



**HAL**  
open science

# Modélisation du réseau embryonnaire de neurones à l'origine du rythme respiratoire

Alessandro Monti, Jean Champagnat, Gilles Fortin, Daniel Claude

► **To cite this version:**

Alessandro Monti, Jean Champagnat, Gilles Fortin, Daniel Claude. Modélisation du réseau embryonnaire de neurones à l'origine du rythme respiratoire. [Rapport de recherche] RR-4238, INRIA. 2001. inria-00072349

**HAL Id: inria-00072349**

**<https://inria.hal.science/inria-00072349>**

Submitted on 23 May 2006

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*Modélisation du réseau embryonnaire de neurones à  
l'origine du rythme respiratoire*

Alessandro Monti — Jean Champagnat — Gilles Fortin — Daniel Claude

**N° 4238**

Août 2001

THÈME 4



*Rapport  
de recherche*



## Modélisation du réseau embryonnaire de neurones à l'origine du rythme respiratoire

Alessandro Monti , Jean Champagnat , Gilles Fortin , Daniel Claude

Thème 4 — Simulation et optimisation  
de systèmes complexes  
Projets SOSSO

Rapport de recherche n° 4238 — Août 2001 — 72 pages

**Résumé :** Ce thème de recherche est basé sur des résultats expérimentaux récents qui ont mis en évidence, chez les vertébrés et notamment chez l'embryon de poulet, des structures neuronales primordiales à l'origine du rythme respiratoire. À la fin de la période de segmentation en rhombomère du tronc cérébral, une activité rythmique, composée de la répétition périodique d'épisodes de décharges neuronales par bouffées, apparaît sur les nerfs moteurs du tronc cérébral. Elle est due à un réseau limité à quelques types de neurones. Des connexions neuronales entre les rhombomères assurent la synchronisation des différentes activités pour donner lieu au comportement rythmogène de l'ensemble. Même si les différents types de neurones ont été identifiés, le schéma exact de leurs connexions réciproques (activatrices, inhibitrices et neuromodulatrices) restait inconnu, autant à l'intérieur de chaque rhombomère, qu'entre les différents rhombomères.

Nous proposons ici un modèle du rhombomère et du réseau rhombomérique responsable de la rythmogénèse chez l'embryon de poulet. Le modèle du rhombomère représente une activité moyennée. Il est composé d'un réseau de quatre neurones de trois types différents qui interagissent grâce à trois types différents de synapse. Il exhibe une activité rythmique identique à celle observée dans plusieurs conditions expérimentales : après application de bicuculline, après stimulation, et aussi dans les conditions physiologiques (rythme naturel). L'utilisation d'un formalisme dérivé du modèle d'Hodgkin et Huxley a permis de formuler des hypothèses concernant les couplages activateurs, inhibiteurs et neuro-modulateurs, hypothèses qu'on étudie ou seront confrontées aux résultats expérimentaux. Le modèle fournit un début d'explication sur la genèse des épisodes de décharges neuronales et leur contrôle, en amplitude et en fréquence, tout en proposant un modèle immature pour le fonctionnement de la commande centrale de la respiration automatique chez le sujet adulte.

**Mots-clés :** Modélisation, Réseau de neurones, Respiration, Hodgkin Huxley

## Primordial respiratory rhythm generator model

**Abstract:** This research is based on recent experimental results which showed, in vertebrates, that neural networks responsible for the genesis of respiratory rhythm are organized before fetal maturation. By the end of the segmentation period, the hindbrain neural networks starts to exhibit a consistent and organized activity in the form of recurring episodes composed of burst discharges that occur simultaneously in the different cranial nerves. The structure of this primordial respiratory rhythm generator corresponds to the rhombomeric organisation of the embryonic hindbrain. A limited number of neuron type could be responsible of this periodical activity, particularly on chick embryo. Inter-rhombomere synchronisation has achieved through multi-synaptic reticular connexions. Even if the different neuron types had been identified, the synaptic connexion neuronal schema is really known neither within the single rhombomere nor between rhombomers.

We proposed here a model for the rhombomere alone and for the rhombomeric network organization assuring rythmogenesis in chick embryo. Neurons were described in the Hodgkin-Huxley formalism. The model is composed of four *averaged* neurons with three neuron types and three kinds of synaptic connections: fast inhibitory-excitatory synapses and slow neural activity modulation. The model ensures respiratory rythmogenesis and reproduces the effects of drug application and electrical stimulation results. It provides an explication of the genesis of the recurring episodes composed of burst discharges and their controle, both in amplitude and frequency, throughout the early hindbrain development. The model allows to make hypothesis on the synaptic coupling of fast neural excitation, inhibition and slow neuromodulation. These hypothesis need to be experimental validate or refused.

**Key-words:** Respiratory activity, Modeling, Embryonic neural network

## Table des matières

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduction</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2</b> | <b>Données Physiologiques</b>   | <b>7</b>  |
| <b>3</b> | <b>Modèle préliminaire</b>  | <b>8</b>  |
| 3.1      | Caractéristiques du réseau et modélisation . . . . .  | 10        |
| <b>4</b> | <b>Construction du modèle</b>   | <b>12</b> |
| 4.1      | Nécessité des neurones autorythmiques . . . . .   | 12        |
| 4.1.1    | La genèse des épisodes est indépendante d'un épisode à l'autre . . . . .  | 12        |
| 4.1.2    | L'activité rythmique ne peut pas être une activité de réseau . . . . .  | 13        |
| 4.2      | Nécessité d'avoir des neurones de type I et II autorythmiques . . . . .   | 13        |
| 4.2.1    | Impossibilité d'avoir des neurones de type III autorythmiques . . . . .   | 14        |
| 4.2.2    | Impossibilité d'avoir le neurone de type I comme seul neurone autorythmique . . . . .   | 14        |
| 4.2.3    | Impossibilité d'avoir les neurones de type II comme seul neurone autorythmique . . . . .  | 15        |
| 4.2.4    | Nécessité d'avoir les neurones de type I et II autorythmiques . . . . .   | 16        |
| 4.3      | Nécessité d'une action excitatrice du neurone de type I vers ceux de type III . . . . .   | 16        |
| 4.4      | Nécessité d'une neuromodulation du neurone de type I vers lui-même et vers celui de type II . . . . .                               | 17        |
| 4.5      | Nécessité de l'existence d'une période réfractaire d'activation . . . . .   | 18        |
| <b>5</b> | <b>Modèle du rhombomère</b>   | <b>23</b> |
| 5.1      | Comportement autorythmique des neurones dans le nouveau modèle . . . . .  | 24        |
| 5.2      | Développement du réseau embryonnaire au cours du temps . . . . .  | 25        |
| 5.2.1    | Comportement du modèle dans les premiers stades du développement . . . . .  | 25        |
| 5.2.2    | Comportement du modèle dans les stades suivants du développement . . . . .  | 25        |
| 5.3      | Application de bicuculline . . . . .  | 26        |
| 5.3.1    | Blocage complet de la synapse GABA-ergique . . . . .  | 26        |
| 5.3.2    | Développement de la synapse GABA-ergique . . . . .  | 26        |
| 5.3.3    | Fonctionnement du neurone de type III : générateur de 1/HF . . . . .  | 29        |
| 5.3.4    | Fonctionnement du neurone de type I : générateur de 1/LF . . . . .  | 31        |
| 5.4      | Stimulations du réseau . . . . .  | 33        |
| 5.4.1    | Stimulations des seuls neurones de type III, stimulations des seuls neurones de type I et II ou stimulations généralisées . . . . . | 33        |
| 5.4.2    | Stimulations rapides du réseau . . . . .  | 33        |
| 5.4.3    | Stimulations des neurones : Synchronisation . . . . .   | 34        |
| <b>6</b> | <b>Réseau rhombomérique</b>   | <b>35</b> |
| 6.1      | Coactivation des différents rhombomères à l'intérieur du réseau . . . . .   | 36        |
| <b>7</b> | <b>Conclusion</b>   | <b>38</b> |
| <b>A</b> | <b>Le modèle de Hodgkin-Huxley</b>  | <b>40</b> |
| A.1      | Formalisme du modèle de Hodgkin-Huxley . . . . .  | 40        |
| A.2      | Simplification dynamique du modèle de Hodgkin-Huxley . . . . .  | 42        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>B</b> | <b>Formalisme utilisé pour les neurones de type I, II et III</b>                            | <b>42</b> |
| B.1      | Neurones de type I . . . . .  | 42        |
| B.2      | Neurones de type II . . . . .   | 46        |
| B.3      | Neurones de type III . . . . .  | 49        |
| B.3.1    | Potentiel membranaire d'équilibre des neurones de type III . . . . .                        | 50        |
| B.3.2    | Stabilité asymptotique globale du potentiel membranaire des neurones de type III . . . . .  | 53        |
| B.3.3    | Mécanismes responsables du rebond post-inhibiteur . . . . .                                 | 55        |
| B.3.4    | Influence des paramètres du neurone de type III sur la valeur de $HF_1$ . . . . .           | 56        |
| B.4      | Concentration intracellulaire en calcium . . . . .  | 56        |
| B.5      | Equation de Nernst . . . . .  | 58        |
| <b>C</b> | <b>Transmission synaptique</b>  | <b>58</b> |
| C.1      | Courants synaptiques : commande des neurones . . . . .                                      | 58        |
| C.2      | Fonction alpha modifiée . . . . .   | 59        |
| C.3      | Fonction Gamma . . . . .  | 62        |
| C.4      | Paramètres du développement synaptique . . . . .  | 62        |
| <b>D</b> | <b>Courants électriques et neuromodulation</b>  | <b>62</b> |
| D.1      | Courants électriques intrinsèques et synaptiques . . . . .                                  | 62        |
| D.2      | Évolution de la neuromodulation pendant le développement embryonnaire . . . . .             | 66        |
| D.2.1    | Maturation de la dynamique de l'action neuromodulatrice au cours du développement . . . . . | 66        |
| D.2.2    | Maturation de l'efficacité de l'action neuromodulatrice au cours du développement . . . . . | 67        |
| D.3      | Genèse de la deuxième bouffée . . . . .   | 70        |
| D.4      | Modèle immature de la respiration automatique chez le sujet adulte . . . . .                | 72        |

## 1 Introduction

Cette problématique s’inscrit dans le cadre des couplages activateurs-inhibiteurs qui sont très souvent à l’origine des rythmes biologiques endogènes. Afin de mieux comprendre la genèse de certains rythmes d’origine centrale et en particulier du rythme respiratoire, nous avons choisi d’étudier le réseau neuronal rythmogène respiratoire du tronc cérébral embryonnaire. Ce thème de recherche est basé sur des résultats expérimentaux récents qui ont mis en évidence, chez les vertébrés, des structures neuronales primordiales (les rhombomères) à l’origine du rythme respiratoire. Les structures nerveuses impliquées dans la genèse du rythme respiratoire se mettent en place dès les premiers stades embryonnaires et une activité rythmique apparaît sur les nerfs moteurs du tronc cérébral. Cette activité est composée de la répétition périodique d’épisodes de bouffées de décharges cycliques. Des auteurs étudiant les réseaux embryonnaires dans le cerveau postérieur de l’embryon de poulet ont mis en évidence l’existence d’un réseau rythmique composé d’un nombre limité de types de neurones [3, 4, 7]. Un modèle physiologique du rhombomère responsable de la rythmogénèse chez l’embryon de poulet a déjà été proposé et étudié [6]. Cependant, le modèle développé montre des limitations importantes au niveau de l’évolution temporelle du potentiel membranaire des neurones et de la séquence d’activation neurale. Dans cet article on reconsidérera les hypothèses faites et en vérifiant leur pertinence on améliorera le modèle afin de le rendre plus proche de la physiologie. En plus, on réduira le nombre de neurones qui composent le réseau en passant d’une famille nombreuse de neurones pour chaque type à un seul neurone “moyen” qui reproduit l’activité moyenne de la famille correspondante. Ainsi, on vérifiera qu’il est possible d’obtenir, avec un nombre très limité de types de neurones, et avec un très petit réseau, les mêmes résultats que ceux qui sont obtenus avec un plus grand nombre de neurones. Ceci démontrera une certaine propriété de robustesse du réseau embryonnaire, au niveau du nombre de neurones nécessaires pour obtenir une activité physiologique. De plus, on souhaite analyser l’importance de la séquence d’activation des neurones tout au long des épisodes et appliquer des stimulations aux neurones du réseau, ce qui permet de comparer le modèle avec les principales expériences physiologiques réalisées pour étudier le réseau embryonnaire. Le but de cette étude est de développer un modèle de la composante de base du réseau embryonnaire (le rhombomère) qui soit à même de reproduire les principales caractéristiques mises en évidence en physiologie avec des méthodes électrophysiologiques et pharmacologiques. Cette partie de l’étude est très importante puisque, à ce stade de développement (entre le 4-ème et le 10-ème jour après la ponte) le réseau embryonnaire, dit aussi réseau rhombomérique, est formé de plusieurs répliques de cette composante. Des connections neuronales entre les rhombomères assurent alors la synchronisation des différentes activités enregistrées sur les nerfs moteurs pour donner lieu au comportement rythmogène de l’ensemble [3], cf. fig. (1). Si on sépare les unités rhombomériques, on peut observer des activités différentes, liées, très vraisemblablement, aux différents degrés de développement de chaque rhombomère [3], cf. fig. (2). Même si les différents types de neurones ont été identifiés, le schéma exact de leurs connexions réciproques (activatrices, inhibitrices et neuromodulatrices) restait inconnu, autant à l’intérieur de chaque rhombomère, qu’entre les différents rhombomères. On voudrait donc déjà avoir une idée du type de connexions existant dans le réseau rhombomérique afin de réaliser la synchronisation d’oscillateurs qui, intrinsèquement, ont des rythmes différents. En plus, l’introduction d’une entrée sur le réseau, qui contrôle le rythme de l’activité du réseau, et l’identification des sorties, qui représenteront les activités nerveuses inspiratoires (nerf phrénique) et expiratoires (nerf abdominal entre autres), permettra ensuite de vérifier s’il est possible de construire, à partir de ce réseau, un petit modèle du contrôleur neuronal de l’activité respiratoire chez les sujets adultes.



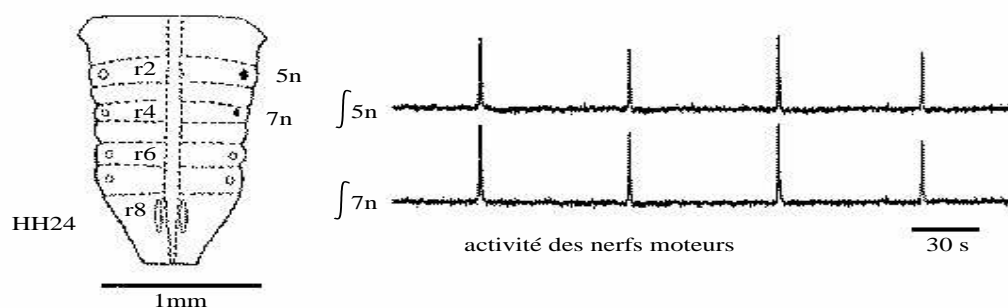


FIG. 1: Le tronc cérébral embryonnaire est organisé par couples de rhombomères (r2, r4, r6, r8), sur la gauche. Chaque couple de rhombomères donne naissance à un nerf moteur et on a représenté ici les nerfs moteurs 5n et 7n. Sur la droite on a représenté la première activité périodique enregistrée sur les nerfs moteurs (5n) et (7n), au stade de développement HH 24 qui correspond au 4-ème jour après la ponte de l'oeuf de poulet. Tout au long du développement, les nerfs moteurs ont une activité synchrone.

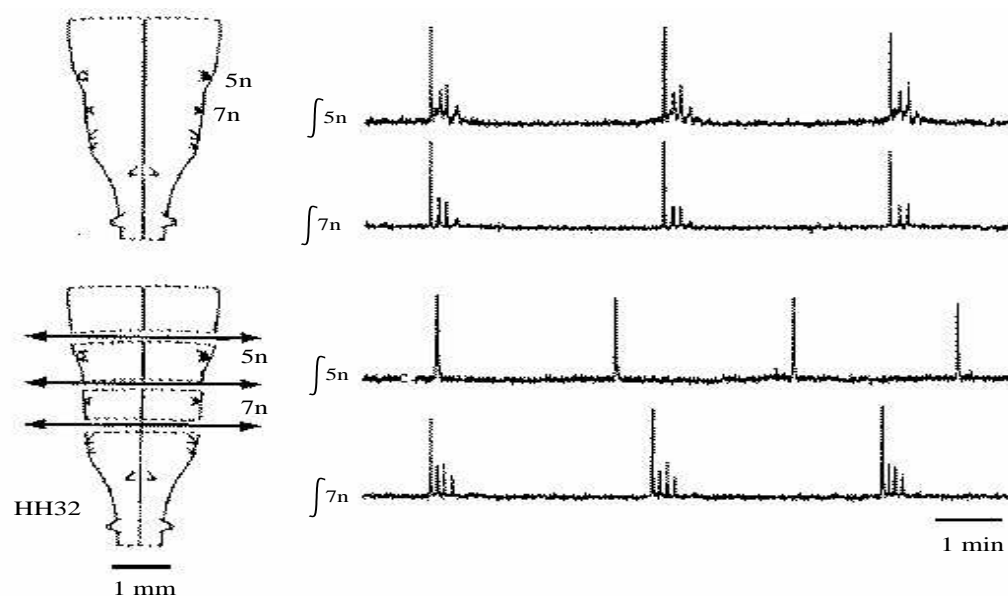


FIG. 2: Au cours du développement, l'activité rythmique enregistrée sur les nerfs moteurs se complexifie suivant diverses échelles de temps, (en haut), mais les unités rhombomériques ont une activité intrinsèque différente, (en bas). Si on les sépare on peut observer sur les nerfs moteurs des activités différentes.

## 2 Données Physiologiques

Trois niveaux d'observation ont été adoptés afin de discriminer les différents types de neurones présents dans le réseau embryonnaire:

- un niveau morphologique qui a permis de distinguer deux types de neurones différents : les motoneurones (neurones projetant vers la périphérie) qui constituent la sortie du réseau et les interneurones réticulaires projetant au sein du réseau. L'activité de modélisation est pour l'instant concentrée sur l'analyse des réseaux neuraux "*in vitro*" où les fibres afférentes sont supprimées et les motoneurones ne sont pas pris en compte.
- un niveau électrophysiologique qui a permis de distinguer deux sous-populations neuronales au sein du réseau, associées à deux modes différents de décharges. Les neurones, dits de type I et II, ont les mêmes propriétés électrophysiologiques et se déchargent en phase avec les nerfs moteurs, cf. fig. (3a). Les neurones, dits de type III, se déchargent en opposition de phase avec les nerfs moteurs, cf. fig. (3b).
- un niveau pharmacologique où l'étude des activités synaptiques a permis de caractériser trois types de connexions interneuronales entre les cellules du réseau : il s'agit du système GABA (excitateur/inhibiteur), Glutamate (excitateur) et d'un système neuromodulateur (on ne connaît pas encore le neurotransmetteur responsable de l'action neuromodulatrice). La dynamique de l'action neuromodulatrice est beaucoup plus lente que la dynamique des neurotransmetteurs GABA- et Glu-ergiques : on passe d'une dynamique de l'ordre de quelques minutes pour l'action neuromodulatrice à une dynamique de l'ordre de moins d'une seconde pour l'action excitatrice (déclenchée par le neurotransmetteur Glu-ergique) ou inhibitrice (déclenchée par le neurotransmetteur GABA-ergique).

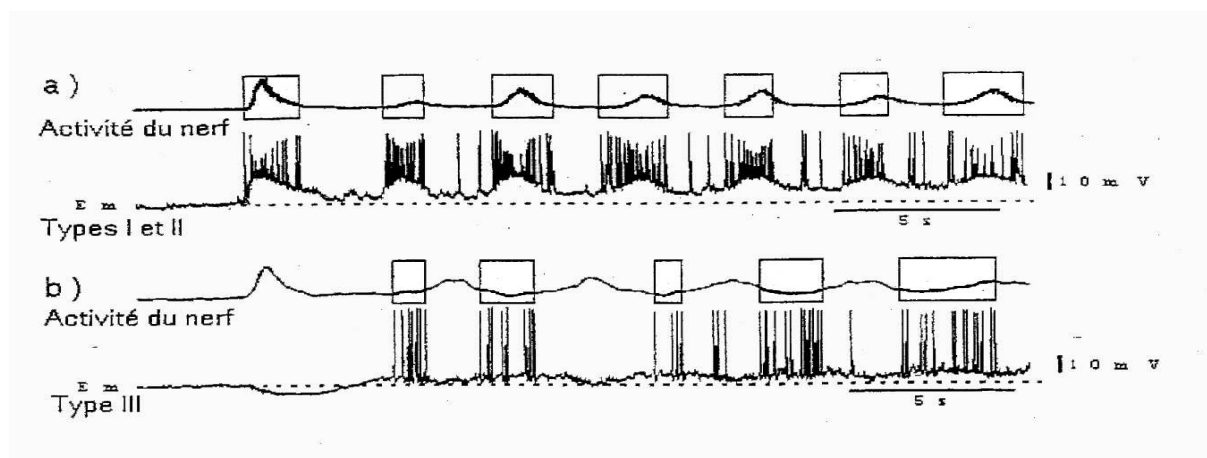


FIG. 3: Décharge des neurones et activité enregistrée sur le nerf moteur au cours du tout début d'un épisode. Visualisation des bouffées: a) de type I et II; b) de type III. Les neurones de type I et II déchargent en phase avec le nerf (rectangles). b) Les neurones de type III déchargent en opposition de phase avec le nerf. L'enregistrement observé dure environ 30 s. Le retard entre l'activation du neurone de type III et l'activité sur le nerf a été modélisé comme un simple retard d'environ 2 s. Abscisse : temps en secondes. Ordonnée : potentiel de membrane en millivolts.

Au cours de chaque épisode, le potentiel de membrane des neurones de type I et II décrit une onde de dépolarisation lente, sur laquelle se développent des dépolarisations transitoires de plus grande amplitude (bouffées), surmontées de potentiel d'action, cf. fig. (4). Les neurones de type III, particulièrement

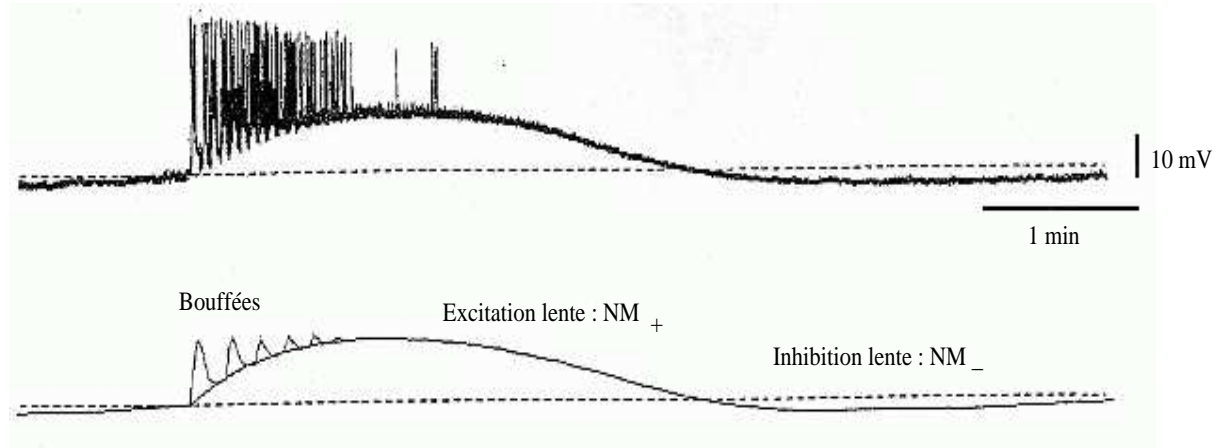


FIG. 4: Potentiel de membrane de neurones de type I et II (en haut) et dynamique lente associée à ce potentiel. L'objectif du modèle qu'on développera dans la suite est de simuler cette dynamique lente. L'évolution du potentiel de membrane de ces neurones est caractéristique, formant une onde lente de dépolarisation transitoire, puis une longue inhibition. Un épisode est représenté. L'enregistrement observé dure environ 6 minutes. Abscisse : temps en minute. Ordonnée : potentiel de membrane en millivolts.

nombreux (ils représentent la moitié de la population des neurones), présentent la caractéristique de se dépolariser à la suite d'une inhibition ; produisant ainsi des rebonds post-inhibiteurs. Les biologistes supposent que tous les neurones sont interconnectés, sauf les neurones de type II qui ont pour cible spécifique les neurones de type III.

### 3 Modèle préliminaire

Lagoueyte et Vibert ont conçu un modèle du rhombomère qui reproduit les deux activités électriques différentes des neurones de type I et II et des neurones de type III avec trois neurotransmetteurs synaptiques [6]. Le modèle développé exhibe une activité très proche de l'activité physiologique et il a permis d'en déduire que la périodicité de l'activité est principalement déterminée par la durée de la neuromodulation qu'exercent les neurones de type III sur le réseau et que l'aspect des épisodes d'activité est contrôlé par l'efficacité des connexions issues des neurones de type II. Ce modèle est basé sur trois types de neurones :

- des neurones de type I qui libèrent un neurotransmetteur excitateur (Glutamate) ;
- des neurones de type II qui libèrent un neurotransmetteur GABA qui peut être à la fois excitateur (aux premiers stades du développement du réseau) ou inhibiteur (aux stades suivants). A part cela, les neurones de type II sont en tous points comparables aux neurones de type I ;
- des neurones de type III qui libèrent un neuromodulateur (NM) biphasique (une phase excitatrice  $NM_+$  suivie d'une phase inhibitrice  $NM_-$ ).

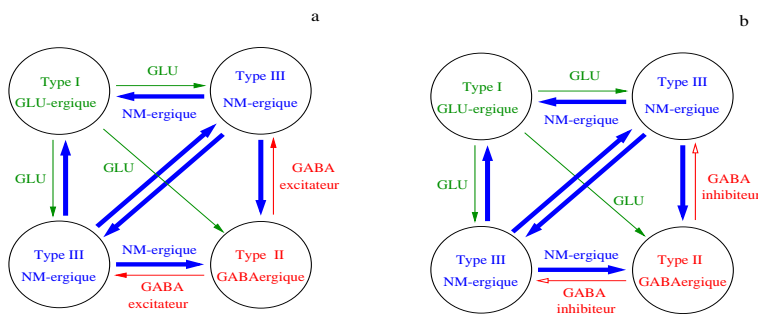


FIG. 5: Schéma du réseau embryonnaire proposé par Lagoueyte et Vibert [6]. Réseaux de neurones avant (a) et après (b) l'apparition du neurone de type II avec une synapse de type GABA-ergique inhibitrice. Le neurone de type I (neurotransmetteur Glutamate-ergique) est identique au neurone de type II (neurotransmetteur GABA-ergique), sauf pour le type de transmetteur synaptique. La synapse GABA-ergique, aux premiers stades du développement du réseau, a une action excitatrice, ensuite une action inhibitrice. Les neurones de type III étendent à tout le réseau une action neuromodulatrice.

Ce modèle est basé sur les hypothèses suivantes :

- l'existence d'un neurone neuromodulateur de type III ;
- chaque type de neurone a un unique type de neurotransmetteur ;
- seuls les neurones neuromodulateurs peuvent recevoir une action GABA-ergique inhibitrice, ceci dans le dessein de réduire à trois les groupes de neurones possibles, par souci de parcimonie ;
- l'activité rythmique est assurée par un neurone de type I actif ou pacemaker. En fait, il a été démontré, par simulation, qu'un réseau de  $N$  neurones constitué de neurones de type I (respectivement II et III) dans la proportion  $\frac{1}{4}$  (respectivement  $\frac{1}{4}$  et  $\frac{1}{2}$ ) ne montre pas d'activité auto-entretenu en l'absence d'une stimulation extérieure [6]. Cependant, la stimulation d'un unique neurone de type I est suffisante pour générer un épisode [6]. L'introduction d'un neurone pacemaker est donc naturelle.

Bien que l'existence d'une action neuromodulatrice ait été démontrée, l'attribution de la responsabilité de cette action aux seuls neurones de type III n'a pas été prouvée. Le type de connexions entre les neurones réticulaires n'est pas tout à fait connu, et en biologie une co-localisation dans le même neurone des neurotransmetteurs neuromodulateurs et des neurotransmetteurs GABA ou Glu-ergique n'est pas à exclure. Le choix de n'avoir une action inhibitrice que sur les neurones neuromodulateurs a plutôt été dicté par un souci de parcimonie que par des raisons physiologiques.

Le modèle développé montre des limitations importantes au niveau de l'évolution temporelle du potentiel membranaire des neurones et au niveau de la séquence d'activation. En observant la figure 4 en [6] on s'aperçoit que l'évolution temporelle du potentiel d'action du neurone de type III n'est pas physiologique : il présente une activation au départ de l'épisode qui ne se vérifie jamais. En plus, pour que le modèle fournisse de bons résultats, il faut que la séquence d'activation des neurones soit dans l'ordre : neurones de type I, puis III et seulement après les neurones de type II, ce qui encore une fois n'est pas physiologique.

### 3.1 Caractéristiques du réseau et modélisation

Les principales caractéristiques que le modèle doit pouvoir reproduire sont les suivantes :

- *le modèle doit posséder une activité rythmique et doit être capable de reproduire les évolutions de cette activité au cours du développement embryonnaire.* Le réseau embryonnaire montre, dans les premiers stades du développement, une activité périodique composée d'épisodes avec une seule bouffée toutes les 50 s. Mais, en quelques heures, la période d'activité devient de 75 s, toujours avec une seule bouffée par épisode. Dans un second stade, l'apparition de l'action inhibitrice GABA-

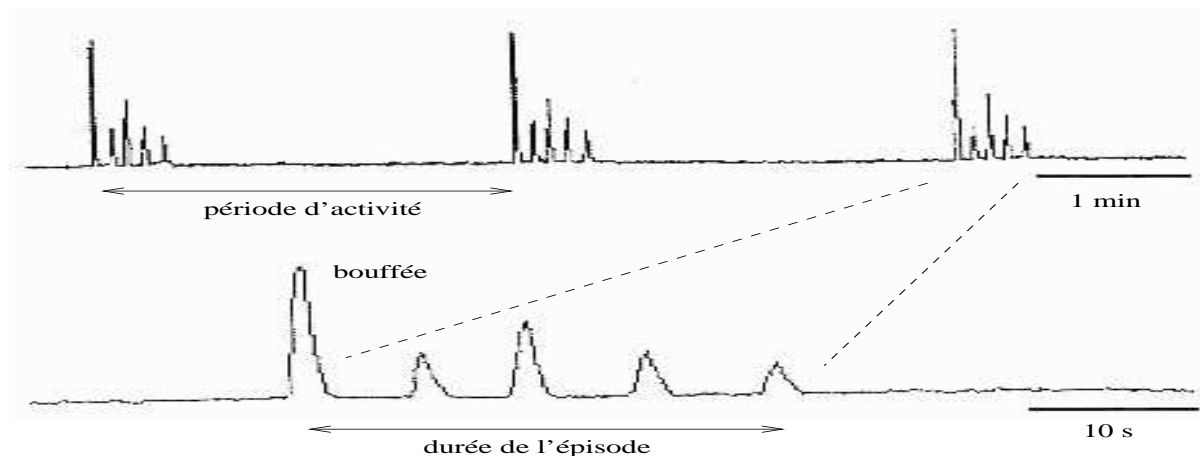


FIG. 6: Activité rythmique du nerf moteur. Cette activité consiste en la répétition périodique d'un épisode d'activité constitué d'une décharge de bouffées de potentiels d'action. Sur cette figure, l'épisode comprend cinq bouffées et est reproduit périodiquement toutes les 2.5 minutes.

ergique entraîne l'existence d'épisodes possédant un nombre de bouffées plus grand augmentant au cours du temps. Le réseau embryonnaire présente alors une augmentation de la période de l'activité rythmique. On constate que la période est approximativement égale à autant de fois 50 s qu'il y a de bouffées dans l'épisode [7]. Mais, cette valeur de 50 s est fonction de la température, de la concentration externe en potassium, etc.

- *Le modèle doit bien reproduire les changements de l'activité rythmique du réseau embryonnaire en réponse aux stimulations extérieures.* Les enregistrements montrent que la réponse provoquée par une stimulation varie au cours du cycle d'activité. Lorsque la stimulation survient tôt à la suite d'un épisode spontané, celle-ci provoque le déclenchement d'un épisode partiel composé d'une seule bouffée. Plus la stimulation est délivrée avec un temps de latence long à la suite d'un épisode spontané, plus le nombre de bouffées de l'épisode suivant augmente. Un épisode, comparable aux épisodes spontanément générés par le réseau rythmique, est déclenché quand la stimulation survient juste avant l'apparition de l'épisode du rythme spontané.

On en déduit que l'excitabilité du réseau est un rapport direct avec le temps entre l'occurrence d'un épisode spontané et le temps de l'application de la stimulation, cet intervalle de temps contrôle le nombre de bouffées de l'épisode suivant la stimulation [7].

- *Le modèle doit bien reproduire les changements de l'activité rythmique du réseau embryonnaire à la suite du blocage de l'action GABA-ergique.* L'application de bicuculline, un antagoniste des

récepteurs GABA-ergiques, entraîne systématiquement une disparition des bouffées constitutives de l'épisode, seule la bouffée initiale est conservée [7]. La période de l'activité rythmique n'est pas significativement modifiée à la suite du blocage de l'action GABA-ergique. Au niveau cellulaire, la bicuculline supprime les potentiels inhibiteurs présents sur les cellules de type III et révèle l'existence d'une composante synaptique excitatrice masquée par l'inhibition dans les conditions normales.

On définit, pour la suite :

- A - les délais d'activation des synapses Glu- et GABA-ergiques : délais entre l'activation du neurone (quand le potentiel membranaire dépasse la seuil d'activation synaptique) et l'activation des synapses du neurone. Dans les deux cas, ils sont négligeables.
- B - le délai d'activation de la synapse excitatrice entre les neurones de type III et les neurones de type I et II : délai entre l'activation du neurone de type III et l'activation des synapses excitatrices vers les neurones de type I et II. *En fait, la capacité du réseau embryonnaire de mettre en opposition de phase l'activité des neurones de type I et II et les neurones de type III est modélisée simplement grâce à ce délai qui sera fixé à 2 s tout au long de ce rapport.*

## 4 Conditions nécessaires à la construction d'un modèle

Les caractéristiques du réseau embryonnaire conduisent à des conditions impératives sur les types de connections qui existent entre les différents neurones. Ces conditions doivent être en effet satisfaites pour qu'un modèle soit en accord avec les mesures réalisées sur le réseau.

### 4.1 Indications à priori suggérant la nécessité de neurones autorythmiques

Les mécanismes présidant à la genèse des rythmes étaient encore mal connus, et il n'avait pas encore pu être établi si ces rythmicités résultaient des seules propriétés intrinsèques de certains neurones, ou si elles constituaient une propriété émergeant d'un réseau du tronc cérébral. Smith et al. [8] ont suggéré qu'une activité de type pacemaker pourrait être responsable de ces oscillations, mais aucune expérience physiologique n'a été capable de mettre en évidence une telle activité. Par opposition, d'autres auteurs ont proposé de considérer ces rythmes comme le résultat d'interactions inhibitrices réciproques entre différents types de neurones (c'est-à-dire une activité de réseau) [2].

Dans ce paragraphe, on démontrera qu'il est impossible d'obtenir une activité de réseau si le réseau est uniquement composé de neurones passifs. On rappelle ici qu'une activité de réseau a une propriété très particulière qui sera utilisée par la suite : si on fait une coupure dans le réseau et qu'on introduit l'activité attendue à cet endroit, on devrait retrouver à chaque endroit du réseau l'activité observée avant la coupure. On démontrera d'abord que la genèse des épisodes est indépendante d'un épisode à l'autre, ceci en considérant les dynamiques de tous les neurotransmetteurs et le retard d'activation entre les neurones de type III et les neurones de type I et II. Dans la suite, on montrera qu'un réseau de neurones passifs, à la suite d'une coupure et de l'introduction à cet endroit de l'activité observée, produit, au niveau des neurones de type I, une activité qui n'est plus physiologique. On démontrera ainsi que l'activité observée au niveau du simple rhombomère ne peut pas être une activité de réseau.

#### 4.1.1 La genèse des épisodes est indépendante d'un épisode à l'autre

Pour faire osciller un réseau de neurones avec une période très longue (50 secondes pour les premiers stades du développement) il faut introduire quelque part dans le réseau un très grand retard où un couplage activateur-inhibiteur très lent :

- Ce retard devrait être présent entre deux neurones directement interconnectés, car on ne peut pas avoir une succession de neurones qui s'activent les uns après les autres. En effet, dans ce dernier cas, l'activité de chaque neurone serait différente tout au long de la chaîne, situation contraire aux mesures physiologiques où tous les neurones s'activent de façon synchrone. De plus, un retard d'activation synaptique de l'ordre de la minute entre deux neurones n'a aucun fondement physiologique.
- Les neurotransmetteurs ne sont pas capables d'expliquer une période d'activation aussi longue des neurones. On sait que les neurotransmetteurs GABA- et Glu-ergique ont une dynamique inhibitrice et excitatrice très rapide qui s'épuise en un dixième de seconde. La constante de temps plus longue, liée à une lente action neuromodulatrice, excitatrice d'abord et inhibitrice par la suite, est capable d'activer les neurones dans la seconde, mais est incapable de le faire sur un horizon temporel plus long. Donc, les neurotransmetteurs synaptiques ne sont pas en mesure de produire par eux-mêmes un épisode dans le réseau, ils ne peuvent qu'y transmettre une information existant préalablement.

Ainsi, il n'y a pas de mécanismes synaptiques connus permettant de postuler que la genèse des épisodes dépend de l'épisode précédent.

#### 4.1.2 L'activité rythmique ne peut pas être une activité de réseau

On considère maintenant un réseau de neurones passifs qui présente une activité physiologique. Si on fait une coupure dans le réseau, au niveau des neurones de type II et III, et si on introduit l'activité attendue à ces endroits, le réseau reproduit au niveau des neurones de type I une activité qui n'est plus physiologique, cf. fig. (7).

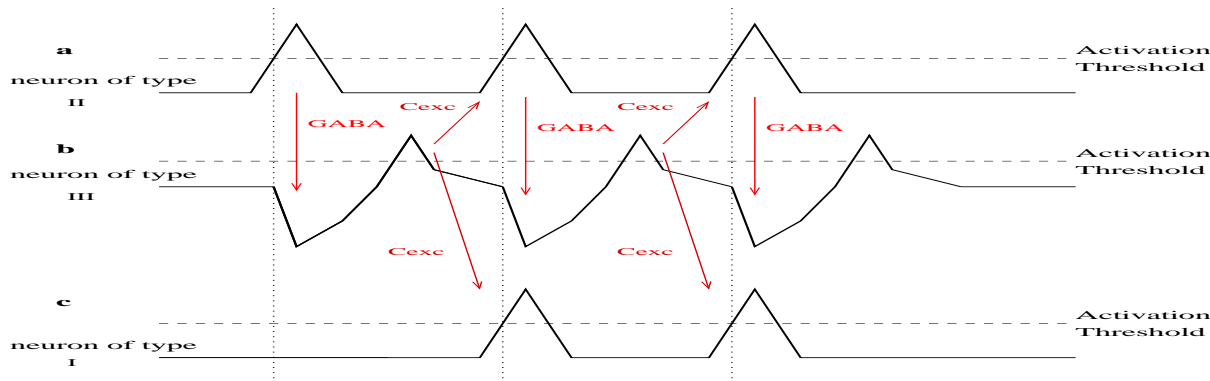


FIG. 7: Activité du réseau de neurones obtenue lorsque on fait une coupure dans le réseau, au niveau des neurones de type II (a) et III (b), et qu'on introduit l'activité attendue à ces endroits. Un réseau de neurones passifs reproduit au niveau des neurones de type I une activité qui n'est plus physiologique (c).

Au départ de chaque épisode, les neurones de type III sont hyperpolarisés et ne peuvent pas activer les neurones de type I, cf. fig. (7b). Puisque les neurones de type II ont pour cible spécifique les neurones de type III, cf. fig. (7a), les neurones de type II ne peuvent pas non plus activer les neurones de type I au départ de chaque épisode. De plus, comme remarqué précédemment, les neurotransmetteurs ne sont pas capables d'activer les différents neurones d'un épisode à l'autre. Donc, au départ de chaque épisode, l'activation synchrone des neurones de type I et II n'est pas possible, ce qui est contraire à la physiologie, cf. fig. (7c).

On en déduit que dans un réseau de neurones passifs, si on remplace un neurone par son activité, le réseau n'est plus capable de produire une activité physiologique. Ainsi l'activité périodique n'est pas une propriété du réseau et ne peut donc apparaître que grâce à des propriétés particulières de certains neurones qui doivent être autorythmiques.

Avec les données physiologiques enregistrées, aucun réseau de neurones passifs n'étant capable de reproduire une telle activité rythmique, on doit donc faire l'hypothèse qu'un neurone autorythmique, capable de démarrer et de soutenir l'activité du réseau, doit apparaître au 4-ème jour du développement du réseau embryonnaire.

## 4.2 Nécessité d'avoir des neurones de type I et II autorythmiques

Pour obtenir une activité auto-entretenu dans le réseau, on a vu précédemment qu'il est nécessaire d'introduire un neurone autorythmique, c'est-à-dire un neurone qui a une activité propre et un rythme endogène. Il reste donc maintenant à déterminer, lesquels, entre les neurones de type I, II et III doivent être des neurones autorythmiques. Pour ce faire, d'une part, on va s'appuyer sur des données expérimentales, et d'autre part, à partir d'un modèle moyenné composé de quatre neurones, cf. fig. (5), on va chercher les conditions qui permettent au réseau modélisé d'avoir un comportement physiologique.



#### 4.2.1 Impossibilité d'avoir des neurones de type III autorythmiques

Les neurones de type III ne peuvent pas être les seuls neurones autorythmiques puisque leur activation à l'intérieur de l'épisode  $n$  suit toujours une hyperpolarisation préalable qui ne peut pas être induite par une action inhibitrice déclenchée à l'épisode  $n - 1$  car l'existence d'un très grand retard dans le réseau n'est pas physiologique. De plus, une activité autorythmique qui consisterait en une activation placée à la suite d'une auto-inhibition n'est pas physiologique.

*On en conclut que les neurones de type III doivent être strictement passifs et que les neurones autorythmiques du réseau embryonnaire sont du type I et/ou II.*

#### 4.2.2 Impossibilité d'avoir le neurone de type I comme seul neurone autorythmique dans un modèle moyenné

Si le neurone de type I dans le modèle était le seul neurone autorythmique tandis que le neurone de type II serait passif, le réseau produirait une activation du neurone de type III au départ de l'épisode. En effet, les neurones de type III recevraient une excitation par la connexion Glu-ergique du neurone de type I vers les neurones de type III et une inhibition par la connexion GABA-ergique du neurone de type II vers les neurones de type III, le neurone de type II étant excité par la connexion Glu-ergique du neurone de type I vers les neurones de type II. Mais le cheminement par le neurone de type II est plus lent et, par conséquent, les neurones de type III seraient activés au départ de l'épisode. Or, ce comportement ne

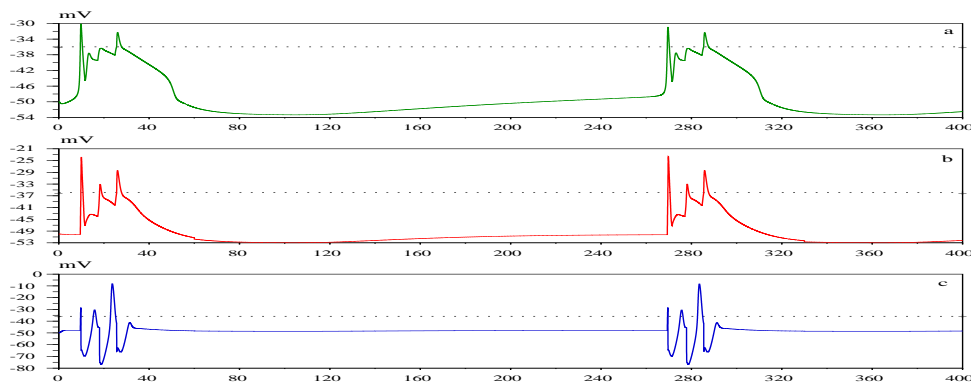


FIG. 8: Activité du réseau de neurones de la fig. (5b), mesurée sur le potentiel membranaire des neurones du type I (a), II (b) et III (c) lorsque seul le neurone de type I a été modifié pour avoir une activité rythmique propre. Le départ de l'épisode coïncide avec la décharge du neurone de type I qui déclenche successivement un décharge des neurones de type II et III. La décharge initiale des neurones de type III n'est pas physiologique : le neurone de type III ne décharge qu'à la suite d'un rebond post-inhibiteur.

serait pas physiologique car l'ordre d'activation des neurones serait I, suivi par III et enfin II, cf. fig. (8) et fig. (10a), au lieu de I et II synchrones, suivi par III.

En outre, la connexion Glu-ergique très importante du neurone de type I vers les neurones de type III ne peut pas être supprimée car elle est présente tout au long du développement du réseau embryonnaire, cf. paragraphe (4.3).

Ces considérations ne sont valables que pour un modèle moyenné du réseau embryonnaire où à chaque excitation synaptique rapide Glu-ergique correspond une activation du neurone post-synaptique. Dans un modèle non moyenné qui serait donc composé d'une famille de neurones par type, on pourrait mo-

déclencher un effet de sommation des excitations et/ou inhibitions synaptiques de façon que les neurones post-synaptiques s'activent seulement s'ils reçoivent un "nombre" suffisants d'excitations synaptiques Glu-ergiques. Dans ce cas, on pourrait envisager que seulement une partie des neurones de type I soit autorythmique ( $I_{ar}$ ) tandis que l'autre partie des neurones de type I sont passive. Mais, les neurones de type  $I_{ar}$  ne devant pas activer les neurones de type III avant que les neurones de type II aient le temps de les inhiber, la séquence d'activation serait alors : d'abord les neurones de type  $I_{ar}$ , puis les neurones de type I et II inhibant finalement les neurones de type III. Ainsi le modèle moyenné conduit à des conditions nécessaires qui ne sont pas applicables au réseau embryonnaire car en construisant un modèle moyenné on assume, implicitement, qu'à l'intérieur d'une famille de neurones (type I, II et III) il n'y a pas d'hétérogénéité, c'est-à-dire on assume que les neurones de type I, par exemple, ont tous les mêmes caractéristiques électrophysiologiques et le même comportement au cours du temps et qu'il n'existe pas une distinction entre les neurones de type  $I_{ar}$  et les neurones de type I. Si les neurones du réseau embryonnaire vérifient cette hypothèse on pourrait affirmer que dans le réseau embryonnaire, comme dans le modèle moyenné, le neurone de type I, seul, ne peut pas démarrer l'activité.

*On en conclut que, dans le modèle moyenné proposé, le neurone de type I, seul, ne peut pas démarrer l'activité.*

#### 4.2.3 Impossibilité d'avoir le neurone de type II comme seul neurone autorythmique dans le réseau embryonnaire

On sait expérimentalement que les neurones de type II n'ont pas d'action excitatrices sur les neurones de type I. Si les neurones de type II étaient les seuls neurones autorythmiques et les neurones de type I

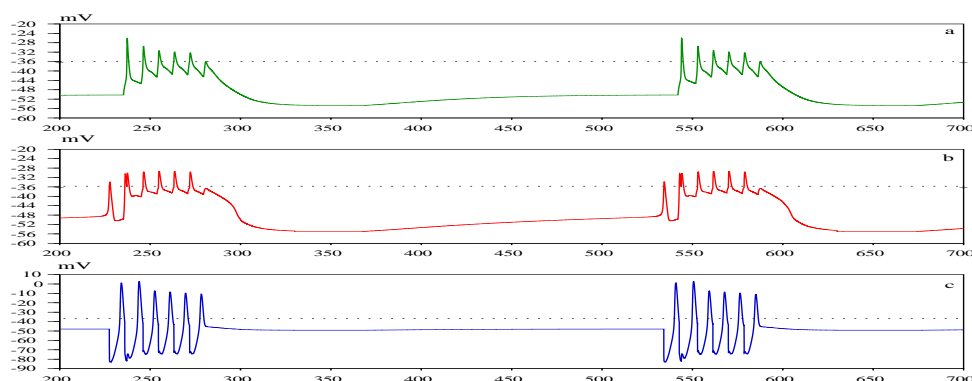


FIG. 9: Activité du réseau de neurones, de la fig. (5b), mesurée sur le potentiel membranaire des neurones du type I (a), II (b) et III (c) lorsque seul le neurone de type II a été modifié pour avoir une activité rythmique propre. La décharge du neurone de type II démarre l'activité du réseau. L'épisode se déclenche seulement quand les neurones de type III s'activent. Dans ce cas l'action neuromodulatrice est retardée par rapport au départ de l'activité, démarrée par le neurone de type II.

étaient passifs, le réseau embryonnaire produirait une activité qui de nouveau ne serait pas physiologique car l'ordre d'activation des neurones serait II, suivi par III et puis I. On peut voir sur les figures (9) et (10b) que le modèle moyenné de la fig. (5b) prend bien en compte ces considérations.

*On en conclut que le neurone de type II, seul, ne peut pas démarrer l'activité du réseau embryonnaire.*

#### 4.2.4 Nécessité d'avoir dans le modèle moyenné les neurones de type I et II autorythmiques avec une même période

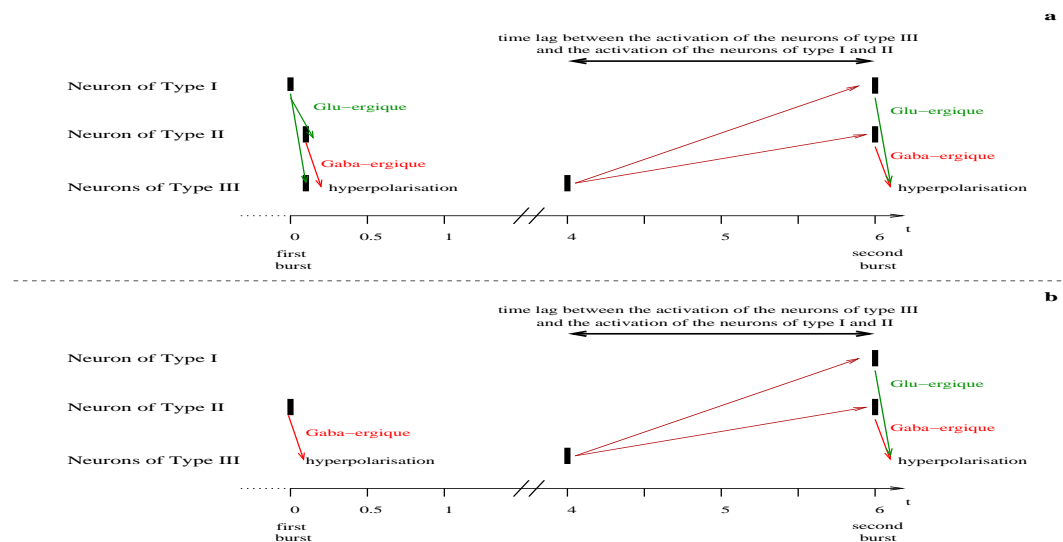


FIG. 10: Diagramme temporel de la séquence d'activation des neurones du réseau lorsque le neurone de type I est le seul neurone autorythmique (a) et lorsque le neurone de type II est le seul neurone autorythmique (b). Pour reproduire une activité en opposition de phase, on introduit un délai d'activation entre les neurones de type III et les neurones de type I et II : une activation des neurones de type III déclenche une bouffée sur les neurones de type I et II après 2 s. Dans les deux cas, le modèle produit des séquences d'activité qui ne correspondent pas à la physiologie.

On sait expérimentalement que les deux neurones de type I et II sont électrophysiologiquement identiques. Puisque aucun des neurones de type I ou de type II ne pourrait être le seul neurone autorythmique, la nécessité de l'existence de neurones autorythmiques dans le réseau implique que ces deux neurones soient tous les deux autorythmiques. De plus, comme ils sont physiologiquement synchrones, ils doivent avoir la même période.

#### 4.3 Nécessité d'avoir une action excitatrice du neurone de type I vers les neurones de type III dans le réseau embryonnaire

On sait expérimentalement que la bicuculline, grâce au blocage complet de l'action GABA-ergique du neurone de type II vers ceux de type III, est capable de démasquer l'existence dans le réseau embryonnaire d'une composante synaptique excitatrice du neurone de type I vers les neurones de type III. La connexion Glu-ergique du neurone de type I vers ceux de type III dans le modèle moyenné joue ce rôle. Si cette connexion était supprimée, le blocage total de l'action GABA-ergique produirait une réponse du réseau embryonnaire qui ne serait pas physiologique car les neurones de type III ne connaîtraient alors aucune activité. On peut voir sur la figure (11) que le modèle moyenné de la fig. (5b) prend bien en compte ces considérations.

Donc, à l'intérieur du réseau embryonnaire il y a un cycle complètement excitateur : le neurone de type I a une synapse Glu-ergique vers les neurones de type III et ceux-ci ont une connexion synaptique

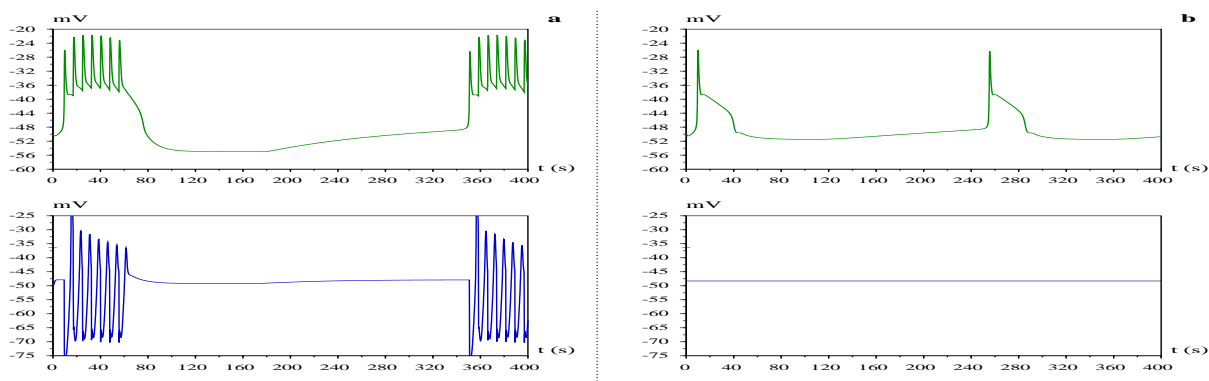


FIG. 11: Changement de l'activité rythmique du réseau, de la fig. (5b), sans la connexion Glu-ergique de I vers III, à la suite du blocage de la synapse GABA-ergique (excitatrice et inhibitrice) du neurone de type II vers les neurones de type III. En haut, évolution temporelle du potentiel membranaire du neurone de type I, en bas évolution temporelle du potentiel membranaire des neurones de type III. a) avec connexion excitatrice Glu-ergique de I vers III: activité rythmique caractérisée par plusieurs bouffées répétées toutes les 350 s. b) sans connexion excitatrice Glu-ergique de I vers III: activité rythmique caractérisée par une seule bouffée répétée toutes les 250 s. Les neurones de type III sont silencieux, ce qui n'est pas physiologique car l'application de la bicuculline démasque une connexion excitatrice entre les neurones I et III; si on la supprime, le modèle a un comportement non physiologique.

excitatrice (encore mal connue en physiologie) vers le neurone de type I. Ce cycle excitateur est actif seulement dans les premiers stades du développement, quand la connexion GABA-ergique est excitatrice, ou dans les stades suivants en bloquant la connexion GABA-ergique inhibitrice.

#### 4.4 Nécessité d'une action neuromodulatrice du neurone de type I vers lui-même et vers celui de type II

Il y a plusieurs expériences physiologiques qui amènent à penser que l'action neuromodulatrice dans le réseau embryonnaire est aussi réalisée par le neurone de type I.

A - *Nécessité d'introduire une telle connection pour reproduire une séquence d'activation correcte dans le modèle moyenné.*

En effet, si on suppose que les neurones de type I et II sont autorythmiques et que les neurones de type III sont les seuls qui produisent l'action neuromodulatrice, alors dans le modèle moyenné l'épisode est caractérisé par des bouffées initiales qui sont directement liés à la nature rythmique des deux neurones, cf. fig. (12a) et 12b), car l'activation des neurones de type I et II empêche les neurones de type III de dépasser le seuil d'activation, cf. fig. (12c).

Au départ de l'activité, des oscillations périodiques s'observent sur les neurones de type I (excitateur) et II (inhibiteur) puisque l'action neuromodulatrice est absente. Ce phénomène s'arrête quand le déphasage entre les bouffées des neurones de type I et II est suffisant pour que le neurone de type III dépasse le seuil d'activation déclenchant finalement une lente action neuromodulatrice, cf. fig. (12c).

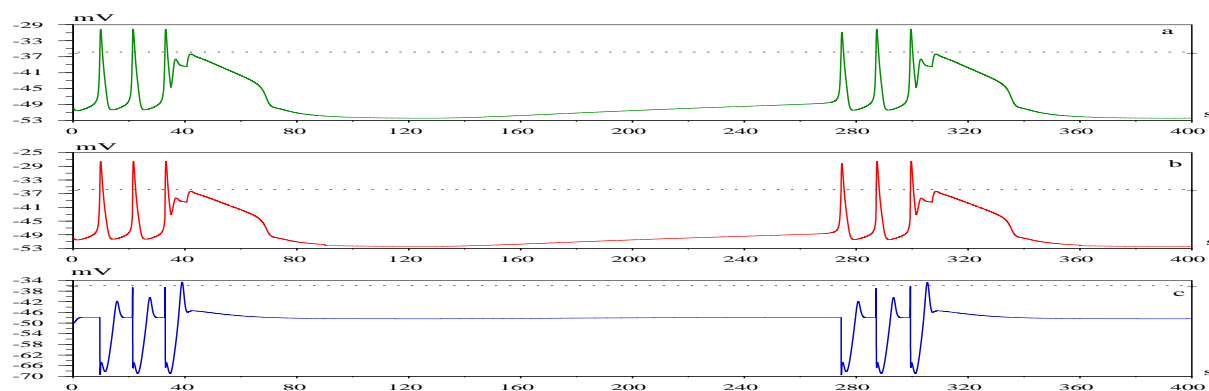


FIG. 12: Activité du réseau de neurones de la fig. (5b), mesurée sur le potentiel membranaire des neurones du type I (a), II (b) et III (c) lorsque les neurones de type I et II sont des neurones autorythmiques et que l'action neuromodulatrice est limitée aux neurones de type III. L'épisode est caractérisé par des bouffées initiales directement liés à la nature autorythmique des neurones de type I et II. L'action neuromodulatrice est nettement retardée par rapport au démarrage de l'activité.

B - *Une autre preuve dans le modèle moyenné de la nécessité d'une telle action neuromodulatrice du neurone de type I vers lui-même et vers celui de type II est donnée par le fait qu'il faut empêcher l'apparition des épisodes caractérisés par plusieurs bouffées à la suite d'une série de stimulations rapides (chaque 50 s).*

On sait expérimentalement que la stimulation rapide du réseau embryonnaire donne lieu à des épisodes caractérisés par une seule bouffée. Or, sur le modèle moyenné de la fig. (5b), la stimulation des neurones de type I et II produit un comportement qui n'est pas physiologique, cf. fig. (13b). Pour exciter la synapse neuromodulatrice, la stimulation des neurones de type I et II doit nécessairement se reporter sur les neurones de type III. Or, ces derniers ne peuvent pas apporter une action neuromodulatrice sans que les épisodes des neurones de type I et II aient au moins deux bouffées car l'activation des neurones de type III entraîne l'activation des neurones de type I et II, en contradiction avec les données expérimentales.

On en conclut que l'activité neuromodulatrice doit être déclenchée au démarrage de chaque épisode par le neurone de type I et/ou II.

Mais, puisque le neurone de type II ne peut pas se projeter sur le neurone de type I, il ne reste que le neurone de type I qui puisse apporter à lui-même et au neurone de type II cette action neuromodulatrice. La séquence d'activation devient donc : activation synchrone des neurones de type I et II puis activation des neurones de type III, cf. fig. (14), comme cela est expérimentalement observé.

*On en conclut que l'activité neuromodulatrice doit être déclenchée au démarrage de chaque épisode par le neurone de type I.*

#### 4.5 Nécessité de l'existence d'une période réfractaire d'activation des neurones dans le réseau embryonnaire

Plusieurs expériences physiologiques mettent en évidence la présence d'une connexion excitatrice Glurgique du neurone de type I vers les neurones de type III. De plus, les neurones de type III doivent

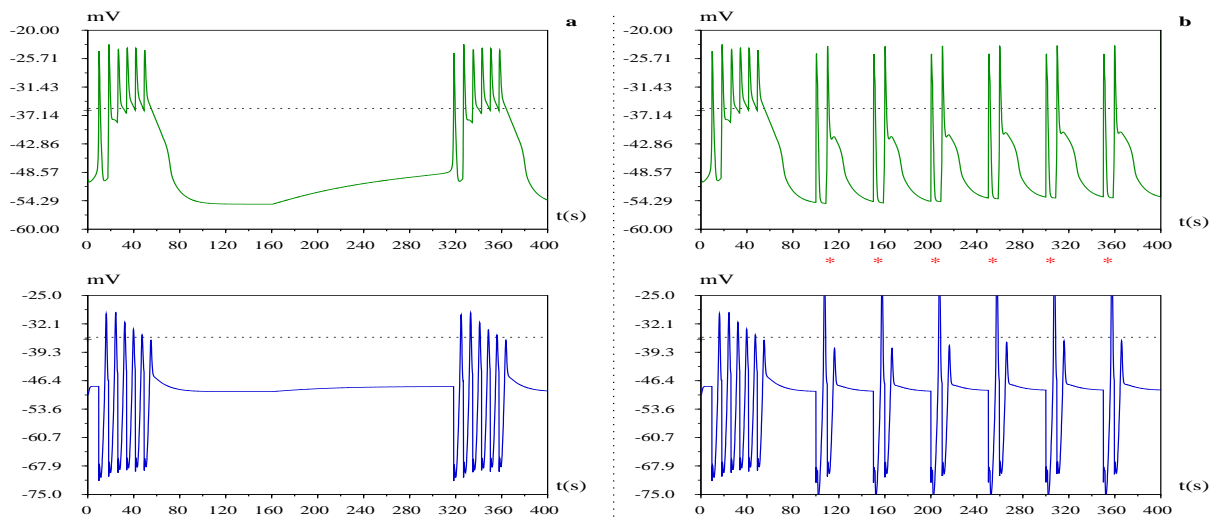


FIG. 13: Activité du réseau de neurones de la fig. (5b), lorsque les neurones de type I et II sont des neurones autorythmiques et que l'action neuromodulatrice est limitée aux neurones de type III, mesurée sur le potentiel membranaire des neurones de type I (en haut) et de type III (en bas). a) situation initiale, avec comportement rythmique naturel. b) Influence des stimulations avec une période de 50s sur les neurones de type I et II sur le nombre de bouffées par épisode et sur l'activité rythmique du réseau. Les stimulations sont indiquées par des étoiles. Les stimulations rapides ne sont pas à même d'empêcher l'apparition d'un épisode d'activité composé de plusieurs bouffées.

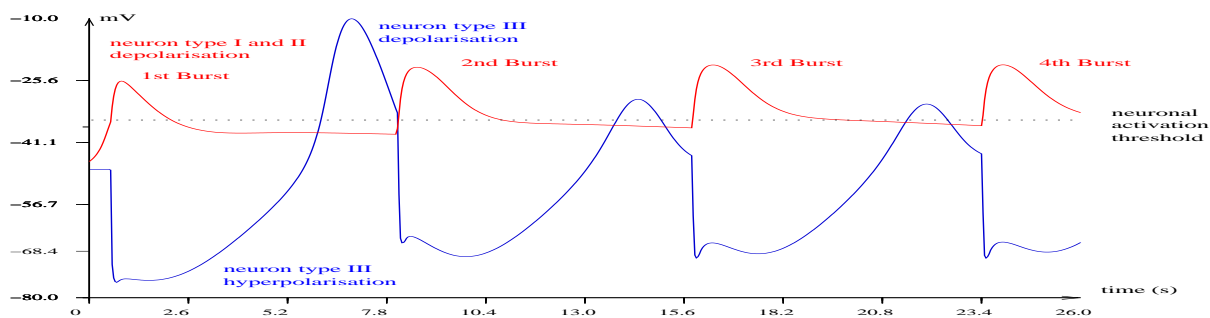


FIG. 14: Comparaison entre le potentiel des neurones de type I, II et III quand les neurones de type I et II sont autorythmiques et que le neurone de type I apporte une action neuromodulatrice à tout le réseau. Puisque l'action neuromodulatrice existe dès le démarrage de l'épisode, le modèle produit une activité périodique physiologique : activation synchrone des neurones de type I et II, puis hyperpolarisation et activation des neurones de type III qui déclenchent à leur tour la bouffée suivante.

avoir une connexion excitatrice vers le neurone de type I pour pouvoir lui transmettre des informations. En effet, pour avoir un épisode, la bouffée-rebond des neurones de type III doit déclencher la bouffée des neurones de type I et II après un délai, cf. fig. (14). Ces deux connexions sont à l'origine d'un cycle excitatoire, qui, en physiologie, n'entraîne pas d'oscillations très rapides dans le réseau embryonnaire.

La présence d'une période réfractaire d'activation des neurones dans le réseau embryonnaire est suggérée par la complète insensibilité du réseau aux stimulations extérieures appliquées prématurément après une bouffée :

Les stimulations du réseau embryonnaire après une bouffée mettent en évidence une période de temps, dite période réfractaire, pendant laquelle le réseau est complètement insensible aux stimulations extérieures. En effet, à la suite d'une bouffée, le réseau reste "isolé" et ne répond pas aux stimulations extérieures appliquées avant environ de 5 s, durée légèrement inférieure à l'intervalle de temps entre deux bouffées (environ 8 s).

Le modèle confirme la nécessité de cette période réfractaire car la présence de ce cycle excitatoire et d'un délai (le délai d'activation entre les neurones de type III et les neurones de type I et II) rend le modèle oscillant, mais avec des caractéristiques non physiologiques, dans plusieurs situations :

#### A - *Allure non physiologique sur le potentiel membranaire du neurone de type I.*

On sait expérimentalement que lorsque la connexion GABA-ergique inhibitrice n'existe pas (dans les premiers stades de développement du réseau embryonnaire ou quand elle est bloquée par une application de bicuculline), l'activité du réseau, mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I, présente une seule bouffée par épisode. Le modèle présente une activité similaire, cf. fig. (15). Mais, le potentiel membranaire du neurone de type I est, quant à lui, caractérisé par un épaulement dû à l'action excitatrice des neurones de type III vers le neurone de type I, cf. fig. (15) sur la droite. Par conséquent, puisque

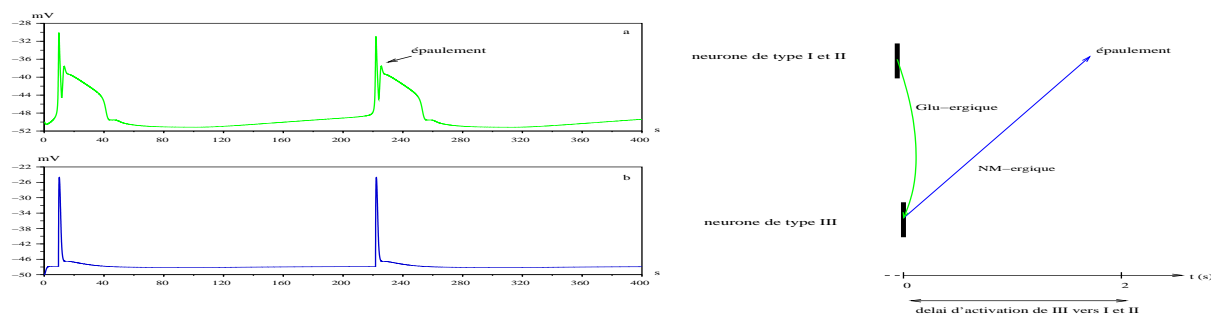


FIG. 15: A gauche, activité du réseau de neurones de la fig. (5a), mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I (a) et sur le potentiel membranaire du neurone du type III (b), lorsque les neurones de type I et II sont autorythmiques. A droite, séquence d'activation des neurones. On remarque un épaulement sur le potentiel membranaire du neurone de type I qui n'est pas physiologique.

une action excitatrice des neurones de type III vers I est une caractéristique physiologique du réseau, il existe des mécanismes qui doivent désactiver le cycle excitateur présent à l'intérieur du modèle (5a).

**B - Comportement oscillatoire non physiologique dû au retard d'activation des neurones de type I et II à la suite de l'activation des neurones de type III.**

Une stimulation appliquée à l'ensemble des neurones du modèle (5a) déclenche une activité du réseau, fig. (16). Celle-ci consiste en un épisode composé de plusieurs bouffées qui ont une dynamique différente de celle observée en physiologie. Le délai d'activation entre les

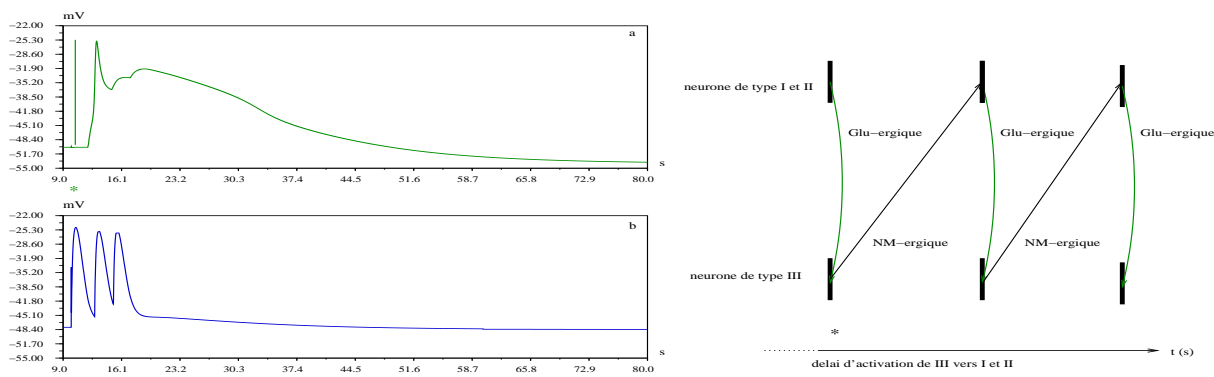


FIG. 16: A gauche, activité du réseau de neurones, de la fig. (5a) avec les neurones de type I et II autorythmiques, mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I (a) et sur le potentiel membranaire du neurone du type III (b) lorsque chacun des neurones du réseau est stimulé (la stimulation est indiquée par une étoile). A droite, séquence d'activation des neurones induite par la stimulation. Le neurone de type II a seulement une action GABA-ergique excitatrice si on considère les premiers jours du développement du réseau ou un action nulle si l'activité GABA-ergique a été inhibée par une application de bicuculline. La réponse à la stimulation est caractérisée par plusieurs bouffées émises toutes les deux secondes, elle représente la marque du délai d'activation entre les neurones de type III et I.

neurones de type III et les neurones de type I et II d'une part, et le cycle excitateur à l'intérieur du réseau d'autre part sont à l'origine du comportement oscillant du modèle. Comme ce délai d'activation est une caractéristique physiologique du réseau, on en déduit qu'il doit exister des mécanismes qui désactivent ce cycle excitateur présent à l'intérieur du modèle de la fig. (5a).

On peut donc supposer l'existence d'une période réfractaire d'environ 5 s qui empêche le comportement oscillatoire dans le réseau embryonnaire et dans le modèle. Pendant cette période réfractaire, qui suit une activation préalable, les stimulations extérieures, de nature synaptique ou autres, sont complètement ignorées. Le problème qui se pose alors est de localiser dans le modèle les mécanismes responsables de cette période réfractaire. Il s'agit des neurones de type I et II car, si leur temps réfractaire est plus grand que le délai d'activation entre les neurones de type III et les neurones de type I et II, le comportement oscillatoire ne peut pas avoir lieu, cf. fig. (17b) et cf. paragraphe (C.1) dans l'appendice. De plus, on constate que la période réfractaire des neurones de type I et II doit être plus grande que celle des neurones de type III, cf. fig. (17a). Ceci est en accord avec les différentes caractéristiques électrophysiologiques existantes entre les neurones de type I et II et les neurones de type III. Cette solution est la seule qui explique tous les résultats rencontrés en physiologie et qui a de bonnes bases physiologiques. En effet, une période réfractaire, après l'activation d'un neurone, est une caractéristique physiologique fondamentale des neurones. Ces résultats montrent que, dans le réseau, le temps réfractaire est une caractéristique intrinsèque des neurones eux-



mêmes, plutôt que le résultat d'un épuisement des transmetteurs ou une saturation de certains récepteurs à l'intérieur du cycle excitatoire.

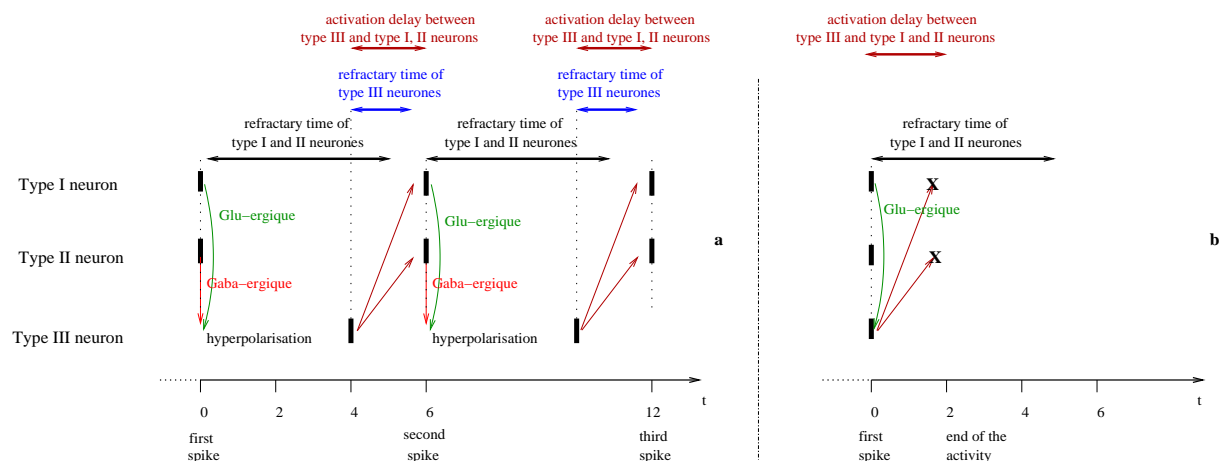


FIG. 17: Diagramme temporel de la séquence d'activation des neurones du réseau de la fig. (5b), avec (a) et sans (b) la connexion GABA-ergique inhibitrice du neurone de type II vers les neurones de type III, en supposant les neurones de type I et II autorythmiques et un délai d'activation entre les neurones de type III et les neurones de type I et II de 2 s. En haut, diagramme temporel des activations du neurone de type I; au centre, diagramme temporel des activations du neurone de type II; en bas diagramme temporel des activations des neurones de type III. a) activité rythmique caractérisée par plusieurs bouffées. L'activation des neurones de type I et II se fait, à peu près, chaque 6 s (période inter-bouffées). Le temps réfractaire d'activation des neurones de type III doit être plus petit que 2 s pour qu'ils soient sensibles aux excitations et inhibitions provenant des neurones de type I et II. b) activité rythmique composée d'une seule bouffée à la suite du blocage de l'action GABA-ergique par la bicuculline. Le temps réfractaire d'activation des neurones de type I et II doit être plus grand que 2 s pour empêcher l'instauration des oscillations rapides dans le modèle et donc désactiver le comportement oscillatoire dans le réseau.

## 5 Construction d'un nouveau modèle

En prenant en compte les résultats des paragraphes précédents, on peut maintenant construire un nouveau modèle à même de mieux répondre aux caractéristiques physiologiques du réseau embryonnaire. Les hypothèses retenues sont les suivantes :

- les neurones de type I et II :

- ★ sont autorythmiques avec la même période.

On a souligné antérieurement la nécessité d'avoir des neurones autorythmiques à l'intérieur du réseau. Puisque les neurones de type III ne peuvent pas être autorythmiques, ce sont les neurones de type I et II qui doivent l'être. Il est nécessaire qu'ils aient la même période d'activité intrinsèque pour que leur activation soit toujours synchrone et que le neurone de type II puisse hyperpolariser, au départ de chaque épisode, les neurones de type III.

- ★ ont une action neuromodulatrice ( $NM_+$  et puis  $NM_-$ ) que le neurone de type I applique à lui-même et au neurone de type II.

Cela permet une action neuromodulatrice même si les neurones de type III n'interviennent pas. Dans le réseau on conjugue ainsi une activité autorythmique avec une neuromodulation.

La neuromodulation permet une sorte de co-activation des neurones de type I et II en réglant la temporisation de l'onde lente biphasique enregistrée sur le potentiel membranaire des neurones de type I et II, cf. [4].

- ★ ont une action glu-ergique que le neurone de type I applique à lui-même et au neurone de type II.

Ces connexions ont été implémentées dans le modèle pour avoir une coordination de l'activation du neurone de type I et II et pour une meilleure concordance avec la physiologie. Elles permettent de plus de mieux reproduire les valeurs physiologiques du potentiel membranaire des neurones de type I et II pendant la dépolarisation.

- les interconnexions des neurones de type III vers les neurones de type I et II :

- ★ sont seulement de type excitateur en opposition de phase par rapport à l'activation des neurones de type III.

Une telle synapse n'a pas encore été identifiée, et on a pris comme "à priori" que la dynamique du neurotransmetteur est comparable à celle du Glutamate et du GABA. Chaque activation des neurones de type III est suivie par une activation des neurones de type I et II. L'épisode s'arrête quand les neurones de type III ne sont plus à même de dépasser leur seuil d'activation.

- les interconnexions des neurones de type II vers les neurones de type III :

- ★ sont seulement de type GABA-ergique inhibitrices.

Elles sont responsables du comportement biphasique (hyperpolarisation et rebond post-inhibiteur) des neurones de type III.

- les interconnexions des neurones de type I vers les neurones de type III:
  - ★ le neurone de type I apporte aux neurones de type III une lente action neuromodulatrice.
 

Cette action de neuromodulation permet d’obtenir une réponse physiologique aux stimulations appliquées au cours du cycle d’activité. Le neurone de type I, grâce à la neuromodulation, coordonne l’activité à l’intérieur du rhombomère.
  - ★ le neurone de type I a une action Glu-ergique excitatrice.
 

Cette connexion est masquée quand l’action GABA-ergique inhibitrice est présente dans le modèle.
- la capacité du réseau embryonnaire de mettre en opposition de phase l’activité des neurones de type I et II et les neurones de type III est modélisée simplement par un délai d’activation.
- la capacité des neurones du réseau embryonnaire d’avoir une période réfractaire d’activation est modélisée simplement par une valeur fixée qui représente la période de temps, après une activation préalable du neurone, pendant laquelle le neurone est insensible.

Ces hypothèses permettent de concevoir le modèle donné par la fig. (18).

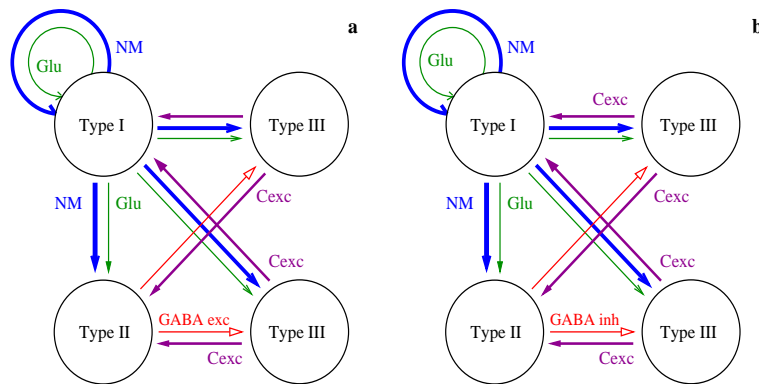


FIG. 18: Nouveau modèle proposé avant (a) et après (b) l’apparition de la synapse GABA-ergique inhibitrice du neurone de type II. Les neurones de type I et II sont identiques et autorythmiques. Le neurone de type I a sur tout le réseau une action neuromodulatrice et glu-ergique. Le neurone de type II a, au premiers stades du développement du réseau embryonnaire, une action GABA-ergique excitatrice qui devient au cours du temps une action GABA-ergique inhibitrice. Les neurones de type III ont sur tout le réseau une action excitatrice, ici surnommée “Cexc” en opposition de phase par rapport à leur activité.

## 5.1 Comportement autorythmique des neurones dans le nouveau modèle

La période de décharge des neurones autorythmiques de type I et II a été choisie arbitrairement “autour de 10s”. Afin de tester physiologiquement la présence de neurones autorythmiques, la figure (19) décrit le comportement des neurones isolés. La fig. (19c) montre l’activité du neurone de type III isolé, dont le potentiel membranaire reste constant au cours du temps : le courant  $I_{CaT}^{III}$  nécessite une hyperpolarisation préalable pour être activé, cf. fig. (43) de l’appendice. La fig. (19b) montre l’activité du neurone de type

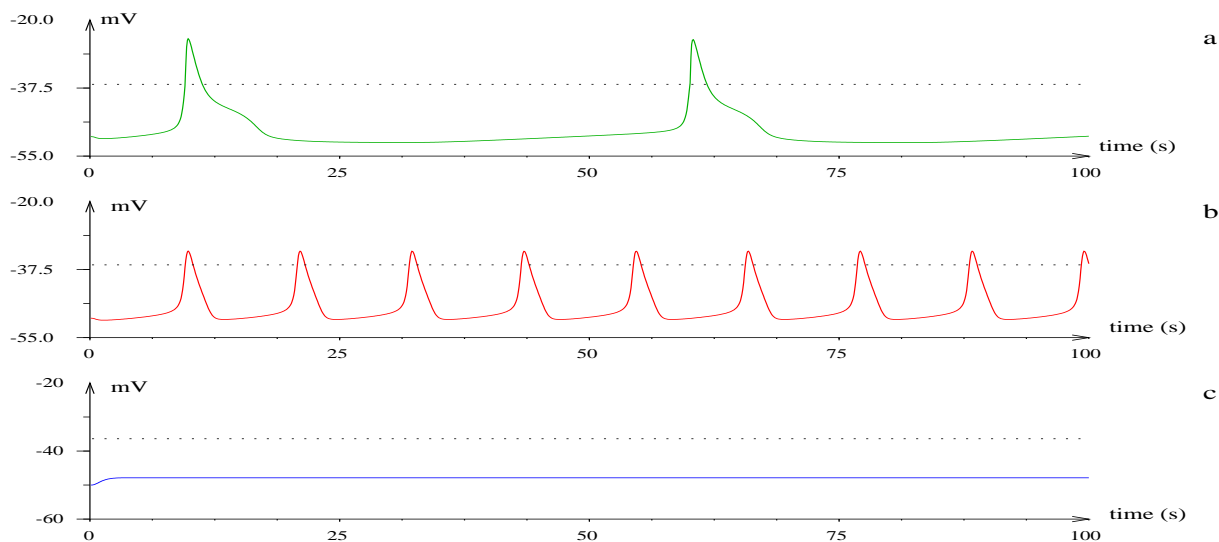


FIG. 19: Potentiel membranaire simulé sur les neurones de type I, II et III isolés. a) Grâce à sa boucle de neuromodulation, le neurone de type I préserve, même isolé, une activité physiologique. b) Le neurone de type II, une fois isolé, montre son activité pacemaker. c) Les neurones de type III, une fois isolés, sont complètement passifs. Pour les valeurs de paramètres voir le paragraphe (C.4).

II isolé, lorsqu’il ne reçoit aucune action neuromodulatrice, et montre alors son activité autorythmique intrinsèque, les courants intrinsèques sont montrées sur la fig. (34) dans l’appendice. La fig. (19a) montre l’activité du neurone de type I isolé, en préservant sa boucle de neuromodulation (il est possible que cette boucle soit purement intracellulaire) et glu-ergique. Les courants neuromodulateurs  $I_{NM+}^I$  et  $I_{NM-}^I$  augmentent la période d’activité des neurones autorythmiques, cf. paragraphe (B.1) de l’appendice. Donc, la combinaison “neurone autorythmique et neuromodulation” forme le générateur des rythmes lents du réseau embryonnaire.

## 5.2 Développement du réseau embryonnaire au cours du temps

### 5.2.1 Comportement du modèle dans les premiers stades du développement

Pendant les premiers stades du développement, avant l’apparition des neurones autorythmiques, le modèle reste silencieux. Dans ces stades, une stimulation généralisée à tous les neurones du réseau déclenche une simple bouffée et une lente action neuromodulatrice sur tous les neurones. A l’apparition des neurones pacemakers, le modèle, cf. fig. (18a), produit une activité périodique de 50 s composée d’épisodes avec une seule bouffée, que l’on peut voir sur les fig. (20a) et (21a), qui correspond à la période d’activité du neurone de type I isolé avec sa boucle de neuromodulation.

### 5.2.2 Comportement du modèle dans les stades suivants du développement

On considère maintenant le modèle donné sur la fig. (18b). On supposera que :

- les constantes de temps de l’action neuromodulatrice deviennent de plus en plus grandes, cf. paragraphe (C.4) de l’appendice.

Cette hypothèse reste encore à vérifier, mais elle est tout à fait raisonnable vu les effets du blocage de l'action GABA-ergique (inhibitrice et excitatrice) aux différents stades du développement du réseau embryonnaire.

- l'action GABA-ergique entre les neurones de type II et III devient de plus en plus efficace au cours du temps, cf. paragraphe (C.4) de l'appendice.  
Cela provoque une hyperpolarisation de plus en plus grande des neurones de type III à la suite du largage du neurotransmetteur GABA et le nombre de bouffées par épisode augmente au cours du temps, cf. fig. (39) de l'appendice.

En changeant les constantes de temps des actions neuromodulatrices et l'efficacité de l'action GABA-ergique entre les neurones de type II et III, on peut reproduire les observations physiologiques entre la période de l'activité rythmique et le nombre de bouffées par épisode. Le modèle passe d'une activité périodique autour 50 s avec une seule bouffée à une activité périodique de 350 s avec sept bouffées par épisode, cf. fig. (20) et fig. (21). Le modèle peut ainsi reproduire une augmentation de la période de l'activité rythmique de 50 s par bouffée, comme en physiologie [7].

La fig. (20) montre l'évolution du potentiel membranaire mesuré sur le neurone de type I tout au long de la simulation du développement du réseau. Le passage d'une connexion GABA-ergique excitatrice à une connexion GABA-ergique inhibitrice avec une faible efficacité, ne change pas l'activité du neurone de type I, cf. fig. (20a). La fig. (21) montre, au contraire, l'évolution du potentiel membranaire mesuré sur le neurone de type III. Avant l'apparition de la connexion GABA-ergique inhibitrice du neurone de type II, les neurones de type III se dépolarisent de façon synchrone avec le neurone de type I. Le passage d'une connexion GABA-ergique excitatrice à une connexion GABA-ergique inhibitrice de plus en plus efficace, cf. fig. (21a) et fig. (21b), est caractérisé par l'apparition d'hyperpolarisations qui déclenchent un rebond post-inhibiteur à même d'activer les neurones de type III. Au cours du temps, avec une augmentation de l'efficacité de l'action GABA-ergique, les neurones de type III se caractérisent par un comportement biphasique (une hyperpolarisation suivi par une dépolarisation) de plus en plus évident.

## 5.3 Application de bicuculline

### 5.3.1 Blocage complet de la synapse GABA-ergique

On sait expérimentalement que lorsqu'on applique de la bicuculline, le réseau embryonnaire passe d'une activité caractérisée par plusieurs bouffées par épisode à une activité caractérisée par une seule bouffée par épisode, la période d'activité ne changeant pas significativement [7].

La fig. (22) montre les effets de l'application de bicuculline sur l'activité rythmique du modèle. Le modèle reproduit les effets du blocage de l'action GABA-ergique inhibitrice sur l'activité des neurones de type III, cf. fig. (22b) en bas. La période d'activité diminue et passe de 350 s à 250 s. Ceci est surtout dû aux différents niveaux d'inhibition auxquels le réseau est soumis : un nombre moindre de bouffées produit une action de neuromodulation plus faible. Comme mieux expliqué par la suite, l'augmentation de la période d'activité rythmique, tout au long du développement, n'est pas liée à l'action GABA-ergique, mais plutôt à une maturation (entraînant un ralentissement progressif) de l'action neuromodulatrice. Ceci explique pourquoi l'application de la bicuculline ne change pas significativement la période des épisodes [7].

### 5.3.2 Développement de la synapse GABA-ergique

Dans le paragraphe précédent, on a manipulé simultanément l'efficacité de la synapse GABA-ergique ( $g_{GABA}^{III}$ ) et la dynamique de neuromodulation ( $\tau_{m_{NM}}$  et  $\tau_{d_{NM}}$ ) afin de reproduire l'évolution de l'activité

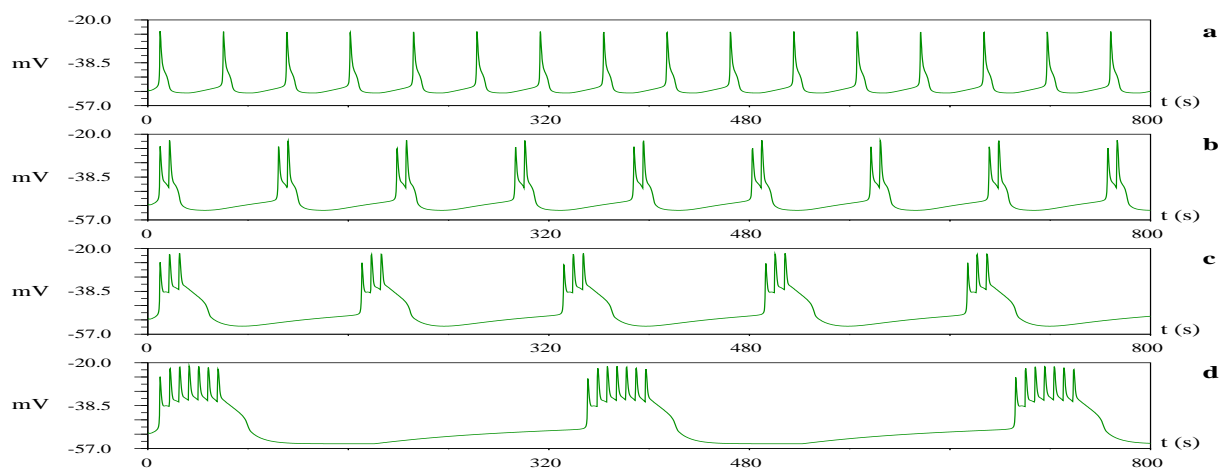


FIG. 20: Changement, pendant le développement, du “pattern” du potentiel membranaire mesuré sur les neurones de type I. a) potentiel membranaire en absence (ou pour de petites valeurs) de la connexion GABA-ergique inhibitrice du neurone de type II vers les neurones du type III, modèle de la fig. (18a); b)-d) connexion GABA-ergique inhibitrice de plus en plus efficace associée à une neuromodulation de plus en plus lente. Pendant le développement on obtient donc des épisodes caractérisés par une seule bouffée, puis deux, trois, ..., sept, etc. La dynamique de l’action neuromodulatrice ( $\tau_{m_{NM}}$  et  $\tau_{d_{NM}}$ ) et l’efficacité de la connexion GABA-ergique ( $g_{GABA}^{II}$ ) sont données dans l’appendice (C.4).

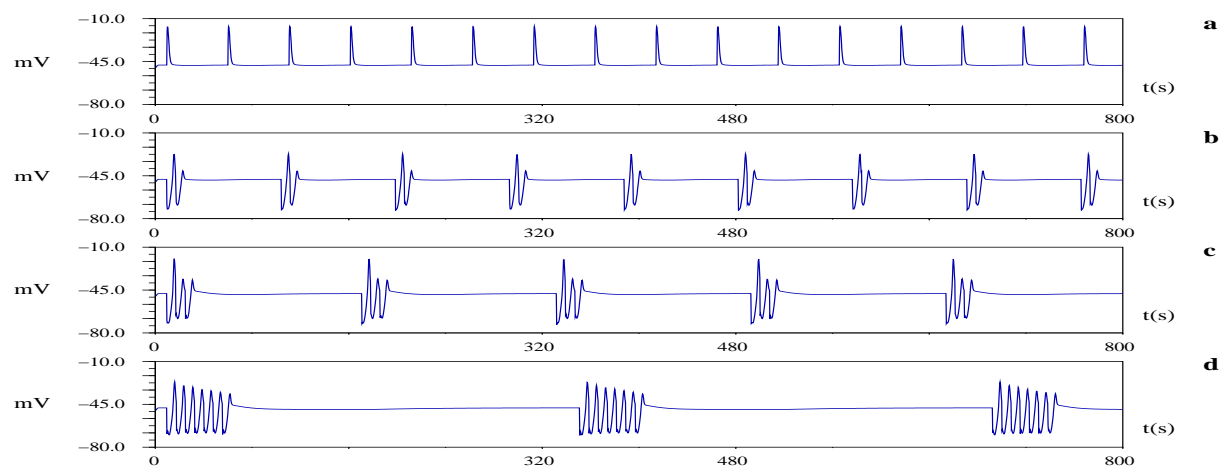


FIG. 21: Changement, pendant le développement, du “pattern” du potentiel membranaire mesuré sur les neurones de type III. a) potentiel membranaire en absence (ou pour de petites valeurs) de la connexion GABA-ergique inhibitrice du neurone de type II vers les neurones du type III, modèle de la fig. (18a). La connexion excitatrice de type Glu-ergique en provenance du neurone de type I active les neurones de type III; b)-d) connexion GABA-ergique inhibitrice de plus en plus efficace associée à une neuromodulation de plus en plus lente. Pendant le développement on obtient donc des épisodes caractérisés par un seule bouffée, puis deux, trois, ..., sept, etc. La dynamique de l’action neuromodulatrice ( $\tau_{m_{NM}}$  et  $\tau_{d_{NM}}$ ) et l’efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice ( $g_{GABA}^{III}$ ) sont données dans l’appendice (C.4).

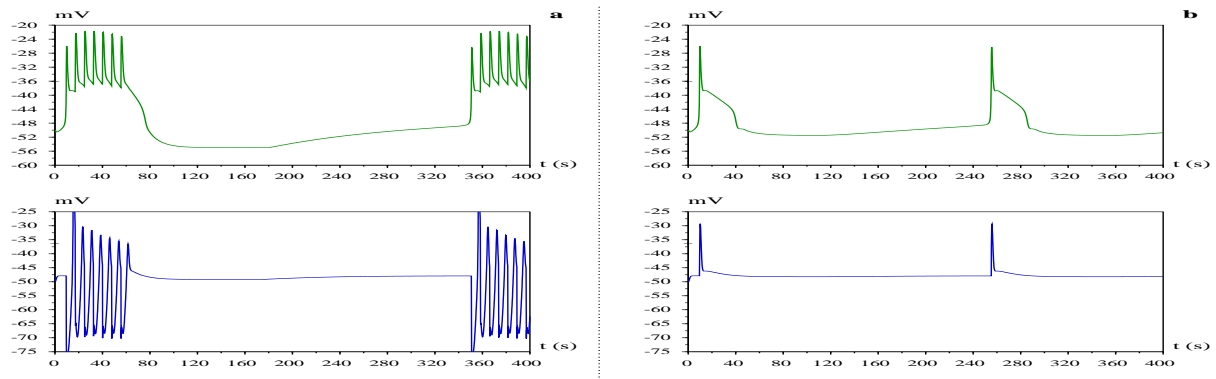


FIG. 22: Changement de l'activité rythmique du réseau, de la fig. (18b), à la suite du blocage de la synapse GABA-ergique du neurone de type II vers les neurones de type III. En haut, évolution temporelle du potentiel membranaire du neurone de type I, en bas, évolution temporelle du potentiel membranaire des neurones de type III. a) activité rythmique caractérisée par plusieurs bouffées répétées toutes les 350 s. b) activité rythmique caractérisée par une seule bouffée répétée toutes les 250 s.

périodique du réseau au cours du temps. Maintenant, pour mieux comprendre et détailler les mécanismes qui sont à l'origine de l'apparition d'une bouffée supplémentaire, on étudie le comportement du modèle en considérant différentes valeurs de deux paramètres :

- A - l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice ;
- B - les constantes de temps de la dynamique de neuromodulation.

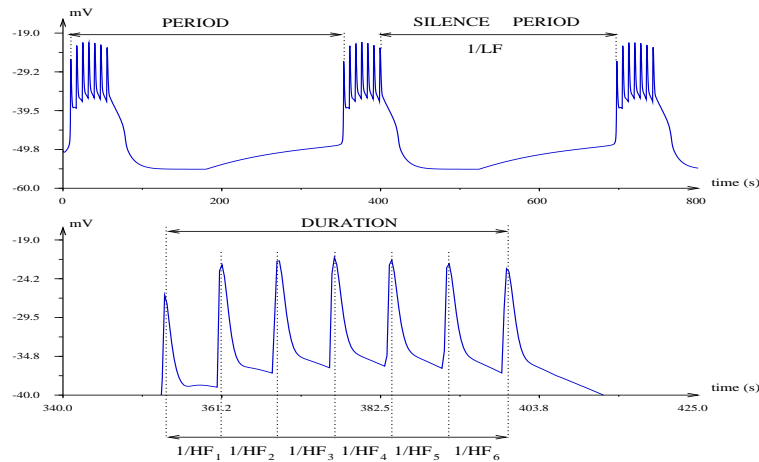


FIG. 23: Activité rythmique du réseau (fig. 18b) et définition de la période, de la durée d'un épisode, de la durée de l'intervalle de silence (ou de l'inverse des basses fréquences :  $1/LF$ ) et des inverses des hautes fréquences ( $1/HF$ ).

Cette approche est très importante et constitue une autre voie possible à la validation du modèle. En effet, en neurophysiologie, le décours de l'évolution de l'activité rythmique pendant la maturation est bien connu et il est possible de comparer les données obtenues en simulation avec les données obtenues *in vitro* par blocage progressif de l'action GABA-ergique.

Les paramètres caractérisant l'activité périodique sont représentés sur la figure (23) :

- la *période* de l'activité périodique ;
- la durée de l'*intervalle de silence*  $1/LF$  : la durée de l'intervalle entre la dernière bouffée d'un épisode et la première du suivant ;
- la *durée* de l'épisode : la durée de l'épisode est égale à la différence entre la période d'activité et la durée de l'intervalle de silence ;
- les hautes fréquences  $HF$  : inverse de la durée des intervalles entre bouffées d'un même épisode.

### 5.3.3 Fonctionnement du neurone de type III : générateur de $1/HF$

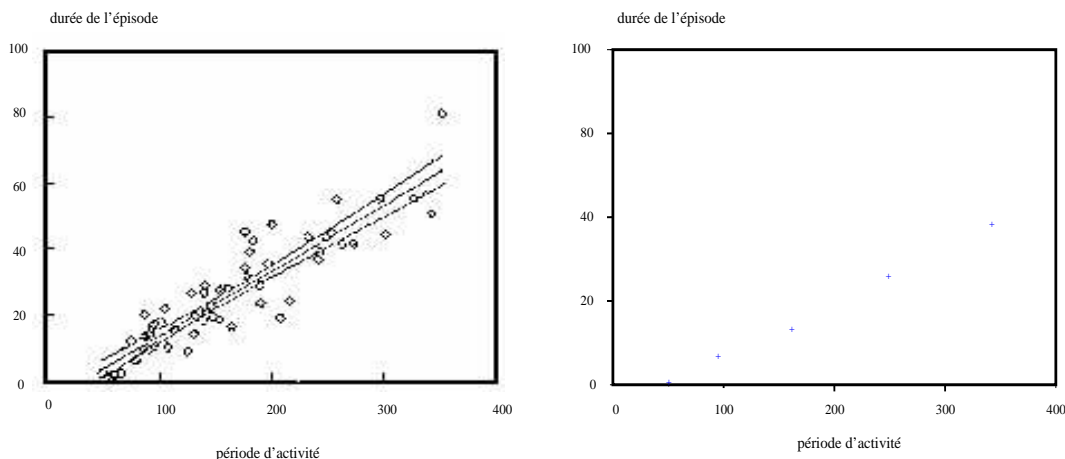


FIG. 24: Changement de la durée de l'épisode de l'activité rythmique en fonction de la période d'activité en physiologie, à gauche, et valeurs obtenues avec le modèle de la fig. (18b), à droite. Ces valeurs ont été obtenues à la suite de l'inhibition progressive de la connexion GABA-ergique inhibitrice et à différentes valeurs de neuromodulation, voir appendice C.4. Les points obtenus coïncident pour plusieurs valeurs physiologiques des constantes de temps de la dynamique de neuromodulation. On en déduit que la neuromodulation n'a aucun effet sur la durée de l'épisode.

La figure (24) montre le changement de la durée de l'épisode par une inhibition progressive de la connexion GABA-ergique et pour différentes valeurs de la dynamique de neuromodulation (Dev2, Dev3, Dev4 données dans le paragraphe (C.4) en appendice). Le modèle produit une augmentation de la durée des épisodes par palier, d'une manière directement proportionnelle au nombre de bouffées par épisode et retrouve ainsi de nouveau des faits expérimentaux [7]. Les points obtenus coïncident pour plusieurs valeurs physiologiques des constantes de temps de la dynamique de neuromodulation. On en déduit que la neuromodulation n'a aucun effet sur la durée de l'épisode. L'efficacité de la connexion GABA-ergique



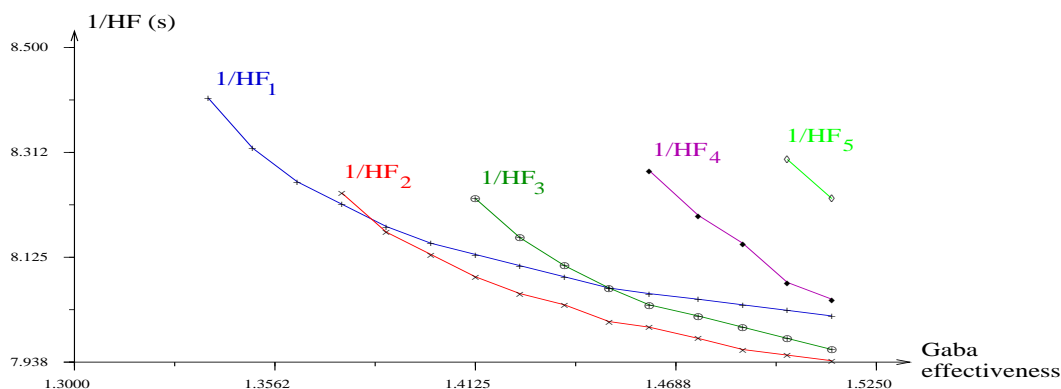


FIG. 25: Changement de l'activité HF du réseau de neurones, de la fig. (18b), à la suite de la diminution progressive de l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice pour une valeur donnée de neuromodulation (Dev4 dans le paragraphe (C.4) de l'appendice).

inhibitrice est donc le seul mécanisme à même de moduler la durée de l'épisode grâce à la modulation du nombre de bouffées par épisode.

On sait expérimentalement que, au cours du développement, le réseau embryonnaire produit une augmentation progressive de la période d'activité, mais, en même temps, il présente aussi une diminution progressive de l'intervalle de temps inter-bouffées ( $1/HF$ ) à l'intérieur d'un épisode. En physiologie, les  $1/HF$  passent d'une valeur moyenne de 6 s pour une période de 100 s à une valeur de 3 s pour une période de 350 s [7]. On s'intéresse donc maintenant à regarder si le changement, au cours du développement, de l'efficacité de la connexion GABA-ergique et des constantes de temps de l'action neuromodulatrice sont à même de reproduire ce comportement.

La figure (25) montre  $1/HF$  en fonction de l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice pour des valeurs données des constantes de temps de la dynamique de neuromodulation (Dev4 dans le paragraphe (C.4) en appendice). On remarque une augmentation progressive des hautes fréquences (HF) qui suit les valeurs croissantes de l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice en reproduisant, seulement qualitativement, l'évolution réelle des hautes fréquences pendant le développement de l'embryon. Par contre, les effets de la neuromodulation sur les hautes fréquences de l'activité périodique du modèle sont très limités. Ce résultat est très important car on est capable de voir l'évolution du couplage IPSP-rebond (intervalle de temps entre le potentiel post-synaptique inhibiteur et le rebond qui suit sur le potentiel membranaire des neurones de type III) en fonction de l'efficacité de l'IPSP. Ces simulations seront confrontées aux données électrophysiologiques.

La figure (26) montre  $1/HF_1$  en fonction de l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice pour différentes valeurs des constantes de temps de la dynamique de neuromodulation. Puisque les effets de la neuromodulation sur les hautes fréquences de l'activité périodique du modèle sont très limités, l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice est donc le seul mécanisme à même de moduler de façon significative les hautes fréquences au cours du développement. Cependant, la variation actuelle est trop faible pour rendre compte des processus physiologiques observés. Ceci conduit à formuler deux hypothèses :

- A - en réglant mieux les paramètres du modèle, on pourrait mieux approcher les résultats physiologiques car le modèle est quand même qualitativement correct. Pour cela, il faudrait aussi faire une analyse mathématique du modèle adopté pour voir s'il est globalement ou localement identifiable. Si le

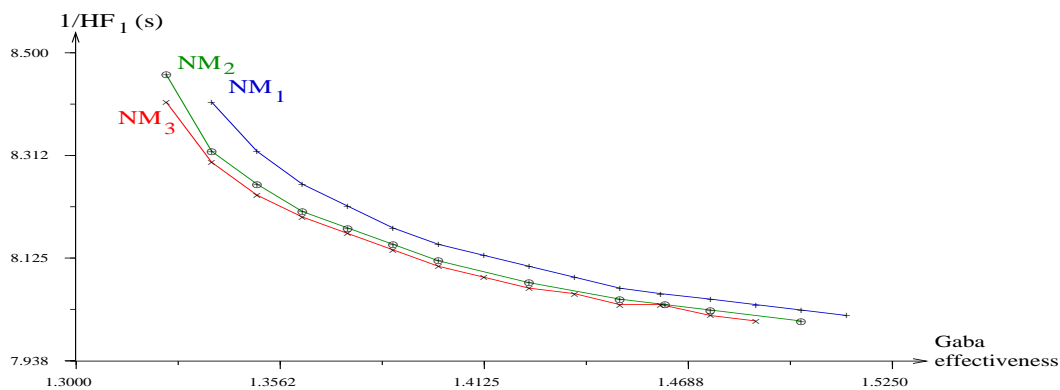


FIG. 26: Changement de l'activité  $HF_1$  du modèle (18b) à la suite de l'inhibition progressive de la connexion GABA-ergique inhibitrice pour différentes valeurs de la dynamique de neuromodulation.

modèle est globalement identifiable, alors, il n'est pas en mesure de reproduire l'évolution au cours du temps des hautes fréquences. Mais s'il n'est que localement identifiable, il pourrait exister une bonne plage de paramètres avec lesquels le modèle serait à même de reproduire l'évolution au cours du temps des hautes fréquences.

- B - il existe un autre mécanisme que celui de l'efficacité GABA-ergique inhibitrice. Ce mécanisme serait responsable du changement des intervalles inter-bouffées tout au long du développement du réseau embryonnaire. On pense qu'il s'agit d'un mécanisme de régulation intrinsèque aux neurones de type III qui serait plutôt un courant ionique  $I_h$ .

### 5.3.4 Fonctionnement du neurone de type I : générateur de 1/LF

La figure (27) montre le changement de la période d'activité induit par une inhibition progressive de la connexion GABA-ergique. Les trois courbes illustrent ces modifications pour trois différents niveaux de neuromodulation donnés dans l'appendice (Dev2, Dev3 et Dev4 dans le paragraphe (C.4)). De haut en bas, on observe que la dynamique de neuromodulation permet de reproduire une activité observée du réseau embryonnaire de 7 bouffées toutes les 350s (Dev4), de 5 bouffées toutes les 250s (Dev3) et, enfin, de 3 bouffées toutes les 150s (Dev2) (les valeurs numériques des paramètres sont données dans l'appendice (C.4)). Les trois points expérimentaux indiqués par un disque noir sur la fig. (27) ont été utilisés pour régler les paramètres du modèle, cf. paragraphe (3.1). La modification de l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice ( $g_{Gaba}^{II}$ ) influence la période par palier, de façon brutale, au moment de l'apparition d'une nouvelle bouffée. La neuromodulation joue le rôle principal dans le réglage de la période d'activité.

La figure (28) montre le changement de la durée de l'intervalle de silence induit par un blocage progressif de la connexion GABA-ergique. Pour des petites valeurs de l'efficacité du GABA, l'apparition d'une nouvelle bouffée fait augmenter de façon brutale l'intervalle de silence, la période d'activité et la durée de l'épisode, cf. fig. (27) et fig. (28). Plus l'efficacité inhibitrice du GABA augmente et plus l'augmentation de la période est liée à l'augmentation de la durée de l'épisode (causée par l'apparition d'une nouvelle bouffée) plutôt qu'à une augmentation de la durée de l'intervalle de silence. Au delà de 2-3 bouffées par épisode, l'action GABA-ergique n'a pratiquement plus aucun effet sur l'intervalle de silence du réseau, mais seulement sur le nombre de bouffées par épisode et sur la durée de l'épisode. On

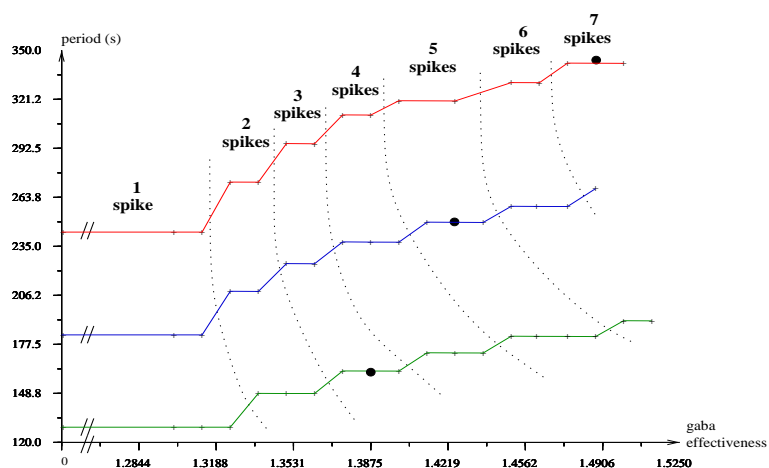


FIG. 27: Simulations du changement de la période d'activité rythmique du modèle de la fig. (18b) à la suite de l'inhibition progressive de la connexion GABA-ergique inhibitrice pour différentes valeurs de neuromodulation, voir texte. Les disques noirs indiquent les points de fonctionnement physiologiques du réseau embryonnaire en fonction desquels les paramètres du modèle ont été réglés, cf. appendice (C.4).

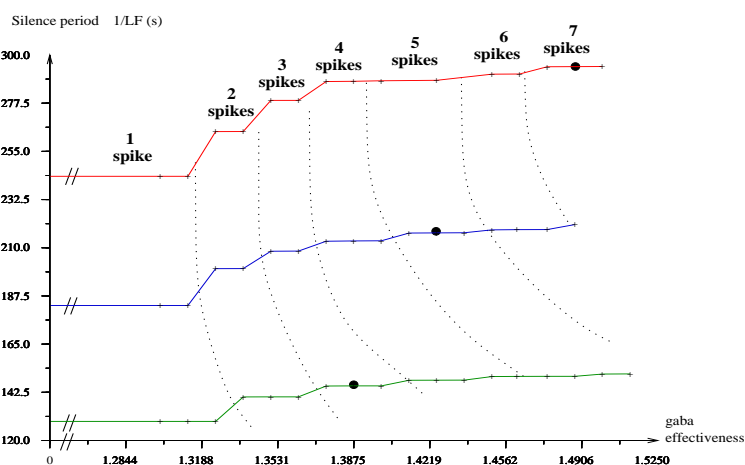


FIG. 28: Changement de l'intervalle de silence de l'activité rythmique du réseau de la fig. (18b) à la suite du blocage progressif de la connexion GABA-ergique inhibitrice par application de bicuculline à différentes valeurs de neuromodulation. Les disques noirs indiquent les points de fonctionnement physiologiques du réseau embryonnaire en fonction desquels les paramètres du modèle ont été réglés, cf. appendice (C.4).

en déduit que, une fois passé 2-3 bouffées par épisode, la neuromodulation est le seul mécanisme à même de moduler la valeur de l'intervalle de silence, cf. fig. (28).

On a donc un deuxième résultat important : jusqu'à deux-trois bouffées, une bouffée supplémentaire augmente  $1/LF$  brutalement, ce qui est vérifié expérimentalement. De plus, cette augmentation devient de plus en plus faible avec le nombre de bouffées et on observe une sorte de saturation de ce mécanisme. L'augmentation brutale est liée à la lente action neuromodulatrice inhibitrice ( $NM_-$ ). Une bouffée supplémentaire entraîne une inhibition plus grande et  $1/LF$  devient plus grand. D'un autre côté, on sait aussi que les synapses peuvent saturer à cause du nombre limité de canaux synaptiques présents dans le neurone (cf. fonction gamma dans le paragraphe (C.3) de l'appendice). Ainsi, la saturation qu'on observe est plutôt due à une saturation des récepteurs post-synaptiques.

Finalement, on a aussi un troisième résultat important :  $1/LF$  ne varie pas en fonction de l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice si le nombre de bouffées est constant. On a un effet discontinu de l'augmentation continue de l'efficacité GABA-ergique. Les neurobiologistes faisaient l'hypothèse d'un développement discontinu au cours du temps des récepteurs synaptiques GABA-ergiques (dû, pour exemple, à la duplication soudaine de neurones GABA-ergiques) pour expliquer cette évolution par palier. Cette hypothèse n'est pas nécessaire et le phénomène de discontinuité est dû à des bifurcations associées à la valeur de l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice.

## 5.4 Stimulations du réseau

### 5.4.1 Stimulations des seuls neurones de type III, stimulations des seuls neurones de type I et II ou stimulations généralisées

Une stimulation appliquée aux seuls neurones de type III, ou une stimulation généralisée à chaque neurone du réseau donne lieu à une réponse identique à celle obtenue avec une stimulation sur les seuls neurones de type I et II, ceci grâce au temps réfractaire d'activation de chaque neurone.

### 5.4.2 Stimulations rapides du réseau

Lorsque les neurones du modèle (18b) sont tous soumis à des stimulations rapides, toutes les 30 s, le réseau se synchronise sur ces stimulations extérieures et produit une seule bouffée par épisode, cf. fig.

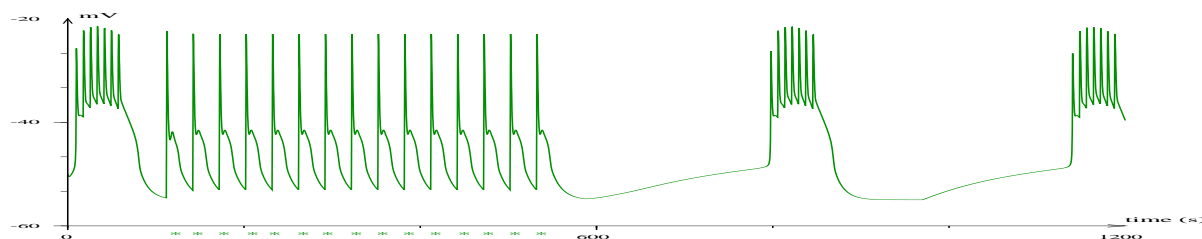


FIG. 29: Activité du réseau de neurones de la fig. (18b) mesurée sur le potentiel du neurone de type I. Changement du nombre de bouffées par épisode et de l'activité rythmique du réseau produit par une suite de stimulations rapides sur le réseau toutes les 30 s.

(29), comme dans la situation physiologique.

### 5.4.3 Stimulations des neurones : Synchronisation

Le modèle est à même de synchroniser son activité rythmique avec des stimulations extérieures. Les neurones ont été stimulés initialement avec différents temps de latence (intervalle de temps entre la fin du dernier épisode spontané et la première stimulation) et à différentes périodes, cf. fig. (30). Avec des stimulations rapides et un petit temps de latence, l'activité rythmique du réseau se réduit à des épisodes composés seulement de deux bouffées, cf. fig. (30b). En augmentant la période des stimulations et le temps de latence, on observe que les épisodes sont composés de plus de deux bouffées, cf. fig. (30c). Avec un temps de latence petit et une période de stimulation plus grande, on peut aussi alterner des activités composées de deux bouffées par des épisodes composés d'un plus grand nombre de bouffées, cf. fig. (30d).

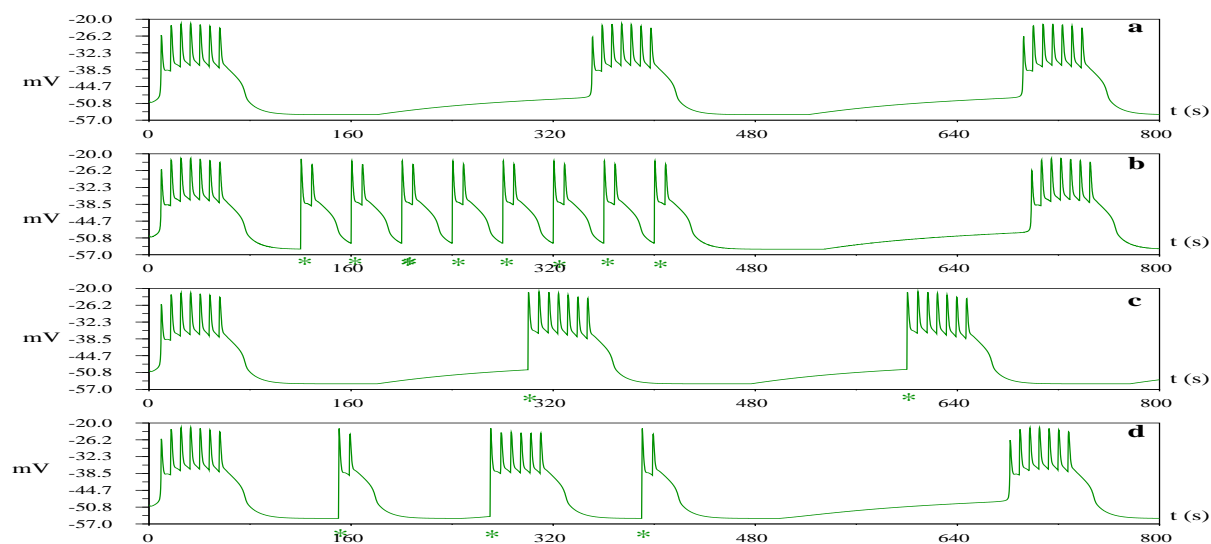


FIG. 30: Activité du réseau de neurones de la fig. (18b) mesurée sur le potentiel du neurone de type I. Influence des stimulations sur le nombre de bouffées par épisode et sur l'activité rythmique du réseau.

Le modèle est ainsi capable de reproduire le comportement classique obtenu à la suite de stimulations rapides : diminution du nombre de bouffées par épisode et régression de l'activité rythmique jusqu'à obtenir une activité comparable à celle des premiers stades du développement du réseau embryonnaire.

## 6 Proposition d'un modèle de réseau rhombomérique

On peut maintenant proposer un modèle du réseau rhombomérique en répliquant le modèle du rhombomère développé précédemment, et en proposant des connexions inter-rhombomériques ayant comme principal objet la coordination de l'activité du réseau. Le modèle est basé sur trois caractéristiques principales :

- la neuromodulation. La neuromodulation est considérée ici comme un phénomène de coordination inter et intra-rhombomères. Elle évolue indépendamment au cours du temps, rhombomère par rhombomère.
- l'action en opposition de phase des neurones de type III et des neurones de type I et II. L'action en opposition de phase est réalisée grâce à un retard d'activation entre les neurones de type III et les neurones de type I et II. (Cette partie est sûrement la moins développée du modèle et la moins comprise du réseau.)

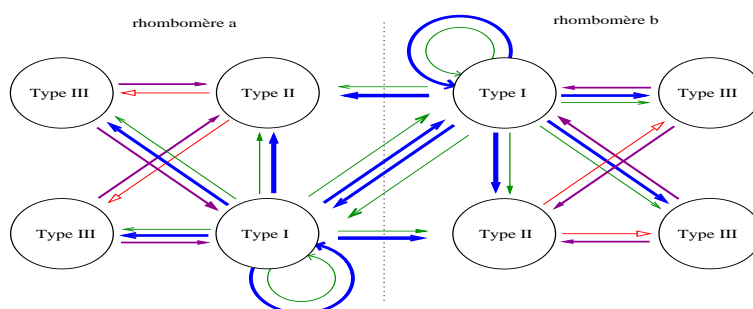


FIG. 31: Réseau de neurones organisé en rhombomères coordonnés entre eux. Le rhombomère plus lent impose sa période (grâce à l'action neuromodulatrice) et son nombre de bouffées (grâce à l'action Glurgique) à l'autre. Si on altère ces informations, au lieu d'avoir une bonne coordination entre les différents rhombomères, on observe des situations de pattern alternés.

- une coordination entre les différents rhombomères du réseau réticulaire, qui permet d'obtenir une activité régulière. On sait expérimentalement que le rhombomère le plus lent impose sa période et son nombre de bouffées à l'ensemble du réseau rhombomérique. Si une telle coordination devient moins efficace, l'activité du réseau peut être caractérisée par une alternance des épisodes avec un nombre différent de bouffées.

Le modèle montre bien que, si la période de stimulation est très différente de la période intrinsèque du rhombomère, un entraînement 1:1 de l'activité du modèle par une suite périodique de stimulations n'est plus possible, cf. fig. (32). Cela n'est pas un comportement physiologique naturel, mais peut néanmoins être observé expérimentalement. Ceci est dû à la possibilité d'imposer des stimulations sans retour d'informations de synchronisation. Le modèle, même en répondant avec des épisodes à intervalles réguliers, essaie de retourner à son état oscillatoire originel en alternant différents types de pattern, et peut montrer globalement des entraînements de type n:m.

Ainsi, plusieurs rhombomères connectés ensemble se coordonnent et donnent naissance à une activité rythmique commune, comme le modèle le montre sur la fig. (20). Si ce type de coordination est altéré, on peut avoir des situations d'alternance de pattern, comme le modèle le montre sur la fig. (32), avec cependant un entraînement de type 1:3.

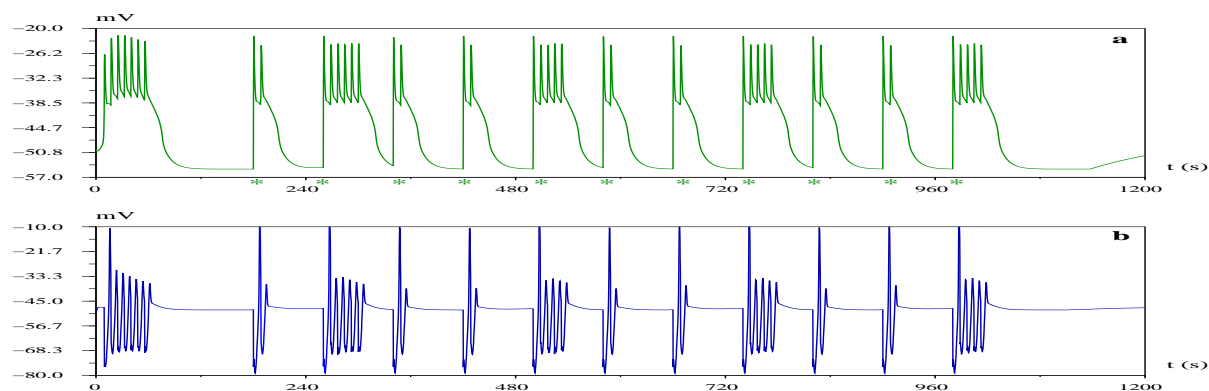


FIG. 32: Activité du réseau de neurones de la fig. (18b) mesurée sur le potentiel du neurone I (a) et sur le potentiel du neurone de type III (b). Influence des stimulations sur le neurone de type I et II (indiquées par des étoiles) sur le nombre de bouffées par épisode et sur l’activité rythmique du réseau. Il y a, comme dans les cas précédents une synchronisation entre les stimulations et les épisodes, mais, par contre, il y a une alternance des types d’épisodes obtenus. Globalement, l’entraînement est du type 1:3.

### 6.1 Coactivation des différents rhombomères à l’intérieur du réseau

Il est très important et intéressant d’expliquer la coactivation des différents rhombomères à l’intérieur du réseau rhombomérique. On cherche maintenant quelles pourraient être les projections synaptiques entre les différents rhombomères pour obtenir une synchronisation des activations :

- **projections entre les neurones de type III des différents rhombomères.** La coactivation entre rhombomères ne peut pas se faire entre les neurones de type III car, dans ce cas, un rhombomère pourrait s’activer sans que l’autre rhombomère le soit. Si on suppose avoir deux rhombomères  $a$  et  $b$  qui ont des périodes d’activité intrinsèque différentes ( $P_a < P_b$ ) et que la coactivation des rhombomères est assurée par les neurones de type III alors la coordination entre les rhombomères n’est pas complète. En fait, seuls les neurones de type I et II du rhombomère  $a$  s’activent car sa période d’activité intrinsèque est petite tandis que les neurones de type I et II du rhombomère  $b$  ne s’activent que lorsque les neurones de type III du rhombomère  $a$  sont activés.
- **projections entre les neurones de type I et II d’un rhombomère vers les neurones de type III de l’autre rhombomère.** La coactivation ne peut pas être le résultat des projections synaptiques entre les neurones de type II ou I d’un rhombomère vers les neurones de type III de l’autre rhombomère. Dans ce cas, on n’aurait pas de coordination entre l’action neuromodulatrice des neurones autorythmique d’un rhombomère et l’action neuromodulatrice des neurones autorythmique de l’autre rhombomère. En effet, on a démontré que, à l’intérieur d’un rhombomère, les neurones de type I et II doivent avoir une activité neuromodulatrice pour pouvoir se coordonner. Cette remarque s’applique de la même façon quand on veut coordonner plusieurs rhombomères : les neurones autorythmiques doivent échanger des “informations” de neuromodulation.
- **projections entre les neurones de type II d’un rhombomère vers les neurones de type I et II de l’autre rhombomère.** Cette hypothèse est à exclure puisque l’on sait que les neurones de type II ne projettent pas sur les neurones de type I. De plus le neurone de type II n’est pas responsable des actions de neuromodulation à l’intérieur du rhombomère et il ne peut donc pas faire de projections neuromodulatrices entre les différents rhombomères.

Par conséquent, ce sont les neurones de type I qui coactivent tout le réseau rhombomérique grâce à la projection, rhombomère par rhombomère, des synapses Glu-ergiques et neuromodulatrices vers les neurones de type I et II des autres rhombomères :

- *la neuromodulation* entre les neurones de type I d'un rhombomère vers les neurones de type I et II de l'autre rhombomère permet un échange d'informations de coordination à basse fréquence. Le rhombomère à action neuromodulatrice plus lente impose sa dynamique au rhombomère plus rapide, car les constantes de temps dominantes de l'action neuromodulatrice sont celles du système le plus lent.
- *l'action Glu-ergique excitatrice* des neurones de type I d'un rhombomère vers les neurones de type I et II de l'autre rhombomère coactive les rhombomères sur la haute fréquence, au niveau des bouffées.

Cela conduit au modèle présenté dans la fig. (31). Les neurones de type I et II sont les unités co-activatrices qui sont responsables de l'activité coordonnée (grâce à l'action neuromodulatrice inter-rhombomères) entre les différents rhombomères. Il est possible que les neurones de type I aient des actions neuromodulatrices caractérisées par des constantes de temps différentes à cause d'une différence de développement au cours du temps, ce qui donnerait une période d'activité intrinsèque différente segment par segment du réseau rhombomérique. Les neurones de type III sont plutôt les unités "génératrices" qui diffèrent rhombomère par rhombomère au niveau du nombre de récepteurs GABA-ergique, ce qui donne un épisode intrinsèque différent segment par segment du réseau rhombomérique.

Le modèle ainsi développé a les caractéristiques typiques observées dans les expériences physiologiques :

- les rhombomères sont bien coactivés. Le réseau a une activité rythmique qui est liée à l'action neuromodulatrice la plus lente dans le réseau ;
- en supprimant complètement la coordination inter-rhombomères, on retrouve les activités intrinsèques de deux rhombomères liés aux différents degrés de développement ;
- en supprimant seulement une partie des connections inter-rhombomères, on peut avoir des situations analogues à celles observées sur les fig. (30) et (32) car on a un rhombomère qui entraîne, avec sa période intrinsèque, les neurones de type I et II de l'autre rhombomère caractérisé par une autre période intrinsèque. Si les deux périodes sont similaires, l'activité du deuxième rhombomère ne sera pas très perturbée ; si la période de stimulation est très courte on aura une disparition complète des bouffées d'activité du deuxième rhombomère. Mais si la période de stimulation est très différente de la période intrinsèque du deuxième rhombomère, on peut avoir d'autres phénomènes d'entraînement qui conduisent le deuxième rhombomère à avoir une alternance de plusieurs types d'activité.



## 7 Conclusion

La problématique abordée s'inscrit dans le cadre des couplages activateurs-inhibiteurs qui sont très souvent à l'origine des rythmes biologiques endogènes. Afin de mieux comprendre la genèse de certains rythmes d'origine centrale et en particulier du rythme respiratoire, nous avons choisi d'étudier le réseau neuronal rythmogène respiratoire du tronc cérébral embryonnaire. Les approches de modélisation et de simulation ont permis de valider des hypothèses biologiques et de proposer des réponses à des questions auxquelles aucune expérience électrophysiologique ni pharmacologique n'avait jusqu'alors su répondre.

- Les mécanismes présidant à la genèse des rythmes étaient encore mal connus, et en particulier il n'était pas encore établi si ces rythmicités résultaient des propriétés intrinsèques de certains neurones (activité autorythmique), ou si elles constituaient une propriété du réseau du tronc cérébral (activité de réseau). Le modèle montre que l'activité périodique neuronale ne peut pas émerger de l'activité du réseau et qu'il est donc nécessaire d'inclure des neurones autorythmiques à l'intérieur du rhombomère pour créer une activité périodique conforme aux caractéristiques observées expérimentalement.
- Le rôle coordonnateur à long terme de l'action neuromodulatrice à l'intérieur du rhombomère avait été suggéré, mais aucune expérience physiologique n'avait pu encore le mettre en évidence. Le modèle propose l'existence d'une action de coordination à long terme (action neuromodulatrice) et à court terme (action Glu-ergique excitatrice) étendue à tous les neurones qui constituent le rhombomère et ainsi qu'entre les différents rhombomères.
- Associées à deux modes de décharges distincts, plusieurs observations électrophysiologiques ont permis de distinguer deux sous-populations neuronales au sein du réseau. Les neurones dits de type I et II ont les mêmes propriétés électrophysiologiques et se déchargent en phase avec les nerfs moteurs. Les neurones dits de type III se déchargent en opposition de phase avec les nerfs moteurs. Le modèle et sa simulation montrent que la différenciation entre neurones de type I et II, et neurones de type III, ainsi que la similarité entre neurones de type I et neurones de type II sont deux aspects indispensables au fonctionnement physiologique du réseau embryonnaire.
- A la suite de différentes expériences en laboratoire, l'hypothèse de l'existence concomitante d'unités "co-activatrices" et d'unités "génératrices" à l'intérieur du simple rhombomère avait été avancée. Le modèle reprend cette structure dans laquelle les neurones de type I et II sont les unités "co-activatrices" responsables de l'activité coordonnée entre les différents rhombomères. Les neurones de type III correspondent aux unités "génératrices" qui diffèrent entre rhombomères par le nombre de leurs récepteurs GABA-ergique, ce qui conduit à une activité intrinsèque différente pour chaque segment du réseau rhombomérique.

Ce thème de recherche a abouti au développement d'un modèle de rhombomère à même de reproduire les principales caractéristiques physiologiques établies à la suite de plusieurs expériences électrophysiologiques et pharmacologiques. L'approche de modélisation et de simulation a permis de proposer des modes de connexions entre les différents rhombomères et présente un modèle pour le fonctionnement immature de la commande nerveuse de la respiration automatique adulte.

## Références

- [1] A.F. Huxley A.L. Hodgkin. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. Lond.*, 117:500–544, 1952.
- [2] U.J. Balis, K.F. Morris, J. Kolesky, and B.G. Lindsey. Simulations of a ventrolateral medullary neural network for respiratory rhythmogenesis inferred spike train cross-correlation. *Biol. Cybern.*, 70:311–327, 1994.
- [3] J. Champagnat and G. Fortin. Primordial respiratory like rhythm generation in the vertebrate embryo. *Trends Neuroscience*, 20:119–124, 1997.
- [4] G. Fortin et al. Rhythm generation in the segmented hindbrain of chick embryos. *J. Physiol.*, 486:735–744, 1995.
- [5] A. Gransa J. Dugundji. *Fixed-Point theory*. PWN-polish scientific publishers, Warszawa, 1982.
- [6] L. Lagoueyte. Modélisation du réseau de neurone à l'origine de rythmes chez l'embryon de poulet. Rapport DEA 26 p., Unité INSERM 144, Faculté de médecine Saint-Antoine 27, Rue Chaligny 75571 PARIS Cedex 12, 1997.
- [7] A. Le Métayer. Activité rythmique primordiale dans le tronc cérébral isolé embryonnaire de poulet. Rapport DEA de Neurosciences 22 p., Paris VI University, 1996.
- [8] J.C. Smith, H. Ellenberger, K. Ballanyi, D.W. Richter, and J.K.L. Feldman. Pre-bötzinger complex: a brain stem region may generate respiratory rhythm in mammals. *Science Wash. DC*, 254:726–729, 1991.

## A Formalisme du modèle de Hodgkin-Huxley

### A.1 Formalisme du modèle de Hodgkin-Huxley

Hodgkin et Huxley ont proposé, en 1952, un modèle mathématique qui permet de décrire dynamiquement l'activité des courants ioniques transmembranaires conditionnant l'émission d'un potentiel d'action dans l'axone géant de calmar [1]. Les neurones formels dits à *conductance* reposent sur une modélisation des mécanismes membranaires directement dérivée du formalisme proposé il y a plus de cinquante ans par les deux neurophysiologistes.

Le formalisme de Hodgkin-Huxley repose sur un modèle probabiliste de la perméabilité des canaux ioniques :

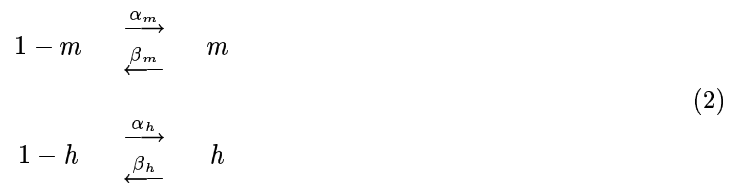
- par définition, une particule est une molécule chargée ou polaire ayant une influence sur une membrane composée de molécules neutres ;
- la position de ces particules permet ou empêche le passage des ions à travers le canal ;
- la dépendance par rapport au temps et au potentiel est reliée à la cinétique de changement d'état de ces particules. On se limite à des cinétique d'ordre 1.

Le modèle général d'un canal ionique est le suivant : chaque canal est constitué de  $N$  particules activatrices, et  $P$  particules inactivatrices. L'état d'ouverture de l'ensemble des canaux membranaires de la cellule est défini à partir de la probabilité  $m$  qu'une particule activatrice soit en état perméable, et de la probabilité  $h$  qu'une particule inactivatrice soit *silencieuse* en permettant le passage du courant. La probabilité qu'un canal donné soit ouvert est donc :

$$\Phi = m^N h^P \quad (1)$$

A l'échelle de toute la cellule,  $\Phi$  représente la proportion de canaux membranaires ouverts.

Les probabilités  $m$  et  $h$  représentent l'état des particules du canal, et sont soumises à un équilibre cinétique. Pour simplifier, cet équilibre est supposé répondre avec une dynamique du premier ordre. Ces équilibres se traduisent :



- $m$  (resp.  $h$ ) représente la probabilité que la particule soit perméable ;
- $1-m$  (resp.  $1-h$ ) représente la probabilité que la particule soit silencieuse ;
- $\alpha_m$  (resp.  $\alpha_h$ ) représente le taux de transition de la particule d'une forme perméable à une forme silencieuse (en fonction du potentiel membranaire) ;
- $\beta_m$  (resp.  $\beta_h$ ) représente le taux de transition de la particule d'une forme silencieuse à une forme perméable (en fonction du potentiel membranaire) ;

Les équilibres, explicités dans les équations (2), peuvent se traduire par des équations différentielles ordinaires :

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= (1 - m) \alpha_m - m \beta_m \\ \frac{dh}{dt} &= (1 - h) \alpha_h - h \beta_h\end{aligned}$$

que l'on peut exprimer comme suit :

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{h_\infty - h}{\tau_h}\end{aligned}\tag{3}$$

- $m_\infty$  (resp.  $h_\infty$ ) représente la valeur à l'équilibre de  $m$  (resp.  $h$ );
- $\tau_m$  (resp.  $\tau_h$ ) représente le paramètre cinétique d'activation du canal.

Ces deux facteurs sont fonction du potentiel membranaire et définis par les expressions suivantes :

$$\begin{aligned}m_\infty &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} & \tau_m &= \frac{1}{\alpha_m + \beta_m} \\ h_\infty &= \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h} & \tau_h &= \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}\end{aligned}$$

Les paramètres  $m_\infty$  et  $\tau_m$  (resp.  $h_\infty$  et  $\tau_h$ ) sont obtenus à partir de données de la littérature ou par ajustement aux données biologiques.

L'intensité d'un courant ionique donné est fonction :

- de l'état des canaux transmembranaires spécifiques, ceux-ci pouvant présenter un état plus ou moins permissif au passage du courant ;
- de l'écart entre le potentiel membranaire et le potentiel de réversion du courant.

Donc, l'intensité  $I$  d'un courant est déterminée par l'expression :

$$I = g \Phi (V - E)\tag{4}$$

- $g$  : la conductance maximale de la cellule pour le courant  $I$  ;
- $E$  : la valeur du potentiel de réversion du courant  $I$  (c'est-à-dire la valeur vers laquelle le courant tend à stabiliser le potentiel de membrane) ;
- $\Phi = m^N h^P$  : représente la probabilité d'ouverture des canaux spécifiques au courant considéré.  $\Phi$  est un facteur variable et déterminé de façon non linéaire en fonction de  $V$ .

Enfin, la valeur  $V$  du potentiel de membrane du neurone est déterminée par calcul différentiel, selon la formule générale suivante :

$$C_m \frac{dV}{dt} = - \sum I_{\text{Intrinsèques}} + \sum I_{\text{Synaptiques}} + I_{\text{Stimulations}}\tag{5}$$

- $V$  : potentiel de membrane du neurone, avec  $V_o = -50\text{mV}$  potentiel initial ;

- $C_m$  : capacité spécifique de la membrane ;
- $\sum I_{\text{Intrinsèques}}$  : somme des intensités des courants transmembranaires intrinsèques ;
- $\sum I_{\text{Synaptiques}}$  : somme des intensités des courants transmembranaires synaptiques ;
- $I_{\text{Stimulations}}$  : intensité des courants utilisés pour stimuler les neurones.

## A.2 Simplification dynamique du modèle de Hodgkin-Huxley

Les phénomènes mis en jeu dans cette étude sont très lents. Les dépolarisations transitoires observées dans les potentiels de membrane des neurones de type I et II durent 10 s, alors que les potentiels d'action sodique et potassique durent 10 ms chacun. En effet, les dynamiques lentes dominent dans la dynamique du modèle, et il n'est pas nécessaire de modéliser les courants sodiques et potassiques rapides. Lagoueyte et al. [6] ont confirmé que, dans notre cas, la modélisation des potentiels d'action sodique et potassique n'était pas nécessaire et que les caractéristiques biologiquement observées étaient obtenues par simulation du modèle sans incorporer ces courants rapides. Dans notre modèle de neurones, les courants sodiques et potassiques rapides ne seront pas non plus modélisés.

# B Formalisme utilisé pour les neurones de type I, II et III

## B.1 Neurones de type I

Le potentiel membranaire des neurones de type I est déterminé, par calcul différentiel, selon l'expression :

$$C_m^I \frac{dV^I}{dt} = -I_{CaT}^I(t) - I_{AHP}^I(t) - I_L^I(t) - I_{Nm+}^I(t) - I_{Nm-}^I(t) - I_{Glu}^I(t) - I_{Exc}^I(t) \quad (6)$$

où

- $V^I(t)$ : le potentiel de membrane du neurone de type I ;
- $C_m^I$ : capacité spécifique de la cellule ( $1 \mu F$ ) ;
- $I(t)$ : intensité des courants inclus dans le modèle :

Dérive du système : courants intrinsèques

★  $I_{CaT}^I(t)$ : courant calcique à bas seuil

$$I_{CaT}^I(t) = g_{CaT}^I m_{CaT}^I(t)^3 h_{CaT}^I(t) (V^I - 12.5 \ln \frac{4}{[Ca^{2+}]_i^I(t)}) \quad (7)$$

$$\frac{dm_{CaT}^I}{dt} = \frac{m_{\infty CaT}^I(V^I) - m_{CaT}^I(t)}{\tau_{m_{CaT}^I}} \quad \text{où} \quad m_{\infty CaT}^I(V^I) = \frac{1}{1 + e^{-0.22(V^I + 46)}} \\ \tau_{m_{CaT}^I} = 400 \text{ ms}$$

$$\frac{dh_{CaT}^I}{dt} = \frac{h_{\infty CaT}^I(V^I) - h_{CaT}^I(t)}{\tau_{h_{CaT}^I}(V^I)} \quad \text{où} \quad h_{\infty CaT}^I(V^I) = \frac{1}{1 + e^{0.2(V^I + 55)}} \\ \tau_{h_{CaT}^I}(V^I) = \frac{6000 e^{0.1(V^I + 55)}}{1 + e^{0.2(V^I + 55)}} \text{ ms}$$

- ◇  $g_{CaT}^I = 2.5$  mS ;
- ◇  $[Ca^{2+}]_i^I(t)$  est donné, comme décrit au paragraphe (B.4), par :

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i^I}{dt} = -2.64 \cdot 10^{-3} I_{CaT}^I(t) - [Ca^{2+}]_i^I(t) \quad (8)$$

- ◇ le potentiel d'inversion du courant calcique à bas seuil est calculé à chaque itération à partir de l'équation de Nernst en utilisant  $[Ca^{2+}]_e^I = 4nm$ , cf. paragraphe (B.5) ;

- ★  $I_{AHP}^I(t)$ : courant potassique calcium-dépendant

$$I_{AHP}^I(t) = g_{AHP}^I m_{AHP}^I(t) (V^I(t) - E_K^I) \quad (9)$$

$$\frac{dm_{AHP}^I}{dt} = \frac{m_{\infty AHP}^I([Ca^{2+}]_i^I) - m_{AHP}^I(t)}{\tau_{m_{AHP}}^I([Ca^{2+}]_i^I)} \quad \text{où} \quad m_{\infty AHP}^I([Ca^{2+}]_i^I) = \frac{15 [Ca^{2+}]_i^I}{15 [Ca^{2+}]_i^I + 0.03}$$

$$\tau_{m_{AHP}}^I([Ca^{2+}]_i^I) = \frac{1}{15 [Ca^{2+}]_i^I + 0.03} \text{ ms}$$

- ◇  $g_{AHP}^I = 0.1$  mS
- ◇  $E_K^I = -88.93$  mV

- ★  $I_L^I(t) = I_{NaL}^I(t) + I_{NL}^I(t)$  : courant de fuite lié aux canaux sodiques et non spécifique

$$I_{NaL}^I(t) = g_{NaL}^I (V^I(t) - E_{NaL}^I) \quad g_{NaL}^I = 0.3 \text{ms}, E_{NaL}^I = 0 \text{mV}$$

$$I_{NL}^I(t) = g_{NL}^I (V^I(t) - E_{NL}^I) \quad g_{NL}^I = 0.3 \text{ms}, E_{NL}^I = -100 \text{mV}$$

$$I_L^I(t) = g_L^I (V^I(t) - E_L^I) \quad (10)$$

- ◇  $g_L^I = 0.6$  ms
- ◇  $E_L^I = -50$  mV

#### Commande du système : courants synaptiques

- ★  $I_{Nm+}^I(t)$  : courant synaptique résultant de la neuromodulation excitatrice en provenance du neurone de type I

$$I_{Nm+}^I(t) = g_{Nm+}^I \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,I}} f(t, t_s, \tau_{m_{Nm+}}, \tau_{d_{Nm+}}) \right) (V^I(t) - E_{Nm+}^I) \quad (11)$$

- ◇  $g_{Nm+}^I$  : conductance maximale du courant synaptique résultant de la neuromodulation excitatrice en provenance du neurone de type I (1 mS) ;
- ◇  $t_s^{I,I}$  est défini dans le paragraphe (C.1) ;
- ◇  $f(t, t_s, \tau_m, \tau_d)$  : fonction alpha modifiée, cf. paragraphe (C.2) ;
- ◇  $\gamma(S)$  : fonction gamma de S, cf. paragraphe (C.3) ;
- ◇  $\tau_{m_{Nm+}}$  et  $\tau_{d_{Nm+}}$  : temps de montée et de descente de l'EPSP, cf. paragraphe (C.4) ;
- ◇  $E_{Nm+}^I$  : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV) ;

- ★  $I_{Nm-}^I(t)$ : courant synaptique résultant de la neuromodulation inhibitrice en provenance du neurone de type I

$$I_{Nm-}^I(t) = g_{Nm-}^I \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,I}} f(t, t_s, \tau_{m_{Nm-}}, \tau_{d_{Nm-}}) \right) (V^I(t) - E_{Nm-}) \quad (12)$$

- ◇  $g_{Nm-}^I$ : conductance maximale du courant synaptique résultant de la neuromodulation inhibitrice en provenance du neurone de type I (0.08 mS);
  - ◇  $\tau_{m_{Nm-}}$  et  $\tau_{d_{Nm-}}$ : temps de montée et de descente de l'IPSP, cf. paragraphe (C.4);
  - ◇  $E_{Nm-}$ : potentiel d'inversion du courant synaptique (-90 mV);
- ★  $I_{Glu}^I(t)$ : courant synaptique résultant de la fixation de Glutamate en provenance du neurone de type I

$$I_{Glu}^I(t) = g_{Glu}^I \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,I}} f(t, t_s, \tau_{m_{Glu}}, \tau_{d_{Glu}}) \right) (V^I(t) - E_{Glu}) \quad (13)$$

- ◇  $g_{Glu}^I$ : conductance maximale du courant synaptique résultant de la fixation du Glutamate en provenance du neurone de type I (1 mS);
  - ◇  $\tau_{m_{Glu}}$ : temps de montée de l'EPSP (500 ms);
  - ◇  $\tau_{d_{Glu}}$ : temps de descente de l'EPSP (500 ms);
  - ◇  $E_{Glu}$ : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV);
- ★  $I_{CExc}^I(t)$ : courant synaptique résultant de la fixation du neurotransmetteur exciteur en provenance du neurone de type III

$$I_{CExc}^I(t) = g_{CExc}^I \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{III,I}} f(t, t_s, \tau_{m_{CExc}}, \tau_{d_{CExc}}) \right) (V^I(t) - E_{CExc}) \quad (14)$$

- ◇  $g_{CExc}^I$ : conductance maximale du courant synaptique résultant de la fixation du neurotransmetteur exciteur en provenance du neurone de type III (0.5 mS);
- ◇  $\tau_{m_{CExc}}$ : temps de montée de l'EPSP (500 ms);
- ◇  $\tau_{d_{CExc}}$ : temps de descente de l'EPSP (500 ms);
- ◇  $t_s^{III,I}$  est défini dans le paragraphe (C.1);
- ◇  $E_{CExc}$ : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV).

L'évolution temporelle du potentiel membranaire, des courants intrinsèques et de la concentration intracellulaire en calcium du neurone de type I isolé, en préservant sa boucle de neuromodulation et d'excitation glu-ergique est montrée sur la fig. (33). Il est possible que cette boucle soit purement intracellulaire. Grâce à la boucle de neuromodulation, le neurone de type I préserve, même isolé, une activité physiologique. On peut remarquer que la combinaison "neurone autorythmique" et neuromodulation donne lieu à un pacemaker de basse fréquence (1/LF).

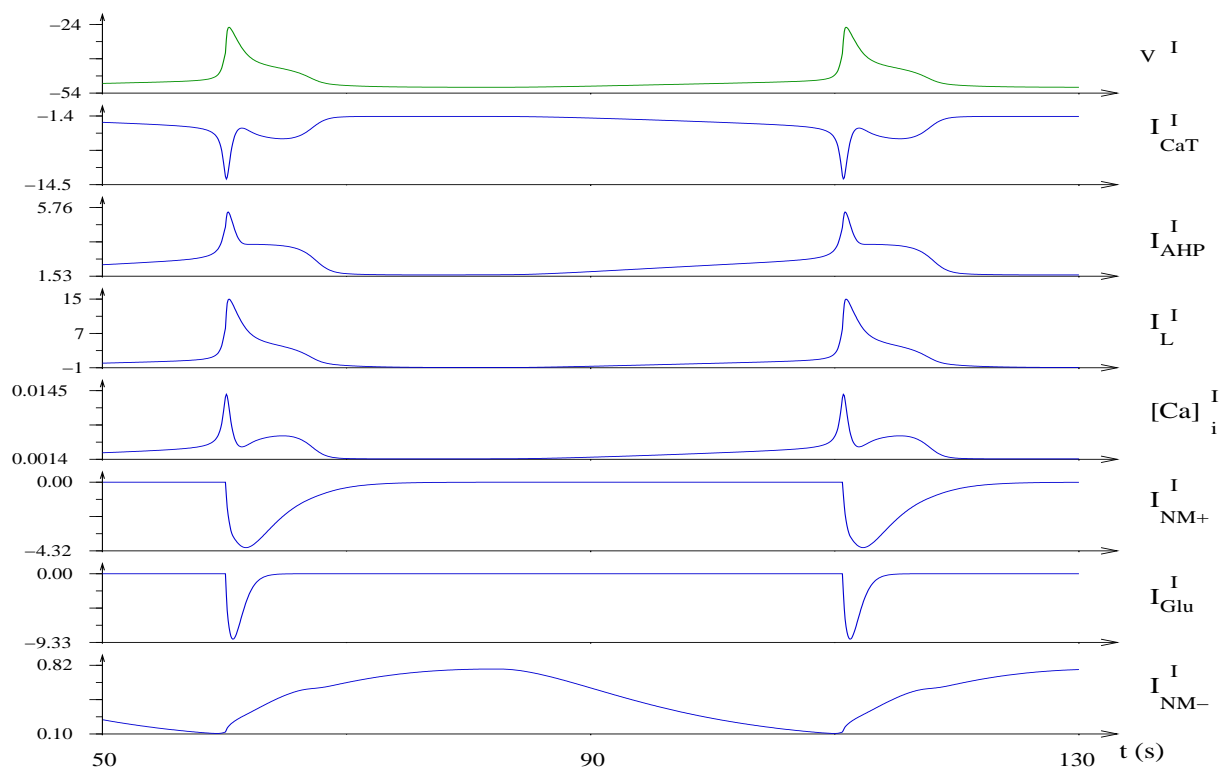


FIG. 33: Potentiel membranaire ( $V^I(t)$ , [mV]), courants intrinsèques ( $I_{CaT}^I(t)$ ,  $I_{AHP}^I(t)$  et  $I_L^I(t)$ , [nA]) et concentration intracellulaire en calcium ( $[Ca^{2+}]_i^I(t)$ , [nM]) du neurone de type I isolé, en préservant sa boucle de neuromodulation et glu-ergique ( $I_{Nm+}^I(t)$ ,  $I_{Glu}^I(t)$  et  $I_{Nm-}^I(t)$ , [nA]) qui peut être purement intracellulaire. Grâce à la boucle de neuromodulation, le neurone de type I préserve, même isolé, une activité physiologique. On peut remarquer que la combinaison “neurone autorythmique” et neuromodulation donne lieu à un pacemaker de basse fréquence.



## B.2 Neurones de type II

Le potentiel membranaire des neurones de type II est déterminé, par calcul différentiel, selon l'expression :

$$C_m^{II} \frac{dV^{II}}{dt} = -I_{CaT}^{II}(t) - I_{AHP}^{II}(t) - I_L^{II}(t) - I_{Nm+}^{II}(t) - I_{Nm-}^{II}(t) - I_{Glu}^{II}(t) - I_{Exc}^{II}(t) \quad (15)$$

où

- $V^{II}(t)$ : le potentiel de membrane du neurone de type II;
- $C_m^{II}$ : capacité spécifique de la cellule ( $1 \mu F$ );
- $I(t)$ : intensité des courants inclus dans le modèle :

Dérive du système : courants intrinsèques

- ★  $I_{CaT}^{II}(t)$ : courant calcique à bas seuil

$$I_{CaT}^{II}(t) = g_{CaT}^{II} m_{CaT}^{II}(t)^3 h_{CaT}^{II}(t) (V^{II} - 12.5 \ln \frac{4}{[Ca^{2+}]_i^{II}}) \quad (16)$$

$$\frac{dm_{CaT}^{II}}{dt} = \frac{m_{\infty CaT}^{II}(V^{II}) - m_{CaT}^{II}(t)}{\tau_{m_{CaT}^{II}}} \quad \text{où} \quad m_{\infty CaT}^{II}(V^{II}) = \frac{1}{1 + e^{-0.22(V^{II}+46)}} \\ \tau_{m_{CaT}^{II}} = 400 \text{ ms}$$

$$\frac{dh_{CaT}^{II}}{dt} = \frac{h_{\infty CaT}^{II}(V^{II}) - h_{CaT}^{II}(t)}{\tau_{h_{CaT}^{II}}(V^{II})} \quad \text{où} \quad h_{\infty CaT}^{II}(V^{II}) = \frac{1}{1 + e^{0.2(V^{II}+55)}} \\ \tau_{h_{CaT}^{II}}(V^{II}) = \frac{6000 e^{0.1(V^{II}+55)}}{1 + e^{0.2(V^{II}+55)}} \text{ ms}$$

- ◇  $g_{CaT}^{II} = 2.5 \text{ mS}$ ;
- ◇  $[Ca^{2+}]_i^{II}(t)$  est donné, comme décrit au paragraphe (B.4), par :

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i^{II}}{dt} = -2.64 \cdot 10^{-3} I_{CaT}^{II}(t) - [Ca^{2+}]_i^{II}(t) \quad (17)$$

- ◇ le potentiel d'inversion du courant calcique à bas seuil est calculé à chaque itération à partir de l'équation de Nernst en utilisant  $[Ca^{2+}]_e^{II} = 4nm$ , cf. paragraphe (B.5);

- ★  $I_{AHP}^{II}(t)$ : courant potassique calcium-dépendant

$$I_{AHP}^{II}(t) = g_{AHP}^{II} m_{AHP}^{II}(t) (V^{II}(t) - E_K^{II}) \quad (18)$$

$$\frac{dm_{AHP}^{II}}{dt} = \frac{m_{\infty AHP}^{II}([Ca^{2+}]_i^{II}) - m_{AHP}^{II}(t)}{\tau_{m_{AHP}^{II}}([Ca^{2+}]_i^{II})} \quad \text{où} \quad m_{\infty AHP}^{II}([Ca^{2+}]_i^{II}) = \frac{15 [Ca^{2+}]_i^{II}}{15 [Ca^{2+}]_i^{II} + 0.03} \\ \tau_{m_{AHP}^{II}}([Ca^{2+}]_i^{II}) = \frac{1}{15 [Ca^{2+}]_i^{II} + 0.03}$$

- ◇  $g_{AHP}^{II} = 0.1 \text{ mS}$

$$\diamond E_K^{II} = -88.93 \text{ mV}$$

★  $I_L^{II}(t) = I_{NaL}^{II}(t) + I_{NL}^{II}(t)$ : courant de fuite lié aux canaux sodiques et non spécifique

$$I_{NaL}^{II}(t) = g_{NaL}^{II} (V^{II}(t) - E_{NaL}^{II}) \quad g_{NaL}^{II} = 0.3 \text{ ms}, E_{NaL}^{II} = 0 \text{ mV}$$

$$I_{NL}^{II}(t) = g_{NL}^{II} (V^{II}(t) - E_{NL}^{II}) \quad g_{NL}^{II} = 0.3 \text{ ms}, E_{NL}^{II} = -100 \text{ mV}$$

$$I_L^{II}(t) = g_L^{II} (V^{II}(t) - E_L^{II}) \quad (19)$$

$$\diamond g_L^{II} = 0.6 \text{ ms}$$

$$\diamond E_L^{II} = -50 \text{ mV}$$

Commande du système: courants synaptiques

★  $I_{Nm+}^{II}(t)$ : courant synaptique résultant de la neuromodulation excitatrice en provenance du neurone de type I

$$I_{Nm+}^{II}(t) = g_{Nm+}^{II} \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,II}} f(t, t_s, \tau_{m_{Nm+}}, \tau_{d_{Nm+}}) \right) (V^{II}(t) - E_{Nm+}) \quad (20)$$

◇  $g_{Nm+}^{II}$ : conductance maximale du courant synaptique résultant de la neuromodulation excitatrice en provenance du neurone de type I (1 mS);

◇  $t_s^{I,II}$  est défini dans le paragraphe (C.1);

◇  $f(t, t_s, \tau_{m_{Nm+}}, \tau_{d_{Nm+}})$ : fonction alpha modifiée, cf. paragraphe (C.2);

◇  $\gamma(S)$ : fonction gamma de S, cf. paragraphe (C.3);

◇  $\tau_{m_{Nm+}}$  et  $\tau_{d_{Nm+}}$ : temps de montée et de descente de l'EPSP, cf. paragraphe (C.4);

◇  $E_{Nm+}$ : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV);

★  $I_{Nm-}^{II}(t)$ : courant synaptique résultant de la neuromodulation inhibitrice en provenance du neurone de type I

$$I_{Nm-}^{II}(t) = g_{Nm-}^{II} \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,II}} f(t, t_s, \tau_{m_{Nm-}}, \tau_{d_{Nm-}}) \right) (V^{II}(t) - E_{Nm-}) \quad (21)$$

◇  $g_{Nm-}^{II}$ : conductance maximale du courant synaptique résultant de la neuromodulation inhibitrice en provenance du neurone de type I (0.08 mS);

◇  $\tau_{m_{Nm-}}$  et  $\tau_{d_{Nm-}}$ : temps de montée et de descente de l'IPSP, cf. paragraphe (C.4);

◇  $E_{Nm-}$ : potentiel d'inversion du courant synaptique (-90 mV);

★  $I_{Glu}^{II}(t)$ : courant synaptique résultant de la fixation de Glutamate en provenance du neurone de type I

$$I_{Glu}^{II}(t) = g_{Glu}^{II} \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,II}} f(t, t_s, \tau_{m_{Glu}}, \tau_{d_{Glu}}) \right) (V^{II}(t) - E_{Glu}) \quad (22)$$

◇  $g_{Glu}^{II}$ : conductance maximale du courant synaptique résultant de la fixation du Glutamate en provenance du neurone de type I (1 mS);

- ◇  $\tau_{m_{Glu}}$  : temps de montée de l'EPSP (500 ms) ;
  - ◇  $\tau_{d_{Glu}}$  : temps de descente de l'EPSP (500 ms) ;
  - ◇  $E_{Glu}$  : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV) ;
- ★  $I_{CExc}^{II}(t)$  : courant synaptique résultant de la fixation du neurotransmetteur exciteur en provenance du neurone de type III

$$I_{CExc}^{II}(t) = g_{CExc}^{II} \gamma \left( \sum_{t_s^{III,II}} f(t, t_s, \tau_{m_{CExc}}, \tau_{d_{CExc}}) \right) (V^{II}(t) - E_{CExc}) \quad (23)$$

- ◇  $g_{CExc}^{II}$  : conductance maximale du courant synaptique résultant de la fixation du neurotransmetteur exciteur en provenance du neurone de type III (0.5 mS) ;
- ◇  $\tau_{m_{CExc}}$  : temps de montée de l'EPSP (500 ms) ;
- ◇  $\tau_{d_{CExc}}$  : temps de descente de l'EPSP (500 ms) ;
- ◇  $t_s^{III,II}$  est défini dans le paragraphe (C.1) ;
- ◇  $E_{CExc}$  : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV).

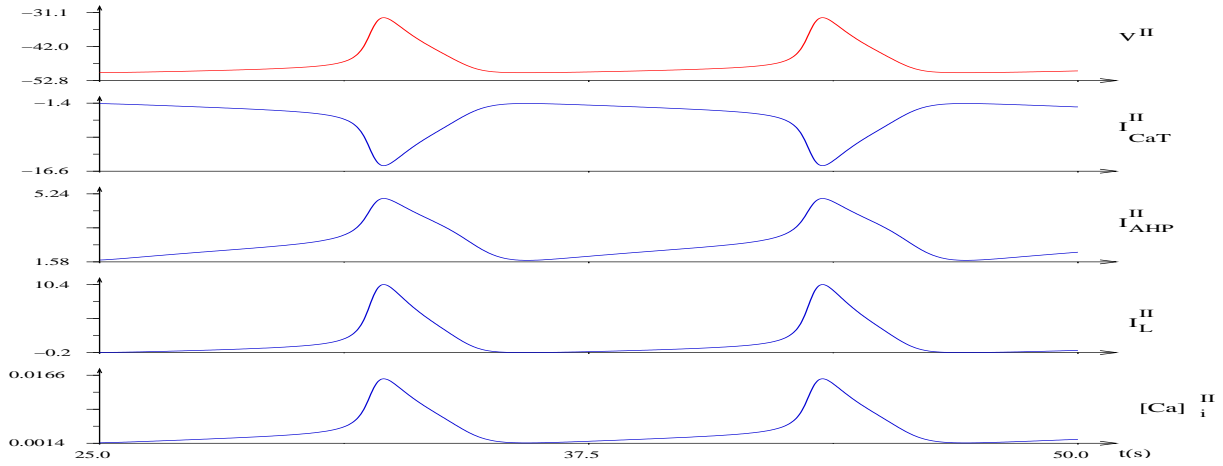


FIG. 34: Potentiel membranaire ( $V^{II}(t)$ , [mV]), courants intrinsèques ( $I_{CaT}^{II}(t)$ ,  $I_{AHP}^{II}(t)$  et  $I_L^{II}(t)$ , [nA]), et concentration intracellulaire en calcium ( $[Ca^{2+}]_i^{II}(t)$ , [nM]) du neurone de type II isolé. Le neurone de type II, une fois isolé, montre son activité autorythmique.

L'évolution temporelle du potentiel membranaire, des courants intrinsèques et de la concentration intracellulaire en calcium du neurone de type II isolé est montrée sur la fig. (34). Le courant calcique à bas seuil rend le neurone de type II, une fois isolé, autorythmique. Il est très important de remarquer que ce neurone est autorythmique mais pas pacemaker dans le sens strict du terme anglais, car il n'impose pas son rythme au réseau, mais permet le démarrage de l'activité.

### B.3 Neurones de type III

Le potentiel membranaire des neurones de type III est déterminé, par calcul différentiel, selon l'expression :

$$C_m^{III} \frac{dV^{III}}{dt} = -I_{CaT}^{III}(t) - I_{NL}^{III}(t) - I_{Nm+}^{III}(t) - I_{Nm-}^{III}(t) - I_{Glu}^{III}(t) - I_{Gaba}^{III}(t) \quad (24)$$

où

- $V^{III}(t)$ : le potentiel de membrane du neurone de type III;
- $C_m^{III}$ : capacité spécifique de la cellule, ( $1\mu F$ );
- $I(t)$ : intensité des courants inclus dans le modèle :

Dérive du système : courants intrinsèques

- ★  $I_{CaT}^{III}$ : courant calcique à bas seuil, responsable du rebond post-inhibiteur

$$I_{CaT}^{III}(t) = g_{CaT}^{III} m_{CaT}^{III}(t)^3 h_{CaT}^{III}(t) (V^{III}(t) - E_{CaT}^{III}) \quad (25)$$

$$\frac{dm_{CaT}^{III}}{dt} = \frac{m_{\infty CaT}^{III}(V^{III}) - m_{CaT}^{III}(t)}{\tau_{m_{CaT}^{III}}} \quad \text{où} \quad m_{\infty CaT}^{III}(V^{III}) = \frac{1}{1 + e^{-0.1(V^{III} - V^{m\infty CaT})}}$$

$$V^{m\infty CaT} = -45 \text{ mV}$$

$$\tau_{m_{CaT}^{III}} = 500 \text{ ms}$$

$$\frac{dh_{CaT}^{III}}{dt} = \frac{h_{\infty CaT}^{III}(V^{III}) - h_{CaT}^{III}(t)}{\tau_{h_{CaT}^{III}}} \quad \text{où} \quad h_{\infty CaT}^{III}(V^{III}) = \frac{1}{1 + e^{0.2(V^{III} - V^{h\infty CaT})}}$$

$$V^{h\infty CaT} = -70 \text{ mV}$$

$$\tau_{h_{CaT}^{III}} = 1000 \text{ ms}$$

- ◇  $g_{CaT}^{III} = 4 \text{ mS}$
- ◇  $E_{CaT}^{III} = 124 \text{ mV}$

- ★  $I_{NL}^{III}(t)$ : courant de fuite non spécifique

$$I_{NL}^{III}(t) = g_{NL}^{III} (V^{III}(t) - E_{NL}^{III}) \quad (26)$$

- ◇  $g_{NL}^{III} = 0.3 \text{ mS}$
- ◇  $E_{NL}^{III} = -50 \text{ mV}$

Commande du système : courants synaptiques

- ★  $I_{Nm+}^{III}(t)$ : courant synaptique résultant de la neuromodulation excitatrice issu du neurone de type I

$$I_{Nm+}^{III}(t) = g_{Nm+}^{III} \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,III}} f(t, t_s, \tau_{m_{Nm+}}, \tau_{d_{Nm+}}) \right) (V^{III}(t) - E_{Nm+}) \quad (27)$$

- ◇  $g_{Nm+}^{III}$  : conductance maximale du courant synaptique résultant de la neuromodulation excitatrice en provenance du neurone de type I (0.1 mS) ;
- ◇  $t_s^{I,III}$  est défini dans le paragraphe (C.1) ;
- ◇  $f(t, t_s, \tau_m, \tau_d)$  : fonction alpha modifiée, cf. paragraphe (C.2) ;
- ◇  $\gamma(S)$  : fonction gamma de S, cf. paragraphe (C.3) ;
- ◇  $\tau_{m_{Nm+}}$  et  $\tau_{d_{Nm+}}$  : temps de montée et de descente de l'EPSP, cf. paragraphe (C.4)
- ◇  $E_{Nm+}$  : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV) ;
- ★  $I_{Nm-}^{III}(t)$  : courant synaptique résultant de la neuromodulation inhibitrice issu du neurone de type I ;

$$I_{Nm-}^{III}(t) = g_{Nm-}^{III} \gamma \left( \sum_{t_s \in t_s^{I,III}} f(t, t_s, \tau_{m_{Nm-}}, \tau_{d_{Nm-}}) \right) (V^{III}(t) - E_{Nm-}) \quad (28)$$

- ◇  $g_{Nm-}^{III}$  : conductance maximale du courant synaptique résultant de la neuromodulation inhibitrice en provenance du neurone de type I (0.01 mS) ;
- ◇  $\tau_{m_{Nm-}}$  et  $\tau_{d_{Nm-}}$  : temps de montée et de descente de l'IPSP, cf. paragraphe (C.4) ;
- ◇  $E_{Nm-}$  : potentiel d'inversion du courant synaptique (-90 mV) ;
- ★  $I_{Glu}^{III}(t)$  : courant synaptique résultant de la fixation de Glutamate issu du neurone de type I ;

$$I_{Glu}^{III}(t) = g_{Glu}^{III} \gamma \left( \sum_{t_s^{I,III}} f(t, t_s, \tau_{m_{Glu}}, \tau_{d_{Glu}}) \right) (V^{III}(t) - E_{Glu}) \quad (29)$$

- ◇  $g_{Glu}^{III}$  : conductance maximale du courant synaptique résultant de la fixation du Glutamate en provenance du neurone de type I (0.5 mS) ;
- ◇  $\tau_{m_{Glu}}$  : temps de montée de l'EPSP (500 ms) ;
- ◇  $\tau_{d_{Glu}}$  : temps de descente de l'EPSP (500 ms) ;
- ◇  $E_{Glu}$  : potentiel d'inversion du courant synaptique (0 mV) ;
- ★  $I_{Gaba}^{III}(t)$  : courant synaptique résultant de la fixation de GABA issu du neurone de type II ;

$$I_{Gaba}^{III} = g_{Gaba}^{III} \gamma \left( \sum_{t_s^{II,III}} f(t, t_s^{II}, \tau_{m_{Gaba}}, \tau_{d_{Gaba}}) \right) (V^{III} - E_{Gaba}) \quad (30)$$

- ◇  $\tau_{m_{Gaba}}$  : temps de montée de l'IPSP (200 ms) ;
- ◇  $\tau_{d_{Gaba}}$  : temps de descente de l'IPSP (1000 ms) ;
- ◇  $g_{Gaba}^{III}$  : conductance maximale, cf. paragraphe (C.4) ;
- ◇  $t_s^{II,III}$  est défini dans le paragraphe (C.1) ;
- ◇  $E_{Gaba}$  : potentiel d'inversion (-90 mV) ;

### B.3.1 Potentiel membranaire d'équilibre des neurones de type III

Il est évident que les variables d'état  $m_{CaT}^{III}(t)$  et  $h_{CaT}^{III}(t)$ , pour les neurones de type III comme pour les neurones de type I et II, varient dans l'intervalle  $[0, 1]^2 \subset \mathfrak{R}^2$ . En effet, les valeurs d'équilibre

$m_{\infty C_aT}^{III}(V^{III})$  et  $h_{\infty C_aT}^{III}(V^{III})$  appartiennent à l'intervalle  $[0,1]$  pour tout  $V^{III}$  et,  $m_{C_aT}^{III}$  et  $h_{C_aT}^{III}$  qui représentent des probabilités, ont des conditions initiales qui appartiennent aussi à l'intervalle  $[0,1]$ .

On va montrer que les neurones de type III isolés (courants synaptiques nuls) ont un potentiel membranaire constant  $\bar{V}^{III}$  car le système dynamique est globalement asymptotiquement stable avec comme unique point d'équilibre  $(\bar{V}^{III}, \bar{m}^{III}, \bar{h}^{III})$  donné par l'égalité :

$$\begin{cases} I_{C_aT}^{III}(\bar{V}^{III}) + I_{NL}^{III}(\bar{V}^{III}) = g_{C_aT}^{III} m_{\infty C_aT}^{III}{}^3(\bar{V}^{III}) h_{\infty C_aT}^{III}(\bar{V}^{III})(\bar{V}^{III} - E_{C_aT}^{III}) + g_{NL}^{III}(\bar{V}^{III} - E_{NL}^{III}) = 0 \\ \bar{m}^{III} = m_{\infty C_aT}^{III}(\bar{V}^{III}) \\ \bar{h}^{III} = h_{\infty C_aT}^{III}(\bar{V}^{III}) \end{cases}$$

Avec les valeurs des paramètres le point d'équilibre a pour valeur :

$$(\bar{V}^{III}, \bar{m}^{III}, \bar{h}^{III}) = (-48 \text{ mV}, 0.43, 0.01)$$

On peut montrer que, par construction, ce point d'équilibre est unique. En effet, étant données les propriétés des courants intrinsèques :

$$\begin{cases} V^{h_{\infty C_aT}} < E_{NL}^{III} < V^{m_{\infty C_aT}} < E_{C_aT}^{III} \\ m_{\infty C_aT}^{III}(V) \text{ monotone strictement croissante,} & \lim_{V \rightarrow -\infty} m_{\infty C_aT}^{III}(V) = 0, & \lim_{V \rightarrow +\infty} m_{\infty C_aT}^{III}(V) = 1 \\ h_{\infty C_aT}^{III}(V) \text{ monotone strictement décroissante,} & \lim_{V \rightarrow -\infty} h_{\infty C_aT}^{III}(V) = 1, & \lim_{V \rightarrow +\infty} h_{\infty C_aT}^{III}(V) = 0 \end{cases}$$

alors l'application

$$V \xrightarrow{\mathcal{D}} \frac{g_{C_aT}^{III} m_{\infty C_aT}^{III}{}^3(V) h_{\infty C_aT}^{III}(V) E_{C_aT}^{III} + g_{NL}^{III} E_{NL}^{III}}{g_{C_aT}^{III} m_{\infty C_aT}^{III}{}^3(V) h_{\infty C_aT}^{III}(V) + g_{NL}^{III}}$$

est une application continue de  $\mathfrak{R}$  vers le compact  $[E_{NL}^{III}, \underline{V}]$ , où la valeur maximale  $\underline{V}$  est dans l'intervalle  $[E_{NL}^{III}, E_{C_aT}^{III}]$  et  $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \mathcal{D}(V) = E_{NL}^{III}$  et  $d\mathcal{D}(V)/dV$  change de signe une et une seule fois, cf. fig. (35). D'après toutes ces considérations on peut affirmer que l'application  $\mathcal{D}(V)$  a un unique point fixe qui correspond au potentiel membranaire d'équilibre  $\bar{V}^{III}$  du neurone de type III isolé.

Les trois variables d'état ( $V^{III}$ ,  $m_{C_aT}^{III}$  et  $h_{C_aT}^{III}$ ) ont des dynamiques très différentes : d'un côté il y a une dynamique très rapide du potentiel membranaire  $V^{III}$  à cause du courant de fuite non spécifique ; d'un autre côté, il y a une dynamique très lente pour  $m_{C_aT}^{III}$  et  $h_{C_aT}^{III}$  car les valeurs de  $\tau_{m_{C_aT}}^{III}$  et  $\tau_{h_{C_aT}}^{III}$  sont très grandes. En conséquence, le potentiel membranaire  $V^{III}$  sera infiniment rapide et  $m_{C_aT}^{III}$  et  $h_{C_aT}^{III}$  infiniment lents. Dans ce cas, on est capable de démontrer assez facilement que le système  $(V^{III}, m_{C_aT}^{III}, h_{C_aT}^{III})$  est globalement asymptotiquement stable. En effet,  $V^{III}$  étant infiniment rapide, il est rapidement proche de la valeur :

$$\bar{V}^{III}(m, h) = \frac{g_{C_aT}^{III} m^3 h E_{C_aT}^{III} + g_{NL}^{III} E_{NL}^{III}}{g_{C_aT}^{III} m^3 h + g_{NL}^{III}}$$

et les équations du neurone de type III isolé se réduisent à :

$$\begin{cases} \dot{m}_{C_aT}^{III} = \frac{m_{\infty C_aT}^{III}(\bar{V}^{III}(m_{C_aT}^{III}, h_{C_aT}^{III})) - m_{C_aT}^{III}}{\tau_{m_{C_aT}}^{III}} \\ \dot{h}_{C_aT}^{III} = \frac{h_{\infty C_aT}^{III}(\bar{V}^{III}(m_{C_aT}^{III}, h_{C_aT}^{III})) - h_{C_aT}^{III}}{\tau_{h_{C_aT}}^{III}} \end{cases} \quad (31)$$

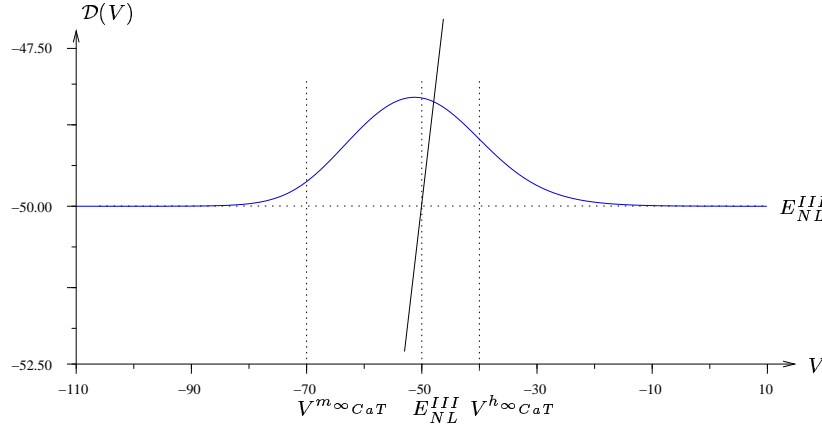


FIG. 35: Application  $V \rightarrow \mathcal{D}(V)$ . Cette application a un et un seul point fixe qui correspond au potentiel membranaire d'équilibre du neurone de type III isolé.

L'application

$$(m, h) \xrightarrow{\mathcal{G}} h_{\infty_{CaT}}^{III}(\tilde{V}^{III}(m, h))$$

est continue et monotone strictement décroissante en chaque variable  $m$  et  $h$ , cf. fig. (36). De plus, pour tout  $\underline{m}$ , l'application  $\mathcal{G}(\underline{m}, h)$  est une application continue et strictement monotone décroissante de  $[0, 1]$  dans lui-même. Il existe donc un point fixe  $h_{pf}$  unique de cette application qui est fonction de  $\underline{m}$ . La valeur du point fixe est supérieurement bornée car pour  $\underline{m} = 0$  on a  $\tilde{V}^{III}(0, h) = E_{NL}^{III}$  et donc

$$h_{pf}(\underline{m}) \leq \frac{1}{1 + e^{0.2(E_{NL}^{III} - V^{h\infty_{CaT}})}} \quad \forall \underline{m}$$

et puisque  $E_{NL}^{III} > V^{h\infty_{CaT}}$  on a  $h_{pf} < 0.5$ . En fait, avec les valeurs numériques données on a  $h_{pf} \ll 0.5$ .

L'application

$$(m, h) \xrightarrow{\mathcal{F}} m_{\infty_{CaT}}^{III}(\tilde{V}^{III}(m, h))$$

est continue et monotone strictement croissante en chaque variable  $m$  et  $h$ , cf. fig. (36). Ainsi, pour tout  $\underline{h}$ , l'application  $\mathcal{F}(m, \underline{h})$  est une application continue et monotone strictement croissante de  $[0, 1]$  dans lui-même. Il existe donc au moins un point fixe de cette application, c'est-à-dire pour tout  $\underline{h}$  existe au moins un point  $m_{pf}$  qui satisfait  $m_{pf} = m_{\infty_{CaT}}^{III}(\tilde{V}^{III}(m_{pf}, \underline{h}))$ . L'unicité du point fixe n'est garantie que pour des petites valeurs de  $\underline{h}$ . En fait pour  $\underline{h} = 0$  l'application  $\mathcal{F}$  a un seul point fixe puisque  $m_{\infty_{CaT}}^{III}(\tilde{V}^{III}(m, 0)) = m_{\infty_{CaT}}^{III}(E_{NL}^{III})$ . Finalement, pour de petites valeurs de  $\underline{h}$ , le point fixe  $m_{pf}$  est une fonction monotone croissante de  $\underline{h}$ .

Enfin, l'application :

$$(m, h) \xrightarrow{\mathcal{H}} (\mathcal{F}(m, h), \mathcal{G}(m, h))$$

est une application continue de l'ensemble compact et convexe d'intérieur non vide  $[0, 1]^2$  dans lui-même. D'après le théorème de Brouwer [5], il existe au moins un point fixe de cette application et les valeurs numériques utilisées assurent son unicité. Il existe ainsi un couple unique  $(\bar{m}_{pf}, \bar{h}_{pf})$  tel que :

$$\bar{m}_{pf} = m_{\infty_{CaT}}^{III}(\tilde{V}^{III}(\bar{m}_{pf}, \bar{h}_{pf}))$$

$$\bar{h}_{pf} = h_{\infty_{CaT}}^{III}(\tilde{V}^{III}(\bar{m}_{pf}, \bar{h}_{pf}))$$

d'où on déduit que  $\tilde{V}^{III}(\bar{m}_{pf}, \bar{h}_{pf}) = \bar{V}^{III}$  d'après l'unicité de  $\bar{V}^{III}$  et par conséquent  $\bar{m}_{pf} = \bar{m}^{III}$  et  $\bar{h}_{pf} = \bar{h}^{III}$ .

### B.3.2 Stabilité asymptotique globale du potentiel membranaire des neurones de type III

On construit maintenant une fonction de Lyapunov pour montrer la stabilité asymptotique globale du système (31) au point d'équilibre  $(\bar{V}^{III}, \bar{m}^{III}, \bar{h}^{III})$ .

Pour la composante  $h_{CaT}^{III}(t)$  on a :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} (h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III})^2 &= (h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III}) \frac{h_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - h_{CaT}^{III}}{\tau_{h_{CaT}}^{III}} \\ &= -\frac{1}{\tau_{h_{CaT}}^{III}} (h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III})^2 + \frac{h_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - \bar{h}^{III}}{\tau_{h_{CaT}}^{III}} (h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III}) \\ &= -\frac{1}{\tau_{h_{CaT}}^{III}} (h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III})^2 \left( 1 - \frac{h_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - \bar{h}^{III}}{h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III}} \right) \end{aligned}$$

de même pour la composante  $m_{CaT}^{III}(t)$  :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (m_{CaT}^{III} - \bar{m}^{III})^2 = -\frac{1}{\tau_{m_{CaT}}^{III}} (m_{CaT}^{III} - \bar{m}^{III})^2 \left( 1 - \frac{m_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - \bar{m}^{III}}{m_{CaT}^{III} - \bar{m}^{III}} \right)$$

On peut considérer quatre zones dans l'espace des phases,  $(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III}) \in [0, 1]^2$  :

- $h_{CaT}^{III} \leq \bar{h}^{III}$  et  $m_{CaT}^{III} \leq \bar{m}^{III}$  (cf. fig. (36) avec  $h_{CaT}^{III} = \bar{h}$  et  $m_{CaT}^{III} = \bar{m}$ ) :
  - $\Rightarrow h_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) > \bar{h}^{III}$
  - $\Rightarrow \frac{h_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - \bar{h}^{III}}{h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III}} < 0 \quad \Rightarrow \quad \frac{1}{2} \frac{d}{dt} (h_{CaT}^{III} - \bar{h}^{III})^2 < 0 \quad \Rightarrow \quad h_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{h}^{III}$
  - $\Rightarrow \exists m^* : m_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m^*, h_{CaT}^{III})) = m^* :$

$m^* < \bar{m}^{III}$  car  $m_{pf}$  est une fonction monotone croissante en  $h$

$$\begin{aligned} \forall m_{CaT}^{III} : m_{CaT}^{III} < m^* &\Rightarrow m_{CaT}^{III} - m^* < 0 \\ &\Rightarrow m_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - m_{CaT}^{III} > 0 \\ &\Rightarrow \frac{1}{2} d(m_{CaT}^{III} - m^*)^2 < 0 \\ &\Rightarrow m_{CaT}^{III} \rightarrow m^* \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \forall m_{CaT}^{III} : m^* < m_{CaT}^{III} < \bar{m} &\Rightarrow m_{CaT}^{III} - m^* > 0 \\ &\Rightarrow m_{\infty CaT}^{III} (\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - m_{CaT}^{III} < 0 \\ &\Rightarrow \frac{1}{2} d(m_{CaT}^{III} - m^*)^2 < 0 \\ &\Rightarrow m_{CaT}^{III} \rightarrow m^* \end{aligned}$$

et pour  $h_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{h}^{III}$  on a  $m^* \rightarrow \bar{m}^{III}$  par continuité. Ainsi  $m_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{m}^{III}$  en restant dans la même zone de l'espace des phases. L'existence de  $m^*$  est garantie par les propriétés de l'application  $\mathcal{F}$  décrites précédemment.



- $h_{CaT}^{III} > \bar{h}^{III}$  et  $m_{CaT}^{III} \geq \bar{m}^{III}$  (cf. fig. (36) avec  $h_{CaT}^{III} = \bar{h}$  et  $m_{CaT}^{III} = \bar{m}$ ) : on peut faire le même raisonnement que précédemment

$$\begin{aligned} h_{CaT}^{III} &\rightarrow \bar{h}^{III} \\ \exists \underline{m} : m_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}^{III}(\underline{m}, h_{CaT}^{III})) &= \underline{m} \Rightarrow m_{CaT}^{III} \rightarrow \underline{m} > \bar{m}^{III} \end{aligned}$$

et pour  $h_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{h}^{III}$  on a  $\underline{m} \rightarrow \bar{m}^{III}$  et donc aussi  $m_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{m}^{III}$ .

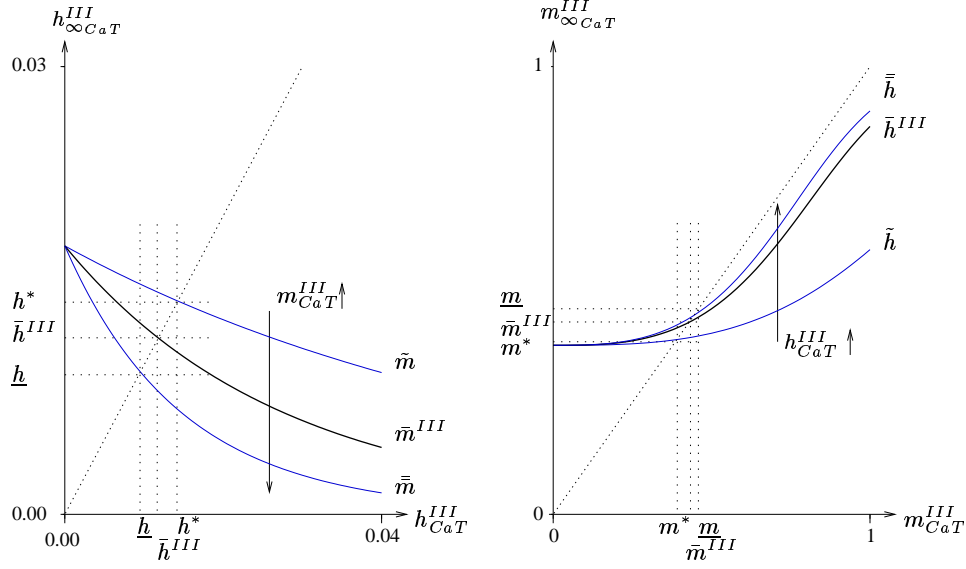


FIG. 36: Applications  $(m, h) \rightarrow m_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}^{III}(m, h))$  et  $(m, h) \rightarrow h_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}^{III}(m, h))$ .

- $h_{CaT}^{III} \leq \bar{h}^{III}$  et  $m_{CaT}^{III} \geq \bar{m}^{III}$ , (cf. fig. (36) avec  $h_{CaT}^{III} = \tilde{h}$  et  $m_{CaT}^{III} = \bar{m}$ ) :

$$\exists! \underline{h} : h_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}(m_{CaT}^{III}, \underline{h})) = \underline{h}$$

$$\begin{aligned} \forall h_{CaT}^{III} : h_{CaT}^{III} < \underline{h} &\Rightarrow h_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - \underline{h} > 0 \\ &\Rightarrow \frac{1}{2}d(h_{CaT}^{III} - \underline{h})^2 < 0 \\ &\Rightarrow h_{CaT}^{III} \rightarrow \underline{h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \forall h_{CaT}^{III} : \underline{h} < h_{CaT}^{III} < \bar{h}^{III} &\Rightarrow h_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - \underline{h} < 0 \\ &\Rightarrow \frac{1}{2}d(h_{CaT}^{III} - \underline{h})^2 < 0 \\ &\Rightarrow h_{CaT}^{III} \rightarrow \underline{h} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \forall m_{CaT}^{III} : m_{CaT}^{III} > \bar{m}^{III} > m^* &\Rightarrow m_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})) - m_{CaT}^{III} > 0 \\ &\Rightarrow \frac{1}{2}d(m_{CaT}^{III} - \bar{m}^{III})^2 < 0 \\ &\Rightarrow m_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{m}^{III} \end{aligned}$$

et pour  $m_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{m}^{III}$  on a  $\tilde{h} \rightarrow \bar{h}$ .

- $h_{CaT}^{III} > \bar{h}^{III}$  et  $m_{CaT}^{III} < \bar{m}^{III}$  (cf. fig. (36) avec  $h_{CaT}^{III} = \bar{h}$  et  $m_{CaT}^{III} = \bar{m}$ ), : on peut faire le même raisonnement que précédemment

$$\exists! h^* : h_{\infty CaT}^{III}(\tilde{V}^{III}(\bar{m}, h^*)) = h^* \Rightarrow h_{CaT}^{III} \rightarrow h^* > \bar{h}^{III}$$

$$m_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{m}^{III}$$

et pour  $m_{CaT}^{III} = \bar{m} \rightarrow \bar{m}^{III}$  on a  $h^* \rightarrow \bar{h}^{III}$  et donc aussi  $h_{CaT}^{III} \rightarrow \bar{h}^{III}$ .

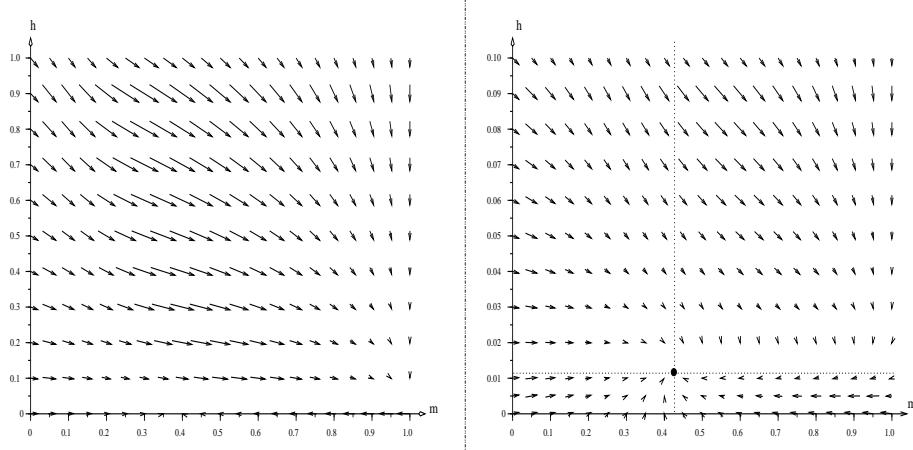


FIG. 37: Portrait de phase des variables d'états  $m$  et  $h$  du système (31) dans tout l'espace  $[0, 1]^2 \subset \mathfrak{R}^2$  (à gauche) et un zoom autour du point d'équilibre (à droite). Le point d'équilibre  $(\bar{m}^{III}, \bar{h}^{III})$  est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour le système.

Donc les composantes  $h(t)$  et  $m(t)$ , pour le système réduit, sont globalement asymptotiquement stables, c'est-à-dire  $h(t) \rightarrow \bar{h}^{III}$  et  $m(t) \rightarrow \bar{m}^{III}$ . Ceci est aussi montré sur le portrait de phase donné sur la figure (37).

### B.3.3 Mécanismes responsables du rebond post-inhibiteur

Le courant calcique à bas seuil  $I_{CaT}^{III}(t)$  est responsable du rebond post-inhibiteur car le courant de fuite non spécifique  $I_{NL}^{III}(t)$ , étant linéaire par rapport au potentiel membranaire  $V^{III}(t)$ , induit seulement le comportement d'un système linéaire du premier ordre. En regardant la fig. (38), on s'aperçoit que pour des valeurs croissantes de l'efficacité de l'action GABA-ergique  $g_{Gaba}^{III}$ , cf. paragraphe (C.4), on a :

$$g_{Gaba}^{III} \uparrow \Rightarrow V^{III} \rightarrow E_{Gaba} < V^{h_{\infty CaT}} \ll V^{m_{\infty CaT}} \Rightarrow \begin{cases} m_{\infty CaT}^{III} \rightarrow 0 \\ h_{\infty CaT}^{III} \rightarrow 1 \\ I_{CaT}^{III} \rightarrow 0 \end{cases}$$

où  $E_{Gaba}$  est le potentiel d'inversion du courant synaptique GABA-ergique inhibiteur, cf. eq. (30). Sur la fig. (38) on montre comment le système réduit, cf. eq. (31), répond aux inhibitions de plus en plus grandes déclenchées par une action GABA-ergique de plus en plus efficace. De petites variations de  $h_{CaT}^{III}(0)$ , cf. fig. (38) à droite, induisent de grandes variations au niveau de l'amplitude du rebond post-inhibiteur, cf. fig. (38) à gauche.

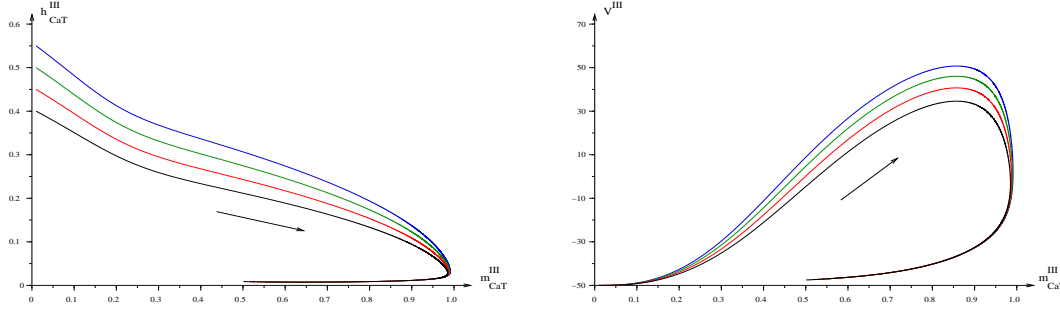


FIG. 38: Trajectoires du système réduit, cf. eq. (31), pour des valeurs croissantes de  $h_{CaT}^{III}(0)$ . Plus l'efficacité de l'action GABA-ergique est grande et plus  $h_{CaT}^{III}(0)$  est grand, ce qui déclenche un rebond post-inhibiteur du potentiel membranaire  $\tilde{V}^{III}(m_{CaT}^{III}, h_{CaT}^{III})$  du neurone de type III de plus en plus marqué.

### B.3.4 Influence des paramètres du neurone de type III sur la valeur de $HF_1$

Sur la fig. (39) on montre le changement de l'évolution temporelle du potentiel membranaire des neurones de type III pour des valeurs croissantes de l'efficacité de la connexion GABA-ergique  $g_{Gaba}^{III}$ , cf. paragraphe (C.4). Comme montré précédemment pour le système réduit, de petites variations de  $h_{CaT}^{III}$  induisent des rebonds post-inhibiteur de plus en plus grands. Pour toutes les valeurs de  $g_{Gaba}^{III}$ , les évolutions du potentiel membranaire  $V^{III}$  des neurones de type III sont semblables, tant que le potentiel membranaire  $V^{III}$  est plus petit de  $V^{m\infty CaT}$ , car  $I_{CaT}^{III}$ , pendant cette période, est presque nulle. Ceci démontre qu'on ne peut pas avoir de modifications très importantes de la haute fréquence  $HF_1$  par la seule augmentation de l'efficacité de l'action GABA-ergique. De plus, ni la diminution de la capacité spécifique de la cellule  $C_m^{III}$  ni l'augmentation de la conductance  $g_{NL}$  du courant de fuite tout au long du développement embryonnaire n'expliquent l'augmentation des hautes fréquences  $HF_1$  tout en préservant la valeur de  $HF_2$ , car leur action a pour effet d'augmenter toutes les hautes fréquences  $HF_1$ ,  $HF_2$ , etc. Ainsi, le modèle arrive à reproduire les résultats expérimentaux pour les hautes fréquences de façon qualitative mais non quantitative.

## B.4 Concentration intracellulaire en calcium

Après son entrée dans la cellule du fait de l'ouverture des canaux  $I_{CaT}$ , le calcium intracellulaire reste contingenté à une mince lamelle située sous la membrane. Or le calcium est toxique pour la cellule, il existe donc des mécanismes permettant d'éliminer une partie du calcium intracellulaire. Des résultats antérieurs de modélisation montrent qu'un modèle simple basé sur une cinétique du première ordre est suffisant pour décrire les phénomènes d'élimination du calcium intracellulaire mis en jeu.

L'équation permettant de calculer la concentration intracellulaire en calcium est donc la suivante :

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = \frac{\alpha I_{CaT}}{Vol} + \beta [Ca^{2+}]_i \quad (32)$$

- $\alpha = -5.18 \cdot 10^{-3} \mu m^3 nA^{-1} ms^{-1} nm$  est une constante utilisée pour convertir le courant (nA), le temps de diffusion (ms) et le volume ( $\mu m^3$ ) en concentration d'ions  $[Ca^{2+}]_i$  (nm) ;
- $I_{CaT}$  est l'intensité du courant calcique ;

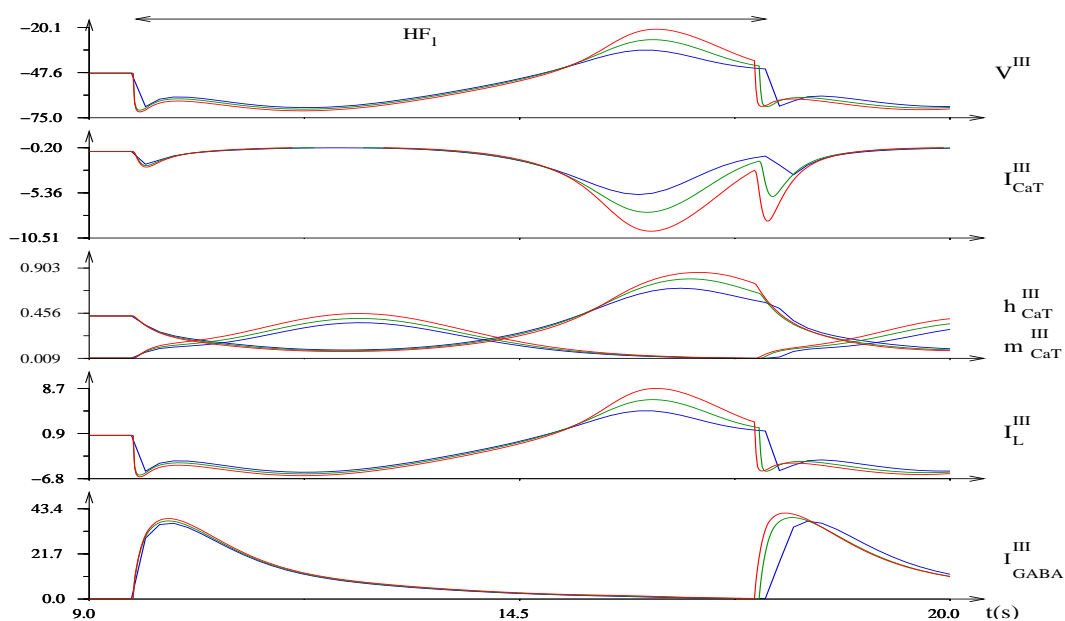


FIG. 39: Le potentiel membranaire ( $V^{III}$ , [mV]), le courant calcique à bas seuil ( $I_{CaT}^{III}$  [nA]), variables d'état pour le courant calcique à bas seuil ( $m_{CaT}^{III}$ ,  $h_{CaT}^{III}$ ), le courant de fuite ( $I_{NL}^{III}$  [nA]) et le courant synaptique ( $I_{Gaba}$ , [nA]) du neurone de type III pour différentes valeurs de l'efficacité de l'action  $g_{Gaba}^{III}$ . Pour des valeurs croissantes de  $g_{Gaba}^{III}$ , la haute fréquence  $HF_1$  est de plus en plus élevée et le rebond post-inhibiteur devient de plus en plus marqué.

- $\beta = -1 \text{ ms}^{-1}$  constante de temps d'élimination du calcium intracellulaire ;
- Vol volume de la lamelle où le calcium reste contingenté :
  - \* aire =  $19.63 \mu\text{m}^2$ ,
  - \* profondeur =  $0.1 \mu\text{m}^3$ ,
  - \* Vol = aire \* profondeur =  $1.963 \mu\text{m}^3$ .

## B.5 Equation de Nernst

L'équation de Nernst permet de calculer le potentiel de réversion d'un ion en fonction de ses concentrations intra et extra-cellulaires. L'équation de Nernst est la suivante :

$$E_{ion} = \frac{R}{Z} \frac{T}{F} \ln \frac{[ion]_e}{[ion]_i}$$

- R : constante des gaz parfaits ;
- T : température absolue ;
- Z : valence de l'ion ;
- F : constante de Faraday ;
- $[ion]_e$  : concentration de l'ion à l'extérieur de la cellule ;
- $[ion]_i$  : concentration de l'ion à l'intérieur de la cellule.

La constante  $RT/ZF$  a été fixée à 12.5mV.

## C Transmission synaptique

### C.1 Courants synaptiques : commande des neurones

De nombreux modèles de transmission synaptique ont été développés, le modèle utilisé par Lagoueyte a été choisi pour son efficacité et sa simplicité [6].

Le largage des neurotransmetteurs se fait lorsque le potentiel membranaire dépasse un seuil d'activation. On utilise un seuil d'activation égal à  $V_{th} = -36 \text{ mV}$  pour les trois types de neurones. Lorsque un neurone dépasse ce seuil, les neurotransmetteurs sont libérés au bout de l'axone avec un temps de conduction variable selon le neurone. L'opposition physiologique de phase entre l'activation des neurones de type III et les neurones de type I et II est modélisée par un retard d'activation au niveau synaptique,  $\delta^{III} = 2 \text{ s}$ .

Pour désactiver le cycle excitateur du réseau embryonnaire on a introduit un temps réfractaire d'activation pour chaque neurone. Ce temps sera plus petit pour les neurones de type III ( $t_r^{III} = 1.5 \text{ s}$ ) et plus grand pour les neurones de type I et II ( $t_r^I = 3.5 \text{ s}$  et  $t_r^{II} = 3.5 \text{ s}$ ).

On définit les instants d'activation synaptique pour chaque neurone :

$$\begin{aligned} t_s^I &= \{t : V^I(t) = V_{th}, \quad \dot{V}^I(t) > 0\} \\ t_s^{II} &= \{t : V^{II}(t) = V_{th}, \quad \dot{V}^{II}(t) > 0\} \\ t_s^{III} &= \{t : V^{III}(t) = V_{th}, \quad \dot{V}^{III}(t) > 0\} \end{aligned}$$

On doit maintenant prendre en compte les temps réfractaires. Les ensembles des instants d'activation des synapses glu-ergique et neuromodulatrice du neurone de type I vers les neurones de type I, II et III sont :

$$\begin{aligned} t_s^{I,I} &= \{t : t \in t_s^I \text{ et non } (\exists t_1 : t_1 \in t_s^I \quad t_1 < t < t_1 + t_r^I)\} \\ t_s^{I,II} &= \{t : t \in t_s^I \text{ et non } (\exists t_1 : t_1 \in t_s^{II} \quad t_1 < t < t_1 + t_r^{II})\} \\ t_s^{I,III} &= \{t : t \in t_s^I \text{ et non } (\exists t_1 : t_1 \in t_s^{III} \quad t_1 < t < t_1 + t_r^{III})\} \end{aligned}$$

L'ensemble des instants d'activation des synapses GABA-ergique du neurone de type II vers les neurones de type III est :

$$t_s^{II,III} = \{t : t \in t_s^{II} \text{ et non } (\exists t_1 : t_1 \in t_s^{III} \quad t_1 < t < t_1 + t_r^{III})\}$$

L'ensemble des instants d'activation des synapses CExc-ergique des neurones de type III vers les neurones de type I et II sont :

$$\begin{aligned} t_s^{III,I} &= \{t + \delta^{III} : t \in t_s^{III} \text{ et non } (\exists t_1 : t_1 \in t_s^I \quad t_1 < t < t_1 + t_r^I)\} \\ t_s^{III,II} &= \{t + \delta^{III} : t \in t_s^{III} \text{ et non } (\exists t_1 : t_1 \in t_s^{II} \quad t_1 < t < t_1 + t_r^{II})\} \end{aligned}$$

où on a pris en compte aussi le retard d'activation entre les neurones de type III et les neurones de type I et II.

## C.2 Fonction alpha modifiée

Une fonction alpha peut être utilisée pour représenter la proportion de canaux synaptiques ouverts au cours du temps. Les fonctions utilisées sont des fonction alpha modifiées, cf. fig. (40), et définies, pour tout  $t \in \mathfrak{R}^+$ , par :

$$f(t, t_s, \tau_m, \tau_d) = \begin{cases} 0 & \text{si } t - t_s \leq 0 \\ \frac{t - t_s}{\tau_m} e^{-\frac{t - t_s}{\tau_m} + 1} & \text{si } t - t_s \in [0; \tau_m] \\ \left(\frac{t - t_s - \tau_m}{\tau_d} + 1\right) e^{-\frac{t - t_s - \tau_m}{\tau_d}} & \text{si } t - t_s \geq \tau_m \end{cases}$$

- $t_s$  : temps du début de la stimulation : instant où le potentiel membranaire  $V$  du neurone "origine de la synapse" dépasse le potentiel seuil, c'est-à-dire  $V(t_s) = V_{th}$  et  $\dot{V}(t_s) > 0$  ;
- $\tau_m$  : constante de temps de croissance du potentiel post-synaptique ;

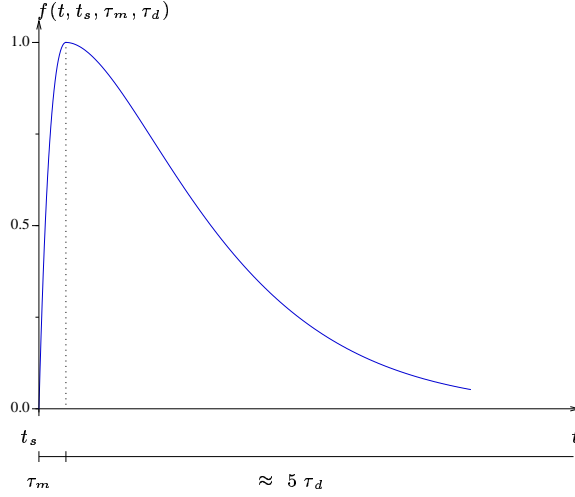


FIG. 40: Allure de la fonction alpha modifiée.

- $\tau_d$  : constante de temps de décroissance du potentiel post-synaptique.

La fonction alpha modifiée est intrinsèquement la sortie d'un système dynamique linéaire qui représente l'évolution dynamique du potentiel post-synaptique. Par exemple, si on suppose  $\tau_m = \tau_d = \bar{\tau}$ , comme dans le cas d'une connexion Glu-ergique, on a :

$$f(t, t_s, \bar{\tau}, \bar{\tau}) = \frac{t - t_s}{\bar{\tau}} e^{-\frac{t - t_s}{\bar{\tau}} + 1} \quad \forall t > t_s$$

et celle-ci est la sortie du système dynamique suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = \delta(V(t) - V_{th}) \mathcal{H}(\dot{V}(t)) & x_1(0) = 0 \\ \dot{x}_2(t) = x_3 & x_2(0) = 0 \\ \dot{x}_3(t) = -\frac{1}{\bar{\tau}^2} x_2 - \frac{2}{\bar{\tau}} x_3 + x_1 & x_3(0) = 0 \\ y(t) = \frac{\mathcal{E}}{\bar{\tau}} x_3(t) \end{cases} \quad (33)$$

où  $\delta(V - V_{th})$  est la distribution de Dirac,  $V_{th}$  est la tension de seuil qui déclenche un spike,  $\mathcal{H}(\dot{V})$  est la fonction de Heavieside de la dérivée du potentiel membranaire (un spike apparaît au temps  $t_s$  si et seulement si  $V(t_s) = V_{th}$  et  $\dot{V}(t_s)$  est positive) et, finalement  $y(t)$  est la sortie du système. De plus, le système étant linéaire  $y(t)$  fournit aussi  $S(t) = \sum_{t_s} f(t, t_s, \bar{\tau}, \bar{\tau})$ . La composante  $x_1(t)$  compte les spikes qui arrivent sur la synapse (elle évolue par palier). La dynamique de potentiel synaptique est donnée par les variables d'état  $(x_2(t), x_3(t))$ . La valeur d'équilibre du système dépend de la commande  $x_1(t)$  :

$$\begin{cases} \bar{x}_1 \in \mathcal{N}^+ \\ \bar{x}_3 = 0 \\ \bar{x}_2 = \bar{\tau}^2 \bar{x}_1 \\ \bar{y} = 0 \end{cases}$$

En appliquant la transformée de Laplace au système (33) sous l'hypothèse que  $V(0) = V_{th}$  et  $\dot{V}(0) > 0$ , on a :

$$\begin{cases} s X_1(s) - x_1(0) = 1 \\ s X_2(s) - x_2(0) = X_3(s) \\ s X_3(s) - x_3(0) = -\frac{1}{\bar{\tau}^2} X_2(s) - \frac{2}{\bar{\tau}} X_3(s) + X_1(s) \\ Y(s) = \frac{e}{\bar{\tau}} X_3(s) \end{cases}$$

donc

$$Y(s) = \frac{e}{\bar{\tau}} \frac{s x_3(0) - \frac{1}{\bar{\tau}^2} x_2(0) + x_1(0) + 1}{s^2 + \frac{2}{\bar{\tau}} s + \frac{1}{\bar{\tau}^2}}$$

Avec les conditions initiales nulles ou celles des valeurs d'équilibre, on obtient donc :

$$Y(s) = \frac{e}{\bar{\tau}} \frac{1}{s^2 + \frac{2}{\bar{\tau}} s + \frac{1}{\bar{\tau}^2}}$$

soit dans le domaine temporel :

$$y(t) = \frac{e}{\bar{\tau}} \mathcal{L}^{-1} \left[ \frac{1}{\left(s + \frac{1}{\bar{\tau}}\right)^2} \right] = \frac{e}{\bar{\tau}} t e^{-\frac{t}{\bar{\tau}}} = \frac{t}{\bar{\tau}} e^{-\frac{t}{\bar{\tau}}+1}$$

qui correspond à la fonction alpha modifiée  $f(t, 0, \bar{\tau}, \bar{\tau})$ .

Plus l'écart entre  $\tau_m$  et  $\tau_d$  est important plus cette approximation est mauvaise, comme dans le cas d'une synapse neuromodulatrice. On peut néanmoins modéliser  $S(t) = \sum_{t_s} f(t, t_s, \tau_m, \tau_d)$  par un système linéaire de dimension huit :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = \delta(V(t) - V_{th}) \mathcal{H}(\dot{V}(t)) \\ \dot{x}_2(t) = x_1 \\ \dot{x}_3(t) = -\frac{1}{\tau_m} x_2 - \frac{2}{\tau_m} x_3 + x_1 \\ \dot{x}_4(t) = \delta(V(t - \tau_m) - V_{th}) \mathcal{H}(\dot{V}(t - \tau_m)) \\ \dot{x}_5(t) = x_6 \\ \dot{x}_6(t) = -\frac{2}{\tau_d} x_6 - \frac{1}{\tau_d^2} (x_5 - x_4) \\ \dot{x}_7(t) = x_8 \\ \dot{x}_8(t) = -\frac{2}{\tau_m} x_8 - \frac{1}{\tau_m^2} (x_7 - x_4) \\ y = \frac{e}{\tau_m} x_3 - x_5 + x_7 \end{cases}$$

où le premier terme de la sortie  $y(t)$  du système dynamique est  $\frac{e}{\tau_m} x_3$  comme dans le cas  $f(t, t_s, \bar{\tau}, \bar{\tau})$ . La composante  $x_4(t)$  compte les spikes qui arrivent sur la synapse, comme  $x_1(t)$ , mais avec un retard de  $\tau_m$  secondes. L'avantage d'une telle écriture est surtout calculatoire. Le principe de superposition des effets, valable dans le cas linéaire, permet en effet de calculer directement la fonction  $\sum f(t, t_s, \tau_m, \tau_d)$  de façon très simple car celle-ci coïncide avec la sortie  $y(t)$ . Dans le programme informatique actuel, les courants synaptiques sont calculés grâce à l'utilisation de listes avec des temps de calculs importants.



### C.3 Fonction Gamma

Une fonction gamma peut être utilisée pour donner des bornes au nombre de canaux synaptiques ouverts au cours du temps. La fonction gamma est définie par :

$$\gamma_S = \begin{cases} 0 & \text{si } S < 0 \\ S & \text{si } S \in [0, 1] \\ 1 & \text{si } S > 1 \end{cases}$$

### C.4 Paramètres du développement synaptique

Les changements de la période d'activité rythmique et le nombre de bouffées par épisode tout au long du développement du réseau embryonnaire sont associés aux constantes de temps des actions neuromodulatrices et à l'efficacité de l'action GABA-ergique, cf. table (1).

TAB. 1: *Paramètres du développement : constantes de temps des actions neuromodulatrices et efficacité de l'action GABA-ergique*

| Période<br>(s) | Bouffées<br>(n) | Effic. GABA<br>$\bar{g}_{Gaba}^{III}$ | Dyn. $NM_+$ (s) |               | Dyn. $NM_-$ (s) |               | Stade<br>dévelop. |
|----------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-------------------|
|                |                 |                                       | $\tau_{mNM+}$   | $\tau_{dNM+}$ | $\tau_{mNM-}$   | $\tau_{dNM-}$ |                   |
| 50             | 1               | 0                                     | 0.625           | 2             | 22.5            | 7.5           | Dev0              |
| 100            | 2               | 1.325                                 | 0.840           | 2.7           | 35.0            | 11.5          | Dev1              |
| 161.9          | 3               | 1.375                                 | 2.5             | 8.0           | 54.0            | 18.0          | Dev2              |
| 249            | 5               | 1.4375                                | 3.0             | 9.0           | 76.5            | 25.0          | Dev3              |
| 342            | 7               | 1.5                                   | 3.0             | 9.0           | 99.0            | 33.0          | Dev4              |

Les constantes de temps de l'action neuromodulatrice excitatrice ont été réglées pour obtenir une allure physiologique de l'onde lente  $NM_+$  et du potentiel membranaire des neurones de type I et II.

## D Courants électriques et neuromodulation

### D.1 Courants électriques intrinsèques et synaptiques

Les fig. (41), (42) et (43) montrent les évolutions temporelles, entre deux épisodes et pendant un épisode, des courants intrinsèques et synaptiques des neurones de type I et II et des neurones de type III. Les neurones de type I et II sont caractérisés par une haute concentration intracellulaire de calcium  $[Ca]_i$  provoquée par le courant calcique à bas seuil au départ de l'épisode, cf. fig. (41). Ceci est le signe distinctif qui caractérise l'autorythmicité de ces neurones.

Les neurones de type III sont eux caractérisés par une excitation (Glu-ergique) qui est complètement masquée par l'inhibition (GABA-ergique), cf. fig. (42) et fig. (43). Tout au long de l'épisode, la lente action neuromodulatrice ( $I_{NM+}^{III}$  et  $I_{NM-}^{III}$ ) réduit progressivement, d'une bouffée sur l'autre, l'hyperpolarisation due à l'action inhibitrice GABA-ergique. Ceci se traduit par de plus en plus petites valeurs de  $h_{CaT}^{III}$  et donc par de plus en plus petits rebonds post-inhibiteurs, jusqu'au moment où ceux-ci ne dépassent pas le seuil d'activation  $V_{th}$ , l'épisode s'arrêtant alors.

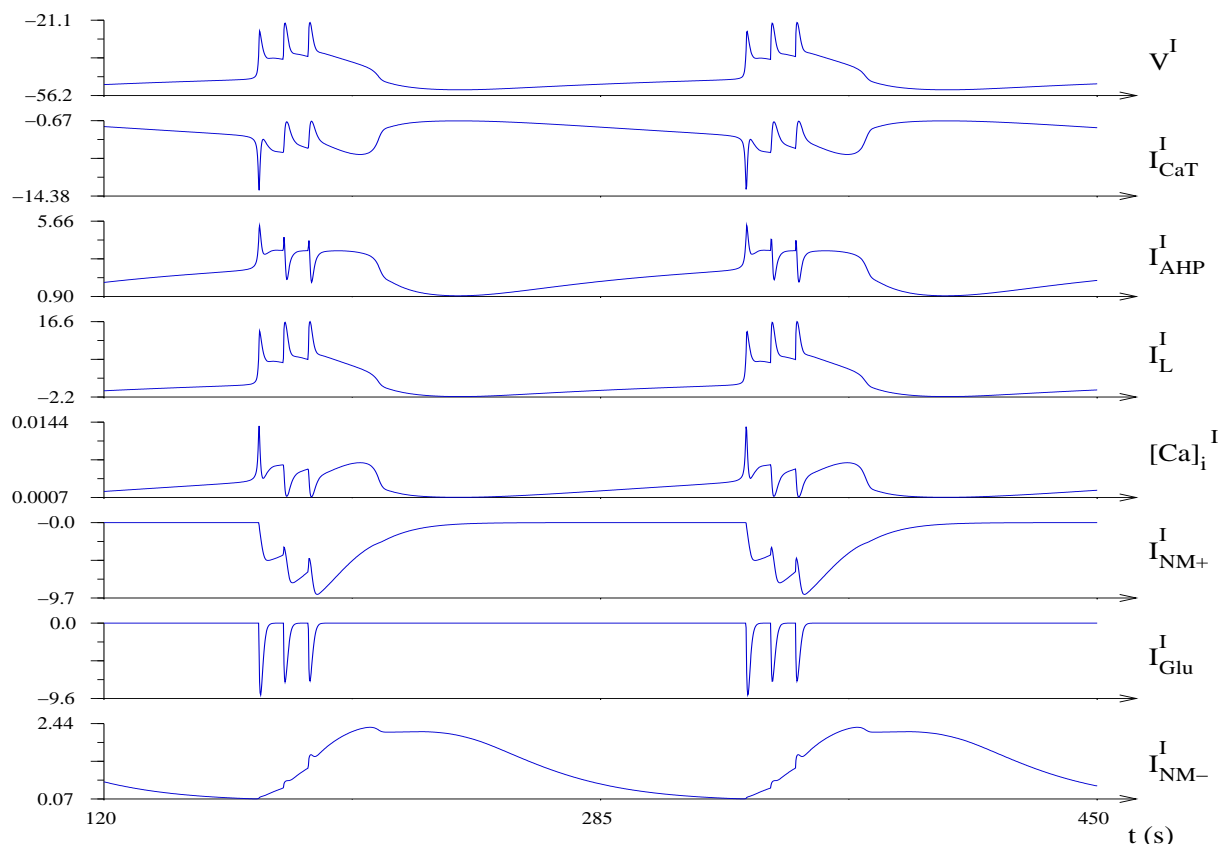


FIG. 41: Potentiel membranaire ( $V$ , [mV]), courants intrinsèques ( $I_{CaT}^I(t)$ ,  $I_{AHP}^I(t)$  et  $I_L^I(t)$ , [nA]), concentration intracellulaire en calcium ( $[Ca^{2+}]_i^I(t)$ , [nM]) et courants synaptiques ( $I_{NM+}^I(t)$ ,  $I_{Glu}^I(t)$  et  $I_{NM-}^I(t)$ , [nA]) du neurone de type I. Les paramètres  $g_{GABA}^{III}$ ,  $\tau_{m_{NM}}$  et  $\tau_{d_{NM}}$  de neuromodulation ont été fixés pour obtenir une activité périodique d'environ 150s avec 3 bouffées par épisodes (Dev2 dans l'appendice (C.4))

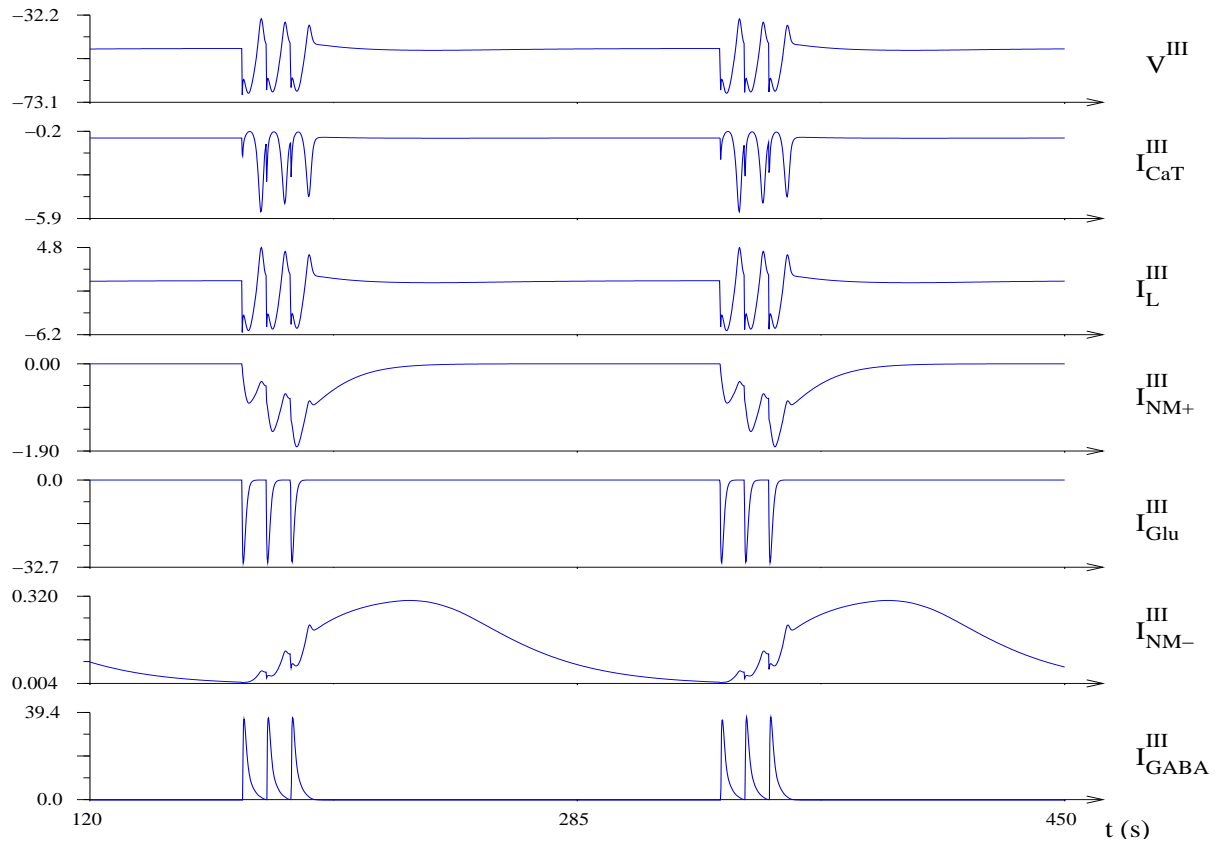


FIG. 42: Potentiel membranaire (V, [mV]), courants intrinsèques ( $I_{\text{CaT}}^{\text{III}}$  et  $I_L^{\text{III}}$ , [nA]), et courants synaptiques ( $I_{\text{NM}+}^{\text{III}}$ ,  $I_{\text{Glu}}^{\text{III}}$ ,  $I_{\text{NM}-}^{\text{III}}$  et  $I_{\text{GABA}}^{\text{III}}$ , [nA]) du neurone de type III. Les paramètres  $g_{\text{GABA}}$ ,  $\tau_m$  et  $\tau_d$  de neuromodulation ont été fixés pour obtenir une activité périodique d'environ 150s avec 3 bouffées par épisodes (Dev2 dans l'appendice C.4)

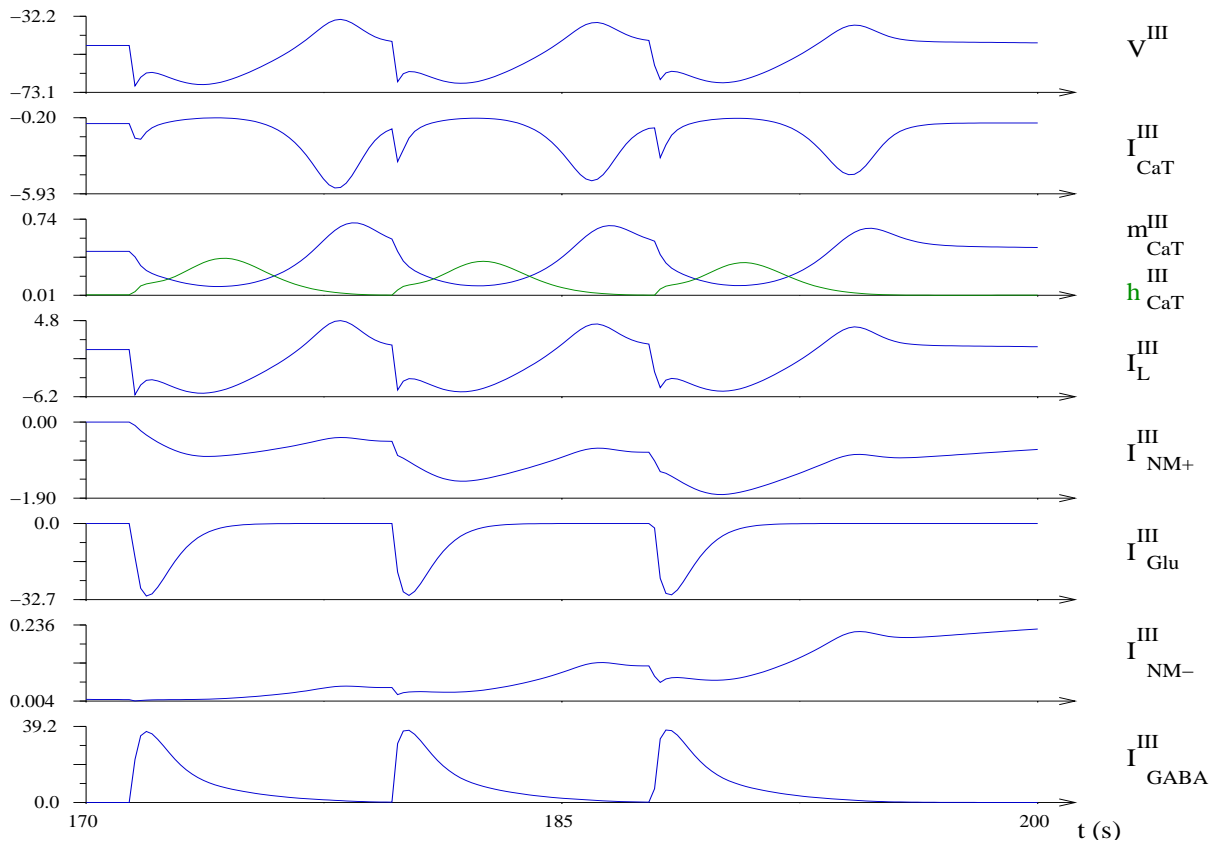


FIG. 43: Zoom du potentiel membranaire ( $V^{\text{III}}$ , [mV]), du courant intrinsèque ( $I_{\text{CaT}}^{\text{III}}$ , [nA]), des variables d'états du courant calcique à bas seuil ( $m_{\text{CaT}}^{\text{III}}$  et  $h_{\text{CaT}}^{\text{III}}$ ), du courant de fuite ( $I_{\text{NL}}^{\text{III}}$ ) et des courants synaptiques ( $I_{\text{NM}+}^{\text{III}}$ ,  $I_{\text{Glu}}^{\text{III}}$ ,  $I_{\text{NM}-}^{\text{III}}$  et  $I_{\text{GABA}}^{\text{III}}$ , [nA]) du neurone de type III. Les paramètres  $g_{\text{GABA}}^{\text{III}}$ ,  $\tau_{m_{\text{NM}}}$  et  $\tau_{d_{\text{NM}}}$  de neuromodulation ont été fixés pour obtenir une activité périodique d'environ 150s avec 3 bouffées par épisode (Dev2 dans l'appendice C.4)

## D.2 Évolution de la neuromodulation pendant le développement embryonnaire

On sait expérimentalement que pendant le développement de l'embryon, la période d'activité augmente au cours du temps. La seule action capable de régler la période d'activité est l'action neuromodulatrice car elle est la seule action lente présente au sein du réseau. Pour reproduire l'augmentation de la période on peut supposer deux évolutions possibles de l'action neuromodulatrice au cours du temps :

- une augmentation des constantes de temps ( $\tau_{m_{NM+}}$  et  $\tau_{d_{NM+}}$ ,  $\tau_{m_{NM-}}$  et  $\tau_{d_{NM-}}$ ) de la fonction alpha modifiée, comme proposé dans la table (1). Au niveau dynamique, cette opération provoque un changement de l'échelle de temps du système dynamique intrinsèque de la synapse, cf. paragraphe (C.2). Cette hypothèse est physiologiquement plausible et elle peut être liée, par exemple, au ralentissement au cours du développement du cycle dynamique (production et élimination) des neurotransmetteurs neuromodulateurs.
- une augmentation au cours du temps de l'efficacité de l'action neuromodulatrice ( $g_{NM+}$  et  $g_{NM-}$ ) de façon analogue à l'augmentation de l'efficacité de l'action GABA-ergique. Aussi cette hypothèse est physiologiquement plausible et elle peut être liée, par exemple, à une augmentation du nombre de récepteurs synaptiques responsables de la neuromodulation ou à une augmentation de l'efficacité du cycle neuromodulateur.

On montrera dans la suite que des deux évolutions possibles de l'action neuromodulatrice, seule la première est robuste par rapport à la variations des valeurs des paramètres et permet de reproduire les résultats des expériences décrites dans ce travail. Ainsi, c'est la variation des constantes de temps de la fonction alpha modifiée qui est retenue dans le modèle pour suivre le développement embryonnaire.

### D.2.1 Maturation de la dynamique de l'action neuromodulatrice au cours du développement

L'hypothèse de maturation de l'action neuromodulatrice via la dynamique synaptique propose que tout au long du développement de l'embryon, la fonction alpha modifiée initialement de type *Dev0* devienne progressivement de type *Dev4* sur la fig. (44), où *Dev0* et *Dev4* sont les valeurs reportées dans la table (1). Les avantages de ce choix ont été longuement décrits dans ce travail : le modèle est capable

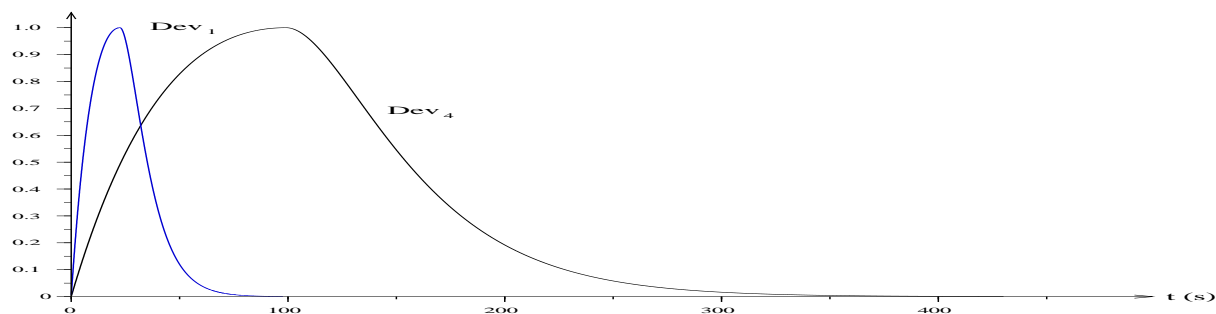


FIG. 44: Allure de la fonction alpha modifiée pour l'action neuromodulatrice inhibitrice  $NM-$  avec les constantes de temps *Dev0* et *Dev4* données dans table (1).

de reproduire les résultats de plusieurs expériences physiologiques et pharmacologiques et, de plus, il est capable de reproduire l'évolution de l'activité nerveuse tout au long du développement de l'embryon

quantitativement au niveau des basses fréquences, et qualitativement au niveau des hautes fréquences. Il est très important de remarquer que le réglage de la période d'activité du réseau dû au changement de valeurs de  $\tau_{m_{NM}}$  et  $\tau_{d_{NM}}$  est très robuste; on a une grande plage de valeurs qu'on peut choisir et la période évolue de façon continue sans que l'allure de l'activité (nombre des bouffées par épisode ou durée de l'épisode) soit modifiée.

## D.2.2 Maturation de l'efficacité de l'action neuromodulatrice au cours du développement

L'hypothèse de la maturation de l'action neuromodulatrice via l'efficacité synaptique repose sur le fait qu'au cours du temps l'efficacité de l'action neuromodulatrice augmente avec les paramètres  $g_{NM+}$  et  $g_{NM-}$  tandis que la dynamique de l'action neuromodulatrice reste constante. Grâce au modèle, on montre que cette hypothèse de maturation de l'action neuromodulatrice n'est pas satisfaisante car elle induit des comportements du modèle qui ne sont ni physiologiques ni robustes.

Si on suppose que la dynamique de l'action neuromodulatrice reste constante tout au long du développement, il faut d'abord s'assurer que cette dynamique est lente ou rapide. Bien entendu, si on choisit la caractéristique *Dev0*, cf. fig. (44), on a que, même avec de grandes valeurs de  $g_{NM+}$  et  $g_{NM-}$ , l'efficacité de l'action neuromodulatrice reste très limitée au delà d'une période de 100 s (période égale à peu près à  $\tau_{m_{NM}} + 6 * \tau_{d_{NM}}$ ) et on ne peut pas obtenir d'activités très lentes. Ainsi, le seul choix possible est de supposer que la dynamique de l'action neuromodulatrice est une dynamique lente, obtenue grâce à des valeurs très grandes pour les constantes de temps  $\tau_{m_{NM}}$  et  $\tau_{d_{NM}}$ . Ceci fait, le réglage de la période d'activité du réseau obtenu en agissant sur l'efficacité de l'action neuromodulatrice devient très difficile et surtout pas du tout robuste: de petites variations de  $g_{NM+}$  et  $g_{NM-}$  changent la période d'activité et, surtout, changent l'allure de l'activité du réseau. Pour le montrer on a fait varier l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice afin d'obtenir une activité périodique (avec une période autour de 50 s) caractérisée par une seule bouffée par épisode, ce qui correspond à la première activité rythmique organisée du tronc cérébral. Les valeurs et les activités obtenues sont représentées dans la table (2) et sur la fig. (45). L'efficacité de l'action GABA-ergique  $g_{GABA}^{II}$  a été fixée à zéro et les constantes de temps de l'action neuromodulatrice ont été fixées égales à celles donnée par *Dev4* dans la table (1). Sur la table (2) on a

TAB. 2: Réglage de la période d'activité du réseau par l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice.

|       | $\bar{g}_{Nm+}^I$ | $\bar{g}_{Nm+}^{II}$ | $\bar{g}_{Nm+}^{III}$ | $\bar{g}_{Nm-}^I$ | $\bar{g}_{Nm-}^{II}$ | $\bar{g}_{Nm-}^{III}$ | $g_{GABA}^{III}$ |
|-------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
| Cas A | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0.08              | 0.08                 | 0.01                  | 0                |
| Cas B | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0.02              | 0.02                 | 0.0025                | 0                |
| Cas C | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0.018             | 0.018                | 0.002                 | 0                |
| Cas D | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0.01              | 0.01                 | 0.001                 | 0                |

reporté les valeurs utilisées pour obtenir les différentes courbes représentées sur la fig. (45). Le cas A, cf. table (2), est caractérisé par une activité périodique toutes les 242 s avec la répétition d'un épisode d'une seule bouffée, cf. fig. (45A). Lorsqu'on diminue l'efficacité de la neuromodulation inhibitrice on s'attend à une activité avec une période moindre, alors que le cas B, cf. table (2) est caractérisé par une activité périodique de période plus grande que le cas précédent (toutes les 249 s) avec la répétition de deux épisodes par période (toutes les 51 s), chaque épisode étant encore composé d'une seule bouffée, cf. fig. (45B). En abaissant encore l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice, cas C de la table (2), la période d'activité devient encore plus grande (295 s) et chaque période est composée de trois épisodes (52 s entre le premier et le deuxième et 50 s entre le deuxième et le troisième). En dessous d'un certain seuil, cas D, l'activité ne présente plus de temps de latence et la période d'activité devient très courte (49 s) et

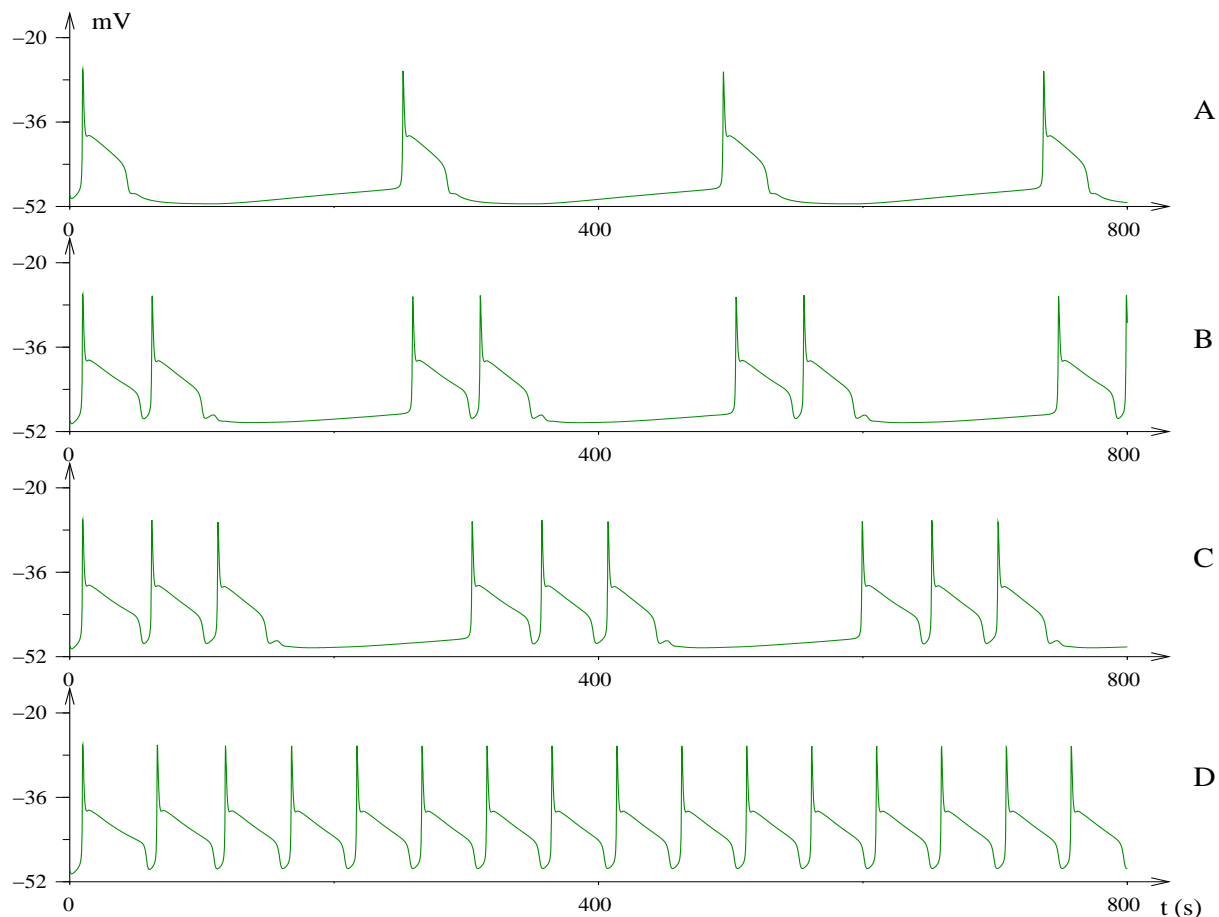


FIG. 45: Activité du réseau de neurones mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I pour différentes valeurs de l'efficacité de l'action neuromodulatrice (cf. table (2)) lorsque la connexion GABA-ergique est inhibée. Pour avoir une activité physiologique, l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice doit être très petite voire nulle !

ceci est vrai même quand l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice est nulle. Les activités A et D sont physiologiques : D représente la première activité enregistrée sur les nerfs moteurs, A représente l'activité enregistrée après blocage de la connexion GABA-ergique par application de bicuculline dans un stade de développement plus avancé. Les activités B et C sont des activités jamais rencontrées en physiologie et elles sont liées à la dynamique très lente de la neuromodulation inhibitrice. En effet, quand l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice a des valeurs intermédiaires elle est alors trop faible pour entraîner complètement l'activité du réseau, mais d'un autre côté, elle est trop grande pour ne pas l'entraîner. L'activité qui en sort n'est pas du tout physiologique.

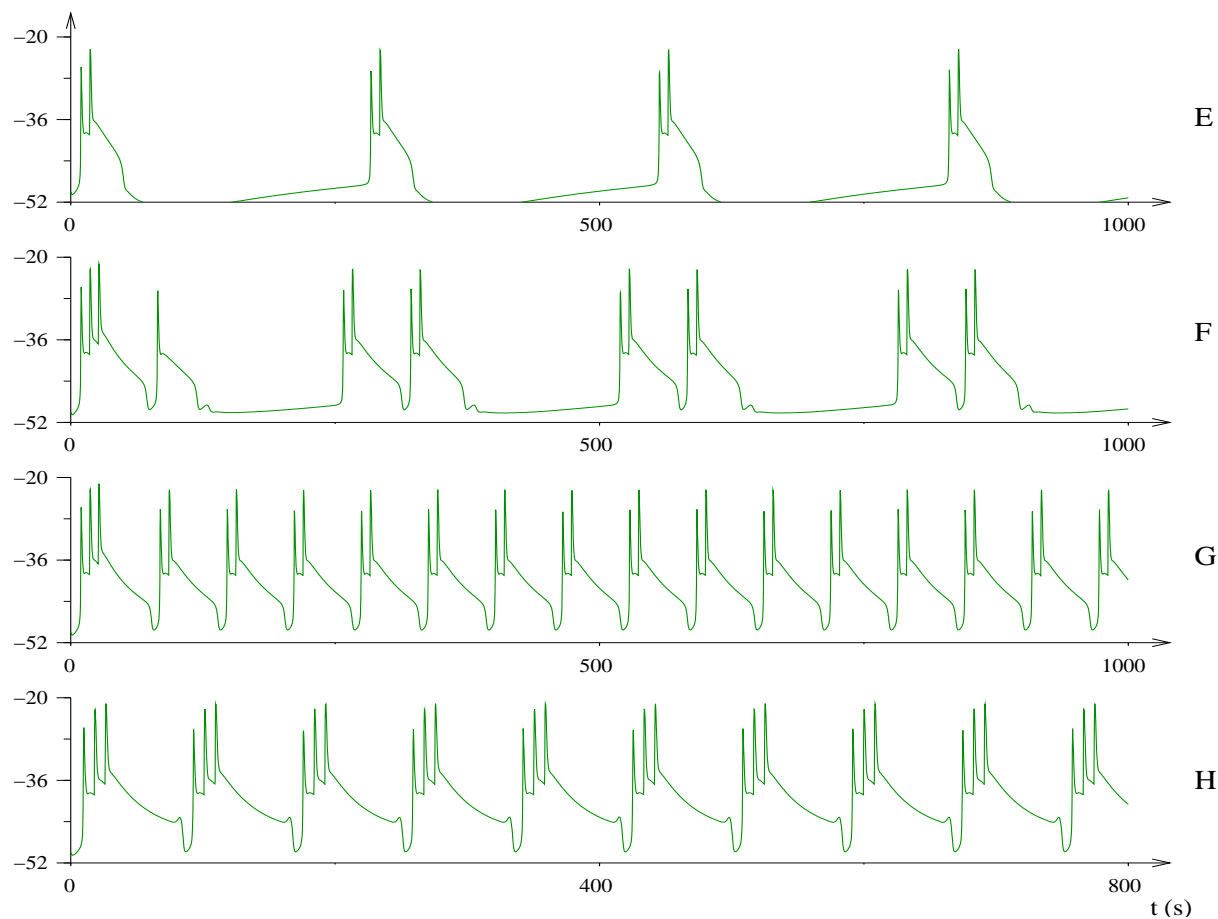


FIG. 46: Activité du réseau de neurones mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I pour différentes valeurs de l'efficacité de l'action neuromodulatrice (cf. table (3)) lorsque l'efficacité de la connexion GABA-ergique est faible. Pour avoir une activité physiologique, l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice doit être très petite, mais pas nulle !

Pour montrer les effets que l'apparition d'une connexion GABA-ergique inhibitrice a sur le réglage des paramètres de modèle, on a considéré la genèse de la deuxième bouffée. Celle-ci a été obtenue en réglant les paramètres de l'action neuromodulatrice et en introduisant une petite action GABA-ergique inhibitrice, cf. table (3). L'efficacité de l'action GABA-ergique a été réglée pour obtenir des épisodes



composés de deux bouffées. Lorsque l'action neuromodulatrice inhibitrice est très efficace, la dynamique du réseau est très lente avec la répétition périodique (toutes les 272 s) des épisodes comprenant deux seules bouffées (à un intervalle de 8.4 s entre elles), cf. fig. (46E). Pour obtenir une période moindre, il faut

TAB. 3: Réglage de la période d'activité du réseau par l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice. Genèse d'une deuxième bouffée.

|       | $\bar{g}_{Nm+}^I$ | $\bar{g}_{Nm+}^{II}$ | $\bar{g}_{Nm+}^{III}$ | $\bar{g}_{Nm-}^I$ | $\bar{g}_{Nm-}^{II}$ | $\bar{g}_{Nm-}^{III}$ | $g_{GABA}^{III}$ |
|-------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
| Cas E | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0.08              | 0.08                 | 0.01                  | 1.32             |
| Cas F | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0.01              | 0.01                 | 0.001                 | 1.32             |
| Cas G | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0.005             | 0.005                | 0.0005                | 1.32             |
| Cas H | 1                 | 1                    | 0.1                   | 0                 | 0                    | 0                     | 1.32             |

réduire l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice. Dans le cas F, on remarque une période réduite (263 s) mais chaque période comprend deux épisodes (toutes les 64 s) de deux bouffées, cf. fig. (46F). On remarque l'absence presque totale de l'inhibition entre les épisodes. Si on réduit encore l'efficacité de l'action neuromodulatrice inhibitrice, on obtient une activité périodique (toutes les 63.4 s), cf. fig. (46G), mais si l'efficacité devient trop petite, les épisodes au lieu d'avoir deux bouffées en ont trois, cf. fig. (46H). A notre avis, il est donc très délicat de régler les paramètres du modèle en utilisant l'efficacité de l'action neuromodulatrice. De plus, il ne semble pas possible de reproduire les effets de l'application progressive de bicuculline sur l'activité nerveuse. Par conséquent, cette solution ne sera pas pris en considération dans le modèle.

### D.3 Genèse de la deuxième bouffée

On sait expérimentalement que la période d'activité et l'intervalle de silence de la première activité enregistrée sur les nerfs moteurs sont autour de 50 s. Dans les stades ultérieurs du développement, ils augmentent jusqu'à arriver à 75 s. L'apparition de la deuxième bouffée déclenche une soudaine augmentation de l'intervalle de silence (95 s).

Dans la table (4), on donne les valeurs des constantes de temps de la neuromodulation et de l'efficacité de l'action GABA-ergique avec lesquelles on peut reproduire, qualitativement mais pas quantitativement, cette situation. Sur la fig. (47) on peut voir les allures du potentiel membranaire des neurones de type I dans les différentes situations. On remarque que le modèle est capable de reproduire une augmentation soudaine de l'intervalle de silence, mais avec une amplitude différente: on passe de 50 s, à 73.6 s et enfin à 79 s. Une possibilité d'explication tient au fait que les neurones de type III ont eux aussi une action neuromodulatrice sur tous les neurones du rhombomère, c'est-à-dire que la connexion  $C_{exc}$  des neurones de type III vers les neurones de type I et II dans le modèle de la fig. (18), n'a pas seulement une action excitatrice, mais a aussi une lente action inhibitrice. Si on ajoute cette caractéristique, avec les mêmes paramètres que ceux de l'action neuromodulatrice inhibitrice fournie par les neurones de type I, on retrouve bien les résultats expérimentaux, cf. fig. (48), avec une période d'activité de 105 s et un intervalle de silence de 97 s. Dans ce deuxième cas, on est donc capable de reproduire une soudaine augmentation de l'intervalle de silence de 75s à 95s lorsque l'activité passe d'un bouffée par épisode à deux bouffées par épisode.

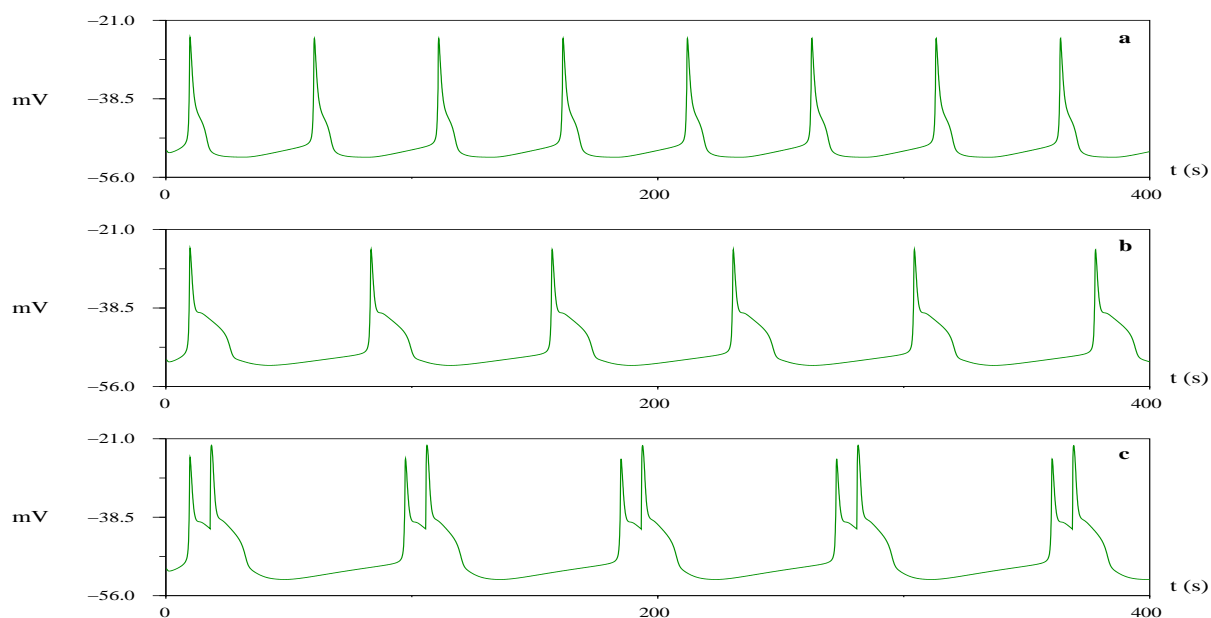


FIG. 47: Activité du réseau de neurones mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I pour les valeurs des constantes de temps de neuromodulation et de l'efficacité de l'action GABA-ergique données dans la table (4). La période de silence passe de 50 s (en haut), à 73.4 s (au milieu) pour devenir égale à 79 s, après la genèse de la deuxième bouffée par épisode.

TAB. 4: Paramètres du développement : constantes de temps des actions neuromodulatrices et efficacité de l'action GABA-ergique

| Période d'activité (s) | Intervalle de silence (s) | bouffées (n) | Efficacité du GABA $\bar{g}_{Gaba}^{II}$ | $NM_+$       |              | $NM_-$       |              |
|------------------------|---------------------------|--------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                        |                           |              |  | $\tau_m$ (s) | $\tau_d$ (s) | $\tau_m$ (s) | $\tau_d$ (s) |
| 50                     | 50                        | 1            | 0  | 0.625        | 2            | 22.5         | 7.5          |
| 73.6                   | 73.6                      | 1            | 0  | 1            | 5            | 30           | 11           |
| 88                     | 79                        | 2            | 1.38                                     | 1            | 5            | 30           | 11           |

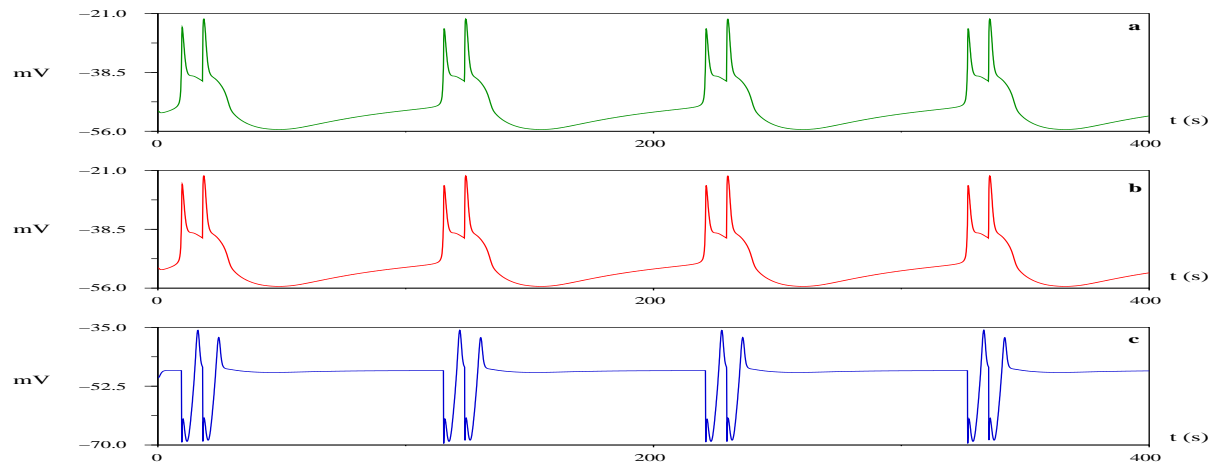


FIG. 48: Activité du réseau de neurones mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I (a), II (b) et III (c) lorsque la connexion  $C_{Exc}$ , cf. fig. (18), des neurones de type III vers les neurones de type I et II est neuromodulatrice (excitatrice puis inhibitrice).

#### D.4 Modèle immature de la respiration automatique chez le sujet adulte

Chez les sujets adultes, la respiration est une activité périodique, sans intervalle de silence, avec une période moyenne autour de 4 s. En augmentant l'efficacité de la connexion GABA-ergique inhibitrice, le modèle reproduit une activité périodique avec une période d'activité autour de 8 s, cf. fig. (49). On voit

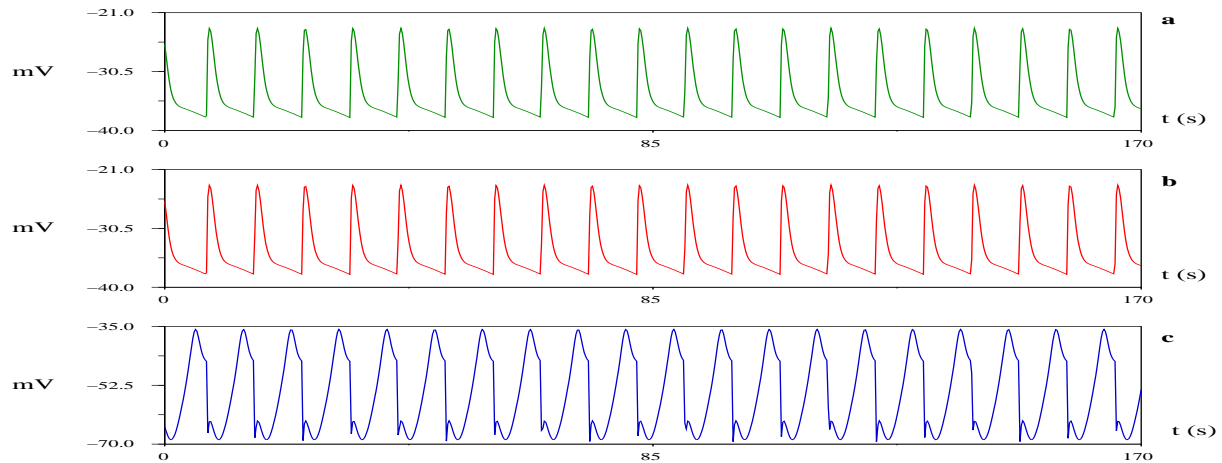


FIG. 49: Activité du réseau de neurones mesurée sur le potentiel membranaire du neurone de type I (a), II (b) et III (c) lorsque l'efficacité de l'action GABA-ergique est si grande que le modèle devient oscillant.

de nouveau les limites du modèle liées aux petites variations de HF induites par une modification de la dynamique de neuromodulation et aussi par une augmentation de l'efficacité GABA-ergique.



---

Unité de recherche INRIA Rocquencourt

Domaine de Voluceau - Rocquencourt - BP 105 - 78153 Le Chesnay Cedex (France)

Unité de recherche INRIA Lorraine : LORIA, Technopôle de Nancy-Brabois - Campus scientifique  
615, rue du Jardin Botanique - BP 101 - 54602 Villers-lès-Nancy Cedex (France)

Unité de recherche INRIA Rennes : IRISA, Campus universitaire de Beaulieu - 35042 Rennes Cedex (France)

Unité de recherche INRIA Rhône-Alpes : 655, avenue de l'Europe - 38330 Montbonnot-St-Martin (France)

Unité de recherche INRIA Sophia Antipolis : 2004, route des Lucioles - BP 93 - 06902 Sophia Antipolis Cedex (France)

---

Éditeur

INRIA - Domaine de Voluceau - Rocquencourt, BP 105 - 78153 Le Chesnay Cedex (France)

<http://www.inria.fr>

ISSN 0249-6399