



HAL
open science

SYSTÈMES NEUROMORPHIQUES ANALOGIQUES : CONCEPTION ET USAGES

Sylvain Saïghi

► **To cite this version:**

Sylvain Saïghi. SYSTÈMES NEUROMORPHIQUES ANALOGIQUES : CONCEPTION ET USAGES. Electronique. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 2011. tel-01017791

HAL Id: tel-01017791

<https://theses.hal.science/tel-01017791>

Submitted on 3 Jul 2014

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.

MEMOIRE DE RECHERCHE

En vue de l'obtention du diplôme
d'Habilitation à Diriger des Recherches

Spécialité : Electronique

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I

par **Sylvain SAÏGHI**

Maître de Conférences, Université Bordeaux 1

Laboratoire de l'Intégration du Matériau au Système, IMS, UMR CNRS 5218

SYSTÈMES NEUROMORPHIQUES ANALOGIQUES : CONCEPTION ET USAGES

Soutenu le 18 mars 2011

Après avis des rapporteurs :

M	Frédéric ALEXANDRE	Directeur de Recherche INRIA	LORIA, INRIA
M	Patrick GARDA	Professeur des Universités	LIP6, Université Pierre et Marie Curie
Mme	Valérie VIGNERAS	Professeur des Universités	IMS, Institut Polytechnique de Bordeaux

Devant la commission d'examen formée de :

M	Frédéric ALEXANDRE	Directeur de Recherche INRIA	LORIA, INRIA
M	Serge BERNARD	Chargé de Recherche CNRS	LIRMM, CNRS
M	Yann DEVAL	Professeur des Universités	IMS, Institut Polytechnique de Bordeaux
M	Patrick GARDA	Professeur des Universités	LIP6, Université Pierre et Marie Curie
Mme	Sylvie RENAUD	Professeur des Universités	IMS, Institut Polytechnique de Bordeaux
Mme	Valérie VIGNERAS	Professeur des Universités	IMS, Institut Polytechnique de Bordeaux



Female with a head of flowers. Salvador Dalí. 1937.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	7
I - SYNTHÈSE DE MES TRAVAUX DE THÈSE (2001-2004).....	13
I - 1 Implication de l'anatomie et de la physiologie des neurones pour la conception d'un système neuromorphique.....	15
I - 2 Le formalisme d'Hodgkin et Huxley simplifié en vue de son implantation dans le silicium	17
I - 3 Vers un cahier des charges pour le noyau de calcul autonome.....	19
I - 4 Quelques implantations de fonctions mathématiques dans le silicium	22
I - 4 - 1 La fonction sigmoïde.....	22
I - 4 - 2 L'élévation à la puissance.....	25
I - 5 Les synapses	28
I - 6 Quelques résultats obtenus en 2004.....	30
I - 6 - 1 Comparaison dans le domaine temporel	31
I - 6 - 2 Courbes $f(I)$ des neurones inhibiteur et exciteur	32
I - 7 Perspectives de travaux de recherche suite aux travaux de thèse	34
II - ESTIMATION DES PARAMÈTRES DANS LE FORMALISME D'HODGKIN-HUXLEY.....	37
II - 1 La technique de voltage-clamp et l'estimation par méthode disjointe.....	39
II - 1 - 1 L'identification du canal potassium	40
II - 1 - 2 L'identification du canal sodium	42
II - 1 - 3 L'identification du canal de fuite	46
II - 1 - 4 Conclusion sur la méthode disjointe associée à la technique de voltage-clamp	46
II - 2 Une alternative à la méthode disjointe : les métaheuristiques	48
II - 2 - 1 Comparaison de l'efficacité de quelques métaheuristiques ...	49

II - 2 - 2	Quelques notions sur l'algorithme à évolution différentielle ..	52
II - 2 - 3	Amélioration de l'algorithme à évolution différentielle appliqué à notre problème	54
II - 3	Application de l'algorithme à évolution différentielle sur la tension de membrane	57
II - 4	Conclusion sur l'optimisation des circuits neuromimétiques.....	60
III –	DU CIRCUIT NEUROMIMÉTIQUE À LA SIMULATION DES RÉSEAUX DE NEURONES	61
III- 1	Neurones stochastiques biologiquement réalistes	63
III - 1 - 1	Génération du bruit dans les circuits neuromimétiques.....	64
III - 1 - 2	Résultats avec le neurone inhibiteur stochastique.....	65
III - 1 - 3	Résultats avec le neurone excitateur stochastique	67
III - 1 - 4	Discrimination du signal dans le bruit	68
III - 1 - 5	Conclusion de l'étude réalisée sur les neurones stochastiques.....	70
III - 2	Comportements biologiquement réalistes des circuits neuromimétiques.....	70
III - 2 - 1	Les modèles de neurones corticaux implémentés dans nos circuits neuromimétiques.....	71
III - 2 - 2	Le réglage	73
III - 2 - 3	Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone FS.....	74
III - 2 - 4	Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone RS.....	75
III - 2 - 5	Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone IB ..	75
III - 2 - 6	Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone LTS	76
III - 2 - 7	Conclusion sur la simulation des neurones corticaux	77
III - 3	Le comportement des petits réseaux plastiques	77
III - 3 - 1	Génération du bruit synaptique.....	79
III - 3 - 2	La règle de plasticité implantée dans le système	80
III - 3 - 3	Outils d'analyse.....	81
III - 3 - 4	Résultats à propos de la corrélation temporelle du bruit dans des petits réseaux de neurones plastiques.....	82
III - 5	Conclusions sur les simulations biologiquement réalistes	88
IV -	PERSPECTIVES DE RECHERCHE	89
IV - 1	Perspectives de recherches dans le domaine neuromimétique	93

IV - 1 - 1	A court terme : Le projet NeuroStoc	93
IV - 1 - 2	A moyen terme : la suite du projet ECRÉN	95
IV - 1 - 3	Les projets neuromimétiques à plus long terme.....	96
IV - 2	Perspectives de recherches dans le domaine du bio-inspiré.....	97
IV - 2 - 1	A court terme : le nanoneurone à base de CNTFET.....	97
IV - 2 - 2	A moyen terme : le projet MHANN à base de memristors	99
IV - 2 - 3	Les projets bio-inspirés à plus long terme.....	101
IV - 3	Collaboration avec les USA.....	103
IV - 4	Conclusion sur les perspectives de recherche.....	104
CONCLUSION GÉNÉRALE		107
BIBLIOGRAPHIE		111
CURRICULUM VITAE DÉTAILLÉ.....		123

INTRODUCTION

L'ensemble de mes travaux de recherche a été effectué depuis février 2001 au laboratoire IXL qui est devenu l'IMS (UMR 5218 CNRS – Université Bordeaux 1 – Institut Polytechnique de Bordeaux) au 1^{er} janvier 2007 grâce à la fusion des laboratoires IXL, LAPS et PIOM.

Je me suis initié à la recherche grâce à mon stage de DEA que j'ai effectué dans l'équipe Ingénierie des Neurones sur Silicium (ISN) dirigée par la Pr Sylvie Renaud. Je suis resté dans cette équipe pour y effectuer mes travaux de doctorat en électronique intitulé « Circuits et systèmes de modélisation analogique de réseaux de neurones biologiques : application au développement d'outils pour les neurosciences computationnelles ». J'ai ensuite cumulé en 2004-05 un statut d'ATER toujours au sein de l'IMS avec un statut d'étudiant en Master Recherche de Sciences Cognitives. C'est notamment grâce à ce cursus pluridisciplinaire que j'ai pu développer l'ensemble de mes travaux de recherche.

J'ai été recruté en septembre 2005 en tant que Maître de Conférences dans l'équipe ISN. Les activités de recherche de l'équipe ISN se diversifiant et le nombre de chercheurs la constituant étant non négligeable, nous avons procédé à une réorganisation de celle-ci. Le groupe Bio-Électronique, dirigé par le Pr Sylvie Renaud, a été créé au 1^{er} janvier 2009. Constitué à l'origine des équipes ISN et Bio-EM (Bio-Électromagnétisme), il regroupe depuis le 1^{er} janvier 2010 3 équipes : Bio-EM dirigée par le Dr Isabelle Lagroye, EIBio (Électronique en Interaction avec la Biologie) dirigée par le Dr Noëlle Lewis et l'équipe AS2N (*Architecture of Silicon Neural Networks*) dont j'assure la direction.

Avant d'approfondir mon propos à travers ce manuscrit, je présenterai dans cette introduction une notion fondamentale permettant d'appréhender l'articulation de mes travaux. La conception d'un circuit intégré neuromimétique¹ analogique fait appel à un modèle mathématique défini dans le cadre des neurosciences computationnelles. Ce modèle issu de données biologiques permet de réaliser

¹ Nous définirons le mot neuromimétique par « qui imite le comportement électrique d'un neurone ».

des simulations numériques. L'électronicien utilise ce modèle pour concevoir son circuit analogique. Contrairement aux simulations numériques qui s'exécutent principalement de façon sérielle au rythme d'une horloge, l'électronique analogique présente l'énorme avantage de fonctionner de façon parallèle et sa vitesse de calcul ne dépend aucunement du nombre d'éléments mis en parallèle. Il faut cependant nuancer cet avantage par quelques inconvénients qui sont d'une part l'impossibilité de réaliser précisément des fonctions mathématiques complexes – sans faire appel à des circuits coûteux en surface de silicium – et d'autre part la non-reproductibilité exacte des caractéristiques d'un circuit à l'autre. Autrement dit, l'électronique analogique ne permet pas de réaliser un simulateur exact d'un point de vue mathématique. Cela pourrait être considéré comme une impasse si l'objectif était de réaliser un calculateur de fonctions mathématiques mais le propre d'un circuit neuromimétique est de reproduire le comportement des neurones. A cela, il faut ajouter que les simulations numériques souffrent déjà au départ d'approximations puisqu'elles utilisent des modèles qui ne sont qu'une image partielle de la réalité. Nous comprenons alors que c'est un non-sens de vouloir obtenir le même résultat avec un simulateur analogique qu'avec la version numérique. En revanche, si nous cherchons à reproduire des expériences, comme l'émulation² d'une activité électrique membranaire ayant un comportement proche du vivant pour une interconnexion entre les neurones biologiques et artificiels, connue sous le nom de technique hybride, l'intérêt des circuits analogiques prend tout son sens.

La figure 1 résume la méthodologie de conception et de validation d'un circuit neuromimétique analogique. Les neurosciences computationnelles définissent un modèle que les concepteurs de circuits utiliseront tel quel ou adapté pour une implantation dans le silicium. La validation ne se fera pas à l'aide de la comparaison entre les mesures effectuées sur le circuit analogique et les résultats de la simulation numérique. Elle se fera grâce à la comparaison entre les mesures issues du circuit et les enregistrements biologiques.

Cette différenciation entre la simulation et l'émulation a été déterminante pour l'orientation de mes travaux de recherche. Ces derniers ont été dans la continuité

² Nous différencions les mots *simulation* et *émulation* de la façon suivante : la simulation est la représentation d'un phénomène dans un environnement artificiel tandis que l'émulation est la reproduction d'un phénomène par un système artificiel dans l'environnement réel du phénomène.

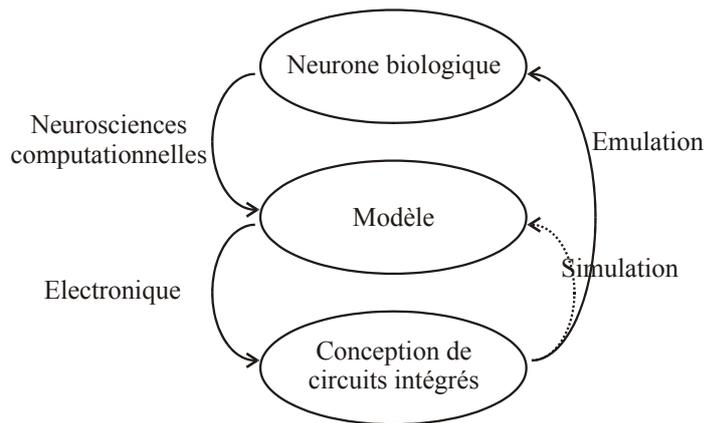


Figure 1 : Méthodologie de conception et de validation d'un circuit intégré neuromimétique analogique.

ou même parfois la conséquence de mes travaux de thèse. Je me vois donc dans l'obligation de résumer mes travaux de thèse dans le premier chapitre de ce manuscrit. La non-reproductibilité exacte des caractéristiques d'un circuit analogique à l'autre nous a amené à développer notre propre technique pour régler les paramètres du modèle que nous avons implanté dans le silicium. Le nombre de paramètres variant d'une quinzaine pour les cellules les plus simples à plus d'une trentaine pour les cellules les plus complexes, nous avons fait appel aux métaheuristiques. C'est ce que nous exposerons dans le deuxième chapitre. Le troisième sera quant à lui consacré à l'utilisation de nos circuits neuromimétiques. Nous y montrerons les différentes dynamiques neuronales obtenues. Cela nous a permis d'étudier le comportement des neurones stochastiques et des petits réseaux plastiques de neurones. Enfin, le quatrième chapitre ouvrira la discussion sur les perspectives de recherche aussi bien à court qu'à plus long termes.

**I - SYNTHÈSE DE MES TRAVAUX
DE THÈSE (2001-2004)**

Mes travaux de thèse [SAI 04] avaient pour principaux objectifs la réalisation d'une bibliothèque de fonctions électroniques analogiques intégrées réalisant les opérations mathématiques présentes dans le formalisme d'Hodgkin et Huxley et l'évaluation des éléments de cette même bibliothèque. Ils devaient se poursuivre par la conception d'un système démonstrateur basé sur un circuit intégré neuromimétique analogique utilisant la bibliothèque d'opérateurs pour que ce même circuit intégré puisse être utilisé dans de nouvelles expériences mettant en œuvre la technique hybride (interconnexion entre les neurones biologiques et artificiels).

Sans revenir en détail sur ces travaux de thèse, j'en retracerai dans ce chapitre les grandes lignes qui nous permettront de mieux appréhender le fil conducteur des travaux de recherche que j'ai menés depuis. Ce chapitre débutera par l'anatomie et la physiologie succinctes du neurone pour ensuite décrire le modèle retenu. Nous poursuivrons par la définition du cahier des charges en vue de l'implantation dans le silicium. Nous présenterons ensuite quelques circuits qui ont permis de réaliser les opérations mathématiques de la bibliothèque de fonction. Puis nous aborderons les synapses qui sont un élément essentiel au même titre que le neurone pour la construction d'un réseau. Nous finirons ce chapitre par la présentation des résultats qui ont été obtenus en 2004.

1 - 1 Implication de l'anatomie et de la physiologie des neurones pour la conception d'un système neuromorphique

La cellule nerveuse est composée de trois parties distinctes, à savoir les dendrites et le soma appelé aussi corps cellulaire, l'axone avec les nœuds de Ranvier et enfin les synapses (voir Figure 2). Le soma intègre les informations électriques en provenance des dendrites. Si la sommation de ces informations dépasse la tension de seuil qui est propre à la cellule, un potentiel d'action est généré et se propage dans l'axone, en allant du soma vers les synapses. Grâce à

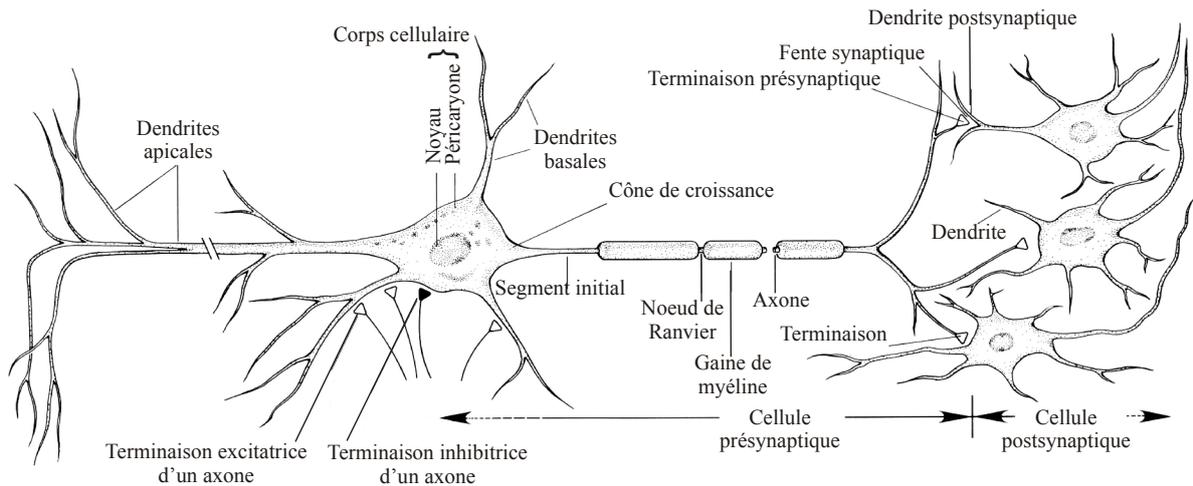


Figure 2 : Vue schématique d'un neurone d'après [KAN 91].

la présence des nœuds de Ranvier le long de l'axone, le potentiel d'action est régénéré et se présente sous sa forme initiale dans les synapses. La libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse induit une dépolarisation de la cellule post-synaptique qui déclenchera éventuellement à son tour un potentiel d'action si sa tension de seuil est atteinte.

Ce fonctionnement de la cellule nerveuse peut donc être vu comme trois parties distinctes : le soma en tant qu'unité autonome de calcul, la propagation des potentiels d'action le long de l'axone et la stimulation de la cellule post-synaptique grâce aux synapses. Si la première et la dernière partie peuvent être de nature analogique pour bénéficier de ses avantages, la deuxième partie a tout intérêt à être de nature numérique pour permettre de transmettre l'information d'une cellule pré-synaptique vers plusieurs cellules post-synaptiques sans pour autant multiplier le nombre de fils. Nous reviendrons sur ce point plus en détail ultérieurement dans ce chapitre.

Les modélisations du soma sont nombreuses dans la littérature. E. Izhikevich a publié en 2004 une revue des différents types d'activité qu'il est possible de rencontrer mais aussi un comparatif des différents modèles existants [IZH 04]. La comparaison portait sur le couple coût de calcul – réalité biologique. En observant à la figure 3 la reproduction d'une des figures de son article, nous constatons que, hormis le modèle d'Izhikevich, c'est le modèle d'Hodgkin-Huxley qui représente le mieux la réalité biologique des neurones. C'est ce modèle qui avait déjà été retenu au sein de l'équipe avant le début de mes travaux de thèse

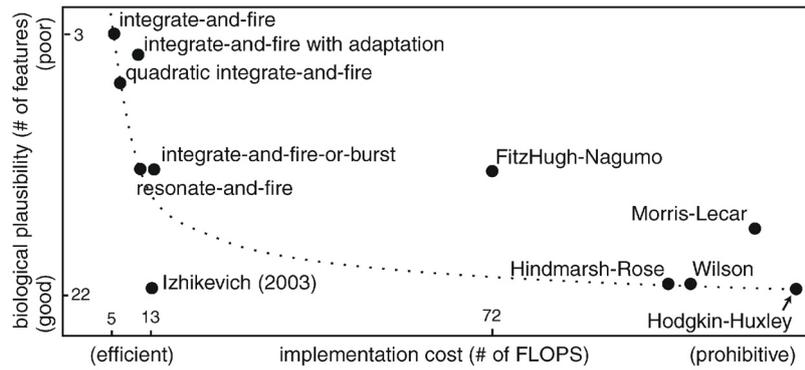


Figure 3 : Comparaison du coût de calcul versus réalité biologique des différents modèles existant dans la littérature d'après [IZH 2004].

[LAF 98] [DUP 98] [DOU 00] [ALV 03]. L'inconvénient associé à ce modèle, à savoir le fort coût de calcul, ne nous a pas concerné car nous avons utilisé un calculateur analogique.

1 - 2 Le formalisme d'Hodgkin et Huxley simplifié en vue de son implantation dans le silicium

Le formalisme d'Hodgkin-Huxley décrit le comportement des canaux ioniques intégrés dans la membrane du soma. La modélisation d'origine ne comportait que les canaux ioniques sodium et potassium [HOD 52]. Par la suite, d'autres canaux ont été modélisés en utilisant le même formalisme mathématique, d'où la terminologie de formalisme d'Hodgkin-Huxley. Nous présenterons dans ce résumé de mes travaux de thèse la description mathématique des canaux sodique et potassique uniquement.

Ce formalisme présente une analogie entre la membrane neuronale et un circuit électrique (voir Figure 4). Les différentes branches qui constituent ce circuit électrique sont la capacité de membrane C_{Mem} qui sépare les milieux extra et intracellulaire, les générateurs de courants sodium (Na) et potassium (K) qui possèdent des conductances *voltage* dépendantes et enfin un canal de fuite à conductance constante.

A partir de ce schéma électrique, nous obtenons :

$$C_{Mem} \frac{dV_{Mem}}{dt} = - I_{Na} - I_K - I_{Fuite} \quad \text{équation 1}$$

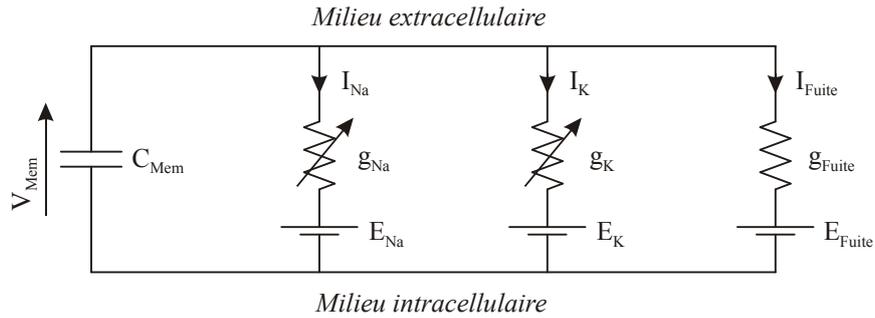


Figure 4 : Circuit électrique équivalent à la membrane neuronale.

En utilisant la loi d'ohm, nous obtenons le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} I_{Na} = g_{Na}(V_{Mem}) \cdot (V_{Mem} - E_{Na}) \\ I_K = g_K(V_{Mem}) \cdot (V_{Mem} - E_K) \\ I_{Fuite} = \overline{g_{Fuite}} \cdot (V_{Mem} - E_{Fuite}) \end{cases} \quad \text{équation 2}$$

où les potentiels E_{ION} correspondent aux potentiels d'équilibre électrochimique propre à chaque espèce ionique et $\overline{g_{Fuite}}$ à la conductance de fuite.

A. F. Hodgkin et A. L. Huxley ont déterminé que les conductances ioniques g_{ION} étaient le produit d'une conductance maximale $\overline{g_{ION}}$ par deux états appelés activation et inactivation. De plus, les auteurs ont émis l'hypothèse que les termes d'activation peuvent être pondérés par une élévation à la puissance. En résumé, nous retrouvons pour le canal sodique un terme d'activation appelé m et un terme d'inactivation appelé h et pour le canal potassique un unique terme d'activation dénommé n , le tout répondant aux équations suivantes :

$$\begin{cases} I_{Na} = \overline{g_{Na}} \cdot m^3(V_{Mem}) \cdot h(V_{Mem}) \cdot (V_{Mem} - E_{Na}) \\ I_K = \overline{g_K} \cdot n^4(V_{Mem}) \cdot (V_{Mem} - E_K) \\ I_{Fuite} = \overline{g_{Fuite}} \cdot (V_{Mem} - E_{Fuite}) \end{cases} \quad \text{équation 3}$$

Les termes d'activation et d'inactivation notés x dans la suite de ce chapitre sont les solutions d'une équation différentielle du premier ordre avec second membre³ $x_\infty(V_{Mem})$:

$$\tau(V_{Mem}) \cdot \frac{dx}{dt} = x_\infty(V_{Mem}) - x \quad \text{équation 4}$$

³ En mathématiques, le terme x_∞ est appelé second membre, en électronique régime permanent et en neurosciences, état à l'équilibre. Nous utiliserons indifféremment chacune de ces appellations.

La modélisation de l'état d'équilibre $x_{\infty}(V_{Mem})$ a été réalisée grâce à une association plus ou moins complexe de fonctions exponentielles. Parmi les plus complexes, nous retrouvons celles de la publication d'Hodgkin et Huxley. Aujourd'hui, la plupart des modèles proposés utilisent une fonction sigmoïdale telle que présentée à l'équation 5. Nous avons retenu cette dernière expression car nous verrons par la suite qu'elle est facilement réalisable par un circuit électronique analogique. Le signe du terme entre parenthèses est négatif lorsque $x_{\infty}(V_{Mem})$ caractérise une activation et positif lorsqu'il caractérise une inactivation.

$$x_{\infty}(V_{Mem}) = \frac{1}{1 + \exp\left(\mp \frac{V_{Mem} - V_{Offset}}{V_{Pente}}\right)} \quad \text{équation 5}$$

La cinétique $\tau(V_{Mem})$ de l'équation 4 est homogène à un temps et elle caractérise la vitesse d'ouverture ou de fermeture des canaux ioniques. A l'instar du régime permanent, cette cinétique est décrite par des exponentielles fonctions de V_{Mem} . Son expression globale, qui n'est pas proche d'une sigmoïde, est utilisée dans les simulateurs logiciels de neurosciences. En vue d'une implantation sur silicium, nous avons fait le choix arbitraire de définir la cinétique comme non *voltage* dépendante, autrement dit τ sera une constante dont la valeur dépendra des caractéristiques d'activation ou d'inactivation de chaque canal ionique.

1 - 3 Vers un cahier des charges pour le noyau de calcul autonome

Le formalisme commun à chaque canal ionique peut-être aussi représenté comme une succession d'opérateurs élémentaires. La succession sera différente pour chaque canal car l'élévation à la puissance des termes d'activation et d'inactivation diffère quelque peu d'une espèce ionique à l'autre mais aussi la présence du terme d'inactivation n'est pas systématique (voir Figure 5).

Avec l'objectif de développer une bibliothèque d'opérateurs mathématiques dédiés au calcul du formalisme d'Hodgkin-Huxley, nous avons conçu ces opérateurs tels qu'ils puissent répondre à la dynamique des paramètres des différentes espèces ioniques. La réussite d'une implantation sur silicium de notre circuit neuromimétique passera d'abord par la réalisation de ces opérateurs mathématiques suivant un cahier des charges que nous avons déterminé en

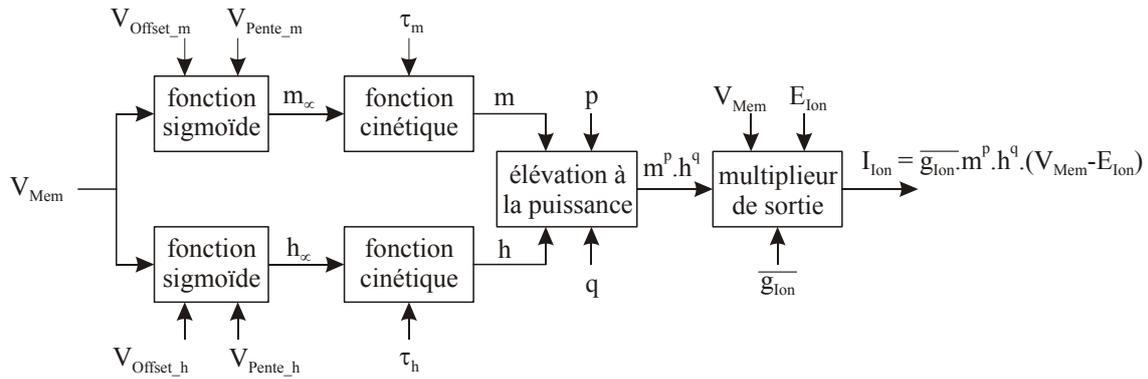


Figure 5 : Synopsis générique des canaux ioniques du formalisme d'Hodgkin-Huxley.

collaboration avec le Pr Gwendal Le Masson. Ce cahier des charges est présenté en partie dans le tableau 1.

Malgré la répétition de la fonction d'élévation à la puissance dans les différents canaux ioniques, il n'a pas été possible de créer un circuit électronique générique. En effet, l'élévation à la puissance est différente dans chaque canal : m^3h et n^4 pour le sodium et le potassium respectivement et mh ou m^2h pour les canaux calcium, potassium lent ou autre. Cependant nous verrons dans le paragraphe que toutes ces fonctions d'élévation à la puissance seront élaborées à partir du même principe.

La fonction cinétique ne possède qu'un paramètre mais il existe une variation de l'ordre de cinq décades entre la valeur minimale du sodium et la valeur maximale du calcium. Nous savions qu'il aurait été difficile de réaliser des circuits électroniques fonctionnant avec des paramètres variables sur plusieurs décades. Pour pallier cet inconvénient, nous avons décidé de décomposer le problème en plusieurs gammes de paramètres. Nous avons alors réalisé une cinétique variable dans une plage allant de 1 à 50, sélectionnée par un composant extérieur au circuit intégré, en l'occurrence un condensateur. Le tableau 2 résume les variations du paramètre τ dans chaque gamme.

	Minimum	Maximum
V_{Offset} (mV)	-100	0
V_{Pente} (mV)	2	20
E_{Ion} (mV)	-150	150

Tableau 1 : Gammes des paramètres biologiques V_{Offset} , V_{Pente} et E_{Ion} .

	τ (ms)	
	Minimum	Maximum
Canal sodium : activation m	0,02	1
Canal sodium : inactivation h	0,2	10
Canal potassium : activation n		
Canaux lents : activation m	2	100
Canaux lents : inactivation h	20	1000

Tableau 2 : Gammes du paramètre τ pour la fonction cinétique.

Les modélisateurs expriment les valeurs maximales $\overline{g_{Ion}}$ des conductances en S/cm². La valeur à implanter dans le silicium dépend alors grandement de la surface de la cellule dont nous cherchons à reproduire le comportement. Autrement dit, la valeur absolue d'une même conductance sodium peut présenter une forte dispersion d'un neurone à l'autre. Sachant que la capacité de membrane C_{Mem} est elle aussi exprimée en unité surfacique, en l'occurrence des F/cm², nous avons éludé ce problème en choisissant de fixer la valeur de la capacité de membrane par un condensateur externe. Ainsi, en prenant une surface arbitraire, nous fixons la valeur de la capacité de membrane C_{Mem} et des conductances maximales $\overline{g_{Ion}}$. En revanche, comme les courants de stimulation des neurones ne sont pas, ou peu, exprimés en unité surfacique, il faudra prendre en compte cette surface arbitraire pour définir le courant de stimulation nécessaire afin d'obtenir une excitation équivalente au modèle d'origine. Maintenant que ces considérations ont été posées, nous pouvons nous affranchir de la surface du neurone en normalisant l'ensemble des valeurs maximales par rapport à celle du canal sodium qui se trouve être la plus élevée. En observant la grande variation des plages des paramètres du paramètre $\overline{g_{Ion}}$, nous avons, à l'instar du paramètre de la fonction cinétique, décomposé le problème en plusieurs gammes (voir Tableau 3).

	g_{max} normalisé	
	Minimum	Maximum
Canal sodium et potassium	0,02	1
Canal de fuite canaux lents	0,0001	0,1

Tableau 3 : Gammes du paramètre $\overline{g_{Ion}}$.

I - 4 Quelques implantations de fonctions mathématiques dans le silicium

Le propos de ce paragraphe n'est pas de faire une redite des travaux de thèse mais de présenter quelques implantations afin de comprendre le fil conducteur des travaux de recherche qui en ont découlé. Parmi les différentes fonctions présentées à la figure 5, nous nous arrêterons plus particulièrement sur la fonction sigmoïde et la fonction d'élévation à la puissance.

En prenant en compte les contraintes d'intégration microélectronique et pour augmenter l'immunité au bruit et la dynamique des signaux, nous avons multiplié par un facteur 5 les tensions biologiques. Le facteur multiplicateur pour les conductances dépend du rapport entre la capacité de membrane externe connectée au circuit intégré et celle biologique, sans oublier que nous avons défini comme degré de liberté la valeur de cette capacité externe pour pouvoir reproduire l'activité électrique d'une grande variété de neurone. Tout ceci impose alors le rapport entre les courants.

I - 4 - 1 La fonction sigmoïde

Une paire différentielle bipolaire standard est considérée linéaire lorsque la différence de potentiels présentée en entrée est inférieure à $4 \times U_T$ où U_T est la tension thermique (environ 25 mV à température ambiante). Or la tension de

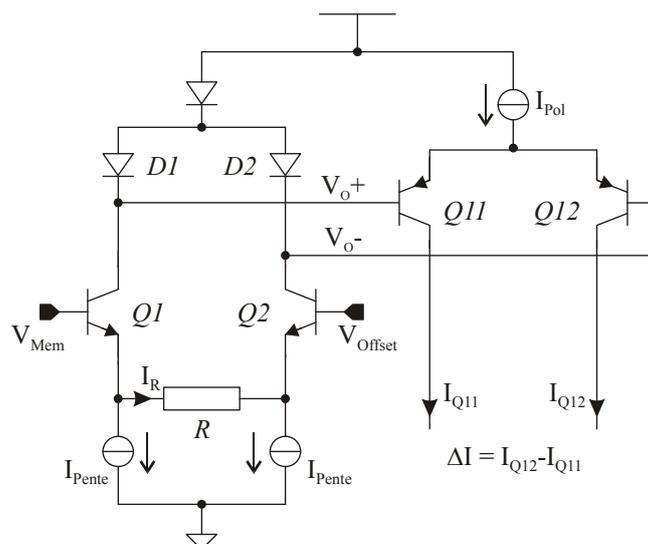


Figure 6 : Paire différentielle bipolaire avec étage de pré-distorsion. L'entrée et la sortie de ce montage sont respectivement la différence de potentiels $V_{Mem} - V_{Offset}$ et la différence de courant ΔI .

membrane évolue d'environ -80 à +50 mV et que d'après le tableau 1, V_{Offset} est fixée entre -100 et 0 mV. De plus il ne faut pas oublier le facteur 5 appliqué aux tensions biologiques, ce qui nous amène à conclure que la paire différentielle bipolaire standard est inadaptée à notre application. Nous avons alors ajouté à la fonction sigmoïde un étage de pré-distorsion (voir Figure 6). En considérant que la résistance intégrée R est suffisamment élevée, c'est-à dire que $I_R \ll I_{Pente}$, V_O et ΔI sont donnés par les expressions :

$$V_O = -U_T \cdot \ln \frac{I_{Pente} + (V_{Mem} - V_{Offset})/R}{I_{Pente} - (V_{Mem} - V_{Offset})/R} \quad \text{équation 6}$$

$$\Delta I = \frac{1}{R} \cdot \frac{I_{Pol}}{I_{Pente}} \cdot (V_{Mem} - V_{Offset}) \quad \text{équation 7}$$

Si le courant I_{Pente} est généré par un circuit linéaire fonction d'une tension, nous pouvons identifier les termes V_{Offset} et V_{Pente} de l'équation 4.

La fonction sigmoïde au complet réalise le calcul soit du terme activation soit du terme inactivation correspondant. Cette fonction mathématique est réalisée grâce à l'association d'une paire différentielle bipolaire et d'un étage de pré-distorsion afin de respecter le cahier des charges. Le circuit complet est présenté à la figure 7.

La différence de courant ΔI est appliquée aux résistances r et la tension résultante V_{Sig} est appliquée à la paire différentielle $Q3-Q4$. Le jeu d'équations 8

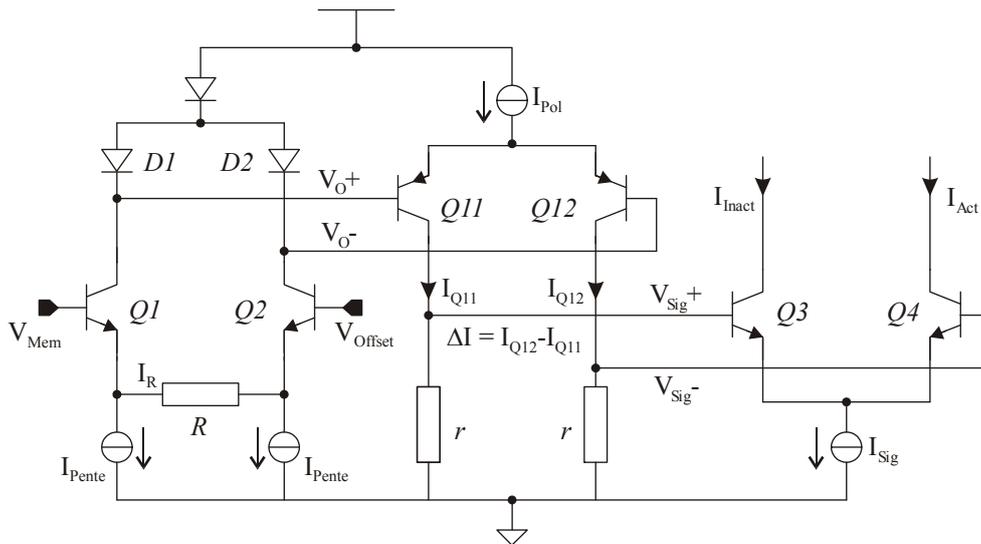


Figure 7 : Fonction sigmoïde paramétrable avec en entrée la différence de potentiels $V_{Mem}-V_{Offset}$ et en sortie le courant I_{Act} ou I_{Inact} qui représente respectivement les termes d'activation et d'inactivation.

exprime les courants de collecteur dans la paire bipolaire différentielle Q3-Q4 où U_T est la tension thermique et I_{Sig} le courant de polarisation de la paire différentielle. Suivant le courant de collecteur choisi I_{Act} ou I_{Inact} , nous obtenons respectivement le terme d'activation ou d'inactivation.

$$\begin{cases} I_{Inact} = \frac{I_{Sig}}{1 + \exp(+V_{Sig} / U_T)} \\ I_{Act} = \frac{I_{Sig}}{1 + \exp(-V_{Sig} / U_T)} \end{cases} \quad \text{équation 8}$$

$$\text{et } V_{Sig} = \frac{r}{R} \cdot \frac{I_{Pol}}{I_{Pente}} \cdot (V_{Mem} - V_{Offset}) \quad \text{équation 9}$$

Nous retrouvons alors l'expression de l'équation 5 du formalisme d'Hodgkin-Huxley. La figure 8 présente les mesures du courant I_{Act} appliqué sur une résistance externe de 100 k Ω . Nous avons appliqué différents réglages pour montrer que le montage répond au cahier des charges. Le paramètre V_{Offset} correspond à la tension de demi-activation ou de demi-inactivation et V_{Pente} à la pente de la sigmoïde.

Même si ce montage répond au cahier des charges, il présente un défaut. La fabrication des circuits intégrés est soumise à la disparité des caractéristiques de chaque composant. Dans une paire différentielle, le défaut généré peut-être représenté par une tension de décalage $V_{d\acute{e}c}$ qu'il faut additionner à la tension

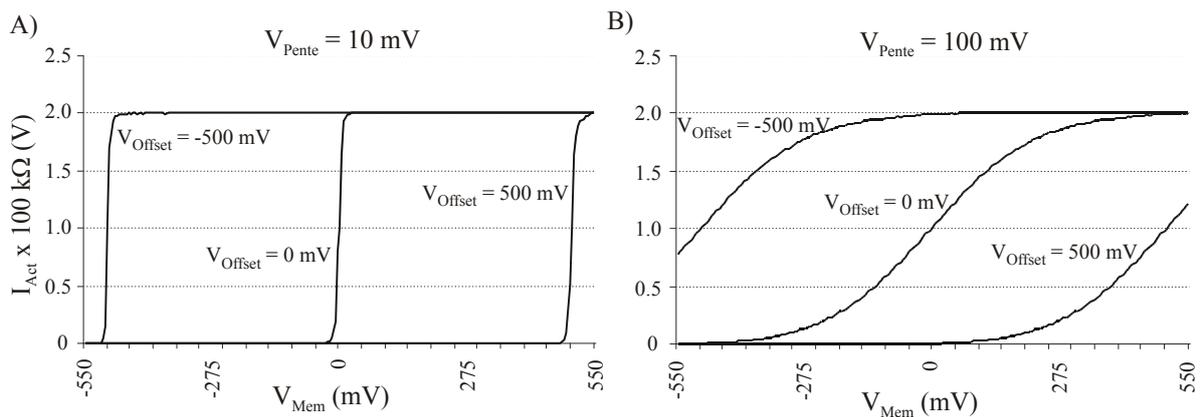


Figure 8 : Mesures de I_{Act} (terme d'activation). Le courant de polarisation I_{Sig} est de 20 μA et la résistance sur laquelle le courant est débité est de 100 k Ω . L'axe des abscisses représente la tension V_{Mem} imposée pour les mesures avec ici le facteur 5 entre la tension mesurée sur le circuit électronique et la tension attendue d'un point de vue biologique. A) Réponse pour V_{Pente} égale à 10 mV (facteur 5 appliqué). B) Réponse pour V_{Pente} égale à 100 mV (facteur 5 appliqué). Pour chaque cas, V_{Offset} est réglée pour les valeurs extrêmes -500 mV et +500 mV (facteur 5 là aussi appliqué).

d'entrée. Autrement dit, la tension V_{Sig} peut s'écrire :

$$V_{Sig} = \frac{r}{R} \cdot \frac{I_{Pol}}{I_{Pente}} \cdot (V_{Mem} - V_{Offset} + V_{déc}) \quad \text{équation 10}$$

En réarrangeant cette équation, nous obtenons :

$$V_{Sig} = \frac{r}{R} \cdot \frac{I_{Pol}}{I_{Pente}} \cdot (V_{Mem} - V_{Offset}) + \frac{r}{R} \cdot \frac{I_{Pol}}{I_{Pente}} \cdot V_{déc} \quad \text{équation 11}$$

Nous comprenons alors que la valeur du défaut $V_{déc}$ dépend de la valeur du courant I_{Pente} qui est un paramètre du formalisme d'Hodgkin-Huxley. Autrement dit, il n'est pas possible de régler indépendamment chacun des paramètres. Nous reviendrons sur ce point dans le deuxième chapitre de ce manuscrit.

I - 4 - 2 L'élévation à la puissance

Le mode courant pour la conception de circuits intégrés offre des solutions simples pour réaliser les additions et les soustractions. Pour effectuer les opérations multiplication ou division, il faut faire appel à des montages plus élaborés. Il en existe de nombreux qui ont été longuement traités dans la littérature scientifique. Les spécifications dans le cas présent autorisent l'utilisation d'un multiplieur à un quadrant. Sachant que les transistors bipolaires étaient disponibles pour la conception de ces circuits neuromimétiques, le principe translinéaire s'impose à nous pour réaliser un multiplieur en mode courant de type *log-antilog*, présenté à la figure 9 [GIL 90].

Grâce à la loi des mailles, nous pouvons écrire :

$$V_{BE3} + V_{BE1} - V_{BE2} - V_{BE4} = 0 \quad \text{équation 12}$$

En rappelant l'équation simplifiée de la relation tension courant d'un transistor bipolaire $V_{BE} = U_T \cdot \ln\left(\frac{I_C}{I_S}\right)$ avec U_T la tension thermique, I_C le courant de collecteur et I_S le courant de saturation, nous obtenons :

$$\frac{I_{C1}}{I_{S1}} \cdot \frac{I_{C3}}{I_{S3}} = \frac{I_{C2}}{I_{S2}} \cdot \frac{I_{C4}}{I_{S4}} \quad \text{équation 13}$$

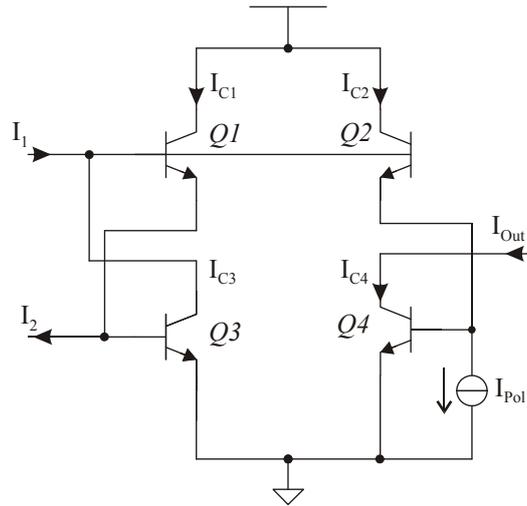


Figure 9 : Le multiplieur log-antilog réalisé grâce au principe translinéaire.

En utilisant des transistors de même surface, nous avons $I_{S1} = I_{S2} = I_{S3} = I_{S4}$, ce qui permet d'obtenir :

$$I_{C1} \cdot I_{C3} = I_{C2} \cdot I_{C4} \quad \text{équation 14}$$

La technologie utilisée et le mode de fonctionnement linéaire des transistors nous autorisent la simplification usuelle $I_B \ll I_C$ où I_B est le courant de base. Ainsi, après identification des courants I_{C1} , I_{C2} , I_{C3} et I_{C4} avec respectivement I_2 , I_{Pol} , I_1 et I_{Out} , nous obtenons le résultat recherché :

$$I_{Out} = \frac{I_1 \cdot I_2}{I_{Pol}} \quad \text{équation 15}$$

De façon générale, le principe translinéaire peut-être vu comme une méthode d'analyse et de conception de circuit intégré en mode courant. Cette technique permet de conclure que dans une boucle fermée contenant un nombre pair de jonctions PN, positionnées en nombre égal dans le sens horaire et dans le sens antihoraire, le produit des densités de courant des jonctions prises dans le sens horaire est égal au produit des densités de courant des jonctions dans le sens antihoraire [SEE 88]. En étendant le multiplieur en mode courant précédemment présenté au principe énoncé ci-dessus, nous aboutissons pour la réalisation de la fonction puissance au schéma de la figure 10 avec :

$$I_{C_{Qh}} \cdot I_{C_{Qm}} \cdot I_{Dm1} \cdot I_{Dm2} = I_{C_{Qout}} \cdot I_{D2} \cdot I_{D1} \cdot I_{C_{Q1}} \quad \text{équation 16}$$

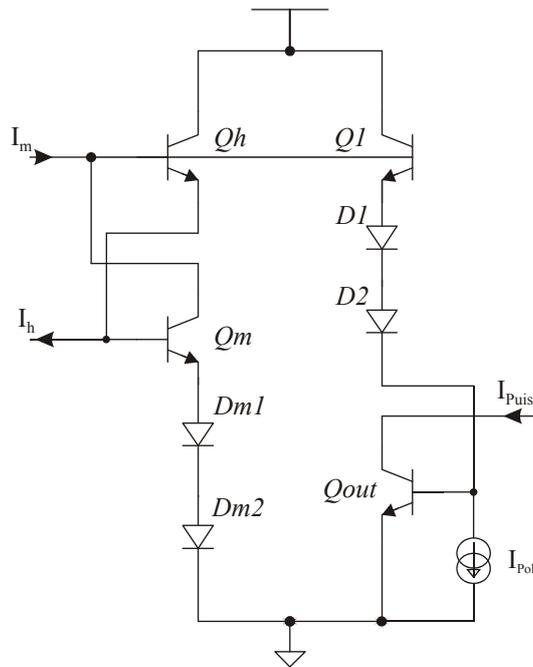


Figure 10 : Schéma électrique de la fonction puissance m^3h .

En acceptant de nouveau l'approximation faite sur les courants de base des transistors bipolaires face aux courants de collecteur et d'émetteur, nous pouvons établir que $I_{C_{Qm}} = I_{Dm1} = I_{Dm2} = I_m$, $I_{C_{Qh}} = I_h$, $I_{C_{Ql}} = I_{D1} = I_{D2} = I_{Pol}$ et $I_{C_{Qout}} = I_{Puis}$. Nous aboutissons alors à la relation suivante :

$$I_{Puis} = \frac{I_m^3 \cdot I_h}{I_{Pol}^3} \quad \text{équation 17}$$

La fonction sigmoïde de l'équation 5 évolue entre 0 et 1. Le résultat de cette sigmoïde étant le second membre de l'équation différentielle du premier ordre (équation 4), le résultat évolue lui aussi entre 0 et 1. En prenant I_{Sig} de l'équation 8 égal à $20 \mu A$, le courant I_{Act} (ou I_{Inact}) évolue entre 0 et $20 \mu A$ et le courant à la sortie de la fonction cinétique (Figure 5) évolue lui aussi entre 0 et $20 \mu A$.

En reprenant le schéma de la figure 10, nous constatons que le courant I_m se sépare entre les courants de base des transistors Q_h et Q_l et le courant de collecteur de Q_m . Dans le cas où I_m est faible et I_h est fort, c'est-à-dire que le courant de base de Q_h est non négligeable devant le courant de collecteur de Q_m , alors la sortie présentera une erreur non négligeable. Nous verrons les conséquences de cette erreur sur le comportement global du circuit dans le paragraphe I-6.

I - 5 Les synapses

La modélisation des synapses chimiques basée sur les conductances ioniques est implantable dans un circuit intégré au même titre que les canaux ioniques car ils possèdent le même type d'expression mathématique. Ce formalisme mathématique implique que chaque synapse est représentée physiquement par une branche électrique, ce qui est dans un réseau *all-to-all* de N neurones imposera donc $N \cdot (N-1)$ - soit environ N^2 - branches électriques enchevêtrées les unes dans les autres. Cette solution n'est réaliste que pour de petits réseaux de neurones.

Grâce au paragraphe I-1, nous comprenons l'intérêt d'avoir une propagation du potentiel d'action le long de l'axone sous forme d'information numérique, ce qui permet d'acheminer l'information d'un neurone à l'autre autrement qu'à l'aide d'une branche électrique physiquement présente. Cela implique que le cœur de calcul analogique sera composé du soma du neurone avec ses conductances analogiques et des synapses pré-synaptiques. Les entrées de ce cœur de calcul seront les potentiels d'action - événements - des neurones pré-synaptiques et la sortie sera les potentiels d'action générés par le neurone considéré comme (voir Figure 11).

Ces considérations nous ont permis d'utiliser le modèle proposé par Alain Destexhe [DES 94] qui consiste à numériser l'information pré-synaptique puis à venir présenter cette information numérique, sous forme d'un créneau de tension d'une durée de 1 ms, à l'entrée de la synapse. Le courant synaptique est alors une croissance exponentielle de la forme $1 - \exp(-t/\tau_M)$. Après le créneau, le

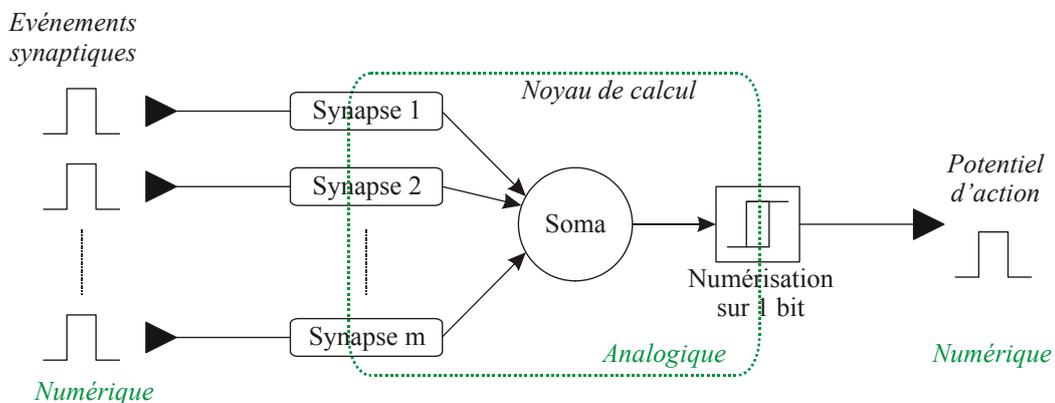


Figure 11 : Synopsis du noyau de calcul analogique avec une entrée synaptique par synapse afférente.

courant suit une décroissance exponentielle de la forme $\exp(-t/\tau_D)$ (voir Figure 12). Nous pouvons alors d'écrire le courant synaptique avec les équations 18 et 19 où $\overline{g_{Syn}}$ est la conductance maximale de la synapse (appelé aussi poids synaptique).

$$I_{Syn} = \overline{g_{Syn}} \cdot r(V_{Mem_Pre}, t) \cdot (V_{Mem_Post} - E_{Syn}) \quad \text{équation 18}$$

$$\tau \cdot \frac{dr(t)}{dt} = r_\infty - r(t) \quad \text{équation 19}$$

Durant la phase où le créneau de tension est présent nous avons $\tau = \tau_M$ et $r_\infty = 1$ et durant la phase de relâche, où le créneau de tension n'est plus présent, nous avons $\tau = \tau_D$ et $r_\infty = 0$.

Ce modèle de synapse avait été implanté dans le démonstrateur réalisé pendant ma thèse. Les résultats escomptés n'ont pas été au rendez-vous. De plus, cette structure gardait toujours un inconvénient car chaque synapse afférente était constituée d'un circuit comme indiqué à la figure 11. Cela impliquait que chaque neurone d'un réseau *all-to-all* de N éléments devait posséder N-1 circuits de courant synaptique. Cette solution aurait engendré une surface de silicium et un coût prohibitifs dans le cas de plus larges réseaux de neurones.

L'ancienne équipe ISN a par la suite adopté une autre modélisation d'Alain Destexhe [DES 98] où il étend ce modèle à une sommation synaptique. Sa solution propose le calcul d'une seule exponentielle pour toutes les synapses afférentes à un seul et même neurone. Autrement dit, il n'existe qu'un seul circuit pour toutes les synapses afférentes à un neurone. L'entrée de cette multi-synapse est l'ensemble des événements délivrés par les neurones pré-synaptiques et la sortie est le courant synaptique résultant. Ce travail n'ayant

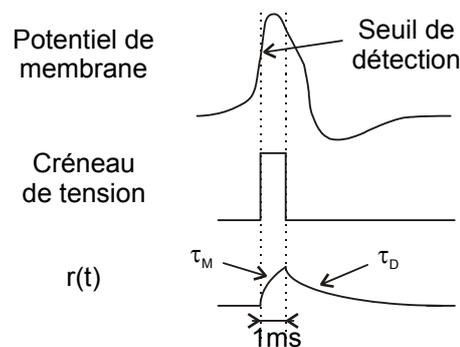


Figure 12 : Schéma illustrant le fonctionnement des synapses mixtes.

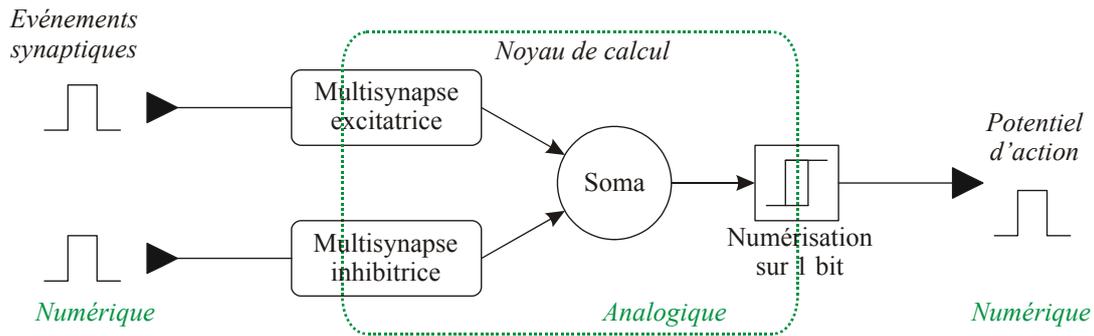


Figure 13 : Synopsis du noyau de calcul analogique avec une entrée synaptique pour la multisynapse excitatrice, une autre pour la multisynapse inhibitrice et une sortie pour la transmission des potentiels d'action.

pas été effectué durant ma thèse ni par la suite de mes travaux de recherche, je ne le développerai pas davantage.

En conclusion à propos de la conception des circuits intégrés neuromimétiques développés au sein de l'ancienne équipe ISN et aujourd'hui AS2N, il faut retenir que nous avons préservé la modélisation en trois parties de la cellule nerveuse : le soma en tant qu'unité de calcul autonome, les générateurs de courant multi-pré-synaptiques et l'axone. Comme la figure 13 l'indique, les deux premières parties sont de nature analogique tandis que la troisième est de nature numérique.

1 - 6 Quelques résultats obtenus en 2004

Comme nous l'avions évoqué précédemment, la fabrication des circuits intégrés subit une variation des valeurs des composants les constituant. Ce phénomène, dans le cas de nos circuits neuromimétiques peut être compensé en ajustant manuellement les paramètres du formalisme d'Hodgkin-Huxley. Ce travail étant long et fastidieux, nous avons, pour valider le comportement dynamique du circuit démonstrateur utilisant la bibliothèque d'opérateurs analogiques, fait le choix de comparer l'activité électrique membranaire du circuit avec celle d'une simulation numérique effectuée grâce au logiciel *Neuron*⁴ en utilisant les valeurs des paramètres réellement implémentées dans le circuit intégré. Nous

⁴ Le logiciel *Neuron*, gratuit et libre d'accès, a été développé par M. Hines, T. Carnevale, T. Morse et G. Sheperd de l'Université de Yale ainsi que par J. W. Moore de l'Université de Duke : <http://www.neuron.yale.edu/neuron/>.

détaillerons la procédure d'estimation des paramètres implémentés dans le deuxième chapitre car cette partie de mes travaux de thèse ont été le point de départ de la thèse de Laure Buhry que j'ai co-encadrée.

Pour effectuer cette comparaison, nous nous sommes d'abord intéressés à l'évolution temporelle de la tension de membrane d'un neurone inhibiteur puis à la confrontation des courbes fréquence versus courant de stimulation, notée $f(I)$, aussi bien pour un neurone inhibiteur que pour un neurone excitateur.

I - 6 - 1 Comparaison dans le domaine temporel

Pour apprécier la forme des potentiels d'action, nous nous sommes placés, en réglant le courant de stimulation, à une fréquence d'oscillation quasi identique entre le circuit et le simulateur numérique. La superposition d'une part de la mesure du potentiel de membrane du circuit et d'autre part du calcul du potentiel de membrane par le logiciel *Neuron* avec les paramètres estimés est présentée à la figure 14.

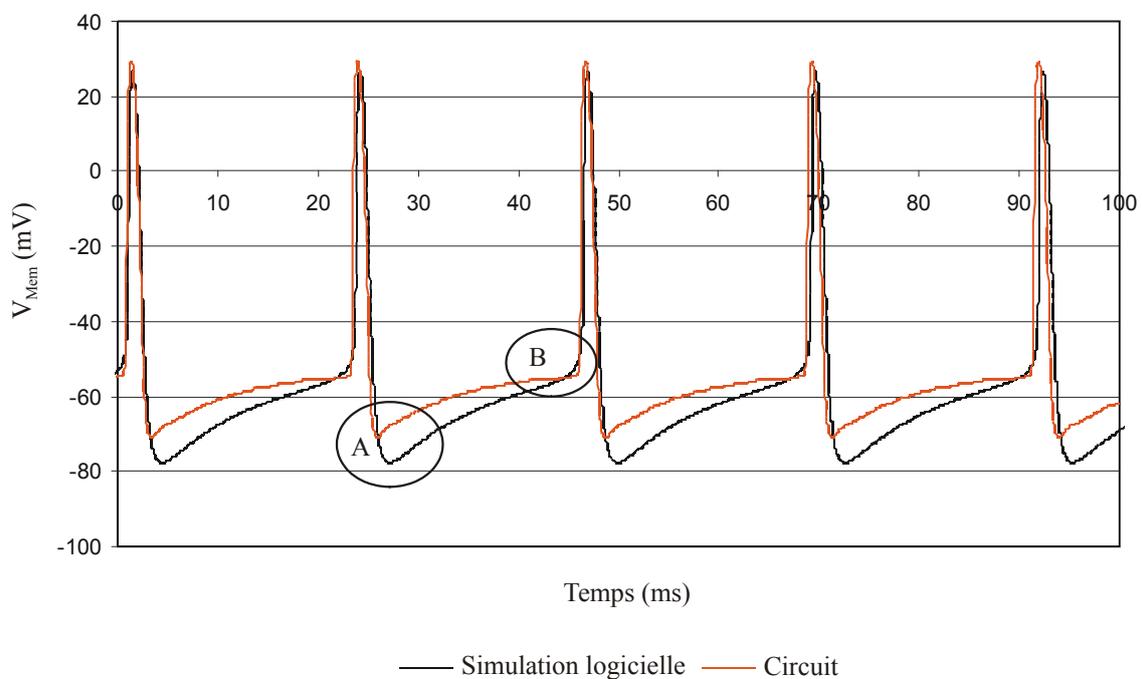


Figure 14 : Comparatif entre les activités électriques du circuit et du logiciel dans le domaine temporel. A) Hyperpolarisation du potentiel de membrane de la simulation numérique. B) Défaut du circuit au niveau du seuil de déclenchement.

D'emblée nous pouvons constater que la forme générale des potentiels d'action est très similaire, notamment en ce qui concerne la largeur. Cependant, nous constatons que la simulation logicielle présente une hyperpolarisation qui n'existe pas dans l'activité électrique du circuit. Nous ne pensons pas qu'il s'agissait d'un défaut du circuit mais plutôt d'un problème dans l'estimation des paramètres et notamment du canal de fuite qui est deux à trois ordre de grandeur plus faible que le sodium ou le potassium.

Un autre point mérite toute notre attention. Il s'agit de la forme du potentiel de membrane au niveau du seuil de déclenchement du potentiel d'action. Dans le cas de la simulation logicielle, l'augmentation du potentiel de membrane au niveau de ce seuil suit une courbe ; tandis que dans le cas du circuit, le potentiel de membrane augmente de façon abrupte. Contrairement au point précédent, le problème vient cette fois-ci probablement du circuit et plus particulièrement du circuit d'élévation à la puissance. Nous avons choisi d'effectuer les multiplications et les élévations à la puissance avec des multiplieurs en mode courant basés sur le principe translinéaire. Lorsqu'une des variables d'entrée passe de zéro à une valeur quelconque, les transistors du montage opérant le calcul commenceront d'abord par se polariser en mode linéaire puis par effectuer le calcul. Nous avons dû nous accommoder de ce défaut pour l'exploitation ultérieure de notre simulateur analogique.

I - 6 - 2 Courbes $f(I)$ des neurones inhibiteur et excitateur

Pour pouvoir comparer sur un même graphique les courbes $f(I)$, nous avons converti le courant de stimulation du circuit au format biologique auquel nous avons additionné un courant de compensation. Nous avons représenté à la figure 15, la courbe $f(I)$ des neurones inhibiteur et excitateur reproduits par le circuit et par la simulation logicielle. Nous avons ajusté le courant de compensation pour que les courbes $f(I)$ des neurones inhibiteurs démarrent du même point, soit environ 20 Hz. Au regard de la figure 15, le comparatif est bien plus délicat à commenter que précédemment.

Nous nous intéresserons dans un premier temps uniquement aux courbes $f(I)$ des neurones inhibiteurs. Le courant de compensation permet de ramener les

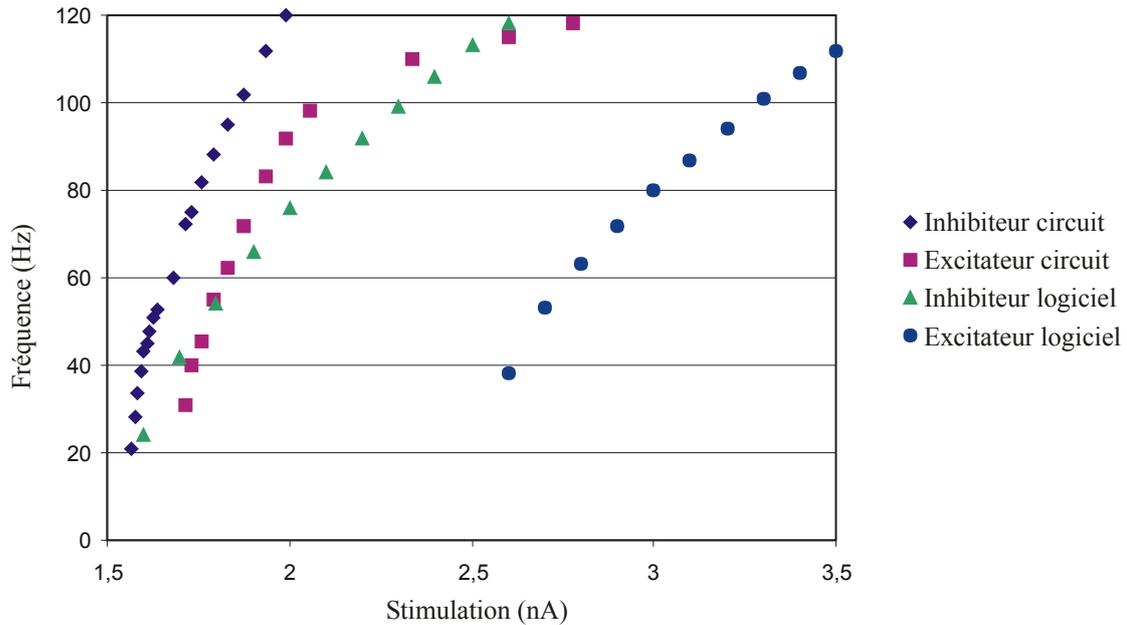


Figure 15 : Comparaison des courbes $f(I)$ entre les neurones inhibiteur et excitateur simulés par le circuit et le logiciel d'après les valeurs des paramètres estimés. Les courants de stimulation du circuit ont été ramenés au format biologique puis additionnés à un courant de compensation.

courbes $f(I)$ proches l'une de l'autre. La différence de pente entre ces courbes était due là-aussi à la mauvaise estimation des paramètres du canal de fuite.

Les courbes $f(I)$ des neurones excitateurs ont été représentées aussi sur la figure 15 en conservant la même règle de conversion et le même courant de compensation. Comme pour le neurone inhibiteur elles présentent une pente non identique. Nous retiendrons les mêmes explications que ci-dessus pour justifier la différence de comportements. Nous constatons aussi que les courbes $f(I)$ des neurones inhibiteur et excitateur du circuit sont plus proches l'une de l'autre que dans le cas des neurones simulés logiciellement. Parce que la conductance maximale du canal modulateur du neurone excitateur est du même ordre de grandeur que celle du canal de fuite, nous avons retenu l'hypothèse de la mauvaise estimation du canal modulateur pour justifier de la différence de comportement.

I - 7 Perspectives de travaux de recherche suite aux travaux de thèse

La comparaison dans le domaine temporel du circuit et de la simulation logicielle a permis de valider le fonctionnement global du noyau de calcul analogique. Hormis le défaut imputé au multiplieur en mode courant, nous retrouvons la même forme générale des potentiels d'action. Ce comparatif a aussi permis de mettre en évidence que la technique d'estimation mise en œuvre était insatisfaisante pour notre circuit et plus particulièrement dans le cas des canaux de faible conductance.

Quant au comparatif des courbes $f(I)$, il pourrait paraître plus difficile de conclure sur la validité du comportement du circuit par rapport à la simulation. Les conclusions positives pour ce comparatif sont que le canal modulateur joue bien son rôle en ralentissant l'activité électrique du neurone et que toutes les courbes $f(I)$ présentent une pente décroissante au fur et à mesure qu'augmente le courant de stimulation. Mais sachant la précaution qui doit être prise, à savoir l'estimation très précise des canaux de faible conductance, nous pouvons nous interroger sur la faisabilité de concevoir des mini-réseaux de neurones avec ce type de circuit. Nous verrons à travers ce manuscrit comment j'ai orienté mes travaux de recherche pour atteindre cet objectif.

Même si la méthode de réglage des circuits ne répondait pas à toutes nos attentes, nous avons réussi à obtenir des comportements assez intéressants dans le cadre de l'émulation en temps réel. Pour illustrer ce point, nous avons reproduit à la figure 16 l'évolution de la tension de membrane d'un neurone comprenant les canaux sodium, potassium, calcium, potassium calcium-dépendant et fuite. Avec la collaboration du Pr Gwendal Le Masson, nous avons réglé empiriquement les valeurs des paramètres des canaux calcium et potassium calcium-dépendant. Le courant de stimulation déclenche une série de potentiels d'action qui vont activer le canal calcique. Ce dernier à son tour active le canal potassique calcium dépendant. Le canal calcium accélère l'activité électrique tandis que le potassium calcium-dépendant la ralentit. L'existence de cet antagonisme empêche d'apprécier visuellement l'action du calcium. Cependant nous pouvons constater que le potassium dépendant calcium est présent dans cette activité car la fréquence est ralentie alors que la stimulation est toujours présente. Lorsque la stimulation cesse, les canaux calcium et

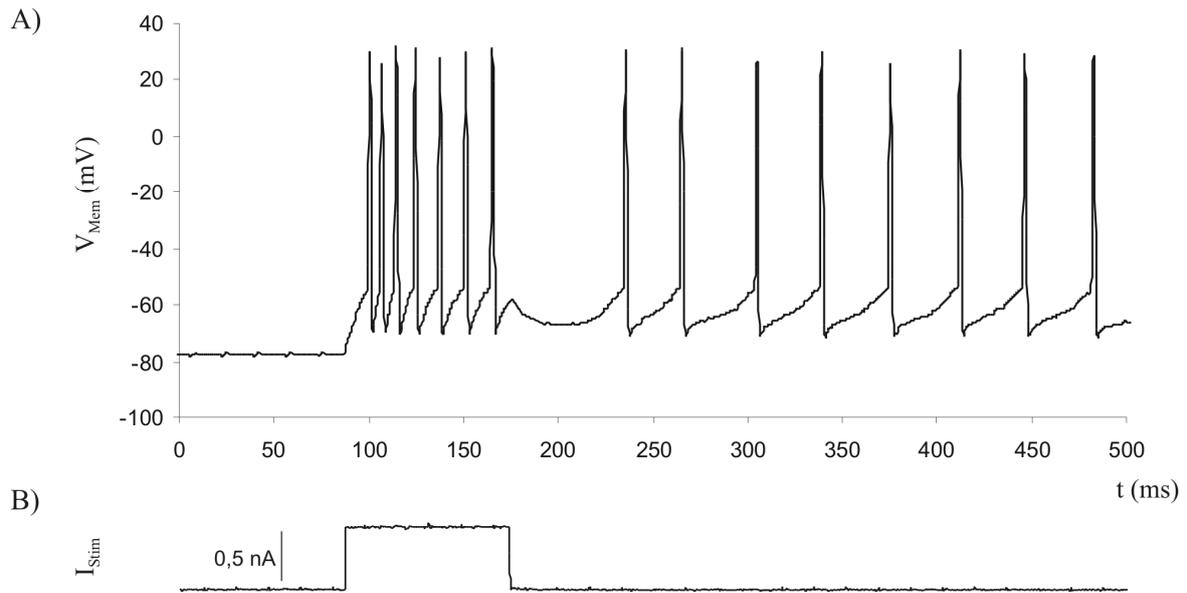


Figure 16 : Un neurone à cinq canaux : sodium, potassium, fuite, calcium et potassium dépendant calcium. A) Potentiel de membrane du neurone présentant une activité tonique après arrêt de la stimulation. B) Courant de stimulation.

potassium dépendant calcium trouvent un équilibre qui permet d'entretenir l'activité oscillatoire du potentiel de membrane. C'est aussi grâce à l'obtention de ce type d'activité complexe en temps réel que j'ai décidé de poursuivre mes travaux de recherche dans la continuité de mes travaux de thèse.

II - ESTIMATION DES PARAMÈTRES DANS LE FORMALISME D'HODGKIN-HUXLEY

Les circuits intégrés neuromimétiques développés durant ma thèse ne pourront donner pleinement satisfaction que lorsqu'il sera possible d'en obtenir des comportements biologiquement réalistes maîtrisés.

Dans un premier temps, nous avons utilisé la méthode disjointe qui est utilisée par les neurophysiologistes pour régler nos circuits. Elle se base sur une identification canal ionique par canal ionique. Cette méthode étant longue et fastidieuse, nous avons développé une nouvelle méthode d'estimation des canaux ioniques qui a été par la suite améliorée. Enfin, nous avons appliqué notre méthode d'estimation directement à la tension de membrane pour régler tous les canaux ioniques en même temps.

Ces travaux ont été abordés par Adel Daouzli durant son doctorat et ont été le sujet du doctorat de Laure Buhry. Ces travaux de recherche ont été présentés dans cinq conférences internationales, deux conférences nationales et ont fait lieu à une publication et une autre en cours de soumission.

II - 1 La technique de voltage-clamp et l'estimation par méthode disjointe

L'objet de ce paragraphe est de présenter la technique du voltage-clamp permettant d'obtenir les mesures qui seront exploitées à l'aide de la méthode disjointe. Les mesures ont été effectuées sur le circuit après sa programmation avec les valeurs théoriques, autrement dit sans prendre en compte la variation des composants intégrés. De fait de la ressemblance des expressions mathématiques des canaux ioniques entre elles, nous pourrions nous intéresser uniquement aux canaux potassium et sodium. Nous commencerons par l'identification du canal potassium qui ne contient qu'un terme d'activation, ce qui nous permettra de comprendre l'ensemble du processus d'estimation. Nous poursuivrons avec l'identification du canal sodium qui contient quant à lui un terme d'activation et un terme d'inactivation, ce qui mettra en évidence les

défauts associés à la méthode disjointe. Enfin nous présenterons succinctement le cas du canal de fuite qui ne contient ni terme d'activation, ni terme d'inactivation.

II - 1 - 1 L'identification du canal potassium

Le canal potassium possède un terme d'activation et aucun terme d'inactivation. Cette caractéristique rend moins complexe le protocole estimation, ce qui permet de nous familiariser avec la technique de voltage-clamp. Le principe de cette technique consiste à maintenir le potentiel de membrane à une valeur constante choisie par l'expérimentateur. Ensuite, l'expérimentateur porte le potentiel de membrane à une nouvelle valeur imposée et il observe la réponse du canal ionique étudié. En répétant plusieurs fois cette expérience tout en modifiant les valeurs des potentiels imposés, l'expérimentateur obtient un réseau de courbes. C'est à partir de ces réseaux de courbes, qu'il peut extraire les paramètres recherchés. Avant de débiter la recherche des paramètres, nous rappelons l'expression mathématique du courant potassique :

$$I_K = \overline{g_K} \cdot n^4 \cdot (V_{Mem} - E_K) \quad \text{équation 20}$$

Les mesures relatives à ce canal ionique sont présentées à la figure 17. Nous y retrouvons dans la partie supérieure A) le comportement dynamique du canal potassium face aux stimuli présentés dans la partie inférieure B).

Maintenant que nous avons généré nos données grâce à la technique de voltage-clamp, nous allons nous intéresser à l'estimation des différents paramètres. Nous remarquons dans la partie A) de cette figure, une modification du réseau de courbes pour les stimulations présentant les plus grands sauts de potentiels imposés. Les écarts entre les courbes en régime permanent ($t > 30$ ms) relatives aux sauts de potentiels de 400 mV, 450 mV, 500 mV et 550 mV semblent constants. Cela s'explique en s'appuyant sur l'équation 20 et en supposant que tout le canal potassique est activé après un saut de potentiel imposé ayant pour valeur finale un potentiel supérieur à 100 mV. En se rappelant que les tensions du circuit sont multipliées par cinq, cela revient à avoir un potentiel de membrane biologique supérieur à 20 millivolts. Autrement dit, pour les potentiels imposés de forte valeur positive nous considérons que $n_\infty = 1$ et lorsque le régime permanent est établi, $n = 1$. L'équation 20 devient alors :

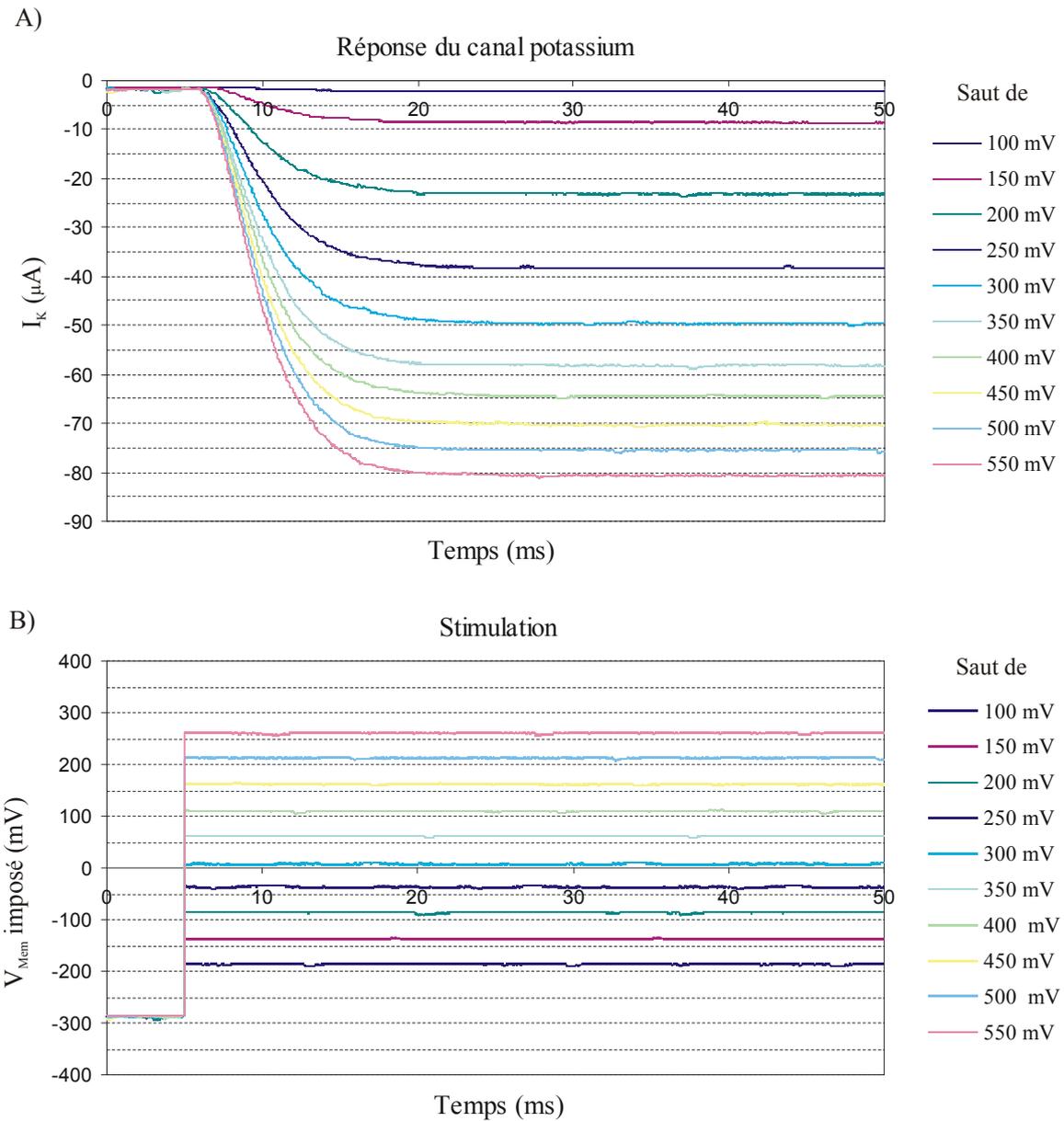


Figure 17 : Voltage-imposé pour l'estimation des paramètres du canal potassium. A) Réseau de courbes caractérisant la dynamique du canal potassium pour différentes stimulations. B) Stimulations effectuées par différents sauts de tensions - les tensions du circuit sont multipliées par cinq par rapport à leur équivalent biologique.

$$I_K = \overline{g_K} \cdot (V_{Mem} - E_K) \quad \text{équation 21}$$

Nous pouvons alors calculer la droite de régression linéaire du courant I_K en régime permanent fonction du potentiel de membrane et obtenir ainsi les valeurs pour le potentiel d'équilibre E_K et la conductance maximale du potassium $\overline{g_K}$.

En réorganisant l'équation 20, nous pouvons écrire dans le cas du régime permanent :

$$n_{\infty} = \left(\frac{I_K}{g_K \cdot (V_{Mem} - E_K)} \right)^{1/4} \quad \text{équation 22}$$

Puisque toutes les valeurs numériques du terme de droite de l'équation ci-dessus sont connues, nous pouvons tracer n_{∞} en fonction de V_{Mem} . Nous savons aussi que ces points appartiennent à la sigmoïde de l'équation 5. En utilisant alors un logiciel dédié, nous obtenons les valeurs des paramètres V_{Offset} et V_{Pente} .

La méthode pour trouver la cinétique d'activation doit s'appuyer sur l'expression temporelle [HOD 52] du terme d'activation :

$$n = \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \right)^4 \quad \text{équation 23}$$

En nous plaçant à $t = 2\tau$, alors $n = 0,559 \cdot n_{\infty}$, ce que nous pouvons facilement identifier sur un des tracés de la figure 17-A.

II - 1 - 2 L'identification du canal sodium

Si la méthode d'estimation associée à la technique du voltage-clamp ne pose pas de problème particulier pour le canal potassium, nous allons voir comment l'appliquer au canal sodium. Ce dernier contient un terme d'activation et un terme d'inactivation. Nous rappelons son expression mathématique :

$$I_{Na} = \overline{g_{Na}} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_{Mem} - E_{Na}) \quad \text{équation 24}$$

La présence d'un terme d'activation et d'inactivation oblige à effectuer cette fois-ci deux séries de mesures pour la recherche des différents paramètres. Avec la première série, nous identifions la conductance maximale, le potentiel d'équilibre, le terme d'activation et la cinétique de ce dernier. De la seconde série, nous extrayons le terme d'inactivation et la cinétique de l'inactivation.

D'après le tableau 2, nous savons que les cinétiques d'activation et d'inactivation du canal sodium sont situées dans des gammes de valeurs différentes d'une décade. Nous supposons pour la suite que nous sommes dans ce cas alors que les termes pourraient être du même ordre de grandeur à cause de la variation des valeurs des composants dans le circuit intégré. Dans le réseau de courbes de

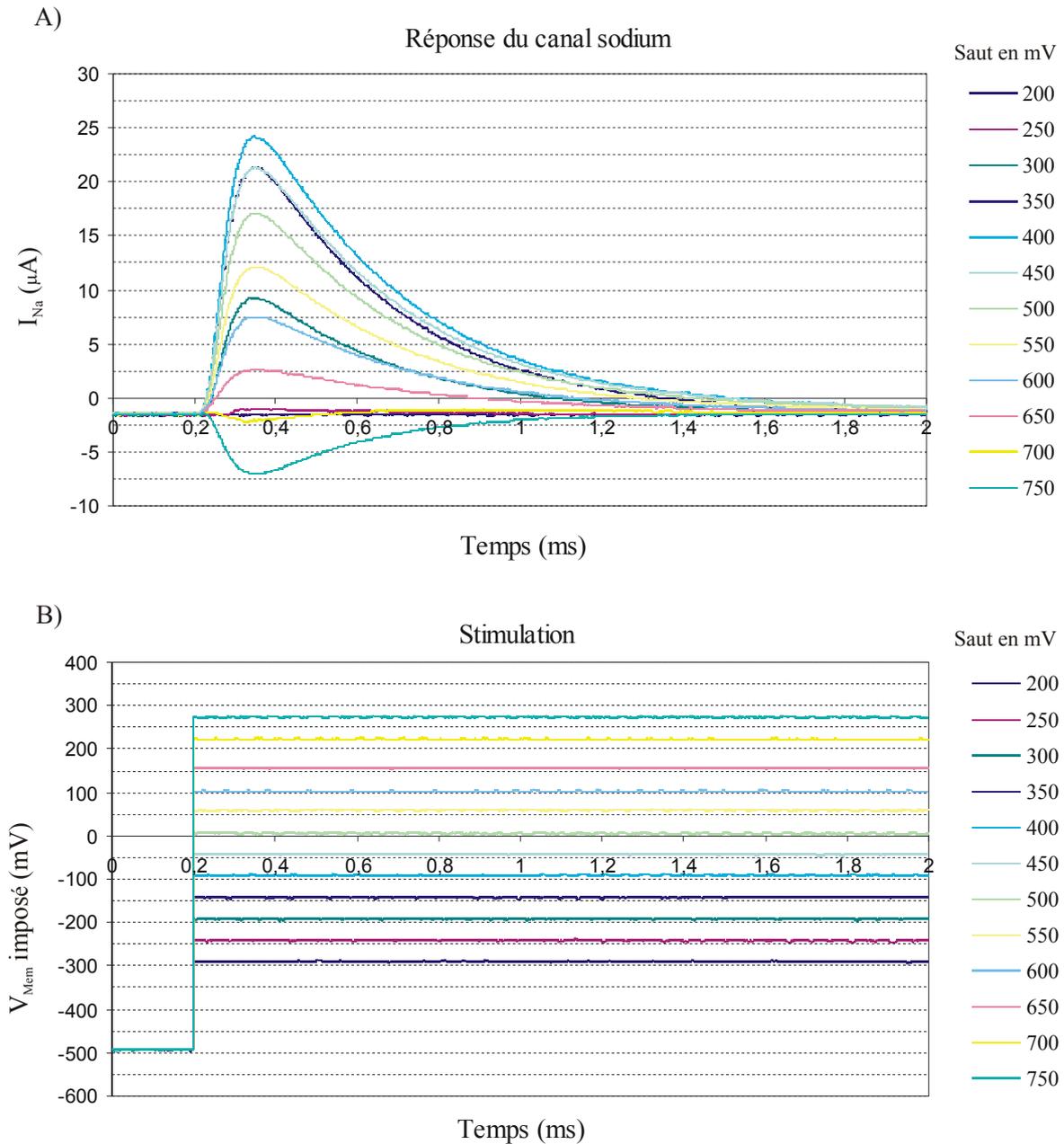


Figure 18 : Voltage-imposé pour l'estimation des paramètres du terme d'activation du canal sodium. A) Réseau de courbes caractérisant la dynamique du canal sodium pour différentes stimulations. B) Stimulations effectuées par différents sauts de tensions – les tensions du circuit sont multipliées par cinq par rapport à leur équivalent biologique.

mesures présenté à la figure 18-A, nous supposons alors que la montée du courant sodium est uniquement la réponse du terme d'activation. Parce que la cinétique d'inactivation est plus lente, cette réponse n'est pas encore pondérée par le terme d'inactivation. Nous considérons donc que le maximum du courant correspond au régime permanent du terme d'activation, c'est-à-dire $m = m_{\infty}$.

Si nous nous plaçons dans le cas des stimulations ayant les plus grands sauts de potentiels imposés (500 mV, 550 mV, 600 mV, 650 mV, 700 mV et 750 mV sur la figure 18-B, nous pouvons supposer que l'activation du canal est complète. Autrement dit, nous arrivons à l'hypothèse que le pic du courant délivré n'est fonction ni du terme d'activation ni du terme d'inactivation. Dans ces conditions, l'expression du courant devient alors :

$$\max(|I_{Na}|) = \overline{g_{Na}} \cdot (V_{Mem} - E_{Na}) \quad \text{équation 25}$$

Nous reconnaissons alors le même type d'expression que dans le cas du potassium (voir équation 21). En reprenant le même raisonnement que pour le potassium mais en se plaçant non plus au régime permanent mais au pic du courant, nous identifions les paramètres E_{Na} , g_{Na} , $V_{Offset_Act_Na}$, $V_{Pente_Act_Na}$ et τ_{Act_Na} .

La recherche du terme d'inactivation nécessite une deuxième série de mesures. Cette fois-ci, la stimulation ne sera pas une série de sauts de potentiels imposés d'amplitude croissante qui partent tous d'un même potentiel mais elle sera une série de sauts de potentiels imposés qui partent tous de potentiels différents pour aller vers un même potentiel. Ce protocole est présenté à la figure 19-B.

Le réseau de courbes de la figure 19-A est la réponse du canal sodique aux stimuli. En conservant encore les hypothèses précédentes sur les cinétiques d'activation et d'inactivation, cette réponse représente l'activation de la proportion du canal sodique qui n'est pas inactivée initialement par le potentiel imposé. Nous n'avons pas évoqué cette hypothèse lors de l'identification du terme d'activation car les stimulations démarraient d'un potentiel imposé fortement négatif où tout le canal est non inactivé. Si le potentiel imposé final est suffisamment positif alors l'activation est complète. Autrement dit, le pic de courant atteint par le canal sodique dans ces conditions d'expérimentation caractérise l'activation de la proportion du canal non inactivée avant le saut de potentiels imposés. De l'équation 24, nous pouvons alors écrire :

$$h_{\infty} = \frac{\max(|I_{Na}|)}{g_{Na} \cdot (V_{Mem} - E_{Na})} \quad \text{équation 26}$$

Parce que nous connaissons les valeurs du potentiel d'équilibre et de la conductance maximale du canal sodique, nous pouvons tracer h_{∞} en fonction de V_{Mem} . Nous savons aussi que ces points appartiennent à une sigmoïde. Ainsi nous déterminons les valeurs des paramètres $V_{Offset_Inact_Na}$ et $V_{Pente_Inact_Na}$. Le terme

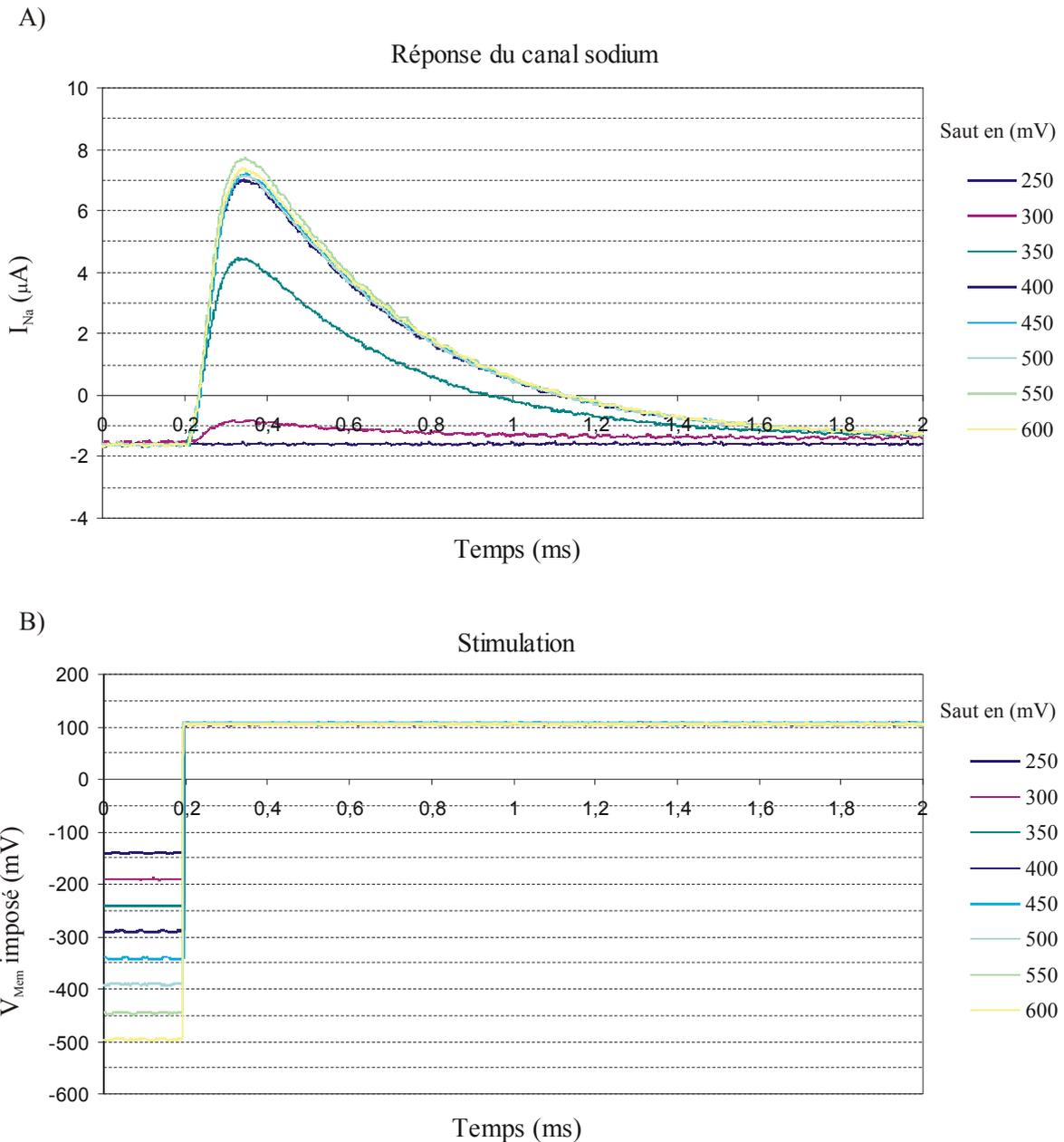


Figure 19 : Voltage-imposé pour l'estimation des paramètres du terme d'inactivation du canal sodium. A) Réseau de courbes caractérisant la dynamique du canal sodium pour différentes stimulations. B) Stimulations effectuées par différents sauts de tensions - les tensions du circuit sont multipliées par cinq par rapport à leur équivalent biologique.

d'inactivation étant élevé à la puissance unitaire, l'identification de sa cinétique peut se faire par une méthode traditionnelle d'extraction de la constante de temps dans une réponse exponentielle en nous plaçant à $t = \tau$.

II - 1 - 3 L'identification du canal de fuite

Le troisième canal que nous avons à identifier est le canal de fuite. Son expression étant une équation linéaire (voir équation 3), il suffit d'appliquer une régression linéaire pour obtenir les termes g_{Fuite} et E_{Fuite} .

II - 1 - 4 Conclusion sur la méthode disjointe associée à la technique de voltage-clamp

L'approximation effectuée sur les constantes de temps des termes d'activation et d'inactivation dans le canal sodique ont forcément une conséquence sur la qualité du résultat. Pour illustrer ce point, nous avons appliqué la méthode disjointe sur des données issues du circuit neuromimétique. Nous présentons à la figure 20 le comparatif entre le courant sodique mesuré sur le circuit et celui simulé logiciellement à partir des paramètres estimés par la méthode disjointe. Nous y constatons visuellement que la méthode disjointe ne permet pas d'estimer correctement les paramètres. Les faiblesses de cette méthode d'estimation ont été expliquées par A. R. Willms [WIL 99]. De plus, en se remémorant que la variation des valeurs des composants intégrés implique une grande variation sur la dynamique de la tension de membrane, il est évident que l'estimation des paramètres par la méthode disjointe ne permettra pas de régler correctement nos circuits neuromimétiques.

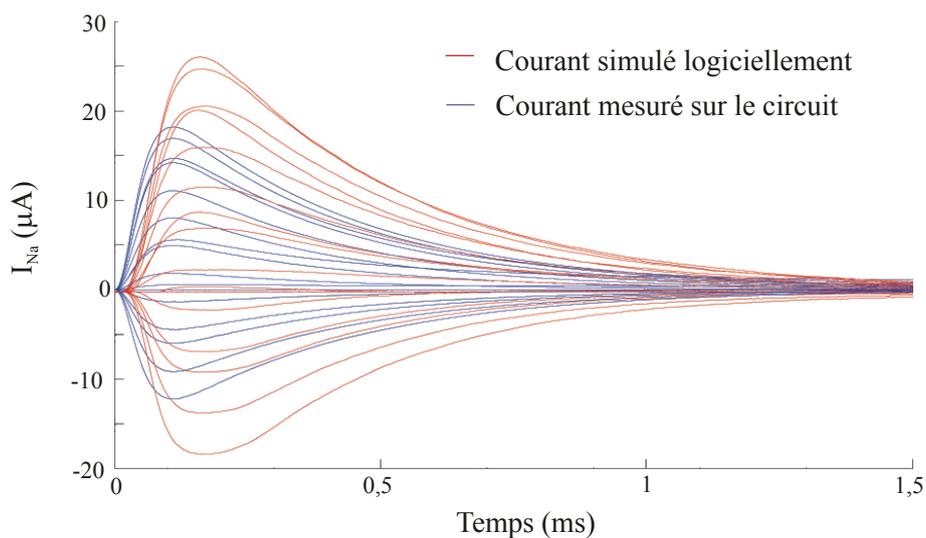


Figure 20 : Comparatif entre le courant sodique mesuré sur le circuit (en bleu) et celui simulé logiciellement à partir des paramètres estimés par la méthode disjointe (en rouge).

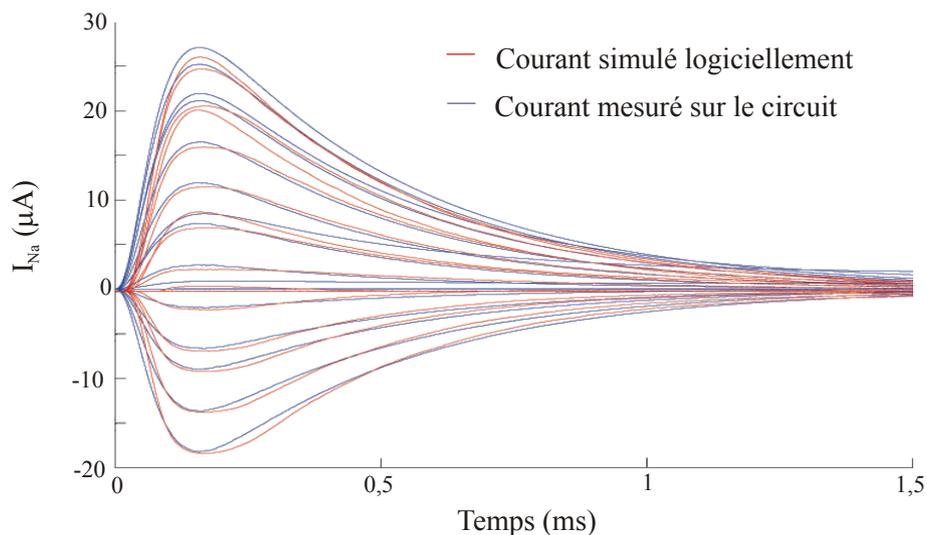


Figure 21 : Comparatif entre le courant sodium mesuré sur le circuit après réglage manuel (en bleu) et celui simulé logiciellement à partir des paramètres estimés par la méthode disjointe appliquée au circuit avant le réglage (en rouge).

Avant de développer une méthode automatisée d'estimation, nous avons cherché à vérifier qu'il était possible d'obtenir de meilleurs résultats. Pour cela, nous avons réalisé un réglage manuel. Cette méthode étant longue et fastidieuse, nous avons limité notre intervention à la conductance maximale et aux constantes de temps d'activation et d'inactivation. La figure 21 présente le comparatif entre le courant sodium mesuré sur le circuit après ajustement manuel et celui simulé logiciellement à partir des paramètres estimés par la méthode disjointe appliquée au circuit avant le réglage. Les résultats sont plus satisfaisants que précédemment même si nous n'arrivons pas à estimer parfaitement les paramètres. Les paramètres ajustés manuellement sont comparés à ceux estimés dans le tableau 4.

Si nous considérons l'ajustement manuel comme satisfaisant, nous constatons que l'erreur d'estimation établie avec la méthode disjointe est de l'ordre de 40% pour la valeur de la conductance maximale et de la cinétique de l'activation et de 10% pour la cinétique d'inactivation. Cependant le réglage manuel du formalisme d'Hodgkin-Huxley ne peut-être envisagé car c'est un processus complexe et très coûteux en temps du fait de la non-linéarité des équations, de la quantité de paramètres et de leur sensibilité respective.

De plus, nous avons vu au premier chapitre qu'il existe une interdépendance entre les paramètres dans nos circuits neuromimétiques. Ceci rend

Paramètres	Méthode disjointe	Ajustement manuel	Variation en %
g_{Na} (S)	16.10^{-5}	$9,46.10^{-5}$	40,8%
τ_m (s)	$4,80.10^{-5}$	$2,95.10^{-5}$	38,5%
τ_h (s)	$4,00.10^{-4}$	$3,60.10^{-4}$	10,0%

Tableau 4 : Paramètres du canal sodium : valeurs estimées par la méthode disjointe, valeurs ajustées manuellement, variation des valeurs.

définitivement impossible l'utilisation de la méthode disjointe pour régler de façon satisfaisante les circuits. Nous avons donc envisagé de développer une nouvelle méthode automatisée d'estimation des paramètres à partir des données obtenues par la technique de voltage-clamp. Vu la complexité du problème, nous nous sommes intéressés aux métaheuristiques.

II - 2 Une alternative à la méthode disjointe : les métaheuristiques

Dans un premier temps, nous avons décidé de conserver les données issues de la technique de voltage-clamp et de développer une alternative à la méthode d'estimation. Notre méthode d'estimation avait donc pour objectif de minimiser la différence entre les courants de référence et les courants estimés suivant l'équation :

$$F_{\text{cout}} = \sum_{\text{stim}} \sum_t (I_{\text{est}}(t, \text{stim}) - I_{\text{ref}}(t, \text{stim}))^2 \quad \text{équation 27}$$

Cette idée avait déjà été explorée par des prédécesseurs mais sans obtenir de résultats pleinement satisfaisants. Willms [WIL 99] proposa en 1999 une méthode "classique" à l'aide de méthodes de type descente de gradient (Levenberg-Marquardt). L'estimation des constantes de temps n'y était toujours pas satisfaisante. D'autres travaux ont cherché à tirer le bénéfice de la parallélisation des algorithmes [CSE 08] [GUR 07] ou à réduire l'espace de recherche [MAD 00] [DOI 02]. La majorité de ces méthodes proposées demande beaucoup de ressources calculatoires et lorsque ce n'est pas le cas, la technique d'optimisation employée est potentiellement sujette à "tomber" dans des minima locaux. Notre objectif a été de trouver une solution robuste et implémentable sur

un ordinateur d'usage courant tout en conservant des temps de calcul raisonnables. Notre recherche s'est tout naturellement tournée vers les métaheuristiques.

Une étude sur l'efficacité des algorithmes d'estimation à l'aide de signaux de référence générés logiciellement (par le simple calcul des équations du formalisme d'Hodgkin-Huxley) ne pouvait pas nous garantir que ces mêmes algorithmes fonctionneraient sur des signaux bruités tels que nous les rencontrons dans le vivant ou les circuits neuromimétiques analogiques. Sachant qu'il nous a été impossible d'obtenir des données biologiques suffisamment complètes, nous avons alors utilisé, à l'instar de l'estimation avec la méthode disjointe, des données issues de nos circuits neuromimétiques, ce qui nous a permis d'apprécier l'efficacité de ces métaheuristiques pour notre problème.

II - 2 - 1 Comparaison de l'efficacité de quelques métaheuristiques

D. H. Wolpert et W. G. Macready dans [WOL 97] démontraient qu'aucun algorithme d'optimisation n'est plus adapté que les autres pour résoudre tous les types de problèmes. Chaque problème nécessite une étude approfondie et un algorithme spécifique pour être résolu. C'est pour cela que ce travail a été mené en collaboration avec les Drs Audrey Giremus et Eric Grivel du groupe Signal, laboratoire IMS. Leur expertise dans le domaine de l'optimisation a permis de limiter notre étude à trois algorithmes. Deux d'entre eux sont largement connus et font partie aujourd'hui de la culture générale scientifique, à savoir le recuit simulé et l'algorithme génétique. Le troisième, l'algorithme à évolution différentielle qui est une métaheuristique à population à l'instar de l'algorithme génétique, n'est pas encore aussi répandu malgré ses nombreuses qualités. Ceci fait qu'il n'avait pas encore été utilisé dans le cas de l'optimisation en neurosciences computationnelles comme W. Van Geit et al. l'indiquaient en 2008 [VGE 08].

Nous ne détaillerons pas dans ce manuscrit le fonctionnement du recuit simulé et de l'algorithme génétique car ce n'est pas le propos et la littérature à leurs sujets est déjà très fournie. En revanche, nous détaillerons lors du prochain paragraphe l'algorithme à évolution différentielle.

Les intervalles de recherche des paramètres étaient les mêmes pour chaque méthode testée. Ces dernières ont toutes été réalisées dans les mêmes conditions. Les algorithmes ont d'abord été testés uniquement sur le canal potassium. En effet, le comportement du canal sodium étant plus complexe, il aurait été inutile de tester sur le sodium une méthode ne fournissant pas de résultats satisfaisant sur le potassium. Les premiers résultats présentés concernent donc ce dernier canal ionique.

Pour chaque algorithme nous avons essayé différents paramètres de configuration, à savoir pour le recuit simulé les températures initiale et finale, le nombre d'itérations par palier, et pour les algorithmes à population le nombre d'individus, le nombre d'itérations et le coût final. Cette exploration expérimentale peut certainement être améliorée mais après avoir passé quasiment une année sur le sujet, nous avons accepté les résultats comparatifs présentés au tableau 5. Pour en apprécier la différence en termes de dynamique du canal potassium, nous avons tracé à la figure 22 les courbes obtenues après estimation des paramètres pour chacun des algorithmes.

Au vu de ces résultats, nous avons convenu que l'évolution différentielle était notre meilleure solution, et ce même si pendant les 15 premières millisecondes de la réponse (voir Figure 22-C), nous constatons la non-superposition parfaite des courbes. La question sous-jacente était de savoir si cela provenait d'une

Paramètres	Recuit simulé	Algorithme génétique	Évolution différentielle
g_K (S)	$1,69 \cdot 10^{-5}$	$1,33 \cdot 10^{-5}$	$1,66 \cdot 10^{-5}$
τ_n (s)	$4,10 \cdot 10^{-3}$	$3,64 \cdot 10^{-3}$	$3,96 \cdot 10^{-3}$
E_K (mV)	-449	-658	-446
V_{Offset_K} (mV)	-173	-218	-153
V_{Pente_K} (mV)	51,8	90,4	41,1
Erreur finale relative	$6,7 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-3}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$
Temps d'estimation	6j et 6h	1h 55mn	50mn

Tableau 5 : Comparaison des résultats pour le recuit simulé, l'algorithme génétique et l'algorithme à évolution différentielle dans le cas du canal potassium. Les paramètres sont au format électronique : facteur 5 appliquées aux tensions et facteur dépendant des capacités de membrane pour les conductances.

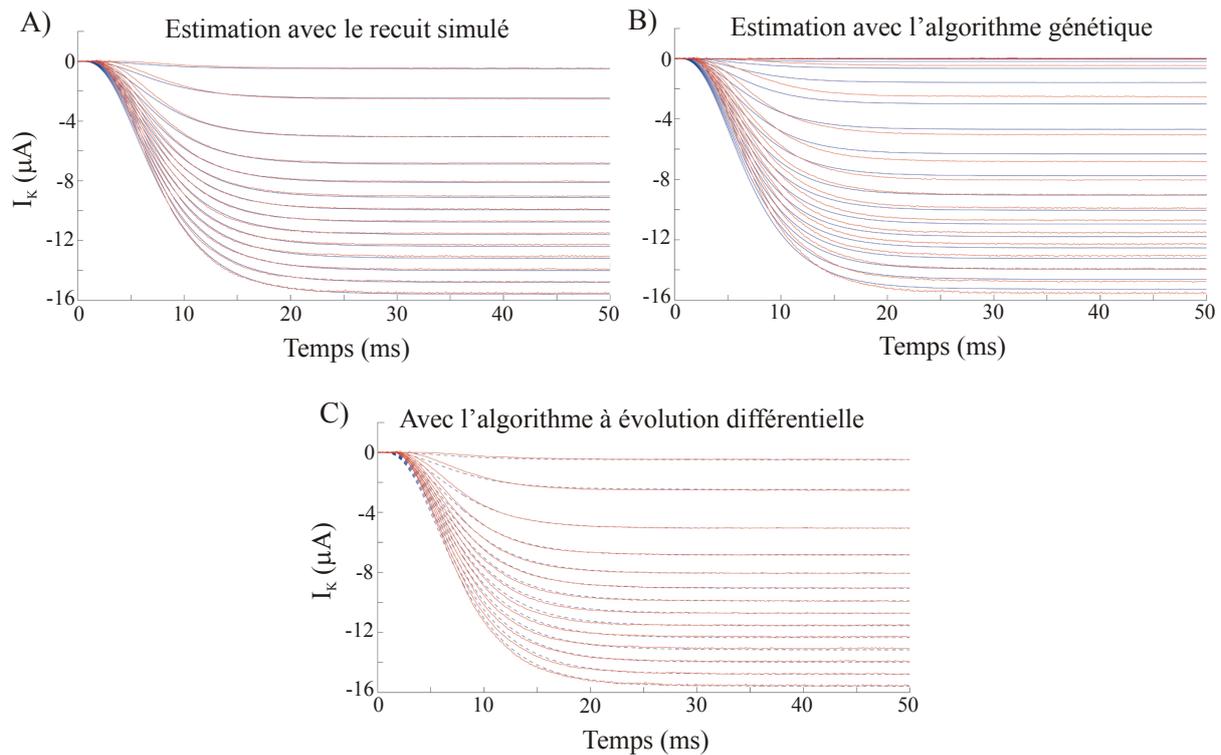


Figure 22 : Comparatif entre le courant potassium de référence mesuré sur le circuit neuromimétique (en rouge) et celui estimé (en bleu) à l'aide A) du recuit simulé, B) de l'algorithme génétique et C) de l'algorithme à évolution différentielle.

efficacité insuffisante de l'algorithme ou est-ce que si cela provenait une nouvelle fois du défaut du circuit neuromimétique, à savoir le défaut relatif à la multiplication des faibles courants dans la phase initiale.

Pour cela, nous sommes revenus en arrière dans notre protocole en utilisant cette fois-ci des données de références simulées logiciellement, autrement dit idéales. Nous rappelons que nous n'avons pas fait ce travail initial pour nous assurer de la convergence des algorithmes avec des données réelles. Nous en avons aussi profité pour vérifier la possibilité d'estimer le canal sodium dans les mêmes conditions. Les résultats obtenus dans le cas de données de référence simulées logiciellement sont présentés aux figures 23 et 24. Nous constatons ici que la superposition est parfaite aussi bien pour le courant potassium que pour le courant sodium.

Les conclusions que nous avons pu en tirer sont de deux ordres : le circuit intégré neuromimétique présente bien le défaut de la non multiplication parfaite avec de faibles courants et l'algorithme à évolution différentielle est efficace pour notre application y compris lorsque nous avons des données originales non idéales.

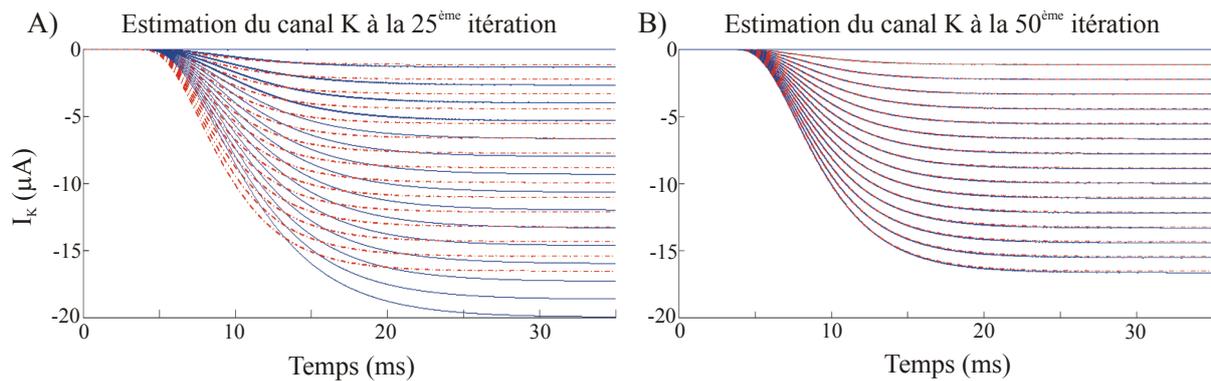


Figure 23 : Comparatif entre le courant potassium de référence simulé logicielle (en rouge) et celui estimé (en bleu) à l'aide de l'algorithme à évolution différentielle après A) la 25^{ème} itération et B) la 50^{ème} itération.

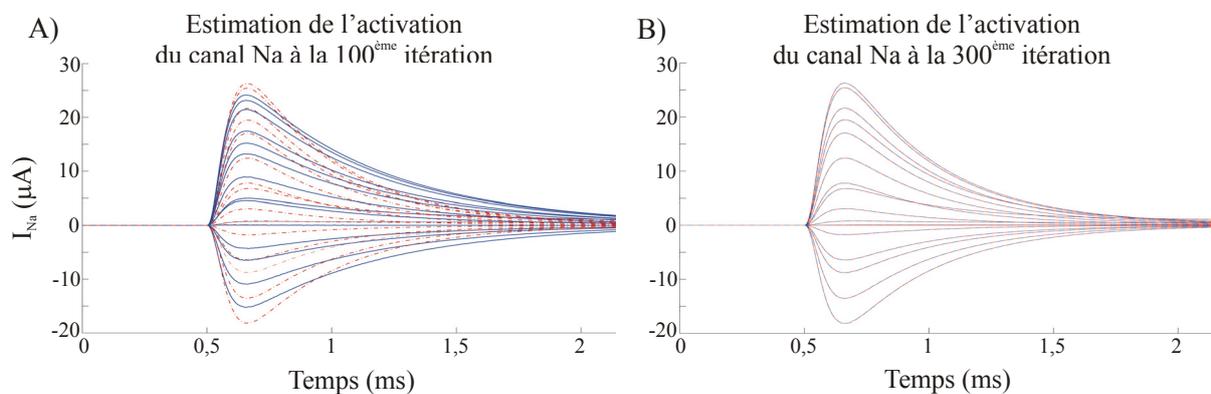


Figure 24 : Comparatif entre le courant sodium de référence simulé logicielle (en rouge) et celui estimé (en bleu) à l'aide de l'algorithme à évolution différentielle après A) la 100^{ème} itération et B) la 300^{ème} itération.

II - 2 - 2 Quelques notions sur l'algorithme à évolution différentielle

Le propos de ce paragraphe n'est pas de présenter en détail le fonctionnement de l'algorithme mais de donner suffisamment d'éléments pour pouvoir aborder les variantes que nous avons proposées pour en améliorer l'efficacité. Ces améliorations seront présentées au paragraphe suivant. A noter tout de même que nous n'avons pas cherché à prouver l'efficacité ou la convergence de cet algorithme car ce n'est pas notre cœur de métier. Nous l'avons utilisé comme outil pour notre objectif de recherche, à savoir l'estimation des paramètres dans le cadre du formalisme d'Hodgkin-Huxley.

Par la suite, nous définissons X les individus de la population. Ces individus sont porteurs d'un nombre de gènes correspondants au nombre de paramètres qui doivent être estimés et qui sont fonctions du canal ionique étudié. Nous notons alors X_K, X_{Na} les vecteurs correspondants aux individus de la population dans le cas du canal potassium et sodium respectivement, ce qui nous donne :

$$\begin{cases} X_{Na} = [g_{Na} \tau_m \tau_m E_{Na} V_{Offset_m} V_{Offset_h} V_{Pente_m} V_{Pente_h}] \\ X_K = [g_K \tau_n E_K V_{Offset_n} V_{Pente_n}] \end{cases} \quad \text{équation 28}$$

L'algorithme à évolution différentielle a été inventé par K. Price et R. Storn en 1997 [STO 97] comme méthode heuristique pour minimiser des fonctions non linéaires et non différentiables en continu. Ultérieurement, cet algorithme a été modifié par J. Lampinen et I. Zelinka [LAM 99] pour traiter aussi bien des données continues que discrètes avec des contraintes non linéaires. L'algorithme à évolution différentielle est un algorithme à population, comme les algorithmes génétiques, mais diffère par rapport à ces derniers en deux points : l'opération de recombinaison-mutation et l'étape de sélection.

L'algorithme à évolution différentielle consiste à générer une population de NP individus X_{Ion} contenant D gènes qui sont les paramètres à estimer. La population est initialisée aléatoirement dans un espace borné suivant l'application. Ensuite, à chaque itération, une nouvelle population d'individus temporaires est construite suivant deux étapes : la différentiation et la recombinaison. On définit alors $X_k^r(i)$ comme le gène i du $r^{ième}$ individu de la $k^{ième}$ génération (ou itération). La différentiation génère NP nouveaux individus X_{trial} grâce à l'opération linéaire définie à l'équation 29 où F est typiquement choisi égal à 0,5. Les individus X_k^{r1}, X_k^{r2} et X_k^{r3} sont choisis aléatoirement suivant une loi uniforme parmi les individus de la $k^{ième}$ génération tels que $r1 \neq r2 \neq r3$.

$$\forall j = 1..NP, X_{trial}^j = X_k^{r1} + F(X_k^{r2} - X_k^{r3}) \quad \text{équation 29}$$

La recombinaison consiste à générer NP individus mutants X_{mut} . Leurs gènes proviennent soit des individus X_{trial} avec une probabilité CR qui est typiquement égale à 0,9 soit des individus X_k . En générant u suivant une loi uniforme, nous obtenons :

$$\forall j = 1..NP \text{ et } \forall i = 1..D, X_{mut}^j(i) = \begin{cases} X_{trial}^j(i) & \text{si } u < CR \\ X_k^j(i) & \text{autrement} \end{cases} \quad \text{équation 30}$$

Enfin, la sélection est effectuée en comparant les fonctions de coût $F_{coût}$ pour les individus mutés X_{mut} et les individus X_k de la génération k en cours suivant :

$$X_{k+1}^j = \begin{cases} X_{mut}^j & \text{si } F_{coût}(X_{mut}^j) < F_{coût}(X_k^j) \\ X_k^j & \text{autrement} \end{cases} \quad \text{équation 31}$$

Le critère d'arrêt est rempli soit en atteignant le nombre maximal d'itérations soit en obtenant une fonction de coût inférieure à la limite définie au préalable.

L'algorithme à évolution différentielle se différencie donc de l'algorithme génétique sur deux points :

- Le processus de mutation résulte d'une combinaison géométrique des individus alors que dans les algorithmes génétiques il fait suite à de petites modifications de gènes ;
- A chaque itération, le processus de sélection fait une comparaison d'un individu par rapport à un autre individu alors que dans les algorithmes génétiques, un individu est souvent comparé au reste de la population.

II - 2 - 3 Amélioration de l'algorithme à évolution différentielle appliqué à notre problème

Le choix de l'algorithme à évolution différentielle ayant été validé grâce à des données calculées mais aussi grâce à des données expérimentales en provenance du circuit neuromimétique analogique, nous avons cherché à améliorer sa vitesse de convergence. Des variantes de différenciation avaient déjà été développées [FEO 04]. Les deux principales utilisent le meilleur individu X_k^{min} qui possède la fonction de coût la plus faible à la $k^{ième}$ génération. Dans la première variante, l'opération de différenciation devient alors :

$$\forall j = 1..NP, X_{trial}^j = X_k^{min} + F(X_k^{r2} - X_k^{r3}) \quad \text{équation 32}$$

où X_k^{r2} et X_k^{r3} sont tirés aléatoirement suivant les mêmes conditions que dans la version originale. Ici, la différenciation s'apparente à une recherche chaotique

locale autour de la meilleure solution. Dans la suite, nous noterons cette variante RAND/BEST.

Dans la seconde variante, la différenciation est réalisée grâce à 4 individus et non plus trois :

$$\forall j = 1..NP, X_{\text{trial}}^j = X_k^{r1} + F(X_k^{r1} - X_k^{\text{min}}) + F(X_k^{r2} - X_k^{r3}) \quad \text{équation 33}$$

où X_k^{r2} , X_k^{r3} et X_k^{r3} sont également tirés aléatoirement suivant les mêmes conditions. Nous appellerons cette variante RAND/MIN.

Ces variantes ne sont pas plus coûteuses en temps de calcul que la version originale et permettent même dans certains cas de trouver plus rapidement la solution optimale. Cependant, ces variantes utilisent le meilleur individu et peuvent donc converger vers des minima locaux sans jamais explorer la région du minimum global. Nous avons donc proposé des variantes afin d'accélérer la convergence par rapport à la version originale tout en évitant les minima locaux.

Pour limiter le risque de tomber dans un minimum local, nous avons proposé de favoriser les individus de chaque génération dont la valeur de la fonction de coût est faible au lieu de considérer uniquement le meilleur individu. Pour cela, au lieu de tirer uniformément les individus servant à la différenciation, nous avons modifié la probabilité de tirage. Ainsi, plus la valeur de la fonction de coût associée à un individu est faible, plus l'individu a de chance d'être tiré au sort. De cette façon, nous avons maintenu une certaine diversité au sein de la population tout en favorisant les régions de moindre coût. L'expression de la probabilité p_k^r associée à chaque individu X_k^r est définie par :

$$p_k^r = K' \cdot \exp\left(-k \frac{F_{\text{coût}}(X_k^r) - F_{\text{coût}}(X_k^{\text{min}})}{F_{\text{coût}}(X_k^{\text{max}}) - F_{\text{coût}}(X_k^{\text{min}})}\right) \quad \text{équation 34}$$

où K' est la constante de renormalisation, k un facteur ajustable et X_k^{max} l'individu qui possède la fonction de coût la plus élevée à la $k^{\text{ième}}$ génération. En soustrayant $F_{\text{coût}}(X_k^{\text{min}})$ et en divisant par $(F_{\text{coût}}(X_k^{\text{max}}) - F_{\text{coût}}(X_k^{\text{min}}))$, nous assurons que l'exponentielle prendra ses valeurs dans l'intervalle $[-k, 0]$ quel que soit l'individu, conduisant alors à des probabilités régulièrement réparties dans l'intervalle $[\exp(-k), 1]$. Le facteur k est ajusté par l'expérimentateur. Notre

variante peut être vue comme une exploration en parallèle des régions les plus susceptibles de contenir le minimum global de notre problème d'optimisation. Néanmoins, en l'absence de minimum local, cette stratégie peut parfois nécessiter davantage d'itérations que les deux stratégies présentées précédemment.

Comme dans l'article présentant les variantes RAND/BEST et RAND/MIN, nous avons éprouvé notre variante sur un ensemble de fonctions-tests appartenant au benchmark dit de De Jong [DJO 75]. Les résultats de simulations obtenus sur 50 estimations pour chacun des algorithmes ont montré les points suivants :

- Lorsque la fonction test n'a pas de minima locaux, les variantes RAND/MIN et RAND/BEST sont plus efficaces par rapport à la version originale de l'algorithme à évolution différentielle d'une part et par rapport à notre variante d'autre part. Cependant notre variante est plus efficace que la version originale.
- Lorsque la fonction test possède un ou plusieurs minima locaux, les variantes RAND/MIN et RAND/BEST ne convergent pas alors que notre variante converge plus rapidement que la version originale.

En présence de minima locaux, les variantes RAND/BEST et RAND/MIN peuvent ne jamais atteindre la solution optimale car la technique d'exploration est centrée sur le meilleur individu de chaque génération qui peut être éloigné de la solution optimale. Au contraire, comme indiqué précédemment, la variante proposée est plus efficace car elle recherche, en parallèle, dans différentes régions, où se trouvent les meilleurs individus de chaque génération.

Nous avons ensuite testé ces trois variantes sur des données issues des canaux ioniques générées par notre circuit neuromimétique. Si ces trois variantes sont toutes plus efficaces que la version originale, les différences entre elles sont moins probantes sur ce type de données et parfois les variantes RAND/MIN et RAND/BEST sont plus efficaces que notre variante. Cependant, parce que nous avons limité notre expérimentation à quelques estimations pour une raison de temps, nous n'avons pas pu nous assurer que les variantes RAND/MIN et RAND/BEST ne tomberaient pas dans un minimum local. De ce fait, nous avons préféré implanter notre variante pour le réglage de nos circuits dont nous présenterons les résultats au chapitre 3.

II - 3 Application de l'algorithme à évolution différentielle sur la tension de membrane

Nous avons aussi cherché à appliquer cet algorithme sur la tension de membrane pour estimer en une seule fois les paramètres de l'ensemble des canaux ioniques constituant le modèle du neurone étudié. Cependant, le développement de cette méthode d'optimisation est resté inachevé car nous avons rencontré des problèmes de dysfonctionnement de la carte électronique dédiée à notre circuit neuromimétique et la nouvelle version de la carte n'était pas encore disponible. De ce fait, nous ne présentons ici que la méthode et les résultats pour un modèle de neurone de type inhibiteur qui présente une activité quasi-périodique (en présence d'une stimulation constante). L'application de la méthode pour un modèle de neurone de type excitateur n'a donc pas pu être menée jusqu'à son terme.

La forme et la fréquence des potentiels d'action dépendent notamment du courant de stimulation imposé au neurone. Nous avons alors choisi d'estimer la valeur de ce courant de stimulation au même titre que les 8 paramètres du canal sodium, les 5 du potassium et les 2 de la fuite, soit un total de 16 paramètres.

L'étude a été menée à l'aide des circuits neuromimétiques analogiques car ils permettent une simulation de la tension de membrane en temps réel ou en accéléré, ce qui n'est pas facile à obtenir avec un ordinateur courant. Le circuit neuromimétique peut-être alors vu comme un coprocesseur de l'ordinateur hôte. Tandis que l'ordinateur sera en charge de l'algorithme d'optimisation, le circuit neuromimétique est en charge du calcul de la tension de membrane. Pour valider notre méthode nous avons généré logiciellement une activité idéale de la tension de membrane qui nous a servi de donnée de référence. Le but étant bien alors de savoir si l'algorithme à évolution différentielle nous permettrait d'optimiser le circuit afin de retrouver une dynamique neuronale définie.

Pour nous affranchir des problèmes de déphasage entre les signaux de référence et estimés, nous avons travaillé dans le plan de phase $\frac{dV_{\text{Mem}}}{dt} = \phi(V_{\text{Mem}})$ [LEM 98] [LEM 01]. Nous avons calculé la trajectoire moyenne dans ce plan de phase sur plusieurs périodes des potentiels d'action. L'échantillonnage de l'enregistrement était de 50 kHz. La quantification était de l'ordre du centième de millivolt.

La première fonction de coût que nous avons utilisée a été la différence quadratique des trajectoires pour chaque échantillon :

$$F_{\text{coût}} = \left(\frac{dV_{\text{Mem_REF}}}{dt} - \frac{dV_{\text{Mem_EST}}}{dt} \right)^2 \quad \text{équation 35}$$

Cependant, cette fonction ne prend pas en compte la fréquence des potentiels d'action. De plus, les fortes valeurs du courant de stimulation déforment les potentiels d'action. Nous avons alors ajouté d'autres termes à la première fonction de coût :

$$F_{\text{coût_FS}} = \alpha \cdot \left(\frac{dV_{\text{Mem_REF}}}{dt} - \frac{dV_{\text{Mem_EST}}}{dt} \right)^2 + \beta \cdot |N_{\text{PA,REF}} - N_{\text{PA,EST}}| + \gamma \cdot (A_{\text{REF}} - A_{\text{EST}})^2 \quad \text{équation 36}$$

où N_{PA} est le nombre de potentiel d'action, A l'amplitude des potentiels d'action et les termes α , β et γ permettent la pondération des différentes parties de la fonction de coût. C'est cette fonction de coût que nous avons implanté pour l'estimation des paramètres dans le cas du neurone inhibiteur.

Nous n'avons pas pu achever le travail pour les neurones de type excitateur, cependant nous avons pensé à ajouter d'autres termes à la fonction de coût pour prendre en compte le phénomène d'adaptation tels que :

$$F_{\text{coût_RS}} = F_{\text{coût_FS}} + \delta \sum_{i=1..3} (I_{i,\text{REF}}^{\text{Déb}} - I_{i,\text{EST}}^{\text{Déb}})^2 + \varepsilon \sum_{i=1..3} (I_{i,\text{REF}}^{\text{Fin}} - I_{i,\text{EST}}^{\text{Fin}})^2 \quad \text{équation 37}$$

où les $I_i^{\text{Déb}}$ sont les intervalles entre les premiers potentiels d'action et I_i^{Fin} les intervalles entre les derniers potentiels d'action.

Les résultats obtenus dans le plan de phase pour le neurone inhibiteur (voir Figure 25) ne présentent pas une similitude flagrante entre les trajectoires du signal de référence et celui estimé. Le seuil de déclenchement du potentiel d'action et la valeur minimale de la tension de membrane sont inférieurs (-55 mV et -65 mV), sur les enregistrements issus du circuit intégré, à ceux provenant de la référence idéale générée logiciellement (-42 mV et -62 mV). La valeur maximale de la tension de membrane est également légèrement plus élevée avec le modèle qu'avec le circuit. Ces écarts avaient déjà été observés lorsque les paramètres du circuit étaient ajustés grâce aux enregistrements des courants ioniques [BUH 09]. Cependant, la fréquence d'oscillation de 92 Hz est

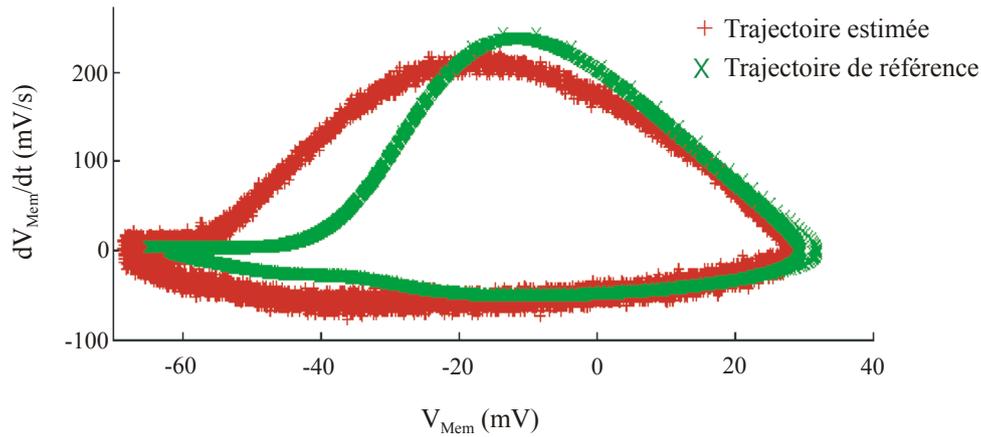


Figure 25 : Comparaison dans le plan de phase des trajectoires du potentiel de membrane entre le neurone de référence (en vert) et celui estimé(en rouge).

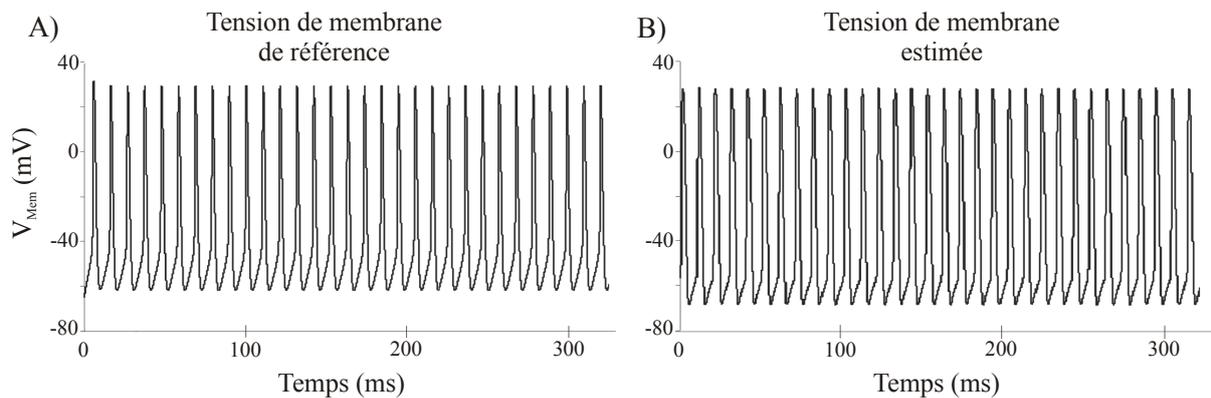


Figure 26 : Comparaison du comportement dynamique des neurones entre A) celui de référence et B) celui estimé.

parfaitement reproduite (voir Figure 26). Des résultats similaires ont été observés avec des fréquences plus faibles.

Ces premiers résultats sont prometteurs et renforcent l'idée que la technique d'optimisation introduite par G. Le Masson peut, avec quelques améliorations, être efficace y compris pour des activités neuronales complexes et que nos circuits neuromimétiques peuvent contribuer à un gain de temps dans cette tâche.

II - 4 Conclusion sur l'optimisation des circuits neuromimétiques

Parce que l'interdépendance des paramètres dans nos circuits neuromimétiques ne nous permettait pas de régler ces derniers avec les méthodes déjà publiées, nous avons développé la nôtre. Grâce à une collaboration efficace avec les Drs Audrey Giremus et Eric Grivel du groupe Signal, laboratoire IMS, nous avons pu comparer différentes métaheuristiques pour finalement en retenir une qui n'avait jamais été encore employée pour l'optimisation dans le cadre des neurosciences computationnelles, à savoir l'algorithme à évolution différentielle. Nous avons aussi proposé une variante pour améliorer sa rapidité de convergence. Enfin, nous avons étendu cet algorithme à une estimation simultanée de tous les paramètres en choisissant non plus les courants ioniques comme cible mais la tension de membrane.

III – DU CIRCUIT NEUROMIMÉTIQUE À LA SIMULATION DES RÉSEAUX DE NEURONES

Après avoir proposé une solution pour le réglage de nos circuits neuromimétiques analogiques, et ce malgré l'interdépendance des paramètres, nous pouvons nous consacrer à leur exploitation.

Dans un premier temps nous nous intéresserons à l'utilisation des circuits neuromimétiques pour des résultats à l'échelle cellulaire. Nous avons d'une part mené une étude sur l'utilisation de nos circuits pour des simulations à base de neurones stochastiques. D'autre part, nous avons réussi avec le même circuit à reproduire l'activité électrique des quatre types de neurone du cortex les plus souvent rencontrés. Dans un second temps, nous avons mené des études sur un réseau de très petite taille, ce qui nous a permis de développer nos outils pour anticiper les études des réseaux de plus grandes tailles comme nous le verrons dans le quatrième chapitre consacré aux perspectives de recherche.

Ces travaux ont été réalisés en grande partie par Adel Daouzli durant son doctorat et aussi par Filippo Gracia durant sa première année de doctorat. Ces travaux de recherche ont été présentés dans cinq conférences internationales, deux conférences nationales et ont fait lieu à trois publications dont une en cours de révision.

III- 1 Neurones stochastiques biologiquement réalistes

Ces travaux ont été menés avec le Dr Hsin Chen lors de son accueil pendant 3 mois en 2008 au sein de l'ancienne équipe ISN. Le Dr Chen est membre du *Department of Electrical Engineering, National Tsing Hua University, Taiwan*.

Les neurones biologiques présentent des activités électriques « bruyantes ». Cela se caractérise par une fluctuation de la tension de membrane en l'absence de potentiel d'action et par une variation de la phase lors de l'émission de train de potentiels d'action. Ce bruit provient notamment de la probabilité d'ouverture des canaux ioniques, des rejets quantiques des neurotransmetteurs, du couplage

de l'activité de fond de neurones [RUD 05], [WHI 00]. De nombreuses études ont indiqué que le bruit joue un rôle bénéfique au moins pour :

- 1) l'introduction de la variabilité neuronale [ERM 08] ;
- 2) l'amélioration de la sensibilité des neurones aux stimuli [WIE 95] ;
- 3) l'apparition de la synchronisation entre les neurones [CAS 03].

L'étude sur la synchronisation peut aussi concerner les troubles nerveux tels que la maladie de Parkinson [HAM 07] et la perte d'audition [COL 95]. L'étude de l'effet du bruit dans le calcul neuronal présente un intérêt aussi bien pour les neurosciences computationnelles que pour l'amélioration des traitements des maladies neurodégénératives.

III - 1 - 1 Génération du bruit dans les circuits neuromimétiques

Ce bruit biologiquement plausible est introduit dans le modèle déterministe de Hodgkin-Huxley [HOD 52]. Cette insertion peut se faire au niveau de la dynamique d'ouverture des différents canaux ioniques ou encore au niveau de celle de la tension de membrane [FOX 97], [SAA 06]. En conséquence, la dynamique neuronale est modélisée par des équations différentielles stochastiques, ce qui conduit au moins à deux défis pour les simulations logicielles. Tout d'abord, le nombre maximal de neurones calculés avec des équations différentielles stochastiques est limité. Pour y remédier, beaucoup de modèles simplifiés ont été proposés [GER 02], [IZH 04]. Cependant, les paramètres de ces modèles ne se rapportent plus directement à de véritables propriétés biophysiques, ce qui rend difficile la compréhension de leur influence sur le comportement neuronal. Le second défi est que les interprétations établies à partir de ces études théoriques ne sont pas facilement vérifiables sur des neurones biologiques, en raison de la difficulté à manipuler une de ses propriétés indépendamment des autres. Comme nous l'avons déjà exposé à plusieurs reprises, les circuits analogiques sont intrinsèquement appropriés pour la simulation des équations différentielles en temps réel et en parallèle.

Le comportement stochastique des neurones biologiques a été reproduit avec une remarquable précision [SAA 06] en ajoutant un bruit blanc $\sigma(t)$ au niveau de la dynamique d'ouverture des canaux ioniques. Cependant, nos circuits

neuromimétiques n'ont pas été originalement prévus pour ce type d'étude. La seule solution qui s'offrait alors à nous est l'insertion de ce bruit $\sigma(t)$ dans la dynamique de la tension de membrane tel que :

$$C_{\text{Mem}} \frac{dV_{\text{Mem}}}{dt} = - \sum_i I_{\text{Ion}} + I_{\text{Stim}} + \sigma(t) \quad \text{équation 38}$$

La tension de membrane V_{Mem} peut s'écrire comme la somme de V_{Mem_D} et de V_{Mem_S} représentant respectivement les composantes déterministe et stochastique de cette tension de membrane. En effectuant un développement de Taylor au premier ordre, l'état d'équilibre x_∞ du terme d'activation (ou d'inactivation) de l'équation (5) devient :

$$x_\infty(V_{\text{Mem}_D} + V_{\text{Mem}_S}) = x_\infty(V_{\text{Mem}_D}) + x_\infty'(V_{\text{Mem}_D}) \cdot V_{\text{Mem}_S} + o(V_{\text{Mem}_S}) \quad \text{équation 39}$$

où $o(V_{\text{Mem}_S})$ représente le terme d'ordre le plus élevé de V_{Mem_S} . L'équation 39 indique bien que le bruit blanc de l'équation 38 peut être transféré à la dynamique de la variable d'activation x de l'équation 4 par la tension de membrane. Le terme V_{Mem_S} est transformé non-linéairement par la fonction sigmoïde. Si l'ajout d'un bruit au niveau de la dynamique de la tension de membrane ne correspond pas totalement à nos attentes, cette solution offre la possibilité de commencer notre étude sans avoir à développer un nouveau circuit. La génération du bruit a été effectuée en ajoutant une tension V_n à la tension de stimulation V_s pour obtenir la tension V_{Stim} qui est appliquée à l'entrée de notre circuit. La tension V_{Stim} est ensuite convertie en un courant à l'intérieur du circuit pour se conformer à l'équation 38.

III - 1 - 2 Résultats avec le neurone inhibiteur stochastique

Notre circuit avait été réglé suivant un modèle de neurone inhibiteur *Fast Spiking*. En l'absence d'injection de bruit, le circuit ne générait des potentiels d'action que pour des tensions $V_s \geq 2,34$ V. Nous avons ensuite superposé une tension $V_n = 800$ mVpp à V_s , les réponses mesurées pour différentes valeurs de V_s sont présentées à la figure 27. Pour une stimulation subliminaire où $V_s = 2,33$ V (voir Figure 27-A), le bruit induit des potentiels d'action spontanés. Pour une stimulation supraliminaire, où $V_s = 2,37$ V (voir Figure 27-C), la fréquence d'oscillation augmente et les variations de la fréquence diminuent.

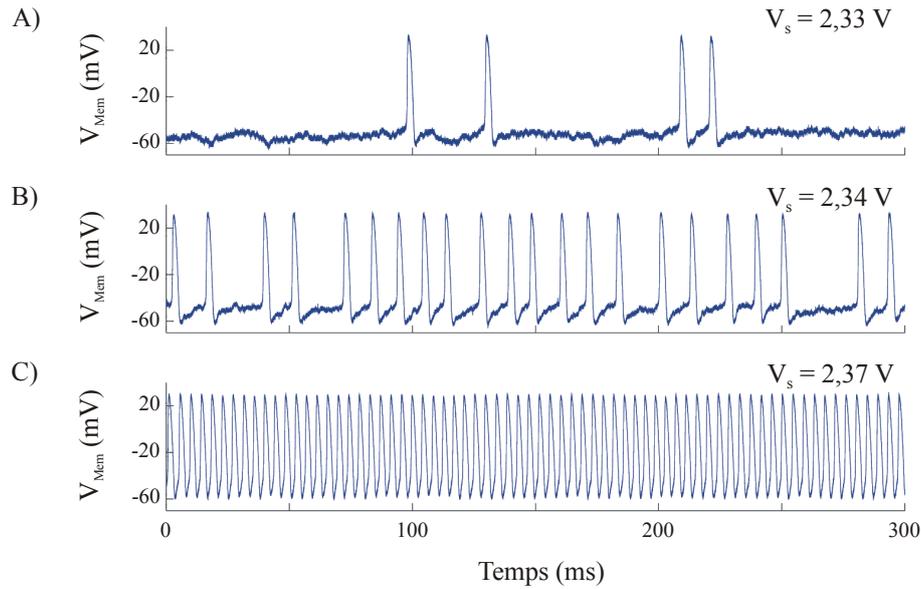


Figure 27 : Réponse d'un neurone inhibiteur Fast Spiking implémenté dans notre circuit neuromimétique avec $V_n = 800 \text{ mVpp}$ et A) $V_s = 2,33 \text{ V}$, B) $V_s = 2,34 \text{ V}$, C) $V_s = 2,37 \text{ V}$.

Lorsque V_s est proche du seuil de stimulation supraliminaire où $V_s = 2,34 \text{ V}$ (voir Figure 27-B), la fréquence des potentiels d'action commence à se stabiliser. Ces phénomènes ont été aussi observés dans les expérimentations biologiques aussi bien *in vivo* que *in vitro* [CHA 04], [DAN 98].

Après chaque potentiel d'action, la tension de membrane V_{Mem} est polarisée environ à la même valeur. Cette tension minimale peut être prise comme point de départ pour la tension de membrane en vue du prochain potentiel d'action. La figure 28 présente la superposition de 37 potentiels d'action alignés suivant cet état initial. La tension de stimulation est proche du seuil supraliminaire ($V_s = 2,34 \text{ V}$) et la tension de bruit est de 800 mVpp . Nous constatons alors que la durée avant l'apparition d'un potentiel d'action varie d'un événement à l'autre. Cette variabilité a été aussi observée dans les neurones biologiques [PEC 39].

Nous avons ainsi démontré la possibilité de reproduire les comportements stochastiques de neurones biologiquement réalistes à l'aide de nos circuits neuromimétiques en ajoutant simplement du bruit à la membrane neuronale.

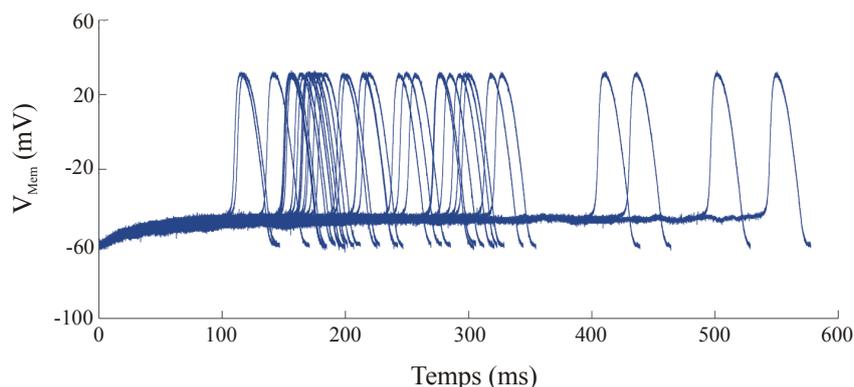


Figure 28 : Superposition de 37 potentiels d'action générés par un neurone inhibiteur Fast Spiking implémenté dans notre circuit neuromimétique avec $V_n = 800 \text{ mVpp}$ et $V_s = 2,34 \text{ V}$.

III - 1 - 3 Résultats avec le neurone exciteur stochastique

Le neurone exciteur de type *Regular Spiking* est le plus représenté dans le cortex. Le courant potassique lent I_M , qui est ajouté au modèle du neurone FS, est activé par la dépolarisation de la membrane neuronale. Une fois activé, ce courant agit comme une hyperpolarisation de la membrane, ce qui provoque le phénomène d'adaptation de la fréquence de décharge.

La réponse de la tension de membrane présentée à la figure 29-A a été obtenue avec un saut de tension à V_s de 1,3 V à 2,4 V appliqué à $t = 0,2 \text{ s}$ et avec $V_n = 300 \text{ mVpp}$. L'adaptation de la fréquence de décharge y apparaît clairement. Nous observons aussi que le bruit perturbe la fréquence de décharge après que le phénomène d'adaptation a été établi.

La figure 29-B présente l'inverse des durées entre potentiels d'action, appelé communément ISI (Inter Spike Interval), ce qui donne une image de la fréquence instantanée de l'activité. La stimulation V_s est de 2,4 V et la durée de l'activité observée est de 1600 ms. Sans application de bruit, la fréquence décroît linéairement de 135 Hz à 25 Hz. Lorsque le bruit est augmenté, le phénomène d'adaptation est perturbé. La fréquence initiale de décharge est diminuée lorsque V_n est supérieure à 300 mVpp. Cependant, la décroissance de la fréquence est similaire quelque soit la valeur de V_n . Cela peut notamment s'expliquer par le fait que la constante de temps de l'activation du courant I_M vaut 200 ms et qu'il est de fait moins affecté par le bruit.

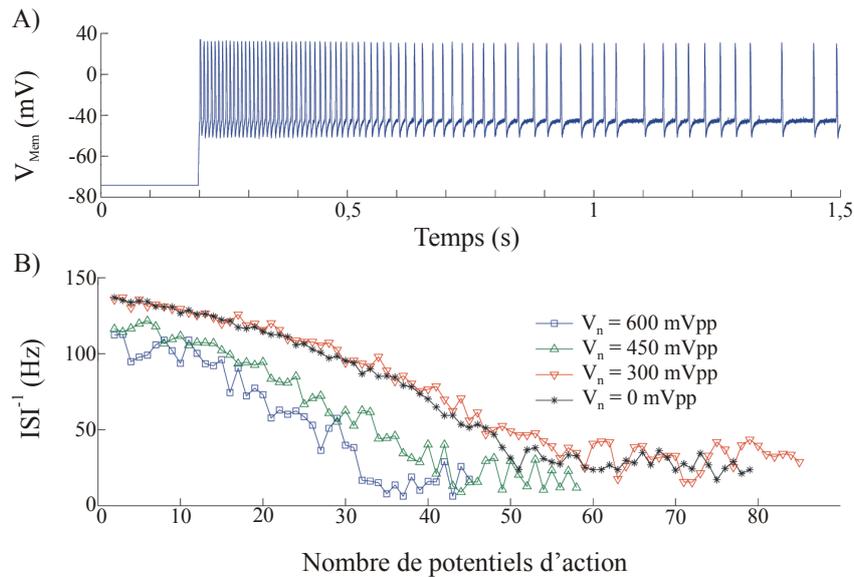


Figure 29 : A) Réponse d'un neurone exciteur Regular Spiking implémenté dans notre circuit neuromimétique avec un saut de tension V_s de 1,3 V à 2,4 V à $t = 0,2$ s et avec $V_n = 300$ mVpp. B) Inverse de l'ISI (Inter Spike Interval) enregistré pendant 1600 ms, pour la même implantation dans notre circuit, en fonction de différents niveaux de bruit.

Cette expérience avait démontré que les effets du bruit dans les neurones pouvaient être étudiés de manière efficace en temps réel à l'aide de circuits neuromimétiques analogiques.

III - 1 - 4 Discrimination du signal dans le bruit

Wiesenfeld et al. ont montré que le bruit améliore la sensibilité des neurones lorsqu'ils sont soumis à de faibles signaux grâce au mécanisme appelé résonance stochastique [WIE 95]. Nous avons alors décidé d'observer la sensibilité d'un neurone *Fast Spiking* stochastique soumis à deux stimuli de faibles valeurs, l'un de forme d'onde sinusoïdale et l'autre carrée. Les deux stimuli de fréquence 5 Hz ont une amplitude de 30 mV et sont centrés sur 2,34 V, ce qui représente une stimulation supraliminaire. Sans bruit, le neurone déclenche des potentiels d'action uniquement lorsque la forme d'onde est supérieure au seuil de déclenchement (voir Figure 30). En revanche, en ajoutant $V_n = 800$ mVpp au signal de stimulation V_s , le neurone *Fast Spiking* présente des réponses différentes, comme le montre la figure 31. Nous devinons sur cette figure la forme d'onde du stimulus noyé dans le bruit. Pour mieux faire apparaître la

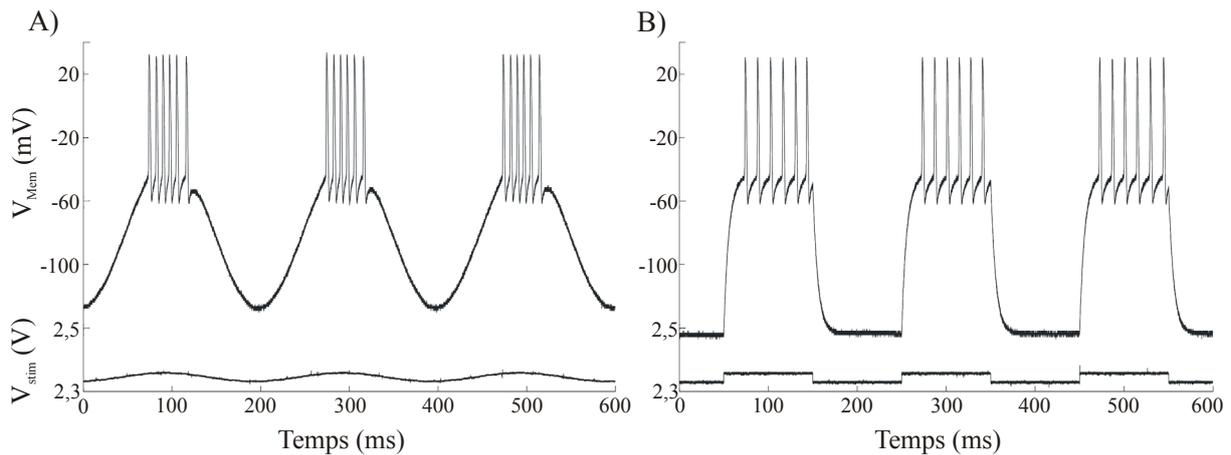


Figure 30 : Réponse d'un neurone Fast Spiking à une stimulation centrée autour de 2,34 V, d'amplitude de 30 mV et de forme A) sinusoïdale et B) carrée.

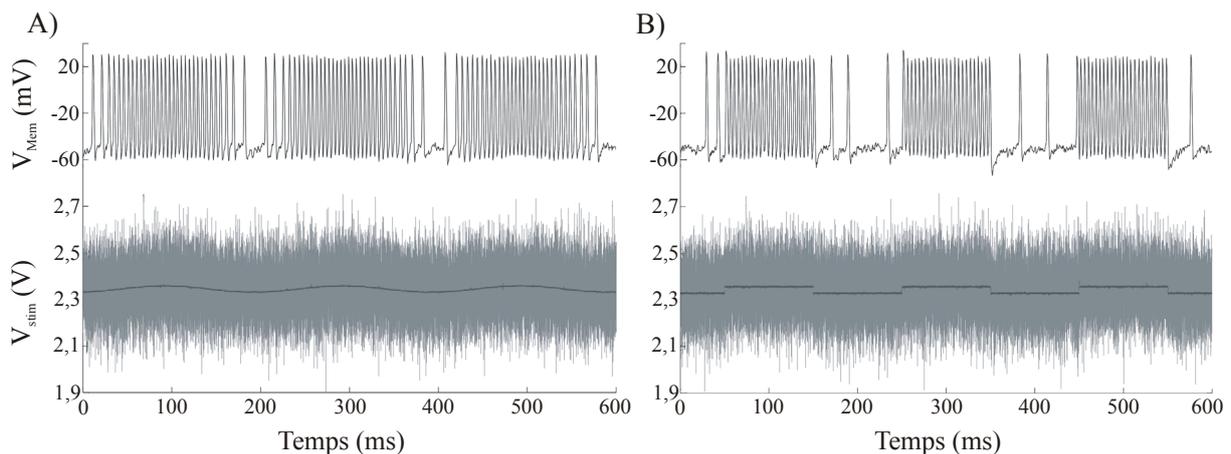


Figure 31 : Réponse d'un neurone Fast Spiking à une stimulation composée de $V_n = 800$ mVpp et d'un signal de forme A) sinusoïdale et B) carrée.

réponse, nous avons tracé à la figure 32 la distribution statistique des potentiels d'action lorsque les stimuli sont appliqués pendant 20s. Les histogrammes y reconstruisent plus nettement les formes d'onde des stimuli d'entrée. Même s'il existe un niveau optimal de bruit pour maximiser la sensibilité du neurone - optimal que nous n'avons pas recherché - nous avons montré que nos circuits neuromimétiques analogiques se prêtaient à la discrimination d'un signal noyé dans le bruit.

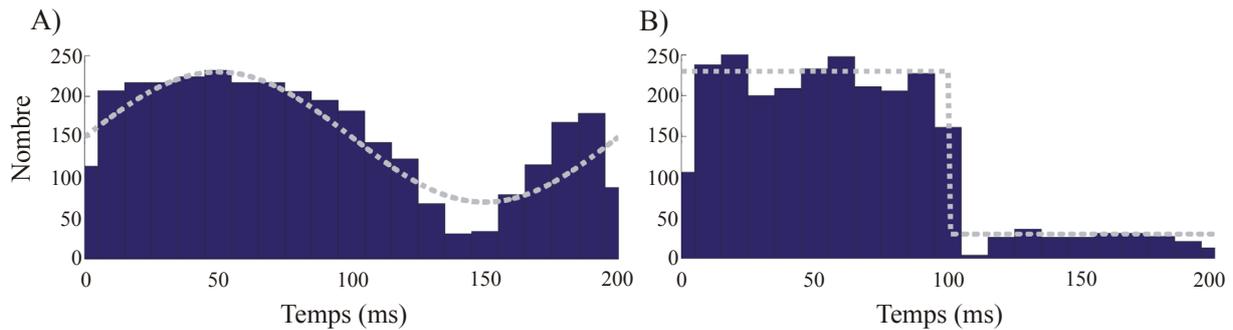


Figure 32 : Distribution statistique des potentiels d'action d'un neurone Fast Spiking à une stimulation de forme A) sinusoïdale et B) carrée.

III - 1 - 5 Conclusion de l'étude réalisée sur les neurones stochastiques

Avec cette étude, nous avons montré la faisabilité de simuler à l'aide de circuits neuromimétiques analogiques différents types de neurones stochastiques par simple injection du bruit sur le condensateur représentant la membrane. Différents comportements observés dans les neurones stochastiques biologiques ont été reproduits. L'effet du bruit sur les neurones a été aussi étudié. Ces premiers résultats prometteurs nous ont amenés, le Dr Hsin Chen et nous, à proposer un projet dans le cadre de l'appel d'offre international franco-taïwanais de l'Agence Nationale de la Recherche pour développer un système analogique intégré capable de simuler des réseaux de neurones stochastiques en temps réel. Nous reviendrons en détail sur ce projet dans le quatrième chapitre de ce manuscrit.

III - 2 Comportements biologiquement réalistes des circuits neuromimétiques

Les travaux sur les neurones stochastiques du précédent paragraphe sont antérieurs à ceux présentés ici. Nous avons précédemment réglé les neurones avec une méthode manuelle. Ici, nous présentons les résultats que nous avons obtenus avec Filippo Grassia à l'aide notamment de la technique développée pour le réglage des circuits neuromimétiques présentée au chapitre 2. Ces travaux en cours de réalisation sont menés dans le cadre du projet ECRÉN (Appel d'offre PIR NeuroInf - CNRS) en collaboration avec le Dr Alain Destexhe, Unité de Neurosciences Intégratives et Computationnelles, UPR 3293 CNRS.

Ce projet a pour objectif de calculer les fonctions de transfert de réseaux de neurones, de façon combinatoire et en utilisant des circuits neuromimétiques. La modélisation des neurones et de leurs entrées synaptiques est réalisée de façon réaliste, et est inspirée de données expérimentales *in vivo* et *in vitro*. Ces modèles sont implémentés sur nos circuits intégrés neuromimétiques et ils seront explorés de façon combinatoire en générant aléatoirement un grand nombre de réseaux possibles. La fonction de transfert de chaque réseau sera ensuite calculée. Le projet générera une grande quantité de données qui seront classifiées pour tenter de déterminer des règles générales concernant la relation entre structure (connectivité, propriétés neuronales intrinsèques) et fonction (excitabilité du réseau, capacité à répondre aux entrées synaptiques). Nous planifions aussi la création d'une base de données disponible pour la communauté scientifique. A l'heure actuelle, les modèles de neurones ont été implémentés, ce sont les résultats que nous présentons ici.

III - 2 - 1 Les modèles de neurones corticaux implémentés dans nos circuits neuromimétiques

Nous avons sélectionné les quatre types de neurones les plus rencontrés dans le cortex : le neurone *Fast Spiking* (FS), le neurone *Regular Spiking* (RS), le neurone *Intrinsically Bursting* (IB) et le neurone *Low-Threshold Spiking* (LTS). La différenciation entre ces cellules correspond à trois critères qualitatifs :

- 1) la présence ou non de phénomène d'adaptation ;
- 2) la présence ou non de bouffée de potentiels d'action après l'application d'une stimulation dépolarisante ;
- 3) la présence ou non de bouffée de potentiels d'action après l'application d'une stimulation hyperpolarisante, on parle alors de réponse post-rebond.

Dans le paragraphe I-2 consacré au modèle simplifié du formalisme d'Hodgkin-Huxley en vue de son implantation dans le silicium, nous utilisons des modèles où les cinétiques d'activation et d'inactivation étaient constantes. Notre premier travail fut de proposer un modèle correspondant à notre circuit en nous appuyant sur les modèles proposés par Pospischil et al. [POS 08]. Nous avons ensuite expérimenté plusieurs jeux de paramètres autour des valeurs d'origine pour simuler la tension de membrane. Le tableau 6 résume notre meilleur jeu de paramètres. Nous avons bien entendu comparé à l'aide de simulations logicielles

le comportement dynamique de la tension de membrane pour les modèles complet et simplifié du formalisme d'Hodgkin-Huxley. Cependant, conformément à notre propos exposé en introduction, nous cherchons à reproduire un comportement biologique et non pas celui obtenu par simulation numérique. Nous avons donc validé notre travail en comparant les réponses des tensions de membranes entre celle simulée par le circuit réglé avec le jeu de paramètres et celle enregistrée sur des cellules biologiques [POS 08]. C'est ce que nous exposons dans les prochains paragraphes.

	Neurone FS	Neurone RS	Neurone IB	Neurone LTS
C_{Mem} ($\mu F/cm^2$)	1	1	1	1
Surface (cm^2)	$1.4 \cdot 10^{-4}$	$2.9 \cdot 10^{-4}$	$2.9 \cdot 10^{-4}$	$2.9 \cdot 10^{-4}$
g_{Na} (mS/cm^2)	50	50	50	50
E_{Na} (mV)	50	50	50	50
τ_m (ms)	0.065	0.065	0.065	0.065
$V_{Offset,m}$ (mV)	-29.08	-29.08	-29.08	-29.08
$V_{Pente,m}$ (mV)	6.54	6.54	6.54	6.54
τ_h (ms)	1.315	1.315	1.315	1.315
$V_{Offset,h}$ (mV)	-33.31	-33.31	-33.31	-33.31
$V_{Pente,h}$ (mV)	3.98	3.98	3.98	3.98
g_K (mS/cm^2)	10	5	5	5
E_K (mV)	-90	-90	-90	-90
τ_n (ms)	1.066	1.066	1.066	1.066
$V_{Offset,n}$ (mV)	-29.08	-29.08	-29.08	-29.08
$V_{Pente,n}$ (mV)	8.05	8.05	8.05	8.05
g_{Leak} (mS/cm^2)	0.15	0.1	0.01	0.01
E_{Leak} (mV)	-70	-70	-70	-85
g_{slowK} (mS/cm^2)		0.07	0.03	0.03
E_{slowK} (mV)		-90	-90	-90
τ_n (ms)		100	100	100
$V_{Offset,n}$ (mV)		-35.00	-35.00	-35.00
$V_{Pente,n}$ (mV)		10.00	10.00	10.00
g_{Ca} (mS/cm^2)			0.49	1.13
E_{Ca} (mV)			120	120
τ_q (ms)			1.422	
$V_{Offset,q}$ (mV)			-33.00	-59.00
$V_{Pente,q}$ (mV)			4.20	6.20
τ_r (ms)			750.4	21.00
$V_{Offset,r}$ (mV)			-57.51	-83.00
$V_{Pente,r}$ (mV)			22.07	4.00

Tableau 6 : Paramètres des modèles des neurones FS, RS, IB et LTS.

III - 2 - 2 Le réglage

Le système électronique utilisé pour cette étude est composé du circuit intégré *Galway* et de la carte *Ekerö*. La puce *Galway* a été conçue par le Dr Yannick Bornat durant ses travaux de thèse [BOR 06]. Elle est basée sur la bibliothèque d'opérateurs mathématiques analogiques développée pendant mes travaux de thèse et elle contient 5 neurones : 1 FS, 3 RS et 1 IB ou LTS. La carte *Ekerö* supporte 4 circuits intégrés neuromimétiques et 1 circuit programmable FPGA (*Field Programmable Gates Array*), ce qui permet de créer un réseau de 20 neurones. Plusieurs cartes sont connectables entre elles grâce aux FPGAs. Des connecteurs sont aussi présents sur les cartes pour accéder aux différents signaux : tension de membrane et courants ioniques.

Nous avons utilisé la variante de l'algorithme à évolution différentielle présenté au chapitre 2. En connectant la carte électronique à un ordinateur, nous pouvons envoyer les paramètres des neurones de façon automatisée. Cet ordinateur était aussi en charge du calcul de l'algorithme et du contrôle des appareils : un générateur pour imposer les sauts de tension suivant la technique du voltage-clamp et un oscilloscope pour enregistrer les tensions et les courants. Le montage complet du système est présenté à la figure 33. Après avoir implémenté les paramètres du tableau 6, le programme calcule les réponses

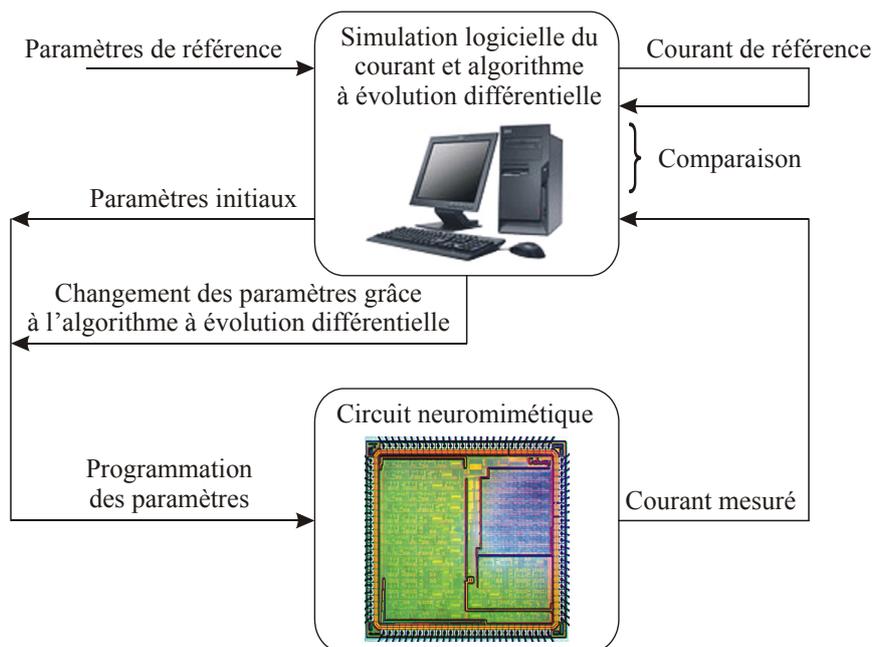


Figure 33 : Synopsis du système automatisé de réglage.

théoriques des courants ioniques puis envoie un premier jeu de paramètres au circuit. Ensuite, il stimule le circuit et enregistre les réponses. Enfin, suivant l'algorithme, il renvoie un nouveau jeu de paramètres et ce jusqu'à atteindre un des critères d'arrêt.

III - 2 - 3 Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone FS

Les neurones *Fast Spiking* sont de type inhibiteur. Ils répondent à une stimulation de courant dépolarisant par une production de potentiels d'action sans phénomène d'adaptation. Ils possèdent 3 conductances : sodium, potassium et fuite. La figure 34 présente la comparaison de la réponse dynamique du neurone simulé par le circuit neuromimétique et celle enregistrée à partir d'un neurone du cortex visuel du furet *in vitro* [POS 08]. Nous y observons des réponses similaires en termes de fréquence et de valeurs extrêmes pour la tension de membrane. Nous avons aussi comparé les courbes fréquence versus courant de stimulation de ces deux neurones (non présentés ici). Là aussi nous avons obtenu des comportements similaires. Notre simplification du modèle et son implémentation dans nos circuits neuromimétiques sont concluantes pour les neurones FS.

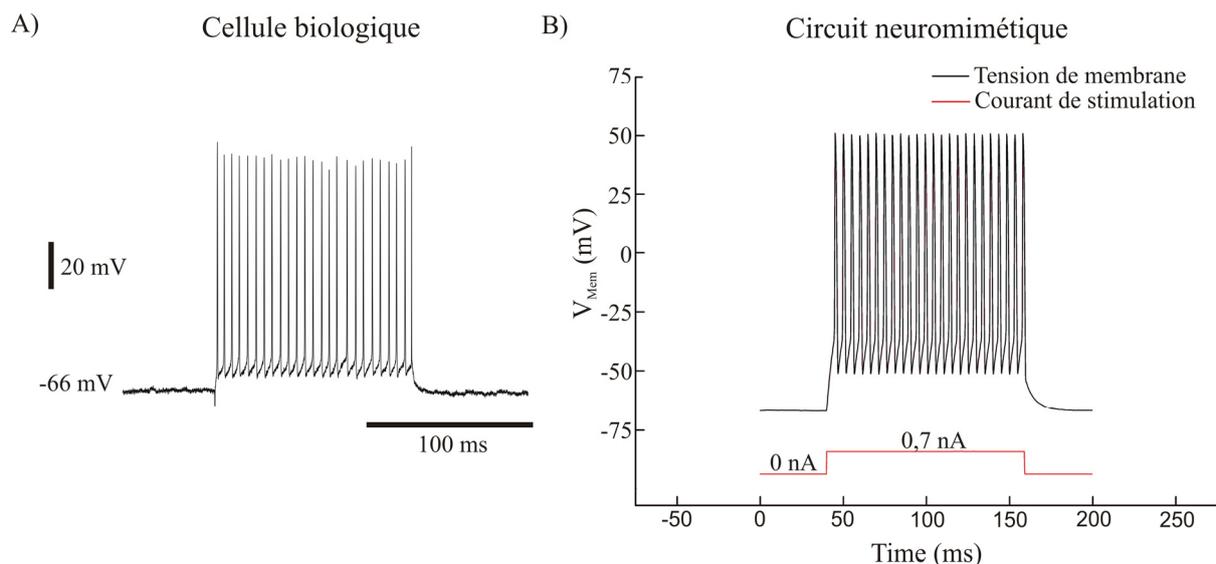


Figure 34 : Tension de membrane d'un neurone FS. A) Réponse d'un neurone FS biologique d'après un enregistrement dans le cortex visuel du furet suite à une injection d'un courant dépolarisant (0,7 nA). B) Mesures sur le neurone FS simulé par le circuit neuromimétique stimulé par un courant dépolarisant (0,7 nA).

III - 2 - 4 Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone RS

Les neurones *Regular Spiking* sont quant à eux de type excitateur. Ils répondent à une stimulation de courant dépolarisant par une production de potentiels d'action avec un phénomène d'adaptation de la fréquence de décharge. Ils possèdent 4 conductances : sodium, potassium, fuite et potassium lent [YAM 89]. La figure 35 présente la comparaison de la réponse dynamique du neurone simulé par le circuit neuromimétique et celle enregistrée à partir d'un neurone du cortex sensoriel du rat *in vitro* [POS 08]. Là aussi les comportements sont similaires en termes de valeurs extrêmes de la tension de membrane, de fréquence initiale et de fréquence après adaptation. La comparaison des courbes fréquence versus courant de stimulation de ces deux neurones (non présentés ici) aussi bien pour les potentiels d'action avant et après adaptation nous a permis de valider notre simplification du modèle et son implémentation.

III - 2 - 5 Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone IB

Le troisième modèle de neurone que nous avons implémenté est dénommé *Intrinsically Bursting*. Si les neurones FS et RS représentent environ 20% et 80% respectivement de la population du cortex, les neurones IB n'en représentent

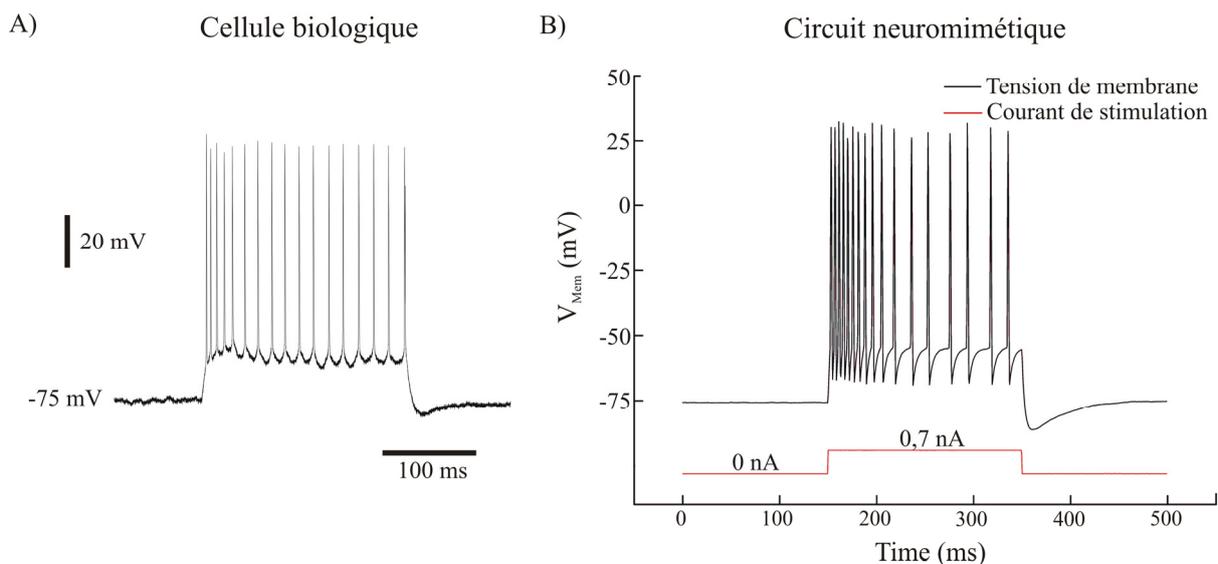


Figure 35 : Tension de membrane d'un neurone RS. A) Réponse d'un neurone RS biologique d'après un enregistrement dans le cortex visuel du furet suite à une injection d'un courant dépolarisant (0,7 nA). B) Mesures sur le neurone RS simulé par le circuit neuromimétique stimulé par un courant dépolarisant (0,7 nA) montrant sa réponse typique avec le phénomène d'adaptation.

que quelques pourcents. Ils présentent la particularité de générer avec une stimulation dépolarisante des bouffées de potentiels d’actions suivis brusquement par des potentiels d’action de fréquence plus faible. Pour reproduire ce type d’activité, nous avons ajouté au modèle du RS une conductance calcique de type L [REU 93]. La figure 36 présente la comparaison de la réponse dynamique du neurone simulé par le circuit neuromimétique et celle enregistrée *in vitro* à partir d’un neurone du cortex sensoriel du cochon d’Inde [MCO 85]. Nous observons dans les deux cas une bouffée initiale haute fréquence suivie de potentiels d’action de plus faible fréquence, ce qui permet de valider notre implémentation du modèle IB dans nos circuits neuromimétiques.

III - 2 - 6 Résultats pour le réglage suivant le modèle du neurone LTS

Le quatrième et dernier modèle de neurone implémenté est le dénommé *Low Threshold Spiking*. A l’instar des IB, ces neurones représentent quelques pourcents de la population totale. Ils présentent une activité en bouffée de potentiels d’action après une l’arrêt d’une stimulation hyperpolarisante. Cette fois-ci, nous avons enrichi le modèle du RS par une conductance calcique de type T [DES 96]. La figure 37 présente la comparaison de la réponse dynamique du neurone simulé par le circuit neuromimétique et celle enregistrée *in vivo* à

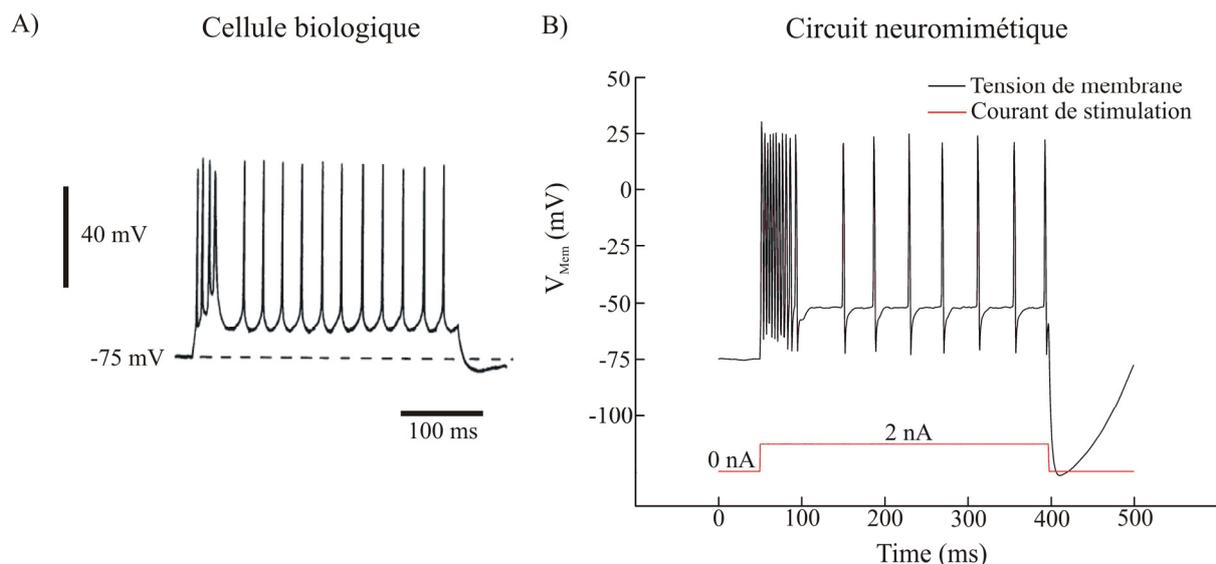


Figure 36 : Tension de membrane d’un neurone IB. A) Réponse d’un neurone IB biologique d’après un enregistrement *in vitro* dans le cortex sensoriel du cochon d’inde à une injection d’un courant dépolarisant (0,2 nA). B) Mesures sur le neurone IB simulé par le circuit neuromimétique stimulé par un courant dépolarisant (0,2 nA).

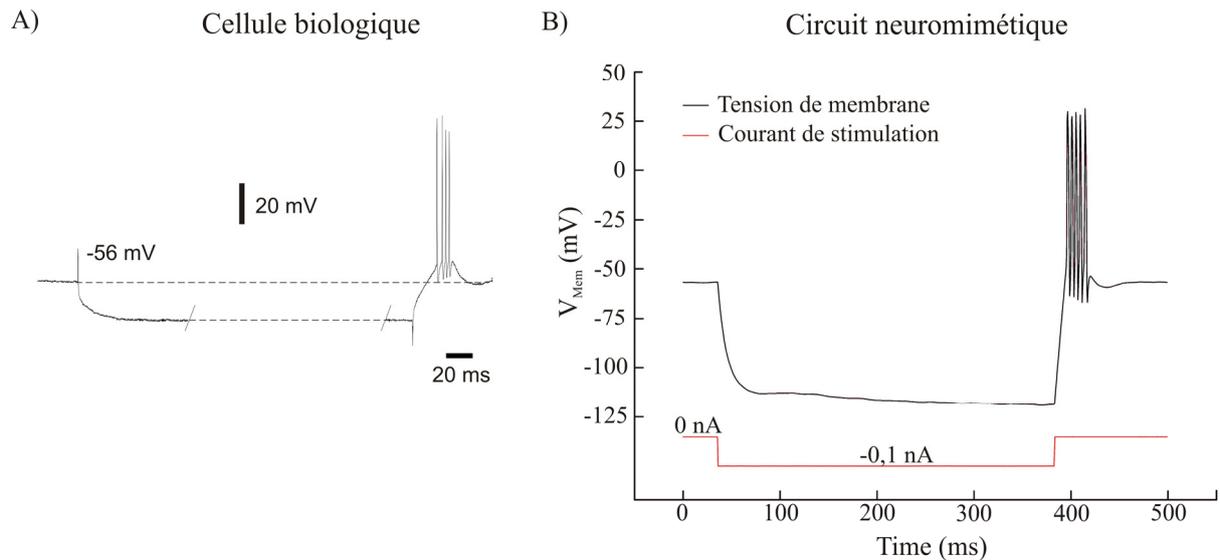


Figure 37 : Tension de membrane d'un neurone LTS. A) Réponse d'un neurone LTS biologique d'après un enregistrement *in vivo* à partir du cortex pariétal du chat après une stimulation hyperpolarisante (-0,1 nA). B) Mesures sur le neurone LTS simulé par le circuit neuromimétique après l'arrêt d'un courant hyperpolarisant (-0,1 nA).

partir d'un neurone du cortex pariétal du chat [DEP 96]. Le même comportement post-rebond est observable dans les deux cas, ce qui nous a permis là aussi de conclure que notre implémentation était satisfaisante.

III - 2 - 7 Conclusion sur la simulation des neurones corticaux

L'implémentation des quatre types les plus communs de neurones corticaux dans nos circuits neuromimétiques et ce suivant le formalisme d'Hodgkin-Huxley n'a pu se réaliser que grâce à un travail et une collaboration pluridisciplinaire. Cette pluridisciplinarité a réuni la conception du circuit intégré, le développement de la technique d'optimisation basée sur l'algorithme à évolution différentielle et la modélisation des neurones suivant le formalisme d'Hodgkin-Huxley. L'ensemble des résultats de ce paragraphe III-2 montre la faisabilité de reproduire en temps réel les activités électriques plus ou moins complexes des neurones.

III - 3 Le comportement des petits réseaux plastiques

Ces travaux sont antérieurs à ceux sur le réglage des circuits analogiques neuromimétiques. Ils ont été réalisés dans le cadre du projet européen FACETS

(FP7-PEOPLE-ITN-2008, n° 237955). Ce projet pluridisciplinaire s'inscrivait dans la thématique des *Futur and Emerging Technologies* (FET). Son objectif était de proposer des alternatives au paradigme de calcul de Turing qui est peut-être sommairement et maladroitement résumé à une exécution séquentielle des différents évènements à réaliser pour résoudre un problème donné. Des neuroscientifiques, des informaticiens, des modélisateurs, des ingénieurs ainsi que des physiciens se sont investis dans cet ambitieux projet. Le consortium formé de 15 équipes de recherche et de 2 sociétés industrielles comptait près d'une centaine de chercheurs qui se répartissaient en 3 niveaux et 2 échelles. On distinguait tout d'abord les niveaux biologique, modélisation et simulation logicielle et enfin le niveau de simulation matérielle. Puis nous avons l'échelle cellulaire d'un côté et l'échelle du réseau de l'autre. La première s'intéressait à une description précise de quelques cellules nerveuses tandis que la seconde s'intéressait aux dynamiques de plus gros réseaux de neurones (à partir de quelques milliers). Les chercheurs du laboratoire IMS étaient en charge de la réalisation d'un simulateur matériel de petits réseaux de neurones.

Notre charge de travail était répartie en 3 tâches au sein du *Workpackage* 6. J'avais la responsabilité scientifique de la première. Les deux autres tâches sous la responsabilité du Dr Jean Tomas concernaient le développement matériel du système (nouvelle génération de CI et cartes électroniques). M'étant très peu investi dans ces deux dernières, je n'aborde pas ou très peu dans ce manuscrit les synapses, les cartes et le protocole de communication inter-neurones.

Nous avons décidé d'étudier l'influence de la corrélation temporelle du bruit synaptique sur la plasticité au sein d'un petit réseau de neurones excitateurs. Parce qu'un petit réseau de neurones biologiques n'existe pas à l'état naturel sans être entouré par d'autres cellules biologiques, chacun des neurones du petit réseau reçoit potentiellement des informations en provenance, d'une part des autres neurones du réseau, et d'autre part des neurones situés à l'extérieur du réseau étudié. Autrement dit, chaque neurone est stimulé par les autres cellules et aussi par un pattern de bruit en substitution à la multitude de ses connexions en provenance de l'extérieur du réseau étudié. Ce bruit est donc une somme de stimuli qui confère au neurone une activité qui lui est propre. Les patterns de

bruit des différents neurones du réseau peuvent être corrélés⁵ temporellement entre eux. Cette corrélation temporelle fait référence au fait que des neurones peuvent avoir en commun un grand nombre d'entrées et peuvent avoir une activité synchronisée dans le cas du traitement d'informations liées.

Pour mener notre étude sur les petits réseaux plastiques, nous avons été confrontés au problème des outils pour mettre en place et analyser nos expériences. Souvent les neuroscientifiques développent leurs propres outils pour traiter leurs résultats, tandis que les électroniciens utilisent des définitions précises pour caractériser leurs systèmes, comme par exemple la consommation, la fréquence de travail, les figures de mérite. De ce fait, il n'existe pas d'outils universels en neurosciences. Avant de présenter les résultats obtenus, nous aborderons les outils développés mais aussi en quelques mots la plasticité au sein des réseaux.

III - 3 - 1 Génération du bruit synaptique

Les patterns de bruit appliqués en entrée des neurones sont générés selon deux paramètres variables : la fréquence des événements du pattern et la corrélation temporelle entre les différents patterns. Comme indiqué précédemment, il n'existe pas de méthode standard pour corréliser de tels patterns. Par conséquent, nous avons développé la méthode présentée ici. Pour obtenir des patterns de bruit corrélés entre eux, nous utilisons initialement une distribution de Poisson à partir de laquelle les patterns corrélés ont été générés (voir Figure 38). L'écart temporel entre l'évènement de la loi de Poisson d'origine et celui d'un pattern de bruit est donné par la formule suivante :

$$\varepsilon = \frac{N(0,1)}{3} \cdot (1 - \alpha) \cdot \frac{m}{2} \quad \text{équation 40}$$

où $\alpha \in [0; 1]$ était le degré de corrélation des patterns de bruit. Le terme m correspondait à la période moyenne du pattern de bruit. $N(0,1)$ est une loi normale et $N(0,1)/3$ permettait d'avoir 99,7% du tirage entre -1 et 1. Si le tirage

⁵ La corrélation est le rapport entre deux phénomènes qui varient l'un en fonction de l'autre. Ici, nous pourrions parler de cohérence temporelle des bruits synaptiques. Cependant la notion de corrélation temporelle est utilisée dans les publications de neurosciences computationnelles. Nous nous permettrons alors d'utiliser aussi ce terme dans la suite de ce manuscrit.

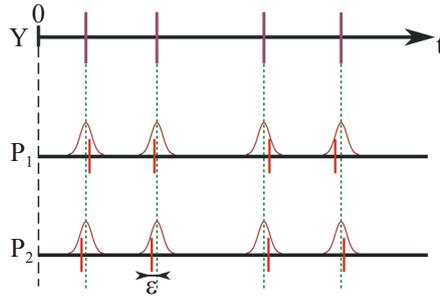


Figure 38 : Le pattern d'évènements Y suit une loi de Poisson. Les patterns de bruit P_i sont créés à partir de Y et d'une distribution basée sur une loi normale telle qu'exprimée à l'équation 40.

était hors de l'intervalle $]-1;1[$, il était ignoré et effectué à nouveau jusqu'à obtenir un tirage valide. Cette méthode de corrélation temporelle nous permettait de maîtriser le degré de corrélation grâce au terme α même si elle nous éloignait des caractéristiques d'une loi de Poisson.

III - 3 - 2 La règle de plasticité implantée dans le système

Comme nous l'avons évoqué précédemment, ce travail a été mené par mes collègues de l'IMS. Je présenterai donc ici uniquement les notions essentielles à la compréhension de la suite de mes travaux.

Parmi toutes les règles de plasticité au sein d'un réseau de neurones, la *Spike Timing Dependent Plasticity* (STDP) se base sur la différence des temps d'émission des potentiels d'action émis par deux neurones reliés par une synapse [ABB 00] [CHE 00] [FEL 00] [ROB 02] [KEP 02]. Cette règle dérive des études liées aux phénomènes de *Long Term Potentiation* (LTP) et de *Long Term Depression* (LTD) [SON 01].

Le principe général est qu'en se référant à une connexion synaptique entre deux neurones, si le neurone présynaptique émet un potentiel d'action avant le neurone postsynaptique dans une fenêtre temporelle suffisamment petite, l'efficacité synaptique est alors augmentée (mécanisme de LTP). Alors que si le neurone postsynaptique émet un éventuel potentiel d'action avant le présynaptique, dans une courte succession temporelle, l'efficacité de la synapse est dans ce cas réduite (mécanisme de LTD). Ce modèle de plasticité résulte d'expérimentations menées à l'échelle de potentiels d'action individuels et a été observé dans différentes structures comme le cortex [MAR 97], l'hippocampe

[LEV 83] [MAG 97] et dans des cellules en culture [BIP 98]. Ce modèle a été enrichi dans des travaux plus récents avec par exemple, l'introduction dans le modèle de l'effet des potentiels d'action précédents d'un même neurone [FRO 02]. D'un point de vue fonctionnel, la STDP est connue pour augmenter l'efficacité synaptique de neurones synchronisés [VRO 01] [SON 01]. Ajoutons qu'elle semble jouer un rôle dans la synchronisation des assemblées de neurones [SIN 95].

III - 3 - 3 Outils d'analyse

Les données recueillies après une simulation fournissent le temps au cours duquel le poids d'une synapse a été recalculé suivant la règle de STDP, la nouvelle valeur du poids, ainsi que les numéros des neurones pré et postsynaptique. Afin d'évaluer la convergence des poids synaptiques, nous superposons dans un premier temps toutes les valeurs de poids sur un même graphique tout au long de la simulation. Puis nous réalisons un histogramme qui nous permettait de visualiser la répartition des poids synaptiques sur la durée d'une simulation de manière plus synthétique. Le graphique a été obtenu en divisant l'axe des poids synaptiques en plusieurs sections (Figure 39-A). Le numéro de section était relatif à la valeur des poids. Autrement dit, plus le numéro était élevé et plus les valeurs de poids qu'elle représentait l'étaient également. Pour chaque section, nous effectuons le compte du nombre de poids. Cela correspondait au nombre de résultats des calculs effectués grâce à la STDP, compris dans la section concernée. Nous avons alors des informations sur la présence plus ou moins importante de synapses ayant eu, durant la simulation, une valeur de poids qui variait à l'intérieur de cette plage de valeurs. Dans la figure 39, le nombre de valeurs de poids de chaque section, noté Σ_{poids} , a été reporté à droite dans le graphique A. Le graphique B était obtenu en calculant le nombre de valeurs de poids en fonction du numéro de section. Puis la répartition des poids était générée par normalisation du graphique B dans le graphique C. Le graphique construit par cette méthode fournit alors la distribution normalisée en ordonnée en fonction du numéro de la section de poids en abscisse, autrement dit en fonction de la valeur du poids. Si la répartition sur la partie C de la figure tendait vers 0, cela indiquait une distribution des poids avec des faibles valeurs.

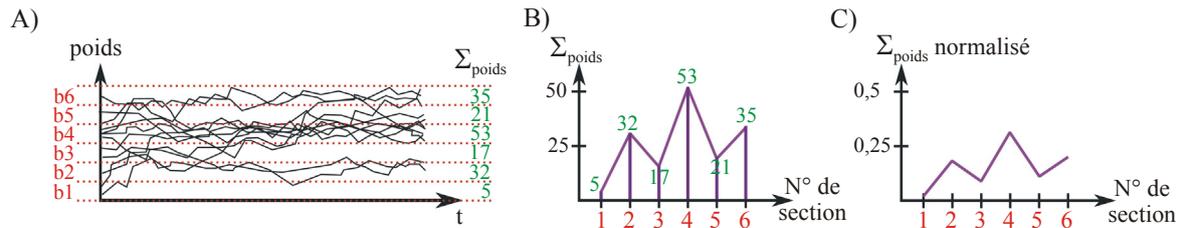


Figure 39 : Construction de l'histogramme des poids synaptiques. A) Sommation du nombre de poids dans chaque section. B) Représentation du nombre de poids en fonction du numéro de section. C) Normalisation du nombre de poids en fonction du numéro de section.

Inversement, si la répartition tendait vers les plus fortes valeurs, cela indiquait une distribution des poids avec des fortes valeurs.

Pour nos études, nous avons besoin d'observer l'évolution de la répartition des poids synaptiques. Il a donc fallu représenter graphiquement l'information de la répartition des poids synaptiques. La distribution des poids pouvait se situer près des valeurs maximales, près des valeurs minimales, les 2 à la fois (répartition bimodale), ou confinée autour d'une plage de valeurs (répartition unimodale). Pour représenter ces 4 catégories par un seul point sur un graphique, nous avons besoin de deux coordonnées que nous appelions pF pour poids forts et pf pour poids faibles. Autrement dit, la coordonnée de pF caractérisait la quantité de synapses ayant un poids fort, et celle de pf la quantité de synapses ayant un poids faible. Ces deux coordonnées ont été créées en pondérant deux fois les histogrammes de poids présentés ci-dessus. La première pondération renforçait l'influence des poids forts, ce qui donnait la valeur de pF , et la seconde pondération renforçait l'influence des poids faibles pour donner la valeur de pf . La discrimination des 4 types de convergence était donc possible en fonction des coordonnées pF et pf comme présenté à la figure 40.

III - 3 - 4 Résultats à propos de la corrélation temporelle du bruit dans des petits réseaux de neurones plastiques

Nous avons réalisé deux études. La première était à propos d'un réseau dont le bruit synaptique avait le même degré de corrélation pour chaque neurone. La seconde portait sur l'interaction entre deux réseaux de neurones recevant chacun un bruit synaptique avec un degré de corrélation différent. Pour des raisons

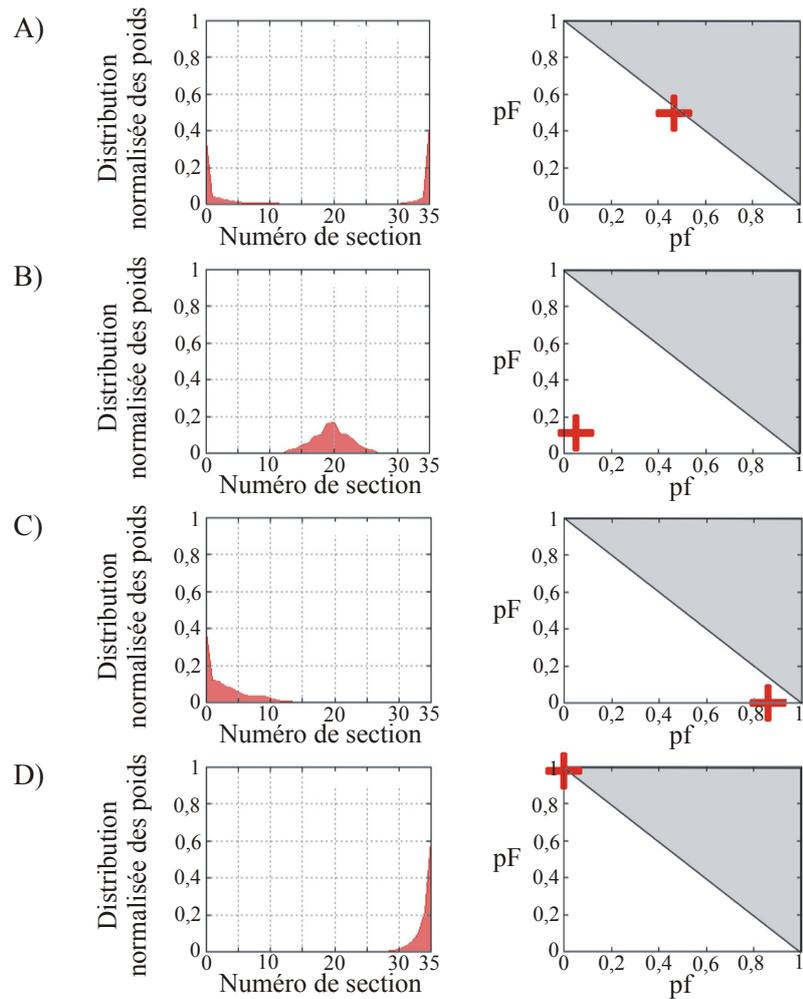


Figure 40 : Pour chaque paire de graphiques, à gauche nous avons l'histogramme de répartition des poids normalisé et à droite le graphique pF vs pf . A) Convergence bimodale : $(pf ; pF)$ tend vers $(0,5 ; 0,5)$. B) Convergence confinée : $(pf ; pF)$ tend vers $(0 ; 0)$. C) Convergence vers des valeurs minimales : $(pf ; pF)$ tend vers $(1 ; 0)$. D) Convergence vers des valeurs maximales : $(pf ; pF)$ tend vers $(0 ; 1)$.

matérielles, nous avons dû limiter notre étude à de très petits réseaux, à savoir 6 neurones. Cependant, l'utilisation de notre système temps réel avait gardé son intérêt car nous avons reproduit les expériences avec différentes configurations initiales, ce qui nous avait amené à plusieurs centaines de simulations de quelques minutes. De plus, cela nous a permis d'acquérir un savoir-faire dans ce domaine en attendant la mise au point du nouveau système avec un plus grand nombre de neurones.

Influence du degré de corrélation temporelle du bruit synaptique sur un petit réseau de neurones

Nous avons reproduit la première expérience avec quatre fréquences différentes pour le bruit synaptique (5, 8, 10 et 15 Hz) afin d'observer si la fréquence influençait la plasticité du réseau. Pour chaque fréquence de bruit, tous les neurones ont été stimulés par des patterns de bruits corrélés de manière identique. Onze degrés de corrélation α différents ont été testés en allant de 0 à 1. Dans chaque cas, les poids synaptiques initiaux ont été initialisés avec différentes configurations : tous nuls, tous maximaux, aléatoirement choisis. Une simulation durait 6 minutes, ce qui permettait d'avoir un réseau stabilisé sur une longue partie de la simulation. Ainsi 220 simulations ont été réalisées pour cette étude. Durant la simulation, l'algorithme de STDP influençait l'évolution des poids synaptiques reliant les 6 neurones interconnectés en *all-to-all*. Ajoutons que les neurones étaient stimulés par des courants constants compris entre 0,4 et 0,5 nA. Avec ces réglages, les neurones soumis à un pattern de bruit de 5 Hz, oscillaient spontanément à une fréquence d'environ 3 Hz, ce qui était conforme au contexte d'observations de la plasticité de type STDP dans les systèmes biologiques [BAD 06]. Certaines de ces expérimentations ont été simulées avec le logiciel *Neuron* pour vérifier que les résultats étaient cohérents et pour déterminer quel était l'influence du bruit électronique dans les composants analogiques sur les résultats obtenus.

Cette première étude étant un préliminaire à la seconde, que nous présentons ici, nous n'en donnerons que les conclusions. Lorsque le degré de corrélation augmentait, et ce quelque soit la fréquence du bruit, nous allions progressivement d'une répartition des poids confinée (unimodale) à une répartition bimodale en passant par une répartition mixte (répartition des poids en trois endroits : les deux extrêmes et une plage centrale). Nous retrouvions les mêmes comportements avec les simulations logicielles. Cependant il fallait que le degré de corrélation soit plus élevé dans les simulations logicielles pour retrouver le même type de comportement. La différence entre les deux environnements de simulation est la présence d'un bruit intrinsèque aux neurones électroniques dû au caractère analogique de ces derniers. Avec ce système nous n'avions pas le contrôle du bruit électronique généré.

D'autres études avaient été déjà menées sur le sujet. Elles ont montré que la STDP était bien influencée par la corrélation temporelle du bruit synaptique.

Cependant, la plupart des modèles de STDP utilisés ne prenaient pas en compte les triplets de potentiels d'action [FRO 02] que nous incluons pour notre part [SON 00] [VRO 00] [SON 01] [GUT 03]. De plus, ces travaux avaient été réalisés avec un modèle simplifié de neurone de type *Integrate & Fire* qui s'éloigne de la biophysique des cellules.

Influence de la différence du degré de corrélation temporelle du bruit synaptique entre deux groupes de neurones

Nous avons ensuite étendu notre étude à un réseau dont les neurones étaient séparés en deux groupes, avec un degré de corrélation distinct pour chacun. Nous nous étions alors intéressés à l'influence de la différence du degré de corrélation sur les synapses à l'intérieur d'un groupe ainsi que celles allant(venant) vers(de) l'autre groupe. Ainsi, nous considérons quatre catégories de synapses relativement aux deux groupes de neurones. En prenant le Groupe 1 (G1) comme référence, les synapses reliant les neurones de G1 aux neurones du Groupe 2 (G2) sont appelées synapses sortantes ; celles connectant les neurones de G2 à celles de G1 sont appelées synapses entrantes. Les synapses connectant les neurones à l'intérieur de G1 sont appelées synapses internes, et celles à l'intérieur de G2, synapses externes.

Dans cette étude, le réseau utilisé était toujours composé de six neurones tous interconnectés en *all-to-all*. Cependant, cette fois-ci les neurones étaient répartis en deux groupes en fonction du degré de corrélation du pattern de bruit auquel ils étaient soumis. Nous faisons varier le nombre de neurones dans chaque groupe (entre 2 et 4). Nous avons testé également différents degrés de corrélation α_{G1} et α_{G2} caractérisant respectivement le bruit de G1 et de G2. Pour éviter de reproduire les expériences deux fois, nous avons toujours $\alpha_{G1} \geq \alpha_{G2}$. Nous avons aussi permuté les neurones entre les deux groupes afin d'observer l'effet éventuel de la variabilité des neurones électroniques sur notre étude. Enfin, nous avons testé plusieurs tirages aléatoires pour l'initialisation des poids synaptiques. Les données enregistrées à chaque émission de potentiel d'action étaient le temps de l'évènement, le numéro du neurone concerné, ainsi que tous les poids de ses synapses afférentes et efférentes recalculés par la STDP. Au total nous avons réalisé près de 1000 simulations avec une durée de six minutes

chacune, ce qui correspond à près de 100 heures de simulation en temps réel. La capacité de calcul de notre système avait là aussi été fort appréciable.

Nous ne présenterons pas en détail ici tous les résultats obtenus. Nous nous arrêterons avec les figures 41 et 42 sur quelques résultats afin de comprendre ce que nous avons obtenu. Nous donnerons ensuite les conclusions de cette étude.

Pour plus de lisibilité, les résultats illustrant les modes de répartition des poids ont été présentés pour certains dans des graphiques en 3 dimensions. Aux graphiques en 2 dimensions de la figure 40, une troisième dimension a été ajoutée représentant le degré de corrélation du bruit α . Pour plus de lisibilité nous avons écrit ce terme par un pourcentage pour éviter la confusion avec les termes pf et pF dont les valeurs étaient comprises entre 0 et 1.

Pour les corrélations temporelles des patterns de bruit de G1 où $\alpha_{G1} \geq 0,7$ et quand le nombre de neurones de G1 est plus grand ou égal à celui de G2, la convergence est indépendante de α_{G2} pour les synapses entrantes et les poids sont proches des valeurs minimales (Figure 41) tandis que les poids des synapses sortantes sont proches des valeurs maximales (Figure 42). Lorsque $\alpha_{G1} < 0,7$, les poids des synapses entrantes et sortantes ont tendance à aller respectivement vers les mêmes extrêmes que précédemment mais avec des valeurs plus faibles.

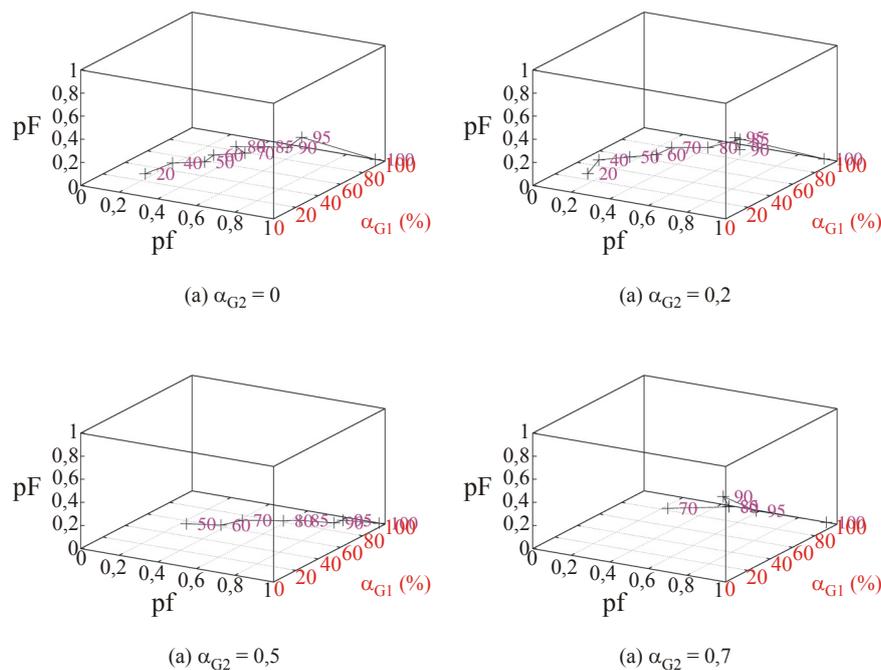


Figure 41 : Synapses entrantes : répartition des poids synaptiques du réseau avec 4 neurones dans le G1 et 2 neurones dans le G2 en fonction de α_{G1} et α_{G2} .

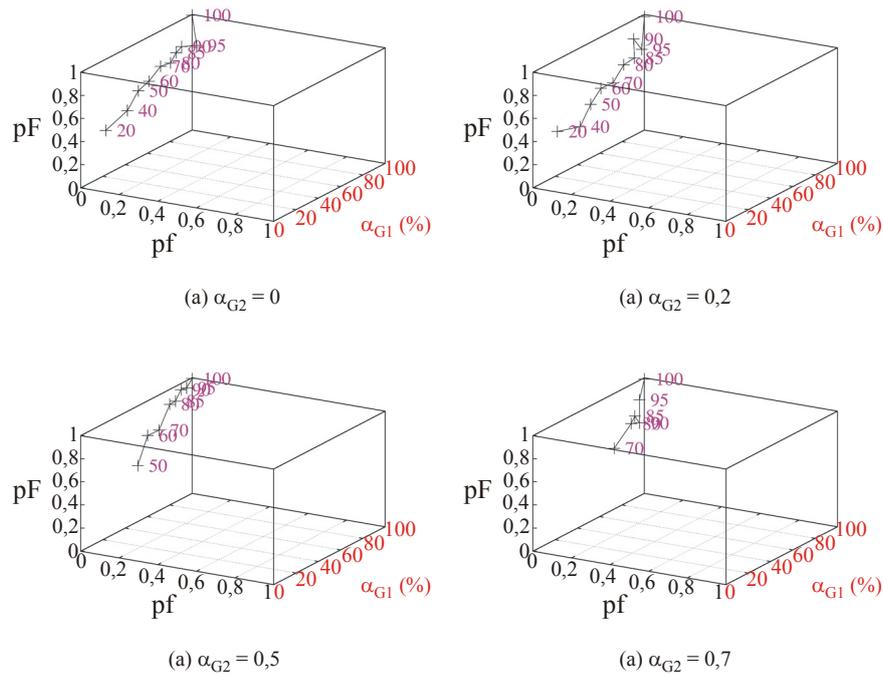


Figure 42 : Synapses sortantes : répartition des poids synaptiques du réseau avec 4 neurones dans le G1 et 2 neurones dans le G2 en fonction de α_{G1} et α_{G2} .

Dans cette étude, nous avons considéré deux groupes de neurones soumis à un bruit synaptique. Tous les neurones d'un même groupe recevaient un bruit ayant un degré de corrélation qui lui était propre. De plus, les bruits synaptiques de chaque groupe étaient indépendants de ceux de l'autre groupe. Une règle de STDP était appliquée à toutes les synapses du réseau constitué par les deux groupes. Quand le degré de corrélation de G1 et son nombre de neurones sont supérieurs à ceux de G2, la STDP mène à une distribution des poids vers les valeurs minimales pour les synapses entrantes (de G2 vers le G1), et vers les valeurs maximales pour les synapses sortantes. Ceci montre le rôle moteur du groupe ayant le plus de neurones et le plus fort degré de corrélation de ses entrées. Concernant les synapses à l'intérieur des groupes, la répartition passe du type unimodal au type bimodal. Autrement dit, on observe que la convergence des poids synaptiques à l'intérieur d'un groupe semble indépendante du degré de corrélation de l'autre groupe. Seules les synapses intergroupes sont affectées par le degré de corrélation temporelle des deux groupes. Dans l'ensemble, l'état initial des poids synaptiques n'a pas eu d'effet significatif sur les observations. De plus, le fait que le G1 possédait 3 ou 4 neurones n'a pas eu d'influence remarquable.

III - 5 Conclusions sur les simulations biologiquement réalistes

Avec ce troisième chapitre, nous avons pu apprécier l'intérêt de nos circuits neuromimétiques. Nous avons reproduit avec une grande similitude le comportement électrique des quatre neurones les plus fréquemment rencontrés dans le cortex. Nous avons aussi utilisé ces circuits pour reproduire l'activité stochastique telle que celle observée dans les cellules vivantes. Afin de préparer les recherches futures, nous avons utilisé les circuits neuromimétiques d'une précédente génération pour étudier l'effet de la corrélation du bruit synaptique dans un petit réseau de neurones excitateurs interconnectés sur le calcul de la STDP.

Aujourd'hui, notre expertise dans le domaine de l'ingénierie neuromorphique biologiquement réaliste est établie. L'approche pluridisciplinaire de cette recherche et le caractère multidisciplinaire des chercheurs qui y évoluent en font toute l'originalité. Nous allons maintenant voir comment cette compétence acquise peut-être exploitée dans les perspectives de recherche présentées au chapitre suivant.

IV - PERSPECTIVES DE RECHERCHE

La conception matérielle des réseaux de neurones analogiques est dénommée dans la littérature scientifique internationale *Neuromorphic Engineering*. Deux approches distinctes peuvent y être identifiées : la conception bio-inspirée et la conception neuromimétique. Les concepteurs *bio-inspirés* cherchent à résoudre des problèmes d'ingénierie en s'inspirant de principes biologiques moyennant quelques approximations [LAN 97]. A l'heure actuelle, leurs travaux concernent principalement les capteurs pour la vision [BOA 96] [CUL 01] [LIC 08], les capteurs pour l'audition utilisés dans l'analyse des scènes auditives [LAZ 95] ou dans la localisation sonore [VSC 04], mais aussi le traitement du signal pour l'apprentissage [DIO 02]. L'approche neuromimétique, quant à elle, cherche à reproduire avec précision l'activité des cellules biologiques. La plupart de ces recherches concernent l'étude de l'activité de réseaux de neurones identifiés comme par exemple le *Control Pattern Generator* [CAL 95] [SIM 04] [TEN 04] [SIM 06], les principes d'apprentissage [IND 06] [ZOU 06] ou les prothèses : rétines artificielles, implants cochléaires et interfaces cerveau-machine [LOE 90] [MAR 02] [NIC 03] [SCO 06] [HOC 06]. Avec notre expérience acquise depuis dix ans dans le *Neuromorphic Engineering*, nous pouvons aujourd'hui affirmer que ces deux approches, neuromimétique et bio-inspirée, sont en fait deux domaines de recherche distincts.

Le *bio-inspiré* demande une capacité de compréhension des phénomènes naturels pour les transposer dans son propre champ de recherche. Si nous prenons l'exemple des algorithmes génétiques, présentés en partie dans ce manuscrit, notre culture générale nous suffit pour comprendre les notions associées à ces algorithmes : population d'individus, mutation d'un ou de plusieurs gènes chez les individus, sélection des meilleurs individus. Cependant, à aucun moment les algorithmes génétiques ne permettent d'expliquer la théorie de l'évolution. Ce propos peut-être illustré aussi par les réseaux de neurones, qui est un deuxième exemple encore plus proches de nous. Les informaticiens utilisent des réseaux de neurones artificiels (ANN pour *Artificial Neural Networks*)

notamment pour les tâches de classification, de reconnaissance d'images. Le modèle de neurone implémenté se résume à une fonction non linéaire, souvent une sigmoïde, de la sommation des informations arrivant sur le neurone. La simplification majeure est la non prise en compte de la dimension temporelle de l'information. Si cette approximation donne des résultats satisfaisants pour les tâches citées ci-dessus, nous accepterons aisément que ces réseaux de neurones ne permettent pas de comprendre les mécanismes neuronaux. La notion temporelle est essentielle dans le calcul neuronal [ART 06].

L'ingénierie neuromimétique demande quant à elle, de multiples compétences scientifiques afin de collaborer avec des chercheurs de différents champs scientifiques. Nous pourrions alors parler de chercheurs multidisciplinaires dans un environnement pluridisciplinaire. Bien évidemment, il n'est pas possible de maîtriser de la même façon toutes les composantes de notre activité multidisciplinaire. De plus, évoluer dans un environnement pluridisciplinaire demande du temps pour apprendre à comprendre ses collaborateurs, trouver un langage commun. L'ensemble de mes travaux de recherche, y compris ceux de ma thèse, se sont inscrits dans le domaine de l'ingénierie neuromimétique. Les projets en cours de l'équipe *Architecture of Silicon Neural Networks (AS2N)*, que je dirige, sont aussi tous dans ce domaine.

Pour préparer l'avenir, nous nous intéressons dès à présent aux nouveaux nanocomposants. Ces derniers pourraient offrir de nouvelles possibilités de conception en termes de taille et de consommation, et ce en vue d'une éventuelle intégration dans le vivant. L'utilisation de ces nouvelles technologies pour la conception neuromimétique ne pourra se faire que lorsque nous les maîtriserons. Pour cela, nous devons d'abord passer par des projets bio-inspirés.

Ce chapitre consacré à mes perspectives de recherche présentera d'abord les projets à court et à long termes dans le domaine neuromimétique. Ensuite, nous aborderons les projets à court et à long terme dans le bio-inspiré. Nous poursuivrons par le projet de recherche que je mènerai au printemps 2011 à la *Johns Hopkins University* à Baltimore. Enfin, à travers de la conclusion, nous constaterons que les approches bio-inspirée et neuromimétique sont fortement liées entre elles à travers toutes les perspectives de l'équipe AS2N.

IV - 1 Perspectives de recherches dans le domaine neuromimétique

IV - 1 - 1 A court terme : Le projet NeuroStoc

Ce projet est la suite logique des travaux menés en collaboration avec le Dr Chen lors de son séjour de trois mois en 2008 à l'IMS. Ce projet répond à l'appel d'offre Blanc International Franco-Taïwanais de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Il impliquera les équipes EIBio et AS2N de l'IMS et les équipes des docteurs Chen, Yeh et Lu du *Neuro-Engineering Research Group, National Tsing Hua University, Taïwan*.

L'interaction entre les neurones biologiques pour former des fonctions de haut niveau cognitif reste encore mal comprise. Notamment, pour déterminer comment l'information est codée dans les variations de leurs potentiels de membrane où il existe des fluctuations non négligeables. Nous appellerons par la suite ces dernières « bruit » [ERM 08] [STE 05] [SAL 06]. Ce bruit est-il nuisible ou bénéfique pour le calcul neuronal ? Les études théoriques et des observations physiologiques suggèrent que le bruit pourrait jouer un rôle bénéfique dans les fonctions cognitives [SAL 06] [MAB 06], et pourrait se rapporter aux troubles du système nerveux tels que la maladie de Parkinson, l'épilepsie, etc [VEL 00] [UHL 06] [HAM 07]. La compréhension de l'effet du bruit pourrait être utile non seulement pour faire progresser les neurosciences, mais aussi pour améliorer les traitements des maladies neurodégénératives.

Du point de vue des sciences et des technologies de la communication et de l'information, une meilleure compréhension de la façon dont le cerveau utilise le bruit présente également un intérêt. La technologie microélectronique réduit la taille des transistors et la tension d'alimentation tandis que les niveaux de bruit des transistors restent les mêmes ou même empirent [TSA 94] [WON 83]. Cela conduit à la dégradation du rapport signal sur bruit dans les circuits électroniques. Des approches alternatives à la conception avec des *transistors bruyants* sont donc fortement demandées, en particulier pour les technologies de pointe [GHI 02] [CEL 02]. De plus, les fluctuations des courants ioniques d'un neurone présentent un spectre de fréquence analogue à celui du bruit dans les transistors classiques [STE 72] [CON 80]. Tout ceci renforce notre intérêt pour l'étude du calcul neuronal en présence de bruit.

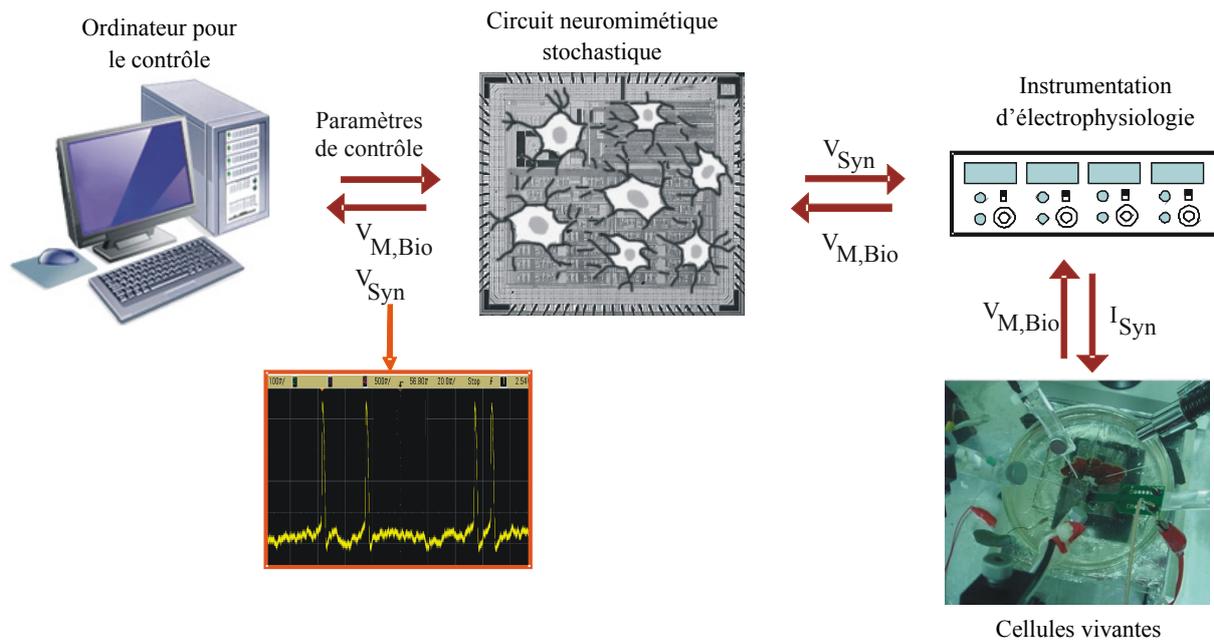


Figure 43 : Le système simulant des neurones stochastiques pour l'étude de l'effet du bruit sur le calcul neuronal.

Ce projet interdisciplinaire vise à exploiter les avantages intrinsèques des circuits intégrés analogiques pour réaliser un simulateur temps réel d'un réseau de neurones stochastiques (d'où le nom de NeuroStoc pour le projet). Un ordinateur contrôlera les paramètres des neurones stochastiques implantés dans le silicium afin de reproduire le comportement des neurones biologiques (voir Figure 43). Grâce à la technique hybride, ce réseau sera ensuite connecté à des neurones biologiques pour étudier comment le bruit influence le calcul neuronal. Notre équipe AS2N aura pour tâche la réalisation de la plate-forme de simulations à base de neurones stochastiques. L'équipe EIBio dirigée par le Dr Noëlle Lewis sera en charge de l'insertion de ce simulateur dans une boucle temps réel vivant-artificiel. L'équipe du Dr Chen aura pour responsabilité la définition et l'analyse des comportements des modèles stochastiques ; tandis que les équipes des Drs Yeh et Lu auront respectivement la charge de mener les expérimentations avec le vivant et la modélisation des neurones.

L'originalité et l'innovation de ce projet de recherche par rapport à notre expertise actuelle résident dans :

- L'utilisation de circuits intégrés analogiques pour simuler en temps réel des réseaux de neurones stochastiques ;

-
- L'application de la méthode automatisée de réglage des circuits intégrés à des modèles stochastiques ;
 - L'utilisation potentielle du bruit intrinsèque des transistors pour générer un comportement stochastique dans les circuits neuromimétiques semblables aux neurones biologiques ;
 - L'utilisation de la technique hybride pour faciliter l'étude de l'effet du bruit dans le calcul neuronal.

Les résultats attendus de ce projet seront utiles aussi bien pour les neurosciences que pour la conception de circuits intégrés. La simulation de grands réseaux de neurones stochastiques en temps réel permettra éventuellement aux neuroscientifiques de comprendre comment le bruit améliore le calcul neuronal. Cette compréhension est importante non seulement pour les neurosciences computationnelles, mais aussi pour améliorer éventuellement les traitements de la maladie de Parkinson, de l'épilepsie, etc. Pour les applications d'ingénierie, cette recherche permettra le développement de nouveaux systèmes bio-inspirés qui utiliseront le bruit dans le calcul comme le font les neurones biologiques. Ce concept est particulièrement important pour les nouvelles architectures de calcul utilisant les technologies submicroniques, dans lesquelles les transistors sont bruyants, les courants de fuite sont non négligeables, et la dynamique et la linéarité de fonctionnement sont limitées.

IV - 1 - 2 A moyen terme : la suite du projet ECRÉN

Nous ne reviendrons pas en détail sur ce projet en cours de réalisation et mené en collaboration le Dr Alain Destexhe car il a déjà été présenté au paragraphe III-2. Nous rappellerons uniquement ici son objectif qui est la création d'une base de données composée des fonctions de transfert de réseaux de neurones générés aléatoirement. Alors que ce projet apportera de nouvelles connaissances à la communauté des neurosciences, il est déjà possible d'envisager de le poursuivre de deux façons :

- Les paramètres de la génération des réseaux de neurones dans le projet en cours sont le type de neurone mis en jeu, la connectivité du réseau et les valeurs des poids synaptiques. Une des améliorations possibles serait d'ajouter

les délais de propagation de l'information le long de l'axone. Cela permettrait de tenir compte aussi de l'arrangement spatial du réseau.

- La seconde amélioration de ce projet serait d'étendre la technique d'optimisation, exposée au chapitre II, à un réseau. Au lieu d'explorer de façon combinatoire des réseaux de neurones neuromimétiques pour essayer de trouver celui qui fournit la même réponse que le réseau de neurones biologiques étudié, nous optimiserons les paramètres d'un réseau neuromimétique pour retrouver l'activité observée dans le vivant.

IV - 1 - 3 Les projets neuromimétiques à plus long terme

Le projet NeuroStoc et la continuité du projet ECRÉN ont un point commun, les réseaux de neurones artificiels mis en jeu ne possèdent pas de plasticité. Il est alors légitime de s'interroger sur l'intérêt de notre simulateur pour mener ces travaux sachant :

- le nombre d'années de travail nécessaires pour aboutir à un système fonctionnel ;
- la capacité de calcul des ordinateurs de bureau actuels qui peuvent calculer en temps réel un millier de conductances ioniques [HUG 08].

La simulation de réseaux de neurones stochastiques en temps réels apporte déjà un plus par rapport aux simulations logicielles. Cependant, notre simulateur focalisera toutes les attentions lorsque toutes les fonctionnalités prévues à l'origine seront opérationnelles.

La plasticité sous forme de STDP (présentée succinctement au chapitre III-3-2), a déjà été incluse dans notre simulateur. Nous envisageons l'utilisation ultérieure de cette fonctionnalité pour deux types de projets :

- L'extension de la technique hybride à des *Multi-Electrode Arrays* (MEA) en collaboration avec l'équipe EIBio. Les MEA sont des dispositifs conçus à base de matériau biocompatible sur lequel sont déposées des électrodes qui permettent l'enregistrement ou la stimulation des cellules vivantes. Ces électrodes sont reliées par des fils à des plots qui permettent la connexion vers l'électronique de traitement de l'information (amplification, filtrage, détection des potentiels d'action ou des potentiels des champs locaux). L'équipe EIBio vient de recevoir le financement de la part de l'ANR pour le

projet HYRENE. Ce projet vise à développer de nouvelles technologies de communication hybride entre réseaux de neurones vivants et réseaux de neurones artificiels matériels. Chaque équipe devrait être prête d'ici 3 ans pour envisager un nouveau projet réunissant l'ensemble des compétences. La réhabilitation fonctionnelle des organes ayant subi une lésion sera un objectif intéressant d'un point de vue scientifique mais aussi sociétal.

- La seconde déclinaison possible est l'utilisation de notre système avec la STDP en vue du contrôle de robot. Comme nous l'avons évoqué précédemment, la dimension temporelle est importante dans les performances du réseau de neurones. L'objectif ici serait d'évaluer les performances d'un tel réseau par rapport aux méthodes courantes de contrôle des robots, qu'elles soient séquentielles ou faisant appel aux réseaux de neurones de type ANN.

Ce deuxième projet commence déjà à quitter le champ de recherche neuromimétique pour se rapprocher de celui bio-inspiré. Avant de nous consacrer aux projets de ce deuxième domaine de recherche, nous tenons à nous arrêter encore quelques instants sur les phénomènes d'apprentissage. La technique hybride avec des circuits intégrés a permis d'offrir une nouvelle voie d'exploration de la dynamique des cellules nerveuses prises individuellement [LEM 02]. L'extension de la technique hybride à un MEA connecté à un réseau de neurones artificiels offrira des perspectives intéressantes pour étudier la dynamique des réseaux biologiques. Cependant, insérer un réseau de neurones artificiels plastique permettra aussi d'explorer les capacités d'apprentissage des réseaux vivants, ce qui nous laisse entrevoir de nombreuses années de recherche à mener.

IV - 2 Perspectives de recherches dans le domaine du bio-inspiré

IV - 2 - 1 A court terme : le nanoneurone à base de CNTFET

Les CNTFET (*Carbon NanoTube Field Effect Transistor*) sont des dispositifs électroniques de type transistor à effet de champ utilisant des nanotubes de carbone. Le nanotube de type semi-conducteur est utilisé comme canal, à travers lequel les électrons peuvent se déplacer de manière contrôlée, suivant la tension

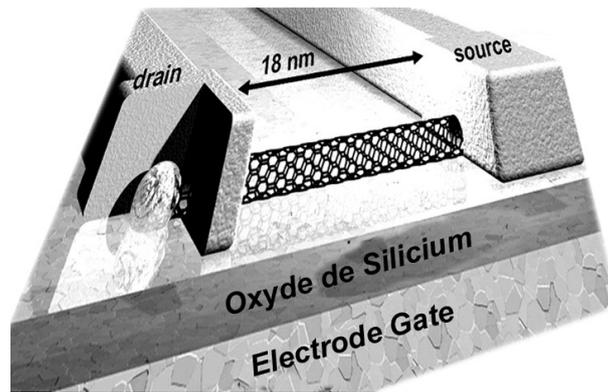


Figure 44 : Transistor à nanotube d'après [WAL 07].

appliquée sur une troisième électrode. IBM a été le premier à annoncer en mai 2002 la réalisation d'un CNTFET.

La figure 44 représente un transistor à nanotube [WAL 07]. Hormis le fait que nous pouvons identifier la structure d'un transistor à effet de champs avec les trois électrodes (drain, source et grille), nous remarquons que la longueur du canal est de l'ordre de quelques nanomètres. Sachant que le soma d'un neurone a un diamètre de l'ordre de 20 μm pour une épaisseur de membrane d'environ 5 nm [BEA 97], nous comprenons l'intérêt que nous pouvons porter à cette technologie dans le cadre de la conception neuromorphique.

Avant d'envisager l'utilisation des CNTFET pour des circuits neuromimétiques d'une taille proche de celle des cellules nerveuses - ce qui laisserait entrevoir la création de prothèses neuronales de nouvelle génération - il nous faut apprendre à concevoir des circuits avec ces composants. Pour cela, nous collaborons actuellement avec l'équipe COMPACT du laboratoire IMS, dirigée par le Dr Cristell Maneux, et plus particulièrement avec le Dr Montassar Najari post-doctorant dans cette équipe. Nos collègues ont déjà proposé une modélisation de ces transistors [FRE 08] [MON 11]. Ce modèle a été intégré à la suite logicielle *Cadence* que nous utilisons pour la conception de circuits intégrés.

Comme indiqué ci-dessus, nous avons fait le choix de nous éloigner des circuits neuromimétiques pour ce projet. Cependant, nous souhaitons proposer un circuit qui permet de générer des potentiels d'action suivant les modèles de neurones FS et RS en se rappelant que ce dernier possède un phénomène d'adaptation de la fréquence de décharge. Pour cela, nous avons décidé de nous appuyer sur les

travaux de l'équipe du Dr Indiveri qui propose un circuit composé de 21 transistors et 4 condensateurs [LIV 09].

Ce projet n'aboutira pas à une réalisation concrète car les processus technologiques ne sont pas encore suffisamment maîtrisés et nous ne possédons pas ces derniers à l'IMS. Notre objectif ici est d'étudier la faisabilité de réaliser un nanoneurone (neurone artificiel à base de CNTFET). Ces résultats préliminaires nous permettront d'être en capacité de répondre à un prochain appel à projet ANR ou européen.

IV - 2 - 2 A moyen terme : le projet MHANN à base de memristors

Ce projet s'inscrit dans l'appel à projet ANR Programme Nanosystèmes et Nanotechnologies (P2N) et plus particulièrement dans le thème de la nanoélectronique incluant les approches *More Moore* et *beyond CMOS*. Nous planifions pour ce projet une collaboration avec le Dr Julie Grollier de l'Unité Mixte de Physique (UM ϕ), UMR 137 CNRS/Thalès, le Dr Olivier Temam de l'équipe Alchemy, INRIA Saclay et enfin Thalès TRT, Palaiseau.

Les chercheurs de Hewlett-Packard (HP) ont annoncé en 2007 un nouvel élément de calcul, appelé memristor pour *memory resistor*, qui pourrait idéalement remplacer les synapses d'un réseau matériel de neurones. Théorisé par Léon Chua en 1971 [CHU 71], ce dispositif électronique est non-volatile et sa résistance non-linéaire. En y appliquant une tension, il est possible de faire varier la résistance du dispositif qui est « mémorisée » lorsque la tension n'est plus appliquée. Les memristors HP ont un certain nombre d'avantages : leur petite taille, typiquement 30x30 nm² et le grand rapport entre les résistances maximale et minimale. Néanmoins, l'effet memristance de leur dispositif est basé sur l'électro-migration des ions d'oxygène, ce qui implique des températures de fonctionnement élevées, une détérioration du dispositif et une faible vitesse d'écriture.

L'UM ϕ a développé un memristor ferroélectrique [BIB 09]. C'est une jonction tunnel avec une barrière ultra-mince ferroélectrique. Dans ce dispositif, la résistance (ou le courant) dépend fortement de la direction et de l'amplitude de la polarisation ferroélectrique (P) de la barrière (Figure 45-A). Pour obtenir la caractéristique attendue de la variation de la résistance, la barrière ultra-mince

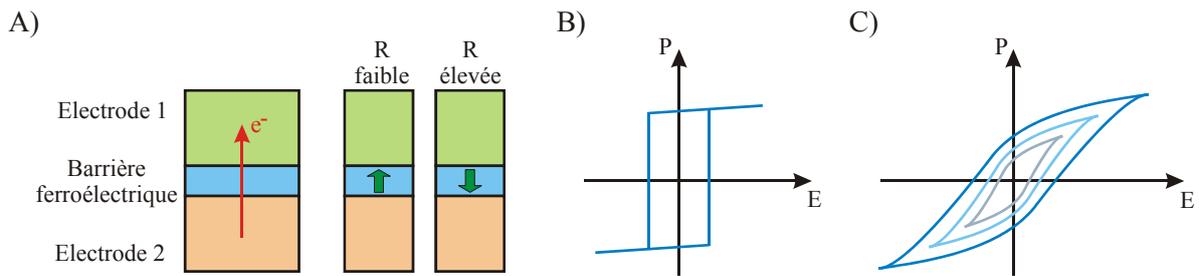


Figure 45 : A) Synopsis de la jonction tunnel ferroélectrique. Lorsque la polarisation est orientée vers le « haut » (« bas »), la résistance est faible (élevée). B) Caractéristique « classique » de polarisation versus cycles de champ électrique. C) Caractéristique de polarisation versus cycles champ électrique appliqué d'amplitude croissante pour les memristors à couche ferroélectrique ultra-mince.

ferroélectrique est choisie de telle sorte que sa polarisation électrique versus cycle de champ électrique (E) de polarisation est inclinée et difficile à saturer (Figure 45-C). Dans ce cas, une polarisation rémanente existe selon le dernier champ électrique maximal qui a été appliqué. Dans une telle jonction tunnel ferroélectrique, il est donc possible d'obtenir un continuum de valeurs des résistances avec un rapport entre les résistances minimale et maximale de 100 à 1000. Pratiquement, le memristor ferroélectrique est un dipôle dans lequel la polarisation rémanente est fixée en appliquant une tension importante (typiquement 5 V). En appliquant une tension plus basse (typiquement 0,5 V ou moins) et en mesurant le courant à travers la jonction, la valeur de la résistance, directement liée à la polarisation rémanente, peut être lue.

La recherche sur les memristors est fortement supportée aux États-Unis par la DARPA (*Defense Advanced Research Projects Agency*) du *Department of Defense* grâce au programme SyNAPSE (*Systems of Neuromorphic Adaptive Plastic Scalable Electronics*). C'est ce programme qui a financé les travaux de HP. Le projet ambitieux de ce programme est de développer une architecture matérielle neuromorphique biologiquement réaliste pour proposer de nouvelles méthodes de calcul. Ce projet n'est pas sans rappeler celui du projet FACETS dans lequel nous étions impliqués. La différence notable dans ces projets, hormis les moyens financiers mis en jeu, est que l'innovation technologique avec les memristors est encouragée.

Dans le cadre de notre projet MHANN (*Memristive Hardware Artificial Neural Networks*), nous souhaitons nous focaliser sur un projet bio-inspiré. A l'instar des

CNTFET, nous pensons qu'il est d'abord raisonnable de nous consacrer à une telle architecture pour apprendre à maîtriser ces composants avant d'envisager un dispositif neuromimétique. De plus, les réseaux de neurones artificiels type ANN implantés matériellement (HANN pour *Hardware ANN*) reprennent de l'intérêt aujourd'hui. Les processeurs ont rencontré une limitation en fréquence à cause notamment de la difficulté à dissiper la chaleur dégagée. Les processeurs multi-cœurs sont apparus il y a quelques années pour continuer à augmenter la puissance de calcul. Les HANN en tant que coprocesseur ont été explorés il y a maintenant une vingtaine d'années et ce, sans succès apparent [MIS 10]. Cet échec s'explique par le peu de neurones mis en jeu d'un côté et la progression rapide de la fréquence d'horloge des processeurs d'un autre côté. Maintenant que la fréquence stagne et que nouveaux composants apparaissent, il est logique de s'intéresser à des nouvelles architectures à base de HANN et de nanocomposants. D'ailleurs, l'appel à projets P2N de l'ANR va aussi dans ce sens en définissant comme mots clefs pour les projets de la nanoélectronique les architectures alternatives et les architectures bio-inspirées.

Le projet MHANN aura donc pour objectif d'implémenter et d'évaluer une architecture de réseaux de neurones à base de memristors qui utilisent un matériau ferroélectrique à longue durée de vie.

IV - 2 - 3 Les projets bio-inspirés à plus long terme

Nous venons de voir que nous souhaitons concevoir plusieurs types de réseaux de neurones ou du moins utiliser plusieurs types de technologies. A part le projet MHANN, ces réseaux sont tous composés de neurones où la dimension temporelle existe comme dans les réseaux de neurones biologiques. L'interopérabilité de tous ces *Spiking Neural Networks* (SNN) mais aussi ceux des autres équipes de recherche et ceux d'origine biologique devient une question qui mérite toute notre attention.

Le principe utilisé dans notre simulateur matériel actuel est basé sur la transmission successive d'un jeton entre les différentes cartes électroniques qui supportent les circuits intégrés neuromimétiques. Le délai de propagation entre chaque carte limite à l'heure actuelle l'extension du réseau à plus de 500 neurones [BEL 10]. Il existe néanmoins un protocole de communication, appelé

AER (*Address-Event Representation*), qui permet le transfert des potentiels d'action entre puces bio-inspirées. Ce protocole été créé il y a une dizaine d'années [BOA 00]. Il est aujourd'hui utilisé par de très nombreux groupes de recherche [VOG 04] [AZA 05] [SER 06] [CHA 07] [CHI 07] [CON 09]. Cependant il présente le désavantage de ne pas posséder de gestion des communications à l'échelle du système, ce qui correspond à une politique dite de *meilleur effort*. Il n'y a pas de gestion des collisions d'évènements. Cela aboutit éventuellement à quelques pertes d'information.

Le développement d'un protocole universel de communication pour les SNN se fera en collaboration avec le Dr Takashi Khono membre du laboratoire LIMMS, UMI 2820 CNRS/*Institute of Industrial Science, The University of Tokyo*. Le Dr Takashi Kohno est à la fois médecin et docteur en mathématiques appliquées. Il est en charge d'une activité concernant la modélisation des réseaux de neurones et la conception des réseaux de neurones sur silicium. Dans ce projet que nous prévoyons de présenter dans une ANR blanche, le Dr Takashi Khono sera en charge de l'aspect théorique du protocole universel tandis que nous nous occuperons de sa réalisation matérielle et de sa validation.

Un autre projet à plus long terme concerne l'utilisation des memristors. En effet, leur programmation, autrement dit la modification de leur résistance, se fait lorsque la tension appliquée est typiquement de 5 V alors que la lecture se fait pour des tensions typiquement de 0,5 V. En se remémorant les explications du fonctionnement de la STDP au paragraphe III-3-2, nous faisons alors tout naturellement l'analogie de fonctionnement entre le memristors dans un réseau SNN et les synapses dans les réseaux biologiques. Cette analogie a été faite par le Dr Léon Chua en 1976 [CHU 76] mais aussi plus récemment par le Dr Bernabé Linares-Barranco [LIN 09]. Lorsque les potentiels d'action des neurones pré et post-synaptiques sont décalés dans le temps, la différence de tension appliquée au memristor est suffisamment importante pour modifier la valeur de ce dernier. En revanche, si les potentiels d'action apparaissent dans un temps très rapproché, la valeur du memristor n'est pas modifiée, à l'instar des synapses biologiques. Si ce projet est séduisant au premier abord et se rapproche du domaine neuromimétique, il nécessitera d'être plus mûrement réfléchi car la modification des synapses dans les réseaux biologiques n'existe que lorsque les évènements sont séparés au maximum de quelques dizaines de millisecondes.

Dans le cas de l'utilisation des memristors dans les SNN, cette considération n'a pas été encore prise en compte.

IV - 3 Collaboration avec les USA

J'ai obtenu en 2010 une bourse de la Commission franco-américaine Fulbright. Cette bourse est attribuée aux candidats pour les soutenir dans un projet de recherche avec un accueil dans une université américaine. Je passerai donc 6 mois, à compter du 1^{er} février 2011, en tant que *Visiting Associate-Professor* à la *Johns Hopkins University* (JHU) de Baltimore. Mon projet de recherche s'appuie sur la présence à la JHU de deux professeurs connus dans le domaine de la conception neuromorphique, à savoir les professeurs Andréas Andréou et Ralf Etienne-Cummings. De plus, l'objectif de la commission franco-américaine Fulbright est d'initier à travers des échanges éducatifs des liens d'amitiés et de coopération entre la France et les États-Unis. Au-delà des projets de recherche évoqués ici, le but de ce séjour est de pouvoir être en capacité de répondre aux appels à projets que la *National Science Foundation* (NSF) et l'ANR souhaitent lancer dans le domaine des neurosciences computationnelles.

Parmi tous les projets en cours du Pr Andréou, j'ai retenu celui qui pourrait nous apporter une nouvelle compétence scientifique mais toujours en continuité de ceux exposés précédemment dans ce quatrième chapitre. Ce projet concerne l'électronique organique qui est une branche de l'électronique utilisant des polymères conducteurs. Ces derniers sont composés de molécules à base de carbone. Ces polymères peuvent émettre de la lumière et sont flexibles. De plus les processus de fabrication se réalisent grâce à la technologie d'impression par jet d'encre, ce qui rend l'électronique organique bien moins coûteuse que l'électronique à base de silicium. Même si sa durée de vie est plus faible que les LCD traditionnels, elle permet déjà de produire du papier électronique. Le fait que les composants soient à base de carbone laisse supposer que nous pourrions avoir une compatibilité avec le vivant. Le projet du Pr Andréou est de modéliser les caractéristiques électriques des composants organiques pour les inclure dans les outils de conception de circuits intégrés. Je participerai à ce projet pour la phase de conception de circuits neuromorphiques. L'acquisition de cette compétence pourra s'appuyer à mon retour à l'IMS sur la plate-forme

technologique ELORGA. Cette plate-forme, soutenue par la région Aquitaine, a été créée en 2005 au sein du laboratoire et est dédiée à l'électronique organique. Plusieurs projets du Pr Etienne-Cummings sont dans le champ du neuromimétique. Celui qui a retenu mon attention concerne le *Control Pattern Generator* (CPG) qui est mis en jeu dans la locomotion. Le CPG est un ensemble de circuits neuronaux de la moelle épinière agencés pour produire des formes d'onde oscillatoire et périodique qui activent les muscles de manière coordonnée. Le groupe de recherche du Pr Etienne-Cummings a déjà conçu une puce qui émule un CPG à l'aide de modèle de neurones *Integrate & Fire*. Le réglage du réseau a été effectué grâce à des algorithmes génétiques. Ces similitudes de recherche avec les activités d'AS2N devraient permettre de mener une collaboration fructueuse même s'il reste encore à définir plus précisément mon champ d'intervention.

IV - 4 Conclusion sur les perspectives de recherche

Pour exposer les perspectives de recherche, il nous est paru nécessaire de clarifier les notions de neuromimétique et bio-inspiré. Cela a été motivé par le fait que les compétences mises en jeu ne sont pas identiques, à commencer par la plus importante, celle d'évoluer ou non dans un environnement pluridisciplinaire. Cependant, si ces deux domaines de recherche sont distincts, ils ne sont pas moins adjacents. Nous avons pu constater à travers ce chapitre que certains de nos projets sont parfois à cheval sur les deux. Tandis que d'autres appartiennent à l'un mais que leurs perspectives à long terme appartiennent à l'autre. Nous avons résumé à la figure 46 l'ensemble de ces perspectives en fonction du temps et du champ auquel elles appartiennent. Plusieurs commentaires s'imposent :

- Les projets en cours ne sont pas mentionnés car nous exposons ici les perspectives ;
- Les projets à plus court terme (Electronique organique, Nanoneurone CNTFET et *Control Pattern Generator*) mentionnent les collaborations à venir mais pas les financements car ces derniers sont déjà assurés ;

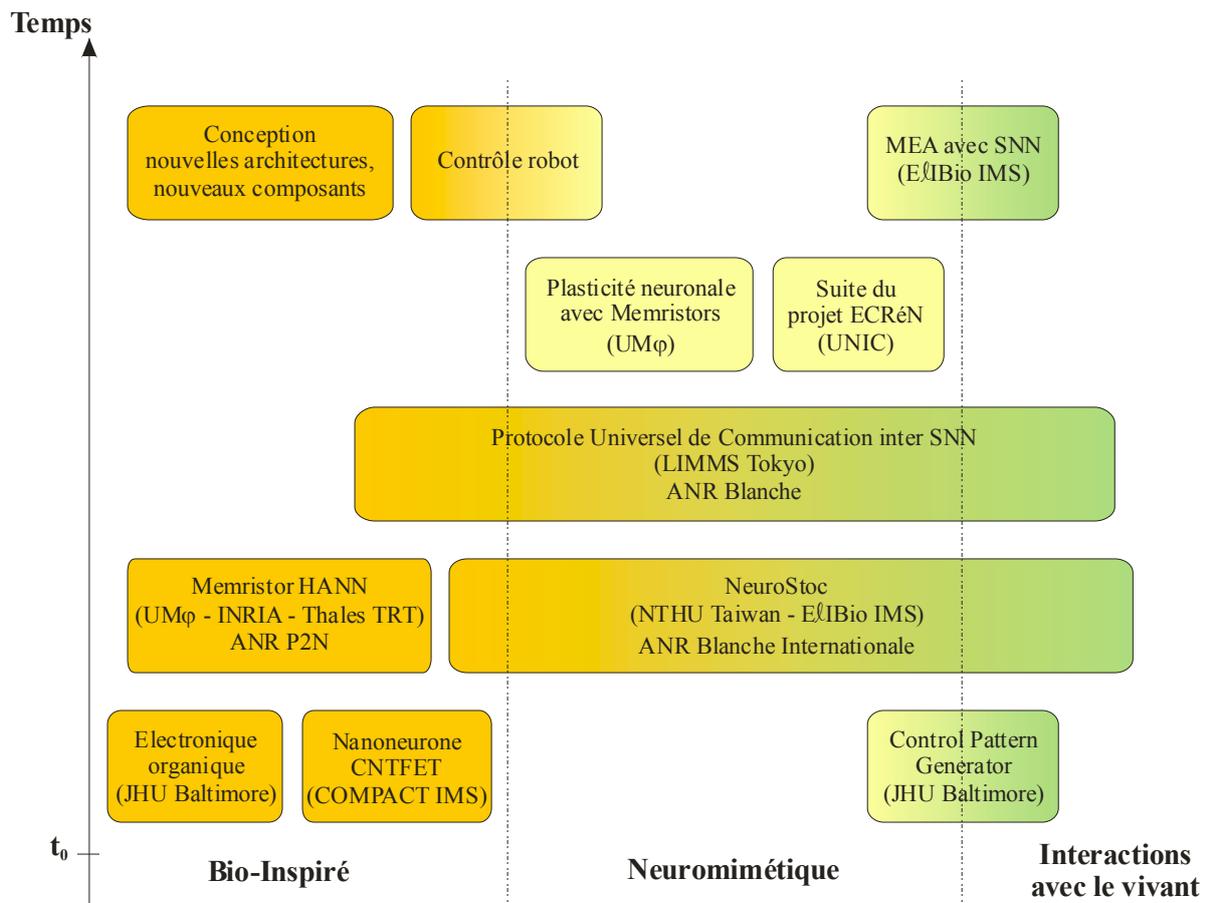


Figure 46 : Synthèse des perspectives de recherche en fonction du temps et du domaine scientifique.

- Les projets à moyen terme (Memristor HANN, NeuroStoc et Protocole Universel Inter SNN) indiquent les collaborations à venir. Les financements envisagés y sont mentionnés ;
- Les projets à plus long terme (Plasticité neuronale avec memristors et Suite du projet ECRÉN) mentionnent aussi les collaborations envisagées. En revanche les financements n’y apparaissent plus car nous ne pouvons pas d’ores et déjà anticiper les appels à projet à venir ;
- Enfin les projets à très long terme ne mentionnent ni financement ni collaboration. Une exception toutefois en ce qui concerne l’extension de la technique hybride en connectant la plate-forme de simulation avec un

MEA. La collaboration sera de fait avec l'équipe EIBio car nous retrouvons ici une partie du projet scientifique du groupe Bio-Électronique (IMS) auquel les équipes AS2N et EIBio appartiennent.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce mémoire d'Habilitation de Recherche retrace mon activité de recherche depuis la soutenance de mon doctorat en novembre 2004.

Le chapitre 1 est consacré aux résultats de mon doctorat dont le sujet était la conception d'une bibliothèque de fonctions électroniques analogiques intégrées réalisant les opérations mathématiques présentes dans le formalisme d'Hodgkin et Huxley. Après avoir abordé dans ce chapitre les notions élémentaires sur l'anatomie et la physiologie des neurones biologiques, nous avons exposé la modélisation de leurs activités électriques. Nous avons présenté ensuite quelques circuits qui ont permis de réaliser les opérations mathématiques de la bibliothèque de fonction. Les résultats obtenus ont permis de montrer l'intérêt de la conception neuromimétique analogique tout en soulignant ses faiblesses, à commencer par le problème du réglage des paramètres du circuit.

Le chapitre 2 détaille la méthodologie que nous avons employée pour régler nos circuits neuromimétiques. Dans un premier temps, nous avons utilisé la méthode disjointe qui est utilisée par les neurophysiologistes. Elle se base sur une identification canal ionique par canal ionique. Cette méthode était longue et fastidieuse et elle ne nous permettait pas d'éviter l'interdépendance des paramètres dans nos circuits neuromimétiques. Nous avons alors développé notre propre méthode grâce à une collaboration efficace avec les Drs Audrey Giremus et Eric Grivel du groupe Signal, laboratoire IMS. Après avoir comparé différentes métaheuristiques, nous avons retenu l'algorithme à évolution différentielle qui n'avait jamais été encore employée pour l'optimisation dans le cadre des neurosciences computationnelles. Nous avons aussi proposé une variante adaptée à notre problème pour améliorer sa rapidité de convergence. Enfin, nous avons étendu cet algorithme à une estimation simultanée de tous les paramètres en choisissant non plus les courants ioniques comme cible, mais la tension de membrane.

Le chapitre 3 traite de l'utilisation de nos circuits neuromimétiques analogiques. Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à l'utilisation de nos

circuits neuromimétiques pour la simulation de neurones stochastiques. Ce travail a été mené en collaboration avec le Dr Hsin Chen de la *National Tsing Hua University* à Taiwan. Ensuite, nous avons montré l'implémentation dans notre circuit des quatre types de neurones du cortex les plus souvent rencontrés qui sont les neurones *Fast Spiking*, *Regular Spiking*, *Intrinsically Bursting* et *Low Threshold Spiking*. L'implémentation de ces modèles a pu être réalisée grâce à la méthode présentée au chapitre 2. La validation de ce travail, mené en collaboration avec le Dr Alain Destexhe de l'Unité de Neurosciences Computationnelles et Intégratives, a été faite grâce à la comparaison des comportements dynamiques du circuit neuromimétique et des cellules biologiques. Enfin, dans le cadre du projet européen FACETS, nous avons mené quelques études sur l'effet de la corrélation du bruit synaptique dans un très petit réseau plastique de neurones excitateurs interconnectés. Cela nous a permis de développer nos outils pour anticiper les études sur des réseaux de plus grandes tailles.

Le chapitre 4 présente les perspectives de recherche au sein de l'équipe *Architecture of Silicon Neural Networks*, équipe que je dirige depuis le 1^{er} janvier 2010. Après avoir expliqué que le domaine du *Neuromorphic Engineering* regroupait deux activités distinctes qui sont la conception bio-inspirée et la conception neuromimétique, nous avons présenté les projets à court, à moyen et à long termes, respectivement dans chacun de ces domaines. Les projets dans le domaine du bio-inspiré s'appuient sur les nanocomposants émergents (CNTFET et memristors). Ils sont nouveaux au sein de l'équipe AS2N au regard de l'historique des travaux de l'ancienne équipe Ingénierie des Systèmes Neuromorphiques dirigée par le Pr Sylvie Renaud. Nous avons poursuivi par le projet de recherche que je mènerai au printemps 2011 à la *Johns Hopkins University* à Baltimore. Enfin, avec la conclusion, nous avons constaté à travers toutes les perspectives de l'équipe AS2N, que les approches bio-inspirée et neuromimétique sont fortement liées entre elles.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [ABB 00] L. F. Abbott, Sacha B. Nelson, *Synaptic plasticity: taming the beast*, *Natural Neuroscience*, 3, pp. 1178-1183, 2000.
- [ALV 03] L. Alvado, *Neurones artificiels sur Silicium : une évolution vers les réseaux*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 2674, 2003.
- [ART 06] J. V. Arthur, K. A. Boahen, *Learning in Silicon: Timing is Everything*, *Proc. of NIPS*, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 75-82, 2006.
- [AZA 05] M. Azadmehr, J. P. Abrahamsen, P. Hafliger, *A foveated AER imager chip*, *Proc. of the IEEE Int. Symp. on Circuits and Systems*, 3, pp. 2751-2754, 2005.
- [BAD 06] M. Badoual, Q. Zou, A. P. Davison, M. Rudolph, T. Bal, Y. Frégnac, A. Destexhe, *Biophysical and phenomenological models of multiple spike interactions in spike-timing dependent plasticity*, *Int. J. Neural Syst.*, 16:2, pp. 79-98, 2006.
- [BEA 97] M. F. Bear, B. W. Connors, M. A. Paradiso, *Neurosciences - A la découverte du cerveau*, Pradel, Paris, 654 p., 1997.
- [BEL 10] B. Belhadj-Mohamed, *Systèmes neuromorphiques temps réel : contribution à l'intégration de réseaux de neurones biologiquement réalistes avec fonctions de plasticité*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 4051, 2010.
- [BIB 09] M. Bibes, J. Grollier, A. Barthélémy, J.-C. Mage, *Brevet français n° 09 02845*, 2009.
- [BIP 98] G. Bi and M. Poo, *Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type*, *J. of Neuroscience*, 18:24, pp. 10464-10472, 1998.
- [BOA 00] K. A. Boahen, *Point-to-point connectivity between neuromorphic chips using address events*, *IEEE Trans. on Circuits and Systems II*, 47:5, pp. 416-434, 2000.
- [BOA 96] K. A. Boahen, *A Retinomorph Vision System*, *IEEE Micro*, Vol. 16, N° 5, pp. 30-39, 1996.
- [BOR 06] Y. Bornat, *Réseaux de neurones sur silicium : une approche mixte, analogique/numérique, pour l'étude des phénomènes d'adaptation*,
-

-
- d'apprentissage et de plasticité*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 3261, 2006.
- [BUH 09] L. Buhry, S. Saïghi, A. Giremus, E. Grivel, S. Renaud, *Automated Tuning of Analog Neuromimetic Integrated Circuits*, Proc. of IEEE Conf. on Biomedical Circuits and Systems, pp. 13-16, Beijing, China, 2009.
- [CAL 95] R. L. Calabrese, *Half-Center Oscillators Underlying Rhythmic Movements*, pp. 444-447 dans *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks* de M. A. Arbib, MIT Press, Cambridge, MA, 1118 p., 1995.
- [CAS 03] J. M. Casado, *Synchronization of two Hodgkin-Huxley neurons due to internal noise*, Phys. Lett. A, 310:5-6, pp. 400-406, 2003.
- [CEL 02] Z. Celik-Butler, *Low-frequency noise in deep-submicron metal-oxide-semiconductor field-effect transistors*, IEE Proc. circuits, devices and systems, 149:1, pp. 23-31, 2002.
- [CHA 04] P. Chadderton, T. W. Margrie, M. Hausser, *Integration of quanta in cerebellar granule cell during sensory processing*, Nature, 428:6985, pp. 856-860, 2004.
- [CHA 07] V. Chan, S-C. Liu, A. van Schaik, *AER EAR: A Matched Silicon Cochlea Pair With Address Event Representation Interface*, IEEE Trans. on Circuits and Systems I: Regular Papers, 54:1, pp.48-59, 2007.
- [CHE 00] G. Chechik, N. Tishby, *Temporally dependent plasticity: An information theoretic account*, Proc. of NIPS, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 110-116, 2000.
- [CHI 07] E. Chicca, A. M. Whatley, V. Dante, P. Lichtsteiner, T. Delbrück, P. Del Giudice, R. J. Douglas, G. Indiveri, *A multi-chip pulse-based neuromorphic infrastructure and its application to a model of orientation selectivity*, IEEE Trans. on Circuits and Systems I, 5:54, pp. 981-993, 2007.
- [CHU 71] L. O. Chua, *Memristor-The missing circuit element*, IEEE Trans. on Circuit Theory, 18:5, pp. 507-519, 1971.
- [CHU 76] L. O. Chua, Sung Mo Kang, *Memristive devices and systems*, Proc. of the IEEE, 64:2, pp. 209-223, 1976.
- [COL 95] J. J. Collins, C. C. Chow, T. T. Imhoff, *Stochastic resonance without tuning*, Nature, 376 :6537, pp. 236-238, 1995.
- [CON 09] J. Conradt, M. Cook, R. Berner, P. Lichtsteiner, R. J. Douglas, T. Delbruck, *A Pencil Balancing Robot using a Pair of AER Dynamic Vision Sensors*, IEEE Int. Symp. on Circuits and Systems, Taipei, Taiwan, 781-785, 2009.
-

-
- [CON 80] F. Contit, B. Neumcke, W. Nonnert, R. Stampfli, *Conductance Fluctuations from the Inactivation Process of Sodium Channels in Myelinated Nerve Fibers*, J. of Physiology, 308, pp. 217-239, 1980.
- [CSE 08] D. Csercsik, G. Szederkényi, K. M. Hangos, I. Farkas, *Parameter estimation of Hodgkin-Huxley model of GnRH neurons*, Proc. of the 9th Int. Phd. workshop: Young Generation Viewpoint, 2008.
- [CUL 01] E. Culurciello, R. Etienne-Cummings, K. A. Boahen, *A Biomorphic Digital Image Sensor*, IEEE J. of Solid-State Circuits, 38:2, pp. 281-294, 2001.
- [DAN 98] E. D'Angelo, G. De Filippi, P. Rossi, V. Taglietti, *Ionic mechanism of electroresponsiveness in cerebellar granule cells implicates the action of a persistent sodium current*, J. Neurophysiol., 80 :2, pp. 493-503, 1998.
- [DEP 96] E. De la Peña, E. Geijo-Barrientos, *Laminar organization, morphology and physiological properties of pyramidal neurons that have the low-threshold calcium current in the guinea-pig frontal cortex*, Journal of Neuroscience, 16, pp. 5301-5311, 1996.
- [DES 94] A. Destexhe, Z.F. Mainen, T.J. Sejnowski, *An Efficient Method for Computing Synaptic Conductances Based on a Kinetic Model of Receptor Binding*, Neural Computation, 6, pp. 14-18, 1994.
- [DES 96] A. Destexhe, T. Bal, D. A. Mc Cormick, T. J. Sejnowski, *Ionic mechanisms underlying synchronized oscillations and propagating waves in a model of ferret thalamic slices*, J. Neurophysiol, 76, pp. 2049-2070, 1996.
- [DES 98] A. Destexhe, Z.F. Mainen, T.J. Sejnowski, *Kinetic Models of Synaptic Transmission*, Chap. 1 dans *Methods in Neuronal modeling* de C. Koch et I. Segev, 2^{ème} édition, MIT Press, Cambridge, 687 p., 1998.
- [DIO 02] C. Dioro, D. Hsu, M. Figueroa, *Adaptive CMOS: From Biological Inspiration to System-on-a-Chip*, Proc. of the IEEE, 90:3, pp. 345-357, 2002.
- [DJO 75] K. De Jong, *An analysis of the behaviour of a class of genetic adaptive systems*, Thèse de l'University of Michigan, USA, 1975.
- [DOI 02] S. Doi, Y. Onoda, S. Kumagai, *Parameter estimation of various Hodgkin-Huxley type neuronal models using a gradient-descent learning method*, Proc. of the 41st IEEE SICE Annual Conf., pp. 1685-1688, Washington DC, USA, 2002.
- [DOU 00] V. Douence, *Circuits et systèmes de modélisation analogique de neurones biologiques*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 2324, 2000.
-

-
- [DUP 98] D. Dupeyron, *Contribution à l'intégration sur silicium de modèles analogiques de neurones biologiques*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 1967, 1998.
- [ERM 08] G. B. Ermentrout, R. F. Galan, N. N. Urban, *Reliability, synchrony and noise*, Trends Neurosciences, 31:8, pp. 428–434, 2008.
- [FEL 00] D. E. Feldman, *Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex*, Neuron, 27, 45-56, 2000.
- [FEO 04] V. Feoktistov, S. Janaqi, *Generalization of the strategies in differential evolution*, 18th IEEE Int. Symp. on Parallel and Distributed Processing, pp. 165–170, Washington DC, USA, 2004.
- [FOX 97] R. F. Fox, *Stochastic versions of the Hodgkin–Huxley equations*, Biophys. J., 72 :5, pp. 2068-2074, 1997.
- [FRE 08] S. Fregonese, H. Cazin D'Honincthun, J. Goguet, C. Maneux, T. Zimmer, J-P. Bourgoïn, P. Dollfus, S. Galdin-Retailleau, *Computationally Efficient Physics-Based Compact CNTFET Model for Circuit Design*, IEEE Trans. on Electron Devices, 55:6, pp. 1317-1326, 2008.
- [FRO 02] R. C. Froemke, Y. Dan, *Spike-timing-dependent plasticity modification induced by natural spike trains*, Nature, 416, 433-438, 2002.
- [GER 02] W. Gerstner, W. M. Kistler, *Spiking Neuron Models*, Cambridge University Press, Cambridge, 400 p., 2002.
- [GHI 02] G. Ghibaudo, T. Boutchacha, *Electrical noise and RTS fluctuations in advanced CMOS devices*, Microelectronics Reliability, 42:4-5, pp. 573-582, 2002.
- [GIL 90] B. Gilbert, *Current-mode circuits from translinear viewpoint: a tutorial*, Chap. 2 dans *Analogue IC design : the current-mode approach* de C. Toumazou, F. J. Lidgey, D. G. Haigh, Peter Peregrinus, Londres, 646 p., 1990.
- [GUR 07] M. Gurkiewicz, A. Korngreen, *A numerical approach to ion channel modelling using whole-cell voltage-clamp recordings and genetic algorithm*, PLoS Comput. Biol, 3:e169, 2007.
- [GUT 03] R. Gutig, R. Aharonov, S. Rotter, H. Sompolinsky, *Learning input correlations through nonlinear temporally asymmetric hebbian plasticity*, J. of Neuroscience, 23, pp. 3697-3714, 2003.
- [HAM 07] C. Hammond, H. Bergman, P. Brown, *Pathological synchronization in Parkinson's Disease: Networks, models, and treatments*, Trends Neurosci., 30:7, pp. 357-364, 2007.
- [HOC 06] L. R. Hochberg, M. D. Serruya, G. M. Friehs, J. A. Mukand, M. Saleh, A. H. Caplan, A. Branner, D. Chen, R. D. Penn, J. P.
-

-
- Donoghue, *Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia*, Nature, 442:7099, pp. 164-171, 2006.
- [HOD 52] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, J. of Physiology, 117, pp. 500-544, 1952.
- [HUG 08] S. W. Hughes, M. Lorincz, D. W. Cope, V. Crunelli, *NeuReal: An interactive simulation system for implementing artificial dendrites and large hybrid networks*, J. of Neuroscience Methods, 169, pp. 290-301, 2008.
- [IND 06] G. Indiveri, E. Chicca, R. Douglas, *A VLSI array to low-power spiking neurons and bistable synapses with spike-timing dependent plasticity*, IEEE Trans. on Neural Networks, 17 :1, pp. 211-221, 2006.
- [IZH 04] E. Izhikevich, *Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons?*, IEEE Trans. on Neural Networks, 15:5, pp. 1063-1070, 2004.
- [KAN 91] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, *Principles of neural science*, Troisième édition, Prentice Hall International, Londres, 1135 p., 1991.
- [KEP 02] A. Kepecs, M. C. W. van Rossum, S. Song, J. Tegner, *Spike timing dependent plasticity: common themes and divergent vistas*, Biological Cybernetics, 87, 446-458, 2002.
- [LAF 98] A. Laflaquière, *Neurones artificiels sur Silicium : conception analogique et construction de réseaux hybrides*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 1965, 1998.
- [LAM 99] J. Lampinen, I. Zelinka, *Mixed variable non-linear optimization by Differential Evolution*, Proc. of the 2nd Int. Prediction Conf., pp. 45-55, 1999.
- [LAN 97] T. S. Lande, *Editorial, Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, 13 :1-2, pp. 5-7, 1997.
- [LAZ 95] J. Lazzaro, J. Wawrzynek, *Silicon Models for Auditory Scene Analysis*, Proc. of NIPS, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 699-705, 1995.
- [LEM 01] G. Le Masson, R. Maex, *Introduction to equation solving and parameter fitting*, Chap. 1 dans *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*, CRC Press, Boca Raton, 348 p., 2001.
- [LEM 02] G. Le Masson, S. Renaud-Le Masson, D. Debay, T. Bal, *Feedback inhibition controls spike transfer in hybrid thalamic circuits*, Nature, 417, pp. 854-858, 2002.
-

-
- [LEM 98] G. Le Masson, *Stabilité fonctionnelle des réseaux de neurones : Étude expérimentale et théorique dans le cas d'un réseau simple*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 1801, 1998.
- [LEV 83] W. B. Levy, O. Steward, *Temporal contiguity requirements for longterm associative potentiation/depression in the hippocampus*, *Neuroscience*, 8, 791-797, 1983.
- [LIC 08] P. Lichtsteiner, C. Posch, T. Delbrück, *A 128x128 dB 15 μ s Latency Asynchronous Temporal Contrast Vision Sensor*, *IEEE J. of Solid-State Circuits*, 42:2, pp. 566-576, 2008.
- [LIN 09] B. Linares-Barranco, T. Serrano-Gottarredona, *Memristance can explain Spike-Time-Dependent-Plasticity in Neural Synapses*, *Nature Precedings*, 2009.3010-1, 2009.
- [LIV 09] P. Livi, G. Indiveri, *A current-mode conductance-based silicon neuron for address-event neuromorphic systems*, *IEEE Int. Symp. on Circuits and Systems, ISCAS 2009*, pp. 2898-2901, Taipei, Taiwan, 24-27 May 2009.
- [LOE 90] G. E. Loeb, *Cochlear prosthetics*, *Annual Review Neuroscience*, 13, pp. 357-71, 1990.
- [MAB 06] W. J. Ma, J. M. Beck, P. E. Latham, A. Pouget, *Bayesian inference with probabilistic population codes*, *Nature Neuroscience*, 9:11, pp. 1432-1438, 2006.
- [MAD 00] J. L. Madden, Z. B. Miled, R. C. Y. Chin, J. Schild, *On parameter estimation for neuron models*, *Proc. of the 1st IEEE Int. Symp. on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, p. 253, Washington DC, USA, 2000.
- [MAG 97] J. C. Magee, D. Johnston, *A synaptically controlled, associative signal for hebbian plasticity in hippocampal neurons*, *Science*, 275, pp. 209-213, 1997.
- [MAR 02] E. Margalit, M. Maia, J. D. Weiland, R. J. Greenberg, G. Y. Fujii, G. Torres, D. V. Piyathaisere, T. M. O'Hearn, W. Liu, G. Lazzi, *Retinal Prosthesis for the Blind*, *Survey of Ophthalmology*, 47:4, pp. 335-356, 2002.
- [MAR 97] H. Markram, J. Lubke, M. Frotscher, B. Sackmann, *Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs*, *Science*, 275, 213-215, 1997.
- [MCO 85] D. A. Mc Cormick, B. W. Connors, J. W. Lighthall, D. A. Prince, *Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex*, *J. of Neurophysiol*, 54, pp. 782-806, 1985.

-
- [MIS 10] J. Misra, I. Saha, *Artificial neural networks in hardware: A survey of two decades of progress*, *Neurocomputing*, 74, pp. 239-255, 2010.
- [MON 11] M. Najari, S. Frégonèse, C. Maneux, H. Mnif, T. Zimmer, N. Masmoudi, *Schottky barrier carbon nanotube transistor: Compact modelling, scaling study and circuit design applications*, *IEEE Trans. on Electron Devices*, 58:1, pp. 195-205, 2011.
- [NIC 03] M. A. L. Nicolelis, *Brain-machine Interfaces to Restore Motor Function and Probe Neural Circuits*, *Nature Reviews Neuroscience*, 4, pp. 417-422, 2003.
- [PEC 39] C. Pecher, *La fluctuation d'excitabilité de la fibre nerveuse*, *Arch. Int. Physiol. Biochem.*, 49, pp. 129-152, 1939.
- [POS 08] M. Pospischil, M. Toledo-Rodriguez, C. Monier, Z. Piwkowska, T. Bal, Y. Frégnac, H. Markram, A. Destexhe, *Minimal Hodgkin-Huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons*, *Biological Cybernetics*, 99, pp. 427-441, 2008.
- [REU 93] I. Reuveni, A. Friedman, Y. Amitai, M. J. Gutnick, *Stepwise repolarization from Ca²⁺ plateaux in neocortical pyramidal cells: evidence for nonhomogeneous distribution of HVA Ca²⁺ channels in dendrites*, *J. of Neurosci.*, 13, pp. 4609-4621, 1993.
- [ROB 02] P. D. Roberts, C. C. Bell, *Spike timing dependent synaptic plasticity in biological systems*, *Biological Cybernetics*, 87, 392-403, 2002.
- [RUD 05] M. Rudolph, A. Destexhe, *An extended analytic expression for the membrane potential distribution of conductance-based synaptic noise*, *Neural Comput.*, 17 :11, pp. 2301-2315, 2005.
- [SAA 06] A. Saarinen, M.-L. Linne, O. Yli-Harja, *Modeling single neuron behavior using stochastic differential equations*, *Neurocomputing*, 69:10-12, pp. 1091-1096, 2006.
- [SAI 04] S. Saïghi, *Circuits et systèmes de modélisation analogique de neurones biologiques*, Thèse de l'Université de Bordeaux 1, N° d'ordre 2891, 2004.
- [SAL 06] E. Salinas, *Noisy neurons can certainly compute*, *Nature Neuroscience*, 9:11, pp. 1349-1350, 2006.
- [SCO 06] S. H. Scott, *Neuroscience: Converting thoughts into action*, *Nature*, 442:7099, pp. 141-142, 2006.
- [SEE 88] E. Seevicnk, *Analysis and Synthesis of Translinear Integrated Circuits*, Elsevier, Amsterdam, 238 p., 1988.
- [SER 06] T. Serrano-Gotarredona, R. Serrano-Gotarredona, A. Acosta-Jimenez, B. Linares-Barranco, *A neuromorphic cortical-layer microchip for spike-based event processing vision systems*, *IEEE Trans. on Circuits and Systems I*, 53:12, pp. 2548-2566, 2006.
-

-
- [SIM 04] M. F. Simoni, G. S. Cymbalyuk, M. E. Sorensen, R. L. Calabrese, S. P. DeWerth, *A Multiconductance Silicon Neuron With Biologically Matched Dynamics*, IEEE Trans. on Biomedical Engineering, 51:2, pp. 342-354, 2004.
- [SIM 06] M. F. Simoni, S. P. DeWerth, *Two-Dimensional Variation of Bursting Properties in a Silicon-Neuron Half-Center Oscillator*, IEEE Trans. on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 14:3, pp. 281-289, 2006.
- [SIN 95] W. Singer, C. M. Gray, *Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis*, Annual Review of Neuroscience, 18, pp. 555-586, 1995.
- [SON 00] S. Song, K. Miller, L. Abbott, *Competitive hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity*, Nature Neuroscience, 3, pp. 919-926, 2000.
- [SON 01] S. Song, L. Abbott, *Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity*, Neuron, 32, pp. 339-350, 2001.
- [STE 05] R. B. Stein, E. R. Gossen, K. E. Jones, *Neuronal Variability: Noise or Part of the Signal?*, Nature Reviews Neuroscience, 6, pp. 389-397, 2005.
- [STE 72] C. F. Stevens, *Inferences about Membrane Properties from Electrical Noise Measurements*, Biophysical Journal, 12, pp. 1208-1247, 1972.
- [STO 97] R. Storn et K. Price, *Differential evolution - a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces*, Jour. of Global Optimization, 11, pp. 341-359, 1997.
- [TEN 04] F. Tenore, R. Etienne-Cummings, M. A. Lewis, *Entrainment of silicon central pattern generators for legged locomotory control*, Proc. of NIPS, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 1043-1050, 2004.
- [TSA 94] M. H. Tsai, T. P. Ma, *The Impact of device scaling on the current fluctuations in MOSFETs*, IEEE Trans. on Electron Devices, 41:11, pp. 2061-2068, 1994.
- [UHL 06] P. J. Uhlhaas, W. Singer, *Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology*, Neuron, 52, pp. 155-168, 2006.
- [VEL 00] J. L. P. Velazquez, P. L. Carlen, *Gap junctions, synchrony, and seizures*, Trends in Neuroscience, 23:2, pp. 68-74, 2000.
- [VGE 08] W. Van Geit, E. De Schutter, P. Achard, *Automated neuron model optimization techniques: a review*, Biological Cybernetics, 99, pp. 241-251, 2008.
- [VOG 04] J. Volgestein, U. Mallik, G. Cauwenberghs, *Silicon spike-based synaptic array and address-event transceiver*, Proc. of IEEE Int.
-

-
- Symp. on Circuits and Systems, Vancouver, Canada, pp. 385-388, 2004.
- [VRO 00] M. C. W. van Rossum, G-Q. Bi, G. G. Turrigiano, *Stable hebbian learning from spike timing-dependent plasticity*, J. of Neuroscience, 20, pp. 8812-8821, 2000.
- [VRO 01] M. C. W. van Rossum, G. G. Turrigiano, *Correlation based learning from spike timing dependent plasticity*, Neurocomputing, 38-40, pp. 409-415, 2001.
- [VSC 04] A. Van Schaik, S. Shamma, *A Neuromorphic Sound Localizer for a Smart MEMS System*, Analog Integrated Circuit and Signal Processing, 39:3, pp. 267-273, 2004.
- [WAL 07] J-B. Waldner, *Nanocomputers & Swarm Intelligence*, ISTE, London, 304 p., 2007.
- [WHI 00] J. A. White, J. T. Rubinstein, A. R. Kay, *Channel noise in neurons*, Trends Neurosciences, 23 :3, pp. 131-137, 2000.
- [WIE 95] K. Wiesenfeld, F. Moss, *Stochastic resonance and the benefits of noise: From ice ages to crayfish and squids*, Nature, 373, pp. 33-36, 1995.
- [WIL 99] A. R. Willms, D. J. Baro, R. M. Harris-Warrick et J. Guckenheimer, *An improved parameter estimation method for Hodgkin-Huxley models*, Journal of Comput. Neuroscience, 6, pp. 145-168, 1999.
- [WOL 97] D. H. Wolpert, W. G. Macready, *No free lunch theorems for optimization*, IEEE Trans. on Evolutionary computation, 1:1, pp. 67-82, 1997.
- [WON 83] S. Wong, C. A. T. Salama, *Impact of scaling on MOS analog performance*, IEEE J. of Solid-State Circuits, 18:1, pp. 106-114, 1983.
- [YAM 89] W. M. Yamada, C. Koch, P. R. Adams, *Multiple Channels and Calcium Dynamics*, Chap. 4 in *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks* de C. Koch, I. Segev, The MIT Press, 2nd edition, Cambridge MA, 844 p., 1989.
- [ZOU 06] Q. Zou, Y. Bornat, J. Tomas, S. Renaud, A. Destexhe, *Real-time simulations of networks of Hodgkin-Huxley neurons using analog circuits*, Neurocomputing, 69, pp. 1137-1140, 2006.