



**HAL**  
open science

# Analyse computationnelle d'un réseau de neurones biomimétiques multivariés

Roman Vuillaume

► **To cite this version:**

Roman Vuillaume. Analyse computationnelle d'un réseau de neurones biomimétiques multivariés. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Bourgogne Franche-Comté, 2021. Français. NNT : 2021UBFCK058 . tel-04085188

**HAL Id: tel-04085188**

**<https://theses.hal.science/tel-04085188>**

Submitted on 28 Apr 2023

**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.



**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE**

**PREPAREE A L'UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE**

Ecole doctorale n° 37

L'Ecole Doctorale de Sciences Physiques pour l'Ingénieur et Microtechniques

Doctorat de Instrumentation et informatique de l'image

Par

Mr. Vuillaume Roman

Analyse computationnelle d'un réseau de neurones biomimétiques multivariés

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 15 Décembre 2021

Composition du Jury :

Mr. Jean-Marie BILBAULT	Professeur des Universités, Université de Bourgogne Franche-Comté	Président
Mr. Jean-Marc EDELINE	Directeur de Recherche CNRS Université Paris-Saclay	Rapporteur
Mr. Hugues BERRY	Directeur de Recherche INRIA Lyon	Rapporteur
Mr. Binbin XU	Maître de Conférence des Universités, Ecole des Mines d'Alès	Examineur
Mr. Sabir JACQUIR	Professeur des Universités, Université Paris-Saclay	Directeur de thèse
Mr. Stéphane BINCZAK	Professeur des Universités, Université de Bourgogne Franche-Comté	Codirecteur de thèse



# Remerciements

Je remercie le Professeur Sabir Jacquir et le Professeur Stéphane Binczak de m'avoir accepté au sein de leur équipe et d'avoir dirigé ce travail de thèse. Nos échanges et le partage de vos connaissances ont été très enrichissants.

Je remercie également Monsieur Jean-Marc Edeline et Monsieur Hugues Berry pour m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de cette thèse. Vos remarques et conseils m'ont grandement aidé dans la préparation de la soutenance.

J'exprime ma gratitude au Professeur Jean-Marie Bilbault et à Monsieur Binbin Xu, qui ont bien voulu être examinateurs.

Ces travaux auraient été bien plus difficiles sans le Centre de Calcul de l'Université de Bourgogne, dont les équipes ont témoigné d'une profonde bienveillance et dont les infrastructures ont été plus que tolérantes au jeune développeur que je suis. C'est pourquoi je leur fais part de ma profonde reconnaissance.

Merci également aux doctorants et membres du Laboratoire LE2I puis ImViA pour les échanges que nous avons eu.

Enfin, merci à David et Frédérique pour leur soutien et nombreuses relectures. Ce n'aurait pas été possible sans vous.

De même, merci à Célia pour ses relectures et sa patience.



# Abstract

## Français

Ces dernières années, les astrocytes apparaissent comme des éléments si impliqués dans la communication inter-neuronale, qu'ils sont de plus en plus considérés dans le couplage synaptique reliant les neurones et les synapses, constituant ainsi des synapses tripartites. De nombreuses études se sont intéressées à cette influence astrocytaire. En faisant la description des mécanismes de base des synapses et les étapes auxquelles on identifie une influence de la gliotransmission astrocytaire, nous soulignons que la gliotransmission à destination des aires extra-synaptiques a jusqu'alors principalement été étudiée *in vivo* et *in vitro*. Nous rapprochons cette problématique des paradigmes utilisés en IA, notamment en proposant une analyse de l'influence astrocytaire sur des variations de paramètres régissant la plasticité synaptique et extra-synaptique. Nous avons cherché à appliquer une méthode qui puisse nous permettre de faire le lien entre fonctionnement neuronal et cognition, tout en satisfaisant les contraintes de la modélisation computationnelle. Nous avons ainsi modélisé l'influence astrocytaire sur les aires extra-synaptiques, en appliquant des règles de plasticité liées à l'évolution du calcium post-synaptique. Dans ce travail de thèse, nous proposons également une approche dans l'analyse de la relation entre activité synaptique et activité astrocytaire. Dans un premier temps, nous avons identifié la zone d'intérêt des paramètres qui décrivent la conductance des récepteurs ionotropiques synaptiques et post-synaptiques. En effet, la gliotransmission semble prendre pour cible des récepteurs NMDA, dont la conductance est plus faible que celle des récepteurs AMPA. De plus, en modélisant la modulation de la conductance des AMPAR en fonction du calcium post-synaptique, nous mettons en évidence que l'influence de la gliotransmission peut conduire à augmenter ou atténuer la propagation des signaux synaptiques. Nous avons mis en place une méthode pour étudier la relation entre activité neuronale et astrocytaire dans le temps, qui repose sur l'encodage d'un pattern signalétique qui va diriger l'activité des neurones. La population d'astrocytes qui fédère les synapses concernées, va alors entrer en activité. De la même manière que l'on peut analyser l'activité d'une population de neurones en moyennant sur leurs fréquences d'activité, nous avons analysé la proportion d'astrocyte en état d'activité. Plus particulièrement, nous avons binarisé l'activité en fonction du seuil de calcium astrocytaire qui conditionne la gliotransmission. Grâce à cette méthode, nous pouvons évaluer la relation entre l'activité astrocytaire, l'activité neuronale, et le pattern signalétique. En appliquant ce procédé sur une architecture de couches de neurones, nous observons la relation entre activité neuronale et activité astrocytaire augmente avec la profondeur de la population. Cette analyse met en évidence une relation subtile entre neurones et astrocytes, que l'on peut rapprocher des problématiques rencontrées en

---

intelligence artificielle, plus particulièrement de l'oubli catastrophique. Nous arrivons à la conclusion que l'un des rôles des astrocytes pourrait s'apparenter aux méthodes utilisées pour lutter contre l'oubli catastrophique et donc justifier de la permanence des fonctions cognitives complexes. Nous mettons également en évidence la difficulté que représente cette analyse, basée sur les dynamiques étudiées et sur la ressource computationnelle nécessaire pour la mise en évidence de l'influence astrocytaire.

## Mots-clés

Bio-mimétique, Synapse Tripartite, Modélisation Neuronale

## English

In recent years, astrocytes have emerged as such elements involved in inter-neuronal communication that they are increasingly considered in the synaptic coupling connecting neurons and synapses, thus constituting tripartite synapses. Many studies have focused on this astrocytic influence. With the description of the basic mechanisms of synapses, as well as the influence of gliotransmission, we emphasize that gliotransmission to extra-synaptic areas has so far been mainly studied *in vivo* and *in vitro*. We come closer to the paradigms used in AI, by proposing an analysis of the astrocyte influence on the variations of the parameters governing synaptic and extra-synaptic plasticity. We sought to apply a method that could allow us to make the link between neuronal functioning and cognition, while satisfying the constraints of computational modeling. We have thus modeled the astrocytic influence on extra-synaptic areas, by applying plasticity rules linked to the evolution of postsynaptic calcium. In this thesis work, we also propose an approach in the analysis of the relationship between synaptic activity and astrocyte activity. First, we identified the area of interest for the parameters that describe the conductance of synaptic and postsynaptic ionotropic receptors. Indeed, gliotransmission seems to target NMDA receptors, of which conductance is lower than that of AMPA receptors. In addition, by modeling the modulation of AMPAR conductance as a function of postsynaptic calcium, we demonstrate that the influence of gliotransmission can lead to increasing or attenuating the propagation of synaptic signals. We have set up a method to study the relationship between neuronal and astrocyte activity over time, which is based on the encoding of a signaling pattern that will direct the activity of neurons. The population of astrocytes that unites the synapses concerned will then come into activity. In the same way that we can analyze the activity of a population of neurons by averaging their activity frequencies, we analyzed the proportion of astrocytes in an active state. More specifically, we binarized the activity according to the astrocytic calcium threshold which conditions gliotransmission. Using this method, we can assess the relationship between astrocyte activity, neuronal activity, and the signaling pattern. By applying this process to the architecture of layers of neurons, we observe the relationship between neuronal activity and astrocyte activity increases with the depth of the population. This analysis highlights a subtle relationship between neurons and astrocytes, which can be compared to the problems encountered in artificial intelligence, more particularly to catastrophic forgetting. We conclude that one of the roles of astrocytes could be related to the methods used to

---

fight against catastrophic forgetfulness and therefore justify the permanence of complex cognitive functions. We also highlight the difficulty of this analysis, based on the dynamics studied and on the computational resource necessary for the demonstration of the astrocytic influence.

## **Keywords**

Bio-mimetic, Tripartite Synapse, Neuronal Modeling



# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>17</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
Problématique . . . . .	4
Objectifs . . . . .	4
<b>1 Bases physiologiques des neurosciences</b>	<b>7</b>
1.1 Neurones : fonctionnement et organisation . . . . .	8
1.1.1 Vers une théorie du neurone . . . . .	8
1.1.2 Description de la cellule neuronale . . . . .	10
1.1.3 Développement cérébral : maturation et plasticité inter-neuronale	14
1.1.4 Du neurone à la population neuronale : une connectivité fonctionnelle . . . . .	17
1.2 Les cellules gliales . . . . .	22
1.2.1 Différentiation et fonctions . . . . .	22
1.2.2 Les astrocytes . . . . .	24
1.2.3 Organisation des astrocytes et syncytium . . . . .	26
1.3 Synapse tripartite . . . . .	28
1.3.1 Influences synaptiques . . . . .	29
1.3.2 Influences pré-synaptiques . . . . .	31
1.3.3 Influence post-synaptique et plasticité . . . . .	34
<b>2 Modélisation et Cognition</b>	<b>39</b>
2.1 De la Cognition à la Modélisation . . . . .	40
2.1.1 Neurones formels et Fonctions computationnelles . . . . .	41
2.1.2 Deep Learning et Codage Prédictif . . . . .	43
2.1.3 Limite : le cas de l'oubli catastrophique . . . . .	48
2.2 De la Modélisation à la Cognition . . . . .	55
2.2.1 Modèle du neurone impulsionnel . . . . .	55
2.2.2 Applications dans les réseaux impulsionnels . . . . .	62
2.3 Les astrocytes dans la cognition naturelle et artificielle . . . . .	66
2.3.1 Dynamiques astrocytaires : une autre échelle de temps et d'espace	66
2.3.2 Principales influences des cellules gliales et apport dans la cognition artificielle . . . . .	69
2.3.3 Modélisation de synapses tripartites . . . . .	71

2.3.4	Observations . . . . .	72
<b>3</b>	<b>Méthode et Expériences</b>	<b>75</b>
3.1	Modélisation d'un réseau de neurone-astrocyte . . . . .	76
3.1.1	Modélisation du neurone . . . . .	76
3.1.2	Neurotransmission . . . . .	78
3.1.3	Modélisation de l'astrocyte . . . . .	80
3.1.4	Gliotransmission . . . . .	82
3.1.5	Plasticité synaptique . . . . .	83
3.2	Modélisation et analyse de l'influence de l'activité astrocytaire sur la plasticité post-synaptique . . . . .	86
3.2.1	Problématique . . . . .	86
3.2.2	Données analysées . . . . .	87
3.2.3	Procédure . . . . .	88
3.2.4	Résultats . . . . .	89
3.2.5	Discussion . . . . .	92
3.3	Etude de la relation entre activité neuronale et activité astrocytaire . . . . .	95
3.3.1	Problématique : Quelle méthode pour une analyse pertinente de la relation entre activité neuronale et astrocytaire ? . . . . .	95
3.3.2	Stimulation . . . . .	96
3.3.3	Conditions . . . . .	98
3.3.4	Analyse . . . . .	99
3.3.5	Résultats . . . . .	101
3.4	Mise en évidence de l'influence astrocytaire sur l'activité neuronale . . . . .	107
3.4.1	Problématique : Les astrocytes peuvent-ils guider l'activité neu- ronale dans le temps ? . . . . .	107
3.4.2	Conditions . . . . .	107
3.4.3	Résultats . . . . .	110
3.5	Analyse sur les couches profondes . . . . .	111
3.6	Discussion . . . . .	115
	<b>Conclusion et Perspectives</b>	<b>117</b>
	<b>A Liste des acronymes</b>	<b>I</b>
	<b>B Glossaire</b>	<b>III</b>

# Liste des figures

1.1	Technique de la coloration au nitrate d'argent proposée par Camillo Golgi (1843-1926) (A), et le croquis associé (B). . . . .	9
1.2	Croquis de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) . . . . .	10
1.3	Représentation schématique d'un neurone, ainsi que du phénomène de propagation d'un Potentiel d'Action (PA). . . . .	12
1.4	Représentation des grandes phases du développement neuronal. Après une phase de prolifération (2) et de différenciation (3), Les neurones migrent (3) puis créent des synapses avec les neurones voisins (4, 5). Cette connectivité est renforcée ou atténuée en fonction de l'activité neuronale qui aura lieu, et sera accompagnée d'une myélinisation des axones. (6, 7) . . . . .	16
1.5	Principes de Frange subliminale (Panneau du haut) et d'Occlusion (Panneau du bas). Ces phénomènes sont mis en évidence par le nombre de neurone pré-synaptique en activité, comparé au nombre de neurones post-synaptiques en activité. Schématiquement, lorsque le ratio neurones actifs (population A ou B stimulée) /neurones actifs (populations A et B stimulées) est inférieur à 0.5, on parle de frange subliminale, sinon d'occlusion. . . . .	18
1.6	Organisation en colonnes corticales. Ces assemblées de neurones sont organisées de telle sorte que chaque étage peut recevoir différents types d'informations, ainsi que les signaux de l'activité de l'étage qui précède. Cela permet l'extraction de caractéristiques particulières à l'information perçue. Par exemple, dans le cas de la vision, l'activité en fin de colonne corticale est relative à la présence dans le champs de contrastes orientés. . . . .	20
1.7	Illustration de l'analogie entre connectivité et poids d'une connexion. L'activité de la population post-synaptique peut varier en fonction du poids de connexion entre celle-ci et la population pré-synaptique. . . . .	22
1.8	Apparition des mots clés " <i>Tripartite synapse neuron astrocyte</i> " dans <i>Google Scholar</i> entre 1990 et 2020 (STROBEL, 2018) . . . . .	29
1.9	Représentation schématique de la régulation de la concentration extracellulaire en $K^+$ proposé par KUFFLER (1967). Les ions potassium seraient transportés à travers le réseau astrocytaire, et relâchés dans des aires neuronales distantes. . . . .	30

1.10	Illustration de l'influence de la gliotransmission sur les dynamiques pré-synaptiques. L'activité synaptique provoque l'émission de gliotransmetteurs dans les aires extra-cellulaires pré-synaptiques. Ces gliotransmetteurs vont activer les récepteurs NMDAR pré-synaptiques, entraînant une dépolarisation supplémentaire de la membrane et provoquant la libération du calcium depuis le réticulum endoplasmique (ER). Cette élévation de la concentration en calcium intracellulaire va faciliter la fusion du vésicule transportant les neurotransmetteurs, avec la membrane pré-synaptique. . . . .	32
1.11	Illustration de la relation entre activité astrocytaire et plasticité AMPAR. L'émission de gliotransmetteurs va entraîner l'ouverture de canaux ionotropiques extra-synaptiques, qui vont laisser passer des ions calcium dans les compartiments post-synaptiques. Cette élévation du calcium intra-cellulaire va provoquer, selon la concentration du calcium intracellulaire, l'ajout ou le retrait de récepteurs AMPA sur la membrane du bouton post-synaptique. . . . .	35
2.1	Dans les réseaux auto-associatif, l'information en entrée correspond à l'information en sortie. Dans les réseaux hétéro-associatifs, l'information sera différente. Ces tâches peuvent se combiner en sortie, c'est-à-dire que le réseau doit à la fois reproduire l'information en entrée, mais aussi produire une autre réponse (e.g., catégorie). . . . .	42
2.2	Les classifieurs sont les types de réseaux les plus utilisés, car ils permettent de transformer des informations complexes en la catégorie à laquelle elles appartiennent. Cependant, la principale limite est que le nombre de catégories est fixe, c'est-à-dire que le réseau va toujours chercher à attribuer une catégorie pour laquelle il est entraîné, à une information en entrée. . . . .	43
2.3	Illustration du modèle du cerveau proactif proposé par Bar. Schéma adapté depuis l'étude de BAR <i>et al.</i> (2006). Les éléments grossiers ( <i>low spatial frequency, LSF</i> ) issues des premières étapes du traitement visuel vont amorcer des hypothèses dans le cortex préfrontal ( <i>pre-frontal cortex, PFC</i> ), qui vont amorcer une activité dans les aires de la reconnaissance ( <i>inferotemporal area, IT</i> ). Ce dernier amorçage va faciliter le traitement plus lent des éléments fins de l'image ( <i>high spatial frequency, HSF</i> ). . . . .	46
2.4	Résultats de l'étude de MUSCA <i>et al.</i> (2009). A gauche, les performances du réseau, à droite, celles des sujets de l'expérience comportementale. . . . .	52

2.5 Les images sont présentées au réseau de neurone. Les premières couches (couches convolutionnelles), vont réagir à différentes parties de l'image (y compris aux différents champs de couleur rouge-vert-bleu), à la manière de champs récepteurs. La fonction d'activation des cellules dans les couches convolutionnelles est souvent une Re-linéarisation : les informations trop faibles de l'image vont être ignorées, tandis que les informations importantes sont propagées. Chaque couche convolutionnelle permet de réduire la quantité d'information pour résumer l'image, qui sera alors présentée à un réseau similaire à la Section 2.1.1, mais comportant davantage de couches cachées. Dans ses cellules, la fonction d'activation sera plus traditionnelle (e.g., sigmoïde, tangente hyperbolique). . . . . 54

2.6 Modélisation de la dynamique de la membrane neuronale selon les équations de HODGKIN et HUXLEY (1952). Les paramètres utilisés sont :  $C = 1\mu\text{F.cm}^{-2}$ ,  $V_{rest} = -70\text{mV}$ ,  $E_l = (10.6+V_{rest})\text{mV}$ ,  $E_K = (-12+V_{rest})\text{mV}$ ,  $E_{Na} = (115+V_{rest})\text{mV}$ ,  $g_l = 0.3\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_{Na} = 120\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_K = 36\text{mS.cm}^{-2}$ . Le courant appliqué est  $I = 10\mu\text{A.cm}^{-2}$ . . . . . 55

2.7 Gauche : Modélisation de la dynamique neuronale selon le model de Fithugh-Nagumo. les paramètres utilisés sont :  $\tau = 3\text{ms}$ ,  $a = 0.7\text{mV}$ ,  $b = 0.8\text{mV}$ ,  $I = 0.8\text{mV}$ . Les données ont été normalisées entre -70mV et 30mV afin de pouvoir comparer avec les autres modèles. Droite : Représentation du cycle limite stable du modèle de Fitzhugh-Nagumo dans le portrait de phase. . . . . 56

2.8 Modélisation du neurone selon MORRIS et LECAR (1981). Les paramètres utilisés sont :  $C = 1\mu\text{F.cm}^{-2}$ ,  $g_L = 2\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_{Ca} = 4\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_K = 8\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $V_L = -50\text{mV}$ ,  $V_{Ca} = 100\text{mV}$ ,  $V_K = -70\text{mV}$ ,  $\lambda_{n_{max}} = 0.1\text{ms}^{-1}$ ,  $V_1 = -1\text{mV}$ ,  $V_2 = 15\text{mV}$ ,  $V_3 = 10\text{mV}$ ,  $V_4 = 14.5\text{mV}$ ,  $I = 50\mu\text{A.cm}^{-2}$ . . . . . 57

2.9 Modélisation du neurone IZHIKEVICH (2006). Les paramètres utilisés sont :  $C = 40\text{pF}$ ,  $k = 0.7\text{nS.mV}^{-1}$ ,  $v_t = -60\text{mV}$ ,  $c = -70\text{mV}$ ,  $d = 100\text{pA}$ ,  $a = 0.03\text{ms}^{-1}$ ,  $b = -2\text{nS}$ . . . . . 59

2.10 Comparaison des dynamiques décrites par chacun des modèles présentés (Figures 2.6, 2.7, 2.8, 2.9). . . . . 60

2.11 Fréquence des PAs des différents modèles de neurones, en fonction du courant appliqué et du pas d'intégration dt. La solution des équations différentielles a été obtenue *via* la méthode de Runge-Kutta ordre 4. . . . . 62

2.12 Direction (positive ou négative) et amplitude (forte ou faible) de la modification du poids de connexion entre un neurone présynaptique et post-synaptique. L'amplitude est en fonction des moments de PA. . . . . 63

2.13 Illustration de la différence temporelle entre les dynamiques neuronales et astrocytaires. Le modèle de l'activité astrocytaire (Astr.  $\text{Ca}^{2+}$  est basé sur l'étude de STIMBERG *et al.* (2019), et le potentiel de la membrane du soma d'un neurone (Membr. Pot.) sur le modèle du neurone Izhikevich (IZHIKEVICH, 2006) . . . . . 67

2.14 Illustration de l'effet carrousel, basé sur le modèle de STIMBERG *et al.* (2019). Les lignes représentent la concentration normalisée de calcium intracellulaire. Chaque astrocyte est connecté à ses voisins. La partie rouge correspond à l'état propice à la gliotransmission. Seul l'astrocyte 11 a été stimulé ( $1\mu\text{M}$  pendant 20 s) . . . . . 68

2.15 Simulation de l'activité astrocytaire avec une stimulation ( $1\mu\text{M}$ d' $\text{IP}_3$ pendant 20 s) par astrocyte, chacun à une seconde aléatoire, basé sur le modèle de STIMBERG <i>et al.</i> (2019). . . . .	69
2.16 Représentation schématique du modèle retenu pour les expériences. . . . .	73
3.1 Evolution des paramètres $\Omega$ et $\tau_{\text{AMPA}}$ en fonction du calcium post-synaptique ( $[\text{Ca}^{2+}]$ ). . . . .	84
3.2 Illustration du volume post-synaptique (i.e., $v_{\text{comp}}$ , en rouge) utilisé pour estimer la concentration en Calcium dû à l'activité des canaux NMDAR synaptiques et extra-synaptiques d'une synapse. Il s'agit de la somme du volume de la sphère (bouton post-synaptique) et d'un fragment du cylindre dendritique. . . . .	85
3.3 Illustration des différents mécanismes impliqués dans l'analyse de l'influence de l'activité astrocytaire sur les dynamiques synaptiques. Les paramètres correspondent à ceux reportés dans les différents tableaux de la méthode, hormis la variable $r_{\text{dendrite}}$ qui a été fixée à $1\mu\text{m}$ pour produire ces graphiques. . . . .	87
3.4 Différence moyenne de concentration en calcium post-synaptique (gliotransmission - pas de gliotransmission) sur l'ensemble de la simulation, en fonction des conductances NMDAR synaptique (ordonnées) et extra-synaptique (abscisses), pour les 5 fréquences d'activité neuronale testées. . . . .	90
3.5 Différence moyenne de l'activité post-synaptique (gliotransmission - pas de gliotransmission) sur l'ensemble de la simulation, en fonction des conductances NMDAR synaptique (ordonnées) et extra-synaptique (abscisses), pour les 5 fréquences d'activité neuronale testées. . . . .	91
3.6 Coefficients de corrélation entre le ratio d'AMPA post-synaptique et la concentration en calcium astrocytaire, en fonction des conductances NMDAR synaptique (ordonnées) et extra-synaptique (abscisses), pour les 5 fréquences d'activité neuronale testées. . . . .	92
3.7 Exemple d'une méthode d'analyse de l'activité neuronale en fonction d'un pattern signalétique. Un signal est défini avec différentes valeurs d'intensité. Ces intensités sont utilisées en tant que fréquence cible de l'activité neuronale (i.e., module le paramètre $\chi$ Equation 3.1). La fréquence des potentiels d'action des neurones peut ensuite être décodée en activité de population. On peut alors mesurer la corrélation entre cette activité neuronale, et le signal utilisé pour moduler son activité. . . . .	97
3.8 Exemple d'un set de patterns signalétiques, avec des fréquences de variation allant de 0.1 à 1 Hz. Ces patterns sont générés aléatoirement (avec une graine aléatoire fixée pour faciliter la reproduction des données). . . . .	98
3.9 Les différents types de données que l'on peut analyser dans l'exploration de la propagation d'un signal dans un réseau de neurones-astrocytes. Pour les courbes astrocytaires, les parties en rouges correspondent aux segments où le/les astrocyte(s) sont en état de gliotransmission. . . . .	100

3.10	Représentation graphique de la distribution des lags des coefficients de la corrélation supérieurs à 0.3, pour chaque type de réseau et de comparaisons entre signaux considérées. A : 10 neurones, 1 astrocyte ; B : 10 neurones, 10 astrocytes ; C : 100 neurones, 1 astrocyte ; D : 100 neurones, 100 astrocytes. . . . .	102
3.11	Coefficients de corrélation maximaux entre l'activité neuronale et le pattern signalétique, en fonction de la fréquence de variation du pattern et la conductance NMDAR extra-synaptique. . . . .	103
3.12	Lags auxquels sont obtenus les coefficients de la corrélation croisée (cf Figure 3.11) , en fonction de la fréquence de variation du pattern et la conductance NMDAR extra-synaptique. . . . .	104
3.13	Analyse post-hoc sur les latences (lags) des meilleurs coefficient de corrélation obtenus, entre l'activité neuronale et le pattern signalétique. . . . .	105
3.14	Corrélation moyenne obtenue entre l'activité neuronale et l'activité astrocytaire. . . . .	106
3.15	Coefficients de corrélation moyens entre les différents types de signaux du réseau. . . . .	109
3.16	Coefficients de corrélation moyens entre l'activité neuronale et la gliotransmission astrocytaire, pour la première, troisième, et dernière couche de neurones/astrocytes. . . . .	112
3.17	Coefficients de corrélation moyens entre l'activité neuronale et le pattern signalétique, pour la première, troisième, et dernière couche de neurones/astrocytes. . . . .	114



# Liste des tableaux

3.1	Paramètres de la modélisation du neurone. . . . .	78
3.2	Paramètres des équations de neurotransmission . . . . .	80
3.3	Paramètres des équations de l'astrocyte . . . . .	82
3.4	Paramètres de la modélisation de la gliotransmission . . . . .	83
3.5	Paramètres des équations du modèle de plasticité synaptique . . . . .	86



# Introduction

Le cerveau humain fascine.

L'humain n'est pas le seul à posséder un Système Nerveux Central (SNC). Pourtant, la richesse et la complexité des compétences dont l'homme est capable le distinguent des autres espèces. La fascination pour le cerveau humain est telle, que son étude est commune à toutes les disciplines académiques. Dans son étude fine, le médecin étudie les fonctionnements et dysfonctionnements cellulaires et structurels, le chimiste étudie les réactions impliquant molécules et ions, le physicien en étudie les dynamiques électriques et les comportements chaotiques, le mathématicien décrit les modèles que reproduisent ses activités. Il y a aussi l'étude plus globale, avec les psychologues qui étudient les fonctionnements mentaux des individus, les sociologues qui étudient les interactions entre individus, les linguistes qui se focalisent sur l'émergence et l'expression de la sémantique, ou encore les philosophes, qui considèrent les formes les plus abstraites de ce qui constitue un individu. Si toutes ces disciplines peuvent se réunir dans l'étude du cerveau, c'est parce qu'il est la base d'une vie intelligente riche et complexe, source de conduites intelligentes dont les portées sont spécifiques à l'humain. Du point de vue des neurosciences, son étude vise à articuler l'étude fine du niveau cellulaire, à l'étude globale de la cognition. Ces recherches s'apparentent souvent à la quête de substrat de cognition, voire pour certaines, de conscience. La difficulté de l'étude de la cognition réside à la fois dans les contraintes techniques qu'imposent ces études, mais aussi dans l'approche fondamentale de lier le fonctionnement cellulaire aux comportements intelligents. En effet, si l'on part d'une analyse fine des dynamiques cellulaires, comment relier ces dynamiques à l'immense masse cellulaire qu'est le cerveau et au-delà, aux manifestations comportementales ou à ses états mentaux ? A l'inverse, il est difficile de relier directement les fonctions mentales à l'activité d'une poignée de cellules.

L'étude du vivant comporte de nombreuses limites déontologiques et contraintes techniques. Cela est encore plus marqué pour les éléments du SNC. Que ce soit dans le but de soigner ou d'étudier, porter atteinte à l'intégrité du SNC peut altérer la nature profonde de l'individu. Une première approche consiste en l'étude de cas clinique. En

psychologie, ces altérations sont le plus souvent étudiées de manière opportuniste. A la suite d'accidents, certains patients peuvent se retrouver lésés de telle sorte que cela affecte une ou plusieurs fonctions cognitives. Malgré leur état, parfois dramatique, l'étude de leur condition permet d'énormes avancées dans la compréhension de substrats de cognition, de conscience et de psychée.

La seconde approche pour l'étude de la cognition, est l'approche expérimentale. Elle se fait au travers du test d'hypothèse, qui impose une rigueur méthodologique dans le test de l'influence des facteurs étudiés. Dans ces approches, on associe généralement des variables indépendantes (i.e., les effets que l'on cherche à tester), avec la mesure comportementale (e.g., temps de réponse, réaction physiologique, performance de mémorisation, etc.). Chaque tâche doit donc être adaptée de manière à opposer des conditions contrôles, aux conditions impliquant les effets étudiés. L'approche expérimentale impose en revanche la récolte de données auprès de suffisamment de sujets, pour pouvoir mesurer l'importance des effets étudiés, et tester statistiquement leur probabilité d'apparition dans des circonstances aléatoires. Lorsque la probabilité d'apparition d'un effet devient trop faible, mais que celui-ci est observé tout de même, on parle alors d'effet significatif. Cette significativité va alors permettre de valider une ou des hypothèses émises *a priori*, et ainsi permettre d'inférer sur l'existence d'un phénomène. Si cette approche expérimentale ne lèse pas le sujet, il n'en demeure pas moins qu'elle exige des ressources de temps considérables, tant pour la préparation de l'expérience que pour la passation et la récolte des données. Grâce aux progrès technologiques, une troisième approche peut conduire à réduire ce coût en temps et en ressources humaines. En réalisant des modèles reproduisant des comportements basiques, on peut étudier à une échelle très fine ou très importante, des phénomènes difficiles à observer dans d'autres conditions.

## **Problématique**

L'étude des neurones a occupé une place centrale dans l'étude du cerveau depuis le XX<sup>e</sup> siècle. Nous verrons cependant que d'autres cellules, jusqu'alors considérées comme des cellules de support à l'activité neuronale, sont aujourd'hui identifiées comme des acteurs déterminants de l'activité neuronale. Cette influence a amené à considérer la transmission de l'information entre deux neurones, comme impliquant une tierce cellule, l'astrocyte. Ces interactions de trois cellules au lieu de deux, pourraient constituer le nouveau modèle de base d'unité de traitement de l'information. En effet, l'étude du traitement de l'information par le système nerveux, à petite et à grande échelle, est encore aujourd'hui d'une importance capitale. Bien souvent, des modèles de la cognition ou des théories décrivant les possibles mécanismes de la pensée sont proposés pour faire le lien entre la base physiologique des neurosciences et les comportements cognitifs. Nous étudierons ces interactions neurone-astrocyte avec pour objectif de rapprocher les phénomènes observés aux modèles computationnels qui font l'état de l'art d'aujourd'hui.

## **Objectifs**

Nous verrons dans ce travail de thèse qu'il existe diverses approches et modèles pour étudier l'aspect computationnel des neurosciences. Cependant, si l'étude de modèles artificiels offre une plus grande flexibilité logistique, il n'en reste pas moins que le coût technique est extrêmement élevé, tant sur le point du matériel que des expertises nécessaires. L'un des premiers objectifs de cette thèse est donc, en fonction de la spécificité de notre étude, de délimiter les points essentiels qui doivent être inclus dans la modélisation. Nous proposerons ainsi une association de modèles, dont l'objectif principal était la mise en évidence de l'influence de l'activité astrocytaire sur l'activité synaptique.

Dans un premier chapitre, nous aborderons l'étude des cellules de base du cerveau, les neurones. Nous aborderons la description historique des principales cellules

du cerveau. Nous décrivons ensuite les interactions pertinentes entre ces différentes cellules, du point de vue de l'information liée à l'activité neuronale.

Dans un second chapitre, nous verrons comment l'étude de la cognition a été l'objet de nombreux modèles, conduisant aux concepts d'Intelligence Artificielle (IA). Cependant, nous verrons également que la modélisation a été utilisée dans le but de décrire des phénomènes fins, pouvant aller jusqu'au niveau moléculaire et chimique. Ces derniers ont alors été adaptés de manière à faciliter l'étude de la cognition à une plus grande échelle spatiale et temporelle. Enfin, nous aborderons les limites caractéristiques de ces approches, et la manière dont elles ont été étudiées jusqu'à aujourd'hui.

Dans notre troisième chapitre, nous présenterons un modèle computationnel pour l'étude d'un réseau de neurones et d'astrocytes. L'étude d'un tel réseau implique des contraintes en modélisation, dont les solutions sont déterminantes dans la réalisation de nos études. Enfin, nous proposerons au travers de nos expériences une méthode pour analyser l'influence de l'activité astrocytaire sur l'activité synaptique.

Les résultats obtenus seront alors considérés du point de vue des neurosciences, mais aussi de la cognition en général.



# Chapitre 1

## Bases physiologiques des neurosciences

*« The fact that the brain is the one immediate bodily condition of the mental operations is indeed so universally admitted nowadays that I need spend no more time in illustrating it, but will simply postulate it and pass on. The whole remainder of the book will be more or less of a proof that the postulate was correct. »*

---

William James, *"The Principles of Psychology"* (1890)

L'étude des cellules nerveuses occupe depuis plus d'un siècle une place importante dans la recherche. Les découvertes concernant leur fonctionnement ainsi que leur implication dans des comportements observables ont d'ailleurs souvent fait l'objet de prix Nobel. Comme les autres cellules, les cellules neuronales naissent et se développent dans un but précis. Cependant, la place qu'occupent ces cellules et leur organisation conduit à des interactions complexes, ce qui rend possible l'émergence des compétences cognitives. Ces compétences cognitives sont la source de l'intérêt porté aux cellules neuronales depuis si longtemps. Dans ce chapitre, nous abordons le fonctionnement de base des neurones, à l'origine de leur capacité à générer et transmettre une information. Nous verrons également comment, dans leur développement, ceux-ci sont programmés pour former des réseaux communicants. Enfin, nous parlerons des assemblées neuronales, ces organisations structurelles et fonctionnelles ainsi que leur plasticité.

## **1.1 Neurones : fonctionnement et organisation**

### **1.1.1 Vers une théorie du neurone**

Vers la fin du 19<sup>e</sup> siècle, l'anatomiste Joseph von Gerlach (1820-1896) décrit l'ensemble de cellules constituant la matière grise des vertébrés, associant leur organisation à la très en vogue Théorie Réticulaire. Selon cette théorie, les cellules forment un réseau unique et continu, comme si elles avaient fusionné par le biais de leurs connexions. Les progrès techniques de la coloration au nitrate d'argent (voir Figure 1.1), développée en 1873, du physicien Camillo Golgi (1843-1926), ont mis en évidence les éléments constituant la matière grise, mais ne détachèrent pourtant pas ce dernier de cette théorie.

Ce n'est qu'après l'utilisation et l'affinage de la méthode de Golgi par Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) que fut mis en évidence la séparation fine entre chacune des entités cellulaires. La contribution de C. Golgi et S. R. Cajal leur valu de partager le prix de Nobel de Médecine en 1906, en reconnaissance de l'ensemble de leurs

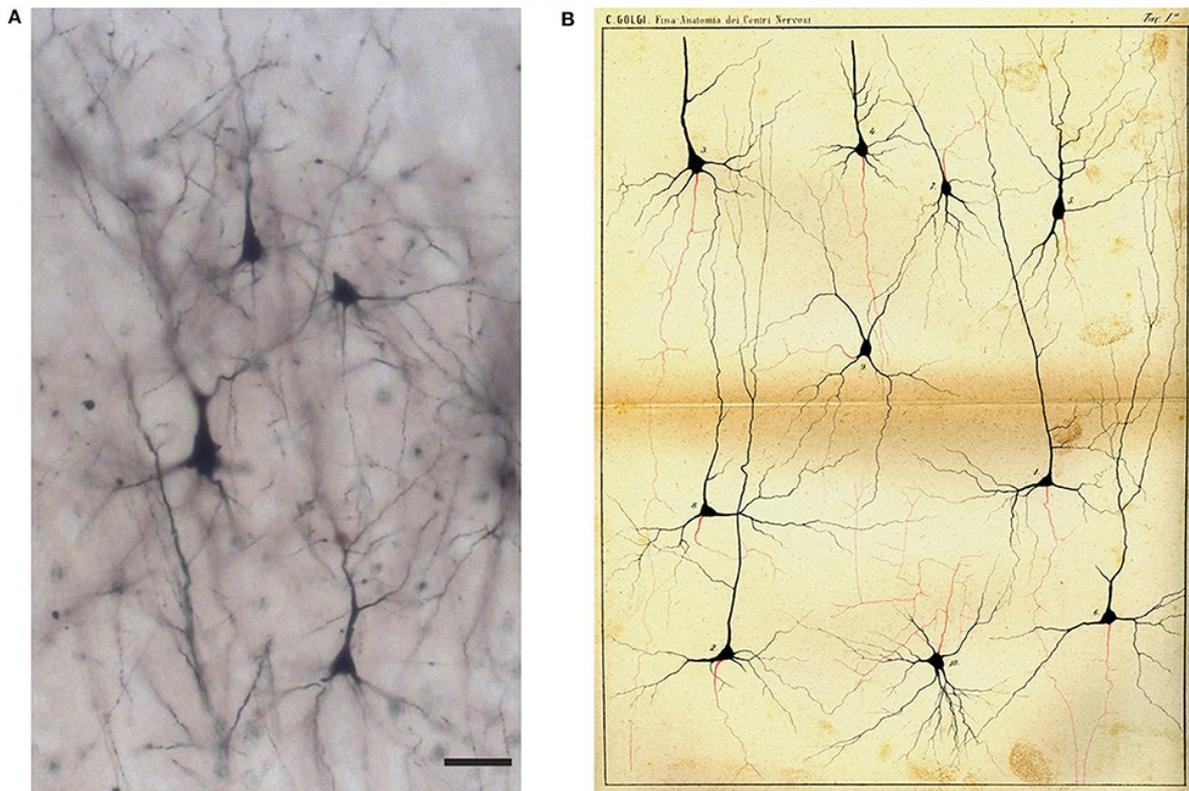


FIGURE 1.1 – Technique de la coloration au nitrate d'argent proposée par C. Golgi (A), et le croquis associé (B).

travaux sur le système nerveux.

On peut effectivement constater avec les croquis de S. R. Cajal (voir Figure 1.2) que leurs résultats sont très semblables. Les travaux et propositions théoriques de S. R. Cajal ont amené Heinrich Wilhelm Waldeyer (1836-1921) à introduire le nom de "neurone" pour désigner les unités neuronales (Bock, 2013). Cette Théorie du Neurone considère les unités neuronales comme des entités fonctionnelles distinctes. La Théorie du Neurone s'opposa donc à la Théorie Réticulaire, et devint la théorie majeure, encore en vigueur de nos jours dans les neurosciences.

Le neurone est depuis considéré comme la cellule de base qui, en étant connecté aux autres neurones, permet à l'information de se propager dans le SNC. On identifie trois parties majeures constituant le neurone : le corps cellulaire du neurone (aussi appelé soma), les dendrites et l'axone.

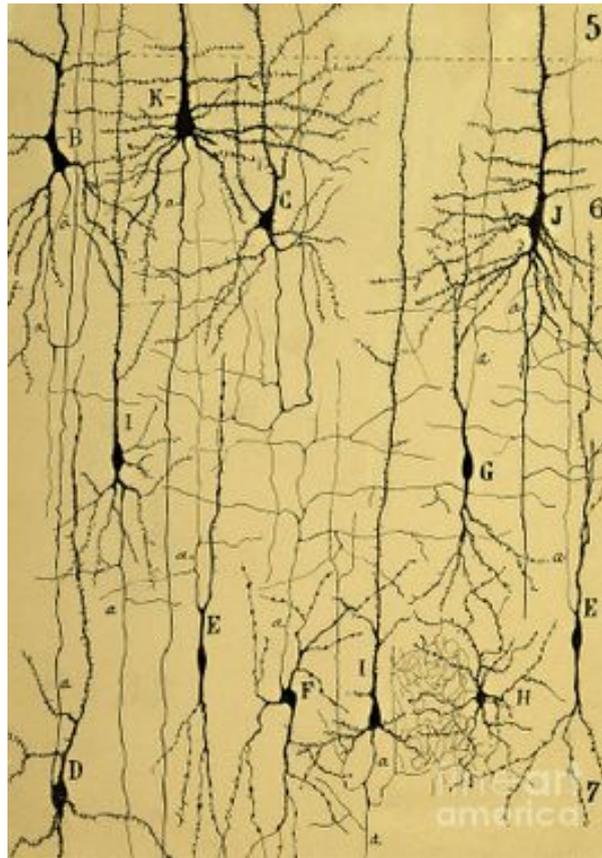


FIGURE 1.2 – Croquis de S. R. Cajal

### 1.1.2 Description de la cellule neuronale

Le soma a un diamètre de  $25.25 \pm 15.69 \mu m$  (FIALA *et al.*, 2007). Il peut recevoir  $3.5 \pm 2$  (FIALA *et al.*, 2007) dendrites indépendantes, dont la partie la plus distante du soma peut se trouver à plusieurs centaines de microns. L'ensemble des dendrites est souvent décrit comme un arbre dendritique, du fait des nombreux embranchements qu'il peut posséder. Une seule de ces bases dendritiques peut posséder plus d'une centaines de branches. La multitude de ces embranchements est visible sur les croquis de C. Golgi et S. R. Cajal, Figures 1.1 et 1.2. Sur ces branches se trouvent des épines dendritiques, sur lesquelles on peut trouver des terminaisons qui font partie de ce que l'on appelle les synapses. L'arbre dendritique peut ainsi posséder plus de 40 000 synapses. À l'opposé des dendrites, un unique axone émerge du soma. Les axones peuvent être très longs (plus d'un mètre pour les neurones moteurs), et leurs terminaisons forment des synapses avec les dendrites d'autres neurones.

L'activité neuronale est principalement électrique. Elle est rendue possible par une

concentration inégale en ions positifs et négatifs de part et d'autre de la membrane, ainsi que par la sélectivité des canaux ionotropiques présents sur la membrane. Les principaux ions qui entrent en jeu dans cette polarisation de la membrane sont les ions Sodium  $\text{Na}^+$  et Chlorure  $\text{Cl}^-$ , présents en majorité à l'extérieur de la membrane, et les ions Potassium  $\text{K}^+$  présents en majorité à l'intérieur de la membrane. La plus grande concentration d'ions  $\text{Na}^+$  à l'extérieur de la membrane polarise cette dernière, c'est à dire qu'en situation de repos, la différence de charge portée par les ions à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane, la maintient à un potentiel d'environ -70 mV.

Cette perméabilité de la membrane, dûe aux canaux ionotropiques, permet également la communication inter-neuronale. Comme décrit précédemment, les terminaisons axonales d'un neurone forment des synapses avec les extrémités des épines dendritiques d'autres neurones. Les membranes de l'axone et du dendrite n'ayant pas de contact direct, la communication inter-neuronale se fait par messagers chimiques, aussi appelés neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs, une fois relâchés, vont se lier à des récepteurs ionotropiques et métabotropiques. Les récepteurs ionotropiques se trouvent sur la membrane, et ont la propriété de laisser passer des ions lorsque des neurotransmetteurs se fixent sur eux. En s'ouvrant, ces récepteurs ionotropiques laissent entrer des ions calcium (i.e.,  $\text{Ca}^{2+}$ ) à l'intérieur de la membrane post-synaptique, ce qui conduit à sa dépolarisation. Ces ouvertures de canaux par messagers chimiques, à différents endroits de l'arbre dendritique, provoquent des variations de potentiels en différents endroits de la membrane, qui se propagent jusqu'au soma.

Lorsque ces variations atteignent le soma, le neurone produit un Potentiel d'Action (PA), en référence aux variations de potentiel de la membrane neuronale. Ce phénomène a lieu suite aux dépolarisations de la membrane du soma, qui se propagent jusqu'à la base de l'axone. Ces dépolarisations provoquent l'ouverture des canaux ionotropiques  $\text{Na}^+$  (les ions positifs en forte concentration pénètrent alors à l'intérieur de la membrane). Toutefois, ce flux entrant reste inférieur au flux sortant d'ions  $\text{K}^+$ , et la membrane se repolarise progressivement. Cependant, si la dépolarisation de la

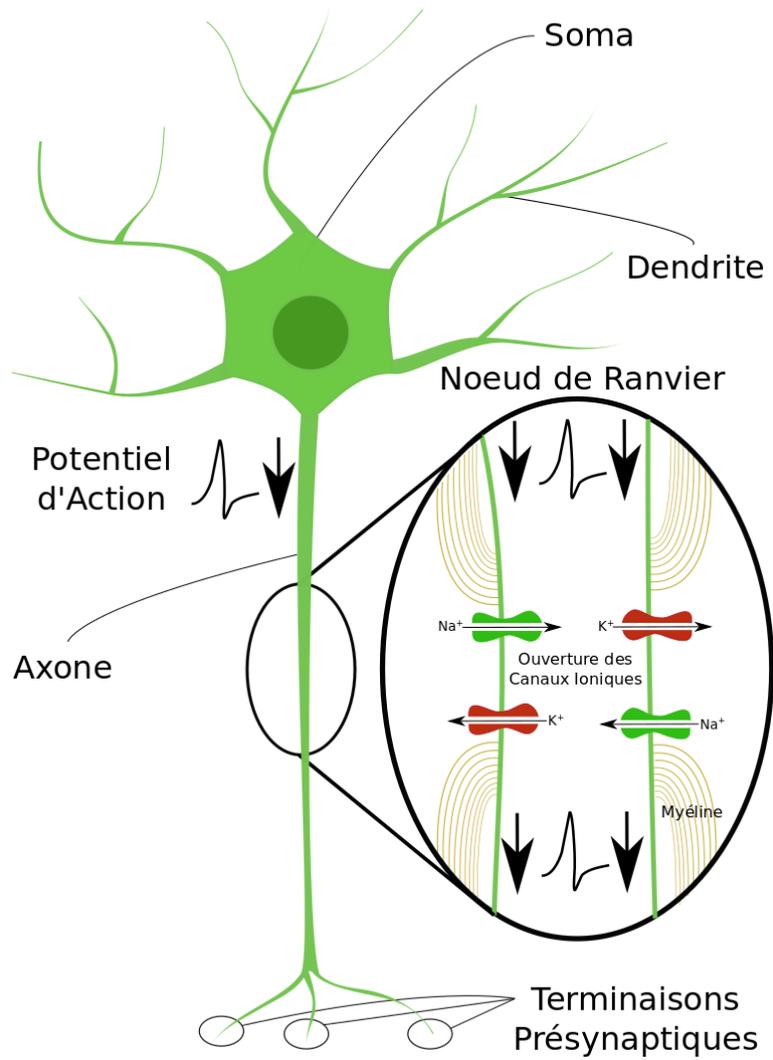


FIGURE 1.3 – Représentation schématique d'un neurone, ainsi que du phénomène de propagation d'un PA.

membrane se poursuit, cela va franchir un seuil d'activation, moment auquel l'entrée d'ions  $\text{Na}^+$  égale la sortie d'ions  $\text{K}^+$ . Une fois ce seuil franchit, la forte concentration externe en  $\text{Na}^+$  provoque une forte entrée de ces derniers dans la membrane, et donc un pic de dépolarisation.

Une fois ce pic atteint, les canaux ionotropiques  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  s'inactivent. La forte dépolarisation de la membrane provoque en revanche l'activation de pompes sodium-potassium. Cette pompe échange les ions  $\text{Na}^+$  intracellulaires avec des  $\text{K}^+$  extracellulaires. L'activité de la pompe sodium-potassium ramène alors le potentiel de la membrane à son potentiel de repos (-70 mV).

Ce phénomène se reproduit tout au long de l'axone, comme on peut le voir Figure 1.3. Afin de permettre au PA de parcourir une longue distance, l'axone est recouvert de myéline. La myéline rend la membrane imperméable, ce qui permet au PA de se propager avec peu d'atténuation. En différents endroits de l'axone, la myéline est absente, formant ce que l'on appelle les noeuds de Ranvier. C'est à ces noeuds de Ranvier que le phénomène du PA est reproduit, permettant ainsi aux signaux de l'activité neuronale de parcourir de longues distances dans des délais très courts.

Lorsque le PA atteint les terminaisons de l'axone, la dépolarisation de la membrane provoque à nouveau l'ouverture de canaux ionotropiques et l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$ . La concentration de  $\text{Ca}^{2+}$ , comme nous le verrons plus loin, va alors conduire à l'émission de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Le neurone est considéré comme l'unité de base du cerveau. Les dynamiques neuronales peuvent être complexes, et il existe une multitude de types de neurones, dont la structure et l'emplacement varient, allant des neurones pyramidaux de l'hippocampe aux neurones moteurs de la moelle épinière. L'une des particularités des cellules neuronales, est qu'elles sont programmées pour former des connexions avec d'autres cellules neuronales. C'est à dire que la propriété des cellules à s'associer afin de former un tissu uni (e.g., comme les cellules de la peau) et qui a contribué à la popularité de la Théorie Réticulaire, ne se manifeste pas chez les neurones. Comme le

proposait la Théorie du Neurone, ces unités de bases ont pour programme génétique de former des connexions fonctionnelles avec d'autres cellules, en vue de propager une information sur leur propre activité cellulaire.

### 1.1.3 Développement cérébral : maturation et plasticité inter-neuronale

Les étapes qui constituent le développement cérébral ont lieu en majorité de la naissance à la petite enfance. Pendant longtemps, il était considéré qu'une fois passées ces phases de développement neuronal, l'individu ne pouvait que perdre ses ressources jusqu'à la sénilité. Pourtant, certaines de ces étapes peuvent se poursuivre tout au long de la vie de l'individu. Dans leur article, GIBB et KOVALCHUK (2018) présentent 7 phases de développement cérébral, que l'on peut voir Figure 1.4.

Phase	Processus
Naissance cellulaire	Naissance des cellules neuronales et gliales
Migration	Les cellules migrent vers leur emplacement fonctionnel
Différenciation	Les cellules se spécialisent
Maturation	Croissance des axones et dendrites
Synaptogenèse	Création des aires de contact entre les neurones
Mortalité neuronale	Les cellules à faible connectivité se détruisent
Myélinisation	Les cellules gliales forment des gaines de myéline le long des axones

- Phase 1 : phase ayant lieu de la conception jusqu'à la 8<sup>e</sup> semaine, durant laquelle naissent les cellules qui deviendront plus tard des neurones ou des cellules gliales. Cette phase dite de neurulation (i.e., naissance des neurones) est une phase de prolifération rapide par division cellulaire, de la population de cellules précurseurs aux cellules cérébrales.
- Phase 2 : Durant la phase de migration, les cellules se déplacent jusqu'à leur zone fonctionnelle. La migration commence par peupler les couches les plus profondes, puis de nouvelles cellules s'ajoutent aux extrémités du système nerveux central (SNC) (i.e., les aires corticales).
- Phase 3 : Durant la différenciation, les cellules se spécialisent en différents types de neurones ou en glie. Cependant, les cellules des couches corticales les plus

lointaines ont des différenciations plus limitées. Ce potentiel de différenciation définit l'ordre de production des cellules. Les cellules aux extrémités permettraient une connectivité associative complexe, sans laquelle des troubles comme la schizophrénie ou l'autisme pourraient se manifester.

- Phase 4 : Durant la maturation cellulaire, les axones et les dendrites des cellules neuronales croissent. Cette croissance se poursuit durant toute la première année de vie de l'individu.
- Phase 5 : Durant la synaptogenèse, les dendrites et axones des cellules commencent à former des zones de contact entre les différents neurones (synapses). Durant le développement post-natal, cette phase se caractérise par une surproduction de synapses. Cependant, la synaptogenèse ne se poursuit pas à la même vitesse dans toutes les parties du cerveau en développement (NELSON, 2010). Par exemple, en faisant l'étude de cerveaux post-mortem, HUTTENLOCHER et DABHOLKAR (1997) ont mis en évidence que la quantité de synapses observées était maximale après les 15 premiers mois post-natals dans le cortex frontal, et après trois ans et demi dans le gyrus médian frontal.
- Phase 6 : Durant la phase de mortalité neuronale, les neurones qui n'ont pas créé suffisamment de zone de contact avec d'autres neurones, déclenchent un mécanisme qui conduira à la mort de la cellule (apoptose).
- Phase 7 : Durant la dernière phase, les cellules gliales secrètent la myéline pour former la gaine qui entourera les axones.

A l'issue de ces phases de développement, la plus grande partie de la plasticité résulte de l'expression des récepteurs ionotropiques et métabotropiques sur les membranes synaptiques. Les principaux récepteurs ionotropiques sont les récepteurs  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA), N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) et GABAergique (GABAR, sensibles à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique). Ce sont ces récepteurs qui seront la cible des neurotransmetteurs. En fonction de la quantité de chaque type de récepteur ionotropique, l'impact que va avoir l'ouverture de ces derniers sur le potentiel de la membrane post-synaptique va augmenter ou diminuer. Ces

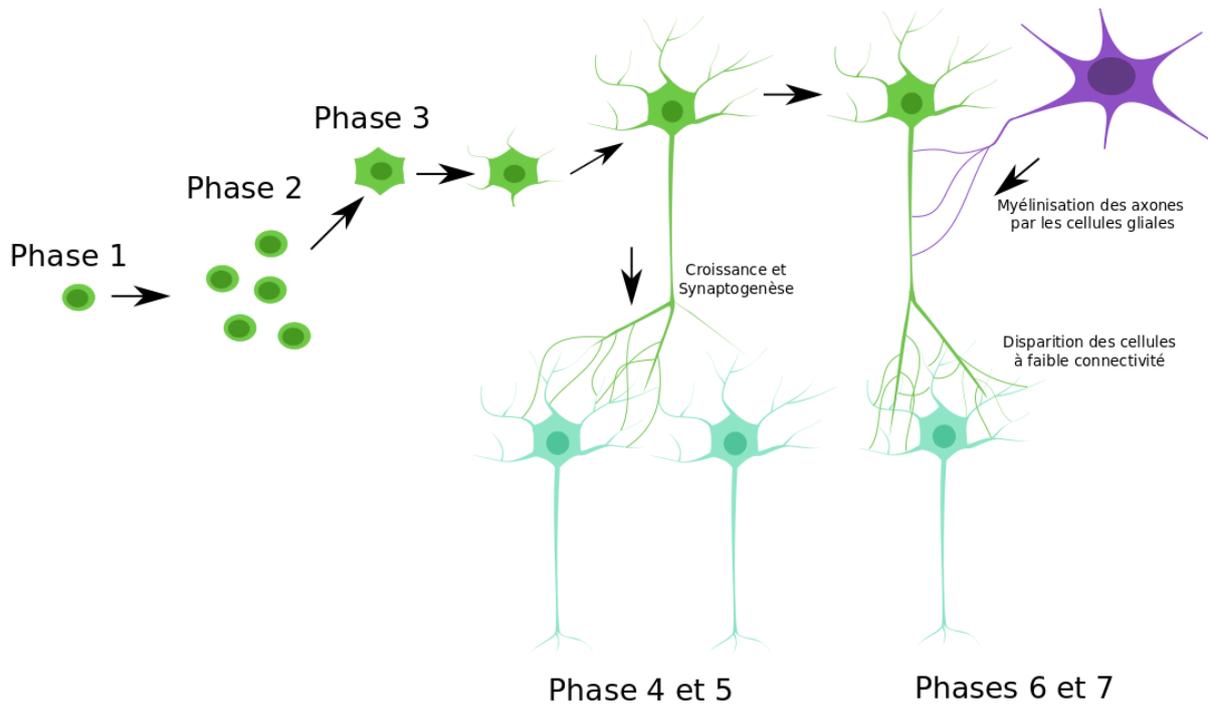


FIGURE 1.4 – Représentation des grandes phases du développement neuronal. Après une phase de prolifération (2) et de différenciation (3), Les neurones migrent (3) puis créent des synapses avec les neurones voisins (4, 5). Cette connectivité est renforcée ou atténuée en fonction de l'activité neuronale qui aura lieu, et sera accompagnée d'une myélinisation des axones. (6, 7)

récepteurs ionotropiques ont des dynamiques différentes, certains ont une influence courte et forte (i.e., les AMPAR et GABAergique type A ( $GABA_A$ R)), d'autres auront une influence moindre mais plus longue (i.e., les NMDAR et GABAergique type B ( $GABA_B$ R)). Les différences en expression des récepteurs ionotropiques sur la surface de la membrane, combinées avec la transmission de messagers chimiques, conduit aux phénomènes de Potentiation à Long Terme (*Long Term Potentiation*, LTP, BLISS et LØMO, 1973) du potentiel membranaire ou de Dépression à Long Terme (*Long Term Depression*, LTD, DUDEK et BEAR, 1992). Les concepts de LTP et LTD sont souvent associés à la loi de Hebb. Comme nous le verrons dans l'approche computationnelle, l'ajustement des dynamiques de LTP et LTD est vu comme un mécanisme d'apprentissage permettant aux neurones de reproduire un comportement spécifique dans le temps.

### 1.1.4 Du neurone à la population neuronale : une connectivité fonctionnelle

Les neurones ne sont pas isolés, et leur connectivité avec d'autres neurones forme, à plus grande échelle, des populations neuronales. Le grand nombre de connexions que les neurones peuvent recevoir n'est pas totalement aléatoire. Pour les neurones d'une région donnée, une grande partie des synapses connectent ces neurones avec un autre groupe de neurone d'une autre population, ainsi qu'avec les neurones voisins. Cette organisation neuronale permettrait ainsi d'extraire des caractéristiques de l'environnement, ou de produire des réponses comportementales en fonction de la nature de l'activité. GERSTEIN *et al.* (1989) identifient plusieurs concepts utilisés pour décrire les populations neuronales du SNC : les populations motrices, les colonnes corticales et les assemblées neuronales. Les populations motrices constituent des ensembles de neurones moteurs impliqués dans l'activité d'un muscle en particulier. Plus l'activité motrice est importante, plus il y a de neurones en activité.

L'importance de l'activité est alors due à une connectivité particulière de la population avec différentes sources (cf Figure 1.5). La Frange subliminale correspond aux neurones en vert sur la Figure, qui ne sont pas assez stimulés si une seule population parente est en activité. Cela induit qu'il y a davantage de neurones en activité lorsque les deux populations parentes sont actives (8 actifs), que la somme des activités des populations parentes (3 actifs à la fois, soit seulement 6 neurones potentiellement actifs lorsqu'une seule des populations stimule le groupe neuronal). Dans le phénomène d'Occlusion, on a moins de neurones actifs lorsque les deux populations parentes sont actives (8 actifs), que la somme des activités des populations parentes indépendamment (6 actifs à la fois, soit 12 neurones potentiellement actifs lorsqu'une seule des

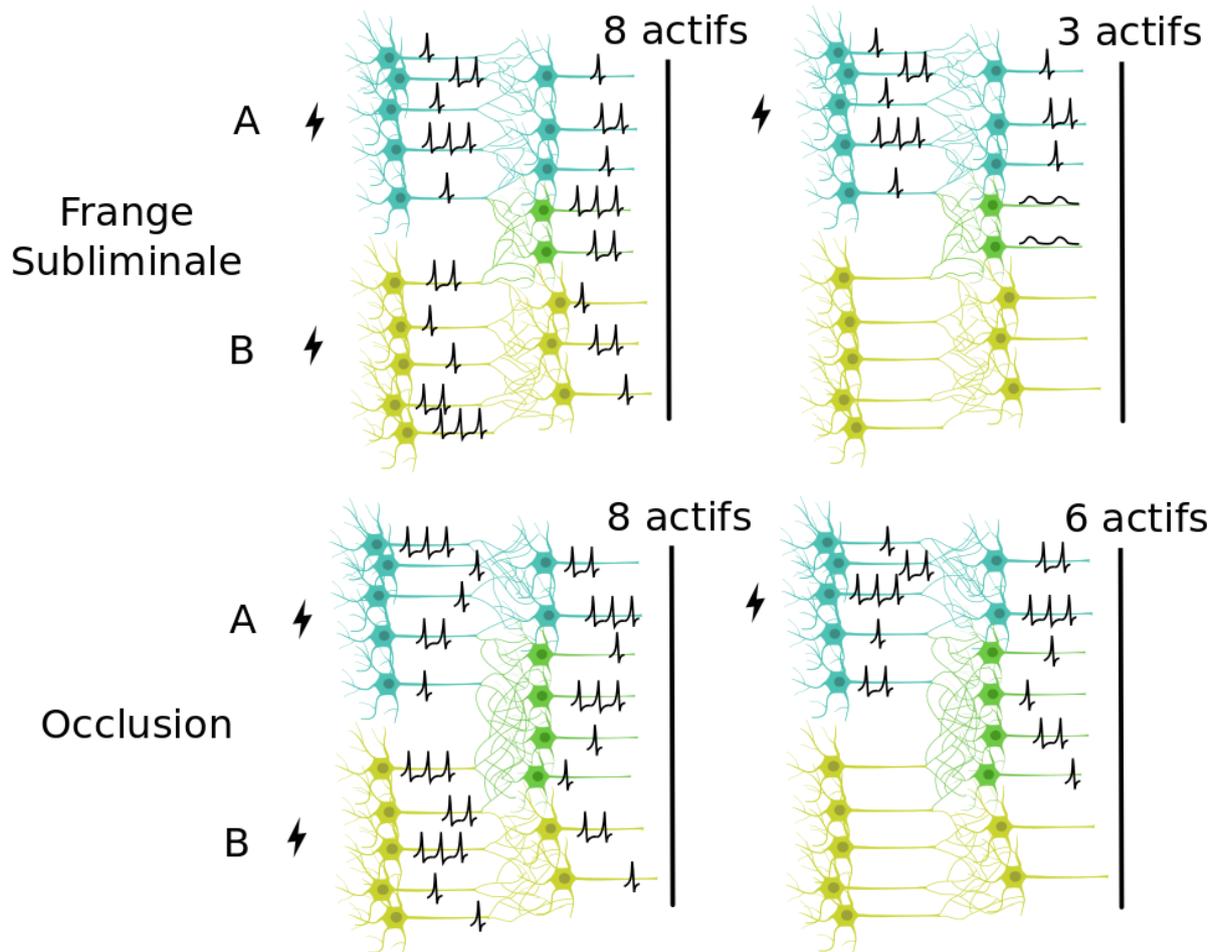


FIGURE 1.5 – Principes de Frangé subliminale (Panneau du haut) et d’Occlusion (Panneau du bas). Ces phénomènes sont mis en évidence par le nombre de neurone pré-synaptique en activité, comparé au nombre de neurones post-synaptiques en activité. Schématiquement, lorsque le ratio neurones actifs (population A ou B stimulée) /neurones actifs (populations A et B stimulées) est inférieur à 0.5, on parle de frangé subliminale, sinon d’occlusion.

populations stimule le groupe neuronal). Plus simplement, on considère les ratios :

$$\text{Frangé subliminale : } \frac{\text{N actifs, une seule population parente stimulée}}{\text{N actifs, deux populations parentes stimulées}} = \frac{3}{8} = 0.375 \quad (1.1)$$

$$\text{Occlusion : } \frac{\text{N actifs, une seule population parente stimulée}}{\text{N actifs, deux populations parentes stimulées}} = \frac{6}{8} = 0.75. \quad (1.2)$$

On peut donc déterminer s'il s'agit du phénomène de frange subliminale ou d'occlusion en se basant sur le rapport du nombre de neurone actifs lorsqu'une population parente est active, sur le nombre de neurone actifs lorsque les deux populations parentes sont actives. Lorsque ce ratio est inférieur à 0.5, il s'agit d'une frange subliminale, sinon d'une occlusion. Les neurones de la population forment des zones de décharges en fonction de la source à laquelle ils sont reliés, tandis que certains neurones sont placés dans ce que l'on appelle une frange subliminale, car ne possédant pas assez de sources communes pour entrer en activité. L'activité de plusieurs sources de neurones dont les zones de décharge se recouvrent entraînerait moins d'activité que si les zones de décharges étaient stimulées indépendamment. A l'inverse, l'activité de différentes sources qui sont connectées à des neurones qui se trouvent dans les franges subliminales, entraînerait une plus forte activité que par les zones de décharges seules (i.e., si ces sources étaient seules en activité). On peut donc voir que pour ces populations motrices, les neurones peuvent produire différents motifs (patterns) d'activité en fonction de la connectivité fonctionnelle. Par exemple, provoquer une forte activité lorsque deux stimuli sont perçus conjointement (i.e., activant ainsi les franges subliminales), ou à l'inverse réduisant l'activité globale (i.e., principe d'occlusion).

Un autre concept, introduit par MOUNTCASTLE (1957), fait état des colonnes corticales (cf Figure 1.6). En étudiant l'activité cérébrale des aires somatosensorielles chez le chat, l'auteur a en effet observé que des populations neuronales réagissaient à des caractéristiques spécifiques de l'activité des pattes du chat. Il proposa alors que dans ces aires se trouvent des unités élémentaires, organisées en colonnes verticales. En

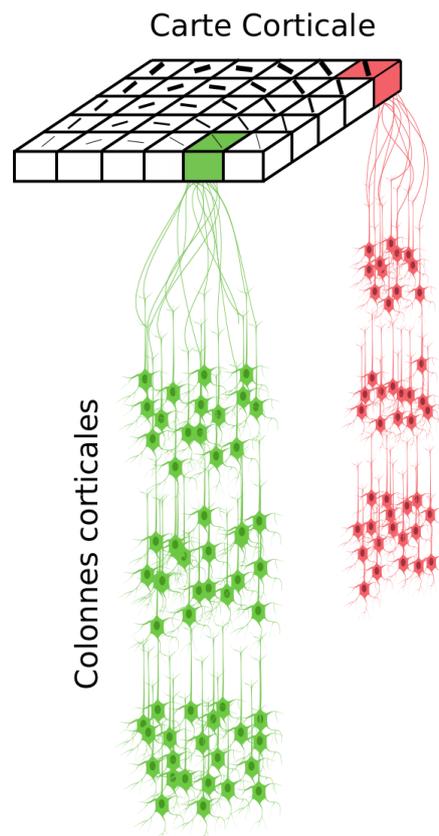


FIGURE 1.6 – Organisation en colonnes corticales. Ces assemblées de neurones sont organisées de telle sorte que chaque étage peut recevoir différents types d'informations, ainsi que les signaux de l'activité de l'étage qui précède. Cela permet l'extraction de caractéristiques particulières à l'information perçue. Par exemple, dans le cas de la vision, l'activité en fin de colonne corticale est relative à la présence dans le champs de contrastes orientés.

procédant à l'identification des stimuli qui déclenchaient l'activité de ces colonnes, il décrit une organisation en mosaïque (i.e., carte corticale) des caractéristiques perçues (e.g. Figure 1.6 pour des caractéristiques visuelles). Par la suite, les recherches de HUBEL et WIESEL (1959, 1962) ont permis de décrire les aires visuelles du chat. Les auteurs ont ainsi identifié les différents étages de ces aires visuelles, qui reçoivent différentes informations des organes de perception. Ces étages, qui incluent les colonnes corticales proposées par MOUNTCASTLE (1957), forment des hyper-colonnes dont l'activité est relative aux caractéristiques présentes dans le champ visuel. La portée de ces travaux valut à Hubel et Wiesel de se voir décerner le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1981.

Le concept d'assemblée neuronale est aussi associé aux neurones suivant ce que l'on appelle la loi de Hebb (HEBB, 1949) : lorsque des neurones sont connectés, la co-occurrence de leurs activités va provoquer une amplification de la force de leurs connexions. La stimulation d'une partie des neurones sera alors suffisante pour provoquer une stimulation de l'ensemble de la population de neurones inter-connectés (cf Figure 1.7). Ce concept d'assemblées Hebbiennes est pertinent dans le cadre des populations sous-corticales, où un stimulus pourrait provoquer l'évocation de tout ce qui lui est rattaché, et ainsi permettre à l'individu d'avoir accès à ses connaissances ou compétences. Ce dernier concept est particulièrement difficile à identifier au niveau physiologique, car cette connectivité fonctionnelle peut impliquer des unités ou des populations neuronales distantes, ou former un réseau complexe. Les assemblées de neurones ou de populations de neurones sont donc généralement étudiées *via* la corrélation des fréquences de PA. De cette manière, on peut inférer la force de la connexion entre deux unités/population en fonction de l'activité qu'un premier peut provoquer chez le second.

La capacité des neurones à former des populations fonctionnelles est très largement perçue comme la source principale des activités cognitives. Cette connectivité fonctionnelle peut-être structurelle et stable dans le temps. Toutefois, la connectivité entre neurones et populations, comme on l'a vu avec les assemblées hebbiennes,

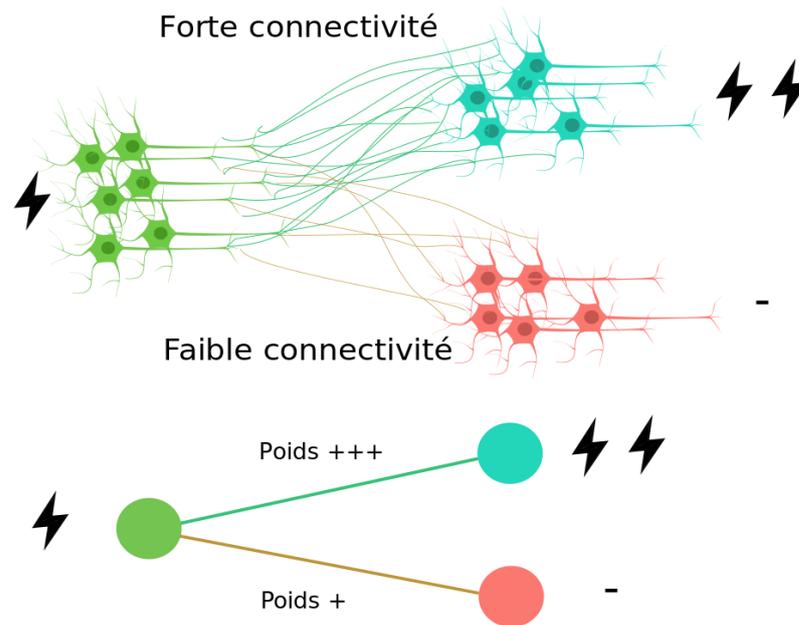


FIGURE 1.7 – Illustration de l’analogie entre connectivité et poids d’une connexion. L’activité de la population post-synaptique peut varier en fonction du poids de connexion entre celle-ci et la population pré-synaptique.

peut varier en fonction de l’activité et de l’utilité de cette connectivité. Ce sont ces multiples possibilités de connexions qui offrent aux cellules neuronales le potentiel de produire des comportements complexes et variés, propres aux espèces intelligentes. Les neurones sont ainsi très divers, mais ils ne sont pas l’unique type de cellule présent dans le cerveau. Les cellules dites gliales ont longtemps été considérées comme des partenaires essentiels à l’activité neuronale. La catégorie des cellules gliales regroupe plusieurs types de cellules, mais nous verrons qu’un type en particulier est étroitement lié à l’activité neuronale. Nous verrons également que cette relation a fait passer les cellules gliales de cellules de soutien, à partie prenante de la propagation de l’information dans le SNC.

## 1.2 Les cellules gliales

### 1.2.1 Différentiation et fonctions

Dans leur article, JÄKEL et DIMOU (2017) listent différents types de cellules gliales :

- Les microglies sont des cellules similaires aux phagocytes, et constituent le système immunitaire du SNC. Lorsque l'homéostasie du système nerveux est défaillante, ces cellules passent de leur état habituel de veille à un état actif. Durant leur activité, elles prolifèrent, migrent vers les zones atteintes, et phagocytent les tissus lésés. Lorsqu'elles rentrent en activité, ces cellules causent des inflammations.
- Les oligodendrocytes, qui produisent la gaine de myéline autour des axones neuronaux du SNC. Cette gaine favorise une conductance saltatoire rapide, qui facilite la propagation des PA. La gaine de myéline n'est pas continue, c'est-à-dire qu'elle ne recouvre pas l'intégralité de l'axone. Les endroits qui ne sont pas recouverts de myéline sont appelés les noeuds de Ranvier. La gaine de myéline est d'une importance capitale pour la propagation de l'information neuronale. Dans des pathologies comme la sclérose en plaques, le système immunitaire attaque cette gaine de myéline, ce qui conduit à des dysfonctions cognitives ou motrices extrêmement importantes.
- Les Cellules de Schwann, dont le rôle est équivalent à celui des oligodendrocytes, mais est à destination des cellules du système nerveux périphérique.
- Les progénitrices NG2-glie, qui sont des précuseurs aux oligodendrocytes, qui participent eux aussi à la gaine de myéline, mais sont organisés en syncytium. Le syncytium définit une masse de cytoplasme, constituée de plusieurs noyaux. Ils peuvent devenir des oligodendrocytes tout au long de la vie. L'une de leurs principales caractéristiques est que le syncytium est homéostatique : leur nombre demeure constant. Lorsqu'une cellule progénitrice NG2-glie meurt, une cellule voisine prend sa place, et provoque la production d'une nouvelle cellule progénitrice NG2-glie.
- Les astrocytes, qui maintiennent l'homéostasie, c'est à dire l'équilibre des concentrations ioniques et d'eau dans le SNC.

Il est intéressant de constater que les cellules gliales, comme les oligodendrocytes ainsi que leurs précurseurs, peuvent former des syncytium. Cette organisation va en

effet à l'inverse de la Théorie du Neurone (i.e., les cellules sont des unités qui interagissent entre elles), et semble davantage correspondre à la Théorie Réticulaire (i.e., les cellules forment un tissu continu). Les dernières cellules décrites (i.e., les astrocytes), ont fait l'objet d'une attention particulière qui s'est accrue au fil des années. Les nombreux rôles qu'elles jouent et leur proximité avec les neurones, en font des partenaires privilégiés de l'activité neuronale. Ces dernières années, les astrocytes ont bénéficié d'un intérêt important de la communauté scientifique des neurosciences. Nous allons voir que malgré une existence connue depuis longtemps, la nature de leur influence sur l'activité neuronale reste un sujet d'actualité.

### 1.2.2 Les astrocytes

Dans leur article, PARPURA *et al.* (2012) montrent que malgré une découverte ancienne (1900), l'étude de l'influence astrocytaire dans le SNC est relativement récente (environ 40 ans). Les auteurs identifient de nombreux rôles à l'astrocyte :

- Guidage des neurones immatures vers les couches externes du cortex cérébral.
- Implication dans la synaptogenèse : Dans l'étude de NÄGLER *et al.* (2004), les auteurs ont étudié la synaptogenèse d'un neurone en présence d'un astrocyte chez le rat. Le neurone ne pouvait former de synapse qu'avec lui-même (qu'on appelle autapse). L'activité de l'astrocyte a contribué à l'efficacité de la neurotransmission, notamment en provoquant un développement plus important des autapses. Cette propriété souligne que les astrocytes seraient bien impliqués dans la synaptogenèse inter-neuronale.
- Régulation de la barrière hémato-encéphalique, ce qui maintient un approvisionnement adapté des neurones en nutriments ainsi que l'homéostasie générale du système nerveux. Cette régulation implique aussi la vasodilatation ou vasoconstriction (MULLIGAN et MACVICAR, 2004; METEA et NEWMAN, 2006) des capillaires sanguins, ce qui fait varier le flux sanguin.
- La recapture et recyclage des neurotransmetteurs, ce qui protège la cohérence

de la transmission synaptique, et évite l'excitotoxicité. L'astrocyte peut en effet convertir le glutamate de la fente synaptique en glutamine, et le relâcher dans l'espace extracellulaire. La glutamine pourra alors être à nouveau convertie en glutamate par les terminaisons pré-synaptiques.

La population d'astrocytes serait 5 fois supérieure à la population de neurones dans le SNC. Cette population occuperait la moitié du volume du SNC (GUO *et al.*, 2014). Les astrocytes possèdent de nombreux récepteurs, qui les rendent sensibles à la plupart des neurotransmetteurs et à des messagers rétrogrades (e.g., glutamate, acétylcholine, endocannabinoïdes, PORTER et MCCARTHY, 1997; HAYDON, 2001), ainsi qu'au GABA (CHARLES *et al.*, 2003). Ils participent également à la recapture des neurotransmetteurs dans le domaine péri-synaptique, tels que le glutamate et le GABA (ANDERSON et SWANSON, 2000; CONTI *et al.*, 2004).

Les astrocytes se caractérisent également par leur activité, différente de celles des neurones. Dans leur revue, SCEMES et GIAUME (2006) soulignent que malgré l'absence de PA chez les astrocytes, ces derniers sont tout de même considérés comme des cellules excitables et peuvent communiquer cette activité (CORNELL-BELL *et al.*, 1990; CHARLES *et al.*, 1991) à d'autres astrocytes. Les astrocytes ne forment pas une population homogène (ALLEN et EROGLU, 2017). Il existe les astrocytes protoplasmiques qui font partie de la matière grise du SNC. Ceux-ci possèdent de nombreuses ramifications et entourent les synapses, et constituent l'un des partenaires de la synapse tripartite. Il existe également des astrocytes fibreux, qui font partie de la matière blanche du SNC, et dont les terminaisons sont reliées aux noeuds de Ranvier des axones constituant la matière blanche. Les astrocytes apparaissent donc comme des interlocuteurs déterminants à la fois dans l'activité synaptique, mais aussi dans la propagation des PAs au travers des axones sous-corticaux.

On peut aussi observer des types d'astrocytes qu'on ne trouve que chez les primates les plus évolués (VERKHRATSKY *et al.*, 2018). C'est le cas des astrocytes interlaminaires (COLOMBO, 1995). Ce type d'astrocytes est principalement présent dans le cortex. Le soma se trouve dans les couches les plus superficielles (couche 1 corticale),

et leurs extensions se propagent dans les couches plus profondes (couches corticales 2 à 4), parallèlement aux extensions des astrocytes interlaminaires voisins. C'est également le cas des astrocytes à projections variqueuses ou astrocytes polarisés. Ce type d'astrocyte se trouve dans les couches corticales plus profondes (couches 5 et 6), et ses extensions s'étendent latéralement dans les couches profondes. La particularité de ces derniers est leur apparition liée à l'âge : ils ne sont pas présents dans le cerveau des nouveaux nés. C'est pourquoi ils sont considérés comme le substrat de plasticité lié au développement et aux expériences d'un individu (SOSUNOV *et al.*, 2014).

Tout comme les oligodendrocytes, les astrocytes forment un réseau, dont il est souvent fait référence comme d'un syncytium. Comme souligné dans la partie précédente, cette organisation en syncytium est proche des postulats de la Théorie Réticulaire. En effet, dans un syncytium, les cellules forment un tissu uni et réagissent de concert à l'activité. Nous verrons par la suite comment l'activité des astrocytes se propage, et les limites qui ont été observées dans la considération du réseau astrocytaire comme d'un syncytium.

### 1.2.3 Organisation des astrocytes et syncytium

L'activité et la communication astrocytaire dépendent de l'élévation du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intracellulaire. Cette élévation étant relativement lente et caractéristique, elle est souvent décrite comme une vague calcique. Elle est provoquée par l'activation de récepteurs couplés aux protéines G, qui conduit à la phospholipase C, conduisant à son tour à la production d'inositol 1,4,5-trisphosphate ( $\text{IP}_3$ ). L'élévation d' $\text{IP}_3$  va activer les récepteurs  $\text{IP}_3\text{R}$ , provoquant la libération du  $\text{Ca}^{2+}$  du réticulum endoplasmique et donc l'élévation de sa concentration intracellulaire. L'étude de la propagation des vagues calciques a pris un grand essor, car ces vagues calciques semblent provoquer des activités chez les astrocytes voisins. L'article de SCEMES et GIAUME (2006) décrit en effet deux moyens pour les vagues calciques de déclencher la transmission d'un signal :

- Diffusion de l'IP<sub>3</sub> du cytosol d'un astrocyte au cytosol d'un astrocyte voisin.
- Diffusion extracellulaire d'un messager qui provoque la synthèse de l'IP<sub>3</sub> dans le cytosol d'un astrocyte voisin.

Les astrocytes possèdent des sous-unités de connexine (i.e., Cx), qui leur permettent de former des jonctions dans l'espace qui les sépare (i.e., *Gap Junction*, GIAUME *et al.*, 2010). Les connexines principalement impliquées dans les jonctions inter-astrocytes sont Cx43 et Cx30 (DERMIETZEL *et al.*, 1991; GIAUME *et al.*, 1991; KUNZELMANN *et al.*, 1999). Ces connexines sont organisées en hexamère sur la membrane des astrocytes, qui forment alors la jonction inter-astrocytaire lorsque cet hexamère est associé à l'hexamère d'une connexine de l'astrocyte voisin. Cette connectivité inter-astrocytaire jouerait un rôle déterminant dans la plasticité cérébrale. Dans l'étude de PANNASCH *et al.* (2011), les auteurs se sont intéressés à l'influence des astrocytes sur l'activités des récepteurs neuronaux post-synaptiques (i.e., AMPAR, NMDAR), en contrôlant la connectivité de la population d'astrocytes. Les auteurs ont ainsi observé que lorsque la connexion entre les astrocytes est perturbée, les astrocytes ne semblent pas être en mesure de maintenir l'homéostasie propre aux ions K<sup>+</sup>, qui passent du domaine intracellulaire au domaine extracellulaire lors de l'activité neuronale. L'augmentation du K<sup>+</sup> dans le domaine extracellulaire augmente l'excitabilité des neurones, ce qui perturbe la cohérence des informations transmises. Les auteurs ont également observé que l'activité post-synaptique due à l'ouverture des récepteurs était plus importante. Les perturbations induites dans la maintenance de l'homéostasie, provoquerait une dynamique plus importante de la plasticité synaptique (i.e., insertion de récepteurs supplémentaires à la surface de la membrane neuronale post-synaptique), ce qui aurait un effet critique sur la plasticité à long terme.

Cependant, comme le souligne GIAUME (2010), la connectivité astrocytaire est loin d'être limpide à l'heure actuelle. L'auteur souligne toutefois que la complexité de cette connectivité, en termes de restrictions et de facilitations de propagation d'activité à travers le réseau, remet en cause la notion de syncytium. Un des travaux pertinent dans la modélisation de l'activité d'un réseau astrocytaire est celui de LALLOUETTE *et*

*al.* (2019). Dans leur étude, les auteurs ont manipulé le nombre de connexions que les astrocytes pouvaient faire avec leurs voisins. Ils ont observé que les astrocytes sans connexions avec les astrocytes voisins étaient ceux dont la fréquence maximale des vagues calciques était la plus élevée ( $\sim 0.2$  Hz), tandis que cette fréquence maximale diminuait avec l'augmentation des connexions ( $\sim 0.1$  Hz pour 4 connexions). Cette fonction de transfert entre l'activité neuronale et l'activité astrocytaire chez les astrocytes non connectés s'avère d'autant plus pertinente qu'il s'agit d'environ 20% de la population astrocytaire (ROUACH *et al.*, 2000). Enfin, cette connectivité n'est pas simple. Dans l'étude de SUL *et al.* (2004), les auteurs mirent en évidence chez des astrocytes de l'hippocampe, une communication unidirectionnelle chez 70% des astrocytes observés. Ils ont également observé qu'en présence d'ATP, de nouvelles connexions pouvaient se former, avec les astrocytes voisins mais aussi les astrocytes distants. Outre cette communication avec les astrocytes voisins, une grande attention s'est portée sur l'activité astrocytaire induite par la neurotransmission, ainsi que sur la libération par l'astrocyte de gliotransmetteurs. Cette signalisation, similaire à la signalisation inter-neuronale, amène à considérer les unités de base de transfert de l'information (i.e., les synapses), comme comptant 3 éléments : deux neurones et un astrocyte. Nous verrons que cette influence est variée, et peut moduler l'activité neuronale de plusieurs façons.

### 1.3 Synapse tripartite

L'influence de l'activité astrocytaire sur l'activité neuronale est d'un intérêt croissant depuis plusieurs années. L'implication des cellules astrocytaires dans l'activité synaptique serait d'une importance capitale dans notre compréhension de la computation opérée par notre SNC, et aurait également de nombreuses répercussions pour les systèmes de technologie qui s'en inspirent. La synapse était en effet considérée jusqu'alors comme bipartite, constituée uniquement des neurones pré-synaptique et post-synaptique. Les astrocytes, bien qu'identifiés comme cellule de soutien placées

aux abords des synapses, étaient davantage considérées comme des cellules réagissant à l'activité synaptique dans le seul but d'augmenter l'apport en nutriment et le nettoyage de la fente synaptique. La description des activités astrocytaires abordée précédemment, décrit l'accumulation de preuves de l'implication des astrocytes dans l'activité synaptique. Introduit par ARAQUE *et al.* (1999), le concept de synapse tripartite fait l'objet de davantage de recherche chaque année (cf Figure 1.8). La complexité de l'interaction entre neurones et astrocytes provoque de nombreuses modulations de l'activité neuronale.

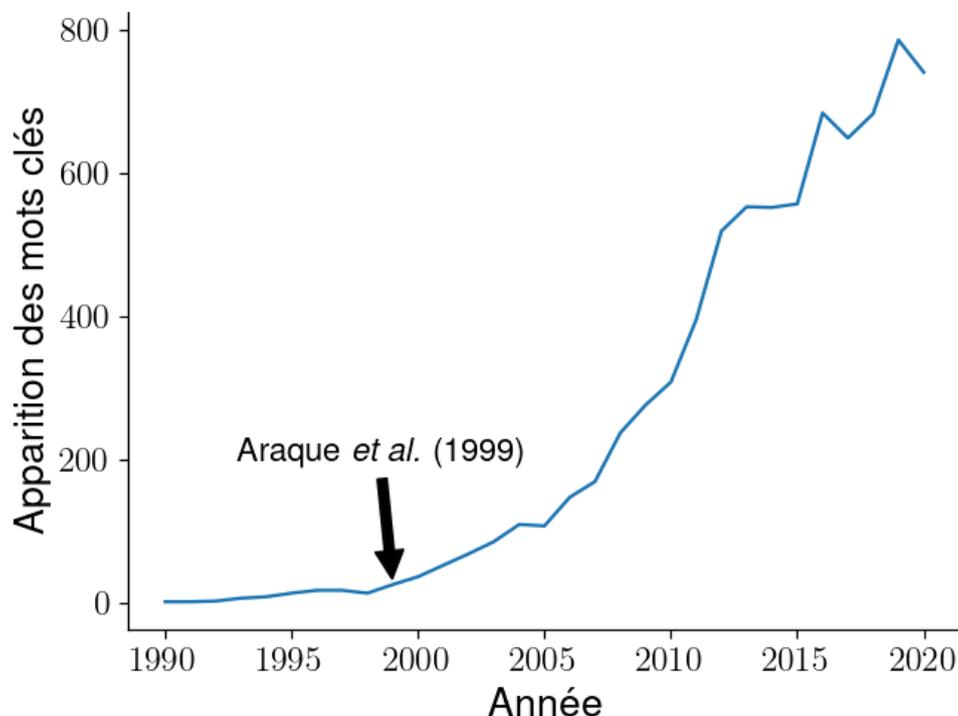


FIGURE 1.8 – Apparition des mots clés "Tripartite synapse neuron astrocyte" dans *Google Scholar* entre 1990 et 2020 (STROBEL, 2018)

### 1.3.1 Influences synaptiques

Les astrocytes sont impliqués dans de multiples événements de l'activité synaptique. La génération de PAs induisant des transferts d'ions de part et d'autres de la membrane, la quantité d'ions  $K^+$  dans le milieu extra-cellulaire s'accroît à mesure que le neurone est sollicité (cf Figure 1.3). Cependant, comme le potentiel de la membrane est conditionné par la quantité relative d'ions dans le domaine intra-cellulaire et extra-

cellulaire, cette augmentation de la concentration en ions  $K^+$  dans le milieu extra-cellulaire modifie le niveau de base d'excitabilité des membranes des neurones voisins. Cette modification, si elle n'est pas corrigée, peut alors conduire à des activités neuronales trop importantes (dûe à des membranes devenue trop sensibles), et conduire à des activités de type épileptiques (ALLEN, 2014). Dans son étude, KUFFLER (1967) a mis en évidence que les astrocytes possèdent des canaux perméables aux ions  $K^+$ , ce qui extrait ces derniers de l'espace extra-cellulaire. Les auteurs ont proposé que ces ions  $K^+$  capturés pourraient être conduits jusqu'aux astrocytes voisins, puis relâchés dans des espaces extra-cellulaires distants (cf Figure 1.9). Les astrocytes participent

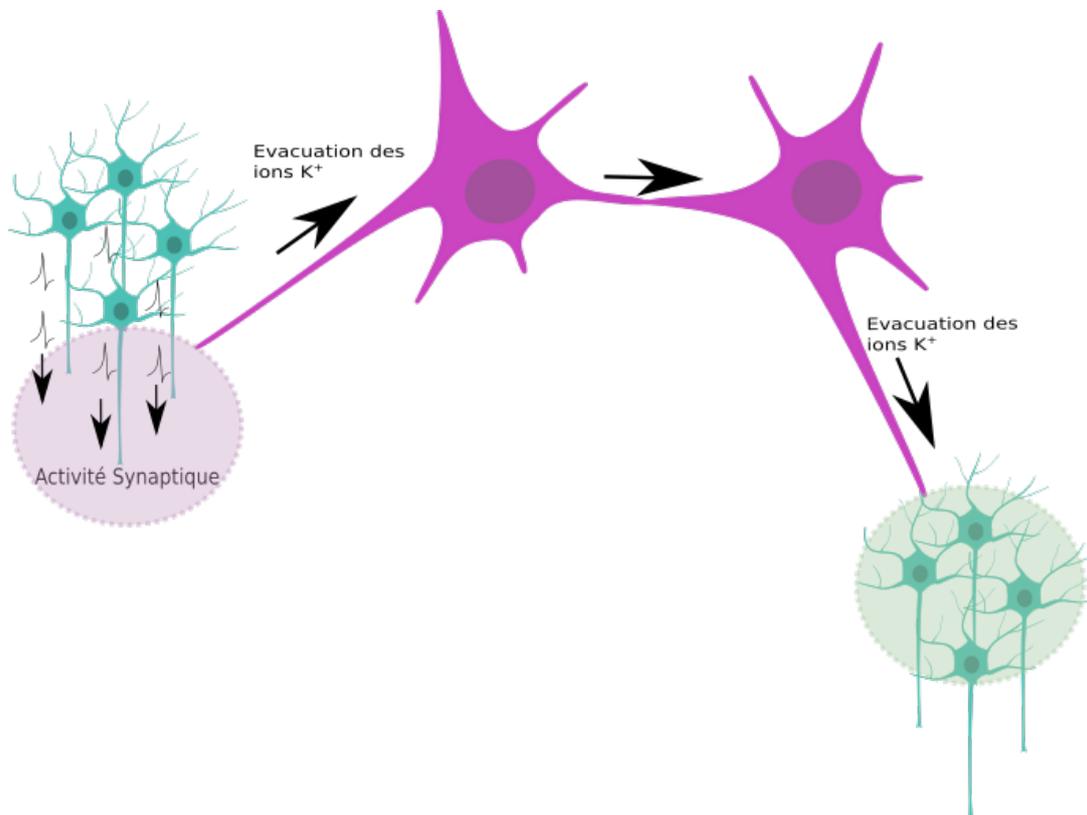


FIGURE 1.9 – Représentation schématique de la régulation de la concentration extracellulaire en  $K^+$  proposé par KUFFLER (1967). Les ions potassium seraient transportés à travers le réseau astrocytaire, et relâchés dans des aires neuronales distantes.

également à la recapture et à la dégradation des neurotransmetteurs (e.g., glutamate) durant l'activité synaptique. Durant le développement, le glutamate est principalement dispersé dans l'espace extra-cellulaire, mais la multiplication des cellules réduit cet espace et donc conduit à l'augmentation de la concentration du glutamate relâché dans l'espace extra-cellulaire. L'astrocyte devient alors le principal régulateur de ce

glutamate extra-cellulaire, en retirant environ 80% de la fente synaptique, *via* les mécanismes décrits dans la Section 1.2.2 (THOMAS *et al.*, 2011; LÓPEZ-BAYGHEN et ORTEGA, 2011). La recapture du glutamate par les astrocytes dépend de l'intensité de l'activité synaptique. En effet, l'expression des transporteurs du glutamate chez les astrocytes, qui permettent la recapture, s'accroît si l'activité augmente et inversement si elle diminue (BENEDIKTSSON *et al.*, 2012). Les astrocytes contribuent ainsi à maintenir une homéostasie des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Si cette influence astrocytaire au niveau synaptique peut apparaître passive, elle n'en est pas moins capitale pour le bon fonctionnement neuronal. Les défaillances dans la redistribution des ions  $K^+$  sont effectivement observées dans la maladie d'Alzheimer (OLABARRIA *et al.*, 2010) et dans la maladie de Huntington (TONG *et al.*, 2014). Nous verrons par la suite que l'influence de l'astrocyte s'observe également en amont et en aval de la synapse.

### 1.3.2 Influences pré-synaptiques

La diversité des fonctions de l'astrocyte a amené un grand nombre d'auteurs à se focaliser sur l'influence des cellules astrocytaires sur les dynamiques synaptiques. Les neurotransmetteurs émis par l'astrocyte peuvent cibler des récepteurs pré-synaptiques, dont l'activation va provoquer une élévation de l' $IP_3$  dans le bouton pré-synaptique. Dans un processus similaire à celui observé chez l'astrocyte, l'élévation d' $IP_3$  conduit à la libération de  $Ca^{2+}$  par le réticulum endoplasmique. Dans le bouton pré-synaptique, l'élévation de  $Ca^{2+}$  accélère la fusion des vésicules contenant les récepteurs avec la membrane. Cette fusion, lorsqu'elle est complète, mène à la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. L'activité astrocytaire peut donc conduire à accélérer les dynamiques de neurotransmission. Ce mécanisme, représenté Figure 1.10, a par exemple été modélisé dans l'étude de TEWARI et MAJUMDAR (2012). Dans leur étude, les auteurs ont repris en détails les étapes de la neurotransmission, en s'appliquant particulièrement sur les dynamiques de la fusion entre la vésicule et la membrane pré-synaptique. Dans leur modèle, il y avait deux sources de modulation

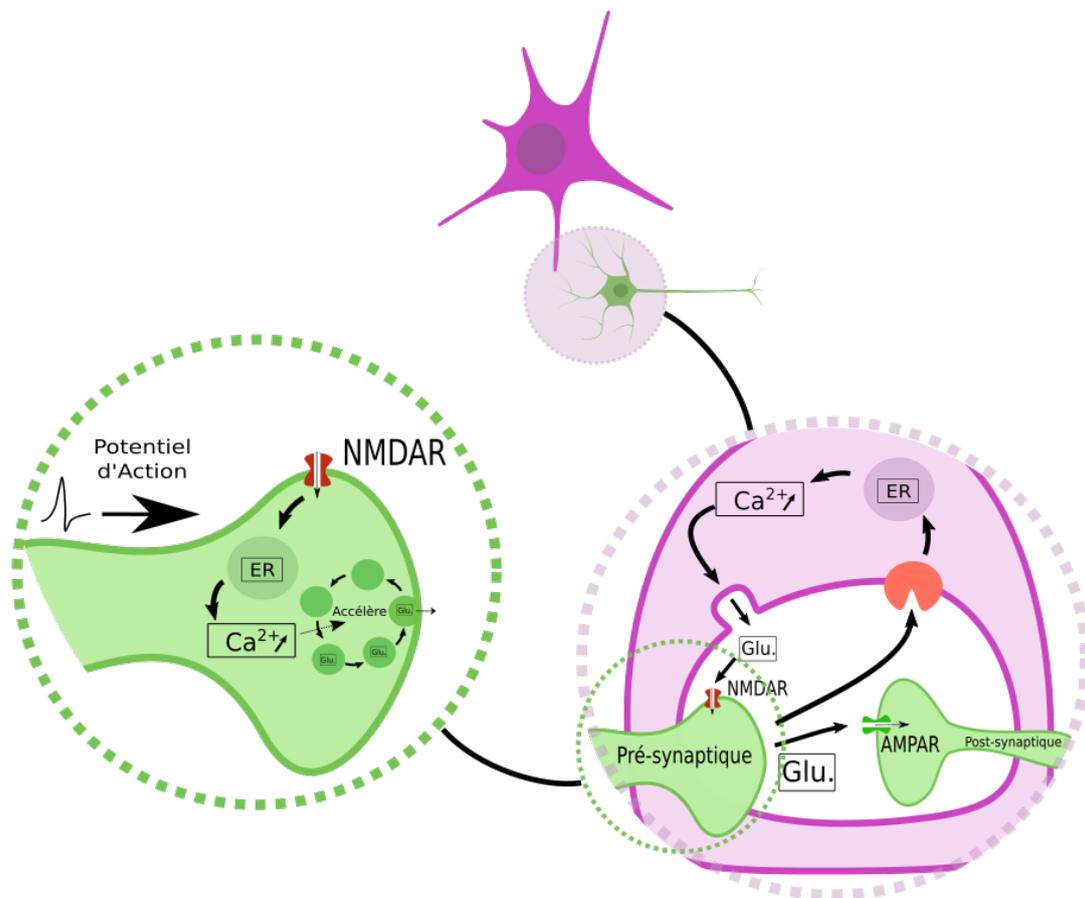


FIGURE 1.10 – Illustration de l'influence de la gliotransmission sur les dynamiques pré-synaptiques. L'activité synaptique provoque l'émission de gliotransmetteurs dans les aires extra-cellulaires pré-synaptiques. Ces gliotransmetteurs vont activer les récepteurs NMDAR pré-synaptiques, entraînant une dépolarisation supplémentaire de la membrane et provoquant la libération du calcium depuis le réticulum endoplasmique (ER). Cette élévation de la concentration en calcium intracellulaire va faciliter la fusion du vésicule transportant les neurotransmetteurs, avec la membrane pré-synaptique.

de la neurotransmission :

- La première est issue du neurone post-synaptique. Suite à une activité synaptique, la concentration intra-cellulaire de l'épine dendritique post-synaptique augmente. Cette augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  provoque une phosphorylation des protéine kinases  $\text{Ca}^{2+}$  (CamKII). Ces protéines sont connues pour leur implication dans la LTP, car elles produisent des signaux qui vont moduler le fonctionnement d'autres éléments des cellules. Dans ce modèle, les auteurs se sont concentrés sur la production de monoxyde d'azote (NO) en conséquence de la phosphorylation. Les NO produits vont alors signaler l'activité post-synaptique au bouton pré-synaptique. Ces signaux vont faire varier les paramètres de la fusion entre vésicule et membrane pré-synaptique, en direction d'une probabilité plus élevée que le vésicule fusionne et donc que les neurotransmetteurs soient libérés. En résumé, l'activité post-synaptique produit des signaux qui favorisent la neurotransmission pré-synaptique.
- La seconde est schématisée Figure 1.10. En général, la libération de neurotransmetteurs est conditionnée par l'arrivée d'un PA. Lorsque la membrane du bouton pré-synaptique se dépolarise, il y a production  $\text{IP}_3$ . Cet  $\text{IP}_3$  va provoquer la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  du reticulum endoplasmique (ER). L'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  dans le bouton pré-synaptique va déclencher les dynamiques des récepteurs de protéines d'attachement de facteur sensible de N-éthylmaleimide soluble (*Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*, SNARE), qui dans ce cas vont provoquer la fusion entre un vésicule (i.e., chargé de neurotransmetteurs) et la membrane du bouton pré-synaptique. Une fois totalement fusionnée, il y a libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique et donc neurotransmission.

L'activité astrocytaire va conduire à la libération de neurotransmetteurs à destination du bouton pré-synaptique. Des récepteurs glutamatergiques (e.g., NMDAR) vont alors s'ouvrir, et la dépolarisation va produire la même dynamique que celle décrite précédemment. En résumé, lorsque l'astrocyte est en activité,

il peut déclencher une neurotransmission (si il n'y a pas d'activité synaptique) ou l'accélérer (si il y a une activité synaptique).

### 1.3.3 Influence post-synaptique et plasticité

L'influence des astrocytes sur les aires extra-synaptiques est une problématique récente. Les travaux de MÜLLER et BEST (1989) ont initialement mis en évidence l'implication des astrocytes dans la plasticité fonctionnelle, sous la forme de la réapparition d'une plasticité relative à la dominance oculaire, chez le chat adulte, postérieure à la transplantation d'astrocytes immatures provenant de chat nouveau-nés. Quelques années plus tard, FELLIN *et al.* (2004) mirent en évidence chez les neurones pyramidaux de l'aire CA1 de l'hippocampe, la relation entre l'activité astrocytaire, et les *Slow Inward Currents (SIC)s* des neurones. Ces derniers sont des courants de forte amplitude ( $\sim$ -100pA) et des dynamiques lentes (élévation 100ms, décroissance  $\sim$ 550ms), et sont dûes à l'activité des NMDARs. Les auteurs ont ainsi observé de multiples SICs, apparaissant à une très faible fréquence ( $\sim$ 0.05Hz). De plus, ANGULO *et al.* (2004) ont observé que ces SICs étaient observés simultanément chez des neurones distants de plusieurs microns, ce qui suggère une fois de plus que les SICs ont été provoqués par les astrocytes. L'implication des cellules astrocytaire dans les SICs se confirme par le fait que les NMDAR ont la particularité de requérir la présence de deux co-agonistes afin d'être activés (JOHNSON et ASCHER, 1987). Dans la revue de littérature de PAPOUIN et OLIET (2014), les auteurs soulignent la densité inégale de différents subtypes NMDAR (i.e., GluN2A-NMDARs et GluN2B-NMDARs) : la densité de GluN2A-NMDARs serait plus importante au niveau des synapses, tandis que la densité de GluN2B-NMDARs serait plus importante au niveau des aires extra-synaptiques. Les auteurs identifient également une différence de co-agonistes libérés dans la fente synaptique et dans les aires extra-synaptiques. En effet, le co-agoniste présent dans la fente synaptique en abondance est la D-serine, tandis que le co-agoniste présent dans les aires extra-synaptiques est la glycine, dont l'origine pourrait être astrocytaire. Une population plus importante de NMDAR va bien entendu

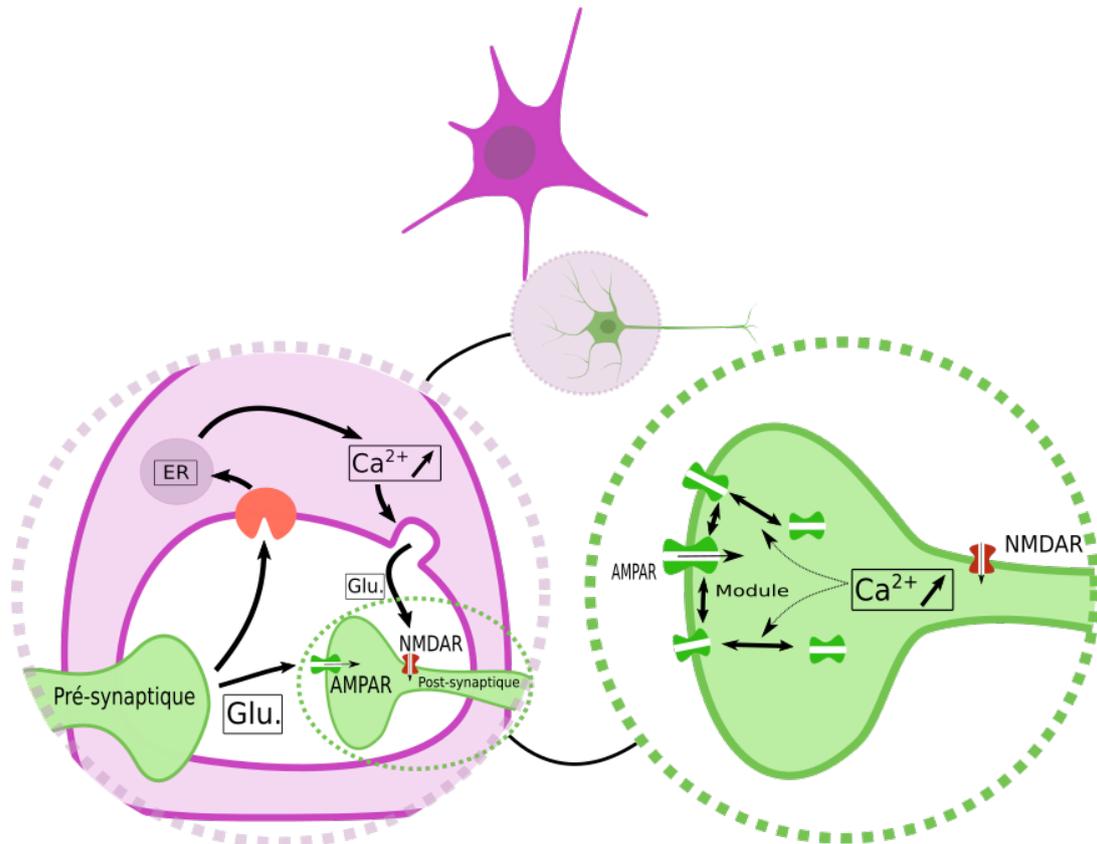


FIGURE 1.11 – Illustration de la relation entre activité astrocytaire et plasticité AMPAR. L'émission de gliotransmetteurs va entraîner l'ouverture de canaux ionotropiques extra-synaptiques, qui vont laisser passer des ions calcium dans les compartiments post-synaptiques. Cette élévation du calcium intra-cellulaire va provoquer, selon la concentration du calcium intracellulaire, l'ajout ou le retrait de récepteurs AMPA sur la membrane du bouton post-synaptique.

conduire à une plus forte dépolarisation de la membrane post-synaptique. Cependant, à l'échelle des événements synaptiques, nous nous sommes particulièrement intéressés aux conséquences d'une population plus ou moins importante de NMDAR, sur les autres populations de récepteurs ionotropiques. Plus particulièrement, il apparaît que l'autre type de récepteurs ionotropiques majoritaires, les AMPAR, sont très présents sur la membrane post-synaptique. Cette population de récepteurs peut aussi varier dans le temps, en fonction de la concentration post-synaptique en  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire. Ce qui est intéressant, c'est que les AMPAR peuvent parfois être perméables au  $\text{Ca}^{2+}$ , mais cette perméabilité est généralement observée durant les étapes du développement de l'individu. C'est à dire que cette perméabilité n'est plus présente à l'âge adulte. Hors, la plasticité des AMPAR (i.e., l'évolution de leur population sur la surface de la membrane), est souvent associée aux phénomènes de renforcement d'une relation entre un neurone pré-synaptique et post-synaptique (ce qui, dans le cas de l'IA que nous verrons plus loin, fait le lien entre phénomènes naturels et modélisation de la cognition). Ainsi, à l'âge adulte, les AMPAR ne peuvent pas être la source en  $\text{Ca}^{2+}$  qui viendrait moduler la population d'AMPAR. Cependant, les NMDAR demeurent perméables au  $\text{Ca}^{2+}$  extra-cellulaire, ils peuvent donc contribuer à l'augmentation de  $\text{Ca}^{2+}$  intra-cellulaire. Il est donc pertinent d'étudier conjointement l'influence astrocytaire sur l'activité synaptique, en partie en modélisant la plasticité AMPAR, qui va dépendre de l'activité des NMDAR. Nous avons représenté schématiquement ce mécanisme Figure 1.11.

Depuis quelques années, le rôle des astrocytes dans l'activité neuronale est un grand centre d'intérêt. Comme nous l'avons décrit, les activités des astrocytes et des neurones sont complémentaires. Le concept de synapse tripartite en tant qu'unité de base du transfert d'information dans le SNC est de plus en plus accepté. Les pathologies graves touchant le SNC, et dont on connaît les impacts sur les capacités cognitives ou motrices des individus, impliquent très souvent une défaillance dans le fonctionnement astrocytaire. Cependant, le lien de causalité entre l'activité astrocytaire et une dégénérescence peut être difficile à établir. L'étude des cellules cérébrales

en fonctionnement est important, mais les conditions d'études *in vivo* et *in vitro* sont contraignantes. Le passage par la modélisation pour mesurer la portée d'une configuration de synapses tripartites sur la cognition est donc une solution intéressante.

Il apparaît également que la relation entre astrocyte et neurone est difficile à étudier, car la modulation astrocytaire peut intervenir à différentes étapes de l'activité synaptique (e.g., pré-synaptique, synaptique, post-synaptique et péri-synaptique). Dans ce travail de thèse, nous avons souhaité nous focaliser sur la partie péri-synaptique de l'influence astrocytaire, car si cette dernière est largement étudiée *in vivo* et *in vitro*, elle est souvent laissée de côté en modélisation.

Dans le chapitre suivant, nous verrons les grandes lignes de la modélisation computationnelle, pour illustrer l'intérêt que nous avons à étudier l'influence astrocytaire sur les régions péri-synaptiques neuronales.



# Chapitre 2

## Modélisation et Cognition

*« The Analytical Engine has no pretensions whatever to originate anything. It can do whatever we know how to order it to perform. It can follow analysis ; but it has no power of anticipating any analytical relations or truths. Its province is to assist us to making available what we are already acquainted with. »*

---

Ada King Lovelace (Décrivant la machine de Charles Babbage.)

Le potentiel computationnel des cellules nerveuses, ainsi que la place si particulière qu'elles occupent dans la vie intelligente d'un individu, ont d'ailleurs alimenté de nombreuses oeuvres de science-fiction. L'idée qu'une meilleure compréhension du fonctionnement du système nerveux conduira à développer des systèmes d'intelligence artificielle est très vive aujourd'hui. C'est pourquoi, en parallèle de l'étude des cellules nerveuses, s'est développé un champs disciplinaire dont la popularité n'a cessé de croître. Depuis la conférence de Dartmouth en 1956, ce champ, désigné comme celui de l'IA, est au coeur du développement technologique et de l'automatisation. Dans ce chapitre, nous verrons comment l'une des forme les plus bio-inspirée de l'IA (i.e., les réseaux de neurones) est généralement employée, et pour quels types de problèmes. Nous aborderons ses intérêts et limites, puis nous présenterons l'essor de modèles plus proches de la réalité physiologique. Enfin, nous nous intéresserons à l'apport computationnel des cellules gliales.

## 2.1 De la Cognition à la Modélisation

L'IA est aujourd'hui un outil très répandu. Le fait de décrire cet outil comme une "intelligence", est dû au fait qu'il vise à satisfaire une tâche particulière. A l'origine, il s'agissait de mettre en place un système capable de réaliser une tâche données, par exemple, indiquer B lorsqu'on présente A. En informatique, ce genre de problème peut-être abordé en évaluant des conditions en cascade :

```
if Entrée A then  
  Sortie B  
else if Entrée C then  
  Sortie D  
end if
```

Ce qui pourrait potentiellement suffire, mais il y aurait autant de conditions que de réponses possibles. Le fait d'évaluer une par une les solutions possibles à une question est une procédure efficace (i.e., si la solution fait partie des possibilités, on finit par la trouver) mais pas forcément rapide (i.e., car on ne sait pas si la bonne réponse se situe dans les premières ou les dernières conditions), hors l'évaluation des solutions

se fait dans l'ordre et donc le temps pour aboutir à la bonne réponse est très variable. De plus, la complexité d'une tâche n'est pas constante. A mesure que ces tâches deviennent complexes, on les rapproche très naturellement des tâches cognitives dont les individus sont capables. Il en est souvent fait référence comme des computations. Une manière de décrire l'algorithme d'une IA serait de dire qu'il s'agit de transformer une entrée (e.g., un stimulus), en un résultat (e.g., un comportement). La relation entre l'entrée et le résultat attendu est donc très similaire à l'écriture mathématique d'une fonction (e.g.,  $f(x) = y$ , où  $x$  le stimulus et  $y$  le comportement). C'est pourquoi on décrit généralement la nature de la tâche à réaliser par l'IA comme une fonction computationnelle.

### 2.1.1 Neurones formels et Fonctions computationnelles

Les fonctions computationnelles représentent les objectifs du réseau, ce qui va permettre de déterminer les contraintes que l'on va appliquer aux réseaux en vue de satisfaire ces objectifs. Même si un système relevant de l'IA peut sembler plus complexe, en réalité l'algorithme qui le met en oeuvre consiste souvent en une séquence de tâches (les fonctions computationnelles) dont la combinaison permet d'aboutir à une réponse finale. On distingue généralement deux grandes catégories de fonctions computationnelles :

#### Les fonctions associatives

Elles consistent à associer un pattern en entrée avec un pattern en sortie. On parle de fonction auto-associative si l'entrée et la sortie attendue sont identiques, et de fonction hétéro-associative si elles diffèrent. La tâche imposée au réseau va donc conduire à rapprocher le plus possible les activations des cellules de sortie aux sorties voulues.

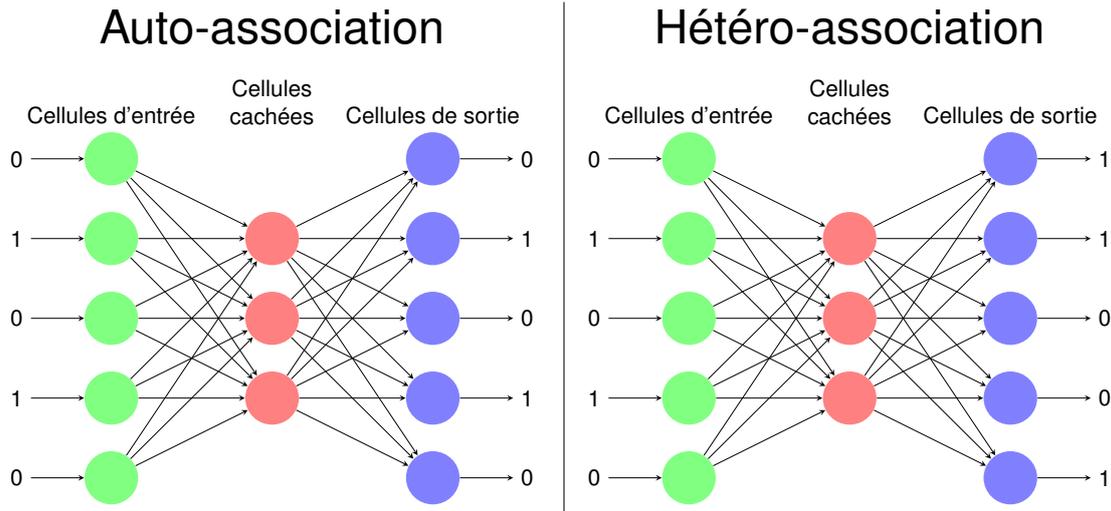


FIGURE 2.1 – Dans les réseaux auto-associatif, l'information en entrée correspond à l'information en sortie. Dans les réseaux hétéro-associatifs, l'information sera différente. Ces tâches peuvent se combiner en sortie, c'est-à-dire que le réseau doit à la fois reproduire l'information en entrée, mais aussi produire une autre réponse (e.g., catégorie).

### Les classifications

Elles consistent à associer un pattern en entrée avec une catégorie en sortie. Les cellules de sortie sont considérées comme des cellules catégorielles, et sont généralement au nombre de catégorie que l'on cherche à distinguer. La tâche du réseau va différer de la fonction associative, dans le sens où l'on va chercher à ne garder active que la cellule catégorielle appropriée, correspondant à l'objet présenté en entrée. Cette distinction conduit souvent à changer la manière dont ces cellules catégorielles sont activées, c'est-à-dire la fonction  $f(x)=y$  appliquée (e.g., fonction softmax plutôt que sigmoïde), ainsi que la manière dont la correction est appliquée (e.g., coût de l'entropie croisée plutôt que la dérivée de la sigmoïde). Cette correction dépend directement de la fonction utilisée, car elle permet d'ajuster le poids entre deux cellules : ce poids est renforcé si le résultat de la fonction est favorable à la tâche réalisée, et diminué si le résultat n'est pas favorable.

Les sous-unités qui sont généralement utilisées dans ces modèles d'IA sont très souvent des neurones formels (MCCULLOCH et PITTS, 1988). Ces neurones formels sont inspirés du fonctionnement des neurones biologiques. Dans ces modèles, une

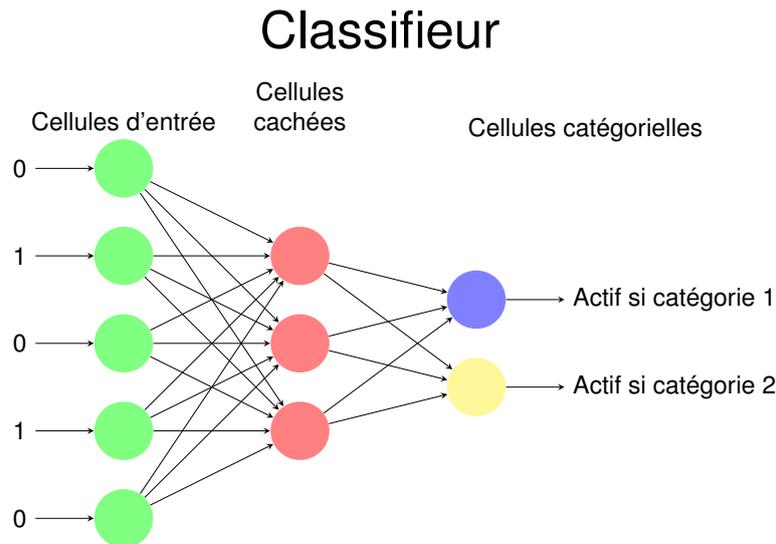


FIGURE 2.2 – Les classifieurs sont les types de réseaux les plus utilisés, car ils permettent de transformer des informations complexes en la catégorie à laquelle elles appartiennent. Cependant, la principale limite est que le nombre de catégories est fixe, c'est-à-dire que le réseau va toujours chercher à attribuer une catégorie pour laquelle il est entraîné, à une information en entrée.

fonction d'activation est appliquée à la somme des signaux d'entrée. Le résultat est ensuite transmis aux neurones suivants, en étant multiplié par un poids spécifique entre deux neurones. Le poids des liens de toutes les paires de neurones du réseau est alors ajusté, en fonction de la différence entre le résultat final en sortie du réseau et le résultat attendu. Le fait de chercher à transformer, *via* l'ajustement de poids de connexions, une information d'entrée en résultat attendu en sortie de réseau, est souvent désigné en tant que fonction computationnelle.

### 2.1.2 Deep Learning et Codage Prédicatif

Il existe autant de méthodes liées aux réseaux de neurones qu'il y a de chercheurs. C'est pourquoi nous souhaiterions aborder deux grandes utilisations de ces réseaux de neurones. La première, le *Deep Learning*, est très en vogue dans la résolution de problèmes d'identification, de classification, et utilisé par de grandes entreprises partout dans le monde. La seconde, le Codage Prédicatif, est plus récente, et correspond comme on va le voir à une approche théorique des phénomènes cognitifs, appliqués dans l'IA. Conjointement, ces deux approches nous permettront d'illustrer la portée de

l'étude de l'influence gliale sur l'activité neuronale.

Les premières utilisations d'unités d'apprentissage *via* la loi de Hebb (HEBB, 1949) ont mené à l'apparition du perceptron (ROSENBLATT, 1958). Ce dernier fut étendu, par l'utilisation des neurones formels (MCCULLOCH et PITTS, 1988), en Perceptron Multi-Couche (*Multi-Layer Perceptron*, MLP), dont la représentation correspond aux Figures 2.1 et 2.2. Si le principe de base reste le même, l'utilisation des réseaux de neurones a amené leurs utilisateurs à proposer de nouvelles architectures plus performantes. La multiplication des couches du MLP constitue ce que l'on appelle des *deep network*. Ces réseaux profonds sont souvent utilisés dans des tâches relevant de la vision artificielle ou du traitement du langage. Ils sont également de plus en plus utilisés dans les tâches relevant du traitement du langage naturel. Le *deep network* est souvent combiné avec des couches convolutionnelles. Ces couches convolutionnelles, placées en entrée du *deep network*, agissent comme des filtres sensibles aux caractéristiques pertinentes à la tâche computationnelle imposée au réseau.

L'étude du traitement de l'information dans ces réseaux, aussi appelés *deep convolutional neural network* (cf Figure 2.5), a démontré une certaine similarité avec le système visuel (MOHSENZADEH *et al.*, 2020). Dans leur étude, MOHSENZADEH *et al.* (2020) se sont intéressés aux topographies d'activités cérébrales en fonction de la catégorie des objets. Plus particulièrement, ils ont comparé l'activité d'un *deep convolutional neural network* avec le phénomène de préférence de perception centrale ou périphérique des visages et objets, respectivement (LEVY *et al.*, 2001).

Cette préférence souligne une activité plus forte de l'aire associée au traitement des visages, lorsque les visages se trouvent au centre du champs visuel, tandis que la perception des objets élicite davantage d'activité dans les aires cérébrales correspondantes lorsqu'ils sont perçus en périphérie du champs visuel. MOHSENZADEH *et al.* (2020) démontrent ainsi la similarité entre l'activité de la voie ventrale de la vision et leur modélisation. Cette méthode permet aux auteurs de faire l'hypothèse que le traitement visuel est orienté par le coût computationnel de ce qui est perçu, et que ce coût va moduler l'architecture et le rôle des aires cérébrales afin de contribuer à sa

minimisation.

D'autres approches en IA se basent sur l'observation de comportements pour construire des architectures bio-inspirées. C'est le cas par exemple dans le Codage Prédicatif. Ce concept a émergé de l'étude du cortex visuel, lors de laquelle RAO et BALLARD (1999) ont modélisé un système de prédiction de l'information des neurones corticaux. La question initiale que se sont posée les auteurs, était pourquoi les neurones sensibles à un stimulus, cessent d'être actifs lorsque ce stimulus varie en dehors du champ récepteur de ce neurone ? Pour reproduire ce phénomène, les auteurs ont modélisé des populations de neurones, certains étant sensibles à la présence d'un stimulus dans un certain champs récepteur, d'autres sensibles à des variations de ces mêmes champs récepteurs. Les auteurs montrent dans leur simulation, que cette seconde population de neurones (i.e., sensible à des variations des champs récepteurs), agissent comme des détecteurs de l'erreur de l'activité des autres neurones, c'est-à-dire, si un neurone sensible à un champ récepteur demeure actif lorsque le stimulus rentre dans le domaine de la variation du champs de récepteur, alors la seconde population de neurone devient active et inhibe l'activité du premier neurone. En reproduisant cette méthode avec des populations organisées en couches successives, les auteurs parviennent à reproduire des activités similaires aux première étapes du traitement visuel. En résumé, la rétro-propagation par les couches plus profondes d'une erreur de l'activité, agit comme un correcteur de l'activité des premières couches. Ce mécanisme permettrait alors à un système d'anticiper les informations qui sont attendus en perception, car il créerait une attente. C'est-à-dire, l'activité peut se propager si elle correspond au champ d'activité laissé possible par l'absence de rétro-propagation, autrement l'activité est inhibée. Bien entendu, l'attente d'information correspond ici au phénomène d'inhibition, car si rien de nouveau n'est perçu, alors il est plus économique de limiter l'activité et de rendre le système disponible à la nouveauté. Comme le résumant les auteurs, lorsque les neurones qui codent pour l'erreur de champ récepteur sont actifs, la rétro-propagation de leur activité va décorréler l'activité des neurones des couches précédentes, et donc réduire la présence

d'informations redondantes dans l'activité des neurones plus en surface.

Ce modèle de codage prédictif concerne originalement les couches superficielles du SNC (i.e., les couches qui réagissent aux stimuli), mais l'idée d'un cerveau qui anticipe les informations pour maintenir un état actif efficace s'est propagée dans la communauté. On retrouve une forme similaire d'un tel phénomène dans l'ensemble des travaux de BAR (2009). L'auteur a introduit le concept de cerveau proactif. Ce concept concerne le traitement de l'information visuelle. Le concept de cerveau proactif propose que le traitement des différentes informations visuelles est asynchrone : certaines informations (i.e., les éléments grossiers de l'image, qui font partie des basses fréquences spatiales) sont pris en charge par une voie de traitement rapide, et va amorcer une activité dans les aires pré-frontales du SNC. Cette amorce des aires

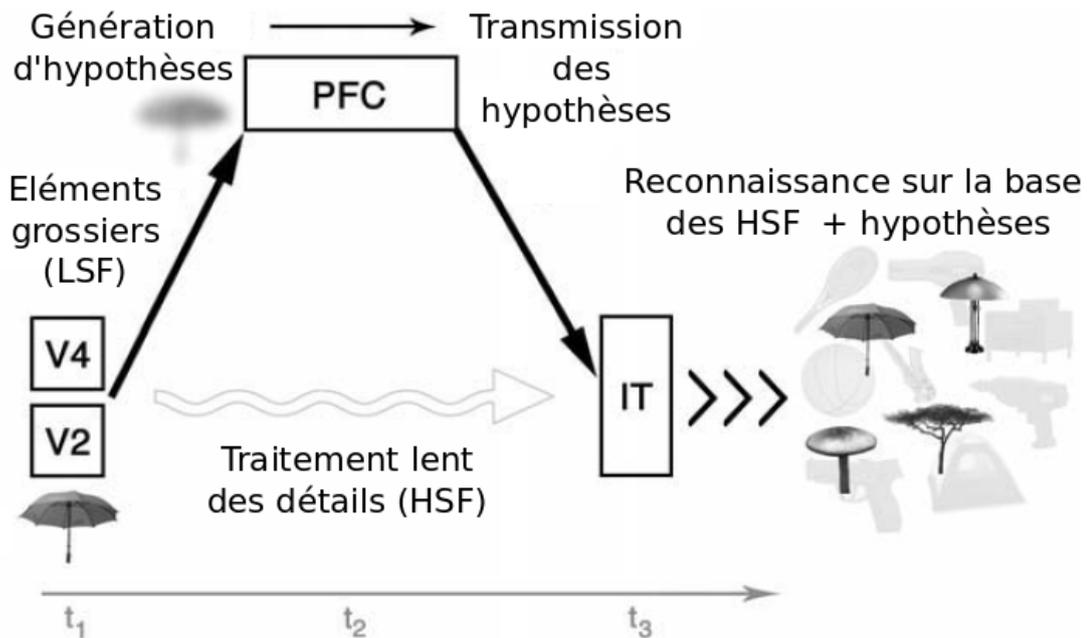


FIGURE 2.3 – Illustration du modèle du cerveau proactif proposé par Bar. Schéma adapté depuis l'étude de BAR *et al.* (2006). Les éléments grossiers (*low spatial frequency, LSF*) issues des premières étapes du traitement visuel vont amorcer des hypothèses dans le cortex préfrontal (*pre-frontal cortex, PFC*), qui vont amorcer une activité dans les aires de la reconnaissance (*inferotemporal area, IT*). Ce dernier amorçage va faciliter le traitement plus lent des éléments fins de l'image (*high spatial frequency, HSF*).

pré-frontales va permettre au système de générer des hypothèses quant à l'objet du stimulus, sur la base des éléments grossiers. Selon ce modèle, ces hypothèses vont amorcer les aires de la reconnaissance visuelle, alors que le traitement des détails de l'image (i.e., les hautes fréquences spatiales) suit son cours. Ainsi, la fin du traite-

ment des détails de l'image va s'opérer dans une zone dont l'activité est déjà amorcée pour un set d'éléments correspondants aux hypothèses formulées sur la base des éléments grossiers du stimulus. Le mécanisme proposé par ce modèle est représenté Figure 2.3. Ce mécanisme aurait pour avantage de faciliter le traitement continu du flux d'information visuelle.

Ces approches conceptuelles se répercutent directement dans les problématiques en modélisation des fonctions computationnelles. Par exemple, l'étude de MERMILLOD *et al.* (2018) s'appuie sur le modèle du cerveau proactif proposé par BAR (2009). Dans leur étude, les auteurs testent l'hypothèse du cerveau proactif sur des visages exprimant une émotion. Ce que les auteurs ont manipulé, c'est le continuum du visage en direction de l'émotion : en partant d'une expression neutre, ils ont présenté à des réseaux de neurones artificiels les informations spectrales correspondantes. La tâche de ces neurones était alors d'indiquer quelles étaient les informations spectrales de l'intensité suivante sur le continuum de l'émotion. Les auteurs ont ainsi comparé les performances d'un réseau simple (i.e., *multi-layer perceptron*, MLP), qui ne fait que propager 'en avant' l'information, à un réseau récurrent (i.e., *serial recurrent network*), dans lequel l'activité de la couche cachée est ré-injectée à l'image suivante (i.e., une partie du traitement de l'image précédente est ré-injectée avec chaque image). Les auteurs ont ainsi observé que les réseaux récurrents étaient plus performants dans la prédiction des informations spectrales d'un visage expressif, plus tôt dans le continuum d'expression neutre à émotion. Cette différence de performance était également plus marquée pour les détails de l'image (i.e., hautes fréquences spatiales) que pour les éléments grossiers de l'image (i.e., basses fréquences spatiales). L'ensemble de ces résultats va donc dans le sens du cerveau proactif, à savoir qu'un système qui traite des éléments complexes, peut profiter d'un bénéfice venant des ré-injections du traitement des informations passées.

Malgré les progrès algorithmiques, l'usage des perceptrons et de leurs dérivés a fait apparaître une limite prévisible mais importante.

### 2.1.3 Limite : le cas de l'oubli catastrophique

L'un des principaux problèmes de l'apprentissage supervisé est l'oubli catastrophique (MCCLOSKEY et COHEN, 1989). Les réseaux de neurones formels classiques ont généralement deux phases :

- La phase d'apprentissage, durant laquelle les poids de connexion entre les neurones sont ajustés afin de réaliser de meilleures performances au fur et à mesure de l'apprentissage.
- La phase de test, durant laquelle des éléments inconnus mais provenant de la même base de données que les éléments de l'apprentissage, sont présentés au réseau pour estimer sa capacité à généraliser.

Cependant, si l'on voulait recommencer une nouvelle phase d'apprentissage avec ce même réseau, et que le nouvel apprentissage ne contient pas les éléments du premier apprentissage, alors la performance du réseau sur le premier apprentissage est écrasée au profit du nouvel apprentissage. Plusieurs solutions ont néanmoins été proposées (CHEN *et al.*, 2018) :

- *Learning Without Forgetting* (LI et HOIEM, 2018), paradigme dans lequel des paramètres communs à toutes les tâches à apprendre sont mis à jour en prenant en compte les paramètres des tâches déjà connues et des nouvelles tâches à apprendre.
- Réseau de neurones progressif (RUSU *et al.*, 2016), où des ensembles de réseaux déjà entraînés sont conservés comme ressources des connaissances précédentes, et sont utilisés lors de l'apprentissage de nouvelles tâches.
- Consolidation élastique des poids de connexion (KIRKPATRICK *et al.*, 2017), où la modification des poids dans une seconde tâche à apprendre se fait sur les poids qui contribuent peu aux performances d'une tâche déjà apprise.
- iCaRL, un système qui maintient un nombre fixe d'exemplaires pour apprendre des catégories de manière incrémentale, tout en conservant les précédentes représentations. Les nouveaux exemplaires sont associés à la classe dont les

éléments leur ressemblent le plus. Lorsqu'une nouvelle classe apparaît, le système crée un nouveau sous-ensemble et se détache d'éléments appartenant à d'autres classes.

- Portes expertes CHEN et LIU (2018). Cette méthode est constituée d'un réseau de modèles experts dans une tâche spécifique. Elle impose l'action de plusieurs experts dans la réalisation d'une tâche et présente donc comme inconvénient un nombre limité de modèles. Le modèle général doit savoir lesquels sont pertinents dans l'exécution de la tâche. L'algorithme porte experte doit permettre de déterminer quels sous-modèles sont utiles à la tâche. Cet algorithme est composé d'auto-encodeurs, dont la sortie attendue correspond à l'entrée. L'apprentissage se veut non supervisé. Ces auto-encodeurs vont ainsi produire les données nécessaires pour entraîner les portes expertes. La sélection se fait grâce à l'erreur de reconstruction des encodeurs : celui qui est le plus approprié pour la tâche devrait renvoyer la moindre erreur. Une fois les auto-encodeurs sélectionnés, l'algorithme peut charger les portes expertes correspondantes.
- Réseau Adversaire Génératif. Dans les réseaux génératifs adversaires, on distingue le générateur et le discriminateur. Le générateur va produire des données similaires à ceux de la base d'apprentissage, et le discriminateur doit indiquer s'il s'agit d'éléments de la base d'apprentissage ou des faux (produits du générateur). Le générateur incrémente ensuite ses tâches, avec une méthode telle que celle introduite par ROBINS (1995) (décrite dans l'étude suivante), en incrémentant les items réverbérés, à la base de données.

Comme on peut le voir, les techniques de résolution de l'oubli catastrophique sont généralement des formes complexes des algorithmes utilisés en IA. Une autre approche introduite par (HINTON et PLAUT, 1987), apparaît très pertinente vis-à-vis de la plasticité synaptique. Cette approche vise la modification de poids de connexion, certains variant rapidement et d'autres lentement. Du point de vue physiologique, des variations à différentes échelles de temps des récepteurs ionotropiques pourraient correspondre à cette compétence cérébrale de pouvoir garder une fonction computa-

tionnelle ancienne tout en étant sensible à la nouveauté.

Plus que dans la performance, il semblerait que ce soit dans la poursuite de solutions aux problèmes fondamentaux tels que l'oubli catastrophique, que l'on trouve des analogies avec le système nerveux et la cognition. Toujours sur le thème de la résolution de l'oubli catastrophique, l'étude de MUSCA *et al.* (2009) compare avec élégance des compétences de mémoire entre des individus et un réseau de neurones. Pour cela, les auteurs ont utilisé un réseau auto-associatif (voir Figure 2.1), pour créer des pseudo-patterns. La tâche du réseau est de reproduire les éléments qui lui sont présentés en entrée. Le réseau est donc entraîné sur une base de patterns définis (e.g., Items A). Pour générer des pseudo-patterns aux Items A, les auteurs présentent au réseau entraîné aux Items A, des valeurs aléatoires. Le réseau va ainsi produire des pseudo-pattern<sup>1</sup>, issu de valeurs bruitées, mais avec la fonction de reproduction des Items A qui l'ont entraîné précédemment. Le pseudo-pattern est ainsi constitué de l'entrée et de la sortie de l'item. Le postulat des auteurs est que les pseudo-patterns, dans l'association qu'ils sont d'une entrée et d'une sortie, maintiennent dans leur ensemble la fonction de reproduction qui correspondrait aux Items A.

Les auteurs ont ainsi construit, à partir de deux listes (Items A, Items B), deux bases issus des pseudo-patterns ( $PP_A$ ,  $PP_B$ ). A partir des ces bases les auteurs ont comparé les performances du réseau en appliquant la méthode suivante :

1. Construction d'une base d'apprentissage A et une base d'apprentissage B (la base est constituée des pseudo-pattern  $PP_A$  et  $PP_B$  respectivement)
2. On entraîne deux réseaux, l'un avec la base A et l'autre avec la base B
3. Pour le réseau entraîné avec la base A, on va présenter un set de  $PP_A$  jamais vu (les pseudo-patterns source) et un set de  $PP_B$  (les pseudo-patterns contrôle)
4. Les auteurs se sont assurés que les  $PP_B$  présentés sont davantage similaires aux items de la base A, que ne le sont les  $PP_A$  présentés.
5. Même procédure avec le second réseau, en inversant  $PP_A$  (contrôle) et  $PP_B$

---

1. Après une procédure de réinjection  $\times 5$ , c'est-à-dire que la sortie du pseudo-pattern est ré-introduite en entrée, produisant une nouvelle sortie, *etc.*.

(source)

Si les pseudo-patterns charrient la fonction de reproduction de la base A ou de la base B, alors le réseau devrait générer moins d'erreur à reproduire les  $PP_A$  source et  $PP_B$  source, respectivement. Si ce n'est pas le cas, alors le réseau devrait générer moins d'erreur à reproduire les pseudo-patterns contrôle, plus proches des pseudo-patterns qui ont servi à l'apprentissage (qui font partie de l'autre base, et donc n'appartiennent pas à la même fonction de reproduction que celle qui a entraîné le réseau auquel ils sont présentés.). Les auteurs ont comparé ces résultats à une tâche comportementale similaire chez des individus. Dans ce cas, l'étude se déroule en deux temps :

1. On présente aux sujets une série d'images, qui correspondent aux pseudo-patterns de la base A ou de la base B. Cette phase de familiarisation correspond à la phase d'apprentissage des réseaux de neurones.
2. Plus tard, on présente à nouveau des images aux sujets, cette fois-ci correspondantes aux pseudo-patterns issus de la base source ou les pseudo-patterns contrôle (i.e., pour rappel, ces derniers étant plus similaires à la première base présentée, mais construits à l'aide de l'autre base). Parmi ces images, il y a des images de la présentation précédente et des images jamais présentées.

Les auteurs ont demandé aux sujets d'indiquer si l'image avait été vue ou non dans la première série présentée. Ce que les auteurs ont mesuré, c'est le taux de fausse reconnaissance. Le fait qu'un individu indique qu'une image a déjà été vue (alors qu'elle n'a pas été présentée) est dû à une sensation de familiarité plus forte pour cette image.

Pour le réseau de neurones que les auteurs ont utilisé, les résultats indiquent que les réseaux ont été plus performants à reproduire les pseudo-patterns issus de la même source que ceux de l'apprentissage (alors qu'ils sont davantage dissimilaires que les pseudo-patterns issus de l'autre source). Cela valide donc l'hypothèse des auteurs : l'information relative à la source des patterns est véhiculée, et permet au réseau de reconstruire plus facilement les patterns issus de la même source, même

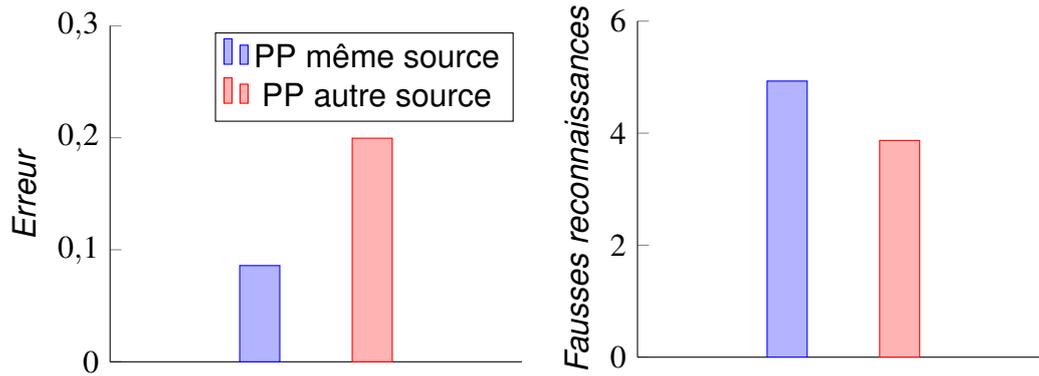


FIGURE 2.4 – Résultats de l'étude de MUSCA *et al.* (2009). A gauche, les performances du réseau, à droite, celles des sujets de l'expérience comportementale.

très différents.

Pour les performances comportementales, les auteurs observent davantage de fausses reconnaissances pour les pseudo-patterns issus de la même source que ceux présentés en première phase de l'expérience. Ce résultat indique que les sujets ont ressenti davantage de familiarité pour ces pseudo-patterns de même source, ce qui correspond à une manifestation comportementale des résultats observés dans les réseaux de neurones. En effet, la familiarité est considérée comme une facilité dans le traitement de l'information, qui oriente la préférence de l'individu vers un stimulus en particulier. Dans le cas des pseudo-patterns, cela souligne qu'une caractéristique interne à la structure de ces patterns, a pu être acquise par les sujets. Cette acquisition semble avoir induit une plus grande facilité dans la perception de pseudo-patterns de même source, comparée aux pseudo-patterns de l'autre source (alors même que les pseudo-patterns de l'autre source étaient mathématiquement plus proches des pseudo-patterns déjà vus). Cette facilité de perception pour les pseudo-patterns de même source peut s'expliquer s'il y a eu transfert de l'information (les caractéristiques internes de la structure des pseudo-patterns).

En mettant en évidence ce phénomène de transfert de l'information dans la tâche de reconstruction d'un pattern, les auteurs sont en mesure de proposer une résolution de l'oubli catastrophique par l'utilisation de données qui traduiraient plusieurs fonctions computationnelles dans leurs entrées/sorties. D'un point de vue pragmatique, cette approche est également hautement plausible si l'on considère les modèles de la

mémoire : la capacité à se souvenir à partir d'un bruit quelconque, reviendrait à générer des pseudo-patterns issus d'une source bruitée, mais dont la relation entre entrée et sortie résume l'information à se rappeler. Cette approche justifierait la capacité à accumuler des souvenirs, sans augmenter la capacité cérébrale (i.e., augmentation du nombre de neurones) ni oublier catastrophiquement.

L'oubli catastrophique est encore aujourd'hui, un des défis majeurs en IA. Du point de vue technologique, la résolution de ce problème débloquerait énormément de ressources computationnelles, car il ne serait plus nécessaire d'augmenter la taille des réseaux pour des IAs performantes. Du point de vue cognitif, on observe que l'oubli catastrophique n'est pas présent dans la vie courante d'un individu. Les phénomènes qui s'en rapprochent le plus sont des pathologies cliniques, telles que l'amnésie rétrograde (i.e., l'individu n'a plus accès à des souvenirs antérieurs au début de l'amnésie), ou les premières étapes de la maladie d'Alzheimer (i.e., troubles de la mémoire du travail). Cependant, la comparaison entre le comportement et les réseaux de neurones tels que ceux utilisés en IA n'est pas toujours facile ou bien acceptée. Ces difficultés dépendent entre autre de la grande différence qu'il existe entre le cerveau humain et les modèles de neurones artificiels. C'est pourquoi aujourd'hui, un grand intérêt est porté sur la modélisation de systèmes phénoménologiques plus proches de la réalité biologique de l'activité neuronale.

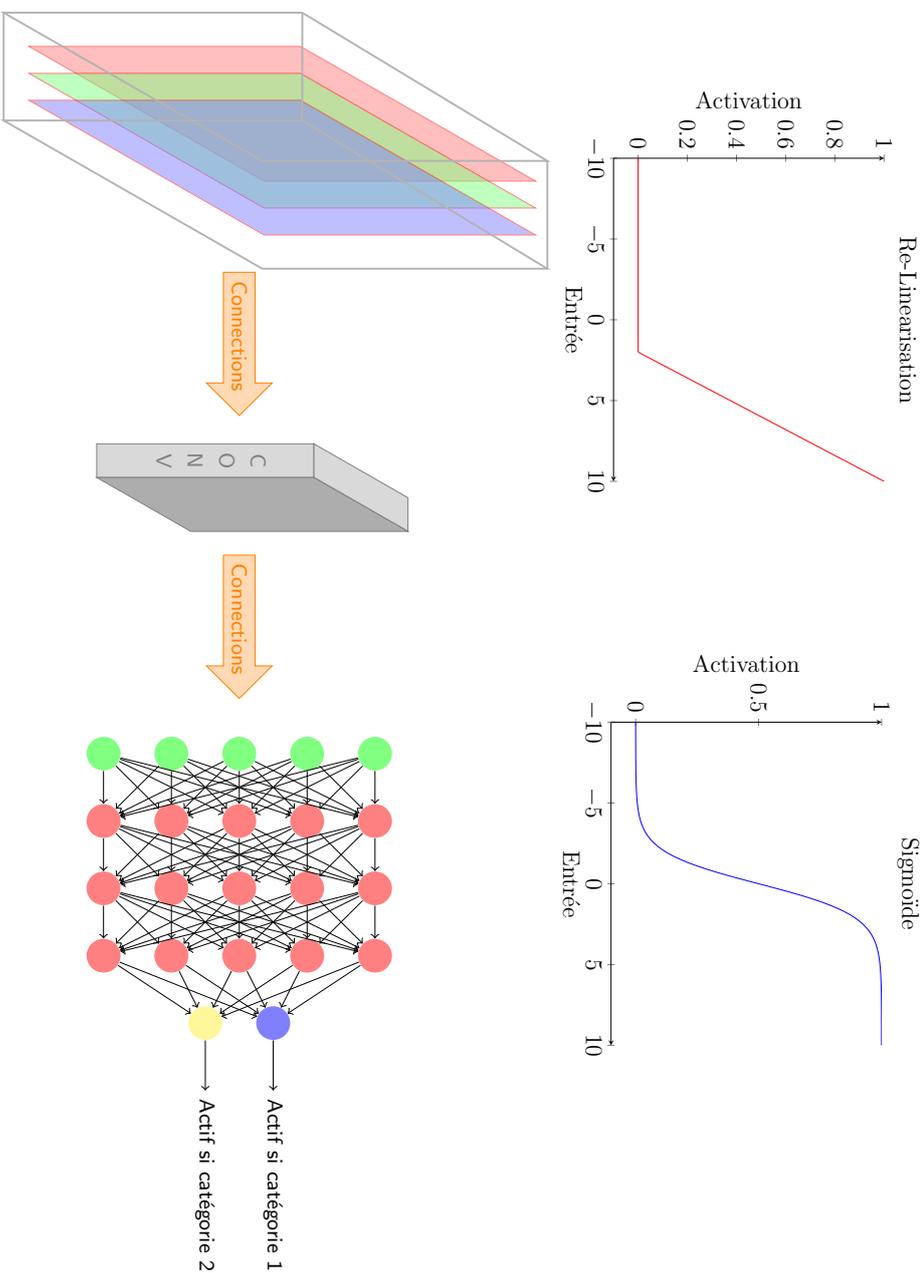


FIGURE 2.5 – Les images sont présentées au réseau de neurone. Les premières couches (couches convolutionnelles), vont réagir à différentes parties de l'image (y compris aux différents champs de couleur rouge-vert-bleu), à la manière de champs récepteurs. La fonction d'activation des cellules dans les couches convolutionnelles est souvent une Re-linéarisation : les informations trop faibles de l'image vont être ignorées, tandis que les informations importantes sont propagées. Chaque couche convolutionnelle permet de réduire la quantité d'information pour résumer l'image, qui sera alors présentée à un réseau similaire à la Section 2.1.1, mais comportant davantage de couches cachées. Dans ses cellules, la fonction d'activation sera plus traditionnelle (e.g., sigmoïde, tangente hyperbolique).

## 2.2 De la Modélisation à la Cognition

### 2.2.1 Modèle du neurone impulsif

Le prix Nobel de Physiologie ou Médecine de 1963 fut attribué à A. Hogkin et A. Huxley pour leurs travaux sur la description des mécanismes de la propagation des PA dans les axones de calamars géants (HODGKIN et HUXLEY, 1952). Leur modèle est encore largement utilisé aujourd'hui en neuroscience théorique, pour décrire les dynamiques neuronales intracellulaires. Plus particulièrement, il décrit l'activation de canaux ionotropiques ( $K^+$ ,  $Na^+$ ) ainsi que le courant de fuite, pour déterminer le potentiel de la membrane.

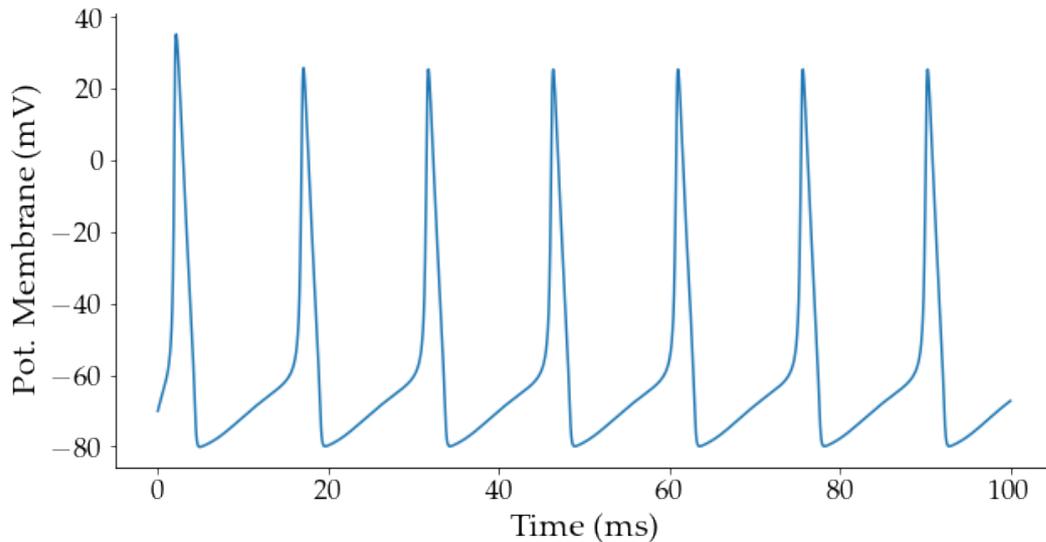


FIGURE 2.6 – Modélisation de la dynamique de la membrane neuronale selon les équations de HODGKIN et HUXLEY (1952). Les paramètres utilisés sont :  $C = 1\mu\text{F.cm}^{-2}$ ,  $V_{rest} = -70\text{mV}$ ,  $E_l = (10.6+V_{rest})\text{mV}$ ,  $E_K = (-12+V_{rest})\text{mV}$ ,  $E_{Na} = (115+V_{rest})\text{mV}$ ,  $g_l = 0.3\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_{Na} = 120\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_K = 36\text{mS.cm}^{-2}$ . Le courant appliqué est  $I = 10\mu\text{A.cm}^{-2}$ .

$$C \frac{dV}{dt} = g_l(E_l - V) - g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - g_K^4(V - E_K) + I \quad (2.1)$$

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x * (1 - x) - \beta_x * x \quad (2.2)$$

$$\alpha_n = \frac{0.1 - 0.01(V - V_{rest})}{\exp\left(1 - \frac{V - V_{rest}}{10}\right) - 1} \quad \alpha_m = \frac{2.5 - 0.1(V - V_{rest})}{\exp\left(2.5 - \frac{V - V_{rest}}{10}\right) - 1} \quad \alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{V_{rest} - V}{20}\right) \quad (2.3)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{V_{rest} - V}{80}\right) \quad \beta_m = 4 \exp\left(\frac{V_{rest} - V}{18}\right) \quad \beta_h = \frac{1}{\exp\left(3 - \frac{V - V_{rest}}{10}\right) + 1} \quad (2.4)$$

Où  $V$ ,  $C$ ,  $V_{rest}$  décrivent le potentiel de la membrane, la capacitance de la membrane et le potentiel de repos de la membrane,  $g_x$ ,  $E_x$  sont la conductance par unité de surface et le potentiel d'inversion respectivement, tandis que  $K$ ,  $Na$  et  $l$  correspondent aux courants potassium, sodium et de fuite (i.e., les ions qui passent de l'intra-cellulaire à l'extra-cellulaire) respectivement. Les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  correspondent quant à eux, aux taux d'activités (i.e., ouverture des canaux). Ces taux décrivent l'activation des canaux à potassium ( $n$ ), l'activation des canaux à sodium ( $m$ ) et l'inactivation des canaux à sodium ( $h$ ).

Toutefois, les nombreux paramètres utilisés rendent le modèle complexe et induisent des contraintes de modélisation qui en atténuent sa pertinence. Une simplification de ces dynamiques a été introduite par FITZHUGH (1961) et NAGUMO *et al.* (1962), décrit aujourd'hui comme le modèle FitzHugh-Nagumo. Dans ce modèle, les variables sont réduites au nombre de deux, ce qui permet l'analyse en deux dimensions des dynamiques d'excitabilité de la membrane.

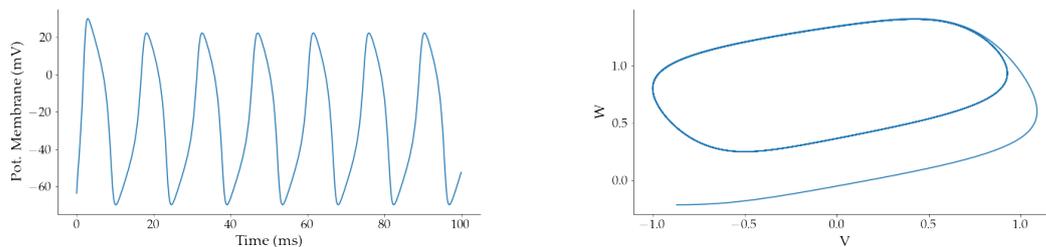


FIGURE 2.7 – Gauche : Modélisation de la dynamique neuronale selon le modèle de FitzHugh-Nagumo. Les paramètres utilisés sont :  $\tau = 3\text{ms}$ ,  $a = 0.7\text{mV}$ ,  $b = 0.8\text{mV}$ ,  $l = 0.8\text{mV}$ . Les données ont été normalisées entre  $-70\text{mV}$  et  $30\text{mV}$  afin de pouvoir comparer avec les autres modèles. Droite : Représentation du cycle limite stable du modèle de FitzHugh-Nagumo dans le portrait de phase.

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I_{ext} \quad (2.5)$$

$$\tau \frac{dw}{dt} = V - a - bw \quad (2.6)$$

Où  $V$  décrit le potentiel de la membrane, tandis que  $w$  est une variable de récupération, dont les dynamiques sont ajustées par  $a$  et  $b$ .

Le modèle de MORRIS et LECAR (1981) a quant à lui été introduit afin de reproduire les dynamiques d'oscillation du neurone des fibres musculaires du bernacle géant, en relation avec les comportements des ions  $Ca^{2+}$  et  $K^+$ .

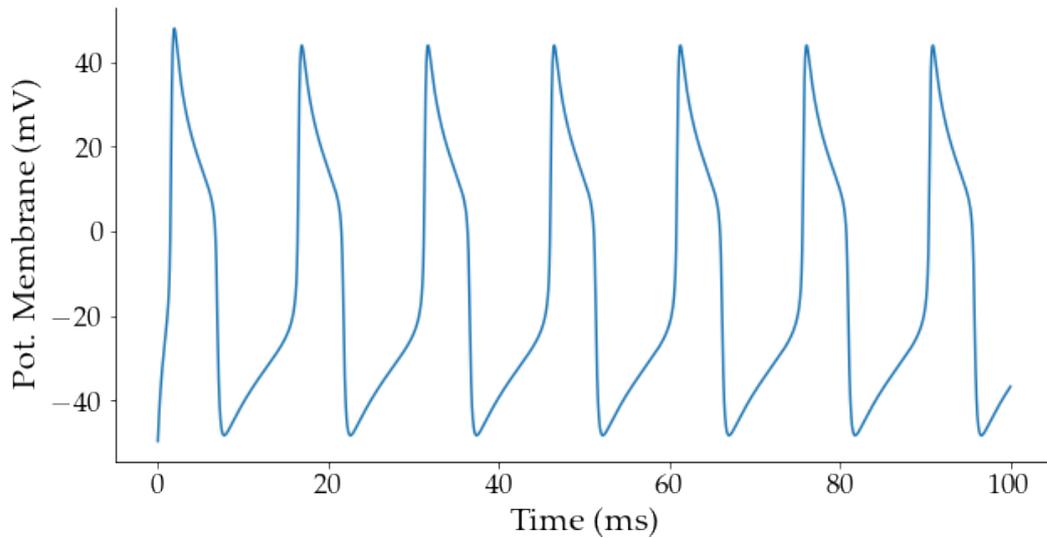


FIGURE 2.8 – Modélisation du neurone selon MORRIS et LECAR (1981). Les paramètres utilisés sont :  $C = 1\mu\text{F.cm}^{-2}$ ,  $g_L = 2\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_{Ca} = 4\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $g_K = 8\text{mS.cm}^{-2}$ ,  $V_L = -50\text{mV}$ ,  $V_{Ca} = 100\text{mV}$ ,  $V_K = -70\text{mV}$ ,  $\lambda_{n_{max}} = 0.1\text{ms}^{-1}$ ,  $V_1 = -1\text{mV}$ ,  $V_2 = 15\text{mV}$ ,  $V_3 = 10\text{mV}$ ,  $V_4 = 14.5\text{mV}$ ,  $I = 50\mu\text{A.cm}^{-2}$ .

$$C \frac{dV}{dt} = I - g_L(V - V_L) - g_{Ca}M_{ss}(V - V_{Ca}) - g_KN(V - V_K) \quad (2.7)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{N_{ss} - N}{\tau_N} \quad (2.8)$$

$$M_{ss} = \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \left[ \frac{V - V_1}{V_2} \right] \right) \quad (2.9)$$

$$N_{ss} = \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \left[ \frac{V - V_3}{V_4} \right] \right) \quad (2.10)$$

$$\tau_N = \lambda_{n_{max}} \left( \cosh \left[ \frac{V - V_3}{2V_4} \right] \right) \quad (2.11)$$

Où  $V$ ,  $C$  décrivent le potentiel de la membrane et la capacitance de la membrane,  $L$ ,  $Ca$  et  $K$  correspondent aux courants dûs au courant de fuite, aux ions calcium et aux ions potassium, tandis que  $N$  décrit la probabilité que les canaux à potassium soient actifs (agit comme une variable de récupération). Les variables calculées  $M_{ss}$ ,  $N_{ss}$  correspondent quant à elles aux probabilité que les canaux soient ouverts, tandis que  $\tau_N$  est la constante de temps associée à la relaxation des canaux à potassium, avec  $\lambda_{n_{max}}$  sa fréquence de référence.  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$  et  $V_4$  sont des paramètres qui ajustent le régime permanent et la constante de temps du modèle. D'autres modèles plus simples ont également été développés, comme les modèles Intègre et tir (*Integrate and Fire*, IF) et son extension Intègre et tir avec fuite (*Leaked Integrate and Fire*, LIF).

$$C \frac{dV}{dt} = -\frac{V}{R} + I \quad (2.12)$$

Où  $R$ ,  $I$  sont la résistance de la membrane et le courant entrant/appliqué, respectivement. Pour ces derniers, les dépolarisations successives vont faire varier le potentiel de la membrane. Lorsque celle-ci dépasse un seuil défini, le potentiel est ramené à une valeur négative spécifique, et le PA est identifié.

Le modèle Izhikevich (IZHIKEVICH, 2006) est quant à lui un cas particulier des LIFs, qui a gagné en popularité ces dernières années grâce aux nombreux comportements d'excitabilité qu'il permet de reproduire.

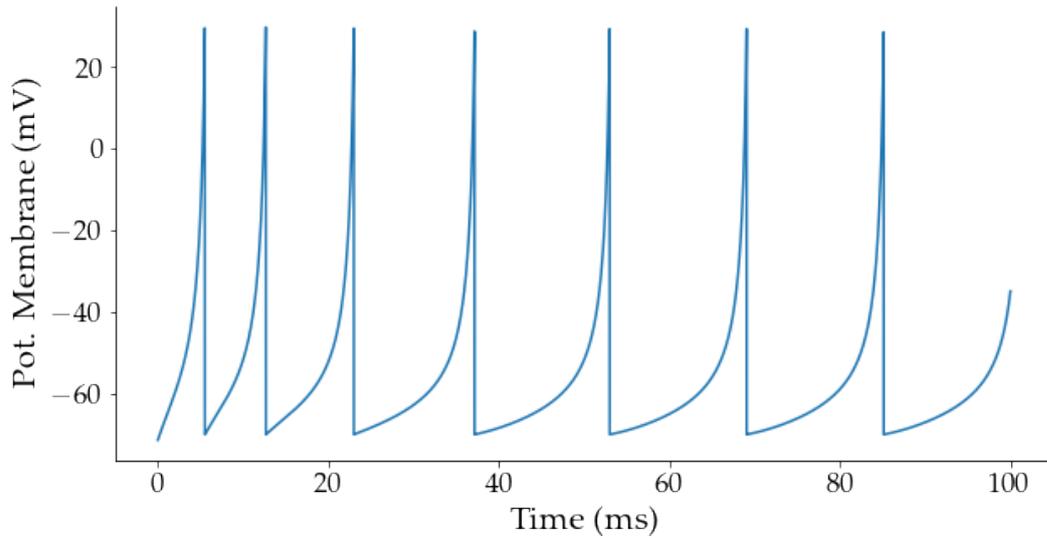


FIGURE 2.9 – Modélisation du neurone IZHKEVICH (2006). Les paramètres utilisés sont :  $C = 40\text{pF}$ ,  $k = 0.7\text{nS}\cdot\text{mV}^{-1}$ ,  $v_t = -60\text{mV}$ ,  $c = -70\text{mV}$ ,  $d = 100\text{pA}$ ,  $a = 0.03\text{ms}^{-1}$ ,  $b = -2\text{nS}$ .

$$C \frac{dV}{dt} = k(V - V_{rest})(V - v_t) - u + I \quad (2.13)$$

$$\frac{du}{dt} = a(b(V - V_{rest}) - u) \quad (2.14)$$

$$\text{if } V_s \geq V_\theta, \text{ then } \begin{cases} V_s = c \\ u = u + d \end{cases} \quad (2.15)$$

Dont les paramètres sont définis dans la section suivante, Table 3.1. Il existe donc plusieurs modèles pour décrire les dynamiques du neurone. On voit que le niveau de complexité est lié au degré de vraisemblance biophysique. Cependant, l'un des éléments capital lorsqu'on souhaite réaliser la simulation de nombreux neurones interconnectés, est le pas d'intégration du système d'équation (i. e.,  $dt$ ). En effet, plus le pas d'intégration est important, plus les variations et les erreurs dans l'estimation du pas suivant du système d'équation vont être importantes. Un autre point capital à prendre en compte est le comportement de ces neurones en fonction du courant. Lors de la simulation d'un réseau de neurones biophysiques, la quantité de courant varie très souvent et peut prendre des valeurs importantes. Enfin, il faut prendre en compte le fait que les modèles n'ont pas les mêmes dynamiques pour des courants équivalents. Les différentes dynamiques illustrées (Figures 2.10) ont par exemple

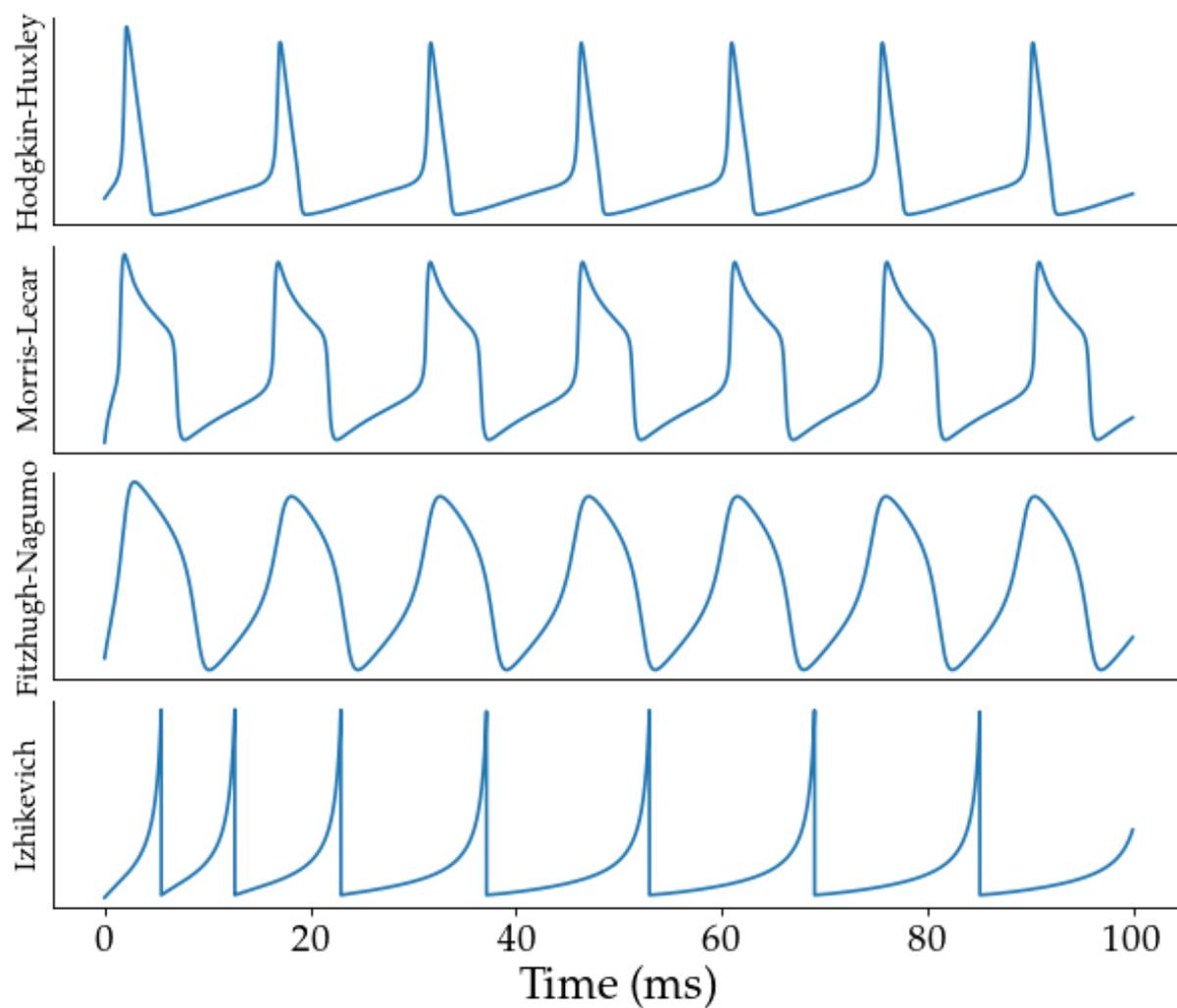


FIGURE 2.10 – Comparaison des dynamiques décrites par chacun des modèles présentés (Figures 2.6, 2.7, 2.8, 2.9).

été ajustées expérimentalement afin de faire correspondre leurs fréquences de PAs. Comme on le voit dans les paramètres de simulation, les courants appliqués pour stimuler les neurones changent en fonction du modèle. Dans la Figure 2.11, nous avons simulé l'activité de plusieurs neurones, chacun suivant une des dynamiques décrites par les différents modèles. Nous avons fait varier le pas d'intégration des systèmes d'équations, ainsi que le courant appliqué. Nous avons mesuré la fréquence de PAs de ces neurones, en identifiant le nombre de fois que le potentiel de la membrane franchissait un potentiel de seuil (i.e., 0 mV, avec une période réfractaire de 2 ms). On peut clairement voir les limites des modèles Hodgkin-Huxley et Fitzhugh-Nagumo. La capacité à produire des PAs pour le neurone dont les dynamiques suivent le modèle Hodgkin-Huxley est absente pour les pas de progression et les courants appliqués trop importants (ce qui provoque des instabilités et la simulation échoue). Dans le cas du neurone Fitzhugh-Nagumo, le problème réside dans le courant appliqué, qui stabilise le système d'équation et rend les PAs indiscernables (du fait de l'absence de variation), soit par une stimulation trop faible, soit par une stimulation trop forte. Dans le cas du neurone Morris-Lecar, le système d'équation supporte des pas de progression assez élevés, mais sa fréquence atteint un plafond élevé lorsque l'intensité du courant appliqué est supérieure à 0.7 nA. Dans le cas du neurone Izhikevich (i.e., et des neurones LIF en général), on voit que le système d'équation reste stable pour les pas de progression importants, et que ce pas de progression a peu d'influence sur la fréquence des PAs en fonction de l'intensité du courant appliqué. On observe également pour ce dernier que l'augmentation est presque linéaire, ce qui rend ce type de modèle plus facile à ajuster expérimentalement. Enfin, des modèles plus généralistes estiment directement l'activité d'un ou plusieurs neurones, plus particulièrement en estimant le nombre ou la fréquence des PAs. En se basant sur des approches probabilistes, ils permettent d'estimer rapidement l'activité de grandes populations.

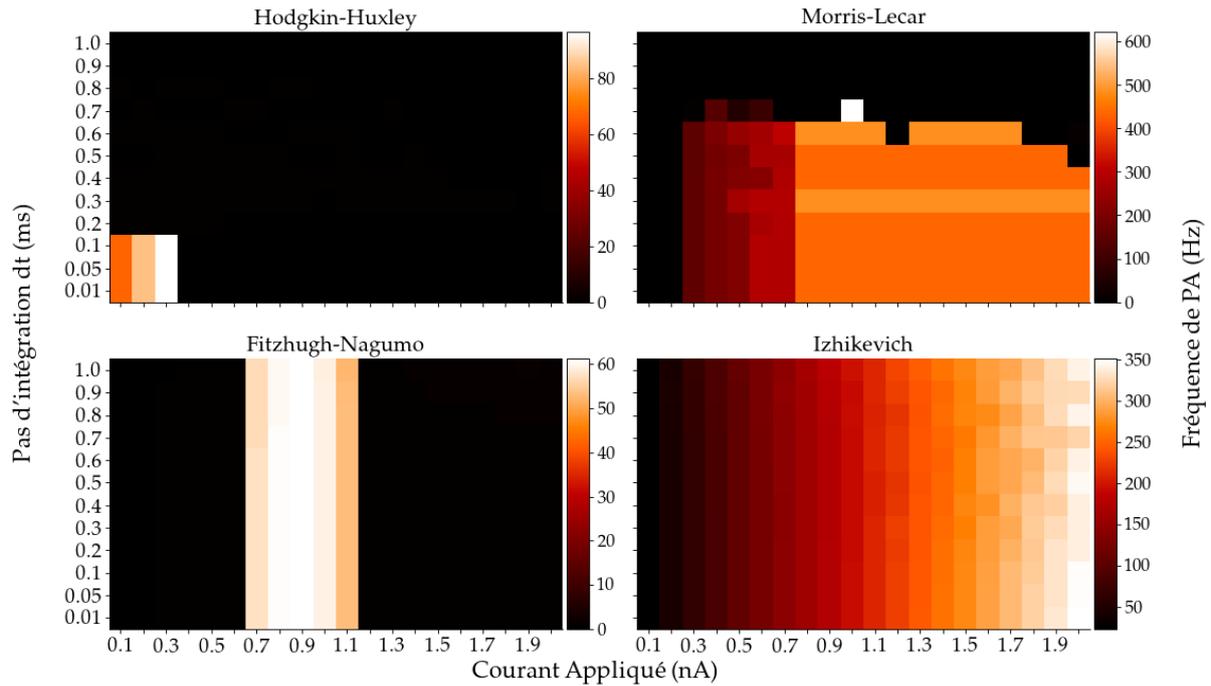


FIGURE 2.11 – Fréquence des PAs des différents modèles de neurones, en fonction du courant appliqué et du pas d'intégration dt. La solution des équations différentielles a été obtenue via la méthode de Runge-Kutta ordre 4.

## 2.2.2 Applications dans les réseaux impulsionnels

Les neurones formels, bien qu'inspirés de la biologie, ont des fonctions d'activation continues, qui restent la même durant l'apprentissage et la phase utile. Ce n'est pas le cas des modèles impulsionnels, qui sont centrés sur l'événement du PA, et dont l'instant d'émission peut énormément varier durant l'ensemble de la simulation. La procédure d'apprentissage peut alors être non-supervisée, dont l'un des paradigmes les plus utilisés est la Plasticité fonction du temps d'occurrence des impulsions (*Spike-Timing Dependent Plasticity*, STDP). Initialement, dans la STDP, le poids de la connexion entre deux neurones augmente si le PA du neurone postsynaptique succède au PA du neurone présynaptique, tandis que le poids diminue si le PA du neurone postsynaptique précède le PA du neurone présynaptique. Le changement de poids de connexion entre deux neurones (neurone pré-synaptique  $j$  et neurone post-synaptique  $i$ ), induit par la STDP est alors défini comme (GERSTNER *et al.*, 1996; KEMPTER *et al.*,

2000) :

$$\Delta w_{ji} = \sum_{f=1}^N \sum_{n=1}^N W(t_i^n - t_j^f) \quad (2.16)$$

où  $N$  est le nombre de paires de PA pré- et post-synaptiques,  $f$  le compte de PA pré-synaptique,  $n$  le compte de PA post-synaptique, et  $W$  la fonction de STDP :

$$W(x) = A_+ \exp(-x/\tau_+) \quad \text{pour } x > 0 \quad (2.17)$$

$$W(x) = -A_- \exp(x/\tau_-) \quad \text{pour } x < 0 \quad (2.18)$$

L'orientation de la plasticité en fonction du PA peut néanmoins être changée en fonc-

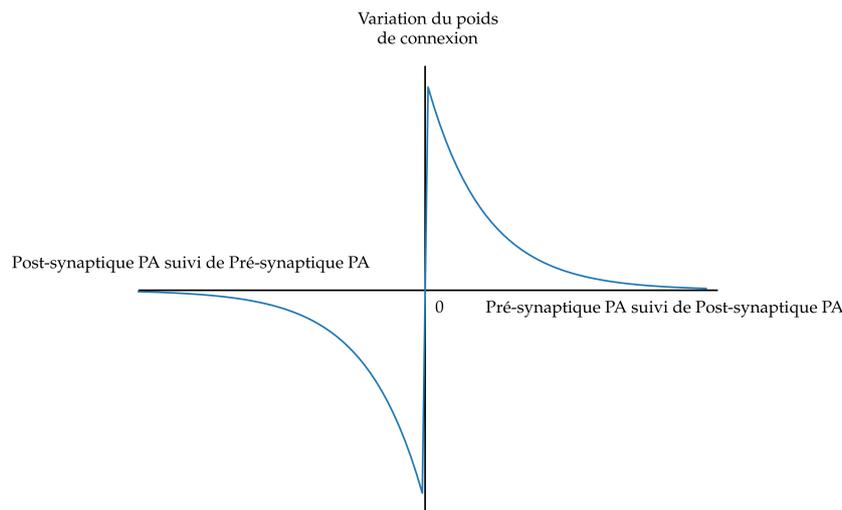


FIGURE 2.12 – Direction (positive ou négative) et amplitude (forte ou faible) de la modification du poids de connexion entre un neurone présynaptique et postsynaptique. L'amplitude est en fonction des moments de PA.

tion du paradigme appliqué (e.g., FELDMAN, 2012). Ce type de plasticité non supervisée (i.e., centrée sur l'évènement plutôt que sur la tâche) est une application de la loi de Hebb dans les réseaux impulsionnels. Cette approche est très appropriée dans l'utilisation de simulations de neurones à grande échelle (e.g. SpikeNet, DELORME *et al.*, 1999), car elle permet de stimuler des assemblées entières de sorte que toute l'activité devienne caractéristique du stimulus présenté au réseau. Cependant, ces

réseaux de neurones impulsionnels servent généralement à l'extraction de caractéristiques (e.g., les caractéristiques visuelles des colonnes corticales, voir Figure 1.6), et sont souvent couplés avec un classifieur en fin de réseau pour réaliser la tâche visée.

Dans le cas de stimuli visuels, leur utilisation permet de comprendre comment le renforcement et la connectivité peuvent faire converger l'activité du réseau vers celle d'un champs récepteurs. Dans l'article de CHAUHAN *et al.* (2018), les auteurs ont reproduit la sensibilité des colonnes corticales de l'aire V1, similaires à celle des colonnes corticales décrites par HUBEL et WIESEL (1959, 1962). L'émergence de cette activité caractéristique requiert cependant la mise en place de nombreuses manipulations (plus particulièrement d'inhibitions) dans les simulations présentées par les auteurs.

Dans l'approche des neurones impulsionnels bio-mimétiques, il existerait un gain dans la prise en compte du modèle de synapse tripartite. La majorité des études ont besoin de mettre en place de nombreuses conditions afin de reproduire des activités neuronales proches de l'activité physiologique. Avec les modèles de neurones biomimétiques, c'est encore plus vrai, car les modèles impulsionnels peuvent reproduire fidèlement les dynamiques fines (e.g., les dynamiques physiques du neurone en tant que circuit électronique), mais ont du mal avec les dynamiques de population. C'est pour cela que des modèles tels que celui de IZHIKEVICH (2006), ou de *Mean Field Model* ont été proposés : ces modèles se focalisent sur des comportements à la fois fin (neurone) et généraux (population), au détriment de la vraisemblance entre le système d'équation et les éléments physiologiques qui y correspondent. c'est-à-dire que ces comportements peuvent être ajustés grâce à des facteurs, des variables additives ou multiplicatives qui font varier les comportements du système. Ces variables sont alors ajustées en fonction du comportement voulu. Cette méthode est très intéressante car elle permet de reproduire fidèlement un grand nombre d'activités physiologiques. Cependant, la multiplication de facteurs sans étude fine au préalable rajoute beaucoup d'abstraction (i.e., on peut avoir du mal à rapprocher l'effet d'une variable aux éléments physiologiques auxquels elle correspond). Certains phénomènes qui

servent de modèle pour reproduire des activités type de population neuronale, pourraient par exemple dépendre de l'influence des cellules gliales. L'intérêt grandissant pour l'influence des cellules gliales sur les activités synaptiques a créé un besoin fort d'inclure des composants tels que les astrocytes, dans la modélisation de neurones bio-mimétiques.

## 2.3 Les astrocytes dans la cognition naturelle et artificielle

### 2.3.1 Dynamiques astrocytaires : une autre échelle de temps et d'espace

Nous avons vu dans la partie décrivant les astrocytes (Section 1.2.2), que ces derniers pouvaient produire des vagues de calcium intracellulaires en réponse à l'activité synaptique. L'élévation du calcium intracellulaire conduit alors à la libération de gliotransmetteurs à destination des terminaisons neuronales. Cependant, les variations du calcium intracellulaire sont beaucoup plus lentes que les variations de potentiel de la membrane neuronale. Comme on peut le voir dans la Figure 2.13, les dynamiques neuronales sont 1000 fois plus rapides que les dynamiques astrocytaires (i.e., un PA dure environ 5 ms tandis qu'une ondulation de calcium dure environ 5 secondes). Dans le cas particulier représenté Figure 2.13, on observe également que les vagues de calcium recouvrent des parties de temps où les neurones ne sont pas en activité.

La gliotransmission va donc intervenir à la fois lorsque le neurone pré-synaptique est en activité, mais peut aussi avoir lieu lorsque celui-ci est silencieux. L'apport fonctionnel de cette influence astrocytaire à une échelle de temps plus lente que l'activité neuronale, a fait l'objet de plusieurs hypothèses. L'une des hypothèses proposée par ARAQUE *et al.* (2014) est que les astrocytes servent en partie en tant qu'intégrateurs temporels, décodant ainsi l'activité des neurones qu'ils fédèrent. Ils font également l'hypothèse que les astrocytes sont des modulateurs de l'activité neuronale, qui induiraient une activité propre à l'activité du réseau astrocytaire. Ces influences dans le temps ont aussi une composante spatiale. Les communications inter-astrocytaires rendent possible la propagation d'une vague de calcium à travers les astrocytes adjacents, ce qui ferait le lien entre des synapses lointaines. Ce phénomène a été décrit comme l'effet carrousel dans l'article de PEREIRA et FURLAN (2010), une illustration de cet effet est présent en Figure 2.14. Cette effet carrousel est décrit comme l'activité

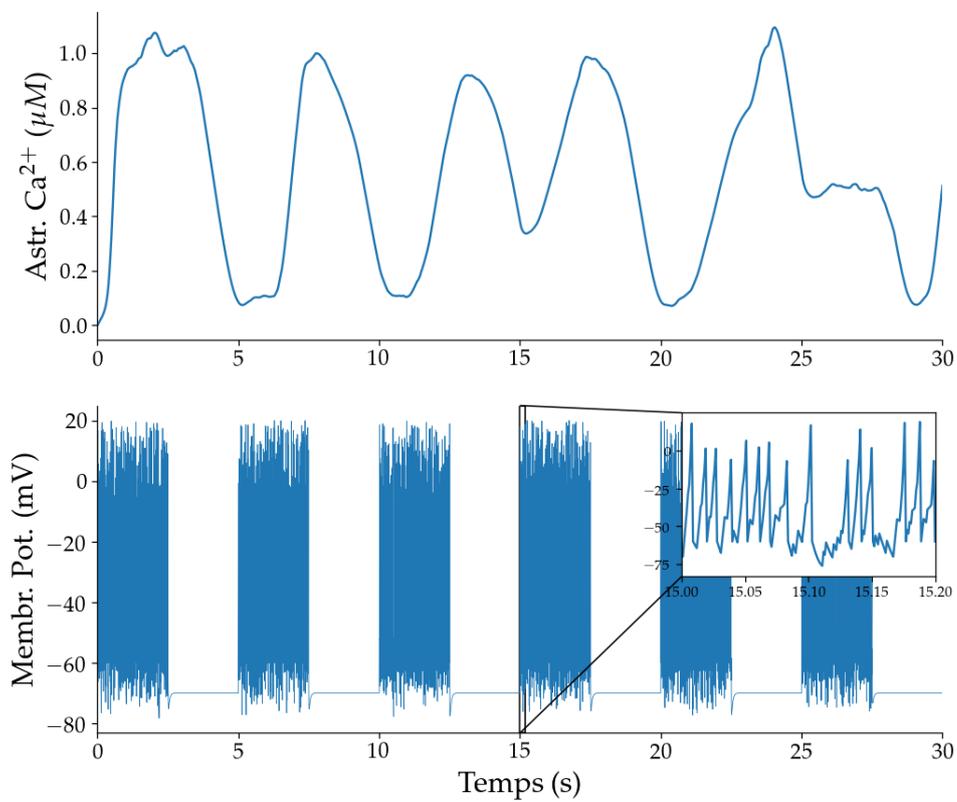


FIGURE 2.13 – Illustration de la différence temporelle entre les dynamiques neuronales et astrocytaires. Le modèle de l'activité astrocytaire (Astr. Ca<sup>2+</sup> est basé sur l'étude de STIMBERG *et al.* (2019), et le potentiel de la membrane du soma d'un neurone (Membr. Pot.) sur le modèle du neurone Izhikevich (IZHIKEVICH, 2006)

astrocytaire induite par les neurones, qui se propage aux astrocytes distants, modulant l'activité des neurones distants. Ainsi, les populations d'astrocytes formeraient plusieurs moyeux locaux, dont les différentes activités s'inscriraient dans un moyeu global. Ce moyeu global rendrait ainsi disponible, à l'ensemble des ressources cérébrales, l'état des activités en différentes aires cérébrales. Au delà de l'agencement

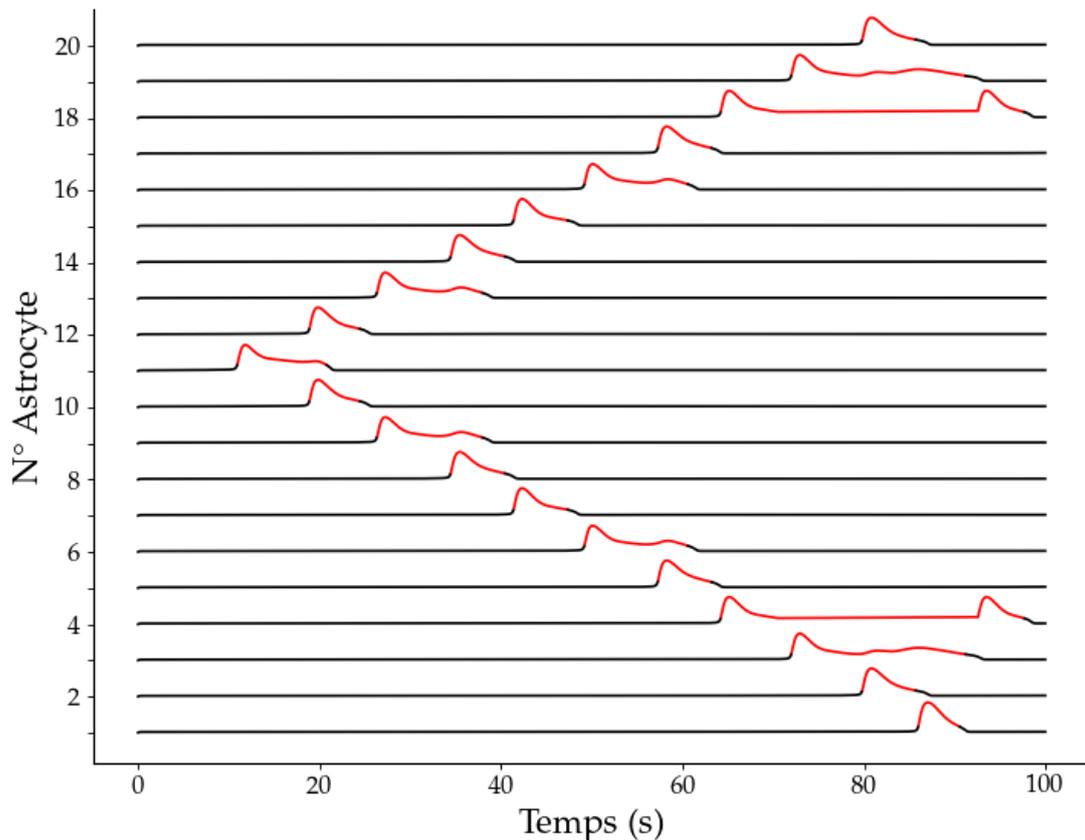


FIGURE 2.14 – Illustration de l'effet carrousel, basé sur le modèle de STIMBERG *et al.* (2019). Les lignes représentent la concentration normalisée de calcium intracellulaire. Chaque astrocyte est connecté à ses voisins. La partie rouge correspond à l'état propice à la gliotransmission. Seul l'astrocyte 11 a été stimulé ( $1\mu M$  pendant 20 s).

spatial et de la connectivité entre ces moyeux, la Figure 2.14 met en évidence la complexité sous-jacente de l'activité du réseau astrocytaire. On observe qu'à l'initiation de l'astrocyte 11, une activité se propage aux astrocytes voisins. Cependant, la durée de chacune des activités propagées varie, et l'on observe pour les astrocytes 4 et 18 une très longue période propice à la gliotransmission. Cet élément amène à penser que pour une activité induite plus élaborée, la variabilité des activités sera plus complexe. La modélisation de composantes gliales artificielles pourrait mener à une meilleure

compréhension de la cognition humaine, tout en améliorant les performances de systèmes artificiels.

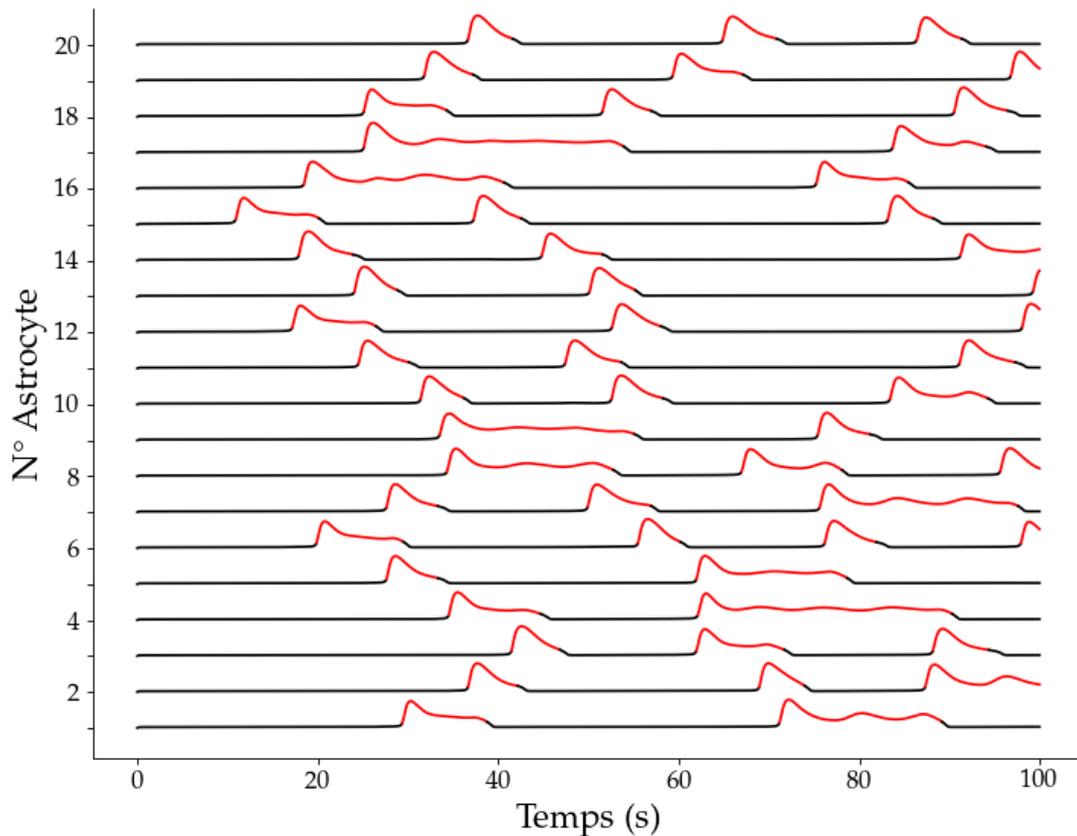


FIGURE 2.15 – Simulation de l'activité astrocytaire avec une stimulation ( $1\mu\text{M}$  d' $\text{IP}_3$  pendant 20 s) par astrocyte, chacun à une seconde aléatoire, basé sur le modèle de STIMBERG *et al.* (2019).

### 2.3.2 Principales influences des cellules gliales et apport dans la cognition artificielle

De nombreux auteurs s'accordent sur le rôle joué par les astrocytes dans les fonctions mnésiques (DALLERAC et ROUACH, 2016; SANTELLO *et al.*, 2019; KASTANENKA *et al.*, 2020). Les premières preuves dans ce sens ont été apportées par HALASSA *et al.* (2009). Dans cette étude, les auteurs ont bloqué la gliotransmission et enregistré l'activité cérébrale durant le sommeil de souris. Ils ont observé une réduction de la pression de sommeil, ainsi que des activités cérébrales faibles ( $\sim 0.5\text{-}4$  Hz). Le blocage de la gliotransmission semble également réduire les activités gamma ( $\sim$

20-40 Hz) durant les phases d'éveil (LEE *et al.*, 2014). Le bénéfice astrocytaire sur la cognition est vraisemblablement dû à la spécificité des astrocytes chez l'humain. Dans leur étude, HAN *et al.* (2013) ont induit le développement d'astrocytes du même type que chez l'humain dans des cerveaux de souris, produisant ainsi des structures chimériques. Ils ont observé dans diverses tâches (principalement de mémoire), une augmentation des capacités cognitives. Les astrocytes sont également de plus en plus considérés comme ayant un rôle déterminant dans les activités conscientes.

Ces évidences du rôle des cellules gliales dans les compétences cognitives, ont conduit à l'ajout de cellules mimant l'influence des astrocytes dans les réseaux de neurones artificiels. Dans l'article de PORTO-PAZOS *et al.* (2011), les auteurs ont introduit des composantes inspirées des astrocytes dans plusieurs tâches de classification. L'influence de ces composantes astrocytaires augmente la correction des poids si le neurone était fortement sollicité, ou la diminue si le neurone ne l'était pas. Les auteurs ont ainsi observé qu'une influence astrocytaire sur la modification des poids améliorerait les performances du réseau, comparé à un réseau sans composante astrocytaire. Cette méthode de pondération en fonction de l'utilité d'un neurone spécifique à une tâche du réseau auquel il appartient, ressemble fortement à l'une des solutions proposée pour contourner le problème de l'oubli catastrophique (i.e., Consolidation élastique des poids de connexion, cf 2.1.3). Les astrocytes pourraient alors être les superviseurs des populations neuronales, et faciliteraient la prise en compte de nouvelles informations en évitant le sur-apprentissage. L'influence astrocytaire pourrait aussi être corrélée à la tâche, comme le démontre l'article récent de GORDLEEVA *et al.* (2020). Les auteurs ont étudié le comportement d'un réseau de neurones-astrocytes sans connexion inter-neuronales. Les stimuli utilisés étaient des images de "0" et de "1" bruitées. Leurs résultats montrent que les dynamiques lentes des astrocytes les rendent moins sujet au bruit, ce qui leur permet de réagir plus fidèlement en fonction du stimulus présenté.

Dans l'article de SAJEDINIA et HÉLIE (2018), les auteurs ont proposé un réseau de neurones à spike qui tire parti de la gliotransmission dans la consolidation des

poinds de connexion. Si le réseau de synapses tripartites réalisait de meilleures performances que le réseau de synapses bipartites, ce bénéfice était limité à l'absence de bruit dans le réseau. Les travaux récents de LENK *et al.* (2020), regroupent les travaux précédents de LENK *et al.* (2016) et LALLOUETTE *et al.* (2019). La communication de LENK *et al.* (2016) faisait l'étude d'un réseau de neurones et d'astrocytes, avec une attention particulière à l'influence inhibitrice des cellules gliales. Le résultat principal était que cette inhibition facilitait la stabilisation de l'activité neuronale. Dans l'étude de LALLOUETTE *et al.* (2019), les auteurs ont étudié la propagation des vagues calciques dans un large réseau astrocytaire, décrivant la portée des événements locaux (i.e., l'activité neuronale) en fonction du nombre de connexions et de la distance d'un astrocyte avec ses voisins. Dans leur étude conjointe, LENK *et al.* (2020) poursuivent l'analyse dans un large réseau de synapses tripartites, en prenant en compte la capacité des astrocytes d'émettre des gliotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs. Les auteurs observent ainsi que la présence de cellules gliales conduit à une augmentation des faibles activités neuronales, et à une diminution des fortes activités neuronales. Les auteurs concluent donc que dans leur étude, les cellules gliales ont principalement stabilisé l'activité neuronale, et seraient donc garantes d'une activité homéostatique et d'une homéostasie physiologique (cf Section 1.2.2).

### 2.3.3 Modélisation de synapses tripartites

L'intérêt porté par la communauté scientifique sur le rôle des astrocytes dans l'activité cérébrale, a amené à la conception de plusieurs modèles de synapses tripartites. Dans leur revue de littérature, OSCHMANN *et al.* (2018) reviennent sur ces nombreux modèles, dont les objectifs et intérêts diffèrent. L'un des modèles les plus populaires est celui proposé par NADKARNI et JUNG (2007). Dans ce modèle, les auteurs ont modélisé un couple de neurones (basé sur le modèle à deux compartiments de PINSKY et RINZEL, 1994, pour des neurones pyramidaux CA3), ainsi que les dynamiques du calcium astrocytaire. L'activité synaptique de ces neurones provoque l'élévation du calcium astrocytaire, qui conduit à la libération de gliotransmetteurs à destination du

neurone pré-synaptique. La présence de gliotransmetteurs module alors la probabilité de libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, comme décrit dans la Section 1.3.2. Une autre approche est celle de AMIRI *et al.* (2013), dans laquelle les auteurs ont modélisé des synapses tripartites *via* le modèle de Morris-Lecar (cf Section 2.2.1). Leur principale observation est que l'influence astrocytaire peut moduler le niveau de synchronisation des neurones couplés, ce qui offre un empan plus large de communications inter-neuronales.

Si ces deux approches ont en commun de se focaliser sur la modulation induite par la gliotransmission astrocytaire, d'autres ont choisi de se focaliser sur la modulation de la concentration du potassium extra-cellulaire. C'est le cas de l'étude de OYEHAUG *et al.* (2011), dans laquelle les auteurs mirent en évidence l'importance d'une évacuation du potassium par l'astrocyte. Dans leur modèle, l'élévation du potassium extra-cellulaire avait pour conséquence l'apparition de PAs spontanés (cf Section 1.3.1). Ces activités spontanées s'intensifieraient avec la concentration du potassium extra-cellulaire, rendant tout transfert d'information pertinente difficile.

Certains modèles sont quant à eux focalisés sur les dynamiques des neurotransmetteurs et gliotransmetteurs. C'est le cas du modèle proposé par ALLAM *et al.* (2012), dans lequel les auteurs ont réalisé une simulation fine de la recapture du glutamate par un astrocyte. La principale influence d'une recapture plus importante, est de réduire les Potentiels post-synaptique excitateurs, *Excitatory Post-Synaptic Potentials*. L'influence astrocytaire permettrait donc une nouvelle fois de complexifier la transmission de l'information entre deux neurones. Un modèle plus récent, proposé par DE PITTA et BRUNEL (2016), étudie l'influence de la gliotransmission sur la plasticité post-synaptique. Les auteurs ont observé que la gliotransmission pouvait induire à la fois LTP et LTD en fonction de l'expression des récepteurs post-synaptiques.

### 2.3.4 Observations

On peut constater que dans le seul domaine des neurosciences computationnelles, la complexité des modélisations varie considérablement. Généralement, un modèle

plus ou moins fidèle aux complexes biophysiques est proposé, à partir duquel les recherches postérieures vont effectuer des simplifications. Une fois simplifié, le modèle synthétise les phénomènes caractéristiques les plus pertinents, et est implémenté dans une problématique proche des problèmes computationnels. En IA, les problématiques les plus fréquemment abordées sont celles de la vision artificielle, le traitement automatique du langage, la catégorisation, et la prédiction.

Cependant, lorsqu'on observe l'influence astrocytaire telle qu'elle a été étudiée jusqu'à présent, il est difficile de la rapprocher directement d'une tâche computationnelle spécifique. Certaines études ont conclu sur le caractère déterminant de leur observation (e.g., TEWARI et MAJUMDAR (2012) à propos de la modulation pré-synaptique de la neurotransmission et de la LTP), quant à d'autre l'ajout d'un élément représentant une cellule astrocytaire peut parfois se résumer à un coefficient multiplicateur (e.g., LENK *et al.* (2016), lors de l'étude d'une influence inhibitrice de l'astrocyte sur l'activité synaptique), ce qui semble trop limité pour mettre en évidence et avec fidélité l'influence astrocytaire sur l'activité neuronale.

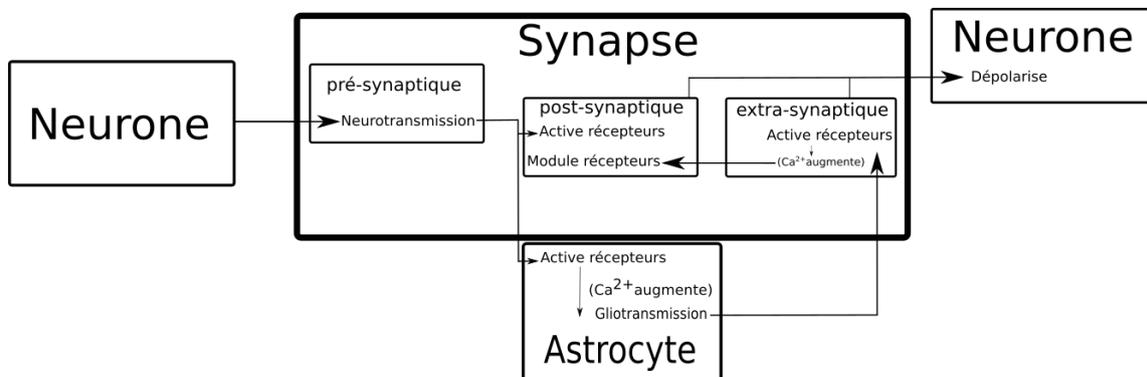


FIGURE 2.16 – Représentation schématique du modèle retenu pour les expériences.

Dans ce travail de thèse, nous avons souhaité étudier l'influence astrocytaire en gardant un maximum de vraisemblance biophysique. Les éléments que nous n'avons pas pu modéliser sont souvent brefs et instables, ce qui impose des contraintes de temps significatives. L'ensemble de ces contraintes impose également un axe de recherche, car certaines influences astrocytaires ne sont modélisables qu'avec des modèles très fins, qui ne permettent pas d'utiliser un pas de temps trop grand et donc

induisent des temps de simulation considérablement longs. Pour cela, nous avons souhaité nous focaliser sur l'influence post- et extra-synaptique des astrocytes. Plus particulièrement, nous avons cherché à reproduire les dynamiques des principaux récepteurs ionotropiques, en fonction de leur sensibilité à l'activité astrocytaire. La structure schématique du modèle retenu est représenté Figure [2.16](#).

# Chapitre 3

## Méthode et Expériences

«

**Neurates** : *Did you record and analyze the ion channel kinetics yourself using the voltage-clamp technique ?*

**Modelophon** : *No, I downloaded an existing kinetic script from the model database.*

**Neurates** : *Then how do you know if this computer representation of the channel is a good one ? Did you verify that the database entry correctly describes the channel you need for your simulation ?*

**Modelophon** : *We trust the scientist who contributed these kinetic models to the database.*

**Neurates** : *Do we ?*

**Modelophon** : *If they are not good, then certainly they would have been routed out of the database.*

»

---

ALMOG et KORNGREEN (2016)

### 3.1 Modélisation d'un réseau de neurone-astrocyte

En neurosciences computationnelles, il existe de nombreuses approches pour modéliser les phénomènes biophysiques. Toutefois, certains modèles font consensus. Dans la perspective de modéliser un réseau de synapses tripartites, nous nous sommes basés sur les modèles existants pour élaborer un modèle permettant l'étude de la plasticité post-synaptique à long terme. En effet, les modèles existants sont très souvent focalisés sur des parties spécifiques du monde neuronal (e.g., soma, dendrite, fente synaptique, *etc.*). Afin de proposer un modèle plausible et computationnellement efficace, nous avons combiné la modélisation du neurone, des dynamiques synaptiques, des astrocytes et des dynamiques post-synaptiques afin de rendre compte à petite et grande échelle de l'influence astrocytaire sur le traitement de l'information neuronale. Dans les sections suivantes, nous décrivons ces différentes parties du modèle, en justifiant les ajustements que nous avons pu réaliser pour adapter cette computation à une simulation à grande échelle.

#### 3.1.1 Modélisation du neurone

Afin de garantir la stabilité du modèle lors de l'utilisation d'un pas d'intégration large, nous n'estimons qu'une variable pour le potentiel de la membrane, celle du soma. La dynamique neuronale somatique est modélisée par IZHKEVICH (2006), et s'exprime :

$$C \frac{dV_{soma}}{dt} = k(V_{soma} - V_{rest})(V_{soma} - v_t) - u + I_{syn} + \chi \quad (3.1)$$

$$\frac{du}{dt} = a(b(V_{soma} - V_{rest}) - u) \quad (3.2)$$

$$\text{if } V_{soma} \geq V_{\theta}, \text{ then } \begin{cases} V_{soma} = c \\ u = u + d \end{cases} \quad (3.3)$$

où  $V_{soma}$  est le potentiel de la membrane,  $u$  le paramètre de récupération de la

membrane et  $a, b$  sont des paramètres qui ajustent la sensibilité  $V_{soma}$  et  $u$ , tandis que  $c$  est le potentiel de ré-initialisation et  $d$  la différence des courants sortant - entrant. Nous avons ajouté un bruit poissonien ( $\chi$ ) de manière à simuler une activité neuronale aléatoire aux alentours de 1 Hz. Les paramètres sont renseignés Table 3.1.

Le courant  $I_{syn}$  de l'équation (3.1) est défini comme :

$$I_{syn} = \sum_{i=1}^{N_{syn}} (-I_{AMPA_i} - I_{NMDAR_i} - I_{eNMDAR_i} - I_{GABAR_i}) \quad (3.4)$$

avec  $N_{syn}$  le nombre de synapses (10 par défaut). Dans la simulation de ce type de neurone, la simplification du modèle par rapport à la biologie contraint à limiter le nombre de contributions synaptiques. En effet, la valeur que prendra  $I_{syn}$  va directement être appliquée aux dynamiques neuronales, tandis que pour le neurone physique, la propagation des variations de potentiel le long des dendrites va décroître fortement. De plus, du point de vue de la programmation, chaque connection synaptique est simulée indépendamment. Afin de conserver un modèle stable et computationnellement peu coûteux, nous devons limiter le nombre de synapses par neurone. Le courant des différents récepteurs ionotropiques est estimé par :

$$I_x = g_x m_x B(V_{soma})(V_{soma} - V_x), \quad (3.5)$$

et le ratio de récepteurs en état de perméabilité qui dépend de la concentration extracellulaire de neurotransmetteurs ou gliotransmetteurs :

$$\frac{dm_x}{dt} = \alpha_x \cdot [T] \cdot (1 - m_x) - \beta_x \cdot m_x, \quad (3.6)$$

$$[T] = \begin{cases} [T](V_{pre}) & \text{si AMPAR, NMDAR, GABAR} \\ G_A & \text{si eNMDAR.} \end{cases} \quad (3.7)$$

avec  $x$ =AMPA, NMDAR, eNMDAR, GABAR (cf Table 3.1 pour la valeur des paramètres associés), et le bloc magnésium pour l'estimation des courants dûs à NMDAR

et eNMDAR (JAHR et STEVENS, 1990) peut être exprimé comme :

$$B(V_{soma}) = \frac{1}{1 + \exp(-0.062V_{soma}) \frac{[Mg^{2+}]}{3.57}}. \quad (3.8)$$

Bien que la concentration du bloc magnésium (i.e.,  $[Mg^{2+}]$ ) peut varier, nous avons fixé sa valeur à 1 mM (cf Table 3.1). Autrement,  $B(V_{spine}) = 1$  pour l'équation (3.5) (i.e., pour AMPAR and GABAR).

TABLEAU 3.1 – Paramètres de la modélisation du neurone.

Symbol	Description	Value	Unit	Ref.
$C$	Capacité de la membrane somatique	100	$pF$	52
$V_{rest}$	Membrane somatique au repos	-70	$mV$	52*
$k$	Constante rhéobase du neurone	0.7	$pA.mV^{-1}$	52
$v_t$	Potentiel de seuil instantané	-50	$mV$	52*
$v_\theta$	Seuil potentiel	30	$mV$	52*
$a$	Constante de temps de récupération	0.03	$ms^{-1}$	52
$b$	Constante $\frac{1}{R}$	-2	$nS$	52
$c$	Valeur de réinitialisation potentielle	-60	$mV$	52*
$d$	courants sortants - entrants	100	$pA$	52
$K_p$	Pente de la fonction de libération du neurotransmetteur	5	$mV$	28
$V_p$	Valeur à laquelle la fonction est à moitié activée	2	$mV$	28
$Mg^{2+}$	Bloc de magnésium	1	$mM$	28
$g_{AMPAR}$	AMPA conductance	0.35 – 1,0	$nS$	28
$g_{NMDAR}$	NMDAR conductance	0.01 – 0.6	$nS$	28
$g_{eNMDAR}$	conductance NMDAR extra-synaptique	0.01 – 0.6	$nS$	28
$g_{GABAR}$	GABAR conductance	0.25	$nS$	28
$V_{AMPAR}$	Potentiel d'inversion	0	$mV$	28
$V_{NMDAR}$	Potentiel d'inversion	0	$mV$	28
$V_{GABAR}$	Potentiel d'inversion	-70	$mV$	28
$\alpha_{AMPAR}$	taux de liaison	1.1	$\mu M^{-1}ms^{-1}$	28
$\beta_{AMPAR}$	taux de dissociation	0.19	$ms^{-1}$	28
$\alpha_{NMDAR}$	taux de liaison	0.072	$\mu M^{-1}ms^{-1}$	28
$\beta_{NMDAR}$	taux de dissociation	0.0066	$ms^{-1}$	28
$\alpha_{eNMDAR}$	taux de liaison	0.072	$\mu M^{-1}ms^{-1}$	28
$\beta_{eNMDAR}$	taux de dissociation	0.0066	$ms^{-1}$	28
$\alpha_{GABAR}$	taux de liaison	5	$\mu M^{-1}ms^{-1}$	28
$\beta_{GABAR}$	taux de dissociation	0.18	$ms^{-1}$	28

\* : ajusté expérimentalement

### 3.1.2 Neurotransmission

La concentration en neurotransmetteurs dans la fente synaptique peut être estimée *via* la simulation, en se focalisant sur les phénomènes de PAs (i.e., lorsque  $V_{soma}$  dépasse les 30mV, voir Equation 3.3).

Les méthodes de simulation des dynamiques de neurotransmission peuvent varier en fonction du support de simulation, mais une manière élégante de modéliser la neurotransmission est introduite par STIMBERG *et al.* (2019). Les auteurs se basent sur la description phénoménologique de la neurotransmission (TSODYKS *et al.*, 1998) :

$$\frac{du_S}{dt} = -\Omega_f u_S \quad (3.9)$$

$$\frac{dx_S}{dt} = \Omega_d(1 - x_S) \quad (3.10)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = -\Omega_c[T], \quad (3.11)$$

dans laquelle  $u_S$  décrit la concentration de neurotransmetteurs qui devrait être en cours d'exocytose,  $x_S$  décrit le ratio de neurotransmetteurs disponibles pour être relâché dans la fente synaptique, et  $[T]$  correspond à la concentration en neurotransmetteurs dans l'espace extra-cellulaire. Comme le décrivent STIMBERG *et al.* (2019), après l'émission d'un PA,  $u_S$  décroît vers 0 à la fréquence  $\Omega_f$  et  $x_S$  croît vers 1 à la fréquence  $\Omega_d$ .

Lorsque'un PA a lieu, il amorce physiologiquement une augmentation du calcium dans le terminal pré-synaptique, ce qui provoque un mécanisme d'exocytose de vésicules contenant les neurotransmetteurs. Dans le modèle, ce mécanisme est représenté phénoménologiquement par le recrutement dans le processus d'exocytose  $((1 - u_S))$ , d'une fraction de neurotransmetteurs qui n'est pas en cours d'émission ( $x_S$ ) :

$$u_S \leftarrow u_S + U_0(1 - u_S) \quad (3.12)$$

$$r_S \leftarrow u_S x_S \quad (3.13)$$

$$x_S \leftarrow x_S - r_S \quad (3.14)$$

$$[T] \leftarrow [T] + \rho_n T_n r_S, \quad (3.15)$$

où  $r_S$  correspond à la concentration de neurotransmetteurs effectivement relâchés dans la fente synaptique, ce qui actualise la concentration  $x_S$  de neurotransmetteurs disponibles pour être relâchés qui diminue d'autant.

Ce mécanisme permet donc de prendre en compte l'élévation du calcium pré-synaptique, qui dépend de l'activité du neurone pré-synaptique, mais peut aussi dépendre de la concentration de gliotransmetteurs extracellulaires. Le terme  $U_0$  (modulant la fraction de neurotransmetteurs recrutée dans l'exocytose dans l'Equation 3.12) peut donc être fixe, ou être modulé par la gliotransmission comme nous le verrons plus loin.

TABLEAU 3.2 – Paramètres des équations de neurotransmission

Symbol	Description	Value	Unit	Ref.
$\Omega_f$	Fréquence de facilitation synaptique	3.33	$s^{-1}$	112
$\Omega_d$	Fréquence de dépression synaptique	2	$s^{-1}$	112
$\Omega_n$	Fréquence d'élimination des neurotransmetteurs	40	$s^{-1}$	112
$\rho_n$	Ratio des vésicule neuronaux par rapport au volume extracellulaire	0.005		112
$T_n$	Concentration vésiculaire totale de neurotransmetteurs	300	$mM$	112

### 3.1.3 Modélisation de l'astrocyte

Nous avons modélisé les dynamiques  $Ca^{2+}$  à l'aide du modèle G-ChI (LI et RINZEL, 1994; SHUAI et JUNG, 2002). La concentration en ions  $Ca^{2+}$  astrocytaire intra-cellulaire peut être estimée par (STIMBERG *et al.*, 2019) :

$$\frac{dCa}{dt} = J_r + J_l - J_p, \quad (3.16)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} (1 + \xi(t)\sqrt{\tau_h}), \quad (3.17)$$

avec  $\xi(t)$  un bruit blanc et où :

$$J_r = \Omega_{Ca} m_\infty^3 h^3 (Ca_T - (1 + \rho_A)Ca), \quad (3.18)$$

$$J_l = \Omega_L (Ca_T - (1 + \rho_A)Ca), \quad (3.19)$$

$$J_p = O_P \mathcal{H}_2(Ca, K_P), \quad (3.20)$$

avec :

$$m_\infty = \mathcal{H}_1(Ca, d_5) \mathcal{H}_1(IP_3, d_1), \quad (3.21)$$

$$h_\infty = d_2 \frac{IP_3 + d_1}{d_2(IP_3 + d_1) + (I + d_3)Ca}, \quad (3.22)$$

$$\tau_h = \frac{IP_3 + d_3}{\Omega_2(IP_3 + d_1) + O_2(I + d_3)Ca}, \quad (3.23)$$

avec l' $IP_3$  estimé comme (DE PITTÀ *et al.*, 2009; GOLDBERG *et al.*, 2010) :

$$\frac{dIP_3}{dt} = J_\beta + J_\delta - J_{3K} - J_{5P} + J_{net}^i, \quad (3.24)$$

$$J_\beta = O_\beta \Gamma_A, \quad (3.25)$$

$$J_\delta = O_\delta \frac{\kappa_\delta}{\kappa_\delta + IP_3} \mathcal{H}_2(Ca, \kappa_\delta), \quad (3.26)$$

$$J_{3K} = O_{3K} \mathcal{H}_4(Ca, \kappa_D) \mathcal{H}_1(IP_3, \kappa_3), \quad (3.27)$$

$$J_{5P} = \Omega_{5P} IP_3, \quad (3.28)$$

avec  $\mathcal{H}$  la fonction de Hill  $\mathcal{H}_n(x, K) = \frac{x^n}{x^n + K^n}$ , et  $J_{net}^i$  la diffusion en  $IP_3$  issue des astrocytes voisins, estimée par :

$$J_{net}^i = \sum_{j=1}^{NA(i)} -\frac{F}{2} \left(1 + \tanh\left(\frac{|\Delta_{ij}IP_3| - IP_3^\theta}{IP_{3scale}}\right)\right) \frac{\Delta_{ij}IP_3}{|\Delta_{ij}IP_3|}, \quad (3.29)$$

où  $NA(i)$  représente le nombre d'astrocytes voisins du  $i^{th}$  astrocyte. La fraction de récepteurs astrocytaires en activation (cf equation 3.25) est alors (WALLACH *et al.*, 2014) :

$$\begin{aligned} \frac{d\Gamma_A}{dt} = & O_N[T](1 - \Gamma_A) \\ & - \Omega_N(1 + \zeta \mathcal{H}_1(Ca, \kappa_{KCa}))\Gamma_A \end{aligned} \quad (3.30)$$

Voir Table 3.3 pour le détail et valeurs des différents paramètres.

TABLEAU 3.3 – Paramètres des équations de l'astrocyte

Symbol	Description	Value	Unit	Ref.
$Ca_T$	Quantité totale de $Ca^{2+}$	2	$\mu M$	112
$\rho_a$	Ratio volume ER/cytoplasme	0.18		112
$d_1$	$IP_3$ constante d'association	0.13	$\mu M$	112
$d_2$	$Ca^{2+}$ inactivation de constante de dissociation	1.05	$\mu M$	112
$d_3$	$IP_3$ constante de dissociation	0.9434	$\mu M$	112
$d_5$	$Ca^{2+}$ activation de constante de dissociation	0.08	$\mu M$	112
$O_2$	$IP_3R$ taux de liaison de l'inhibition $Ca^{2+}$	0.2	$\mu Ms^{-1}$	112
$\Omega_{Ca}$	Taux maximal de libération de $Ca^{2+}$ par $IP_3Rs$	6	$s^{-1}$	112
$\Omega_L$	Taux maximal de fuite de $Ca^{2+}$ de l'ER	0.1	$s^{-1}$	112
$O_P$	Taux d'absorption maximal de $Ca^{2+}$ par les SERCA	0.9	$\mu Ms^{-1}$	112
$K_P$	$Ca^{2+}$ affinité des SERCA	0.05	$\mu M$	112
$O_\beta$	Taux maximum de production $IP_3$ par $PLC\beta$	0.5	$\mu Ms^{-1}$	112
$O_\delta$	Taux maximum de production $IP_3$ par $PLC\delta$	0.6	$\mu Ms^{-1}$	112
$\kappa_\delta$	Constante d'inhibition de $PLC\delta^*$ par $IP_3$	1.5	$\mu M$	112
$K_\delta$	$Ca^{2+}$ affinité de $PLC\delta$	0.1	$\mu M$	112
$O_{3K}$	Taux maximal de dégradation de $IP_3$ par $IP_3 - 3K$	4.5	$\mu Ms^{-1}$	112
$K_{3K}$	$IP_3$ affinité de $IP_3 - 3K$	1	$\mu M$	112
$K_D$	$Ca^{2+}$ affinité de $IP_3 - 3K$	0.7	$\mu M$	112
$\Omega_{5P}$	Taux maximum de production $IP_3$ par $IP5P$	0.05	$s^{-1}$	112
$O_N$	Taux de liaison de l'agoniste	0.3	$\mu M^{-1}s^{-1}$	112
$\Omega_N$	Taux d'inactivation maximal	0.5	$s^{-1}$	112
$K_{KCa}$	$Ca^{2+}$ affinité de $PKC^*$	0.5	$\mu M$	112
$\zeta$	Réduction maximale de l'affinité des récepteurs par $PKC$	10		112
$F_A$	Perméabilité $GJC^* IP_3$	2	$\mu Ms^{-1}$	63
$IP_3^\theta$	Gradient seuil pour la diffusion $IP_3$	0.3	$\mu M$	112
$IP_{3_{scale}}$	Facteur d'échelle de diffusion	0.05	$\mu M$	112

$PLC\delta^*$  : Phospholipase C de type  $\delta$

$PKC^*$  : Protéine Kinase C

$GJC^*$  : *Gap Junction Channel*

### 3.1.4 Gliotransmission

Les concentrations en gliotransmetteurs disponibles et émis (cf équations 3.6,3.7) sont estimées par (DE PITTÀ *et al.*, 2011) :

$$\frac{dx_A}{dt} = \Omega_A(1 - x_A), \quad (3.31)$$

$$\frac{dG_A}{dt} = -\Omega_e G_A, \quad (3.32)$$

qui sont mis à jour lorsque la concentration en  $Ca^{2+}$  dépasse le seuil  $Ca_\theta$  (cf Table 3.4) (STIMBERG *et al.*, 2019) :

$$G_A \leftarrow G_A + \rho_e G_T U_A x_A, \quad (3.33)$$

$$x_A \leftarrow x_A(1 - U_A). \quad (3.34)$$

Les gliotransmetteurs ( $G_A$ ) ainsi émis vont contribuer à faciliter les dynamiques de neurotransmission pré-synaptique (i.e., Equation 3.12) :

$$\frac{d\Gamma_S}{dt} = O_G G_A (1 - \Gamma_S) - \Omega_G \Gamma_S \quad (3.35)$$

$$U_0 = (1 - \Gamma_S) U_0^* + \alpha \Gamma_S$$

TABLEAU 3.4 – Paramètres de la modélisation de la gliotransmission

Symbol	Description	Value	Unit
$Ca_\theta$	$Ca^{2+}$ seuil pour exocytose	0.19669	$\mu M$
$G_T$	Concentration totale de gliotransmetteurs vésiculaires	250	$\mu M$
$\Omega_A$	Fréquence de recyclage des gliotransmetteurs	1.25	$s^{-1}$
$U_A$	Probabilité d'émission des gliotransmetteurs	0.6	
$\rho_e$	Ratio des vésicules astrocytaires par rapport au volume extracellulaire	0.00065	
$\Omega_e$	Fréquence d'élimination des gliotransmetteurs	10	$s^{-1}$
$U_0^*$	Probabilité d'émission des neurotransmetteurs au repos	0.6	
$O_G$	Fréquence d'activation des récepteurs par les agonistes	1.5	$\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$
$\Omega_G$	Fréquence d'inactivation des récepteurs	0.5	$min^{-1}$
$\alpha$	Influence de la gliotransmission (excitatrice)	1	

### 3.1.5 Plasticité synaptique

L'étude de SHOUVAL *et al.* (2002) propose une estimation de la densité de l'expression des AMPAR sur la membrane post-synaptique en fonction de la concentration en calcium intracellulaire post-synaptique ( $Ca_{post}$ ) :

$$\frac{dN_{AMPAR}}{dt} = \frac{\Omega - N_{ampar}}{\tau}, \quad (3.36)$$

avec

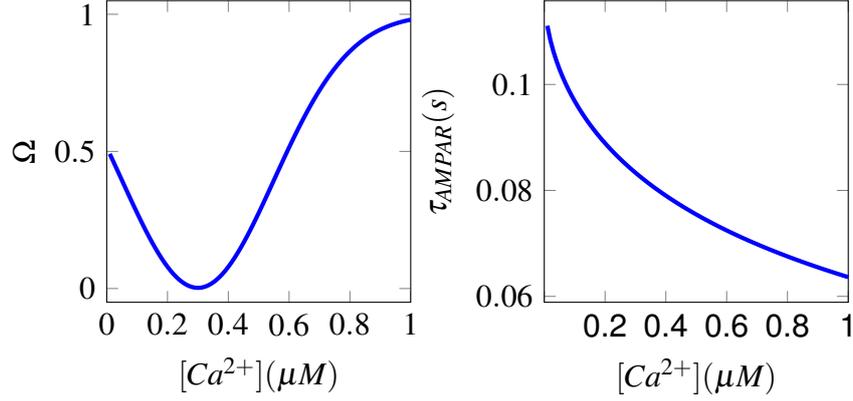


FIGURE 3.1 – Evolution des paramètres  $\Omega$  et  $\tau_{AMPAR}$  en fonction du calcium post-synaptique ( $[Ca^{2+}]$ ).

$$\Omega = 1 - \frac{1}{0.4\sqrt{2\pi}} \cdot \exp\left(-0.5\left(\frac{Ca_{post} - 0.3}{0.25}\right)^2\right), \quad (3.37)$$

$$\tau = \frac{0.14}{1.2 + Ca_{post}^{0.61}}, \quad (3.38)$$

où les équations (3.37, 3.38) estiment le point de pivot et le temps de convergence de l'équation (3.36). Comme  $0 \leq N_{AMPAR} \leq 1$ , ce paramètre modifie la valeur de  $g_{AMPAR}$  dans l'équation 3.5 :

$$g_{AMPAR} = 0.35 + 0.65N_{AMPAR}. \quad (3.39)$$

ce qui place sa valeur dans l'intervalle reportée Table 3.1.

La concentration post-synaptique  $Ca^{2+}$  (décrite en tant que  $Ca_{post}$ ) est définie telle que (TEWARI et MAJUMDAR, 2012) :

$$\frac{dCa_{post}}{dt} = \frac{f(Ca_{post})}{1 + \theta}, \quad (3.40)$$

où  $f(Ca_{post})$  comprend les flux entrants et sortants dûs aux protéines membranaires, aux canaux calciques dépendants du voltage (i.e., *Voltage Gated Calcium Channel*, VGCC) et les ATPases du plasma membranaire calcium-dépendant (i.e., *Plasma Mem-*

brane Calcium ATPases, PMCA), dont les dynamiques sont décrites par :

$$f(Ca_{post}) = -\frac{\eta(I_{NMDA} + I_{eNMDA})}{2Fv_{comp}} - s_{pump}, \quad (3.41)$$

$$\theta = \frac{b_t K_{endo}}{K_{endo} + Ca_{post}^2} \quad (3.42)$$

$$s_{pump} = k_s(Ca_{post} - Ca_{post}^{rest}), \quad (3.43)$$

où  $s_{pump}$  décrit le courant sortant, tandis que  $I_{NMDA}$  et  $I_{eNMDA}$  décrivent les courants dûs respectivement à l'activité des récepteurs NMDA synaptiques et extra-synaptiques. La variable  $v_{comp}$  a été adaptée depuis l'étude de TEWARI et MAJUMDAR (2012), où est décrit le volume du bouton post-synaptique. Afin de l'adapter à notre étude, nous avons estimé le volume d'un compartiment dendritique et du bouton post-synaptique. Une illustration de cette estimation est disponible Figure 3.2.

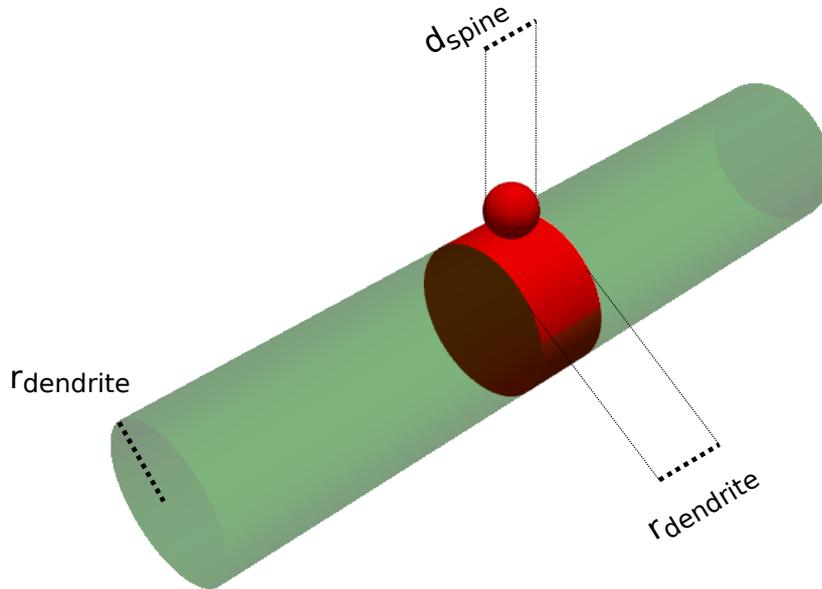


FIGURE 3.2 – Illustration du volume post-synaptique (i.e.,  $v_{comp}$ , en rouge) utilisé pour estimer la concentration en Calcium dûe à l'activité des canaux NMDAR synaptiques et extra-synaptiques d'une synapse. Il s'agit de la somme du volume de la sphère (bouton post-synaptique) et d'un fragment du cylindre dendritique.

TABLEAU 3.5 – Paramètres des équations du modèle de plasticité synaptique

Symbol	Description	Value	Unit	Ref.
$\eta$	Fraction du courant $Ca^{2+}$ transporté par NMDAR	0,1		107
$P_o$	VGCC ouvert probabilité	0.52		102
$K_{endo}$	$Ca^{2+}$ affinité du tampon endogène	10	$\mu M$	58
$b_t$	Concentration totale du tampon endogène	200	$\mu M$	115
$V_R$	Potentiel d'inversion de l'ion $Ca^{2+}$ dans la colonne vertébrale	27.4	$mV$	110
$d_{spine}$	Diamètre du bouton post-synaptique	0.6	$\mu m$	115
$r_{dendrite}$	Rayon du compartiment dendritique	1.5	$\mu m$	32
$Ca_{post}^{rest}$	Repos postsynaptique $Ca^{2+}$ concentration	100	$nM$	115
$k_s$	Taux d'efflux maximum PMCa	100	$s^{-1}$	58
$g_R$	Conductance du canal de type R	15	$pS$	102
$N_R$	Nombre de canaux de type R	6		102

## 3.2 Modélisation et analyse de l'influence de l'activité astrocytaire sur la plasticité post-synaptique

### 3.2.1 Problématique

Dans la section 1.3.1, nous avons abordé les influences des cellules gliales sur les aires synaptiques. Nous avons ainsi identifié 3 zones spécifiques et distinctes : les zones synaptiques, pré-synaptiques et extra-synaptiques.

De ces 3 zones d'influences, les plus étudiées ont été l'influence pré-synaptique (i.e., modulation de la neurotransmission, modulation de l'excitabilité par contrôle du potassium), et l'influence synaptique (i.e., efficacité synaptique, plasticité post-synaptique, voir OSCHMANN *et al.*, 2018).

Dans l'article de PAPOUIN et OLIET (2014), les auteurs rapportent l'activité des récepteurs extra-synaptiques, lorsque les synapses restent silencieuses. Ces éléments renforcent l'hypothèse de l'implication des cellules gliales dans l'activité neuronale. Les caractéristiques de cette influence font davantage écho aux problématiques de l'IA que les précédentes. En effet, dans cette configuration la cellule gliale agirait comme un second "interlocuteur" au neurone post-synaptique. Comme on a pu le voir précédemment, les astrocytes se comporteraient en syncytium. La population gliale serait alors en mesure de communiquer à l'activité neuronale une information relative à l'état général du système nerveux.

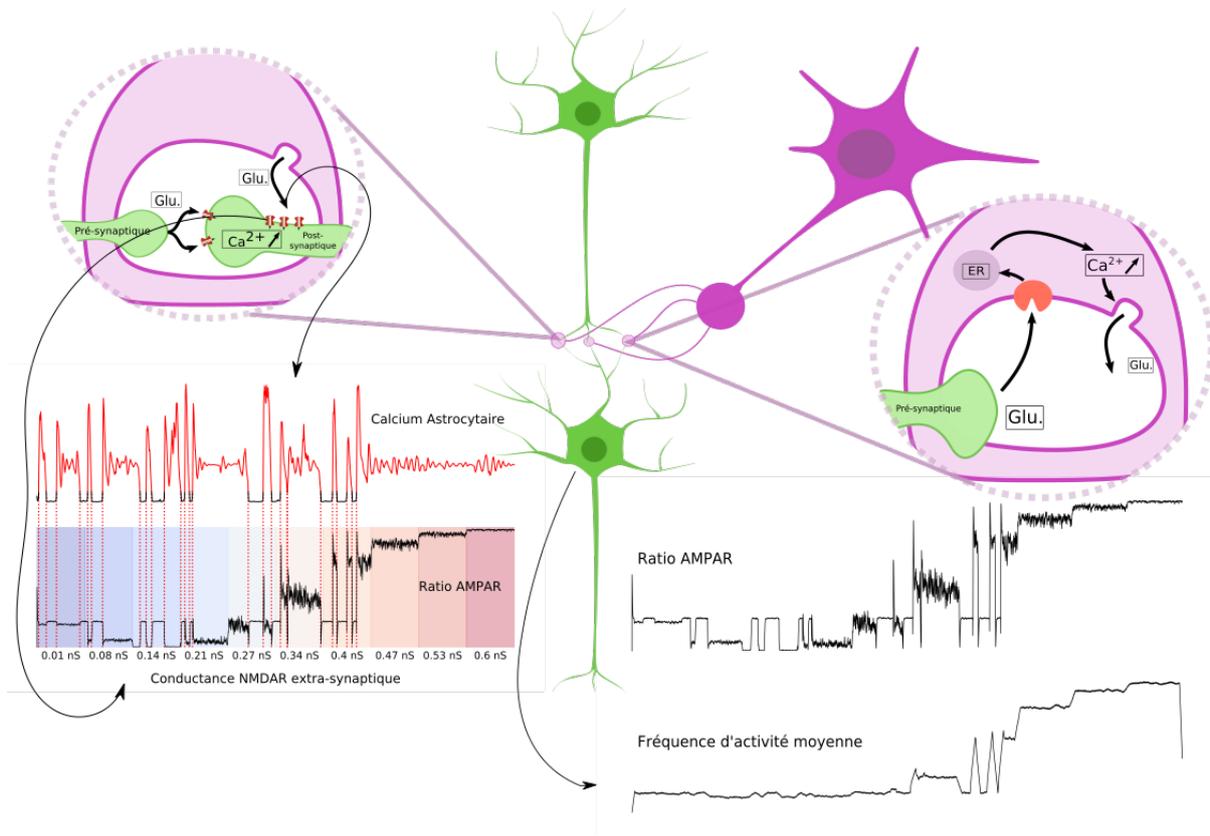


FIGURE 3.3 – Illustration des différents mécanismes impliqués dans l’analyse de l’influence de l’activité astrocytaire sur les dynamiques synaptiques. Les paramètres correspondent à ceux reportés dans les différents tableaux de la méthode, hormis la variable  $r_{dendrite}$  qui a été fixée à  $1\mu m$  pour produire ces graphiques.

Si on considère la brièveté des évènements qui caractérisent l’activité neuronale (i.e., PAs), cette hypothèse pourrait faire le lien entre des mécanismes brefs et les états mentaux/comportements dont l’échelle de temps est bien plus longue. Cette dernière relation est souvent considérée par déduction (e.g., les neurones font partie du cerveau donc leur activité est toujours liée à la cognition), mais les mécanismes qui justifient cette relation entre activité neuronale fine et comportement général reste un sujet d’actualité.

### 3.2.2 Données analysées

Dans la réalisation de ce travail de thèse, la mesure de l’activité neuronale et de l’amplitude de l’influence astrocytaire est une question qui a vite été soulevée. Tous les travaux sur la gliotransmission n’étant pas focalisés sur le même phénomène, la mé-

thode pour interpréter l'influence de la gliotransmission sur les aires extra-synaptiques doit être élaborée en fonction du mécanisme étudié.

Nous avons identifié plusieurs variables dont les variations sont pertinentes dans la description de la modulation de l'activité neuronale par la gliotransmission. Illustrées dans la Figure 3.3, il s'agit de :

- La concentration en calcium intra-cellulaire astrocytaire. L'estimation de cette concentration, compte tenu de la neurotransmission et des paramètres régissant les dynamiques astrocytaires, forment les vagues calciques que nous avons évoqué dans les points précédents (2.3.1, Figure 2.13, Figure 2.14).
- Le paramètre de modulation AMPAR (Ratio AMPAR), qui décrit les dynamiques des récepteurs AMPAR, qui peuvent être retirés ou introduits à la surface de la membrane en fonction de la concentration en calcium intra-cellulaire post-synaptique. Cette dernière dépend de la gliotransmission, directement reliée à la concentration du calcium astrocytaire (i.e., lorsque la concentration dépasse un seuil, partie rouge de la courbe).
- La fréquence de PAs des neurones, qui comme l'illustre la Figure 3.3, dépend fortement de la modulation des AMPAR.

### 3.2.3 Procédure

Nous avons testé ces éléments en contrôlant les variables correspondantes à la concentration en récepteurs NMDA, ainsi que l'activité d'une petite population (i.e., 10) de neurones, sous l'influence d'un unique astrocyte.

- La concentration en récepteurs ionotropiques sur la surface membranaire n'étant pas fixe, nous avons manipulé l'influence de la gliotransmission dans différentes conditions de plasticité. Pour cela, nous avons fixé le paramètre de ratio des NMDAR synaptiques (NMDAR) et extra synaptiques (ENMDAR). Pour ces deux paramètres, nous avons utilisé 10 ratios de 0 à 1, qui placent la conductance des NMDAR et ENMDAR dans l'intervalle décrit Table 3.1.

- Chaque neurone émettait des PAs de manière aléatoire, à une fréquence cible. Cette fréquence était fixée parmi 5 fréquences distinctes : 10, 20, 30, 40 et 50 Hz.
- Pour chacune de ces configurations (9 NMDAR  $\times$  9 ENMDAR  $\times$  5 Fréquences), nous avons réalisé 10 simulations, pour lesquelles nous avons fait varier les générateurs de valeurs aléatoires (i.e., toutes les conditions d'une simulation 0 possèdent la même base aléatoire).

Le temps d'activité simulé était de 200 secondes.

### 3.2.4 Résultats

#### Calcium post-synaptique et activité astrocytaire

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, une grande part de l'attention portée aux astrocytes concerne la modulation de la plasticité post-synaptique. Cette plasticité post-synaptique est modulée en partie par la concentration en calcium post-synaptique, qui va provoquer l'intériorisation ou l'extériorisation de canaux ionotropiques (e.g., AMPAR) sur la surface de la membrane post-synaptique. La conséquence d'une plus faible ou plus importante population de canaux sur la surface de la membrane, va respectivement réduire ou amplifier la dépolarisation induite par l'activité synaptique.

Dans un premier temps, nous avons observé l'évolution de la concentration en calcium post-synaptique. La gliotransmission due à l'activité astrocytaire n'étant pas constante (cf Figure 3.3), nous avons représenté ces niveaux sous forme différentielle. Les niveaux rapportés indiquent donc la différence de valeur lorsque la gliotransmission est présente et lorsqu'il n'y a pas de gliotransmission.

Dans la Figure 3.4, on peut voir que la gliotransmission bénéficie toujours à l'élévation du calcium post-synaptique, sauf lorsque la conductance NMDAR extra-synaptique est nulle. Ce dernier point est logique, puisque sans conductance des NMDAR post-synaptiques, leur ouverture due à la gliotransmission n'induit aucune dépolarisation.

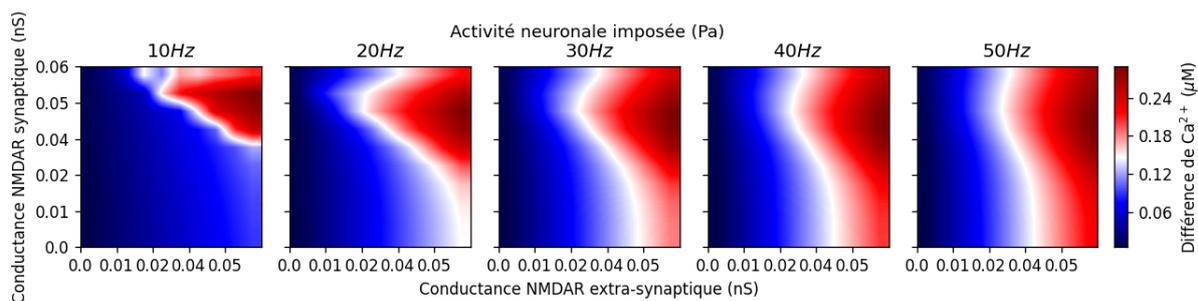


FIGURE 3.4 – Différence moyenne de concentration en calcium post-synaptique (gliotransmission - pas de gliotransmission) sur l'ensemble de la simulation, en fonction des conductances NMDAR synaptique (ordonnées) et extra-synaptique (abscisses), pour les 5 fréquences d'activité neuronale testées.

On observe ainsi que peu importe l'activité ou la conductance NMDAR synaptique, la gliotransmission ne va induire une augmentation du calcium que lorsque la conductance NMDAR extra-synaptique est au dessus de 0.02 nS.

La manière dont la gliotransmission conduit à une augmentation de la concentration en calcium post-synaptique dépend également de l'importance de l'activité synaptique. Chaque panneau correspond à une fréquence neuronale induite, ce qui signifie que plus cette fréquence est élevée, plus l'activité synaptique est élevée. On observe que pour de faibles activités, la gliotransmission induit une forte augmentation du calcium post-synaptique, uniquement dans le cas où la conductance NMDAR synaptique est élevée. Lorsque l'activité augmente, cette condition de conductance NMDAR synaptique s'efface peu à peu. Dans ce dernier cas, la gliotransmission ayant lieu tant que la concentration en calcium astrocytaire est élevée, on peut en déduire que l'astrocyte module fortement la plasticité post-synaptique, sur de longues périodes de temps (i.e., plusieurs secondes).

### Activité post-synaptique et activité astrocytaire

Cette élévation du calcium post-synaptique en présence de gliotransmission va directement moduler le ratio de récepteurs AMPAR sur la membrane post-synaptique, comme illustré sur la Figure 3.3. Cette modulation doit donc indirectement moduler l'activité du neurone post-synaptique.

Nous avons donc appliqué la même approche différentielle que la Figure 3.4 pour

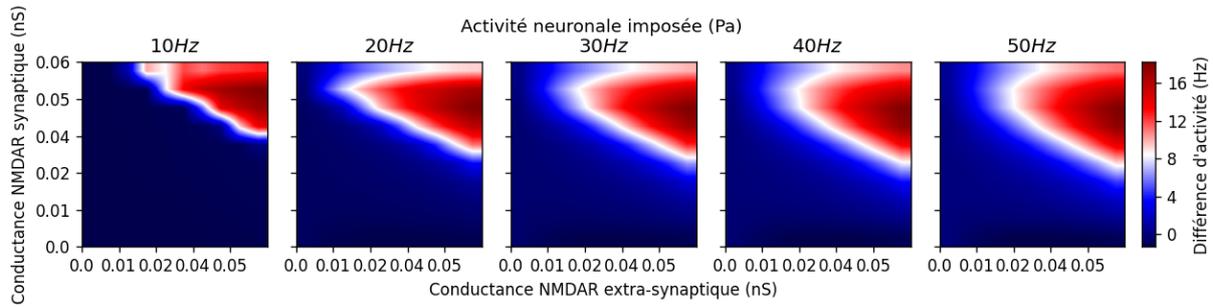


FIGURE 3.5 – Différence moyenne de l'activité post-synaptique (gliotransmission - pas de gliotransmission) sur l'ensemble de la simulation, en fonction des conductances NMDAR synaptique (ordonnées) et extra-synaptique (abscisses), pour les 5 fréquences d'activité neuronale testées.

observer le bénéfice apporté sur l'activité post-synaptique, lorsqu'il y a gliotransmission. Les résultats sont affichés Figure 3.5. On y voit que le réel bénéfice de la gliotransmission sur l'activité post-synaptique n'apparaît que lorsque la conductance NMDAR synaptique et extra-synaptique est élevée. Cette observation n'est pas contradictoire avec les phénomènes déjà observés et reproduits du renforcement de l'activité (i.e., loi Hebbienne). Elle fait cependant la distinction entre évolution de la plasticité et évolution de l'activité, dont la relation ne semble pas totalement linéaire.

Si cette observation peut paraître étrange, elle reflète pourtant les dynamiques relatives au calcul du ratio d'AMPA sur la surface membranaire, dont les fonctions sont représentées dans la Figure 3.1. On y observe que l'élévation initiale du calcium post-synaptique provoque dans un premier temps une diminution du nombre d'AMPA (cf fonction  $\Omega$ ). La différence de résultats dans la modulation induite par la gliotransmission, sur l'élévation du calcium et sur l'activité du neurone post-synaptique, pourrait alors illustrer l'interaction due aux conductances NMDAR synaptique et extra-synaptique.

### Plasticité synaptique et activité astrocytaire

Afin de mieux observer ce phénomène, nous avons réalisé une corrélation croisée entre le ratio d'AMPA post-synaptique et le calcium astrocytaire. Nous avons collecté les coefficients les plus extrêmes (i.e., positifs et négatifs) correspondant à ces corrélations.

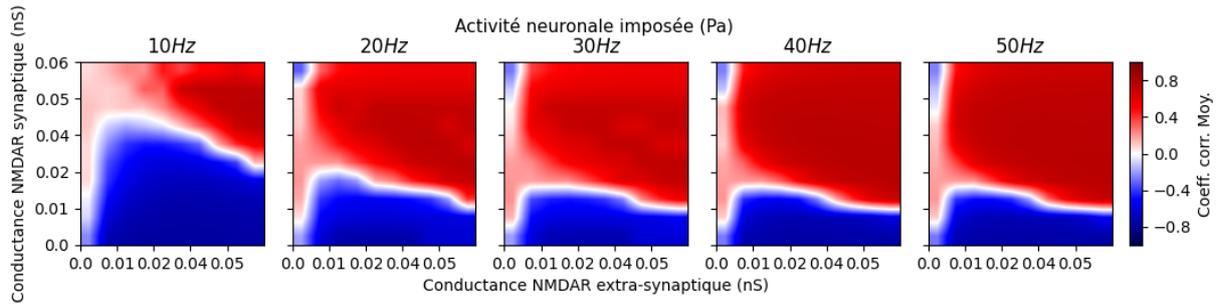


FIGURE 3.6 – Coefficients de corrélation entre le ratio d'AMPA post-synaptique et la concentration en calcium astrocytaire, en fonction des conductances NMDAR synaptique (ordonnées) et extra-synaptique (abscisses), pour les 5 fréquences d'activité neuronale testées.

Nous voyons dans la Figure 3.6 que l'activité astrocytaire est fortement, négativement corrélée lorsque la conductance NMDAR synaptique est faible. Cette relation est stable pour la plupart des fréquences de stimulation. Lorsque la concentration NMDAR synaptique augmente, la corrélation entre ratio AMPAR et calcium astrocytaire devient fortement positive. Ces résultats signifient que l'activité astrocytaire facilite l'insertion de nouveaux récepteurs ionotropiques sur la surface de la membrane (i.e., ratio AMPAR.)

Si l'on conjugue les résultats présentés en Figure 3.4 et en Figure 3.6, l'ensemble suggère que les astrocytes ont une influence amplificatrice lorsque la population en récepteurs ionotropiques synaptiques et extra-synaptiques est forte (i.e., conductance NMDAR synaptique et extra-synaptique élevée), et réductrice lorsque la plasticité synaptique (i.e., conductance NMDAR synaptique) est faible.

### 3.2.5 Discussion

Dans cette première expérience, nous avons abordé la question de l'influence de la gliotransmission sur les aires extra-synaptiques, en fonction de l'activité du neurone pré-synaptique et de la plasticité synaptique. Dans la plupart des études concernant l'influence astrocytaire sur l'activité neuronale et/ou synaptique, l'intérêt est souvent porté sur l'influence à court terme. Le résultat majeur est l'influence homéostatique des astrocytes (e.g., DE PITTA et BRUNEL, 2016), c'est à dire que l'activité astrocytaire amplifie les faibles activités neuronales et diminue les fortes activités neuronales.

Dans cette expérience, nous avons voulu proposer une approche complémentaire, en modifiant les marqueurs de la plasticité à long terme (i.e., NMDAR). Cette approche nous permet d'identifier les niveaux relatifs de ratios NMDAR synaptiques et extra-synaptiques, pour lesquels la gliotransmission induit une augmentation ou une diminution de l'activité neuronale, comparé à un neurone sans gliotransmission astrocytaire. Ces résultats sont davantage cohérents avec les approches théoriques en IA. En effet, la possibilité pour les populations neuronales de modifier à long terme les caractéristiques synaptiques, est cohérente avec l'idée de renforcer le poids d'une connexion entre deux neurones. Bien souvent, le renfort du poids de connexion entre deux neurones est associé avec l'efficacité synaptique (i.e., l'information du neurone pré-synaptique est plus efficacement transmise au neurone post-synaptique). Pourtant, dans une IA, la fonction computationnelle est maintenue à l'issue de l'apprentissage, sous réserve qu'il n'y a pas d'autres apprentissages susceptibles d'initier un oubli catastrophique. Dans le cas des neurones biologiques, quand bien même l'efficacité synaptique justifierait de l'adaptabilité des neurones dans le traitement d'une information, cette plasticité serait aussitôt remplacée par l'information suivante, si cette dernière n'est pas congruente avec l'information initiale. Dans le cas du rapprochement entre fonctions computationnelles dans un système bio-mimétique et en IA, il nous paraît déterminant d'inclure d'autres composantes que la seule efficacité synaptique, pour justifier d'une analogie entre biologie et IA.

Dans cette étude, il nous apparaît que les astrocytes auraient un champs d'action restreint, qui dépend initialement de la plasticité NMDAR synaptique. Cette dernière observation est logique, car la conductance NMDAR est initialement bien plus faible que les conductances AMPAR et GABAR, qui dépendent davantage de l'activité synaptique et concerneraient la plasticité à moins long terme. Les NMDAR sont en revanche des récepteurs dont la population varie plus lentement, et peuvent donc maintenir des états de plasticité longtemps après les évènements qui les ont initiés. Comme l'ont proposé PAPOUIN et OLIET (2014), les NMDAR extra-synaptiques seraient une population issue d'une plasticité importante des NMDAR, c'est-à-dire que

suite à une intense sollicitation synaptique, les NMDAR synaptiques migreraient vers les aires extra-synaptiques, devenant alors les cibles de la gliotransmission. En interagissant avec ces NMDAR extra-synaptiques, les astrocytes seraient alors, comme beaucoup d'auteurs l'ont proposé, des interlocuteurs privilégiés de la permanence des capacités cognitives d'un individu à très long terme.

L'activité neuronale varie pourtant au cours du temps. Sachant que la gliotransmission peut moduler l'activité synaptique au cours du temps, nous nous sommes interrogés sur l'influence que les astrocytes pouvaient avoir sur une activité neuronale qui varie au cours du temps.

## **3.3 Etude de la relation entre activité neuronale et activité astrocytaire**

### **3.3.1 Problématique : Quelle méthode pour une analyse pertinente de la relation entre activité neuronale et astrocytaire ?**

Dans l'étude de LALLOUETTE *et al.* (2014), les auteurs se sont intéressés à la propagation de l'activité astrocytaire dans un réseau d'astrocytes. Les auteurs ont manipulé le nombre de connexions avec les astrocytes voisins, ainsi que la distance avec laquelle les astrocytes pouvaient former des connexions. Ils ont ainsi observé que lorsque le nombre et la force des connexions inter-astrocytaires augmentait, la fréquence de vague calcique diminuait. Ils observèrent également qu'au sein du réseau astrocytaire, cette augmentation réduisait l'extrémité que ces vagues pouvaient attendre en se propageant d'astrocyte en astrocyte. Comme nous l'avons vu dans la Section 2.3.1, ces caractéristiques sont effectivement très pertinentes pour décrire l'influence du réseau astrocytaire sur l'activité neuronale. Cependant, afin de modéliser à de grandes échelles de temps, ces simulations sont souvent réalisées avec une simple stimulation d'un seul astrocyte, sans réseau neuronal sous-jacent répondant et stimulant chacun des astrocytes du réseau. En effet, nous avons également souligné dans la Section 2.3.1 à quel point la relation entre activité neuronale et astrocytaire peut être difficile à saisir, avec comme problème majeur l'échelle de temps de leurs dynamiques respectives, et par extension, l'espace cérébral couvert par leurs réseaux respectifs.

Dans la Section 1.1.4, nous avons décrit les connectivités fonctionnelles qui sont présentes au sein des aires cérébrales. Si l'on prend l'exemple de l'organisation en colonnes corticales, où chaque groupement de neurones (les colonnes) collecte et produit une activité relative à la présence d'un stimulus en particulier, on peut supposer que l'activité de ce groupe de neurone n'est pas constante en intensité et en fréquence. En fonction de la variabilité de l'environnement, ces groupes de neurones

devraient donc produire une activité dont l'intensité varie plus ou moins fortement au cours du temps, en fonction de l'apparition totale, partielle ou de l'absence du stimulus auquel ils sont sensibles.

Pour cette seconde expérience, nous nous sommes interrogés sur la manière d'étudier un réseau constitué de neurones et d'astrocytes, lorsque la stimulation des neurones est changeante. Avant d'étudier plus en profondeur l'influence des astrocytes sur l'activité neuronale, il nous a semblé primordial d'étudier comment des réseaux de plus ou moins grande dimension, avec plus ou moins d'approximation, réagissent à des variations d'activité.

### 3.3.2 Stimulation

L'étude d'un signal qui varie au cours du temps offre l'avantage d'être facile à observer dans une population neuronale, et d'être facilement manipulable. On peut effectivement étudier la manière dont le réseau réagit par rapport à ce signal, en faisant une corrélation entre ce dernier et l'activité du réseau.

La procédure décrite dans Figure 3.7 peut être appliquée aux populations neuronales qui sont directement la cible du signal (Pattern signalétique), ou à des populations connectées qui reçoivent ce signal indirectement, comme les astrocytes. Comme nous l'avons souligné, les résolutions temporelles des activités neuronales et astrocytaires diffèrent. Cette caractéristique pourrait rendre indiscernable la propagation des patterns signalétiques variant trop vite, dans l'activité astrocytaire. Pour tester la sensibilité des astrocytes à ces patterns signalétiques, nous avons produit des signaux dont la fréquence de variation est plus ou moins importante.

Ces différents éléments nous permettraient de tester la relation entre activité neuronale dirigée et activité astrocytaire. Dans l'expérience précédente, nous avons étudié l'influence de la gliotransmission sur l'activité neuronale et les paramètres régissant les variables de plasticité. Nous n'avons alors eu besoin que de l'estimation d'une seule gliotransmission, dépendant de l'activité de l'ensemble des synapses, symbolisant l'activité générale d'un astrocyte fédérant un bassin de connexions synaptiques.

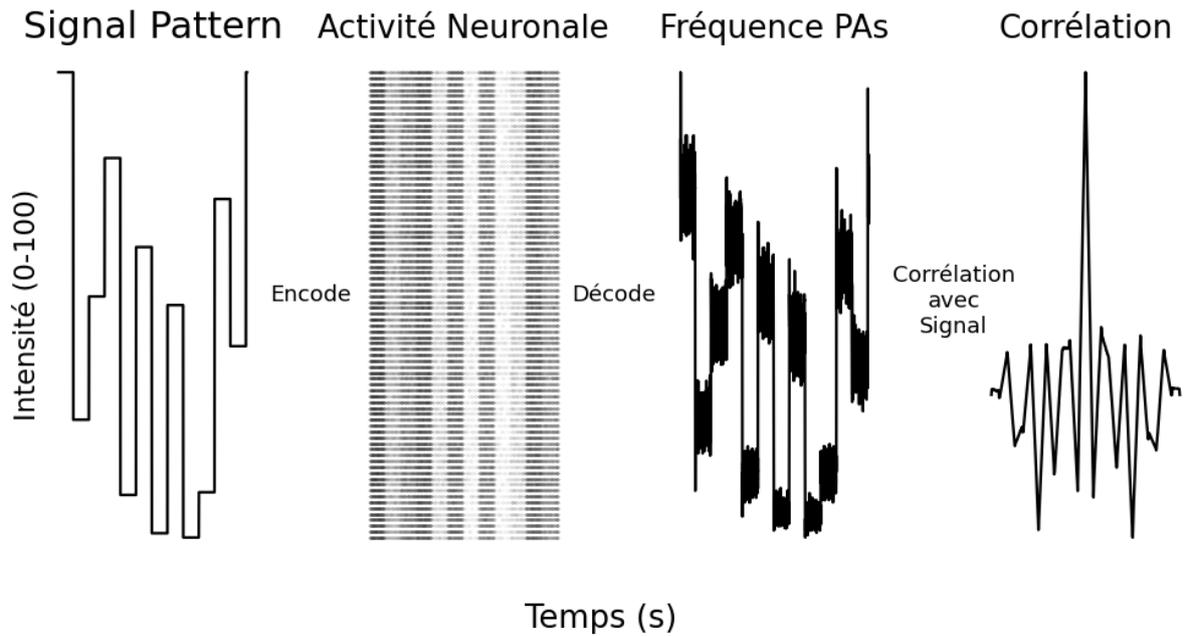


FIGURE 3.7 – Exemple d’une méthode d’analyse de l’activité neuronale en fonction d’un pattern signalétique. Un signal est défini avec différentes valeurs d’intensité. Ces intensités sont utilisées en tant que fréquence cible de l’activité neuronale (i.e., module le paramètre  $\chi$  Equation 3.1). La fréquence des potentiels d’action des neurones peut ensuite être décodée en activité de population. On peut alors mesurer la corrélation entre cette activité neuronale, et le signal utilisé pour moduler son activité.

Cette simplification est préférée lorsque les neurones ne produisent pas de pattern d’activité particulier (i.e., la fréquence d’activité des neurones était constante et sa distribution aléatoire). Pour étudier l’activité astrocytaire en fonction de l’activité neuronale, cette simplification pourrait s’avérer contre-productive. Nous avons donc réalisé plusieurs simulations pour observer les conséquences de cette simplification sur l’estimation de la relation activité neuronale-activité synaptique.

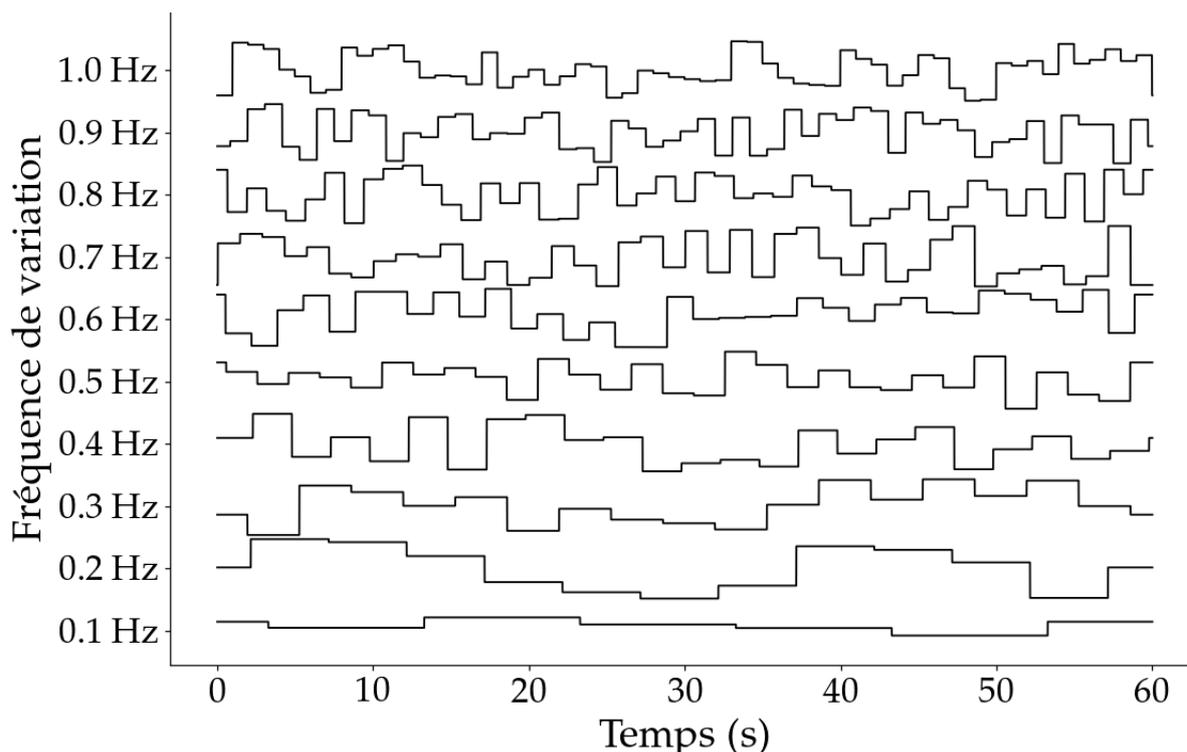


FIGURE 3.8 – Exemple d’un set de patterns signalétiques, avec des fréquences de variation allant de 0.1 à 1 Hz. Ces patterns sont générés aléatoirement (avec une graine aléatoire fixée pour faciliter la reproduction des données).

### 3.3.3 Conditions

Nous avons réalisé plusieurs simulations, en se basant sur les paramètres de l’expérience 1. Les résultats suggèrent qu’une conductance NMDAR synaptique de 0.05 nS permettrait d’observer des activités sensibles à la gliotransmission, ainsi qu’à la variation de conductance NMDAR extra-synaptique. Nous avons donc fixé la conductance NMDAR synaptique (0.05 nS), et fait varier la conductance NMDAR extra-synaptique entre 0.0 nS et 0.06 nS. Nous avons également manipulé la fréquence de variation des patterns signalétiques, qui vont diriger l’activité neuronale. Comme nous l’avons illustré Figure 3.8, ces patterns pouvaient avoir une fréquence de variation parmi les 10 valeurs entre 0.1 Hz et 1 Hz. Enfin, nous avons réalisé les mêmes simulations pour différentes architectures :

- 10 neurones et 1 astrocyte : l’astrocyte fédère les synapses des 10 neurones,
- 10 neurones et 10 astrocytes : les synapses de chaque neurone sont associées à un astrocyte spécifique,

- 100 neurones et 1 astrocyte : l'astrocyte fédère les synapses des 100 neurones,
- 100 neurones et 100 astrocytes : les synapses de chaque neurone sont associées à un astrocyte spécifique.

### 3.3.4 Analyse

Afin de mesurer la corrélation entre un pattern signalétique et l'activité du réseau, nous avons enregistré plusieurs valeurs. L'activité de la population neuronale se mesure par la fréquence moyenne des PAs sur l'ensemble des neurones. L'activité des astrocytes est plus compliquée à évaluer. Dans l'étude de LALLOUETTE *et al.* (2014), les auteurs mesurent principalement la fréquence des vagues calciques, c'est-à-dire le rapport entre le nombre de vague calciques et la durée de la simulation. Si cette mesure est la plus indiquée pour étudier la propagation des vagues calciques dans un réseau astrocytaires, elle n'est pas aussi pertinente pour l'étude de la relation entre l'activité neuronale et l'activité astrocytaire. Pour pallier ce problème, nous avons utilisé 2 mesures :

- L'activité moyenne d'une population neuronale, établie directement depuis la simulation et qui se base sur la fréquence des potentiels d'action des neurones,
- L'activité moyenne des astrocytes, déduite des niveaux de  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire.

L'ensemble des mesures et une représentation des 2 mesures propre à l'activité astrocytaire sont illustrées Figure 3.9. La première mesure astrocytaire consiste à simplement mesurer la concentration en calcium astrocytaire au cours du temps. Si l'astrocyte est seul, on peut corréler directement cette mesure au pattern signalétique, autrement on peut moyenniser sur l'ensemble de la population astrocytaire, de la même manière qu'on le fait pour l'activité neuronale.

La seconde mesure consiste à déduire de cette concentration en calcium astrocytaire, les instants où la gliotransmission est possible. En effet, on a vu dans la définition du réseau, que la gliotransmission n'est possible que lorsque la concentration en calcium astrocytaire dépasse un seuil fixé (i.e., Equations 3.31, 3.32, mises à jour

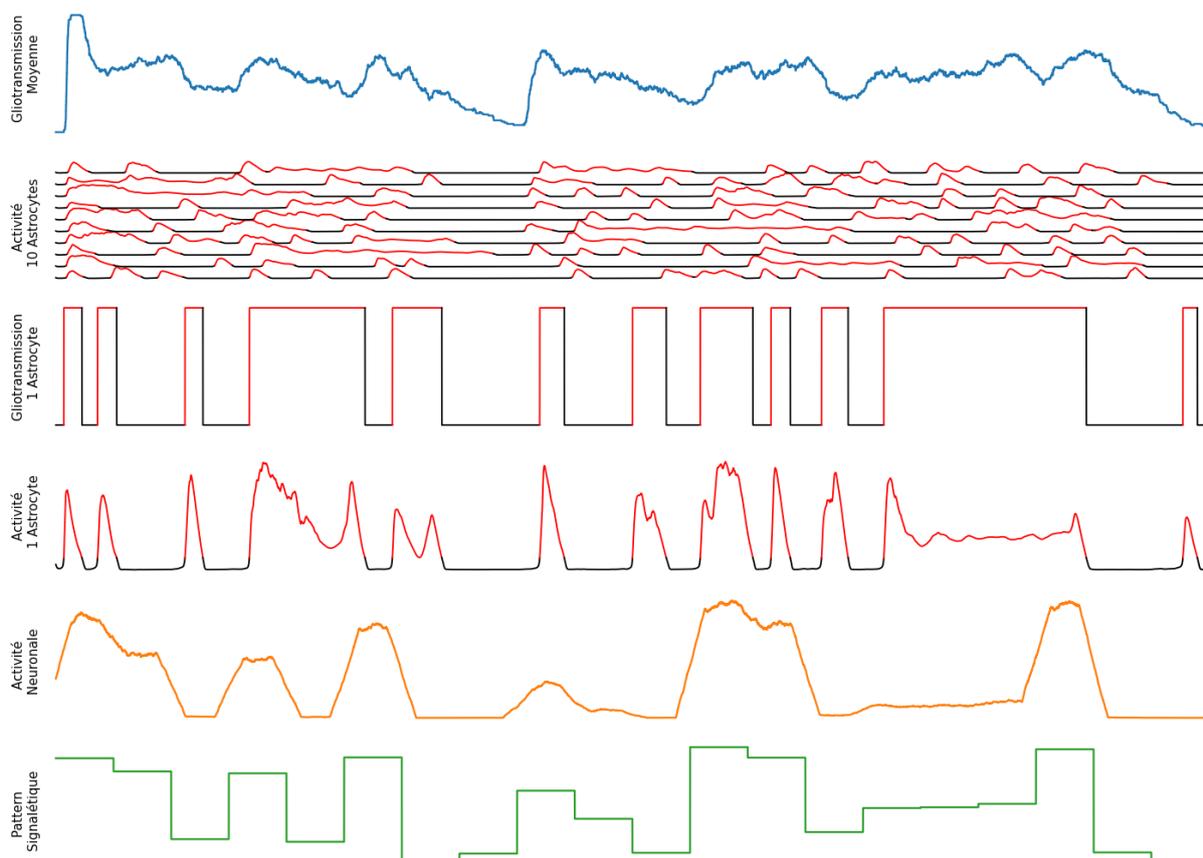


FIGURE 3.9 – Les différents types de données que l'on peut analyser dans l'exploration de la propagation d'un signal dans un réseau de neurones-astrocytes. Pour les courbes astrocytaires, les parties en rouges correspondent aux segments où le/les astrocyte(s) sont en état de gliotransmission.

lorsque  $Ca^{2+} > Ca_{\theta}$ ). On peut donc déduire du niveau de calcium astrocytaire mesuré, les instants de la simulation où la gliotransmission a lieu. Nous avons représenté ces instants de gliotransmission en rouge sur les courbes correspondantes à l'activité astrocytaire, Figure 3.9. On peut alors rendre binaire cette information et la corrélérer avec le pattern signalétique dans le cas d'un astrocyte, ou moyenniser ces vecteurs binaires sur l'ensemble de la population astrocytaire lorsqu'il y a plus d'un astrocyte dans le réseau, pour corrélérer à nouveau avec le pattern signalétique.

Pour chacune des combinaisons de condition, nous avons simulé 200 secondes d'activité.

### 3.3.5 Résultats

#### Pré-traitement

L'activité moyenne de la population neuronale (i.e., fréquence de PA moyen) a été mesurée à l'aide d'une fenêtre glissante d'une seconde. Afin d'éliminer l'artefact des conditions initiales de la simulation (i.e., la première vague calcique astrocytaire est beaucoup plus importante que toutes les variations dans la simulation), et les artefacts de bords (i.e., la fenêtre glissante d'une seconde pour calculer l'activité moyenne des neurones est rognée avant 1 seconde de simulation et à moins d'1 seconde de la fin de la simulation), nous avons borné les signaux entre +15 secondes de simulation (i.e., pour éliminer l'effet de la vague calcique initiale) et à moins d'une seconde de la fin de la simulation (i.e., pour éliminer l'effet de bord de l'estimation de l'activité neuronale moyenne).

#### Sélection

L'utilisation de la corrélation croisée pour relever les meilleurs coefficients entre deux signaux, et la latence entre ces deux signaux où l'on observe ce coefficient (i.e., *Lag*), est une donnée intéressante mais peut être mal interprétée si aucune correspondance suffisante n'a été trouvée. De même, la corrélation croisée peut renvoyer des corrélations aberrantes, facilement identifiables grâce à la valeur du lag, qui sera alors trop important (négativement ou positivement).

Lorsqu'on étudie la distribution, en terme de lag, de ces coefficients de corrélation, on observe qu'ils sont extrêmement variables, sauf dans le réseau constitué de 100 neurones avec 100 astrocytes. Cette variabilité s'explique par la limite de la corrélation croisée, et oblige à considérer un réseau de grande dimension (i.e., beaucoup de neurones), avec moins de simplifications (i.e., autant de dynamiques astrocytaires individuelles que de neurones). Pour ces raisons, nous poursuivrons l'analyse uniquement avec le réseau constitué de 100 neurones et 100 astrocytes.

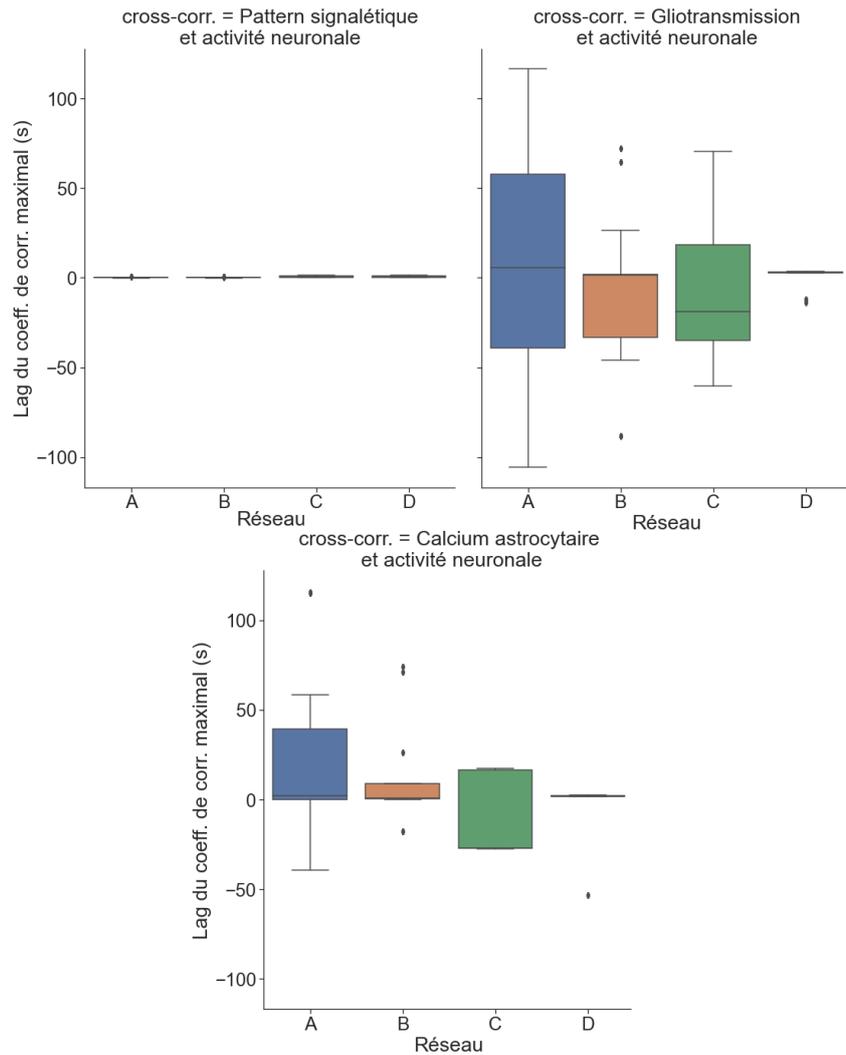


FIGURE 3.10 – Représentation graphique de la distribution des lags des coefficients de la corrélation supérieurs à 0.3, pour chaque type de réseau et de comparaisons entre signaux considérés. A : 10 neurones, 1 astrocyte ; B : 10 neurones, 10 astrocytes ; C : 100 neurones, 1 astrocyte ; D : 100 neurones, 100 astrocytes.

### Résultats du réseau 100 neurones-100 astrocytes

Dans la Figure 3.11, on peut voir que l'activité neuronale est fortement corrélée avec le pattern signalétique qui guide leur activité. Nous avons également réalisé une ANOVA sur les coefficients maximaux obtenus, en estimant des effets simples pour la conductance NMDAR extra-synaptique et la fréquence de variation du pattern signalétique, ainsi que l'interaction de ces deux derniers. Ces variables sont considérées comme continues, car elles varient linéairement.

Il n'y a pas d'effet simple de la conductance NMDAR extra-synaptique, ( $F(1, 896) = 0.41, P=.52$ ), ce que l'on confirme graphiquement par l'absence de variation des

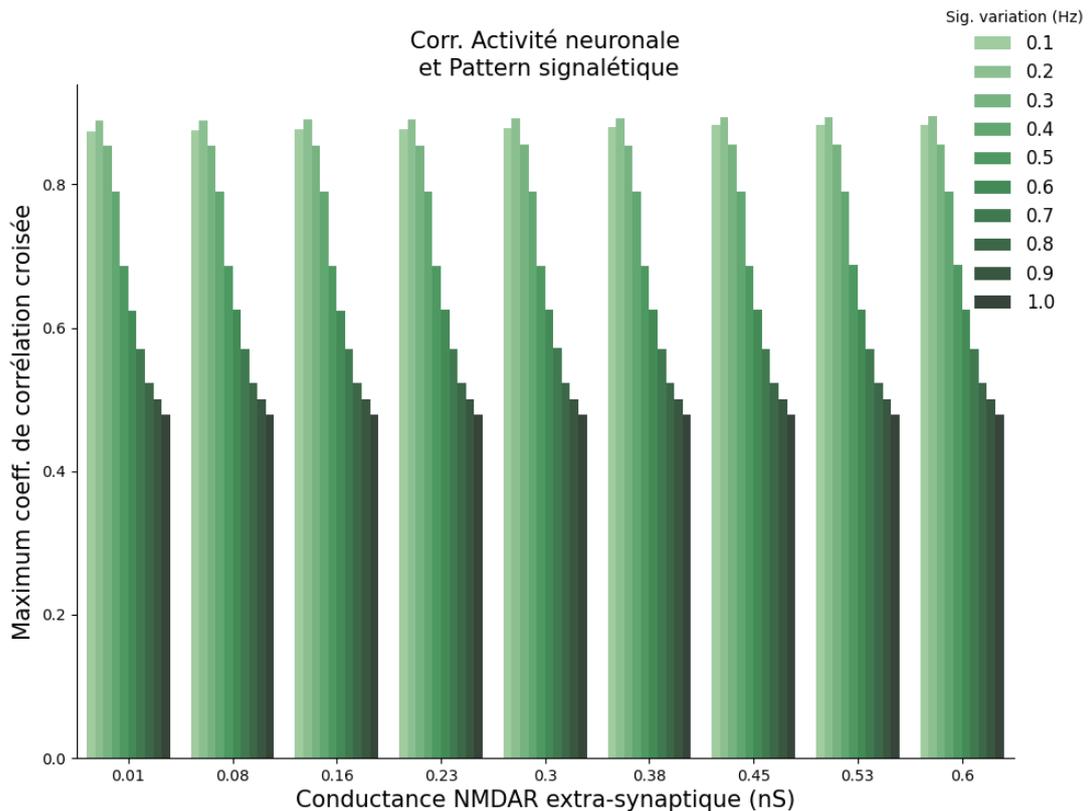


FIGURE 3.11 – Coefficients de corrélation maximaux entre l'activité neuronale et le pattern signalétique, en fonction de la fréquence de variation du pattern et la conductance NMDAR extra-synaptique.

coefficients en fonction de la conductance NMDAR extra-synaptique. On relève en revanche un effet simple de la fréquence de variation du signal ( $F(1, 896) = 22645$ ,  $P < .05$ ), ce que l'on peut également confirmer graphiquement avec des coefficients plus élevés à mesure que les signaux varient lentement. Il n'y a pas d'interaction de la conductance NMDAR extra-synaptique et de la fréquence de variation ( $F(1, 896) = 0.6$ ,  $P = .44$ ), ce que confirme la Figure 3.11 où la conductance NMDAR extra-synaptique ne fait pas varier l'effet de la Fréquence de variation sur la valeur des coefficients.

Cependant, ces coefficients étant issus d'une corrélation croisée, ils correspondent au meilleur coefficient obtenu en faisant "glisser" un signal sur l'autre, ce qui signifie que le délai auquel apparaît le meilleur coefficient peut varier. Ce lag des coefficients de corrélation croisée peut mettre en évidence si un délai positif ou négatif est présent entre deux signaux. On pourra alors observer si certaines conditions induisent des latences entre le pattern signalétique et l'activité neuronale.

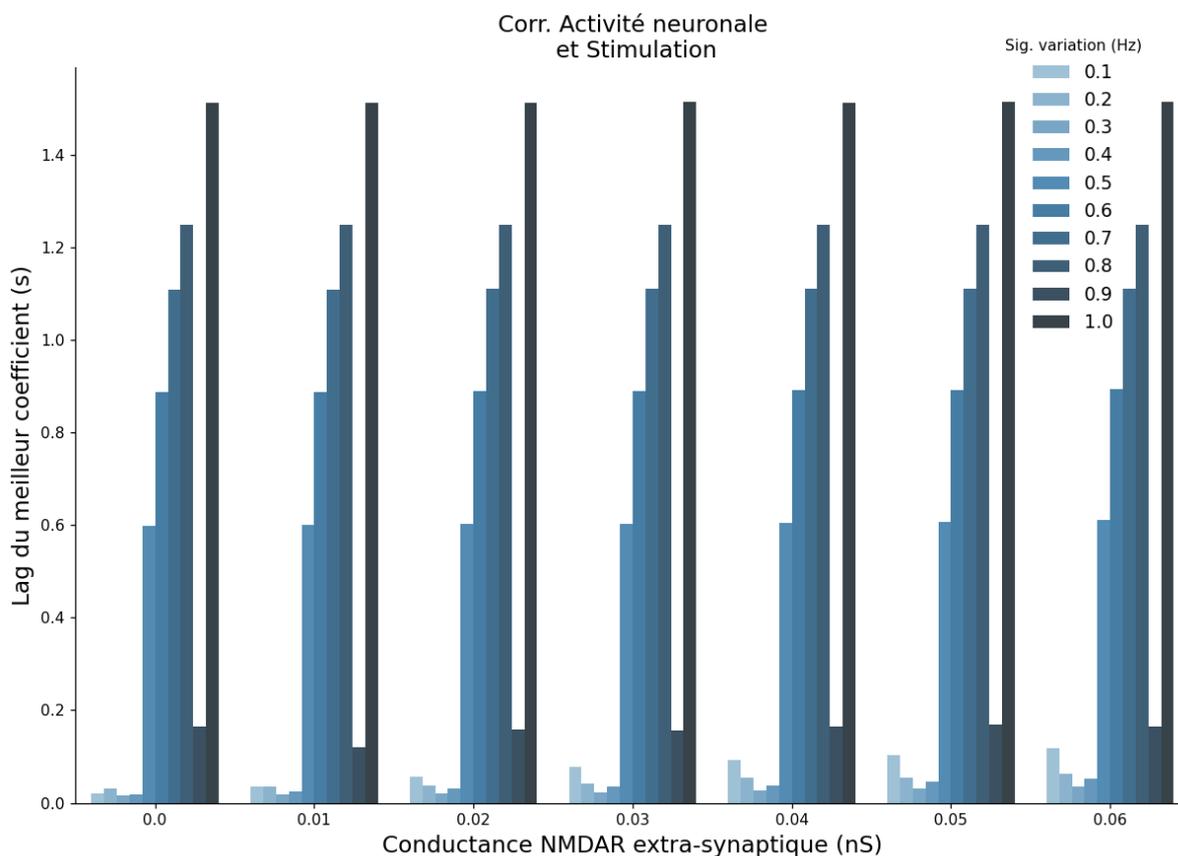


FIGURE 3.12 – Lags auxquels sont obtenus les coefficients de la corrélation croisée (cf Figure 3.11) , en fonction de la fréquence de variation du pattern et la conductance NMDAR extra-synaptique.

Nous avons reporté dans la Figure 3.12, les lags auxquels nous avons observé les coefficients de la Figure 3.11.

L'amplitude des lags auxquels les meilleurs coefficients de corrélation sont observés est très nettement plus importante lorsque les patterns signalétiques varient à plus de 0.5 Hz. Cette information reflète le fait que les populations neuronales ont besoin de temps pour que leurs activités soient adaptées au signal parvenant aux neurones. Cette adaptation devient plus difficile à mesure que les variations dans le signal s'enchaînent rapidement.

Nous avons réalisé une ANOVA identique à la précédente, cette fois-ci sur les lags auxquels nos coefficients ont été mesurés. Il n'y a pas d'effet simple de la conductance NMDAR extra-synaptique ( $F(1, 896)=0.34, P=.55$ ), ni d'interaction ( $F(1, 896)=0.26, P=.61$ ), cependant on observe à nouveau un effet simple de la fréquence de variation du signal ( $F(1, 896)=1088.16, p<.05$ ).

A cause de ces différences d’amplitude et du caractère linéaire de nos facteurs, il devient difficile d’observer si la conductance NMDAR extra-synaptique fait varier ponctuellement les lags auxquels les coefficients sont observés. Nous avons effectué une analyse Post-Hoc de nos résultats, en comparant les niveaux obtenus pour deux valeurs consécutives de conductance NMDAR extra-synaptique, pour chaque fréquence de variation.

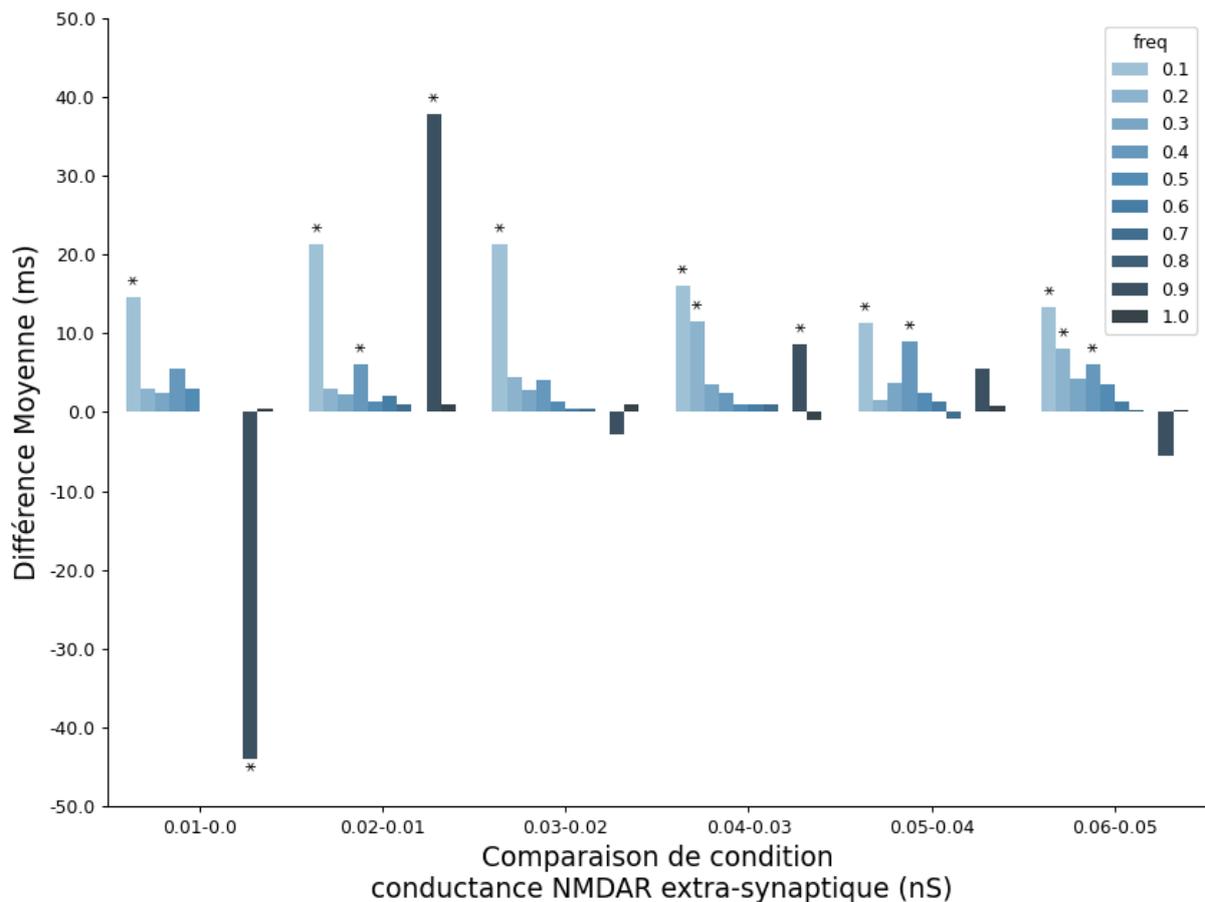


FIGURE 3.13 – Analyse post-hoc sur les latences (lags) des meilleurs coefficient de corrélation obtenus, entre l’activité neuronale et le pattern signalétique.

Comme on peut le voir dans la Figure 3.13, pour les signaux variant faiblement, l’augmentation de la conductance NMDAR extra-synaptique conduit à une augmentation du délai de corrélation entre le pattern signalétique et l’activité neuronale. Cette modulation n’est pas nécessairement délétère, car elle concerne principalement les conditions pour lesquels le lag était déjà le plus faible (cf Figure 3.12).

Cependant, comme on peut le voir avec la Figure 3.14, cette modulation inter-

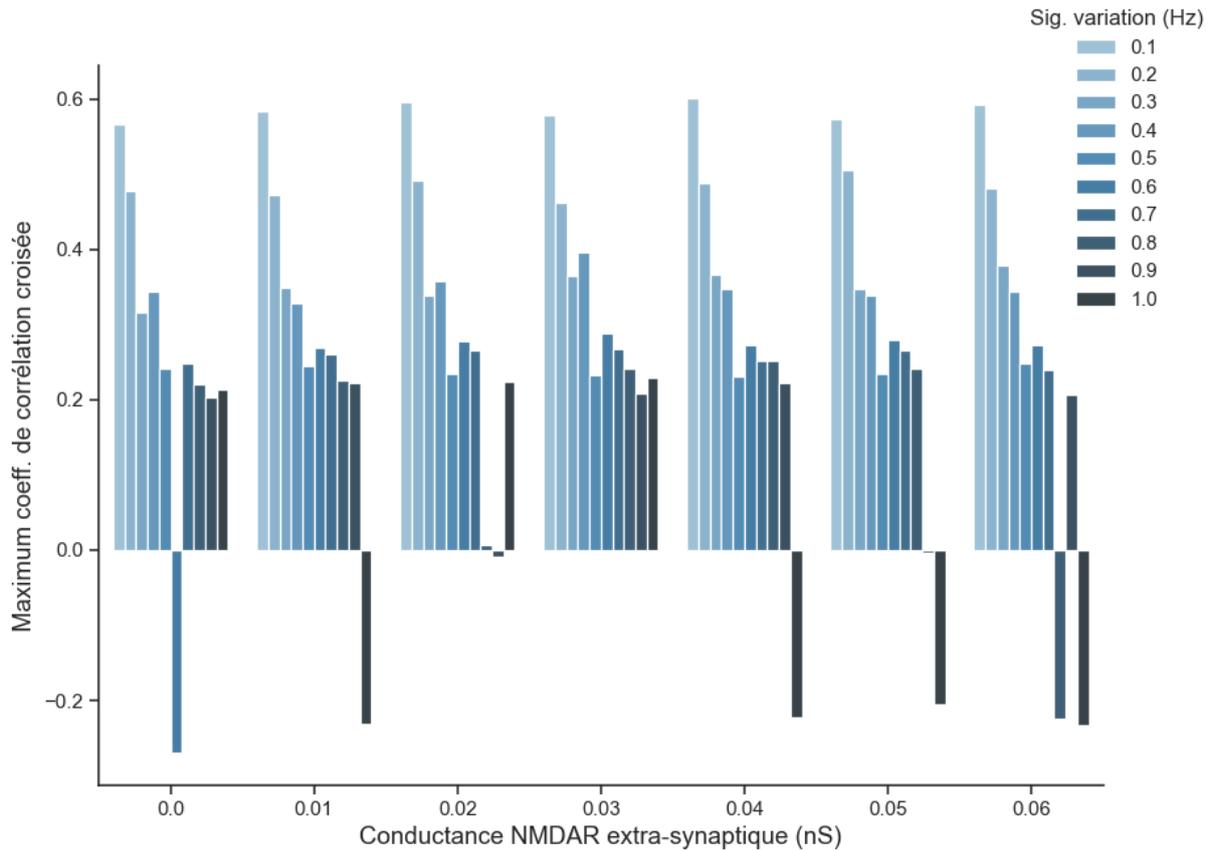


FIGURE 3.14 – Corrélation moyenne obtenue entre l'activité neuronale et l'activité astrocytaire.

vient dans les conditions où les activités astrocytaires et synaptiques sont fortement corrélées, ce qui laisse à penser que la gliotransmission pourrait induire des délais supplémentaires.

Ces résultats suggèrent qu'une modulation de l'activité neuronale pour une gliotransmission ciblant les récepteurs NMDAR extra-synaptiques est plausible. Une importante limite à ces observations réside dans l'architecture très simple du réseau : l'activité neuronale est dirigée directement, aussi nous pensons que toute modulation par la gliotransmission est réduite.

Il serait intéressant d'étudier l'influence de la gliotransmission, sur une activité neuronale indirectement dirigée par un pattern signalétique. En outre, l'activité neuronale telle qu'elle est souvent mesurée chez l'humain, peut être plus élevée que l'intervalle sur laquelle nous avons utilisé précédemment (i.e., 0.1-1 Hz). Dans les simulations suivantes, nous nous intéresserons également à étudier les modulations astrocytaires à des fréquences plus élevées.

## **3.4 Mise en évidence de l'influence astrocytaire sur l'activité neuronale**

### **3.4.1 Problématique : Les astrocytes peuvent-ils guider l'activité neuronale dans le temps ?**

Dans l'expérience précédente, nous avons vu qu'une forte conductance NMDAR extra-synaptique, qui amplifie l'influence de l'astrocyte, était corrélée à une augmentation de la latence entre l'activité neuronale et le pattern signalétique. L'activité astrocytaire pourrait donc avoir un effet mitigé, en amenant dans l'activité neuronale des éléments de l'activité astrocytaire.

L'intervention des astrocytes dans l'activité neuronale est bien acceptée de nos jours. Son étude est souvent approchée par des paradigmes propres à l'IA (i.e., on cherche à montrer l'amélioration de la performance à une tâche en fonction de l'activité astrocytaire), ou *via* un aspect développemental (i.e., on mesure les variations en population de récepteurs ionotropiques et les écarts de conductances qui en découlent).

Toutes les approches *via* les paradigmes propres à l'IA ont en commun de chercher à mettre en évidence un éventuel bénéfice de l'activité astrocytaire, sur l'activité neuronale. Cependant, si l'on étudie les approches cognitives de la contribution des astrocytes dans l'activité neuronale, on peut s'attendre à ce que les astrocytes ne facilitent pas directement cette dernière.

### **3.4.2 Conditions**

Cependant, quelles observations pourrions-nous faire sur une plus grande gamme de fréquence de variation du pattern signalétique ? Les astrocytes ont-ils la même influence pour des populations à forte et à faible variation d'activité ?

En effet, la mesure de l'activité du cerveau peut mettre en évidence des variations à une fréquence très variable en fonction de l'état dans lequel se trouve l'individu. Les

bandes de fréquences acceptées pour décrire ces activités sont Delta ( $< 3$  Hz), Theta (entre 3 et 8 Hz), Alpha (entre 8 et 12 Hz), Beta (entre 12 et 30 Hz) et Gamma ( $> 40$  Hz). Nous avons donc réalisé une simulation similaire à celle de l'expérience précédente, en faisant varier les patterns signalétiques à une plus grande amplitude de fréquence. Pour obtenir une évolution constante entre la fréquence de deux patterns signalétiques, tout en couvrant la bande de fréquence des activités neuronales possibles, nous avons doublé les fréquences en démarrant à 0.1, 10 fois de suite. Les fréquences cibles des patterns signalétiques étaient donc 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8, 25.6 et 51.2 Hz. Étant donné le caractère spécifique de la corrélation croisée, pour deux activités variant différemment sur une amplitude de temps fixée, nous n'avons pour la suite gardé que le plus fort coefficient positif pour chaque simulation. Afin de résoudre des contraintes techniques lors de la réalisation de ces simulations, le temps d'activité simulé a été réduit à 100 secondes.

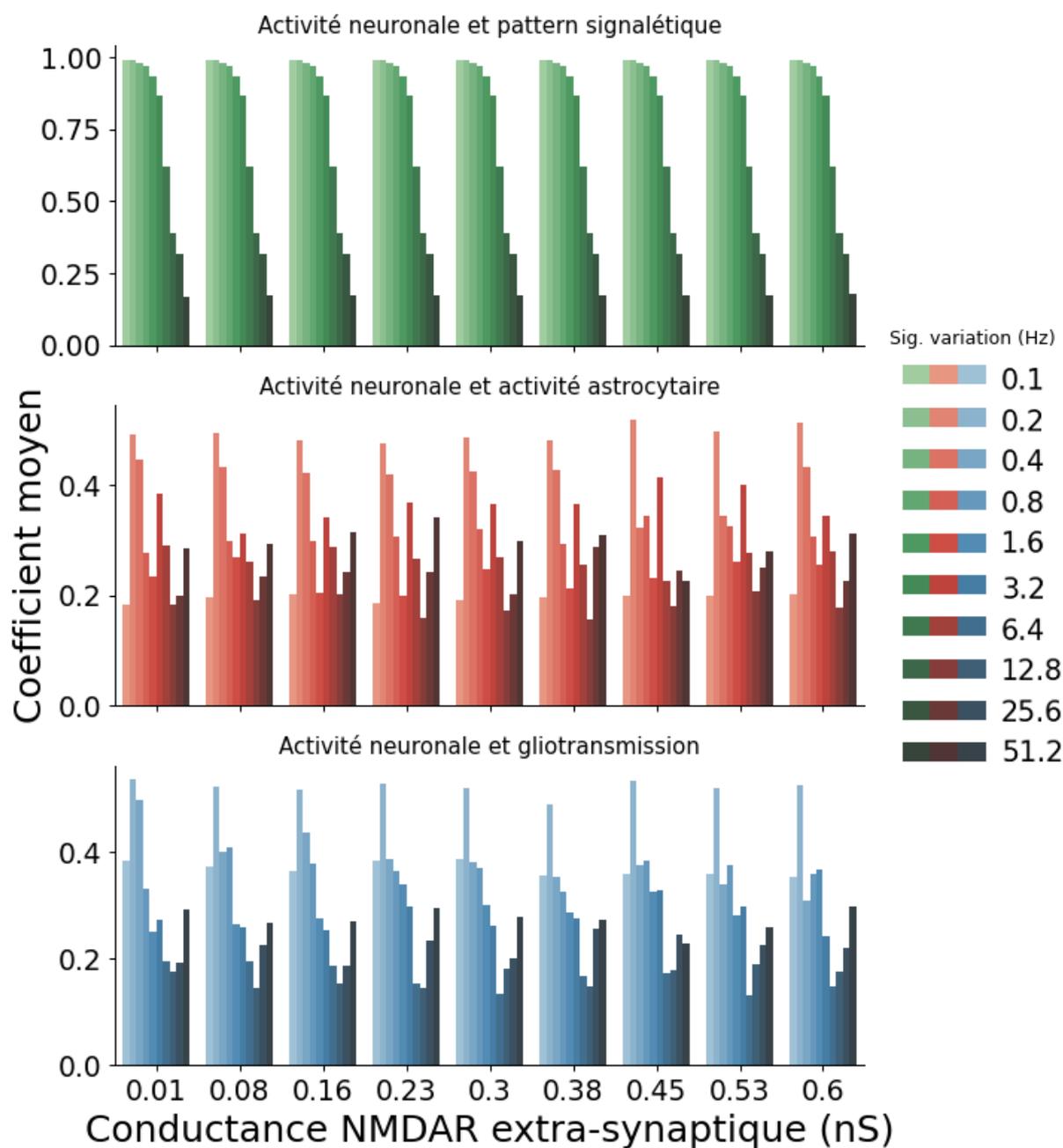


FIGURE 3.15 – Coefficients de corrélation moyens entre les différents types de signaux du réseau.

### 3.4.3 Résultats

Lorsqu'on réalise les mêmes analyses que dans l'expérience précédente, on peut observer des résultats différents du fait de l'utilisation d'une bande de fréquence plus large pour les variations du pattern signalétique (voir Figure 3.15).

La relation entre pattern signalétique et activité neuronale reste consistante avec l'étude précédente : l'activité neuronale est très souvent corrélée au pattern signalétique, mais cette corrélation diminue avec la fréquence de variation du pattern.

Cependant, les autres relations (i.e., activité astrocytaire et neuronale, gliotransmission et activité neuronale) ont des résultats plus hétérogènes. Si l'on observe les valeurs des coefficients, on constate que dans la majeure partie des cas, il existe une relation, entre faible et moyenne, entre les différentes activités. Le passage de valeurs négatives à positives peut s'expliquer par le fait que dans une corrélation croisée, un pic de corrélation positive peut-être suivi par un pic de corrélation négative, puisqu'à un moment donné les signaux sont décalés à exactement une période des variations que ces deux signaux peuvent présenter.

Le principal résultat divergeant de l'expérience précédente, est l'absence d'influence flagrante de la gliotransmission.

Cette absence d'influence de la gliotransmission à destination des compartiments post-synaptiques est inattendue. Au delà du fait qu'elle souligne les limites possibles de l'influence de la gliotransmission, cette absence d'effet pourrait souligner que nos conditions d'expérimentation ne permettent pas de mettre en valeurs ces influences. Plus particulièrement, le fait de stimuler directement les neurones d'une couche unique pourrait masquer toute influence, plus discrète, de la gliotransmission. Pour cette raison, nous avons voulu reproduire l'expérience précédente avec des populations de neurones organisés en couches successives. Cette dernière approche offre plusieurs avantages :

- Comme on l'a vu dans la Section 1.1.4, l'organisation en colonne corticale est bien acceptée dans les neurosciences. Ces couches successives pourraient être

comparées à une colonne.

- L'organisation en couche est également le dogme en IA. Chacune des couches participerait au traitement des différents niveaux d'abstraction, aussi une organisation en couche est plus adaptée si l'on veut comparer les activités neuronales et l'IA.
- Seule la stimulation d'entrée est nécessaire pour coder l'activité. Le reste de l'activité neuronale peut-être définie comme un bruit, correspondant à des informations provenant d'autres populations neuronales (non définies) ou des mécanismes aléatoires (e.g., ouverture spontanée des canaux ionotropiques).

### 3.5 Analyse sur les couches profondes

Nous avons reproduit l'expérience précédente, en modélisant 5 populations de neurones organisées en couches successives. L'objectif est de baser à nouveau l'analyse sur la corrélation entre un signal de stimulation et l'activité neuronale/astrocytaire, tout en diminuant l'influence de ce signal.

Comme on l'a souligné précédemment, cette démarche est censée distinguer les premières couches du réseau associées aux traitements sensoriels et les couches plus profondes du réseau associées à des traitements plus cognitifs. Les premières couches du réseau (qui correspondent aux structures sensorielles sous-corticales et corticales) reçoivent les informations des récepteurs sensibles aux stimuli extérieurs (e.g., yeux, nez, oreille...), tandis que les couches plus profondes du réseau reçoivent peu, voire aucune, information directe des récepteurs au monde extérieur ; elles se trouvent plus impliquées dans la chaîne des traitements cognitifs. Par ailleurs, les zones sous-corticales sont identifiées comme intégrant des informations provenant de différentes zones corticales. L'analyse de la relation entre l'activité astrocytaire et neuronale serait pertinente pour approcher la problématique de l'intégration de l'information dans les couches plus profondes du SNC. Cependant, l'augmentation significative du nombre de neurone augmente considérablement le coût de calcul de la simulation.

Afin de diminuer la durée de la simulation, nous avons réduit chaque population de neurone à 50 (et donc 50 astrocytes associés).

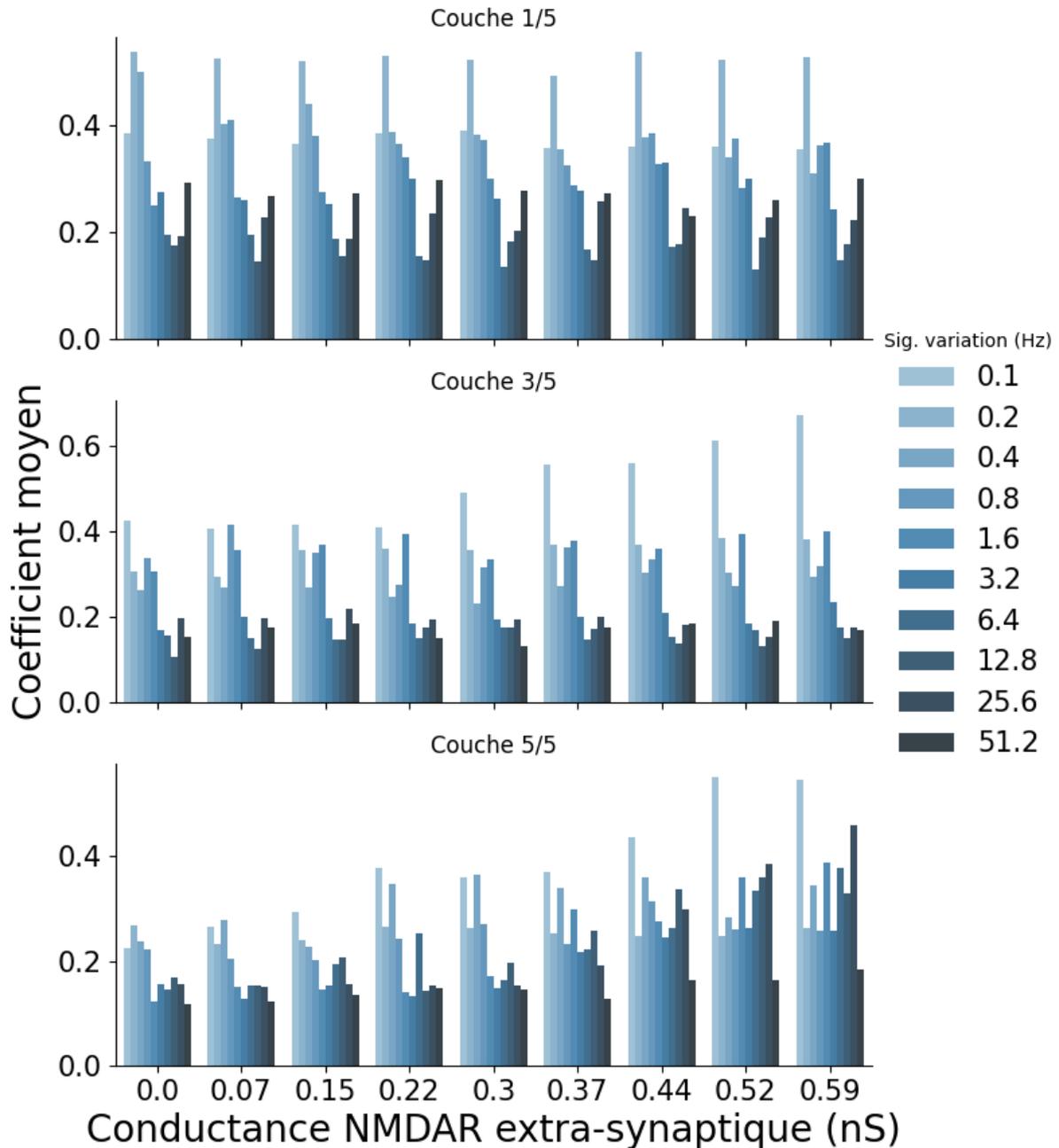


FIGURE 3.16 – Coefficients de corrélation moyens entre l’activité neuronale et la gliotransmission astrocytaire, pour la première, troisième, et dernière couche de neurones/astrocytes.

Nous avons ainsi modélisé 5 populations de 50 neurones, organisées en couches. Les neurones de la première couche étaient directement stimulés selon le pattern signalétique utilisé, et les couches successives reliées à la population précédente respectivement. Cette modélisation, qui distingue populations neuronales directement et

indirectement stimulées par un pattern signalétique, vise à étudier l'influence astrocytaire sur une architecture analogue à une organisation en couche du SNC. Chaque neurone faisait environ 70% de ses synapses avec les neurones de la population (couche) précédente, et environ 30% avec les neurones voisins. Pour les astrocytes, ceux-ci étaient organisés en grille (les astrocytes d'une couche sont sur une même colonne) et étaient connectés avec leurs plus proches voisins (i.e., les astrocytes voisins de la même couche, ainsi que l'astrocyte ayant la même position de la couche précédente et suivante, 4 connexions maximum par astrocyte).

Pour chacune des conditions testées, nous avons simulé 100 secondes d'activité. Le temps d'activité a été réduit afin de satisfaire aux contraintes de stockage, réduit par les simulations précédentes.

Le principal résultat de cette simulation est disponible Figure 3.17. En effet, il est obsolète de comparer l'activité astrocytaire au signal pattern, car notre hypothèse propose que l'activité astrocytaire conduit à moduler l'activité neuronale en communiquant une information décorrélée de la stimulation initiale. Nous nous concentrons donc sur la corrélation entre l'activité neuronale en fonction des couches, et l'activité astrocytaire.

On peut observer dans la Figure 3.17, que pour la première couche, il n'y a pas d'effet manifeste de la plasticité extra-synaptique. Ce résultat est congruent avec ceux des expériences précédentes, car comme nous l'avons souligné, la stimulation directe de la première couche peut masquer les effets de la gliotransmission et de la plasticité extra-synaptique.

Cependant, lorsqu'on observe les résultats de la troisième couche neuronale, il apparaît que la conductance NMDAR extra-synaptique fait varier la similarité entre l'activité neuronale et l'activité astrocytaire (i.e., gliotransmission), plus particulièrement pour une stimulation à faible variation (0.1 Hz).

Enfin, pour la dernière couche, la conductance NMDAR extra-synaptique fait varier la similarité entre activité neuronale et astrocytaire, pour un plus large empan de fréquences de variation.

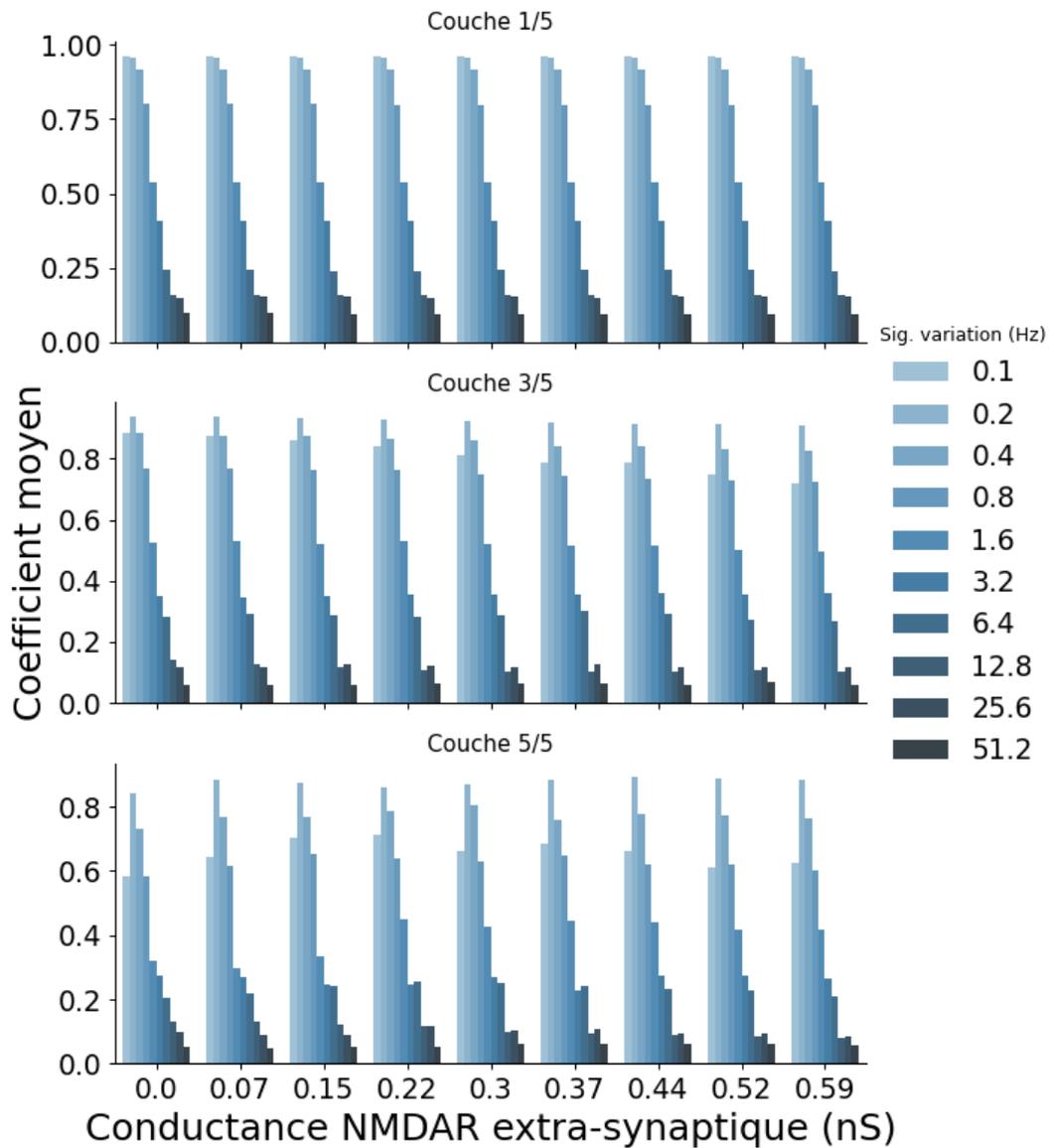


FIGURE 3.17 – Coefficients de corrélation moyens entre l'activité neuronale et le pattern signalétique, pour la première, troisième, et dernière couche de neurones/astrocytes.

## 3.6 Discussion

Dans les différentes expériences, nous avons analysé l'influence de la gliotransmission sur l'activité neuronale, en modulant les paramètres liés à la plasticité synaptique et extra-synaptique. Comme nous l'avons souligné dans le Chapitre 1, les cellules gliales sont reconnues comme intervenant à différentes étapes de l'activité inter-neuronale. Une de ces aires d'influence, qui regroupe les événements extra-synaptiques, est très étudiée *in vivo* et *in vitro*, mais beaucoup moins *via* les approches computationnelles.

Dans nos expériences, nous avons mis en évidence l'intérêt computationnel de prendre en compte la modulation de la plasticité au travers de la sollicitation des récepteurs ionotropiques extra-synaptiques. Comme proposé par PAPOUIN et OLIET (2014), cette interaction spécifique entre astrocytes et neurones semble concerner les étapes post-développementales de l'individu. C'est à dire qu'il s'agirait d'un mécanisme mis en place durant le développement de l'individu, et dont la pertinence dans la cognition serait effective une fois à l'âge adulte.

Cependant, au travers de nos études, nous avons également mis en évidence les limites de ces mécanismes. Ils sont en effet de bien moindre amplitude que l'activité neuronale seule, et des conditions pour leur mise en évidence se sont manifestées dans la modélisation de ces phénomènes.

Dans l'expérience 1, nous avons mis en évidence une zone d'amplitude probable d'influence astrocytaire, en fonction de la proportion relative de récepteurs NMDAR synaptiques et extra-synaptiques, ainsi que de l'activité du neurone pré-synaptique. Nous avons ainsi souligné que l'activité astrocytaire serait susceptible de moduler les informations issues de l'activité synaptique, mais que cette modulation serait négative si la synapse est peu consolidée (i.e., peu de NMDAR synaptiques) ou positive si elle est consolidée (i.e., forte population de NMDAR synaptiques).

Nous avons également exploré l'influence de signaux variables sur une population neuronale. Dans les expériences 3.3 et 3.4, nous avons ainsi observé que l'activité astrocytaire pouvait maintenir une similitude avec l'activité d'une population neuro-

nale dont les variations d'intensité ont lieu à faible fréquence. Cependant, nous avons également observé que l'étude de la modulation de l'activité par la gliotransmission extra-synaptique était limitée lors de l'étude d'une population de neurone directement stimulée.

Enfin, dans notre troisième expérience, nous avons pu modéliser le phénomène d'une influence astrocytaire sur l'activité neuronale. Cette influence semble requérir une stimulation moins directe, aussi elle se manifeste dans des couches plus profondes de notre réseau. Ce dernier élément est congruent avec les observations de populations d'astrocytes plus denses dans les régions sous-corticales chez le rat adulte (SAVCHENKO *et al.*, 1997; KELLER *et al.*, 2018). Par ailleurs, une observation intéressante est l'augmentation de la similitude entre activité neuronale et astrocyte, y compris pour des réseaux stimulés initialement avec des variations de haute fréquence. Ce dernier élément souligne la diminution de la ressemblance entre pattern signalétique d'entrée et activité neuronale à travers les couches (i.e., les variations ont tendances à devenir indistinctes au travers des couches si les neurones n'ont pas le temps de transmettre efficacement l'information), mais semble également faciliter l'influence astrocytaire sur ces neurones.

# Conclusion et Perspectives

*« It took biological evolution a long time to build a time machine in the brain, and it has managed to do it only once, but the consequences have been enormous : By virtue of their mental control over time, human beings now wield powers on earth that in many ways rival or even exceed those of nature itself. It is difficult to imagine a marvel of nature greater than that. »*

---

Endel Tulving, *"Episodic Memory : From Mind to Brain"* (2002)

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié l'influence des astrocytes sur le fonctionnement neuronal.

Il existe de nombreuses approches pour l'étude des neurosciences. Quelles soient comportementales, *in vitro/in vivo*, computationnelles, ces approches permettent de mettre en évidence des éléments fondamentaux du fonctionnement neuronal et de la cognition en général. L'étude des astrocytes en activité n'est pas aisée, car leurs dynamiques lentes et la nature de leur activité (i.e., élévation de calcium intra-cellulaire) rendent difficile l'analyse continue sur des cellules biologiques.

L'approche préférée dans ce cas là reste l'approche computationnelle. Si cette approche facilite l'analyse, elle implique toutefois le contrôle des facteurs du modèle utilisé pour représenter les dynamiques d'un système nerveux incluant les astrocytes dans son fonctionnement.

Depuis plusieurs années, la communauté scientifique est très active dans la modélisation de phénomènes biophysique, particulièrement lorsqu'il s'agit de neurosciences. Il est facile de trouver des équations décrivant des phénomènes plus ou moins fin, ce qui permet à quiconque de modéliser les éléments qui sont inclus dans une problématique donnée. Bien entendu, ces équations, bien qu'issues de la comparaison entre modèle et mesure biophysique, ne permettent que d'approximer l'état du phénomène à modéliser.

Cependant, le choix de l'outil pour la modélisation n'est pas évident. Pour illustrer, lors de ce travail de thèse, nous avons testé pas moins de 3 supports/langages de programmation (MATLAB, C++, Python), pour finalement nous arrêter sur la librairie BRIAN2, qui permettait une réutilisation simplifiée de code existant et la possibilité de développer des ajouts fidèlement et rapidement.

Une fois relevé le défis technique que pose la modélisation de ces mécanismes, il n'en demeure pas moins la problématique de ce l'on veut modéliser. Comme nous l'avons illustré dans la Section 2.3.1, un modèle suffisamment précis doit-être utilisé pour les composantes neuronales ( $dt < 1ms$ ), alors que les dynamiques astrocytaires sont plus pertinentes à l'ordre de la minute, et donc nécessite des pas d'intégration

plus large (e.g., LALLOUETTE *et al.*, 2019,  $dt=100ms$ ). Qui peut le plus peut certes le moins, c'est à dire qu'un faible pas d'intégration peut aussi être utilisé pour modéliser les dynamiques astrocytaires. Mais alors émerge un nouveau problème : la puissance computationnelle et le stockage. Ce dernier problème est celui qui limite le plus l'étude des problématiques que nous avons démarrée dans ce travail de thèse. En effet, pour relier phénomènes neuronaux et cognition, il est nécessaire de modéliser des emfans d'activité neuronale très important. Par exemple, un phénomène d'apprentissage basé sur les cycles de sommeil nécessiterait au moins 8h de temps d'activité neuronale modélisée. Dans nos travaux, un réseau de 250 neurones, 2500 synapses et 250 astrocytes, pour un temps d'activité simulé de 100 secondes, prenait environ 15 minutes de calcul. Le stockage des données associées prenait environ 60 Go par simulation. Il faudrait théoriquement 72 heures et 1.92 To pour stocker les données d'une simulation (à multiplier par le nombre de conditions testées). Pour évacuer une partie de ce problème, il faut donc pouvoir retraiter les données durant l'exécution et évacuer une partie des résultats pour garder les analyses dans des temps de computation correct réalistes.

Pour l'ensemble de ces raisons, nous avons choisi de nous focaliser sur l'influence de la gliotransmission ciblant les aires extra-synaptiques. L'un des points majeurs de ces expériences, est que nous avons introduit une analyse alternative de l'activité astrocytaire (i.e., discrétisation de la gliotransmission) pour relier activité dirigée (pattern signalétique) et activité astrocytaire. Grâce à cet élément, nous avons mis en évidence une influence subtile de l'astrocyte sur l'activité des neurones profonds. Si cet élément apparaît comme une corrélation accrue, lorsque les cibles de la gliotransmission (NMDAR extra-synaptique) sont nombreux, entre activité astrocytaire et activité neuronale, nous avons pu voir que cette augmentation se manifeste également lorsque le pattern signalétique varie à une haute fréquence. Cela met donc en évidence que lorsqu'il y a activité astrocytaire, il y a activité neuronale, et que pour les neurones profonds dont l'activité se décorrèle du pattern signalétique, les astrocytes pourraient avoir une influence augmentée sur l'activité neuronale (si la population en NMDAR

extra-synaptique est importante, ce qui serait une conséquence de l'apprentissage).

Ces éléments sont congruents avec le rôle que l'on prête aux astrocytes, qui contribueraient fortement aux phénomènes de mémoire ou seraient impliqués dans des aspects plus vaste de la cognition, comme la conscience. Les phénomènes mis en évidence dans nos travaux sont une première étape dans la modélisation de la base de ces phénomènes.

Dans ce travail de thèse, nous avons souhaité garder en ligne de mire les problématiques de l'IA. En effet, si les approches en neurosciences computationnelle visent à modéliser des systèmes sur des bases biophysiques pour au final comprendre les fonctions computationnelles, il semblerait qu'à l'inverse, l'IA soit une approche où la modélisation de fonctions computationnelles permettent de comprendre l'organisation de systèmes biophysiques. C'est par exemple le cas dans l'étude de l'architecture de réseaux profonds convolutionnels, dont les activités sont rapprochées de la voie ventrale visuelle. Dans nos résultats, la relation grandissante de l'activité astrocytaire avec l'activité neuronale, à mesure que le réseau est profond, pourrait être rapprochée des stratégies qui visent à réduire l'oubli catastrophique dans les réseaux de neurones artificiels. En effet, l'activité neuronale étant brève et la plasticité limitée dans le temps, on peut faire l'hypothèse que des cellules qui sont actives sur une autre échelle de temps que les neurones, tels que les astrocytes, feraient le lien entre activité présente et état cognitif de l'individu. De la même manière qu'un second réseau génératif est utilisé pour générer des combinaisons de entrée-sortie (les pseudo-patterns) en IA, les astrocytes pourraient agir comme des auto-encodeurs de fonctions computationnelles de l'individu, décorrélant activité présente neuronale et induisant une stimulation subtile et permanente. Cette stimulation ferait alors le lien entre perception extérieure et état cognitif de l'individu.

# Bibliographie

- [1] ALLAM, S., V. GHADERI, J.-M. BOUTEILLER, A. LEGENDRE, A. NICOLAS, R. GREGET, S. BISCHOFF, M. BAUDRY et T. BERGER. 2012, «A computational model to investigate astrocytic glutamate uptake influence on synaptic transmission and neuronal spiking», *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 6, doi :10.3389/fncom.2012.00070, p. 70, ISSN 1662-5188. [72](#)
- [2] ALLEN, N. 2014, «Astrocyte regulation of synaptic behavior», *Annual review of cell and developmental biology*, vol. 30, doi :10.1146/annurev-cellbio-100913-013053, p. 439–63. [30](#)
- [3] ALLEN, N. et C. EROGLU. 2017, «Cell biology of astrocyte-synapse interactions», *Neuron*, vol. 96, doi :10.1016/j.neuron.2017.09.056, p. 697–708. [25](#)
- [4] ALMOG, M. et A. KORNGREEN. 2016, «Is realistic neuronal modeling realistic?», *Journal of Neurophysiology*, vol. 116, n° 5, doi :10.1152/jn.00360.2016, p. 2180–2209. PMID : 27535372. [75](#)
- [5] AMIRI, M., N. HOSSEINMARDI, F. BAHRAMI et M. JANAHMADI. 2013, «Astrocyte-neuron interaction as a mechanism responsible for generation of neural synchrony : A study based on modeling and experiments», *Journal of computational neuroscience*, vol. 34, doi :10.1007/s10827-012-0432-6, p. 489–504. [72](#)
- [6] ANDERSON, C. et R. SWANSON. 2000, «Astrocyte glutamate transport : Review of properties, regulation, and physiological functions», *Glia*, vol. 32, doi :10.1002/1098-1136(200010)32:1<1::aid-glia10>3.3.co;2-n, p. 1–14. [25](#)

- [7] ANGULO, M., A. S. KOZLOV, S. CHARPAK et E. AUDINAT. 2004, «Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus», *The Journal of Neuroscience*, vol. 24, p. 6920 – 6927. [34](#)
- [8] ARAQUE, A., G. CARMIGNOTO, P. HAYDON, S. OLIET, R. ROBITAILLE et A. VOLTERRA. 2014, «Gliotransmitters travel in time and space», *Neuron*, vol. 81, n° 4, doi :<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.007>, p. 728 – 739, ISSN 0896-6273. [66](#)
- [9] ARAQUE, A., V. PARPURA, R. P. SANZGIRI et P. G. HAYDON. 1999, «Tripartite synapses : glia, the unacknowledged partner», *Trends in Neurosciences*, vol. 22, n° 5, doi :[10.1016/S0166-2236\(98\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01349-6), p. 208–215, ISSN 0166-2236. Publisher : Elsevier. [29](#)
- [10] BAR, M. 2009, «The proactive brain : memory for predictions», *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 364, n° 1521, doi :[10.1098/rstb.2008.0310](https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0310), p. 1235–1243, ISSN 0962-8436, 1471-2970. [46](#), [47](#)
- [11] BAR, M., K. S. KASSAM, A. S. GHUMAN, J. BOSHYAN, A. M. SCHMID, A. M. DALE, M. S. HÄMÄLÄINEN, K. MARINKOVIC, D. L. SCHACTER, B. R. ROSEN et E. HALGREN. 2006, «Top-down facilitation of visual recognition», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, n° 2, doi :[10.1073/pnas.0507062103](https://doi.org/10.1073/pnas.0507062103), p. 449–454, ISSN 0027-8424. [12](#), [46](#)
- [12] BENEDIKTSSON, A., G. MARRS, J. TU, P. WORLEY, J. ROTHSTEIN, D. BERGLES et M. DAILEY. 2012, «Neuronal activity regulates glutamate transporter dynamics in developing astrocytes», *Glia*, vol. 60, doi :[10.1002/glia.21249](https://doi.org/10.1002/glia.21249), p. 175–88. [31](#)
- [13] BLISS, T. V. P. et T. LØMO. 1973, «Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path», *The Journal of Physiology*, vol. 232, n° 2, doi : [10.1113/jphysiol.1973.sp010273](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273), p. 331–356, ISSN 00223751. [16](#)

- [14] BOCK, O. 2013, «Cajal, Golgi, Nansen, Schäfer and the Neuron Doctrine», *Endeavour*, vol. 37, n° 4, doi :10.1016/j.endeavour.2013.06.006, p. 228–234, ISSN 01609327. [9](#)
- [15] CHARLES, A. C., J. E. MERRILL, E. R. DIRKSEN et M. J. SANDERSON. 1991, «Intercellular signaling in glial cells : Calcium waves and oscillations in response to mechanical stimulation and glutamate», *Neuron*, vol. 6, n° 6, doi :https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90238-U, p. 983 – 992, ISSN 0896-6273. [25](#)
- [16] CHARLES, K. J., J. DEUCHARS, C. DAVIES et M. PANGALOS. 2003, «Gabab receptor subunit expression in glia», *Molecular and cellular neurosciences*, vol. 24, doi :10.1016/S1044-7431(03)00162-3, p. 214–23. [25](#)
- [17] CHAUHAN, T., T. MASQUELIER, A. MONTLIBERT et B. COTTEREAU. 2018, «Emergence of binocular disparity selectivity through hebbian learning», *The Journal of Neuroscience*, vol. 38, p. 9563 – 9578. [64](#)
- [18] CHEN, Z. et B. LIU. 2018, «Lifelong machine learning, second edition», *Synthesis Lectures on Artificial Intelligence and Machine Learning*, vol. 12, doi : 10.2200/S00832ED1V01Y201802AIM037, p. 1–207. [49](#)
- [19] CHEN, Z., B. LIU, R. BRACHMAN, P. STONE et F. ROSSI. 2018, *Lifelong Machine Learning : Second Edition*. [48](#)
- [20] COLOMBO, J. 1995, «Interlaminar astroglial cell processes in the cerebral cortex of adult primates : further characterization», *In Proceedings of the 1st Int Conference on Glial Contributions to Behaviour, Belfast, Ireland, 28 August-1 September 1995*, p. 117–118. [25](#)
- [21] CONTI, F., A. MINELLI et M. MELONE. 2004, «Gaba transporters in the mammalian cerebral cortex : localization, development and pathological implications», *Brain Research Reviews*, vol. 45, doi :10.1016/j.brainsrev.2004.03.003, p. 196–212. [25](#)

- [22] CORNELL-BELL, A., S. FINKBEINER, M. COOPER et S. SMITH. 1990, «Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes : long-range glial signaling», *Science*, vol. 247, n° 4941, doi :10.1126/science.1967852, p. 470–473, ISSN 0036-8075. [25](#)
- [23] DALLERAC, G. et N. ROUACH. 2016, «Astrocytes as new targets to improve cognitive functions», *Progress in Neurobiology*, vol. 144, doi :10.1016/j.pneurobio.2016.01.003. [69](#)
- [24] DE PITTÀ, M., M. GOLDBERG, V. VOLMAN, H. BERRY et E. BEN-JACOB. 2009, «Glutamate regulation of calcium and ip3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes», *Journal of Biological Physics*, vol. 35, n° 4, doi :10.1007/s10867-009-9155-y, p. 383–411, ISSN 1573-0689. [81](#)
- [25] DE PITTÀ, M., V. VOLMAN, H. BERRY et E. BEN-JACOB. 2011, «A tale of two stories : Astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation», *PLOS Computational Biology*, vol. 7, n° 12, doi :10.1371/journal.pcbi.1002293, p. 1–18. [82](#)
- [26] DELORME, A., J. GAUTRAIS, R. VAN RULLEN et S. THORPE. 1999, «Spikenet : A simulator for modeling large networks of integrate and fire neurons», *Neurocomputing*, vol. 26-27, doi :https://doi.org/10.1016/S0925-2312(99)00095-8, p. 989 – 996, ISSN 0925-2312. [63](#)
- [27] DERMETZEL, R., E. HERTBERG, J. KESSLER et D. SPRAY. 1991, «Dermietzel r, hertberg el, kessler ja spray dc.gap junctions between cultured astrocytes : immunocytochemical, molecular, and electrophysiological analysis», *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 11, p. 1421–32. [27](#)
- [28] DESTEXHE, A., Z. MAINEN et T. SEJNOWSKI. 1998, *Kinetic Models of Synaptic Transmission*, vol. 2, Cambridge, MIT Press, 1-26 p.. [78](#)
- [29] DUDEK, S. et M. BEAR. 1992, «Dudek, s. m. bear, m. f. homosynaptic long-term depression in area ca1 of hippocampus and the effects of nmda receptor

- blockade. *proc. natl acad. sci. usa* 89, 4363-4367», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 89, p. 4363–7. 16
- [30] FELDMAN, D. E. 2012, «The spike-timing dependence of plasticity», *Neuron*, vol. 75, n° 4, doi :<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.001>, p. 556–571, ISSN 0896-6273. 63
- [31] FELLIN, T., O. PASCUAL, S. GOBBO, T. POZZAN, P. G. HAYDON et G. CARMIGNOTO. 2004, «Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic nmda receptors», *Neuron*, vol. 43, n° 5, doi :<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.011>, p. 729 – 743, ISSN 0896-6273. 34
- [32] FIALA, J. C., J. SPACEK et K. M. HARRIS. 2007, «Dendrite structure», dans *Dendrites*, 2<sup>e</sup> éd., Oxford University Press, ISBN 978-0-19-856656-4, doi :10.1093/acprof:oso/9780198566564.003.0001. 10, 86
- [33] FITZHUGH, R. 1961, «Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane», *Biophysical Journal*, vol. 1, n° 6, doi :[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(61\)86902-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(61)86902-6), p. 445 – 466, ISSN 0006-3495. 56
- [34] GERSTEIN, G. L., P. BEDENBAUGH et A. M. H. J. AERTSEN. 1989, «Neuronal assemblies», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 36, n° 1, p. 4–14. 17
- [35] GERSTNER, W., R. KEMPTER, J. L. VAN HEMMEN et H. WAGNER. 1996, «A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding», *Nature*, vol. 383, n° 6595, doi :[10.1038/383076a0](https://doi.org/10.1038/383076a0), p. 76–78, ISSN 1476-4687. 62
- [36] GIAUME, C. 2010, «Astroglial wiring is adding complexity to neuroglial networking», *Frontiers in neuroenergetics*, vol. 2, doi :[10.3389/fnene.2010.00129](https://doi.org/10.3389/fnene.2010.00129). 27
- [37] GIAUME, C., C. FROMAGET, A. EL AOUMARI, J. CORDIER, J. GLOWINSKI et D. GROST. 1991, «Gap junctions in cultured astrocytes : Single-channel currents and characterization of channel-forming protein», *Neuron*, vol. 6, n° 1, p. 133 – 143, ISSN 0896-6273. 27

- [38] GIAUME, C., A. KOULAKOFF, L. ROUX, D. HOLCMAN et N. ROUACH. 2010, «Astroglial networks : a step further in neuroglial and gliovascular interactions», *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 11, n° 2, doi :10.1038/nrn2757, p. 87—99, ISSN 1471-003X. [27](#)
- [39] GIBB, R. et A. KOVALCHUK. 2018, «Brain Development», dans *The Neurobiology of Brain and Behavioral Development*, Elsevier, ISBN 978-0-12-804036-2, p. 3–27, doi :10.1016/B978-0-12-804036-2.00001-7. [14](#)
- [40] GOLDBERG, M., M. DE PITTÀ, V. VOLMAN, H. BERRY et E. BEN-JACOB. 2010, «Nonlinear gap junctions enable long-distance propagation of pulsating calcium waves in astrocyte networks», *PLOS Computational Biology*, vol. 6, n° 8, doi : 10.1371/journal.pcbi.1000909, p. 1–14. [81](#)
- [41] GORDLEEVA, S. Y., Y. LOTAREVA, M. KRIVONOSOV, A. ZAIKIN, M. IVANCHENKO et A. GORBAN. 2020, *Astrocytes Organize Associative Memory*, ISBN 978-3-030-30424-9, p. 384–391, doi :10.1007/978-3-030-30425-6\_45. [70](#)
- [42] GUO, F., J. MA et D. PLEASURE. 2014, «Astrocytes», dans *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*, édité par M. J. Aminoff et R. B. Daroff, second edition éd., Academic Press, Oxford, ISBN 978-0-12-385158-1, p. 287 – 289, doi :https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00172-X. [25](#)
- [43] HALASSA, M., C. FLORIAN, T. FELLIN, J. MUNOZ, S.-Y. LEE, T. ABEL, P. HAYDON et M. FRANK. 2009, «Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss», *Neuron*, vol. 61, doi :10.1016/j.neuron.2008.11.024, p. 213–9. [69](#)
- [44] HAN, X., M. CHEN, F. WANG, M. WINDREM, S. WANG, S. SHANZ, Q. XU, N. OBERHEIM, L. BEKAR, S. BETSTADT, A. SILVA, T. TAKANO, S. GOLDMAN et M. NEDERGAARD. 2013, «Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice», *Cell Stem Cell*, vol. 12, doi :10.1016/j.stem.2012.12.015, p. 342–353. [70](#)

- [45] HAYDON, P. 2001, «Glia : Listening and talking to the synapse», *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 2, doi :10.1038/35058528, p. 185–93. [25](#)
- [46] HEBB, D. O. 1949, *The organization of behavior; a neuropsychological theory.*, The organization of behavior; a neuropsychological theory., Wiley, Oxford, England. Pages : xix, 335. [21](#), [44](#)
- [47] HINTON, G. E. et D. C. PLAUT. 1987, «Using fast weights to deblur old memories», dans *IN PROCEEDINGS OF THE 9TH ANNUAL CONFERENCE OF THE COGNITIVE SCIENCE SOCIETY*, Erlbaum, p. 177–186. [49](#)
- [48] HODGKIN, A. L. et A. F. HUXLEY. 1952, «Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo», *The Journal of Physiology*, vol. 116, n° 4, doi :10.1113/jphysiol.1952.sp004717, p. 449–472. [13](#), [55](#)
- [49] HUBEL, D. H. et T. N. WIESEL. 1959, «Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex», *The Journal of Physiology*, vol. 148, n° 3, doi :10.1113/jphysiol.1959.sp006308, p. 574–591. [21](#), [64](#)
- [50] HUBEL, D. H. et T. N. WIESEL. 1962, «Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex», *The Journal of Physiology*, vol. 160, n° 1, doi :10.1113/jphysiol.1962.sp006837, p. 106–154. [21](#), [64](#)
- [51] HUTTENLOCHER, P. R. et A. S. DABHOLKAR. 1997, «Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex», *Journal of Comparative Neurology*, vol. 387, n° 2, doi :10.1002/(SICI)1096-9861(19971020)387:2<167::AID-CNE1>3.0.CO;2-Z, p. 167–178. [15](#)
- [52] IZHIKEVICH, E. M. 2006, *Dynamical Systems in Neuroscience : The Geometry of Excitability and Bursting*, The MIT Press, ISBN 978-0-262-27607-8, doi :10.7551/mitpress/2526.001.0001. [13](#), [58](#), [59](#), [64](#), [67](#), [76](#), [78](#)
- [53] JAHR, C. et C. STEVENS. 1990, «Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics», *The Journal*

- of Neuroscience*, vol. 10, n° 9, doi :10.1523/JNEUROSCI.10-09-03178.1990, p. 3178–3182, ISSN 0270-6474, 1529-2401. [78](#)
- [54] JOHNSON, J. W. et P. ASCHER. 1987, «Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons», *Nature*, vol. 325, n° 6104, doi : 10.1038/325529a0, p. 529–531. [34](#)
- [55] JÄKEL, S. et L. DIMOU. 2017, «Glial Cells and Their Function in the Adult Brain : A Journey through the History of Their Ablation», *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 11, doi :10.3389/fncel.2017.00024, ISSN 1662-5102. [22](#)
- [56] KASTANENKA, K. V., R. MORENO-BOTE, M. DE PITTÀ, G. PEREA, A. ERASO-PICHOT, R. MASGRAU, K. E. POSKANZER et E. GALEA. 2020, «A roadmap to integrate astrocytes into systems neuroscience», *Glia*, vol. 68, n° 1, doi :10.1002/glia.23632, p. 5–26. [69](#)
- [57] KELLER, D., C. ERÖ et H. MARKRAM. 2018, «Cell densities in the mouse brain : A systematic review», *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 12, doi :10.3389/fnana.2018.00083, p. 83, ISSN 1662-5129. [116](#)
- [58] KELLER, D. X., K. M. FRANKS, T. M. BARTOL et T. J. SEJNOWSKI. 2008, «Calmodulin Activation by Calcium Transients in the Postsynaptic Density of Dendritic Spines», *PLoS ONE*, vol. 3, n° 4, doi :10.1371/journal.pone.0002045, p. e2045, ISSN 1932-6203. [86](#)
- [59] KEMPTER, R., W. GERSTNER et L. VAN HEMMEN. 2000, «Spike-based compared to rate-based hebbian learning», *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol. 11. [62](#)
- [60] KIRKPATRICK, J., R. PASCANU, N. RABINOWITZ, J. VENESS, G. DESJARDINS, A. A. RUSU, K. MILAN, J. QUAN, T. RAMALHO, A. GRABSKA-BARWINSKA, D. HASSABIS, C. CLOPATH, D. KUMARAN et R. HADSELL. 2017, «Overcoming catastrophic forgetting in neural networks», *Proceedings of the National Aca-*

- demy of Sciences*, vol. 114, n° 13, doi :10.1073/pnas.1611835114, p. 3521–3526, ISSN 0027-8424. [48](#)
- [61] KUFFLER, S. W. 1967, «The ferrier lecture - neuroglial cells : physiological properties and a potassium mediated effect of neuronal activity on the glial membrane potential», *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, vol. 168, n° 1010, doi :10.1098/rspb.1967.0047, p. 1–21. [11](#), [30](#)
- [62] KUNZELMANN, P., W. SCHRÖDER, O. TRAUB, C. STEINHÄUSER, R. DERMIETZEL et K. WILLECKE. 1999, «Late onset and increasing expression of the gap junction protein connexin30 in adult murine brain and long-term cultured astrocytes», *Glia*, vol. 25, n° 2, doi :10.1002/(SICI)1098-1136(19990115)25:2<111::AID-GLIA2>3.0.CO;2-I, p. 111–119. [27](#)
- [63] LALLOUETTE, J., M. DE PITTÀ et H. BERRY. 2019, *Astrocyte Networks and Intercellular Calcium Propagation*, Springer International Publishing, Cham, ISBN 978-3-030-00817-8, p. 177–210, doi :10.1007/978-3-030-00817-8\_7. [27](#), [71](#), [82](#), [119](#)
- [64] LALLOUETTE, J., M. DE PITTÀ, E. BEN-JACOB et H. BERRY. 2014, «Sparse short-distance connections enhance calcium wave propagation in a 3d model of astrocyte networks», *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 8, doi : 10.3389/fncom.2014.00045, ISSN 1662-5188. [95](#), [99](#)
- [65] LEE, H. S., A. GHETTI, A. PINTO-DUARTE, X. WANG, G. DZIEWCZAPOLSKI, F. GALIMI, S. HUITRON-RESENDIZ, J. C. PIÑA-CRESPO, A. J. ROBERTS, I. M. VERMA, T. J. SEJNOWSKI et S. F. HEINEMANN. 2014, «Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, n° 32, doi :10.1073/pnas.1410893111, p. E3343–E3352, ISSN 0027-8424. [70](#)
- [66] LENK, K., E. RAISANEN et J. HYTTINEN. 2016, «Understanding the role of as-

- trocytic gaba in simulated neural networks», p. 6121–6124, doi :10.1109/EMBC.2016.7592125. [71](#), [73](#)
- [67] LENK, K., E. SATUVUORI, J. LALLOUETTE, A. LADRÓN-DE GUEVARA, H. BERRY et J. A. K. HYTTINEN. 2020, «A computational model of interactions between neuronal and astrocytic networks : The role of astrocytes in the stability of the neuronal firing rate», *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 13, doi : 10.3389/fncom.2019.00092, p. 92, ISSN 1662-5188. [71](#)
- [68] LEVY, I., U. HASSON, G. AVIDAN, T. HENDLER et R. MALACH. 2001, «Center-periphery organization of human object areas», *Nature neuroscience*, vol. 4, doi :10.1038/87490, p. 533–9. [44](#)
- [69] LI, Y. et J. RINZEL. 1994, «Equations for insp3 receptor-mediated  $[ca^{2+}]_i$  oscillations derived from a detailed kinetic model : A hodgkin-huxley like formalism», *Journal of Theoretical Biology*, vol. 166, n° 4, doi :10.1006/jtbi.1994.1041, p. 461–473, ISSN 0022-5193. [80](#)
- [70] LI, Z. et D. HOIEM. 2018, «Learning without forgetting», *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 40, p. 2935–2947. [48](#)
- [71] LÓPEZ-BAYGHEN, E. et A. ORTEGA. 2011, «Glial glutamate transporters : New actors in brain signaling», *IUBMB life*, vol. 63, doi :10.1002/iub.536, p. 816–23. [31](#)
- [72] MCCLOSKEY, M. et N. J. COHEN. 1989, «Catastrophic interference in connectionist networks : The sequential learning problem», Academic Press, p. 109 – 165, doi :https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60536-8. [48](#)
- [73] MCCULLOCH, W. S. et W. PITTS. 1988, *A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity*, MIT Press, Cambridge, MA, USA, ISBN 0262010976, p. 15–27. [42](#), [44](#)
- [74] MERMILLOD, M., Y. BOURRIER, E. DAVID, L. KAUFFMANN, A. CHAUVIN, N. GUYADER, F. DUTHEIL et C. PEYRIN. 2018, «The importance of recurrent

- top-down synaptic connections for the anticipation of dynamic emotions», *Neural Networks*, vol. 109, doi :10.1016/j.neunet.2018.09.007. [47](#)
- [75] METEA, M. R. et E. A. NEWMAN. 2006, «Glial cells dilate and constrict blood vessels : A mechanism of neurovascular coupling», *Journal of Neuroscience*, vol. 26, n° 11, doi :10.1523/JNEUROSCI.4048-05.2006, p. 2862–2870, ISSN 0270-6474. [24](#)
- [76] MOHSENZADEH, Y., C. MULLIN, B. LAHNER et A. OLIVA. 2020, «Emergence of Visual Center-Periphery Spatial Organization in Deep Convolutional Neural Networks», *Scientific Reports*, vol. 10, n° 1, doi :10.1038/s41598-020-61409-0, p. 4638. [44](#)
- [77] MORRIS, C. et H. LECAR. 1981, «Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber», *Biophysical journal*, vol. 35, n° 1, doi :10.1016/s0006-3495(81)84782-0, p. 193—213, ISSN 0006-3495. [13](#), [57](#)
- [78] MOUNTCASTLE, V. B. 1957, «Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex», *Journal of Neurophysiology*, vol. 20, n° 4, doi :10.1152/jn.1957.20.4.408, p. 408–434. PMID : 13439410. [19](#), [21](#)
- [79] MÜLLER, C. M. et J. BEST. 1989, «Ocular dominance plasticity in adult cat visual cortex after transplantation of cultured astrocytes», *Nature*, vol. 342, n° 6248, doi :10.1038/342427a0, p. 427–430, ISSN 1476-4687. [34](#)
- [80] MULLIGAN, S. et B. MACVICAR. 2004, «Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions.», *Nature*, vol. 431, doi :10.1038/nature02827, p. 195–9. [24](#)
- [81] MUSCA, S., S. ROUSSET et B. ANS. 2009, «Artificial neural networks whispering to the brain : Nonlinear system attractors induce familiarity with never seen items», *Connection Science*, vol. 21, doi :10.1080/09540090903067493, p. 359–377. [12](#), [50](#), [52](#)

- [82] NADKARNI, S. et P. JUNG. 2007, «Modeling synaptic transmission of the tripartite synapse», *Physical biology*, vol. 4, doi :10.1088/1478-3975/4/1/001, p. 1–9. 71
- [83] NÄGLER, K., D. H. MAUCH et F. PFRIEGER. 2004, «Glia-derived signals induce synapse formation in neurones of the rat central nervous system.», *The Journal of Physiology*, vol. 533, n° 3, doi :10.1111/j.1469-7793.2001.00665.x. 24
- [84] NAGUMO, J., S. ARIMOTO et S. YOSHIZAWA. 1962, «An active pulse transmission line simulating nerve axon», *Proceedings of the IRE*, vol. 50, n° 10, p. 2061–2070. 56
- [85] NELSON, C. 2010, «Neural development and lifelong plasticity», *Nature and Nurture in Early Child Development*, doi :10.1017/CBO9780511975394.003, p. 45–69. 15
- [86] OLABARRIA, M., H. N. NORISTANI, A. VERKHRATSKY et J. J. RODRÍGUEZ. 2010, «Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of alzheimer’s disease», *Glia*, vol. 58, n° 7, doi :10.1002/glia.20967, p. 831–838. 31
- [87] OSCHMANN, F., H. BERRY, K. OBERMAYER et K. LENK. 2018, «From in silico astrocyte cell models to neuron-astrocyte network models : A review», *Brain Research Bulletin*, vol. 136, doi :https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.01.027, p. 76 – 84, ISSN 0361-9230. Molecular mechanisms of astrocyte-neuron signaling. 71, 86
- [88] OYEHAUG, L., I. ØSTBY, C. LLOYD, S. OMHOLT et G. EINEVOLL. 2011, «Dependence of spontaneous neuronal firing and depolarization block on astroglial membrane transport mechanisms», *Journal of computational neuroscience*, vol. 32, doi :10.1007/s10827-011-0345-9, p. 147–65. 72
- [89] PANNASCH, U., L. VARGOVÁ, J. REINGRUBER, P. EZAN, D. HOLCMAN, C. GIAUME, E. SYKOVÁ et N. ROUACH. 2011, «Astroglial networks scale sy-

- naptic activity and plasticity», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 108, doi :10.1073/pnas.1016650108, p. 8467–72. [27](#)
- [90] PAPOUIN, T. et S. OLIET. 2014, «Organization, control and function of extra-synaptic nmda receptors», *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, vol. 369, doi :10.1098/rstb.2013.0601. [34](#), [86](#), [93](#), [115](#)
- [91] PARPURA, V., M. T. HENEKA, V. MONTANA, S. H. R. OLIET, A. SCHOUSBOE, P. G. HAYDON, R. F. STOUT, D. C. SPRAY, A. REICHENBACH, T. PANNICKE, M. PEKNY, M. PEKNA, R. ZOREC et A. VERKHRATSKY. 2012, «Glial cells in (patho)physiology : Glial cells in (patho)physiology», *Journal of Neurochemistry*, vol. 121, n° 1, doi :10.1111/j.1471-4159.2012.07664.x, p. 4–27, ISSN 00223042. [24](#)
- [92] PEREIRA, A. et F. FURLAN. 2010, «Astrocytes and human cognition : Modeling information integration and modulation of neuronal activity», *Progress in Neurobiology*, vol. 92, doi :10.1016/j.pneurobio.2010.07.001, p. 405–20. [66](#)
- [93] PINSKY, P. et J. RINZEL. 1994, «Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced traub model for ca3 neurons», *Journal of computational neuroscience*, vol. 1, doi :10.1007/BF00961439, p. 39–60. [71](#)
- [94] DE PITTA, M. et N. BRUNEL. 2016, «Modulation of synaptic plasticity by glutamatergic gliotransmission : A modeling study», *Neural Plasticity*, vol. 2016, doi :10.1155/2016/7607924, p. 1–30. [72](#), [92](#)
- [95] PORTER, J. T. et K. D. MCCARTHY. 1997, «Astrocytic neurotransmitter receptors in situ and in vivo», *Progress in Neurobiology*, vol. 51, n° 4, doi : [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00068-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00068-8), p. 439 – 455, ISSN 0301-0082. [25](#)
- [96] PORTO-PAZOS, A. B., N. VEIGUELA, P. MESEJO, M. NAVARRETE, A. ALVARELLOS, O. IBÁÑEZ, A. PAZOS et A. ARAQUE. 2011, «Artificial astrocytes improve

- neural network performance», *PLOS ONE*, vol. 6, n° 4, doi :10.1371/journal.pone.0019109, p. 1–8. [70](#)
- [97] RAO, R. P. N. et D. H. BALLARD. 1999, «Predictive coding in the visual cortex : a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects», vol. 2, n° 1, doi :10.1038/4580, p. 79–87, ISSN 1097-6256, 1546-1726. [45](#)
- [98] ROBINS, A. 1995, «Catastrophic forgetting, rehearsal and pseudorehearsal», *Connect. Sci.*, vol. 7, p. 123–146. [49](#)
- [99] ROSENBLATT, F. 1958, «The perceptron : A probabilistic model for information storage and organization in the brain», *Psychological Review*, p. 65–386. [44](#)
- [100] ROUACH, N., J. GLOWINSKI et C. GIAUME. 2000, «Activity-dependent neuronal control of gap-junctional communication in astrocytes», *The Journal of cell biology*, vol. 149, p. 1513–26. [28](#)
- [101] RUSU, A. A., N. C. RABINOWITZ, G. DESJARDINS, H. SOYER, J. KIRKPATRICK, K. KAVUKCUOGLU, R. PASCANU et R. HADSELL. 2016, «Progressive neural networks», *CoRR*, vol. abs/1606.04671. [48](#)
- [102] SABATINI, B. et K. SVOBODA. 2000, «Analysis of calcium channels in single spines using optical fluctuation analysis», *Nature*, vol. 408, doi :10.1038/35046076, p. 589–93. [86](#)
- [103] SAJEDINIA, Z. et S. HÉLIE. 2018, «A new computational model for astrocytes and their role in biologically realistic neural networks», *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2018, doi :10.1155/2018/3689487, p. 1–10. [70](#)
- [104] SANTELLO, M., N. TONI et A. VOLTERRA. 2019, «Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment», *Nature Neuroscience*, doi :10.1038/s41593-018-0325-8. [69](#)

- [105] SAVCHENKO, V. L., I. NIKONENKO, G. G. SKIBO et J. A. MCKANNA. 1997, «Distribution of microglia and astrocytes in different regions of the normal adult rat brain», *Neurophysiology*, vol. 29, p. 343–351. [116](#)
- [106] SCEMES, E. et C. GIAUME. 2006, «Astrocyte calcium waves : What they are and what they do», *Glia*, vol. 54, n° 7, doi :10.1002/glia.20374, p. 716–725, ISSN 0894-1491, 1098-1136. [25](#), [26](#)
- [107] SCHNEGGENBURGER, R., F. TEMPIA et A. KONNERTH. 1993, «Glutamate- and ampa-mediated calcium influx through glutamate receptor channels in medial septal neurons», *Neuropharmacology*, vol. 32, n° 11, doi :https://doi.org/10.1016/0028-3908(93)90016-V, p. 1221 – 1228, ISSN 0028-3908. [86](#)
- [108] SHOUVAL, H. Z., G. C. CASTELLANI, B. S. BLAIS, L. C. YEUNG et L. N. COOPER. 2002, «Converging evidence for a simplified biophysical model of synaptic plasticity», *Biological Cybernetics*, vol. 87, n° 5-6, doi :10.1007/s00422-002-0362-x, p. 383–391, ISSN 03401200. [83](#)
- [109] SHUAI, J.-W. et P. JUNG. 2002, «Stochastic properties of ca<sup>2+</sup> release of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor clusters», *Biophysical Journal*, vol. 83, n° 1, doi : https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75151-5, p. 87 – 97, ISSN 0006-3495. [80](#)
- [110] SOCHIVKO, D., A. PEREVERZEV, N. SMYTH, C. GISSEL, T. SCHNEIDER et H. BECK. 2002, «The cav2.3 ca<sup>2+</sup> channel subunit contributes to r-type ca<sup>2+</sup> currents in murine hippocampal and neocortical neurones», *The Journal of Physiology*, vol. 542, n° 3, doi :10.1113/jphysiol.2002.020677, p. 699–710. [86](#)
- [111] SOSUNOV, A., X. WU, N. TSANKOVA, E. GUILFOYLE, G. MCKHANN et J. GOLDMAN. 2014, «Phenotypic heterogeneity and plasticity of isocortical and hippocampal astrocytes in the human brain», *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 34, doi :10.1523/JNEUROSCI.4037-13.2014, p. 2285–98. [26](#)

- [112] STIMBERG, M., D. F. M. GOODMAN, R. BRETTE et M. D. PITTÀ. 2019, *Modeling Neuron–Glia Interactions with the Brian 2 Simulator*, Springer International Publishing, Cham, ISBN 978-3-030-00817-8, p. 471–505. [13](#), [14](#), [67](#), [68](#), [69](#), [79](#), [80](#), [82](#)
- [113] STROBEL, V. 2018, «Pold87/academic-keyword-occurrence : First release», doi :10.5281/zenodo.1218409. [11](#), [29](#)
- [114] SUL, J., G. OROSZ, R. GIVENS et P. HAYDON. 2004, «Astrocytic connectivity in the hippocampus.», *Neuron glia biology*, vol. 1 1, p. 3–11. [28](#)
- [115] TEWARI, S. et K. MAJUMDAR. 2012, «A mathematical model for astrocytes mediated LTP at single hippocampal synapses», *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 33, n° 2, doi :10.1007/s10827-012-0389-5, p. 341–370, ISSN 0929-5313, 1573-6873. [31](#), [73](#), [84](#), [85](#), [86](#)
- [116] THOMAS, C., H. TIAN et J. DIAMOND. 2011, «The relative roles of diffusion and uptake in clearing synaptically released glutamate change during early postnatal development», *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 31, doi :10.1523/JNEUROSCI.5953-10.2011, p. 4743–54. [31](#)
- [117] TONG, X., Y. AO, G. FAAS, S. NWAObI, J. XU, M. HAUSTEIN, M. ANDERSON, I. MODY, M. OLSEN, M. SOFRONIEW et B. KHAKH. 2014, «Astrocyte kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in huntington’s disease model mice», *Nature neuroscience*, vol. 17, doi :10.1038/nn.3691. [31](#)
- [118] TSODYKS, M., K. PAWELZIK et H. MARKRAM. 1998, «Neural networks with dynamic synapses», *Neural computation*, vol. 10, doi :10.1162/089976698300017502, p. 821–35. [79](#)
- [119] VERKHRATSKY, A., N. BUSH, M. NEDERGAARD et A. BUTT. 2018, «The special case of human astrocytes», *Neuroglia*, vol. 1, doi :10.3390/neuroglia1010004, p. 4. [25](#)

- [120] WALLACH, G., J. LALLOUETTE, N. HERZOG, M. DE PITTÀ, E. B. JACOB, H. BERRY et Y. HANEIN. 2014, «Glutamate mediated astrocytic filtering of neuronal activity», *PLOS Computational Biology*, vol. 10, n° 12, doi :10.1371/journal.pcbi.1003964, p. 1–19. [81](#)



# Annexe A

## Liste des acronymes

**AMPA** L'un des principaux récepteurs glutamatergique, très présent sur la membrane postsynaptique [15](#), [16](#)

**ATP** Adénosine tri-phosphate [28](#)

**EPSP** Potentiel post-synaptic excitateur, *Excitatory Post-Synaptic Potential* [72](#)

**fonction computationnelle** Les fonctions computationnelles sont les tâches, simples ou complexes, réalisées par les systèmes artificiels. Dans le domaine de l'IA, on cherche à rapprocher les performances de ces fonctions aux performances identifiées dans la cognition naturelle. [43](#)

**GABA<sub>A</sub>R** Récepteur gabaergique métabotropes, dont les dynamiques sont plus lentes que celle du GABA<sub>B</sub>R [1](#), [16](#)

**GABA<sub>B</sub>R** Récepteur gabaergique métabotropes, dont les dynamiques sont plus lentes que celle du GABA<sub>A</sub>R [16](#)

**GABA<sub>R</sub>** L'un des principaux récepteur gabaergique, très présent sur la membrane postsynaptique et extrasynaptique [1](#), [15](#)

**IA** Intelligence Artificielle [1](#), [5](#), [36](#), [40–43](#), [45](#), [49](#), [53](#), [73](#), [86](#), [93](#), [107](#), [111](#)

**iCaRL** *Incremental Classifier and Representation Learning* [48](#)

**IF** Intègre et tir, *Integrate and Fire* [58](#)

- IP<sub>3</sub>** L'inositol 1,4,5-trisphosphate est un messenger secondaire, impliqué dans la signalisation lipidique des cellules vivantes. Son élévation provoque la libération de calcium par le réticulum endoplasmique 26, 27, 31, 81
- LIF** Intègre et tir avec fuite, *Leaked Integrate and Fire* 58, 61
- LTD** Dépression à Long Terme *Long Term Depression* 16, 72
- LTP** Potentiation à Long Terme *Long Term Potentiation* 16, 33, 72, 73
- MLP** Le perceptron multi-couche est une extension du perceptron, qui permet de résoudre des problèmes associatifs ou de classification 44
- NMDAR** L'un des principaux récepteurs glutamatergiques, très présent sur la membrane postsynaptique et extrasynaptique 15, 16, 34
- PA** Comportement caractéristique de l'activité neuronale, qui fait suite à de multiples dépolarisations successives du soma. Il est dû à l'ensemble des ouvertures/fermetures des canaux ionotropiques, qui produisent une forte dépolarisation suivie d'une période réfractaire qui repolarise la membrane du neurone III, IV, 11–13, 21, 23, 25, 29, 33, 55, 58, 61–63, 66, 72, 78, 79, 87–89, 101
- SIC** *Slow Inward Current(s)* 34
- SNC** Système nerveux central, qui comprend les ensembles au niveau du cerveau 14
- SNC** *Système Nerveux Central* III–V, 2, 9, 17, 22–25, 28, 36, 46, 111
- soma** Corps cellulaire du neurone II–IV, 9–11
- STDP** Intégration et tir avec fuite, *Leaked Integrate and Fire* 62, 63
- Théorie du Neurone** Théorie selon laquelle les unités neuronales (neurones), sont des entités fonctionnelles et distinctes, et qui viendra donc s'opposer à Théorie Réticulaire 9, 14, 24
- Théorie Réticulaire** Théorie selon laquelle toutes les cellules sont jointes et forment un réseau unique et continu II, 8, 9, 13, 24, 26

# Annexe B

## Glossaire

**apoptose** mort cellulaire programmée, qui peut être provoquée par un manque d'utilité de la cellule (absence de facteurs de croissance), un défaut de l'ADN, des signaux hormonaux, accumulation de protéine, absence de contact avec les autres cellules, ou dégradation d'un télomère. [15](#)

**astrocyte** Cellules du système nerveux, les astrocytes sont les cellules gliales les plus représentées dans le SNC. Leur rôle a longtemps été associé à l'homéostasie (le maintient et l'approvisionnement en nutriments, eau et ions), mais il est depuis quelques années vu comme un partenaire majeur de la propagation de l'activité neuronale. [IV](#), [13](#), [14](#), [23–31](#), [34](#), [36](#), [66](#), [68–72](#), [81](#), [86](#), [95](#)

**axone** Neurites reliées au soma du neurone. Ils initient et propagent les PA suite à la dépolarisation du soma. Les terminaisons des axones forment des synapses avec d'autres neurones [III–V](#), [9–11](#), [13–15](#), [23](#), [25](#), [55](#)

**canal ionotropique** Canal présent sur la membrane du neurone, dont l'ouverture provoque un flux d'ions dans ou hors de la membrane. Les canaux ionotropiques ont des affinités spécifiques, de sorte qu'ils ne laissent passer qu'un certain type d'ions [II](#), [11](#), [13](#), [55](#)

**cellule de Schwann** Cellule du système nerveux, que l'on trouve dans le système nerveux périphérique. Les cellules de Schwann entourent les axones d'une membrane riche en lipide, ce qui l'isole et facilite la propagation du PA [IV](#)

**cellule gliale** Cellules du système nerveux, le plus souvent associées à des rôles de soutien. On compte parmi elles les astrocytes, les oligodendrocytes, et les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique [III](#), [IV](#)

**dendrite** Neurites reliées au soma du neurone. Les dendrites sont parsemées de synapses qui conduisent l'information provenant de l'activités d'autres neurones [V](#), [9–11](#), [14](#), [15](#)

**microglie** Cellule du système nerveux, que l'on trouve dans le SNC. Il s'agit des cellules immunitaires du SNC, dérivées des phagocytes [23](#)

**myéline** La myéline est une partie spécifique de la membrane de certaines cellules gliales, qui se caractérise par un enrichissement en lipides. La myéline entoure l'axone d'un neurone, ce qui l'isole et facilite la propagation du PA jusqu'aux synapses. Les cellules gliales qui participent à l'isolation des axones sont les oligodendrocytes pour le SNC et les cellules de Schwann pour le système périphérique [13](#), [15](#), [23](#)

**neurotransmetteur** Molécule chimique libérée par les neurones, qui peuvent avoir une action sur les récepteurs ionotropiques d'un neurone post-synaptique. Cette action conduit à l'ouverture du récepteur ionotropique, laissant entrer des ions positifs à l'intérieur de la membrane, ce qui dépolarise le neurone et contribue à provoquer un PA [V](#), [11](#), [13](#), [15](#), [24](#), [31](#)

**noeud de Ranvier** Les noeuds de Ranvier sont des parties non-myélinisées de l'axone, dans lesquels les dynamiques du PA sont reproduites. Cette reproduction ponctuelle du PA le long de l'axone permet aux signaux de l'activité neuronale de parcourir de très longue distances [13](#), [23](#), [25](#)

**oligodendrocyte** Cellule du système nerveux, que l'on trouve dans le SNC. Les oligodendrocytes entourent les axones d'une membrane riche en lipide, ce qui l'isole et facilite la propagation du PA [IV](#), [V](#), [23](#), [26](#)

**population neuronale** Ensemble de neurone, qui possèdent des connexions avec une même population neuronale, ainsi qu'une connectivité entre eux. [17](#), [19](#)

**progénitrice NG2-glie** Cellule du système nerveux, que l'on trouve dans le SNC. Il s'agit des précurseurs des oligodendrocytes [23](#)

**récepteur ionotropique** Les récepteurs ionotropiques sont des protéines membranaires, sensibles à un ligand (e.g., glutamate, glycine, d-sérine), et dont l'activation conduit à un flux d'ions à l'intérieur de la membrane post-synaptique. Ces récepteurs sont souvent la cibles des neurotransmetteurs [IV](#), [11](#), [15](#), [16](#), [49](#)

**synapse** Les synapses sont les ensembles formés par le contact entre la terminaison de l'axone d'un neurone, et d'une extrémité d'un dendrite (épine dendritique) d'un autre neurone. La synapse est le siège de la transmission synaptique, une communication chimique inter-neuronale qui permet aux neurones de transmettre l'information [IV](#), [10](#), [11](#), [15](#), [24](#), [25](#), [66](#)