UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 21 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Loïc MAGROU**

Titre de la thèse : « Développement et structure des réseaux corticaux chez le macaque. »

Résumé de thèse :

Le travail effectué au cours de cette thèse se divise en trois. La première partie examine l'effet de l'excentricité visuelle sur la connectivité des aires visuelles de bas niveau. La deuxième partie aborde la comparaison entre la connectivité produite au moyen de l'IRM de diffusion couplé à la tractographie et celle produite par le traçage des voies rétrograde, faisant référence dans le domaine. Enfin, la dernière partie explore l'effet de l'énucléation oculaire sur la connectivité du système visuel.

Pour la première partie, 12 injections de traceurs rétrogrades ont été effectuées chez le macaque cynomolgus à différentes excentricités visuelles de V1, V2, V4 et MT. Nous observons que, si les injections effectuées au sein des territoires correspondant aux représentations centrales (i.e fovéale) de l'hémi-champs visuel reçoivent préférentiellement des projections issues de la voie ventrale, les injections placées au sein des représentations périphériques marques préférentiellement les neurones d'aires connues pour faire partie de la voie dorsale. Les injections excentriques affichent une décroissance exponentielle des poids de connexion avec l'augmentation des distances, comme décrit précédemment (Markov et al. 2014). Ceci plaide en faveur de l'hypothèse que l'EDR
(Ercsey-Ravasz et al 2013) est assez puissante pour expliquer la formation des voies fonctionnelles du cortex visuel.

De plus, cela suggère fortement que l'EDR s'applique à n'importe quel point du manteau cortical, indépendamment de toutes limites d'aires, et que, par conséquent, le cortex est mieux décrit comme une gradient continu de propriétés progressivement changeantes, au lieu d'une mosaïque de aires corticales bien définies. Ensuite, cela permet d'affiner la définition d'une aire corticale vers une en prenant en compte la topologie du réseau. Enfin, cela a de profondes implications concernant l'évolution biologique des aires corticales ainsi que du cortex dans son ensemble.

En seconde partie, une comparaison a été faite entre tractographie et traçage de voies, via l'utilisation du scan IRM de diffusion de haute définition du cerveau d'un macaque. Une analyse en tractographie fut effectuée, et la matrice de connectivité résultante comparée à celle obtenue par traçage de voies (Markov et al., 2014). Les résultats préliminaires obtenus au cours de cette thèse tombent dans le même intervalle de succès de détection que les études précédentes : entre 70 et 77 % de la connectivité évaluée par tractography est

correcte, ce en utilisant la même approche dite de fonction d'efficacité du receveur (en anglais, ROC) (Azadbakht et al 2015, Calabrese et al
2015, Donahue et al 2016). Cela met également en évidence un problème de spécificité des connexions détectées par la tractographie, qui ne parvient pas à reconnaître les connexions absentes avec précision, un problème particulièrement visible dans le contexte des aires visuelles de bas niveau, chez qui la connectivité est connue pour être très spécifique (Kaas & Lin 1977, Martinez-Millan & Hollander 1975, Tigges et al 1973, Tigges et al 1974, Wong-Riley 1978). En conclusion, il est trop tôt pour donner une réponse définitive quant à la question de savoir si la tractographie peut être considérée comme fiable dans l'évaluation de la connectivité corticale. Plus de recherches sont nécessaires, ce qui devrait conduire à une amélioration significative des techniques de détection.

Néanmoins, pour l'heure, la prudence est justifiée, et les propriétés de connectivité du cortex ne devraient pas, à ce stade, être déduites la tractographie basée sur l'imagerie de diffusion.

Pour la dernière partie, 6 injections ont été réalisées chez 3 animaux bilatéralement énucléés (3 dans le « Default Extrastriate Cortex » - DEC ; 1 dans V2 et 2 dans V4) afin d'évaluer comment la connectivité visuelle est affectée par la perte des afférences rétiniennes dans le thalamus. Comme rapportées antérieurement, des gyri anormaux sont observés sur l'operculum occipital, dont le territoire est dominé par la DEC, un cortex hybride combinant des caractéristiques histologiques et histochimiques des cortex strié et extrastrié (Dehay et al 1996a, Dehay et al 1996b). De plus, l'anatomie du LGN est massivement perturbée, perdant son hétérogénéité de couches strictement définies pour une structure homogène. Du point de vue de la connectivité, le DEC et V2 reçoivent de plus fortes afférences issues des aires corticales appartenant à la voie ventrale, tels TEO, TE, TH/TF. Des neurones marqués par les injections dans le DEC ont été découverts dans l'hippocampe. Les afférences en provenance du pulvinar et du LGN se sont révélés être éparses et mal ciblées lors d'injections placées côte-à-côte. La connection du pulvinar au DEC est d'un ordre de grandeur supérieure à une connexion normale du pulvinar à V1, alors que la même comparaison pour le LGN est d'un ordre de grandeur inférieure. Ces changements en matière de connectivité s'amenuisent en allant plus haut au sein de la hiérarchie visuelle corticale. En effet, les changements les plus frappants se produisent dans V1 (aberrant gyri, DEC, ventralisation, etc.) alors que V4 semble être peu perturbé par l'absence d'afférences rétiniennes. Du point de vue du développement du système visuel, cela plaide pour un effet localisé des entrées thalamiques (i.e. seulement V1 et V2) ainsi que pour une absence d'effet domino en cascade compromettant l'ensemble du cerveau, ce malgré un processus d'énucléation assez drastique.