésée est impliquée dans tel ou tel processus cognitif.

Il existe pourtant toujours les mêmes difficultés d'interprétation lorsque l'étude travaillait sur plusieurs lésions en parallèle et simultanément, puisque parfois, les groupes d'animaux ayant subis des lésions combinées obtiennent des résultats meilleurs que les groupes n'ayant subi qu'une seule lésion. Il semble donc que les liens entre les différentes régions du cerveau ne soient pas si directs.

### 1.1.3. Discussion

Afin d'expliquer les paradoxes de facilitations fonctionnelles paradoxales observées, plusieurs hypothèses sont généralement proposées :

➤ Mécanismes d'inhibition :

De récentes études ont montrées que l'activité neurale associée à certains types d'activités cognitives pouvait induire l'augmentation du flux sanguin dans les structures liées à la tâche et parallèlement, une diminution dans le voisinage des modalités sensorielles alternatives. Les mécanismes d'inhibition sous-tendant une facilitation fonctionnelle peuvent être associés aux rapports de l'augmentation paradoxale du flux sanguin dans les structures éloignées mais reliées au site lésé, comme cela a été remarqué chez les sujets ayant des lésions cérébrales constituées d'un point central. On peut penser que cette augmentation est due à une désinhibition fonctionnelle des structures connectées par des voies intra ou inter hémisphérique au site de la lésion critique (Kapur 1996).

Il existe désormais de plus en plus de modèles de mémoire ayant des systèmes d'inhibition parmi leurs principales caractéristiques dans la littérature (Kapur 1996). Dans le cadre des phénomènes d'inhibition, il y a des effets particuliers tels que l'inhibition latente et l'amorçage négatif, qui prédisent de meilleures performances aux patients présentant des déficits d'inhibition qu'aux sujets normaux. Etant donné que les fonctions cognitives sont en interaction, la compétition/interférence diminue entre les aires corticales et sensorielles permettant ainsi, à d'autres schémas d'interaction d'émerger.

➤ Plasticité compensatoire :

Un certain nombre d'études (mais pas sur des humains) ont montrés que l'énucléation ou les lésions thalamiques résultent dans le développement de nouvelles fibres qui se projettent dans les aires corticales. On ne peut dire si cette augmentation par compensation dérive du fait que les sujets privés sensoriellement prennent part à des exercices intensifs dans des activités sensorielles particulières ou si cela est du à des mécanismes plus subtils.

La première possibilité consiste à imaginer que des synapses silencieuses ou des connexions anatomiques latentes préexistantes se dévoilent. La seconde réside dans la compétition réduite entre aires corticales et sensorielles. La troisième pourrait être une super sensibilité synaptique. Et la quatrième pourrait consister dans la formation de nouvelles connexions de l'ordre d'un développement anatomique.

## 1.2. Une Théorie en Réseau

Il existe une théorie qui pourrait apporter un début de réponse à ces hypothèses, c'est la théorie d'une cognition en réseau. A cet effet, les outils de la neuroimagerie moderne nous offrent une opportunité d'étudier la façon dont le cerveau produit les fonctions mentales. Le premier aspect fondamental qui doit être considéré afin de l'inspecter, est la connectivité du cerveau qui

occupe une place intermédiaire entre l'interconnexion redondante complète et l'indépendance.

Le second est la plasticité de réponse transitoire où un neurone donné ou un ensemble de neurones peuvent montrer rapidement des modifications dans les caractéristiques de leur réponse en fonction de leurs expériences. Nous allons ainsi voir comment, lorsqu'on met ces deux propriétés ensemble, on peut obtenir grâce à l'interaction d'aires cérébrales, un agrégat de fonctions qui incarnent le processus cognitif.

#### 1.2.1. Semi connectivité du cerveau

##### ➤ Pas d'interconnexion complète

Les neurones sont liés les uns aux autres à la fois localement et à distance au contraire de la plupart des autres systèmes du corps qui montrent seulement des capacités de communication de cellules à cellules. De plus, la communication à distance du système nerveux est spécialisée dans les transferts rapides de signaux mais notre cerveau n'est pas un système de Hopfield où chaque cellule est connectée à chaque autre.

Les estimations de connexions dans le système visuel cortical des primates suggèrent plutôt qu'il existe entre 30 et 40 % de toutes les connexions possibles entre les aires corticales (McIntosh 2000). Ce faible pourcentage est un avantage computationnel pour le système nerveux étant donné qu'il autorise un haut niveau de flexibilité dans les réponses au niveau du système.

##### ➤ Pas d'indépendance complète

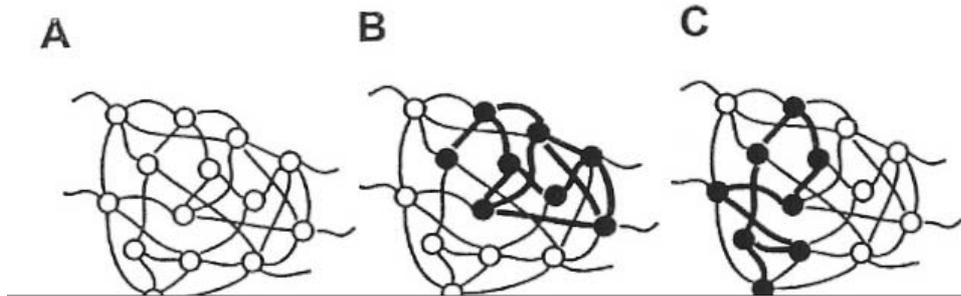
Les réseaux de cellules locaux sont grandement interconnectés, mais cela ne signifie ni que les cellules adjacentes ne peuvent pas avoir qu'une seule connexion unique et commune, ni que les modules travaillent indépendamment et échangent seulement quelques données après qu'ils aient complétés leur traitement.

#### 1.2.2. Plasticité de réponse transitoire (Kapur 1996)

##### ➤ Superposition

La plasticité considérée ici est à plus court terme que la réorganisation observée après un entraînement. La plasticité transitoire est considérée comme étant une propriété des seules régions du cerveau les plus récentes, philogénétiquement parlant, qui sont donc de fait spécialisées dans la cognition.

Néanmoins des recherches physiologiques ont montré l'existence de la plasticité transitoire dans les parties qui interviennent le plus tôt dans un processus cognitif. Des études neurophysiologiques montrent que le cerveau est spécialement conçu pour modifier ses réponses en fonction des expériences précédentes à tous les niveaux d'organisation.



➤ Agrégat de propriétés des populations neuronales

Les neurones seuls peuvent réaliser des patterns d'activité distincts qui séparément, pourraient sembler ne pas représenter quelque chose de cohérent. Si nous déplaçons l'examen au niveau de petits groupes de neurones, des réponses reflétant les propriétés fondamentales tels que l'apprentissage, la mémoire, l'attention émerge en dépit du nombre limité de fonctions. Ainsi, un petit groupe de neurones créerait ce que l'on appelle des microfonctions. On les connaît en logique en tant que « et », « ou »... C'est le plus petit élément qui peut spatialement limiter les fonctions cognitives mais, étant donné la grande connectivité des neurones, on peut présumer qu'on peut trouver une majorité de ces microfonctions dans la plupart de nos modules. Les fonctions cognitives peuvent être déterminées par la façon dont les propriétés des différentes régions sont combinées ou agrégées à travers des interactions interrégionales plus que par l'implication de n'importe quelle région spécifique. Il faut quand même relativiser ceci car l'anatomie de notre cerveau met quelques limites aux interactions qu'il est possible d'obtenir.

### 1.2.3. Connectivité « en Réseau »

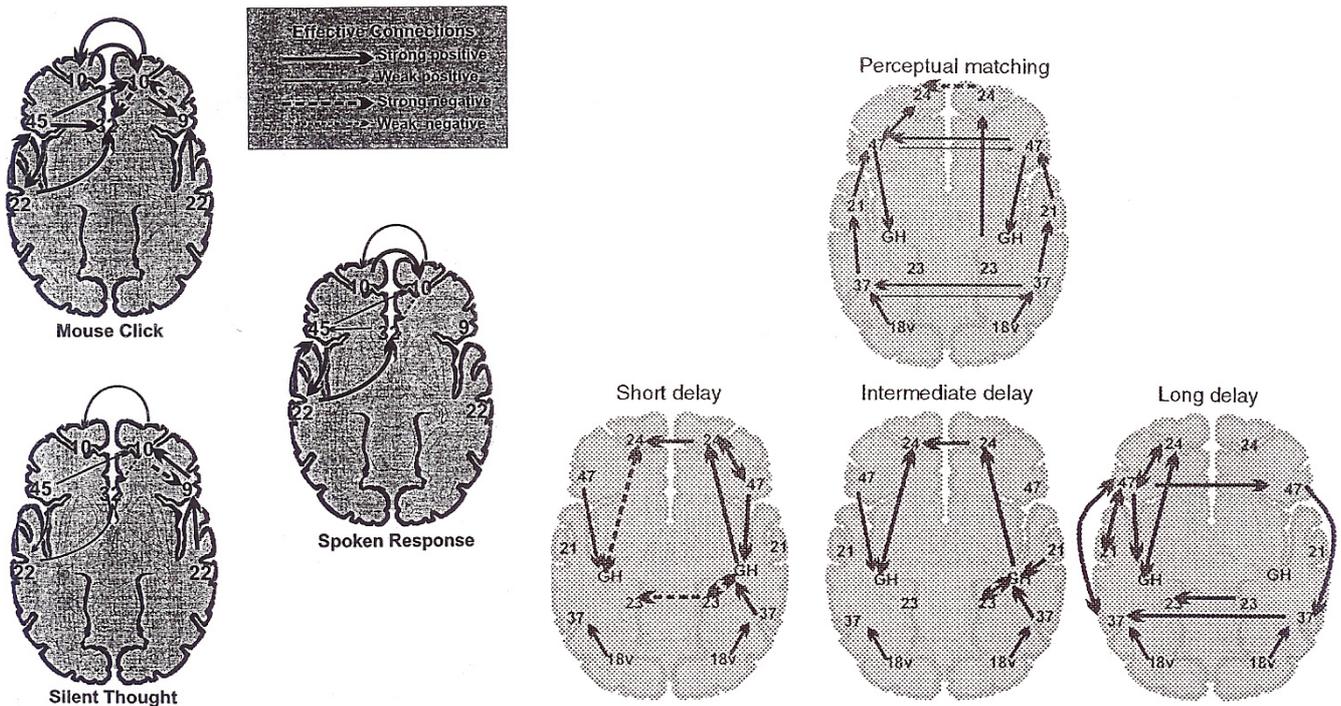
La connectivité en réseau sous-entend qu'il est moins important de s'attarder sur les activités des différentes aires, mais sur les relations d'activité entre elles ; Ainsi on s'intéressera à étudier les connexions effectives entre structures et non de simples corrélations entre celles-ci. Parce que le but est de quantifier et de comprendre les interactions neurales, les méthodes d'analyse doivent se concentrer sur les relations entre éléments neuronaux. Ainsi, afin d'explorer quelques unes des interactions du réseau en accord avec les références anatomiques, les modèles constitués par des équations structurales doivent être construit pour un sous-ensemble de régions (Sporns, Tononi, Edelman 2000).

➤ Connexion Fonctionnelle

Il est établi que deux régions montrent des corrélations d'activité différentes de zéro, mais cela n'indique pas d'où provient la corrélation. La même aire peut montrer des patterns d'activité très similaires dans différentes conditions, mais présenter un réseau d'interactions différent. Lors de l'apprentissage d'une relation entre deux stimuli par exemple, on peut réactiver les aires du second grâce au premier uniquement, ce qui indique que l'activation s'est faite au travers d'effets provenant d'aires corticales supérieures (associatives par exemple). Ainsi, l'analyse de la connectivité fonctionnelle identifie les aires qui ont pu influencer l'activité d'une autre.

➤ Connexion Effective

Il est établi qu'une région à un effet direct sur une autre, expliquant les influences mutuelles qui surviennent dans le temps et l'espace entre elles. Si l'on reprend l'exemple précédent, ici on détermine les régions ayant une influence dominante au fur et à mesure de l'apprentissage de l'association et la façon dont cette influence évolue (inhibition, facilitation...). On accentue ici, la nécessité de quantifier explicitement les connexions effectives.



### 1.3. Approche Statistique

Jusqu'à récemment, il existait peu de méthodes permettant d'étudier les corrélations neurobiologiques de la cognition humaine. Heureusement, la neuroimagerie fonctionnelle a récemment fait de grands progrès qui ont produit un grand nombre de données nouvelles, qui ont amené des informations considérables sur la neuroanatomie fonctionnelle de fonctions cognitives spécifiques. Il existe deux types de méthodes d'exploration fonctionnelle :

Celles qui mesurent les champs électriques ou magnétiques générés par l'activité neurale (Potentiels Evoqués, Magnétoencéphalographie (Walsh 2000)...) et celles qui mesurent les conséquences métaboliques ou hémodynamiques de l'activité neurale (Topographie par Emission de Positrons (Pascual-Marqui 2002), Imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique (Alsop 2001), marquages chimiques divers...). Les données peuvent être obtenues de façon non (ou peu) invasive sur des sujets en parfaite santé aussi bien que sur des patients atteints de désordres cérébraux, néanmoins la technique utilisée lors de notre expérimentation, a nécessité le sacrifice des animaux. Ainsi, on peut déterminer la manière par laquelle les aires cérébrales fonctionnent ensemble durant des tâches cognitives

spécifiques et on peut intégrer ces résultats dans une image cohérente de la façon dont ces tâches sont exprimées neuralemement. En voyant comment cela marche, on pourra étudier la façon dont cela sera utile dans la modélisation du système nerveux.

### 1.3.1. Analyse statistique

Il y a beaucoup de techniques d'analyses des données pour évaluer les données d'imagerie du cerveau en fonctionnement, mais il faut effectuer deux distinctions conceptuelles à propos de ces méthodes d'analyse des données :

#### ➤ Soustraction et Covariance

Cette technique est principalement utilisée pour des données à analyser provenant des conséquences métaboliques ou hémodynamiques de l'activité neurale. Le paradigme de soustraction repose sur l'hypothèse d'une spécialisation fonctionnelle : différentes parties du cerveau s'occupent de différentes fonctions et celui de covariance présuppose que la tâche représentée par une condition expérimentale est exprimée par un réseau de régions du cerveau interagissant et où les différentes tâches correspondent à des réseaux fonctionnels différents. La soustraction génère des cartes d'activité tandis que la covariance produit des cartes d'interaction. Ainsi, les deux paradigmes sont complémentaires (McIntosh 2000).

#### ➤ Estimation statistique ou Modélisation neurale

De façon totalement opposée à l'estimation statistique, la modélisation neurale choisit explicitement parmi les données, celles qui sont hypothétiquement prioritaires à analyser et de là, essaie de comprendre ce jeu de données réduit d'une manière détaillée et quantitative.

### 1.3.2. Modélisation neurale à large échelle

Ces différentes approches ont montré que faire une comparaison directe des résultats par n'importe quelle méthode est extrêmement difficile. Ceci est d'autant plus vrai dans le domaine de la neuroimagerie fonctionnelle à cause de la variété de techniques qui ont des propriétés spatiales et temporelles. Comment peut-on rassembler les données de toutes ces méthodes et aboutir néanmoins à une explication cohérente et consistante des bases neurales de tâches cognitives spécifiques ? Le premier problème réside dans la résolution spatiale car l'imagerie du cerveau humain est excessivement vaste comparé à la taille des neurones ou des colonnes corticales. Le second est la résolution temporelle car la dimension appropriée d'un processus est de l'ordre de quelques secondes alors que la dimension temporelle neuronale est plutôt de l'ordre des millisecondes ; et ceci n'est que le début de l'interrogation car peut-on vraiment comparer notre temps humain à celui de notre cerveau en fonctionnement. Le troisième est l'endroit où l'activité métabolique est mesurée : au niveau des synapses, des neurones... Et la quatrième est probablement la plus problématique : c'est la connectivité car une activité synaptique est un ensemble d'activités synaptiques locales et afférentes, de telle manière qu'on ne peut déterminer d'où l'activité vient principalement (Nowinski 2002).

## 2. EXPERIMENTATION

Afin d'aboutir à la création d'un modèle de fonctionnement de l'ensemble du cerveau, il a été nécessaire de mettre au point une expérience nouvelle étant donné que ce type de travaux nécessite une base de données considérable pour que la validation des résultats soit envisagée. Le cahier des charges de ce test était complexe : il devait d'une part, être le plus rapide possible (sur les deux échelles de temps que sont le passage de chaque souris (et donc de l'ensemble du groupe) et l'apprentissage dans sa totalité (sans oublier les tests comportementaux nécessaires à l'interprétation des résultats)) puisqu'un délai court permet de faire passer plusieurs groupes simultanément et ainsi d'éviter quelques uns des biais dus aux rythmes circadiens et aux rythmes saisonniers. Ainsi, le labyrinthe choisi a été un T-Aquatique car il permet des temps de passage très courts ; L'eau est utilisée afin de diminuer le temps d'apprentissage en créant une motivation pour les animaux qui soit beaucoup plus simple à gérer que la privation de nourriture classiquement utilisée. Le paradigme utilisé est celui sur lequel Packard et McGaugh (1996) ont travaillé, c'est-à-dire l'existence de différents types de mémoire impliquant différentes régions cérébrales et plus particulièrement l'existence d'une dichotomie entre une forme de mémoire dépendante de l'hippocampe et une autre ne l'étant pas. Ils définissent ainsi l'existence d'une mémoire spatiale sous-tendue par l'hippocampe et d'une mémoire proprioceptivo-motrice faisant intervenir le noyau caudé.

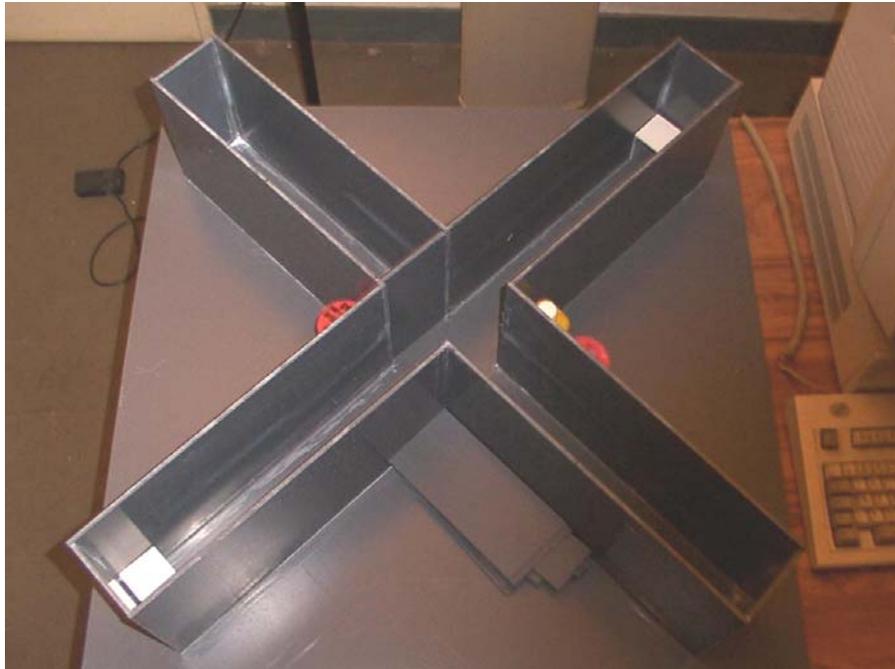
### 2.1. Mise au point du Test du T-Aquatique

Une des conclusions de Packard et McGaugh (1996) portait sur le fait que selon le degré d'apprentissage, la stratégie mise en jeu par l'animal et donc la zone cérébrale activée variait. Ainsi lors de leur expérimentation, une stratégie de type « carte cognitive » était préférée au huitième jour alors qu'au seizième jour, l'animal aurait préféré utiliser sa mémoire proprioceptivo-motrice car il fonctionnerait alors selon un mode plus automatique.

#### 2.1.1. Description du test

Le test mis en place se devait donc d'obtenir les mêmes résultats ; Néanmoins sachant que pour les animaux sélectionnés (des souris mâles de souche C57/B16 provenant du centre d'élevage IFFA CREDO (Lyon)), l'eau peut constituer une motivation très forte, il fallut modifier les durées d'apprentissage. Ainsi, durant cette première phase de mise au point, des animaux ne furent testés que durant deux jours ; Ceux-ci devaient adopter une stratégie allocentrique et le marquage de leur cerveau devait révéler une activité prédominante de l'hippocampe et de l'amygdale. Les autres furent testés pendant cinq jours, soit le temps suffisant pour être en surapprentissage et ainsi utiliser une stratégie égocentrique impliquant alors un marquage intensif au niveau du striatum. Les souris alors âgées de six semaines, pesant 25g ( $\pm 5$ ) furent soumises à un isolement les soumettant à un rythme nyctéméral artificiel de 24 heures. Le labyrinthe en T est constitué d'un labyrinthe en forme de croix comportant une porte amovible (lui donnant sa configuration en « T ») permettant de réaliser des tâches d'inversion grâce

auxquelles la stratégie cognitive utilisée par l'animal peut-être précisée. A part les deux compartiments de départ, les deux autres bras pouvaient comporter une plate-forme amovible immergée rendue invisible à l'animal par l'ajout de gouache dans l'eau.



### 2.1.2. Imagerie fonctionnelle

Il a ensuite fallu choisir une technique d'imagerie qui puisse être mise en œuvre en fonction des moyens disponibles. La technique du marquage de la cytochrome oxydase a été choisie pour la simplicité d'utilisation du procédé de révélation, sa fiabilité, son ubiquité dans le cerveau et son spectre d'utilisation très large étant donné qu'il s'agit d'une protéine transmembranaire de la membrane mitochondriale interne, présente chez tous les eucaryotes. Cette enzyme terminale de la chaîne de transport d'électrons catalyse le transfert de ceux-ci depuis le ferrocyclochrome C jusqu'aux molécules d'oxygène ; Sachant que ce processus est couplé à la voie de phosphorylation oxydative, il permet de fournir l'ATP nécessaire au fonctionnement des cellules aussi bien par l'activation de pompes ioniques que par la synthèse de neurotransmetteurs et de macromolécules (Wong et Riley 1989). Ainsi, deux heures après leur dernier passage dans le labyrinthe, les souris sont anesthésiées (grâce à une injection de pentobarbital) afin de pratiquer une perfusion cardiaque de paraformaldéhyde (4%, 100 ml en 8 mn) qui va fixer tous les tissus de l'animal. Ensuite, une fois les cerveaux extraits, ils sont placés pendant 18 heures dans du paraformaldéhyde (4%) pour une post-fixation, puis dans une solution cryoprotectrice de sucrose (30%). Enfin, ils sont découpés grâce à un microtome à congélation en coupes frontales de 50  $\mu\text{m}$  ; Ces coupes sont rincées dans du tampon phosphate (0.1 M, pH 7.4, 5 mn), puis incubées à 37°C dans du tampon phosphate contenant 40 g/l de sucrose, 150 mg/l de cytochrome C, et 500 mg/l de diaminobenzidine, puis à nouveau rincées deux fois dans du tampon phosphate puis une fois dans de l'eau distillée. Elles sont ensuite montées sur des lames (des lamelles protectrices sont rajoutées une fois les coupes déshydratées). La dernière

étape de cette technique d'imagerie, est la quantification des niveaux de gris des structures par un logiciel d'analyse d'image (ImageJ) amélioré grâce à quelques plugins après numérisation des coupes. Le logiciel d'analyse d'image permet ainsi de créer des formes correspondant aux structures que l'on désire mesurer, les plugins se chargeant de calculer la moyenne du niveau de gris de cette zone (correspondant au niveau d'activation métabolique de cette région). Les mesures sont ensuite traitées sur Ms Excel à l'aide de macro-commandes écrites en Visual Basic. Enfin, les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Systat 9.

### 2.1.3. Epreuves comportementales et cognitives

Les épreuves sont décomposées en trois temps principaux quelque soit le groupe considéré. Le premier est composé de cinq essais où les deux plateformes sont placées dans le labyrinthe. Ces essais d'habituation permettent de déterminer une éventuelle préférence d'un bras par rapport à l'autre. Ainsi, lors de la période suivante, c'est le bras opposé au bras majoritairement préféré par l'animal qui est systématiquement renforcé. C'est donc pendant deux ou cinq jours que les animaux passent huit essais d'entraînement où ils doivent retrouver cette plateforme. Le troisième se situe à la fin de la dernière journée où sont pratiqués trois essais d'inversion. C'est-à-dire qu'après les dernières séances d'entraînement, l'animal se retrouve dans le même labyrinthe en T, mais ses repères visuels sont inversés puisque le bras d'entrée est situé à l'opposé de celui utilisé jusque là et la porte amovible le ferme désormais. Lors de cet essai, trois cas de figure peuvent se présenter : si l'animal va toujours dans le même bras que celui dans lequel était située la plate-forme, nous considérons qu'il utilisait une stratégie allocentrique, c'est à dire qu'il se référait aux indices environnementaux. S'il tourne toujours dans le même sens, nous considérons qu'il utilisait une stratégie égocentrique (sensori-motrice) c'est à dire qu'il avait acquis un geste à effectuer. Enfin, si au cours des trois essais il visitait les deux bras, on considérait qu'il n'utilisait pas de stratégie définie.

## 2.2. Validation Préalable

Lors de la première phase (effectuée en collaboration avec Aurélie Boucard), les animaux furent divisés aléatoirement en cinq groupes : un groupe contrôle d'animaux restant à l'animalerie, les deux groupes effectuant les tâches indiquées plus haut selon les deux délais de deux et cinq jours (groupes court-mémoire et long-mémoire ou groupes mnésiques) et deux groupes contenant des souris appariées à celles effectuant l'épreuve mnésique qui passaient la même durée à nager dans la labyrinthe que les autres à effectuer leur passage. Ces derniers permirent de contrôler l'effet de l'activité locomotrice et d'évaluer les effets du stress.

### 2.2.1. Analyses statistiques

Des tests ANOVA (à un ou plusieurs facteurs) furent utilisés pour déterminer les différences inter et intragroupes et le test de Kolmogorov-Smirnov le fût pour traiter les résultats du test d'inversion car les données ne suivaient pas une loi normale.

### 2.2.2. Résultats

Tout d'abord, les courbes des moyennes des temps de parcours permirent de vérifier que l'apprentissage se faisait rapidement puisqu'on observa une diminution significative du temps de parcours pour les deux groupes. De plus, l'hypothèse du surentraînement fût confirmée puisque le groupe subissant cinq jours d'entraînement atteint un pallier à partir du troisième jour en deçà duquel la courbe ne s'éloigna pas beaucoup jusqu'au cinquième jour. Néanmoins, les résultats du test d'inversion semblent montrer qu'une faible partie des animaux ait une stratégie fixée au bout de deux jours, alors que tous les animaux en surentraînement utilisent systématiquement la même stratégie. Toutefois, il faut remarquer qu'au contraire de ce qui était attendu, le surapprentissage n'a pas conduit les souris systématiquement à une stratégie proprioceptivo-motrice. Ensuite, l'analyse des différences de marquage selon les groupes par rapport aux témoins fût effectuée. Elle montra que les souris du groupe apparié à celui de deux jours (souris ne faisant que nager) étaient globalement plus marquées pour toutes les structures étudiées. Le groupe apparié à celui de cinq jours montrait, lui, des différences moins significatives. De plus, il existe une différence de marquage entre les groupes des deux durées d'apprentissage pour chaque structure ; de même qu'il existe une différence pour toutes les structures entre les groupes mnésiques et le groupe qui leur est apparié. Enfin, il faut noter l'existence d'une corrélation, pour les groupes mnésiques, entre le temps passé à nager (pour résoudre la tâche) et l'intensité du marquage des structures du cerveau.

### 2.2.3. Conclusion

Comme cela était attendu, les effets de l'eau permettent d'accélérer considérablement la vitesse d'apprentissage et, la durée de l'apprentissage de cinq jours permet à l'animal d'être surentraîné lors de ses derniers passages. Par contre, contrairement aux résultats de Packard et McGaugh, le surentraînement ne se traduit pas par le passage d'une stratégie allocentrique à une stratégie égocentrique d'une part, et contrairement aux hypothèses qui pouvaient être formulées à partir de la théorie des systèmes de mémoire (White et McDonald 2000), on n'obtient nullement l'association entre une stratégie visuelle et une activation forte de l'hippocampe et de l'amygdale ou entre une stratégie proprioceptivo-motrice et une activation forte du striatum dorsal. L'autre point crucial à analyser, concerne le plus fort marquage des groupes appariés (d'autant plus pour le groupe ne passant que durant deux jours d'essais) et des souris des groupes mnésiques qui nagent plus que les autres. Il semble que l'eau possède au-delà du facteur motivationnel, un fort caractère stressant. On pourrait donc imaginer que la maîtrise de la tâche, grâce à l'adoption d'une stratégie définie et efficace, permet de dissiper le stress ce qui entraînerait les faibles intensités de marquage constatées.

## 2.3. Seconde Phase de l'Expérimentation

Les résultats étant positifs quant à l'efficacité du test, la seconde phase de l'expérimentation pût être mise en place avec un minimum de modifications : la seule différence provient donc de leur âge puisqu'elles avaient alors douze semaines.



➤ Régression par les moindres carrés partiels

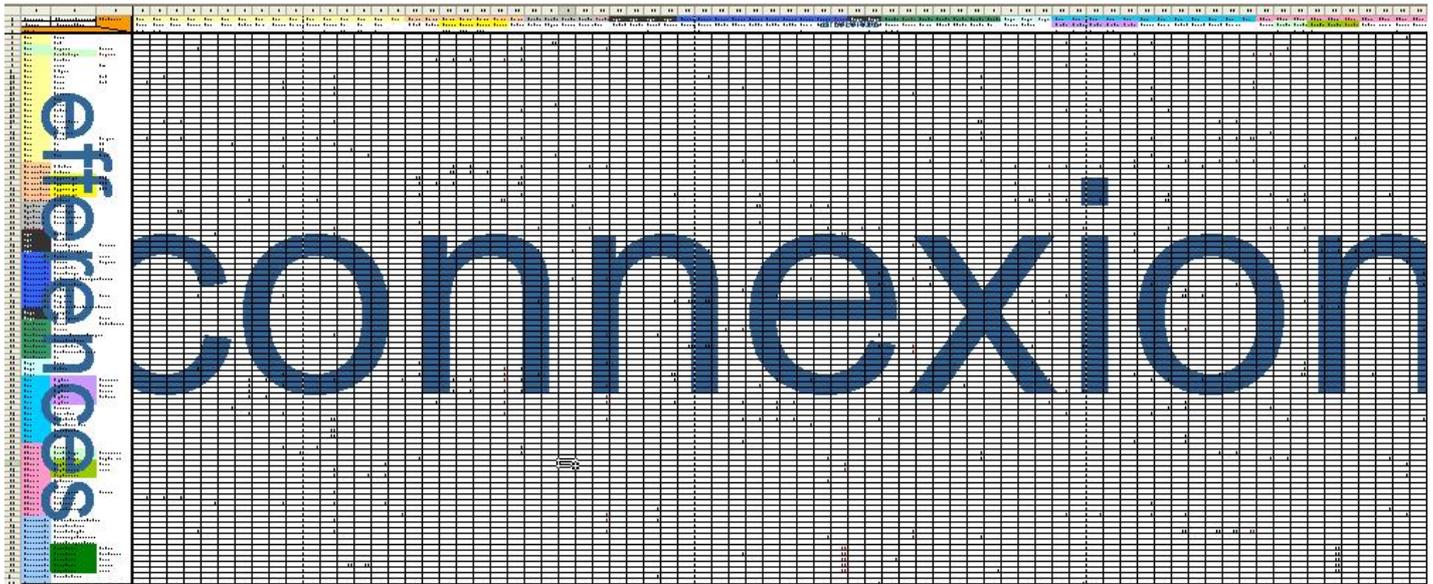
C'est une variante algorithmique de la régression linéaire multiple qui est depuis peu, souvent utilisée en neurosciences (Pagès et Tenenhaus 2001 ou Nyberg, McIntosh...1996). A l'exemple des travaux de Lobaugh, West et McIntosh (2001), ce processus mathématique qu'est la régression PLS peut être utilisé après qu'une ACP ait été complétée. La régression PLS identifie dans leurs travaux, les effets expérimentaux exprimés en tant que variation latente d'une source neurale unique. Leurs recherches indiquent qu'elle peut par exemple être un outil sensible de détection des différences de forme d'ondes des potentiels évoqués à travers l'ensemble des données du scalp. Elle peut ainsi indiquer si les multiples différences d'amplitude d'un potentiel évoqué sont reliées aux manipulations expérimentales. Son algorithme comprend quatre étapes : la recherche des composantes PLS, la régression linéaire généralisée de Y sur les composantes PLS, l'expression de la régression linéaire généralisée en fonction des variables d'origine et la validation des coefficients de l'équation de régression linéaire généralisée finale par bootstrapping.

➤ Perceptron multicouches

Le perceptron a été mis au point à la fin des années 50 par Rosenblatt. Il se veut être le modèle de l'activité perceptive. Il associe la configuration d'entrée à la réponse d'activité. Il est constitué de trois couches, une pour les cellules d'entrées, une pour la couche de cellules cachées et une de cellules de sorties. Chaque cellule d'une couche est connectée avec toutes les cellules des couches voisines. Le but est d'entraîner le réseau jusqu'à ce que la sortie désirée soit égale (proche) à la sortie obtenue réellement. Mais cet outil est limité car lorsque le problème étudié n'est pas littéralement séparable, on ne pourra alors pas trouver de solution par ce biais. Il existe bien d'autres méthodes de modélisation fonctionnelles, mais seules celles-ci ont été envisagées sérieusement pour créer le modèle fonctionnel désiré.

### 2.3.2. Méthodologie Anatomique

Afin de réaliser le modèle de connexions effectives, il est nécessaire d'avoir un modèle de connexions fonctionnelles qui soit basé sur la connaissance des connexions anatomiques réelles. Ainsi, de nombreuses recherches ont été menées, principalement dans d'anciens livres, décrivant les afférences et les efférences des différentes régions de notre cerveau, tels que ceux de Quarten (1967), Isaacson (1986), Morin (1965), Campbell (1965), Freeman (1991) ou de plus récents comme celui de Bear (2002). Il en a résulté une matrice de plus d'une centaine de structures contenant les connexions anatomiques établies. Evidemment, cette matrice a pour défaut de ne pas être totalement exhaustive et de ne pas toujours indiquer précisément la « force anatomique » du lien existant entre deux structures à cause du manque de précision de certaines des publications trouvées. Néanmoins, il faut remarquer que ce nombre de structures n'a pu être conservé pour la modélisation à cause du modèle fonctionnel obtenu qui ne pouvait comporter toutes les régions présentes ici étant donné les limitations techniques (et temporelles) de la technique d'imagerie utilisée.



### 2.3.3. Méthodologie comportementale

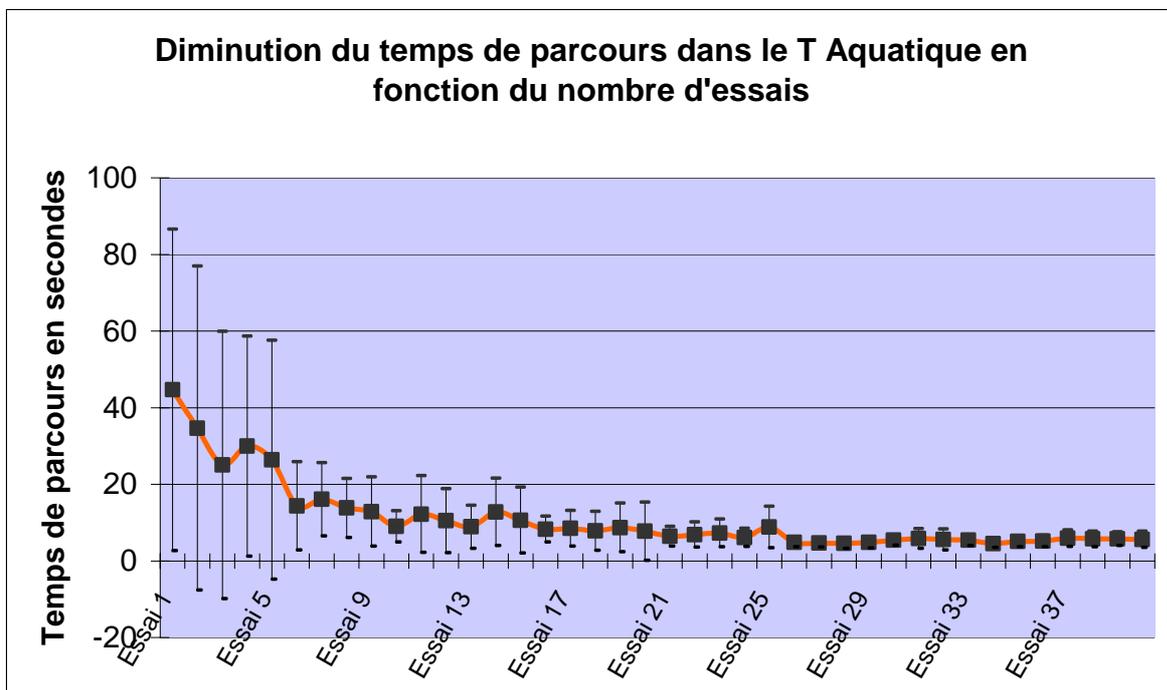
Finalement, un groupe de 21 souris fût sélectionné ; il fût divisé en deux sous-groupes permettant d'effectuer le sacrifice des animaux (deux heures après le dernier essai en test d'inversion) lors d'une période temporelle très courte afin d'éviter que les résultats soient faussés par des différences du rythme d'activité. Le plan expérimental adopté fût celui du groupe mnésique de cinq jours puisque les premiers résultats indiquent qu'il n'y a pas de spécialisation générale des souris vers une stratégie (mais une spécialisation spécifique à chaque souris) et que les effets de stress sont nettement moins importants pour cette durée d'apprentissage.



### 3. RESULTATS

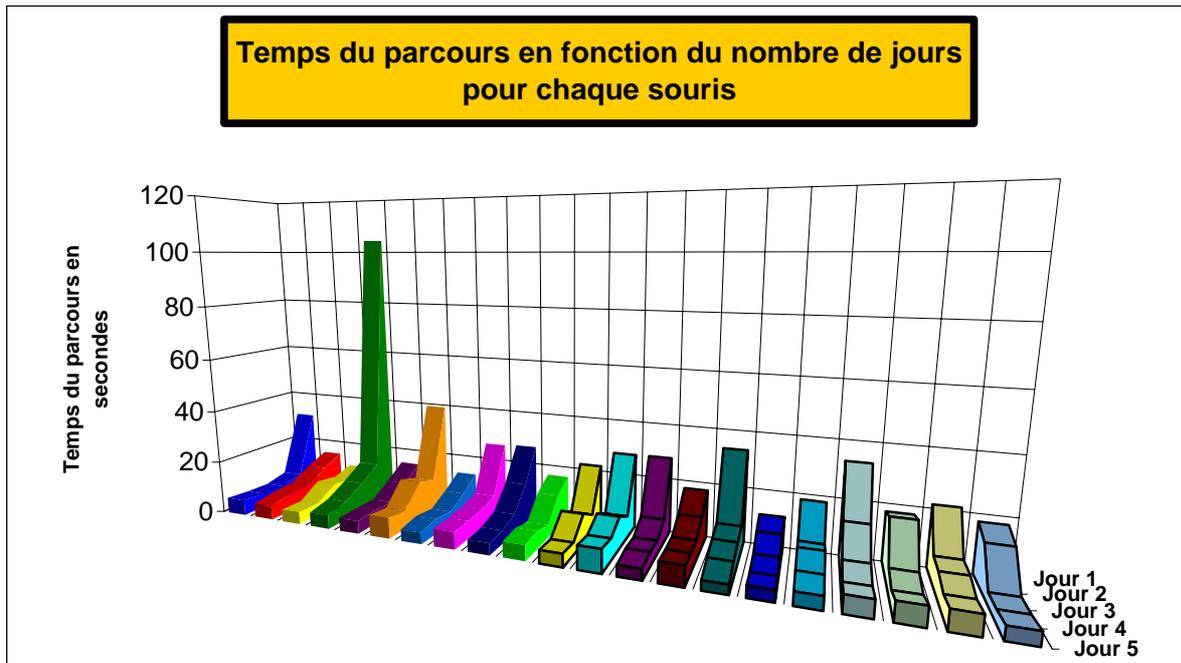
#### 3.1. Résultats comportementaux

Ils sont en partie conformes à ce qui avait été obtenu pour le groupe mnésique de cinq jours d'apprentissage ; c'est-à-dire que de la même manière, on observe un pallier lors de l'apprentissage à partir du troisième jour (le graphique ci-dessous étant présenté en nombre d'essais, à partir du 17<sup>ème</sup> essai). Il est à noter d'ailleurs que le dernier jour d'apprentissage s'est parfaitement révélé comme étant du surentraînement puisque aucune souris n'y a hésité, en ne s'engageant pas, même temporairement dans le bras n'étant pas renforcé.



Lors des premiers essais tous les animaux ne sont pas égaux car là où certains comprennent la tâche très rapidement et appliquent la même stratégie tout au long des cinq jours d'apprentissage, certains se fatiguent énormément tout en ayant d'énormes difficultés à comprendre ce que l'on attend d'eux, ce qui, il est vrai, pourrait être à l'origine d'un stress important. En revanche, comme on le voit sur le graphique, grâce aux écart-types, à partir du moment où ils sont en surapprentissage, quelque soit la stratégie employée, ils sont tous très rapides. Contrairement à la phase de mise au point, seulement dix souris ont adopté une stratégie visuelle (allocentrique) et quatre, une stratégie proprioceptivo-motrice (égocentrique). Il y a ainsi, sept souris qui n'ont pas adopté une stratégie attendue, qui ne peut être définie par le test d'inversion. A priori, on ne peut pas penser qu'il s'agisse simplement d'erreurs car la plupart de leurs passages furent directs, avec très peu d'hésitations malgré la situation (au contraire de certaines souris des stratégies définies ci-dessus). Deux explications sont à envisager : Soit c'est la différence d'expérimentateur qui est à l'origine de ces variations ; c'est bien sûr une hypothèse à envisager,

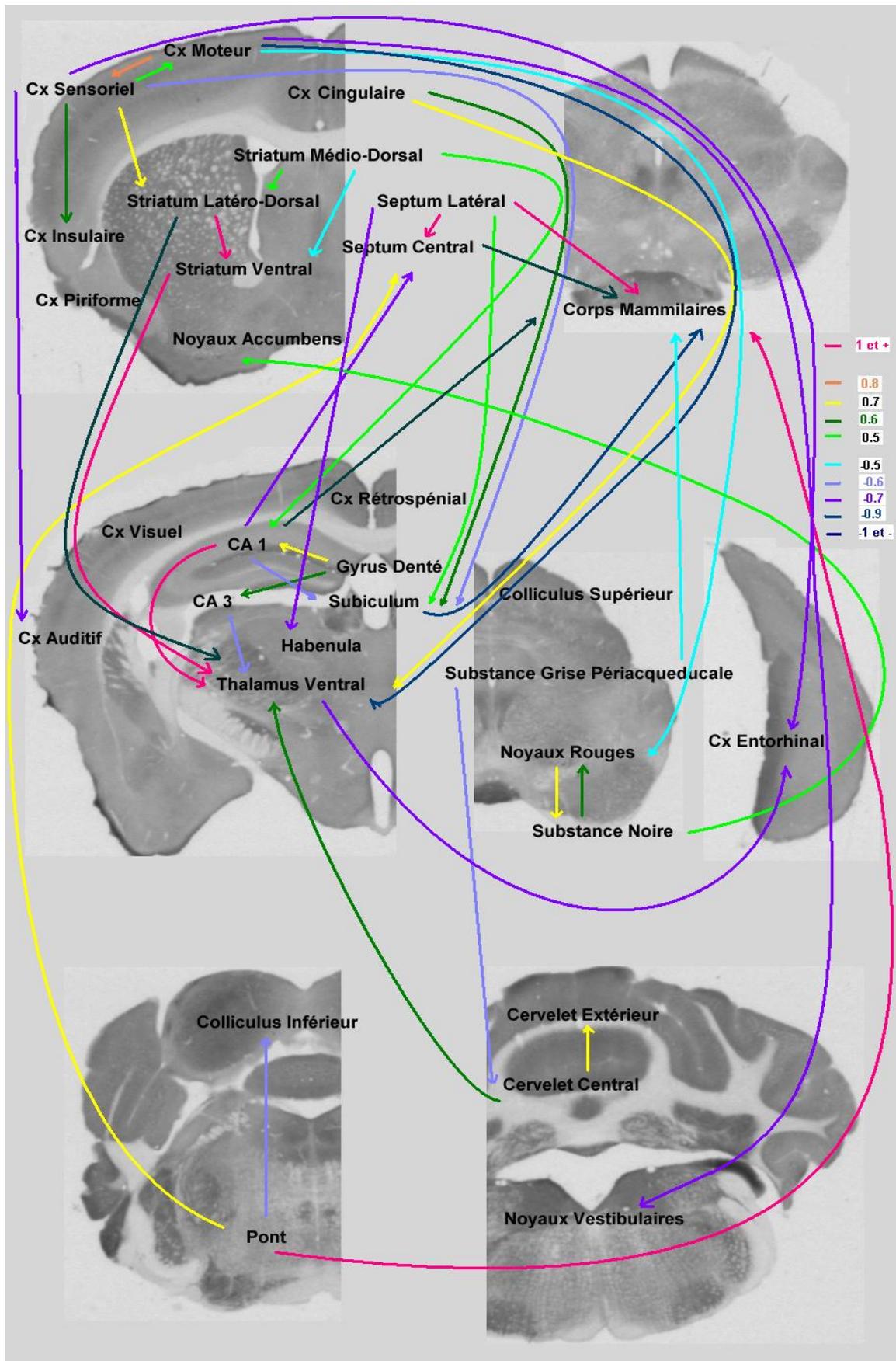
d'autant plus qu'elle pourrait s'avérer réellement gênante quant au statut de cette expérience puisque cela induirait une faible reproductivité des résultats. Soit il s'agit simplement d'une autre stratégie qui n'était pas accessible aux souris plus jeunes de six semaines, mais il serait alors nécessaire d'envisager un ajustement du test d'inversion afin de déterminer quelle est cette stratégie ou de n'utiliser que les souris plus jeunes. L'hypothèse qui consisterait à dire que l'utilisation de cette stratégie n'est pas apparue dans le premier groupe par simple aléa, invite plutôt à privilégier la modification du test d'inversion.



### 3.2. Analyse des niveaux de métabolisme

L'étape cruciale consiste à sélectionner les différentes régions du cerveau qui étaient mesurables tout en ayant à l'esprit que celles-ci devaient être suffisamment larges afin de ne pas être trop sensible aux variations aléatoires de marquage causées par la technique d'imagerie elle-même. La plupart des régions sélectionnées devaient donc pouvoir faire l'objet d'environ six mesures sur différentes coupes. L'autre contrainte résidait dans la matrice de connexions anatomiques mais celle-ci s'avéra suffisamment large pour ne pas poser de problèmes trop importants. C'est la partie de l'expérience qui nécessita le plus de temps puisque c'est près de 7000 mesures qui ont été effectuées sur les 21 souris. Cela sous-entend non seulement la mesure individuelle de ces 7000 « régions », mais aussi les traitements mathématiques qui y sont liés afin de calculer d'abord les densités optiques, puis de calculer les moyennes, les écarts types, d'effectuer une régression linéaire de toutes les structures par rapport au blanc afin d'éliminer une corrélation artificielle, de centrer et de réduire les données et enfin de calculer les corrélations entre les structures conservées au final.

### 3.3. Modélisation



Voilà donc le résultat visuel de la modélisation, enfin l'un de ceux que l'on pourrait obtenir, puisque celui-ci est le résultat de l'utilisation sur les moyennes d'activations centrées réduites des différentes régions cérébrales, d'une régression linéaire multiple. Cette méthode a été choisie pour sa rapidité de mise en action étant donné la durée très limitée de ce stage, puisque des logiciels statistiques permettent de le mettre en œuvre de la façon la plus rudimentaire qui soit. En effet, les 32 régions cérébrales conservées auraient normalement du passer au travers des filtres de la régression PLS puisque, étant donné la taille de l'échantillon, c'est la méthode qui aurait sans doute été la plus adaptée. Il semble pourtant que les résultats obtenus par cette méthode, bien que présentant des failles, soient déjà encourageants. La complexité du schéma présentée n'est que relative étant donné le nombre de structures étudiées mais il apparaît malgré tout que certaines structures auraient du être sous divisées (Thalamus...), d'autres, comme par exemple le cervelet extérieur, apparaissent comme peu interactives avec le reste des connexions effectives ce qui est normal dans certains cas étant donné que la structure n'est pas censée être réellement impliquée dans le processus cognitif étudié. Ce phénomène est cependant moins normal dans d'autres cas où les liens anatomiques ont vraisemblablement été mal définis (cortex auditif, cortex visuel...). Ce serait alors beaucoup plus problématique mais, étant donné que cela est sans doute lié à l'absence de nombreuses structures intermédiaires qui n'ont pu être mesurées au niveau fonctionnel, des solutions pourraient être envisagées (il serait probablement possible soit de mesurer certaines de ces structures intermédiaires, soit d'inférer leur activité à partir du calcul de « variables latentes », par ACP ou régression PLS). Mais le principal reproche que l'on peut effectuer à cette modélisation est qu'il n'y a qu'un seul réseau effectif pour l'ensemble des stratégies. Ainsi, on peut remarquer que le cortex visuel n'est relié à aucune structure alors qu'il est évident que c'est un point clé de la stratégie allocentrique. Cela s'explique par des contraintes statistiques. Il aurait en effet été peu prudent de traiter des données par une régression linéaire multiple alors qu'un des groupes n'est constitué que de quatre animaux. Il semble donc évident que ce modèle n'est qu'un début. Quelles sont ces voies de développement : tout d'abord, il est nécessaire de mettre au point ce modèle en complétant les mesures effectuées, par d'autres qui pourraient correspondre à des structures importantes dans ce schéma. Ensuite, il faut mettre au point la régression PLS qui apportera de meilleurs résultats quant au poids des liens entre structures. Et enfin, il faut concrétiser les réseaux effectifs obtenus en leur additionnant une propagation. C'est un point crucial qui n'a, en effet, pas pu être abordé et là encore différentes solutions techniques s'affrontent. Il sera donc nécessaire de comparer les différentes méthodes de propagation : de façon successive à partir de points d'entrée équivalents à nos récepteurs sensoriels ; de façon simultanée dans toutes les structures et attendre que le réseau se stabilise sur certaines valeurs au bout d'un certain nombre de cycles ; de façon aléatoire en activant les structures sans ordre particulier mais en veillant que toutes aient été activées avant que l'une d'entre elle le soit à nouveau ; ou enfin, en prenant en compte une succession anatomique.

Le dernier point sur lequel il sera nécessaire de travailler avant de pouvoir effectuer la dernière phase de l'expérience (la comparaison réel-virtuel des

effets des lésions), c'est le type de régulation à mettre en place dans le réseau afin qu'il ne soit pas comme une chaudière accumulant de façon exponentielle de l'énergie. Il existe ici plusieurs solutions : tout d'abord, il est possible d'inhiber le réseau globalement de façon totalement arbitraire ; ainsi lorsque le réseau « explosera », il est possible de lui appliquer une fonction de correction globale. Une autre solution consisterait à limiter les interactions entre structures à des valeurs comprises entre 1 et -1, ce qui empêcherait le système de s'emballer mais cette solution possède peu d'arguments vis-à-vis de la réalité du fonctionnement de notre système nerveux. Inversement, la solution qui consisterait à avoir autant de connexions inhibitrices qu'excitatrices serait plus proche d'une certaine réalité mais quasiment impossible à mettre en œuvre étant donné la précision tout relative des données de la littérature sur ce point. C'est donc la solution suivante qui est envisagée comme la plus crédible pour permettre au modèle d'être fonctionnel (ou plutôt effectif !). Elle consiste à transformer toutes les interactions par une sigmoïde ce qui éviterait le processus d'emballerment puisque le système serait limité dans ses échanges et de plus, cela permettrait de prendre en compte les forces différentes de certains liens anatomiques grâce à l'adaptation des constantes qui lui sont liées.

## DISCUSSION - CONCLUSION

La réalisation de ce modèle n'est pas le seul point positif de ce stage. Tout d'abord, l'immuno-histo-chimie par la cytochrome oxydase a montré son ubiquité au contraire de celle du C-Fos puisque l'ensemble des structures cérébrales sont concernées par ce marquage. De plus, le test comportemental s'est fort bien déroulé ce qui permet d'avoir des coupes de cerveau de souris exploitables par des méthodes variées. De plus, il semble que la frontière entre neurosciences et sciences cognitives a pu y être aperçue ce qui doit permettre à chacun de prendre un peu de recul sur sa propre démarche et ne pas totalement rejeter l'autre ; En effet, même si le localisationnisme s'avérait être à la mécanique quantique ce qu'est notre chère mécanique classique, cela n'empêcherait pas que nous vivions dans un monde où la plupart des lois ne sont pas fausses vis-à-vis de celle-ci. Le point de débat n'est donc pas l'efficacité des travaux actuels mais leur simple recadrement. D'un point de vue plus pratique, il semble malheureusement que, les écueils de la multidisciplinarité n'aient pu être évités. Ainsi, il est clair que cette modélisation s'est vue confrontée à de nombreuses limites dues aux différentes approches dont elle s'est servie que seule « l'expérience » (au sens figuré) aurait pu anticiper. Ainsi, les créations des matrices de connectivité anatomique et fonctionnelle auraient du être pensées l'une en fonction des limitations techniques de l'autre afin de permettre une meilleure cohésion de l'ensemble en vue d'obtenir une connectivité effective plus homogène, c'est-à-dire plus proche de la réalité. Le dernier point à critiquer concerne les résultats expérimentaux du T-Aquatique qui ne correspondent pas totalement à ce qui était attendu. C'est un sérieux problème étant donné qu'ils sont la base de la validation des résultats de la modélisation. Il peut donc s'avérer nécessaire de bien peser la possibilité d'effectuer de légères modifications du plan expérimental du T-Aquatique ou de la méthodologie utilisée afin que les

résultats expérimentaux soient en accord total avec les attentes localisationnistes. Conclure est évidemment impossible étant donné que l'expérience est encore en cours (n'en est même qu'à ses prémises), mais des pistes peuvent déjà être explorées : tout d'abord, en ce qui concerne les résultats attendus au niveau de la modélisation, il faut signaler que s'ils sont peu avancés, ils sont quand même porteurs d'espoirs puisqu'il semble que les réseaux classiques observés par les localisationnistes apparaissent dans cette première phase malgré le fait qu'aucune distinction stratégique n'ait été complétée. De plus, et même si des ajustements seront nécessaires, il semble bien que cette méthode de recherche soit plus représentative du fonctionnement réel de nos structures cérébrales. L'un des principaux objectifs de cette recherche était de déterminer de quelle manière les structures trouvées dans une anatomie à large échelle du cortex cérébral, sont reliées aux mesures globales de sa connectivité fonctionnelle. Il semble que l'organisation structurelle du cerveau en groupes de régions liées en densité produise une connectivité fonctionnelle de grande complexité et donne naissance à des « grappes » fonctionnelles distinctes de régions corticales grandement interactives. Nous avons vu que les localisationnistes ne peuvent expliquer certains résultats de leurs expérimentations. S'il est vrai de dire que le localisationnisme permet de solutionner la plupart des problèmes de la cognition, il ne semble pas que notre cerveau fonctionne de cette manière. Ainsi, l'imagerie du cerveau en fonctionnement est devenue cruciale afin de comprendre comment le comportement neurologique est lié aux fonctions cognitives car cela permet d'acquérir une énorme masse de données sur les différentes régions du cerveau en même temps, pendant que les sujets passent des épreuves cognitives spécifiques. Avec les modèles obtenus par l'imagerie fonctionnelle, les cognitivistes pourraient relier les modèles à bases de neurones aux modèles cognitifs. Si on trouvait que des régions similaires du cerveau peuvent être utiles dans différentes fonctions cognitives, il en découlerait des liens entre les fonctions cognitives. Alors qu'il est facile de considérer l'attention, la mémoire, le langage et la perception comme appartenant à des systèmes neuronaux indépendants, la physiologie du cerveau semble indiquer un très grand (si ce n'est total) recouvrement de ces fonctions. Il semble ainsi que les fonctions rudimentaires d'une population neuronale en interaction avec une autre se combine pour former un agrégat qui génère le processus cognitif. Les opérations cognitives ne seraient donc pas localisées dans une région ou un réseau de régions, mais seraient, dans cette perspective les conséquences d'interactions dynamiques des réseaux qui dépendent des nécessités en traitement d'opérations particulières. Le même ensemble de régions peut être engagé dans des opérations cognitives très variées grâce à la semi-connectivité des régions et grâce à la plasticité de réponse transitoire.

La route expérimentale semble donc toute tracée : dans un premier temps, le modèle doit être amélioré par l'utilisation de différentes techniques de calcul des poids des connexions fonctionnelles puis, il doit être rendu interactif grâce aux tests de différentes propagations et techniques de régulation. Enfin, des lésions virtuelles devront être créées pour voir comment le modèle réagit à ces modifications. La seule vraie conclusion possible à cette expérimentation interviendra alors par comparaison à des lésions réelles.

## BIBLIOGRAPHIE

- Alsop D. (2001)  
Brain activity mapping with fMRI  
Academic Radiology, 8(12) : 1195-1197
- Bear M. F., Connors B. W., Paradiso M. A. (2002)  
Neurosciences : A la découverte du cerveau  
Editions PRADEL, Baltimore, pp 898
- Bilkey D. K., Liu P. (2000)  
The effects of separate and combined perirhinal and prefrontal cortex lesions on spatial memory tasks in the rat  
Psychobiology, 28(1) : 12-20
- Campbell M. J. (1965)  
Correlative physiology of the nervous system  
Academic Press London and New York, pp 313
- Clément B. (2002)  
Méthodes Statistiques en ingénierie  
MTH 2301, pp 43
- Freeman W. J. (1991)  
La physiologie de la perception  
Pour la science, 162 : 70-78
- Hilgetag C. C., Theoret H., Pascual-Leone A. (2001)  
Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex  
Nature Neurosciences, 4(9) : 953-957
- Horwitz B., Tagamets M-A., McIntosh A. R. (1999)  
Neural Modelling, functional brain imaging, and cognition  
Trends in Cognitive Sciences, 3(3) : 91-97
- Kapur N. (1996)  
Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research: A critical review  
Brain, 119 : 1775-1790
- Isaacson R. L., Pribram K. H. (1986)  
The hippocampus volume 3  
Plenn Press, Binghamton, pp 438
- Lobaugh N. J., West R., McIntosh A. R. (2001)  
Spatiotemporal analysis of experimental differences in event-related potential data with partial least squares  
Psychophysiology, 38 : 517-530
- McIntosh A. R. (2000)  
Towards a network theory of cognition  
Neural Networks, 13 : 861-870
- Morin G. (1965)  
Physiologie du système nerveux central  
Masson et Cie, Paris, pp 446
- Nowinski W.L., Belov D., Benabid A-L. (2002)  
An algorithm for rapid calculation of a probabilistic functional atlas of subcortical structures from electrophysiological data collected during functional neurosurgery procedures  
Neuroimage, 18 : 143-155

- Nyberg L., McIntosh A. R., Cabeza R., Nilsson L-G., Houle S., Habib R., Tulving E. (1996)  
Network analysis of positron emission tomography regional cerebral blood flow data:  
Ensemble inhibition during episodic memory retrieval  
The journal of Neuroscience, 16(11) : 3753-3759
- Packard M.G., McGaugh J.L. (1996)  
Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects  
expression of place and response learning  
Neurobiology of Learning Memory, 65 : 65-72
- Packard M.G. (1999)  
Glutamate infused post training into the hippocampus or caudate putamen differentially  
strengthens place and response learning  
PNAS, 77(2) : 125-184
- Pagès J., Tenenhaus M. (2001)  
Multiple factor analysis combined with PLS path modelling. Application to the analysis of  
relationships between physicochemical variable, sensory profiles and hedonic judgements  
Elsevier Science, 58(2) : 261-273
- Pascual-Marqui R. D., Esslen M., Kochi K., Lehmann D. (2002)  
Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography : review, new  
comparisons and new validation  
Japanese journal of clinical Neurophysiology, 30 : 81-94
- Quarton G. C., Melnechuk T., Schmitt F. O. (1967)  
The neurosciences : a study program  
The Rockefeller University Press, New York, pp 962
- Sen S. (2002)  
Proposal for a non-linear top-down toy model of the brain  
Physica, 315 : 26-39
- Skarda C. A., Freeman W. J. (1987)  
How brains make chaos in order to make sense of the world  
Behavioral and brain sciences, 1987
- Sporns O., Tononi G., Edelman G.M. (2000)  
Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and  
cortical connection matrices  
Cerebral Cortex, 10(2) : 127-136
- Tenenhaus M. (1998)  
La regression PLS  
Technip, Paris, pp 254
- Walsh V., Cowey A. (2000)  
Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience  
Nature Neurosciences, 1(10) : 73-79
- White N. M., McDonald R. J.  
Multiple Parallel Memory Systems in the brain of the rat  
Neurobiology of Learning Memory, 77 : 125-184
- Wong-Riley M. (1989)  
Cytochrome oxidase : an endogenous metabolic marker for neuronal activity  
TINS, 12(3) : 94-101
- Wong-Riley M. (1979)  
Changes in the visual system of monocularly sutured or nucleated cats demonstrable with  
cytochrome oxidase histochemistry  
Brain Res, 171 : 11-28