



Projet de Recherche et Développement :

Élaboration d'un modèle computationnel modélisant le cycle
éveil/sommeil chez le rongeur

CAHIER DES CHARGES

Client :

HÉRICÉ Charlotte, PhD

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)
Institut Chimie et Biologie des Membranes et des Nano-objets (CBMN)
Université de Bordeaux

Auteurs :

BIELLE Paul

DENET Lola

GUINOT Charles

HUI Tongyuxuan

NIU Wenli

Étudiants en Master 1 de Bio-informatique

Université de Bordeaux

6 Mars 2020

Table des matières

Introduction	1
1 Analyse du sujet	2
1.1 État de l'art	2
1.2 Objectifs	3
2 Analyse des besoins	4
2.1 Besoins fonctionnels	4
2.2 Besoins non fonctionnels	4
3 Réalisation	6
3.1 Engagements	6
3.2 Améliorations potentielles	9
Conclusion	10
Références	i
Appendices	iv
A Architecture du modèle	iv
B Architecture du programme	v
C Calendrier (Diagramme de Gantt)	vi
D Accord entre les parties	vii

Introduction

Il est établi que l'être humain passe un tiers de sa vie à dormir. Cela implique que le sommeil est un aspect majeur de notre vie et de notre santé. Cependant, nous ne connaissons pas encore tous les mécanismes impliqués dans le système de régulation du sommeil. Les études et expérimentations menées permettent des avancées dans la compréhension de ce phénomène. Nous allons nous intéresser à la compréhension des mécanismes neurobiologiques et le rôle des régions cérébrales impliquées dans la régulation des cycles du sommeil. Pour cela nous allons simuler des états du sommeil et d'éveil ainsi que leurs interactions avec les différentes populations neuronales impliquées en développant d'un réseau de neurones artificiels, permettrait d'approfondir l'étude de la régulation du sommeil.

Le modèle computationnel que nous allons réaliser sera basé sur des études publiées et validées par la communauté scientifique. Il permettra l'étude des états du sommeil chez le rongeur. En effet, ce dernier présente une alternance de cycles plus fréquente que l'Homme ce qui permet d'optimiser le temps des expériences.

De manière générale, un tel modèle permet de simuler, avec une certaine abstraction, le comportement neuronal des rongeurs (pour notre sujet). Cela permet de tester un grand nombre d'hypothèses avant l'expérimentation en laboratoire, mais également de réaliser des prédictions pouvant guider l'expérimentaliste dans ses démarches.

En tant qu'étudiants de Master 1 Bioinformatique de l'Université de Bordeaux, notre projet de recherche et de développement porte sur l'étude et l'élaboration d'un modèle computationnel. Notre cliente Charlotte Héricé travaille sur l'étude du cycle de sommeil / éveil chez le rongeur et notre travail aura pour but de reproduire partiellement ce phénomène. Pour cela, nous aborderons les études publiées dans le domaine d'intérêt. Nous préciserons les objectifs de ce projet ainsi que les besoins du client. Enfin, nous fixerons nos engagements et améliorations potentielles concernant l'élaboration d'un modèle computationnel fonctionnel.

Chapitre 1

Analyse du sujet

1.1 État de l'art

L'état de sommeil se divise généralement en deux stades bien distincts : le sommeil paradoxal, également connu sous nom de sommeil REM (*Rapid Eye Movement*) et le sommeil NREM (*Non-Rapid eye Movement sleep*) également appelé sommeil profond. Les différentes EEG (électroencéphalographie) réalisées ont alors montré des similarités entre l'état de éveil et sommeil paradoxal (REM) avec la présence d'une activité de faible amplitude à fréquence élevée. En revanche, le NREM se caractérise plutôt par des oscillations de plus basse fréquence à plus haute amplitude [Rasch et Born, 2013]. Le NREM serait alors subdivisé en plusieurs phases de sommeil caractérisées par différentes classes d'oscillations [Iber *et al.*, 2007].

D'autre part, nous savons désormais que les différentes transitions d'états peuvent être étroitement liées à différents niveaux de neurotransmetteurs dans ces zones jouant alors un rôle important tant dans l'initiation que dans le maintien du comportement éveil-sommeil [Lydic et Baghdoyan, 1993]. Nous pouvons noter par exemple la mise en évidence de l'implication des populations GABAergiques dans la régulation du sommeil paradoxal [Lu *et al.*, 2004] [Fuller *et al.*, 2007] [Brown *et al.*, 2008].

Afin de simuler des tracés d'activités neuronales par EEG, des modèles computationnels au niveau de la population neuronale ont été mis au point [Wilson et Cowan, 1973] [Lopes da Silva *et al.*, 1974] pour palier la charge de calcul trop importante lorsque les neurones sont considérés individuellement. Ces modèles ont montré un grand succès en générant des rythmes présents dans l'EEG d'éveil. Ainsi, la dynamique d'une population neuronale est décrite par une fréquence de décharge moyenne de tous les neurones de la population.

La transition éveil-NREM a été décrite avec succès par le modèle à deux processus, basé sur une commande de force homéostatique [Borbely, 1982] [Daan *et al.*, 1984]. Ce modèle est alors approfondi avec la mise en évidence de l'inhibition mutuelle entre les loci de l'éveil (le locus coeruleus (LC) et noyaux dorsal du raphé (DR)) et les populations favorisant le sommeil (noyau ventrolatéral préoptique (VLPO)) [Saper *et al.*, 2001] [Diniz Behn et Booth, 2011]. En outre, cette transition est fortement influencée par le rythme circadien, agissant principalement par le biais du noyau supra-chiasmatique (SCN).

Les études ont montré que des populations de neurones situées dans le tronc cérébral et l'hypothalamus sont directement impliquées dans la régulation des états de sommeil et d'éveil [Moruzzi, 1972] [McCarley et Hobson, 1975].

Au cours des 20 dernières années, plusieurs modèles mathématiques de réseau de régulation de type "sleep-wake" ont été proposés. Ces modèles sont principalement axés sur le sommeil des rongeurs [Tamakawa *et al.*, 2006] [Diniz Behn et Booth, 2011] et des humains [Tamakawa *et al.*, 2006] [Phillips et Robinson, 2007] [Rempe *et al.*, 2010].

En 2006, Tamakawa et son équipe [Tamakawa *et al.*, 2006] ont d'ailleurs montré qu'en effectuant de légères variations de paramètres sur la structure de leur réseau adapté au sommeil des rongeurs, ils arrivaient à produire un modèle de « sleep-wake » qualitativement similaires à ceux des humains.

Après lecture de ces différents travaux, nous observons que ces équipes de recherche n'utilisent pas d'interface utilisateur graphique et/ou web pour interagir avec leurs modèles. Cela étant, certaines études comme celle de Joshi et son équipe [Joshi *et al.*, 2007] évoquent l'utilisation de MATLAB¹. Ce dernier

1. <https://fr.mathworks.com/products/matlab.html>

est un logiciel disposant d’une interface graphique et d’une multitude de fonctionnalités. Celui-ci permet, entre autres, la modification des paramètres de simulation mais aussi le traitement et l’analyse des données par le biais de matrices et de graphes. C’est un outil qui a son propre langage de programmation et qui permet, par l’utilisation de *toolbox*, d’appeler des fonctions MATLAB depuis un programme rédigé en un autre langage de programmation. De plus, il permet de convertir les algorithmes des modèles en un code source utilisant le langage C ou C++ pour une autre méthode d’exécution.

1.2 Objectifs

Le contexte biologique de notre travail a un enjeu de santé publique. D’après l’Inserm, un tiers de la population française est atteinte de troubles du sommeil [Luppi et Inserm, 2020]. Cela a un impact pré-occupant sur la santé. Par conséquent, les études menées dans ce domaine de recherche sont importantes. En effet, les troubles du sommeil favorisent le risque de développer des maladies chroniques (maladies cardio-vasculaires, diabète, obésité, cancers, accidents, etc.) [Luppi et Inserm, 2020]. A terme, l’objectif de santé publique est de trouver des remèdes aux troubles du sommeil.

Plus précisément, notre travail s’inclut dans un objectif biologique consistant à identifier et comprendre les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la régulation du sommeil. La méconnaissance actuelle de ces mécanismes empêche de traiter efficacement des difficultés à traiter efficacement les troubles du sommeil.

La bioinformatique peut permettre d’augmenter l’efficacité des études biologiques. En effet, la conception d’un modèle computationnel a pour but de limiter le nombre d’expérimentations, leur coût et leur durée. L’enjeu est non seulement biologique mais aussi éthique et financier.

Notre objectif est de reprendre un modèle computationnel issu de la communauté scientifique [Schellenberger Costa *et al.*, 2016] afin de l’adapter aux cycles du rongeur en prenant en compte trois populations neuronales impliquées dans les trois états (NREM, REM, Éveil). Le but étant d’obtenir un modèle prédictif biologiquement acceptable permettant de tester des hypothèses. Des tests fonctionnels seront réalisés afin d’observer la plausibilité biologique du modèle computationnel chargé de simuler le comportement d’un rongeur.

Chapitre 2

Analyse des besoins

2.1 Besoins fonctionnels

L'analyse de sujet et de la littérature nous a permis d'identifier un certain nombre de besoins fonctionnels que nous devrons satisfaire :

- Le client obtiendra la traduction d'un modèle computationnel des cycles du sommeil humain, publié en 2016 [Schellenberger Costa *et al.*, 2016] que nous devrons adapter au cycle éveil/sommeil du rongeur.
- Des graphes montrant l'évolution du modèle au cours du temps seront produit afin d'analyser plusieurs éléments :
 - L'évolution des taux de décharge neuronale (*firing rates*) des différentes populations de neurones.
 - L'évolution des concentrations des différents neurotransmetteurs.
 - L'état dans lequel se trouve le modèle, via un hypnogramme. Un exemple d'hypnogramme est représenté par la dernière courbe de la figure 3.1.
- Une possibilité d'interagir avec le modèle sera nécessaire afin de pratiquer des tests lésionnels entre les différentes populations de neurones. Ceci pourra être simulé par la modification de certains paramètres, comme les poids des synapses connectant deux populations. Les tests lésionnels étant difficilement réalisables sur les organismes vivant, le modèle permettra de pallier cette difficulté en limitant le nombre d'expérimentations sur les animaux.
- L'accès, par un fichier unique (en langage Python ou Shell Bash), au lancement des simulations. Ce fichier devra contenir tous les paramètres modifiables par le client.

2.2 Besoins non fonctionnels

Il y a aussi un certain nombre de besoins non fonctionnels que nous allons devoir satisfaire. En effet, le client attend la traduction du programme en langage C++ [Schellenberger Costa *et al.*, 2016] en langage de programmation Python. Pour cela, nous devons en comprendre la logique, l'architecture et la finalité afin de le reproduire le plus fidèlement possible dans cet autre langage. Les fonctions Python devront être basées sur les formules des articles abordés dans l'état de l'art et utilisées dans les fichiers C++.

Ce programme en langage C++ est principalement organisé en 6 grandes parties :

- Dans la première partie, il existe des fonctions pour générer une série de nombres aléatoires à l'aide d'une ligne de commande : `#include <random>`. Cette commande peut être remplacée par un module `random` en langage Python.
- La deuxième partie se charge de l'initialisation des équations différentielles par la méthode d'intégration Runge-Kutta d'ordre 4 (RK4) [Baty, 2018]. Pour satisfaire les besoins de client, nous allons utiliser la méthode d'Euler [Baty, 2018] pour résoudre les équations différentielles en langage Python. Ce besoin s'explique par le fait que la méthode d'Euler est plus simple à programmer et à exécuter que la méthode RK4.
- La partie "*Cortical-Column*" [Schellenberger Costa *et al.*, 2016] se charge de lister toutes les fonctions nécessaires à l'expression de V_p/V_i . V_p/V_i est l'évolution du voltage de la membrane par unité de temps au sein des populations "*Pyramidal*" et "*Inhibitory*". Dans le cadre de son étude,

notre client n'a pas besoin que nous retranscrivions cette partie du programme car il souhaite se concentrer sur la partie régulation du sommeil et non sur les activités corticales. Une série de valeurs aléatoires, représentant du bruit blanc gaussien devra être générée pour simuler le bombardement synaptique.

- La partie *Sleep-Regulation* [Diniz Behn et Booth, 2012] liste les fonctions qui expriment les décharges neuronales selon les états d'éveil (Wake, F_W), NREM (F_N) et REM (F_R) ainsi que les concentrations des différents neurotransmetteurs : noradrénaline (C_E), acétylcholine (C_A) et GABA (acide gamma-aminobutyrique, C_G). Ces dernières varient par unité de temps.
- Les données obtenues par la troisième et la quatrième partie sont stockées dans une tableau (*Array*) qui inclut toutes les valeurs des variables à chaque pas de temps et pour toute la durée de la simulation. Dans notre travail, les données issues des simulations seront stockées dans des fichiers à l'aide de NumPy.
- La dernière partie se charge de déclarer les paramètres du graphe et d'initialiser un fichier MATLAB pour dessiner les courbes comme dans la figure 3.1 et la figure 2.1 qui représente l'activité corticale. Cependant, nous utiliserons une extension du langage Python, *Matplotlib* et le module de NumPy, pour remplacer l'utilisation de MATLAB. En utilisant les données stockées, nous obtiendrons des graphes et des hypnogrammes.

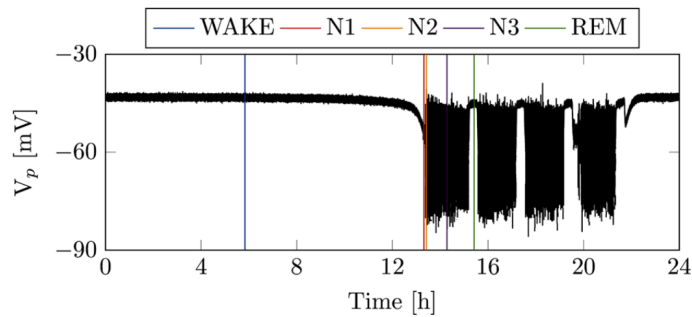


FIGURE 2.1 – Modèle d'activité cortical

Cette figure 2.1 montre l'effet de la régulation du sommeil sur le modèle d'activité cortical par décrire l'évolution du voltage de la membrane dans la population pyramidale. Cette courbe décrit la transition entre les trois états.

Sur les bases des analyses ci-dessus, nous pouvons établir l'architecture globale du modèle (figure A.1) ainsi que du programme que nous allons concevoir : figure B.1.

D'autre part, l'analyse statistique des données pourra être réalisée à l'aide du langage R et du programme R-Studio ou avec le langage Python.

Chapitre 3

Réalisation

3.1 Engagements

Pour satisfaire les besoins de notre client, nous devons produire un modèle computationnel fonctionnel conforme à la littérature scientifique et acceptable biologiquement.

Par ailleurs, nous avons pu constater, dans les articles lus et cités dans notre état de l'art, que les interfaces utilisateurs ne sont pas couramment employées. Par conséquent, il nous a paru pertinent de proposer l'ajout d'une telle interface à notre client afin qu'il puisse chargé le modèle conçu mais aussi d'autres modèles depuis cette interface. De ce fait, il s'agirait que celle-ci soit compatible avec les architectures de modèles dont le client pourrait avoir besoin. Cependant, notre client dispose déjà d'un tel outil et souhaite pouvoir modifier les paramètres directement depuis un fichier Python dissocié du celui contenant le modèle, ce qui invalide notre proposition. De plus, la priorité du client est que nous allions le plus loin possible dans le développement du modèle demandé.

Une fonctionnalité permettant la simulation de tests lésionnels sera un critère indispensable. La reproductibilité des tests et la visualisation graphique de l'évolution du système au cours du temps pourront nous permettre de vérifier la conformité de notre programme.

Il existe de nombreux facteurs externes qui peuvent interférer avec la régulation des 3 populations neuronales traitées (wake, REM NREM), tels que le rythme circadien ou la sécrétion de mélatonine etc. Cependant, nous allons établir un modèle simplifié qui ne présente que les relations entre les 3 états sous l'effet des neuromodulateurs. Le bombardement synaptique que subissent tous les neurones physiologiquement sera modélisé par l'ajout de bruit blanc ou Gaussien (*white noise input*).

1. La modélisation des décharges neuronales par unité de temps :

Le réseau que nous devons implémenter sera à l'échelle de la population neuronale, c'est-à-dire que nous prendrons en compte l'activité moyenne de la population est non l'activité individuelle des neurones de la population. Chaque population neuronale reçoit une somme de stimulations. Lorsque cette somme atteint le seuil, le neurone qui reçoit les stimulations génère des impulsions électriques pour propager un signal. Une décharge neuronale représente la fréquence du signal (nombre de potentiels d'action) en sortie d'un neurone artificiel traversé par l'axone. La fonction d'activation décrit ce processus dans le neurone. Les équations 3.1, 3.2 et 3.3 décrivent l'activation des trois populations en se basant sur la déclaration des fréquences maximales des décharges :

$$\frac{dF_W}{dt} = \frac{W_{max} \cdot (0.5 \cdot (1 + \tanh(\frac{I_W - \beta_W}{\alpha_W}))) - F_W}{\tau_W} \quad (3.1)$$

$$\frac{dF_N}{dt} = \frac{N_{max} \cdot (0.5 \cdot (1 + \tanh(\frac{I_N - \kappa_N \cdot H(t)}{\alpha_N}))) - F_N}{\tau_N} \quad (3.2)$$

$$\frac{dF_R}{dt} = \frac{R_{max} \cdot (0.5 \cdot (1 + \tanh(\frac{I_R - \beta_R}{\alpha_R}))) - F_R}{\tau_R} \quad (3.3)$$

Ici, $\frac{dF_X}{dt}$ représente les décharges par unité de temps, τ_x est le temps constant et W_{max} , N_{max} , R_{max} correspondent respectivement aux fréquences maximales des décharges des 3 populations

(popWake, popNREM et popREM). Dans l'expression $\tanh(X)$, X représente la somme des stimulations.

2. Le processus d'homéostasie :

La force homéostatique H régit les cycles éveil/sommeil, elle augmente au fur et à mesure de l'éveil. Cela étant dû à l'activité prédominante des populations neuronales WAKE. Une fois à son maximum l'individu passe dans un état de sommeil dans lequel cette force va progressivement diminuer. Cette force est différente chez chaque individu et est importante dans la représentation des cycles chez différentes espèces. Cette force est représentée par la fonction 3.4 :

$$\frac{dH}{dt} = \frac{H_{max} - H}{\tau_{hw}} \cdot \mathcal{H}(F_W - \theta_W) - \frac{H}{\tau_{hs}} \cdot \mathcal{H}(\theta_W - F_W) \quad (3.4)$$

F_W représentant l'activité neuronale de la population WAKE, H_{max} la force homéostatique maximale du système. $\mathcal{H}(x)$ représente la fonction de *Heaviside*, qui renvoie 0 si $x < 0$ et 1 si $x \geq 0$.

3. **La modélisation de neuromodulateurs :** Dans le réseau de régulation du sommeil, la noradrénaline, le GABA et l'acétylcholine sont des neurotransmetteurs qui régulent les transitions d'état. A l'état d'éveil (wake), à mesure que la concentration de noradrénaline augmente, le système bascule progressivement dans l'état NREM. Les neuromodulateurs provoquent une alternance entre les états REM et NREM. En général, l'état d'éveil est plus long et le REM qui est l'état le plus court. Les concentrations des différents neurotransmetteurs sont représentées par les fonctions 3.5, 3.6 et 3.7. Elles dépendent des décharges neuronales (*firing rates*) précédemment calculés :

$$\frac{dC_{WX_e}}{dt} = \frac{\tanh(\frac{F_W}{\gamma E}) - C_{WX_e}}{\tau E} \quad (3.5)$$

$$\frac{dC_{NX_e}}{dt} = \frac{\tanh(\frac{F_N}{\gamma G}) - C_{NX_e}}{\tau G} \quad (3.6)$$

$$\frac{dC_{RX_e}}{dt} = \frac{\tanh(\frac{F_R}{\gamma R}) - C_{RX_e}}{\tau R} \quad (3.7)$$

La concentration de C de chaque neurotransmetteurs dépend de l'activité synaptique F_W de la population produisant ce dernier (donc présynaptique).

Une fois ces équations implémentées dans le modèle, nos tests devront permettre la production de graphes ressemblant à la figure 3.1 pour l'humain. Une fois ce modèle fonctionnel, nous l'adapterons aux cycles du rongeur comme expliqué précédemment.

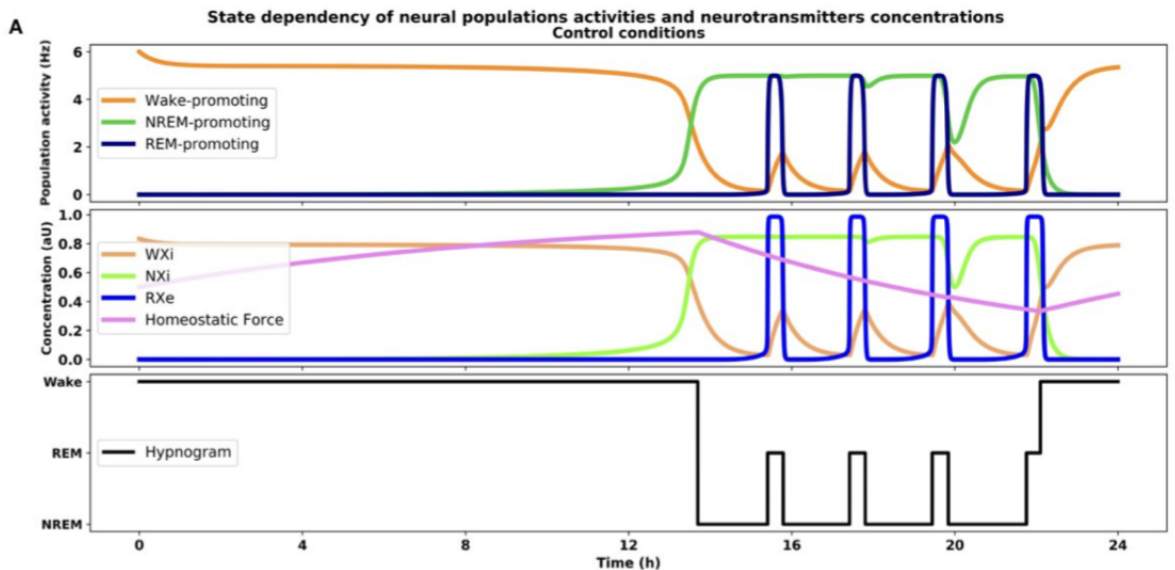


FIGURE 3.1 – Visualisation graphique des résultats attendus

Dans cette figure 3.1, La partie du haut représente le taux de décharge moyen des populations neuronales au cours du temps. Celle du milieu représente le changement de la concentration des neurotransmetteurs au cours du temps. La dernière, en bas, est un hypnogramme et représente le changement d'état (*Wake*, *REM*, *NREM*) au cours du temps.

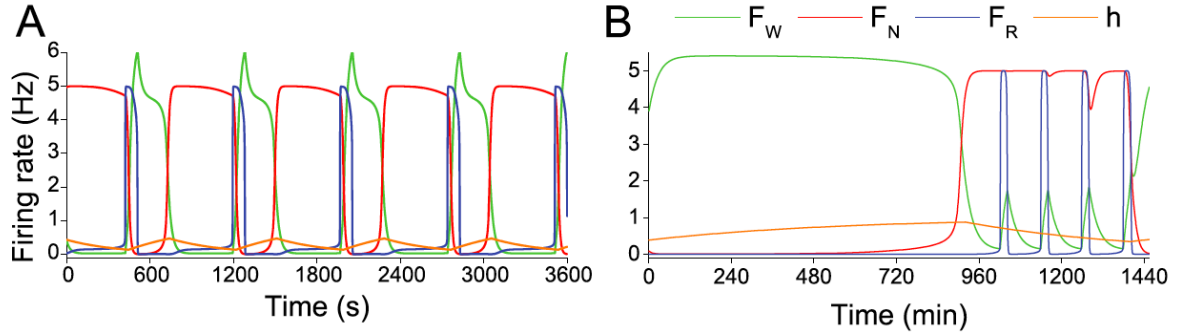


FIGURE 3.2 – Activité synaptique du rongeur et de l'Homme

Dans cette figure 3.2 [Diniz Behn et Booth, 2011], nous pouvons observer la différence d'activité synaptique entre le rongeur (à gauche) et l'Homme (à droite) au cours du temps lors du cycle éveil-sommeil. En effet, les cycles sont beaucoup moins long chez le rongeur mais les courbes sont sensiblement similaires ce qui explique le choix d'expérimenter notre modèle computationnel sur le cycle du rongeur.

4. **Prise en compte du bombardement synaptique par l'ajout de bruit** Afin de représenter le plus fidèlement possible le bombardement synaptique que subissent les populations de neurones, nous allons modéliser un bruit blanc de type Gaussien.

3.2 Améliorations potentielles

Si le temps le permet (avant le 15 mai), nous pourrions complexifier le modèle en ajoutant une fonctionnalité pour le client, lui permettant de simuler l'injection de neurotransmetteurs.

Après l'ajout de cette fonctionnalité, si le temps le permet encore, nous complexifierons de nouveau le modèle en ajoutant des populations neuronales. Ainsi, notre modèle suivrait l'architecture présentée dans la figure 3.3 avec la prise en compte de six populations neuronales et leurs interactions.

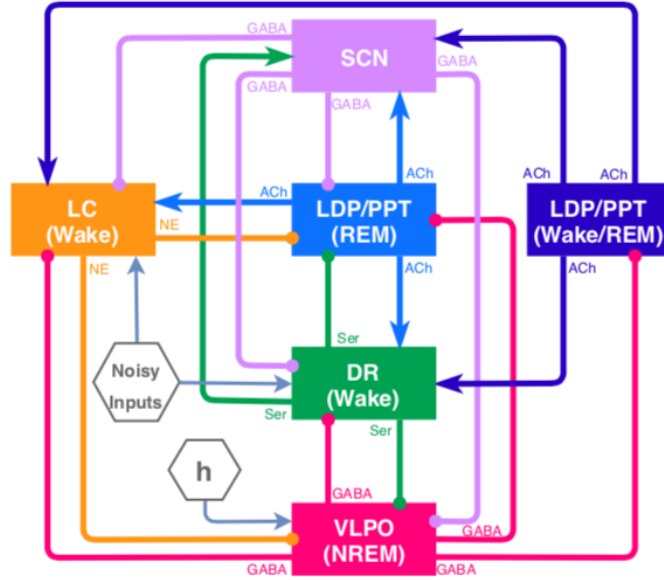


FIGURE 3.3 – Modèle à 6 populations neuronales

Sur cette figure 3.3 [Fleshner *et al.*, 2011], nous pouvons voir 6 populations neuronales. Les flèches pointues représentent l'activation et les arrondies représentent l'inhibition. *h* signifie *homeostatic* et représente la force homéostatique. Lorsque le corps humain est éveillé, les populations LC et DR sont activées et sécrètent respectivement de la noradrénaline (*NE*) et de la sérotonine (*Ser*). Ces deux neurotransmetteurs inhibent les neurones des régions VLPO, IDP / PPT. C'est cette activité qui permet l'état d'éveil. Dans la phase NREM, VLPO semble jouer un rôle important. L'acide gamma-aminobutyrique (*GABA*) qu'elle sécrète inhibe la production de la phase de remake de sillage. Dans la phase REM, l'acétylcholine (*ACh*) sécrétée par IDP / PPT peut activer la population 'Wake'. En d'autres termes, nous pouvons nous réveiller directement de la phase REM, mais pas de la phase NREM. De plus, bien que le SCN ne soit pas principalement responsable de tous les états (Wake, REM, NREM), l'ACh et la Ser sécrétées pendant l'état d'éveil peuvent favoriser la synergie de sécrétion de GABA. L'effet inhibiteur mutuel entre le mécanisme éveil-sommeil et le mécanisme d'endormissement forme finalement l'interrupteur éveil-sommeil.

Conclusion

Pour conclure, nous nous incluons dans un projet de recherche afin de fournir à notre client un outil lui permettant d'optimiser son étude en nous basant sur la communauté scientifique.

Nous nous engageons à produire un modèle computationnel fonctionnel quel que soit l'environnement, basé sur le modèle de référence fourni par notre client. Celui-ci modélisera les populations neuronales impliquées dans la régulation du sommeil chez le rongeur avec la possibilité de pratiquer, a minima, des tests lésionnels.

Des tests seront effectués afin de vérifier que le modèle répond aux attentes du client. Nous modéliserons les résultats sous forme de graphes de façon à les comparer avec les graphes de référence présentés précédemment.

Le temps imparti est de douze semaines pour réaliser le modèle conforme à nos engagements (figure C.1). Des fonctionnalités supplémentaires seront ajoutées si le temps le permet. Celles-ci ont été présentées dans les améliorations potentielles.

Enfin, nous nous engageons à communiquer régulièrement nos travaux au client afin de s'assurer que nous respectons les conditions fixées. En outre, le client nous fera part de ces remarques au fur et à mesure de l'avancement du projet.

Bibliographie

- [Baty, 2018] BATY, H. (2018). Approche numérique à l’usage du physicien pour résoudre les équations différentielles ordinaires.
- [Borbely, 1982] BORBELY, A. (1982). A two process model of sleep regulation. . *Hum Neurobiol*.
- [Brown et al., 2008] BROWN, R., MCKENNA, J., WINSTON, S., BASHEER, R., YANAGAWA, Y., THAKKAR, M. et MCCARLEY, R. (2008). Characterization of gabaergic neurons in rapideye-movement sleep controlling regions of the brainstem reticular formation in gad67-green fluorescent protein knock-in mice. *Eur J Neurosci* 27.
- [Daan et al., 1984] DAAN, S., BEERSMA, D. et BORBELY, A. (1984). Timing of human sleep : recovery process gated by a circadian pacemaker. *The American Journal of Physiology*.
- [Diniz Behn et Booth, 2011] DINIZ BEHN, C. et BOOTH, V. (2011). A population network model of neuronal and neurotransmitter interactions regulating sleep-wake behavior in rodent species. *Springer Series in Computational Neuroscience*.
- [Diniz Behn et Booth, 2012] DINIZ BEHN, C. et BOOTH, V. (2012). A fast slow analysis of the dynamics of rem sleep. *Society for Industrial and Applied Mathematics*.
- [Fleshner et al., 2011] FLESHNER, M., BOOTH, V., B.FORGER, D. et DINIZ BEHN, C. (2011). Circadian regulation of sleep-wake behaviour in nocturnal rats requires multiple signals from suprachiasmatic nucleus. *Philosophical Transactions of The Royal Society*.
- [Fuller et al., 2007] FULLER, P., SAPER, C. et LU, J. (2007). The pontine rem switch : past and present. *The Journal of physiology*.
- [Iber et al., 2007] IBER, C., ANCOLI-ISREAL, S., CHESSON JR, A. et QUAN, S. (2007). The aasm manual for the scoring of sleep and associated events. *Rules Terminology and Technical Specifications*.
- [Joshi et al., 2007] JOSHI, A., SALIB, M., VINEY, T., DUPRET, D. et SOMOGYI, P. (2007). Behavior-dependant activity and synaptic organization of septo-hippocampal gabaergic neurons selectively targeting the hippocampal ca3 area. *Neuron*.
- [Lopes da Silva et al., 1974] Lopes da SILVA, F., HOEKS, A., SMITS, H. et ZETTERBERG, L. (1974). Model of brain rhythmic activity. the alpha-rhythm of the thalamus. *Kybernetik*.
- [Lu et al., 2004] LU, J., DEVOR, M. et SAPER, C. (2004). A pontine tegmental flip-flop switch for regulation of rem sleep. *Soc Neurosci Abst*.
- [Luppi et Inserm, 2020] LUPPI, P. et INSERM (Mis en ligne le 7 Septembre 2017 , consulté le 6 Mars 2020). Sommeil, faire la lumière sur notre activité nocturne. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>.
- [Lydic et Baghdoyan, 1993] LYDIC, R. et BAGHDOYAN, H. (1993). Pedunculopontine stimulation alters respiration and increases ach release in the pontine reticular formation. *Journal of Physiology*.
- [McCarley et Hobson, 1975] MCCARLEY, R. et HOBSON, J. (1975). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle. *Science*.
- [Moruzzi, 1972] MORUZZI, G. (1972). The sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie*.
- [Phillips et Robinson, 2007] PHILLIPS, A. et ROBINSON, P. (2007). A quantitative model of sleep-wake dynamics based on the physiology of the brainstem ascending arousal system. *J Biol Rhythms*.
- [Rasch et Born, 2013] RASCH, B. et BORN, J. (2013). About sleep’s role in memory. *Physiological Reviews*.
- [Rempe et al., 2010] REMPE, M., BEST, J. et TERMAN, D. (2010). A mathematical model of the sleep/wake cycle. *J Math Biol*.
- [Saper et al., 2001] SAPER, C., CHOU, T. et SCAMMELL, T. (2001). The sleep switch : hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*.

- [Schellenberger Costa *et al.*, 2016] SCHELLENBERGER COSTA, M., BORN, J., CLAUSSEN, J.-C. et MARTINETZ, T. (2016). Modeling the effect of sleep regulation on a neural mass model. *Journal of Computational Neuroscience*.
- [Tamakawa *et al.*, 2006] TAMAKAWA, Y., KARASHIMA, A., KOYAMA, Y., KATAYAMA, N. et NAKAO, M. (2006). A quartet neural system model orchestrating sleep and wakefulness mechanisms. *J Neurophysiol.*
- [Wilson et & Cowan, 1973] WILSON, H. et & COWAN, J. (1973). A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue. *Kybernetik*.

Appendices

Annexe A

Architecture du modèle

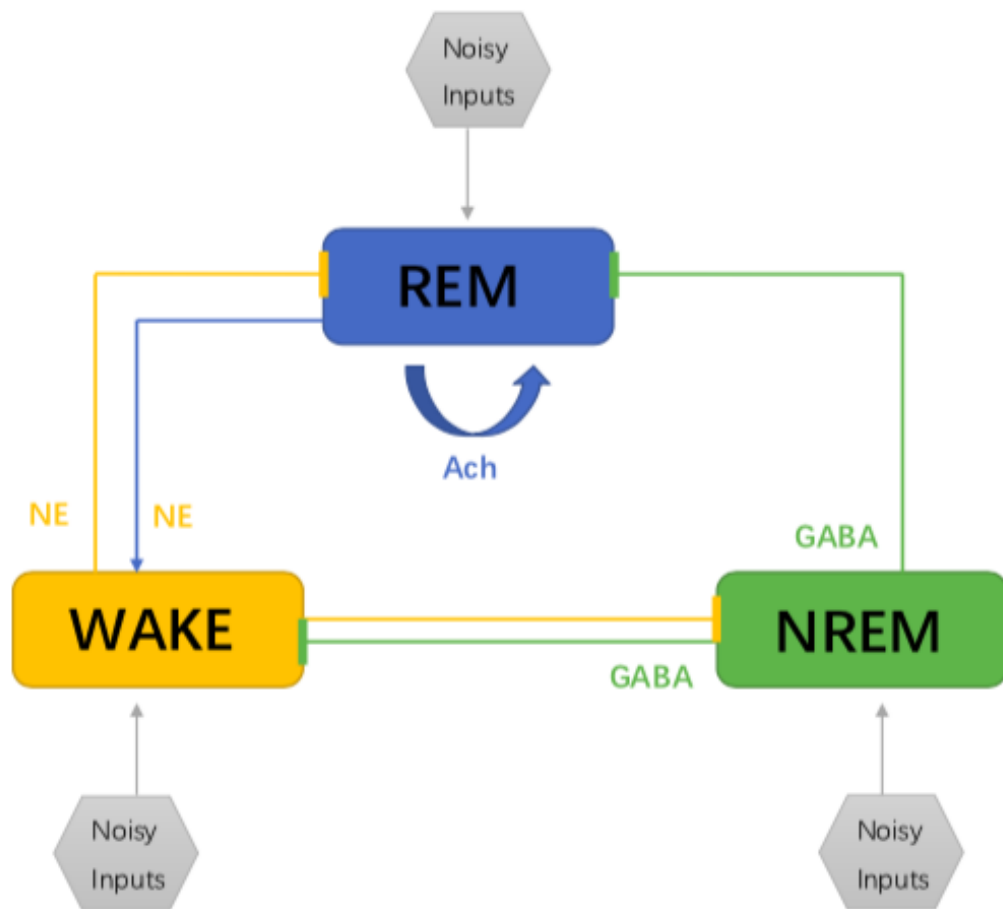


FIGURE A.1 – Maquette de l'architecture du modèle

Cette figure représente des populations neuronales impliquées dans les 3 états du cycle éveil-sommeil (*Wake*, *REM*, *NREM*). Les flèches pointues représentent l'activation de la population visée et les flèches plates représentent son inhibition. Les sigles NE (*noradrénaline*), Ach (*acétylcholine*), et GABA (*acide gamma-aminobutyrique*) sont les neurotransmetteurs activateurs et inhibiteurs. Le bombardement synaptique est représenté par les formes grises : *Noisy inputs*. Il sera simulé par du bruit blanc Gaussien.

Annexe B

Architecture du programme

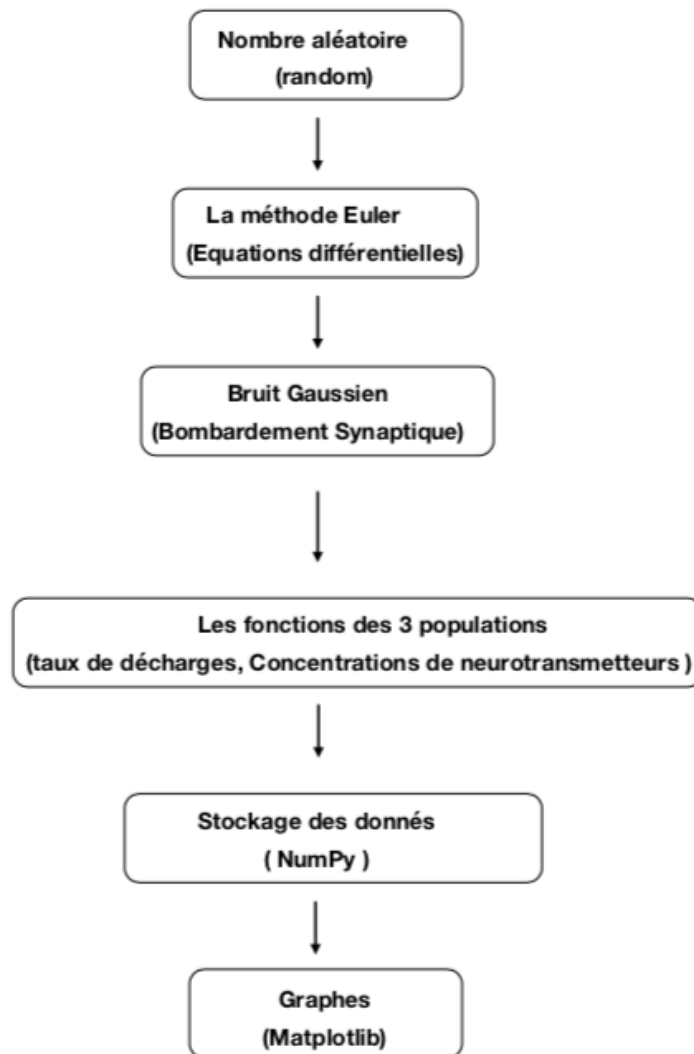


FIGURE B.1 – Maquette de l'architecture du programme

Cette figure représente l'algorithme de notre programme en Python. Il y a 6 étapes pour réaliser le programme. Premièrement, nous devons créer les nombres aléatoires par *random* et nous utiliserons la méthode d'Euler pour résoudre les équations différentielles. Après avoir ajouté le bruit gaussien, nous transcrivons les fonctions mathématiques en langage Python. Cela sera la partie la plus délicate. Ensuite, un tableau sera déclaré pour stocker les données obtenues. Enfin, celles-ci seront modélisées dans des graphes tels que dans la figure 3.1 à l'aide de Matplotlib.

Annexe C

Calendrier (Diagramme de Gantt)

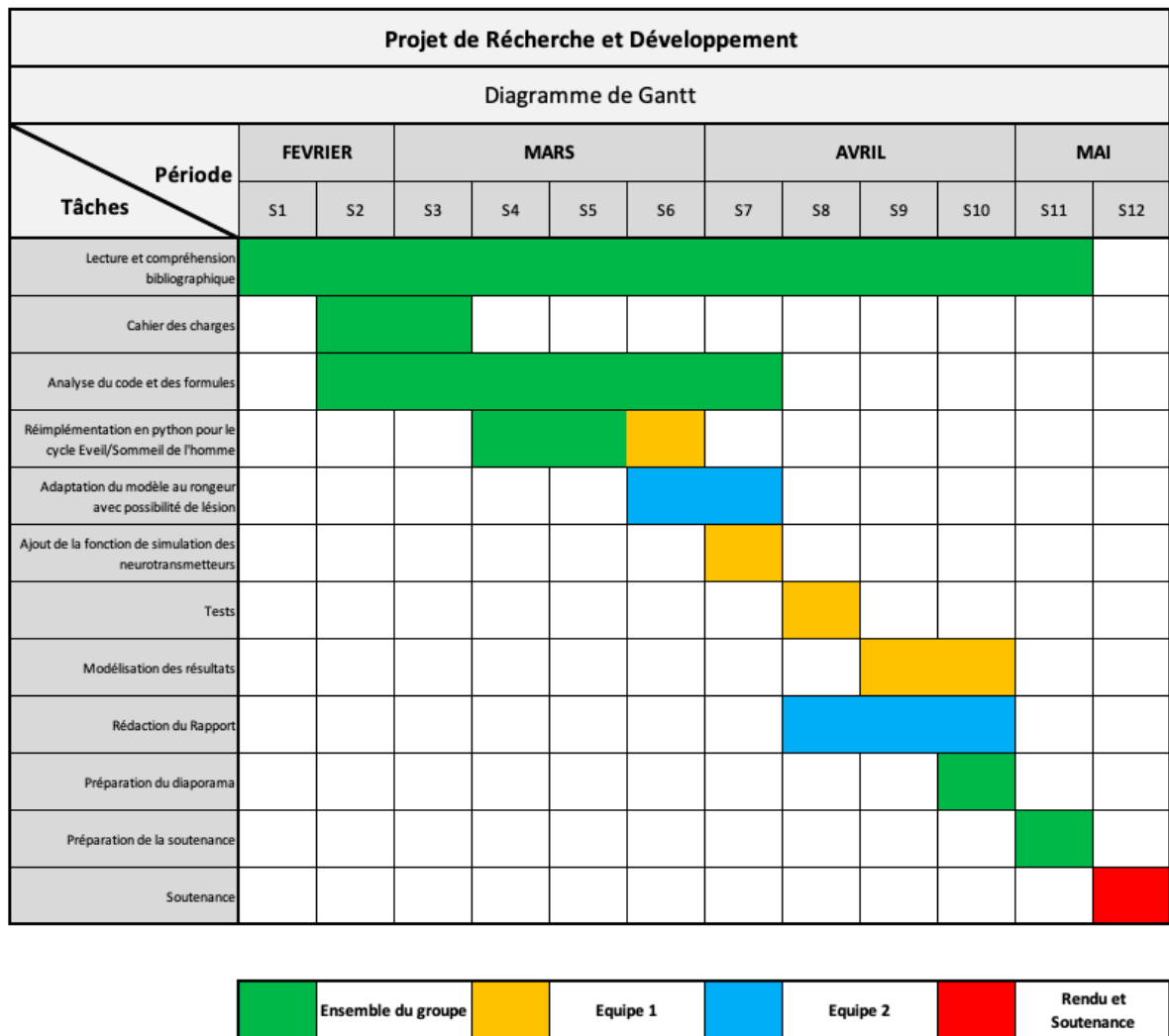


FIGURE C.1 – Diagramme de Gantt

Annexe D

Accord entre les parties

ACCORD ENTRE LES PARTIES

Client :

HÉRICÉ Charlotte, PhD

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)
Institut Chimie et Biologie des Membranes et des Nano-objets (CBMN)
Université de Bordeaux

Bon pour accord du cahier des charges le : .. / .. /

Signature :

Auteurs :

BIELLE Paul

DENET Lola

GUINOT Charles

HUI Tongyuxuan

NIU Wenli

Étudiants en Master 1 de Bio-informatique

Université de Bordeaux

Bon pour accord du cahier des charges le : .. / .. /

Signatures :