



HAL
open science

Traitement de l'information sensorielle et nociceptive par le réseau de la corne dorsale de la moelle épinière

Yann Le Franc

► **To cite this version:**

Yann Le Franc. Traitement de l'information sensorielle et nociceptive par le réseau de la corne dorsale de la moelle épinière. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Victor Segalen - Bordeaux II, 2004. Français. NNT: . tel-00548761

HAL Id: tel-00548761

<https://theses.hal.science/tel-00548761>

Submitted on 20 Dec 2010

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.

Université Victor Segalen, Bordeaux 2

Année 2004

Thèse n°1177

THESE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Mention : Sciences Biologiques et Médicales

Option : Neurosciences et pharmacologie

Présentée et soutenue publiquement le

21 Décembre 2004

Par **Yann Le Franc**

Né le 10 Mai 1974 à Auray (Morbihan(56))

TRAITEMENT DE L'INFORMATION SENSORIELLE ET
NOCICEPTIVE PAR LE RESEAU DE LA CORNE DORSALE
DE LA MOELLE EPINIÈRE

Membres de jury

Dr. Marie Christine Lombard	Directeur d'étude de l'EPHE (Bordeaux 2)	Présidente
Dr. Daniel Voisin	Maître de Conférences (Clermont Ferrand)	Rapporteur
Dr. Alain Destexhe	Directeur de recherche au CNRS (Gif-sur-Yvette)	Rapporteur
Dr. Vasco Galhardo	Professeur auxiliaire (Porto, Portugal)	Examineur
Pr. Gwendal Le Masson	Professeur en Neurologie (Bordeaux 2)	Directeur de thèse

Remerciements

A Marine,

Sans ton amour, ta tendresse, ta douceur et ton soutien, je ne serais jamais arrivé au bout de mon rêve. Tu as partagé avec moi les meilleurs comme les pires moments et tu as toujours su guider le bateau à bon port et braver toutes les tempêtes. Mon plus grand bonheur est de savoir que je vais partager ce bateau avec toi pour la vie, ma future femme.

A mes parents et à ma famille,

Cette thèse est la concrétisation des espoirs que vous avez placés en moi. Ma plus grande joie a été de lire votre fierté dans vos yeux.

A Papi et Mamie,

Je regrette tellement que vous n'ayez pas pu partager avec moi ce bonheur. Vous me manquez tant.

A Loulou, Danielle, Maryse, Jean François, Raymonde, Albert, Marcelle, Guy, Nicole, Jimmy, Manue,

Votre aide et votre soutien de tous les instants auront été pour moi une source inépuisable de courage. J'ai de la chance que vous m'ayez accordé votre amitié et votre affection. Vous êtes pour moi ma deuxième famille.

A mes amis,

Depuis toutes ces années durant lesquelles j'ai rêvé de devenir docteur, vous avez toujours tout partagé avec moi et j'ai pu continuer grâce à votre soutien et à la force de votre amitié.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Gwendal Le Masson de m'avoir offert la chance de travailler dans un domaine aussi passionnant que les neurosciences computationnelles et d'avoir su m'aider à trouver mon chemin dans cet immense univers de science fiction, tel « Le Guide du Thézard Computationnel ».

Gwen, ton amitié est pour moi la chose la plus précieuse et ce malgré la houle inévitable de la thèse. Tu m'as permis de prendre conscience de mes qualités comme de mes défauts et tu as su m'encourager dans mes moments de doutes. Ton empreinte restera toujours présente dans ma vision de la science et j'en suis fier. J'espère que nous aurons encore de nombreuses opportunités d'avoir des discussions scientifiques délirantes, allant des lépidoptères aux grands concepts métaphysiques.

Merci aux membres de mon jury d'avoir accepté d'examiner ce travail avec leur rigueur scientifique et leurs critiques bienveillantes, tout en dépassant les problèmes de temps liés à ma thèse. Plus particulièrement, je souhaite remercier les Dr. Daniel Voisin et Alain Destexhe qui ont accepté avec enthousiasme de s'atteler au travail de rapporteurs et surtout qui ont fait preuve d'énormément de patience. Leurs expertises respectives de la nociception et de la modélisation en font pour moi des guides inestimables et leurs critiques ont été des plus précieuses. Je remercie aussi le Dr Marie Christine Lombard d'avoir accepté la responsabilité de présidente du jury et de m'avoir aidé, soutenu et témoigné de son amitié durant cette longue épreuve. Enfin, je remercie le Dr. Vasco Galhardo d'avoir accepté de venir du Portugal pour apporter son expertise sur la nociception et la modélisation. Cela a été un plaisir de lui présenter mon travail qui représente la concrétisation de nos conversations durant le cours européen de Neurosciences Computationnelles à Obidos.

Je souhaite aussi remercier le Dr. Frédéric Nagy de m'avoir accepté au sein de son laboratoire, d'avoir su me transmettre une partie de l'immensité de ses connaissances en électrophysiologie ainsi que sur la douleur. Je tiens à le remercier plus particulièrement de m'avoir appris de façon bienveillante l'humilité face à la Science et à lui témoigner mon plus grand respect.

Merci au directeur de l'école doctorale, le Dr. Dominique Poulain de m'avoir donné la chance de pouvoir effectuer une thèse dans un laboratoire d'une qualité scientifique aussi exceptionnelle. Je tiens à le remercier plus particulièrement pour son soutien sans faille et la confiance qu'il m'a accordé. J'espère seulement m'en être montré digne malgré tout ce qui s'est passé.

A mon arrivée au laboratoire, j'ai eu la chance d'être merveilleusement accueilli par tous ces membres et plus particulièrement Josette Dulluc, qui est pour nous tous la maman du laboratoire. Travailler avec vous tous a été un bonheur et un plaisir de chaque instant grâce à l'atmosphère détendue et fiévreuse qui règne dans ce laboratoire. Je tiens donc tous à vous remercier pour ces merveilleux moments passés avec vous. La distance qui nous sépare ne pourra jamais effacer mon amitié et mes pensées pour vous tous.

Remerciements

J'ai eu la chance de compter dans mon entourage des enseignants chercheurs qui ont su me transmettre leur passion pour l'enseignement et la science, les Professeurs Jean Marie Cabelguen et Marc Landry. Je tiens à les remercier pour les nombreuses discussions que nous avons eues, leur bonne humeur et surtout leur soutien qui m'aura été tant profitable.

Phokran Rabia et Marie de m'avoir appris ces quelques mots d'arabe, pour votre bonne humeur, et votre sourire qui m'a permis de tenir bon. Merci aussi à Hamid pour nos discussions, son enthousiasme sur mon travail et sa volonté de collaborer avec moi. J'espère que cela se concrétisera un jour.

Cette thèse n'aurait jamais pu aboutir sans l'incalculable aide du Dr. Yves Frégnac, directeur de l'Unité de Neurosciences Intégratives et Computationnelles à Gif sur Yvette. Yves, je tiens à te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi, et plus particulièrement d'avoir accepté que je termine ma thèse au sein de ton unité. Ton soutien et ton amitié sont pour moi précieux et j'espère m'en montrer toujours digne. Même si nos chemins se séparent mon amitié et mon respect resteront toujours présents.

Au travers de la méthode des réseaux hybrides, j'ai eu la chance de rencontrer le Dr Thierry Bal et de travailler avec lui au sein de l'UNIC. Thierry, ton soutien, tes conseils, ton amitié et tes encouragements ont été et sont pour moi autant de raison de persévérer. Merci pour tout Titi de la part du Docteur FIFO. Je n'oublierais jamais ce que tu as fait pour moi dans cette traversée du désert.

Enfin, je tiens à remercier la Fondation pour la Recherche Médicale et leurs généreux donateurs qui m'ont permis d'aller au bout de mon travail. J'espère que ces résultats pourront un jour servir à mieux soigner la douleur.

Sommaire

RESUME	1
INTRODUCTION.....	2
CHAPITRE I: RAPPELS ANATOMO-FONCTIONNELS	7
I. PRESENTATION GENERALE DU SYSTEME NOCICEPTIF	7
II. LES AFFERENCES PRIMAIRES : CARACTERISATION ET CLASSIFICATIONS	10
1. Les fibres de gros diamètre myélinisées de type A β ou A α	10
2. Les fibres de petit diamètre faiblement myélinisées de type A δ	10
3. Les fibres de petit diamètre non myélinisées de type C.....	11
III. LA MOELLE EPINIÈRE : DESCRIPTION ANATOMIQUE.....	14
1. Structure du réseau de la corne dorsale.....	14
2. Les projections afférentes.....	15
3. Les types cellulaires médullaires.....	16
a. Les neurones de projection.....	17
b. Les interneurones.....	22
IV. LA MOELLE EPINIÈRE : UN SYSTEME DYNAMIQUE	25
1. Plasticité à court terme.....	26
a. Plasticité périphérique.....	26
b. Plasticité centrale.....	28
2. Plasticité à long terme.....	33
V. CONSTRUCTION D'UN MODELE SIMPLIFIE DU RESEAU DE LA CORNE DORSALE	35
VI. LES QUESTIONS POSEES	37
CHAPITRE II: CONSTRUCTION D'UN MODELE DE RESEAU DE LA CORNE DORSALE	38
I. LA MODELISATION : LA THEORIE A L'AIDE DE LA PHYSIOLOGIE	38
1. La modélisation : qu'est-ce ?	38
2. Quel formalisme choisir ?	39
3. Le modèle d'Hodgkin et Huxley	40
4. Le formalisme.....	42
5. Compléments au formalisme de base	46
6. Comment résoudre les équations ?.....	48
II. RECONSTRUCTION D'UN SIGNAL PERIPHERIQUE : UN MODELE D'AFFERENCE NOCICEPTIVE.....	49
1. Construction du modèle.....	51
2. Validation des modèles d'afférences	53
III. RECONSTRUCTION DU CONTROLE INHIBITEUR : UN MODELE D'INTERNEURONE DE LA SUBSTANCE GELATINEUSE	55
1. Description du modèle.....	57
2. Validation du modèle.....	57
IV. LE NEURONE RELAIS DES COUCHES PROFONDES : UN MODELE REALISTE ET COMPLEXE	58
1. Ce que l'on sait des propriétés de plateau : généralités.....	60
a. Les propriétés de décharge.....	60
b. Les différentes conductances impliquées dans le plateau	61
2. Modélisation des différentes conductances impliquées dans le plateau.....	63
a. Le courant calcique de type L.....	63
i. Activation des canaux calciques : dépendance au potentiel et cinétique	65
ii. Inactivation des canaux calciques : dépendance au potentiel et cinétique.....	68
b. Les courants potassiques calcium-dépendant	69
c. Le courant Cationique Non spécifique calcium-dépendant.....	70
d. La dynamique du calcium intracellulaire.....	71
e. Le courant Kir.....	72
f. Les autres conductances	73
3. Reconstruction d'un modèle de neurone WDR.....	73
a. Comportement général.....	75
b. Caractérisation électrophysiologique : la dépendance au potentiel.....	78
c. Les propriétés de décharge.....	80
d. Sensibilisation : le Wind Up.....	81
e. Le comportement en pharmacologie simulée.....	84
4. Analyse des mécanismes ioniques à l'origine du plateau : exploration de la dynamique des conductances	88
5. Des conductances au patron de décharge : transitions d'états	90

a. Impact de la balance calcium/Kir.....	90
b. Impact de la balance dépolarisation/hyperpolarisation : généralisation.....	92
V. DES SYNAPSES AU RESEAU	93
CHAPITRE III: DES PROPRIETES DE RESEAU A L'INTEGRATION DU MESSAGE SENSORIEL ET NOCICEPTIF : EXPLORATION FONCTIONNELLE	95
I. DEVELOPPEMENT DES OUTILS DE QUANTIFICATION DU TRANSFERT : VERS LA DETERMINATION D'UNE FONCTION DE TRANSFERT DU RESEAU DE LA CORNE DORSALE	95
1. <i>Le code neural : une introduction aux concepts</i>	95
2. <i>Les outils de caractérisation de la statistique du signal</i>	97
3. <i>Les outils de quantification de la transmission</i>	97
a. Aspect temporel de la transmission	98
b. Aspect quantitatif de la transmission	98
4. <i>Les outils issus de la théorie de l'information</i>	99
II. DES PROPRIETES CELLULAIRES AU TRANSFERT DE L'INFORMATION : EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'IMPACT DES CONDUCTANCES SUR LA TRANSMISSION DES ENTREES NOCICEPTIVES DANS UN RESEAU MONOSYNAPTIQUE	103
1. <i>Neurones relais exprimant des propriétés toniques</i>	103
2. <i>Neurones relais exprimant des propriétés de plateau</i>	104
3. <i>Neurones relais exprimant des propriétés oscillantes spontanées</i>	106
4. <i>Exploration systématique de la transmission en fonction des propriétés</i>	107
5. <i>Dépendance à la fréquence d'entrée</i>	109
6. <i>Fonctions de filtrages des propriétés régénératives</i>	110
7. <i>Synthèse et information mutuelle</i>	111
III. DES PROPRIETES DE RESEAU AU TRANSFERT DE L'INFORMATION : EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'IMPACT DE L'INHIBITION SUR LE TRANSFERT DE L'INFORMATION DANS LE RESEAU EN FEEDFORWARD	113
1. <i>Rôle de la balance excitation/inhibition sur la transmission du signal sensoriel</i>	114
2. <i>Impact de l'inhibition et des propriétés intrinsèques sur la transmission du signal sensoriel</i>	115
CHAPITRE IV: DE LA THEORIE A LA BIOLOGIE : EXPLORATION PAR LA METHODE DES RESEAUX HYBRIDES.....	120
I. PRINCIPE	121
II. LES ASPECTS TECHNIQUES	124
1. <i>La méthode initiale</i>	124
2. <i>La description du nouveau système</i>	126
a. La partie matérielle	126
b. Le logiciel : NEURON-RT	128
c. Le matériel : conception	128
d. Développement logiciel	129
e. Description de la boucle temps réel	132
III. LES PREMIERS RESULTATS	135
DISCUSSION	139
I. LE MODELE DE RESEAU : DES SIMPLIFICATIONS NECESSAIRES.....	140
II. LE NEURONE RELAIS : DES CONDUCTANCES AUX PROPRIETES DE REPONSES	142
III. MECANISMES IONIQUES IMPLIQUES DANS LA GENESE DU POTENTIEL DE PLATEAU	144
1. <i>Phase initiale d'accélération de la décharge</i>	145
2. <i>Phase tardive de post décharge</i>	147
3. <i>Transitions entre états</i>	149
4. <i>Le calcium intra-cellulaire au centre des propriétés</i>	151
IV. DU NEURONE RELAIS A L'INTEGRATION SENSORIELLE	152
TABLE DES FIGURES.....	156
BIBLIOGRAPHIE.....	159

Résumé

Premier relais des informations sensorielles et nociceptives, le réseau de la corne dorsale de la moelle épinière intègre et transforme les trains de potentiels d'action, provenant des fibres périphériques, avant de les envoyer vers les centres supérieurs. Ce réseau, au fonctionnement extrêmement plastique, est au cœur des phénomènes de sensibilisation centrale qui aboutissent à une interprétation erronée des signaux périphériques responsables des processus douloureux pathologiques.

Récemment, les travaux du laboratoire ont montré que les neurones relais des couches profondes, impliqués dans les processus de sensibilisation, expriment trois modes de décharge : tonique, plateau et oscillant. La transition entre ces états est sous le contrôle d'un équilibre dynamique entre l'activité métabotrope glutamatergique et GABAergique et permet ainsi au réseau d'avoir plusieurs modes d'intégration des signaux périphériques.

Le but du travail réalisé au cours de ce doctorat a été de déterminer une fonction de transfert permettant de rendre compte des transformations complexes subies par le signal afférent lors de son passage au sein du réseau de la corne dorsale de la moelle épinière. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'impact des propriétés cellulaires des neurones des couches profondes et des propriétés de réseau, notamment au travers de l'inhibition GABAergique rapide. Pour cela, nous avons développé une approche novatrice utilisant les outils théoriques de modélisation neuronale, de traitement du signal et d'outils issus de la théorie de l'information. De plus, dans le but de conserver un lien avec la réalité biologique, nous avons construit une nouvelle version de la méthode des réseaux hybrides.

En nous basant sur les données électrophysiologiques du laboratoire, nous avons conçus tout d'abord deux modèles réalistes de neurones relais exprimant des propriétés de plateau : un modèle à cinétique longue, présentant une post décharge prolongée et un modèle à cinétique courte à post-décharge brève, reproduisant les différents comportements connus. En plus de ces propriétés caractéristiques, le modèle à cinétique longue présente des propriétés de Wind Up, impliquées dans les processus de sensibilisation centrale. L'exploration systématique de nos modèles a révélé le rôle fondamental de l'équilibre global entre les conductances dépolarisantes et hyperpolarisantes dans le contrôle de l'excitabilité neuronale. Les variations de cet équilibre aboutissent à l'expression des trois types de décharge (tonique, plateau, oscillant), constituant en réalité un continuum d'excitabilité. Afin d'étudier l'impact de ces propriétés sur la transformation des signaux périphériques, nous avons inséré nos modèles au sein d'un réseau simplifié de la corne dorsale incluant un modèle de fibre A δ , qui se projette directement sur le neurone relais via une synapse de type AMPA et indirectement par un interneurone inhibiteur GABAergique, formant ainsi une boucle inhibitrice en feed forward. Nous avons montré que le continuum d'excitabilité correspond à un continuum d'états de transfert d'information. L'expression des propriétés régénératives intervient dans la dégradation du message périphérique, tandis que le mode tonique est le mode de transfert le plus fiable. L'inhibition modifie profondément ces modes d'intégration. En effet, le mode plateau devient le mode de transmission le plus fidèle alors que les modes tonique et oscillant dégradent le transfert du signal périphérique.

Nous avons ainsi pu mettre au point un modèle neuronal réaliste mimant les propriétés biologiques du réseau de la corne dorsale de la moelle épinière mais aussi capable de rendre compte de la complexité de l'intégration nociceptive au sein d'un réseau pourtant simplifié.

L'utilisation conjointe de notre approche théorique et de la méthode des réseaux hybrides conduit à terme au développement d'une méthodologie nouvelle : la pharmacologie virtuelle, qui permettrait de déterminer des cibles cellulaires ou synaptiques, voire des combinaisons de cibles, spécifiquement responsables de la distorsion du message périphérique dans les processus pathologiques.

Introduction

Essentielle pour la sauvegarde de l'intégrité de l'individu, la douleur est un phénomène complexe qui mêle une composante sensorielle, la nociception, activée par un stimulus physique menaçant et une composante cognitive et psychologique, qui génère la sensation (Melzack, 1997).

La nociception est supportée par un système sensoriel dont la spécificité est toujours le centre d'intenses débats. Ce système se compose, comme tous les systèmes sensoriels, de récepteurs spécialisés dans la détection des stimuli, qui sont dans le cas de la nociception, potentiellement dangereux pour l'organisme. L'information en provenance de ces récepteurs est ensuite traitée par un grand nombre de structures nerveuses dont les relais primaires sont : le réseau de la corne dorsale de la moelle épinière pour les informations provenant de la périphérie et le complexe du trijumeau pour les informations de la sphère orofaciale.

Bien que largement étudiée au niveau morphologique et électrophysiologique, très peu de travaux se sont intéressés au traitement réel de l'information nociceptive au niveau du réseau de la corne dorsale de la moelle épinière. **De ce fait, nous avons cherché à comprendre les modifications apportées au signal périphérique lors de son passage au sein du réseau médullaire, dans des conditions physiologiques ou « normales » et dans des conditions pathologiques où la structure de ce réseau est altérée.**

Il est communément admis que le fonctionnement des réseaux neuronaux en général dépend de l'organisation de leur connectivité, des propriétés intrinsèques des cellules qui le composent et des propriétés des synapses qui les interconnectent (Getting, 1988 ; Getting, 1989). L'existence de plusieurs types de propriétés cellulaires actives telles que le rebond post-inhibiteur, l'adaptation, l'excitation retardée, les oscillations spontanées et les potentiels de plateau va permettre aux réseaux de générer des patrons complexes de réponse aux

stimulations. Ce concept s'applique aussi bien aux réseaux de neurones d'invertébrés (Getting, 1988 ; Harris-Warrick, 1992) qu'à ceux des vertébrés où les neurones expriment des propriétés fonctionnelles complexes (Llinas, 1988), qui jouent un rôle primordial aussi bien dans l'élaboration des séquences motrices (Kiehn, 1991) que dans l'intégration des signaux sensoriels (McCormick et Bal, 1994).

Toutefois, ces propriétés identifiées ne sont pas statiques et la flexibilité de ce fonctionnement détermine l'étendue des potentialités fonctionnelles du système. Cette souplesse dépend du contrôle de toutes les propriétés par des influences synaptiques modulatrices, agissant notamment par l'intermédiaire de récepteurs métabotropiques, ce qui confère au système de fortes potentialités de plasticité. Chacun de ces paramètres va intervenir dans l'interprétation des signaux périphériques par le réseau.

Notre intérêt s'est donc porté plus particulièrement d'une part, sur l'impact des propriétés cellulaires d'un type de neurone médullaire : les neurones relais Wide Dynamic Range (WDR) des couches profondes de la corne dorsale et d'autre part sur l'impact du contrôle de ces propriétés par des synapses inhibitrices locales.

La moelle possède anatomiquement un grand nombre d'avantages pour ce type d'étude. En effet, on peut identifier de façon simple les entrées extérieures sensorielles nociceptives (représentées par l'activité des racines postérieures) de même que les sorties (constituées par le faisceau spino-thalamique et de façon plus réductrice par le patron de décharge des neurones relais). Il devient ainsi possible d'isoler un réseau et de caractériser son rôle en comparant le signal d'entrée au signal de sortie afin d'extraire une « fonction de transfert ». Nous aurions pu nous limiter à une approche classique de type « boîte noire » (figure 1) et définir une fonction de filtrage arbitraire opérant les mêmes transformations, sans tenir compte avec précision de l'organisation anatomique et fonctionnelle du réseau médullaire (Bialek, et coll., 1991 ; Rieke, 1997). Cependant, comme nous venons de le voir,

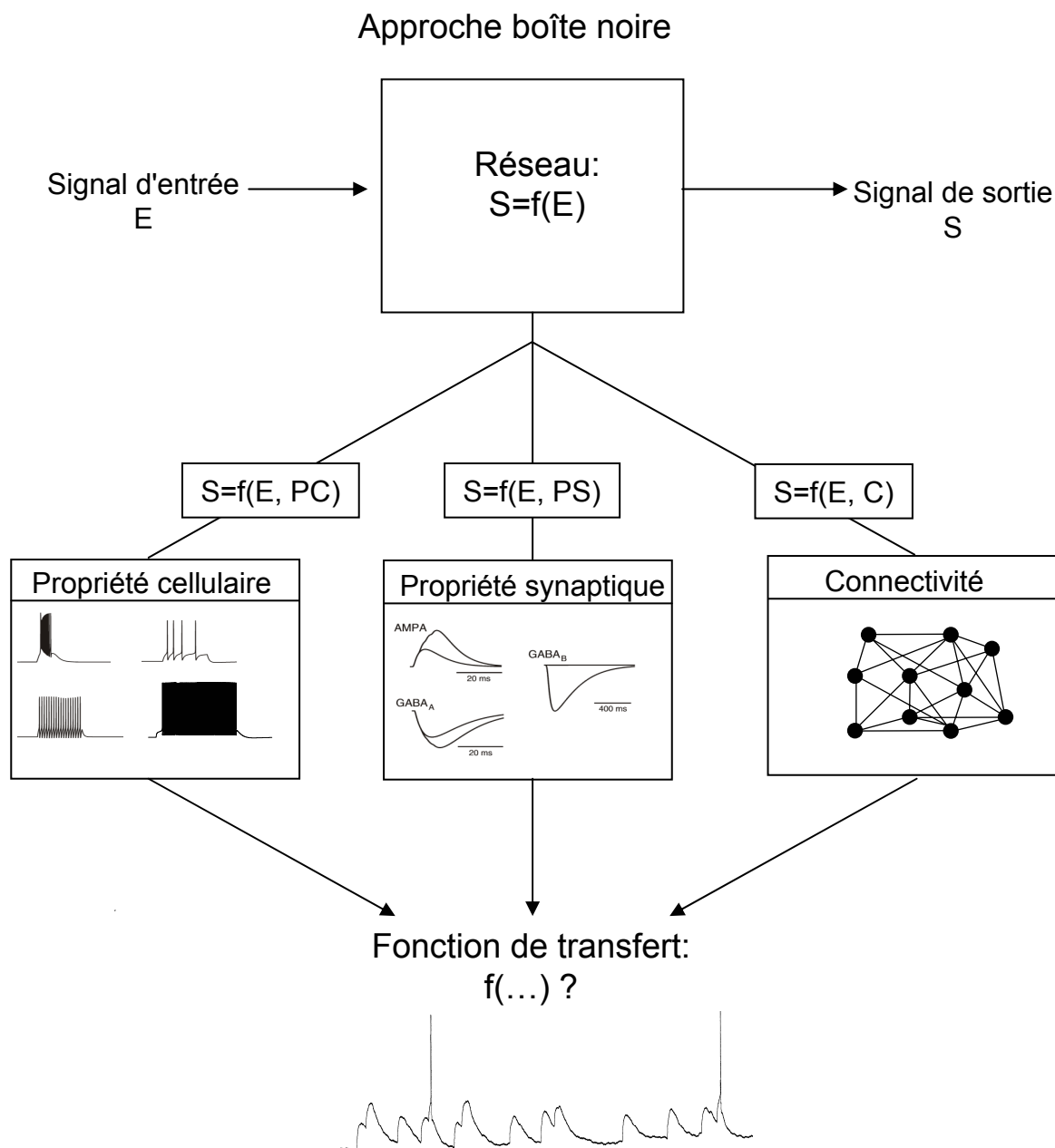


Figure 1: Détermination d'une fonction de transfert dans un réseau

La détermination des transformations des signaux neuronaux peut se faire de façon simple en considérant le système comme une boîte noire qui applique un opérateur complexe sur l'entrée afin de générer la sortie. Cependant, de nombreux travaux ont montré l'importance des propriétés neuronales, synaptiques et de connectivité sur la transformation du signal d'entrée. Chacun de ces paramètres va modifier de façon particulière les signaux d'entrée. Nous avons donc choisi de déterminer l'impact relatif de chacun de ces paramètres du réseau afin de déterminer une fonction de transfert plus réaliste, représentant le réseau de la corne dorsale.

les différentes propriétés de réseau vont modifier et contrôler l'intégration des messages d'entrées du réseau. Il apparaît donc crucial de déterminer l'importance relative de chacune de ces propriétés (cellulaires, synaptiques et connectivité), afin de définir une fonction de transfert représentant au mieux les processus intégratifs effectués par le réseau (figure 1).

Notre objectif à terme est plus ambitieux. En effet, nous souhaitons développer une réelle approche novatrice de « pharmacologie virtuelle » permettant de déterminer des cibles cellulaires ou synaptiques, voir des combinaisons de cibles, spécifiquement responsables de la distorsion du message périphérique au cours des pathologies douloureuses neurogènes (et en particulier celles qui impliquent les phénomènes de sensibilisation du réseau de la corne dorsale).

Pour aborder ce problème, nous avons choisi d'utiliser une approche théorique combinant la modélisation neuronale « réaliste » et les méthodes de traitement du signal. Le niveau de modélisation choisi (le réalisme du modèle) est celui qui va nous permettre d'intégrer de façon directe les paramètres expérimentaux connus (en particulier ceux obtenus au laboratoire par des méthodes électrophysiologiques, pharmacologiques et de biologie cellulaire). Notre modèle sera donc basé sur une description précise des conductances membranaires et de leurs modulations, ainsi que sur une reproduction fidèle des signaux périphériques qui résultent de l'activation des nocicepteurs.

Enfin, dans l'optique de toujours conserver un lien avec l'expérimentation, nous avons choisi de valider nos résultats par la méthode des réseaux hybrides, méthode qui impose un certain niveau de réalisme vis-à-vis des connexions synaptiques. Cette méthode, s'inspirant du principe du dynamic clamp (Sharp, et coll., 1993a ; Sharp, et coll., 1993b, Robinson et Kawai, 1993) permet de mettre en relation, en temps réel, un neurone biologique enregistré par une électrode intracellulaire avec un ou plusieurs neurones artificiels (principalement numériques mais aussi analogiques (Le Masson, et coll., 1995 ; Le Masson, et coll., 1999)), au travers de

l'injection de courants synaptiques modélisés. Grâce à cette méthode, il est ainsi possible de générer un environnement neuronal et synaptique très proche de la physiologie et dont tous les paramètres sont contrôlables.

La première partie de ce travail a donc consisté à élaborer un modèle de réseau, simplifié dans sa structure, mais qui soit cependant le plus réaliste possible en ce qui concerne la biophysique des neurones impliqués. Par la suite, il nous a fallu caractériser et quantifier les signaux afférents et efférents de la moelle en utilisant les outils mathématiques de traitement statistique du signal ainsi que de la théorie de l'information (Shannon, 1948). Comme nous le verrons, cette approche nécessite certaines précautions et définitions concernant les caractéristiques statistiques du signal. Une fois ce modèle construit et les outils d'analyse conçus, il a été possible d'explorer les différents niveaux d'interactions dans le réseau médullaire et de quantifier l'impact de ces interactions sur le traitement de l'information périphérique. Ce manuscrit est ainsi composé de quatre parties :

1. La première permettra de situer notre thématique parmi les données actuellement référencées sur le système nociceptif, et en particulier, les rappels anatomo-fonctionnels sur l'organisation du réseau de la corne dorsale, qui nous ont permis d'établir une structure minimale et simplifiée nécessaire à l'élaboration de notre modèle de réseau.
2. La seconde partie décrira la construction du modèle où sera présentée une petite introduction à la modélisation, au formalisme et à la méthode utilisée. Ensuite, nous développerons la construction des différents modèles cellulaires et les hypothèses à la base de leur réalisation. A la fin de ce chapitre, nous décrirons les résultats de l'exploration fonctionnelle des mécanismes impliqués dans l'expression de propriétés régénératives complexes et dans la transition entre ces différents états d'excitabilité.

3. La troisième partie sera dédiée à l'exploration fonctionnelle du transfert de l'information dans le réseau de la corne dorsale, en fonction des différents paramètres du réseau, principalement cellulaires et synaptiques.
4. Enfin dans la quatrième et dernière partie, nous présenterons l'initiation du travail expérimental avec le développement d'une nouvelle plateforme hybride réalisé principalement par Bruno Foutry et les premiers résultats expérimentaux que j'ai obtenus avec cette technique sur des cultures organotypiques de moelle épinière de rat.

Pour finir, nous exposerons une synthèse des résultats ainsi que les nombreuses perspectives ouvertes par ce travail.

Chapitre I: Rappels anatomo-fonctionnels

L'organisation des voies impliquées dans la transmission, l'intégration et le contrôle des informations nociceptives est relativement bien connue (Besson et Chaouch, 1987b ; Willis, 1991 ; Willis et Westlund, 1997 ; Millan, 1999 ; Millan, 2002 ; Craig, 2003b).

I. Présentation générale du système nociceptif

Comme tous les systèmes sensoriels, le système nociceptif se compose d'une interface réceptrice (figure 2, A) constituée de neurones sensoriels primaires, spécialisés dans la détection de stimuli potentiellement dangereux pour l'organisme, provenant soit de l'extérieur : extérocepteurs (cutanés, buccaux, cornéens), soit de l'intérieur : intérocepteurs (musculaires, articulaires ou viscéraux).

Ces nocicepteurs peuvent être activés par plusieurs modalités de stimuli : mécaniques, thermiques ou chimiques (endogènes, issus des processus inflammatoires, ou exogènes, comme la capsaïcine du piment). Les corps cellulaires de ces neurones se trouvent dans les ganglions rachidiens des racines dorsales de la moelle épinière et leurs axones constituent les afférences primaires, correspondant à des fibres de petits diamètres faiblement myélinisées (fibres A δ) ou non myélinisées (fibres C). Ces fibres diffèrent par leurs vitesses de conduction ainsi que par les modalités de stimulation qui les activent. Elles projettent directement sur les neurones de deux relais primaires centraux : la moelle épinière, pour les informations provenant de la périphérie, et le complexe du trijumeau pour les informations provenant de la sphère orofaciale (figure 2, B). Ces relais reçoivent en parallèle, une partie des informations somato-sensorielles via les fibres de gros diamètres myélinisées A β /A α .

Présentant des similitudes tant au niveau cytoarchitectural que fonctionnel (pour revue, voir Dallel, et coll., 2003), ces deux structures vont traiter l'ensemble de ces informations avant de

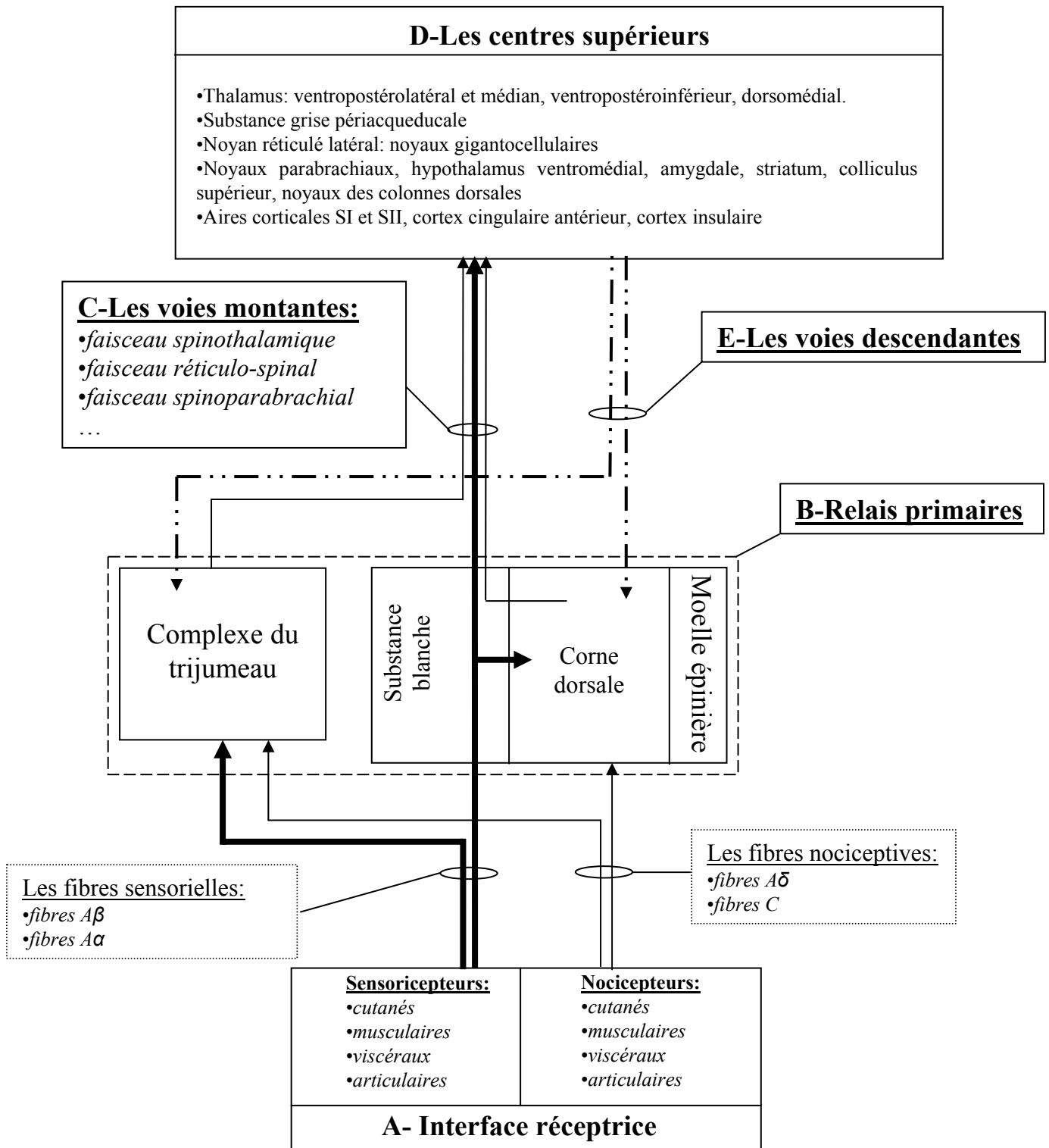


Figure 2: Présentation générale du système nociceptif

Comme tous les systèmes sensoriels, le système nociceptif comporte une interface réceptrice (A) qui envoie ces informations vers les relais primaires (B) via des fibres de gros diamètre pour les informations somato-sensorielles et de petit diamètre pour les fibres nociceptives. Les relais primaires intègrent ces informations périphériques avant de les envoyer vers les centres supérieurs (D) via les faisceaux ascendants (C). Ces structures supraspinales vont contrôler ces flux d'informations par le biais des voies descendantes (E).

les relayer vers les centres supérieurs via des faisceaux de fibres ascendantes (Besson et Chaouch, 1987b ; Willis, 1991 ; Willis et Westlund, 1997 ; Millan, 1999 ; Craig, 2003b).

Au niveau de la moelle épinière, les neurones relais projettent leurs axones en faisceaux (figure 2, C), vers les centres supérieurs (figure 2, D). Le principal est le faisceau spino-thalamique qui se compose des axones de plusieurs types de neurones de projection. Ces axones empruntent le cadran antérolatéral contralatéral de la substance blanche, après décussation spinale et vont contacter plusieurs zones thalamiques telles que la partie postérieure du noyau thalamique ventromédian (VMpo), la portion caudale du noyau ventromédian dorsal (MDVc), le noyau latéral central (CL), le noyau ventrolatéral postérieur (VPLc), le noyau ventroinférieur postérieur (VPI) et la partie médiane du complexe postérieur (POm) (Willis, et coll., 1979 ; Apkarian et Hodge, 1989a ; Apkarian et Hodge, 1989b ; Apkarian et Hodge, 1989c ; Apkarian et Shi, 1994 ; Craig, et coll., 1994 ; pour revue voir Willis et Westlund, 1997, Craig, 2003b). Plusieurs travaux ont montré, chez le chat et le singe, une projection de ces fibres vers des structures du tronc cérébral telles que les parties caudale et rostrale de la médulla ventrolatérale, les groupes catécholaminergiques A1-2 et A5-7, le noyau parabrachial et la substance grise périacqueducale (Craig, 1995 et pour revue voir (Craig, 2002 ; Craig, 2003a; Craig, 2003b). Plusieurs autres faisceaux accompagnent le faisceau spino-thalamique dans le cadran ventrolatéral de la substance blanche : le faisceau spino-mésencéphalique qui projette au niveau de noyaux du mésencéphale (la substance grise périacqueducale, le noyau cunéiforme, les couches profondes du colliculus supérieur, les noyaux intercolliculaires ou encore le noyau rouge); le faisceau spino-réticulaire qui projette sur la partie ventrale du noyau central de la médulla oblongata, le noyau réticulaire latéral, le noyau gigantocellulaire, les noyaux paragigantocellulaires dorsaux et latéraux, la région parabrachiale et le locus coeruleus ; le faisceau spino-limbique ou spino-réticulo-thalamique qui projette via les noyaux de la réticulée vers les structures limbiques ainsi que

l'hypothalamus et se termine dans le thalamus médian. Enfin quelques faisceaux empruntent le cadran dorsal de la moelle épinière, tels que le faisceau spino-cervico-thalamique qui projette au niveau du noyau cervical latéral et qui suit ensuite la voie du lémnisque médian avec les afférences somato-sensorielles, vers le thalamus ; le faisceau des colonnes dorsales post-synaptiques, impliqué dans les douleurs viscérales (Willis et Westlund, 1997 ; Willis, et coll., 1999 ; Willis et Westlund, 2001 ; Craig, 2002) projette sur le noyau gracilis, ainsi que plusieurs noyaux thalamiques tels que VPL, VMpo, VPI et POm (Willis et Westlund, 1997).

Au niveau cortical, plusieurs travaux d'imagerie cérébrale (Kenshalo, 1991 ; Jones, et coll., 1991 ; Coghill, et coll., 1994 ; pour revue voir Willis et Westlund, 1997 ; Craig, 2003b) ont montré l'activation des aires SI et SII du cortex somesthésique ainsi que le cortex cingulaire antérieur et l'insula. Ces deux dernières aires semblent être impliqués dans les processus homéostasiques (soif, faim,...) laissant suggérer que la douleur fait partie de ce système de régulation des fonctions corporelles (Craig, 2002 ; Craig, 2003a; Craig, 2003b).

En retour, ces structures supraspinales vont agir sur le contrôle de l'activité des relais primaires via des voies nerveuses descendantes (figure 2,E) (Besson et Chaouch, 1987a ; Light, 1992 ; Willis et Westlund, 1997 ; Millan, 2002), constituant ainsi les systèmes d'analgésie descendants (Willis et Westlund, 1997). Ces voies impliquent différentes structures telles que la substance grise périacqueducale, le locus coeruleus, le locus subceruleus, le noyau du raphé magnum et différents noyaux de la formation réticulée bulbaire. Plusieurs types de neuromodulateurs sont impliqués dans ces contrôles descendants tels que les opioïdes, la sérotonine et les catécholamines, l'Acide Gamma Amino Butyrique ou GABA (pour revue, voir Besson et Chaouch, 1987a ; Besson et Chaouch, 1987b; Willis, 1991 ; Willis et Westlund, 1997 ; Millan, 2002). L'action de ces différentes structures va se faire via une modulation directe de l'activité du réseau de la corne dorsale (pour revue, voir Guirimand et Le Bars, 1996 ; Willis et Westlund, 1997 ; Millan, 2002,). Enfin, il existe une

régulation des aires corticales qui vont principalement agir sur l'intégration thalamique des informations sensorielles, en régulant le gain de la boucle thalamo-corticale (Krupa, et coll., 1999 ; Le Masson, et coll., 2002).

II. Les afférences primaires : caractérisation et classifications

Malgré leur grande diversité, les fibres sensorielles peuvent être catégorisées en trois grands types en se basant sur des critères anatomiques et fonctionnels :

1. Les fibres de gros diamètre myélinisées de type A β ou A α

Ces fibres présentent des vitesses de conduction rapides (de 30 à 100 m/s). Activées principalement par des stimulations de faibles intensités, ces fibres à bas seuil véhiculent majoritairement les informations somato-sensorielles provenant des récepteurs cutanés tactiles tels que les corpuscules de Merkel ou de Pacini.

2. Les fibres de petit diamètre faiblement myélinisées de type A δ

Ces fibres présentent des vitesses de conduction plus lentes (12-30 m/s) et participent à la première douleur (Craig, 2003b). Elles sont activées par des stimulations à haut seuil et sont impliquées dans la transmission des informations nociceptives. Deux types de nocicepteurs A δ cutanés ont été décrit (Perl, 1996 ; Campbell, 1996) : les mécano-thermo-nocicepteurs de type I, qui répondent rapidement aux stimulations mécaniques et lentement pour des chaleurs au-delà de 53°C et de type II, qui présentent la même réponse aux stimuli mécaniques mais répondent rapidement pour des températures de l'ordre de 43-46°C.

3. Les fibres de petit diamètre non myélinisées de type C

Elles présentent des vitesses de conduction très lentes (de 0,5 à 2 m/s) et participent ainsi au phénomène de douleur secondaire (Craig, 2003b). Ces fibres sont activées par des stimulations à haut seuil et la plupart des nocicepteurs de ce type sont considérés polymodaux (mécanique, thermique et chimique) (Besson et Chaouch, 1987b ; Campbell, 1996 ; Raja, 1999 ; Millan, 1999 ; Craig, 2003b).

La caractérisation fonctionnelle de ces fibres est principalement basée sur la valeur de seuil d'activation. Or, il a été montré que les seuils d'activation de ces différents types de fibres peuvent s'étendre à des gammes de valeurs non nociceptives pour les différentes modalités sensorielles (Perl, 1996 ; Torebjörk, 2000). De plus, des arguments récents ont mis en évidence l'existence d'un tact véhiculé par des fibres C, correspondant au toucher « sensuel » (Vallbo, et coll., 1999) ainsi que des fibres A β activées par des stimulations nociceptives (Djoughri, et coll., 1998 ; Djoughri et Lawson, 2004). Ces résultats révèlent ainsi les limites évidentes de cette classification, malgré ses qualités heuristiques.

L'utilisation de méthodes de biologie cellulaire et moléculaire a permis de mettre en évidence l'existence d'une disparité de marqueurs moléculaire au sein de ces populations de fibres (Snider et McMahon, 1998 ; Julius et Basbaum, 2001). En effet, il a été montré qu'il existe deux sous populations de fibres C : les fibres qui expriment les neuropeptides tels que le CGRP (Calcitonin Gene Related Peptid) et la substance P mais qui ne fixent pas l'isolectine B4 (IB4) et les fibres qui n'expriment pas ces deux neuropeptides mais fixent l'IB4. Des différences entre ces sous populations apparaissent aussi au niveau de l'expression des récepteurs aux neurotrophines. En effet, les neurones sensoriels exprimant le CGRP et la substance P sont sensibles au Neural Growth Factor (NGF) via les récepteurs TrkA, tandis

que les autres fibres expriment principalement le récepteur Ret au Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor ou GDNF (Molliver, et coll., 1997). Ces deux classes de fibres C répondent de manière équivalente aux stimulations mécaniques, thermiques et chimiques mais seraient impliquées dans des phénomènes différents au niveau de l'initiation et du maintien de la douleur (Snider et McMahon, 1998). Ce rôle différentiel proviendrait de leur connectivité différente (voir figure 3 A et B). En effet, il a été montré que les fibres exprimant le CGRP et la substance P et négatives pour l'IB4 connectent les neurones des couches I et IIo tandis que les fibres qui réagissent positivement pour l'IB4 et qui n'expriment pas le CGRP et la substance P se projettent au niveau de la couche IIIi (Coimbra, et coll., 1974 ; Molliver, et coll., 1997; Snider et McMahon, 1998, Caterina et Julius, 1999). Des travaux récents ont révélé que ces deux types de fibres C étaient impliqués dans la mise en place des douleurs chroniques (Snider et McMahon, 1998). Les fibres exprimant les neuropeptides seraient importantes dans les processus inflammatoires (Mantyh, et coll., 1997) alors que les fibres fixant l'IB4 seraient impliqués dans les douleurs neuropathiques (Malmberg, et coll., 1997).

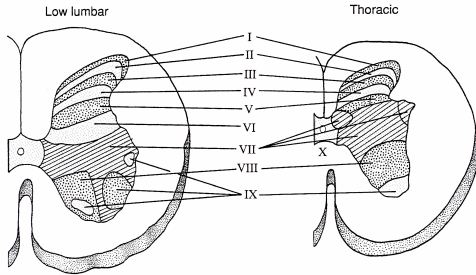
Enfin, depuis peu les mécanismes moléculaires à la base de la transduction des stimuli nociceptifs ont été mis à jour (Caterina et Julius, 1999; Julius et Basbaum, 2001). En effet, il existe plusieurs molécules qui sont impliquées dans la transduction des différentes modalités nociceptives.

La sensibilité thermique est due à l'expression de récepteurs aux vanilloïdes, les récepteurs VR1 qui répondent à la chaleur ainsi qu'à la capsaïcine (le produit actif du piment) (Caterina, et coll., 1997). Ces récepteurs font partie de la famille des récepteurs TRP (Transient Receptor Potential) qui interviennent aussi dans la détection du froid (Peier, et coll., 2002 ;Clapham, et coll., 2003 ;Voets, et coll., 2004 ; Nilius et Voets, 2004).

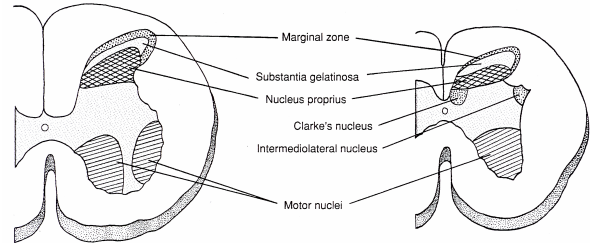
La sensibilité chimique résulte de l'activation de plusieurs types de récepteurs dont les récepteurs VR1, sensibles non seulement aux produits irritants ressemblant à la capsaïcine

A- Anatomie de la moelle épinière

1- représentation des couches



2- les noyaux



B- Connectivité

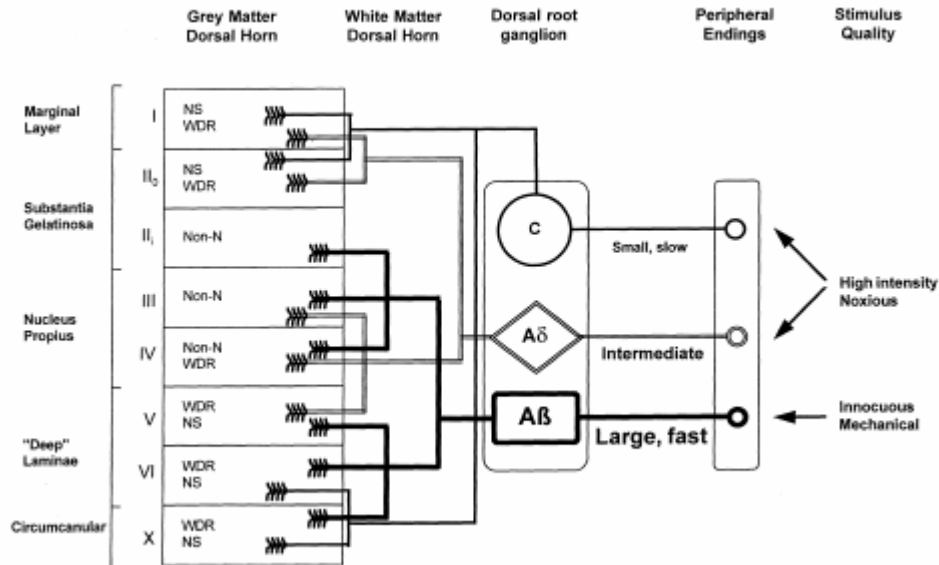


Figure 3: Structure de la moelle épinière et connectivité

A- Schéma de la structure multilaminar de la moelle épinière, extraite du livre de Kandel (Kandel, 2000), comparant la répartition des couches pour deux parties de la moelle épinière: thoracique et lombaire. En 1, les couches sont présentées en fonction de leur numéro, alors qu'en 2 le schéma présente les différents noyaux spinaux caractérisés anatomiquement.

B- Représentation de la connectivité des différents types d'afférences dans la moelle épinière, extraite d'une revue de Millan (Millan, 1999). Ce schéma regroupe les couches en noyaux, décrit les principaux cellulaires qui les composent (NS: Nociceptif Spécifique, WDR: Wide Dynamic Range, Non-N: non nociceptif) et présente les zones de projections des afférences nociceptives (C, Aδ), activées par des stimulation de fortes intensités et les fibres sensorielles Aβ, activées par des stimuli inoffensifs.

(Szallasi, et coll., 1999) mais aussi aux protons sécrétés lors des processus inflammatoires (Bevan et Geppetti, 1994). Deux autres familles de récepteurs sont sensibles à ces produits sécrétés lors d'une lésion tissulaire ou lors des processus inflammatoires, à savoir les protons et l'Adénosine TriPhosphate (ATP). Les récepteurs aux protons constituent la famille des ASICs (Acid Sensing Ion Channels) (Waldmann, et coll., 1997a ; Waldmann, et coll., 1997b ; Waldmann et Lazdunski, 1998). Les récepteurs à l'ATP se composent de récepteurs ionotropiques (P2X2 et P2X3) et de récepteurs couplés aux protéines G (P2Y) (Brake et Julius, 1996).

Enfin, les récepteurs participant à la transduction de la modalité mécanique ne sont pas clairement définis pour l'instant. Cependant, les récepteurs ASICs présentent des homologies de séquences avec des récepteurs impliqués dans la mécano-transduction chez *Caenorhabditis Elegans* (Hong et Driscoll, 1994), suggérant une implication de cette famille dans la réponse aux stimulations nociceptives mécaniques. De plus, il a été mis en évidence que les récepteurs à l'ATP (P2Y1) sont impliqués dans les phénomènes de mécano-transduction (Nakamura et Strittmatter, 1996 ; pour revue voir Snider et McMahon, 1998 ; Caterina et Julius, 1999 ; Julius et Basbaum, 2001).

L'expression de ces différentes molécules de transduction n'a pas été jusqu'à présent corrélée de façon formelle à des populations précises de fibres (Snider et McMahon, 1998). Cependant la conjonction de ces approches avec une étude électrophysiologique pourrait permettre de déterminer les relations morphofonctionnelles au sein des différentes fibres (Stucky et Lewin, 1999 ; Dirajlal, et coll., 2003 ; Liu, et coll., 2004 ; Vydyanathan, et coll., 2005).

III. La moelle épinière : description anatomique

1. Structure du réseau de la corne dorsale

La moelle épinière peut être divisée en 10 couches, selon une base cytoarchitectonique définie par Rexed (Rexed, 1952) (figure, 3A). La couche I ou couche marginale reçoit directement les connexions afférentes nociceptives qui arrivent par le tractus de Lissauer. La couche II appelée substance gélatineuse est principalement composée d'interneurones. Les couches III et IV, composant le nucleus proprius interviennent principalement dans l'intégration des messages somato-sensoriels tandis que les couches V et VI participent à l'intégration polymodale (nociceptive et non nociceptive). Les couches VIII et IX correspondent à l'étage moteur de la moelle puisqu'elles contiennent les motoneurones ainsi que les neurones impliqués dans le contrôle du mouvement. Enfin les couches VII (couche intermédiaire) et X (entourant le canal) participent à l'intégration nociceptive (LaMotte et Shapiro, 1991; Pehl, et coll., 1997a; Pehl, et coll., 1997b; Simon, et coll., 1998). Les couches I, II, V, VI et X constituent donc des régions principalement impliquées dans le traitement et la transmission de l'information nociceptive périphérique. Chaque couche de la corne dorsale présente une organisation topologique sur le plan horizontal permettant une somatotopie. En effet, il apparaît que la représentation des parties distales des membres se fait au niveau médian des couches médullaires alors que les parties proximales sont représentées au niveau latéral, chez le chat, le rat et le singe (Ritz, et coll., 1985 ; Brown, et coll., 1989 ; Bullitt, 1991 ; Silos-Santiago, et coll., 1995). Cette organisation planaire est conjointe à une représentation dans l'axe rostrocaudal de la moelle qui est en relation avec une organisation selon le même axe des projections afférentes (Swett et Woolf, 1985; Molander et Grant, 1986). Ces projections afférentes dans l'axe rostrocaudal s'étendent sur plusieurs métamères

et pourrait être impliquées dans les mécanismes de contrôle inter-segmentaire (Willis, 1991 ; Le Bars, 1997).

2. Les projections afférentes

Les fibres afférentes possèdent donc des cibles bien définies au sein du réseau de la corne dorsale. L'organisation de ces projections est résumée sur le schéma de la figure 3 B, d'après Millan (Millan, 1999). Les fibres non myélinisées C se projettent essentiellement dans la substance gélatineuse (couche II) et de façon moindre dans les couches I, V et X. Les fibres A δ , quant à elles, se projettent principalement dans la zone marginale (couche I) et les couches profondes (V-VI) et à un moindre degré dans la substance gélatineuse (couche II) (Willis, 1991, Millan, 1999).

Au niveau de la couche II, les terminaisons synaptiques afférentes se trouvent au centre de larges complexes d'interactions synaptiques : les glomérules (Ribeiro-da-Silva et Coimbra, 1982 ; Ribeiro-da-Silva, et coll., 1985 ; Todd, 1990 ; Todd et Lochhead, 1990 ; Willis, 1991 ; Hiura, et coll., 1991 ; Yang et Atsumi, 1999 ; Watson, et coll., 2002). Ces glomérules impliquent les interneurons GABAergiques et glycinergiques (Hiura, et coll., 1991 ; Todd, 1996) de la substance gélatineuse mais aussi les dendrites des neurones relais des couches plus profondes. Ils participent à la régulation des flux d'informations périphériques au sein du réseau de la corne dorsale (Willis, 1991).

Les fibres non myélinisées provenant des viscères, des muscles et des articulations projettent vers la zone marginale (couche I) ainsi que vers les couches plus profondes. Il existe ainsi une convergence des informations provenant de la périphérie et des viscères (Mense et Prabhakar, 1986 ; Ness et Gebhart, 1990; Ness et Gebhart, 1991a; Ness et Gebhart, 1991b; Mense, 1993; Gebhart, 1995). La juxtaposition de cette convergence avec l'organisation somatotopique de la moelle sous-tend le phénomène de douleur projetée, bien connue dans les douleurs

viscérales (Millan, 1999). En effet, dans les cas de douleurs d'origine cardiaque telles que l'angine de poitrine ou l'infarctus, la douleur se manifeste au niveau de l'épaule et du bras gauche.

Enfin les fibres somato-sensorielles de gros diamètre se projettent en partie dans la moelle et principalement au niveau du nucleus proprius (couches III et IV) mais aussi dans une moindre mesure au niveau des couches V et VI (Millan, 1999).

Les afférences vont agir sur les différentes parties du réseau par l'intermédiaire d'un grand nombre de neurotransmetteurs. Elles libèrent principalement des acides aminés excitateurs et des neurokinines. La stimulation des fibres sensorielles provoquent des réponses brèves (de l'ordre de 0,5 ms) impliquant principalement des récepteurs du glutamate de type AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazolePropionic Acid) (King, et coll., 1988 ; Sivilotti, et coll., 1993 ; Millan, 1999) tandis que les fibres A δ et C génèrent des réponses plus durables impliquant plusieurs types de récepteurs comme les récepteurs glutamatergiques AMPA et NMDA (N-Méthyl D-Aspartate) ou les récepteurs aux neurokinines (King, et coll., 1988 ; De Koninck et Henry, 1991 ; Gerber, et coll., 1991 ; Arancio, et coll., 1993 ; Millan, 1999).

3. Les types cellulaires médullaires

Ces influences synaptiques vont agir sur l'activité des différentes cellules qui composent le réseau complexe de la corne dorsale. Deux grandes classes fonctionnelles peuvent être isolées : les neurones de projection et les interneurones (Besson et Chaouch, 1987b ; Millan, 1999).

a. Les neurones de projection

Les cellules de projection intègrent les informations périphériques avant de les envoyer vers les centres supérieurs via les différentes voies montantes, constituées par leurs axones. Parmi ces neurones de projection, on distingue en particulier :

- ✓ Les neurones nociceptifs spécifiques à haut seuil :

Ces neurones sont principalement localisés au niveau de la couche I (Willis, 1991 ; Millan, 1999 ; Craig, et coll., 2001). Typiquement silencieux en dehors de toute stimulation nociceptive, ils répondent à des stimulations de forte intensité provenant de diverses modalités : mécanique, thermique, chimique. Il existe plusieurs classes morphologiques de neurones au sein de la couche I : les neurones fusiformes, les neurones pyramidaux et les neurones multipolaires (Gobel, 1978 ; Lima et Coimbra, 1986 ; Zhang, et coll., 1996 ; Zhang et Craig, 1997). L'étude de la réponse de ces différents types de neurones a permis d'établir des corrélations morphofonctionnelles (Han, et coll., 1998 ; Craig, et coll., 2001 ; Craig, 2003b). Sur le plan fonctionnel, les cellules de la couche I présentent une grande diversité de modalités les activant. On a ainsi pu isoler deux types de thermorécepteurs (chaud et froid), des types distincts qui répondent à des stimulations chimiques nocives ou à l'histamine (Andrew et Craig, 2001), une classe viscéroceptive (Gebhart et Ness, 1991 ; Cervero et Janig, 1992 ; Foreman, 1999) et enfin divers neurones répondant à des stimulations non nociceptives. Les neurones fusiformes semblent être nociceptifs spécifiques (mécaniques et thermiques) et les neurones pyramidaux répondent pour des refroidissements non nociceptifs. Les neurones multipolaires, quant à eux, représentent une catégorie hétérogène, comprenant des neurones polymodaux (mécanique, thermique (chaleur et froid)) et des neurones nociceptifs spécifiques (Han, et coll., 1998). Les cellules répondant à l'histamine semblent

être des neurones particuliers, impliqués dans la sensation de démangeaison et présentent une forme unipolaire (Andrew et Craig, 2001). En plus de ces correspondances morphofonctionnelles, les neurones de la couche I expriment 4 types de réponse : tonique (avec une décharge faible mais régulière tout au long de la stimulation), phasique (qui présente des bouffées d'activité à haute fréquence séparée d'un temps variable), à activation retardée (qui décharge de façon irrégulière avec un délai de déclenchement important) et enfin les cellules qui ne font qu'un seul potentiel d'action (Prescott et De Koninck, 2002). Ces travaux ont montré que les propriétés électrophysiologiques correspondent à des morphologies particulières : les cellules fusiformes sont principalement toniques, les cellules pyramidales sont majoritairement phasiques et enfin les cellules multipolaires présentent soit une activation retardée, soit une réponse avec un seul potentiel d'action. Il semblerait donc qu'il y ait une spécificité des propriétés intrinsèques en fonction de la modalité que le neurone doit encoder.

✓ Les neurones non nociceptif ou à bas seuil :

Ces neurones sont localisés majoritairement au niveau des couches III à V. Ils sont principalement activés par des stimulations à bas seuil, non nociceptives. Ces neurones expriment trois types de propriétés de décharge, équivalentes à celles décrites pour les neurones nociceptifs spécifiques : tonique, phasique, à activation retardée. De même, il existe une corrélation entre les propriétés fonctionnelles des fibres afférentes mécanoréceptrices et les propriétés intrinsèques exprimées par les neurones à bas seuil. En effet, les neurones toniques répondent à des stimulations statiques ainsi qu'à des stimulations dynamiques qui se produisent au niveau de leurs champs récepteurs. Ils répondent de façon régulière et continue lors d'une stimulation prolongée. Les neurones phasiques sont activés préférentiellement par

des stimuli dynamiques. Ils répondent par une décharge brève, qui se produit lors de l'application de la stimulation et à la fin du stimulus. Leurs réponses à des stimulations prolongées sont plus faibles que celles des neurones toniques. Enfin, alors que les neurones toniques sont activés pour des intensités croissantes ou des stimulations de longue durée, les neurones phasiques répondent avec la plus forte intensité pour des vitesses de déplacements rapides. Les neurones à activation retardée répondent de façon similaire aux neurones toniques à part qu'ils présentent une légère décroissance de leur décharge avec l'augmentation de la vitesse de la stimulation de la peau.

Il semble donc que ces neurones soient en relation avec différents types de récepteurs sensoriels (Schneider, 2005) et participent ainsi à la discrimination entre les différentes sous-modalités tactiles.

✓ Les neurones à convergence ou encore WDR pour Wide Dynamic Range :

Ils sont principalement localisés au niveau des couches profondes de la corne dorsale de la moelle épinière, dans les couches IV et V. Cependant, il est possible d'en trouver aussi au niveau des couches superficielles (Willis, 1985 ; Price, 1988 ; Price, et coll., 2003). Ils sont activés pour un large spectre de stimulations (thermiques, mécaniques et chimiques), allant de la stimulation à bas seuil tactile jusqu'à la stimulation nociceptive franche. Ils présentent une réponse croissante en fonction de l'intensité de stimulation (d'inoffensif à nociceptif) (Dubner, et coll., 1989). Ces neurones reçoivent une forte convergence d'informations somato-sensorielles et nociceptives, provenant des fibres cutanées, musculaires et viscérales (Mense et Prabhakar, 1986, Ness et Gebhart, 1990 ; Mense, 1993 ; Gebhart, 1995). Activés par des stimulations provenant des fibres nociceptives (A δ et C) et des fibres somato-sensorielles (A β), ces neurones jouent donc un rôle crucial dans le codage de l'information

périphérique. Ils présentent un champ récepteur complexe et étendu au centre duquel les neurones répondent à des stimuli nociceptifs et non nociceptifs. Dans la région du pourtour, les neurones ne répondent qu'à une stimulation nociceptive (Price, et coll., 1976 ; Price, et coll., 1978b ; Price, et coll., 1978a ; Price, et coll., 1979 ; Yokota et Nishikawa, 1980 ; Yokota, 1985 ; Besson et Chaouch, 1987b ; Price, 1988 ; Price, et coll., 2003). Plusieurs types de propriétés de réponse ont été décrits aussi bien *in vivo* (Jiang, et coll., 1995) qu'*in vitro* (Russo et Hounsgaard, 1994 ; Morisset et Nagy, 1998 ; pour revue, voir Russo et Hounsgaard, 1999). *In vivo*, 4 patrons d'adaptation différents ont été définis : une adaptation mono-exponentielle, une adaptation bi-exponentielle avec une composante rapide et une composante lente, une augmentation de la fréquence de décharge ou une activité complexe avec de multiples patrons de décharge qui augmentent et diminuent et enfin une activité oscillante. *In vitro*, les neurones à convergence expriment deux grands types de propriétés : une adaptation de la fréquence de décharge et une accélération retardée (Morisset et Nagy, 1998). En plus de ces propriétés, les travaux de Dominique Derjean (Derjean, et coll., 2003) ont montré que les neurones à convergence expriment aussi des propriétés de rebond post-inhibiteur dues aux canaux I_H et I_T et que la propriété d'excitation retardée est due aux canaux de type I_A et I_D . Ces neurones présentent une trajectoire complexe de leur potentiel de membrane, après l'émission d'un potentiel d'action. On peut trouver deux types d'Hyperpolarisation Après le Potentiel (HAP), à savoir une rapide et une lente, et une Dépolarisation Après le Potentiel (DAP) (Jiang, et coll., 1995 ; Russo et Hounsgaard, 1999). Enfin il a été montré que ces neurones expriment des propriétés régénératives, et notamment des propriétés de plateau dépendantes du calcium, définies comme la faculté de produire, en réponse à un événement excitateur exogène, une dépolarisation régénérative ou potentiel de plateau qui perdure après l'arrêt de la stimulation (Russo et Hounsgaard, 1996b ; Morisset et Nagy, 1998 ; Russo et Hounsgaard, 1999). Ces potentiels de plateau sous-tendent la production de décharges

intenses, de post-décharges prolongées et occasionnellement de décharges rythmiques spontanées (Morisset et Nagy, 1996 ; Morisset et Nagy, 1998). Ils sont résistants à l'application de tétrodotoxine (TTX) et impliquent principalement un courant calcique de type L à très faible inactivation, relayé par un courant cationique non spécifique activé par le calcium (I_{CAN}). Les potentiels de plateau peuvent être déclenchés par stimulation électrique des afférences nociceptives primaires, et sont exprimés de préférence par les neurones à convergence WDR. Grâce à leur cinétique lente et leur dépendance au potentiel, ils confèrent à la cellule une relation non-linéaire entre l'entrée et la sortie du signal, tant dans le domaine temporel que dans celui de l'amplitude du signal (Morisset et Nagy, 1998). Les mécanismes ioniques impliqués dans la genèse de ces propriétés régénératives sont décrits au Chapitre II- paragraphe IV.

Les propriétés de plateau sont modulées par l'activation des récepteurs métabotropiques du groupe I du glutamate. En effet, il a été montré que les agonistes du groupe I de ces récepteurs (mGluR1, mGluR5) peuvent induire des propriétés de plateau dans des neurones qui n'en manifestent pas spontanément ou fortement amplifier des propriétés préexistantes (Morisset et Nagy, 1996 ; Russo, et coll., 1997 ; Morisset et Nagy, 1998), tandis que les antagonistes bloquent les potentiels de plateau exprimés spontanément par les neurones des couches V. Les travaux du laboratoire ont récemment montré que les potentiels de plateau sont également régulés négativement par l'activation des récepteurs GABA_B (Derjean, et coll., 2003). Il existe ainsi une balance modulatrice, entre le glutamate et le GABA, qui exerce un contrôle de l'excitabilité de ces neurones. La variation de cette balance induit la transition entre trois types de propriétés intrinsèques distinctes: tonique, plateau et oscillation (Derjean, et coll., 2003). Ces trois modes de décharge correspondent à trois modes d'intégration du message périphérique par le neurone WDR.

L'existence de ces trois principales catégories de neurones à projection met en avant un premier niveau de complexité de l'intégration nociceptive effectuée par le réseau de la corne dorsale. Cependant, une seconde grande classe fonctionnelle de neurones médullaires est responsable du contrôle du transfert de l'information par les neurones de projection précédemment décrits : les interneurones.

b. Les interneurones

Majoritairement retrouvés dans la couche II, ces interneurones sont cependant représentés dans toutes les couches de la moelle épinière et interviennent dans le contrôle de l'activité du réseau en établissant des liens entre les différents types cellulaires. Les interneurones de la substance gélatineuse (couche II) sont la cible directe des fibres périphériques (A δ , C et A β) (Willis, 1991 ; Yoshimura et Nishi, 1992 ; Yoshimura et Nishi, 1995 ; Coggeshall et Carlton, 1997).

Ces cellules présentent 6 grandes classes anatomiques décrites chez le chat: les neurones « islet », les neurones « stalked », les neurones « arborescents » ou encore « stellate-like » et les cellules de la bordure ou « border cells » ainsi que les neurones « spinaux » et les neurones « stalk inversés ». Les neurones « islet » et « stalked » sont retrouvés chez le singe (Price, et coll., 1979), le rat (Todd et Lewis, 1986) et l'Homme (Schoenen, 1982). Cependant, la classification morphologique de ces interneurones est rendue difficile, à cause de la diversité des formes cellulaires (Beal et Cooper, 1978 ; Light, et coll., 1979 ; Beal, 1983 ; Bicknell et Beal, 1984 ; Beal, 1989 ; Rethelyi, et coll., 1989). Plusieurs études ont montré l'hétérogénéité des propriétés des interneurones de la couche II (Thomson, et coll., 1989 ; Yoshimura et Jessell, 1989b ; Yoshimura et Jessell, 1989a) mais ont aussi permis de dégager trois classes de propriétés : tonique, à adaptation modérée, à adaptation forte (un potentiel d'action). Récemment une classification morphofonctionnelle a été proposée pour les

neurones de la couche II (Grudt et Perl, 2002), présentant 5 grands types de neurones des couches II : les neurones islet (décharge tonique), les neurones radiaux (décharge à activation retardée), les neurones centraux (décharge phasique), les neurones médiaux-latéraux (décharges à activation retardée et tonique) et enfin les neurones verticaux (décharges tonique et à activation retardée). Tous ces neurones présentent des propriétés de rebond dues à l'expression d'un courant de type I_H .

Il est cependant possible de distinguer deux types d'interneurones en fonction du type d'impact qu'ils vont avoir sur les autres neurones : les interneurones excitateurs et les interneurones inhibiteurs (Millan, 1999).

Les interneurones excitateurs participent à l'activation des neurones de projection et jouent un rôle dans leur activation indirecte par les fibres afférentes, via des voies polysynaptiques. L'action de ces interneurones va se faire par l'intermédiaire des acides aminés excitateurs et notamment le glutamate (Landry, et coll., 2004). Cependant, on retrouve dans ces interneurones plusieurs neuropeptides tels la neurotensine, le VIP et la substance P ainsi que le neuropeptide FF, la CholécystoKinine (CCK), l'ATP, le monoxyde d'azote (NO) et les prostaglandines (pour revue voir Willis, 1991 ; Millan, 1999).

Les interneurones inhibiteurs contrôlent les flux d'information nociceptive vers les centres supraspinaux et agissent aux niveaux pré et postsynaptique (Melzack et Wall, 1965 ; Millan, 1999). Au niveau présynaptique, ils jouent un rôle prépondérant dans le contrôle des terminaisons primaires somato-sensorielles, au niveau desquelles ils génèrent des Dépolarisation d'Afférence Primaire (DAP) qui vont induire un blocage de la transmission afférente (Rudomin, 1990 ; Clarac, et coll., 1992 ; Cattaert, et coll., 1992 ; Nusbaum, 1997 ; Rudomin, 1998 ; Russo, et coll., 2000). Cet effet est principalement dû à des interneurones GABAergiques. En effet, l'activation des récepteurs $GABA_A$ va induire une sortie de chlore ainsi qu'une augmentation de la conductance membranaire qui va réduire ou empêcher la

propagation des potentiels d'action (Rudomin, 2000). Cette dépolarisation ne se propage pas au niveau des autres collatérales de l'arborisation axonale (Lomeli, et coll., 1998), permettant ainsi un découplage de l'activité neuronale corrélée à des entrées sensorielles communes. Il a été montré que les DAP peuvent être aussi dues à une composante glutamatergique TTX-résistante impliquant les récepteurs AMPA et NMDA (Russo, et coll., 2000). Ce mécanisme résulterait d'une diffusion extra-synaptique ou « spillover » du glutamate libéré par les fibres nociceptives (A δ et C). L'information somato-sensorielle pourrait donc être directement contrôlée par l'activité des fibres nociceptives (Rudomin, 2000 ; Russo, et coll., 2000). Ce mécanisme concerne principalement les fibres de gros diamètres. En effet, les synapses axo-axonales GABAergiques sont rares au niveau des fibres de petits diamètres.

En contrôlant ainsi le potentiel des terminaisons synaptiques, ils diminuent ou réduisent la transmission synaptique. De plus, le GABA va intervenir dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs, via l'activation des récepteurs métabotropiques GABA_B présynaptiques (Willis, 1991 ; Hammond, 1997 ; Malcangio et Bowery, 1996 ; Rudomin, 1998). Au niveau postsynaptique, ils exercent un contrôle direct de l'excitabilité des neurones relais (Todd et Spike, 1993 ; Todd, et coll., 1996 ; Traub, 1997) comme les interneurones excitateurs.

Principalement classés en fonction de leurs effets anti-nociceptifs, les interneurones inhibiteurs englobent une population cellulaire exprimant une grande diversité de neurotransmetteurs (pour revue, voir Millan, 1999). Cependant les deux neurotransmetteurs majeurs sont le GABA et la glycine (Todd, 1996 ; Todd, et coll., 1996). Ces deux molécules peuvent être coexprimées dans un même interneurone (Todd et Sullivan, 1990 ; Mitchell, et coll., 1993) et elles peuvent être dans certains cas stockés dans les mêmes vésicules synaptiques (Chaudhry, et coll., 1998 ; Jonas, et coll., 1998). Le GABA et la glycine vont essentiellement participer au contrôle rapide de l'excitabilité par leur action hyperpolarisante,

via les récepteurs ionotropiques GABA_A ou glycine A, perméables au chlore. Il a été montré qu'au niveau des couches I, la composante inhibitrice tonique est principalement médiée par une activité glycinergique rapide avec une décroissance rapide. Il existe aussi à ce niveau une composante GABAergique rapide avec une décroissance plus lente, qui serait liée à l'existence de récepteurs GABA extrasynaptiques (Chery et de Koninck, 1999). De plus, contrairement à la glycine, le GABA va contrôler directement l'excitabilité des neurones postsynaptiques par l'activation des cascades enzymatiques via le récepteur GABA_B, couplé aux protéines G. Ces deux neurotransmetteurs bien que co-localisés auraient donc un rôle fonctionnel différent.

La description précédente peut donner à tort une vision figée de l'intégration des signaux périphériques en ne rendant pas compte de son aspect dynamique. Pourtant, le réseau de la corne dorsale de la moelle épinière est un système extrêmement plastique et cette flexibilité fonctionnelle repose sur des phénomènes de plasticité synaptiques et cellulaires.

IV. La moelle épinière : un système dynamique

La survenue d'un dommage tissulaire déclenche l'activation des nocicepteurs pour signaler la blessure ainsi que les processus inflammatoires intervenant dans la cicatrisation et la protection de la zone lésée. L'apparition des phénomènes inflammatoire va induire une hypersensibilité au niveau de cette zone, qui va s'étendre aux territoires adjacents non lésés. Cette hypersensibilité se traduit par une réponse excessive à une stimulation douloureuse, l'hyperalgie, ainsi que l'apparition de douleurs pour des stimulations non nociceptives, l'allodynie. Dans les cas physiologiques, ces modifications de l'intégration nociceptive sont transitoires et vont disparaître avec la réparation de la lésion. Elles représentent des

phénomènes de sensibilisation à la fois au niveau périphérique et central (Woolf, 1983 ; Woolf et Salter, 2000 ; Ji et Woolf, 2001).

Trois types de sensibilisations périphérique et centrale ont été décrits (Woolf et Salter, 2000) : l'activation, la modulation et la modification. L'activation intervient au niveau des processus de transduction et de transmission par une sensibilisation activité-dépendante. Ces processus sont temporaires et vont participer à la mise en place des phénomènes de modulation. Cette modulation correspond aux modifications de l'efficacité synaptique ainsi que de l'activité neuronale, par le biais de processus post-traductionnels et transcriptionnels. Cependant, ces mécanismes à plus long terme restent transitoires. Dans le cas où l'activation des nocicepteurs et les phénomènes de modulation persistent, des mécanismes de régulation génique, intervenant dans la modification du système, sont alors mis en place. Ces modifications correspondent à une plasticité à long terme du système nociceptif, impliquée dans l'apparition de douleurs persistantes pathologiques.

A présent vont être détaillés d'une part les mécanismes périphériques et centraux réversibles mis en jeu lors d'une lésion (activation et modulation) : la plasticité à « court terme ». et d'autre part certaines modifications majeures et irréversibles du système nociceptif qui participent aux douleurs pathologiques : la plasticité à « long terme ».

I. Plasticité à court terme

a. Plasticité périphérique

Lors d'un traumatisme périphérique, différents médiateurs de l'inflammation sont libérés par le tissu lésé, les neurones sensoriels, les neurones sympathiques, les vaisseaux sanguins et les cellules immunitaires. Il y a une libération au niveau du site de la lésion d'ATP

et de protons H^+ par les cellules endommagées (Burnstock et Wood, 1996 ; Waldmann et Lazdunski, 1998). La lésion induit, par réflexe d'axone des fibres sensorielles, une libération périphérique de neuropeptides (substance P, CGRP, Neurokinine A). Ces substances vont stimuler la libération de bradykinines et de prostaglandines par les tissus lésés, ainsi que de protons, de sérotonine et de prostaglandines par les fibres sympathiques. Les vaisseaux sanguins, qui voient leur perméabilité augmentée vont libérer des kinines, de la sérotonine et de l'oxyde nitrique. Les neuropeptides vont également stimuler le système immunitaire. Les macrophages vont produire des cytokines, et de l'histamine sera libérée par la dégranulation des mastocytes. L'exposition des fibres sensorielles à cette « soupe inflammatoire » se traduit par une diminution du seuil d'excitabilité des fibres (pour revue, voir Woolf et Salter, 2000 ; Costigan et Woolf, 2000 ; Ji et Woolf, 2001 ; Ji, et coll., 2003). Cette augmentation de la sensibilité peut être due soit à une activation directe par des molécules comme les protons, l'ATP ou encore la sérotonine qui vont agir directement sur le neurone via l'ouverture de canaux voltage dépendant, soit par l'intermédiaire de l'activation des cascades enzymatiques modulatrices passant par les protéines kinases A (PKA, Aley et Levine, 1999) et protéines kinases C (PKC, Khasar, et coll., 1999b ; Cesare, et coll., 1999). Ces enzymes vont intervenir dans des modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation des canaux SNS sodiques tétrotoxine-résistants (TTX-R) qui vont voir ainsi augmenter leur impact dépolarisant sur le patron de décharge de la fibre (Gold, et coll., 1996a ; Gold, et coll., 1996b ; England, et coll., 1996 ; Gold, 1999) ou encore la sensibilisation des transducteurs tels que les récepteurs vanilloïdes VR1 (Tominaga, et coll., 1998) Cette action sur les récepteurs vanilloïdes se fait au travers de l'activation de l'isoforme ϵ de la PKC. En effet, il a été mis en évidence une réduction de l'hypersensibilité thermique et mécanique chez la souris invalidée génétiquement pour cette sous-unité (Khasar, et coll., 1999a ; Premkumar et Ahern, 2000). L'inflammation prolongée induit des modifications transcriptionnelles (Woolf et Costigan,

1999). Les molécules principales impliquées dans ces modifications sont directement libérées au niveau de l'inflammation, comme c'est le cas pour le NGF qui est surexprimé lors de l'inflammation (Woolf, et coll., 1996). Une fois secrété, le NGF se fixe sur son récepteur de haute affinité TrkA et forme des complexes qui sont internalisés et transportés de façon rétrograde vers le corps cellulaire où ils induisent des changements profonds de l'activité génique. Ces modifications vont dans le sens d'une augmentation de l'excitabilité neuronale par une surexpression des canaux ioniques impliqués dans la transmission (VR1, SNS et SNS-2) et des neuropeptides (substance P et CGRP). Ces neuropeptides seront soit transportés de façon antérograde vers la périphérie pour participer à l'entretien de l'inflammation, soit transportés vers les terminaisons centrales des fibres pour participer aux processus de sensibilisation centrale (Neumann, et coll., 1996 ; Ma et Woolf, 1997). Ces altérations du phénotype des neurones sensoriels sont différentes en fonction de l'atteinte. En effet, dans le cas d'une lésion nerveuse périphérique certains neuropeptides tels que la CCK, le neuropeptide Y ou la galanine sont surexprimés alors que la substance P et le CGRP sont sous exprimés (Dray, et coll., 1994 ; pour revue Hokfelt, et coll., 1994).

Ces profonds changements concernant les afférences sensorielles, provoquent des modifications à la fois quantitatives et qualitatives de la teneur du message sensoriel afférent. Ils sont à l'origine de changements au niveau du système nerveux central. Par la suite, ces changements centraux peuvent perdurer sans être nécessairement entretenus par les perturbations périphériques qui les ont provoqués.

b. Plasticité centrale

Au niveau central, il y a une sensibilisation des neurones de projection, qui se traduit par l'augmentation de l'activité spontanée de ces neurones, la diminution de leur seuil

d'excitabilité, l'augmentation de la taille de leur champ récepteur et enfin l'augmentation de leur réponse à la stimulation (Woolf, 1983 ; Cook, et coll., 1987 ; Laird et Cervero, 1989 ; Woolf et King, 1989 ; Koltzenburg, et coll., 1992 ; Chu, et coll., 2004). Cet état de « sensibilisation centrale » est clairement impliqué dans les phénomènes de douleur chronique (Woolf, 1983 ; Woolf, 1996). La sensibilisation des neurones spinaux se traduit, *in vivo*, par une augmentation de l'activité de décharge spontanée, par une fréquence de décharge plus haute lors d'une stimulation des afférences primaires, et surtout par la production de post-décharges (Woolf et King, 1987 ; De Koninck et Henry, 1991 ; Laird et Bennett, 1993). Un certain nombre de données de la littérature indiquent que ces post-décharges sont déterminantes pour la perception de la douleur : leur manifestation en réponse aux stimulations périphériques est exagérée dans différents modèles de douleur chronique (Palecek, et coll., 1992 ; Sotgiu, et coll., 1995 ; Grubb, et coll., 1996). Elles sont de plus corrélées à l'apparition de réponses comportementales anormalement intenses et prolongées aux stimuli douloureux (Laird et Bennett, 1993 ; Asada, et coll., 1996). Ces post-décharges prolongées sont en partie sous-tendues par des potentiels synaptiques excitateurs lents évoqués dans les neurones spinaux par l'activation de récepteurs aux neurokinines ou aux acides aminés excitateurs (Urban et Randic, 1984 ; Yoshimura et Jessell, 1990 ; Gerber, et coll., 1991 ; Arancio, et coll., 1993). De plus, des travaux récents (Russo et Hounsgaard, 1996b ; Morisset et Nagy, 1998) ont montré que l'expression de ces post-décharges dépendait également des propriétés régénératives intrinsèques des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, c'est-à-dire, les potentiels de plateau.

Une avancée significative dans la compréhension des mécanismes de sensibilisation centrale, a été la possibilité d'induire expérimentalement une forme élémentaire de cette sensibilisation par des stimulations répétées à basse fréquence des fibres nociceptives (Wall et Woolf, 1986 ; Woolf et Wall, 1986 ; Woolf, 1996). Il s'agit du phénomène de « Wind Up »

découvert par Mendell chez le chat (Mendell, 1966) et retrouvé chez la tortue, le rat, le primate et l'homme. Chez le rat, il a été décrit *in vivo* et *in vitro* (Davies et Lodge, 1987 ; Jeftinija et Urban, 1994). Ce phénomène de Wind Up consiste en une augmentation progressive de la décharge des neurones de la corne dorsale en réponse à la stimulation à basse fréquence des afférences nociceptives (entre 0,3 Hz et 1 Hz) et conduit à la production de post-décharges prolongées. Il constitue donc un modèle expérimental simple et approprié de sensibilisation, dont les paramètres peuvent être quantifiés de façon objective (Woolf, 1996 ; Baranauskas et Nistri, 1998 ; Herrero, et coll., 2000). Le Wind Up a été décrit dans la littérature comme dépendant surtout de la mise en jeu des récepteurs NMDA et aux neurokinines au niveau des neurones postsynaptiques (Davies et Lodge, 1987 ; Dickenson et Sullivan, 1987 ; Thompson, et coll., 1990 ; Sivilotti, et coll., 1993 ; Thompson, et coll., 1993 ; Jeftinija et Urban, 1994 ; Thompson, et coll., 1994 ; Baranauskas, et coll., 1995 ; Baranauskas et Nistri, 1996). Le mécanisme proposé pour cette augmentation graduelle de la décharge des neurones, est le développement d'une dépolarisation cumulative, occasionnée par la sommation temporelle des événements synaptiques lents (NMDA et Neurokinines) en réponse à la stimulation répétées des afférences sensorielles. Cependant, les travaux du laboratoire ont pu montrer l'implication des propriétés régénératives intrinsèques dans la genèse du phénomène de Wind Up (Morisset et Nagy, 1999).

En plus de ces modifications globales de l'activité, la modulation au niveau central implique aussi la mise en place de modification post-traductionnelles, par le biais de l'activation de cascades enzymatiques. Ces modifications vont intervenir à deux niveaux :

✓ Au niveau synaptique :

L'activation des cascades enzymatiques va conduire à une facilitation des influences synaptiques excitatrices et une dépression des synapses inhibitrices (Eblen-Zajjur et Sandkuhler, 1997 ; Traub, 1997 ; Sandkuhler, et coll., 1997 ; Woolf et Salter, 2000). Ces modifications peuvent être restreintes aux synapses activées (homosynaptiques) ou s'étendre aux synapses environnantes (hétérosynaptiques) (Woolf et King, 1990 ; Simone, et coll., 1991). Elles peuvent être rapprochées des phénomènes de plasticité décrits dans le cortex ou l'hippocampe : la Potentialisation à Long Terme (LTP) et la Dépression à Long Terme (LTD) (Bliss et Gardner-Medwin, 1973 ; Liu et Sandkuhler, 1995 ; Malenka et Nicoll, 1997 ; Sandkuhler et Liu, 1998 ; Malenka et Nicoll, 1999 ; Sandkuhler, 2000 ; Ji, et coll., 2003). Au niveau de la moelle, plusieurs voies de signalisation sont activées par le glutamate et divers neuromodulateurs comme la substance P, le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ou encore les prostaglandines. Ces modifications impliquent l'activation des récepteurs ionotropiques du glutamate (NMDA, AMPA et Kainate), les récepteurs couplés aux protéines G comme le récepteur NK1 de la substance P, les récepteurs métabotropiques du glutamate et les récepteurs tyrosine kinase comme TrkB. Deux mécanismes majeurs vont contribuer à l'augmentation de l'efficacité synaptique : la modification des canaux ioniques et/ou des récepteurs par le biais de processus post-traductionnels (phosphorylation) et la translocation de nouveaux récepteurs à la membrane (Woolf et Costigan, 1999 ; Woolf et Salter, 2000 ; Ji, et coll., 2003). La mise en place de ces diverses voies induit l'activation de diverses protéines kinases comme la PKA et la PKC (et plus particulièrement l'isoforme γ dans la moelle épinière (Malmberg, et coll., 1997)). Il a été montré que l'absence de ces kinases empêche le développement de l'hypersensibilité (Malmberg, et coll., 1997 ; Mantyh, et coll., 1997). Ces protéines kinases vont participer à la phosphorylation des récepteurs AMPA ainsi que des

récepteurs NMDA, modifiant ainsi leur cinétique d'activation. Elles vont aussi agir sur l'expression de sous unités de canaux potassiques intervenant dans la décharge retardée (Hu, et coll., 2003). Enfin l'activation des récepteurs EP par les prostaglandines et plus particulièrement la ProstaGlandine E2 (PGE2) induit une facilitation de la libération de neurotransmetteurs (Vasko, 1995), produit une dépolarisation directe des neurones de la corne dorsale (Baba, et coll., 2001) et réduit l'activité glycinergique (Ahmadi, et coll., 2002). Cette dernière action sur la glycine est concomitante avec la dépression des synapses inhibitrices GABAergiques (Sandkuhler, et coll., 1997 ; Traub, 1997 ; Eblen-Zajjur et Sandkuhler, 1997) et glycinergiques (Muller, et coll., 2003) des neurones de la substance gélatineuse.

✓ Au niveau cellulaire :

Ces différents mécanismes modulateurs vont conduire à des modifications de l'excitabilité neuronale des neurones relais des couches profondes de la moelle épinière. Ces neurones sont sous le contrôle d'une balance d'influence métabotrope glutamatergique (via les récepteurs métabotropiques de type I) et GABAergique (via les récepteurs GABA_B). Les variations de cette balance vont induire l'expression de plusieurs modes de réponse à la stimulation périphérique : les modes tonique, plateau et oscillant (Derjean, et coll., 2003). L'expression des modes plateau et oscillant peut sous-tendre une amplification non linéaire des relations entrée-sortie de ces neurones (Derjean, et coll., 2003).

Dans des conditions physiologiques, ces différents mécanismes vont intervenir de façon transitoire jusqu'à la disparition de la lésion. Cependant, lorsque ces processus persistent des modifications importantes interviennent au sein du système nociceptif. Ces modifications à long terme participent à la mise en place de douleurs pathologiques.

2. Plasticité à long terme

Au niveau périphérique, la modification de l'expression des facteurs de croissances comme le NGF va induire des processus transcriptionnels pouvant aller jusqu'à l'expression de nouveaux gènes qui vont modifier le phénotype des fibres sensorielles. L'inflammation induit l'expression de la substance P et le BDNF dans les fibres de type A (Neumann, et coll., 1996 ; Mannion, et coll., 1999). L'inflammation induit aussi une surexpression des récepteurs VR1 et des canaux sodiques TTX-R de type SNS (Tate, et coll., 1998 ; Michael, et coll., 1999) qui vont entraîner une hyperexcitabilité des afférences primaires. Ces modifications sont différentes selon le type d'atteinte. En effet, dans le cas de lésions nerveuses, les changements produits sont opposés à ceux reportés lors des processus inflammatoires. Il y a une diminution de l'expression de la substance P, de CGRP, VR1 et SNS (Tate, et coll., 1998 ; Hokfelt, et coll., 1994). Bien que certaines modifications soient communes, comme l'expression de BDNF et de substance P par les fibres de type A (Noguchi, et coll., 1995 ; Michael, et coll., 1999 ; Zhou, et coll., 1999), il existe des changements qui sont spécifiques à certains types de lésions, telles que l'axotomie : augmentation de l'expression de canaux sodiques de type III TTX sensibles (TTX-S) (Black, et coll., 1999) et une diminution de l'expression des récepteurs opioïdes de type μ (deGroot, et coll., 1997). L'expression des canaux sodiques de type III conduit à une activité ectopique des fibres sensorielles lésées.

Ces lésions nerveuses vont avoir comme conséquence une disparition des neurones sensoriels à l'origine des fibres nociceptives A δ et C, tandis que le nombre des fibres myélinisées A β n'est pas changé (Lekan, et coll., 1997). Cependant la disparition des axones des fibres nociceptives est compensée par un phénomène de pousse, appelé « sprouting » des fibres myélinisées au niveau de la corne dorsale (Lekan, et coll., 1997). Ces fibres non nociceptives qui projettent principalement au niveau des couches III à V émettent des prolongements ainsi

que des terminaisons synaptiques fonctionnelles, au niveau des couches II tant chez l'adulte (Woolf, et coll., 1992 ; Koerber, et coll., 1999 ; Kohama, et coll., 2000) que chez le nouveau-né (Lekan, et coll., 1997). Cette réorganisation de la connectivité semble être un facteur à l'origine des phénomènes d'allodynie rencontrés dans certaines douleurs chroniques. Les travaux originaux de Woolf et collaborateurs (Woolf, et coll., 1992) ont cependant été critiqués à cause de la non spécificité de la CholéraToxine B utilisée pour le marquage des fibres myélinisées (Shehab, et coll., 2003), mettant ainsi en cause l'idée d'un sprouting des fibres A β au niveau de la substance gélatineuse (couche II) (Hughes, et coll., 2003). Cependant les travaux de Kohama et collaborateurs (Kohama, et coll., 2000) mettent en évidence, non seulement au niveau morphologique par l'utilisation de la HorseRadisch Peroxidase (HRP) mais également électrophysiologiquement par le biais d'enregistrements intracellulaires et de potentiels de champs, que les fibres A β génèrent bien de nouvelles connexions fonctionnelles au sein de la couche II.

En plus de ces réarrangements de la connectivité des afférences primaires, il apparaît deux modifications principales au sein du réseau :

- ✓ Une augmentation des récepteurs aux neuromodulateurs sécrétés par les afférences, après l'inflammation, ce qui augmente le gain de la réponse (Woolf et Salter, 2000).
- ✓ Une diminution de l'expression des neurotransmetteurs inhibiteurs et plus particulièrement du GABA (Castro-Lopes, et coll., 1993) et de leurs récepteurs (Fukuoka, et coll., 1998). Ces phénomènes peuvent aller jusqu'à la mort des interneurons inhibiteurs (Moore, et coll., 2002), plus particulièrement dans les cas de lésions nerveuses.

V. Construction d'un modèle simplifié du réseau de la corne dorsale

Le but de ce travail est d'étudier la transformation du signal périphérique par le réseau de la corne dorsale de la moelle épinière. Etant donné le nombre de paramètres impliqués dans ces phénomènes dynamiques, il est impossible de mener à bien cette étude par l'utilisation de techniques d'électrophysiologie classique *in vivo* ou encore *in vitro*. Nous avons choisi d'utiliser une approche théorique avec la construction d'un modèle de réseau de la corne dorsale, en nous basant sur les données expérimentales présentées précédemment.

Nous avons vu que les afférences nociceptives projettent dans les différentes couches de la corne dorsale et principalement au niveau des neurones de projection, via des synapses glutamatergiques. Parmi ces neurones, les neurones WDR des couches profondes apparaissent fondamentaux dans l'intégration et la genèse des messages douloureux. En effet, nous avons vu qu'ils répondent de façon proportionnelle sur une très large gamme d'intensité allant de la stimulation tactile à bas seuil jusqu'à une stimulation franchement nociceptive. De plus, ils présentent des propriétés régénératives leur conférant non seulement la capacité de répondre de façon non linéaire aux signaux d'entrée (Morisset et Nagy, 1998) mais d'intervenir aussi dans des phénomènes de sensibilisation à court terme comme le Wind Up (Morisset et Nagy, 2000) et vraisemblablement dans la sensibilisation centrale à long terme (Derjean, et coll., 2003). Enfin la transformation du signal périphérique par le réseau de la corne dorsale apparaît dépendante du contrôle exercé par des interneurones GABAergiques provenant principalement de la substance gélatineuse (Traub, 1997). En effet, la modification de ce contrôle est impliquée dans les phénomènes de sensibilisation centrale à court terme par des phénomènes transitoires de plasticité synaptique ou à long terme par la diminution d'expression des récepteurs GABAergiques, voire la mort cellulaire des interneurones. Ces interneurones reçoivent des connexions directes des afférences nociceptives et vont agir

directement sur les neurones relais, en contrôlant ainsi le transfert de l'information périphérique par le biais d'une copie inhibitrice du signal d'entrée (Millan, 1999).

Pour des raisons pratiques évidentes, notre modèle ne prétend pas reproduire la complexité anatomo-fonctionnelle du réseau de la corne dorsale. Nous avons pris le parti de construire un modèle simplifié de réseau, composé de trois types cellulaires :

- ✓ Un modèle d'afférence nociceptive réaliste, représentant le signal d'entrée de notre réseau ;
- ✓ Un modèle de neurone WDR des couches profondes, que nous assimilons à un neurone relais et qui exprime des propriétés de plateau ;
- ✓ Un interneurone inhibiteur de la substance gélatineuse ;

Ces trois modèles vont interagir au sein d'un réseau simple où l'afférence se projette directement sur le neurone relais via une synapse glutamatergique de type AMPA, et indirectement via l'activation de l'interneurone inhibiteur par l'intermédiaire d'une synapse glutamatergique AMPA (voir figure 25). Le réseau ainsi constitué représente une boucle inhibitrice dite en « feedforward » où le neurone relais va recevoir le message afférent ainsi qu'une copie inhibitrice de ce signal.

Afin de quantifier la transformation subie par le signal périphérique lors de son passage au sein du réseau, nous avons développé des outils théoriques issus des méthodes du traitement du signal, tels que la corrélation croisée ou « crosscorrélation » (Levine, 1998), le coefficient de contribution (Le Masson, et coll., 2002 ; Derjean, et coll., 2003) ou encore des outils statistiques dérivés de la théorie de l'information permettant de quantifier de façon absolue la partie du signal d'entrée qui se retrouve dans le message en sortie du neurone relais : l'information mutuelle (Shannon, 1948 ; Atlan, 1972 ; Rieke, 1997).

VI. Les questions posées

La construction et l'utilisation de ce modèle de réseau vont nous permettre d'aborder différentes questions :

1. Quel est le rôle des différentes conductances dans la genèse et le contrôle des propriétés intrinsèques des neurones WDR ?
2. Quel va être l'impact des propriétés cellulaires des neurones relais sur le transfert du signal périphérique ?
3. Quel va être l'impact des propriétés du réseau, et en particulier du contrôle inhibiteur, dans la transformation du signal périphérique par le réseau de la corne dorsale ?

Chapitre II: Construction d'un modèle de réseau de la corne dorsale

I. La modélisation : la théorie à l'aide de la physiologie

I. La modélisation : qu'est-ce ?

La modélisation est un outil théorique qui permet de représenter des phénomènes observables par des équations mathématiques. Elle peut être utilisée dans plusieurs cas :

- ⇒ *la validation d'hypothèse* : à partir d'un certain nombre de données expérimentales, il est possible d'émettre une hypothèse et de la valider lors de la construction du modèle et son exploration.
- ⇒ *la prédiction* : le modèle va permettre d'explorer l'espace des paramètres et d'étudier les différents états possibles d'un système. Il devient ainsi possible de prédire le fonctionnement du système dans une situation donnée.
- ⇒ *la genèse d'hypothèse* : un modèle peut reprendre les résultats expérimentaux et les synthétiser, permettant ainsi d'aborder des phénomènes non étudiés. Il est nécessaire de valider ces hypothèses par l'expérimentation.
- ⇒ *l'abord de problèmes non accessibles à l'expérimentation* : en effet dans certains cas, les techniques ne peuvent pas mettre à jour des phénomènes rapides ou indiscernables avec nos moyens actuels, la construction d'un modèle permet d'apporter des informations sur ces phénomènes.
- ⇒ *la pédagogie et l'heuristique* : la modélisation permet aux étudiants comme aux chercheurs de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu, en pouvant faire varier instantanément tous les paramètres. Il est ainsi possible d'explorer à loisir le système.

Cet outil très général, principalement utilisé par la physique, est appliqué en biologie et plus particulièrement en Neurosciences. Le développement de tels modèles basés sur la physiologie du système nerveux apporte un outil puissant aux neuroscientifiques leur

permettant d'approfondir leur compréhension du fonctionnement du système nerveux et de l'intégration des signaux extérieurs par le cerveau.

Un modèle est donc une représentation mathématique des liens qui unissent les paramètres intervenant dans la modification du système. Il existe plusieurs étapes dans la construction d'un modèle. Premièrement, il est nécessaire d'identifier les variables d'intérêt, dans notre cas, ce sont celles qui décrivent l'activité électrique des neurones et les paramètres qui l'influencent (pour revue, voir Koch, 1989). Ensuite, il est indispensable de choisir un formalisme mathématique qui va décrire les relations entre nos variables d'intérêt. Il faut donc déterminer une fonction qui peut se présenter essentiellement sous deux formes :

- ⇒ *descriptive* : c'est le cas des fonctions polynomiales qui prennent en compte tous les points expérimentaux mais qui ne permettent pas une analyse mathématique fine.
- ⇒ *explicative* : on choisit parmi des fonctions mathématiques bien connues pour représenter avec le minimum d'erreur possible les divers points expérimentaux. Ces fonctions peuvent ensuite être aisément manipulées et analysées, l'exemple le plus courant est la fonction de Boltzmann.

Ensuite, il faut valider le modèle en reproduisant les résultats expérimentaux et en déterminant la marge d'erreur du modèle. Une fois cette étape finale de validation terminée, on peut utiliser le modèle pour étudier le système, sans avoir recours systématiquement à l'expérimentation.

2. Quel formalisme choisir ?

Un problème essentiel de la modélisation est de définir le niveau de description pour représenter les neurones. Plusieurs concepts et formalismes existent et plusieurs niveaux de description sont possibles: un niveau dit réaliste, qui rend compte des différents mécanismes

intervenant dans le neurone, comme les courants ioniques, l'activation de cascades enzymatiques ou encore la géométrie dendritique du neurone, ou un niveau simplifié qui ne décrit que les fonctions globales du neurone. C'est le cas du neurone formel qui représente le neurone comme un filtre avec une fonction déterminée ou encore le modèle Integrate and Fire qui assimile les neurones à des sommateurs d'événements synaptiques à seuil.

Une des contraintes importantes pour l'élaboration de nos modèles est la nécessité de les rendre le plus fidèles possibles aux résultats expérimentaux, afin de les utiliser dans le cadre de la méthode des réseaux hybrides. Nous avons donc choisi d'utiliser un formalisme réaliste de l'activité électrique neuronale, dérivé de l'expérimentation que nous vous présentons maintenant.

3. Le modèle d'Hodgkin et Huxley

Depuis le début du XX^{ème} siècle, les neurophysiologistes ont commencé à caractériser en détail les propriétés électriques de la membrane. Largement étudié, grâce à l'utilisation des méthodes d'enregistrement en courant imposé, le potentiel d'action est un phénomène régénératif, qui suit la loi du tout ou rien. En effet, une fois déclenché, il ne peut pas être contrôlé par l'injection de courant. Du fait même de sa nature, l'étude du potentiel d'action et des différents mécanismes impliqués dans sa genèse était d'un premier abord difficilement réalisable. Les travaux de Julius Bernstein ont permis de montrer que les variations rapides et brutales du potentiel étaient dues aux modifications de la répartition des ions de part et d'autre de la membrane, et notamment les ions sodium et potassium. Cette différence de répartition ionique est à l'origine du potentiel de repos et d'après Bernstein, ce potentiel serait équivalent au potentiel d'inversion du potassium. Cependant, la dynamique des mouvements ioniques impliqués dans la genèse des potentiels d'action restait encore à déterminer.

Deux équipes de scientifiques (Hodgkin et Huxley, UK ; Goldman et Katz, USA) ont tenté de mettre en évidence ces mécanismes ioniques et membranaires. Pour cela, ils ont utilisé une méthode d'enregistrement qui permet de maintenir la membrane à un potentiel défini pour mesurer les courants : le potentiel imposé, développé initialement par Marmont (Marmont, 1949) et Cole (Cole, 1949). Ce sont Hodgkin et Huxley qui, les premiers, ont réussi à décrire et caractériser mathématiquement ces mécanismes ioniques, au travers d'une série de 5 publications (Hodgkin et Huxley, 1952b ; Hodgkin et Huxley, 1952a ; Hodgkin et Huxley, 1952c ; Hodgkin, et coll., 1952 ; Hodgkin et Huxley, 1952d). Leurs travaux ont été récompensés par l'obtention du prix Nobel en 1963.

Deux notions importantes sont à la base de ce formalisme :

- ✓ Initialement, les mécanismes utilisés par la membrane pour faire traverser les ions étaient totalement méconnus. On pensait alors qu'il existait des molécules de transport capables grâce à des changements conformationnels de fixer les ions du côté extracellulaire, traverser la membrane, par un mécanisme de « flip-flop », pour finalement relâcher les ions à l'intérieur de la cellule. Hodgkin et Huxley ont admis comme hypothèse de départ l'existence de ce type de molécules tout en suggérant un mécanisme de transfert différent de celui envisagé jusqu'alors par la communauté scientifique. En effet, la cinétique de ces mécanismes de « flip-flop » apparaissaient trop lentes pour expliquer la course du potentiel d'action. Ils ont alors postulé l'existence de fluctuations des conductances au sodium et au potassium au cours du potentiel d'action. Aujourd'hui, il est admis que les molécules responsables du passage transmembranaire des ions sont les canaux ioniques, considérés en général perméables à un seul type d'ion. Il est important de souligner que tout au long de la description des travaux d'Hodgkin et Huxley le terme de canal ionique sera utilisé.

Cependant, il est nécessaire de garder à l'esprit que cette notion de canal ionique découlant de ce travail n'a été caractérisée que bien plus tard, de même que leur diversité (Hille, 1991).

✓ Le principe du circuit équivalent:

Au vu des propriétés bioélectriques de la membrane, il est possible de faire une analogie entre la membrane neuronale et un circuit électrique équivalent (figure 4). Cette analogie permet d'utiliser les équations ohmiques classiques pour représenter le comportement électrique global du neurone. Chacun des composants de ce circuit reflète une structure spécifique de la membrane. La dynamique générale de la différence de potentiel entre intérieur et extérieur est guidée par le principe universel d'équilibre qui veut qu'un système physique comme celui-ci tende à tout moment vers une somme des courants nulle à travers le circuit.

4. Le formalisme

Les composantes du circuit électrique équivalent sont les suivantes : (1) la bi-couche lipidique, imperméable aux ions, se comporte comme un condensateur puisque des charges peuvent s'accumuler à chaque borne tant son épaisseur est faible, sans pouvoir la traverser. Le courant généré à travers un condensateur est déterminé par l'équation suivante :

$$I_c = C_m \cdot dV/dt \quad (1)$$

C_m étant la capacité membranaire en μF , égale à la capacité spécifique des membranes biologiques par cm^2 multipliée par la surface totale de la membrane. Cette capacité dépend donc de la taille du neurone ou plutôt de la surface de membrane considérée. On peut donc écrire que la capacitance membranaire C_m est donnée par la relation suivante :

$$C_m = C_s \cdot S \quad (2)$$

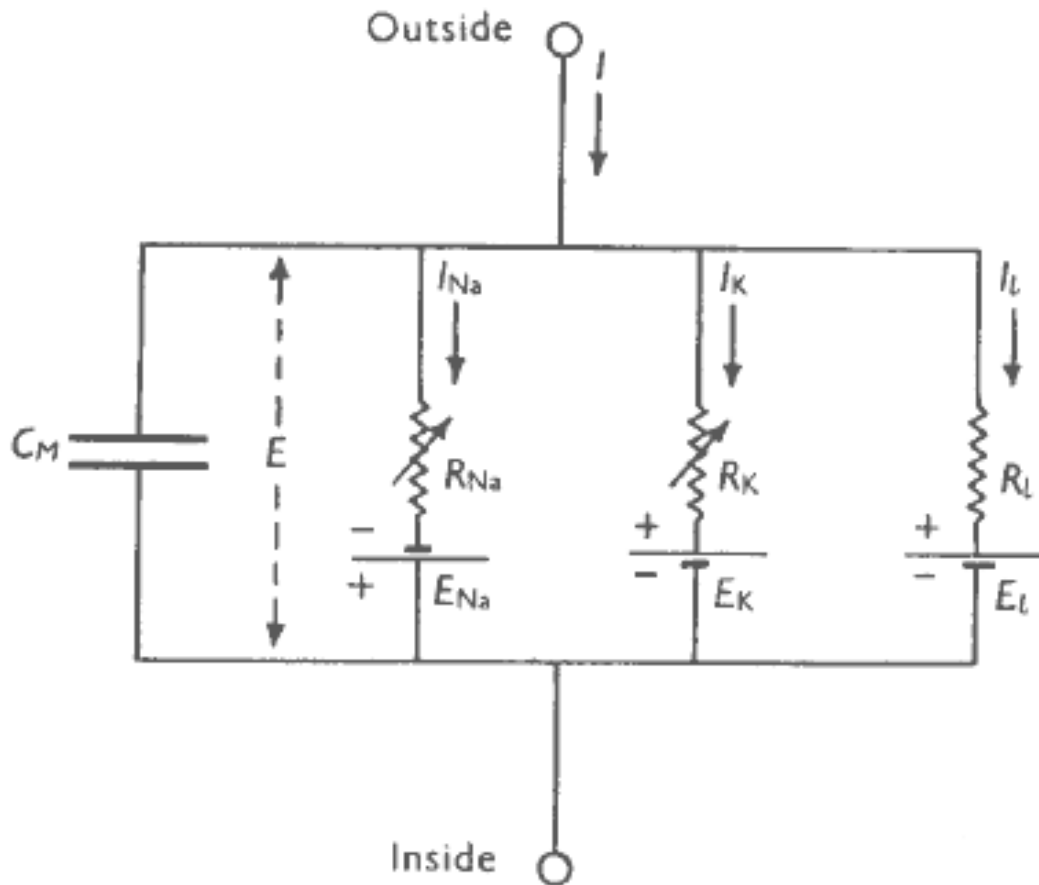


Figure 4: *Circuit électrique équivalent de la membrane neuronale*

A la base du formalisme, cette hypothèse représente la membrane comme un condensateur C_m , dont l'imperméabilité aux ions entretient une différence de potentiel E entre l'extérieur (Outside) et l'intérieur (Inside) de la cellule nerveuse. Différents courants vont agir en parallèle sur ce potentiel: le courant de fuite i_L , le courant sodique i_{Na} et le courant potassique i_K . Ces courants directement proportionnels au potentiel d'inversion de l'ion considéré (E_{Na} , pour le sodium, E_K pour le potassium et E_L pour le courant de fuite), en fonction de la résistance opposée au flux d'ion par les canaux ioniques (R_{Na} pour le sodium, R_K pour le potassium, R_L pour le courant de fuite). Les résistances sodique et potassique sont variables et dépendent du potentiel et du temps. Ce schéma a été tiré de (Hodgkin, 1952d).

où C_s est la capacitance membranaire dite spécifique par unité de surface en $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ($C_s=0,8$ à $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$) et S la surface membranaire en cm^2 .

A cette capacitance vont se rajouter des branches connectées en parallèle, représentant les différents courants ioniques qui vont influencer la dynamique du potentiel de membrane.

Ces courants sont le fait de mouvements ioniques au travers des canaux et peuvent être décrits, en première approximation par une relation ohmique. Si on définit R comme la résistance qu'opposent les canaux au passage des ions (en général, on utilise son inverse : la conductance g en Siemens qui exprime la facilité avec laquelle les ions passent au travers des canaux), on peut caractériser un courant dans une branche de notre circuit équivalent par le produit d'une conductance g et d'une force électromotrice, soit :

$$i_{ion} = g_{ion} \cdot (V_m - E_{ion}) \quad (3)$$

Cette force électromotrice ($V_m - E_{ion}$) représente la « batterie » produite par la répartition différentielle des ions de part et d'autre de la membrane. En effet, le déséquilibre de concentration engendre deux forces opposées qui vont déterminer le sens des flux d'ions :

- ✓ un gradient de concentration chimique qui tend à faire sortir les ions potassium vers l'extérieur et entrer les ions sodium à l'intérieur.
- ✓ un gradient de potentiel dû au fait que les ions qui migrent ainsi, accumulent des charges électriques dont l'effet s'oppose au gradient de concentration.

Ces deux forces vont agir de concert dans les transferts d'ions. Il existe un point d'équilibre (une différence de potentiel) pour lequel les deux forces s'annulent et donc le flux total d'ion est nul. C'est le potentiel de Nernst ou encore potentiel d'inversion, donné par l'équation de Nernst :

$$E = RT/zF \cdot \ln[C_{ext}]/[C_{int}] \quad (4)$$

où E est le potentiel de Nernst en Volts , R est la constante des gaz parfaits, z est la valence de l'ion considéré, F est la constante de Faraday en coulomb par mole, C_{ext} et C_{int} sont respectivement les concentrations extérieures et intérieures en moles.

L'évolution de la différence de potentiel aux bornes du circuit équivalent sera donc définie par la loi d'équilibre qui indique que tout système physique va tendre vers l'équilibre, c'est-à-dire dans notre cas, vers une somme des courants nulle, soit :

$$C \cdot dV/dt + \sum i_{\text{ion}} = 0 \quad (5)$$

Cette équation différentielle va nous donner à chaque instant l'évolution du potentiel de la membrane en fonction des courants appliqués à la membrane.

Les enregistrements des courants sodiques et potassiques durant le potentiel d'action ont montré une relation non linéaire entre l'intensité du courant mesuré et le potentiel de maintien qui évolue au court du temps. En se basant sur ces données, Hodgkin et Huxley ont proposé un formalisme permettant d' approximer la dynamique complexe de ces courants. L'équation générale du courant s'écrit ainsi

$$i_{\text{ion}} = g_{\text{ion}}(V, t) \cdot (V_m - E_{\text{ion}}) \quad (6)$$

où i_{ion} est le courant pour l'ion considéré en fonction de sa conductance $g_{\text{ion}}(V, t)$, dépendant du potentiel V et du temps t et de la force électromotrice $(V_m - E_{\text{ion}})$

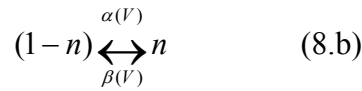
Le point essentiel des travaux de Hodgkin et Huxley a été de définir la relation qui lie la conductance et le potentiel en considérant la conductance comme une conductance maximale \bar{g} (correspondant à une densité de canaux sur la membrane plasmique), pondérée par une variable d'état qui détermine la proportion de ces canaux se trouvant dans un état particulier (ouvert ou fermé dans le cas le plus simple). L'hypothèse de départ étant l'indépendance entre ces états, dans le cas de plusieurs processus indépendants (activation et inactivation), les différentes variables d'états sont multipliées entre elles pour déterminer la fraction ouverte.

Ainsi, pour le canal sodique du potentiel d'action, qui possède activation et inactivation, l'évolution de la conductance sodique est décrite par :

$$g_{ion}(V,t) = \bar{g} \cdot m(V,t)^p \cdot h(V,t)^q \quad (7)$$

où m et h représentent respectivement l'activation des canaux et l'inactivation de ces canaux, avec $0 \leq m \leq 1$ et $0 \leq h \leq 1$. Les exposants p et q sont déterminés en fonction des propriétés biophysiques connues du canal et peut être mis en relation avec les différents états conformationnels possibles du canal.

La dépendance au potentiel ainsi que la cinétique des canaux sont décrit par une réaction du premier ordre du type :



où la quantité totale de canaux est normalisée à 1 et n représente la quantité de canaux qui ont changé d'état (par exemple le nombre de canaux ouverts). Chaque variable d'état est ainsi décrite par une équation différentielle du premier ordre:

$$dm/dt = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \quad (9)$$

$$dh/dt = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \quad (10)$$

où $\alpha(V)$ et $\beta(V)$ sont des fonctions dépendantes du potentiel, représentant les probabilités de transition d'un canal entre un état et un autre.

On peut opérer un changement de variable en posant :

$$m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m) \quad (11)$$

$$\tau_m = 1 / (\alpha_m + \beta_m) \quad (12)$$

$$h_\infty = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h) \quad (13)$$

$$\tau_h = 1 / (\alpha_h + \beta_h) \quad (14)$$

ce qui conduit à une autre forme, plus utilisée des équation précédentes :

$$dm/dt = (m_{\infty} - m)/\tau_m \quad (15)$$

$$dh/dt = (h_{\infty} - h)/\tau_h \quad (16)$$

Ces dernières formes sont plus faciles à relier aux données expérimentales obtenues en potentiel imposé puisque $m_{\infty}(V)$ représente la fraction de canaux ouverts à l'équilibre pour chaque potentiel et $\tau_m(V)$ la cinétique d'ouverture pour chaque potentiel. Cependant, il est rare pour un type cellulaire donné d'avoir la totalité des données nécessaires et notamment les valeurs de cinétique, obligeant donc certaines estimations.

5. Compléments au formalisme de base

La relation décrite précédemment pour représenter l'évolution du courant utilise le potentiel d'inversion de Nernst. Cette relation présente une évolution linéaire de sa valeur en fonction des changements de concentration. Or, les travaux de Hodgkin et Katz (Hodgkin, 1949) ont mis en évidence que le rapport relatif non seulement entre les différentes espèces ioniques mais aussi entre la concentration extra et intracellulaire de ces ions ajoute une composante non linéaire à l'évolution du potentiel et du courant. Dans le cas du calcium, par exemple, le rapport entre le calcium extracellulaire et le calcium intracellulaire est de l'ordre 10^7 , donc toute entrée de calcium dans la cellule va modifier de façon très rapide ce ratio ainsi que le courant (Hille, 1991, Hille, 2001). C'est pourquoi, Goldman-Hodgkin et Katz ont proposé une formulation dite « à champs constants » permettant de calculer l'évolution de la perméabilité membranaire pour l'ion considéré à partir du courant mesuré, en fonction du potentiel de membrane et de l'évolution du rapport entre les concentrations intra- et extracellulaire, donnée par :

$$I_{ion} = p_{ion} \cdot ghk(V, C_i, C_o) \quad (17)$$

où p_{ion} représente la perméabilité de la membrane à l'ion considéré et $ghk(V, C_i, C_o)$ est l'équation de Goldman-Hodgkin et Katz, donnée par :

$$ghk(V, C_i, C_o) = z^2 F^2 / RT \cdot \frac{C_i - C_o e^{(-zFV/RT)}}{1 - e^{(-zFV/RT)}} \quad (18)$$

où z est la valence de l'ion considéré, F est la constante de Faraday, R est la constante des gaz parfaits, T est la température en Kelvin, C_i et C_o sont respectivement la concentration intracellulaire et extracellulaire de l'ion considéré et V est le potentiel de membrane.

Ce formalisme est généralement utilisé pour représenter l'évolution des courants calciques (Hille, 1991, Hille, 2001). L'équation du courant devient donc :

$$I_{Ca} = p_{Ca} \cdot m^p \cdot h^q \cdot \left[z^2 F^2 / RT \cdot \frac{Ca_i - Ca_o e^{(-zFV/RT)}}{1 - e^{(-zFV/RT)}} \right] \quad (19)$$

où p_{Ca} représente la perméabilité calcique, m et h sont les variables d'états des canaux et les exposants p, q représentent les différents états conformationnels, z est la valence du calcium, R est la constante des gaz parfaits, F est la constante de Faraday, T est la température en Kelvin, Ca_i et Ca_o sont respectivement les concentrations intra- et extracellulaire et enfin V est le potentiel de membrane.

Un second formalisme essentiel concerne le calcium intracellulaire dont l'accumulation est fondamentale pour l'activation des canaux calcium-dépendants. Cette accumulation passe par l'entrée de calcium par tous les types de canaux calciques dans un feuillet sous membranaire d'une épaisseur décrite par le paramètre $depth$. La réduction de concentration se fait par un pompage passif de type exponentiel et proportionnel à la différence de concentration calcique intérieure-extérieure. L'équation générale d'accumulation calcique se présente sous la forme :

$$\frac{dCa_i}{dt} = \left[-iCa(t, V) \cdot \frac{2 \cdot z}{depth \cdot F} \right] + \frac{(Ca_i 0 - Ca_i)}{\tau} \quad (20)$$

où Ca_i représente la concentration intracellulaire de calcium, $iCa(t,V)$ le courant calcique entrant total, $depth$ l'épaisseur du compartiment calcique, z la valence de l'ion calcique et F la constante de Faraday, tau la cinétique de re-pompage du calcium.

Enfin, le formalisme d'Hodgkin et Huxley peut être généralisé et permet ainsi de décrire les variations de conductances synaptiques, en se basant sur la même équation de courant :

$$i_{syn} = g_{syn}(V_{pré}) \cdot (V_{post} - E_{syn}) \quad (21)$$

où i_{syn} est le courant synaptique, $g_{syn}(V_{pré})$ est la conductance synaptique, dépendante du potentiel du neurone présynaptique $V_{pré}$, V_{post} est le potentiel de membrane du neurone postsynaptique et enfin, E_{syn} est le potentiel d'inversion de la synapse, dépendant du type d'ion impliqué. Ce formalisme est utilisé pour décrire les courants synaptiques artificiels utilisés dans la méthode des réseaux hybrides, développée dans le chapitre IV.

6. Comment résoudre les équations ?

Comme nous avons pu le voir précédemment, il est maintenant possible de décrire un neurone en terme de canaux ioniques impliqués dans l'évolution du potentiel de membrane. Cette description nécessite cependant de résoudre un grand nombre d'équations différentielles couplées, dont la quantité dépend du nombre de canaux décrits. L'émergence de l'informatique moderne a grandement simplifié ces calculs tout en introduisant des difficultés supplémentaires liées à la résolution numérique de ces équations. Il existe actuellement plusieurs plate-formes logicielles standardisées permettant d'intégrer ces équations et donc de modéliser avec précision les neurones et leurs interactions. C'est le cas par exemple des logiciels GENESIS (www.genesis-sim.org) et NEURON (Hines et Carnevale, 1997 ; Hines et Carnevale, 2001), ce dernier ayant retenu notre choix pour le développement de nos modèles. Ce logiciel se compose d'un noyau de calcul permettant la résolution des équations selon différentes méthodes numériques d'intégration. La majorité de nos simulations utilise la

méthode d'Euler ou de Cranck Nicholson. A ce noyau de « solveur d'équation » se rajoute une programmation par l'intermédiaire d'un langage de code interprété (le hoc) qui permet de construire la base du modèle et du traitement des données. Un autre niveau de programmation compilé (le langage NMODL (Hines et Carnevale, 2000) est dédié à l'implémentation des équations mathématiques des canaux et des mécanismes de base (accumulation calcique, synapses et de façon générale, tout processus intra ou extra-cellulaire dont on souhaite tenir compte). Ce logiciel dispose bien évidemment de capacités graphiques avancées pour la visualisation des données. C'est ce logiciel qui a pu être adapté (voir chapitre IV) pour supporter des expériences de type réseaux hybrides.

II. Reconstruction d'un signal périphérique : un modèle d'afférence nociceptive

L'objectif de cette reconstruction est de développer un modèle de fibre afférente nociceptive (de type $A\delta$ ou C) nous permettant de disposer d'un message afférent le plus réaliste possible, en terme de séquence temporelle de potentiels d'action. En effet, cette décharge afférente va constituer notre signal d'entrée dont l'étude des transformations est à la base de ce travail. Nous avons donc choisi de construire un modèle réaliste basé sur la description de conductances ioniques, nous permettant de contrôler les paramètres de la décharge et d'étudier l'effet de leur variation ou de l'expression de nouvelles conductances.

Le choix des canaux impliqués et de leur paramétrage doit être basé sur des données quantitatives. De nombreux travaux se sont focalisés sur les modifications de la décharge afférente pour plusieurs types de conditions particulières comme l'inflammation ou encore des lésions des nerfs périphériques (neuropathies périphériques), dans différentes espèces (Pitcher et Henry, 2000 ; Khan, et coll., 2002 ; Pogatzki, et coll., 2002 ; Tanner, et coll., 2003 ; Takeuchi, et coll., 2004).

Il est difficile de trouver des données quantitatives suffisantes chez le rat et nous avons donc choisi d'utiliser les travaux de Slugg et collaborateurs chez le primate (Slugg, et coll., 2000). En effet, ils ont caractérisé et quantifié la réponse des différents types de fibres A δ et C, lors de l'application de stimulations mécaniques d'intensité croissante. Ils ont ainsi mesuré la « courbe de gain », correspondant à la réponse en fréquence de l'afférence en fonction de l'intensité du stimulus ainsi que le profil de décharge en fréquences instantanées après stimulations nociceptives. Ces fibres présentent une adaptation de leur réponse au cours du temps lors de l'application d'un stimulus nociceptif de plusieurs secondes. Cette adaptation possède deux phases : une adaptation rapide lors des premiers 200 ms suivant l'application et une adaptation lente lors de la phase de maintien du stimulus. Cette propriété d'adaptation est sous la dépendance de différents mécanismes, impliquant des interactions complexes entre différents courants ioniques (pour revue, voir Benda et Herz, 2003):

- ✓ les courants potassiques type M,
- ✓ le couplage entre l'entrée de calcium, la dynamique calcique intracellulaire et des canaux potassiques calcium-dépendants,
- ✓ ou encore la cinétique d'inactivation des canaux sodiques.

Nous avons choisi pour recréer ce phénomène de représenter les interactions calciques, par l'intermédiaire de canaux potassiques calcium-dépendants. Ces canaux vont être à l'origine d'une hyperpolarisation renforcée après le potentiel d'action qui va ralentir la fréquence de décharge, en fonction de la quantité de calcium intracellulaire. Il est donc nécessaire d'intégrer des canaux calciques dont le recrutement après chaque potentiel d'action va permettre l'accumulation du calcium qui lui-même sera responsable des phénomènes d'adaptation. Ainsi, le modèle d'afférence comporte des canaux sodiques et potassiques responsables de la genèse des potentiels d'actions, une conductance de fuite, une conductance

calcique de type L et deux conductances potassiques calcium-dépendantes avec des cinétiques différentes permettant d'obtenir les deux phases du processus d'adaptation.

1. Construction du modèle

Il est constitué d'un compartiment unique cylindrique d'une longueur de 100 μm et d'1 μm de diamètre, représentant la partie terminale de l'axone de la fibre afférente.

Les canaux sont construits de la façon suivante :

✓ les conductances Na^+/K^+ responsables de la genèse des potentiels d'actions :

Nous avons choisi d'utiliser un modèle décrit par Destexhe et collaborateurs (Destexhe, et coll., 1994) utilisant le formalisme classique d'Hodgkin et Huxley, évoqué dans l'introduction de ce chapitre (chapitre II – I.3). Les paramètres utilisés dans ce modèle sont dérivés du modèle décrit par Traub (Traub, et coll., 1991) dans l'hippocampe.

✓ un modèle générique de canal calcique de type L :

Le modèle choisi pour représenter l'entrée calcique est un modèle « générique » de canal calcique qui utilise le formalisme des champs constants (chapitre II – I.4, équation n° 19). Ce modèle provient de la bibliothèque du logiciel NEURON compilée par Michael Hines (Hines et Carnevale, 1997). Ses caractéristiques le rapprochent davantage d'un canal à haut seuil de type L, avec une cinétique d'activation rapide (10 ms) lui permettant d'être activé à chaque potentiel d'action et ne possédant pas de processus d'inactivation.

✓ deux conductances potassiques calcium-dépendantes :

Notre modèle est adapté de la description des canaux potassiques de Mozcydlowski et Latorre (Mozcydlowski et Latorre, 1983) et développé pour la bibliothèque du logiciel

NEURON (Hines et Carnevale, 1997). Dans ce modèle, le calcium contrôle la dépendance au potentiel de la façon suivante : l'augmentation de calcium intracellulaire va entraîner une translation de l'ensemble de la relation de dépendance au potentiel vers des potentiels plus dépolarisés. Nous avons modifié le modèle en rajoutant un paramètre d'échelle pour la cinétique d'ouverture des canaux de façon à reproduire le comportement du neurone avec des cinétiques différentes pour les deux phases de l'adaptation.

✓ Une accumulation calcique :

Cette accumulation est nécessaire pour faire le lien entre les canaux calciques et les canaux potassiques calcium-dépendants. Pour cela, nous utilisons le formalisme décrit dans le paragraphe II-4, équation n° 20.

✓ Une conductance de fuite :

Nous utilisons un modèle de conductance de fuite, sans dépendance au potentiel (Hines et Carnevale, 1997). Nous avons modifié ce modèle pour générer un bruit membranaire qui va introduire des fluctuations du potentiel par rapport à une valeur moyenne (figure 5, B et C) et entraîner en conséquence, une variabilité dans la décharge de l'afférence (figure 5, A). Pour cela, nous réalisons à chaque pas de simulation un tirage aléatoire gaussien, centré autour de la valeur du potentiel d'inversion du courant de fuite (figure 5, C). Cette variabilité du potentiel d'inversion va se répercuter sur la compensation des fluctuations du potentiel de repos par le courant de fuite, entraînant ainsi une fluctuation du potentiel de l'afférence, comme sur l'encart B de la figure 5 et une variabilité contrôlable des intervalles inter spike (figure 5, D).

L'introduction de cette variabilité dans le modèle est indispensable pour les calculs de l'information que nous utilisons dans le chapitre III. En effet ces méthodes sont basées sur

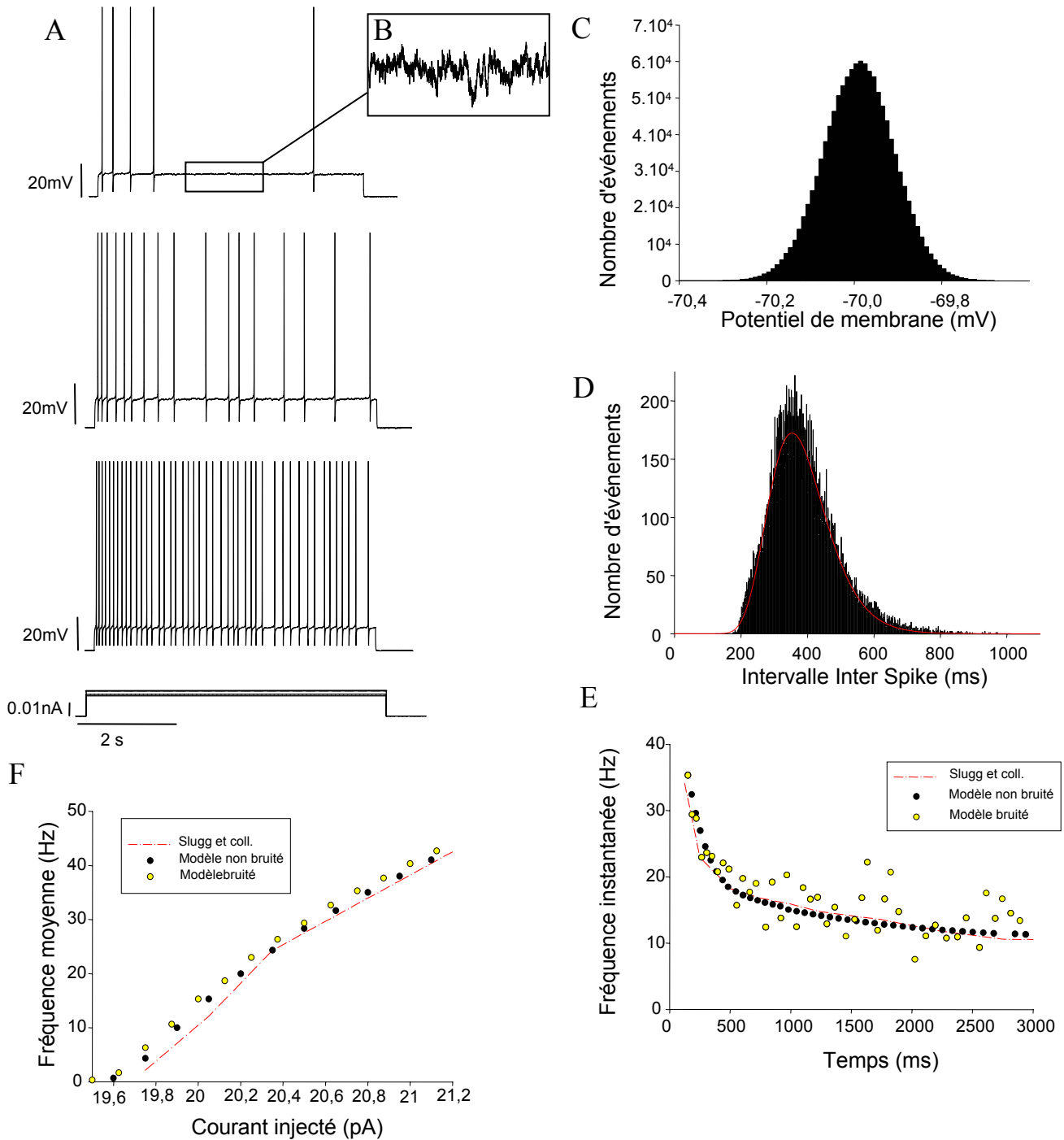


Figure 5: Le modèle de mécano-nocicepteur $A\delta$

A- potentiel membranaire du modèle d'afférence pour des stimulations croissantes: $i_{inj}=19,6$ pA (haut), $i_{inj}=20,5$ pA (milieu), $i_{inj}=21$ pA (bas); B-agrandissement du potentiel membranaire; C- Histogramme de la fluctuation du potentiel membranaire de l'afférence; D- Histogramme de distribution des intervalles inter spike de la décharge afférente ($i_{inj}=20,5$ pA). Cette distribution est estimée par une fonction log normale donnée par la relation:

$$y = 0,0518 + 172,26 \cdot e^{(-0,5 \cdot (\ln(\frac{x}{353,79}) / 0,24)^2)}$$

L'erreur est donnée par la corrélation $R=0,988$ et la déviation standard de l'estimation est $SD=3,19$; E- Evolution de la fréquence instantanée de la décharge du modèle d'afférence en fonction du temps. Profil de décharge du modèle sans variabilité (points noirs) et avec variabilité (points jaunes), en comparaison avec le profil expérimental (Slugg et coll., 2000, courbe pointillée rouge); F- Courbe de gain du modèle d'afférence sans bruit (points noirs) et avec bruit (points jaunes), en comparaison avec la courbe expérimentale (courbe pointillée rouge).

une étude statistique du signal, nécessitant un certain niveau de variabilité. Nous avons donc également inséré ce modèle bruité de conductance de fuite dans les deux modèles cellulaires que nous détaillerons plus tard : le neurone relais et l'interneurone.

2. Validation des modèles d'afférences

Pour trouver un set de paramètre adéquat, nous nous sommes basés sur les données expérimentales, extrapolées à partir des données du travail de Slugg et collaborateurs (Slugg, et coll., 2000). Dans un premier temps, nous avons ajusté manuellement les valeurs de conductance maximale de chaque conductance afin d'obtenir un profil de réponse satisfaisant. En ce qui concerne l'adaptation, on peut constater sur la figure 5 E que l'évolution de la fréquence instantanée en fonction du temps reproduit fidèlement les données expérimentales. Pour la courbe de gain (fréquence de décharge en fonction de l'intensité des stimuli), les résultats sont détaillés sur la figure 5 F. Les paramètres du modèle sont résumés dans le tableau 1.

À partir de ces paramètres, nous pouvons caractériser le comportement électrique de ce modèle de façon plus détaillée. Dans la figure 5 A, nous présentons la réponse du modèle pour différentes intensités de stimulation en courant imposé. Nous avons mesuré l'évolution de la fréquence instantanée au cours du temps (figure 5, E), correspondant au dernier tracé en A, pour deux configurations : un modèle sans variabilité (point noir, modèle non bruité) et un modèle avec variabilité (points jaunes, modèle bruité). Dans le cas où le neurone n'a pas de variabilité intrinsèque, le profil de fréquence instantanée correspond quasiment à celui tiré des données de Slugg (figure 5, E : tracé Slugg et coll.) et reproduit les deux phases d'adaptation décrite par Slugg (Slugg, et coll., 2000). Lorsque nous rajoutons du bruit dans le modèle, les fréquences instantanées se distribuent autour de la courbe de référence et suivent son évolution. Il est à noter que la variabilité est plus importante pour des fréquences basses, que

Paramètres du modèle d'afférence Aδ	
<i>Paramètres passifs</i>	
Longueur	100 μm
Diamètre	1 μm
g_{fuite}	0,52 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
E_{fuite}	-70 mV
SD	± 2 mV
<i>Paramètres des conductances</i>	
g_{Na}	56.5 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
E_{Na^+}	+ 50 mV
$g_{\text{K-dr}}$	5 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
E_{K^+}	- 90 mV
Seuil _{PA}	-63 mV
$p_{\text{Ca-Lsustained}}$	2 $\mu\text{m}/\text{s}$
$E_{\text{Ca}^{2+}}$	+ 140 mV
$g_{\text{K(Ca)medium}}$	0,13 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
$k_{\text{taumedium}}$	50
$g_{\text{K(Ca)slow}}$	0,12 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
k_{tauslow}	500
Profondeur	1 nm
τ_{calcium}	10 ms
$[\text{Cai}]_0$	$5 \cdot 10^{-5}$ mM

Tableau 1: Les paramètres du modèles d'afférence

dans la première partie de la réponse où la fréquence est très élevée. Cet effet pourrait être dû à l'intervention importante des canaux calciques en début de décharge, qui masque la variabilité due au courant de fuite. Nous avons dans le même temps mesuré les fréquences moyennes de décharge, pour chaque valeur d'intensité de stimulation et nous les avons rapportées aux valeurs expérimentales (figure 5, F : Slugg et coll.) pour les deux conditions de bruit (figure 5, F : modèle non bruité et modèle bruité). La gamme d'intensité de stimulation de notre modèle ne correspond pas à celle des résultats expérimentaux. En effet, les stimulations expérimentales sont des stimulations mécaniques exprimées en milliNewton, tandis que notre modèle répond à l'injection de courant. Pour les comparer, nous avons choisi de faire correspondre les premières valeurs non nulles sans considération de l'unité. Malgré ces différences, notre modèle reproduit la tendance générale de la courbe de gain expérimentale (figure 5, F). Cependant, il existe une différence non négligeable entre notre modèle et la réalité biologique, notamment pour les réponses en basse fréquence. Cette différence marque une excitabilité plus importante due à la composante calcique initiale, qui semble être trop brutale et entraîne une augmentation de la fréquence moyenne.

L'ajout de bruit dans le modèle amplifie ce phénomène en diminuant le seuil d'excitabilité du modèle qui répond pour des valeurs d'intensité en dessous de celles reportées pour l'afférence biologique. Cependant, les résultats montrés sur la figure 5 F, ne représentent qu'une seule simulation, des valeurs moyennes reproduiraient plus fidèlement la statistique utilisée sans toutefois changer les propriétés de réponse.

La variabilité introduite a pour autre effet de modifier la statistique de la réponse afférente visualisée par l'histogramme de distribution des intervalles entre les potentiels d'action ou intervalle inter potentiel d'action (ISI). En effet, si on considère le spectre de fréquence instantanée sans variabilité, l'histogramme sera plus étroit à cause du nombre de fréquence limitée pour une stimulation donnée. L'ajout de bruit nous permet donc d'obtenir une

distribution qui se rapproche d'une distribution qui peut être approximée par une fonction lognormale à 4 paramètres, donnée par l'équation suivante :

$$y = y_0 + a.e^{(-0,5.\ln(x/x_0)/b)^2}$$

L'erreur de l'estimation est donnée d'une part par le coefficient de corrélation statistique (R=0,988) et d'autre part par la déviation standard (SD) représentant la moyenne des erreurs faite sur l'estimation de chacune des valeurs de la distribution (SD=3,19) (figure 5, D : courbe rouge).

Ce modèle simplifié d'afférence nous a permis de reproduire la quantité et la structure de l'information provenant de mécano-nocicepteurs véhiculée par une fibre A δ . Cependant, il est à souligner que nous avons développé de façon concomitante des modèles des autres types de fibres décrites par Slugg et collaborateur (Slugg, et coll., 2000). La même structure a été utilisée en changeant les paramètres de conductance mais surtout la cinétique des canaux potassiques (données non montrées). La reconstruction des différents types de fibres nous a permis de recréer un signal réaliste composite, reproduisant non seulement les patrons de décharge mais tenant compte également des différentes vitesses de conduction pour les différents types d'afférences. Ce signal composite peut servir de base à une étude plus poussée de l'intégration en reconstruisant un champ récepteur artificiel pour le neurone relais. Cependant, bien que les bases de ce travail aient été déjà posées, il n'aura pas été possible de le mener à bien dans les délais impartis.

III. Reconstruction du contrôle inhibiteur : un modèle d'interneurone de la substance gélatineuse

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre I, le rôle des interneurones est majeur dans le transfert des informations nociceptives et sensorielles. La théorie du « gate control » décrite initialement par Melzack et Wall en 1965 en est un exemple le plus connu. En effet, Melzack

et Wall postulent l'existence d'une régulation des flux d'informations nociceptives et sensorielles transmis par la moelle, sous le contrôle de l'activité d'interneurones inhibiteurs (Melzack et Wall, 1965). Il a été mis en évidence que ces interneurones, principalement ceux de la substance gélatineuse sont activés par des connections directes des afférences A δ et C et par des connections indirectes par les fibres de gros diamètres (Willis, 1991; Yoshimura, et coll., 1993; Millan, 1999). Les propriétés cellulaires impliquées dans la réponse des interneurones ont été extensivement étudiées dans la substance gélatineuse. Les travaux de Grudt et collaborateurs ont notamment permis de dénombrer plusieurs classes d'interneurones avec des propriétés différentes : tonique, adaptation rapide ou lente, avec excitation retardée (Grudt et Perl, 2002).

Ces différentes propriétés vont être cruciales pour le traitement de l'information nociceptive et plus particulièrement dans notre modèle de réseau. En effet, l'interneurone reçoit une copie du signal afférent et va la transformer en copie inhibitrice. Les propriétés intrinsèques exprimées par l'interneurone vont donc contraindre la forme de cette copie inhibitrice que va recevoir le neurone relais.

Nous avons choisi de construire un modèle d'interneurone basé sur des résultats non publiés du laboratoire (Valérie Morisset), qui présente une adaptation forte. Au cours de notre étude nous avons souhaité tester différentes propriétés intrinsèques en particulier avec et sans propriétés d'adaptation. Les mécanismes ioniques à la base de ces propriétés ont été récemment étudiées et ont fait l'objet d'un travail de modélisation sous l'environnement NEURON (Melnick, et coll., 2004a ; Melnick, et coll., 2004b). Cependant, ces données n'ayant été publiées que très récemment, il ne nous a pas été possible de les incorporer dans notre étude.

1. Description du modèle

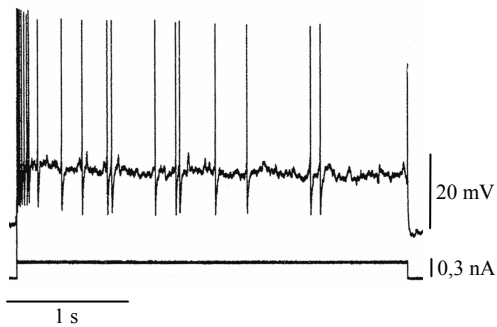
L'interneurone possédant les mêmes propriétés générales que celles qui sont décrites pour l'afférence, nous avons donc utilisé le même modèle. Il existe plusieurs types morphologiques d'interneurones, décrits dans la substance gélatineuse. Ces différentes classes correspondent principalement à la forme de leur arborisation dendritique. Malgré cette diversité, on sait que ces neurones sont tous de petites tailles (pour revue voir Willis, 1991).

Nous avons donc changé la taille du compartiment et modifié les valeurs des différents paramètres des conductances (voir tableau 2), de façon à obtenir un comportement global ressemblant aux données expérimentales (figure 6, A). Le compartiment a une longueur de 7,5 μm et un diamètre de 7,5 μm , rendant le neurone sphérique et de petite taille conformément aux données expérimentales (Willis, 1991). Le modèle comprend les conductances sodiques et potassiques responsables du potentiel d'action, une conductance de fuite bruitée, une conductance calcique à haut seuil et une conductance potassique calcium-dépendante responsable de l'adaptation. Les paramètres de ce modèle sont présentés dans le tableau 2.

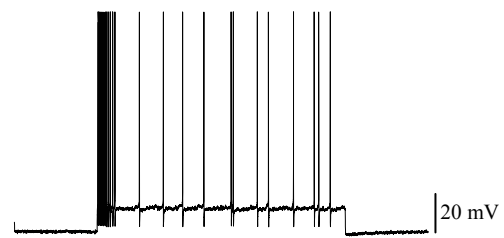
2. Validation du modèle

Comme pour le modèle d'afférence, nous avons visualisé la réponse du modèle à l'injection de courant, pour reproduire le patron de décharge à notre disposition (figure 6, A). Faute de données quantitatives précises, nous avons conservé le set de paramètre, nous permettant de reproduire, a priori, le patron de décharge (figure 6, B) et nous avons exploré la réponse de notre modèle pour des intensités de stimulation différentes. Le comportement du modèle pour différentes amplitudes de stimulation est représenté sur la figure 6 B. La courbe de gain ainsi obtenue (figure 6, D : courbe rouge) montre une relation proportionnelle entre la fréquence et la stimulation, et quasiment linéaire pour des stimulations fortes.

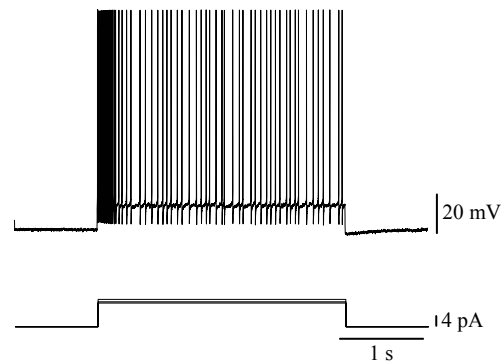
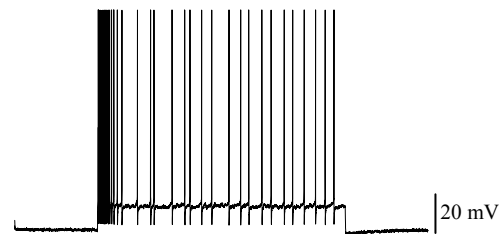
A-Interneurone biologique



B-Modèle d'interneurone à adaptation



C-Modèle d'interneurone tonique



D-Courbe de gain

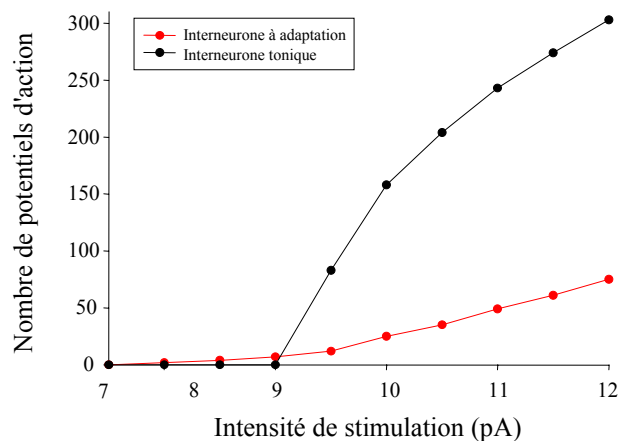


Figure 6: *Le modèle d'interneurone*

A- Tracé du potentiel de membrane d'un interneurone de la substance gélatineuse, en réponse à l'injection d'un courant ($i_{inj}=300$ pA); B- Tracé de la réponse du modèle d'interneurone pour différentes intensités de stimulation ($i_{inj}=10$ pA (haut), $i_{inj}=10,5$ pA (milieu), $i_{inj}=12$ pA (bas)); C- Exemple de réponse d'un interneurone tonique à la stimulation ($i_{inj}=10$ pA); D- courbe de gain pour les deux types d'interneurones: tonique et à adaptation rapide.

À partir de ce modèle d'interneurone à adaptation, nous pouvons reconstruire un neurone tonique, en supprimant simplement les conductances calciques et potassiques calcium-dépendantes. En effet, il a été montré que ces conductances ne sont pas indispensables pour rendre compte du comportement tonique des interneurons de la substance gélatineuse (Melnick, et coll., 2004a). La réponse de ce type de modèle est représentée sur la figure 6 C. Afin de différencier les deux comportements des modèles, nous avons mesuré la courbe de gain du modèle « tonique » (figure 6, D : courbe noire). Il répond à haute fréquence, à partir d'un certain seuil d'intensité et suit de façon quasi logarithmique l'augmentation de la stimulation sur une gamme d'intensité étroite. Ce type de réponse correspond à un modèle d'excitabilité dit de type II (Hodgkin, 1948 ; pour revue voir Rinzel, 1989).

Ce modèle, très général, va nous permettre principalement de quantifier l'effet de l'inhibition, en se basant sur deux types de propriétés intrinsèques, avec et sans adaptation (figure 6, D).

IV. Le neurone relais des couches profondes : un modèle réaliste et complexe

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I paragraphe III-3, les neurones relais sont principalement localisés dans les couches profondes de la corne dorsale. Ils reçoivent directement les influences synaptiques provenant des fibres sensorielles A β et des fibres nociceptives A δ et C. Ces cellules relais projettent leurs axones vers les centres supérieurs (thalamus, tronc cérébral, mésencéphale) après décussation spinale, en empruntant le cadran antérolatéral de la moelle épinière, via le faisceau spinothalamique (Besson et Chaouch, 1987b; Willis, 1991; Millan, 1999).

Plusieurs profils d'activité de ces neurones relais ont été décrits in vivo (Jiang, et coll., 1995): une adaptation suivant une décroissance monoexponentielle (monophasique), une adaptation rapide suivie d'une phase de décélération plus lente (biphasique), une

Paramètres du modèle d'interneurone	
<i>Paramètres passifs</i>	
Longueur	7,5 μm
Diamètre	7,5 μm
g_{fuite}	0,45 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
E_{fuite}	-70 mV
SD	± 2 mV
<i>Paramètres des conductances</i>	
$g_{\text{max}_{\text{Na}}}$	56.5 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
E_{Na^+}	+ 50 mV
$g_{\text{max}_{\text{K-dr}}}$	5 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
E_{K^+}	- 90 mV
Seuil _{pA}	-63 mV
$p_{\text{Ca-Lsustained}}$	30 $\mu\text{m}/\text{s}$
$E_{\text{Ca}^{2+}}$	+ 140 mV
$g_{\text{K(Ca)medium}}$	1 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
$k_{\text{taumédium}}$	105
Profondeur	50 nm
τ_{calcium}	160 ms
$[\text{Cai}]_0$	$5 \cdot 10^{-5}$ mM

Tableau 2: *Paramètres de l'interneurone*

augmentation de la fréquence de décharge au cours de la stimulation et enfin un mélange complexe d'accélération et de décélération. In vitro, il a été montré par de nombreux travaux que ces neurones expriment trois modes de décharge distincts : un mode tonique ou adaptatif (King, et coll., 1988; Woolf et King, 1989; Schneider, 1992; Morisset et Nagy, 1998), et deux modes de réponse dus à l'expression de propriétés régénératives: les propriétés de plateaux (Russo et Hounsgaard, 1994; Russo et Hounsgaard, 1996a; Russo et Hounsgaard, 1996b; Morisset et Nagy, 1996; Morisset et Nagy, 1998), et des propriétés oscillantes (Morisset et Nagy, 1998). Ces propriétés régénératives confèrent aux neurones qui les expriment, une relation non linéaire entre l'entrée et la sortie du signal. Cette non linéarité est présente tant dans le domaine temporel que dans celui de l'amplitude du signal (Morisset et Nagy, 1998). Les neurones qui possèdent des propriétés de plateau répondent à une stimulation afférente par une décharge de potentiel d'action qui va progressivement accélérer et continuer d'émettre même après l'arrêt de la stimulation, transformant ainsi de façon radicale l'information périphérique. De plus, les travaux récents de Derjean et collaborateurs ont mis en évidence que ces neurones expriment conjointement les trois types de propriétés citées précédemment : tonique, plateau et oscillant. Le passage entre ces différents modes de décharge est sous le contrôle d'une balance modulatrice entre les récepteurs métabotropiques GABAergiques $GABA_B$ et les récepteurs mGluRI du glutamate (Derjean, et coll., 2003).

Au vu de l'impact important de l'expression des propriétés de plateau sur l'intégration du signal et des transitions possibles des neurones de l'état plateau aux deux autres états de transfert, nous avons construit dans un premier temps un modèle de neurone relais présentant des propriétés de plateau, à la base des phénomènes régénératifs décrits pour les neurones relais.

La première étape de ce travail a été d'explorer la genèse des potentiels de plateau, en déterminant d'une part les caractéristiques de décharge importantes de ce type de réponse et

d'autre part les conductances ioniques impliquées dans sa formation. Dans un second temps, nous avons voulu savoir s'il était possible d'obtenir l'expression des trois modes de décharge, à partir de notre modèle de plateau afin d'explorer les mécanismes possibles de transition entre les différentes propriétés.

I. Ce que l'on sait des propriétés de plateau : généralités

a. Les propriétés de décharge

Exprimée dans 10,2% des neurones étudiés dans les couches profondes de la moelle épinière en condition normale, le plateau est un mode de décharge régénératif qui peut se décomposer en deux phases : une accélération progressive de la fréquence de décharge conduisant à des fréquences élevées (30 à 60 Hz) durant la stimulation, suivie par une post décharge de durée variable (de quelques millisecondes à plusieurs minutes), à fréquence plus basse.

La dynamique de cette propriété est fortement potentiel et fréquence dépendante (Russo et Hounsgaard, 1996a; Russo et Hounsgaard, 1996b ; Morisset et Nagy, 1998). En effet, pour certains neurones, le seuil de déclenchement se trouve en dessous du seuil de déclenchement des potentiels d'action, entraînant ainsi un délai dans le déclenchement du plateau et modifiant ainsi la dynamique de l'accélération. Plusieurs types de plateaux ont pu être identifiés, principalement en fonction de la durée de leur phase de post-décharge :

- ✓ Les potentiels de plateau de longue durée dont la post-décharge peut durer jusqu'à plusieurs minutes. Ces neurones passent de l'état inactif à l'état de plateau par l'injection d'un courant dépolarisant et retrouvent leur état d'origine par l'injection d'un courant hyperpolarisant. Ils possèdent deux états d'activation stables d'où leur dénomination de neurones bistables.

- ✓ Les potentiels de plateau de courte durée qui se repolarisent spontanément sur des durées variables.
- ✓ Les potentiels de plateau court ou « sharp plateau » (Russo et Hounsgaard, 1999). Ils sont caractérisés par une activation brève avec de très hautes fréquences de décharge (150-200 Hz) et une post-décharge très brève voir inexistante.

Ces trois types de plateaux n'expriment pas à proprement parler de propriétés fondamentalement distinctes, mais témoignent de plusieurs états dans un continuum.

Il apparaît cependant que ces différents types de neurone correspondent à des niveaux d'excitabilité différents, même s'ils expriment tous la propriété de plateau. Nous nous sommes donc intéressés à l'impact possible de cette excitabilité sur la réponse du neurone à une stimulation afférente. Nous avons alors développé deux modèles correspondant au deuxième type. Ces potentiels de plateau s'activent donc durant la stimulation avec une accélération menant vers des fréquences de 30 à 50 Hz et dont la post-décharge possède une durée différente mais s'arrête d'elle-même. Ils représentent deux extrêmes dans les cinétiques des propriétés régénératives et surtout, comme nous le verrons ultérieurement, dans la balance entre les conductances dépolarisantes et hyperpolarisantes.

b. Les différentes conductances impliquées dans le plateau

Propriété intrinsèque, TTX résistante, la propriété de plateau est totalement bloquée en présence d'antagonistes calciques des canaux L de la classe des dihydropyridines (nifédipine ou nimodipine) et elle est amplifiée lors qu'on remplace le calcium par le baryum ou lors de l'application de Bay-K 8864, une dihydropyridine agoniste spécifique des canaux L (Russo et Hounsgaard, 1994; Russo et Hounsgaard, 1996a; Russo et Hounsgaard, 1996b). Les canaux

calciques à haut seuil de type L, à inactivation faible, participent donc à l'expression des propriétés de plateau et vont engendrer une dépolarisation progressive et soutenue sur laquelle vont se greffer les potentiels d'action. La dynamique du potentiel membranaire est donc fortement liée à la dynamique de l'entrée de calcium ainsi qu'à celle de l'accumulation du calcium intracellulaire. Des expériences effectuées avec un chélateur calcique, le BAPTA AM, ont montré une disparition progressive de la post-décharge mais une conservation de la phase d'accélération, suggérant ainsi l'existence d'un mécanisme calcium-dépendant, à l'origine de la post-décharge. Des expériences réalisées en substituant le sodium du milieu extracellulaire par du N-méthyl-D-Glutamine (NMDG) ou encore de la choline, ont engendré l'abolition ou la réduction de la post-décharge, suggérant l'implication d'un canal cationique non spécifique calcium-dépendant (CAN). Ces résultats ont été confirmés par l'application d'un antagoniste spécifique de ces canaux, l'acide flufénamique (FFA). L'application de FFA n'induit pas de disparition de la phase d'accélération. Il apparaît donc que les mécanismes à l'origine de la post-décharge sont séparés de ceux de l'accélération (Morisset et Nagy, 1998). Ces deux conductances dépolarisantes interagissent avec différentes conductances potassiques. En effet, l'application de faibles concentrations de Tétra Ethyl Ammonium (TEA) induit, au cours d'une stimulation électrique, une dépolarisation progressive suivie par un plateau calcique, maintenant le potentiel de membrane à des potentiels très dépolarisés. Le retour au potentiel de repos est possible par l'injection d'un courant hyperpolarisant (Morisset et Nagy, 1999). Ces résultats montrent l'implication des canaux potassiques de type rectifiant retardés ainsi que les canaux potassiques calcium-dépendants de type BK (pour Big K^+ current), connus pour être bloqués par de faibles concentrations de TEA (Sah, 1996 ; Sah et Davies, 2000 ; Sah et Faber, 2002). L'implication de canaux potassiques calcium-dépendants a été aussi mise en évidence par l'application d'apamine, connue pour être un antagoniste spécifique de canaux potassiques calcium-dépendants de type SK (pour Small K^+ current).

L'application d'apamine révèle la propriété de plateau dans des neurones toniques (Russo et Hounsgaard, 1996b ; Russo, et coll., 1998 ; Russo et Hounsgaard, 1999). Récemment le rôle d'une autre conductance potassique a été mise en évidence dans le contrôle de l'expression des propriétés de plateau par les neurones relais: une conductance potassique rectifiante entrante, couplée aux protéines G, identifiée comme étant un canal Kir3 ou GIRK3 (Derjean, et coll., 2003). En se basant sur ces données pharmacologiques, nous avons donc construit un modèle comprenant les conductances sodiques et potassiques du potentiel d'action, une conductance de fuite bruitée (voir Chapitre II paragraphe II-1), une conductance calcique de type L, une conductance CAN, des conductances potassiques calcium-dépendantes et enfin une conductance Kir (Russo et Hounsgaard, 1999).

2. Modélisation des différentes conductances impliquées dans le plateau

a. Le courant calcique de type L

Initialement décrits dans les œufs d'étoile de mer (Hagiwara, et coll., 1975 ; Hagiwara, 1975), les cellules de Purkinje (Llinas et Sugimori, 1980), les cellules de l'olive inférieure (Llinas et Yarom, 1981), les cellules musculaires squelettiques et les cellules cardiaques (Rios et Brum, 1987 ; Tanabe, et coll., 1988 ; Beam, et coll., 1989), les canaux calciques de type L dit à haut seuil, interviennent pour des potentiels généralement dépolarisés (entre -40 et -30 mV) et induisent une entrée rapide et massive de calcium dans la cellule, rallongeant ainsi la durée du potentiel d'action (Hille, 1991). En général, ces canaux ont une cinétique d'activation lente et une inactivation calcium-dépendante avec une faible dépendance au potentiel et une cinétique d'inactivation pouvant aller jusqu'à plusieurs dizaines de millisecondes, c'est pourquoi ils sont souvent considérés sans inactivation (Lipscombe, 2002 ; Lipscombe, et coll., 2004). Il existe une grande diversité de canaux due à la variabilité des sous-unités qui les composent,

cependant une de leurs caractéristiques communes est leur sensibilité aux dihydropyridines comme la nifédipine (Lipscombe, 2002, pour revue, voir Hille, 1991 ; Hille, 2001).

Des travaux antérieurs, effectués au laboratoire par Voisin et collaborateurs, ont permis de caractériser, en potentiel imposé, les canaux L présents dans la corne dorsale (Voisin et Nagy, 2001). Enregistrés sur des neurones fraîchement dissociés, trois types de courants ont pu être isolés en fonction de leur cinétique d'inactivation : les courants à inactivation rapide (100 à 200 ms en baryum, 50 à 150 ms en calcium), lente (1 à 2,5 s en baryum et 0,5 à 2 s en calcium) et « sans inactivation » (>10s) (Voisin et Nagy, 2001). Ces canaux possèdent non seulement des relations intensité/potentiel différentes mais aussi des sensibilités différentes aux dihydropyridines, laissant supposer des compositions en sous-unités différentes. De plus, il a été montré que ces canaux sont la cible de modulations, principalement via les récepteurs GABA_B qui vont agir en diminuant l'intensité des courants calciques, alors qu'ils apparaissent, dans ces conditions, insensibles aux modulateurs mGluR de type I (Voisin et Nagy, 2001).

La première partie de la construction de ce modèle a été d'extraire des données expérimentales les paramètres nous permettant de reproduire le comportement général du canal, en potentiel. Nous allons intégrer ces valeurs estimées dans le modèle décrit précédemment pour l'afférence et l'interneurone, suivant le formalisme des champs constants (Chapitre II I-4).

Nous avons choisi de reproduire deux des trois types de courants caractérisés en voltage clamp. Ce choix est fonction non pas de la cinétique d'inactivation mais de la cinétique d'activation. En effet, les courants décrits par Voisin ont une activation rapide ($11,8 \pm 1,6$ ms en baryum) alors que les cinétiques d'activation sont généralement considérées comme lentes pour les canaux calciques (Lipscombe, et coll., 2004). De ce fait, ces deux types de canaux

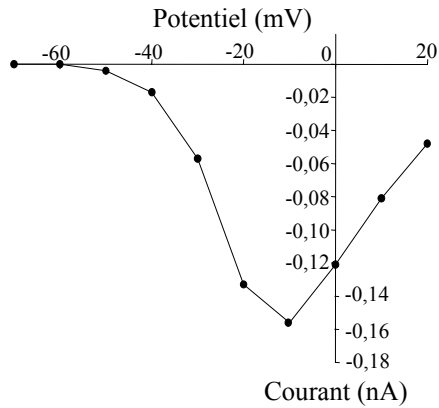
vont intervenir à des niveaux différents dans notre modèle. Le modèle de canal calcique à activation rapide et inactivation lente va être sollicité durant le potentiel d'action et va donc modifier la durée de ce dernier. Par contre, le canal à activation lente avec inactivation très lente va être impliqué au niveau de la genèse du plateau. En effet, il nous a été impossible d'obtenir un plateau avec une accélération progressive en utilisant un canal calcique à activation rapide. De plus, au vu du nombre de conductances impliquées dans le modèle, il était nécessaire de réduire les possibilités de paramétrages en limitant les types de conductances.

i. Activation des canaux calciques : dépendance au potentiel et cinétique

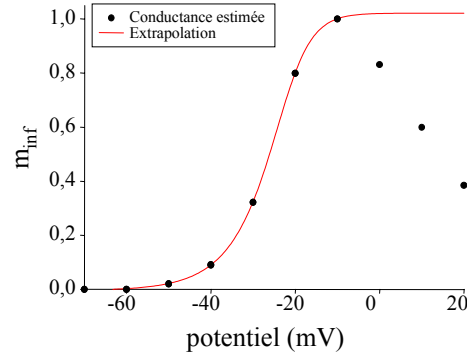
En se basant sur les relations intensité/potentiel (figures 7 et 8, A), fournies par D.Voisin, nous avons extrapolé les courbes d'activation de façon à reproduire le comportement général des canaux (figures 7 et 8, B). Pour ce faire, nous avons extrait de la relation intensité/potentiel établie en potentiel imposé, la courbe conductance/potentiel en divisant chaque valeur de courant par la différence entre le potentiel et le potentiel d'inversion calcique estimé. Le premier problème que nous avons rencontré a été l'estimation du potentiel d'inversion. En effet, les mesures expérimentales ont été faites avec un tampon calcique (EGTA) dans la pipette de patch qui a pour but d'empêcher l'accumulation du calcium intracellulaire et ainsi s'affranchir des phénomènes calcium-dépendants. Ce protocole expérimental modifie la valeur du potentiel d'inversion du calcium et rend impossible son estimation à partir des données expérimentales. Nous avons donc choisi de prendre comme valeur pour nos calculs, la valeur attribuée par défaut dans le logiciel NEURON, soit $E_{Ca} = +140$ mV. Cependant, le potentiel d'inversion calcique n'est pas constant, son évolution est représentée par l'équation des champs constants (Chapitre II I-4). Pour prendre en compte cette équation il serait nécessaire de calculer toutes les valeurs de concentration calcique afin

Canal calcique sans inactivation

A-Relation I/V expérimentale



B-Conductance estimée et extrapolation



C-Comparaison des relations I/V

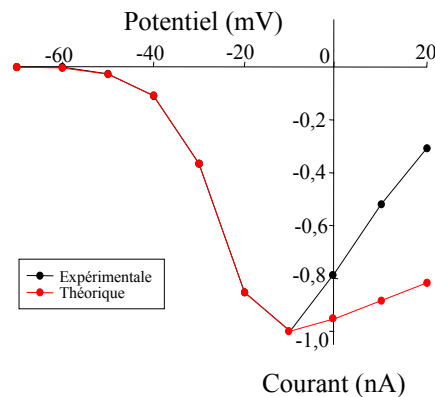


Figure 7: Construction des canaux calcique de type L: canal calcique sans inactivation

A- Relation courant-potentiel expérimentale (Voisin et coll., 2001); B- Courbe d'activation estimée à partir de la relation expérimentale (points noirs), selon :

$$m_{inf} = \frac{i_{Ca} / (V_m - E_{Ca})}{g_{max}}$$

Avec i_{Ca} , courant calcique en nA, V_m potentiel en mV, g_{max} , conductance maximale en mS/cm² et E_{Ca} , potentiel d'inversion du calcium en mV (ici $E_{Ca} = +140$ mV). Cette courbe est extrapolée par une fonction sigmoïde à 5 paramètres, donnée par l'équation suivante:

$$y = y_0 + a / (1 + e^{-(V - V_{half})/b})^c$$

Où V_{half} est le potentiel de demie activation, en mV, V est le potentiel, en mV, b est la pente de la courbe, en mV⁻¹ et y_0 , a et c sont des facteurs d'échelles (les valeurs sont données dans le tableau 3); D- Comparaison de la relation courant-potentiel expérimentale (courbe noire) avec la relation théorique (courbe rouge).

de recalculer les valeurs du potentiel d'inversion, rendant l'extraction des paramètres plus difficile. Pour simplifier notre démarche, nous avons considéré que le maximum de courant mesuré dans les courbes I/V, correspond à une activation totale des canaux. La décroissance du courant après cette valeur serait donc essentiellement due à la diminution de la distance entre le potentiel de membrane et le potentiel d'inversion. Dans ce cas, la normalisation par une valeur constante ne va modifier que l'échelle de la courbe et pas la forme de la dépendance qui nous intéresse. A partir de ces considérations, nous avons calculé les relations conductance/potentiel pour les deux types de canaux. Une fois cette relation établie, nous avons normalisé tous les points expérimentaux par la valeur maximale d'activation, afin d'obtenir la représentation de l'activation à l'état stationnaire : m_{inf} . Les courbes ainsi obtenues sont visualisées sur les figures 7 et 8, B. A partir de ces points, nous avons classiquement utilisé le logiciel SigmaPlot (version 8.0, SPSS Inc.) pour effectuer une régression non linéaire, basée sur une fonction mathématique de type sigmoïde ou encore fonction de Boltzmann, nous permettant d'établir un lien mathématique entre les différentes valeurs expérimentales.

La meilleure extrapolation a été obtenue pour une fonction de 5 paramètres du type :

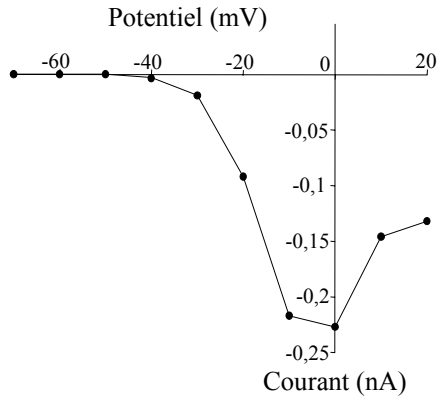
$$y = y_0 + a / (1 + e^{-(V - V_{half})/b})^c \quad (19)$$

où v_{half} est la valeur du potentiel de demie activation en mV, V est le potentiel en mV, b est la pente de la courbe en mV^{-1} et y_0 , a et c sont des facteurs d'échelle.

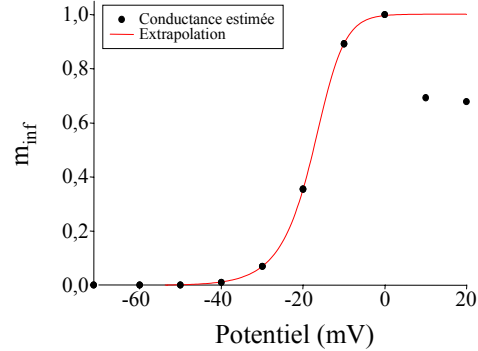
Les valeurs des paramètres de cette extrapolation sont exposées dans le tableau 3. Pour déterminer la qualité de l'extrapolation et l'erreur faite sur l'estimation, nous avons à notre disposition des marqueurs comme la corrélation statistique ou l'erreur standard de l'estimation. Pour que l'estimation soit considérée comme valable, il est nécessaire que la corrélation soit supérieure à 0,7. L'erreur standard correspond à la valeur moyenne des

Canal calcique à inactivation lente

A-Relation I/V expérimentale



B-Conductance estimée et extrapolation



C-Comparaison des relations I/V

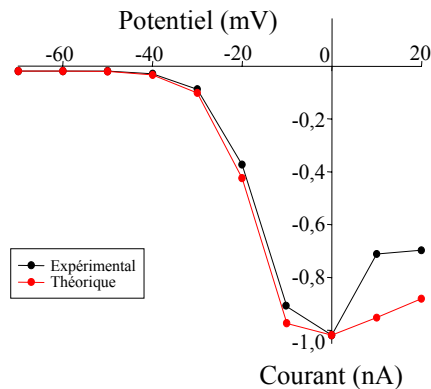


Figure 8: Construction des canaux calcique de type L: canal calcique avec inactivation lente

A- Relation courant-potentiel expérimentale (Voisin et coll., 2001); B- Courbe d'activation estimée à partir de la relation expérimentale (points noirs), selon :

$$m_{\text{inf}} = \frac{i_{\text{Ca}} / (V_m - E_{\text{Ca}})}{g_{\text{max}}}$$

Avec i_{Ca} , courant calcique en nA, V_m potentiel en mV, g_{max} , conductance maximale en mS/cm² et E_{Ca} , potentiel d'inversion du calcium en mV (ici $E_{\text{Ca}} = +140$ mV). Cette courbe est extrapolée par une fonction sigmoïde à 5 paramètres, donnée par l'équation suivante:

$$y = y_0 + a / (1 + e^{-(V - V_{\text{half}})/b})^c$$

Où V_{half} est le potentiel de demie activation, en mV, V est le potentiel, en mV, b est la pente de la courbe, en mV⁻¹ et y_0 , a et c sont des facteurs d'échelles (les valeurs numériques sont données dans le tableau 3); D- Comparaison de la relation courant-potentiel expérimentale (courbe noire) avec la relation théorique (courbe rouge).

différences entre les points expérimentaux et les points estimés par la fonction. Plus cette valeur est basse, plus notre représentation mathématique est fine.

Les valeurs statistiques obtenues sont représentées dans le tableau 3. Une fois cette fonction mathématique obtenue, il nous est possible de calculer le courant théorique résultant et de le comparer aux données expérimentales.

Pour calculer ce courant, nous avons employé les équations classiques de Hodgkin et Huxley, tout en sachant que cette représentation est limitée dans le cas des canaux calciques. L'intérêt de ces calculs est de pouvoir vérifier avec un formalisme simple si l'activation des canaux calciques modélisés permet de reproduire le comportement global du courant. Les résultats sont montrés sur les figures 7 et 8, C.

Comme nous l'avons décrit précédemment, les résultats expérimentaux montrent un courant calcique à activation rapide (de l'ordre de la dizaine de milliseconde). Or, il nous est impossible d'obtenir un plateau avec une accélération de la décharge pour de telles cinétiques d'activation. Des travaux expérimentaux effectués sur les motoneurones, ont mis en évidence l'existence d'une composante calcique lente dont la cinétique serait aux alentours de la centaine de milliseconde (Bennett, et coll., 1998). Ces résultats expérimentaux ont été corroborés dans les travaux théoriques de Booth, qui mettent en avant l'importance d'une telle cinétique lente sur le profil de décharge (Booth et Rinzel, 1995; Booth, et coll., 1997). Dans notre modèle, la cinétique d'activation possède une dépendance au potentiel décrite par :

$$\tau_m = \text{taufactor} / (a + b) \quad (20)$$

$$\text{avec } a = (0.1(25 - v)) / (e^{(0.1(25 - v))} - 1) \quad (21) \quad \text{et } b = 4e^{-v/18} \quad (22)$$

où v est le potentiel de membrane en mV, τ_m est la cinétique d'activation en ms.

Taufactor est un facteur d'échelle, qui permet de contrôler la cinétique afin d'ajuster la vitesse d'activation des canaux calciques dans notre modèle.

Paramètres d'extrapolation des canaux calciques			
<i>Sans inactivation</i>		<i>Avec inactivation</i>	
y0	-0,0048	y0	-0,0012
a	1,0257	a	1,0029
V _{half} (mV)	-21,4565	V _{half} (mV)	-14,3907
b	3,6825	b	3,1029
c	0,4731	c	0,5289
R	0,99	R	0,99
√R	0,99	√R	0,99
SD	0,0029	tau _{hCa2+}	0,0012

Tableau 3: paramètres des extrapolations des canaux calciques

ii. Inactivation des canaux calciques : dépendance au potentiel et cinétique

Les travaux de Voisin ont donc permis de caractériser non seulement la relation courant/potentiel pour les différents types de courant, mais aussi la relation entre la cinétique d'inactivation et le potentiel (Voisin et Nagy, 2001). Cependant, aucune donnée ne nous permet de définir la relation entre l'inactivation et le potentiel ou encore sa dépendance au calcium. Bien que la dépendance au potentiel de l'inactivation soit faible (Lipscombe, et coll., 2004), nous avons tout de même choisi d'orienter notre modèle de façon à obtenir une inactivation dynamique qui permettrait de rendre compte de l'impact de ce processus sur l'arrêt de la décharge et ses interactions avec les autres processus ioniques. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser une relation simple, basée sur le formalisme initial de Hodgkin et Huxley, et représentée mathématiquement par la fonction sigmoïde suivante :

$$h_{\infty}(V) = 1 / (1 + e^{((v-v_{half}) / pente)}) \quad (23)$$

où v est le potentiel membranaire en mV, v_{half} le potentiel de demi-inactivation en mV et $pente$ la vitesse de transition en mV^{-1} .

Afin de pouvoir mieux contrôler l'implication de l'inactivation dans la propriété de plateau, nous avons décrit cette relation en conservant deux degrés de liberté : la valeur de demie activation (V_{half}) et la pente de la relation ($pente$). En ce qui concerne les cinétiques d'inactivation, nous avons choisi par simplification de les rendre constantes, en prenant la valeur moyenne, extraite des travaux de Voisin (Voisin et Nagy, 2001).

Nous avons donc maintenant à notre disposition deux modèles de canaux calciques correspondant aux caractéristiques décrites par les travaux de Voisin et collaborateurs, en potentiel imposé. Nous allons utiliser ces deux caractéristiques et leur attribuer un rôle et une localisation différents dans notre modèle de neurone bi-compartmental. Le canal calcique à activation et inactivation rapides va se trouver dans le soma pour modifier la forme des potentiels d'action et induire une entrée brève et massive de calcium dans le soma, contrôlant

ainsi son excitabilité générale. Tandis que le canal calcique à activation et inactivation lentes se trouvera dans la dendrite afin de participer à la genèse de la propriété de plateau, en contraignant la dynamique calcique. Ce rôle contrasté peut être dû à deux raisons majeures : soit une composition en sous-unité différant par la sous-unité α , comme certains travaux du laboratoire non publiés le montrent ou encore l'interaction de ce canal avec des molécules modulatrices associées comme la calmoduline qui est connue pour être associée aux canaux calciques de type L et pour modifier leur cinétique d'inactivation et leur sensibilisation (Zuhlke et Reuter, 1998 ; Zuhlke, et coll., 1999 ; Zuhlke, et coll., 2000).

b. Les courants potassiques calcium-dépendant

Il existe principalement trois types de canaux potassiques calcium-dépendants : les canaux rapides BK, dépendants du potentiel et sensibles à de faibles concentrations de TEA, les canaux SK, non potentiel dépendants et sensibles à l'apamine et enfin un classe plus floue les canaux dits sAHP (pour slow AfterPotential Hyperpolarization) (Sah, 1996; Sah et Davies, 2000; Sah et Faber, 2002; Faber et Sah, 2003a ; Faber et Sah, 2003b).

Ces divers types de canaux sont responsables de la phase d'hyperpolarisation après le potentiel d'action ainsi que des phénomènes d'hyperpolarisation post décharge ou encore les bouffées d'activité. Il a été largement rapporté que dans les neurones de la corne dorsale, il existe plusieurs types de phases complexes après le potentiel d'action, impliquant principalement les canaux BK et SK ainsi que des phénomènes plus lents, intervenant dans la repolarisation du plateau, probablement dus aux canaux responsables des AHP lentes (Russo et Hounsgaard, 1999). Nous avons donc choisi d'insérer dans notre modèle deux types de conductances potassiques calcium-dépendantes avec des cinétiques différentes et correspondant au SK et aux sAHP.

Il est bien connu que l'application d'apamine sur les motoneurons et sur les neurones relais des couches profondes, révèle les propriétés de plateau (Hounsgaard et Kiehn, 1985 ; Hounsgaard et Kiehn, 1989 ; Russo et Hounsgaard, 1996b ; Russo, et coll., 1998, pour revue voir Russo et Hounsgaard, 1999) par le blocage des canaux SK. Ces canaux sont essentiels dans le maintien d'un équilibre basé sur le calcium.

Nous avons donc construit un modèle de canaux de type SK qui n'ont pas de dépendance au potentiel mais une relation quasi linéaire avec le calcium intracellulaire.

Le modèle se décrit ainsi :

$$i_{SK} = g_{max_{sk}} \cdot m(Ca) \cdot (V_m - E_{K^+}) \text{ et}$$

$$m(Ca) = [Ca_i] / ([Ca_i] + K_d)$$

où $m(Ca)$ est la variable d'activation dépendante du calcium, $g_{max_{SK}}$ est la conductance maximale en mS/cm^2 , V_m est le potentiel membranaire, E_{K^+} le potentiel d'inversion du potassium, $[Ca_i]$ est la concentration intracellulaire de calcium en mM et enfin K_d est la concentration calcique de demi activation en mM.

Il a été montré que ces canaux possèdent une cinétique d'activation rapide, entre 1 et 5 ms (voir Sah, 1996 ; Sah et Davies, 2000).

Pour représenter les canaux lents, nous avons utilisé le même modèle que celui décrit pour le modèle d'afférence.

c. Le courant Cationique Non spécifique calcium-dépendant

Ces canaux, isolés tout d'abord chez les invertébrés interviennent dans la phase suivant le potentiel d'action et participent aux phénomènes de dépolarisation suivant le potentiel d'action, appelés couramment ADP (Partridge et Swandulla, 1988 ; Partridge, et coll., 1994). Cette dépolarisation est due à l'entrée de cations par ces canaux, activés par le calcium intracellulaire. Ces canaux sont largement présents dans le système nerveux, dans des

structures aussi diverses que le thalamus (Bal et McCormick, 1993), le mésencéphale (Yamashita et Isa, 2003a ; Yamashita et Isa, 2003b; Yamashita et Isa, 2004), l'hippocampe (Congar, et coll., 1997), le cortex (Hasuo, et coll., 1990 ; Hasuo et Gallagher, 1990) et enfin la moelle épinière (Morisset et Nagy, 1998 ; Perrier et Hounsgaard, 1999).

Bien que l'implication de ces canaux dans la genèse des potentiels de plateau ait été démontrée (Morisset et Nagy, 1998), aucune donnée n'existe sur sa caractérisation biophysique. Pour représenter ce canal, nous avons donc choisi d'adapter un modèle développé par Alain Destexhe (Destexhe, et coll., 1994).

Ce modèle de canaux simples ne s'active que sous l'action du calcium intracellulaire. Sa cinétique d'activation est lente (minimum 200 ms). Cependant, il a été montré que cette cinétique pouvait être beaucoup plus lente de l'ordre de la seconde ou plus (Partridge et Swandulla, 1988). Afin de nous laisser plus de liberté dans le paramétrage du modèle, nous avons modifié le modèle en rajoutant un facteur d'échelle à la cinétique du canal.

d. La dynamique du calcium intracellulaire

N'ayant que très peu de données sur les interactions entre les flux entrants calciques et les stocks intracellulaires, nous avons représenté la dynamique du calcium intracellulaire avec le même formalisme que celui utilisé pour les modèles précédents (voir chapitre II I-4).

Nous considérons un feuillet en dessous de la membrane, dans lequel les ions calciques vont pouvoir s'accumuler en fonction de deux paramètres : les courants calciques et le tamponnage du calcium par les protéines liant le calcium comme la calmoduline.

e. Le courant Kir

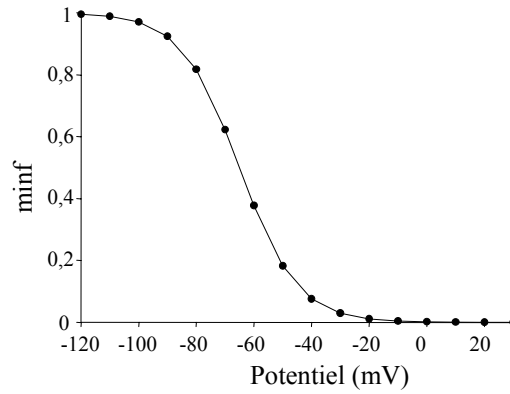
Mis en évidence dans les neurones WDR par Derjean et collaborateurs (Derjean, et coll., 2003), le courant Kir est un courant potassique qui présente une rectification entrante pour des potentiels en dessous du potentiel d'inversion du potassium (Nisenbaum et Wilson, 1995). Ces canaux participent à la rectification anormale au sein d'un grand nombre de neurones (Kandel et Tauc, 1966 ; Kawaguchi, et coll., 1989 ; Hagiwara, et coll., 1978 ; Uchimura, et coll., 1989). Parmi les trois types de courants Kir décrits dans la littérature (Nichols et Lopatin, 1997), le courant Kir3 intervient dans le contrôle de l'excitabilité des neurones relais des couches profondes (Derjean, et coll., 2003). Il est la cible d'une modulation métabotrope et se trouve sous le contrôle d'une balance entre la modulation GABAergique et glutamatergique. De nombreux articles se sont intéressés aux caractéristiques biophysiques du canal Kir (Yamoah, et coll., 1998), aboutissant à un formalisme de ses propriétés (Wessel, et coll., 1999). Pour cela, nous avons créé un modèle où le canal s'active majoritairement pour des potentiels hyperpolarisés comme le courant I_h et qui au dessus du potentiel d'inversion du potassium est déjà majoritairement désactivé.

Pour représenter ce courant nous avons choisi un formalisme classique dérivé d'Hodgkin et Huxley.

La courbe d'activation a été développée sur le même formalisme que les autres modèles préexistants (Nisenbaum et Wilson, 1995 ; Wessel, et coll., 1999), suivant une fonction de type Boltzmann pour laquelle nous fixons les paramètres de pente et de demi activation. La courbe d'activation est représentée sur la figure 9 A. La relation intensité/potentiel théorique est donnée sur la figure 9 B.

D'après de nombreux travaux, les courants Kir ont une activation rapide de l'ordre de la ms, voir instantanée (Constanti et Galvan, 1983 ; Nichols et Lopatin, 1997 ; Yamoah, et coll., 1998 ; Kiehn, et coll., 2000).

A- Courbe d'activation du canal Kir



B- Relation I/V du canal Kir

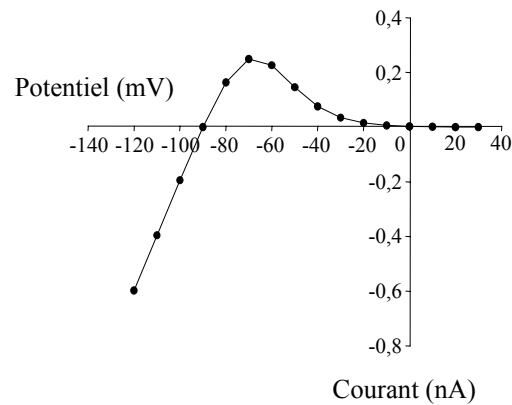


Figure 9: Construction d'un modèle de canal potassique de type Kir

A- Courbe d'activation du modèle de conductance Kir, donnée par l'équation:

$$m_{\text{inf}} = 1 / (1 + e^{-(V_m + V_{\text{half}}) / \text{slope}})$$

Où V_{half} est le potentiel de demie activation en mV, V_m est le potentiel membranaire et slope, la pente de la courbe en mV^{-1} . V_{half} et slope ont été fixés lors du paramétrage du modèle de neurone relais, les valeurs sont données dans les tableaux 4 et 5.

B- Relation courant-potentiel théorique

Nous avons donc représenté cette cinétique d'activation par une constante.

f. Les autres conductances

Dans ce modèle, nous allons insérer d'autres conductances essentielles, comme celles responsables des potentiels d'action ainsi qu'une conductance de fuite bruitée. Ces modèles sont identiques à ceux décrits dans les modèles cellulaires précédents.

3. Reconstruction d'un modèle de neurone WDR

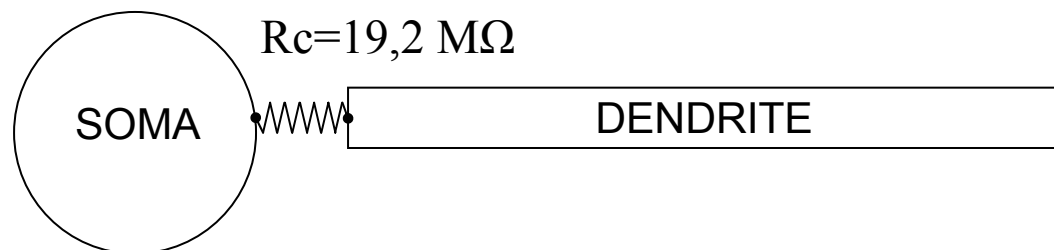
Une fois les modèles des différentes conductances créés, nous avons construit un modèle comportant deux compartiments : un soma et une dendrite, comme représenté sur la figure 10. Le but de cette reconstruction en deux compartiments est de séparer les mécanismes rapides des potentiels d'actions, des mécanismes régénératifs lents du plateau. Il a été mis en évidence expérimentalement (Carlin, et coll., 2000) et théoriquement (Booth et Rinzel, 1995, Booth, et coll., 1997) que cette ségrégation est essentielle dans la genèse de phénomènes bistables comme la propriété de plateau et donne aux modèles un comportement beaucoup plus réaliste du fait des excursions différentes des potentiels de membranes dans chacun des compartiments. Cette ségrégation des mécanismes ioniques est représentée sur la figure 10 où figure pour chaque compartiment, la liste des conductances insérées.

Les deux compartiments, à la base de notre modèle, sont couplés électriquement, au travers d'une résistance de couplage r_c . Ce couplage électrique représente l'influence relative des courants transitant par le milieu intracellulaire des compartiments au travers de résistance la résistance interne r_{in} . La résistance de couplage électrique est définie comme étant la moyenne des deux résistances internes :

$$r_c = \frac{r_{in,soma} + r_{in,dendrite}}{2}$$

Potentiel d'action

Plateau



- Canal de type L rapide
- Canal Kir
- Canal KCa rapide
- Canal KCa lent
- Canal Na⁺
- Canal K⁺
- Courant de fuite

- Canal de type L lent
- Canal CAN
- Canal KCa rapide
- Canal KCa lent
- Courant de fuite

Figure 10: *Construction du modèle de neurone relais des couches profondes*

Le modèle de neurone relais se compose de deux compartiments représentant un soma et une dendrite, couplés électriquement au travers de la résistance de couplage R_c . La taille des compartiments a été choisie pour correspondre aux valeurs données par les travaux expérimentaux du laboratoire.

Les conductances intervenant au niveau du potentiel d'action ont été insérées dans le compartiment somatique (liste en dessous du soma) et les conductances responsables de la propriété de plateau sont considérées dendritiques (liste en dessous du compartiment dendrite).

où $r_{in\text{soma}}$ est la résistance interne du soma en ohms (Ω) et $r_{in\text{dendrite}}$ est la résistance interne du compartiment dendritique en Ω .

La résistance de couplage dépend donc du volume de chacun des compartiments (et donc de leur forme) ainsi que de la résistance spécifique R_i du milieu intracellulaire (généralement comprise entre 50 et 200 $\Omega\cdot\text{cm}$). La résistance interne pour chaque compartiment est donnée par la relation suivante:

$$r_{in} = \frac{4 \cdot R_i}{\pi \cdot d^2} \cdot l$$

R_i étant la résistance spécifique du milieu intracellulaire en $\Omega\cdot\text{cm}$, d le diamètre du compartiment en μm , l la longueur en μm .

La première partie de cette construction a donc consisté à déterminer la taille de chacun de nos compartiments. Pour cela, nous avons utilisé les données expérimentales provenant des travaux du laboratoire (Derjean) qui donnent la capacitance mesurée pour différents neurones WDR (entre 85 ± 3 pF et 96 ± 5 pF). Cette capacité va nous permettre d'extraire la surface estimée des neurones et va nous servir à attribuer à nos compartiments une taille relative. Au vu du manque de données quantitatives sur la morphologie des neurones WDR, nous avons attribué des tailles qui ne correspondent pas à une quelconque morphologie a priori mais reflètent la surface membranaire voulue. Cependant, il est important de garder à l'esprit qu'il est toujours possible de modifier ce paramètre sans modifier le comportement global de notre modèle si l'on met à l'échelle correspondante les valeurs de conductances maximales qui sont données en unité de conductance par unité de surface. On peut préserver les rapports respectifs de chacune des conductances de nos modèles, en normalisant par le changement de surface. Les paramètres choisis sont donnés dans les tableaux 4 et 5.

Les travaux du laboratoire ont permis de quantifier un autre paramètre passif essentiel des neurones relais : la résistance d'entrée. La mesure de cette résistance d'entrée a été faite à des

Paramètre modèle de plateau long			
<i>Soma</i>		<i>Dendrite</i>	
<i>Paramètres passifs</i>			
Longueur	56,279 μm	Longueur	800 μm
Diamètre	56,279 μm	Diamètre	1 μm
g_{fuite}	32,68 nS/cm^2	g_{fuite}	30 nS/cm^2
E_{fuite}	-60 mV	E_{fuite}	- 60 mV
SD	± 20 mV	SD	± 20 mV
<i>Paramètres des conductances</i>			
g_{Na}	30 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$p_{\text{Ca-Linact.}}$	20 $\mu\text{m}/\text{s}$
E_{Na^+}	+ 50 mV	$k(\tau_{\text{mCa}^{2+}})$	160
$g_{\text{K-dr}}$	4 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$\tau_{\text{hCa}^{2+}}$	10000 ms
E_{K^+}	-90 mV	E_{Ca^+}	+ 140 mV
Seuil _{PA}	-50 mV	$[\text{Ca}_i]_0$	5.10^{-5} mM
$p_{\text{Ca-Linact.}}$	150 $\mu\text{m}/\text{s}$	Profondeur	1 nm
$k(\tau_{\text{mCa}^{2+}})$	0,5	τ_{Calcium}	10 ms
$\tau_{\text{hCa}^{2+}}$	1500 ms	$g_{\text{K(Ca)rapide}}$	20 nS/cm^2
E_{Ca^+}	+ 140 mV	$\tau_{\text{K(Ca)rapide}}$	10 ms
$[\text{Ca}_i]_0$	5.10^{-5} mM	$[\text{Ca}_i]_{1/2\text{K(Ca)rapide}}$	0,5 mM
Profondeur	1 nm	$g_{\text{maxK(Ca)lent}}$	22,5 nS/cm^2
τ_{Calcium}	10 ms	$k_{\tau_{\text{K(Ca)lent}}}$	500
$g_{\text{K(Ca)rapide}}$	50 nS/cm^2	g_{maxCAN}	175 nS/cm^2
$\tau_{\text{K(Ca)rapide}}$	5 ms	$[\text{Ca}_i]_{1/2\text{CAN}}$	0,9 mM
$[\text{Ca}_i]_{1/2\text{K(Ca)rapide}}$	0,8 mM	τ_{CAN}	1000 ms
$g_{\text{maxK(Ca)lent}}$	35 nS/cm^2		
$k_{\tau_{\text{K(Ca)lent}}}$	500		
g_{maxKir}	20 nS/cm^2		
τ_{Kir}	1 ms		
V_{halfKir}	-65 mV		
$\text{Slope}_{\text{Kir}}$	10 mV^{-1}		

Tableau 4: Paramètres du modèle de plateau long

potentiels où l'on présume qu'aucune conductance voltage dépendante ne va se modifier et se trouve donc être une mesure de la conductance de fuite qui va intervenir dans le maintien du potentiel repos. Nous avons attribué les valeurs de conductance de fuite afin de reproduire les valeurs de résistance d'entrée ($292\pm 25\text{ M}\Omega$ et $375\pm 18\text{ M}\Omega$), ces paramètres sont exposés dans les tableaux 4 et 5.

Enfin, les mêmes travaux ont mesuré la durée du potentiel d'action. Nous avons donc utilisé cette valeur pour paramétrer les conductances responsables du potentiel d'action. Cependant, il est à noter que la mise en jeu des conductances calciques modifie la durée du potentiel d'action.

a. Comportement général

Une fois les paramètres passifs et les conductances responsables des potentiels d'action fixés, nous avons exploré manuellement l'espace des paramètres, afin de reproduire dans un premier temps le profil de réponse. Pour discriminer entre les différents types de paramètres possibles, nous avons sélectionné trois caractéristiques fondamentales qui se dégagent des profils de réponse enregistrés par le laboratoire (Morisset et Nagy, 1999):

- ✓ Une accélération progressive durant la stimulation, conduisant à une fréquence de décharge maximale comprise entre 40 et 60 Hz
- ✓ Une post-décharge qui fait suite à l'arrêt de la stimulation
- ✓ Une courbe de gain non linéaire entre intensité de stimulation et fréquence de décharge des potentiels d'action.

Un des objectifs de ce travail étant d'étudier l'impact des propriétés régénératives sur le transfert de l'information, nous avons décidé d'explorer également la diversité des propriétés de plateau décrites précédemment (voir chapitre II IV-1).

Paramètre modèle de plateau court			
<i>Soma</i>		<i>Dendrite</i>	
<i>Paramètres passifs</i>			
Longueur	56,279 μm	Longueur	800 μm
Diamètre	56,279 μm	Diamètre	1 μm
g_{fuite}	32,68 nS/cm^2	g_{fuite}	30 nS/cm^2
E_{fuite}	-60 mV	E_{fuite}	- 60 mV
SD	± 20 mV	SD	± 20 mV
<i>Paramètres des conductances</i>			
g_{Na}	30 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$p_{\text{Ca-Linact.}}$	20 $\mu\text{m}/\text{s}$
E_{Na^+}	+ 50 mV	$k(\tau_{\text{mCa}^{2+}})$	160
$g_{\text{K-dr}}$	4 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$\tau_{\text{hCa}^{2+}}$	7500 ms
E_{K^+}	-90 mV	E_{Ca^+}	+ 140 mV
Seuil _{PA}	-50 mV	$[\text{Ca}_i]_0$	5.10^{-5} mM
$p_{\text{Ca-Linact.}}$	150 $\mu\text{m}/\text{s}$	Profondeur	1 nm
$k(\tau_{\text{mCa}^{2+}})$	0,5	τ_{Calcium}	10 ms
$\tau_{\text{hCa}^{2+}}$	1500 ms	$g_{\text{K(Ca)rapide}}$	20 nS/cm^2
E_{Ca^+}	+ 140 mV	$\tau_{\text{K(Ca)rapide}}$	10 ms
$[\text{Ca}_i]_0$	5.10^{-5} mM	$[\text{Ca}_i]_{1/2\text{K(Ca)rapide}}$	0,5 mM
Profondeur	1 nm	$g_{\text{maxK(Ca)lent}}$	50 nS/cm^2
τ_{Calcium}	10 ms	$k_{\tau_{\text{K(Ca)lent}}}$	500
$g_{\text{K(Ca)rapide}}$	50 nS/cm^2	g_{maxCAN}	105 nS/cm^2
$\tau_{\text{K(Ca)rapide}}$	5 ms	$[\text{Ca}_i]_{1/2\text{CAN}}$	0,9 mM
$[\text{Ca}_i]_{1/2\text{K(Ca)rapide}}$	0,8 mM	τ_{CAN}	1000 ms
$g_{\text{maxK(Ca)lent}}$	70 nS/cm^2		
$k_{\tau_{\text{K(Ca)lent}}}$	500		
g_{maxKir}	20 nS/cm^2		
τ_{Kir}	1 ms		
V_{halfKir}	-65 mV		
$\text{Slope}_{\text{Kir}}$	10 mV^{-1}		

Tableau 5: Paramètres du modèle de plateau court

A partir de ces caractéristiques de décharge, nous avons donc sélectionné deux ensembles de paramètres représentant deux extrêmes des cinétiques des propriétés régénératives conduisant l'un à une post-décharge prolongée (jusqu'à 10 s, figure 11, A) et une post-décharge brève (inférieure à 3 s, figure 11, B). Tout au long de ce manuscrit, ces deux modèles seront appelés respectivement plateau long et plateau court. Les paramètres obtenus sont résumés dans les tableaux 4 et 5.

Deux paramètres importants sont à préciser: dans toutes les simulations, le potentiel de nos modèles est maintenu à -60 mV (V_h) par l'injection d'un courant continu I_{stim} ($I_{stim}=22,95$ pA pour le modèle de plateau long et $I_{stim}=34,5$ pA pour le plateau court). Afin de s'affranchir des effets transitoires liés à l'initialisation du modèle dans chacune de nos simulations, nous avons introduit un délai de 5 sec avant toute mesure ou stimulation permettant de stabiliser le potentiel ainsi que les différentes conductances. Nous avons soustrait ce temps de chacune de nos figures. Nos deux modèles (figure 11) présentent une accélération progressive de la fréquence de décharge, observable sur le tracé et quantifié par le profil de fréquence instantanée après une stimulation de 3 sec.

La fréquence instantanée maximale est de 40 Hz pour le modèle de plateau long et 35 Hz pour le modèle de plateau court. L'intensité minimale de stimulation nécessaire pour obtenir une réponse de nos modèles est de 20 pA pour le plateau long et 70 pA, pour le plateau court (voir figure 11, relation stimulation/fréquence).

La différence entre les deux modèles concerne principalement la durée de la post-décharge. Elle est de 10 sec pour le modèle de plateau long et d'une seconde et demie pour le modèle de plateau court (figure 11, A et B).

Nous avons ensuite mesuré la relation entre la réponse de nos modèles et l'intensité de stimulation appliquée et ainsi établi la courbe de gain de nos modèles. Pour cela, nous avons appliqué des stimulations d'intensité croissante et nous avons mesuré la fréquence moyenne

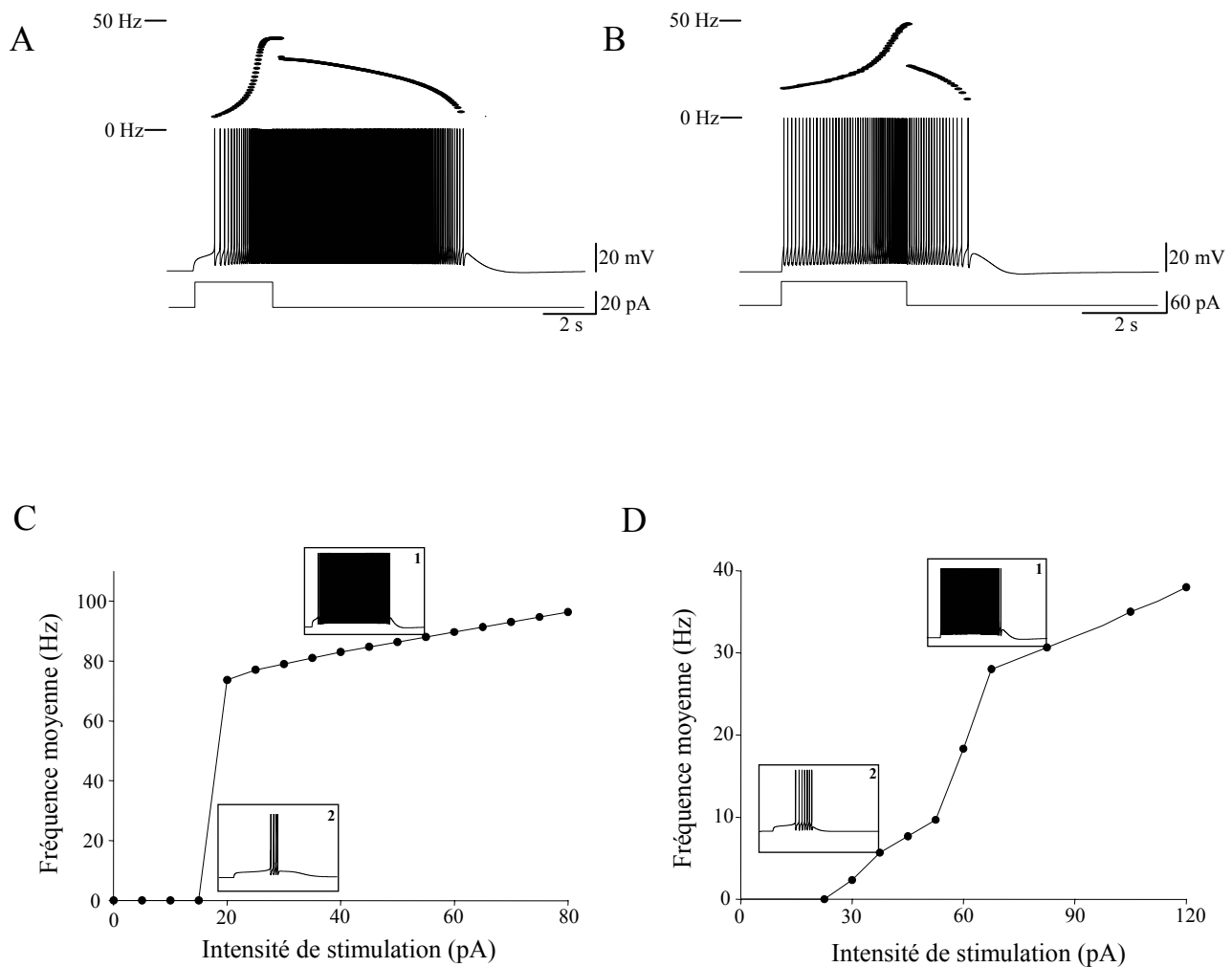


Figure 11: Comportement général des modèles de plateau à cinétique longue et à cinétique courte

A- Réponse du modèle à cinétique longue pour une stimulation de 3 secondes ($i_{inj} = 25$ pA): milieu, potentiel de membrane mesuré dans le soma, en haut, fréquence instantanée, en bas, courant injecté; B- Réponse du modèle à cinétique courte pour une stimulation de 3 secondes ($i_{inj} = 70$ pA): milieu, potentiel de membrane recueilli au niveau du compartiment somatique, en haut, profil de fréquence instantanée, en bas, courant injecté; C- courbe de gain du modèle à cinétique longue: encart 1, réponse à une stimulation forte, encart 2, réponse à une stimulation faible; D- courbe de gain du modèle à cinétique courte: encart 1, réponse à une stimulation forte, encart 2, réponse à une stimulation faible.

sur la durée de décharge des modèles. Les résultats obtenus sont résumés sur les graphiques C et D de la figure 11.

Il apparaît que nos deux modèles présentent une courbe de gain non linéaire, classique des cellules exprimant des propriétés régénératives et qui représente leur capacité à transformer un stimulus de faible intensité en une réponse à haute fréquence à partir d'un seuil donné. Cependant, cette courbe de gain présente quelques différences entre nos deux modèles de plateau. En effet, la courbe de gain du plateau court (figure 11, D) présente une non linéarité ayant une pente plus faible avec en particulier des états intermédiaires possibles (figure 11, D : encart 1) où le neurone présente une accélération tardive mais pas de post-décharge. Au delà de ce seuil, le modèle répond par une accélération et une post-décharge linéaire à l'intensité de stimulation (figure 11, D : encart 2).

Le plateau long présente un comportement beaucoup plus « binaire » ou « tout ou rien » (figure 11, C : encart 1) avec un seuil identique, une fréquence moyenne plus élevée et une augmentation linéaire au-delà du seuil (figure 11, C : encart 2). Ces différences mettent en avant une différence d'excitabilité de nos deux modèles essentiellement liée à une accumulation de calcium intracellulaire qui recrute des quantités différentes de canaux potassiques calcium-dépendants. Ceux-ci sont prédominants dans le modèle de plateau court (voir tableau 5).

En résumé, les paramètres de nos modèles permettent de reproduire des patrons de décharge caractéristiques des potentiels de plateau décrit expérimentalement ainsi que la non linéarité de la réponse qui lui est associée. Nos deux modèles, représentant deux dynamiques différentes de propriétés régénératives, vont nous permettre d'explorer ces deux extrêmes de comportement dans l'intégration du signal périphérique.

Cependant, afin de pouvoir déterminer la fiabilité des conclusions et des résultats que nous pourrions tirer de ces modèles, il est indispensable de les valider en les comparant aux autres comportements définis par les données expérimentales.

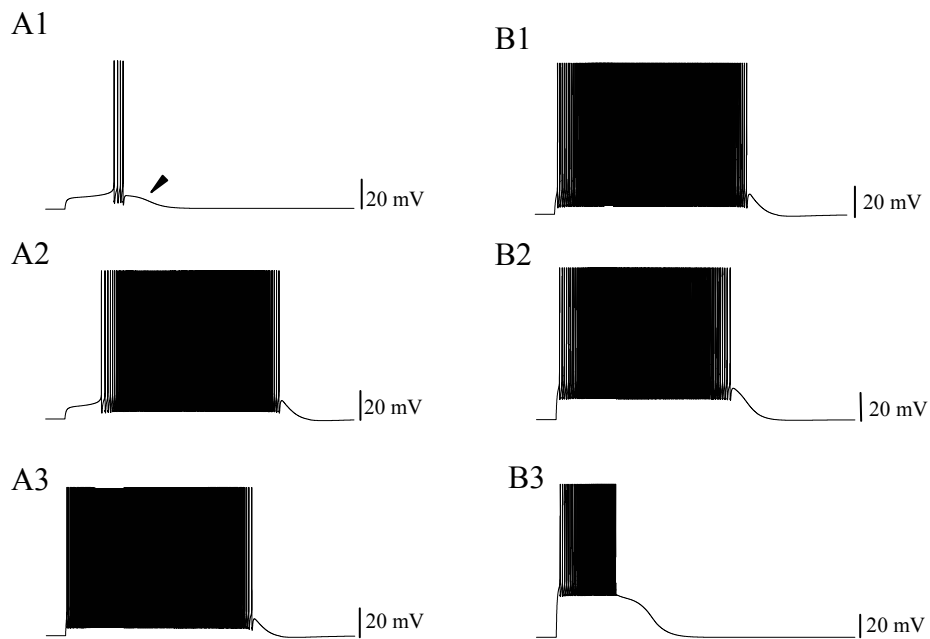
Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la dépendance au potentiel de membrane puis explorer la dépendance au temps et en particulier lors de stimulations répétitives.

b. Caractérisation électrophysiologique : la dépendance au potentiel

Il est communément admis que l'expression des propriétés de plateau est dépendante du potentiel (Russo et Hounsgaard, 1996b ; Russo et Hounsgaard, 1996a ; Booth, et coll., 1997 ; Morisset et Nagy, 1999 ; Russo et Hounsgaard, 1999). Cette propriété provient de la dépendance au potentiel des canaux ioniques à l'origine du plateau, principalement les canaux calciques de type L et des interactions complexes qui existent entre la dynamique du calcium intracellulaire et des conductances qui en dépendent. Cette dépendance au potentiel est visible sur plusieurs aspects du plateau : la cinétique de déclenchement, l'accélération des fréquences, la fréquence maximale de décharge et la durée de la post-décharge (Morisset et Nagy, 1998) en variant systématiquement deux paramètres de la stimulation : l'intensité de stimulation et le potentiel de maintien initial du neurone avant stimulation (par I_{stim}).

Afin de mieux apprécier d'une part l'indépendance des phénomènes régénératifs vis-à-vis des conductances des potentiels d'action et en particulier des conductances sodiques, d'autre part pour mieux visualiser les variations de potentiel mis en jeu, nous avons réalisé les mêmes simulations en neutralisant la conductance sodique (conditions « TTX »). L'ensemble des résultats est présenté sur la figure 12 pour le plateau long et sur la figure 13 pour le plateau court. Dans un premier temps, les modèles sont soumis à une série de stimulation d'intensité croissante et d'une durée de 3000 ms (figure 12, A5 et figure 13, B5) pour laquelle nous visualisons la réponse.

Conditions contrôles



TTX

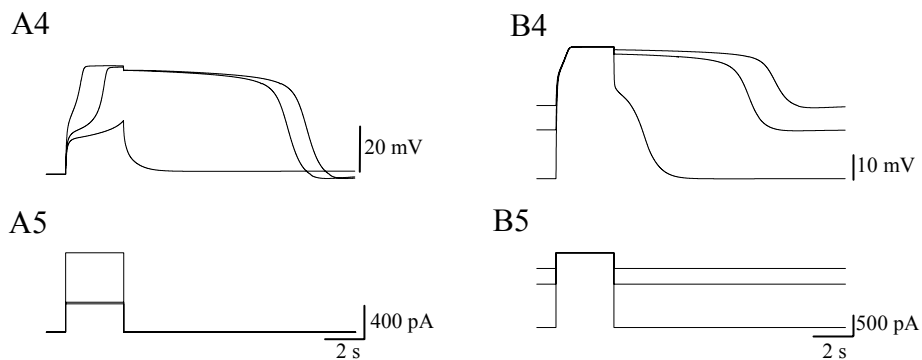


Figure 12: *la voltage dépendance du plateau long*

Effet de l'augmentation de l'intensité de stimulation (A5), en condition contrôle (A1, A2, A3) et en condition de blocage virtuel par la TTX (conductance maximale du sodium, $g_{Na}=0$ mS/cm²)(A4).

Effet de l'hyperpolarisation du potentiel de maintien sur la décharge du neurone à plateau long en condition contrôle (B1, B2, B3) et sous blocage virtuel par la TTX ($g_{Na}= 0$ mS/cm²)(B4). Le potentiel de départ est déterminé par l'injection d'un courant de maintien, qui est arrêté lors de la stimulation (B5).

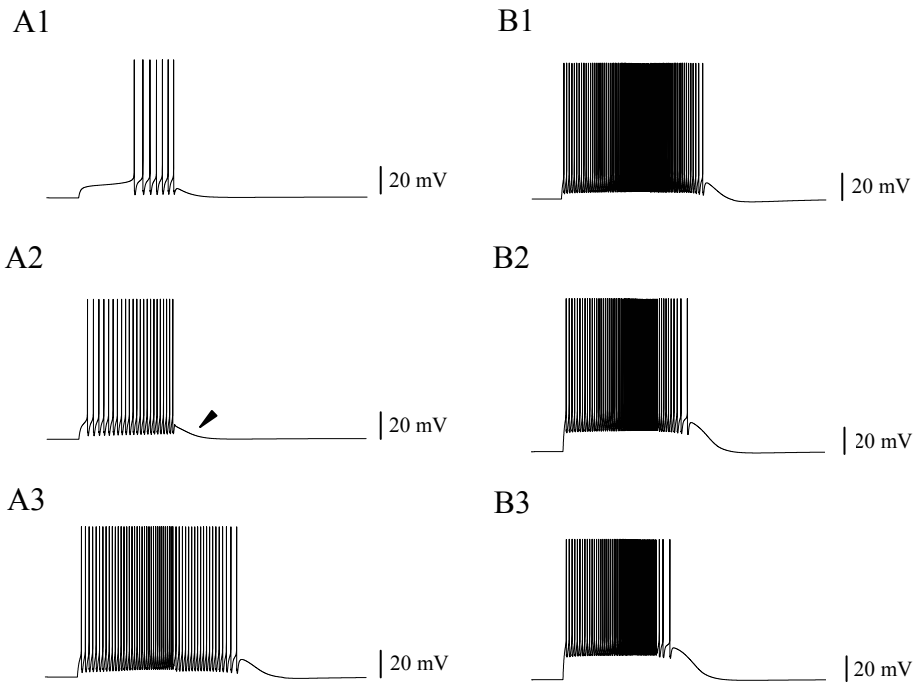
La réponse des neurones modélisés à des stimulations de faible intensité montre une activation lente de la dépolarisation due à la mise en place du plateau et conduisant à l'expression de quelques potentiels d'actions, suivis d'une dépolarisation post-décharge (c'est l'ADP anglo-saxonne) (flèches, figure 12, A1 et figure 13, A2).

L'augmentation de la stimulation provoque l'apparition du plateau dans les deux modèles (figure 12, A2-A3 et figure 13, A2-A3). Une petite augmentation de l'intensité de stimulation provoque dans le modèle à plateau long, l'apparition d'un plateau retardé qui continue à accélérer après l'arrêt de la stimulation et produit ainsi une très forte post-décharge (figure 12, A2). Au contraire dans le modèle à plateau court une petite augmentation de l'intensité de stimulation provoque l'apparition d'une accélération durant la stimulation qui se poursuit par une ADP, mais pas de post-décharge (flèche figure 13, A2). Pour des stimulations plus intenses les deux neurones génèrent des plateaux avec un délai plus court (figure 12, A3 et figure 13, A3).

L'impact de l'intensité de stimulation sur le délai d'expression du plateau est plus clairement visualisable sous conditions TTX (figure 12, A4 et figure 13, A4). Il est à noter cependant que, dans le cas du modèle de plateau court (figure 13), une stimulation d'intensité intermédiaire de notre test ne permet pas l'expression d'une post-décharge (figure 13, A2), tandis que sous TTX, cette post-décharge apparaît (figure 13, A4 : flèche). Ce phénomène s'explique par le recrutement de conductances hyperpolarisantes par le potentiel d'action. Nous reviendrons sur ce point un peu plus tard.

Dans un deuxième temps, nous avons examiné la dépendance au potentiel de la durée de la post-décharge, en fonction du potentiel de maintien (figures 12 et 13, B). Nous nous sommes placés dans les mêmes conditions que précédemment, c'est-à-dire en condition contrôle et en condition de blocage des canaux sodiques par la TTX.

Conditions contrôles



TTX

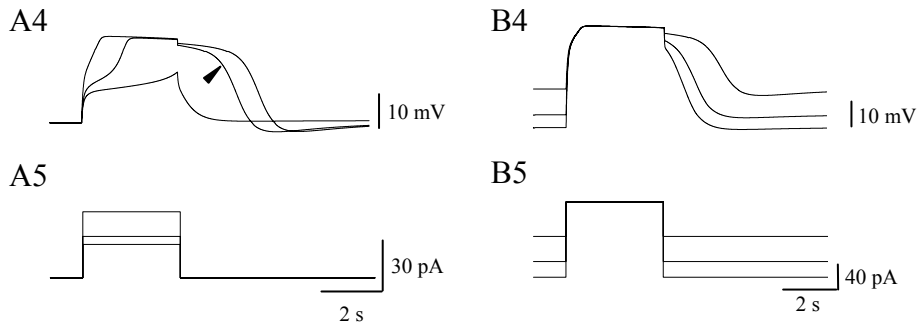


Figure 13: la voltage dépendance du plateau court

Effet de l'augmentation de l'intensité de stimulation (A5), en condition contrôlée (A1, A2, A3) et en condition de blocage virtuel par la TTX (conductance maximale du sodium, $g_{Na}=0$ mS/cm²)(A4).

Effet de l'hyperpolarisation du potentiel de maintien sur la décharge du neurone à plateau court en condition contrôlée (B1, B2, B3) et sous blocage virtuel par la TTX ($g_{Na}=0$ mS/cm²)(B4). Le potentiel de départ est déterminé par l'injection d'un courant de maintien, qui est arrêté uniquement lors de la stimulation (B5).

Le potentiel de maintien est contrôlé par l'injection d'un courant tout au long de la simulation, sauf durant la stimulation de 3 secondes permettant de déclencher les potentiels de plateau. Nous avons choisi pour nos deux modèles une intensité connue pour déclencher un plateau (plateau long, $I_{inj} = 25$ pA, plateau court, $I_{inj} = 70$ pA). Nos résultats montrent une réduction voire une disparition complète de la post-décharge lorsque les potentiels de maintien sont de plus en plus hyperpolarisés que ce soit dans les conditions contrôles ou sous l'action virtuelle de la TTX.

Ces résultats confirment la dépendance au potentiel de nos modèles et montrent ainsi que les mécanismes utilisés pour décrire le phénomène de plateau dans nos modèles sont cohérents avec les mécanismes décrits expérimentalement, ce qui constitue une première étape dans la validation de nos modèles. Nous n'avons pas réalisé de quantification plus précise à ce stade.

c. Les propriétés de décharge

Une autre façon d'explorer la dynamique des neurones consiste à mesurer la trajectoire du potentiel ou des fréquences lorsque l'on applique une rampe de courant dépolarisante suivie d'une rampe de courant hyperpolarisante. Dans le cas d'un neurone sans propriétés particulières les fréquences instantanées vont suivre linéairement l'évolution du courant. Dans le cas de neurones possédant des propriétés régénératives, la trajectoire n'est pas identique entre la montée du courant et la descente. Ce phénomène est appelé hystérésis. On le rencontre dans beaucoup de systèmes dynamiques non linéaires (dont les paramètres dépendent du temps) pour lesquels l'état présent va dépendre de l'histoire récente du système. Il représente la mise en jeu de paramètres ayant une cinétique lente. La trajectoire empruntée par un système va conduire à des valeurs de potentiels similaires mais représentant des états dynamiques différents. Cette hystérésis a déjà été largement décrite dans le cas des propriétés de plateau et plus particulièrement pour les motoneurones (Booth et Rinzel, 1995 ; Booth, et

coll., 1997 ; Svirskis, et coll., 1997 ; Svirskis, et coll., 2001). Nous avons voulu vérifier que nos modèles expriment aussi ce phénomène d'hystérésis. Pour cela, nous avons appliqué à nos deux ensembles de paramètres, une rampe de courant dépolarisante de 0 à 100 pA pendant une durée de 4 sec, suivie ensuite d'une rampe hyperpolarisante allant 100 pA jusqu'à -100 pA avec la même cinétique que la rampe dépolarisante. Nous avons mesuré la relation entre l'intensité du courant et la fréquence instantanée de décharge pour nos deux modèles (figure 14, A4 et B4). Cette réponse montre un décalage entre l'intensité de courant nécessaire pour déclencher le plateau et l'intensité pour l'arrêter. Enfin, il apparaît pour nos deux modèles qu'il existe deux états distincts : lors de la rampe dépolarisante, on voit apparaître la mise en place de l'accélération progressive qui suit une trajectoire quasi sigmoïde avec l'évolution du courant. Lorsque le courant décroît, la fréquence de décharge du modèle de plateau long est abaissée alors qu'elle reste soutenue jusqu'à des valeurs de courants hyperpolarisants permettant de repolariser la cellule (figure 14, A1 et B1). Pour le modèle de plateau court, la fréquence de décharge suit une trajectoire quasi sigmoïde mais continue à accélérer durant la repolarisation. Le phénomène mis en jeu lors de l'application de la stimulation est indépendant de celle-ci révélant ainsi un état de décharge différent.

d. Sensibilisation : le Wind Up

Le Wind Up est un phénomène connu pour être associé à la plasticité à court terme de la moelle, et participe également à la sensibilisation médullaire. Cette sensibilisation se traduit par l'augmentation progressive de la décharge lors d'une stimulation répétitive soit par injection d'un courant bref (entre 200 et 500 ms) soit par stimulation des afférences, à des fréquences entre 0,3 Hz et 1 Hz (Herrero, et coll., 2000).

Il a été également mis en évidence qu'un wind up de la réponse des cellules relais peut être obtenu quand celles-ci expriment des propriétés régénérative de type plateaux. Le wind up

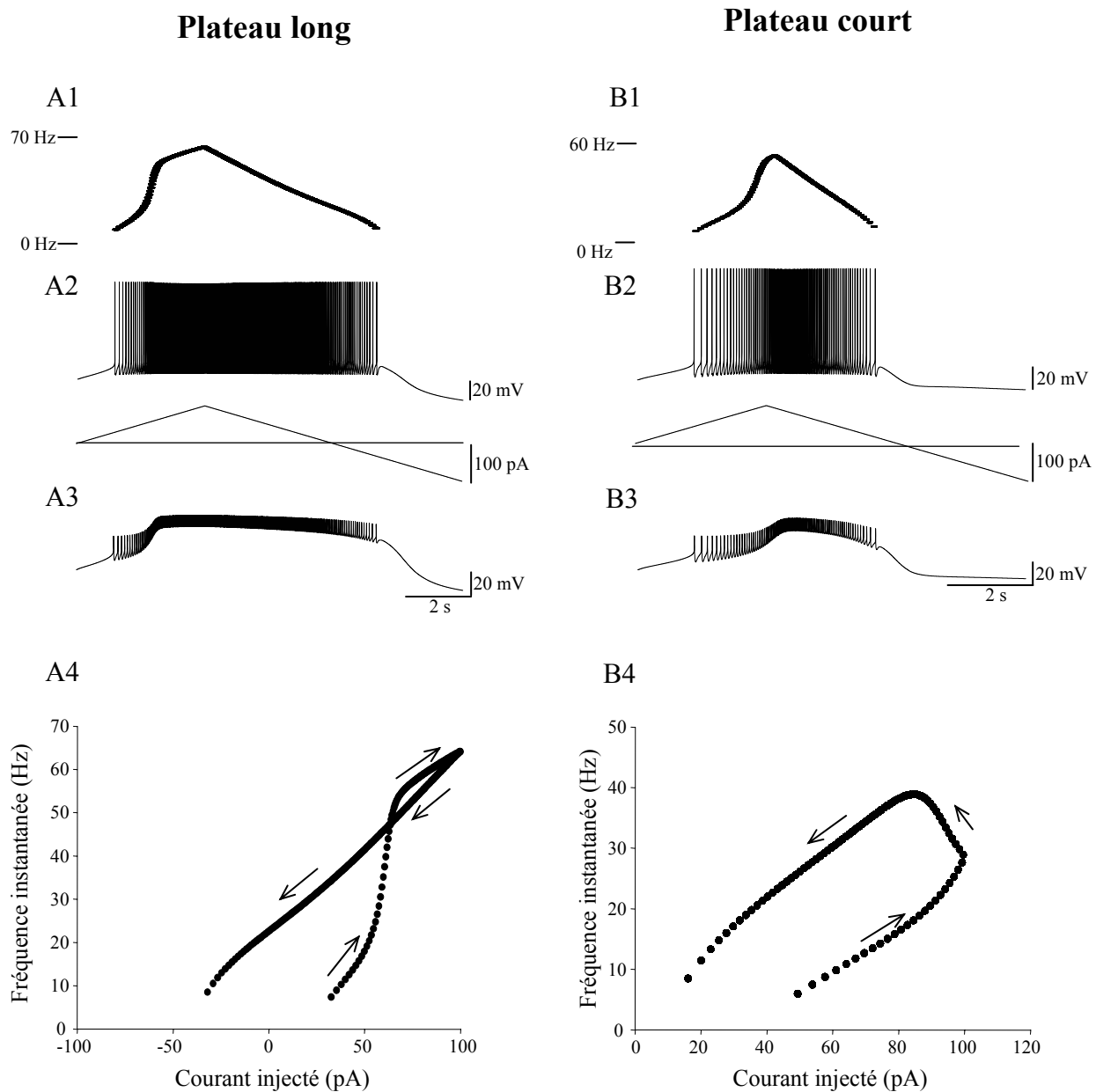


Figure 14: *Plateaux et stabilité: validation par l'hystérésis*

Exploration de la réponse du modèle de plateau à cinétique longue (A1, A2, A3, A4) et du modèle à cinétique courte (B1, B2, B3, B4) à l'application d'une rampe de courant de 0 à 100 pA et de 100 à -100 pA, avec une vitesse de 25 pA/s (A2 en bas) pour le modèle à cinétique longue et de 33 pA/s (B2, en bas) pour le modèle à cinétique courte. La réponse des deux neurones a été mesurée au niveau du soma (cinétique longue A2 tracé du haut, cinétique courte B2 tracé du haut) et au niveau dendritique (cinétique longue A4, cinétique courte B4). L'évolution des fréquences instantanées au cours du temps est visualisée en A1 pour le modèle à cinétique longue et B1 pour le modèle à cinétique courte. La relation fréquence instantanée- intensité du courant est donnée dans les graphiques A4 pour la cinétique longue et B4 pour la cinétique courte. Les flèches représentent le sens de rotation de la dynamique.

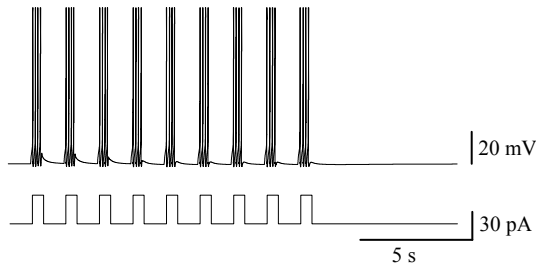
représenterait ainsi une expression différente de ces propriétés (Morisset et Nagy, 2000), puisque mise en jeu lors de stimulations répétitives à basses fréquences. Nous avons bien entendu voulu voir si nos modèles qui sont capables d'exprimer des propriétés de plateaux, expriment également cette forme de sensibilisation dépendante du temps.

Pour cela, nous avons appliqué un train de 9 stimulations, dans la gamme d'intensité de réponse du modèle, d'une durée de 500 ms et avec une fréquence de 1 Hz. Dans le cas du modèle de plateau court (figure 15, A et B), il apparaît que nous n'obtenons aucun phénomène wind up, en dépolarisant le modèle (figure 15, C). Cette propriété semble limitée par la mise en place parallèle et progressive d'une hyperpolarisation cumulative après la stimulation (figure 15, B : flèches), due aux canaux potassiques calcium-dépendants. Cette hyperpolarisation empêche l'augmentation de la décharge et se traduit par une réponse homogène en fréquence tout au long du train de stimulation (figure 15, C). Cette hyperpolarisation apparaît plus marquée lorsque le potentiel de repos du modèle est plus dépolarisé. Ce phénomène peut avoir deux causes possibles. La première pourrait être directement liée à l'entrée de calcium plus importante à ce potentiel. La deuxième pourrait être liée au biais introduit dans le modèle par la dépendance au potentiel des conductances potassiques calcium-dépendantes à cinétique lente.

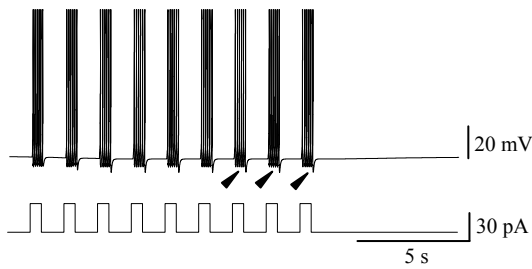
En ce qui concerne le modèle de plateau long, un phénomène de Wind Up apparaît pour un potentiel de repos maintenu à -55 mV (figure 15, D). Il apparaît une augmentation progressive du nombre de potentiel d'action pour chaque stimulus, jusqu'à l'obtention d'une post-décharge pour les dernières stimulations. L'évolution du processus est quantifiée sur le graphique G de la figure 15. L'implication des conductances calciques est vérifiée par leur suppression ($g_{CaL}=0$, condition « nifédipine ») qui induit une disparition du Wind Up (figure 15, E), quantifiée sur le graphique G de la figure 15.

Plateau Court

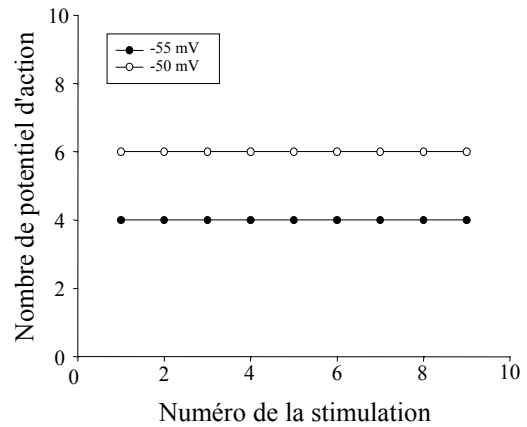
A- Potentiel de maintien V_h : -55 mV



B- Potentiel de maintien V_h : -50 mV

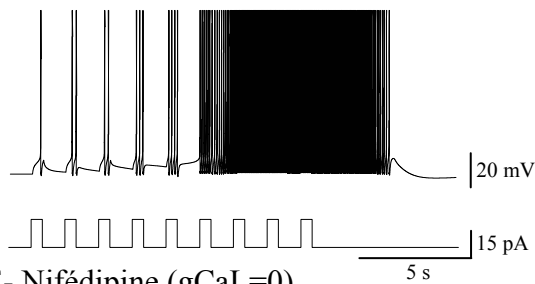


C-Quantification

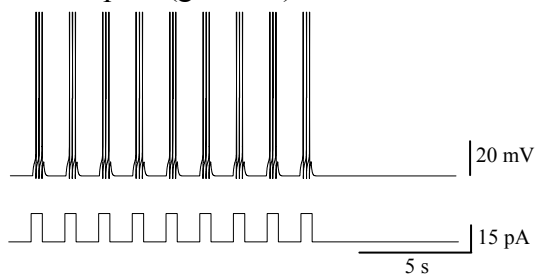


Plateau Long

D-Condition contrôle ($V_h=-55$ mV)



E- Nifédipine ($g_{CaL}=0$)



G-Quantification

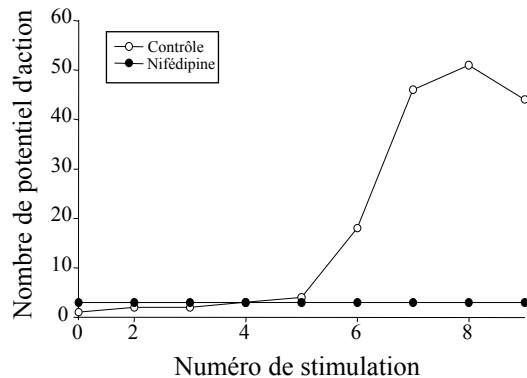


Figure 15: Expression du Wind Up: comparaison des deux modèles de neurones relais

A- Réponse du modèle de plateau à cinétique courte à un train de stimulations de 500 ms ($i_{inj}=35$ pA), répétées à une fréquence de 1Hz, pour un potentiel de maintien de -55 mV; B-Réponse à une stimulation identique à celle appliquée en A pour un potentiel de maintien de -50 mV. Les flèches montrent l'hyperpolarisation après la stimulation; C- Mesure du nombre de potentiel d'action obtenus à chaque stimulation, pour les deux valeurs de potentiel de maintien; D- Réponse du modèle de plateau à cinétique longue à un train de stimulations de 500 ms ($i_{inj}=15$ pA) répétées à une fréquence de 1Hz, pour un potentiel de maintien de -55 mV; E- Réponse du modèle de plateau à une stimulation identique à celle décrite en D, en condition de blocage virtuel par la nifédipine (conductances calciques somatiques et dendritiques mise à 0 mS/cm²); G- Quantification du Wind Up et effet du blocage par la nifédipine

Il apparaît que deux processus concurrents se mettent en place, l'un représenté par une accumulation progressive de courant calcique dépolarisant, l'autre par une accumulation progressive de courant potassique calcium-dépendante. Le phénomène de wind up n'apparaît que pour certaine condition de cet équilibre. Un autre type de canal est supposé jouer un rôle critique dans cette propriété, les canaux CAN. La cinétique d'activation de ces canaux dans notre modèle est compatible avec la cinétique progressive du Wind Up (voir tableau 4). Pour l'analyser, nous avons fait varier la conductance CAN de sa valeur initiale (100%) jusqu'à 0 (0%) et nous avons appliqué à notre modèle le même type de stimulations que les précédentes. Nous avons ensuite quantifié le nombre de potentiels d'action pour chaque stimulation. Les résultats sont représentés sur la figure 16, en trois dimensions (centre de la figure), où nous avons reporté en x, le pourcentage de conductance CAN, en y, le numéro d'ordre de la stimulation et enfin en z, le nombre de potentiel d'action. Il apparaît que l'absence de la conductance CAN supprime l'expression du Wind Up (figure 16, A), mais qu'il existe là encore une valeur critique de g_{CAN} en deçà de laquelle s'établit un phénomène inverse (Wind Down) où la réponse décroît avec la répétition des stimulations (figure 16, B et C, respectivement pour 80 et 90 % de la conductance CAN de référence). Au delà, l'augmentation de g_{CAN} permet de compenser cette hyperpolarisation et induit une augmentation croissante de la réponse pour chaque stimulation, clairement visible à partir de 96% de la conductance CAN (figure 16, D) et au delà (non montré). Ces résultats mettent en évidence le rôle important de la conductance CAN dans l'expression du Wind Up, mais confirme une fois de plus cet équilibre concurrent entre Wind Up et Wind Down, le paramètre central étant l'accumulation calcique qui peut soit renforcer les dépolarisations progressives liées aux conductances calciques et CAN soit recruter davantage de courant calcium-dépendant. Afin de mettre en évidence cette balance entre ces deux types de conductance et son importance dans le phénomène de sensibilisation, nous avons diminué la conductance

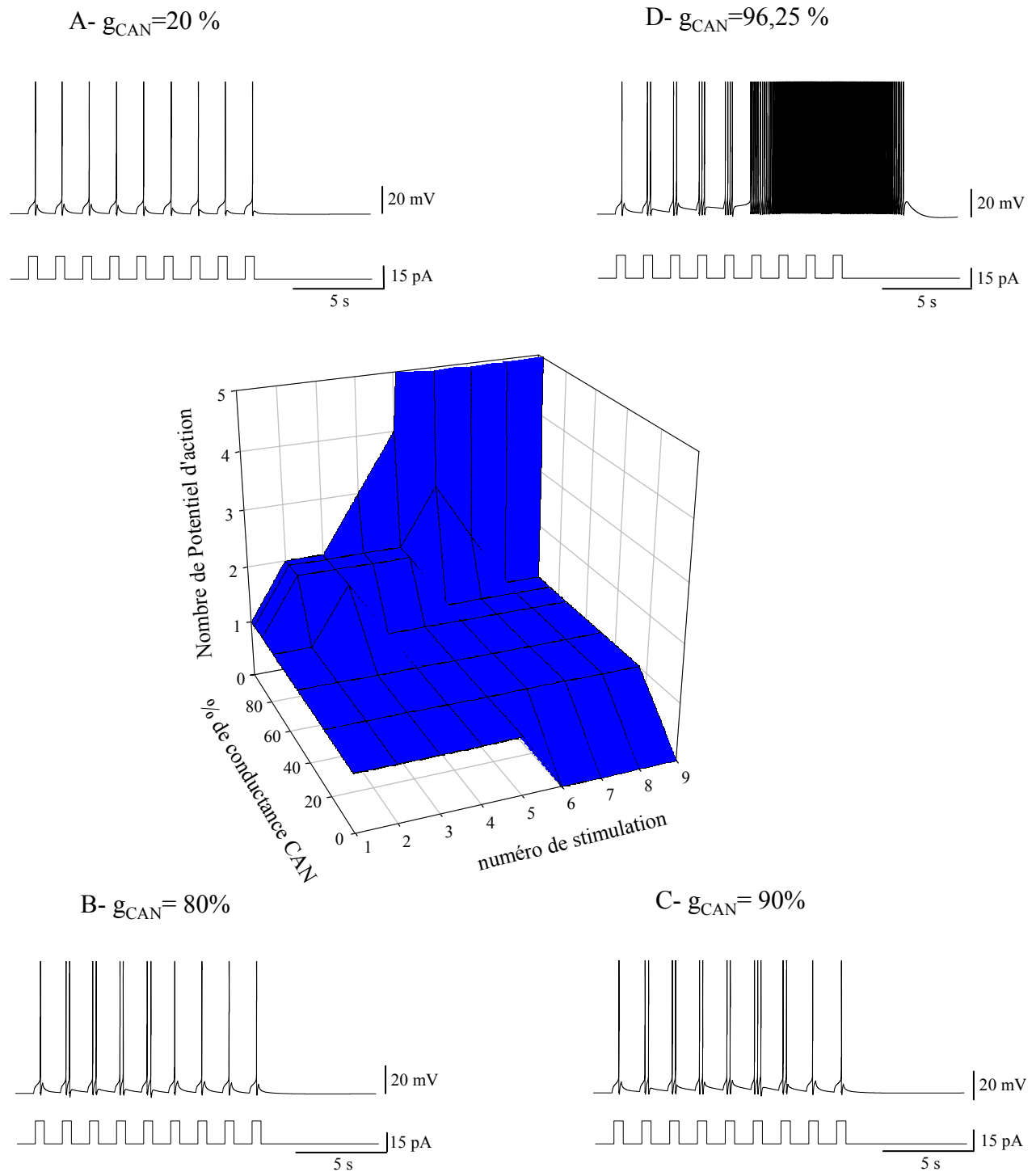


Figure 16: Expression du Wind Up: exploration de l'impact des canaux Cationique Non spécifique calcium dépendant (CAN)

La carte au centre montre l'évolution du nombre de potentiel d'action pour chaque stimulation lorsque la valeur de conductance maximale du courant CAN varie entre 0 et 100 % de sa valeur initiale. Le modèle est soumis à un train de stimulation d'une durée de 500 ms, répétées à une fréquence de 1Hz ($i_{inj}=15$ pA).

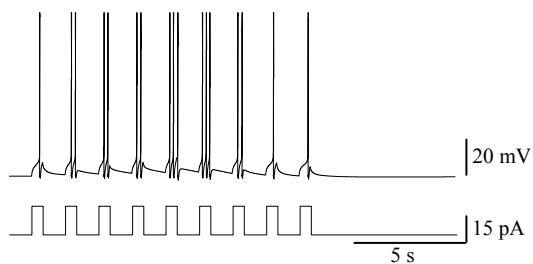
Les graphiques A, B, C et D montrent la réponse du neurone pour différentes valeurs de la conductance maximale CAN (respectivement 20%, 80%, 90% et 96, 25% de la valeur initiale donnée dans les tableaux 4 et 5).

CAN en dessous de la valeur seuil de réapparition du Wind Up et nous avons systématiquement fait varier les conductances potassiques calcium-dépendantes, suspectées de participer à cette balance (figure 17). Les résultats sont présentés selon le même procédé que la figure précédente. La carte centrale résume l'ensemble des résultats pour les différentes valeurs de conductances potassiques calcium-dépendantes lentes. Nous avons diminué la valeur de conductance initiale potassique de notre modèle (100%) progressivement jusqu'à la réapparition du phénomène de Wind Up. Cette réapparition se fait pour une diminution de conductance de 5% (figure 17, D). Il apparaît ainsi que le Wind Up, tout comme la propriété de plateau est sous le contrôle d'un équilibre instable entre la conductance CAN et la conductance potassique calcium-dépendante lente, dans notre modèle. Ces résultats mettent en avant le rôle des différentes conductances ioniques ainsi que la dynamique de leurs interactions.

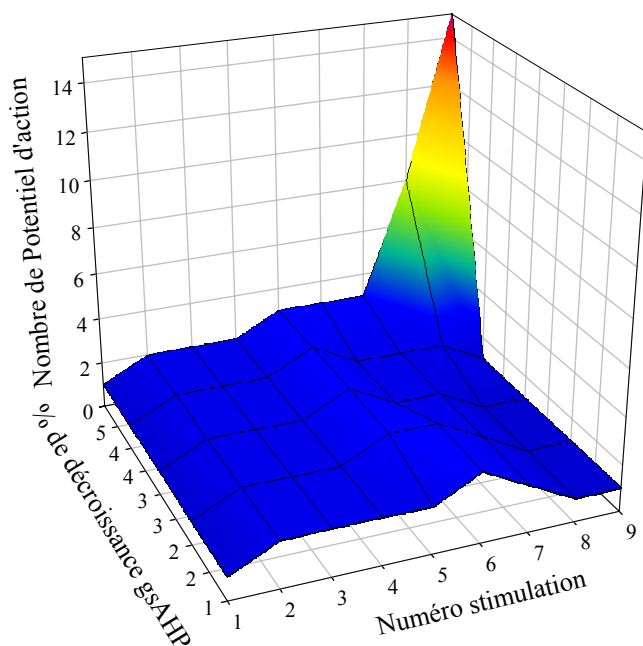
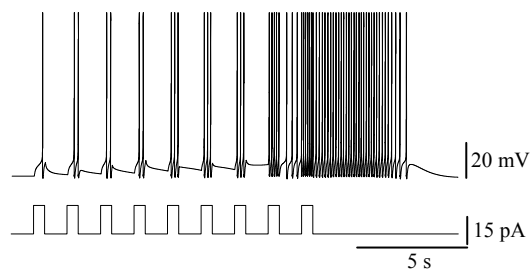
e. Le comportement en pharmacologie simulée

La méthode la plus communément utilisée expérimentalement pour déterminer non seulement le comportement électrique mais aussi les types ioniques et les canaux impliqués dans la genèse de propriétés complexes est le blocage pharmacologique sélectif des canaux, permettant d'en isoler leur rôle. Nous avons donc soumis nos modèles à des expériences de blocage pharmacologique virtuel et ceci, en supprimant les conductances connues pour être les cibles des agents pharmacologiques d'intérêt. Dans un premier temps, nous avons cherché à déterminer si les propriétés de plateau exprimées par nos modèles sont résistantes au blocage par la tétrodotoxine (TTX) des canaux sodiques responsables des potentiels d'action. Pour ce faire, nous avons supprimé la conductance sodique rapide et nous avons soumis nos modèles à une stimulation d'une durée de 3 sec. Il apparaît que la propriété de plateau de nos modèles est sous la dépendance exclusive de la dynamique calcique (figures 18 et 19, B). En

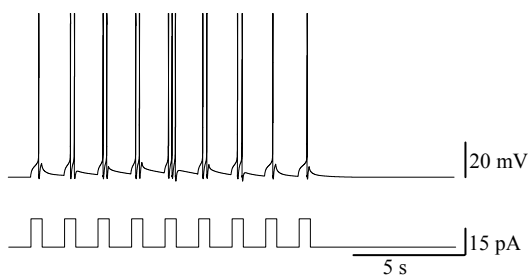
A- $g_{CAN}=96\%$ et $g_{sAHP}=100\%$



B- $g_{CAN}=96\%$ et $g_{sAHP}=95\%$



C- $g_{CAN}=96\%$ et $g_{sAHP}=97\%$



D- $g_{CAN}=96\%$ et $g_{sAHP}=96\%$

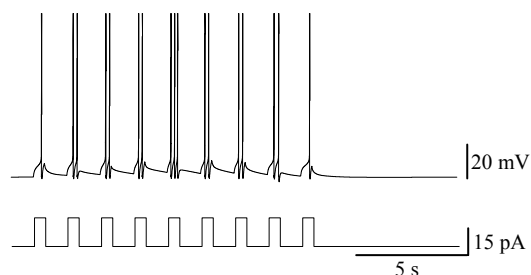


Figure 17: Expression du Wind Up: exploration de l'impact des canaux potassiques calcium dépendants

La carte centrale montre l'évolution du nombre de potentiel d'action pour chaque stimulation lorsque la valeur de conductance maximale des courants potassiques calcium dépendants diminue de 1 à 5% de sa valeur initiale. La conductance maximale du courant CAN a été choisie pour être en dessous du seuil de déclenchement du Wind Up (96% de la valeur initiale). Le modèle est soumis à un train de stimulation d'une durée de 500 ms, répétées à une fréquence de 1Hz ($i_{inj}=15$ pA).

Les graphiques A, B, C et D montrent la réponse du neurone pour différentes valeurs de la conductance maximale des courants potassiques calcium dépendants (respectivement 100%, 97%, 96% et 95% de la valeur initiale donnée dans les tableaux 4 et 5).

effet, il apparaît un potentiel de plateau soutenu sans apparition des potentiels d'action avec une décharge plus prolongée que dans la situation contrôle et ce pour les deux types de modèles. Ce rallongement de la post-décharge est essentiellement dû à la réduction de l'impact des conductances potassiques rapides comme les canaux KDR et Kir qui sont majoritairement activés lors de la phase de repolarisation de chaque potentiel d'action.

Dans un second temps, nous avons voulu reproduire la sensibilité du potentiel de plateau aux dihydropyridines. Pour cela, nous avons supprimé les conductances calciques aussi bien dendritiques que somatiques (figures 18 et 19, C). Nos modèles reproduisent les phénomènes mis en évidence expérimentalement (Morisset et Nagy, 1999), soit la disparition de la propriété de plateau et ce, même pour des intensités de stimulation excessives (données non montrées). Pour écarter un effet des conductances hyperpolarisantes voltages dépendantes, nous avons effectué les mêmes simulations en rajoutant de la TTX (g_{\max} sodique = 0) et les résultats montrent la disparition complète de la propriété de plateau (figures 18 et 19, D). A partir de nos modèles, il nous est possible d'étudier l'effet de la concentration des bloquants sur les propriétés et d'établir des courbes équivalentes à des courbes doses-réponses. Pour cela, nous avons augmenté progressivement les valeurs des conductances maximales en considérant que la valeur de conductance de nos paramètres initiaux correspond à 100%. Nous avons ainsi mesuré l'effet de différentes concentrations virtuelles de bloquants calciques (nifédipine) sur la trajectoire du potentiel (figures 18 et 19, D) et quantifié cet impact en mesurant l'aire absolue sous la courbe de potentiel et par rapport au potentiel de repos et ce, pour chacune des valeurs de conductances. Afin de pouvoir les comparer, nous avons normalisé ces valeurs par la valeur de surface obtenue pour un blocage complet des canaux calciques soit un g_{\max} calcique égal à zéro. Ces données sont représentées sur le graphique des figures 18 et 19, G. Ces résultats montrent un effet non linéaire de la réponse avec l'augmentation des conductances calciques. Cet effet se produit en deux temps avec

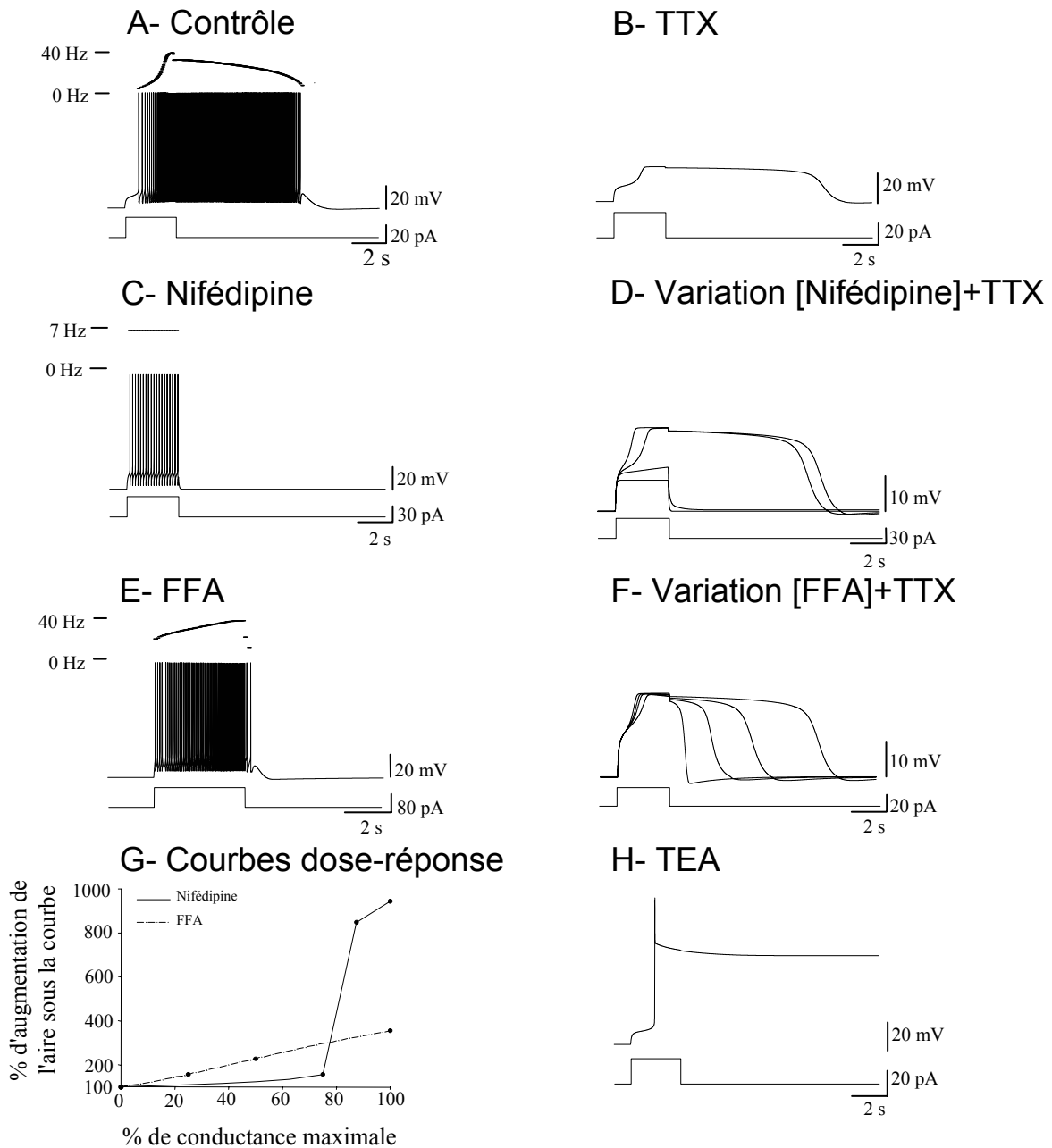


Figure 18: validation par la pharmacologie virtuelle: plateau à cinétique longue

A- Réponse du modèle à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj}=25$ pA) en condition contrôle (haut, évolution de la fréquence instantanée au cours du temps); B- Réponse du modèle à la même stimulation mais en condition de blocage par la TTX (conductance maximale sodique à 0 mS/cm²); C-Effet de l'application virtuelle de nifédipine sur la réponse du modèle à cinétique longue, pour une stimulation de 30 pA (haut, fréquence instantanée de la décharge au cours du temps); D-Exploration de l'effet dose-réponse de la nifédipine sous TTX: la conductance sodique est mise à 0 mS/cm², les conductances calciques somatiques et dendritiques varie entre 0 et 100 % de leurs valeurs initiales (cf. tableau 4); E- Effet du blocage de canaux CAN par l'application virtuelle de FFA (conductance maximale CAN mise à 0 mS/cm²), sur la réponse du modèle ($i_{inj}=100$ pA); F- Exploration de l'effet dose-réponse du FFA sous TTX: conductance sodique mise à 0 mS/cm² et conductance maximale CAN varie entre 0 et 100% de sa valeur initiale (voir tableau 4); G-Quantification de l'effet dose-réponse sur la surface de dépolarisation pour la nifédipine et le FFA. L'aire sous la courbe a été mesuré pour chaque valeur de conductance et normalisée par l'aire sous la courbe en condition de blocage total (conductance nulle); H- Effet du blocage des canaux potassiques Kdr sur la réponse du modèle à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj}=25$ pA). La conductance potassique Kdr a été mise à 0 mS/cm²

l'augmentation progressive de la zone active lors de la stimulation où la relation est quasiment linéaire pour nos deux modèles. À partir d'une valeur seuil, une cassure apparaît dans la relation, représentant la mise en jeu de la phase de dépolarisation active des propriétés de plateau lors de la stimulation (75% de la conductance calcique pour le modèle de plateau long et 50% pour le modèle de plateau court). La courbe présente ensuite une augmentation à nouveau linéaire de l'évolution du potentiel due à l'augmentation de la durée de la post-décharge. Une différence apparaît ici également entre nos deux modèles. En effet, la relation entre l'aire sous la courbe et la proportion de conductance calcique est beaucoup plus abrupte pour le modèle de plateau long que pour le modèle de plateau court. Cet effet semble être dû à la différence du contrôle de l'excitabilité des modèles par les conductances potassiques calcium-dépendantes. En effet, la réponse du modèle de plateau court, présente sous l'action de la nifédipine sans TTX, une adaptation de sa fréquence de décharge (figure 19, C), contrairement au modèle de plateau long (figure 18, C). Ce contrôle par des conductances hyperpolarisantes pourrait expliquer l'atténuation de la non linéarité de l'effet de la nifédipine pour le modèle de plateau court.

Nos modèles reproduisent les résultats expérimentaux, montrant ainsi l'importance des courants calciques sur la genèse du plateau. Les travaux de Morisset ont mis en évidence le rôle de la conductance CAN dans la propriété de plateau. En effet, le blocage des canaux par l'acide flufénamique abolit la post-décharge sans affecter l'accélération de fréquence de décharge visible durant la stimulation. Nous avons donc reproduit ces conditions de blocage pharmacologique pour nos deux modèles en supprimant la conductance maximale des canaux CAN (figures 18 et 19, E). Dans nos deux modèles, le blocage des conductances induit une disparition relative de la post-décharge. Dans le modèle de plateau long, il y a conservation de l'accélération, principalement due à une inactivation lente des canaux calciques qui induit ainsi une « post-décharge » (figure 18, E). Tandis que dans le modèle de plateau court, il y a

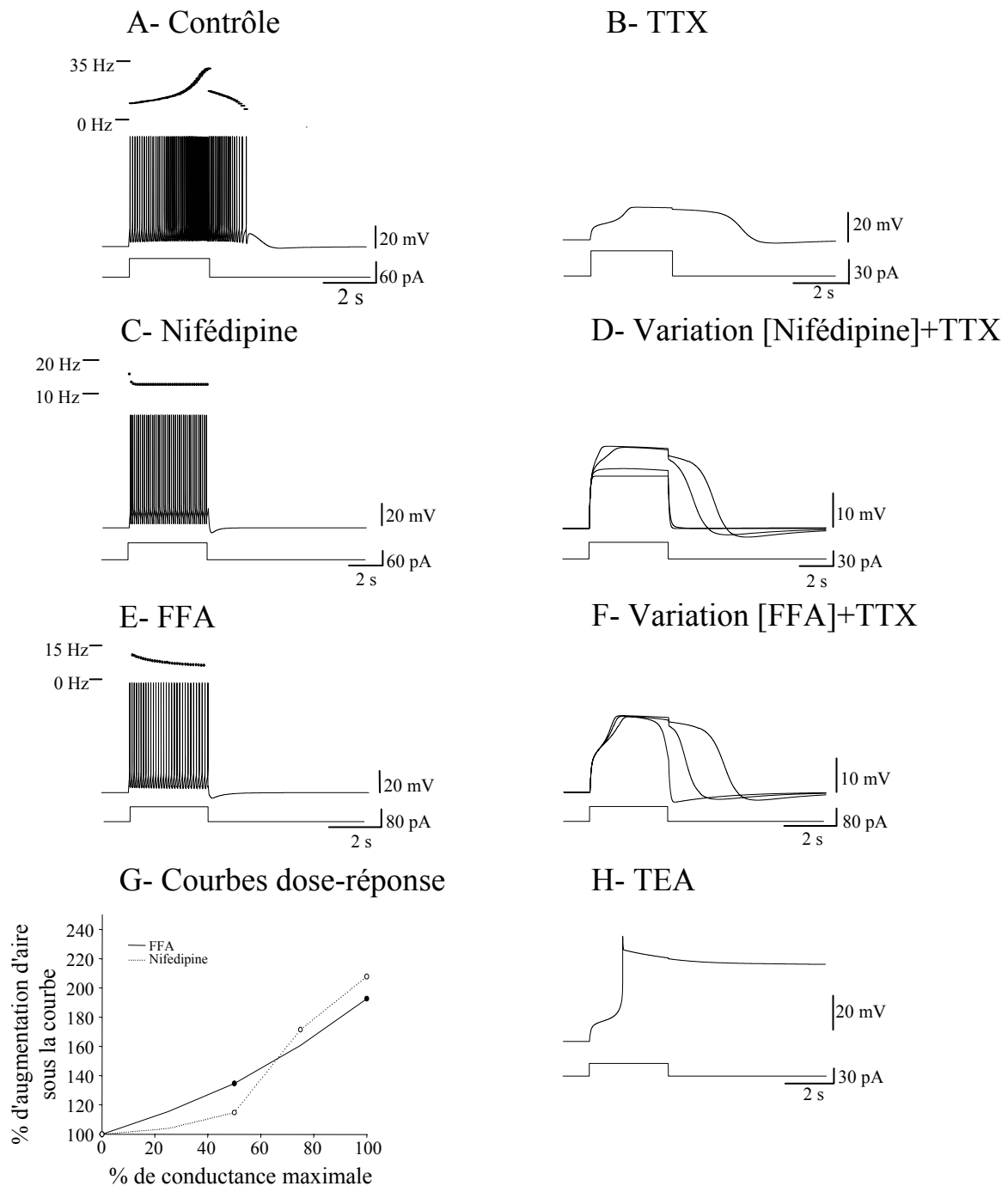


Figure 19: validation par la pharmacologie virtuelle: plateau à cinétique courte

A- Réponse du modèle à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj}=75$ pA) en condition contrôle (haut, évolution de la fréquence instantanée au cours du temps); B- Réponse du modèle à la même stimulation mais en condition de blocage par la TTX (conductance maximale sodique à 0 mS/cm²); C-Effet de l'application virtuelle de nifédipine sur la réponse du modèle à cinétique longue, pour une stimulation de 90 pA (haut, fréquence instantanée de la décharge au cours du temps); D- Exploration de l'effet dose-réponse de la nifédipine sous TTX: la conductance sodique est mise à 0 mS/cm², les conductances calciques somatiques et dendritiques varie entre 0 et 100 % de leurs valeurs initiales (cf. tableau 5); E- Effet du blocage de canaux CAN par l'application virtuelle de FFA (conductance maximale CAN mise à 0 mS/cm²), sur la réponse du modèle ($i_{inj}=90$ pA); F- Exploration de l'effet dose-réponse du FFA sous TTX: conductance sodique mise à 0 mS/cm² et conductance maximale CAN varie entre 0 et 100% de sa valeur initiale (voir tableau 5); G-Quantification de l'effet dose-réponse sur la surface de dépolarisation pour la nifédipine et le FFA. L'aire sous la courbe a été mesuré pour chaque valeur de conductance et normalisée par l'aire sous la courbe en condition de blocage total (conductance nulle); H- Effet du blocage des canaux potassiques Kdr sur la réponse du modèle à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj}=40$ pA). La conductance potassique Kdr a été mise à 0 mS/cm²

abolition de l'accélération et de la post-décharge et adaptation de la fréquence de décharge. Le contrôle de l'excitabilité du modèle de plateau court par les conductances potassiques calcium-dépendantes, apparaît jouer un rôle majeur dans l'expression des propriétés de plateau. En condition de blocage des canaux CAN et des canaux sodiques (figures 18 et 19, F), il apparaît une conservation de l'accélération et la persistance d'un reliquat de dépolarisation lors de l'arrêt de la stimulation. La disparition de l'accélération dans notre modèle de plateau court semble liée au contrôle fort de l'excitabilité par les conductances hyperpolarisantes qui masquent l'activation des canaux calciques. A contrario, dans le modèle de plateau long ce contrôle est moins important et ne masque pas la dynamique des canaux calciques. Afin de quantifier cet impact des canaux CAN sur le plateau et la post-décharge, nous avons effectué une opération identique à celle de blocage des canaux calciques et nous avons quantifié la courbe dose-réponse (figures 18 et 19, G). Il en résulte que la propriété de plateau, dans sa partie initiale, n'est pas sous la dépendance directe des canaux CAN mais que ceux-ci participent de façon quasi linéaire au prolongement de la dépolarisation pour le modèle de plateau long. Par contre, la conductance CAN interviendrait dans la phase d'accélération afin de dépasser le contrôle hyperpolarisant des conductances potassiques, dans notre modèle de plateau court. L'ensemble de ces résultats a ainsi permis de mettre en avant le rôle crucial des conductances hyperpolarisantes et principalement des conductances potassiques calcium-dépendantes.

Pour mesurer l'impact direct des conductances hyperpolarisantes globales sur le potentiel de plateau, nous avons reproduit une expérience de blocage virtuel des canaux potassiques par le TEA en supprimant la conductance maximale des canaux KDR sous TTX pour s'affranchir des potentiels d'action sodiques et révéler la composante calcique (figures 18 et 19, H). La stimulation induit une augmentation progressive de la dépolarisation jusqu'au déclenchement

d'un plateau qui ne se repolarise pas, montrant ainsi le rôle crucial dans le maintien de l'excitabilité.

Ces expériences de pharmacologie simulées, nous ont permis d'une part de valider nos modèles par rapport aux données expérimentales existantes et d'autre part de souligner l'importance du contrôle hyperpolarisant dans l'expression des propriétés de plateau. A partir de cette validation, nous avons pu explorer la succession temporelle d'évènements ioniques qui rendent compte de cette propriété, ainsi que les interactions qui en découlent. La construction d'un modèle informatique permet précisément ces analyses car il devient possible de façon dynamique de suivre l'évolution de tous les paramètres en fonction du développement du plateau.

4. Analyse des mécanismes ioniques à l'origine du plateau : exploration de la dynamique des conductances

Nous nous sommes donc intéressés aux interactions dynamiques qui donnent naissance et entretiennent le potentiel de plateau et la séquence d'évènements ioniques qui y conduisent (figures 20 et 21). Pour visualiser ces interactions dynamiques, nous avons représenté l'évolution des conductances au cours du temps. Lors de la construction de nos modèles, nous avons volontairement séparé les conductances rapides responsables du potentiel d'action des conductances lentes à la base du plateau en deux compartiments ayant des densités de canaux différentes. En particulier, les conductances dendritiques, imposent leurs cinétiques lentes aux variations de potentiel sous le seuil de déclenchement des potentiels d'action. Dès les premières millisecondes, les canaux calciques s'activent conduisant à une entrée rapide de calcium et de façon parallèle, activent les courants potassiques calcium-dépendants dans la dendrite. L'activation rapide de ces canaux régule l'excitabilité neuronale en maintenant une hyperpolarisation tonique qui va ralentir la cinétique de l'entrée de calcium. Ce contrôle de

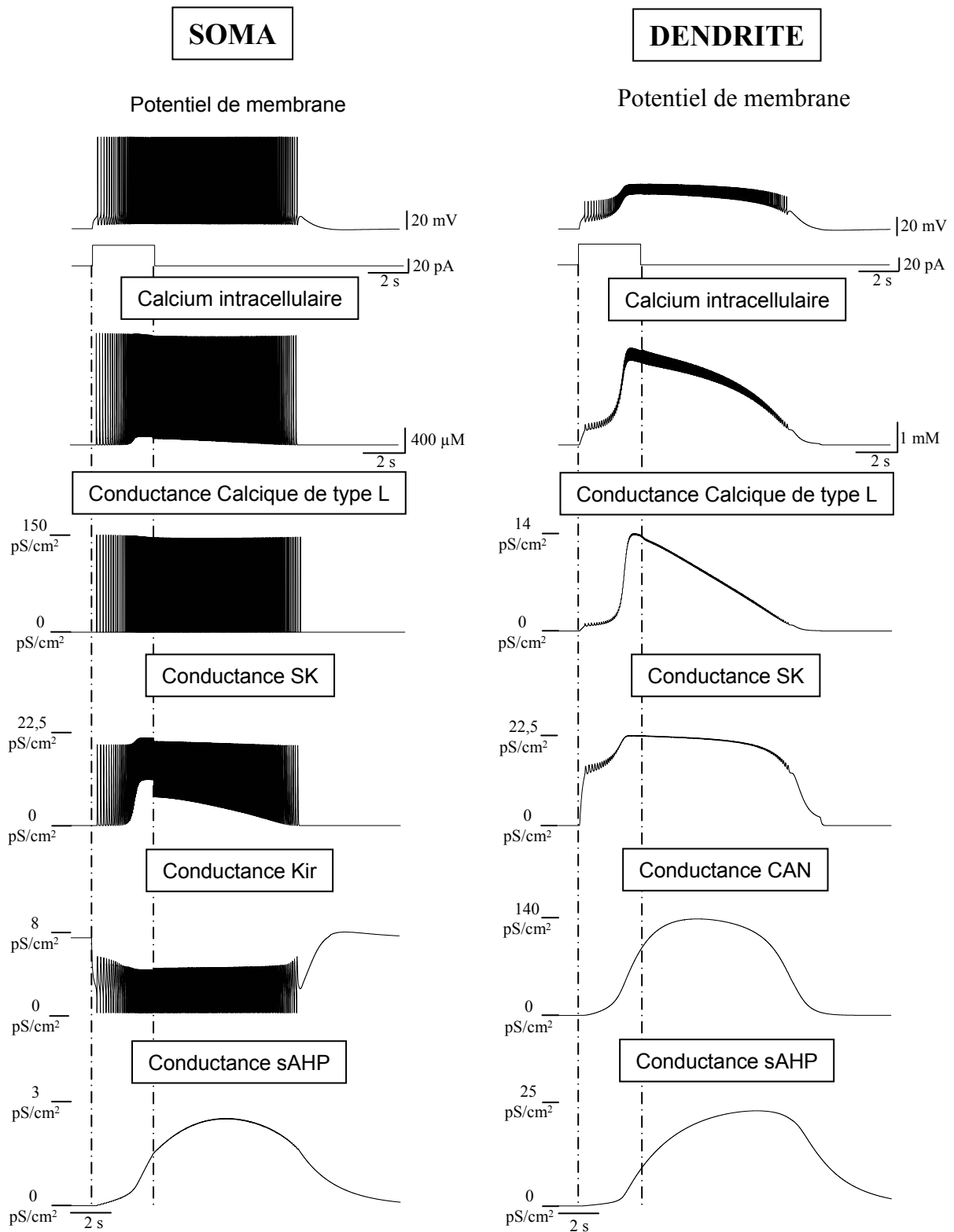


Figure 20: *Exploration de la dynamiques des conductances: plateau à cinétique longue*

L'évolution des conductances impliquées dans le modèle ainsi que la dynamique du calcium intracellulaire a été mesurée lorsque le modèle est soumis à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj}=25$ pA). Les tracés du haut représentent le potentiel de membrane somatique (à gauche) et dendritique (à droite). Les conductances ont été calculée en multipliant la conductance maximale par les variables d'états impliquées dans la description de chacun des courants. Les traits verticaux en pointillé marquent le début et l'arrêt de la stimulation.

l'excitabilité par les canaux potassiques calcium-dépendants n'est pas le seul car il est concomitant à l'activation des canaux Kir qui vont maintenir le potentiel hyperpolarisé. Il y a ensuite un basculement des rôles entre les conductances potassiques : les canaux Kir sont de moins en moins activés à cause de la dépolarisation due au potentiel de plateau tandis que les canaux potassiques sont de plus en plus activés par l'entrée massive de calcium. Il y a ainsi un passage de pouvoir entre des canaux hyperpolarisants purement voltage dépendants avec des canaux potassiques dépendant eux de la quantité de calcium qui entre dans le neurone, laissant ainsi la dynamique calcique prendre le dessus et passer dans un mode régénératif auto entretenu par l'intermédiaire des canaux CAN et du calcium. Ces canaux CAN, une fois activés, vont participer à l'entretien de la dépolarisation et ce malgré l'inactivation progressive des canaux calciques qui est clairement visible dans le cas du plateau court (figure 21).

En ce qui concerne la post-décharge et la repolarisation, elles sont sous le contrôle de la même balance entre les conductances dépolarisantes, ici la conductance CAN et les conductances potassiques calcium-dépendantes lentes qui vont venir petit à petit rajouter un poids hyperpolarisant. Cet équilibre prolongé devient instable et aboutit ensuite à l'arrêt de la décharge.

L'exploration de ces dynamiques met en évidence l'importance de l'évolution de la balance entre les courants dépolarisants et les courants hyperpolarisants, tout au long du développement du phénomène de plateau. L'accélération est initialement sous le contrôle des conductances hyperpolarisantes dépendantes du potentiel qui sont vite dépassées au profit des conductances sous la dépendance de la dynamique calcique. Il y a un premier équilibre entre ces conductances qui va contraindre la cinétique de l'accélération qui est centré sur la dynamique calcique et plus particulièrement sur l'interaction entre les canaux calciques et les canaux potassiques calcium-dépendants rapides. Cette balance va être progressivement

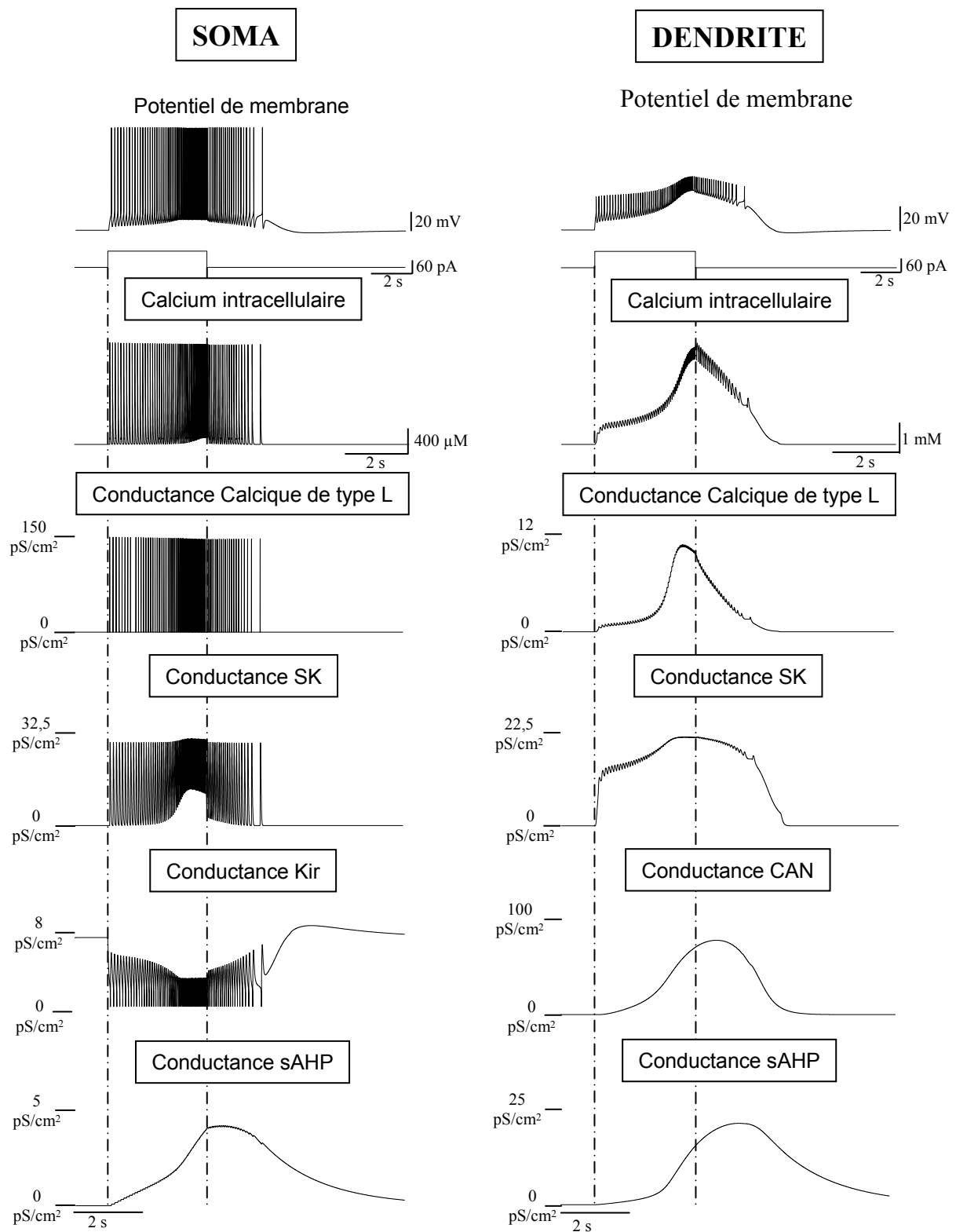


Figure 21: Exploration de la dynamique des conductances: plateau à cinétique courte

L'évolution des conductances impliquées dans le modèle ainsi que la dynamique du calcium intracellulaire a été mesurée lorsque le modèle est soumis à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj} = 70$ pA). Les tracés du haut représentent le potentiel de membrane somatique (à gauche) et dendritique (à droite). Les conductances ont été calculées en multipliant la conductance maximale par les variables d'états impliquées dans la description de chacun des courants. Les traits verticaux en pointillé marquent le début et l'arrêt de la stimulation.

modifiée au cours de la post-décharge où les canaux calciques s'inactivent progressivement en faveur des canaux CAN. Un nouvel équilibre se fait maintenant entre les canaux CAN et les canaux potassiques calcium-dépendants lents.

Nous pensons que le rôle des canaux potassiques calcium-dépendants est fondamental et qu'ils pourraient être des cibles potentiellement intéressantes pour le contrôle des propriétés régénératives.

5. Des conductances au patron de décharge : transitions d'états

La spécificité et la puissance de l'outil de modélisation est de permettre l'exploration systématique des différents états exprimés par un système en fonction de ces constituants. Nous avons donc exploité cette possibilité dans le but d'explorer les conditions de transition entre les états de décharge des neurones (tonique, plateaux et oscillant) caractérisées expérimentalement (Derjean, et coll., 2003).

a. Impact de la balance calcium/Kir

Le premier couple de conductance que nous avons exploré est celui composé des conductances Kir et calciques de type L, identifiées comme fondamentales dans ces transitions d'états (Derjean, et coll., 2003). Nous avons effectué une exploration de la réponse de nos modèles à une stimulation capable de déclencher un plateau dans des conditions standard (dans le cas du neurone à plateau long $i = 20$ pA et pour le plateau court $i=70$ pA). Nous faisons pour cela varier systématiquement et de façon indépendante les conductances maximales Kir et des canaux calciques de type L. La valeur de conductance initiale Kir et calcique des modèles tels que décrits précédemment correspond à 100% et nous avons exploré l'espace des paramètres entre 0% et 200% pour la conductance maximale Kir et entre 0% et

250% pour les conductances calciques. Cette exploration a été réalisée sur les deux modèles en notre possession : le plateau long et le plateau court. Pour chaque couple de valeurs de conductance, nous avons déterminé le mode de réponse (tonique, plateau ou oscillant) dans lequel se trouve le modèle. Nous avons reporté ces résultats sous forme de cartes d'états où l'abscisse représente le pourcentage de conductance calcique, l'ordonnée correspond au pourcentage de conductance Kir exprimé, un code couleur correspondant aux trois principaux états : tonique = 1, plateau = 2, oscillant = 3.

Les résultats montrent que lorsque nous faisons varier la balance entre la conductance Kir et calcique (CaL), il est possible d'obtenir dans nos deux modèles, l'expression des trois états d'excitabilité : tonique (figures 22 et 23, A et G), plateau (figures 22 et 23, C et F) et enfin oscillant (figures 22 et 23, E).

Trois zones distinctes correspondant aux trois états peuvent être ainsi définies sur la carte, indiquant que ces états ne représentent pas des zones instables ne s'exprimant que pour quelques couples de points uniquement. Au contraire, ces zones restent relativement larges ce qui indique des régions entières de paramètres où nos modèles expriment de façon stable ces différentes propriétés. Cependant, au sein d'une même zone, si les réponses sont qualitativement identiques elles diffèrent sur le plan quantitatif. Par exemple, la décharge du neurone dit tonique représenté en A sur la carte, présente une légère adaptation, tandis que le neurone tonique en G présente une réponse plus linéaire durant la stimulation. De même le plateau en F présente une post-décharge plus longue que notre plateau de référence en C et ce quelque soit le modèle considéré (plateau long ou plateau court, figures 22 et 23).

L'exploration de cet espace de paramètres met en évidence l'existence d'états intermédiaires pour lesquels la réponse du neurone ne peut pas être réellement classée dans l'un des trois états (figures 22 et 23, B et D). Il semblerait que l'évolution des propriétés neuronales représente davantage un continuum dans l'espace des paramètres, rendant la classification des

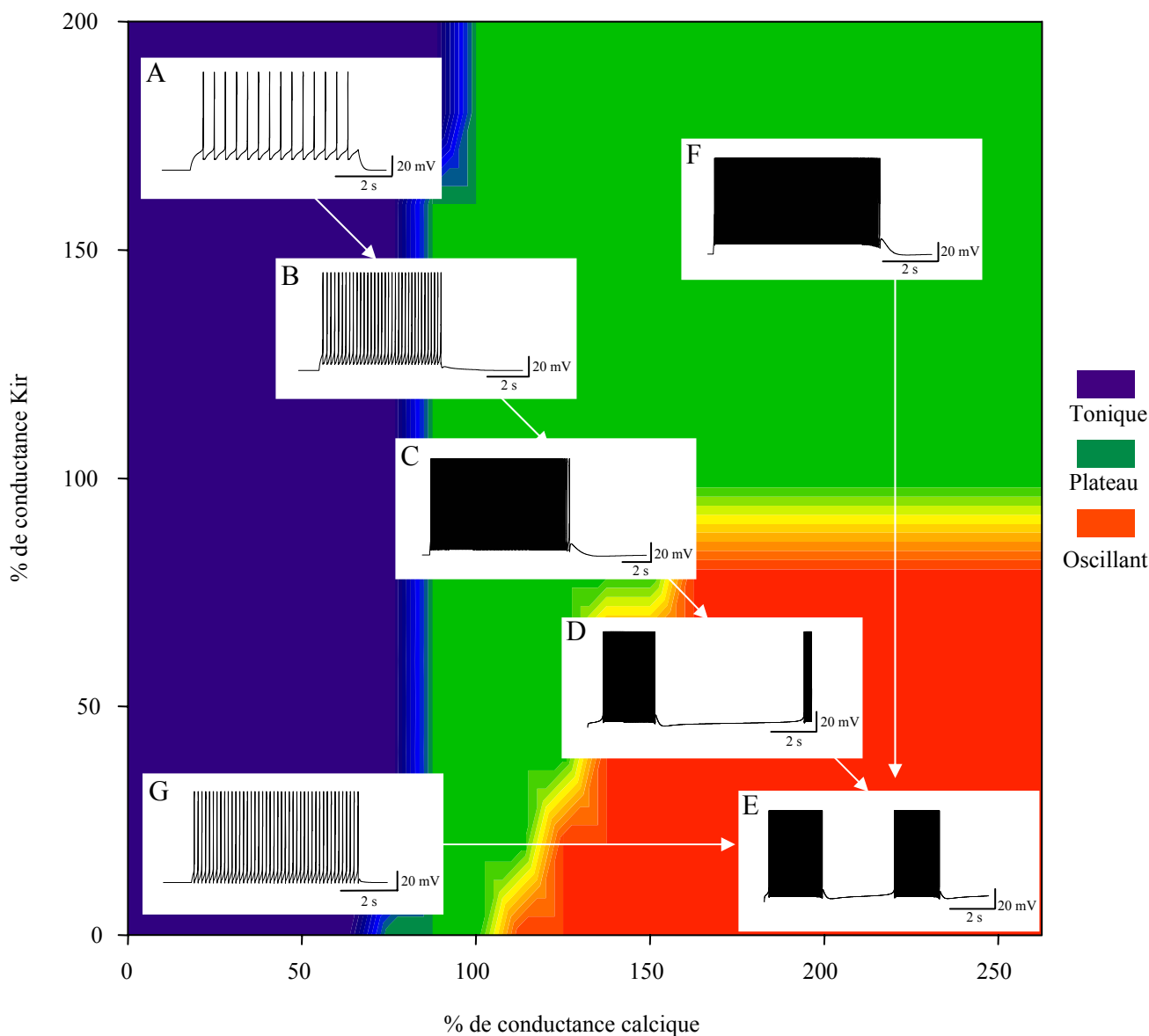


Figure 22: *Exploration de la balance calcium/Kir: plateau à cinétique longue*

Pour reproduire les conditions décrite expérimentalement (Derjean et coll., 2003), les valeurs de conductances maximales du courant Kir somatique et des deux courants calciques (somatique et dendritique) varient indépendamment entre 0 et 200% de la valeur initiale (cf. tableau 4) pour la conductance Kir et entre 0% et 250% pour les conductances calciques (cf. tableau 4). Le modèle est soumis à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj}=25$ pA) identique pour chaque valeur de couples de conductances Kir/calcium. La carte représente le type de réponse exprimée par le modèle pour chaque valeur du couple Kir/calcium: tonique, la zone bleu (A, G), plateau, la zone verte (C, F), oscillant, la zone rouge (E). Les tracés B et D correspondent à des valeurs du couple situés à la frontière des modes.

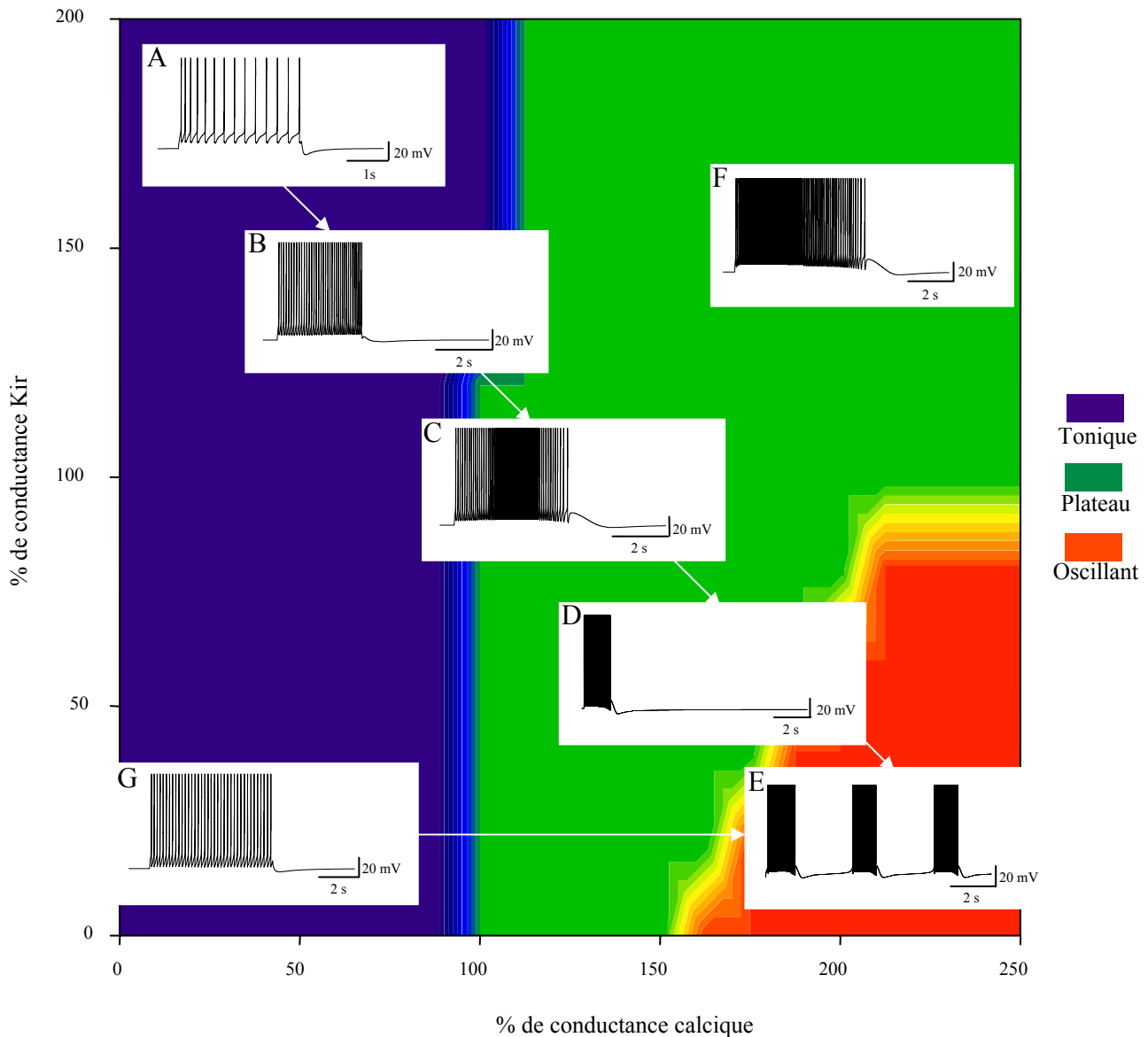


Figure 23: *Exploration de la balance calcium/Kir: plateau à cinétique courte*

Pour reproduire les conditions décrites expérimentalement (Derjean et coll., 2003), les valeurs de conductances maximales du courant Kir somatique et des deux courants calciques (somatique et dendritique) varient indépendamment entre 0 et 200% de la valeur initiale (cf. tableau 5) pour la conductance Kir et entre 0% et 250% pour les conductances calciques (cf. tableau 4). Le modèle est soumis à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj} = 70$ pA) identique pour chaque valeur de couples de conductances Kir/calcium. La carte représente le type de réponse exprimée par le modèle pour chaque valeur du couple Kir/calcium: tonique, la zone bleue (A, G), plateau, la zone verte (C, F), oscillant, la zone rouge (E). Les tracés B et D correspondent à des valeurs du couple situés à la frontière des modes.

états du modèle un peu arbitraire. Ce problème est probablement retrouvé pour la classification des états physiologiques.

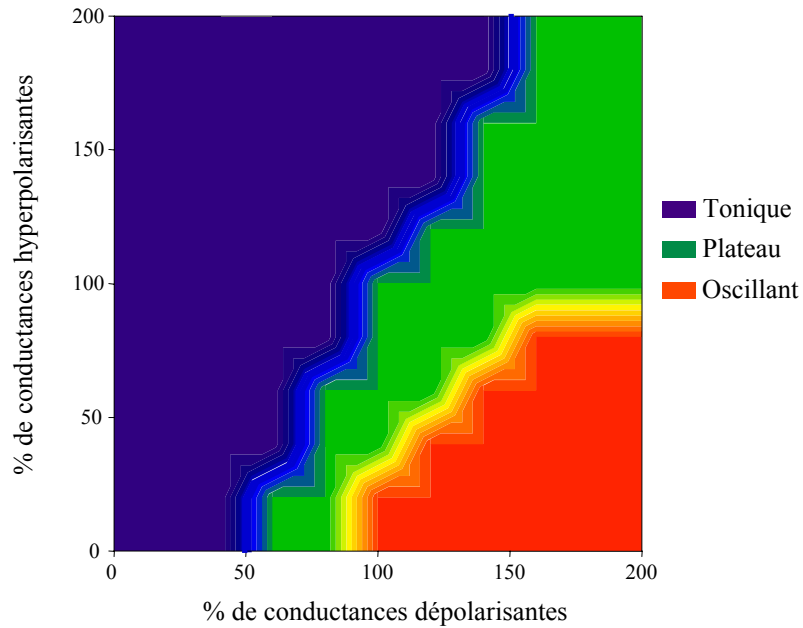
Si nous nous plaçons dans le cas décrit expérimentalement, la propriété dite tonique correspondrait au point A, la propriété de plateau correspondrait à notre modèle initial, visualisé en C et la propriété oscillante correspondrait au tracé E. La transition due à la balance Kir/CaL correspondrait à la diagonale partant de A et arrivant en E. Cette diagonale passe par des états intermédiaires B et D. Ainsi, la notion de transition entre les états et plus particulièrement l'aspect dynamique de ces transitions, peut également être abordé. Il est intéressant de noter que la transition entre état tonique et oscillant passe obligatoirement par un état d'expression de plateau. Il reste possible que la dynamique de ces transitions puisse jouer un rôle dans le traitement du signal face à des changements transitoires de modulation.

b. Impact de la balance dépolarisation/hyperpolarisation : généralisation

Comme nous avons pu le montrer au cours de l'étude de nos modèles, c'est l'équilibre entre deux processus accumulatifs antagonistes (calcique et CAN versus potassique), tous deux passant par le calcium intracellulaire, qui détermine les réponses des neurones relais. Cette constatation suggère que tous les changements intervenant dans la balance entre conductance dépolarisante et conductance hyperpolarisante est potentiellement capable d'entraîner de tels changements d'états avec leurs conséquences fonctionnelles. Ainsi, de nombreux canaux pourraient être la cible de modulation, voire de nombreux couples de canaux. L'identification de ces cibles potentielles pourrait avoir d'importantes applications dans l'approche pharmacologique des pathologies douloureuses.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons procédé aux mêmes explorations que précédemment mais nous avons fait varier de façon indépendante les deux ensembles de conductances (dépolarisantes versus hyperpolarisantes). Nous avons visualisé de la même

Neurone à plateau long



Neurone à plateau court

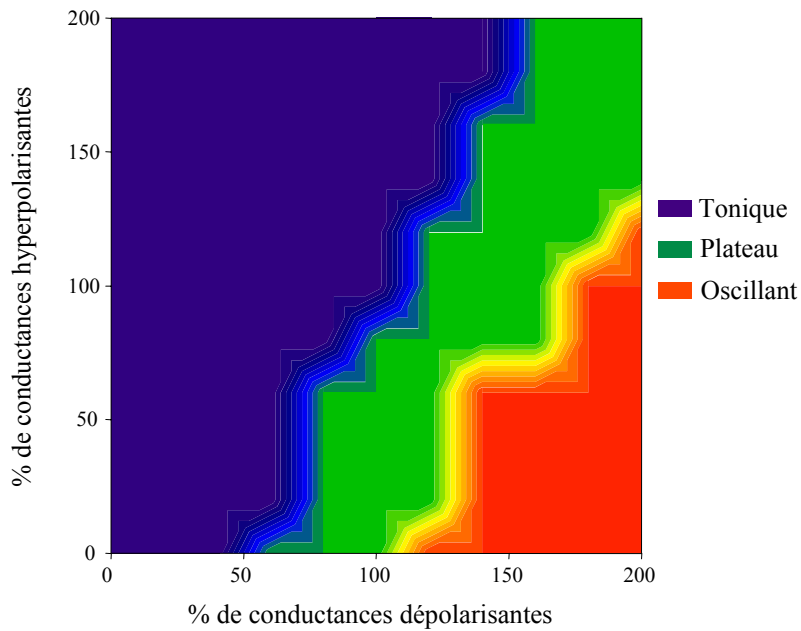


Figure 24: Exploration de la balance entre les conductances dépolarisantes et les conductances hyperpolarisantes.

Les valeurs de conductances maximales des conductances hyperpolarisantes (K_{ir} , potassium calcium dépendant) et des conductances dépolarisantes (calcium et CAN) varient de 0 à 200% de leurs valeurs initiales (voir tableaux 4 et 5) et de façon indépendante. Les deux modèles ont été soumis à une stimulation de 3 secondes ($i_{inj}=25$ pA pour le plateau long et $i_{inj}=70$ pA pour le plateau court) pour chaque couple de valeurs et le type de réponse a été reporté dans les cartes: en haut pour le modèle de plateau à cinétique longue et en bas pour le plateau à cinétique courte.

manière les résultats et nous obtenons de nouveau les trois états différents d'excitabilité pour nos deux modèles (figure 24). Un résultat important provient du fait que ces transitions semblent indépendantes du type de modèle, car davantage liées aux changements fins de la balance entre les conductances hyperpolarisante et dépolarisantes qui contrôlent l'excitabilité générale du neurone. Etant donné le large spectre dans le choix des conductances, il est tout à fait possible que des modulations agissant sur d'autres cibles et via d'autres récepteurs que les récepteurs GABA_B et mGluRI puisse engendrer un basculement semblable à celui décrit par les travaux de Derjean et collaborateurs. Cette stratégie d'exploration paramétrique pourrait être mise à profit pour réaliser une véritable recherche pharmacologique virtuelle de cible d'intérêt pour le développement de nouvelles substances antalgiques.

Bien évidemment, une meilleure connaissance des rapports existant entre propriétés électriques et états d'intégration du message périphérique (Derjean, et coll., 2003), pourrait apporter une dimension beaucoup plus fonctionnelle à ce type d'approche. L'étude de ces relations est précisément l'objectif des chapitres suivants en partant de la construction d'un réseau simplifié associant afférences, interneurones et neurones relais.

V. Des synapses au réseau

Maintenant que les modèles cellulaires sont construits, nous pouvons assembler le réseau simplifié décrit en introduction et visualisé sur la figure 25.

Ce réseau comprend donc une entrée afférente qui se projette directement via une synapse excitatrice glutamatergique de type AMPA sur le neurone relais et de façon indirecte via l'excitation d'un interneurone inhibiteur GABAergique, formant une boucle inhibitrice dite en « feed forward » (figure 25).

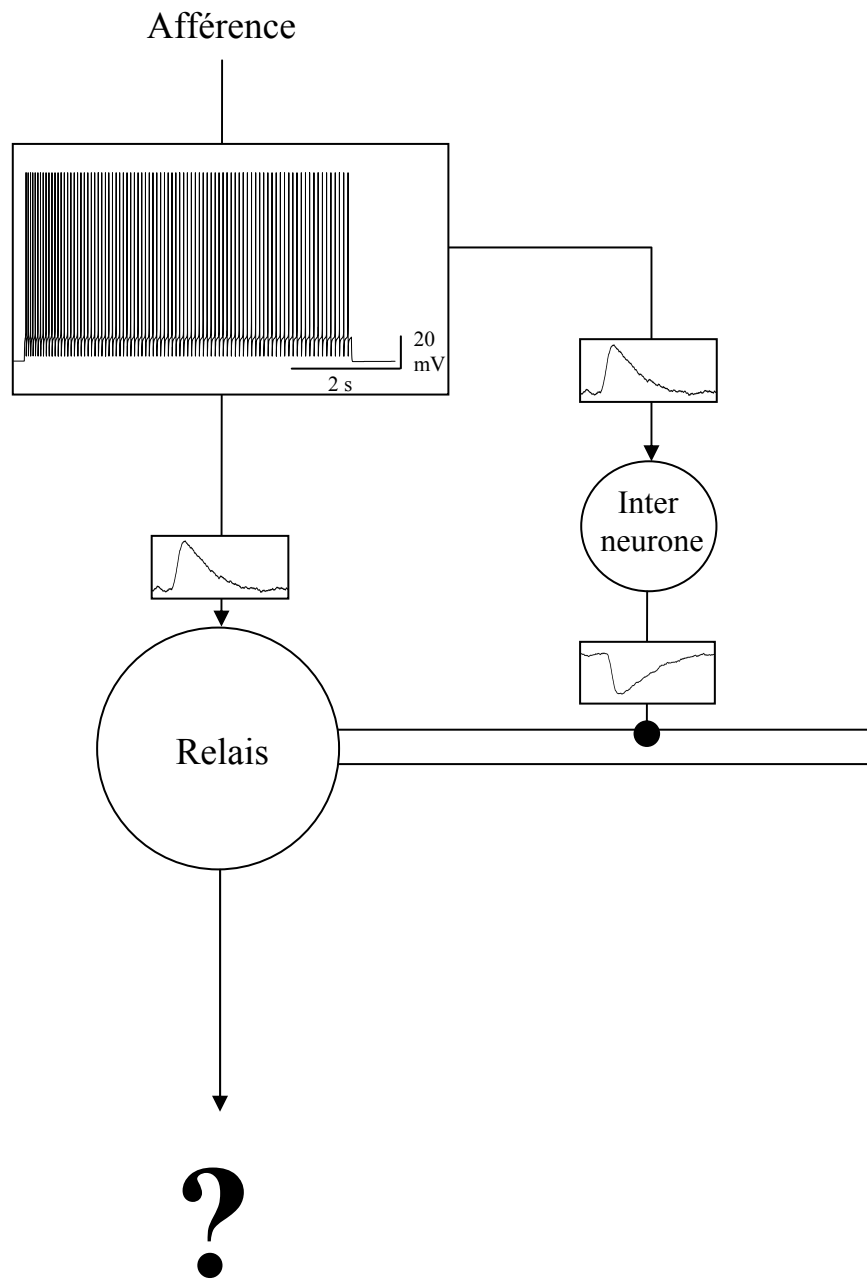


Figure 25: *la structure simplifiée de notre modèle de réseau*

Les afférences provenant des fibres nociceptives (modélisé par une afférence de type $A\delta$) se projettent de façon directe sur le neurone relais (modèle de WDR) et de façon indirecte par l'intermédiaire d'un interneurone GABAergique. La transformation subie par le signal sensoriel au travers de ce réseau est étudiée en fonction d'une part des propriétés des cellules relais, d'autre part de l'existence ou non de la voie inhibitrice.

Etant donnée la structure du réseau, il est admis que les neurones relais reçoivent des informations des interneurons inhibiteurs des couches superficielles. Ces interactions se font via des connexions synaptiques au niveau des dendrites distales des neurones relais (pour revue, voir Willis, 1991 ; Millan, 1999). Nous avons donc choisi de considérer l'impact d'une influence inhibitrice dendritique.

Les modèles de synapses (AMPA et GABA_A) que nous avons choisi sont ceux décrit par Destexhe (Destexhe, et coll., 1994). La libération du neurotransmetteur virtuel est déclenchée lorsque le potentiel de membrane du neurone pré-synaptique dépasse un seuil.

A partir de ce modèle, nous allons pouvoir étudier l'impact des différents acteurs du réseau sur la transformation du signal afférent par le neurone relais. Application d'un signal d'entrée dans le réseau et caractérisation des modifications en fonction des différents paramètres : cellulaires et synaptiques.

Dans un premier temps, nous allons décrire les outils théoriques que nous avons développés pour quantifier cette transformation.

Chapitre III: Des propriétés de réseau à l'intégration du message sensoriel et nociceptif : exploration fonctionnelle

I. Développement des outils de quantification du transfert : vers la détermination d'une fonction de transfert du réseau de la corne dorsale

La seconde étape de ce travail a été de caractériser de façon quantitative et fiable le signal sensoriel entrant dans, ou sortant de, la moelle dorsale afin d'en spécifier la transformation subie lors du passage au travers de ce réseau. Plus particulièrement, notre objectif est de déterminer l'impact des composantes cellulaires et/ou synaptiques du réseau de la corne dorsale sur la modification du signal sensoriel.

Pour cela, nous nous sommes intéressés aux notions de code neural et de statistiques permettant de décrire le signal représenté par un train de potentiel d'action. Nous aborderons les principaux concepts liés aux bases théoriques de ce type de description issues des théories de traitement du signal et de l'information (Shannon, 1948). Nous utiliserons ensuite ces outils pour étudier le rôle des propriétés régénératives des cellules relais, puis de l'inhibition, dans le traitement de l'information sensorielle par notre modèle de réseau de la moelle dorsale.

I. Le code neural : une introduction aux concepts

La notion de code neural découle en premier lieu des travaux d'Adrian en 1926, qui a déterminé que le système nerveux utilise la fréquence d'apparition des potentiels d'action pour représenter les modalités des stimuli (Adrian, 1926). Il a ainsi pu montrer que le système nerveux représente les stimuli tonique ou phasique par la fréquence de décharge de potentiel

d'action. Cette vision, que je qualifierais de Sherringtonnienne du codage des événements extérieurs par le système nerveux n'est pas totalement satisfaisante. En effet, un grand nombre de travaux ont mis l'accent sur l'importance du temps relatif de survenu des potentiels d'action. Ainsi dans le système auditif, c'est le décalage dans le temps des potentiels d'action qui va permettre de déterminer la position du stimulus auditif : c'est le principe de l'écholocation retrouvée chez les chauve-souris.

Des travaux encore plus récents ont montré que le système visuel est capable de discriminer des stimuli visuels représentant des scènes complexes même s'ils sont présentés très rapidement sur la rétine (<50 ms). Cette vitesse de traitement pose un problème conceptuel de codage dans la mesure où le nombre de structures mises en jeu séquentiellement est important et dont le seul transfert de l'information visuelle jusqu'aux structures intégratives utilise la majorité de ce temps d'intégration. Il apparaît donc que la seule façon de coder et de transmettre ces informations jusqu'aux centres supérieurs impliqués dans les processus cognitifs est d'utiliser le temps de survenue du premier potentiel d'action (Thorpe, et coll., 2001).

Ces travaux mettent donc en avant la dualité du codage de l'information par le système nerveux : le codage fréquentiel et le codage temporel (Gautrais, 1998, pour revue voir Rieke, 1997).

Cette dualité pose des problèmes pour déterminer avec exactitude l'importance relative des deux phénomènes dans la représentation de l'information dans le système nerveux. De plus le système nerveux n'est pas un système déterministe mais stochastique (Steinmetz, et coll., 2000), où il existe un grand nombre de sources de variabilité dans l'expression du signal. Un certain nombre d'approches théoriques ont permis d'aborder sous un nouvel angle les problèmes de codage et de transformation du signal

2. Les outils de caractérisation de la statistique du signal

Quels sont les marqueurs statistiques représentatifs d'un signal et de sa variabilité ?

Le signal étant une séquence temporelle d'évènements, il nous est possible de caractériser le signal par la distribution des intervalles inter-potentiel d'action (ISI en anglais pour Inter-Spike Interval). La modification de cette distribution avant et après le passage dans la moelle (entre la fibre afférente et la décharge des neurones relais) est donc un reflet des transformations subies. Elle va nous permettre de quantifier d'une part la fiabilité de la transmission en terme de potentiel d'action et d'autre part de comparer la dynamique des deux signaux (filtrages). Cependant ces deux paramètres sont des mesures indirectes de la relation qui lie les signaux d'entrée/sortie et ils ne permettent pas d'aborder les mécanismes de cette transmission. La distribution ISI est donc plus adaptée à la représentation statistique du signal qu'à la mesure de la transmission de celui-ci.

3. Les outils de quantification de la transmission

Les indicateurs majeurs permettant de décrire la transmission de l'information restent basés, pour la plupart, sur le calcul des fonctions de corrélation (Levine, 1998). Cette mesure permet d'obtenir la probabilité d'apparition d'un potentiel efférent dans une fenêtre de temps autour d'un potentiel d'action afférent. Elle permet d'établir un lien statistique entre les différents potentiels d'action composant les deux signaux. Elle s'exprime le plus souvent en probabilité d'apparition d'un potentiel d'action sur un neurone en fonction du temps relatif à l'émission d'un potentiel d'action sur un autre. Cette fonction n'indique qu'une relation statistique temporelle entre deux évènements, mais sans préjuger de leurs relations causales. Lorsqu'un

potentiel d'action afférent à une cellule déclenche l'émission un potentiel d'action de façon significative, apparaît un pic de corrélation dont on peut évaluer l'amplitude et le délai.

a. Aspect temporel de la transmission

La fiabilité temporelle de transmission du signal va utiliser deux paramètres particuliers qui sont le délai et le « jitter », qui peuvent être extraits des profils de corrélation ou calculés directement sur les signaux entrants et sortants. Le délai représente le temps relatif entre un potentiel d'action afférent et le potentiel d'action efférent correspondant et est mesuré entre le 0 de la corrélation (correspondant à l'émission du potentiel d'action. afférent) et le temps du pic de la fonction de corrélation (qui correspond généralement à sa valeur maximale). La variabilité de ce délai de transmission est le « jitter ». Ces deux paramètres statistiques reflètent les aspects temporels de la transmission.

b. Aspect quantitatif de la transmission

On peut quantifier la transmission du signal en appréciant les probabilités qui unissent un potentiel d'action afférent à un potentiel efférent. En pratique, sur un profil de corrélation en calculant deux paramètres que sont le coefficient de corrélation et le coefficient de contribution. Le coefficient de corrélation est défini comme la valeur du pic de corrélation (le maximum de la fonction) normalisé par le nombre de potentiels d'action afférents. Cette valeur indique la probabilité pour qu'un potentiel d'action afférent génère un potentiel d'action efférent. Le coefficient de contribution est calculé en normalisant le maximum par le nombre de potentiel d'action efférent et donc émis. La contribution indique la probabilité pour qu'un potentiel d'action efférent soit déclenché par un potentiel d'action afférent et non

intrinsèquement généré par la cellule. Cette valeur permet d'évaluer la genèse de potentiels d'action spontanés qui accompagnent la transmission d'un message.

4. Les outils issus de la théorie de l'information

Nous avons maintenant à notre disposition des marqueurs de la statistique des signaux et de la relation qui les lient, mais est-il possible d'obtenir une valeur plus globale qui pourrait mesurer l'écart statistique entre train afférent et efférent ? Une des possibilités est d'utiliser les outils originaux de la théorie de l'information (Shannon, 1948). Cette théorie traite des problèmes généraux de la transmission de l'information et du codage-décodage dans un système émetteur-récepteur. L'analogie entre le système émetteur-récepteur et le réseau de la corne dorsale peut être facilement faite (Atlan, 1972). Il est possible de déterminer une valeur particulière : l'information mutuelle (Cover, 1991). Cette valeur mesure la quantité d'information, représentant le signal d'entrée, contenue dans le signal de sortie. L'intérêt de cette mesure est de pouvoir directement mesurer la transformation sous la forme d'une seule variable utilisable pour quantifier l'influence des différents paramètres du réseau sur la transformation.

La théorie de l'information provient d'un formalisme posé par Shannon pour quantifier les problèmes liés à la transmission de messages via le télégraphe. Il considère que le message est extrait d'un ensemble statistique et peut être représenté par un ensemble de valeurs lui permettant d'être encodé par l'émetteur et décodé par le récepteur. Ce formalisme se base sur la comparaison entre les statistiques du message envoyé et du message reçu, permettant ainsi de quantifier la quantité du message envoyé présente dans le message reçu. Il définit ainsi un protocole de transmission où le canal de transmission possède une certaine capacité maximale

de transmission, un nombre de caractères par seconde. Ce canal, qui peut être tout milieu physique comme l'air ou un câble électrique, peut être bruité et ajouter ainsi une distorsion du signal d'origine.

La mesure de l'information liée à un événement (comme un potentiel d'action) est intimement liée à sa probabilité d'apparition. On peut considérer que si un événement est certain (une probabilité d'apparition égale à 1), l'information qu'il délivre est nulle. En effet, l'incertitude sur son apparition, qui est levée lorsque cet événement, se produit est nulle. Inversement, un événement fortement improbable, possède une mesure d'information élevée lorsqu'il se produit. Si p est la probabilité d'apparition d'un signal (par exemple mesurée sur un histogramme de distribution ISI), l'information qui lui est liée est de $-p \cdot \log(p)$. Cette notion d'information ne comporte aucune notion de sens donné à l'information. Elle ne quantifie que l'aspect physique et statistique du message et non pas les multiples sens qu'ils peuvent prendre. L'unité d'information est appelée « Binary Digit » ou bit, car c'est la plus élémentaire description d'un événement donné : où il est présent (1), où il est absent (0), soit les deux symboles de l'alphabet binaire.

De la même manière, on peut déterminer l'entropie d'un signal de complexité donnée qui correspond à la quantité d'information de l'ensemble du signal, c'est-à-dire le nombre de symboles binaires qu'il est nécessaire d'avoir pour décrire toutes les combinaisons de signaux élémentaires. Cette mesure tient donc autant compte du signal pertinent (celui que l'on souhaite transmettre) que du bruit additionnel venant du canal de communication. Ce bruit, ou encore variabilité, peut également être déterminé en comparant de façon systématique la réponse du système à un signal d'entrée connu, répété le plus de fois possible. Ainsi, on part de l'hypothèse que la réponse à un même signal doit être la même, et toute variation sera considérée comme du bruit.

Le dernier paramètre important, et qui est précisément celui qui nous intéresse, est appelé information mutuelle. Cette information mesure les deux signaux d'entrée et de sortie, et extrait au sein du signal de sortie la quantité d'information partagée avec le signal d'entrée. Elle mesure donc la quantité d'information commune. Elle peut être déterminé en soustrayant à l'entropie la valeur du bruit. Ainsi la relation fondamentale qui va unir l'entropie H , au bruit B et à l'information mutuelle I sera $H=B+I$.

L'unité d'information est le bit, mais dans le cas d'un signal temporel, on utilise des bits/seconde (bits/sec). Un des problèmes de cette mesure en bit/sec est qu'elle est dépendante de la fréquence de décharge du neurone. En effet, plus la fréquence est élevée, plus le nombre d'événements (potentiels d'action) est grand et la quantité d'information apportée en 1 sec est grande. Pour s'affranchir de cette dépendance, on peut normaliser la quantité d'information en bit par le nombre de potentiel d'action que comporte le signal. On parle alors de bits par potentiel d'action (« bits/spike »).

Un des problèmes majeurs de l'utilisation de ce formalisme provient de l'estimation des densités de probabilités qui représentent les signaux. En effet, pour complètement décrire une densité de probabilité, il est nécessaire de générer une infinité de répétitions de l'expérience. En dehors de cette condition, il est important de savoir que la mesure statistique et la mesure d'information seront biaisées. Or, dans un contexte expérimental ou même de modélisation, il est malheureusement impossible d'obtenir une telle quantité de données. Pour résoudre ce problème, il existe plusieurs méthodes théoriques qui permettent d'une part de calculer la quantité d'information (Rieke, 1997 ; Borst et Theunissen, 1999) et d'autre part d'estimer l'erreur faite sur la mesure afin de la corriger (Panzeri, 1996 ; Golomb, et coll., 1997).

Dans le cas du réseau de la corne dorsale, on considère la décharge du modèle de la fibre nociceptive comme étant le signal d'entrée et la réponse du neurone relais comme le signal de sortie. L'algorithme que nous avons choisi de développer, parmi le grand nombre

d'alternatives, est celui présenté par Borst (Borst, 2003), dérivé d'une méthode d'estimation proposé par de Ruyter van Steveninck (de Ruyter van Steveninck, et coll., 1997).

Il se décompose comme suit :

- un patron de réponse du modèle de fibre nociceptive est déclenché suite à une stimulation et enregistré.
- Le même patron est appliqué plusieurs centaines de fois comme afférence au modèle de réseau de la corne dorsale et la décharge du neurone relais enregistré pour chacune des présentations.
- En comparant systématiquement, la même entrée avec les sorties générées par chacune de ces présentations, on extrait d'une part la variabilité du signal (le bruit, qui représente en fait tout potentiel d'action, ou une suite de potentiel d'action, qui n'est pas statistiquement lié au signal d'entrée et qui peut donc refléter une activité intrinsèque) et d'autre part l'entropie. Cette dernière va quantifier le nombre de symboles qu'il sera nécessaire pour coder la réponse du neurone relais (l'information totale).
- L'information mutuelle est alors calculée en soustrayant à l'entropie la valeur du bruit.
- On normalise les quantités calculées en bits/sec ou bits/spike.

Ainsi, pour un état donné du modèle (des valeurs de paramètres et donc des propriétés particulières des neurones ou du réseau), va correspondre trois paramètres essentiels que sont l'entropie, le bruit et l'information mutuelle. L'erreur faite sur la mesure de l'entropie totale et du bruit est corrigée en faisant une extrapolation de ces valeurs pour un signal infiniment long, comme proposé par Panzeri (Panzeri, 1996)

II. Des propriétés cellulaires au transfert de l'information : exploration fonctionnelle de l'impact des conductances sur la transmission des entrées nociceptives dans un réseau monosynaptique

Notre première étude s'est focalisée sur un réseau limité à une afférence se projetant sur un neurone relais. L'objectif est à présent de déterminer l'impact des différents types de propriétés exprimées par ces cellules sur la transmission des potentiels d'action afférents. Le protocole utilisé est le suivant : nous appliquons une stimulation (par injection d'un pulse de courant dépolarisant) d'une durée de 4 sec à notre modèle d'afférence et enregistrons parallèlement la réponse du modèle de neurone relais. Ainsi, dans ce modèle simplifié, les cellules relais ne reçoivent aucune autre source synaptique que les excitations monosynaptiques venant du modèle d'afférence nociceptive. Deux fréquences de décharge afférente ont été testées (26 Hz et 36 Hz) afin de déterminer la relation qui peut exister entre le traitement réalisé par ce réseau médullaire et les caractéristiques du signal afférent lui-même. Une plus large gamme sera testée ultérieurement. Les analyses réalisées sont des diagrammes de corrélation croisés (déclenchés sur les potentiels d'action afférents) entre potentiels d'action afférent et potentiels d'action relais d'où sont extraites les valeurs des coefficients de corrélation et contribution. La dernière partie va quantifier la transmission du signal par la méthode de quantification de l'entropie, du bruit et de l'information mutuelle telle que décrite au chapitre précédent.

1. Neurones relais exprimant des propriétés toniques

Les figures 26 (pour une fréquence de décharge afférente de 26 Hz) et 27 (pour une fréquence de décharge afférente de 36 Hz) résument les résultats obtenus dans les conditions où les

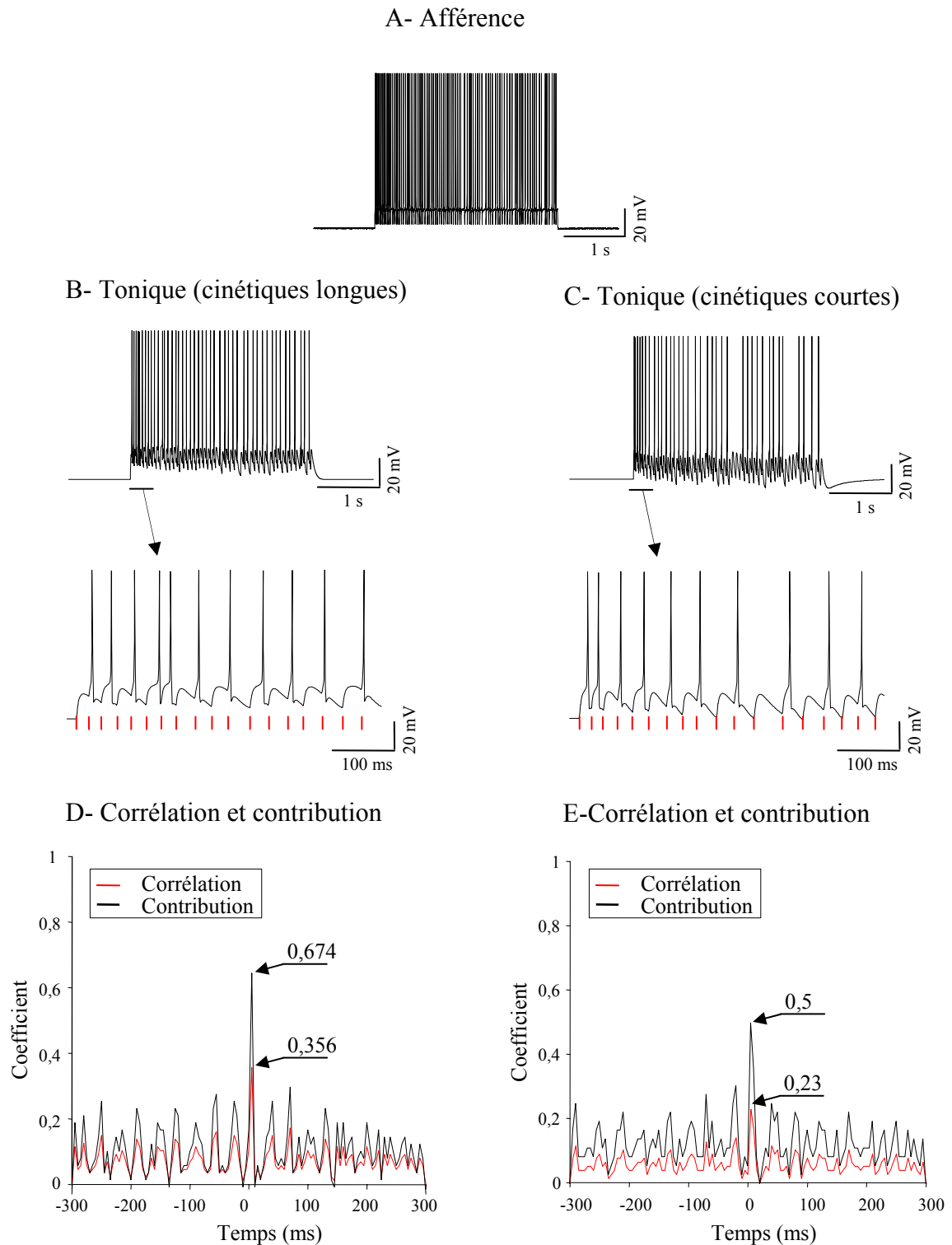


Figure 26: Effet du mode tonique sur le transfert d'une décharge afférente à 26 Hz:

La stimulation du modèle de fibre A δ avec un courant de 20,5 pA, pendant 3 secondes, génère une décharge afférente de fréquence moyenne 26Hz (A). Cette décharge induit, via la synapse AMPA (g_{\max} AMPA=15 nS/cm²), une réponse des deux modèles de neurone relais, présentés au chapitre II: le modèle à cinétique longue (B) et le modèle à cinétique courte (C). Pour chaque modèle, nous avons visualisé un agrandissement de la réponse, déclenchée par les potentiels d'action afférents (barres rouges). L'analyse de la transformation du signal entre décharge afférente et réponse du neurone relais illustrée par la corrélation croisée et la contribution, sont visualisées en D pour le modèle à cinétique longue et en E pour le modèle à cinétique courte. Les valeurs maximales de ces index sont présentées sur les graphiques, pour chacun des modèles.

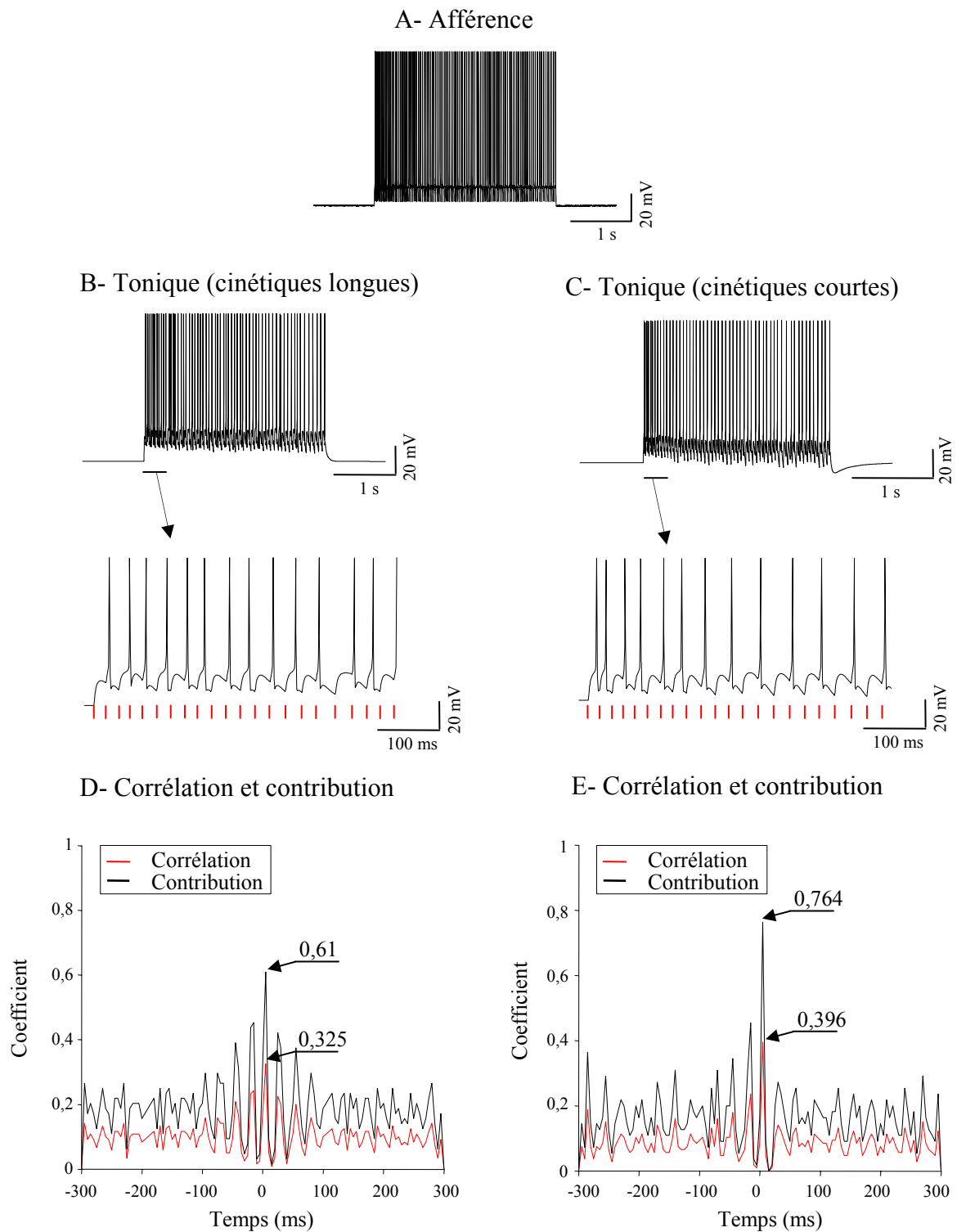


Figure 27: Effet du mode tonique sur le transfert d'une décharge afférente à 36 Hz:

La stimulation du modèle de fibre A δ avec un courant de 21 pA, pendant 3 secondes, génère une décharge afférente de fréquence moyenne 36Hz (A). Cette décharge induit, via la synapse AMPA ($g_{\max} \text{ AMPA} = 15 \text{ nS/cm}^2$), une réponse des deux modèles de neurone relais: le modèle à cinétique longue (B) et le modèle à cinétique courte (C). Pour chaque modèle, nous avons visualisé un agrandissement de la réponse, déclenchée par les potentiels d'actions afférents (barres rouges). L'analyse de la transformation du signal entre décharge afférente et réponse du neurone relais (corrélation croisée et contribution) est illustrée en D pour le modèle à cinétique longue et en E pour le modèle de cinétique courte. Les valeurs maximales de ces deux index sont indiquées sur le graphique, pour chaque modèle.

neurones relais expriment des propriétés dites tonique après stimulation continue. Les figures 26 et 27 A, B, C illustrent la réponse en potentiel de la décharge afférente (A) et de la réponse des neurones relais (B) pour le modèle ayant des cinétiques longues (appelé plateau long) et (C) pour celui ayant des cinétiques courtes (appelé plateau court).

L'examen des profils de corrélation et contribution montrent qu'il existe une différence significative de comportement entre ces deux modèles en fonction de la fréquence. En effet, dans le cas de la fréquence de décharge plus faible (26 Hz, figure 26), le maximum de corrélation de 0,356 (figure 26, D) est obtenu avec le modèle de cinétique longue alors que le même modèle (figure 27) montre un maximum de corrélation légèrement diminuée pour une fréquence de décharge de 36 Hz (figure 27, D : indice de corrélation maximal = 0,325). Inversement, le modèle de cinétique courte transmet l'information afférente plus efficacement pour une décharge afférente de 36 Hz (figure 27, E : Corrélation max = 0,396) que pour une fréquence à 26 Hz (figure 26, E: Corrélation max = 0,23). Les valeurs de contribution suivent la même évolution dans la mesure où peu de potentiels d'action émis par les cellules relais ne sont pas statistiquement reliés à un potentiel d'action entrant. Ces résultats suggèrent qu'en fonction des cinétiques intrinsèques des conductances qui sont impliquées, il existe une gamme de fréquence des afférences qui serait transmise de façon optimale. Dans le cas de nos modèles et comme nous avons pu le voir au cours du chapitre précédent, les conductances potassiques (qui restent actives) et plus particulièrement les conductances calcium-dépendantes imposent des cinétiques lentes de « résonances ».

2. Neurones relais exprimant des propriétés de plateau

La même étude a été réalisée dans le cas où le neurone relais exprime des propriétés de plateau (figures 28 et 29). Il est légitime de supposer que cet état correspond à une excitabilité

cellulaire plus grande et que, de ce fait, nous devrions obtenir des coefficients de corrélation plus élevés. Ce résultat est obtenu avec le modèle à cinétique longue, pour les deux fréquences de décharges testées (figures 28 et 29, D), alors que le modèle à cinétique courte présente un profil de décharge équivalent au mode tonique (comparer les figures 26 et 28, E). L'hyper-excitabilité du modèle de plateau long se traduit par l'apparition de réponses en « doublets » (figures 28 et 29, B : agrandissements), ce qui signifie qu'un seul potentiel d'action afférent entraîne deux potentiels d'action efférents. Sur les diagrammes de corrélation croisés, les maximums de corrélation sont plus élevés, mais la production de potentiels d'action supplémentaires au cours des doublets fait chuter la contribution puisque ces potentiels d'action sont endogènes et ne reflètent pas une excitation périphérique (figures 28 et 29, D). Ainsi, l'état de plateau augmente la quantité d'information transmise, mais en dégrade la pertinence. Cependant, cette affirmation doit être nuancée au vu de la réponse du modèle à cinétique courte (figures 28 et 29, C et E). En effet, il apparaît clairement que la propriété de plateau n'est pas déclenchée par la stimulation à 26 Hz (figure 28, C et E), expliquant ainsi les profils de corrélation (Corrélation maximale = 0,23 (tonique) et 0,2436 (plateau)) et de contribution (Contribution maximale = 0,5 (tonique) et 0,3878 (plateau)), équivalent au mode tonique pour la même fréquence (figure 26, E). La stimulation à 36 Hz induit l'expression de la propriété de plateau ainsi que d'une post-décharge (figure 29, C), mais il n'y a pas de doublets de potentiels d'action qui apparaissent, comme dans le cas du modèle à cinétique longue (figure 29, C : agrandissement). La réponse du modèle de plateau court à la stimulation de 36 Hz aboutit à une transmission optimale du train afférent avec une corrélation forte et une contribution forte également. En effet, le diagramme de la figure 29 E s'apparente quasiment à un diagramme d'auto-corrélation du signal d'entrée. Tout se passe comme si les canaux à l'origine de la réduction de durée d'expression du plateau étaient également mis en jeu au niveau de chacun des potentiels d'action pour empêcher les

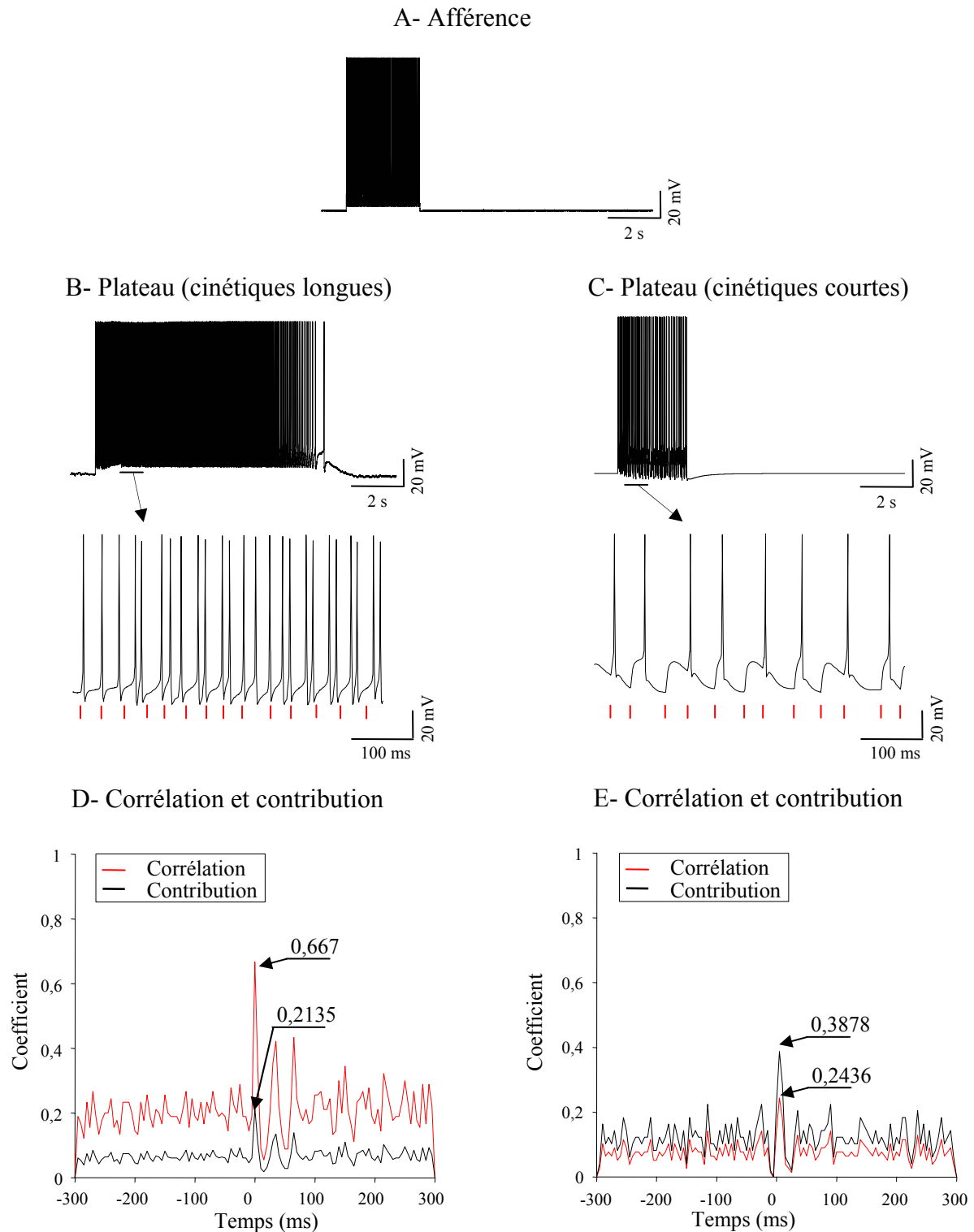


Figure 28: Effet du mode plateau sur le transfert d'une décharge afférente à 26 Hz:

La décharge afférente de 26 Hz (A; $i_{inj}=20,5$ pA, durée=3s) déclenche, via la synapse AMPA ($g_{max_AMPA}=15$ nS/cm²), une réponse des deux modèles de neurone relais: le modèle à cinétique longue (B) et le modèle à cinétique courte (C). Pour chaque modèle, nous avons visualisé un agrandissement de la réponse, déclenchée par les potentiels d'actions afférents (barres rouges). Il est important de noter l'apparition d'une réponse « en doublets » où chaque P.A. afférent déclenche l'émission de deux P.A. efférents, dans le cas du modèle ayant des cinétiques de plateau longue. Ce modèle apparaît ainsi plus excitable que le modèle à cinétique lente.

L'analyse quantitative de la transformation du signal afférent est illustrée en D pour le modèle à cinétique longue et en E pour le modèle à cinétique courte. Les valeurs maximales des index de corrélation croisée et de contribution sont indiquées pour chaque modèle.

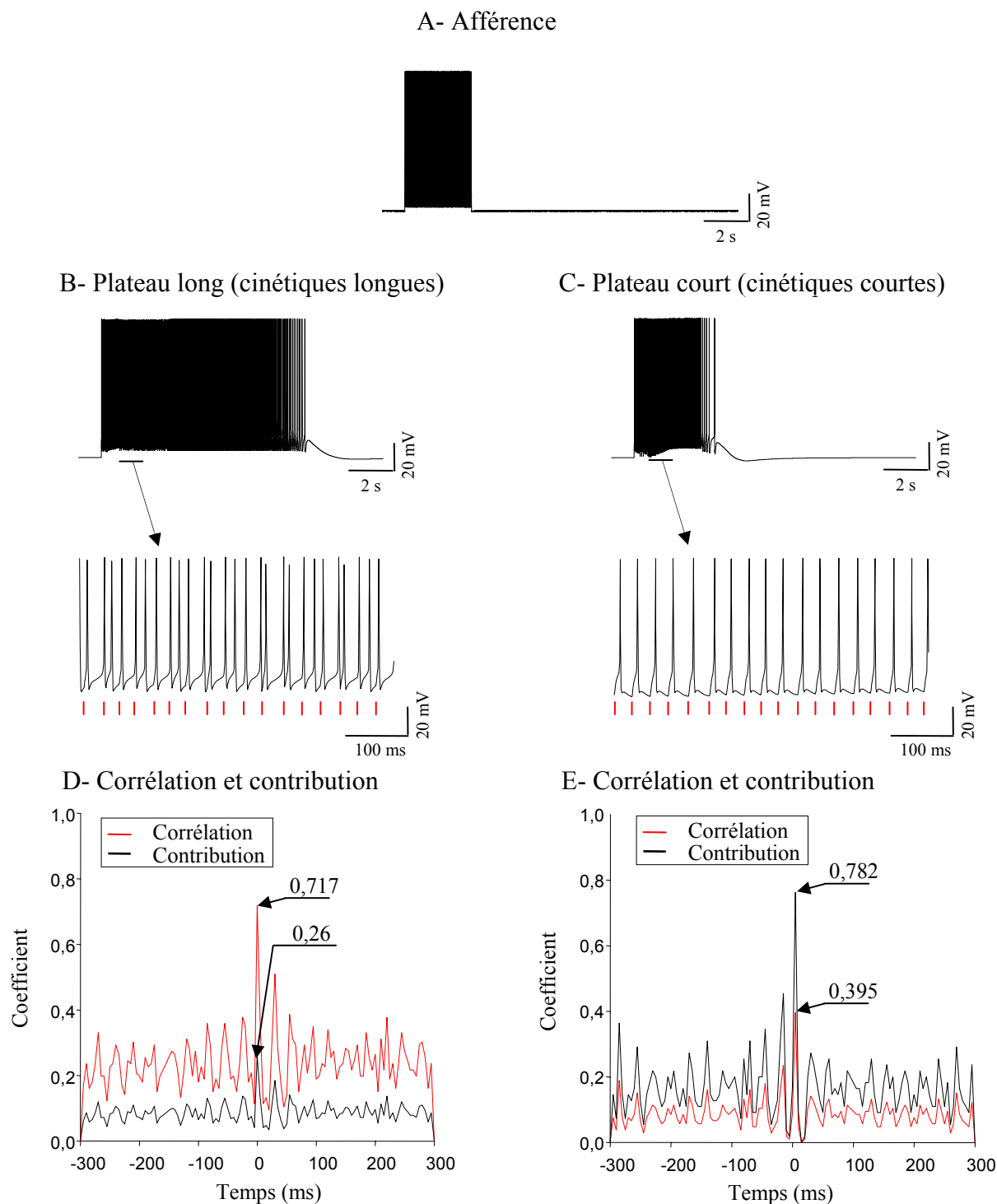


Figure 29: Effet du mode plateau sur le transfert d'une décharge afférente à 36 Hz:

Une décharge afférente de 36 Hz (A; $i_{inj}=21$ pA, durée=3s) induit, via la synapse AMPA ($g_{max\ AMPA}=15$ nS/cm²), une réponse des deux modèles de neurone relais: le modèle à cinétique longue (B) et le modèle à cinétique courte (C). Pour chaque modèle, nous avons visualisé un agrandissement de la réponse, déclenchée par les potentiels d'actions afférents (barres rouges). Il est important de noter l'apparition d'une réponse « en doublets » où chaque P.A. afférent déclenche l'émission de deux P.A. efférents, dans le cas du modèle ayant des cinétiques de plateau longue. Ce modèle apparaît ainsi plus excitable que le modèle à cinétique lente, malgré l'augmentation de la fréquence du signal afférent et l'expression de la propriété de plateau.

La quantification de la transformation de ce signal (corrélation croisée et contribution) est visualisée en D pour le modèle à cinétique longue et en E pour le modèle à cinétique courte, ainsi que les valeurs maximales des index.

phénomènes de doublets. Ces résultats laissent suggérer qu'il existerait un rapport idéal entre conductances régénératives dépolarisantes et conductances hyperpolarisantes mais que ce rapport ne serait peut-être pas le même pour toutes les gammes de fréquence. Le même phénomène de « résonance » se produit avec une transmission plus efficace et quasi parfaite dans le cas de la figure 27 C.

3. Neurones relais exprimant des propriétés oscillantes spontanées

L'examen de la transmission des potentiels d'action, lorsque les modèles de neurones relais expriment des propriétés oscillantes, est plus complexe. En effet, l'analyse réalisée a été pratiquée sur des trains répétés de stimulations afférentes afin de couvrir la totalité de la période intrinsèque d'oscillations qui peut aller jusqu'à 15 sec (figures 30 et 31, A). Les fonctions de corrélation représentent donc des valeurs moyennes obtenues sur plusieurs trains survenant à différentes phases de l'oscillation. De façon paradoxale, nous retrouvons, pour les deux modèles et pour les deux fréquences, une augmentation des coefficients de corrélation (augmentation de l'amplitude des maxima) mais avec cependant des contributions bien plus faibles que dans le cas des propriétés de plateaux. Nous pensons que l'interprétation de ces résultats, qui semblent contraires à ceux obtenus par Derjean et collaborateurs (Derjean, et coll., 2003) avec la technique hybride, se doit d'être nuancée pour deux raisons : (1) selon que la stimulation afférente se produit au cours de la phase de décharge des oscillations en bouffées, le neurone est globalement plus excitable, de même la corrélation plus importante. A contrario, si l'afférence décharge pendant la période « réfractaire », qui survient entre les bouffées, l'inverse se produit, les neurones sont moins excitables et les corrélations moindres. (2) on se doit de tenir compte de la fréquence de répétition des trains afférents par rapport à la fréquence endogène d'oscillation. En effet, des phénomènes d'entraînement vont se produire

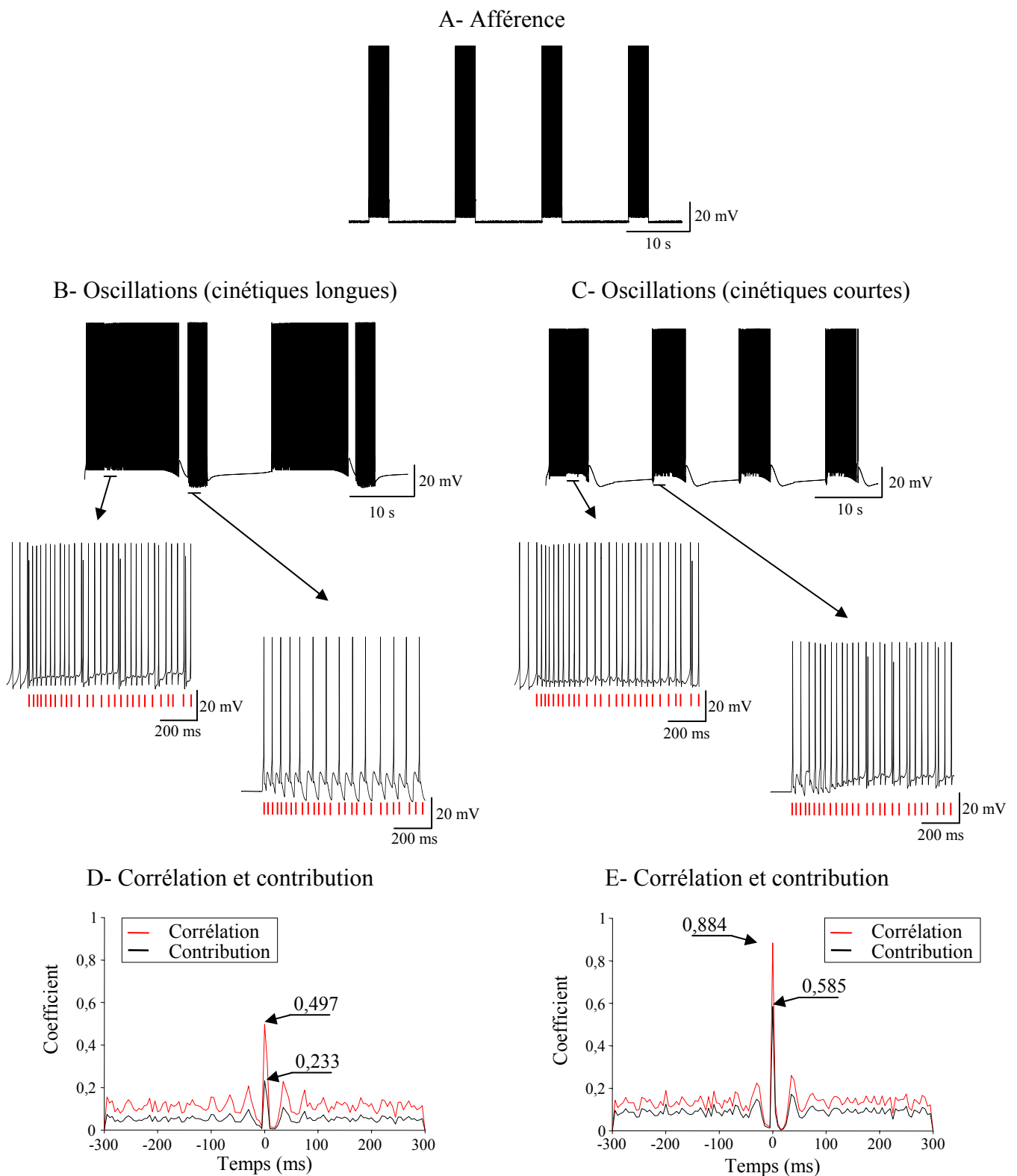


Figure 30: Effet du mode oscillant sur la transmission de train afférents de 26 Hz, répétées toutes les 15 s:

Afin de couvrir toutes phases des oscillations spontanées des neurones relais (B, modèle à cinétique longue; C, modèle à cinétique courte), nous avons appliqué des trains réguliers de décharges afférentes à 26 Hz (A; $i_{inj}=20,5$ pA, durée=3s). Le détail de la réponse des deux modèles au train de potentiel d'action afférent (barres rouges) sont visualisés pour différents moments de l'oscillation. La transformation de la totalité du message d'entrée a été quantifiée pour chaque modèle (D, modèle à cinétique longue; E, modèle à cinétique courte) et les valeurs maximales sont visualisées pour chaque modèle sur les graphiques correspondants.

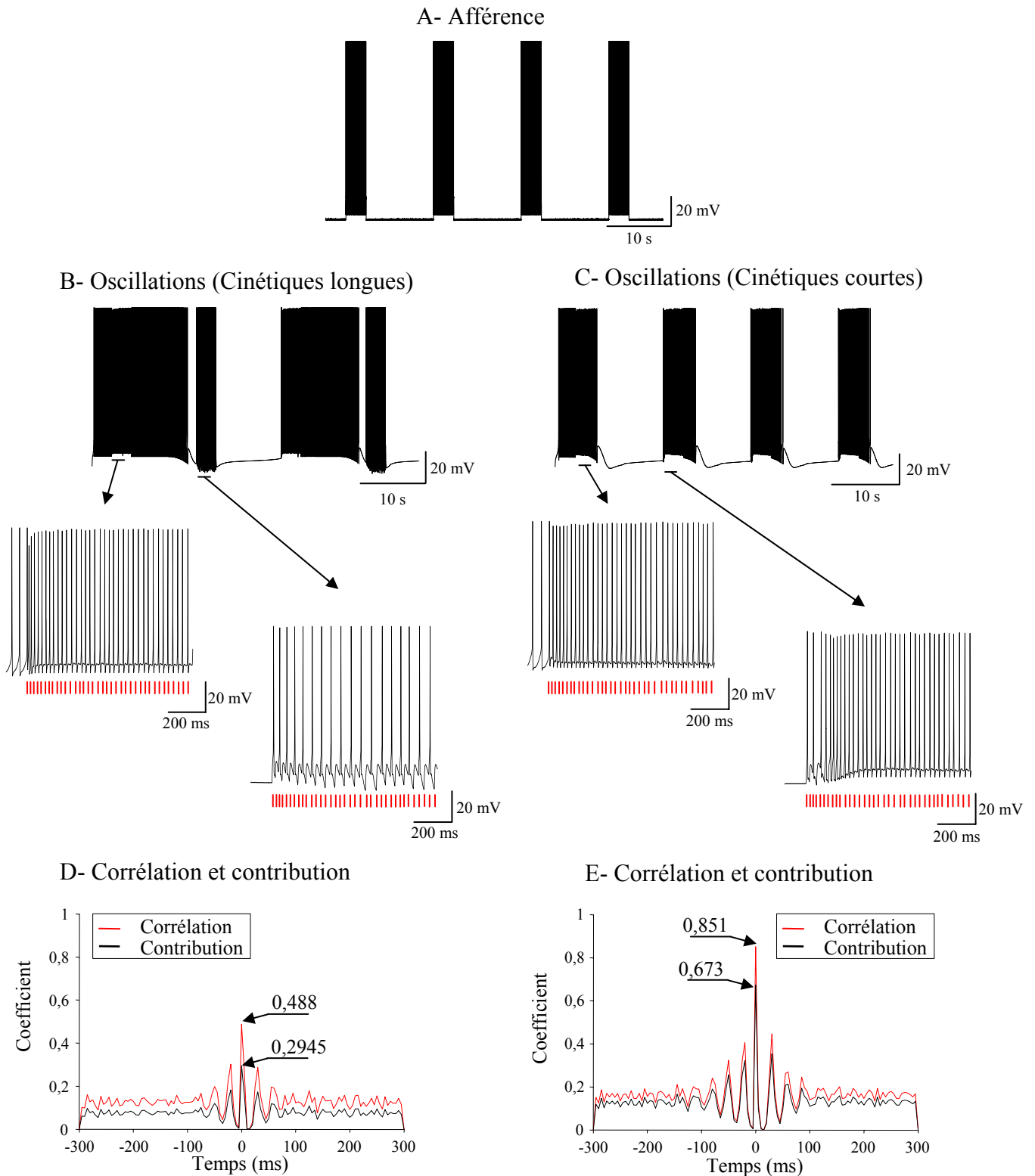


Figure 31: Effet du mode oscillant sur la transmission de train afférents de 36 Hz, répétées toutes les 15 s:

Afin de couvrir toutes phases des oscillations spontanées des neurones relais (B, modèle à cinétique longue; C, modèle à cinétique courte), nous avons appliqué des trains réguliers de décharges afférents à 36 Hz (A; $i_{inj}=21$ pA, durée=3s). Le détail de la réponse des deux modèles au train de potentiel d'action afférent (barres rouges) sont visualisés pour différents moments de l'oscillation. La transformation de la totalité du message d'entrée a été quantifiée pour chaque modèle (D, modèle à cinétique longue; E, modèle à cinétique courte) et les valeurs maximales sont visualisées pour chaque modèle sur les graphiques correspondants.

où la transmission va être optimale pour des fréquences proches entre les trains afférents et les oscillations spontanées alors qu'elle sera certainement très dégradée en dehors de ces zones d'entraînement. Une analyse plus détaillée pourrait être menée pour comparer strictement la transmission en cours de bouffées et hors bouffées, ce qui n'a pas été réalisé ici. De plus, au sein d'un réseau où de nombreuses cellules peuvent osciller, leur degré de synchronie pourrait également avoir d'importantes conséquences sur la nature et la qualité de la transmission sensorielle. A ce stade de notre étude, de nombreux points restent à éclaircir sur le rôle de ces oscillations endogènes.

4. Exploration systématique de la transmission en fonction des propriétés

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que notre modèle de neurone relais nous permettait de reproduire les trois modes de décharge ainsi que leurs transitions lorsque nous faisons varier le couple de conductance Kir / Calcique (voir la carte des états « référence » reproduite sur les figures 32 et 33 et se référer au chapitre II). En faisant varier de façon systématique ce couple de conductance maximale, il nous a été possible de quantifier pour chaque point la corrélation et la contribution pour deux fréquences de décharge de l'afférence (26 Hz, figure 32 et 36 Hz, figure 33) et ce pour nos deux type de modèles (cinétique courte et longue). Nous obtenons ainsi une exploration quasi exhaustive de l'impact de ces propriétés de décharge sur la qualité de transmission du message périphérique. L'échelle de couleur représente les valeurs des coefficients entre 0 et 1. La valeur de la conductance synaptique entre afférence et neurone relais a été choisie pour avoir une probabilité d'obtenir un potentiel d'action supérieure ou égale à 50% lors des 500 premières millisecondes (plateau long : $g_{\text{AMPAmax}}=15 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, plateau court : $g_{\text{AMPAmax}}= 17,8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$).

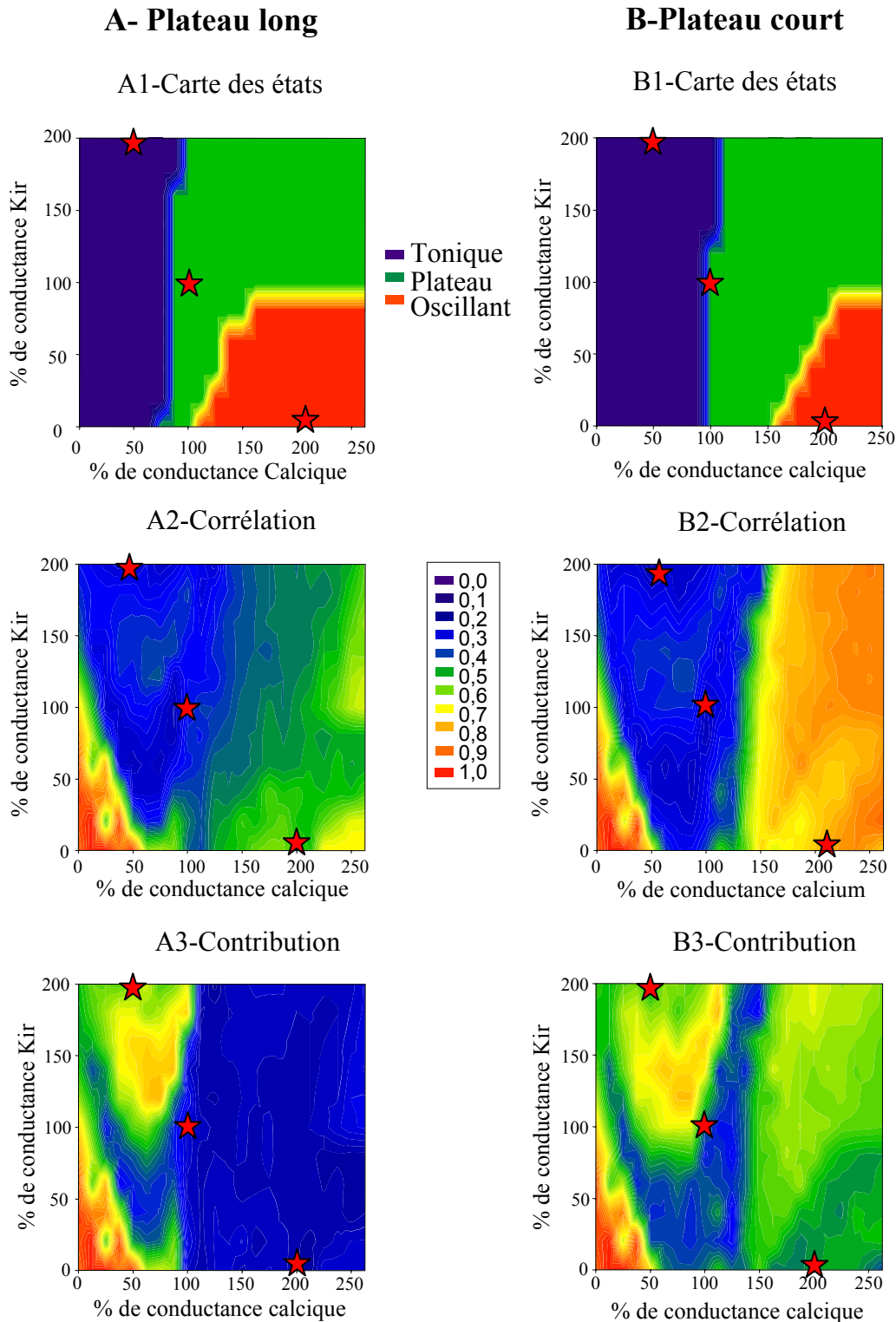


Figure 32: Effet de la balance Calcium/Kir sur le transfert de l'information périphérique (26 Hz):

Pour chaque couple de conductance maximale calcium/kir, nous avons appliqué une stimulation afférente de 26 Hz, d'une durée de 3s ($i_{inj}=20,5$ pA, g_{max} AMPA=15 pS/cm²). Pour les deux types de modèles (A, cinétique longue; B, cinétique courte), nous avons reporté les valeurs maximales des indices de corrélation croisée (A2 et B2) et de contribution (A3 et B3), en fonction des valeurs de conductances maximales Kir et calcium. Les indices, compris entre 0 et 1 sont indiqués selon une échelle de couleur. Les cartes ainsi obtenues peuvent être comparées aux cartes (voir figures 22 et 23) qui déterminent l'état des modèles de neurones relais: tonique, plateau et oscillant (A1 et B1). Les étoiles représentent les paramètres de chacun des états, caractérisés dans les figures 26 à 32.

Si nous comparons nos deux modèles lorsqu'ils présentent un mode de décharge tonique, il apparaît clairement deux zones de corrélation différentes. Ces deux zones représentent l'impact de l'hétérogénéité au sein d'un même groupe de propriétés, comme nous l'avons explicité dans le chapitre II. La zone de forte corrélation et de forte contribution correspond à la zone où le modèle présente une conductance calcique faible et une réponse tonique quasi linéaire avec l'intensité de la stimulation. A contrario, la zone de faible corrélation et de contribution élevée semble correspondre aux propriétés décrites expérimentalement, présentant une légère adaptation de la fréquence de décharge. Cet effet apparaît être commun à nos deux modèles. On retrouve donc les résultats précédents (marqués par des étoiles qui représentent les cas particuliers explorés précédemment).

Dans le cas où le modèle présente des propriétés régénératives, la transmission des informations est quantitativement plus importante que dans l'état tonique (augmentation de la corrélation) et qualitativement plus faible (effondrement de la contribution). Cependant, une différence apparaît entre nos deux modèles. En effet, le modèle de neurone à plateau court présente une contribution très élevée en comparaison avec le modèle de plateau long.

L'augmentation de la fréquence de stimulation de nos deux modèles ne modifie pas de façon radicale les profils de corrélation et de contribution. Cependant, il apparaît nettement une zone de très fortes corrélations et contributions pour le modèle de plateau court, au niveau de la zone d'expression de la propriété de plateau (à comparer avec la figure 32 B). En plus de l'apparition de cette nouvelle zone, une diminution apparente des zones de contribution forte pour la situation tonique est à noter pour nos deux modèles.

On peut remarquer qu'il existe une meilleure relation entre cartes d'états et coefficients de corrélation et de contribution pour le modèle ayant les cinétiques les plus rapides. Il apparaît également qu'avec l'augmentation de la conductance calcique, les paramètres de transmission s'améliorent et qu'il existe une zone de transfert optimale pour de faibles valeurs de

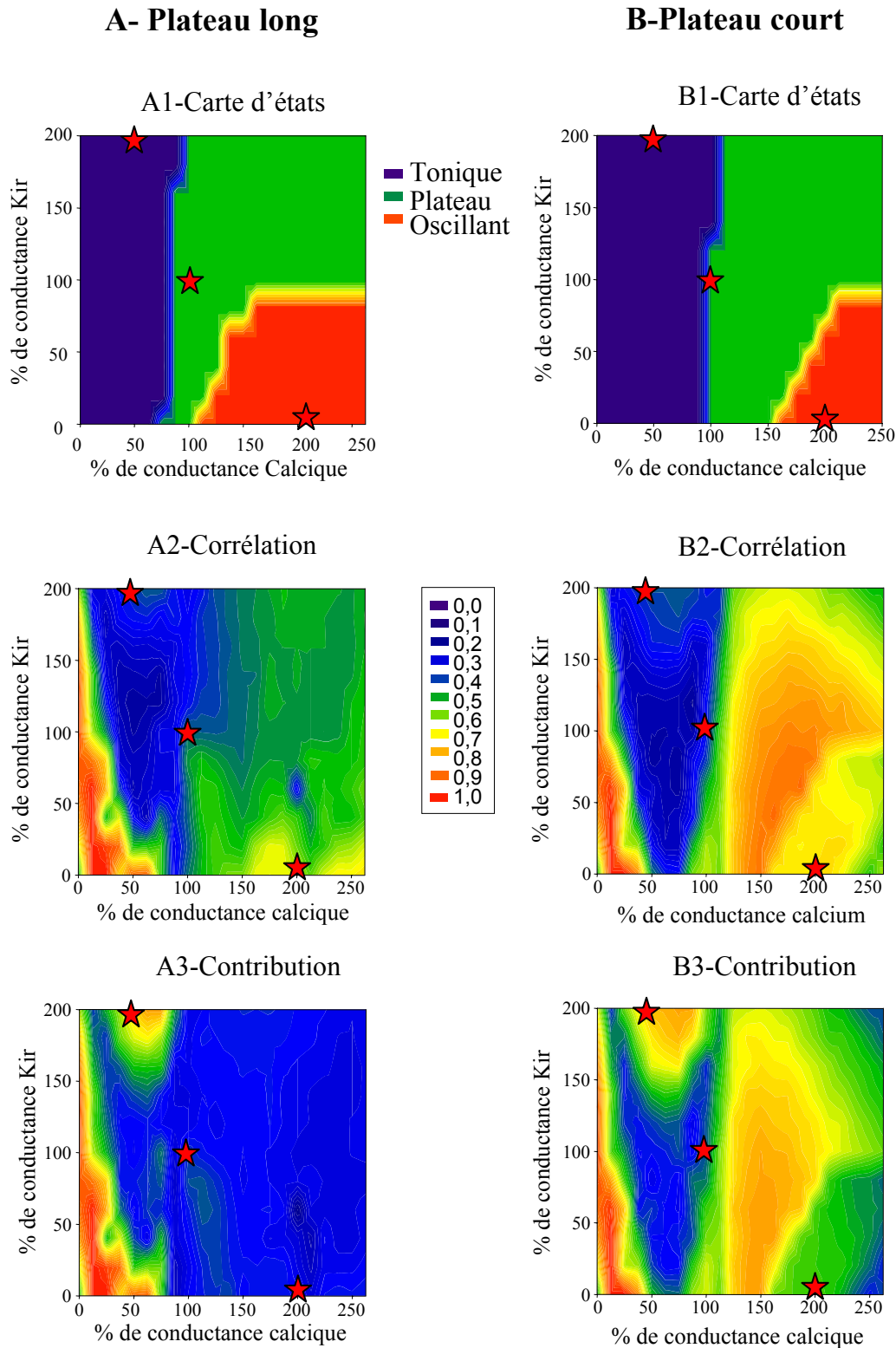


Figure 33: Effet de la balance Calcium/Kir sur le transfert de l'information périphérique (36 Hz):

Pour chaque couple de conductance maximale calcium/kir, nous avons appliqué une stimulation afférente de 36 Hz, d'une durée de 3s ($i_{inj}=21$ pA, g_{max} AMPA=15 pS/cm²). Pour les deux types de modèles (A, cinétique longue; B, cinétique courte), nous avons reporté les valeurs maximales des indices de corrélation croisée (A2 et B2) et de contribution (A3 et B3), en fonction des valeurs de conductances maximales Kir et calcium. Les indices, compris entre 0 et 1 sont indiqués selon une échelle de couleur. Les cartes ainsi obtenues peuvent être comparées aux cartes (voir figures 22 et 23) qui déterminent l'état des modèles de neurones relais: tonique, plateau et oscillant (A1 et B1). Les étoiles représentent les paramètres de chacun des états, caractérisés dans les figures 26 à 32.

conductance calcique et de fortes valeurs de conductance Kir (quadrant supérieur gauche). Cette région correspond à une excitabilité suffisante pour assurer une réponse proche de 100% tout en garantissant l'absence de potentiels d'action surnuméraires. Ici encore, un équilibre entre conductance dépolarisante et hyperpolarisante semble une des clefs d'une transmission fiable (telle que définie par une corrélation forte associée à une contribution forte).

5. Dépendance à la fréquence d'entrée

L'étude précédente montre clairement qu'il existe une relation entre la fréquence de décharge de l'afférence et le coefficient de transmission lié au type de propriété exprimé par les cellules relais (tonique, plateau et oscillant). Nous avons cherché à explorer de façon plus approfondie cette fréquence-dépendance. La figure 34 résume l'évolution des coefficients de corrélation et de contribution pour chacune des propriétés et pour une gamme de fréquences afférentes allant de 3 Hz à 45 Hz. Pour chacun des modèles (long et court), les graphiques tracent les coefficients de corrélation et de contribution en fonction des propriétés exprimées et des fréquences de l'afférence. Les deux derniers graphiques de la figure représentent le produit de la corrélation par la contribution afin de clarifier l'effet de ces deux paramètres. Ce produit tend vers la valeur de 1 pour une transmission optimale, c'est-à-dire qui associe fiabilité (corrélation égale à 1) et pertinence (contribution égale à 1). Il tend vers 0 dans les autres cas. L'examen de ces graphiques montre dans le cas du modèle à cinétiques longues, exprimant un état tonique, une élévation progressive de la transmission en fonction des fréquences avec une valeur optimale de transmission établie vers 35 Hz au-delà de laquelle, corrélation et contribution décroissent. Dans le cas de l'expression des propriétés de plateau, il existe une légère diminution de la transmission puis une élévation continue et forte à partir de 25 Hz (flèche). Dans le cas de propriétés oscillantes, la dépendance à la fréquence apparaît

A- Modèle cinétiques longues

B- Modèle cinétiques courtes

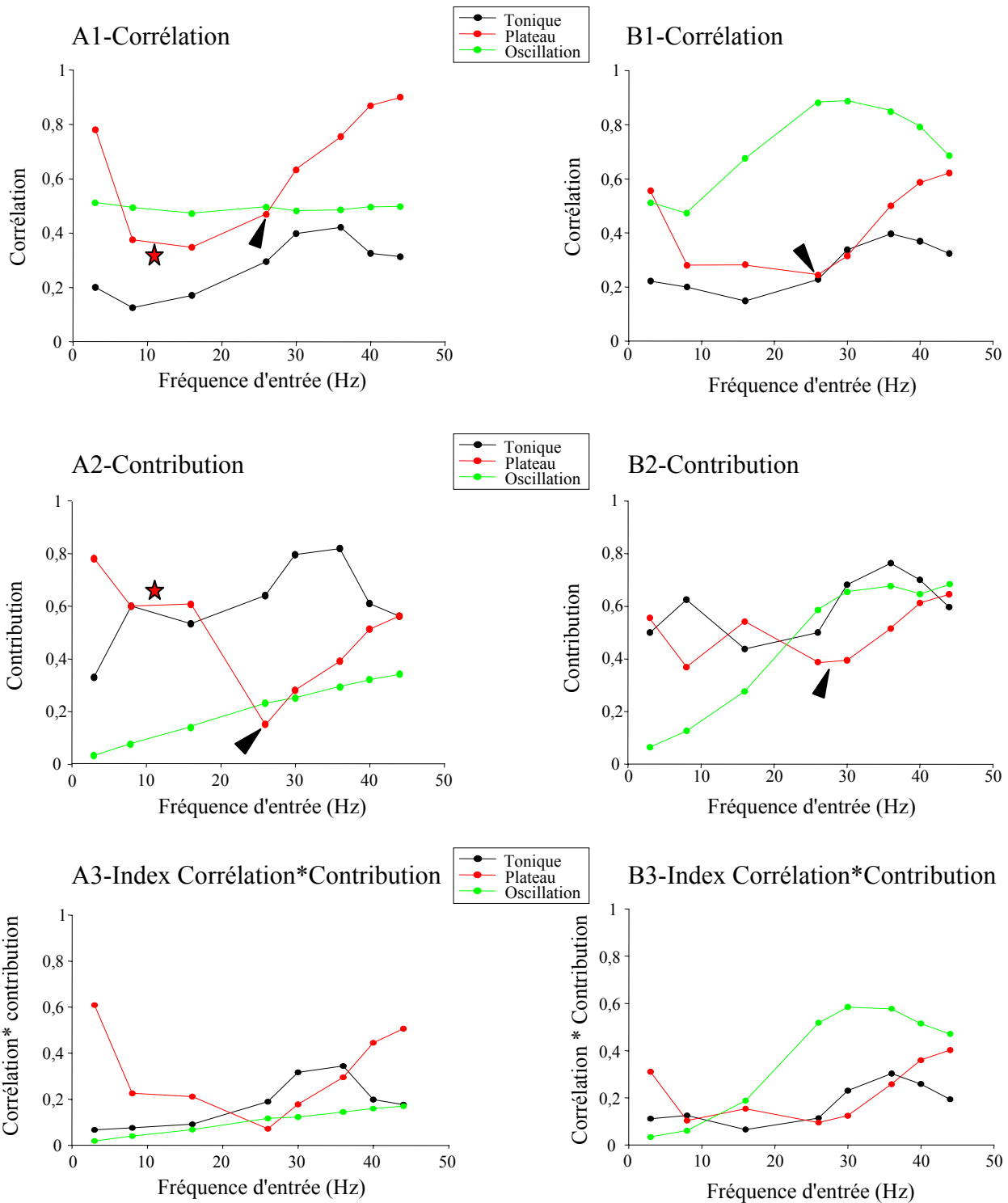


Figure 34: Comparaison de l'évolution de la transmission par les trois modes, en fonction de la fréquence d'entrée:

Nous avons visualisé pour les deux types de modèles (A, modèle à cinétique longue; B, modèle à cinétique courte), l'évolution des valeurs maximales de corrélation (A1 et B1) et de contribution (A2 et B2), pour une gamme de fréquence d'entrée de 5Hz à 45 Hz. Les flèches visualisent les valeurs obtenues dans les figures 28 et 29 pour les modèles de plateau. Pour raffiner cette quantification, nous avons visualisé l'évolution du produit de ces deux index (A3 et B3), qui représente la qualité de la transmission du message afférent.

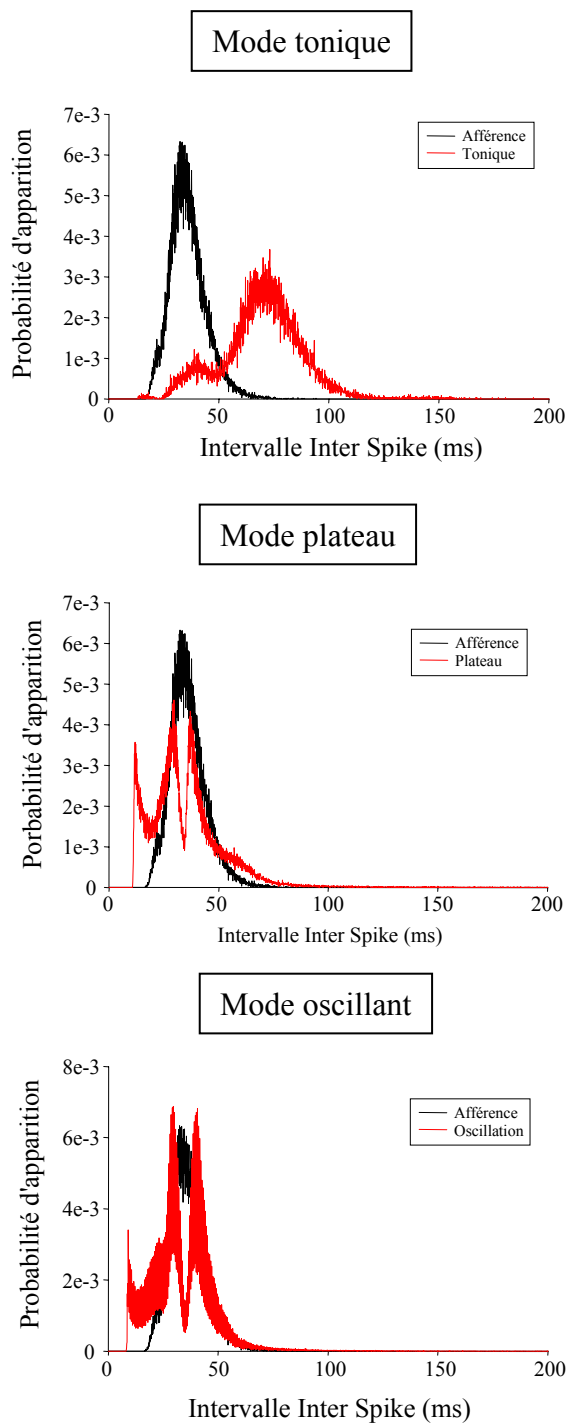
extrêmement faible. Les premiers points des graphiques, calculés à partir d'une fréquence de décharge égale à 3 Hz, nous apparaissent difficiles à interpréter car le nombre de potentiels d'action qui entrent dans le calcul des fonctions de corrélation est faible (en moyenne 12 potentiels d'action) et les coefficients peu fiables dans ces conditions.

Des résultats très similaires sont retrouvés pour le modèle aux cinétiques plus courtes en dehors du profil de corrélation très différent pour l'état oscillant mais qui provient davantage du phénomène d'« entraînement » décrit plus haut (voir les figures 30 et 31 C, où chaque train d'afférence déclenche une bouffée d'oscillations).

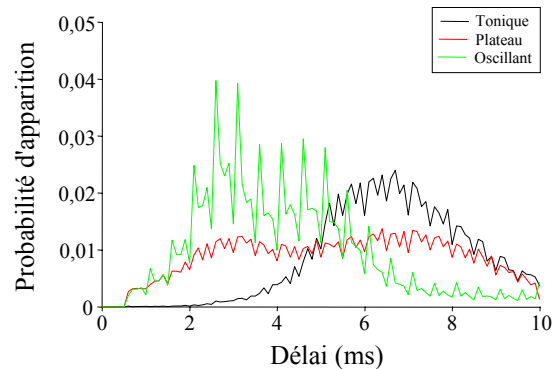
6. Fonctions de filtrages des propriétés régénératives

Il est possible d'apprécier la structure statistique du signal sensoriel en examinant les histogrammes de distribution des intervalles inter-potentiels d'action (Inter Spike Interval). L'examen de cette distribution pour un train de potentiels d'action venant de notre modèle de fibre nociceptive avant et après passage au travers de la moelle donne une image assez fidèle des transformations opérées par ce système (figure 35). Un résultat remarquable de cette analyse montre que lorsque les neurones relais expriment des propriétés toniques (figure 35, A : mode tonique), la distribution se décale vers des intervalles plus grands soit globalement des fréquences plus faibles, mais que la distribution quasi Poissonienne du train afférent n'est pas fondamentalement changée. La fonction de filtrage transforme le train afférent (de fréquence moyenne de 36 Hz) en une harmonique de fréquence double (70 Hz) qui correspond à une transmission en moyenne d'un potentiel d'action sur deux. Par contre, et c'est là un résultat surprenant, l'examen des distributions après transfert dans le cas où les neurones relais expriment des propriétés de plateau et d'oscillation (figure 35, A: mode plateau et mode oscillant), montre un filtrage d'une bande très étroite de fréquence qui

A- Intervalle Inter potentiels d'action ou ISI



B- Délai de transmission



C- Variabilité du délai (Jitter)

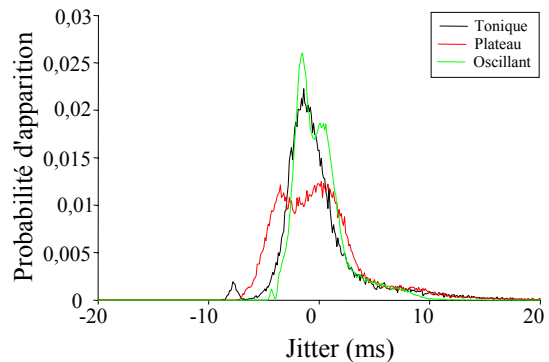


Figure 35: Transformation de la structure statistique afférente par le neurone relais à cinétique longue:

Le neurone relais à cinétique longue est activé par une décharge afférente de 36 Hz ($i_{inj}=21$ pA, $g_{max}AMPA=15$ pS/cm²). Nous avons mesuré les intervalles entre les potentiels d'action (ISI) des trains de potentiels d'action afférent et efférent (A), les délais de survenue du potentiel d'action efférent par rapport au potentiel d'action afférent qui l'a déclenché (B) et la variabilité de ces délais par rapport à la valeur de délai moyenne (C). Ces mesures ont été faites pour les trois types de propriétés endogènes: tonique, plateau et oscillant (les valeurs de la balance calcium/Kir correspondent aux étoiles dans les figures 33 et 34).

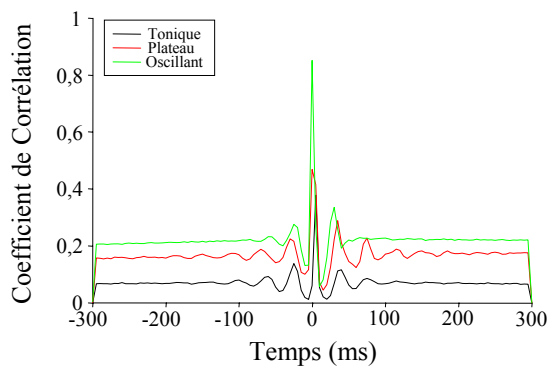
Pour avoir une estimation correcte des distributions statistiques, nous avons répété les simulations 500 fois et nous avons construit les histogrammes cumulés de chacun de ces paramètres.

correspond à la fréquence moyenne de l'afférence (36 Hz). Ce profil des intervalles est similaire pour les propriétés de plateau ou le mode d'oscillation spontané. Il existe de plus une tendance à l'amplification des fréquences les plus élevées. Ce filtrage sélectif de la bande de fréquence correspondant à l'afférence s'accompagne également d'un raccourcissement du délai de transmission moyen (figure 35, B) avec un profil de distribution des délais entre potentiels d'action afférent et efférent qui s'étale de façon homogène entre 2 et 10 ms. L'élargissement de la distribution des délais s'accompagne d'une augmentation de la variabilité par rapport à la valeur de délai moyen, ainsi qu'un décalage vers des valeurs plus négatives, représentant l'étalement de la distribution des délais pour des valeurs plus basses. Ce phénomène n'est visible que pour les neurones exprimant des propriétés de plateau. Dans le cas des oscillations, la distribution suit pratiquement celle du neurone tonique. Cet effet est semble principalement dû au décalage de la distribution des délais pour le mode oscillant, qui ne s'accompagne pas d'un étalement des valeurs comme pour le mode plateau. Il semblerait donc que les deux modes toniques et oscillant soit plus fiable dans la transmission temporelle du signal afférent, au contraire du mode qui transmet plus rapidement l'information mais de façon moins fiable. Cette conclusion est cependant à pondérer pour le mode oscillant qui représente une limite de notre modèle.

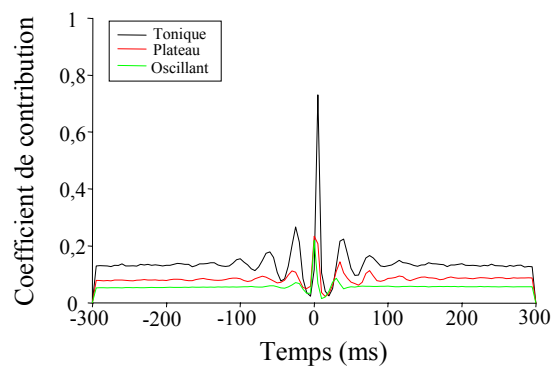
7. Synthèse et information mutuelle

Les graphiques de la figure 36 représentent la synthèse des résultats concernant les mesures de corrélation et contribution et appliquent la théorie de l'information à la transmission du signal afférent au travers du réseau de la corne dorsale. Sur la figure 36 A, la moyenne des fonctions de corrélation montre clairement l'augmentation du coefficient avec l'expression des propriétés régénératives. L'ordre de corrélation croissante est : état tonique, état plateau,

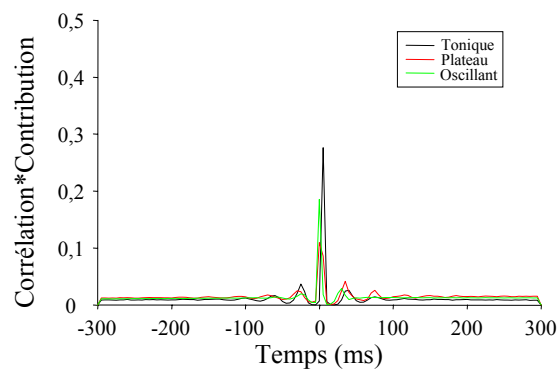
A- Corrélation



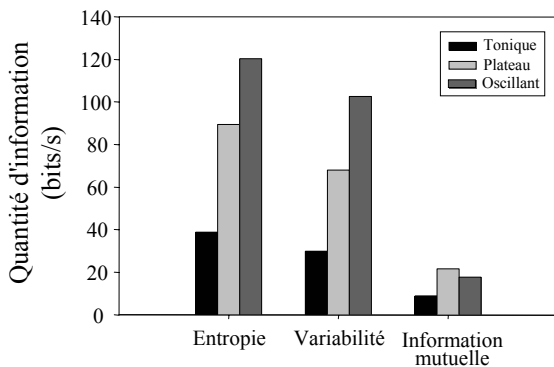
B- Contribution



C- Index corrélation*contribution



D- Information moyenne



E- Information par PA

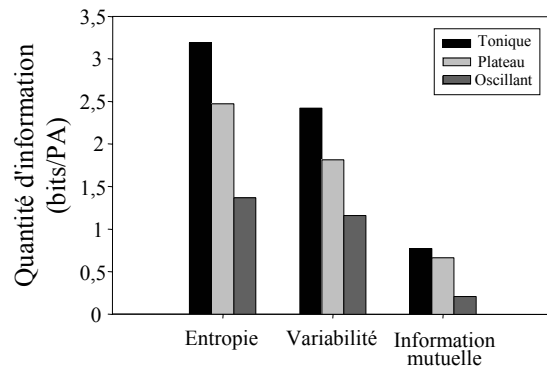


Figure 36: Quantification de la transmission d'un message afférent par le neurone relais à cinétique longue:

Le neurone relais à cinétique longue est activé par une décharge afférente de 36 Hz ($i_{inj}=21$ pA, g_{max} AMPA=15pS/cm²). Nous avons mesuré les profils de corrélation croisée (A), les profils de contribution (B) et la qualité du transfert, donnée par le produit des profils de corrélation et de contribution (C). A partir des statistiques des signaux d'entrée et de sortie, nous avons estimé l'entropie en bit/s (ou information totale) de la réponse du neurone relais, la variabilité de cette réponse par rapport à l'entrée (variabilité en bit/s) et l'information mutuelle bits/s qui correspond à la différence des deux premières valeurs (D). Ces valeurs ont été normalisées par la fréquence moyenne des réponses du modèle de neurone relais, donnant ainsi l'information par potentiel d'action ou en bits/PA (E).

Ces mesures ont été faites pour les trois types de propriétés endogènes: tonique, plateau et oscillant (les valeurs de la balance calcium/Kir correspondent aux étoiles dans les figures 33 et 34).

et état oscillant. En ce qui concerne les profils moyens de contribution, on a l'ordre inverse, la contribution étant maximale pour l'état tonique puis plus réduite pour l'état plateau et enfin minimale pour l'état oscillant. D'un point de vue fonctionnel, on peut dire que la fiabilité de la transmission (définie comme étant la capacité qu'une information soit transmise) dépend étroitement de l'excitabilité des neurones relais. Plus ceux-ci expriment des propriétés régénérative, plus cette fiabilité est grande. En revanche, la significativité ou la relevance (définie comme étant la capacité pour une décharge de représenter le seul signal afférent) décroît avec l'excitabilité cellulaire. Le calcul de l'index corrélation multiplié par la contribution, qui donne une valeur proportionnelle à ces deux index, est illustré figure 36 C. L'état tonique est l'état permettant globalement une meilleure transmission du signal sensoriel, tandis que l'état plateau et l'oscillation dégradent l'information périphérique. Cette dégradation est clairement plus prononcée dans le cas de l'oscillation.

Pour compléter cette étude, nous avons calculé, selon les méthodes décrites en introduction de ce chapitre, l'entropie de la réponse du neurone relais, la variabilité de cette réponse et enfin l'information mutuelle existante entre signal sensoriel venant des fibres et signal transmis par les cellules relais. Pour rappel, l'entropie rapporte le nombre de bits nécessaire pour représenter ou coder la réponse. Sa valeur dépend du nombre de potentiels d'action total de la réponse (et donc de la fréquence de décharge). L'information mutuelle représente la quantité d'information commune entre le train afférent et le train efférent. C'est cette dernière valeur qui possède, à nos yeux, la valeur fonctionnelle la plus importante. Les résultats ont été exprimés soit en quantité d'information moyenne sur l'ensemble du train et normalisés par rapport au temps (donc en bits/sec), soit en quantité d'information apportée par chaque potentiel d'action individuel, c'est-à-dire normalisés par rapport au nombre total de potentiels d'action. Cette dernière normalisation rend la mesure indépendante de la fréquence de décharge.

Dans le cas de l'information mutuelle moyenne, et donc si l'on considère que la fréquence de décharge est un élément important du signal sensoriel transmis, c'est bien l'état « plateau » qui possède la capacité optimale de transmission du signal sensoriel. Dans le cas de l'information mutuelle par potentiel d'action, c'est l'état « tonique » qui est la modalité la plus efficace, puis l'état « plateau » et enfin l'oscillation.

Après avoir exploré le comportement de ce réseau simple, nous nous sommes intéressés à l'impact du contrôle inhibiteur sur les phénomènes décrits précédemment. Dans le but de réduire le nombre de paramètres à contrôler et à explorer, nous nous sommes restreints à l'étude des trois types de propriété dans le cas du modèle de plateau long. Notre choix s'est arrêté sur ce modèle principalement à cause de sa capacité à dégrader le signal lors d'une stimulation afférente. En effet, nous pensons que ce sont ces propriétés de transformation qui sont impliquées dans la genèse du message douloureux.

III. Des propriétés de réseau au transfert de l'information : exploration fonctionnelle de l'impact de l'inhibition sur le transfert de l'information dans le réseau en feedforward

De nombreux travaux expérimentaux placent l'inhibition au centre du contrôle des flux d'informations sensorielle et nociceptive au sein du réseau de la corne dorsale de la moelle épinière (Melzack et Wall, 1965) et plus particulièrement le niveau d'inhibition dans ce réseau semble être essentiel pour le contrôle des phénomènes de sensibilisation (Traub, 1997). Cette inhibition agit comme contrepoids de l'excitation provoquée par les fibres périphériques. Deux influences contraires vont s'exercer au sein du réseau, et particulièrement sur la réponse du neurone relais, l'une est véhiculée par les projections directes des fibres

afférentes sur les neurones relais (synapse AMPA), tandis que l'autre transite par une voie indirecte passant par un interneurone inhibiteur (synapse GABA).

1. Rôle de la balance excitation/inhibition sur la transmission du signal sensoriel

Nous nous sommes donc intéressés dans un premier temps à l'exploration de l'effet de la balance entre l'excitation fournie par notre modèle d'afférence via la synapse AMPA et l'inhibition provenant de l'interneurone GABAergique. Nous avons donc exploré systématiquement l'impact de couple de valeurs de poids synaptique AMPA versus GABA pour les trois types de propriétés exprimées par les neurones relais (et dont les états correspondent à celles représentées par les étoiles sur les cartes d'état, de corrélation et de contribution des figures 32 et 33). Pour chaque couple point AMPA/GABA, nous avons mesuré les profils de corrélation et de contribution et nous avons reporté la valeur du coefficient maximal sur les cartes de la figure 37.

Un effet immédiat du contrôle inhibiteur sur le transfert de l'information afférente est la réduction de la corrélation. En effet, si nous comparons les cartes de corrélation, nous pouvons observer que l'augmentation de l'excitation induit dans tous les cas une augmentation du coefficient de corrélation. L'amplitude de cette augmentation dépend de l'excitabilité de chaque type de décharge : le mode tonique (figure 37 A) présente une augmentation de la corrélation quasi linéaire jusqu'à des valeurs de corrélation maximale puis marque une légère déflexion qui reflète l'activation de processus adaptatifs décrits pour ce type de paramètres (figure 22 A), les modes plateau et oscillant (respectivement figure 37 B et C) montrent tout deux une augmentation très rapide vers la corrélation maximale.

Ces variations de corrélation sont en revanche réduites par l'augmentation croissante de l'inhibition, dont l'effet est particulièrement marqué pour le mode oscillant (figure 37, C).

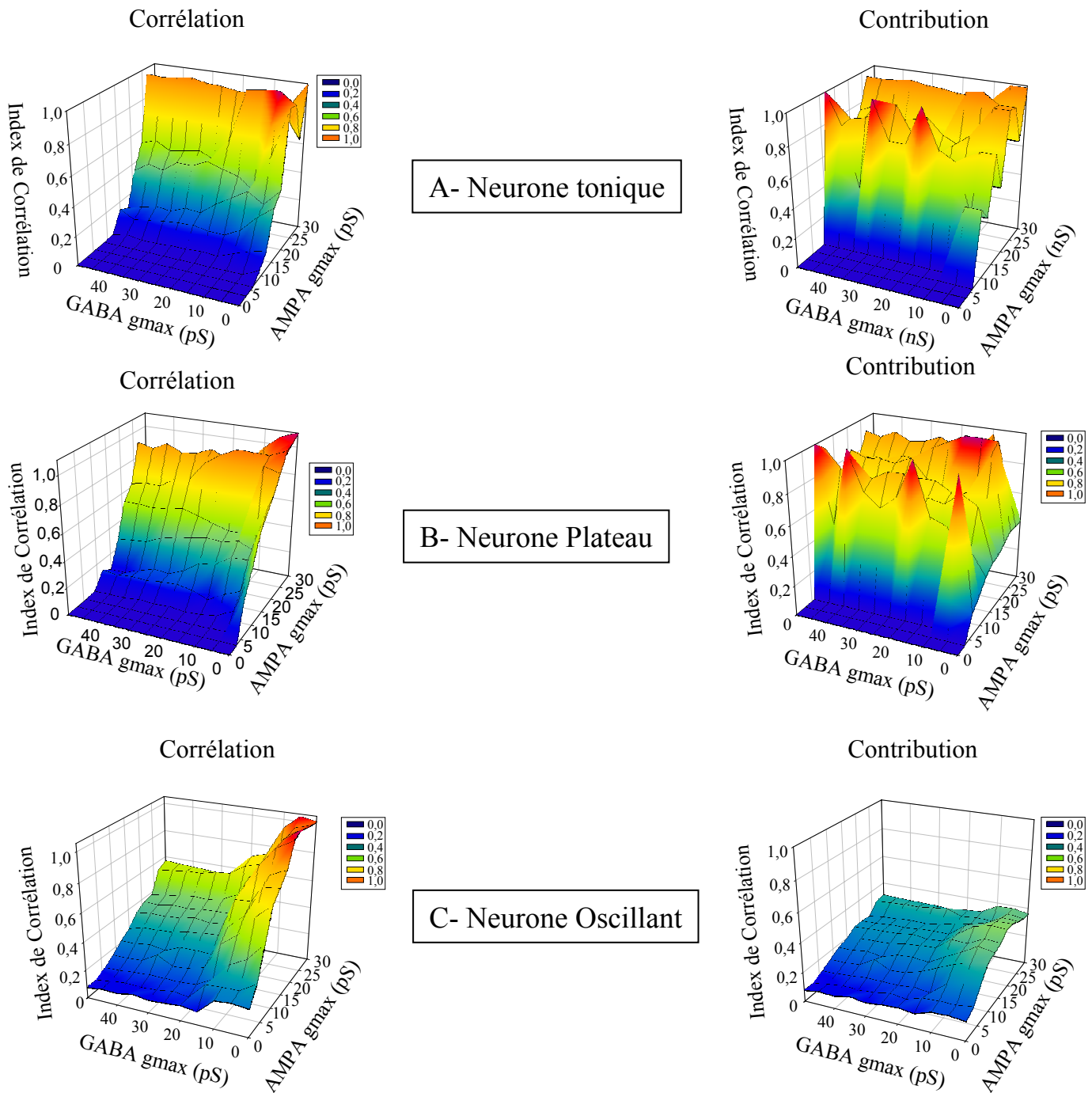


Figure 37: Effet de la balance excitation/inhibition (ou AMPA/GABA) sur le transfert de l'information périphérique (36 Hz):

Nous avons exploré l'effet de l'inhibition sur le transfert de l'information périphérique, en fonction des 3 états du modèle de neurone relais: tonique (A), plateau (B), oscillant (C) (les paramètres de balance Kir/calcium correspondent aux étoiles des figures 33 et 34). Pour cela, nous avons appliqué au neurone relais, une stimulation afférente de 36 Hz, d'une durée de 3s ($i_{inj}=21$ pA, g_{max} AMPA=15 pS/cm²). Cette décharge afférente active un interneurone inhibiteur décrit au chapitre II (g_{max} AMPA=2,5 pS/cm²) qui agit sur le neurone relais via une synapse inhibitrice GABAergique.

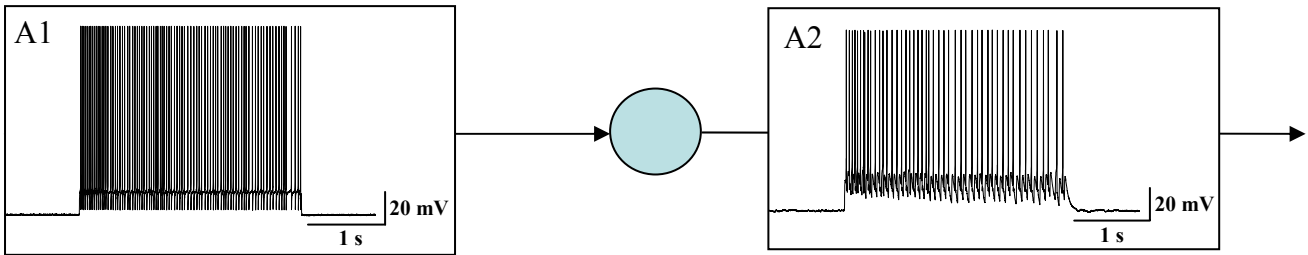
Nous avons exploré systématiquement la réponse du modèle pour une gamme de conductances AMPA allant de 0 à 30 pS/cm² et de conductance maximale GABA allant de 0 à 40 pS/cm². Pour chaque couple de valeur AMPA/GABA, nous avons reporté les valeurs maximales des indices de corrélation croisée (A1, B1 et C1) et de contribution (A2, B2 et C2), en fonction des valeurs de conductances maximales AMPA et GABA. Les indices, compris entre 0 et 1 sont indiqués selon une échelle de couleur.

La contribution présente quant à elle, des variations plus complexes. En effet, s'il apparaît que l'ajout d'inhibition provoque une diminution claire de la contribution pour le mode oscillant, elle apparaît augmentée dans le cas du plateau. En effet, la contribution est faible lorsque l'excitation est seule. L'addition de l'inhibition améliore nettement la contribution même pour des valeurs basses. Enfin la variation de la contribution pour le mode tonique est variable en fonction de l'excitation et tend par palier vers la valeur maximale avec l'augmentation de l'excitation. En résumé l'inhibition contrôle les flux d'information quelle que soit la propriété exprimée par le neurone relais en diminuant la corrélation, mais cette réduction n'est pas majeure (sauf pour le mode oscillant). Cet effet, commun aux trois modes de décharge, est probablement lié à la diminution de la fréquence de décharge moyenne des neurones, par l'ajout d'une conductance synaptique hyperpolarisante. Pour vérifier cela, nous avons mesuré l'impact de l'inhibition pour une valeur de couple de chaque mode et observé en détail l'activité avec et sans inhibition. Les résultats sont présentés sur les figures 38 pour le mode tonique, figure 40 pour le mode plateau, et figure 42 pour le mode oscillant.

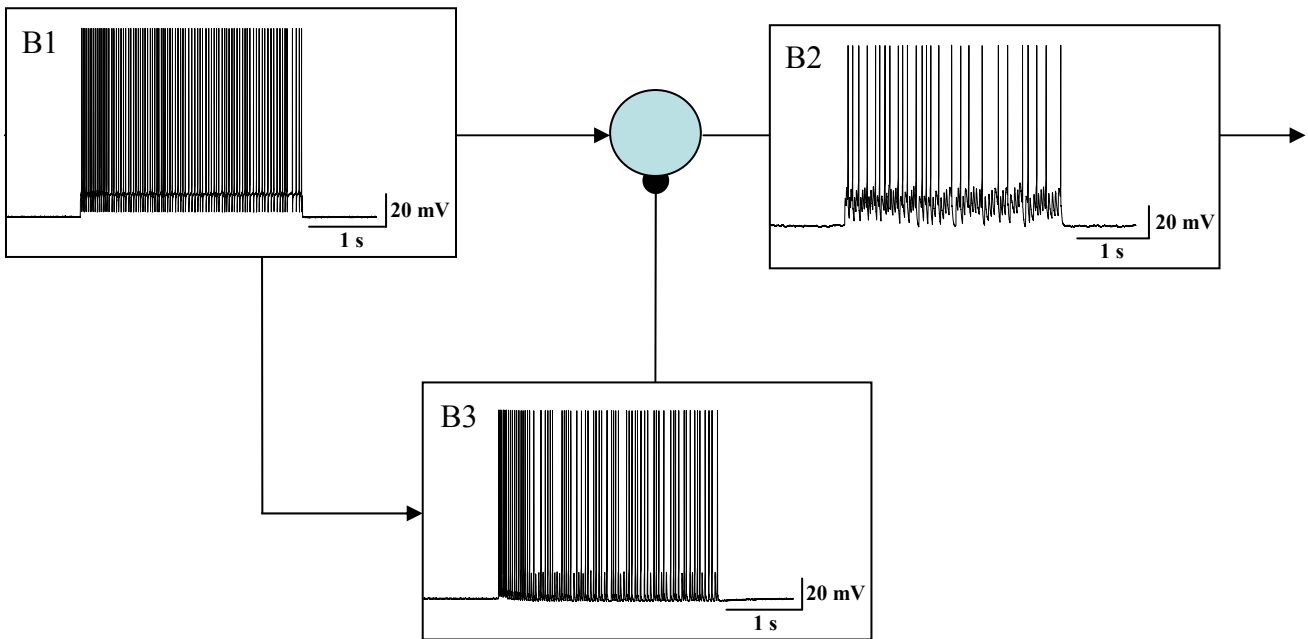
2. Impact de l'inhibition et des propriétés intrinsèques sur la transmission du signal sensoriel

Dans le cas du mode tonique, il apparaît clairement que l'inhibition induit une diminution de la réponse du neurone relais (figure 38, B2), en comparaison avec la situation sans inhibition (figure 38, A2). Cette diminution de la fréquence de décharge du modèle se traduit par une diminution claire de la corrélation (figure 38, C) tandis que la contribution se trouve augmentée (figure 38, D). La réduction du nombre de potentiels d'action augmente la probabilité qu'un potentiel d'action efférent soit dû à un potentiel d'action afférent. Lorsque nous comparons les distributions d'intervalle inter potentiels d'action entre le profil statistique

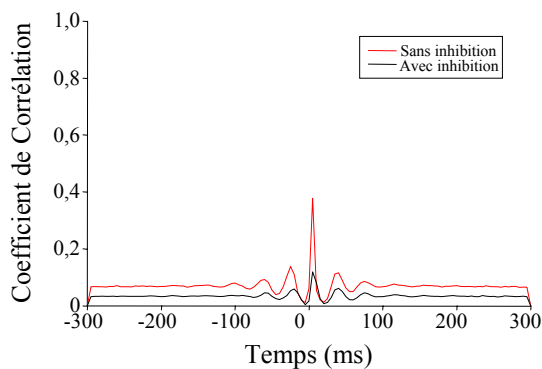
A- Mode tonique sans inhibition



B- Mode tonique avec inhibition



C- Corrélation



D- Contribution

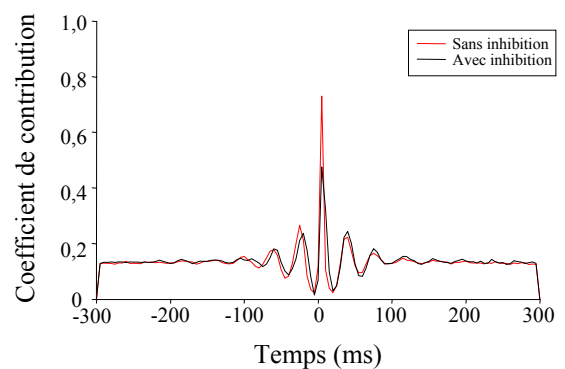
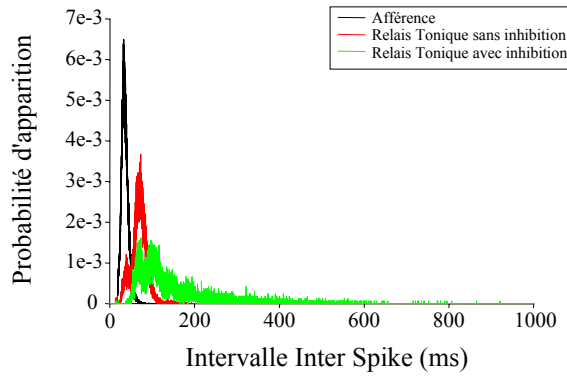


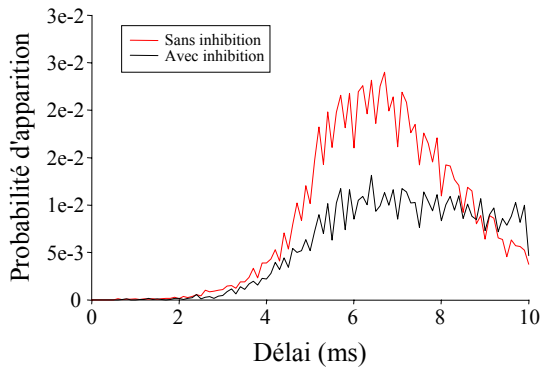
Figure 38: Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur le transfert de l'information dans le cas de propriétés tonique du neurone relais.

La décharge afférente (36 Hz, g_{\max} AMPA=15 pS/cm²; A1 et B1) active le neurone relais avec (B, g_{\max} AMPA=2,5 pS/cm²) ou sans (A, g_{\max} AMPA=0 pS/cm²) la participation de l'interneurone inhibiteur (B3, g_{\max} GABA=15 pS/cm²). La réponse du neurone relais est illustré en A2 et B2. La transformation du signal afférent est caractérisée par la mesure des profils de corrélation croisée (C) et de contribution (D) dans les deux conditions

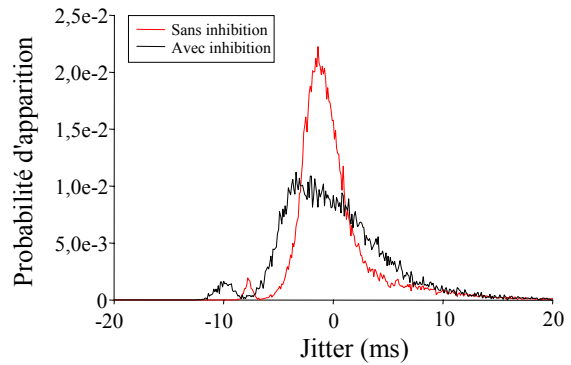
A- Intervalle Inter Spike



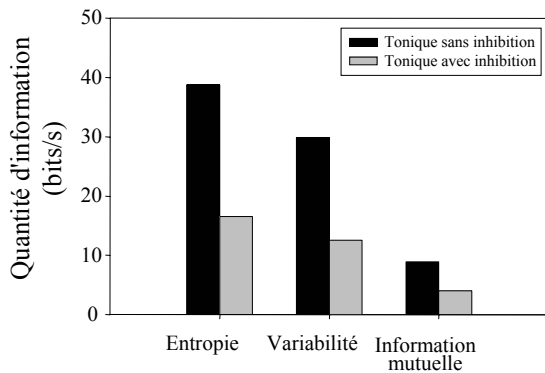
B- Délai



C- Variabilité des délais (Jitter)



D- Information moyenne



E- Information par P.A.

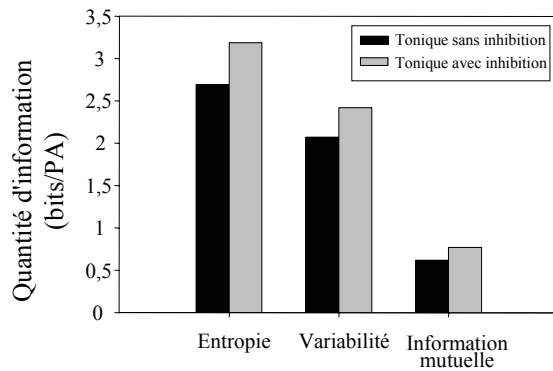


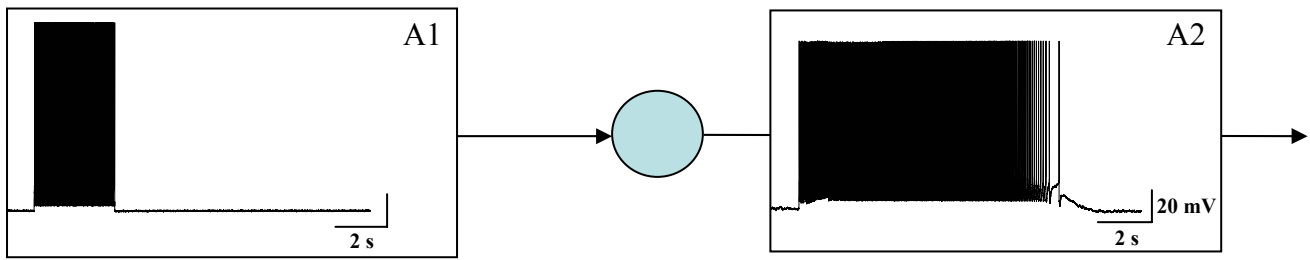
Figure 39: Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur la statistique des signaux afférent et efférent dans le cas d'un neurone tonique.

En conservant les paramètres explicités dans la figure précédente, nous avons répété la simulation 500 fois afin d'estimer les distributions statistiques des intervalles inter potentiel d'action (ISI) des signaux afférents et efférents dans la condition où l'interneurone n'est pas activé ($g_{\max} \text{AMPA} = 0 \text{ pS/cm}^2$) et où il participe à la réponse du neurone relais ($g_{\max} \text{GABA} = 15 \text{ pS/cm}^2$). De même, nous avons quantifié l'évolution du délai de survenue du potentiel d'action efférent par rapport au potentiel d'action afférent qui l'a déclenché (B) et la variabilité de ces délais par rapport à la valeur de délai moyenne (C). A partir des statistiques des signaux d'entrée et de sortie obtenues, nous avons estimé, pour les deux conditions (avec et sans inhibition) l'entropie en bit/s (ou information totale) de la réponse du neurone relais, la variabilité de cette réponse par rapport à l'entrée (variabilité en bit/s) et l'information mutuelle bits/s qui correspond à la différence des deux premières valeurs (D). Ces valeurs ont été normalisées par la fréquence moyenne des réponses du modèle de neurone relais, donnant ainsi l'information par potentiel d'action ou en bits/PA (E).

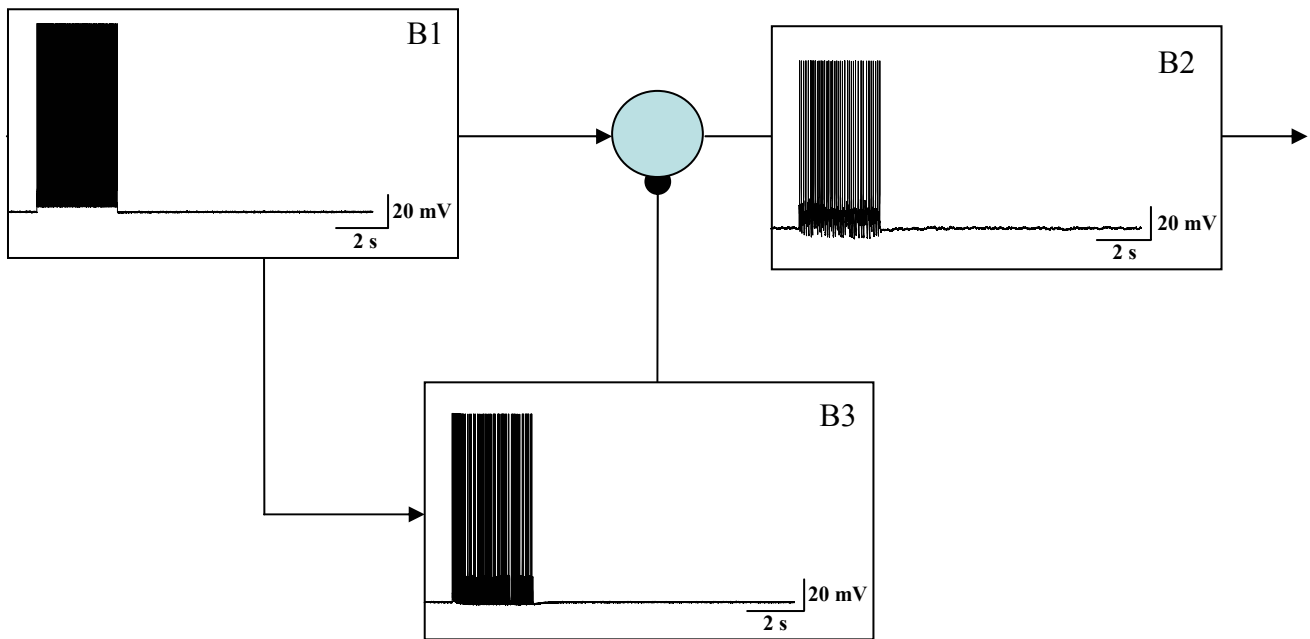
de l'entrée et celui de la réponse du neurone relais dans les deux conditions (avec ou sans) inhibition (figure 39 A), nous pouvons voir que l'effet de la propriété tonique est de réduire les intervalles courts, correspondant à des fréquences élevées. Cependant, une petite composante d'intervalles courts reste sans inhibition et se trouve totalement supprimée après ajout de la voie inhibitrice. L'inhibition intervient ainsi comme un filtre passe-haut qui élimine les fréquences élevées de la réponse afférente et qui étale la distribution vers des intervalles plus longs (fréquence basse). Si nous examinons les délais de la transition, il apparaît d'une part que l'inhibition ne rallonge que de peu le délai moyen entre le potentiel d'action afférent et le potentiel d'action efférent (figure 39 B), mais augmente significativement sa variabilité mesurée par le « jitter » de la réponse (figure 39 C). Ces effets ont été également quantifiés par la théorie de l'information (figure 39 D et E). Il apparaît ainsi que l'inhibition diminue l'entropie totale du signal en réduisant la fréquence de décharge et donc la quantité d'information véhiculée par le signal efférent chaque seconde. C'est l'inverse dans le cas de la mesure d'information par potentiel d'action (figure 39 E) où l'inhibition améliore l'information mutuelle par potentiel d'action.

Dans le cas du mode plateau, l'inhibition supprime non seulement la post-décharge mais aussi l'accélération de la décharge (figure 40, B2). De ce fait, elle réduit la fiabilité de la transmission en réduisant l'excitabilité du neurone (diminution de la corrélation, figure 40 C) mais augmente surtout de façon majeure la contribution (figure 40, D) en réduisant le nombre de potentiels d'action spontanés. Ces deux facteurs (élévation simultanée de la contribution et de la corrélation) conduisent globalement à une amélioration nette de la transmission du message afférent. Si nous examinons les histogrammes de distribution des intervalles inter potentiels d'action des réponses du neurone relais, il apparaît que l'inhibition supprime totalement l'effet de filtre sélectif décrit sans inhibition. Les distributions sont décalées vers des fréquences plus basses que les fréquences de l'entrée (figure 41, A). Parallèlement,

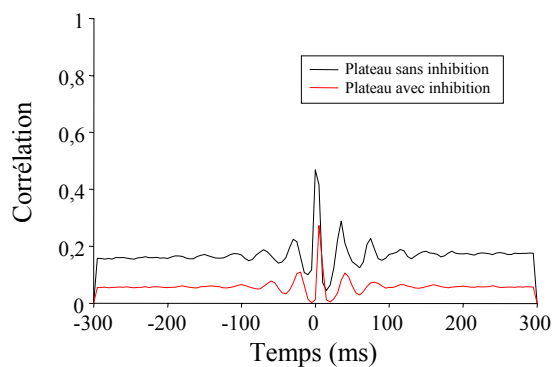
A- Mode plateau sans inhibition



B- Mode plateau avec inhibition



C- Corrélation



D- Contribution

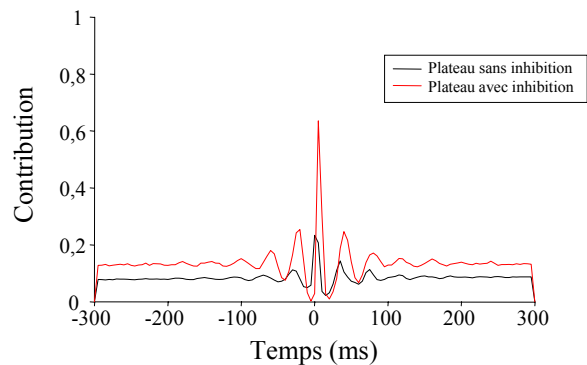
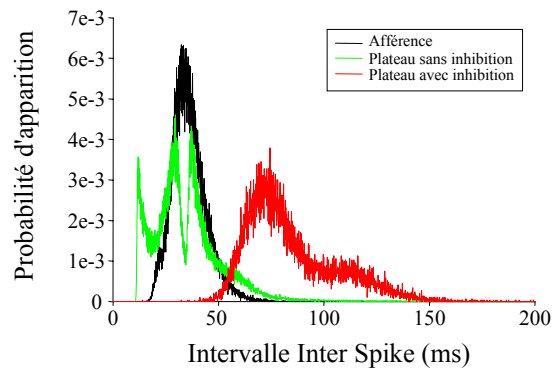


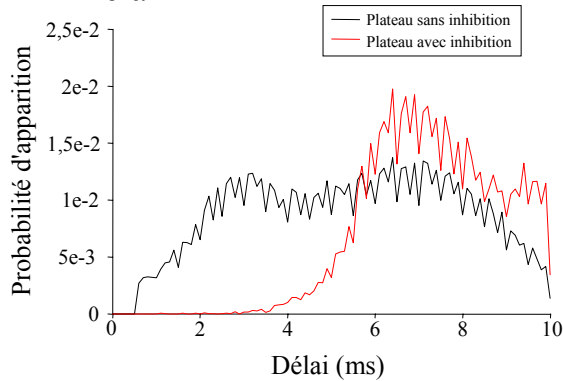
Figure 40: Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur le transfert de l'information dans le cas de propriétés plateau du neurone relais.

La décharge afférente (36 Hz, $g_{\max} \text{AMPA} = 15 \text{ pS/cm}^2$; A1 et B1) active le neurone relais avec (B, $g_{\max} \text{AMPA} = 2,5 \text{ pS/cm}^2$) ou sans (A, $g_{\max} \text{AMPA} = 0 \text{ pS/cm}^2$) la participation de l'interneurone inhibiteur (B3, $g_{\max} \text{GABA} = 15 \text{ pS/cm}^2$). La réponse du neurone relais est illustré en A2 et B2. La transformation du signal afférent est caractérisée par la mesure des profils de corrélation croisée (C) et de contribution (D) dans les deux conditions.

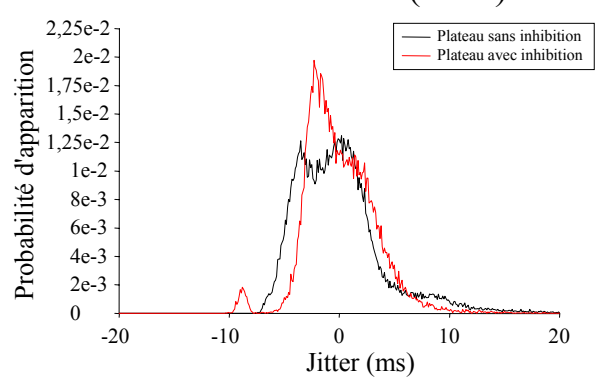
A- Intervalle Inter Spike



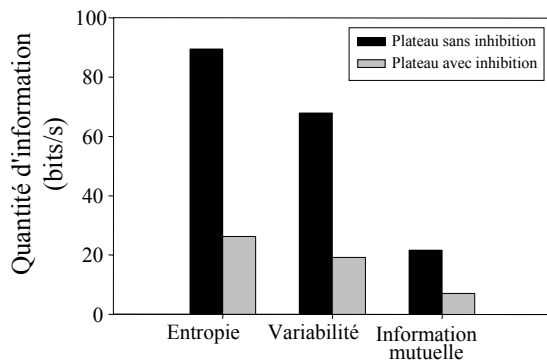
B- Délai



C- Variabilité des délais (Jitter)



D- Information moyenne



E- Information par P.A.

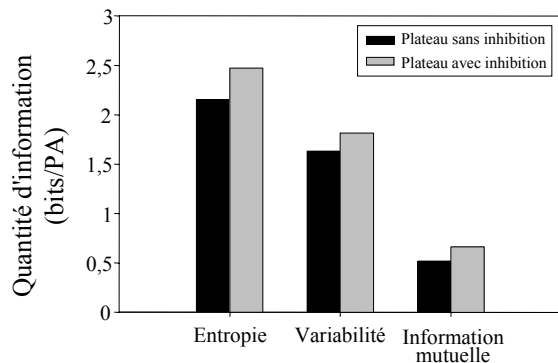


Figure 41: Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur la statistique des signaux afférent et efférent dans le cas d'un neurone à plateau.

En conservant les paramètres explicités dans la figure précédente, nous avons répété la simulation 500 fois afin d'estimer les distributions statistiques des intervalles inter potentiel d'action (ISI) des signaux afférents et efférents dans la condition où l'interneurone n'est pas activé ($g_{\max} \text{AMPA} = 0 \text{ pS/cm}^2$) et où il participe à la réponse du neurone relais ($g_{\max} \text{GABA} = 15 \text{ pS/cm}^2$). De même, nous avons quantifié l'évolution du délai de survenue du potentiel d'action efférent par rapport au potentiel d'action afférent qui l'a déclenché (B) et la variabilité de ces délais par rapport à la valeur de délai moyenne (C). A partir des statistiques des signaux d'entrée et de sortie obtenues, nous avons estimé, pour les deux conditions (avec et sans inhibition) l'entropie en bit/s (ou information totale) de la réponse du neurone relais, la variabilité de cette réponse par rapport à l'entrée (variabilité en bit/s) et l'information mutuelle bits/s qui correspond à la différence des deux premières valeurs (D). Ces valeurs ont été normalisées par la fréquence moyenne des réponses du modèle de neurone relais, donnant ainsi l'information par potentiel d'action ou en bits/PA (E).

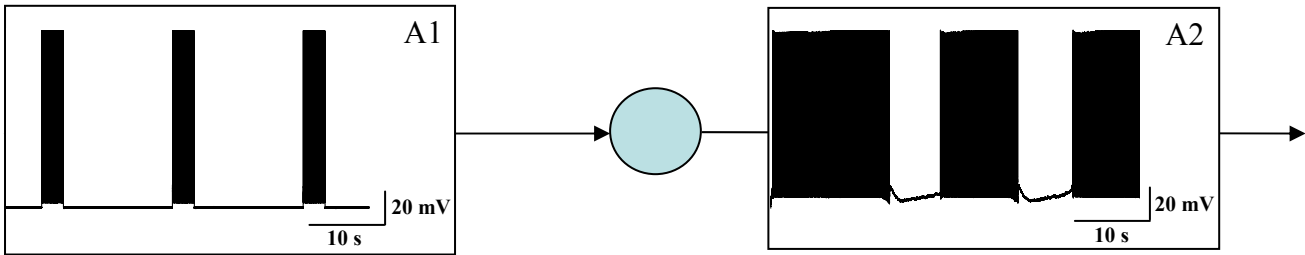
l'inhibition réduit le délai moyen (figure 41, B) et entraîne peu d'effets sur la variabilité des délais (« jitter », figure 41, C).

L'abolition de l'accélération et de la post-décharge induit une forte diminution de l'entropie du signal (par diminution du nombre global de potentiels d'action), ainsi que de l'information mutuelle (figure 41, D) si l'on considère l'information par seconde. Elle dégrade ainsi le codage en fréquence du signal d'entrée. Par contre, elle améliore la quantité d'information véhiculée par chaque potentiel d'action.

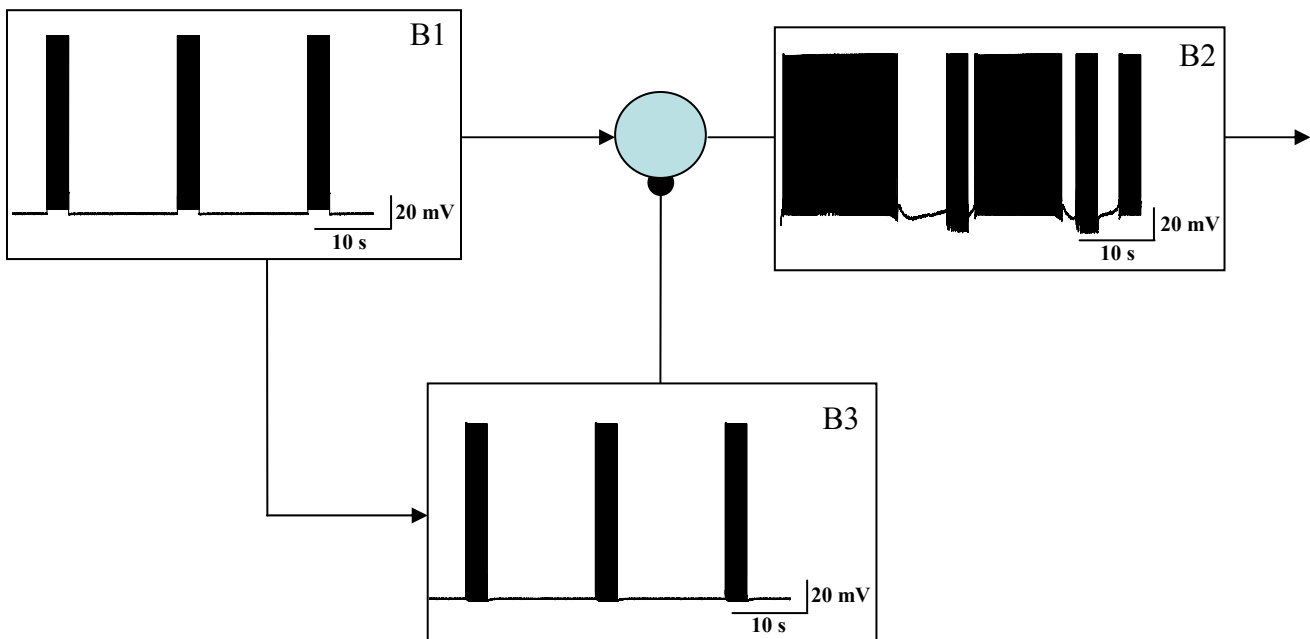
Enfin dans le cas du mode oscillant, il apparaît que l'inhibition ne modifie ni la corrélation ni la contribution (figure 42 C et D). Il semblerait qu'elle agisse sur la synchronisation entre la répétition de stimulation afférente et l'apparition de l'oscillation dans le modèle de neurone relais. En effet, si on compare les deux situations (figure 42, A2 et B2), les oscillations sont synchrones avec la stimulation afférente qui semble déterminer par son propre rythme celui de l'oscillation du neurone relais. L'ajout d'inhibition induit une hyperpolarisation qui induit un décalage entre les bouffées d'activité du relais et les stimulations afférentes, mais n'a aucun effet global sur le signal transmis.

De fait, l'existence d'une inhibition ne paraît pas intervenir dans l'opération de filtrage (histogramme de distribution inter potentiels d'action) effectuée par le mode oscillant (figure 43 A) sur le signal afférent. Il en est de même pour la qualité de la transmission. L'inhibition semble juste lisser les distributions sans en modifier l'allure générale ni les valeurs maximales (figure 43, B et C). Au vue de l'effet minime de l'inhibition sur la représentation et la transmission du signal, la quantité d'information transmise semble rester stationnaire tant au niveau du flux que sur l'information par potentiel d'action. L'inhibition jouerait donc un rôle dans la dynamique de l'excitabilité du mode oscillant mais très peu sur l'intégration du signal afférent.

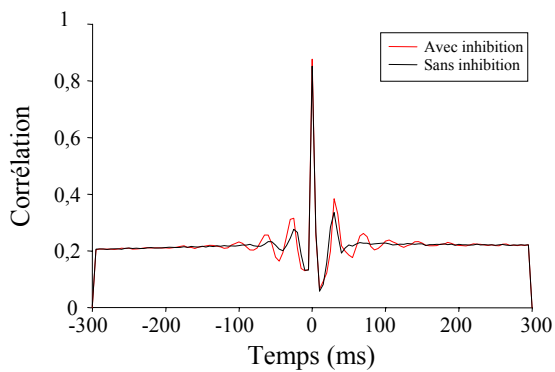
A- Mode oscillant sans inhibition



B- Mode oscillant avec inhibition



C- Corrélation



D- Contribution

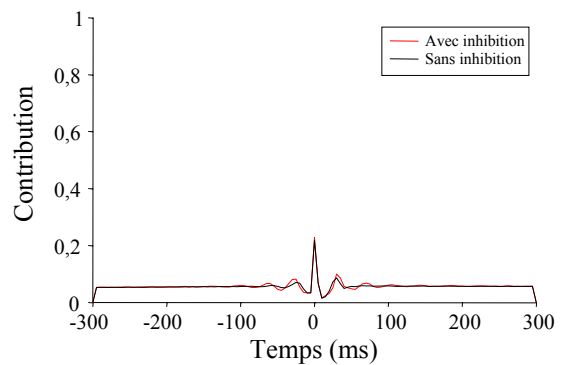
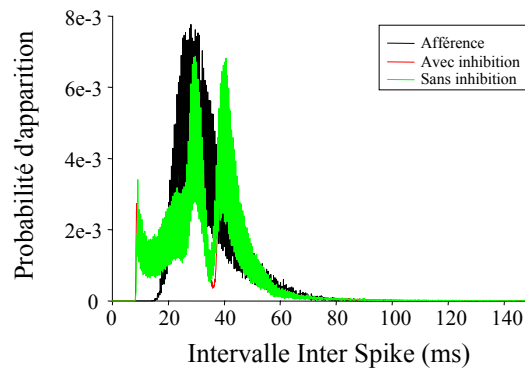


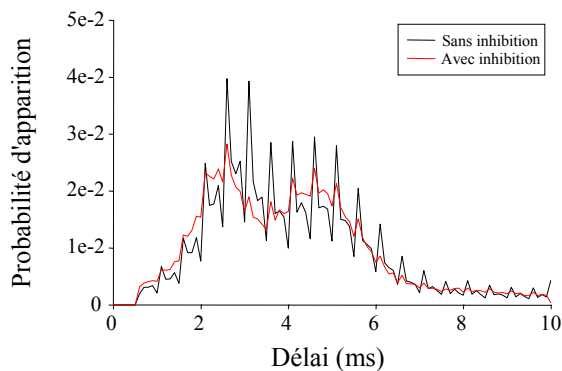
Figure 42: Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur le transfert de l'information dans le cas de propriétés oscillantes du neurone relais.

La décharge afférente (36 Hz, g_{\max} AMPA=15 pS/cm²; A1 et B1) active le neurone relais avec (B, g_{\max} AMPA=2,5 pS/cm²) ou sans (A, g_{\max} AMPA=0 pS/cm²) la participation de l'interneurone inhibiteur(B3, g_{\max} GABA=15 pS/cm²). La réponse du neurone relais est illustré en A2 et B2. La transformation du signal afférent est caractérisée par la mesure des profils de corrélation croisée (C) et de contribution (D) dans les deux conditions.

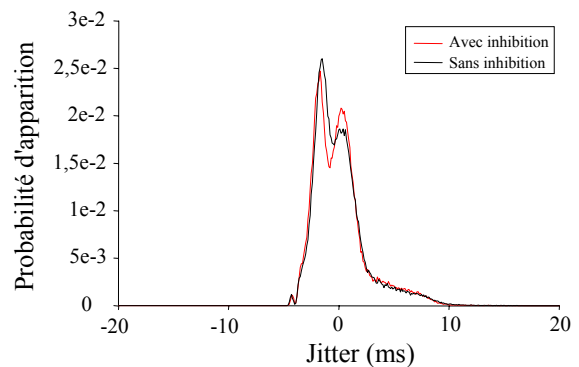
A- Intervalle Inter Spike



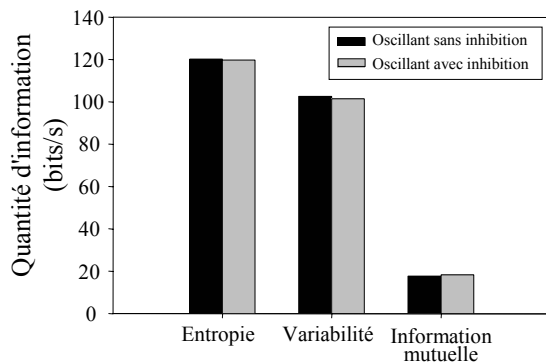
B- Délai



C- Jitter



D- Information moyenne



E- Information par P.A.

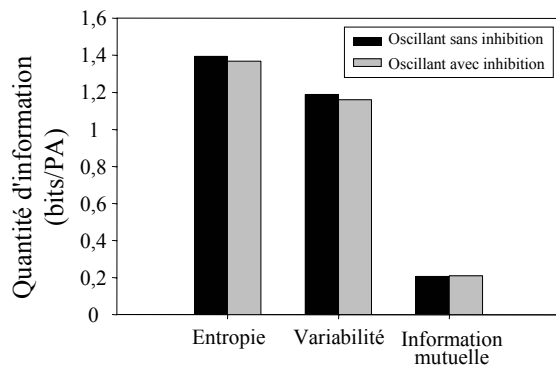


Figure 43: Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur la statistique des signaux afférent et efférent dans le cas d'un neurone oscillant.

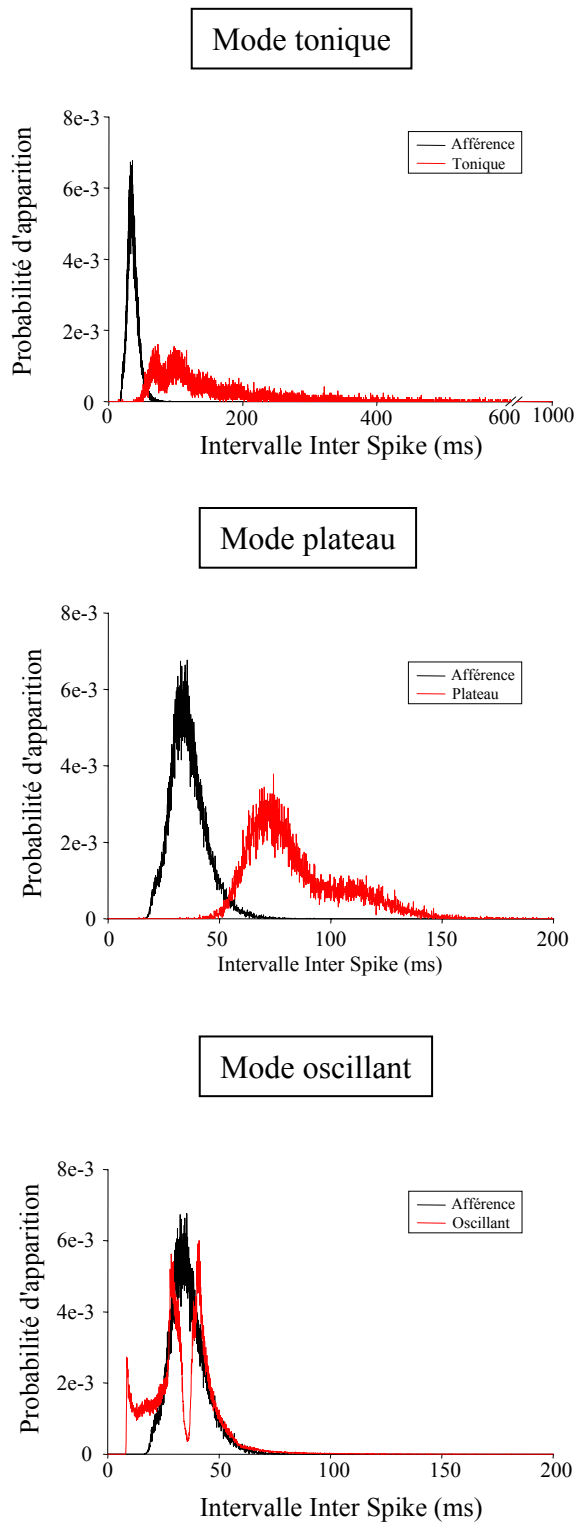
En conservant les paramètres explicités dans la figure précédente, nous avons répété la simulation 500 fois afin d'estimer les distributions statistiques des intervalles inter potentiel d'action (ISI) des signaux afférents et efférents dans la condition où l'interneurone n'est pas activé ($g_{\max} \text{AMPA} = 0 \text{ pS/cm}^2$) et où il participe à la réponse du neurone relais ($g_{\max} \text{GABA} = 15 \text{ pS/cm}^2$). De même, nous avons quantifié l'évolution du délai de survenue du potentiel d'action efférent par rapport au potentiel d'action afférent qui l'a déclenché (B) et la variabilité de ces délais par rapport à la valeur de délai moyenne (C). A partir des statistiques des signaux d'entrée et de sortie obtenues, nous avons estimé, pour les deux conditions (avec et sans inhibition) l'entropie en bit/s (ou information totale) de la réponse du neurone relais, la variabilité de cette réponse par rapport à l'entrée (variabilité en bit/s) et l'information mutuelle bits/s qui correspond à la différence des deux premières valeurs (D). Ces valeurs ont été normalisées par la fréquence moyenne des réponses du modèle de neurone relais, donnant ainsi l'information par potentiel d'action ou en bits/PA (E).

Les figures 44 et 45 résument les résultats obtenus avec la présence d'une voie inhibitrice et peuvent être comparés aux figures 35 et 36. Si le mode tonique ne voit pas changer significativement le traitement réalisé sur le signal sensoriel avec l'ajout d'une voie parallèle inhibitrice, l'effet est notable sur le profil de distribution dans le mode plateau. En effet, le filtrage sélectif observé sans la présence de l'inhibition disparaît du fait qu'en situation de traitement 'réaliste' d'une information sensorielle, il n'y a pas d'expression de plateau tel qu'on peut le décrire dans les préparations de neurones isolés. Les paramètres qui conduisent à l'expression d'un plateau après injection de courant continu sont sous le contrôle de l'inhibition locale qui restaure une transmission de type « tonique ». C'est également le cas pour les paramètres de délai de transmission et de variabilité (« jitter ») qui se corrigent sous l'effet de l'inhibition. Par contre, il en est différemment pour le cas des oscillations, car elles paraissent insensibles à l'influence inhibitrice dans les limites explorées. Ni le profil de distribution, ni les délais et « jitter » ne sont significativement changés.

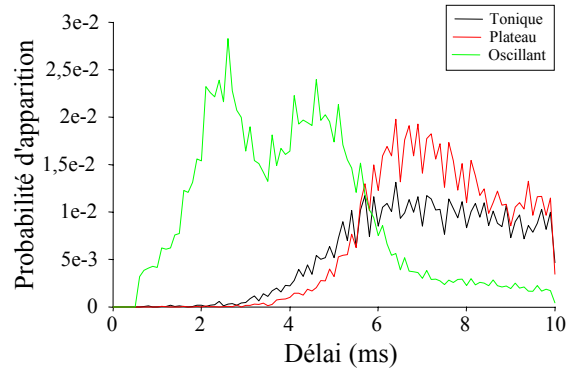
En ce qui concerne les profils de corrélation et contribution (figure 45, A et B), l'inhibition, en réduisant l'excitabilité des neurones, réduit les valeurs de corrélation (sauf pour l'inhibition qui là encore s'avère indépendante) mais augmente de façon importante les valeurs de contribution. Au niveau de la mesure du coefficient composite (corrélation multipliée par la contribution), cela se traduit par un changement à l'avantage des propriétés de plateau pour la transmission, par rapport au mode tonique.

Cette conclusion, apportée par l'étude des corrélations, n'est cependant pas corroborée par l'analyse de la transmission d'information (figures 45, D et E). En effet, l'inhibition semble clairement induire une réduction de l'entropie moyenne de la réponse ainsi que de la variabilité. Par contre, elle ne modifie pas la relation d'ordre entre le mode tonique et le mode plateau, au niveau de l'information mutuelle. Ce résultat nous amène à nous poser la question de l'importance des erreurs de mesures et nécessitent d'approfondir cette analyse, notamment

A- Intervalle Inter Spike



B- Délai



C- Jitter

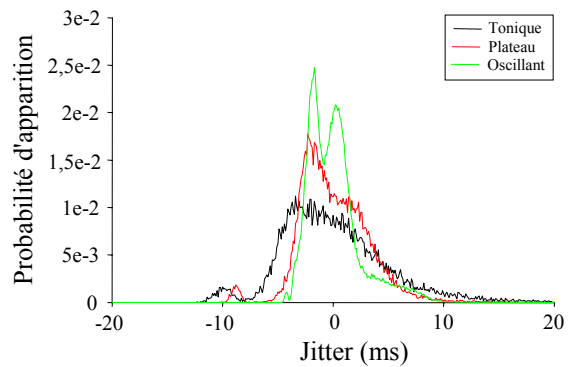


Figure 44: Effet de l'inhibition sur la réponse du neurone relais: Synthèse des modifications statistiques
Nous avons reporté les distributions des intervalles inter potentiel d'action (A), des délais (B) et de la variabilité du délai (jitter, C) pour les trois différents mode de réponse du neurone relais. Ces résultats sont extraits des figures 39, 41 et 43.

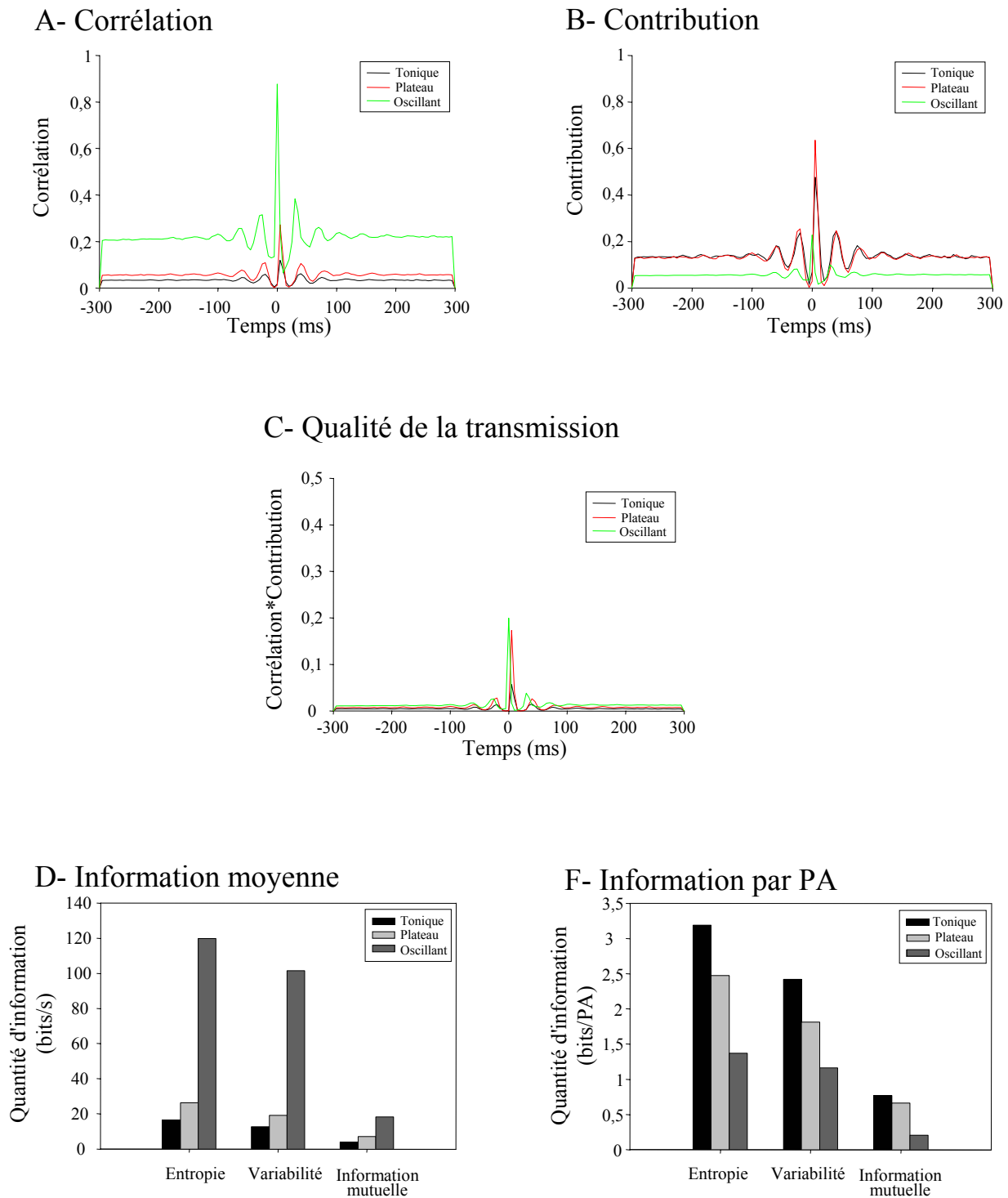


Figure 45: *Effet de l'inhibition sur le transfert de l'information afférente: synthèse des résultats:*

Nous avons reporté les profils de corrélation (A), de contribution (B) et la qualité de la transmission, représentée par le produit des deux profils précédents (C) pour les trois différents mode de réponse du neurone relais. De même, nous avons visualisé l'impact de l'inhibition sur le taux de transfert d'information en bits/s (D) et l'information véhiculée par un potentiel d'action en bits/PA (E), pour les trois modes de décharge du neurone relais.

Ces résultats sont extraits des figures 39, 41 et 43.

en comparant les valeurs obtenues avec le train de spike afférent et un train de spike poissonien de référence.

Chapitre IV: De la théorie à la biologie : exploration par la méthode des réseaux hybrides

Une des difficultés de l'approche expérimentale dans l'étude des réseaux de neurones réside dans le nombre important de paramètres impliqués et dans la difficulté de mesurer et de contrôler séparément chacun de ces paramètres. Ces contraintes expérimentales ont souvent conduit à une approche réductionniste, efficace dans l'analyse des mécanismes isolés, mais incapable de mettre en avant la dynamique de leurs interactions dans un système dynamique et complexe. Ceci conduit à une situation où certains niveaux d'organisation sont bien connus, comme les propriétés électrophysiologiques des canaux ioniques, des neurones ou des synapses, mais où la synthèse de ces connaissances jusqu'au niveau d'organisation suivant : le réseau, reste difficile à réaliser.

Une des solutions consiste à construire des modèles théoriques et d'étudier la dynamique du système par le biais de la simulation. Même si cette méthodologie représente un enjeu de taille dans la compréhension du système nerveux, elle reste cependant limitée au niveau de description et aux simplifications nécessaires pour reproduire le système, notamment la nécessité d'employer des valeurs moyennes de paramètres dans la construction des modèles (Golowasch, et coll., 2002). Cependant, ces questions relèvent des Neurosciences et doivent donc être confrontées à la réalité biologique. Les relations entre modélisation et expérimentation doivent être aussi étroites que possible, c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser une méthode basée sur le concept de « modélisation expérimentale » : la méthode des réseaux hybrides, développée initialement par Gwendal Le Masson (Le Masson, et coll., 1995) et basée sur la méthode du clamp dynamique ou encore dynamic clamp (Sharp, et coll., 1993a ; Sharp, et coll., 1993b ; Robinson et Kawai, 1993).

I. Principe

Le principe de la méthode hybride consiste à établir une connexion directe, en temps réel, entre un neurone ou un réseau de neurones réel et des modèles de neurones, dans le but de modifier, remplacer ou ajouter des neurones à un réseau naturel. Cette interaction se fait par l'intermédiaire de connexions synaptiques artificielles (Le Masson, et coll., 1995), selon le principe du dynamic clamp (Sharp, et coll., 1993a ; Sharp, et coll., 1993b, Robinson et Kawai, 1993, pour revue, voir Prinz, et coll., 2004). On construit un réseau dont certains éléments sont artificiels mais intégrés de façon la plus complète et réaliste possible à un réseau naturel. Le principal avantage de cette technique est de permettre d'étudier directement l'impact d'un paramètre cellulaire, synaptique ou encore de la connectivité sur le fonctionnement du réseau biologique. Pour créer une interaction directe entre le ou les neurones biologiques et les modèles de neurones, il est nécessaire que le temps de calcul de ces modèles soit réalisé en temps réel. Chaque modèle est composé d'équations différentielles, comme dans le cas du formalisme d'Hodgkin et Huxley décrit dans le chapitre II 1.3. Ces équations sont intégrées pour un pas de temps dt afin d'estimer l'évolution des paramètres considérés. La contrainte du temps réel impose que le temps nécessaire pour résoudre toutes les équations du modèle par le système soit strictement égal à l'intervalle de temps dt défini pour l'intégration de ces équations. Il est facile de comprendre que l'objectif « temps réel » d'une simulation va dépendre :

1) du temps nécessaire pour résoudre tous les calculs, autrement dit de la complexité du modèle. Cette complexité est liée aux nombres d'équations différentielles à résoudre et donc au nombre de variables dynamiques utilisées. Ainsi le nombre de conductances membranaires, le nombre de neurones dans un réseau, le nombre de compartiments et de conductances par compartiment, le nombre de connexions synaptiques du réseau hybride que

l'on souhaite construire sont autant d'équations supplémentaires à intégrer dans la boucle de calcul.

2) des capacités intrinsèques au système chargé de la résolution de ces équations. Autrement dit, dans le cas de modèle numérique, la puissance de l'ordinateur : vitesse du microprocesseur, vitesse d'horloge, vitesse de bus, mais aussi du type de langage utilisé.

Pour résoudre le problème du temps réel, deux approches sont possibles. L'approche la plus classique est l'utilisation de modèles numériques, intégrés dans un ordinateur. Pour cela, il est nécessaire de développer des méthodes permettant la gestion du temps réel que les systèmes d'exploitation classiques ne sont pas capables de contrôler. La deuxième solution est l'utilisation de modèles analogiques de neurones dans lesquels les équations sont implémentées matériellement sur des composants utilisant la technologie BiCMOS (Le Masson, et coll., 1995; Le Masson, et coll., 1999). Par définition les calculs sont des opérations physiques qui s'effectuent en temps réel. Il suffit donc de créer des modèles hardware dont les paramètres soient programmables par une interface numérique et de les mettre en relation directe avec les systèmes d'injection de courant. Le développement de tels modèles ne faisant pas parti des prérogatives de ce travail, nous ne développerons pas dans ce manuscrit les détails techniques de la construction de ces modèles analogiques qui font déjà l'objet de publications (Le Masson, et coll., 1999).

Une fois le problème de la conception de modèles fonctionnant en temps réel résolu, le second problème à résoudre est celui de la connexion avec le réseau biologique. Tout d'abord, nous devons définir un formalisme permettant de représenter l'impact d'une synapse.

Le principe de cette interaction consiste à calculer une conductance synaptique selon un formalisme identique au formalisme de Hodgkin et Huxley. Pour cela, on définit une variable d'état qui dépend du potentiel de membrane présynaptique et du temps. Cette conductance synaptique va permettre de calculer un courant égal au produit de la conductance par une

force électromotrice qui va dépendre du potentiel de membrane du neurone postsynaptique et du potentiel d'inversion de la synapse considérée, conduisant ainsi à l'équation suivante :

$$i_{syn} = g_{syn}(V_{pré}, t) \cdot (V_{post} - E_{syn})$$

où g_{syn} est la conductance synaptique, dépendant du potentiel pré-synaptique, $V_{pré}$ (en mV), et du temps, V_{post} est le potentiel de membrane post-synaptique (en mV) et E_{syn} (en mV) est le potentiel d'inversion de la synapse, dépendant des ions passant au travers des canaux synaptiques.

Deux configurations de connexions sont possibles:

- ✓ Le neurone réel est présynaptique, son activité influence celle du neurone modélisé.

La conductance synaptique g_{syn} sera donc dépendante du potentiel de membrane du neurone réel, enregistré au travers d'une électrode intracellulaire. Le courant sera ainsi proportionnel au potentiel de membrane du neurone modélisé. L'équation devient

$$\text{donc : } i_{syn} = g_{syn}(V_{réel}, t) \cdot (V_{modèle} - E_{syn})$$

Dans cette configuration, il n'est pas nécessaire d'injecter de courant, il suffit d'enregistrer le neurone réel.

- ✓ Le neurone est post-synaptique, il va donc recevoir une influence synaptique provenant des modèles. La conductance synaptique sera sous la dépendance du potentiel du modèle et le courant ainsi calculé sera injecté dans le neurone réel, tout en étant dépendant du potentiel auquel le neurone enregistré se trouve. L'équation

$$\text{devient ainsi : } i_{syn} = g_{syn}(V_{modèle}, t) \cdot (V_{réel} - E_{syn})$$

Dans ce cas, il est nécessaire non seulement d'enregistrer le potentiel membranaire du neurone réel afin de l'intégrer dans le calcul mais aussi d'injecter le courant modélisé au travers de l'électrode intracellulaire. La meilleure solution pour réaliser ce type de connexion est d'utiliser deux électrodes distinctes, une dédiée à l'enregistrement du

potentiel de membrane du neurone réel et l'autre dédiée à l'injection du courant calculé. Au vu de la difficulté de maintenir un enregistrement stable avec une seule électrode, l'utilisation d'une deuxième rend la tâche de l'expérimentateur quasiment impossible, selon la préparation utilisée. Une solution est d'utiliser le mode d'injection de courant discontinu, qui permet d'alterner entre deux phases d'actions : tout d'abord l'enregistrement de la valeur du potentiel puis après un certain délai, l'injection de courant. Cette manipulation est nécessaire pour s'affranchir des artefacts capacitifs dus à l'électrode. Cependant, cette solution induit une limitation au système hybride car la fréquence d'alternance est basse (3 kHz) en comparaison avec la fréquence du calcul (10 kHz).

II. Les aspects techniques

Le but de ce chapitre est de présenter la nouvelle version de la méthode des réseaux hybrides, développée par Bruno Foutry.

Dans un premier temps, nous allons faire une description du poste initialement développé et des différentes autres configurations existantes. Enfin, nous présenterons la nouvelle architecture logicielle et matérielle qui a été développée, ainsi que son principe de fonctionnement.

1. La méthode initiale

L'environnement informatique et matériel initial choisi pour développer la première version de la méthode hybride a été conditionné par :

- 1) l'utilisation du logiciel de simulation développé en C par Gwendal Le Masson :
MAXIM
- 2) la limitation du matériel informatique de l'époque. En effet, la méthode hybride a été développée pour fonctionner sur des ordinateurs de type MacIntosh d'Apple, Mac II et Quadra 700. Ceux-ci n'étaient pas assez puissants pour réaliser les contraintes temps réel. Il a donc été indispensable d'y ajouter une carte dédiée permettant de rajouter la puissance de calcul nécessaire.
- 3) Et enfin la nécessité d'avoir une unité d'entrée/sortie faisant l'interface entre la partie numérique représentée par l'ordinateur et la partie analogique d'enregistrement de l'activité électrique des neurones.

Pour cela, le choix s'est porté sur des cartes intégrant un processeur de calcul puissant et une unité de conversion analogique/digital et digital/analogique. Le processeur utilisé faisait partie de la famille des DSP (Digital Signal Processor) qui sont des circuits spécialisés dans l'exécution de calculs numériques en virgule flottante. La carte utilisée était une carte construite par la société américaine Spectral Innovation, basée sur un processeur DSP 32-C d'ATT cadencé à 60 MHz dont les caractéristiques permettaient une vitesse de calcul 30 fois supérieur au Quadra 700. Cette carte disposait de deux canaux Convertisseurs Numérique/Analogique (CNA) et deux canaux Convertisseurs Analogique/Numérique (CAN) avec une fréquence d'échantillonnage de 128 kHz et une précision de 12 bits par canal.

L'intérêt d'une telle carte est qu'elle possède un environnement électronique nécessaire pour exécuter de façon indépendante une application, notamment grâce à sa mémoire interne d'un Méga-octet. Cette autonomie permettait un partage des tâches entre les deux unités de calcul.

La conception des modèles était spécifiée sur une version modifiée du logiciel MAXIM, exécutée sur le MacIntosh. L'environnement complet du logiciel était ainsi disponible pour faire des simulations classiques. Une fois en configuration hybride, les

paramètres choisis étaient transférés sur la carte DSP où un algorithme optimisé calculait l'ensemble des équations en temps réel. Durant l'évaluation et de façon périodique (tous les 128 points), la carte DSP transférait les résultats vers l'ordinateur pour l'affichage et le stockage.

Ce système princeps permettait de simuler un neurone de trois compartiments comprenant 8 conductances par compartiments et gérer 8 connexions synaptiques avec une résolution temporelle de 0,4 ms.

2. La description du nouveau système

a. La partie matérielle

L'évolution des performances du matériel informatique permet actuellement d'avoir une puissance de calcul suffisante pour réaliser des simulations complexes en temps réel. Cependant, aucun système d'exploitation dans sa version native ne permet de gérer les opérations en temps réel. Etant donné ces limitations des systèmes d'exploitation (Windows, MacOS ou Linux et Unix) dans la gestion des événements en temps réel, il est possible soit d'optimiser le système d'exploitation lui-même, comme c'est le cas pour l'environnement LINUX, transformé par Butera en RT-LINUX (Butera, et coll., 2001 ; Raikov, et coll., 2004 ; pour revue, voir Prinz, et coll., 2004), soit de compenser ce manque par l'ajout d'une extension matérielle.

Pour cela, nous avons choisi d'utiliser une carte du type DSP, déjà utilisée dans la précédente version du système hybride. Comme nous l'avons vu précédemment, l'intérêt d'employer ce type de carte provient du fait qu'elle possède non seulement un processeur et les ressources matérielles nécessaires pour faire tourner une application de façon indépendante mais aussi

des convertisseurs Analogique/Digital (AD) et Digital/Analogique (DA) qui vont permettre de faire le lien entre le système digital informatique et le système d'enregistrement analogique.

Le nouveau système hybride se compose donc d'un ordinateur PC avec un processeur Pentium III, cadencé à 667MHz, sous un environnement Windows NT4 (Microsoft, Service Pack 6), couplé via un port PCI à une carte DSP M67 (Innovative Intégration) possédant 4 convertisseurs DA et 4 convertisseurs AD permettant de coder les valeurs sur 32 bits, un processeur M67 cadencé à 200 MHz, 16 Mo de RAM et un contrôleur DMA (Direct Memory Access) permettant le transfert direct de données vers la mémoire du PC (figure 46). Ce système numérique doit être directement en relation avec un poste d'électrophysiologie classique et notamment l'amplificateur Axoclamp 2B (Axon Instrument) qui permet non seulement de mesurer le potentiel mais est aussi responsable de l'injection du courant. Afin d'avoir la meilleure résolution dans la mesure et l'injection de courant, il est indispensable que ces deux systèmes soient reliés de façon à exploiter la pleine échelle des convertisseurs AD et DA. Pour cela, il a été nécessaire de construire une interface électronique comprenant 4 entrées analogiques pour récupérer le signal provenant de l'Axoclamp 2B et 4 sorties analogiques reliées à l'injection de courant via la commande externe de l'Axoclamp 2B. A ces ports de communications analogiques, ont été ajoutés 4 entrées et 4 sorties digitales permettant de déclencher des fonctionnalités via un signal TTL par exemple. Cette interface effectue un filtrage et une amplification des entrées avec un gain réglage par des molettes, en fonction des gammes de valeur des entrées. Il en est de même pour les sorties qui sont atténuées et filtrées avec un filtre de type Bessel de second ordre.

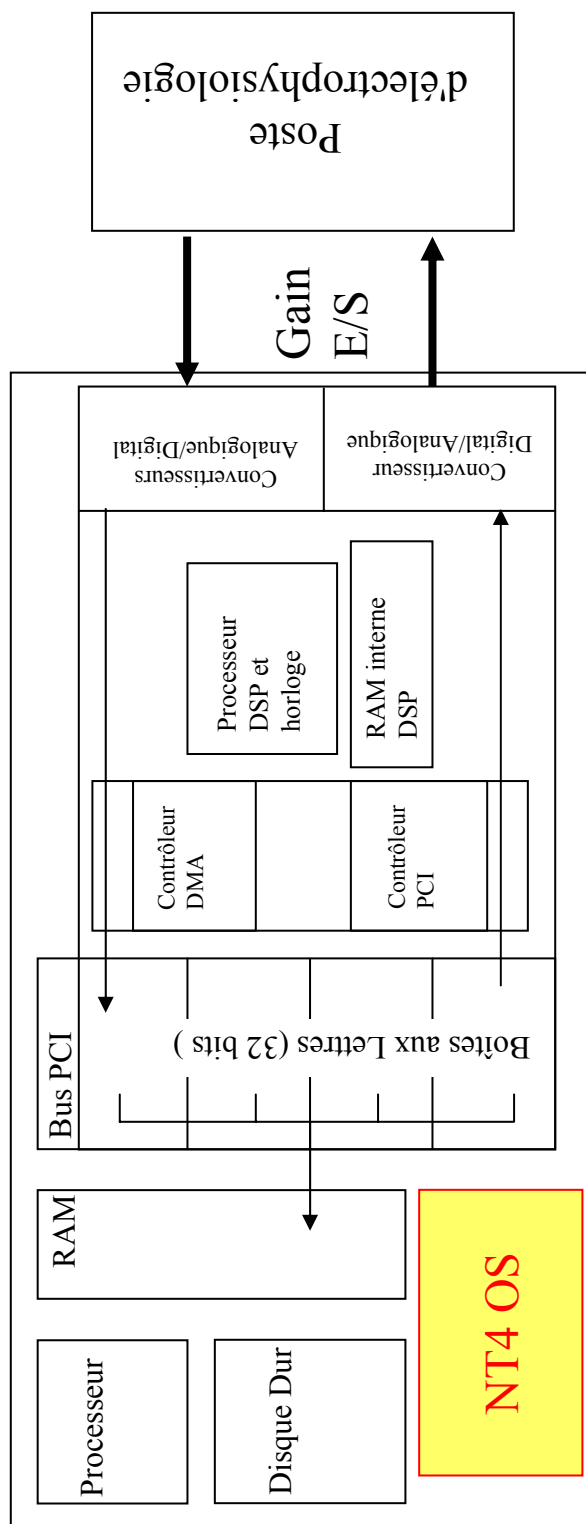


Figure 46: *La méthode hybride: principe technique*

Nous présentons de façon schématisée les différents intervenant de la méthode hybride: l'ordinateur composé du processeur, disque dur, mémoire (RAM), bus PCI et du système d'exploitation (NT4), et le bus PCI, au travers duquel il interagit avec la carte DSP. Cette carte possède tous les composants nécessaires pour effectuer un calcul (processeur, mémoire) et sert principalement d'interface entrée/sortie entre les informations provenant de l'ordinateur et celles provenant du poste d'électrophysiologie. Pour exploiter la pleine échelle de ce système, il est nécessaire d'intégrer une interface supplémentaire qui permet d'adapter les gains entre les différents appareils.

b. Le logiciel : NEURON-RT

Dans la première version du système hybride, le logiciel de simulation utilisé : MAXIM, a été développé en C sur MacIntosh par Gwendal Le Masson. Bien que performant, l'utilisation d'un tel logiciel demande des connaissances importantes dans le domaine de la programmation afin de l'utiliser sur des systèmes plus récents et plus particulièrement pour l'utiliser sur un environnement de type Windows. Il a donc été nécessaire de choisir un logiciel de simulation non seulement simple d'utilisation pour un non informaticien mais aussi performant et surtout régulièrement mis à jour pour les nouveaux systèmes.

Notre choix s'est porté sur le logiciel NEURON (Hines et Carnevale, 1997 ; Hines et Carnevale, 2001) qui possède non seulement une interface graphique permettant de construire directement des modèles de neurones sans avoir de compétences particulières en informatique, mais aussi des méthodes de résolution d'équations performantes (pour de plus amples renseignements sur le logiciel, voir chapitre II 1.4). Cependant, ce logiciel n'a pas été initialement conçu pour gérer la résolution des équations en temps réel. Il a donc été nécessaire de le modifier afin de le coupler à l'utilisation de la carte DSP.

c. Le matériel : conception

Deux configurations sont possibles pour utiliser les ressources de la carte DSP pour la gestion des processus en temps réel :

- ✓ soit on utilise la puissance de calcul intrinsèque de la carte pour séparer les tâches en créant un système équivalent à une configuration biprocesseur. Pour cela, il est nécessaire de développer une version épurée de NEURON, ne contenant que le noyau de calcul afin qu'il puisse résoudre les équations et tourner directement et de façon

indépendante du système d'exploitation, sur la carte elle-même. Ce développement a fait l'objet d'un projet pris en charge par Bruno Foutry : le projet `nrn_smallest`.

- ✓ soit la carte est utilisée comme horloge du système en contraignant le système d'exploitation à fonctionner en cadence avec l'horloge de la carte. Pour cela, il est nécessaire de créer une requête d'interruption prioritaire qui donne le contrôle total à la carte, des opérations effectuées par le système. Les simulations sont réalisées directement par l'ordinateur mais le temps de calcul est entièrement sous le contrôle de la carte.

Lors du développement du nouveau système, il est apparu que bien que plus rapide le projet `nrn_smallest` reste plus complexe à mettre en œuvre et à maîtriser, tandis que la solution la plus facile à mettre en œuvre est la dernière. Nous avons donc choisi d'orienter notre travail dans le développement du contrôle du temps de simulation par la carte DSP et la création de liens entre NEURON et la carte DSP.

Dans un premier temps, nous allons voir les transformations apportées à la partie logicielle contrôlant la carte et la transformation de NEURON en NEURON Temps Réel ou NEURON-RT. Ensuite nous verrons de façon plus détaillée l'organisation des flux de données dans notre système, lors de l'exécution d'un pas de la boucle temps réel.

d. Développement logiciel

Au vu de l'organisation du système, il apparaît clairement la nécessité de créer des interactions entre la carte qui va contrôler le temps réel et le logiciel NEURON qui va exécuter les calculs.

La première étape de ce travail a été de développer un logiciel qui va s'exécuter sur la carte DSP et contrôler les étapes du calcul en temps réel et les transferts de données. Ces outils ont été développés en utilisant les bibliothèques disponibles avec le driver de la carte.

Ce logiciel va permettre les opérations suivantes :

- 1) définir les zones de mémoires où vont être stockées les différentes valeurs, sur la carte et sur l'ordinateur
- 2) initialiser la carte DSP :
 - ✓ initialisation des convertisseurs AD/DA, des registres, des zones d'allocations mémoire
 - ✓ initialisation de l'horloge de la carte pour correspondre au pas d'intégration défini dans NEURON
 - ✓ mise en route d'une boucle d'attente permettant d'attendre le déclenchement par NEURON.
- 3) contrôler la séquence d'interruption temps réel : acquisition, calcul et transfert de données. Les procédures de transfert de données étaient déjà existantes mais ont été optimisées pour permettre un gain de temps important en évitant les procédures de tests systématiques, initialement prévus.

Le lien avec le logiciel NEURON s'est fait via le développement d'une classe d'objets C++ dans le logiciel NEURON qui fait référence aux outils développés pour la carte et permettant un contrôle direct de la carte par NEURON et un lien avec les paramètres des modèles:

- 1) chargement du logiciel temps réel sur la carte
- 2) initialisation et contrôle des paramètres de la carte DSP :
 - ✓ initialisation de l'horloge avec la durée du pas d'intégration choisi pour la simulation
 - ✓ initialisation des gains des convertisseurs AD/DA

- ✓ choix des paramètres du modèle qui vont être présentés en entrée et en sortie
 - ✓ détermination du niveau de priorité de la requête d'interruption
- 3) démarrage et arrêt de la séquence DSP
- 4) enregistrement des données :
- ✓ création de zones de tampons dans la mémoire de l'ordinateur pour le stockage de 4 signaux au maximum
 - ✓ détermination des paramètres à enregistrer : création de pointeurs vers ses variables
 - ✓ initialisation de l'enregistrement
 - ✓ transfert de ces valeurs dans un fichier Ascii ou texte ou encore dans un vecteur hoc directement utilisable par NEURON.

Pour que ces différents outils soient directement accessibles au niveau de l'interpréteur hoc, il a été nécessaire de recompiler le logiciel NEURON. Les fonctions C++ sont ainsi appelées comme fonctions membres du hoc dans la classe nrn-class.

Pour permettre un accès rapide à tous les paramètres de la connexion hybride, une interface graphique a été développée en hoc. Elle permet de déterminer le pas d'intégration dt auquel on veut travailler, le niveau de priorité de la carte DSP, les variables NEURON correspondant aux entrées de la carte et les variables de sortie, comme par exemple le courant synaptique, les variables à enregistrer, et enfin des menus ont été développés pour permettre de déterminer les gains qui vont être appliqués à ces variables pour exploiter la pleine échelle des convertisseurs AD/DA. Cependant le lien n'est pas réellement complet entre NEURON et la carte DSP. La plupart des objets de NEURON ont tous une relation avec les objets « compartiments » comme les synapses qui sont des processus ponctuels sur la surface d'un compartiment. Donc pour pouvoir présenter un courant synaptique, il est nécessaire de créer une synapse qui sera rattachée à un compartiment virtuel, qui ne doit en théorie pas participer à l'intégration. Ce

compartiment, servant de point d'ancrage à la synapse, va permettre de présenter la valeur de courant synaptique ou de courant ionique, dans le cas d'une interaction en dynamic clamp, et surtout servir de tampon pour le transit des variables d'entrée comme le potentiel de membrane du neurone réel. Pour réaliser ce « compartiment fantôme », nous avons donc créé un compartiment cylindrique simple avec une surface normalisée à 1. Dans ce compartiment, nous avons défini une variable numérique pour recevoir la valeur du potentiel enregistrée et nous connectons les processus ponctuels pour l'interaction sur ce compartiment.

En parallèle au développement de cette interface graphique hoc, Bruno Foutry a développé une application permettant de faire une visualisation plus performante des tracés obtenus : l'application Scope. Cette application est directement en relation avec les processus temps réel et permet la visualisation immédiate des données.

Ces développements ont été faits sur la version 4.3.1 qui a été recompilée avec un compilateur Borland. Au vu de la vitesse de transformation du logiciel dont le code source est maintenant accessible à tous (version 5.6) et les importantes améliorations qui lui ont été rajoutées, il devient crucial d'intégrer directement le code développé dans les sources originales de NEURON afin de rendre d'une part cette méthode accessible au plus grand nombre et d'autre part de pérenniser notre travail tout au long des futures transformations de NEURON. Ce travail fera l'objet d'une interaction ultérieure avec Michael Hines et sera intégrée dans la publication méthodologique dont fera l'objet ce nouveau système.

e. Description de la boucle temps réel

Comme nous venons de le voir, les divers développements logiciels vont intervenir ainsi à plusieurs niveaux dans la boucle temps réel. Cette boucle comporte un grand nombre d'opérations successives qui doivent être réalisées dans le temps imparti par le temps

d'intégration. Voyons rapidement quels sont ces opérations et leur enchaînement dans le pas de temps réel. Ces opérations sont résumées sur la figure 47.

Dans un premier temps, le lancement de l'application NEURON permet d'accéder aux outils hoc contrôlant le DSP. Le lancement de l'interface graphique dédiée déclenche le chargement de l'application temps réel sur la carte DSP ainsi que son initialisation. La carte attend ensuite les instructions provenant de l'interface.

Dès le lancement de l'instruction de démarrage, la carte DSP récupère en entrée la valeur du potentiel provenant du 10 Vm de l'axoclamp (1). Cette valeur est ensuite directement transférée du convertisseur AD dans la mémoire vive de l'ordinateur, grâce au contrôleur DMA, situé sur le bus PCI (2). Une fois dans la mémoire, cette valeur est injectée directement dans NEURON, au travers de la variable d'entrée définie dans le modèle (3). Elle peut être dans le même temps envoyée à l'application Scope pour visualisation et dans les tampons de mémoire alloués pour le stockage des données. Une fois la variable NEURON initialisée, la carte DSP déclenche un pas de calcul en appelant la procédure `nrn-step()` (4). Dès le calcul terminé, NEURON présente dans une variable de sortie le résultat du calcul qui est disponible pour la carte DSP, via un pointeur alloué lors de l'initialisation de la carte par l'utilisateur (5). Cette valeur est ensuite directement transférée en sortie sur le convertisseur DA (6), la rendant ainsi disponible au système d'injection de courant : la commande externe de l'axoclamp 2B. (7).

La totalité de ces opérations se passent dans le temps imparti par le temps d'intégration. Cependant l'opération qui prend le plus de temps est le calcul, il est donc aisément compréhensible que plus le modèle sera complexe, plus le système peinera à faire du temps réel. Afin de caractériser les performances de notre nouveau système, nous avons mesuré le temps d'intégration minimal dt nécessaire pour accomplir une simulation en temps réel (figure 48). Nous avons utilisé le modèle de fibre $A\delta$ décrit dans le chapitre II (figure 48, A),

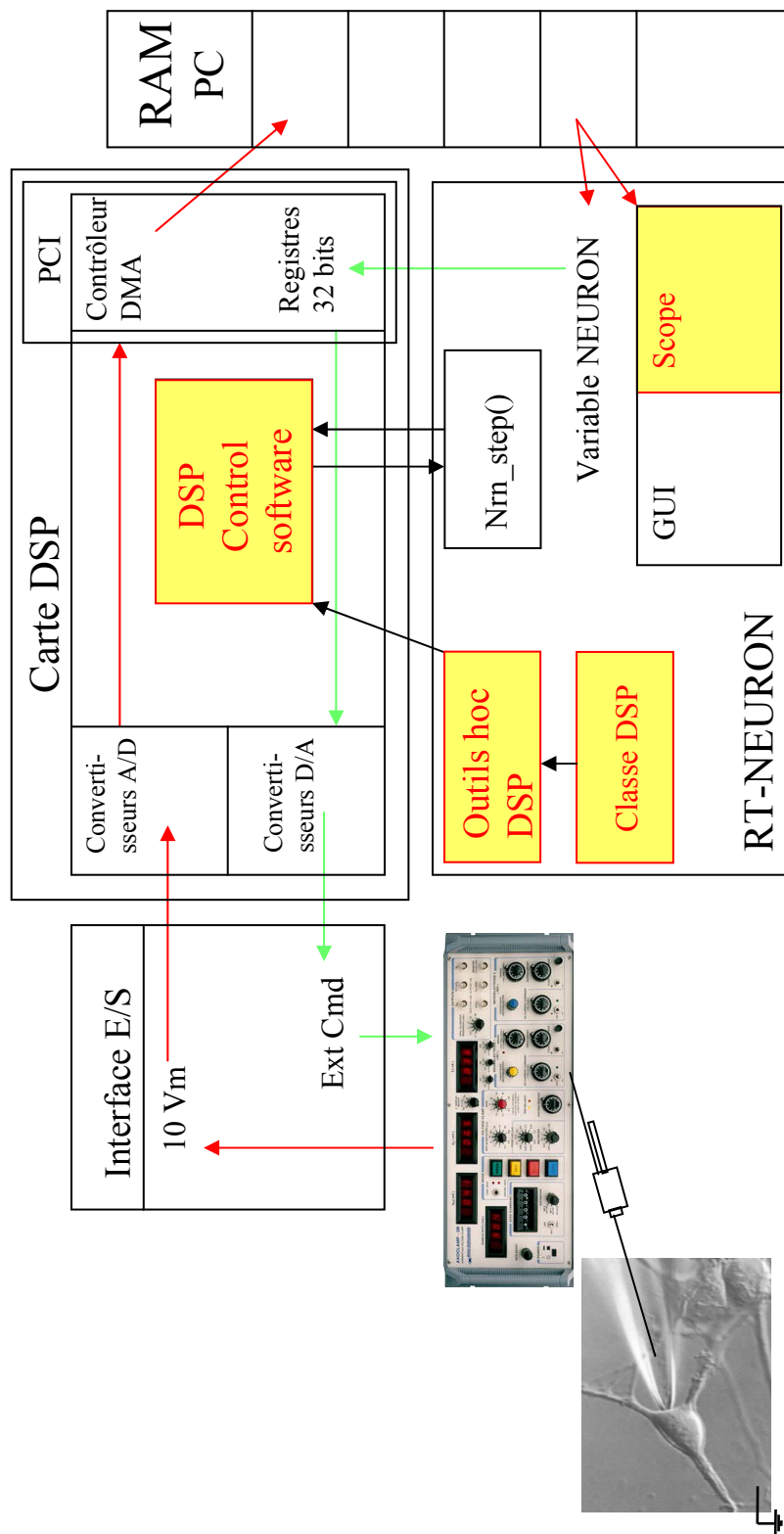


Figure 47: Principe de la boucle temps réel: schéma des interactions matérielles et logicielles

pour quantifier d'une part l'effet de la complexité du modèle (nombre de conductances différentes) et d'autre part l'effet de la complexité géométrique, avec l'augmentation du nombre de segment dans un compartiment. Chaque segment d'un compartiment contient les mêmes conductances que le compartiment, l'augmentation du nombre de segment induit ainsi une augmentation proportionnelle du nombre d'équations à résoudre. Nous avons caractérisé tout d'abord l'impact du nombre de conductance dans le modèle d'afférence sur le temps nécessaire pour résoudre ces équations en temps réel (figure 48, B). Pour cela, nous avons tout d'abord supprimé dans le modèle toutes les conductances (complexité 0) et nous avons ajouté progressivement les conductances impliquées dans le modèle d'afférence (complexité 7). L'évolution du temps d'intégration est quasiment linéaire avec l'augmentation du nombre de conductance (figure 48, B). Il semble cependant que l'augmentation du temps de résolution n'est pas identique selon les modèles de conductances insérées. Le pas de temps d'intégration minimal pour le modèle complet d'afférence est de 0,1 ms. Cette valeur de pas d'intégration permet d'envisager de l'utiliser dans des interactions en temps réel avec la méthode hybride, tout en conservant une estimation fine de la trajectoire de son potentiel de membrane.

Enfin l'augmentation du temps d'intégration est proportionnel à l'augmentation du nombre de segment (figure 48, C) et atteint des valeurs élevées de temps d'intégration (0,4 ms). Cette augmentation importante du temps d'intégration liée à l'augmentation du nombre de segment met en évidence la difficulté de faire interagir en temps réel un modèle plus complexe incluant une description géométrique fine. Cependant, il est important de garder à l'esprit que ces valeurs ont été obtenues sur un système fonctionnant avec un processus Pentium III à 667 MHz. L'évolution des matériels informatiques et notamment l'augmentation des fréquences de processus au-delà des 3 GHz ou encore l'apparition de système bi-processeur permet d'envisager d'obtenir des temps d'intégration plus réduits et donc l'utilisation de modèles plus réalistes incluant la représentation de la géométrie neuronale.

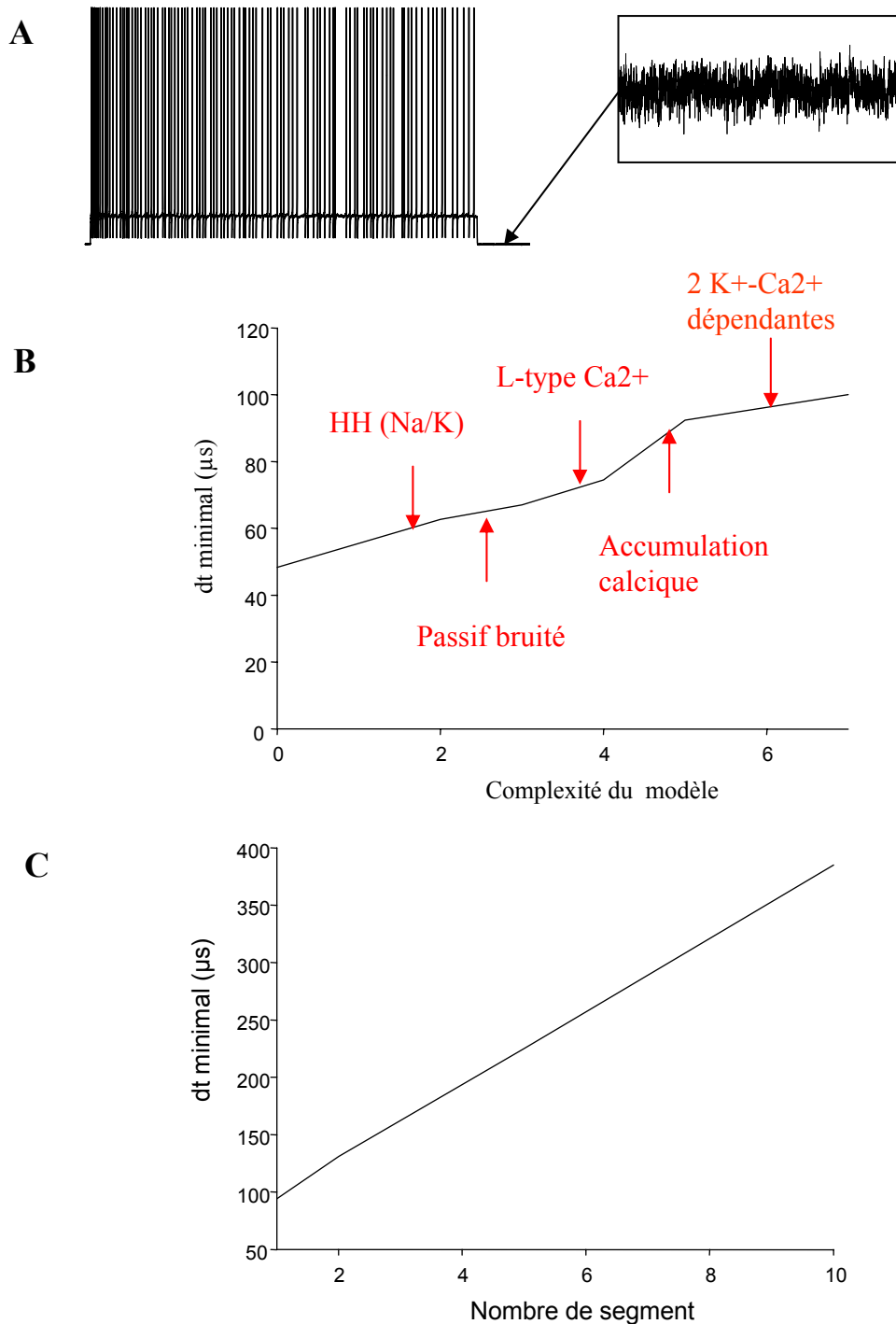


Figure 48: *Test de performance du nouveau système hybride*

Afin d'évaluer les performances de notre nouveau système, nous avons évalué le pas de temps d'intégration dt minimum, nécessaire pour effectuer une simulation en temps réel, en fonction de la complexité du modèle utilisé: le nombre de conductances impliquées et le nombre de segment contenu dans notre modèle.

En nous basant sur le modèle bruité de fibre A δ détaillé dans le chapitre II (A, le bruit est visualisé dans l'encart), nous avons supprimé toutes les équations de conductances impliquées dans le calcul (complexité 0) et nous avons mesuré le dt minimum. Ensuite, nous avons systématiquement augmenté le nombre de ces conductances en les réinsérant progressivement dans le compartiment, jusqu'à obtenir le modèle complet de fibre A δ (complexité 7). L'évolution du temps de calcul minimum, en fonction de la complexité du modèle est reportée sur la courbe B. Les conductances insérées sont marquées en rouge.

Nous avons enfin augmenté le nombre de segment contenus dans le compartiment, multipliant ainsi d'autant le nombre d'équation incluses dans le modèle. L'évolution du pas d'intégration minimum en fonction du nombre de segment est représenté sur le graphique C.

III. Les premiers résultats

Une fois ce nouveau système construit, j'ai participé à la mise au point du poste d'électrophysiologie et conduit une série d'expériences, permettant non seulement de tester la fiabilité de notre système mais aussi d'initier la validation expérimentale de nos résultats théoriques. Pour cela, nous avons travaillé sur une préparation particulière de moelle épinière de rat : la culture organotypique (Gahwiler, et coll., 1997), développée par Josette Dulluc au sein du laboratoire.

Ce type de préparation consiste à mettre en culture une tranche de moelle épinière avec un ganglion rachidien dans notre cas. L'intérêt de la co-culture organotypique est de conserver une structure minimale du réseau ainsi que les propriétés exprimées dans la tranche in vitro. Les cultures sont utilisées après au minimum 5 semaines de culture afin de laisser le temps au réseau de se stabiliser.

Lors des enregistrements, les cultures sont placées sur la plateforme mobile d'un microscope inversé (Zeiss) et maintenue dans une « chambre » d'enregistrement. Cette chambre est une boîte de Pétri avec une butée permettant de bloquer la lamelle de verre, sur laquelle la culture a poussée. La culture est perfusée avec une solution physiologique dite « d'enregistrement » (en mM) par une pompe péristaltique: 130.5 NaCl, 2.4 KCl, 2.4 CaCl, 19.5 NaHCO₃, 1.3 MgSO₄, 1.2 KH₂PO₄, 1.25 HEPES, 10 Glucose, équilibrée avec un mélange gazeux 95% d'O₂-5% CO₂ (pH 7,4). Avant d'atteindre la préparation, le liquide de perfusion est réchauffé en traversant une thermo-résistance, placée à côté de la chambre, qui permet de maintenir la culture à 30°C. Les électrodes intracellulaires en verre borosilicaté (Harvard Apparatus), sont étirées sur une étireuse horizontale (MicroPipette Puller, Sutter Instrument) et présentent une résistance moyenne de 120 MΩ ± 30. Elles sont remplies avec une solution d'acétate de potassium 2M. L'électrode est placée sur la préparation, sous le contrôle d'un microscope

inversé (Zeiss) et l'approche se fait grâce à un micromanipulateur à eau, contrôlé par des molettes manuelles (Narishige).

Les potentiels de membrane sont enregistrés à l'aide d'un amplificateur Axoclamp 2B (Axon Instruments), visualisé sur un oscilloscope et sauvegardé sur bande magnétique. Un système informatique d'acquisition et de traitement des signaux est utilisé en parallèle (Digidata 1322 et Axoscope, Axon Instrument). L'injection de créneau de courant, pour caractériser la réponse du neurone en courant imposé, se fait à partir de l'interface de ce système informatisé. La résistance et la capacitance de l'électrode sont compensées manuellement sur l'Axoclamp 2B. Une fois le neurone caractérisé (résistance membranaires, capacitance, profil de réponse et courbe de gain), il est pharmacologiquement isolé du reste de la préparation par l'application conjointe de bicuculline, strychnine, 2-Amino-5-Phosphonopentanoic acid (AP-5) et 6-Cyano-7-Nitroquinoxaline-2, 3-dione (CNQX).

Dès que l'activité synaptique spontanée est abolie, l'enregistrement du potentiel membranaire et l'injection de courant artificiel se fait en mode DCC (Discontinuous Current Clamp), avec une fréquence d'échantillonnage de 3kHz, permettant de faire ces deux opérations en décalé.

Nous avons souhaité explorer l'impact de la balance excitation/inhibition sur le transfert de l'information. Pour cela, nous avons inséré les neurones biologiques enregistrés dans notre modèle de réseau en « feed forward » à la place du neurone relais. Dans un premier temps, nous avons caractérisé le mode de réponse du neurone biologique. Il apparaît que les neurones en culture expriment principalement des propriétés de décharge toniques avec une légère adaptation, mais aussi des propriétés de rebond, des propriétés de plateau ou des oscillations (données non montrées).

Une fois cette « caractérisation » réalisée, nous avons soumis le neurone biologique à une stimulation afférente de 3 sec et nous avons fait varier de façon systématique la conductance maximale des synapses artificielles AMPA et GABA. Pour quantifier la transmission, nous

avons mesuré la corrélation entre l'entrée afférente et la décharge du neurone biologique et nous avons reporté les valeurs de coefficient maximal pour chaque couple de conductances AMPA/GABA. Ces résultats sont reportés sur les figures 49 et 50.

Au sein de notre échantillon de résultats, il est apparu deux types d'influence de l'inhibition, dépendant à priori des propriétés exprimées par le neurone.

Lorsque le neurone présente des propriétés toniques (13 neurones sur notre étude), la présence d'une copie inhibitrice afférente induit une diminution de la réponse du neurone (figure 49, C), par rapport à la situation sans inhibition (figure 49, B). L'augmentation de l'inhibition induit une diminution nette de la fréquence de décharge du neurone biologique (comparer figure 49 B et C), qui se traduit par une diminution de la corrélation entre l'entrée afférente et le neurone biologique (figure 49, D). A contrario, lorsque le neurone exprime des propriétés de rebond (8 neurones dans notre étude), l'inhibition a un effet contradictoire. En effet, la réponse du neurone biologique est augmentée avec l'ajout d'inhibition (figure 50, C), en comparaison avec la réponse sans inhibition (figure 50, B). L'augmentation de la force de l'inhibition provoque une augmentation de la corrélation et donc la transmission du message périphérique (figure 50, D).

Cette divergence semble être due à l'expression de propriétés intrinsèques particulières. Cependant, il est nécessaire de valider ces résultats avec des expériences de blocage pharmacologique afin de montrer l'importance du rebond dans l'intégration du signal périphérique.

Enfin, dans le but de quantifier l'effet de l'inhibition sur la fidélité et la fiabilité de la transmission, nous avons mesuré son délai et sa variabilité (« jitter ») et nous avons pu en déduire que l'inhibition avait un rôle commun à nos deux populations de neurones. En effet, l'inhibition réduit le délai ainsi que le « jitter » (figure 51). Les potentiels d'action arrivent plus rapidement après la stimulation et sont tous synchrones (comparer les tracés cumulatifs A

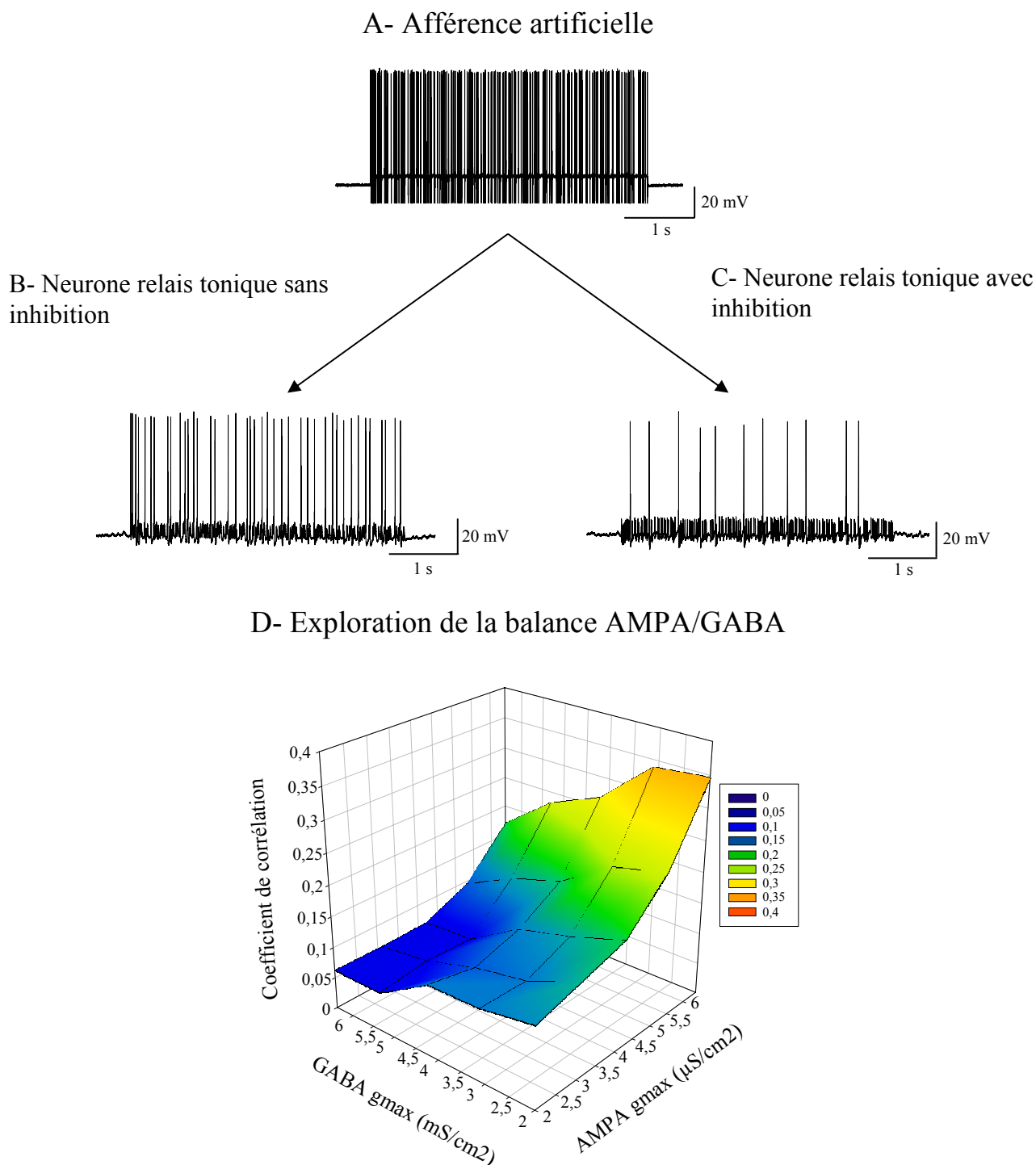
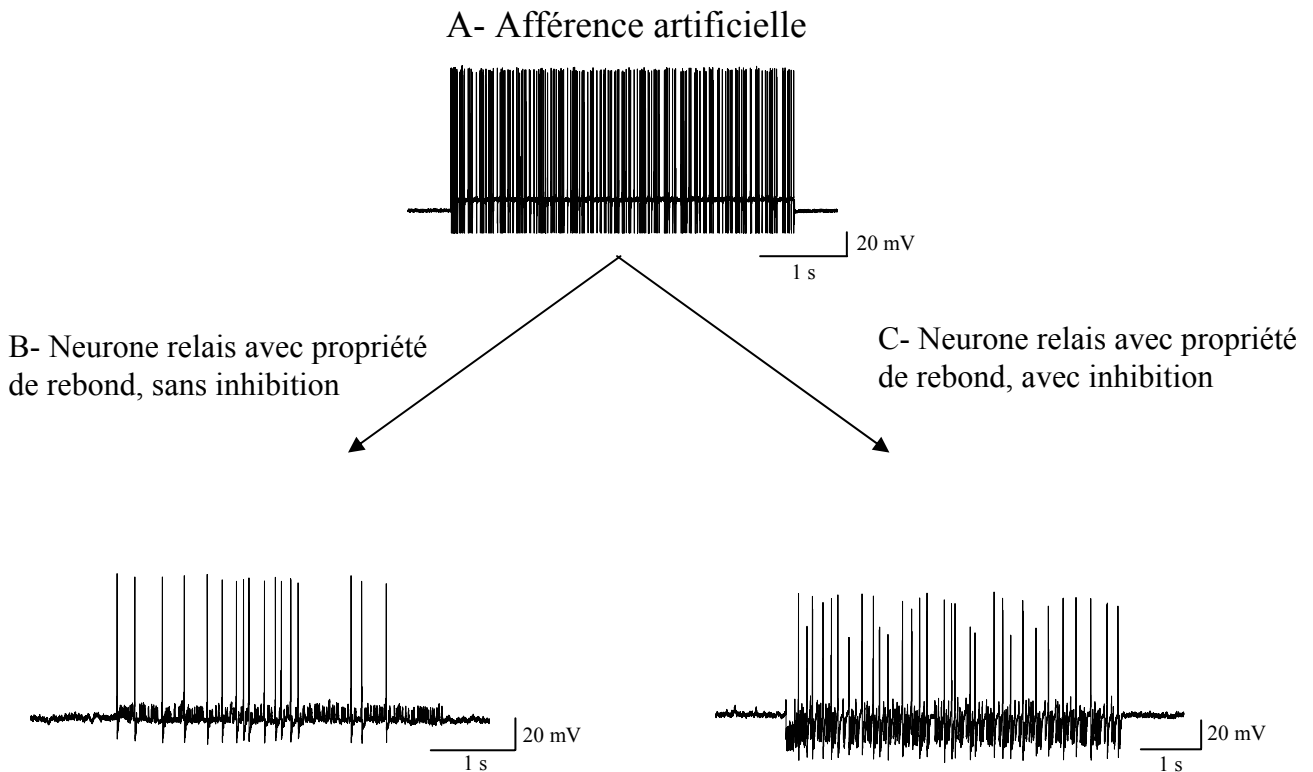


Figure 49: Caractérisation expérimentale de l'effet de l'inhibition: cas des neurones exprimant des propriétés tonique

Nous avons inséré un neurone réel, enregistré par une électrode intracellulaire, à la place du modèle de neurone relais, dans le modèle simplifié de réseau présenté dans la figure 25. Ce neurone présente des réponses toniques à l'injection de courants dépolarisants d'intensités croissantes.

L'activité afférente artificielle (A) déclenche des courants synaptiques artificiels, qui sont injectés dans le neurone biologique. Nous avons mesuré la réponse du neurone lorsqu'il reçoit soit une activité excitatrice AMPA (B) soit une activité synaptique mixte AMPA et GABA (C) pendant une durée de 3s.

Nous avons exploré systématiquement cette réponse pour des couples de conductances maximales AMPA ($0 < g_{\max} \text{AMPA} < 7 \text{ mS/cm}^2$) et GABA variables ($0 < g_{\max} \text{GABA} < 7 \text{ mS/cm}^2$) et nous avons mesuré la corrélation croisée entre la réponse du neurone biologique et le train de potentiel afférent (D).



D- Exploration de la balance AMPA/GABA

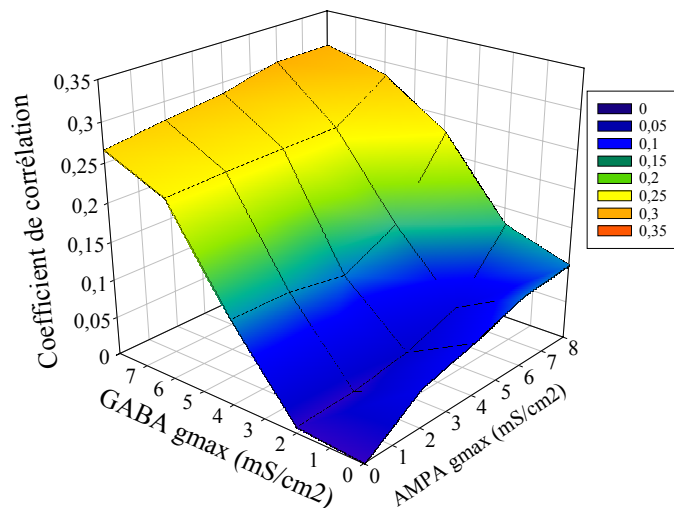


Figure 50: Caractérisation expérimentale de l'effet de l'inhibition: cas des neurones exprimant des propriétés de rebond

Nous avons inséré un neurone réel, enregistré par une électrode intracellulaire, à la place du modèle de neurone relais, dans le modèle simplifié de réseau présenté dans la figure 25. Ce neurone présente des réponses à l'injection de courants hyperpolarisants d'intensités croissantes.

L'activité afférente artificielle (A) déclenche des courants synaptiques artificiels, qui sont injectés dans le neurone biologique. Nous avons mesuré la réponse du neurone lorsqu'il reçoit soit une activité excitatrice AMPA (B) soit une activité synaptique mixte AMPA et GABA (C) pendant une durée de 3s.

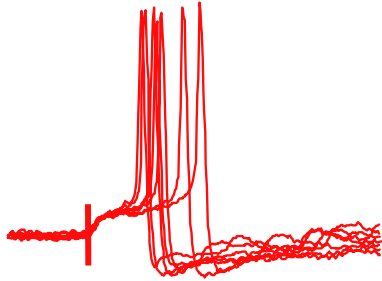
Nous avons exploré systématiquement cette réponse pour des couples de conductances maximales AMPA ($0 < g_{\max} \text{AMPA} < 8 \text{ mS/cm}^2$) et GABA variables ($0 < g_{\max} \text{GABA} < 8 \text{ mS/cm}^2$) et nous avons mesuré la corrélation croisée entre la réponse du neurone biologique et le train de potentiel afférent (D).

et B de la figure 51). Cet effet se retrouve lorsqu'on augmente la conductance maximale GABAergique (figure 51, C et D)

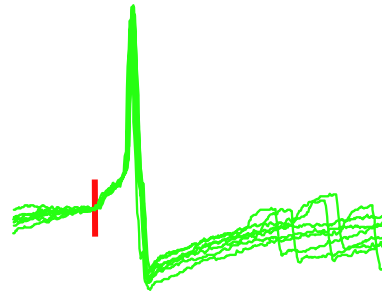
Il semblerait donc que l'inhibition joue un rôle majeur dans le contrôle de la transmission de l'information au niveau des neurones biologiques en contrôlant non seulement la fréquence de décharge mais aussi la cohérence temporelle des événements.

En résumé, nous avons développé un nouveau système hybride, basé sur une version modifiée du logiciel NEURON : NEURON-RT. La conception et l'utilisation des modèles deviennent ainsi accessibles à tous. Les tests expérimentaux réalisés ont permis de montrer non seulement l'efficacité de notre système mais aussi l'importance de l'inhibition dans le contrôle de la transmission périphérique. En effet, il apparaît que l'inhibition joue un rôle différentiel et non intuitif, sur la transmission de l'information, qui est dépendante des propriétés intrinsèques exprimées dans le neurone. Lorsque le neurone présente une réponse tonique, l'inhibition réduit la fréquence de décharge du neurone. Par contre, si le neurone exprime des propriétés de rebond, sensibles à l'hyperpolarisation, le neurone voit sa fréquence de réponse augmenter. De plus, l'inhibition joue un second rôle dans le contrôle de la dynamique temporelle de la transmission. En effet, le délai de survenue d'un potentiel d'action efférent déclenché par un potentiel d'action afférent, ainsi que la variabilité de ce délai, sont réduits. Cet effet est indépendant des propriétés intrinsèques du neurone biologique.

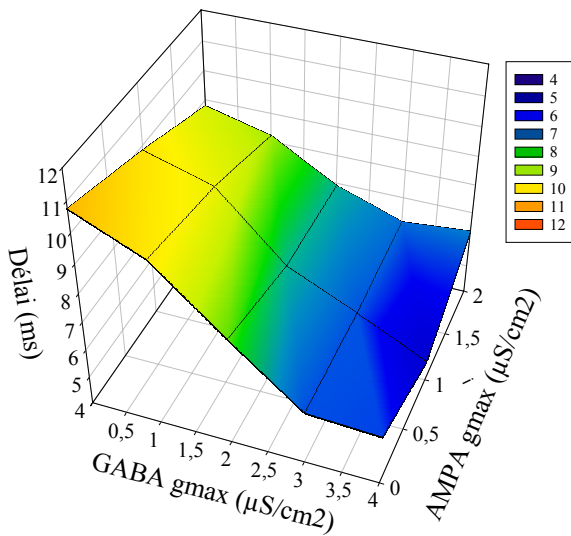
A-Sans inhibition



B-Avec inhibition



C- Délai



D- Jitter

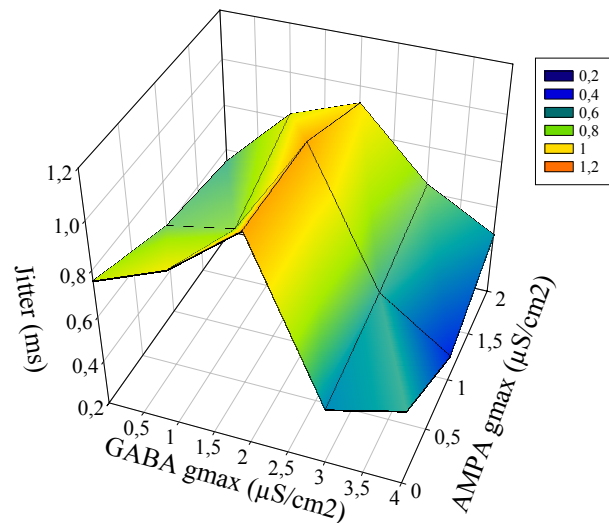


Figure 51: *Rôle de l'inhibition sur le transfert de l'information: effet temporel*

Pour évaluer l'impact de l'inhibition sur le délai et la variabilité du délai, nous avons superposé les potentiels d'action de la réponse du neurone biologique, en les calant sur l'évènement synaptique qui les a déclenché. En A, le délai et la variabilité sans inhibition, en B avec inhibition.

Nous avons exploré systématiquement l'effet de la balance entre excitation et inhibition. Nous avons reporté les valeurs maximales de délais (C) et de jitter (D) pour chacune des valeurs du couple AMPA/GABA.

Discussion

Le but de ce travail est d'étudier la transformation du signal nociceptif périphérique lors de son passage au sein du réseau de la corne dorsale de la moelle épinière. Pour cela, nous avons développé une approche novatrice mêlant la modélisation neuronale et différents concepts du traitement du signal et se basant sur une description réaliste des interactions au sein du réseau. Cette approche tente d'établir un lien entre le codage de l'information par le système nerveux et les différents niveaux d'interactions et de plasticité des réseaux.

Tout au long de ce manuscrit, nous avons exposé les étapes de construction de cette étude au travers de la réalisation d'un modèle simplifié du réseau de la corne dorsale, ainsi que les résultats de l'exploration de ces paramètres. Dans un premier temps, nous allons tout d'abord résumer les étapes clés de la construction du modèle de réseau et discuter sur la validité des hypothèses à la base de notre représentation et l'implication fonctionnelle de l'exploration des propriétés cellulaires du neurone relais. Dans un second temps, nous présenterons les résultats du transfert de l'information et nous interpréterons l'importance des divers mécanismes dans l'intégration du message nociceptif et plus particulièrement l'impact du contrôle inhibiteur sur l'activité de traitement du neurone relais. Nous placerons ces mécanismes dans un contexte fonctionnel et intégré de la transmission de la douleur dans le système nerveux. Enfin, nous aborderons les limites théoriques des outils que nous avons utilisé et nous présenterons les différentes perspectives théoriques que nous avons envisagées, pour finalement développer les applications possibles d'une telle approche : la pharmacologie virtuelle.

I. Le modèle de réseau : des simplifications nécessaires

Comme dans la plupart des systèmes sensoriels, le système nociceptif se compose d'une entrée périphérique se projetant sur des réseaux relais qui distribuent ensuite l'information aux structures supérieures. Dans le cas du système nociceptif ce premier relais est constitué par le réseau de la corne dorsale de la moelle épinière. Les entrées périphériques afférentes se projettent directement sur des neurones relais qui vont intégrer puis véhiculer les informations vers des structures cérébrales comme le thalamus. Parmi les trois types de neurones relais isolés, les neurones WDR des couches profondes sont connus pour intégrer non seulement les informations nociceptives mais aussi les informations sensorielles (pour revue voir Besson et Chaouch, 1987b ; Willis, 1991 ; Millan, 1999). L'étude approfondie de ces neurones a révélé l'existence de propriétés intrinsèques complexes : tonique, plateau ou oscillation, dont l'expression est sous le contrôle de modulations métabotropiques (Derjean, et coll., 2003). Ces propriétés cellulaires vont jouer un rôle majeur dans la représentation du signal périphérique (Llinas, 1988 ; Getting, 1989 ; McCormick et Bal, 1994). Cependant les propriétés intrinsèques ne vont pas être les seules à intervenir dans la transformation du signal périphérique. En effet, ces propriétés s'insèrent dans un continuum d'interaction avec la connectivité du réseau et les propriétés des synapses impliquées dans cette structure (Getting, 1988 ; Getting, 1989). De nombreux travaux ont mis en avant l'existence d'un contrôle interneuronal de l'intégration spinale et plus particulièrement par les interneurons inhibiteurs GABAergique ou glycinergiques (Melzack et Wall, 1965 ; Traub, 1997). Ce contrôle inhibiteur modifie les flux d'informations notamment par un système de contrôle de porte (Melzack et Wall, 1965).

Etant donné la complexité du réseau de la corne dorsale, nous avons construit un modèle simplifié comprenant une entrée afférente qui se projette directement par l'intermédiaire

d'une synapse glutamatergique de type AMPA sur un modèle de neurone relais des couches profondes. A ce réseau monosynaptique, nous avons intégré un contrôle inhibiteur via un interneurone GABAergique qui reçoit directement l'information afférente et qui conçoit une copie inhibitrice du signal d'entrée. Cette copie inhibitrice, dite en « feed forward », va influencer l'activité du neurone relais, via une synapse GABAergique localisée au niveau dendritique. Il a été montré que certains neurones relais présentent une arborisation dendritique qui remonte vers les couches superficielles et s'étendent jusque dans les couches III (Willis, 1991). Bien que généralement locaux, nous avons considéré que les interneurones des couches II constituant la substance gélatineuse envoient des projections axonales jusque dans la couche III où ils connectent les dendrites des neurones relais. Cependant, certains neurones présentent une organisation dendritique dans le plan horizontal. Dans ce cas, nous pouvons considérer que ces boucles inhibitrices sont purement locales.

Le réseau ainsi constitué, représente une structure dite en « feed forward » qui semble être un élément de base de divers réseaux sensoriels, comme le thalamus (Sherman et Guillery, 1996, Steriade, et coll., 1997), ou intégratifs comme le striatum (Plenz, 2003). Cependant, il est important de garder à l'esprit que les interneurones de la corne dorsale puissent agir au sein d'une chaîne polysynaptique. Il est possible d'envisager cette éventualité dans notre modèle en explorant l'influence d'un délai entre l'activation du neurone relais par la fibre afférente et la réception de la copie inhibitrice.

Une fois cette structure définie, nous avons développé chacun des modèles cellulaires de façon à reproduire avec le plus de réalisme possible, les patrons de décharge décrits expérimentalement.

II. Le neurone relais : des conductances aux propriétés de réponses

Au vu des propriétés complexes exprimées par les neurones relais, nous nous sommes donc focalisés sur la construction d'un modèle présentant d'une part des propriétés de plateau et incluant d'autre part le plus possible de données expérimentales.

La première étape de cette reconstruction a été de déterminer les conductances impliquées dans la genèse des propriétés de plateau. Le choix de ces conductances s'est fait en se basant sur les caractérisations pharmacologiques des travaux de Morisset et collaborateurs (Morisset et Nagy, 1998 ; Morisset et Nagy, 1999). Notre modèle comprend donc les conductances responsables des potentiels d'action, une conductance calcique de type L, deux types de canaux potassiques calcium dépendants (un rapide et un lent) et une conductance cationique non spécifique.

Enfin, nous avons inséré une conductance potassique rectifiante entrante de type Kir, mise en évidence par les travaux de Derjean. Cette conductance, cible de modulation métabotrope joue un rôle majeur dans le contrôle de l'excitabilité neuronale (Derjean, et coll., 2003).

En nous basant sur les travaux de Voisin (Voisin et Nagy, 2001), nous avons construit un modèle de canaux calciques de type L, reproduisant la dépendance au potentiel particulière à ces neurones spinaux. En effet, classiquement les canaux calciques de type L présentent une activation pour des potentiels très dépolarisés (-40 à -30 mV) (Hille, 1991 ; Hille, 2001), tandis que les courants enregistrés dans les travaux de Voisin présentent quand à eux une activation pour des potentiels plus hyperpolarisés.

Ces travaux ont permis d'isoler trois populations de courants en fonction de leur cinétique d'inactivation. Cependant, aucune donnée quantitative sur la cinétique d'activation de ces canaux n'a été décrite dans le travail de Voisin (Voisin et Nagy, 2001). La description de la

cinétique d'activation de ces canaux L, prête encore à controverse (Lipscombe, 2002 ; Lipscombe, et coll., 2004). D'un côté de nombreux travaux décrivent des courants calciques lents mais d'un autre côté les données biophysiques dénotent une activation rapide (Lipscombe, et coll., 2004). En se basant sur ces données, il est possible qu'il existe des interactions entre les canaux calciques et le stock de calcium intracellulaire qui pourraient jouer un rôle dans le contrôle de la cinétique d'ouverture des canaux calciques (Franzini-Armstrong et Protasi, 1997), expliquant ainsi les divergences existantes.

Cette hypothèse soulève un problème crucial dans la représentation de notre modèle : l'absence de données sur la dynamique des flux calciques au sein des neurones des couches profondes, ainsi que leur interaction avec les conductances impliquées dans le plateau. Malgré l'existence de techniques de plus en plus élaborées permettant de visualiser la dynamique du calcium intra-cellulaire, il existe encore peu de données assez complètes pour rentrer dans un modèle réaliste de flux et de diffusion calcique. Il a été montré que ces interactions peuvent non seulement avoir un impact sur l'inactivation des canaux calciques de type L mais aussi intervenir dans la facilitation de ce courant (Zuhlke, et coll., 1999). Cet effet pourrait passer par la fixation d'une calmoduline sur la partie intracellulaire du canal (Zuhlke et Reuter, 1998 ; Zuhlke, et coll., 1998 ; Zuhlke, et coll., 1999 ; Zuhlke, et coll., 2000).

Mis à part la description des courants calciques, il n'existe aucune caractérisation des autres canaux impliqués dans la genèse du plateau. Nous avons donc construit notre modèle en nous basant sur des canaux décrits dans d'autres structures. Afin de pouvoir intervenir sur la dynamique des canaux, nous avons inséré des degrés de liberté supplémentaires.

La seconde partie de cette reconstruction a été d'établir une morphologie à notre modèle. Il a été montré expérimentalement (Carlin, et coll., 2000) et théoriquement (Booth et Rinzel, 1995 ; Booth, et coll., 1997) que la localisation dendritique des mécanismes ioniques à la base du plateau est cruciale dans l'expression de la bistabilité à l'origine de cette propriété.

Nous avons donc construit un modèle bicompartimental dans lequel nous avons choisi de séparer les mécanismes rapides intervenant dans les potentiels d'action des mécanismes lents à la base de la propriété de plateau. N'ayant aucune donnée sur la localisation précise des différentes conductances, excepté pour la conductance Kir, principalement somatique (Derjean, et coll., 2003), nous avons réparti les conductances entre les deux compartiments comme suit :

- ✓ Le soma comprend les conductances responsables du potentiel d'action, une conductance calcique à activation rapide et inactivation lente, deux conductances potassique calcium dépendante et la conductance Kir

- ✓ La dendrite comprend une conductance calcique considérée sans inactivation, une conductance cationique non spécifique calcium dépendante et deux conductances potassiques calcium dépendantes.

Nous avons donc choisi de construire deux modèles des conductances calciques décrites par les travaux de Voisin. Nous avons considéré que la conductance sans inactivation ou plutôt avec inactivation très lente est responsable de la dépolarisation soutenue à l'origine du plateau et que la conductance à inactivation lente participe aux potentiels d'actions et au contrôle hyperpolarisant des conductances potassiques calcium dépendante.

III. Mécanismes ioniques impliqués dans la genèse du potentiel de plateau

La propriété de plateau se compose de deux phases : une phase d'accélération progressive de la fréquence de décharge lors de la stimulation et une post décharge à basse fréquence suivant

l'arrêt de la stimulation. Nous avons sélectionné les paramètres de notre modèle de façon à reproduire ce comportement.

L'exploration des paramètres, nous a amené à séparer ces deux phases et à considérer les mécanismes impliqués dans chacune d'elles.

1. Phase initiale d'accélération de la décharge

Dans un premier temps, nous avons envisagé un contrôle dynamique de la dépolarisation par la conductance Kir rapide. En effet, cette conductance est hyperpolarisante dans la gamme de potentiel envisagé et est inactive pour des potentiels dépolarisés. Il paraît donc possible que lors d'une stimulation le contrôle Kir ralentisse l'activation des courants calciques par un contrôle tout d'abord tonique qui, au fur et à mesure de la dépolarisation, diminue en faveur de l'entrée de calcium. L'accélération progressive serait donc due à un équilibre dynamique dont l'instabilité au profit d'une dépolarisation lente serait contrôlée tout au long de l'excursion de potentiel. Lors de notre recherche de paramètres, il nous a été impossible de trouver cet équilibre. Cependant cela ne nous permet pas d'écarter cette éventualité. Pour mettre en évidence un tel contrôle il est nécessaire d'une part de quantifier expérimentalement l'impact d'un blocage de la conductance Kir sur la cinétique de l'accélération et d'autre part d'explorer l'espace des paramètres de notre modèle par le biais de méthode d'optimisation. Ces méthodes, comme la méthode du recuit simulé, nous permettrait de trouver la gamme de paramètre dans laquelle il serait possible d'obtenir cet équilibre. La mise en place d'une telle méthodologie nécessite non seulement la création d'algorithmes complexes mais demande aussi un temps de calcul important. Il est également possible qu'une représentation plus réaliste de la morphologie puisse résoudre cette difficulté.

Pour représenter cette accélération progressive, il existe une autre possibilité : une activation lente des courants calciques. Une activation lente de 30 ms à plusieurs centaines de millisecondes a été mise en évidence expérimentalement dans le cas de canaux L (Bennett, et coll., 1998 ; Schwindt et Crill, 1997) ainsi que théoriquement (Booth et Rinzel, 1995 ; Booth, et coll., 1997), mais cette cinétique lente ne permet pas d'expliquer celle de l'accélération qui est considérablement plus lente. Il existe d'autre mécanisme permettant d'expliquer ce phénomène. En effet, nous avons pu mettre en évidence, en explorant notre modèle, que cette cinétique peut être générée par une interaction forte entre l'activation des canaux calciques et celle des canaux potassiques calcium dépendant. Les canaux SK sont rapidement activés par l'entrée et maintiennent une hyperpolarisation soutenue qui contrôle l'entrée de calcium, permettant ainsi l'activation progressive d'un plus grand nombre de canaux calciques. Il apparaît un point de rupture de cet équilibre pour lequel l'activation des canaux calciques devient suffisamment importante pour déclencher la propriété de plateau. Il existe donc une autorégulation de l'entrée de calcium par la dépendance au calcium qui prendrait le pas sur le contrôle voltage dépendant. En effet, durant cette phase la dépolarisation induit une réduction important de l'activation des canaux Kir. Cependant il peut exister un contrôle voltage dépendant tonique que nous n'avons pas représenté dans notre modèle. En effet, il a été montré qu'il existe trois types de canaux potassiques calcium dépendant (Sah, 1996 ; Sah et Davies, 2000 ; Sah et Faber, 2002 ; Faber et Sah, 2003b). Parmi ces trois types, les canaux BK sont les seuls à présenter non seulement une dépendance au calcium mais aussi une dépendance au potentiel. Ces canaux sont rapides et interviennent dans la repolarisation rapide du potentiel d'action et par la même la réduction de l'entrée de calcium. Cependant il a été mis en évidence que ces canaux présentent une inactivation calcium dépendante (Faber et Sah, 2003a). L'intervention de ces canaux pourrait s'avérer fondamental dans le contrôle de l'accélération. En effet, les canaux BK auraient une action prédominante lors des premiers

potentiel d'action qui s'amenuiserait au fur et à mesure de l'accumulation de calcium dans le milieu intracellulaire, laissant ainsi plus de calcium entrer à chaque potentiel d'action.

La construction de notre modèle nous a permis ainsi de mettre en évidence le rôle potentiel majeur des conductances potassiques calcium dépendantes qui jusqu'à présente ont été peut être sous estimées. Il faut certainement tenir compte que leur étude expérimentale est difficile du fait du contrôle calcique qu'elles imposent. Le seul rôle déjà clairement révélé de ces conductances a été mis en évidence par des expériences de blocages pharmacologiques des canaux SK par l'apamine. En effet, l'application d'apamine sur un neurone présentant des propriétés toniques déclenche l'apparition de propriétés plateau dans les neurones des couches profondes (Russo et Hounsgaard, 1994) ainsi que dans d'autres types cellulaires exprimant les propriétés de plateau tels que les motoneurones (pour revue, voir Russo et Hounsgaard, 1999).

2. Phase tardive de post décharge

L'autre caractéristique de la propriété de plateau est l'expression d'une post décharge qui peut persister longtemps après l'arrêt de la stimulation. Cette post décharge est sous la dépendance des canaux cationique non spécifiques (Morisset et Nagy, 1999). Elle résulte d'un nouvel équilibre entre la conductance CAN qui entretient la dynamique calcique par l'ajout d'une charge dépolarisante supplémentaire, et les conductances potassium calcium dépendante. Cependant, nous n'avons pas réussi à obtenir un arrêt spontané de la post décharge sans l'insertion de deux mécanismes différents : d'une part une inactivation très lente de la conductance calcique et d'autre part la présence du troisième type de canaux potassiques calcium dépendant : les canaux lents sAHP. Sans ces deux mécanismes, notre modèle présente deux états stables : un état quiescent et un état plateau, qui peut être arrêté par l'injection de courant d'un courant hyperpolarisant.

Ces résultats permettent de mieux comprendre l'existence de plusieurs types de post décharges et la possibilité que ces différents types de plateau correspondent à des zones d'un continuum d'excitabilité. En effet, en fonction de la modulation des mécanismes mis en jeu, nous allons avoir un neurone bistable ou un neurone avec une post décharge très brève. Il est ainsi possible d'envisager que la différence entre les neurones bistables et les sharp plateau résulte d'une balance différente des canaux potassiques calcium dépendants et les conductances CAN par exemple.

A partir de ces données, nous avons construit deux modèles de plateau : l'un avec une post décharge longue et l'autre avec une post décharge courte. La différence entre ces deux modèles se résume à une balance différente entre les conductances hyperpolarisantes et dépolarisantes. Ils reproduisent le comportement généralement décrit tel que la voltage dépendance, l'hystérésis ou encore le comportement pharmacologique.

Cependant, ces caractérisations mettent en avant une différence du contrôle de l'excitabilité par les conductances potassiques entre nos deux modèles de neurones.

Une propriété particulière des neurones exprimant les propriétés de plateau est l'existence d'une dépendance à la fréquence de stimulation qui se traduit par une augmentation progressive de leur fréquence de décharge pour des stimulations basses fréquences (entre 0, 3 et 1 Hz) et qui est appelé « Wind Up ». Il apparaît qu'un de nos deux modèles exprime ce phénomène : le neurone à plateau long. Il est important de noter que notre modèle est le seul actuellement à présenter ce type de propriété. Il est probable que la description réaliste des canaux calciques et des différentes conductances soient à l'origine de l'existence de ce phénomène. Il apparaît que la balance entre les conductances CAN et potassique calcium dépendant intervient dans le contrôle de l'expression du Wind Up.

Ce résultat met en avant d'une part le rôle prépondérant de la propriété de plateau dans les phénomènes de Wind Up et plus particulièrement la possibilité que ce phénomène soit

uniquement sous le contrôle des conductances ioniques exprimées et ne nécessite pas l'intervention des stocks calciques intracellulaires. Cependant il a été clairement montré qu'il peut y avoir une activation de ce phénomène au travers de l'activation des récepteurs à la ryanodine (Mejia-Gervacio, et coll., 2004) dans les motoneurones de tortue. Or, il a aussi été montré dans ces neurones que la conductance CAN n'intervient pas dans la genèse du plateau (Perrier et Hounsgaard, 1999). Il serait donc possible que la mobilisation des stocks calciques soit nécessaire pour remplacer les conductances CAN.

3. Transitions entre états

Enfin, nos modèles reproduisent les transitions décrites par les travaux de Derjean et collaborateur (Derjean, et coll., 2003) et donc confirment l'existence de ces états en fonction d'une balance entre les conductances Kir et calciques. L'exploration de l'espace des valeurs possibles de ce couple de paramètre met en évidence l'existence de zones délimitées d'expression de ces propriétés. Cependant, il est nécessaire de pondérer cette notion de trois états d'activité. En effet, d'une part il apparaît qu'au sein d'une même catégorie il existe une hétérogénéité dans la réponse des neurones relais et d'autre part il semble qu'il existe des états de transitions à la frontière de ces régions d'activité.

L'hétérogénéité de la réponse apparaît très clairement dans le cas des neurones toniques où nous pouvons distinguer une zone où le modèle est purement tonique lorsque les conductances calciques et Kir sont minimales voir nulles et une zone où le neurone présente une légère adaptation de sa décharge, correspondant à un mode tonique modulé. Nous allons voir plus loin que ces deux sous types correspondent à deux modes d'intégration différents.

Cette subdivision se retrouve aussi au niveau des propriétés régénératives. En effet, la modification de la balance va induire des modifications de la phase d'accélération et la dynamique de la post décharge ou encore la fréquence d'oscillation.

L'existence d'une telle hétérogénéité renforce l'idée de phases de transitions progressives entre les états. En effet, il apparaît clairement des modes de réponses « hybrides » lorsqu'on se place à la frontière entre deux états, comme par exemple entre le mode tonique et le mode plateau. Le modèle présente une accélération très progressive de sa décharge mais ne génère pas de post décharge, témoignant ainsi d'une excitabilité nettement différente de celle du mode tonique mais inférieure à celle du mode plateau. Ce mode de décharge particulier pourrait correspondre à un mode plateau dont la cinétique est plus lente et ne peut pas être pleinement révélée par la stimulation qui est trop brève. Ces résultats font apparaître clairement l'existence d'un continuum entre ces différents états et soulèvent la question de la dynamique temporelle de cette transition. La transition entre les états semble passer par un grand nombre d'états intermédiaires qui vont chacun avoir un impact différent sur l'intégration du signal. Il serait donc nécessaire de pouvoir quantifier la cinétique de ces transitions afin de révéler les processus intégratifs qui ont cours lors d'une modification de la balance entre les modulations mGluR et GABA_B (ou des conductances calcium et Kir qui représentent cette balance).

Un autre résultat important provient de la généralisation de ces transitions. En effet, nous avons exploré l'impact de la modification de la balance globale entre les conductances dépolarisantes et hyperpolarisantes dans nos modèles. Il apparaît que la variation de cette relation induit aussi une transition entre les trois modes de décharge : tonique, plateau et oscillant, ce qui laisse penser que d'une part l'expression des propriétés régénératives est sous la dépendance d'un équilibre entre les conductances dépolarisantes et hyperpolarisantes.

D'autre part, il devient ainsi possible d'envisager que l'action des différents types de modulateurs, via différentes cibles va aboutir à l'expression d'une de ces trois propriétés.

Etant donné qu'il serait possible de retrouver l'expression de ces trois modes par différents moyens modulateurs, nous pouvons supposer que ces trois modes correspondent clairement à trois niveaux fixes de codage de l'information.

4. Le calcium intra-cellulaire au centre des propriétés

L'ensemble de ces résultats nous amène donc à considérer le calcium comme central tant au cours du développement du plateau que de l'expression de la post décharge. Les conductances voltage dépendantes interviennent dans le contrôle global de l'excitabilité. Il est possible qu'il y ait entre les différents états une transition entre un contrôle voltage dépendant et un contrôle calcium dépendant. Si on considère l'ensemble des conductances voltage dépendantes, elles se désactivent toutes pour des potentiels dépolarisés. Ce contrôle calcique peut résulter dans notre modèle uniquement de l'interaction entre les conductances. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, il a été mis en évidence que l'intervention du stock calcique intracellulaire peut s'avérer important (Mejia-Gervacio, et coll., 2004) dans l'expression des propriétés de plateau dans le motoneurone. En effet, le blocage pharmacologique des récepteurs à la ryanodine induit une disparition du plateau et du wind up.

Bien que décrit dans les motoneurones, cette action pourrait se retrouver au niveau des neurones des couches profondes. En effet, dans notre cas, le plateau correspond à un état de modulation métabotropique principalement glutamatergiques via les récepteurs mGluRI. Ces récepteurs sont connus pour agir sur la synthèse d'Inositol Tri Phosphate ou IP3. Cette molécule va activer le relargage du calcium intracellulaire via l'activation des récepteurs à la

ryanodine, sensibles à l'IP3. Ces interactions avec le stock calciques sont susceptibles de permettre d'obtenir les mêmes types de propriétés que celles que nous avons décrites. Cependant, il est possible d'envisager une implication plus importante de ces interactions dans des cas pathologiques. En effet, si on considère que la mise en place des processus pathologiques est sous tendu par une sur stimulation des récepteurs mGluRI, il est possible qu'il y ait une mise en place d'oscillations calciques des stocks intracellulaires qui prendraient le relais sur les autres canaux (Berridge, 1993). Peut être y a t il la des cibles thérapeutiques d'intérêt ?

IV. Du neurone relais à l'intégration sensorielle

Ce modèle de neurone relais complexe s'insère dans notre réseau en feed forward et reçoit donc une information afférence directe et une copie inhibitrice. Au vu du manque de données précises sur les mécanismes ioniques à l'origine de la décharge des afférences et des interneurons, nous avons construit des modèles principalement qualitatifs. Dans un premier temps, nous avons reconstruit une décharge afférente réaliste afférente, en se basant sur des données quantitatives sur la fréquence de décharge (Slugg, et coll., 2000). Dans le but de pouvoir utiliser les outils statistiques de la théorie de l'information, nous avons introduit une variabilité dans la fréquence de décharge, générant ainsi une distribution des intervalles inter spikes qui se rapproche d'une distribution poissonnienne. En plus de cette entrée afférente, nous avons développé un processus aléatoire poissonnien qui va nous permettre de comparer l'effet de la statistique du signal d'entrée sur le transfert de l'information. Cependant il ne nous a pas été possible de le faire dans le temps imparti, principalement à cause du temps de calcul important nécessaire pour calculer l'information mutuelle.

En parallèle au développement de cette entrée afférente, nous avons construit les autres types de fibres décrites dans les travaux de Slugg (Slugg, et coll., 2000). Le but avéré de ces modèles est d'envisager la reconstruction d'un champ récepteur artificiel.

Le second modèle que nous avons développé est le modèle d'interneurone. Pour cela, nous nous sommes basés sur des données non publiées du laboratoire. En effet, nous avons choisi les paramètres de façon à reproduire le profil de réponse décrit expérimentalement, soit une adaptation rapide de la fréquence de décharge. Plusieurs profils de réponses ont été montré pour les interneurones et notamment une adaptation (Yoshimura et Jessell, 1989a ; Grudt et Perl, 2002). Cependant, il apparaît que ce phénomène soit sous la dépendance de mécanismes sodiques, différents des mécanismes calciques que nous avons intégrés à notre modèle (Benda et Herz, 2003). Etant donné l'importance des propriétés intrinsèques et plus particulièrement des canaux ioniques sur l'intégration des évènements synaptiques (Reyes, 2001), il apparaît donc indispensable que ce modèle d'interneurone soit modifié pour prendre en compte ces mécanismes ioniques. En effet, il apparaît clairement que les conductances exprimées vont modifier l'excitabilité globale du neurone et donc la forme et l'amplitude des EPSP ou IPSP qui arrivent (Debanne, et coll., 2003, Daoudal et Debanne, 2003). Ces contraintes ioniques vont ainsi modifier le profil de réponse des interneurones à l'entrée afférente et donc transformer la copie inhibitrice.

Nous avons donc dans un premier temps quantifié l'impact des propriétés cellulaires sur le transfert de l'information. Nous avons pu mettre en évidence une action différente des trois modes de décharges sur les deux aspects du codage de l'information : la fréquence et le « timing ». Le mode tonique correspond à un mode de faible transmission du signal périphérique mais à forte pertinence, à l'inverse le mode plateau transmet un grand nombre de potentiel mais ceux-ci peuvent être dus à la propriété du neurone. Le mode tonique répond de façon quasi linéaire avec l'augmentation de la fréquence de stimulation et donc correspondrait

au mode optimal pour le codage en fréquence. Le mode plateau correspondrait à un mode de codage temporel plutôt que fréquentiel. En effet, le délai d'apparition du potentiel d'action en réponse à un potentiel d'action afférent est raccourci.

La présence d'une inhibition en « feed forward » entraîne une modification profonde du profil de réponse, plus particulièrement sur le plan fréquentiel. En effet, l'inhibition réduit très fortement la réponse du mode tonique. Dans le cas du mode plateau, l'inhibition abolit l'expression des phénomènes régénératifs et l'apparition de doublets de potentiels d'actions, induisant ainsi une augmentation de la contribution et une réduction de la corrélation.

Dans le cas du mode oscillant, l'augmentation de la fréquence afférente ou l'ajout d'une inhibition n'induit pas de modifications profondes du traitement global de l'information. Cependant, la complexité d'un tel mode décharge ne peut pas être clairement révélée par les analyses que nous avons effectuées. En effet, il serait nécessaire prendre en considération la fréquence des oscillations, la transmission durant la bouffée de potentiel d'action et entre deux bouffées. Nous pouvons tout de même faire une analogie avec les phénomènes intégratifs dans le thalamus où il semble que les oscillations jouent un rôle filtre de l'information (Le Masson, et coll., 2002).

L'ensemble de ces résultats permet de mettre en avant l'importance du contrôle inhibiteur sur le transfert de l'information au sein du réseau de la corne dorsale. En effet, si nous considérons l'existence d'un contrôle inhibiteur tonique dans le réseau, comme proposée par Melzack et Wall dans la théorie du « gate control » (Melzack et Wall, 1965) ou encore par Traub (Traub, 1997), l'expression de propriétés de plateau apparaît alors être la meilleure solution pour transmettre les informations périphériques, dans les cas physiologiques. A contrario, les propriétés toniques réduisent la transmission de ces signaux périphériques vers les centres supérieurs. Comme nous avons pu le montrer au travers de l'exploration du modèle, la transition entre les différents modes de décharges peut être sous le contrôle de

nombreuses neuromodulations et semblerait donc être un moyen physiologique pour contrôler l'intégration des signaux périphériques. Ces processus seraient modifiés dans les cas pathologiques. En effet, un argument supplémentaire en faveur de l'importance du contrôle inhibiteur est l'impact de sa disparition dans les processus de plasticité à long terme (Castro-Lopes, et coll., 1993 ; Fukuoka, et coll., 1998 ; Moore, et coll., 2002). Il est ainsi possible d'envisager que la dégradation des signaux périphériques ne proviendrait pas directement de l'expression des propriétés de plateau mais plutôt de la disparition du contrôle tonique inhibiteur.

Nos travaux mettent en avant le rôle prépondérant des propriétés intrinsèques exprimées par les neurones relais spinaux. Il apparaît que l'expression de trois modes de décharges correspond à trois niveaux d'intégrations différents. Il semble que ces trois modes puissent être obtenus par l'action sur différentes cibles, laissant suggérer que ces trois modes sont cruciaux dans l'intégration des signaux périphériques. Il est possible que ces trois modes puissent interagir de façon spécifique avec les propriétés des cellules des centres supérieurs.

Il est nécessaire d'approfondir cette étude par la conception de nouveaux outils de traitement de l'information.

Pour conclure, la démarche utilisée au cours de cette thèse a abouti à une nouvelle orientation de la modélisation dans l'étude des processus d'intégration dans les réseaux et plus particulièrement dans l'intégration des messages nociceptifs. En effet, la possibilité de lier l'ensemble des paramètres du réseau (cellulaire, synaptique, connectique) à la transmission de l'information et d'explorer l'espace de ces paramètres, nous a permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, en soulignant leur impact sur la transmission de l'information périphérique. Cette approche pourrait aboutir à terme à une nouvelle méthodologie : la pharmacologie virtuelle.

Table des figures

- Figure 1 : *Détermination d'une fonction de transfert dans un réseau*
- Figure 2 : *Présentation générale du système nociceptif*
- Figure 3 : *Structure de la moelle épinière et connectivité*
- Figure 4 : *Circuit électrique équivalent de la membrane neuronale*
- Tableau 1: *Les paramètres du modèle d'afférence*
- Figure 5 : *Le modèle de mécano-nocicepteur $A\delta$*
- Tableau 2: *Paramètres de l'interneurone*
- Figure 6 : *Le modèle d'interneurone*
- Figure 7 : *Construction des canaux calcique de type L: canal calcique sans inactivation*
- Figure 8 : *Construction des canaux calcique de type L: canal calcique avec inactivation lente*
- Tableau 3: *Paramètres des extrapolations des canaux calciques*
- Figure 9 : *Construction d'un modèle de canal potassique de type Kir*
- Figure 10 : *Construction du modèle de neurone relais des couches profondes*
- Figure 11 : *Comportement général des modèles de plateau à cinétique longue et à cinétique courte*
- Tableau 4: *Paramètres du modèle de plateau long*
- Tableau 5: *Paramètres du modèle de plateau court*
- Figure 12 : *La voltage dépendance du plateau long*
- Figure 13 : *La voltage dépendance du plateau court*
- Figure 14 : *Plateaux et stabilité: validation par l'hystérésis*
- Figure 15 : *Expression du Wind Up: comparaison des deux modèles de neurones relais*
- Figure 16 : *Expression du Wind Up: exploration de l'impact des canaux Cationique Non spécifique calcium dépendant (CAN)*
- Figure 17 : *Expression du Wind Up: exploration de l'impact des canaux potassiques calcium dépendants*
- Figure 18 : *Validation par la pharmacologie virtuelle: plateau à cinétique longue*
- Figure 19 : *Validation par la pharmacologie virtuelle: plateau à cinétique courte*
- Figure 20 : *Exploration de la dynamiques des conductances: plateau à cinétique longue*
- Figure 21 : *Exploration de la dynamiques des conductances: plateau à cinétique courte*
- Figure 22 : *Exploration de la balance calcium/Kir: plateau à cinétique longue*
- Figure 23 : *Exploration de la balance calcium/Kir: plateau à cinétique courte*
- Figure 24 : *Exploration de la balance entre les conductances dépolarisantes et les conductances hyperpolarisantes*

- Figure 25 : *La structure simplifiée de notre modèle de réseau*
- Figure 26 : *Effet du mode tonique sur le transfert d'une décharge afférente à 26 Hz*
- Figure 27 : *Effet du mode tonique sur le transfert d'une décharge afférente à 36 Hz*
- Figure 28 : *Effet du mode plateau sur le transfert d'une décharge afférente à 26 Hz*
- Figure 29 : *Effet du mode plateau sur le transfert d'une décharge afférente à 36 Hz*
- Figure 30 : *Effet du mode oscillant sur la transmission de train afférents de 26 Hz, répétées toutes les 15 s*
- Figure 31 : *Effet du mode oscillant sur la transmission de train afférents de 36 Hz, répétées toutes les 15 s*
- Figure 32 : *Effet de la balance Calcium/Kir sur le transfert de l'information périphérique (26 Hz)*
- Figure 33 : *Effet de la balance Calcium/Kir sur le transfert de l'information périphérique (36 Hz)*
- Figure 34 : *Comparaison de l'évolution de la transmission par les trois modes, en fonction de la fréquence d'entrée*
- Figure 35 : *Transformation de la structure statistique afférente par le neurone relais à cinétique longue*
- Figure 36 : *Quantification de la transmission d'un message afférent par le neurone relais à cinétique longue*
- Figure 37 : *Effet de la balance excitation/inhibition (ou AMPA/GABA) sur le transfert de l'information périphérique (36 Hz)*
- Figure 38 : *Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur le transfert de l'information dans le cas de propriétés tonique du neurone relais*
- Figure 39 : *Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur la statistique des signaux afférent et efférent dans le cas d'un neurone tonique*
- Figure 40 : *Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur le transfert de l'information dans le cas de propriétés plateau du neurone relais*
- Figure 41 : *Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur la statistique des signaux afférent et efférent dans le cas d'un neurone à plateau*
- Figure 42 : *Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur le transfert de l'information dans le cas de propriétés oscillantes du neurone relais*
- Figure 43 : *Effet d'une voie inter neuronale inhibitrice sur la statistique des signaux afférent et efférent dans le cas d'un neurone oscillant*
- Figure 44 : *Effet de l'inhibition sur la réponse du neurone relais: Synthèse des modifications statistiques*
- Figure 45 : *Effet de l'inhibition sur le transfert de l'information afférente: synthèse des résultats*
- Figure 46 : *La méthode hybride: principe technique*
- Figure 47 : *Principe de la boucle temps réel: schéma des interactions matérielles et logicielles*
-

Figure 48 : *Test de performance du nouveau système hybride*

Figure 49 : *Caractérisation expérimentale de l'effet de l'inhibition: cas des neurones exprimant des propriétés toniques*

Figure 50 : *Caractérisation expérimentale de l'effet de l'inhibition: cas des neurones exprimant des propriétés de rebond*

Figure 51 : *Rôle de l'inhibition sur le transfert de l'information: effet temporel*

Bibliographie

- Adrian, E. D. (1926) "*The basis of sensation*", New York. **Norton**
- Ahmadi, S., Lippross, S., Neuhuber, W. L. et Zeilhofer, H. U. (2002) "*PGE(2) selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons*" Nat Neurosci **5** (1):pp 34-40
- Aley, K. O. et Levine, J. D. (1999) "*Role of protein kinase A in the maintenance of inflammatory pain*" J Neurosci **19** (6):pp 2181-6
- Andrew, D. et Craig, A. D. (2001) "*Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch*" Nat Neurosci **4** (1):pp 72-7
- Apkarian, A. V. et Hodge, C. J. (1989a) "*Primate spinothalamic pathways: I. A quantitative study of the cells of origin of the spinothalamic pathway*" J Comp Neurol **288** (3):pp 447-73
- Apkarian, A. V. et Hodge, C. J. (1989b) "*Primate spinothalamic pathways: II. The cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways*" J Comp Neurol **288** (3):pp 474-92
- Apkarian, A. V. et Hodge, C. J. (1989c) "*Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways*" J Comp Neurol **288** (3):pp 493-511
- Apkarian, A. V. et Shi, T. (1994) "*Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals*" J Neurosci **14** (11 Pt 2):pp 6779-95
- Arancio, O., Yoshimura, M., Murase, K. et MacDermott, A. B. (1993) "*The distribution of excitatory amino acid receptors on acutely dissociated dorsal horn neurons from postnatal rats*" Neuroscience **52** (1):pp 159-67
- Asada, H., Yamaguchi, Y., Tsunoda, S. et Fukuda, Y. (1996) "*Relation of abnormal burst activity of spinal neurons to the recurrence of autotomy in rats*" Neurosci Lett **213** (2):pp 99-102
- Atlan, H. (1972) "*L'organisation biologique et la théorie de l'information*", Paris. **Hermann**
- Baba, H., Kohno, T., Moore, K. A. et Woolf, C. J. (2001) "*Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2*" J Neurosci **21** (5):pp 1750-6
- Bal, T. et McCormick, D. A. (1993) "*Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker*" J Physiol **468** 669-91
- Baranauskas, G. et Nistri, A. (1996) "*NMDA receptor-independent mechanisms responsible for the rate of rise of cumulative depolarization evoked by trains of dorsal root stimuli on rat spinal motoneurons*" Brain Res **738** (2):pp 329-32
- Baranauskas, G. et Nistri, A. (1998) "*Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms*" Prog Neurobiol **54** (3):pp 349-65
- Baranauskas, G., Traversa, U., Rosati, A. M. et Nistri, A. (1995) "*An NK1 receptor-dependent component of the slow excitation recorded intracellularly from rat motoneurons following dorsal root stimulation*" Eur J Neurosci **7** (12):pp 2409-17
- Beal, J. A. (1983) "*Identification of presumptive long axon neurons in the substantia gelatinosa of the rat lumbosacral spinal cord: a Golgi study*" Neurosci Lett **41** (1-2):pp 9-14
- Beal, J. A. et Cooper, M. H. (1978) "*The neurons in the gelatinosal complex (Laminae II and III) of the monkey (Macaca mulatta): a Golgi study*" J Comp Neurol **179** (1):pp 89-121
- Beal, J. A., Nandia, K.N., Knight, D.S. (1989) "*Characterization of long ascending tract projection neurons and non-tract neurons in the superficial dorsal horn(SDH)*", In Processing

-
- of Sensory Information in the Superficial Dorsal Horn of the Spinal Cord*, eds ed. Cervero, F., Bennett, G.J., Headley, P.M., New York **Plenum**, pp 181-97
- Beam, K. G., Tanabe, T. et Numa, S. (1989) "Structure, function, and regulation of the skeletal muscle dihydropyridine receptor" Ann N Y Acad Sci **560** 127-37
- Benda, J. et Herz, A. V. (2003) "A universal model for spike-frequency adaptation" Neural Comput **15** (11):pp 2523-64
- Bennett, D. J., Hultborn, H., Fedirchuk, B. et Gorassini, M. (1998) "Short-term plasticity in hindlimb motoneurons of decerebrate cats" J Neurophysiol **80** (4):pp 2038-45
- Berridge, M. J. (1993) "Inositol trisphosphate and calcium signalling" Nature **361** (6410):pp 315-25
- Besson, J. M. et Chaouch, A. (1987a) "Descending serotonergic systems" Pain Headache **9** 64-100
- Besson, J. M. et Chaouch, A. (1987b) "Peripheral and spinal mechanisms of nociception" Physiol Rev **67** (1):pp 67-186
- Bevan, S. et Geppetti, P. (1994) "Protons: small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves" Trends Neurosci **17** (12):pp 509-12
- Bialek, W., Rieke, F., de Ruyter van Steveninck, R. R. et Warland, D. (1991) "Reading a neural code" Science **252** (5014):pp 1854-7
- Bicknell, H. R., Jr. et Beal, J. A. (1984) "Axonal and dendritic development of substantia gelatinosa neurons in the lumbosacral spinal cord of the rat" J Comp Neurol **226** (4):pp 508-22
- Black, J. A., Cummins, T. R., Plumpton, C., Chen, Y. H., Hormuzdiar, W., Clare, J. J. et Waxman, S. G. (1999) "Upregulation of a silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons" J Neurophysiol **82** (5):pp 2776-85
- Bliss, T. V. et Gardner-Medwin, A. R. (1973) "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path" J Physiol **232** (2):pp 357-74
- Booth, V. et Rinzal, J. (1995) "A minimal, compartmental model for a dendritic origin of bistability of motoneuron firing patterns" J Comput Neurosci **2** (4):pp 299-312
- Booth, V., Rinzal, J. et Kiehn, O. (1997) "Compartmental model of vertebrate motoneurons for Ca²⁺-dependent spiking and plateau potentials under pharmacological treatment" J Neurophysiol **78** (6):pp 3371-85
- Borst, A. (2003) "Noise, not stimulus entropy, determines neural information rate" J Comput Neurosci **14** (1):pp 23-31
- Borst, A. et Theunissen, F. E. (1999) "Information theory and neural coding" Nat Neurosci **2** (11):pp 947-57
- Brake, A. J. et Julius, D. (1996) "Signaling by extracellular nucleotides" Annu Rev Cell Dev Biol **12** 519-41
- Brown, P. B., Brushart, T. M. et Ritz, L. A. (1989) "Somatotopy of digital nerve projections to the dorsal horn in the monkey" Somatosens Mot Res **6** (3):pp 309-17
- Bullitt, E. (1991) "Somatotopy of spinal nociceptive processing" J Comp Neurol **312** (2):pp 279-90
- Burnstock, G. et Wood, J. N. (1996) "Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission" Curr Opin Neurobiol **6** (4):pp 526-32
- Butera, R. J., Jr., Wilson, C. G., Delnegro, C. A. et Smith, J. C. (2001) "A methodology for achieving high-speed rates for artificial conductance injection in electrically excitable biological cells" IEEE Trans Biomed Eng **48** (12):pp 1460-70
- Campbell, J. N., Meyer, R.A. (1996) "Cutaneous nociceptors", In Neurobiology of nociceptors, eds Belmonte C., C. F., Oxford UK **Oxford Univ. Press**, pp 117-45
-

- Carlin, K. P., Jones, K. E., Jiang, Z., Jordan, L. M. et Brownstone, R. M. (2000) "Dendritic L-type calcium currents in mouse spinal motoneurons: implications for bistability" Eur J Neurosci **12** (5):pp 1635-46
- Castro-Lopes, J. M., Tavares, I. et Coimbra, A. (1993) "GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy" Brain Res **620** (2):pp 287-91
- Caterina, M. J. et Julius, D. (1999) "Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors" Curr Opin Neurobiol **9** (5):pp 525-30
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D. et Julius, D. (1997) "The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway" Nature **389** (6653):pp 816-24
- Cattaert, D., el Manira, A. et Clarac, F. (1992) "Direct evidence for presynaptic inhibitory mechanisms in crayfish sensory afferents" J Neurophysiol **67** (3):pp 610-24
- Cervero, F. et Janig, W. (1992) "Visceral nociceptors: a new world order?" Trends Neurosci **15** (10):pp 374-8
- Cesare, P., Dekker, L. V., Sardini, A., Parker, P. J. et McNaughton, P. A. (1999) "Specific involvement of PKC-epsilon in sensitization of the neuronal response to painful heat" Neuron **23** (3):pp 617-24
- Chaudhry, F. A., Reimer, R. J., Bellocchio, E. E., Danbolt, N. C., Osen, K. K., Edwards, R. H. et Storm-Mathisen, J. (1998) "The vesicular GABA transporter, VGAT, localizes to synaptic vesicles in sets of glycinergic as well as GABAergic neurons" J Neurosci **18** (23):pp 9733-50
- Chery, N. et de Koninck, Y. (1999) "Junctional versus extrajunctional glycine and GABA(A) receptor-mediated IPSCs in identified lamina I neurons of the adult rat spinal cord" J Neurosci **19** (17):pp 7342-55
- Chu, K. L., Faltynek, C. R., Jarvis, M. F. et McGaraughty, S. (2004) "Increased WDR spontaneous activity and receptive field size in rats following a neuropathic or inflammatory injury: implications for mechanical sensitivity" Neurosci Lett **372** (1-2):pp 123-6
- Clapham, D. E., Montell, C., Schultz, G. et Julius, D. (2003) "International Union of Pharmacology. XLIII. Compendium of voltage-gated ion channels: transient receptor potential channels" Pharmacol Rev **55** (4):pp 591-6
- Clarac, F., el Manira, A. et Cattaert, D. (1992) "Presynaptic control as a mechanism of sensory-motor integration" Curr Opin Neurobiol **2** (6):pp 764-9
- Coggeshall, R. E. et Carlton, S. M. (1997) "Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons" Brain Res Brain Res Rev **24** (1):pp 28-66
- Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C. et Duncan, G. H. (1994) "Distributed processing of pain and vibration by the human brain" J Neurosci **14** (7):pp 4095-108
- Coimbra, A., Sodre-Borges, B. P. et Magalhaes, M. M. (1974) "The substantia gelatinosa Rolandi of the rat. Fine structure, cytochemistry (acid phosphatase) and changes after dorsal root section" J Neurocytol **3** (2):pp 199-217
- Cole, K. S. (1949) "Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane" Arch. Sci. Physiol. **3** 253-58
- Congar, P., Leinekugel, X., Ben-Ari, Y. et Crepel, V. (1997) "A long-lasting calcium-activated nonselective cationic current is generated by synaptic stimulation or exogenous activation of group I metabotropic glutamate receptors in CA1 pyramidal neurons" J Neurosci **17** (14):pp 5366-79
- Constanti, A. et Galvan, M. (1983) "Fast inward-rectifying current accounts for anomalous rectification in olfactory cortex neurones" J Physiol **335** 153-78
- Cook, A. J., Woolf, C. J., Wall, P. D. et McMahan, S. B. (1987) "Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input" Nature **325** (7000):pp 151-3

-
- Costigan, M. et Woolf, C. J. (2000) "*Pain: molecular mechanisms*" J Pain **1** (3 Suppl):pp 35-44
- Cover, T., Thomas, J. (1991) "*Elements of information theory*",
- Craig, A. D. (1995) "*Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey*" J Comp Neurol **361** (2):pp 225-48
- Craig, A. D. (2002) "*How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body*" Nat Rev Neurosci **3** (8):pp 655-66
- Craig, A. D. (2003a) "*A new view of pain as a homeostatic emotion*" Trends Neurosci **26** (6):pp 303-7
- Craig, A. D. (2003b) "*Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing*" Annu Rev Neurosci **26** 1-30
- Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T. et Blomqvist, A. (1994) "*A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation*" Nature **372** (6508):pp 770-3
- Craig, A. D., Krout, K. et Andrew, D. (2001) "*Quantitative response characteristics of thermoreceptive and nociceptive lamina I spinothalamic neurons in the cat*" J Neurophysiol **86** (3):pp 1459-80
- Dallel, R., Villanueva, L., Woda, A. et Voisin, D. (2003) "*[Neurobiology of trigeminal pain]*" Med Sci (Paris) **19** (5):pp 567-74
- Daoudal, G. et Debanne, D. (2003) "*Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms*" Learn Mem **10** (6):pp 456-65
- Davies, S. N. et Lodge, D. (1987) "*Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat*" Brain Res **424** (2):pp 402-6
- De Koninck, Y. et Henry, J. L. (1991) "*Substance P-mediated slow excitatory postsynaptic potential elicited in dorsal horn neurons in vivo by noxious stimulation*" Proc Natl Acad Sci U S A **88** (24):pp 11344-8
- de Ruyter van Steveninck, R. R., Lewen, G. D., Strong, S. P., Koberle, R. et Bialek, W. (1997) "*Reproducibility and variability in neural spike trains*" Science **275** (5307):pp 1805-8
- Debanne, D., Daoudal, G., Sourdet, V. et Russier, M. (2003) "*Brain plasticity and ion channels*" J Physiol Paris **97** (4-6):pp 403-14
- deGroot, J. F., Coggeshall, R. E. et Carlton, S. M. (1997) "*The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy*" Neurosci Lett **233** (2-3):pp 113-6
- Derjean, D., Bertrand, S., Le Masson, G., Landry, M., Morisset, V. et Nagy, F. (2003) "*Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states*" Nat Neurosci **6** (3):pp 274-81
- Destexhe, A., Contreras, D., Sejnowski, T. J. et Steriade, M. (1994) "*A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus*" J Neurophysiol **72** (2):pp 803-18
- Dickenson, A. H. et Sullivan, A. F. (1987) "*Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation*" Neuropharmacology **26** (8):pp 1235-8
- Dirajlal, S., Pauers, L. E. et Stucky, C. L. (2003) "*Differential response properties of IB(4)-positive and -negative unmyelinated sensory neurons to protons and capsaicin*" J Neurophysiol **89** (1):pp 513-24
- Djoughri, L., Bleazard, L. et Lawson, S. N. (1998) "*Association of somatic action potential shape with sensory receptive properties in guinea-pig dorsal root ganglion neurones*" J Physiol **513** (Pt 3) 857-72
- Djoughri, L. et Lawson, S. N. (2004) "*Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals*" Brain Res Brain Res Rev **46** (2):pp 131-45
-

- Dray, A., Urban, L. et Dickenson, A. (1994) "Pharmacology of chronic pain" Trends Pharmacol Sci **15** (6):pp 190-7
- Dubner, R., Kenshalo, D. R., Jr., Maixner, W., Bushnell, M. C. et Oliveras, J. L. (1989) "The correlation of monkey medullary dorsal horn neuronal activity and the perceived intensity of noxious heat stimuli" J Neurophysiol **62** (2):pp 450-7
- Eblen-Zajjur, A. A. et Sandkuhler, J. (1997) "Synchronicity of nociceptive and non-nociceptive adjacent neurons in the spinal dorsal horn of the rat: stimulus-induced plasticity" Neuroscience **76** (1):pp 39-54
- England, S., Bevan, S. et Docherty, R. J. (1996) "PGE2 modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade" J Physiol **495** (Pt 2) 429-40
- Faber, E. S. et Sah, P. (2003a) "Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channel inactivation contributes to spike broadening during repetitive firing in the rat lateral amygdala" J Physiol **552** (Pt 2):pp 483-97
- Faber, E. S. et Sah, P. (2003b) "Calcium-activated potassium channels: multiple contributions to neuronal function" Neuroscientist **9** (3):pp 181-94
- Foreman, R. D. (1999) "Mechanisms of cardiac pain" Annu Rev Physiol **61** 143-67
- Franzini-Armstrong, C. et Protasi, F. (1997) "Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions" Physiol Rev **77** (3):pp 699-729
- Fukuoka, T., Tokunaga, A., Kondo, E., Miki, K., Tachibana, T. et Noguchi, K. (1998) "Change in mRNAs for neuropeptides and the GABA(A) receptor in dorsal root ganglion neurons in a rat experimental neuropathic pain model" Pain **78** (1):pp 13-26
- Gahwiler, B. H., Capogna, M., Debanne, D., McKinney, R. A. et Thompson, S. M. (1997) "Organotypic slice cultures: a technique has come of age" Trends Neurosci **20** (10):pp 471-7
- Gautrais, J., Thorpe, S. (1998) "Rate coding versus temporal order coding : a theoretical approach" Biosystems **48** 57-65
- Gebhart, G. F. (1995) "Visceral Pain", Seattle. **IASP Press**
- Gebhart, G. F. et Ness, T. J. (1991) "Central mechanisms of visceral pain" Can J Physiol Pharmacol **69** (5):pp 627-34
- Gerber, G., Cerne, R. et Randic, M. (1991) "Participation of excitatory amino acid receptors in the slow excitatory synaptic transmission in rat spinal dorsal horn" Brain Res **561** (2):pp 236-51
- Getting, P. A. (1988) "Comparative analysis of invertebrate central pattern generators", In Neural control of rhythmic movements in vertebrates, eds In A. H. Cohen, S. R., and S. Grillner, editors, **Jon Wiley & Sons**, pp 101-27
- Getting, P. A. (1989) "Emerging principles governing the operation of neural networks" Annu Rev Neurosci **12** 185-204
- Gobel, S. (1978) "Golgi studies of the neurons in layer I of the dorsal horn of the medulla (trigeminal nucleus caudalis)" J Comp Neurol **180** (2):pp 375-93
- Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia" Proc Natl Acad Sci U S A **96** (14):pp 7645-9
- Gold, M. S., Reichling, D. B., Shuster, M. J. et Levine, J. D. (1996a) "Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺ current in nociceptors" Proc Natl Acad Sci U S A **93** (3):pp 1108-12
- Gold, M. S., Shuster, M. J. et Levine, J. D. (1996b) "Characterization of six voltage-gated K⁺ currents in adult rat sensory neurons" J Neurophysiol **75** (6):pp 2629-46
- Golomb, D., Hertz, J., Panzeri, S., Treves, A. et Richmond, B. (1997) "How well can we estimate the information carried in neuronal responses from limited samples?" Neural Comput **9** (3):pp 649-65

- Golowasch, J., Goldman, M. S., Abbott, L. F. et Marder, E. (2002) "Failure of averaging in the construction of a conductance-based neuron model" *J Neurophysiol* **87** (2):pp 1129-31
- Grubb, B. D., Riley, R. C., Hope, P. J., Pubols, L. et Duggan, A. W. (1996) "The burst-like firing of spinal neurons in rats with peripheral inflammation is reduced by an antagonist of N-methyl-D-aspartate" *Neuroscience* **74** (4):pp 1077-86
- Grudt, T. J. et Perl, E. R. (2002) "Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn" *J Physiol* **540** (Pt 1):pp 189-207
- Guirimand, F. et Le Bars, D. (1996) "[Physiology of nociception]" *Ann Fr Anesth Reanim* **15** (7):pp 1048-79
- Hagiwara, S. (1975) "Ca-dependent action potential" *Membranes* **3** 359-81
- Hagiwara, S., Miyazaki, S., Moody, W. et Patlak, J. (1978) "Blocking effects of barium and hydrogen ions on the potassium current during anomalous rectification in the starfish egg" *J Physiol* **279** 167-85
- Hagiwara, S., Ozawa, S. et Sand, O. (1975) "Voltage clamp analysis of two inward current mechanisms in the egg cell membrane of a starfish" *J Gen Physiol* **65** (5):pp 617-44
- Hammond, D. L. (1997) "Inhibitory neurotransmitters and nociception: role of GABA and glycine", In *The pharmacology of pain. Handbook of experimental pharmacology*, eds Dickenson, A., Besson, J.M., Berlin **Springer-Verlag**, 130, pp 361-84
- Han, Z. S., Zhang, E. T. et Craig, A. D. (1998) "Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct" *Nat Neurosci* **1** (3):pp 218-25
- Harris-Warrick, R. M., Marder, E., Selverston, A.I., Moulins, M. (1992) "Dynamic biological networks: The stomatogastric nervous system", Boston. **MIT Press**
- Hasuo, H. et Gallagher, J. P. (1990) "Facilitatory action of muscarine on the slow afterdepolarization of rat dorsolateral septal nucleus neurons in vitro" *Neurosci Lett* **112** (2-3):pp 234-8
- Hasuo, H., Phelan, K. D., Twery, M. J. et Gallagher, J. P. (1990) "A calcium-dependent slow afterdepolarization recorded in rat dorsolateral septal nucleus neurons in vitro" *J Neurophysiol* **64** (6):pp 1838-46
- Herrero, J. F., Laird, J. M. et Lopez-Garcia, J. A. (2000) "Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something?" *Prog Neurobiol* **61** (2):pp 169-203
- Hille, B. (1991) "Ionic channels of excitable membranes", **Sinauer Associated**
- Hille, B. (2001) "Ionic channels of excitable membranes", **Sinauer Associated**
- Hines, M. L. et Carnevale, N. T. (1997) "The NEURON simulation environment" *Neural Comput* **9** (6):pp 1179-209
- Hines, M. L. et Carnevale, N. T. (2000) "Expanding NEURON's repertoire of mechanisms with NMODL" *Neural Comput* **12** (5):pp 995-1007
- Hines, M. L. et Carnevale, N. T. (2001) "NEURON: a tool for neuroscientists" *Neuroscientist* **7** (2):pp 123-35
- Hiura, A., Ishizuka, H. et Villalobos, E. L. (1991) "GABAergic neurons in the mouse superficial dorsal horn with special emphasis on their relation to primary afferent central terminals" *Arch Histol Cytol* **54** (2):pp 195-206
- Hodgkin, A. L. (1948) "The local changes associated with repetitive action potential in a non-medullated axon" *J.Physiol. (London)* **107** 165-81
- Hodgkin, A. L., Huxley A.F., Katz B. (1949) "Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid" *Arch. Sci. Physiol.* **3** 129-50
- Hodgkin, A. L. et Huxley, A. F. (1952a) "The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*" *J Physiol* **116** (4):pp 473-96
- Hodgkin, A. L. et Huxley, A. F. (1952b) "Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*" *J Physiol* **116** (4):pp 449-72

- Hodgkin, A. L. et Huxley, A. F. (1952c) "*The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo*" J Physiol **116** (4):pp 497-506
- Hodgkin, A. L. et Huxley, A. F. (1952d) "*A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*" J Physiol **117** (4):pp 500-44
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. et Katz, B. (1952) "*Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo*" J Physiol **116** (4):pp 424-48
- Hokfelt, T., Zhang, X. et Wiesenfeld-Hallin, Z. (1994) "*Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications*" Trends Neurosci **17** (1):pp 22-30
- Hong, K. et Driscoll, M. (1994) "*A transmembrane domain of the putative channel subunit MEC-4 influences mechanotransduction and neurodegeneration in C. elegans*" Nature **367** (6462):pp 470-3
- Hounsgaard, J. et Kiehn, O. (1985) "*Ca⁺⁺ dependent bistability induced by serotonin in spinal motoneurons*" Exp Brain Res **57** (2):pp 422-5
- Hounsgaard, J. et Kiehn, O. (1989) "*Serotonin-induced bistability of turtle motoneurons caused by a nifedipine-sensitive calcium plateau potential*" J Physiol **414** 265-82
- Hu, H. J., Glauner, K. S. et Gereau, R. W. t. (2003) "*ERK integrates PKA and PKC signaling in superficial dorsal horn neurons. I. Modulation of A-type K⁺ currents*" J Neurophysiol **90** (3):pp 1671-9
- Hughes, D. I., Scott, D. T., Todd, A. J. et Riddell, J. S. (2003) "*Lack of evidence for sprouting of Abeta afferents into the superficial laminae of the spinal cord dorsal horn after nerve section*" J Neurosci **23** (29):pp 9491-9
- Jeftinija, S. et Urban, L. (1994) "*Repetitive stimulation induced potentiation of excitatory transmission in the rat dorsal horn: an in vitro study*" J Neurophysiol **71** (1):pp 216-28
- Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A. et Woolf, C. J. (2003) "*Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?*" Trends Neurosci **26** (12):pp 696-705
- Ji, R. R. et Woolf, C. J. (2001) "*Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain*" Neurobiol Dis **8** (1):pp 1-10
- Jiang, M. C., Cleland, C. L. et Gebhart, G. F. (1995) "*Intrinsic properties of deep dorsal horn neurons in the L6-S1 spinal cord of the intact rat*" J Neurophysiol **74** (5):pp 1819-27
- Jonas, P., Bischofberger, J. et Sandkuhler, J. (1998) "*Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse*" Science **281** (5375):pp 419-24
- Jones, A. K., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y. et Frackowiak, R. S. (1991) "*Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography*" Proc R Soc Lond B Biol Sci **244** (1309):pp 39-44
- Julius, D. et Basbaum, A. I. (2001) "*Molecular mechanisms of nociception*" Nature **413** (6852):pp 203-10
- Kandel, E. R., Schwartz, J., H., Jessell, T.M. (2000) "*Principles of neural science*", **McGraw and Hill**
- Kandel, E. R. et Tauc, L. (1966) "*Anomalous rectification in the metacerebral giant cells and its consequences for synaptic transmission*" J Physiol **183** (2):pp 287-304
- Kawaguchi, Y., Wilson, C. J. et Emson, P. C. (1989) "*Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs*" J Neurophysiol **62** (5):pp 1052-68
- Kenshalo, D. R., Willis, W.D. (1991) "*The role of the cerebral cortex in pain sensation*", In Cerebral cortex, vol.9, normal and altered states of function, eds Peters A., J. E. G. e., New York **Plenum Press**, pp 153-212
- Khan, G. M., Chen, S. R. et Pan, H. L. (2002) "*Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats*" Neuroscience **114** (2):pp 291-9

- Khasar, S. G., Lin, Y. H., Martin, A., Dadgar, J., McMahon, T., Wang, D., Hundle, B., Aley, K. O., Isenberg, W., McCarter, G., Green, P. G., Hodge, C. W., Levine, J. D. et Messing, R. O. (1999a) "*A novel nociceptor signaling pathway revealed in protein kinase C epsilon mutant mice*" *Neuron* **24** (1):pp 253-60
- Khasar, S. G., McCarter, G. et Levine, J. D. (1999b) "*Epinephrine produces a beta-adrenergic receptor-mediated mechanical hyperalgesia and in vitro sensitization of rat nociceptors*" *J Neurophysiol* **81** (3):pp 1104-12
- Kiehn, O. (1991) "*Plateau potentials and active integration in the 'final common pathway' for motor behaviour*" *Trends Neurosci* **14** (2):pp 68-73
- Kiehn, O., Kjaerulff, O., Tresch, M. C. et Harris-Warrick, R. M. (2000) "*Contributions of intrinsic motor neuron properties to the production of rhythmic motor output in the mammalian spinal cord*" *Brain Res Bull* **53** (5):pp 649-59
- King, A. E., Thompson, S. W., Urban, L. et Woolf, C. J. (1988) "*An intracellular analysis of amino acid induced excitations of deep dorsal horn neurones in the rat spinal cord slice*" *Neurosci Lett* **89** (3):pp 286-92
- Koerber, H. R., Mirnics, K., Kavookjian, A. M. et Light, A. R. (1999) "*Ultrastructural analysis of ectopic synaptic boutons arising from peripherally regenerated primary afferent fibers*" *J Neurophysiol* **81** (4):pp 1636-44
- Kohama, I., Ishikawa, K. et Kocsis, J. D. (2000) "*Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents*" *J Neurosci* **20** (4):pp 1538-49
- Koltzenburg, M., Lundberg, L. E. et Torebjork, H. E. (1992) "*Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin*" *Pain* **51** (2):pp 207-19
- Krupa, D. J., Ghazanfar, A. A. et Nicolelis, M. A. (1999) "*Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback*" *Proc Natl Acad Sci U S A* **96** (14):pp 8200-5
- Laird, J. M. et Bennett, G. J. (1993) "*An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy*" *J Neurophysiol* **69** (6):pp 2072-85
- Laird, J. M. et Cervero, F. (1989) "*A comparative study of the changes in receptive-field properties of multireceptive and nociceptive rat dorsal horn neurons following noxious mechanical stimulation*" *J Neurophysiol* **62** (4):pp 854-63
- LaMotte, C. C. et Shapiro, C. M. (1991) "*Ultrastructural localization of substance P, met-enkephalin, and somatostatin immunoreactivity in lamina X of the primate spinal cord*" *J Comp Neurol* **306** (2):pp 290-306
- Landry, M., Bouali-Benazzouz, R., El Mestikawy, S., Ravassard, P. et Nagy, F. (2004) "*Expression of vesicular glutamate transporters in rat lumbar spinal cord, with a note on dorsal root ganglia*" *J Comp Neurol* **468** (3):pp 380-94
- Le Bars, D., Villanueva, L., Chitour, D. (1997) "*Les mécanismes physiologique de contrôle de la douleur*", In *Douleurs: bases fondamentales, pharmacologie*, eds Maloine, pp 23-37
- Le Masson, G., Le Masson, S. et Moulins, M. (1995) "*From conductances to neural network properties: analysis of simple circuits using the hybrid network method*" *Prog Biophys Mol Biol* **64** (2-3):pp 201-20
- Le Masson, G., Renaud-Le Masson, S., Debay, D. et Bal, T. (2002) "*Feedback inhibition controls spike transfer in hybrid thalamic circuits*" *Nature* **417** (6891):pp 854-8
- Le Masson, S., Laflaquiere, A., Bal, T. et Le Masson, G. (1999) "*Analog circuits for modeling biological neural networks: design and applications*" *IEEE Trans Biomed Eng* **46** (6):pp 638-45
- Lekan, H. A., Chung, K., Yoon, Y. W., Chung, J. M. et Coggeshall, R. E. (1997) "*Loss of dorsal root ganglion cells concomitant with dorsal root axon sprouting following segmental nerve lesions*" *Neuroscience* **81** (2):pp 527-34

- Levine, M. W. (1998) "*Cross-correlation between neurons : a source of information about the nervous system*" Biosystems **48** 139-46
- Light, A. R. (1992) "*The initial processing of pain and its descending control: spinal and trigeminal systems*", Basel. **Karger**
- Light, A. R., Trevino, D. L. et Perl, E. R. (1979) "*Morphological features of functionally defined neurons in the marginal zone and substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn*" J Comp Neurol **186** (2):pp 151-71
- Lima, D. et Coimbra, A. (1986) "*A Golgi study of the neuronal population of the marginal zone (lamina I) of the rat spinal cord*" J Comp Neurol **244** (1):pp 53-71
- Lipscombe, D. (2002) "*L-type calcium channels: highs and new lows*" Circ Res **90** (9):pp 933-5
- Lipscombe, D., Helton, T. D. et Xu, W. (2004) "*L-type calcium channels: the low down*" J Neurophysiol **92** (5):pp 2633-41
- Liu, M., Willmott, N. J., Michael, G. J. et Priestley, J. V. (2004) "*Differential pH and capsaicin responses of Griffonia simplicifolia IB4 (IB4)-positive and IB4-negative small sensory neurons*" Neuroscience **127** (3):pp 659-72
- Liu, X. G. et Sandkuhler, J. (1995) "*Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor blockage*" Neurosci Lett **191** (1-2):pp 43-6
- Llinas, R. et Sugimori, M. (1980) "*Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices*" J Physiol **305** 197-213
- Llinas, R. et Yarom, Y. (1981) "*Properties and distribution of ionic conductances generating electroresponsiveness of mammalian inferior olivary neurones in vitro*" J Physiol **315** 569-84
- Llinas, R. R. (1988) "*The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function*" Science **242** (4886):pp 1654-64
- Lomeli, J., Quevedo, J., Linares, P. et Rudomin, P. (1998) "*Local control of information flow in segmental and ascending collaterals of single afferents*" Nature **395** (6702):pp 600-4
- Ma, Q. P. et Woolf, C. J. (1997) "*Tachykinin NK1 receptor antagonist RP67580 attenuates progressive hypersensitivity of flexor reflex during experimental inflammation in rats*" Eur J Pharmacol **322** (2-3):pp 165-71
- Malcangio, M. et Bowery, N. G. (1996) "*GABA and its receptors in the spinal cord*" Trends Pharmacol Sci **17** (12):pp 457-62
- Malenka, R. C. et Nicoll, R. A. (1997) "*Learning and memory. Never fear, LTP is hear*" Nature **390** (6660):pp 552-3
- Malenka, R. C. et Nicoll, R. A. (1999) "*Long-term potentiation--a decade of progress?*" Science **285** (5435):pp 1870-4
- Malmberg, A. B., Chen, C., Tonegawa, S. et Basbaum, A. I. (1997) "*Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ* " Science **278** (5336):pp 279-83
- Mannion, R. J., Costigan, M., Decosterd, I., Amaya, F., Ma, Q. P., Holstege, J. C., Ji, R. R., Acheson, A., Lindsay, R. M., Wilkinson, G. A. et Woolf, C. J. (1999) "*Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity*" Proc Natl Acad Sci U S A **96** (16):pp 9385-90
- Mantyh, P. W., Rogers, S. D., Honore, P., Allen, B. J., Ghilardi, J. R., Li, J., Daughters, R. S., Lappi, D. A., Wiley, R. G. et Simone, D. A. (1997) "*Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor*" Science **278** (5336):pp 275-9
- Marmont, G. (1949) "*Studies on the axon membrane: a new method*" J Cell Physiol **34** (3):pp 351-82
- McCormick, D. A. et Bal, T. (1994) "*Sensory gating mechanisms of the thalamus*" Curr Opin Neurobiol **4** (4):pp 550-6

- Mejia-Gervacio, S., Hounsgaard, J. et Diaz-Munoz, M. (2004) "Roles of ryanodine and inositol triphosphate receptors in regulation of plateau potentials in turtle spinal motoneurons" *Neuroscience* **123** (1):pp 123-30
- Melnick, I. V., Santos, S. F. et Safronov, B. V. (2004a) "Mechanism of spike frequency adaptation in substantia gelatinosa neurones of rat" *J Physiol* **559** (Pt 2):pp 383-95
- Melnick, I. V., Santos, S. F., Szokol, K., Szucs, P. et Safronov, B. V. (2004b) "Ionic basis of tonic firing in spinal substantia gelatinosa neurons of rat" *J Neurophysiol* **91** (2):pp 646-55
- Melzack, R. et Wall, P. D. (1965) "Pain mechanisms: a new theory" *Science* **150** (699):pp 971-9
- Mendell, L. M. (1966) "Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord" *Exp Neurol* **16** (3):pp 316-32
- Mense, S. (1993) "Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain" *Pain* **54** (3):pp 241-89
- Mense, S. et Prabhakar, N. R. (1986) "Spinal termination of nociceptive afferent fibres from deep tissues in the cat" *Neurosci Lett* **66** (2):pp 169-74
- Michael, G. J., Averill, S., Shortland, P. J., Yan, Q. et Priestley, J. V. (1999) "Axotomy results in major changes in BDNF expression by dorsal root ganglion cells: BDNF expression in large *trkB* and *trkC* cells, in pericellular baskets, and in projections to deep dorsal horn and dorsal column nuclei" *Eur J Neurosci* **11** (10):pp 3539-51
- Millan, M. J. (1999) "The induction of pain: an integrative review" *Prog Neurobiol* **57** (1):pp 1-164
- Millan, M. J. (2002) "Descending control of pain" *Prog Neurobiol* **66** (6):pp 355-474
- Mitchell, K., Spike, R. C. et Todd, A. J. (1993) "An immunocytochemical study of glycine receptor and GABA in laminae I-III of rat spinal dorsal horn" *J Neurosci* **13** (6):pp 2371-81
- Moczydlowski, E. et Latorre, R. (1983) "Gating kinetics of Ca²⁺-activated K⁺ channels from rat muscle incorporated into planar lipid bilayers. Evidence for two voltage-dependent Ca²⁺ binding reactions" *J Gen Physiol* **82** (4):pp 511-42
- Molander, C. et Grant, G. (1986) "Laminar distribution and somatotopic organization of primary afferent fibers from hindlimb nerves in the dorsal horn. A study by transganglionic transport of horseradish peroxidase in the rat" *Neuroscience* **19** (1):pp 297-312
- Molliver, D. C., Wright, D. E., Leitner, M. L., Parsadanian, A. S., Doster, K., Wen, D., Yan, Q. et Snider, W. D. (1997) "IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life" *Neuron* **19** (4):pp 849-61
- Moore, K. A., Kohno, T., Karchewski, L. A., Scholz, J., Baba, H. et Woolf, C. J. (2002) "Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord" *J Neurosci* **22** (15):pp 6724-31
- Morrisset, V. et Nagy, F. (1996) "Modulation of regenerative membrane properties by stimulation of metabotropic glutamate receptors in rat deep dorsal horn neurons" *J Neurophysiol* **76** (4):pp 2794-8
- Morrisset, V. et Nagy, F. (1998) "Nociceptive integration in the rat spinal cord: role of non-linear membrane properties of deep dorsal horn neurons" *Eur J Neurosci* **10** (12):pp 3642-52
- Morrisset, V. et Nagy, F. (1999) "Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord" *J Neurosci* **19** (17):pp 7309-16
- Morrisset, V. et Nagy, F. (2000) "Plateau potential-dependent windup of the response to primary afferent stimuli in rat dorsal horn neurons" *Eur J Neurosci* **12** (9):pp 3087-95
- Muller, F., Heinke, B. et Sandkuhler, J. (2003) "Reduction of glycine receptor-mediated miniature inhibitory postsynaptic currents in rat spinal lamina I neurons after peripheral inflammation" *Neuroscience* **122** (3):pp 799-805

- Nakamura, F. et Strittmatter, S. M. (1996) "P2Y1 purinergic receptors in sensory neurons: contribution to touch-induced impulse generation" Proc Natl Acad Sci U S A **93** (19):pp 10465-70
- Ness, T. J. et Gebhart, G. F. (1990) "Visceral pain: a review of experimental studies" Pain **41** (2):pp 167-234
- Ness, T. J. et Gebhart, G. F. (1991a) "Interactions between visceral and cutaneous nociception in the rat. I. Noxious cutaneous stimuli inhibit visceral nociceptive neurons and reflexes" J Neurophysiol **66** (1):pp 20-8
- Ness, T. J. et Gebhart, G. F. (1991b) "Interactions between visceral and cutaneous nociception in the rat. II. Noxious visceral stimuli inhibit cutaneous nociceptive neurons and reflexes" J Neurophysiol **66** (1):pp 29-39
- Neumann, S., Doubell, T. P., Leslie, T. et Woolf, C. J. (1996) "Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons" Nature **384** (6607):pp 360-4
- Nichols, C. G. et Lopatin, A. N. (1997) "Inward rectifier potassium channels" Annu Rev Physiol **59** 171-91
- Nilius, B. et Voets, T. (2004) "Diversity of TRP channel activation" Novartis Found Symp **258** 140-9; discussion 49-59, 263-6
- Nisenbaum, E. S. et Wilson, C. J. (1995) "Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons" J Neurosci **15** (6):pp 4449-63
- Noguchi, K., Kawai, Y., Fukuoka, T., Senba, E. et Miki, K. (1995) "Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons" J Neurosci **15** (11):pp 7633-43
- Nusbaum, M. P., El Manira, A., Gossard, J.P., Rossignol, S. (1997) "Presynaptic mechanisms during rhythmic activity in vertebrates and invertebrates", In Neurons, networks and motor behavior, eds Stein, P. S. G., Grillner, S., Selverston, A.I., Stuart, D.G., eds, Cambridge; MA MIT, pp 237-53
- Palecek, J., Paleckova, V., Dougherty, P. M., Carlton, S. M. et Willis, W. D. (1992) "Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimulation of skin in rats with experimental peripheral neuropathy" J Neurophysiol **67** (6):pp 1562-73
- Panzeri, S., Treves, A. (1996) "Analytical estimates of limited sampling biases in different information measures" Network **7** 87-107
- Partridge, L. D., Muller, T. H. et Swandulla, D. (1994) "Calcium-activated non-selective channels in the nervous system" Brain Res Brain Res Rev **19** (3):pp 319-25
- Partridge, L. D. et Swandulla, D. (1988) "Calcium-activated non-specific cation channels" Trends Neurosci **11** (2):pp 69-72
- Pehl, U., Schmid, H. A. et Simon, E. (1997a) "Temperature sensitivity of neurones in slices of the rat spinal cord" J Physiol **498** (Pt 2) 483-95
- Pehl, U., Simon, E. et Schmid, H. A. (1997b) "Properties of spinal neuronal thermosensitivity in vivo and in vitro" Ann N Y Acad Sci **813** 139-45
- Peier, A. M., Moqrich, A., Hergarden, A. C., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Story, G. M., Earley, T. J., Dragoni, I., McIntyre, P., Bevan, S. et Patapoutian, A. (2002) "A TRP channel that senses cold stimuli and menthol" Cell **108** (5):pp 705-15
- Perl, E. R. (1996) "Pain and the discovery of nociceptors", In Neurobiology of nociceptors, eds Belmonte C., C. F., Oxford, UK Oxford Univ. Press, pp 5-36
- Perrier, J. F. et Hounsgaard, J. (1999) "Ca(2+)-activated nonselective cationic current (I(CAN)) in turtle motoneurons" J Neurophysiol **82** (2):pp 730-5

- Pitcher, G. M. et Henry, J. L. (2000) "*Cellular mechanisms of hyperalgesia and spontaneous pain in a spinalized rat model of peripheral neuropathy: changes in myelinated afferent inputs implicated*" Eur J Neurosci **12** (6):pp 2006-20
- Plenz, D. (2003) "*When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function*" Trends Neurosci **26** (8):pp 436-43
- Pogatzki, E. M., Gebhart, G. F. et Brennan, T. J. (2002) "*Characterization of Delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision*" J Neurophysiol **87** (2):pp 721-31
- Premkumar, L. S. et Ahern, G. P. (2000) "*Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C*" Nature **408** (6815):pp 985-90
- Prescott, S. A. et De Koninck, Y. (2002) "*Four cell types with distinctive membrane properties and morphologies in lamina I of the spinal dorsal horn of the adult rat*" J Physiol **539** (Pt 3):pp 817-36
- Price, D. D. (1988) "*Psychological and neural mechanisms of pain*", New York. **Raven**
- Price, D. D., Dubner, R. et Hu, J. W. (1976) "*Trigeminothalamic neurons in nucleus caudalis responsive to tactile, thermal, and nociceptive stimulation of monkey's face*" J Neurophysiol **39** (5):pp 936-53
- Price, D. D., Greenspan, J. D. et Dubner, R. (2003) "*Neurons involved in the exteroceptive function of pain*" Pain **106** (3):pp 215-9
- Price, D. D., Hayashi, H., Dubner, R. et Ruda, M. A. (1979) "*Functional relationships between neurons of marginal and substantia gelatinosa layers of primate dorsal horn*" J Neurophysiol **42** (6):pp 1590-608
- Price, D. D., Hayes, R. L., Ruda, M. et Dubner, R. (1978a) "*Neural representation of cutaneous aftersensations by spinothalamic tract neurons*" Fed Proc **37** (9):pp 2237-9
- Price, D. D., Hayes, R. L., Ruda, M. et Dubner, R. (1978b) "*Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations*" J Neurophysiol **41** (4):pp 933-47
- Prinz, A. A., Abbott, L. F. et Marder, E. (2004) "*The dynamic clamp comes of age*" Trends Neurosci **27** (4):pp 218-24
- Raikov, I., Preyer, A. et Butera, R. J. (2004) "*MRCI: a flexible real-time dynamic clamp system for electrophysiology experiments*" J Neurosci Methods **132** (2):pp 109-23
- Raja, S. N., Meyer, R.A., Ringkamp, M., Campbell, J.N. (1999) "*Peripheral neural mechanisms of nociception*", In Textbook of pain, eds Wall, P. D., Melzack, R., Edinburgh **Churchill Livingstone**, pp 11-57
- Rethelyi, M., Light, A. R. et Perl, E. R. (1989) "*Synaptic ultrastructure of functionally and morphologically characterized neurons of the superficial spinal dorsal horn of cat*" J Neurosci **9** (6):pp 1846-63
- Rexed, B. (1952) "*The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat*" J Comp Neurol **96** (3):pp 414-95
- Reyes, A. (2001) "*Influence of dendritic conductances on the input-output properties of neurons*." Annual Review of Neuroscience **24** (1):pp 653-75
- Ribeiro-da-Silva, A. et Coimbra, A. (1982) "*Two types of synaptic glomeruli and their distribution in laminae I-III of the rat spinal cord*" J Comp Neurol **209** (2):pp 176-86
- Ribeiro-da-Silva, A., Pignatelli, D. et Coimbra, A. (1985) "*Synaptic architecture of glomeruli in superficial dorsal horn of rat spinal cord, as shown in serial reconstructions*" J Neurocytol **14** (2):pp 203-20
- Rieke, F., Warland, D. , de Ruyter van Steveninck, R. , Bialek, W. (1997) "*Spikes: Exploring the Neural Code*", Cambridge. **MIT Press**
- Rinzel, J., Ermentrout, G.B. (1989) "*Analysis of neural excitability and oscillations*", In Methods in neuronal modeling, eds Koch, K., Segev, I., Cambridge, MA **MIT Press**, pp

- Rios, E. et Brum, G. (1987) "Involvement of dihydropyridine receptors in excitation-contraction coupling in skeletal muscle" *Nature* **325** (6106):pp 717-20
- Ritz, L. A., Culberson, J. L. et Brown, P. B. (1985) "Somatotopic organization in cat spinal cord segments with fused dorsal horns: caudal and thoracic levels" *J Neurophysiol* **54** (5):pp 1167-77
- Robinson, H. P. et Kawai, N. (1993) "Injection of digitally synthesized synaptic conductance transients to measure the integrative properties of neurons" *J Neurosci Methods* **49** (3):pp 157-65
- Rudomin, P. (1990) "Presynaptic inhibition of muscle spindle and tendon organ afferents in the mammalian spinal cord" *Trends Neurosci* **13** (12):pp 499-505
- Rudomin, P. (2000) "Primary afferent depolarization produced in *Adelta* and *C* fibres by glutamate spillover? New ways to look at old things" *J Physiol* **528 Pt 1** 1
- Rudomin, P., Romo, R., Mendell, L.M. (1998) "Presynaptic inhibition and neural network", New York. **Oxford UP**
- Russo, R. E., Delgado-Lezama, R. et Hounsgaard, J. (2000) "Dorsal root potential produced by a TTX-insensitive micro-circuitry in the turtle spinal cord" *J Physiol* **528 Pt 1** 115-22
- Russo, R. E. et Hounsgaard, J. (1994) "Short-term plasticity in turtle dorsal horn neurons mediated by L-type Ca^{2+} channels" *Neuroscience* **61** (2):pp 191-7
- Russo, R. E. et Hounsgaard, J. (1996a) "Burst-generating neurones in the dorsal horn in an *in vitro* preparation of the turtle spinal cord" *J Physiol* **493 (Pt 1)** 55-66
- Russo, R. E. et Hounsgaard, J. (1996b) "Plateau-generating neurones in the dorsal horn in an *in vitro* preparation of the turtle spinal cord" *J Physiol* **493 (Pt 1)** 39-54
- Russo, R. E. et Hounsgaard, J. (1999) "Dynamics of intrinsic electrophysiological properties in spinal cord neurones" *Prog Biophys Mol Biol* **72** (4):pp 329-65
- Russo, R. E., Nagy, F. et Hounsgaard, J. (1997) "Modulation of plateau properties in dorsal horn neurones in a slice preparation of the turtle spinal cord" *J Physiol* **499 (Pt 2)** 459-74
- Russo, R. E., Nagy, F. et Hounsgaard, J. (1998) "Inhibitory control of plateau properties in dorsal horn neurones in the turtle spinal cord *in vitro*" *J Physiol* **506 (Pt 3)** 795-808
- Sah, P. (1996) " Ca^{2+} -activated K^{+} currents in neurones: types, physiological roles and modulation" *Trends Neurosci* **19** (4):pp 150-4
- Sah, P. et Davies, P. (2000) "Calcium-activated potassium currents in mammalian neurons" *Clin Exp Pharmacol Physiol* **27** (9):pp 657-63
- Sah, P. et Faber, E. S. (2002) "Channels underlying neuronal calcium-activated potassium currents" *Prog Neurobiol* **66** (5):pp 345-53
- Sandkuhler, J. (2000) "Learning and memory in pain pathways" *Pain* **88** (2):pp 113-8
- Sandkuhler, J., Chen, J. G., Cheng, G. et Randic, M. (1997) "Low-frequency stimulation of afferent *Adelta*-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat" *J Neurosci* **17** (16):pp 6483-91
- Sandkuhler, J. et Liu, X. (1998) "Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury" *Eur J Neurosci* **10** (7):pp 2476-80
- Schneider, S. P. (1992) "Functional properties and axon terminations of interneurons in laminae III-V of the mammalian spinal dorsal horn *in vitro*" *J Neurophysiol* **68** (5):pp 1746-59
- Schneider, S. P. (2005) "Mechanosensory afferent input and neuronal firing properties in rodent spinal laminae III-V: re-examination of relationships with analysis of responses to static and time-varying stimuli" *Brain Res* **1034** (1-2):pp 71-89
- Schoenen, J. (1982) "The dendritic organization of the human spinal cord: the dorsal horn" *Neuroscience* **7** (9):pp 2057-87

- Schwindt, P. C. et Crill, W. E. (1997) "Modification of Current Transmitted From Apical Dendrite to Soma by Blockade of Voltage- and Ca²⁺-Dependent Conductances in Rat Neocortical Pyramidal Neurons" J Neurophysiol **78** (1):pp 187-98
- Shannon, C. E. (1948) "A mathematical theory of communication" Bell System Technical Journal **27** 379-423
- Sharp, A. A., O'Neil, M. B., Abbott, L. F. et Marder, E. (1993a) "The dynamic clamp: artificial conductances in biological neurons" Trends Neurosci **16** (10):pp 389-94
- Sharp, A. A., O'Neil, M. B., Abbott, L. F. et Marder, E. (1993b) "Dynamic clamp: computer-generated conductances in real neurons" J Neurophysiol **69** (3):pp 992-5
- Shehab, S. A., Spike, R. C. et Todd, A. J. (2003) "Evidence against cholera toxin B subunit as a reliable tracer for sprouting of primary afferents following peripheral nerve injury" Brain Res **964** (2):pp 218-27
- Sherman, S. M. et Guillery, R. W. (1996) "Functional organization of thalamocortical relays" J Neurophysiol **76** (3):pp 1367-95
- Silos-Santiago, I., Jeng, B. et Snider, W. D. (1995) "Sensory afferents show appropriate somatotopy at the earliest stage of projection to dorsal horn" Neuroreport **6** (6):pp 861-5
- Simon, E., Schmid, H. A. et Pehl, U. (1998) "Spinal neuronal thermosensitivity in vivo and in vitro in relation to hypothalamic neuronal thermosensitivity" Prog Brain Res **115** 25-47
- Simone, D. A., Sorkin, L. S., Oh, U., Chung, J. M., Owens, C., LaMotte, R. H. et Willis, W. D. (1991) "Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons" J Neurophysiol **66** (1):pp 228-46
- Sivilotti, L. G., Thompson, S. W. et Woolf, C. J. (1993) "Rate of rise of the cumulative depolarization evoked by repetitive stimulation of small-caliber afferents is a predictor of action potential windup in rat spinal neurons in vitro" J Neurophysiol **69** (5):pp 1621-31
- Slugg, R. M., Meyer, R. A. et Campbell, J. N. (2000) "Response of cutaneous A- and C-fiber nociceptors in the monkey to controlled-force stimuli" J Neurophysiol **83** (4):pp 2179-91
- Snider, W. D. et McMahon, S. B. (1998) "Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors" Neuron **20** (4):pp 629-32
- Sotgiu, M. L., Biella, G. et Riva, L. (1995) "Poststimulus afterdischarges of spinal WDR and NS units in rats with chronic nerve constriction" Neuroreport **6** (7):pp 1021-4
- Steinmetz, P. N., Manwani, A., Koch, C., London, M. et Segev, I. (2000) "Subthreshold voltage noise due to channel fluctuations in active neuronal membranes" J Comput Neurosci **9** (2):pp 133-48
- Steriade, M., Jones, E. G. et McCormick, D. A. (1997) "Thalamus - Organisation and function - Chapters 5 and 7", **Elsevier Science**
- Stucky, C. L. et Lewin, G. R. (1999) "Isolecetin B(4)-positive and -negative nociceptors are functionally distinct" J Neurosci **19** (15):pp 6497-505
- Svirskis, G., Baginskis, A., Hounsgaard, J. et Gutman, A. (1997) "Electrotonic measurements by electric field-induced polarization in neurons: theory and experimental estimation" Biophys J **73** (6):pp 3004-15
- Svirskis, G., Gutman, A. et Hounsgaard, J. (2001) "Electrotonic structure of motoneurons in the spinal cord of the turtle: inferences for the mechanisms of bistability" J Neurophysiol **85** (1):pp 391-8
- Swett, J. E. et Woolf, C. J. (1985) "The somatotopic organization of primary afferent terminals in the superficial laminae of the dorsal horn of the rat spinal cord" J Comp Neurol **231** (1):pp 66-77
- Szallasi, A., Szabo, T., Biro, T., Modarres, S., Blumberg, P. M., Krause, J. E., Cortright, D. N. et Appendino, G. (1999) "Resiniferatoxin-type phorboid vanilloids display capsaicin-like selectivity at native vanilloid receptors on rat DRG neurons and at the cloned vanilloid receptor VRI" Br J Pharmacol **128** (2):pp 428-34

- Takeuchi, Y., Zeredo, J. L., Fujiyama, R., Amagasa, T. et Toda, K. (2004) "Effects of experimentally induced inflammation on temporomandibular joint nociceptors in rats" *Neurosci Lett* **354** (2):pp 172-4
- Tanabe, T., Beam, K. G., Powell, J. A. et Numa, S. (1988) "Restoration of excitation-contraction coupling and slow calcium current in dysgenic muscle by dihydropyridine receptor complementary DNA" *Nature* **336** (6195):pp 134-9
- Tanner, K. D., Reichling, D. B., Gear, R. W., Paul, S. M. et Levine, J. D. (2003) "Altered temporal pattern of evoked afferent activity in a rat model of vincristine-induced painful peripheral neuropathy" *Neuroscience* **118** (3):pp 809-17
- Tate, S., Benn, S., Hick, C., Trezise, D., John, V., Mannion, R. J., Costigan, M., Plumpton, C., Grose, D., Gladwell, Z., Kendall, G., Dale, K., Bountra, C. et Woolf, C. J. (1998) "Two sodium channels contribute to the TTX-R sodium current in primary sensory neurons" *Nat Neurosci* **1** (8):pp 653-5
- Thompson, S. W., Dray, A. et Urban, L. (1994) "Injury-induced plasticity of spinal reflex activity: NK1 neurokinin receptor activation and enhanced A- and C-fiber mediated responses in the rat spinal cord in vitro" *J Neurosci* **14** (6):pp 3672-87
- Thompson, S. W., King, A. E. et Woolf, C. J. (1990) "Activity-Dependent Changes in Rat Ventral Horn Neurons in vitro; Summation of Prolonged Afferent Evoked Postsynaptic Depolarizations Produce a d-2-Amino-5-Phosphonovaleric Acid Sensitive Windup" *Eur J Neurosci* **2** (7):pp 638-49
- Thompson, S. W., Urban, L. et Dray, A. (1993) "Contribution of NK1 and NK2 receptor activation to high threshold afferent fibre evoked ventral root responses in the rat spinal cord in vitro" *Brain Res* **625** (1):pp 100-8
- Thomson, A. M., West, D. C. et Headley, P. M. (1989) "Membrane Characteristics and Synaptic Responsiveness of Superficial Dorsal Horn Neurons in a Slice Preparation of Adult Rat Spinal Cord" *Eur J Neurosci* **1** (5):pp 479-88
- Thorpe, S., Delorme, A. et Van Rullen, R. (2001) "Spike-based strategies for rapid processing" *Neural Netw* **14** (6-7):pp 715-25
- Todd, A. J. (1990) "An electron microscope study of glycine-like immunoreactivity in laminae I-III of the spinal dorsal horn of the rat" *Neuroscience* **39** (2):pp 387-94
- Todd, A. J. (1996) "GABA and glycine in synaptic glomeruli of the rat spinal dorsal horn" *Eur J Neurosci* **8** (12):pp 2492-8
- Todd, A. J. et Lewis, S. G. (1986) "The morphology of Golgi-stained neurons in lamina II of the rat spinal cord" *J Anat* **149** 113-9
- Todd, A. J. et Lochhead, V. (1990) "GABA-like immunoreactivity in type I glomeruli of rat substantia gelatinosa" *Brain Res* **514** (1):pp 171-4
- Todd, A. J. et Spike, R. C. (1993) "The localization of classical transmitters and neuropeptides within neurons in laminae I-III of the mammalian spinal dorsal horn" *Prog Neurobiol* **41** (5):pp 609-45
- Todd, A. J. et Sullivan, A. C. (1990) "Light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat" *J Comp Neurol* **296** (3):pp 496-505
- Todd, A. J., Watt, C., Spike, R. C. et Sieghart, W. (1996) "Colocalization of GABA, glycine, and their receptors at synapses in the rat spinal cord" *J Neurosci* **16** (3):pp 974-82
- Tominaga, M., Caterina, M. J., Malmberg, A. B., Rosen, T. A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B. E., Basbaum, A. I. et Julius, D. (1998) "The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli" *Neuron* **21** (3):pp 531-43
- Torebjörk, E. (2000) "Subpopulation of human C-nociceptors and their sensory correlates", In *Proceedings of the 9th World Congress on Pain*, eds M. Devor, M. C. R., Z. Wiesenfeld-Hallin, Seattle **IASP Press**, pp 199-206

- Traub, R. D., Wong, R. K., Miles, R. et Michelson, H. (1991) "A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances" J Neurophysiol **66** (2):pp 635-50
- Traub, R. J. (1997) "Spinal modulation of the induction of central sensitization" Brain Res **778** (1):pp 34-42
- Uchimura, N., Cherubini, E. et North, R. A. (1989) "Inward rectification in rat nucleus accumbens neurons" J Neurophysiol **62** (6):pp 1280-6
- Urban, L. et Randic, M. (1984) "Slow excitatory transmission in rat dorsal horn: possible mediation by peptides" Brain Res **290** (2):pp 336-41
- Vallbo, A. B., Olausson, H. et Wessberg, J. (1999) "Unmyelinated afferents constitute a second system coding tactile stimuli of the human hairy skin" J Neurophysiol **81** (6):pp 2753-63
- Vasko, M. R. (1995) "Prostaglandin-induced neuropeptide release from spinal cord" Prog Brain Res **104** 367-80
- Voets, T., Droogmans, G., Wissenbach, U., Janssens, A., Flockerzi, V. et Nilius, B. (2004) "The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels" Nature **430** (7001):pp 748-54
- Voisin, D. L. et Nagy, F. (2001) "Sustained L-type calcium currents in dissociated deep dorsal horn neurons of the rat: characteristics and modulation" Neuroscience **102** (2):pp 461-72
- Vydyanathan, A., Wu, Z. Z., Chen, S. R. et Pan, H. L. (2005) "A-Type Voltage-Gated K⁺ Currents Influence Firing Properties of Isolectin B4-Positive but Not -Negative Primary Sensory Neurons" J Neurophysiol
- Waldmann, R., Bassilana, F., de Weille, J., Champigny, G., Heurteaux, C. et Lazdunski, M. (1997a) "Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na⁺ channel specific for sensory neurons" J Biol Chem **272** (34):pp 20975-8
- Waldmann, R., Champigny, G., Bassilana, F., Heurteaux, C. et Lazdunski, M. (1997b) "A proton-gated cation channel involved in acid-sensing" Nature **386** (6621):pp 173-7
- Waldmann, R. et Lazdunski, M. (1998) "H(+)-gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels" Curr Opin Neurobiol **8** (3):pp 418-24
- Wall, P. D. et Woolf, C. J. (1986) "The brief and the prolonged facilitatory effects of unmyelinated afferent input on the rat spinal cord are independently influenced by peripheral nerve section" Neuroscience **17** (4):pp 1199-205
- Watson, A. H., Hughes, D. I. et Bazzaz, A. A. (2002) "Synaptic relationships between hair follicle afferents and neurones expressing GABA and glycine-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat" J Comp Neurol **452** (4):pp 367-80
- Wessel, R., Kristan, W. B., Jr. et Kleinfeld, D. (1999) "Supralinear summation of synaptic inputs by an invertebrate neuron: dendritic gain is mediated by an "inward rectifier" K(+) current" J Neurosci **19** (14):pp 5875-88
- Willis, W. D. (1985) "The pain system", Basel. **Karger**
- Willis, W. D., Al-Chaer, E. D., Quast, M. J. et Westlund, K. N. (1999) "A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord" Proc Natl Acad Sci U S A **96** (14):pp 7675-9
- Willis, W. D., Coggeshall, R.E. (1991) "Sensory Mechanisms of the spinal cord", **Plenum**
- Willis, W. D., Jr. et Westlund, K. N. (2001) "The role of the dorsal column pathway in visceral nociception" Curr Pain Headache Rep **5** (1):pp 20-6
- Willis, W. D., Kenshalo, D. R., Jr. et Leonard, R. B. (1979) "The cells of origin of the primate spinothalamic tract" J Comp Neurol **188** (4):pp 543-73
- Willis, W. D. et Westlund, K. N. (1997) "Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain" J Clin Neurophysiol **14** (1):pp 2-31

- Woolf, C. J. (1983) "Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity" Nature **306** (5944):pp 686-8
- Woolf, C. J. (1996) "Windup and central sensitization are not equivalent" Pain **66** (2-3):pp 105-8
- Woolf, C. J. et Costigan, M. (1999) "Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain" Proc Natl Acad Sci U S A **96** (14):pp 7723-30
- Woolf, C. J. et King, A. E. (1987) "Physiology and morphology of multireceptive neurons with C-afferent fiber inputs in the deep dorsal horn of the rat lumbar spinal cord" J Neurophysiol **58** (3):pp 460-79
- Woolf, C. J. et King, A. E. (1989) "Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord" J Neurophysiol **62** (4):pp 907-16
- Woolf, C. J. et King, A. E. (1990) "Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord" J Neurosci **10** (8):pp 2717-26
- Woolf, C. J., Ma, Q. P., Allchorne, A. et Poole, S. (1996) "Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation" J Neurosci **16** (8):pp 2716-23
- Woolf, C. J. et Salter, M. W. (2000) "Neuronal plasticity: increasing the gain in pain" Science **288** (5472):pp 1765-9
- Woolf, C. J., Shortland, P. et Coggeshall, R. E. (1992) "Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents" Nature **355** (6355):pp 75-8
- Woolf, C. J. et Wall, P. D. (1986) "Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat" J Neurosci **6** (5):pp 1433-42
- Yamashita, T. et Isa, T. (2003a) "Ca²⁺-dependent inward current induced by nicotinic receptor activation depends on Ca²⁺/calmodulin-CaMKII pathway in dopamine neurons" Neurosci Res **47** (2):pp 225-32
- Yamashita, T. et Isa, T. (2003b) "Fulfenamic acid sensitive, Ca(2+)-dependent inward current induced by nicotinic acetylcholine receptors in dopamine neurons" Neurosci Res **46** (4):pp 463-73
- Yamashita, T. et Isa, T. (2004) "Enhancement of excitatory postsynaptic potentials by preceding application of acetylcholine in mesencephalic dopamine neurons" Neurosci Res **49** (1):pp 91-100
- Yamoah, E. N., Matzel, L. et Crow, T. (1998) "Expression of different types of inward rectifier currents confers specificity of light and dark responses in type A and B photoreceptors of *Hermisenda*" J Neurosci **18** (16):pp 6501-11
- Yang, C. Y. et Atsumi, S. (1999) "Synaptic architecture of glomeruli in lamina II of the chicken spinal cord, as revealed using ultrathin section and freeze fracture techniques" Neurosci Res **35** (1):pp 43-52
- Yokota, T. (1985) "Neural mechanisms of trigeminal pain", In Advances in pain research and therapy, eds Fields HL, e., New York **Raven**, 9, pp 211-32
- Yokota, T. et Nishikawa, N. (1980) "Reappraisal of somatotopic tactile representation within trigeminal subnucleus caudalis" J Neurophysiol **43** (3):pp 700-12
- Yoshimura, M. et Jessell, T. (1990) "Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord" J Physiol **430** 315-35
- Yoshimura, M. et Jessell, T. M. (1989a) "Membrane properties of rat substantia gelatinosa neurons in vitro" J Neurophysiol **62** (1):pp 109-18
- Yoshimura, M. et Jessell, T. M. (1989b) "Primary afferent-evoked synaptic responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurons in vitro" J Neurophysiol **62** (1):pp 96-108

- Yoshimura, M. et Nishi, S. (1992) "Excitatory amino acid receptors involved in primary afferent-evoked polysynaptic EPSPs of substantia gelatinosa neurons in the adult rat spinal cord slice" Neurosci Lett **143** (1-2):pp 131-4
- Yoshimura, M. et Nishi, S. (1995) "Primary afferent-evoked glycine- and GABA-mediated IPSPs in substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord in vitro" J Physiol **482** (Pt 1) 29-38
- Yoshimura, M., Shimizu, T., Yajiri, Y., Inokuchi, H. et Nishi, S. (1993) "Primary afferent-evoked slow EPSPs and responses to substance P of dorsal horn neurons in the adult rat spinal cord slices" Regul Pept **46** (1-2):pp 407-9
- Zhang, E. T. et Craig, A. D. (1997) "Morphology and distribution of spinothalamic lamina I neurons in the monkey" J Neurosci **17** (9):pp 3274-84
- Zhang, E. T., Han, Z. S. et Craig, A. D. (1996) "Morphological classes of spinothalamic lamina I neurons in the cat" J Comp Neurol **367** (4):pp 537-49
- Zhou, X. F., Chie, E. T., Deng, Y. S., Zhong, J. H., Xue, Q., Rush, R. A. et Xian, C. J. (1999) "Injured primary sensory neurons switch phenotype for brain-derived neurotrophic factor in the rat" Neuroscience **92** (3):pp 841-53
- Zuhlke, R. D., Bouron, A., Soldatov, N. M. et Reuter, H. (1998) "Ca²⁺ channel sensitivity towards the blocker isradipine is affected by alternative splicing of the human alpha1C subunit gene" FEBS Lett **427** (2):pp 220-4
- Zuhlke, R. D., Pitt, G. S., Deisseroth, K., Tsien, R. W. et Reuter, H. (1999) "Calmodulin supports both inactivation and facilitation of L-type calcium channels" Nature **399** (6732):pp 159-62
- Zuhlke, R. D., Pitt, G. S., Tsien, R. W. et Reuter, H. (2000) "Ca²⁺-sensitive inactivation and facilitation of L-type Ca²⁺ channels both depend on specific amino acid residues in a consensus calmodulin-binding motif in the(alpha)1C subunit" J Biol Chem **275** (28):pp 21121-9
- Zuhlke, R. D. et Reuter, H. (1998) "Ca²⁺-sensitive inactivation of L-type Ca²⁺ channels depends on multiple cytoplasmic amino acid sequences of the alpha1C subunit" Proc Natl Acad Sci U S A **95** (6):pp 3287-94