

---

## Master BSIS 1<sup>ère</sup> Année

**BioSciences et Ingénierie de la Santé**  
**Parcours Biologie Cellulaire et Physiologie**

Année Universitaire 2014/2015

***Effet de l'inhibition tonique induite par le propofol sur un réseau d'interneurones hippocampiques.***

Mémoire présenté par

***SCHNEIDER Jordan Jean-Baptiste***

Stage effectué du

***05 janvier au 26 février 2015***

Au sein de

***LORIA, INRIA, Equipe Neurosys***  
***Villers-les-Nancy***

Sous la direction de

***Buhry Laure (Maître de Conférences),***  
***Giovannini Francesco (Doctorant)***



# Table des matières

<b>1 Présentation du lieu de stage</b>	<b>1</b>
<b>2 Introduction</b>	<b>2</b>
2.1 Objectifs du stage . . . . .	2
2.2 Point de vue biologique . . . . .	2
2.2.1 Les récepteurs extrasynaptiques . . . . .	3
2.2.2 Synchronisation d'un réseau d'interneurones hippocampiques . . . . .	3
2.3 Questions scientifiques . . . . .	3
2.4 Modélisation mathématique . . . . .	4
2.4.1 Le modèle aEIF (Exponential Integrate-and-Fire with adaptation) . . . . .	4
2.4.2 Le modèle de Morris-Lecar . . . . .	4
2.4.3 Le modèle Hodgkin-Huxley . . . . .	5
2.4.4 Synchronisation d'un réseau d'interneurones . . . . .	5
<b>3 Matériel et méthodes</b>	<b>6</b>
3.1 Modèle de neurone . . . . .	6
3.1.1 Courants ioniques Hodgkin-Huxley . . . . .	6
3.1.2 Courants synaptiques . . . . .	7
3.1.3 Courant tonique . . . . .	8
3.2 Outils de mesure . . . . .	8
3.2.1 Mesure de synchronisation – la cohérence . . . . .	8

3.2.2	La fréquence d'activation du réseau . . . . .	8
3.2.3	Paramètres du modèle . . . . .	9
3.3	Détails techniques d'implémentation . . . . .	9
3.3.1	Définition des paramètres . . . . .	9
3.3.2	Définition du modèle . . . . .	10
3.3.3	Création du réseau de neurones . . . . .	10
3.3.4	Exécution de la simulation . . . . .	10
3.3.5	Sauvegarde des données . . . . .	10
3.3.6	Infrastructures technologiques . . . . .	11
<b>4</b>	<b>Résultats</b>	<b>12</b>
4.1	En absence d'inhibition tonique . . . . .	12
4.1.1	Modèle comprenant une cellule unique . . . . .	12
4.1.2	L'interaction synaptique . . . . .	13
4.1.3	Synchronisation d'un réseau d'interneurones . . . . .	13
4.2	Etude des effets du propofol sur la synchronisation du réseau . . . . .	15
4.2.1	Effets du propofol sur la fréquence d'activation du réseau . . . . .	15
4.2.2	Effets du propofol sur la synchronisation du réseau . . . . .	15
<b>5</b>	<b>Discussion</b>	<b>17</b>
5.1	Les effets du propofol sur la synchronisation du réseau . . . . .	17
5.2	Travaux Futurs . . . . .	18
5.2.1	Interactions avec les neurones pyramidaux . . . . .	18
5.2.2	Interactions avec les autres structures du cerveau . . . . .	18
<b>6</b>	<b>Bilan personnel</b>	<b>19</b>
<b>Bibliographie</b>		

# Table des figures

2.1	Fixation du $GABA_A$ sur ces récepteurs . . . . .	2
2.2	Différents modèles de neurones . . . . .	3
2.3	Comparaison du modèle Hodgkin-Huxley avec un circuit électrique . . . . .	4
2.4	Origine des différentes parties du potentiel d'action . . . . .	4
3.1	Courant appliqué au réseau . . . . .	11
3.2	Variables d'activation et d'inactivation. . . . .	11
3.3	Potentiel de Membrane . . . . .	11
4.1	Conductance Synaptique . . . . .	12
4.2	Fréquence de décharge des neurones, $sparse = 0.1$ . . . . .	12
4.3	Fréquence de décharge des neurones, $sparse = 0.6$ . . . . .	13
4.4	Fréquence de décharge des neurones, $sparse = 1$ . . . . .	13
4.5	Fréquence de décharge des neurones, $\phi = 0.7$ . . . . .	14
4.6	Fréquence de décharge des neurones, $\phi = 3.7$ . . . . .	14
4.7	Matrice de cohérence pour $sparse = 0.1$ . . . . .	15
4.8	Matrice de cohérence pour $sparse = 0.6$ . . . . .	15
4.9	Matrice de cohérence pour $sparse = 1$ . . . . .	15
4.10	Fréquence de décharge des neurones . . . . .	16
4.11	Fréquence de décharge des neurones en fonction de la conductance tonique . . . . .	16
5.1	Cohérence du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique . . . . .	17

5.2	Synchronisation du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique . . . . .	17
5.3	Synchronisation du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique . . . . .	18
5.4	Synchronisation du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique . . . . .	18

# Remerciements

Je tiens à remercier Mr. Schroeder pour m'avoir fourni l'opportunité de réaliser mon stage au LORIA et Mme Buhry pour avoir acceptée d'être ma maître de stage malgré son emploi du temps chargé.

Toute l'équipe Neurosys ainsi que Cortex pour leur accueil au sein du laboratoire. A Tamara Tošic pour ses explications à propos du traitement du signal, Guillaume Serrière pour son aide en programmation, et en particulier à Francesco Giovannini et Dame Béatrice pour leur patience et leurs explications tout au long du stage et même par la suite, ainsi que pour leur conseils dans tous les domaines.

A ma mère pour avoir relu ce rapport sans rien y comprendre.

A Mélanie pour m'avoir forcé à travailler même lorsque la fainéantise pointait le bout de son nez !

A Julian pour la patience avec laquelle il s'occupe des affaires à la maison.

A mon père, pour avoir toujours été là quand j'avais besoin de lui.



## **Chapitre 1**

# **Présentation du lieu de stage**

Les Neurosciences et l'informatique m'ont toujours intéressées. Cet intérêt m'a conduit à opter pour ce terrain de stage, à savoir le LORIA de Villers-lès-Nancy. Une autre facette de la recherche scientifique que celle que j'avais l'habitude d'aborder de par ma formation c'est offerte d'emblée. En effet au cours de ce stage au LORIA de Villers-lès-Nancy, j'ai pu me familiariser avec le monde de la recherche d'un point de vue informatique. Le LORIA est issu d'un partenariat entre plusieurs entités que sont l'Université de Lorraine, le CNRS et l'INRIA il est composé de 30 équipes répartis dans cinq départements et qui comprennent plus de 450 personnes au total.

J'ai effectué mon stage au sein de l'équipe Neurosys, composée de trois membres permanents (Laure Buhry (Maître de Conférences) Axel Hutt (Chargé de Recherche première classe) et Laurent Bougrain (Maître de Conférences). Il y a également quatre doctorants, deux post-doctorants, deux ingénieurs de recherches ainsi que plusieurs stagiaires. L'objectif de cette équipe est de comprendre les relations entre la dynamique microscopique et les comportements macroscopique dans le système nerveux central et de les appliquer à la médecine et en particulier au domaine de l'anesthésie. Il s'agit de comprendre les causes des phénomènes de perte de conscience, d'amnésie et d'immobilité lors d'une anesthésie dans le but de permettre des améliorations cliniques comme l'analyse des tracés EEG d'un patient, pour mieux connaître son état de perte de conscience, ou encore modéliser finement l'action d'un neurone, et permettre ainsi le développement de futurs médicaments.



# Chapitre 2

## Introduction

### 2.1 Objectifs du stage

Mon travail au cours de ce stage a consisté, dans un premier temps, à réaliser une recherche bibliographique pour me familiariser avec ce domaine de la recherche. Mes lectures ce sont tournées vers des articles à propos de l'hippocampe en général, à propos du récepteur au *GABA* ainsi que sur le propofol, et d'autres encore à propos des interactions entre ces différents éléments. Dans un second temps, je me suis familiarisé avec les rudiments du langage Python<sup>1</sup> à l'aide de tutoriels et de cours en ligne ainsi que les bases du simulateur BRIAN<sup>2</sup> également à l'aide de tutoriels et d'exercices en ligne.

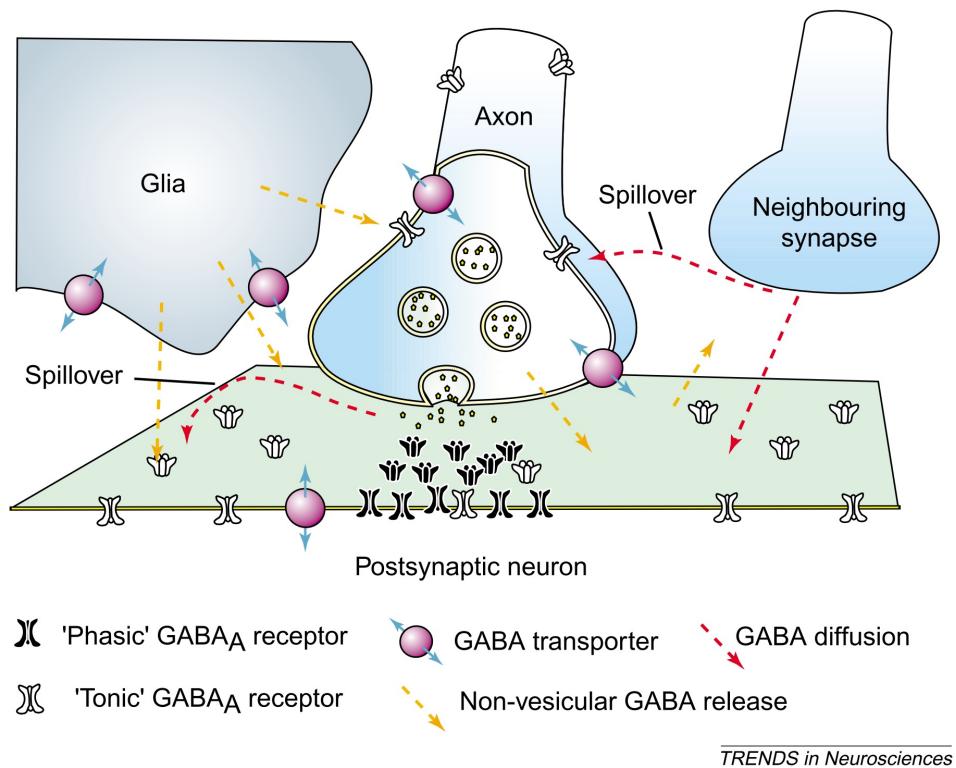
### 2.2 Point de vue biologique

Le cerveau et les structures qui le composent sont très étudiées (Carter, 2014) et le sont depuis longtemps (Ramon y Cajal, 1909), l'hippocampe en particulier est intéressant car il fait partie du système limbique et participerait à la formation de la mémoire (Andersen *et al.*, 2007). A l'intérieur de cet hippocampe existe plusieurs groupes de neurones, notamment certains sont pyramidaux excitateurs, d'autres sont des interneurones inhibiteurs. Ces derniers fonctionnent majoritairement avec des récepteurs au *GABA* de type A (Song *et al.*, 2011). Dans la réalité biologique il est possible de réaliser des expériences sur ces neurones mais ceux-ci ont une durée de vie qui peut diminuer rapidement au fur et à mesure des expériences que l'on réalise sur eux (Pettit & Augustine, 2000). En réalisant ces expériences nous apprenons qu'en fonction du point de stimulation sur le neurone leurs réponses ne seront pas les mêmes et que plus nous nous éloignons du point d'application du courant plus les potentiels d'actions mesurés sont faibles.

---

1. <https://www.python.org>

2. <http://briansimulator.org>



**FIGURE 2.1 – Fixation du GABA<sub>A</sub> sur ces récepteurs (Semyanov et al. , 2004)**

La figure 2.1 montre un schéma récapitulatif de la vie du  $GABA_A$  dans le milieu extracellulaire du système nerveux central (issu de (Semyanov *et al.*, 2004)).

### 2.2.1 Les récepteurs extrasynaptiques

Les interneurones possèdent également des récepteurs extra-synaptiques (Song *et al.*, 2011). Ces récepteurs extra-synaptiques sont différents des récepteurs synaptiques de par les sous-unités qui les composent (Nusser *et al.*, 1998) ; (Mody & Pearce, 2004) et ne peuvent pratiquement pas être désensibilisés (Mody & Pearce, 2004), cela permet à ces récepteurs d'avoir une action constante sur les neurones sur lesquels ils se trouvent. Ces récepteurs extrasynaptiques ont une localisation et un effet particulier sur les neurones sur lesquels ils se trouvent (Kullmann *et al.*, 2005), c'est leurs compositions particulières qui leurs donnent ces propriétés particulières (Sieghart, W Sperk, 2002). En outre, le  $GABA$  possède un agoniste pharmacologique qui est le propofol, c'est un anesthésique couramment utilisé lors d'actes chirurgicaux (Müller *et al.*, 2011). Il se fixe sur les récepteurs au  $GABA$  et les actives provoquant ainsi une inhibition qui, lorsqu'elle est suffisamment intense, provoque une perte de conscience (Brown, 2011).

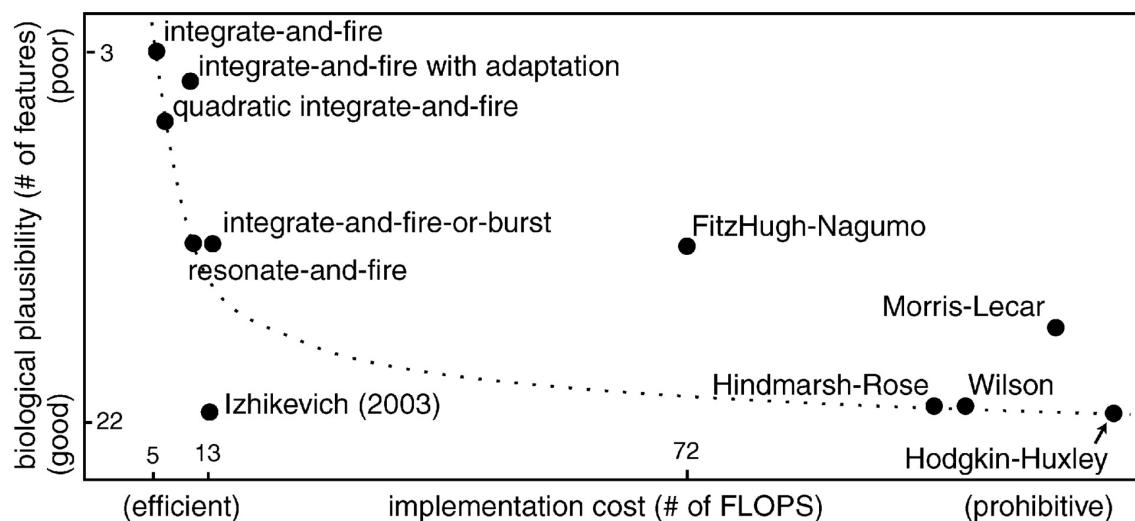
### 2.2.2 Synchronisation d'un réseau d'interneurones hippocampiques

Dans l'hippocampe, les interneurones en activités émettraient des potentiels d'actions synchronisés dans la gamme d'onde  $\gamma$ (25 – 80 Hz) (Wang & Buzsáki, 1996) synonyme d'activité mnésique, en particulier la mémoire visuelle et la mémoire dite de travail (Herrmann *et al.*, 2004). La sédation à l'aide de propofol notamment, aurait un effet sur le mécanisme de mémorisation (Fell *et al.*, 2005) et (Müller *et al.*, 2011).

## 2.3 Questions scientifiques

Ces recherches et ces lectures, m'ont amené à poser la problématique majeure de mon stage, à savoir : Quel rôle joue l'inhibition tonique sur le comportement des réseaux d'interneurones de l'hippocampe et comment celles-ci module-t-elle l'activité oscillatoire de cette structure ?

Pour pouvoir répondre à cette question, il m'a fallu choisir dans un premier temps, un modèle de neurone de base qui sera le plus approprié puis après l'avoir choisi, dans un second temps, j'ai dû créer différents outils pour pouvoir réaliser des simulations avec un réseaux de neurones. Pour créer ces outils, j'ai bénéficié des cours particuliers afin que je puisse concevoir des algorithmes que j'ai ensuite pu implémenter dans mon modèle de neurones.



**FIGURE 2.2 –** Différents modèles de neurones

## 2.4 Modélisation mathématique

L'utilisation de la modèle informatique pour la modélisation de neurone permet de réaliser de nombreuses simulations rapidement, cela permet, par exemple de réaliser des prédictions sur un mécanisme ou encore d'orienter de futures recherches en testant différentes valeurs pour différents paramètres. La modélisation permet également de réaliser des expériences pour observer des comportements à l'échelle mésoscopique ce qui n'est actuellement pas techniquement possible en réalisant des expériences sur de vrais neurones à l'échelle de plusieurs centaines voire milliers de neurones, par exemple à l'aide de patch-clamp. Les modèles de neurones sont plus ou moins bio-réalistes et plus ou moins coûteux en implémentation, c'est-à-dire qu'ils sont plus ou moins lourds à supporter pour l'ordinateur qui réalise les simulations (Izhikevich, 2004), comme on peut le voir dans la figure 2.2

### 2.4.1 Le modèle aEIF (Exponential Integrate-and-Fire with adaptation)

L'équation 2.1 représente le modèle aEIF (Exponential Integrate-and-Fire with adaptation). (Sterratt *et al.*, 2011).

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + g_L \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) - w + I \quad (2.1)$$

où,  $g_L$  est la conductance de fuite,  $E_L$  potentiel d'inversion de la fuite,  $V_T$  la valeur du seuil,  $\Delta_T$  la pente de la courbe,  $a$  le paramètre d'adaptation et  $\tau_w$  la constante d'adaptation dans le temps et  $w$  la constante d'adaptation. C'est un des modèles les plus simple car il est composé seulement d'une résistance et d'une capacitance  $C$ , mais pas de courants ioniques, cela à pour effet d'augmenter le potentiel du neurone jusqu'à un seuil déterminé par l'expérimentateur et ensuite de remettre le potentiel à son niveau de base, cela traduit la génération d'un potentiel d'action. Ce modèle présente différents inconvénients, d'une part il existe différentes sources de bruit qui peuvent aboutir à des résultats faussés, parmi ces sources il y a le bruit causé par les injections de courant qui peuvent, dans certains cas, dégrader les performances attendues et ainsi générer des résultats erronés. De plus ce modèle n'est pas bio-réaliste et ne convient donc pas pour mon sujet car je cherche un modèle bio-réaliste.

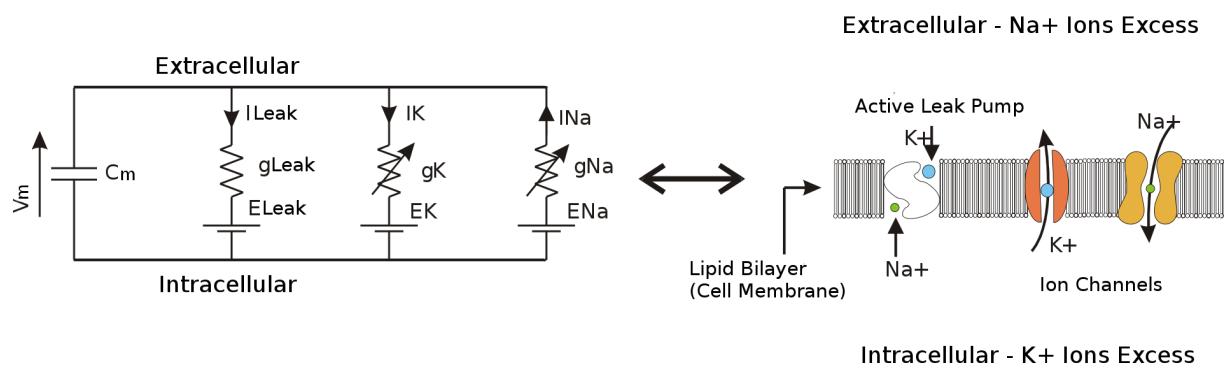
### 2.4.2 Le modèle de Morris-Lecar

L'équation 2.2 représente le modèle de Morris-Lecar (Sterratt *et al.*, 2011) :

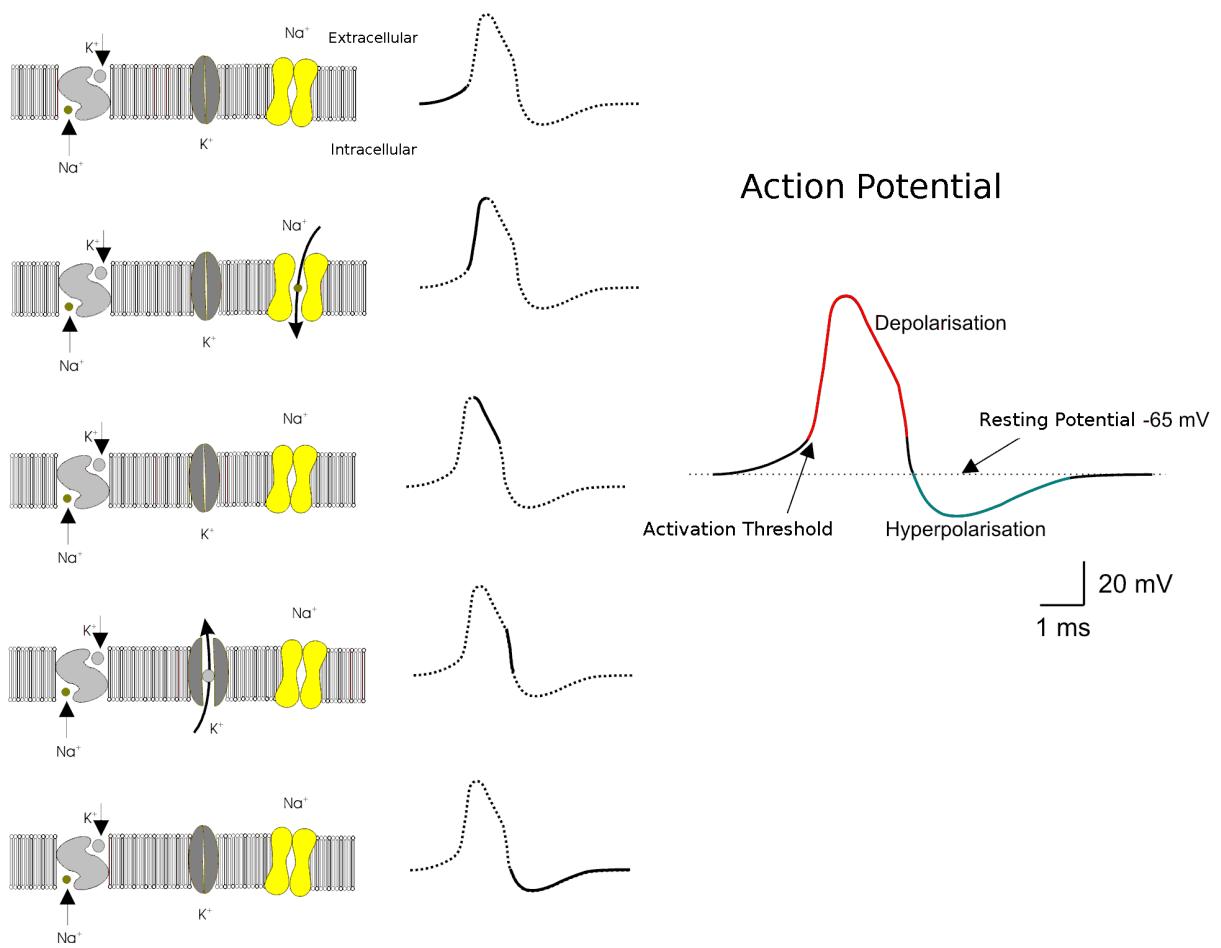
$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Ca}m_{ss}(V)(V - V_{Ca}) - g_KW(V) - V_K - g_L(V - V_L) + I_{app} \quad (2.2)$$

où  $g_{Ca}$  et  $g_K$  sont, respectivement, les conductances calciques et potassiques accompagnée pour le calcium de sa variable d'activation  $m_{ss}(V)$  et pour le Potassium de sa fonction d'activation  $W_{ss}(V)$  dont l'équation est la suivante :

$$\frac{dW}{dt} = (W_{ss}(V) - W)/T_W(V) \quad (2.3)$$



**FIGURE 2.3 – Comparaison du modèle Hodgkin-Huxley avec un circuit électrique**



**FIGURE 2.4 – Origine des différentes parties du potentiel d'action**

Ce modèle intègre donc deux courants ioniques voltage-dépendant, un pour le Calcium et un pour le Potassium.

C'est celui qui est utilisé dans l'article (Hutt & Buhry, 2014), lui est plus bio-réaliste que le modèle aEIF mais, ici, il est utilisé pour étudier une dynamique de population neuronale, ce qui n'est pas mon objectif premier à atteindre.

### 2.4.3 Le modèle Hodgkin-Huxley

Le modèle Hodgkin-Huxley (Hodgkin & Huxley, 1952) intègre quatre courants ioniques, à savoir, l'activation du Sodium et du Potassium, l'inactivation du Sodium et le courant de fuite, c'est un modèle bio-réaliste. L'équation 2.4 présente une version simplifiée du modèle.

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_L - I_{Na} - I_K \quad (2.4)$$

Il peut être ajusté à différents type de neurones en rajoutant les courants ioniques nécessaires. Les figures 2.3 et 2.4 (Buhry, 2010) nous permettent de mieux appréhender la formation du potentiel d'action avec ce modèle.

### 2.4.4 Synchronisation d'un réseau d'interneurones

Dans (Wang & Buzsáki, 1996) les chercheurs sont parvenus à faire exhiber à leur groupe de neurones Hodgkin-Huxley des oscillations synchronisées dans la bande d'onde  $\gamma$ (25 – 80 Hz) dans un contexte bio-réaliste. Cette synchronisation apparaît car la densité de connexions du réseau entraîne le fait que chaque neurone est récepteur d'une forte inhibition qui se dissipe avec le temps, et comme les neurones sont relativement fortement connectés entre eux, le moment auquel ils émettent un potentiel d'action est proche, et l'est de plus en plus, à chaque fois que les neurones émettent un potentiel d'action, jusqu'à aboutir à une synchronisation virtuellement parfaite. L'intervalle correspondant à la durée entre deux séries de potentiels d'actions synchrones émis par le réseau, varie en fonction de la constante de temps de la période réfractaire de la synapse.



# Chapitre 3

## Matériel et méthodes

### 3.1 Modèle de neurone

Le modèle de neurone Hodgkin-Huxley inhibiteur décrit dans (Wang & Buzsáki, 1996) s'est imposé pour répondre aux questions scientifiques posées dans le chapitre 2 car ce modèle présente des oscillations très marquées dans la bande  $\gamma$ . J'ai opté pour ce modèle car biologiquement, il est réaliste même si compliqué à implémenter, du fait des cinq équations différentielles qui régissent les différents paramètres et des deux fonctions qui régissent elles-mêmes chaque équation différentielle.

#### 3.1.1 Courants ioniques Hodgkin-Huxley

Ce modèle est composé de différents courants tels que les courants sodique, potassique, et de fuite. L'équation 3.1 représente la variation du potentiel de membrane d'un neurone au cours du temps dans le modèle Hodgkin-Huxley.

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_L - I_{Na} - I_K - I_{Syn} - I_{SynTonic} + I_{App} \quad (3.1)$$

Où  $C_m = 1\mu F/cm^2$  et  $I_{app}$  est le courant injecté (en  $\mu A/cm^2$ ). Le courant de fuite  $I_L = g_L(V - E_L)$  de façon à ce que la constante de temps  $\tau_0 = C_M/g_L = 10msec$  qui correspond au temps que mets le système pour revenir à l'état initial en absence de stimulation. Les courants ioniques voltages dépendants  $I_{Na}$  et  $I_K$  générant des potentiels d'actions sont de types Hodgkin-Huxley 2.4. Le courant sodique :

$$I_{Na} = G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) \quad (3.2)$$

où la variable d'activation  $m$  à la puissance 3 provoque une ouverture rapide du canal, la valeur de  $m$  dépend de la fonction  $m = \alpha_m/(\alpha_m + \beta_m)$  où :



$$\alpha_m(V) = -0.1V + 35/(exp(-0.1(V + 35)) - 1) \text{ et } \beta_m(V) = 4exp(-(V + 60)/18).$$

La variable d'inactivation  $h$  n'a pas d'exposant ce qui signifie que la fermeture de ce canal se fait relativement lentement par rapport à son ouverture et à l'ouverture du canal potassique.

$$\frac{dh}{dt} = \phi(\alpha_h(1 - h) - \beta_h h) \quad (3.3)$$

Avec  $\alpha_h(V) = 0.07 exp(-(V + 58)/20)$  et  $\beta_h(V) = 1/(exp(-0.1(V + 28)) + 1)$

En ce qui concerne le courant potassique :

$$I_K = g_K n^4 (V - E_K) \quad (3.4)$$

où la variable d'activation  $n$  correspond à l'équation suivante :

$$\frac{dn}{dt} = \phi(\alpha_n(1 - n) - \beta_n n) \quad (3.5)$$

dans laquelle  $\alpha_n = -0.01(V + 34)/(exp(-0.01(V + 34)) - 1)$  et  $\beta_n(V) = 0.125(exp(-(V + 44)/80)$ . Le fait que  $n$  soit à la puissance 4 permet une ouverture très rapide du canal potassique. Ces cinétiques et conductances sont dérivés des équations de Hodgkin & Huxley (1952)(Hodgkin & Huxley, 1952) pour permettre au modèle d'exhiber des propriétés similaires à celles des neurones de l'hippocampe et des interneurones en particulier.

### 3.1.2 Courants synaptiques

Le courant synaptique suit l'équation suivante :

$$I_{syn} = g_i(V - E_{syn}) \quad (3.6)$$

Lorsque le neurone reçoit un potentiel d'action, sa conductance postsynaptique  $g_i$  est incrémentée d'une valeur  $w_i$  correspondante au poids de la connexion synaptique entre les neurones :

$$g_i = g_i + w_i \quad (3.7)$$

En l'absence d'entrées synaptiques, la conductance postsynaptique du neurone décroît exponentiellement selon l'équation :

$$\frac{dg_i}{dt} = -g_i \left( \frac{1}{\tau_i} \right) \quad (3.8)$$

ce qui signifie que la conductance synaptique est simplifiée pour ne garder que la période réfractaire dépendante de la constante  $\tau_i$ .

---

**Algorithme 1** Mesure de la cohérence du réseau

---

**function** MESURE DE COHÉRENCE(*spikeMonitor, nNeurons, Time, binSize*)Créer une matrice *nbin* contenant *Time/binSize* cellules arrondis au nombre supérieur.Créer une matrice *haspiked* contenant en *x* le numéro de chaque neurones et en *y* le nombre d'intervalle.**for** Chaque *n* dans l'intervalle (0 ; *nNeurons*) **do**    *start*  $\leftarrow$  0    **for** Chaque *bbin* dans l'intervalle (0 ; taille de *haspiked*) **do**        *end* = *start* + taille de  $\tau$ .

Créer variable 'neurone' qui contient pour chaque boucle, l'enregistrement de chaque potentiel.

*index\_start*  $\leftarrow$  potentiel d'action  $\geq start$ .        *index\_end*  $\leftarrow$  potentiels d'action  $\leq end$ .        *index*  $\leftarrow start \geq$  potentiels d'action  $\leq end$ .         $X(l) = \sum$  boolean 'vrai' dans 'index'.        *start*  $\leftarrow start + \tau$     **end for****end for**Créer tableau *Coh* de taille nombre de neurone fois nombre de neurone**for** Chaque *i* entre 0 et taille du tableau *Coh* **do**    une variable *X(l)* qui est égale aux temps de potentiel du neurone *i* pour tout les temps *t*    **for** *j* entre 0 et taille du tableau *Coh* **do**         $TempCoh =$  la somme des valeurs qui sont égales à 1 dans *index\_start* et dans *index\_end*.        **if** *TempCoh* ne renvoie pas une division par 0 **then**

$$TempCoh = \frac{TempCoh}{\sqrt{\sum_{l=1}^K X(l) \sum_{l=1}^K Y(l)}}$$
$$Coh[i, j] = TempCoh$$

**end if**    **end for****end for****end function**

---

### 3.1.3 Courant tonique

D'autre part :

$$I_{syn} = g_t(V - E_{ton}) \quad (3.9)$$

est l'équation qui régit l'inhibition tonique, où  $g_t$  est la conductance tonique et  $E_{ton}$  le potentiel d'inversion. L'introduction du paramètre  $g_t$  nous permet de modéliser l'action du propofol sur les récepteurs  $GABA_A$  extrasynaptiques. A une augmentation de propofol dans le milieu extracellulaire des neurones, correspond une augmentation de la conductance tonique (Müller *et al.*, 2011).

## 3.2 Outils de mesure

### 3.2.1 Mesure de synchronisation – la cohérence

J'ai également utilisé la formule de l'article (Wang & Buzsáki, 1996) pour calculer la cohérence du réseau de neurones. Cette cohérence sert d'indicateur pour montrer si les neurones sont synchronisés ou non. Plus la cohérence est élevée plus cela signifie que les neurones du réseaux émettent des potentiels d'actions synchronisés. La formule de la cohérence est décrite dans l'équation 3.10 :

$$\kappa_{i,j}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^n X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^n X(l)\sum_{l=1}^n Y(l)}} \quad (3.10)$$

La formule 3.10 permet de mettre en évidence la synchronisation, ce qui correspond à l'émission synchronisé ou non d'un potentiel d'action par une paire de neurones donnés  $(i, j) \in n$  ou non du réseau, car les éléments  $X(l)$  et  $Y(l)$  sont égaux soit à 0 soit à 1 en fonction du fait que les neurones  $X$  et  $Y$  aient émis au moins un potentiel d'action pendant la période  $\tau$  en cours. La division par la racine carré des sommes de  $X(l)$  et de  $Y(l)$  permet de normaliser le résultat pour que la valeur de  $\kappa_{i,j}(\tau)$  soit comprise entre 0 et 1. Ce calcul est effectué pour chaque fenêtre de temps  $\tau = 10ms$ . Ensuite je calcule également une valeur  $\kappa_{i,j}$  qui correspond à la moyenne des valeurs de  $\kappa_{i,j}(\tau)$  pour toutes les fenêtres  $\tau$ , pour chaque paire de neurones  $(i, j) \in n$ .

Le pseudo-code de la fonction qui permet de réaliser le calcul de cohérence pour chaque paire de neurones est détaillé dans l'algorithme 1.

### 3.2.2 La fréquence d'activation du réseau

Le calcul de la fréquence par fenêtre temporelle permet de mesurer la fréquence d'oscillation et l'algorithme 2 contient le pseudo-code qui permet de construire cette fonction. La mesure de fréquence se fait

---

**Algorithme 2** Calcul de la fréquence du réseau de neurones

---

**function** MESURE DE FRÉQUENCE(*spikeMonitor, nNeurons, Time, binSize*)Créer une matrice *nbin* contenant *Time/binSize* cellules arrondis au nombre supérieur.*start*  $\leftarrow 0$ *freqs* = tableau de zero de taille *nbin***for** Chaque *n* dans l'intervalle (0 ; taille de *freqs*) **do**    *end* = *start* + *binSize*    *nspikes* = 0    **for** Chaque *bbin* dans l'intervalle [0, *nNeurons*) **do**        Créer variable *neurone* qui contient pour chaque boucle, l'enregistrement de chaque potentiel.        *index\_start*  $\leftarrow$  potentiel d'action  $\geq start$ .        *index\_end*  $\leftarrow$  potentiels d'action  $\leq end$ .        *index*  $\leftarrow start \geq$  potentiels d'action  $\leq end$ .        *nspikes* = *nspikes* +  $\sum index$         *start*  $\leftarrow start + \tau$     **end for**  **end for****end function**

---

en sommant tous les potentiels d'actions du réseau qui ont lieu dans l'intervalle  $\tau = 10ms$  considéré puis en divisant le nombre obtenu par  $\tau$  pour obtenir une fréquence en  $Hz$  pour cette fenêtre  $\tau$  :

$$f = \frac{1}{n\tau} \sum_{i=0}^n S_i(t) \quad (3.11)$$

où  $S_i(t)$  est le nombre de potentiels d'actions émis par le neurone  $i$  dans l'intervalle  $[t, t + \tau]$ , et  $n$  est le nombre de neurones dans le réseau.

### 3.2.3 Paramètres du modèle

Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
$g_{Na}$	$35 \text{ mS/cm}^2$	$E_{syn}$	$-75 \text{ mV}$	$g_L$	$0.1 \text{ mS/cm}^2$
$E_{Na}$	$55 \text{ mV}$	$w_i$	$1.6 \text{ nS}$	$E_L$	$-65 \text{ mV}$
$g_K$	$9 \text{ mS/cm}^2$	$I_{App}$	$0.4 \text{ nA}$	$g_t$	$[0, 25] \text{ nS}$
$E_K$	$-90 \text{ mV}$	$\phi$	$[1, 4] (0.7)$	$E_{ton}$	$-75 \text{ mV}$
		$sparse$	$[0, 1] (0.6)$		

**TABLE 3.1** – Paramètres des équations. Les valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs utilisées pour obtenir les résultats décrits dans le chapitre 4.

## 3.3 Détails techniques d'implémentation

Pour créer le réseaux de neurones, j'ai utilisé le simulateur BRIAN<sup>1</sup> qui est écrit en langage Python<sup>2</sup>, en utilisant les bibliothèques numpy<sup>3</sup> et matplotlib<sup>4</sup>. J'ai dû concevoir et coder différents algorithmes pour pouvoir tirer partie des résultats bruts de simulation.

### 3.3.1 Définition des paramètres

En ce qui concerne le simulateur BRIAN, pour définir un environnement de simulation, il faut respecter plusieurs étapes et une syntaxe particulière. Premièrement, il faut définir les paramètres (conductance, intensité, force de l'inhibition, temps, surface des cellules,...) qui serviront dans les équations qui ont la forme visible en Extrait 3.1 dans le simulateur.

1. <http://briansimulator.org>

2. <https://www.python.org>

3. <http://www.numpy.org/>

4. <http://matplotlib.org>

```

# Parameters
area = 29000*uMetre**2
Cm = 1*uF/cm**2 * area
phi = 0.7
sparse = 0.6
Time = 1000
[...]

```

#### **EXTRAIT 3.1 – Paramètres des équations**

```

eqs=Equations("""
dV/dt= (- INa - IK - IL - Isyn - ISynTonic + Iapp)/Cm : volt
IK = gK * n**4 * (V-EK) : amp
dn/dt= phi * (alphaN*(1-n) - betaN*n) : 1
[...]")

```

#### **EXTRAIT 3.2 – Exemples d'équations tels qu'implémentées dans la simulation**

```

# Connection
C = Connection(P, P, state='gi', weight=wi, sparseness=sparse)

```

#### **EXTRAIT 3.3 – Création des connexions dans le réseau**

```

# Create the neuron group
n = 100 # Number of neurons
P = NeuronGroup(n, model=eqs,
threshold=EmpiricalThreshold(threshold= -20 * mV, refractory=3.5 * ms),
implicit=True, freeze=True)

```

#### **EXTRAIT 3.4 – Création du groupe de neurone**

```

def runSimulation(tonic_conductance):
    # Define parameters
    # Define model
    # Create neuron network
    # Run simulation
    net.run(Time * mssecond)

```

#### **EXTRAIT 3.5 – Exécution de la simulation**

### 3.3.2 Définition du modèle

Secondement, il faut créer les équations qui donneront leurs propriétés au groupe de neurones, dans ce modèle les neurones ne sont pas compartimentés ce qui permet de limiter la lourdeur de la simulation. Ces équations sont celles qui régissent le comportement du neurone (variable d'activation, d'inactivation, courants synaptiques, courant injecté).

### 3.3.3 Création du réseau de neurones

Troisièmement, il faut créer le *NeuronGroup* qui contient des informations tels que les équations à utiliser pour le groupe de neurones, nombre de neurones dans le réseau, le seuil de potentiel auquel on considère le déclenchement d'un potentiel d'action, une période de temps réfractaire qui sert à la fois pour empêcher le neurones de déclencher un autre potentiel d'action et également pour calculer la somme de poids synaptique, en entrée.

Quatrièmement, il faut créer des connexions entre les neurones pour leur permettre de communiquer entre eux, la connexion nécessite plusieurs paramètres que sont l'équation du poids synaptique, la densité du réseau, ainsi que le poids de la connexion.

### 3.3.4 Exécution de la simulation

Unes fois que toute ces structures sont mises en place, il faut les intégrer dans une fonction *runSimulation()* qui est elle-même intégrée dans la fonction *main()* qui est celle que Python exécute lorsqu'on lance une simulation. Les fonctions créées par la suite sont intégrées à l'intérieur de *main()* mais à l'extérieur de *runSimulation()*.

### 3.3.5 Sauvegarde des données

Une fois que le réseau est complètement paramétré, il faut créer différentes fonctions qui vont permettre d'automatiser certaines actions. Il a fallu créer une fonction de sauvegarde, ce qui m'a permis d'automatiser la sauvegarde des données générées par les multiples simulations. Celle-ci m'a également permis de créer, pour chaque simulation, un dossier dans lequel sont enregistrés automatiquement différents graphiques. Cela s'avère très utile lors de simulations en boucle, comme j'ai dû le faire souvent, au cours de mon stage.

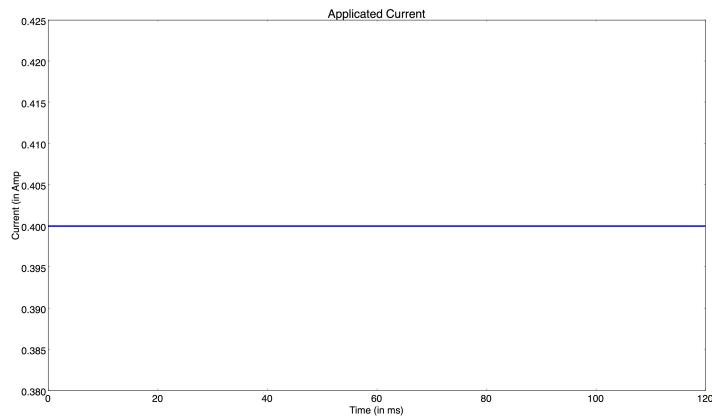


### **3.3.6 Infrastructures technologiques**

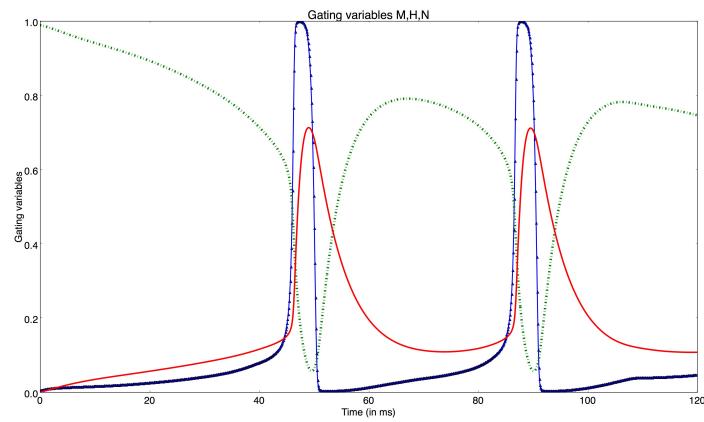
Les scripts de simulation ont été développés en Python<sup>5</sup> et débogués en utilisant l'environnement de développement intégré Eclipse<sup>6</sup>. L'intégralité des simulations ont été exécutées à l'aide d'un MacBookPro Intel Quad-Core i7 2,3 GHz, avec 16Go RAM.

---

5. <https://www.python.org>  
6. <https://eclipse.org/>

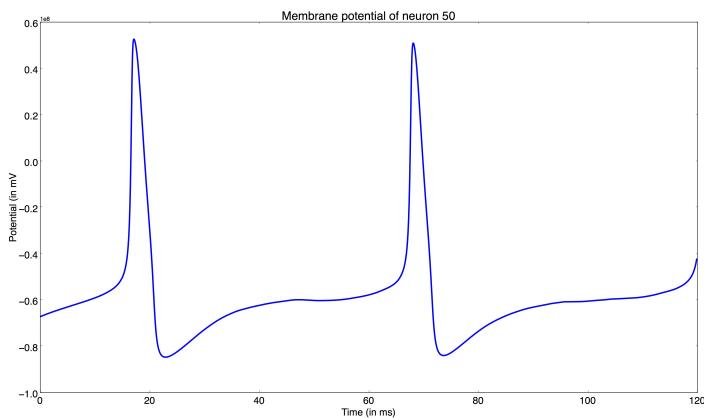


**FIGURE 3.1 – Courant appliqué au réseau**



**FIGURE 3.2 – Variables d'activation et d'inactivation.**

Légende : bleu (avec triangle) =  $m$  (variable d'activation du Sodium), vert (pointillé) =  $h$  (variable d'inactivation du Sodium), rouge (plein) =  $n$  (variable d'activation du Potassium).



**FIGURE 3.3 – Potentiel de Membrane**

# Chapitre 4

## Résultats

### 4.1 En absence d'inhibition tonique

#### 4.1.1 Modèle comprenant une cellule unique

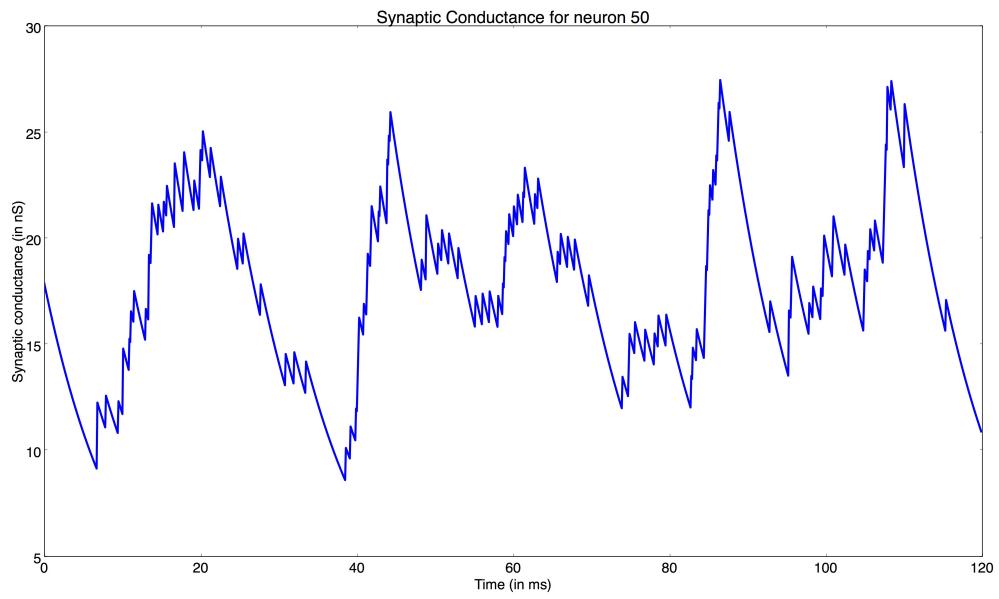
Dans un premier temps, j'ai réalisé des simulations simples sans inhibition tonique sur un seul neurone pour me familiariser avec ce nouvel environnement et pour appréhender les résultats que j'étais susceptible d'obtenir.

$I_{app}$  est le courant appliqué au neurones pour déclencher des potentiels d'actions, il est constant dans toute les simulations. Sa représentation est visible dans la Figure 3.1.

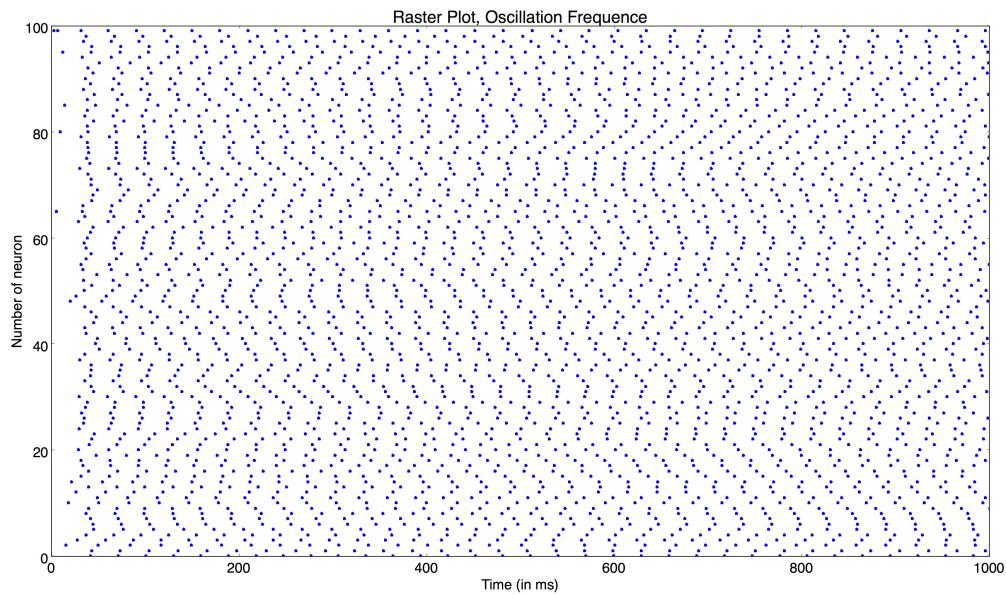
Après avoir défini le courant appliqué au réseau, j'ai commencé à faire des tests sur un neurone dont l'équation correspond au modèle d'Hodgkin-Huxley (equation 2.4). J'ai donc obtenu ces trois graphiques (3.2, 3.3, 4.1) après les avoir codés.

La figure 3.2 montre les différentes variables d'activations  $m$ ,  $n$  et d'inactivation  $h$  pour un neurone. Leurs valeurs sont comprises dans l'intervalle  $[0, 1]$ , où dans le cas des variable d'activation, 0 correspond à une inactivation totale et 1 correspond à une activation complète, et vice versa pour les variables d'inactivation. Le canal ionique s'ouvre quand l'équilibre entre activation et inactivation rejoint une valeur critique  $m = h = 0.5$  (aux alentours de  $t \simeq 45\text{ ms}$  dans la figure 3.2). Nous voyons effectivement que la cinétique d'activation du Potassium est plus rapide ( $n^4$ ) que celle du Sodium ( $m^3$ ).

La figure 3.3 nous présente le potentiel de membrane d'un neurone du réseau, nous pouvons ainsi voir les différentes phase d'augmentation et de diminution du potentiel de membrane dans le temps, cela nous permet également de voir que les potentiels d'actions ont une cinétique biologiquement réaliste même si il y a des approximations faites, dans les équations, la largeur du potentiel d'action est dûe à l'interaction des courants d'activations et d'inactivation. Nous observons que la dépolarisation est plus



**FIGURE 4.1 – Conductance Synaptique**



**FIGURE 4.2 – Fréquence de décharge des neurones,  $sparse = 0.1$**

rapide que la repolarisation et qu'il y a bien une hyperpolarisation due au canal potassique.

### 4.1.2 L'interaction synaptique

La figure 4.1 montre la conductance postsynaptique d'un neurone choisi aléatoirement. Ceci nous permet de visualiser les interactions synaptiques entre les neurones. Lorsque le neurone reçoit un potentiel d'action presynaptique, sa conductance augmente d'une valeur  $w_i$  pour décroître exponentiellement dans le temps.

### 4.1.3 Synchronisation d'un réseau d'interneurones

En me basant sur l'article de (Wang & Buzsáki, 1996), j'ai d'abord essayé de reproduire leurs résultats, en faisant varier les paramètres pour mieux comprendre les hypothèses de fonctionnement du modèle.

#### Moduler la densité des connexions

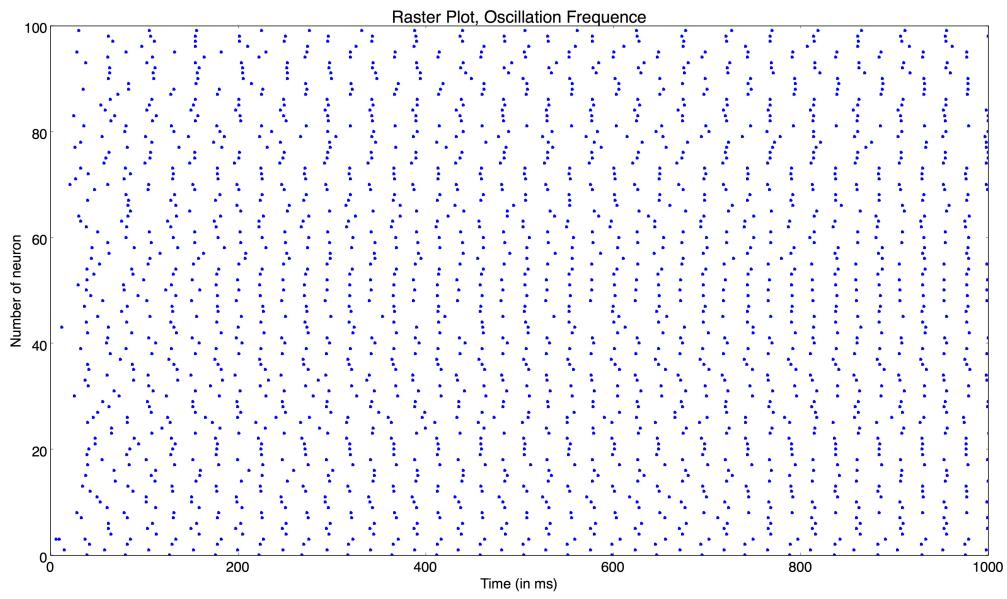
Dans leur article (Wang & Buzsáki, 1996) définissent différents paramètres, le premier est la *sparse* qui correspond à la densité de connexion du réseau, je l'ai donc également implémenté (figure 3.10). Cela se traduit par les figures 4.2, 4.3 et 4.4 qui présentent les potentiels d'actions émis par les neurones en fonction de différentes valeurs de *sparse*.

Si nous paramétrons *sparse* à une valeur de 0.1 nous voyons que le réseau n'est plus du tout synchronisé, sauf entre des neurones "proches" où l'on peut observer de la synchronisation à petite échelle. Si l'on choisit *sparse* = 0.6 nous obtenons un réseau moins synchronisé qu'avec *sparse* = 1, mais plus réaliste dans la mesure où dans la réalité il est très peu probable que tous les neurones à l'intérieur d'une population soient reliés à tous les autres, et qu'ils émettent un potentiel d'action au même instant. Lorsque *sparse* = 1 cela signifie que chaque neurone est relié à tous les autres ainsi qu'à lui-même, ce qui aboutit à un réseau très synchronisé et non réaliste.

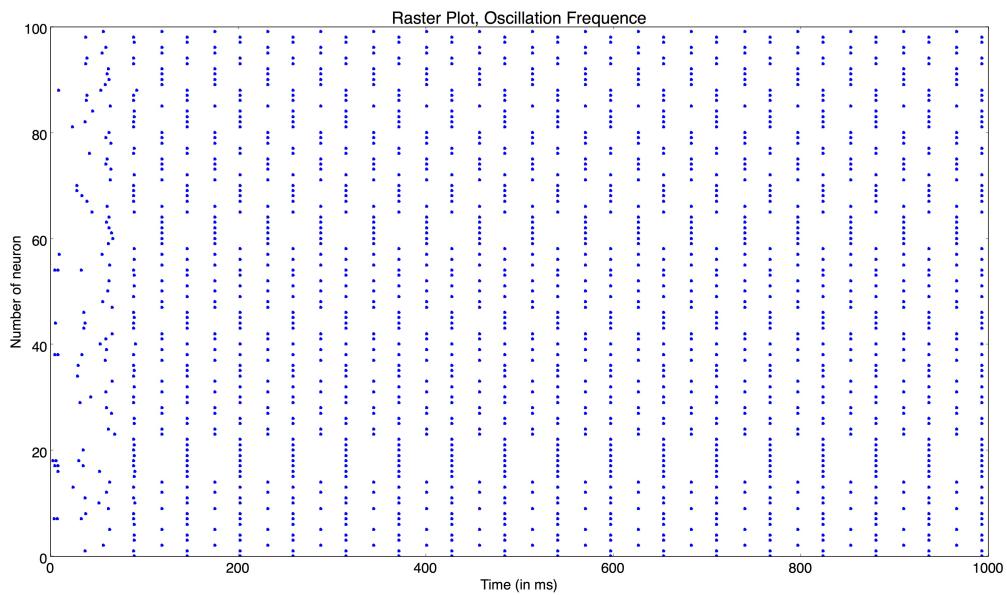
#### Moduler la vitesse d'activation des canaux ioniques

Dans (Wang & Buzsáki, 1996) les auteurs ont également défini un paramètre  $\phi$  qui permet de moduler la vitesse d'ouverture et de fermeture des différents canaux ce qui permet également de moduler la synchronisation du réseau. Les figures (4.5, 4.6) présentent deux graphiques avec différentes valeurs de  $\phi$  pour visualiser l'effet modulant de ce paramètre sur le réseau.

En modifiant le facteur  $\phi$  nous augmentons l'hyperpolarisation terminale du potentiel d'action ce qui a pour effet de désynchroniser le réseau. Ces graphiques (4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6) nous permettent



**FIGURE 4.3 – Fréquence de décharge des neurones,  $sparse = 0.6$**



**FIGURE 4.4 – Fréquence de décharge des neurones,  $sparse = 1$**

de voir qu'en modifiant des paramètres comme la *sparse*, ou  $\phi$  nous pouvons facilement modifier la synchronisation du réseau, de façon à ce qu'il soit le plus réaliste possible ou non en fonction des tests à effectuer. Au vue de ces figures, et des différents tests empiriques réalisés, j'ai décidé de paramétrier *sparse* = 0.6 et  $\phi$  = 0.7 pour les prochaines simulations.

## Cohérence du réseau

Pour quantifier plus scientifiquement cette synchronisation, nous avons ensuite codé l'algorithme de mesure de cohérence qui va rendre compte de la puissance de l'interaction entre les neurones (voir l'équation 3.10). Suite au calcul de la matrice de cohérence nous l'affichons pour pouvoir l'analyser. Pour mettre en évidence les changements de cohérence dans un graphique en deux dimensions, il a fallu paramétrier un indicateur coloré qui permet de savoir, en fonction du couple de neurones auxquels on s'intéresse, un couple correspondant à une abscisse et à une ordonnée, si leur cohérence est faible ou forte. Ensuite, j'ai voulu visualiser la cohérence du réseau et pour cela j'ai codé une matrice de cohérence qui comprend à la fois en ordonnée et en abscisse la représentation de chaque neurone du groupe.

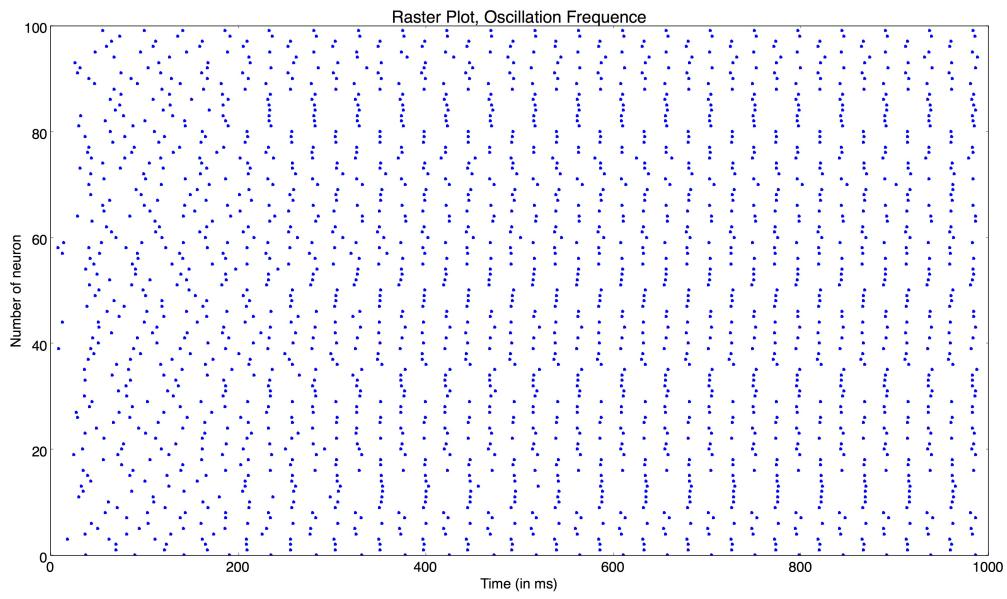
Dans la figure 4.9 nous voyons que la diagonale de la matrice de cohérence est complètement noire ( $\kappa_{ij} = 1$ ), cela est dû au fait que, un neurone est ne peut qu'être synchrone avec soi-même. Cette diagonale sépare deux zones symétriques, l'analyse se fait donc sur une moitié. Globalement, on peut dire que plus le graphique comporte de zones foncées, plus les neurones émettent des potentiels d'actions de façon synchrone, à l'inverse, plus le graphique est clair, plus les neurones déchargent de manière autonome. La figure 4.9 est plus dichotomique en termes de couleur par rapport à la figure 4.7 car les neurones qui sont connectés entre eux sont mécaniquement plus synchronisés que ceux avec lesquels ils ne sont pas connectés.

## Fréquence d'activation du réseau

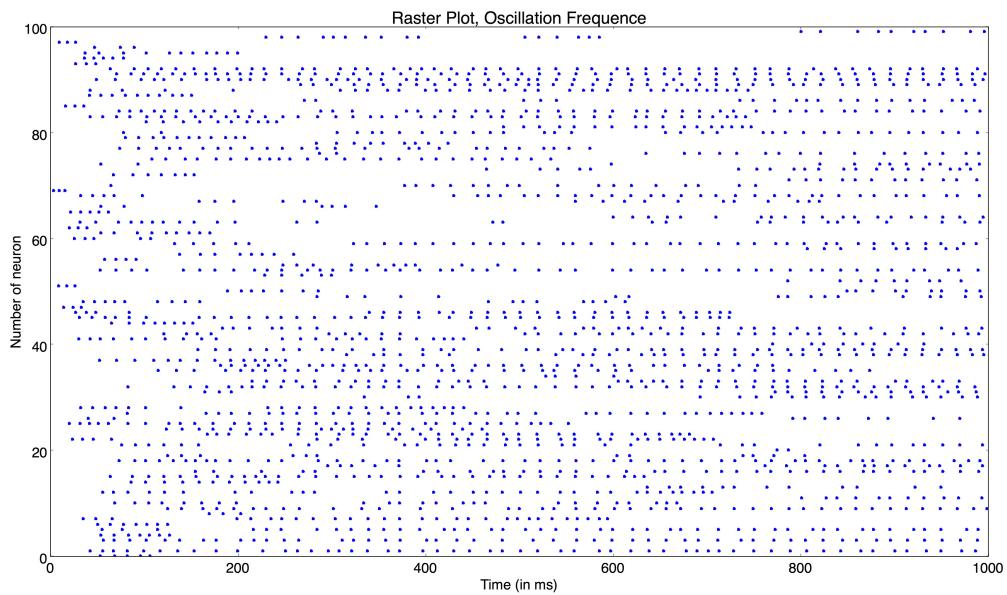
Par la suite, j'ai codé le graphique permettant de visualiser la fréquence d'activation du réseau de neurones, pour avoir une meilleure idée de la synchronisation de l'activité des neurones. Pour pouvoir calculer directement cette fréquence j'ai codé un sous-graphique.

## Fréquence d'oscillation du réseau

Grâce à ce nouveau graphique, je peux simplement calculer la fréquence d'oscillation du réseau en divisant le nombre de pic visible à partir de  $t = 200\text{ ms}$  par une fenêtre temporelle de  $800\text{ ms}$ , ce qui donne une fréquence en  $\text{Hz}$ . Dans le cas de la figure 4.10, la fréquence d'oscillation est de  $f = 42.5\text{ Hz}$ .



**FIGURE 4.5 – Fréquence de décharge des neurones,  $\phi = 0.7$**



**FIGURE 4.6 – Fréquence de décharge des neurones,  $\phi = 3.7$**

## 4.2 Etude des effets du propofol sur la synchronisation du réseau

Durant le deuxième mois de mon stage, j'ai implémenté l'effet d'une anesthésie induite par le propofol, en agissant sur l'inhibition tonique modulée par la fixation du  $GABA_A$  à son récepteur extrasynaptique. D'un point de vue mathématique, le courant postsynaptique inhibiteur généré a la même forme qu'une "fuite", car l'effet d'hyperpolarisation des ions chlorures qui entrent dans le neurone lors de l'activation du canal  $GABA_A$  extrasynaptique revient au même qu'une fuite de sodium du point de vue des variations de potentiel.

Pour étudier les effets de cette inhibition tonique sur le réseau, j'ai créé une programme qui permet d'exécuter la simulation pour plusieurs valeurs de conductance tonique  $g_t$  (dans l'ordre de  $10^1 nS$ ). Le programme exécute chaque simulation, puis il calcule et enregistre la cohérence moyenne de chaque paire de neurones  $\kappa_{i,j}$ , la fréquence d'activation moyenne et la fréquence d'oscillation de la population entière. Pour trouver un point de départ, j'ai donc cherché des valeurs de conductance plausibles dans (Wang & Buzsáki, 1996) et ai testé de façon empirique différentes valeurs pour les différents paramètres. Dans les simulations qui suivent, pour chaque valeur de  $g_t$  la simulation a été exécuté 10 fois, puis j'ai calculé la moyenne de ces 10 valeurs pour réaliser les courbes.

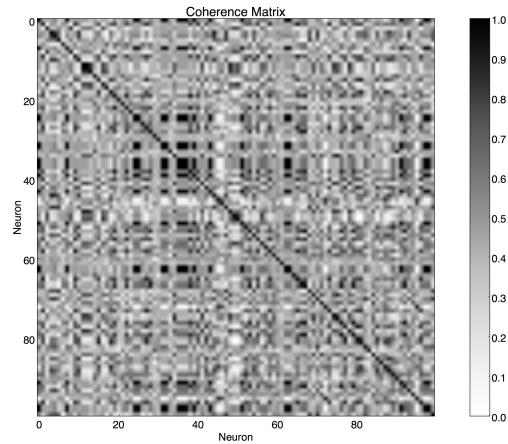
### 4.2.1 Effets du propofol sur la fréquence d'activation du réseau

Après avoir correctement choisi tous les paramètres (ceux-ci sont synthétisés dans la table 3.1), j'ai lancé une simulation pour un plage de valeurs de conductance tonique de  $0 nS \leq g_t \leq 23 nS$  par pas de  $0.1 nS$  pour que la courbe résultante soit assez définie. J'ai donc obtenu la courbe représentée dans la figure 4.11.

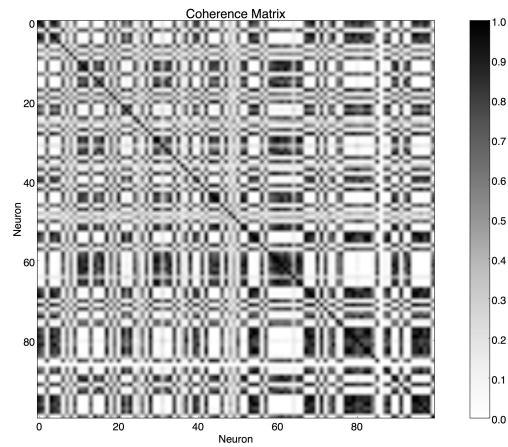
Dans la figure 4.11 nous voyons que la fréquence d'oscillation du réseau diminue de façon monotone entre des valeurs  $0 nS \leq g_t < 12.5 nS$  puis augmente rapidement entre  $12.5 nS \leq g_t < 14.5 nS$  pour ensuite décroître à nouveau entre  $14.5 nS \leq g_t \leq 22 nS$ . Ce graphique nous présente donc la fréquence d'activation moyenne du réseau pour différentes valeurs de  $g_t$ , mais pour pouvoir mieux l'analyser il a été nécessaire de coder un second graphique s'appuyant sur le même jeu de données, ce graphique est celui de la cohérence du réseau  $\kappa_{i,j}$  en fonction de  $g_t$ .

### 4.2.2 Effets du propofol sur la synchronisation du réseau

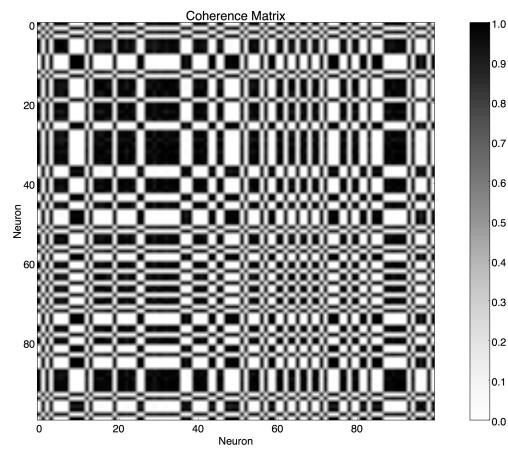
Dans la figure 5.1 nous voyons qu'entre des valeurs de  $0 nS \leq g_t < 12.5 nS$  la cohérence est constante  $\kappa_{i,j} = 0.4$  soit environ 40 % et elle augmente soudainement pour  $g_t \geq 12.5 nS$  pour établir un plateau à  $\kappa_{i,j} = 0.75$  soit 75 % pour des valeurs de conductance tonique  $14 nS \leq g_t \leq 20 nS$ , et ensuite passer très rapidement à  $\kappa_{i,j} = 0$  soit 0 % de cohérence à  $g_t \geq 22 nS$ . Ce dernier point étant compréhensible puisque pour  $g_t \geq 22 nS$  l'inhibition tonique est telle que plus aucun neurone n'émet de potentiel d'action.



**FIGURE 4.7 – Matrice de cohérence pour  $sparse = 0.1$**



**FIGURE 4.8 – Matrice de cohérence pour  $sparse = 0.6$**

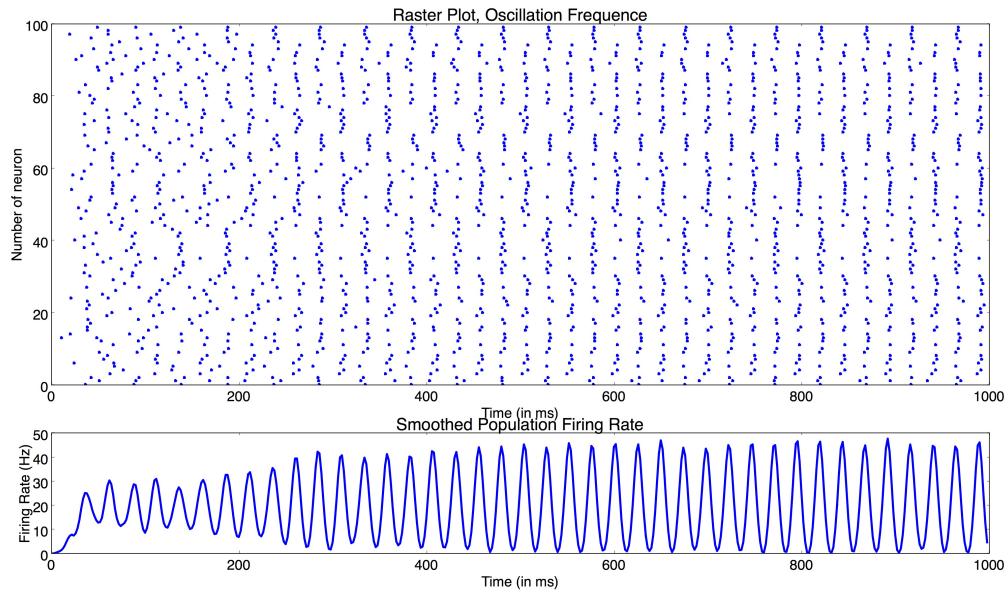


**FIGURE 4.9 – Matrice de cohérence pour  $sparse = 1$**

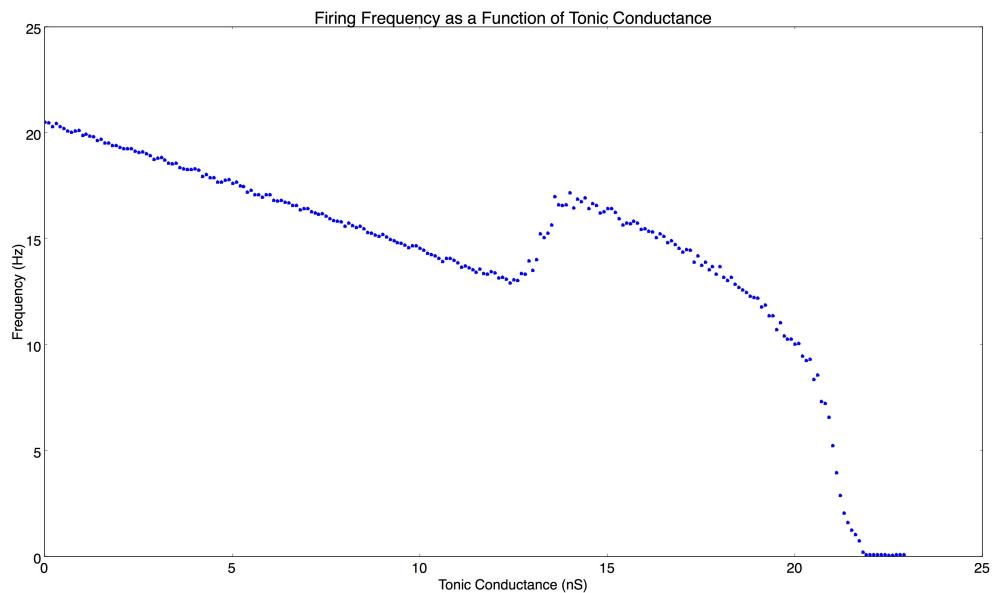
L'augmentation de la fréquence d'activation du réseau entre  $12.5 \text{ nS} \leq g_t \leq 14.5 \text{ nS}$  est potentiellement due à cette augmentation dans la cohérence du réseau car, étant donné que la valeur de l'entrée synaptique est calculée pour chaque neurone, en fonction des potentiels d'actions précédents, si la synchronisation du réseau est plus forte, alors chaque neurone aura un minimum d'entrée synaptique au moment où il émettra son potentiel d'action. Il sera alors moins inhibé et pourra ensuite émettre un autre potentiel d'action plus rapidement.

Suite à cela, j'ai également imprimé des raster plot correspondants à différentes valeurs de  $g_t$  autour du point d'inflexion pour bien visualiser les modifications de fréquences.

Les raster plots représentés dans les figures 5.2, 5.3 et 5.4 nous permettent de visualiser à la fois la fréquence de décharge de tout le groupe de neurone dans la partie haute des figures ainsi que la fréquence moyenne du groupe dans la partie basse des mêmes figures. Nous voyons effectivement que l'espacement entre les séries de potentiels d'actions dans la partie haute de ces figures augmentent lorsque la concentration de propofol augmente et que la fréquence diminue dans le même temps comme visible dans la partie basse.



**FIGURE 4.10 – Fréquence de décharge des neurones**



**FIGURE 4.11 – Fréquence de décharge des neurones en fonction de la conductance tonique.**

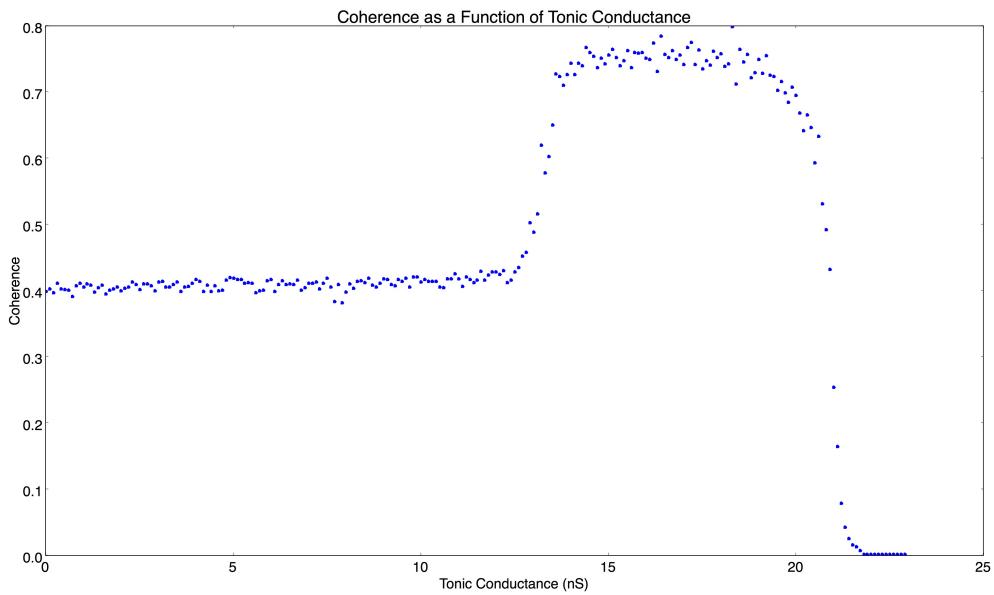
# **Chapitre 5**

## **Discussion**

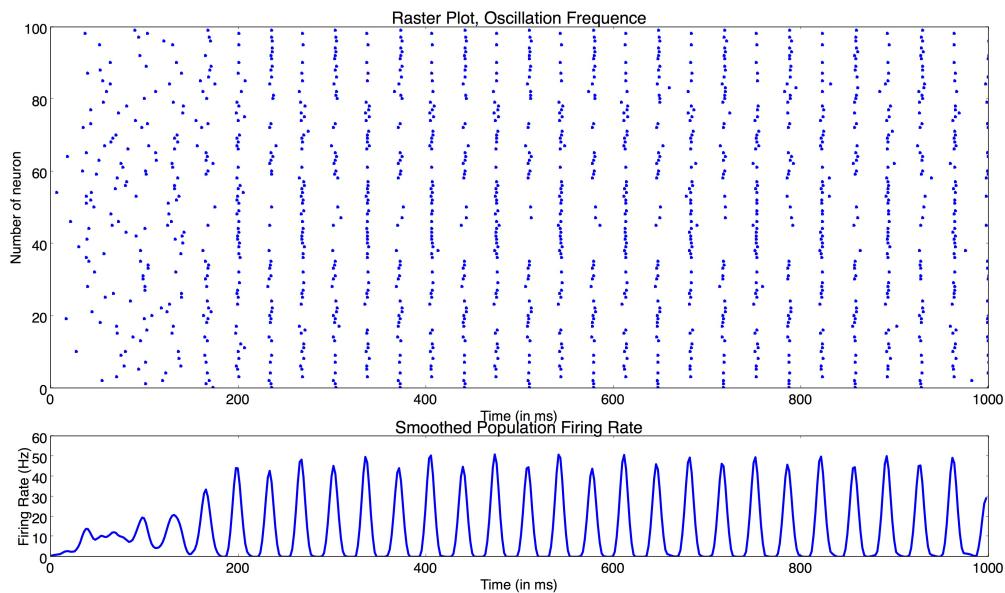
### **5.1 Les effets du propofol sur la synchronisation du réseau**

En se basant sur l'article (Wang & Buzsáki, 1996) puis en étudiant les effets du propofol sous forme d'une conductance tonique nous avons pu voir que cette dernière peut avoir un effet non négligeable sur la capacité d'un interneurone et donc d'un réseau de ces neurones à émettre des potentiels d'actions et à les synchroniser. Cet effet se traduit par la diminution de la fréquence de décharge du réseau de neurone jusqu'à l'inhiber totalement. Cependant l'augmentation rapide de la cohérence et de la fréquence du réseau à  $gt \geq 12.5nS$  est potentiellement due à l'excitation paradoxale qui accompagne typiquement les premières phases de la perte de conscience sous anesthésie (Brown, 2011). Nous pouvons faire l'hypothèse que cette augmentation vient du fait qu'à un moment dans l'inhibition, comme les neurones sont très synchronisés, ils s'inhibent mutuellement tous au même instant et donc la période pendant laquelle ils sont inhibés diminue, et cela permet d'augmenter la fréquence de décharge des neurones du réseau jusqu'au moment où la concentration du propofol devient trop importante et donc la fréquence diminue à nouveau.

Grâce à l'ajout de l'inhibition tonique dans mon réseau d'interneurones j'ai pu mettre en évidence ce qui semble être une propriété des récepteurs *GABA<sub>A</sub>* extrasynaptiques, à savoir leur capacité à inhiber la génération de potentiels d'actions de façon tonique. Ces résultats sont toutefois à nuancer, du fait que les neurones que j'ai utilisés sont composés d'un seul compartiment alors que des neurones réels sont multi-compartimentés.



**FIGURE 5.1** – Cohérence du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique.



**FIGURE 5.2** – Synchronisation du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique,  $g_t = 11nS$ , la fréquence d'oscillation est  $28,75\text{Hz}$ .

## 5.2 Travaux Futurs

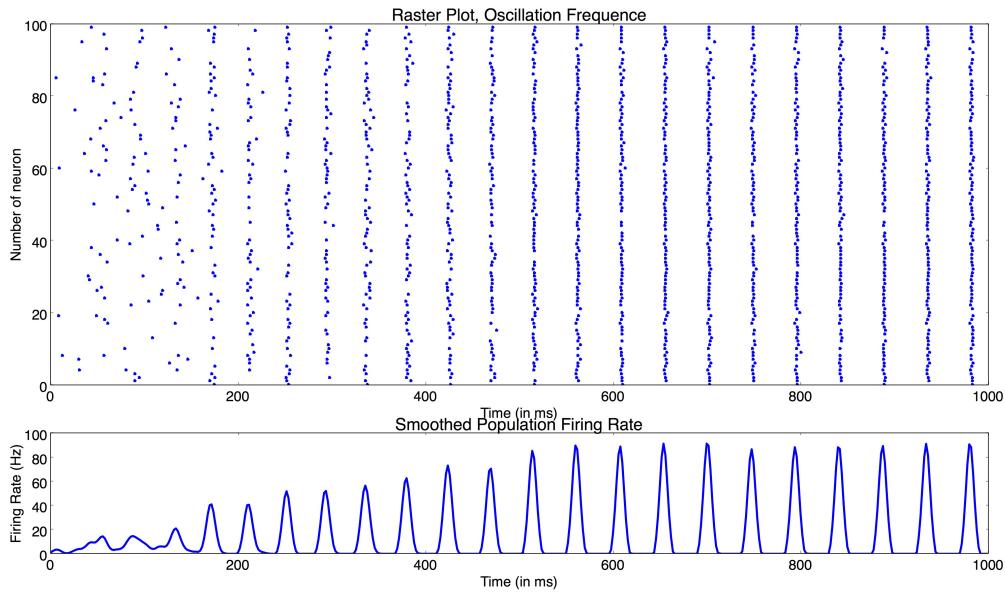
### 5.2.1 Interactions avec les neurones pyramidaux

Il faut mettre en relief cette étude car il serait nécessaire d'étudier l'interaction de groupes d'interneurones et de neurones pyramidaux sous l'action du propofol pour en voir les effets comme dans le travail de (Hutt & Buhry, 2014) Cela pourrait participer à expliquer l'effet amnésiant de l'anesthésie.

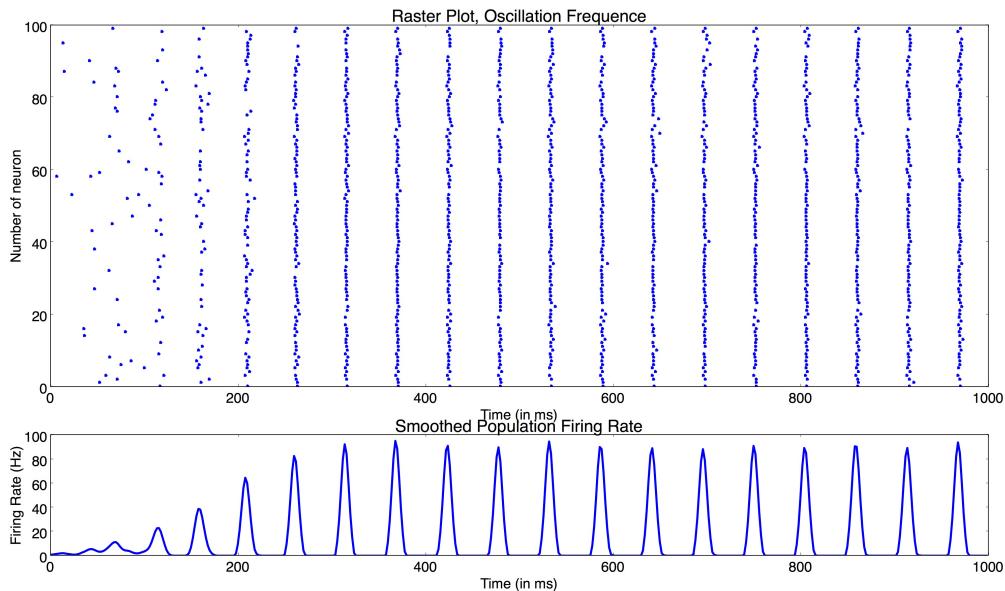
### 5.2.2 Interactions avec les autres structures du cerveau

Il existe de nombreuses recherches effectuées sur l'inhibition phasique des neurones de l'hippocampe et des autres structures de l'encéphale mais l'inhibition tonique reste moins étudiée et notamment sous l'axe de l'anesthésie. Nous savons que les neurones, *in-vivo*, possèdent des récepteurs extra-synaptiques au *GABA<sub>A</sub>* qui sont quasiment insensibles à toute désensibilisation (Mody & Pearce, 2004) et que ce sont les récepteurs *GABA<sub>A</sub>* qui sont ciblés par le propofol lors d'une anesthésie. Le mécanisme de mémorisation, chez l'Homme, s'appuie sur le bouclage des informations dans le circuit de Papez dont l'hippocampe fait partie (Andersen *et al.* , 2007), et ce bouclage se matérialise par l'activation de groupes de neurones sous forme de "pattern" qui correspondent à différents éléments d'un souvenir. L'action de l'inhibition tonique sur ce réseau pourrait être de diminuer sa fréquence d'oscillation tel un bridage qui pourrait être désactivé dans certaines conditions qui le nécessiteraient pour augmenter la fréquence d'oscillation du réseau.

De plus, l'hippocampe n'est pas une structure autonome dans le cerveau comme dit précédemment, elle fait notamment partie du circuit de Papez qui lui même interagit avec d'autres structures du cerveau (Andersen *et al.* , 2007) telle que les aires du cortex associatif donc les autres structures interagissant peuvent également moduler la réponse aux différentes molécules tels que les anesthésiques et notamment le propofol, donc il serait envisageable et fort intéressant d'étudier ces interactions dans de prochaines recherches en collaboration avec des biologistes pour pouvoir améliorer le réalisme et les résultats des simulations.



**FIGURE 5.3** – Synchronisation du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique,  $g_t = 14nS$ , la fréquence d'oscillation est  $22,5\text{Hz}$



**FIGURE 5.4** – Synchronisation du réseau de neurones en fonction de la conductance tonique,  $g_t = 17nS$ , la fréquence d'oscillation est  $18,75\text{Hz}$ .pdf

## **Chapitre 6**

### **Bilan personnel**

D'un point de vue personnel j'ai trouvé ce stage très intéressant bien que compliqué du fait de ma méconnaissance des langages de programmation. Néanmoins, cette expérimentation m'a permis de découvrir un autre point de vue sur la recherche que celui de la biologie pure. J'ai appris différents concepts au cours de ce stage, en particulier les bases de programmation en langage Python, les bases de l'outil collaboratif Git, l'utilisation du langage et système de composition de documents LaTeX et surtout la modélisation mathématique qui m'a été utile tout au long de ce stage.

Je pense qu'à l'issue de mon master, je m'orienterai vers un master de spécialisation pour me former en programmation et ainsi acquérir une double compétence en informatique et en biologie. Cela car, même si chaque point de vue de la recherche en neurosciences à ses avantages, ces avantages présentent également leurs inconvénients et ne se suffisent pas à eux-mêmes, il est donc utile de pouvoir allier les avantages des deux disciplines.



# Bibliographie

- Andersen, Per, Morris, Richard, Amaral, David G, Bliss, Tim, & O'Keefe, John. 2007. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press.
- Brown, Emery N. 2011. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *New-England Journal of Medicine*, **363**(27), 2638–2650.
- Buhry, Laure. 2010. *Estimation de paramètres de modèles de neurones biologiques sur une plate-forme de SNN (Spiking Neural Network) implantés "in silico"*. Ph.D. thesis, Université de Bordeaux I.
- Carter, Rita. 2014. *The human brain book*. Penguin.
- Fell, J., Widman, G., Rehberg, B., Elger, Christian E., & Fernández, G. 2005. Human mediotemporal EEG characteristics during propofol anesthesia. *Biological Cybernetics*, **92**, 92–100.
- Herrmann, Christoph S., Munk, Matthias H J, & Engel, Andreas K. 2004. Cognitive functions of gamma-band activity : Memory match and utilization. *Trends in Cognitive Sciences*, **8**(8), 347–355.
- Hodgkin, a. L., & Huxley, a. F. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, **117**, 500–544.
- Hutt, Axel, & Buhry, Laure. 2014. Study of GABAergic extra-synaptic tonic inhibition in single neurons and neural populations by traversing neural scales : application to propofol-induced anaesthesia. *Journal of computational neuroscience*, **37**(3), 417–37.
- Izhikevich, Eugene M. 2004. Which model to use for cortical spiking neurons ? *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council*, **15**(5), 1063–70.
- Kullmann, Dimitri M, Ruiz, Arnaud, Rusakov, Dmitri M, Scott, Ricardo, Semyanov, Alexey, & Walker, Matthew C. 2005. Presynaptic, extrasynaptic and axonal GABA<sub>A</sub> receptors in the CNS : where and why ? *Progress in biophysics and molecular biology*, **87**(1), 33–46.
- Mody, Istvan, & Pearce, Robert a. 2004. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. *Trends in neurosciences*, **27**(9), 569–75.
- Müller, Christian P, Pum, Martin E, Amato, Davide, Schüttler, Jürgen, Huston, Joseph P, & Silva, Maria a De Souza. 2011. The in vivo neurochemistry of the brain during general anesthesia. *Journal of neurochemistry*, **119**(3), 419–46.
- Nusser, Zoltan, Sieghart, Werner, & Somogyi, Peter. 1998. Segregation of Different GABA A Receptors to Synaptic and Extrasynaptic Membranes of Cerebellar Granule Cells. *18*(5), 1693–1703.

- Pettit, Diana L, & Augustine, George J. 2000. Distribution of Functional Glutamate and GABA Receptors on Hippocampal Pyramidal Cells and Interneurons Distribution of Functional Glutamate and GABA Receptors on Hippocampal Pyramidal Cells and Interneurons. *Journal of Neurophysiology*, 28–38.
- Ramon y Cajal, S. 1909. *Histology of the Nervous System*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto Ramon y Cajal.
- Semyanov, Alexey, Walker, Matthew C, Kullmann, Dimitri M, & Silver, R Angus. 2004. Tonically active GABA A receptors : modulating gain and maintaining the tone. *Trends in neurosciences*, 27(5), 262–9.
- Sieghart, W Sperk, G. 2002. *Subunit composition, distribution and function of GABAA receptor subtypes*.
- Song, Inseon, Savtchenko, Leonid, & Semyanov, Alexey. 2011. Tonic excitation or inhibition is set by GABA(A) conductance in hippocampal interneurons. *Nature communications*, 2(Jan.), 376.
- Sterratt, David, Graham, Bruce, Gillies, Andrew, & Willshaw, D J. 2011. *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*. Cambridge, MA : Cambridge University Press.
- Wang, X J, & Buzsáki, G. 1996. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(20), 6402–6413.

# Resume

Au cours de ce stage j'ai pu découvrir un nouvel aspect de la recherche qui est celui de la recherche en neurosciences computationnelles. J'ai évolué au sein d'une équipe dont le but est d'étudier la relation qui existe entre les neurones au niveau microscopique et les effets comportementaux macroscopiques. J'ai effectué une première partie de recherche bibliographique à propos des récepteurs  $GABA_A$  et en particulier la proportion extra-synaptique de ces récepteurs, ainsi que l'action du propofol qui est un anesthésique agoniste du  $GABA$  sur ces récepteurs. Ceci m'a permis d'approfondir mes connaissances en neurobiologie ainsi que d'en acquérir dans le domaine de la programmation et de l'informatique plus généralement. Dans la deuxième partie du stage j'ai réalisé des simulations qui m'ont permis d'obtenir des résultats après avoir reproduit les expériences et les résultats de l'article de (Wang & Buzsáki, 1996). J'ai donc implémenté un réseau de neurones auquel j'ai fait exposer un comportement oscillatoire dans la bande  $\gamma$ (25 – 80 Hz). J'ai également implémenté différentes mesures quantitatives comme le calcul de la cohérence et de la fréquence d'activation des neurones du réseau, et le facteur  $phi$  qui permet de moduler le comportement des neurones en fonction des besoins. Après avoir obtenu des résultats similaires à ceux de l'article sur lequel je me basais (Wang & Buzsáki, 1996), j'ai ensuite implémenté l'effet d'une anesthésie induite par le propofol, en agissant sur l'inhibition tonique modulée par la fixation du  $GABA_A$  à son récepteur extrasynaptique. En faisant varier cette conductance tonique, j'ai pu mettre en évidence le rôle des récepteurs  $GABA_A$  extrasynaptiques à la fois sur la fréquence d'oscillation du réseau ainsi que la cohérence dudit réseau. Dans l'avenir je projette de réaliser un master complémentaire pour me former en programmation notamment.

# Abstract

During this internship, I discovered a new aspect of research which was previously unknown to me, namely research in computational neuroscience. I evolved in a team, whose aim is to study the relationship between neuron interactions at a microscopic level and their contribution to macroscopic behavioral effects. The first part of my work was a scientific review about  $GABA_A$  receptors, and in particular extra synaptic  $GABA_A$  units, and the action of the propofol which is an anesthetic agonist for  $GABA$  receptor. This helped me improve my knowledge in neurobiology, and learn new techniques in the fields of programming and informatics. During the second part of my internship, I executed various simulations and obtained results by first reproducing the work in (Wang & Buzsáki, 1996). Subsequently I implemented a spiking neural network which exhibits an oscillatory behaviour in the  $\gamma$  band ( $25 - 80\text{ Hz}$ ). I also implemented several quantitative measures such as the coherence and firing frequency of the neurons in the network, and the  $\phi$  parameter which allows me to modulate the behavior of the neurons as needed. Having obtained similar results as to those presented in (Wang & Buzsáki, 1996), I implemented the anaesthetic effect of propofol acting on a tonic inhibition modulated by its binding on extrasynaptic  $GABA_A$  receptors. By modulating this tonic inhibition, I was able to demonstrate the effect of extrasynaptic  $GABA_A$  receptor activation on both the oscillatory frequency and the coherence of the neurons in the network. In the future, I think I will complete a complementary master to improve my programming and computing skills.