



Université Claude Bernard Lyon 1

RAPPORT DE T.I.P.E.

TRAVAIL D'INITIATIVE PERSONNELLE ET ENCADRÉE

L2 MATHÉMATIQUES

**La propagation du signal à travers les neurones :
les explications dans le langage mathématiques**

Emma LESCHIERA

sous la direction de **Thomas LEPOUTRE**

Semestre de Printemps 2016



Table des matières

I	PRÉAMBULE	4
1	LES NEURONES	5
2	LES MODÈLES SCIENTIFIQUES	6
II	MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DU NEURONE	7
3	LE MODÈLE DE HODGKIN ET HUXLEY	7
4	LES MODÈLES RÉDUITS	10
5	LE MODÈLE DE FITZHUGH-NAGUMO	11
5.1	Les point d'équilibre	11
5.2	La stabilité des points d'équilibre	14
5.3	La bifurcation de Hopf	16
III	NEURONES + INTERACTIONS = RÉSEAUX	17
6	LA TRANSMISSION DU SIGNAL	17
6.1	Exemple 1 : réseau à deux neurones	18
6.2	Exemple 2 : réseau à trois neurones	19
6.3	Exemple 3 : réseau à n neurones	22
6.3.1	Couplage unidirectionnel	22
6.3.2	Couplage bidirectionnel	25
6.4	Vitesse de propagation du signal	28
IV	APPENDICE	30

Première partie

PRÉAMBULE

La cellule est la plus petite unité fondamentale de chaque être vivant, elle est objet d'importantes études scientifiques. A titre d'exemple, des observations ont montré que sa membrane lui permet d'être une entité indépendante. Cependant, la perméabilité de sa membrane qui lui permettent d'interagir avec d'autres cellules, comme par exemple pour s'échanger des informations ; souvent ces mécanismes d'interaction sont complexes et la plus part d'entre eux sont encore inconnus à notre connaissance.

Les modèles mathématiques simplifiés essayent de reproduire en mode *quantitative* les observations expérimentales et permettent ainsi de décrire *qualitativement* certains phénomènes, comme par exemple la transmission intracellulaire.

Je vais analyser dans ce travail les comportements dynamiques de la cellule neuronale, c'est à dire l'émission et la transmission d'impulsions électriques (appelés potentiels d'action), qui représentent les éléments bases du code utilisé pour la transmission d'information au niveau neuronal.

Dans les deux premières parties, je vais décrire deux modèles très utilisés pour reproduire la dynamique des neurones : le modèle de Hodgkin-Huxley et le modèle de FitzHugh-Nagumo. Puis, à partir du modèle de FitzHugh-Nagumo, je vais analyser qualitativement la génération du potentiel d'action dans une cellule pour arriver à décrire en termes mathématiques l' "effet de seuil" : ce que l'on appelle la loi du tout ou rien.

Enfin, je vais me concentrer sur le couplage de différents réseaux de neurones, c'est à dire, comment le potentiel d'action se propage entre les différentes cellules neuronales. Dans cette partie je vais étudier aussi la vitesse de propagation du signal, qui dépendra de la force de couplage appliqué à chaque neurone.

Et pour finir, dans la dernière section, je vais faire une introduction théorique aux outils mathématiques dont j'ai eu besoin au cours de ce travail.

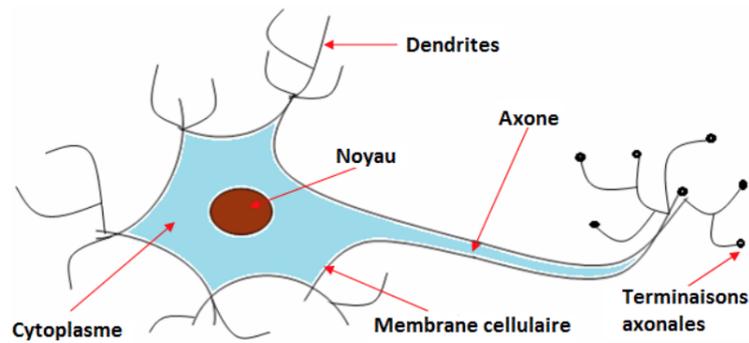


FIGURE 1 – Représentation schématique d'un neurone

1 LES NEURONES

Notre système nerveux est un réseau constitué de cellules appelées neurones. Un neurone est constitué principalement par un noyau, un corps cellulaire, un axone qui transmet l'influx nerveux, plusieurs dendrites qui, au contraire, reçoivent cet influx nerveux et enfin plusieurs terminaisons neuronales.

Tout neurone est connecté, grâce aux synapses, à un nombre souvent important d'autres neurones, par l'intermédiaire de plusieurs dendrites, ainsi que par un axone. L'axone peut être très long, et transmet des impulsions électrochimiques, appelées potentiels d'action, qui constituent le moyen de communication entre les différents neurones. L'activité d'un neurone est provoquée par un stimulus qui peut être très variable. Lorsque cette stimulation est suffisamment importante, il déclenche une réponse du neurone en question, appelée potentiel d'action. Ce dernier est un changement transitoire du potentiel membranaire par rapport à son niveau de repos (potentiel de repos). Il ne se déclenche que si la stimulation reçue est supérieure à une certaine valeur seuil.

Si le stimulus est inférieur à la valeur seuil, le potentiel d'action n'est pas déclenché et la cellule ne va pas subir des changements importants. Au contraire, lorsque la valeur seuil du stimulus est atteinte, la cellule va subir une dépolarisation transitoire de cet état de repos où les phénomènes membranaires de la cellule ne dépendent plus de la force du stimulus, mais uniquement du potentiel d'action qu'il a déclenché. L'amplitude du potentiel d'action est alors bien plus importante que celle du stimulus.

Une fois le potentiel d'action atteint, le potentiel électrique va chuter très rapidement et le neurone va passer par un état de hyperpolarisation (période réfractaire), pendant laquelle on ne peut plus induire d'autre potentiel d'action.

Dans la cellule nerveuse il n'y a donc que deux réponses membranaires possibles : tout ou rien ; c'est pour ça que ce phénomène, propre aux fibres nerveuses et excitables, est appelé *la loi de tout ou rien*.

2 LES MODÈLES SCIENTIFIQUES

Dans le langage scientifique, un modèle est un outil qui permet de donner une représentation simplifiée d'un phénomène. Il peut servir à comprendre ou à analyser, dans un mode de représentation objectif, les faits "importants" du phénomène.

La formulation d'un modèle théorique valide part toujours de l'observation et des expériences scientifiques qui vont permettre d'élaborer des lois qui prévoient certaines caractéristiques du phénomène étudié.

"Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles" disait le statisticien George Box.

Un bon modèle n'est pas un modèle qui se rapproche le plus possible à la réalité mais est un modèle utile, qui répond aux questions ayant motivé sa conception ; un modèle met en évidence certaines caractéristiques pour mieux comprendre le système étudié, mais en néglige des autres, pour que sa structuration reste simple

Un modèle peut être physique, économique, biologique ou encore mathématique et selon les différentes disciplines un modèle peut se présenter sous différentes formes. Les lois physiques essaient de décrire et prévoir un état futur d'un phénomène ou d'un système ; un organisme modèle est une espèce étudiée de manière approfondie pour comprendre un phénomène biologique, en supposant que les résultats de ces expériences seront valables pour la connaissance d'autres organismes. Dans les modèles mathématiques, la réalité est traduite en grandeurs de référence (par exemple la pression, la température, le courant électrique...) et en fonction de ces grandeurs. Ainsi, l'évolution de nombreux systèmes physiques, économiques ou biologiques, par exemple, peuvent être relativement bien décrits par des modèles mathématiques composés d'un ensemble d'équations différentielles ordinaires, d'équations aux dérivées partielles ou autres encore.

Tel a été le cas du fonctionnement des neurones, qui, dès les années cinquante, a pu être modélisés par un système dynamique d'équations différentielles ordinaires afin de mieux comprendre comment les potentiels d'action sont créés puis propagés par les membranes des cellules nerveuses.

Deuxième partie

MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DU NEURONE

3 LE MODÈLE DE HODGKIN ET HUXLEY

En 1952, Hodgkin et Huxley ont établi un modèle qui décrit le déclenchement et la transmission du potentiel d'action dans les neurones. Le modèle consiste en un ensemble d'équations différentielles ordinaires non linéaires approchant les caractéristiques électriques des cellules excitables telles que les neurones ou les cellules cardiaques.

Je vais expliquer brièvement la modélisation conduisant aux équations de Hodgkin-Huxley, que on peut retrouver plus en détail par exemple dans [2]

Dans un neurone, le courant ionique qui circule le long des axones est composé de deux principaux courants, le courant sodique, I_{Na} et le courant potassique, I_K . Le modèle de Hodgkin-Huxley propose des équations différentes pour les conductances des canaux à sodium et des canaux à potassium.

Pour traverser la membrane, un ion est soumis à un gradient électrochimique, qui s'exprime par la différence de potentiel de membrane et le potentiel d'équilibre de l'ion considéré. Le flux d'une espèce d'ion au travers de ses propres canaux est proportionnel à ce gradient électrochimique. Lorsque les canaux ioniques sont fermés, les ions ne peuvent pas passer d'une part à l'autre de la membrane. Mais lorsque ils sont activés, chaque canal ionique devient un passage ouvert par lequel les ions traversent la membrane cellulaire. Ce passage d'ions, qui se traduit en un courant électrique traversant la membrane cellulaire, se fait dans le sens du gradient électrochimique de l'ion concerné.

Afin de reproduire une telle cinétique, Hodgkin et Huxley ont considéré que chacun des deux canaux devait être composé de quatre composants indépendants, chacun pouvant être ouvert ou fermé.

Dans le cas des canaux à potassium, ces quatre composants seraient identiques avec une probabilité n d'être en position ouverte. L'ouverture et la fermeture d'un canal potassique étant dépendantes du potentiel de membrane, ils ont donc considéré que chacun des composants passait de la position ouverte à la position fermée en fonction du potentiel de membrane. Ainsi, un composant passe de l'état fermé (de probabilité $1 - n$) à l'état ouvert (de probabilité n) suivant les coefficients α_n et β_n , eux-mêmes dépendants du potentiel de membrane. Hodgkin et Huxley ont utilisé un formalisme similaire pour décrire le courant sodique, I_{Na} . Cependant, dans le cas des canaux Na, il existe un état supplémentaire. En effet, un canal à sodium peut être ouvert et actif, ouvert et inactif ou fermé. Afin de modéliser ces différents états, ils ont considéré qu'un canal sodique pouvait être composé de quatre composants, dont trois contrôlent l'ouverture et la fermeture, tandis que le dernier contrôle l'activation ou l'inactivation. Les trois composants contrôlant l'ouverture et la fermeture ont chacun une probabilité m d'être en position ouverte, tandis que le composant qui contrôle l'activation et l'inactivation a une probabilité h d'être en position active.

Le modèle de Hodgkin-Huxley traite de l'ouverture (m) et de l'activation (h) indépendamment. Ces deux processus dépendent du potentiel de membrane. Comme pour l'évolution de la va-

riable n des canaux potassium, la transition de la position ouverte (de probabilité m) ou fermée (de probabilité $1 - m$) de chaque composant est donnée par les coefficients α_m et β_m . De même pour h , dont les transitions de la position active (de probabilité h) à la position inactive (de probabilité $1 - h$) sont données par les coefficients α_h et β_h . Les paramètres n, m, h sont donc des fonctions qui dépendent du potentiel de membrane que Hodgkin et Huxley décrivent par des équations différentielles du premier ordre :

$$\frac{dn}{dt} = (1 - n)\alpha_n - n\beta_n$$

$$\frac{dm}{dt} = (1 - m)\alpha_m - m\beta_m$$

$$\frac{dh}{dt} = (1 - h)\alpha_h - h\beta_h$$

De plus, si on remplace chaque paramètre m, n et h avec la variable z on a :

$$z_\infty = \frac{\alpha_z}{\alpha_z + \beta_z} \text{ et } \tau_z = \frac{1}{\alpha_z + \beta_z},$$

où z_∞ n'est autre que la valeur z d'équilibre et τ_z est la constante de temps d'approche de cet équilibre. On peut réécrire l'équation différentielle de chaque paramètre comme :

$$\frac{dz}{dt} = \frac{z_\infty - z}{\tau_z}$$

Le bilan des charges électriques totales est donné par l'équation

$$I = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L$$

où C est la capacité de la membrane cellulaire, qui est supposée constante, I_{Na} est le courant de sodium, I_K le courant de potassium et I_L le courant de fuite (cet indice est donc utilisé pour désigner l'ensemble des ions qui circulent au travers des canaux ioniques toujours ouverts).

De plus chaque courant est défini en utilisant la loi de Ohm par

$$I_z = g_z(V)(V - E_z)$$

où V est le potentiel de membrane, E_z le potentiel d'équilibre des ions ($z = n, h, m$) et $g_z(V)$ est la conductance de chaque canaux.

On a donc,

$$-C \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_L - I$$

Ainsi, le modèle d'influx nerveux proposé par Hodgkin et Huxley est le suivant,

$$\begin{cases} -C \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_L - I = m^3 h g_{Na}(V - E_{Na}) + n^4 g_K(V - E_K) + g_L(V)(V - E_L) - I \\ \frac{dn}{dt} = (1 - n)\alpha_n - n\beta_n = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \\ \frac{dm}{dt} = (1 - m)\alpha_m - m\beta_m = \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \\ \frac{dh}{dt} = (1 - h)\alpha_h - h\beta_h = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \end{cases}$$

Dans ce modèle, les valeurs des paramètres sont déterminées expérimentalement et on retrouve dans la littérature (par exemple dans [2]), comme suit :

$$C = 1\mu F/cm^2; \quad E_{Na}=120mV; \quad E_K = -12mV; \quad E_L=10.6mV;$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(10 - V)}{\exp(\frac{10-V}{10}) - 1} \quad \beta_n = 0.125\exp(-\frac{V}{80})$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(25 - V)}{\exp(\frac{25-V}{10}) - 1} \quad \beta_m = 4\exp(-\frac{V}{18})$$

$$\alpha_h = 0.07\exp(-\frac{V}{20}) \quad \beta_h = \frac{1}{\exp(\frac{30-V}{10}) + 1}$$

Numériquement, c'est possible de résoudre le système, en utilisant les paramètres comme ceux au dessus.

Hodgkin et Huxley ont élaboré ce modèle à quatre équations à partir d'expérimentations menés sur les axones de calamar qui possèdent des structures neuronales extrêmement simples (un seul neurone) et grands, qui sont ainsi plus confortables à gérer. Grâce à leurs études ils ont reçu le prix Nobel de physiologie et médecine en 1963.

4 LES MODÈLES RÉDUITS

Pour le modèle de Hodgkin et Huxley la non-linéarité et la complexité (4 équations différentielles, pour V , n , m et h) rendent difficiles sa résolution analytique et la visualisation de la dynamique dans l'espace des phases. C'est pourquoi les modèles réduits bi-dimensionaux sont beaucoup plus utilisés, afin de reconstruire les caractéristiques essentielles du modèle complet sans trop affecter son comportement. Bien que le modèle de Hodgkin-Huxley soit plus réaliste biologiquement (car il prend en compte beaucoup de caractéristiques du phénomène), il reste très peu utilisé à cause de sa haute complexité.

Les modèles à deux dimensions, plus simples, permettent en revanche d'avoir une vue des solutions complètes grâce à une analyse numérique dans le plan des phases. Cela permet d'avoir une explication géométrique des phénomènes importants liés à l'excitabilité du système et aux mécanismes qui portent à la de génération de potentiels d'action. A partir du modèle de Hodgkin et Huxley on va justifier qualitativement les idées à la base de la réduction de son système à deux dimensions.

La première observation qui permet de réduire la complexité du modèle de Hodgkin et Huxley est que biologiquement, l'activation du sodium est très rapide et donc on peut considérer qu'il atteint instantanément sa cible m_∞ . Cela permet de pouvoir remplacer $m(V)$ avec sa valeur stationnaire m_∞

$$m \approx m_\infty(V)$$

et ne plus considérer l'équation $\frac{dm}{dt}$.

Cela permet de supprimer une première équation du modèle de Hodgkin et Huxley.

La seconde observation concerne les deux autres variables d'activation n et h , les paramètres qui représentent respectivement l'ouverture des canaux K^+ et l'inactivation des canaux Na^+ . Les deux comportements sont en quelque sorte antiparallèles au cours du potentiel d'action, différentes expérimentations nous ont permis de considérer $n(V) + h(V) = \text{constante} \sim 0.8$.

Soit w une nouvelle variable qui est définie comme suit : $w(V) = 0.8 - h(V) = n(V)$.

On a alors

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty(V) - w}{\tau_w(V)}$$

Cela nous permet à nouveau de simplifier le modèle à 4 dimension en regroupant deux variables en une seule .

Le nouveau système simplifié prend en considération donc uniquement les 2 équations $\frac{dV}{dt}$ et $\frac{dw}{dt}$ et permettra ainsi de mieux étudier le plan de phase(V,w)

Le système à quatre équations se réduit ainsi à deux dimensions comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = \frac{1}{C} [m_\infty^3 g_{Na} (0.8 - w)(E_{Na} - V) + w^4 g_K (E_K - V) + g_L (E_L - V) + I] \\ \frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty(V) - w}{\tau_w(V)} \end{cases}$$

5 LE MODÈLE DE FITZHUGH-NAGUMO

L'un des modèles réduits les plus célèbres est le modèle de FitzHugh-Nagumo (1961), introduit initialement par Van Der Pol comme modèle d'oscillateur non linéaire, et puis utilisé pour décrire la dynamique du neurone et beaucoup d'autres systèmes excitables, comme par exemple la modélisation des ondes électriques du coeur.

Ainsi, son modèle consiste à considérer uniquement deux des quatre variables du modèle de Hodgkin et Huxley $\frac{dV}{dt}$ et $\frac{dw}{dt}$ dans le plan étant donné que $\frac{dm}{dt}$ est essentiellement constante et $\frac{dn}{dt}$ et $\frac{dh}{dt}$ sont regroupé sous l'unique variable $\frac{dw}{dt}$. Ici, nous utiliserons la version suivante [1] décrite par des variables a-dimensionnelles :

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = I + v(a-v)(v-1) - w = f(v) - w + I \\ \frac{dw}{dt} = bv - \gamma w \end{cases}$$

La variable v représente l'excitabilité du système (le potentiel de membrane), tandis que w est une variable de « récupération » (qui représente les forces combinées tendant à ramener la membrane au repos). Le paramètre I est un éventuel courant externe d'excitation et a , b et γ sont des constantes positives avec $a \in]0, 1[$.

Dans ce modèle, le potentiel d'action V du système de Hodgkin et Huxley est remplacé par v et le paramètre w reste à peu près le même.

Dans ce cas de modèle à deux dimensions l'évolution temporelle des variable $v(t)$ et $w(t)$ peut être visualisée comme un point $(v(t), w(t))$ qui se déplace dans le plan de phases (v, w) . Si on donne un état initial $(v(t_0), w(t_0))$ le système évoluera dans le temps Δt vers un autre état $(v(t_0 + \Delta t), w(t_0 + \Delta t))$ déterminé par l'intégration des deux équations différentielles. Un instrument très important dans l'analyse du portrait de phase est constitué par les courbes dans le plan (v, w) le long desquelles $\frac{dv}{dt}$ et $\frac{dw}{dt}$ sont nulles : les isoclines-zéros (en anglais nullcline).

En particulier ici, la v -nullcline est la courbe définie par l'équation $I + v(a-v)(v-1) - w = f(v) - w + I = 0$ ou bien la fonction cubique $w = f(v) + I = v(a-v)(v-1) + I$, tandis que la w -nullcline est la courbe définie par l'équation $bv - \gamma w$ et donc la fonction linéaire $w = \frac{bv}{\gamma}$.

Si on indique la direction du vecteur du flux avec une flèche \vec{r} , on constate que :

- à droite de la courbe $w = \frac{bv}{\gamma}$, \vec{r} pointe vers le haut tandis qu'à sa gauche il pointe vers le bas

- au dessus de la courbe $w = f(v) + I$, \vec{r} se pointe vers la gauche alors qu'en dessous il pointe vers la droite

Les solutions de l'équation vont donc avoir tendance à tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

5.1 Les point d'équilibre

On remarque que le portrait de phase s'articule autour de points spéciaux : des points pour lesquels les deux isoclines se croisent : ces points sont appelé solutions stationnaires ou

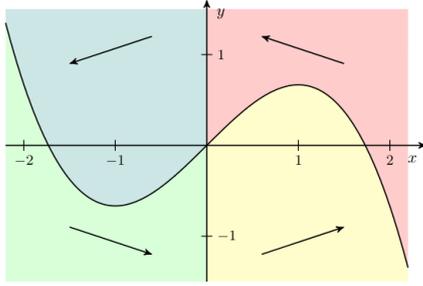


FIGURE 2 – différentes directions du vecteur du flux selon différentes zones du plan de phase

points d'équilibre. Dans mon cas, les points d'équilibre de la dynamique

$$\begin{cases} \dot{v} = f_1(v, w) \\ \dot{w} = f_2(v, w) \end{cases}$$

sont définis par le système

$$\begin{cases} f_1(v_i, w_i) = 0 \\ f_2(v_i, w_i) = 0 \end{cases}$$

qui représente l'intersection entre les deux nullcline, où le flux s'annule. Selon les différentes valeurs de I , a , b et γ les deux isoclines-zéros peuvent s'intersecter en 1, 2 ou au plus 3 points différents ; selon différentes valeurs de I la cubique va être translatée vers le haut ou vers le bas et cela va changer le nombre d'intersections avec l'isocline $w = \frac{bv}{\gamma}$.

On va donc analyser analytiquement le comportement de la cubique $w = f(v) = v(a-v)(v-1) + I$ et donc résoudre l'équation

$$g(v) = f(v) - \frac{bv}{\gamma} + I = 0.$$

La fonction g est un polynôme de degré 3 et il peut donc avoir 1 2 ou 3 racines réelles. Je vais maintenant analyser le nombre et les valeurs des racines de g en fonction de la valeur de I .

Cas 1 : $I=0$

L'équation à résoudre devient $v(a-v)(v-1) - \frac{bv}{\gamma} = 0$. Une première solution est $v_1 = 0$; on peut ensuite obtenir deux autres solutions v_2 et v_3 selon le Δ de l'équation $-v^2 + (a+1)v - (a + \frac{b}{\gamma})$

$\Delta = (a+1)^2 - 4(a + \frac{b}{\gamma}) = (a-1)^2 - 4\frac{b}{\gamma} > 0$ si et seulement si $(a-1)^2 > 4\frac{b}{\gamma}$

Si $\Delta > 0$ on aura 3 solutions pour $g(v) = 0$: $v_1 = 0$, $v_2 = \frac{a+1 - \sqrt{(a-1)^2 - 4\frac{b}{\gamma}}}{2}$ et

$$v_3 = \frac{a+1 + \sqrt{(a-1)^2 - 4\frac{b}{\gamma}}}{2}$$

Si $\Delta = 0$ nous obtenons 2 solutions : $v_1 = 0$ et $v_2 = \frac{a+1}{2}$

Enfin, si $\Delta < 0$ nous obtiendrons 1 solution réelle $v_1 = 0$ et 2 solutions complexes.

Cas 2 : $I > 0$

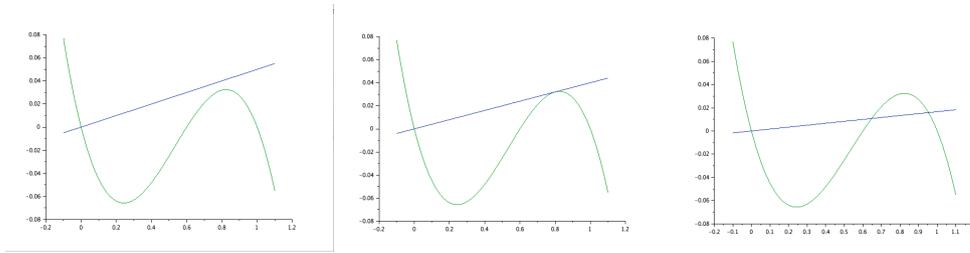


FIGURE 3 – différentes intersections entre les 2 courbes $w = v(a - v)(v - 1) + I$ en vert et $w = \frac{bv}{\gamma}$ en bleu - $I=0$

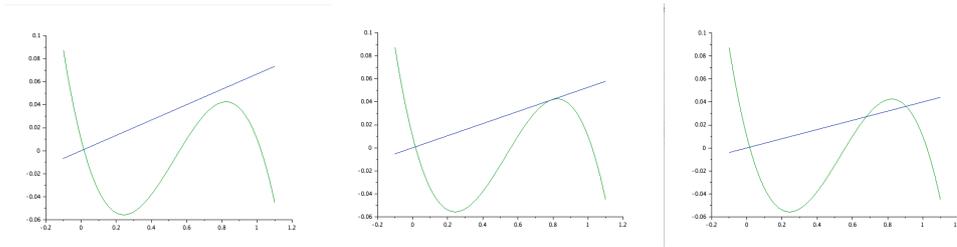


FIGURE 4 – différentes intersections entre les 2 courbes $w = v(a - v)(v - 1) + I$ en vert et $w = \frac{bv}{\gamma}$ en bleu - $I=0.01$

L'équation à résoudre est $g(v) = v(a - v)(v - 1) - \frac{bv}{\gamma} + I = 0$. On dérive g afin de trouver une équation de second degré indépendante de I .

$$g'(v) = -3v^2 + 2(a + 1)v - (a + \frac{b}{\gamma})$$

Comme pour le premier cas, on étudie le signe du Δ de $g'(v) = 0$ pour déterminer le nombre des solutions :

$$\Delta = (a + 1)^2 - 3(a + \frac{b}{\gamma}) = a^2 - a + 1 - 3\frac{b}{\gamma}$$

Si le $\Delta > 0$ on aura 2 solutions v_1 et v_2 avec $v_1 = \frac{(a + 1) - \sqrt{a^2 - a + 1 - 3\frac{b}{\gamma}}}{3}$ et $v_2 = \frac{(a + 1) + \sqrt{a^2 - a + 1 - 3\frac{b}{\gamma}}}{3}$

Si le $\Delta = 0$ on aura 1 solution $v_3 = \frac{-(a + 1)}{-3} = \frac{a + 1}{3}$.

Pour trouver les valeurs de I telles que l'équation $g(v)$ ait deux solutions (et donc une solution double), comme on a trouvé deux solutions v_1 et v_2 pour $g'(v) = 0$ et que $h(v) = f(v) - \frac{bv}{\gamma}$ est indépendante du choix de I , il suffit de prendre $I = -h(v_1)$ ou $I = -h(v_2)$.

De même, pour obtenir une seule solution, il suffit de prendre $I = -h(v_3)$

On peut conclure que pour toutes les autres valeurs de I l'équation admettra 3 solutions.

Cas 3 : $I < 0$

L'équation à résoudre est $g(v) = v(a - v)(v - 1) - \frac{bv}{\gamma} - I = 0$. On dérive g afin de trouver une équation de second degré indépendante de I .

$$g'(v) = -3v^2 + 2(a + 1)v - (a + \frac{b}{\gamma})$$

Comme pour les deux autres cas, on étudie le signe du Δ de $g'(v) = 0$ pour déterminer le nombre des solutions :

$$\Delta = (a + 1)^2 - 3(a + \frac{b}{\gamma}) = a^2 - a + 1 - 3\frac{b}{\gamma}$$

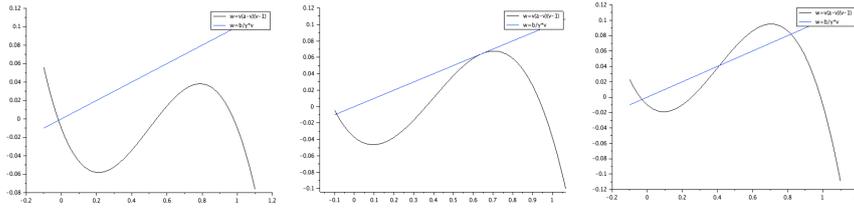


FIGURE 5 – différentes intersections entre les 2 courbes $w = v(a - v)(v - 1) + I$ et $w = \frac{bv}{\gamma}$ - I négatif

Si le $\Delta > 0$ on aura 2 solutions v_1 et v_2 avec $v_1 = \frac{(a + 1) - \sqrt{a^2 - a + 1 - 3\frac{b}{\gamma}}}{3}$ et $v_2 = \frac{(a + 1) + \sqrt{a^2 - a + 1 - 3\frac{b}{\gamma}}}{3}$

Si le $\Delta = 0$ on aura 1 solution $v_3 = \frac{-(a + 1)}{-3} = \frac{a + 1}{3}$.

Pour trouver les valeurs de I telles que l'équation $g(v)$ ait deux solutions (et donc une solution double), comme on a trouvé deux solutions v_1 et v_2 pour $g'(v) = 0$ et que $h(v) = f(v) - \frac{bv}{\gamma}$ est indépendante du choix de I, il suffit de prendre $I = h(v_1)$ ou $I = h(v_2)$.

De même, pour obtenir une seule solution, il suffit de prendre $I = h(v_3)$

On peut conclure que pour toutes les autres valeurs de I l'équation admettra 3 solutions.

Cas général

Dans le cas où $\Delta \leq 0$, g est monotone et décroît de $+\infty$ vers $-\infty$ et donc a une racine unique.

Pour le cas $\Delta > 0$,

- Si I est très grand (positivement ou négativement) on a une seule racine pour g (en regardant graphiquement les deux nullclines dans le plan de phase (v,w) on voit que g admet 2 où 3 solutions seulement si la v-nullcline croise la w-nullcline en un point compris entre le *max* et le *min* de la cubique. Si I est très grand ceci ne peut jamais arriver).

- On a deux valeurs critiques (qui graphiquement correspondent aux point de min et max de la v-nullcline) $I_{min} < I_{max}$ pour lesquelles on a deux racines (dont une double).

- Entre ces deux valeurs on a 3 racines : il suffit de regarder la fonction en v_1 ou v_2 pour voir que dans cette configuration $g(-\infty) = +\infty, g(v_1) < 0, g(v_2) > 0, g(+\infty) = -\infty$ donc 3 racines au moins (et au plus puisque c'est un polynôme de degré 3). Une avant v_1 , une entre v_1 et v_2 , une après v_2 .

5.2 La stabilité des points d'équilibre

Je considère dans cette partie une deuxième version du modèle de FitzHugh-Nagumo donné sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = I + v - v^3 - w \\ \frac{dw}{dt} = \frac{1}{\tau}(v + a - bw) \end{cases}$$

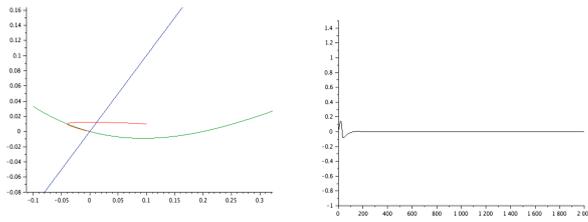


FIGURE 6 – la figure à droite représente les solutions du système lorsque $(v(0), w(0))$ reste proche du minimum local : en vert la cubique $w = v(a - v)(v - 1) + I$, en bleu la droite $w = \frac{bv}{\gamma}$ et en rouge la solution du système ; à gauche est représenté la série temporelle (t, v) correspondante

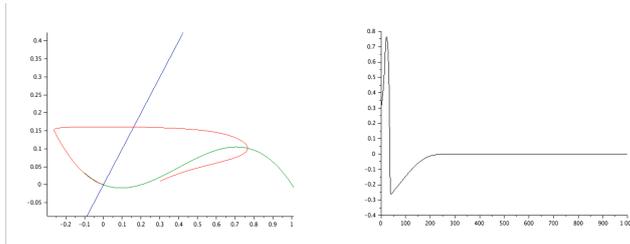


FIGURE 7 – la figure à droite représente les solutions du système lorsque $(v(0), w(0))$ est assez loin du minimum local : en vert la cubique $w = v(a - v)(v - 1) + I$, en bleu la droite $w = \frac{bv}{\gamma}$ et en rouge la solution du système ; à gauche est représenté la série temporelle (t, v) correspondante avec le pic typique du potentiel d'action

où v et w correspondent toujours au potentiel de membrane et aux flux d'ions à travers la membrane, et a , b et τ sont des paramètres. Après avoir trouvé tous les points d'intersections possibles entre les deux isoclines-zéros, il reste intéressant de découvrir, avec un approche mathématique, le concept de seuil d'excitation.

On se fixe dans le plan de phase (v, w) avec I non nul et des telles valeurs de a , b et τ qui détermine un seul point fixe v^* ($a=0.7$, $b=0.8$, $\tau=13$).

J'ai étudié ici la stabilité (où l'instabilité) d'un point d'équilibre en utilisant le logiciel Scilab qui m'a permis de tracer différents plans de phases et de simuler certaines trajectoires après stimulation de la cellule nerveuse.

On considère un point $(v(0), w(0))$, qui correspond à la condition initiale d'une stimulation.

Alors :

- si $(v(0), w(0))$ se trouve assez proche du minimum local de la cubique, alors sa solution se rapproche rapidement du point d'équilibre stationnaire sous l'effet de la dynamique lente w .
- au contraire, si on choisit un $(v(0), w(0))$, assez loin du minimum local, sa solution va décrire une longue trajectoire qui se promène dans le plan de phase. Telle trajectoire se déplace rapidement le long de la branche plus à droite avant de rejoindre le point du maximum, puis il passe rapidement sur la branche plus à gauche et retrouve le point d'équilibre. Cette trajectoire correspond à la réalisation du potentiel d'action.

Ces deux exemples décrivent ce qui se produit dans une cellule nerveuse quand elle est excitée : uniquement une stimulation supérieure au seuil d'excitation produira un vrai potentiel d'action. C'est ce que l'on appelle " La loi de tout ou rien " .

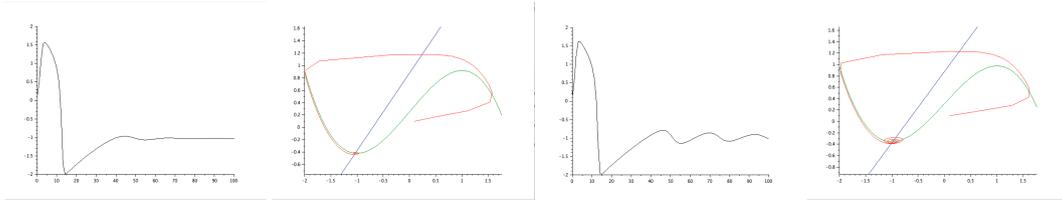


FIGURE 8 – les 2 figures à gauche montrent la trajectoire et la série temporelle décrites à partir d’un point qui génère un pic du potentiel d’action avec $I=0.25$ - à droite avec $I=0.32$ - en vert la cubique $w = v(a - v)(v - 1) + I$, en bleu la droite $w = \frac{bv}{\gamma}$ et en rouge la solution du système

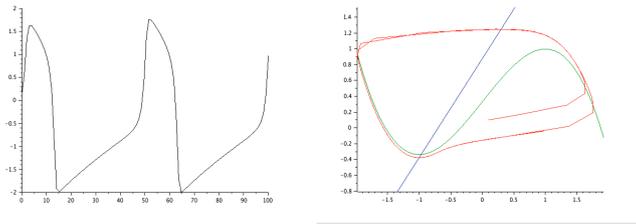


FIGURE 9 – la figure à droite représente les solutions du système lorsque $(v(0), w(0))$ lorsque $I > 0.33$ - en vert la cubique $w = v(a - v)(v - 1) + I$, en bleu la droite $w = \frac{bv}{\gamma}$ et en rouge la solution du système - formation d’un cycle limite; à gauche est représenté la série temporelle (t, v) correspondante

5.3 La bifurcation de Hopf

En faisant les différentes simulations numérique, en faisant varier la valeur du paramètre I et en laissant toutes les autres fixes, je me suis rendue compte que pour un point $(v(0), w(0))$ proche du minimum de la cubique, la trajectoire allait être différente, proche du point d’équilibre. En augmentant la valeur de I (entre 0.25 et 0.32), la solution du système décrit une trajectoire qui se rapproche à l’équilibre, mais en faisant plusieurs tours autour de ce point. L’équilibre reste quand même attractif.

En revanche, si la valeur du courant I est $>$ à 0.33, qui correspond à une valeur pour laquelle l’intersections entre les deux isoclines se fait sur le domaine croissant de la cubique, le point d’équilibre devient instable et répulsif et dans le plan de phase on voit apparaître la trajectoire d’un cycle limite.

La représentation du potentiel montre bien des oscillations périodiques qui constituent un train de potentiels d’action périodiques. J’ai appris grâce à la littérature [2] que ce phénomène est appelé une bifurcation de Hopf, qui correspond au passage d’un point fixe à un cycle limite sous l’effet de la variation d’un paramètre (dans ce cas I). Dans ce travail je n’ai pas approfondi cet argument de bifurcation.

Biologiquement, la capacité du modèle de FitzHugh-Nagumo appliqué aux cellules neuronales n’est pas suffisante pour générer et entretenir des oscillations périodiques. Par contre, la notion de cycle limite est indispensable dans les cas des modèles des systèmes à oscillations auto-entretenues, qui doivent donc continuer à osciller sans être soumis à une force extérieure. C’est le cas donc du battements du cœur, modélisé par le même système de Fitzhugh-Nagumo.

Troisième partie

NEURONES + INTERACTIONS = RÉSEAUX

6 LA TRANSMISSION DU SIGNAL

En neurosciences, un réseau de neurones décrit un ensemble de neurones physiquement inter-connectés. L'interaction entre chaque neurone est principalement due à des processus électrochimiques. Chaque neurone communique avec son voisin grâce à une interface constituée de dendrites (post-synaptiques), connectées par des synapses à d'autres neurones et d'un axone (pré-synaptiques). Si la somme des potentiels des signaux entrant au niveau des dendrites d'un neurone dépasse le seuil synaptique, le neurone produit un potentiel d'action et le signal électrique est transmis le long de l'axone pour atteindre le neurone suivant. La synapse entre deux neurones peut être soit chimique, elle utilise alors des neurotransmetteurs pour transmettre l'information, ou bien électrique et dans ce cas le signal est transmis électriquement par l'intermédiaire d'une jonction communicante. Les premières sont normalement modélisées par une fonction linéaire, les chimiques par une fonction non-linéaire ; je vais m'intéresser qu'au cas des synapses électriques.

Je vais donc ici construire un réseau de neurones composés de modèles de Fitzhugh-Nagumo couplés, lié entre eux, afin de comprendre comment le signal électrique est propagé de cellule en cellule.

Dans un premier temps, nous considérons le cas de réseaux dans lesquels des neurones identiques sont tous connectés les uns aux autres avec un couplage unidirectionnel. Un tel réseau peut être représenté par un graphe complet de n sommets. Chaque sommet représente un neurone et chaque arête représente une connexion synaptique. Ensuite, on va modifier le réseau de neurones, en en créant un autre dans lequel le couplage se fait de manière bidirectionnelle. Dans chacune des situations présentée, nous nous intéressons à la valeur de la force de couplage nécessaire pour observer la transmission du potentiel d'action.

Toutes les simulations numériques présentées dans ce chapitre ont été réalisées à l'aide du logiciel Scilab.

Afin de modéliser des connexions synaptiques entre plusieurs neurones, eux-mêmes modélisés par le système d'équations différentielles, j'ai donc introduit une fonction de couplage appliqué à la première variable, qui représente le potentiel de membrane.

La fonction de couplage est ainsi définit :

$$I_i = \alpha_n \sum_{j=1}^n a_{ij} v_j$$

dans laquelle v_i est le vecteur qui représente la première variable du système, pour $i=1,2,\dots,n$. Le paramètre α_n représente la force de couplage. Les coefficients a_{ij} sont les coefficients de



FIGURE 10 – Réseau en chaîne composé de 10 nœuds dans lequel le nœud i , ($i > 1$) ne reçoit le signal que du nœud $i - 1$

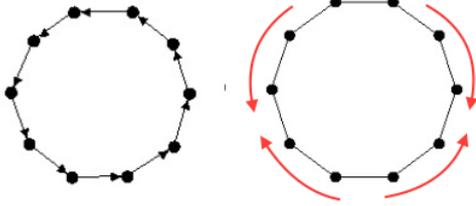


FIGURE 11 – à gauche réseau de topologie de type "anneau" composé de 10 nœuds, chacun étant couplé à un de ses plus proches voisins; à droite réseau de topologie de type "anneau" composé de 10 nœuds, chacun étant couplé à ses deux plus proches voisins (couplage bidirectionnel)

la matrice $n \times n$ de connectivité $A_n = (a_{ij})$, définis par,

$$\begin{cases} a_{ij} = 1 & \text{si l'information est transmise du neurone } i \text{ au neurone } j \\ a_{ij} = 0 & \text{si l'information n'est pas transmise} \end{cases} \quad \text{avec } i=1,2,\dots,n \text{ et } j=1,2,\dots,n$$

Si le couplage est linéaire et unidirectionnel la matrice aura des 1 sur la diagonale inférieure (sauf sur la première ligne); si le réseau de neurones forme un cercle la matrice aura des 1 sur la diagonale inférieure et $a_{1,n} = 1$; enfin si le couplage est bidirectionnel la matrice sera symétrique avec des 1 sur les deux diagonales inférieure et supérieure et $a_{1,n} = a_{n,1} = 1$.

Considérons maintenant un réseau de n neurones du modèle de Fitzhugh-Nagumo couplés par leur première variable v_i :

Un modèle de ce réseau est donné par,

$$\begin{cases} \dot{v}_i = I_i + v_i(a - v_i)(v_i - 1) - w_i & \text{pour } i=1,2,\dots,n \\ \dot{w}_i = bv_i - \gamma w_i & \text{pour } i=1,2,\dots,n \end{cases}$$

6.1 Exemple 1 : réseau à deux neurones

Pour mieux comprendre la dynamique du système de couplage d'un réseau de neurones j'ai commencé en détaillant ce système dans le cas d'un couplage linéaire de 2 neurones. Dans ce cas la matrice de connectivité d'un couplage unidirectionnel linéaire est :

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$$

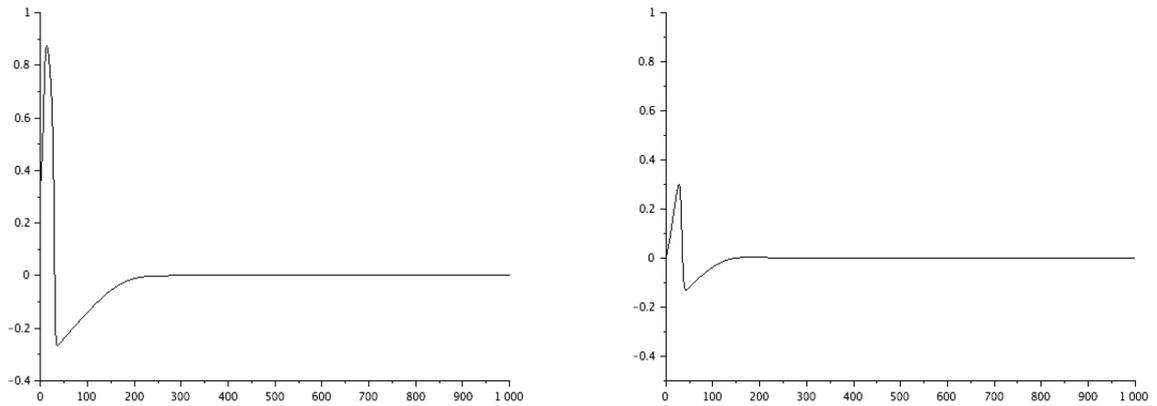


FIGURE 12 – Avec $\alpha = 0.031$ le deuxième neurone (à droite) n’arrive pas à atteindre le pic qui génère le potentiel d’action - à gauche le premier neurone atteint le potentiel d’action avec comme valeur $a = 0.02$ $b = 0.008$ et $\gamma = 0.008$

et on obtient ainsi le système à 4 dimensions suivant,

$$\begin{cases} \dot{v}_1 = I + v_1(a - v_1)(v_1 - 1) - w_1 \\ \dot{w}_1 = bv_1 - \gamma w_1 \\ \dot{v}_2 = \alpha v_1 + v_2(a - v_2)(v_2 - 1) - w_2 \\ \dot{w}_2 = bv_2 - \gamma w_2 \end{cases}$$

où αv_1 est la fonction de couplage appliquée au deuxième neurone.

Je me suis donc intéressé à la valeur de la force de couplage minimale α nécessaire pour transmettre le potentiel d’action du premier neurone au deuxième. Pour cela, j’ai fixé les valeurs de a, b, γ afin qu’ils puissent faire générer un potentiel d’action au premier neurone, puis j’ai effectué différentes simulations numériques en modifiant légèrement la valeur de la force de couplage α .

Une valeur de α inférieure à 0.032 ne permettrait pas de passer l’information d’un neurone à l’autre, tandis que pour une valeur supérieure à 0.32, le deuxième neurone pouvait atteindre lui aussi le pic typique du potentiel d’action.

6.2 Exemple 2 : réseau à trois neurones

Dans un deuxième temps, j’ai simplement rajouté un troisième neurone à mon petit réseau pour regarder si la force de couplage dépendait non seulement de la valeur attribué à α mais aussi du nombre de neurones impliqués.

Dans ce cas la matrice de connectivité d’un couplage unidirectionnel linéaire est :

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

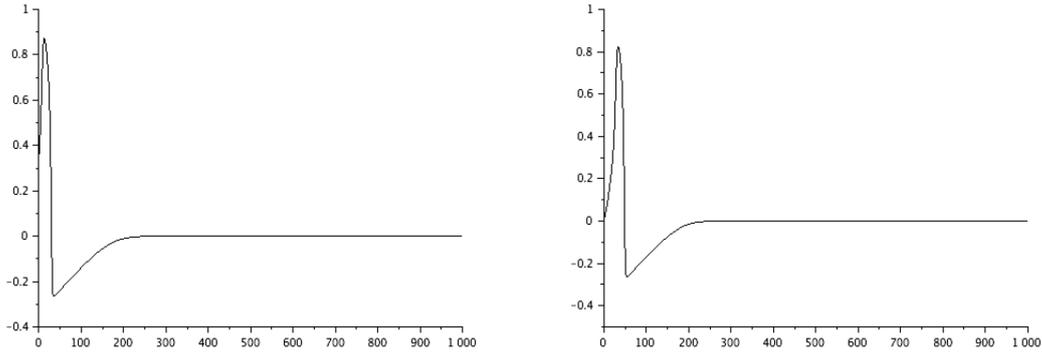


FIGURE 13 – Avec $\alpha = 0.032$ le deuxième neurone (à droite) arrive à atteindre le pic qui génère le potentiel d'action - à gauche le premier neurone atteint le potentiel d'action avec comme valeur $a = 0.2$ $b = 0.008$ et $\gamma = 0.008$

et on obtient ainsi le système à 6 dimensions suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{v}_1 = I + v_1(a - v_1)(v_1 - 1) - w_1 \\ \dot{w}_1 = bv_1 - \gamma w_1 \\ \dot{v}_2 = \alpha v_1 + v_2(a - v_2)(v_2 - 1) - w_2 \\ \dot{w}_2 = bv_2 - \gamma w_2 \\ \dot{v}_3 = \alpha v_2 + v_3(a - v_3)(v_3 - 1) - w_3 \\ \dot{w}_3 = bv_3 - \gamma w_3 \end{array} \right.$$

où αv_2 est la fonction de couplage appliquée au troisième neurone.

Pour ce deuxième cas, je me suis rendue compte qu'une valeur de $\alpha = 0.033$ ne permet pas que l'information soit transmise du deuxième au troisième neurone : la force de couplage nécessaire pour passer le signal électrique de neurone en neurone dépend aussi du nombre de neurones impliqués dans le réseau considéré.

Au contraire, si on augmente très brutalement la valeur de la force de couplage, pour $\alpha > 0.6$ par exemple, on voit que le troisième neurone interprète ce puissant signal électrique comme une double stimulation et arrive à atteindre un deuxième pic du potentiel d'action. En augmentant encore plus la valeur de alpha ($\alpha > 1.5$) même le deuxième neurone arrive à générer deux potentiels d'actions de suite et en continuant ce processus, les deux neurones vont générer de plus en plus de pic, mais sans jamais atteindre la conformation du cycle limite, cas particulier de la résolution du système du modèle de Fitzhugh-Nagumo avec $I > 0.33$.

J'ai ensuite rajouté un nœud à mon petit réseau à trois neurone et j'ai fixé pour ce dernier une force de couplage $\alpha = 0.02$. Au contraire de ce qui se passe normalement j'ai pu remarquer que le quatrième neurone arrivait à atteindre le potentiel d'action, même si la force de couplage appliqué n'est normalement pas suffisante pour faire passer l'information d'un

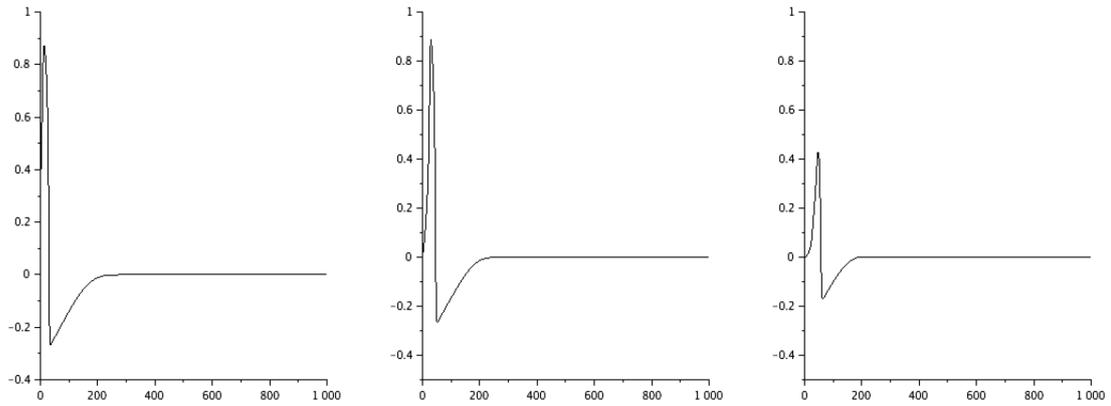


FIGURE 14 – Avec $\alpha = 0.035$ le troisième neurone (à droite) n'arrive pas à atteindre le pic qui génère le potentiel d'action - à gauche, le premier et le deuxième neurone atteignent le potentiel d'action avec comme valeur $a = 0.02$ $b = 0.008$ et $\gamma = 0.008$

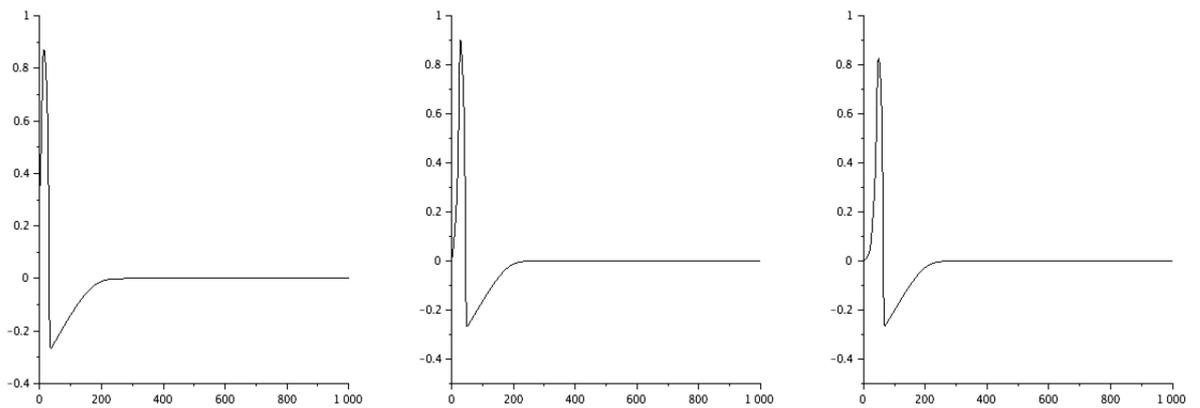


FIGURE 15 – Avec $\alpha = 0.036$ le troisième neurone (à droite) arrive à atteindre le pic qui génère le potentiel d'action - à gauche, le premier et le deuxième neurone atteignent le potentiel d'action avec comme valeur $a = 0.2$ $b = 0.008$ et $\gamma = 0.008$

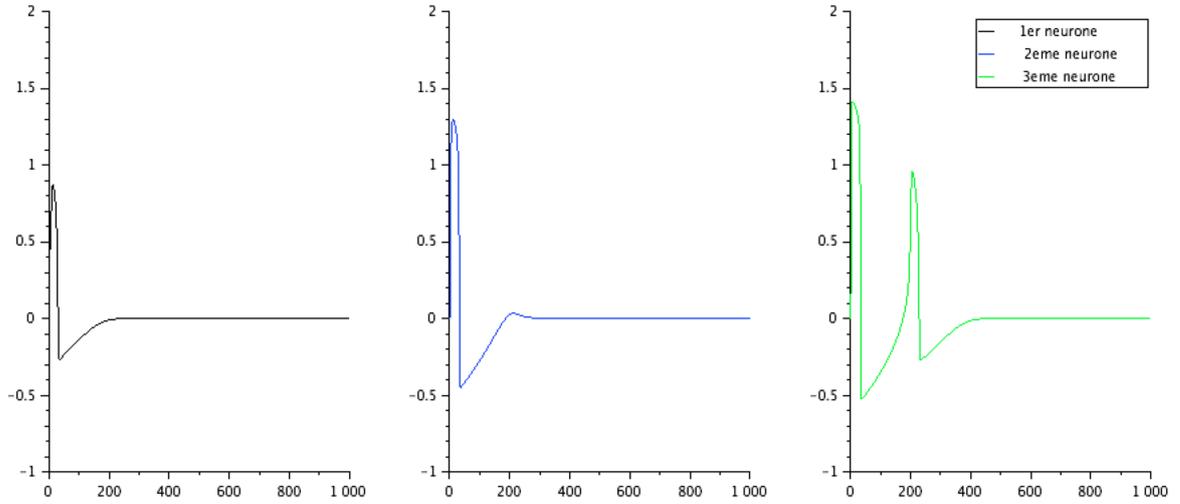


FIGURE 16 – Avec $\alpha = 0.6$ le troisième neurone (à droite) arrive à atteindre deux pics qui génèrent deux différents potentiel d'action - à gauche, le premier et le deuxième neurone atteignent le potentiel d'action avec comme valeur $a = 0.2$ $b = 0.008$ et $\gamma = 0.008$

neurone à l'autre. Ce fait est expliqué car au deuxième et au troisième neurones était appliqué un α très grand qui à suffit au quatrième neurone d'être excité.

J'ai donc pu conclure que pour que l'information nerveuse soit transmise de neurone en neurone je devais fixer un intervalle pertinent de différents valeurs de α $I_\alpha = [\alpha_{min}, \alpha_{max}]$ tel que :

- pour valeurs de α inférieurs à α_{min} l'information n'arrive pas à être transmise au neurone suivant ;
- pour valeurs de α supérieurs à α_{max} même du bruit faible qui ne fait pas déclencher un potentiel d'action au premier neurone peut faire générer une excitation au neurone suivant.

Dans mon réseau à 3 neurones l'intervalle pertinent qui permettait de faire passer l'information "proprement" de neurone en neurone était $I_\alpha = [0.036, 0.51]$

6.3 Exemple 3 : réseau à n neurones

Après avoir compris comment fonctionne le couplage d'un réseau de deux et trois neurones, j'ai essayé de créer numériquement un réseau à n neurones pour comprendre l'évolution de la force de couplage nécessaire à la synchronisation de n neurones, dans le cas où le couplage bidirectionnel ou unidirectionnel.

6.3.1 Couplage unidirectionnel

Dans le cas d'un réseau de neurones couplés unidirectionnellement, chaque neurone est couplé à son voisin. On peut différencier deux types de réseaux à couplage unidirectionnel :

1. le premier où le i -ème neurone est couplé à son voisin $i + 1$ et le premier neurone et le dernier ne sont pas reliés entre eux ;

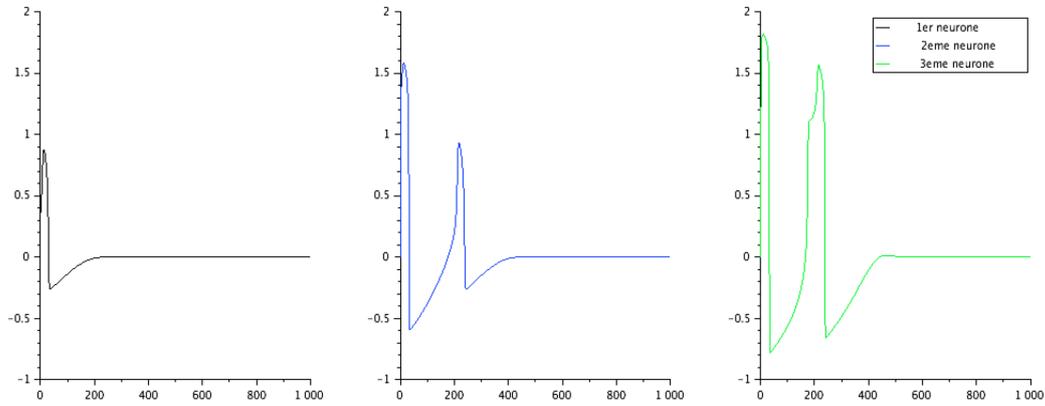


FIGURE 17 – Avec $\alpha = 1.6$ le deuxième neurone (au milieu) arrive à atteindre deux pics qui génèrent deux différents potentiel d'action - à gauche, le premier neurone atteint le potentiel d'action avec comme valeur $a = 0.02$ $b = 0.008$ et $\gamma = 0.008$

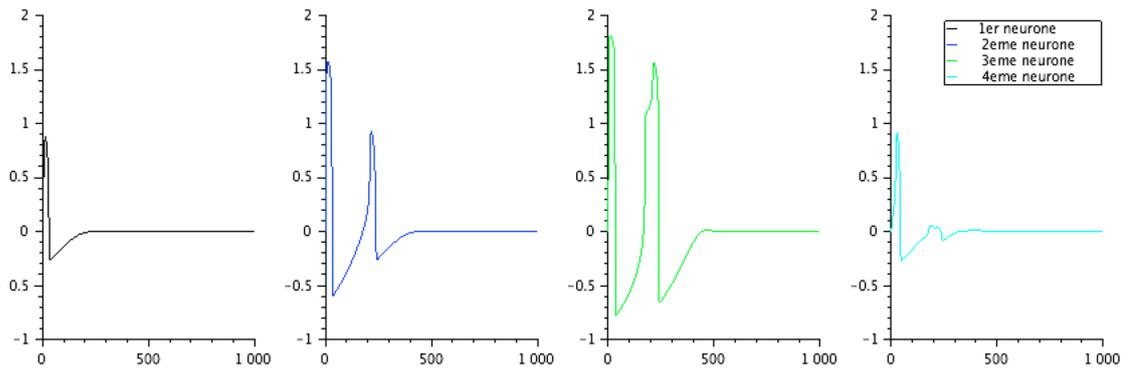


FIGURE 18 – Au deuxième et au troisième neurone a été appliqué une force de couplage $\alpha = 1.6$ et pour le quatrième $\alpha = 0.02$. Même du bruit qui n'est pas un pic peut générer un potentiel d'action.

2. le deuxième où le i -ème neurone est couplé à son voisin $i + 1$ et le dernier neurone va être couplé avec le premier neurone. Cette conformation comporte une stimulation cyclique.

Dans le premier cas la matrice de connectivité sera un matrice $n \times n$ avec des 1 sur la diagonale inférieure (sauf pour la première ligne), et des zéros sinon :

$$A_1 = (a_{ij}) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 1 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & 1 & \dots & 0 \\ 0 & \dots & \dots & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Dans le deuxième cas la matrice de connectivité sera la même que A mais avec $(a_{1n}) = 1$ (car le dernier neurone excite le premier) :

$$A_2 = (a_{ij}) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 1 \\ 1 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & 1 & \dots & 0 \\ 0 & \dots & \dots & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Rappelons qu'un réseau complet de n neurones connectés par des synapses électriques peut être modélisé par le système suivant,

$$\begin{cases} \dot{v}_i = I_i + v_i(a - v_i)(v_i - 1) - w_i & \text{pour } i=1,2,\dots,n \\ \dot{w}_i = bv_i - \gamma w_i & \text{pour } i=1,2,\dots,n \end{cases}$$

où

$$I_i = \alpha_n \sum_{j=1}^n a_{ij} v_j$$

est la force de couplage et $A = (a_{ij})$ est la matrice de couplage choisi.

En utilisant A_1 comme matrice de connectivité j'ai remarqué que pour stimuler 100 neurones le paramètre α de la force de couplage devait être supérieur à 0.04. Valeurs inférieurs à 0.04 n'arrivait pas à faire propager le signal de neurone en neurone.

En revanche, en utilisant A_2 comme matrice de connectivité, on voit la notion de cyclicité apparaitre : comme le dernier neurone stimule le premier, la transmission du signal de neurone en neurone ne s'arrête jamais. Donc, en augmentant l'échelle temporelle dans laquelle on veut voir la transmission des différents potentiels d'actions, on va voir qu'après un certain temps, le premier va générer un deuxième pic et après la même période de temps, il va en générer un autre et ainsi de suite.

Plus la valeur de α est grande, plus le signal se propage vite et plus l'intervalle de temps entre un pic et un autre va être petit : on en déduit que plus la force de couplage augmente, plus l'intervalle de temps, pour faire générer un potentiel d'action au neurone suivant, diminue.

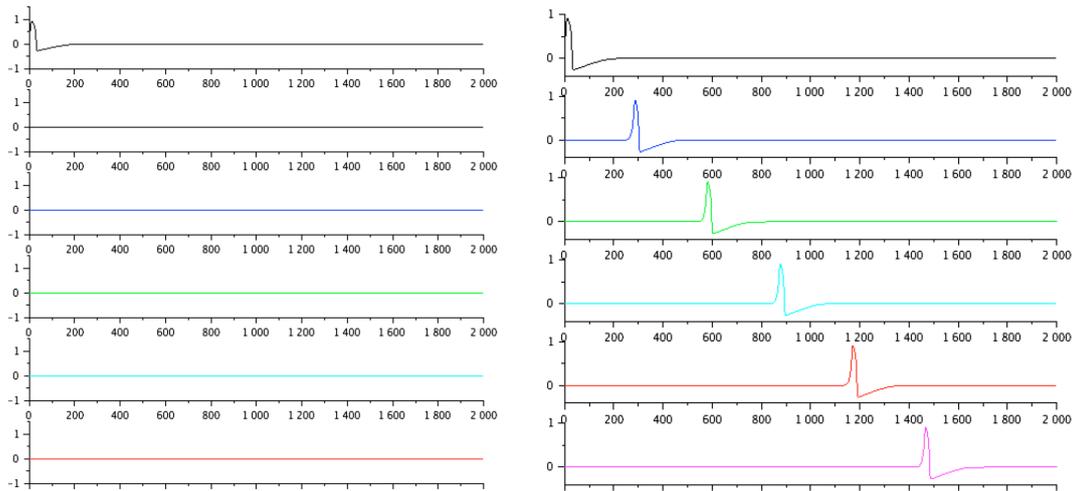


FIGURE 19 – Représentation de la série temporelle (t,v) du 1er, 20ème, 40ème, 60ème, 80ème et 100ème neurone- à gauche avec $\alpha = 0.039$ le premier neurone n’arrive pas à faire passer l’information de neurone en neurone - à droite avec $\alpha = 0.04$ tous les neurones arrivent à atteindre le pic du potentiel d’action

Je me suis ensuite intéressé à un réseau constitué de une dizaine de neurones. Toujours en utilisant A_2 comme matrice de connectivité je me suis aperçue que pour un petit réseau (10 neurones) le dernier neurone n’arrivait pas à re-stimuler le premier. Ceci arrive quand le n -ième neurone essaye de stimuler le premier quand ce dernier il est en train de se dépolariser après avoir généré le potentiel d’action. Pendant cette période de dépolarisation le neurone ne peut pas être stimulé à nouveau et il n’arrive pas à faire continuer la boucle de transmission du signal.

En revanche, en agrandissant mon réseau de quelques neurones, le signal arrivait à se propager de neurone en neurone cycliquement, comme dans le cas décrit au dessus : en rajoutant des nœuds à mon réseau, le premier neurone avait eu le temps pour se dépolariser et se remettre dans les conditions idéales pour être stimulé à nouveau.

6.3.2 Couplage bidirectionnel

Je me place maintenant dans le cas d’un réseau de neurones couplé unidirectionnellement. Dans une telle structure, chaque nœud est connecté à ses deux plus proches voisins. Chaque neurone est donc couplé à exactement deux autres neurones.

Dans ce troisième cas, la matrice de connectivité sera une matrice $n \times n$ symétrique avec des 1 sur la diagonale inférieure et supérieure, avec en plus $(a_{1,n}) = 1$, $(a_{n,1}) = 1$ (car le premier et le dernier neurone s’excitent réciproquement) et des zéros sinon :

$$A_3 = (a_{ij}) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & \dots & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ \dots & \dots & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & \dots & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

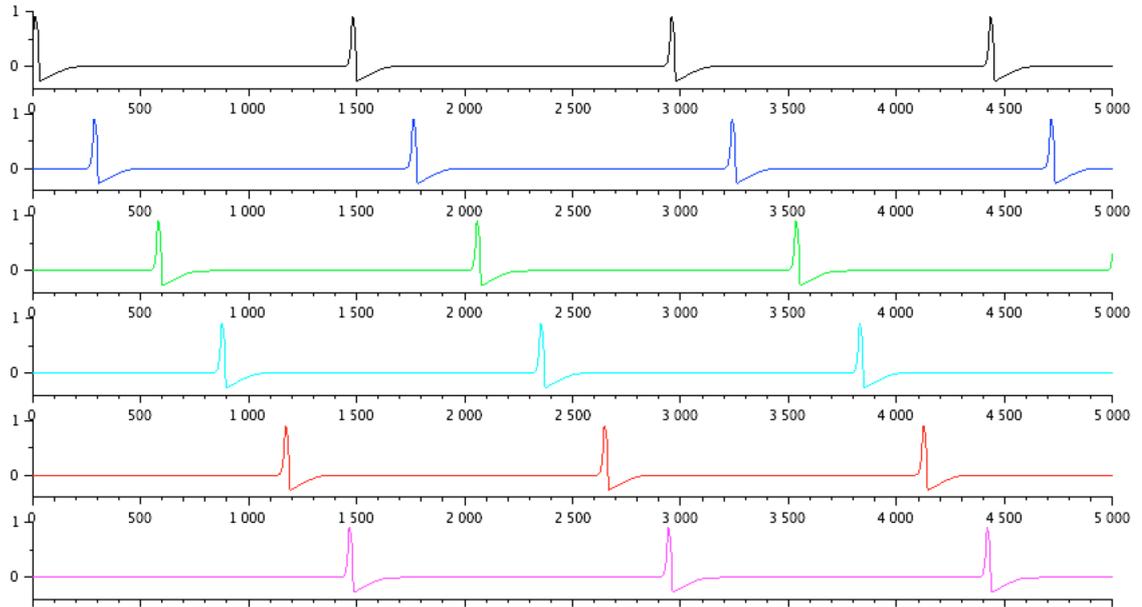


FIGURE 20 – Représentation de la série temporelle (t,v) du 1er, 20ème, 40ème, 60ème, 80ème et 100ème neurone pour une conformation en cycle unidirectionnel avec $\alpha = 0.04$ - la période de temps entre un pic et un autre pour le même neurone est beaucoup plus courte par rapport à une force de couplage plus petite

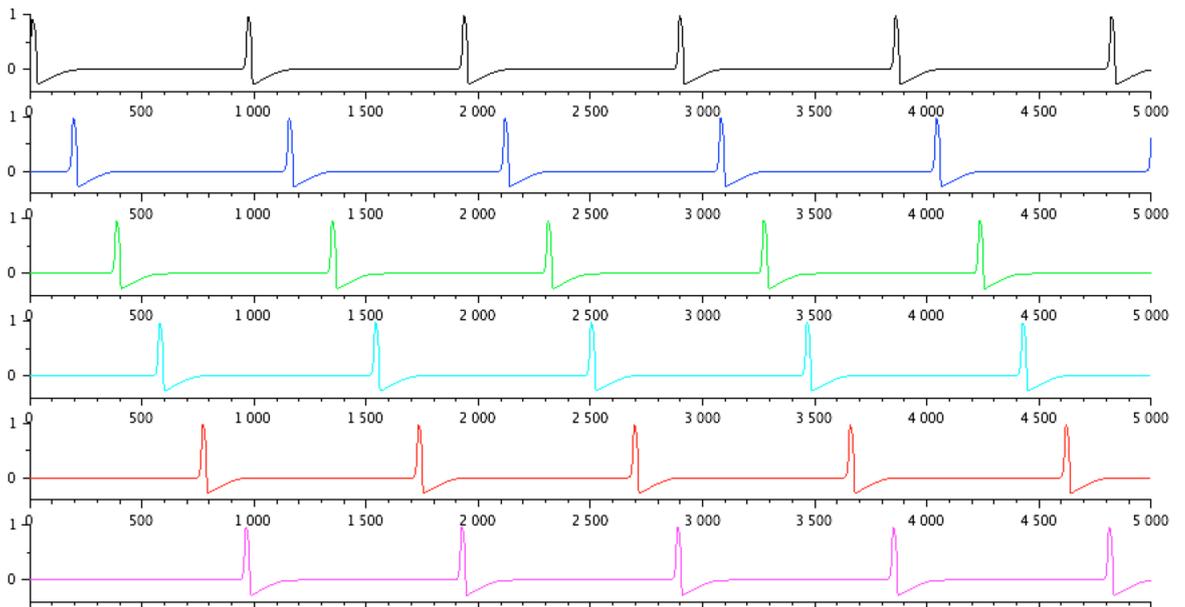


FIGURE 21 – Représentation de la série temporelle (t,v) du 1er, 20ème, 40ème, 60ème, 80ème et 100ème neurone pour une conformation en cycle unidirectionnel avec $\alpha = 0.05$ - la période de temps entre un pic et un autre pour le même neurone est beaucoup plus courte par rapport à une force de couplage plus petite

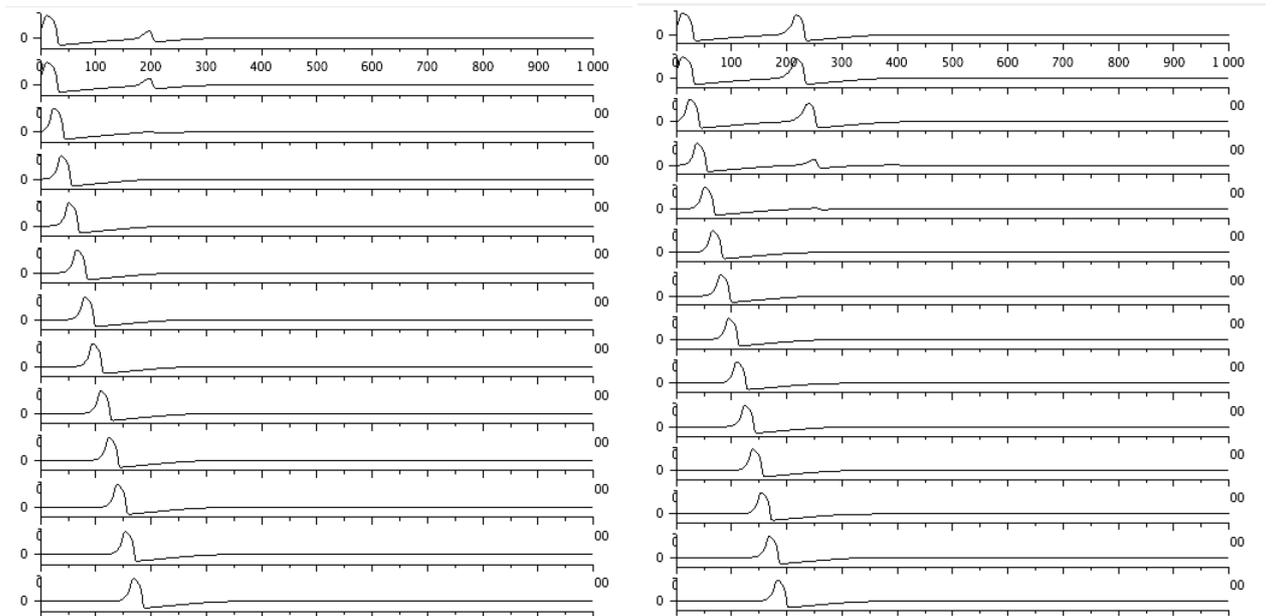


FIGURE 22 – Représentation de la série temporelle (t,v) de 13 (à gauche) et 14 (à droite) neurones pour une conformation en cycle unidirectionnel - la période de temps entre une stimulation et une autre pour le même neurone ne permet pas de faire propager l'impulsion électrique une deuxième fois

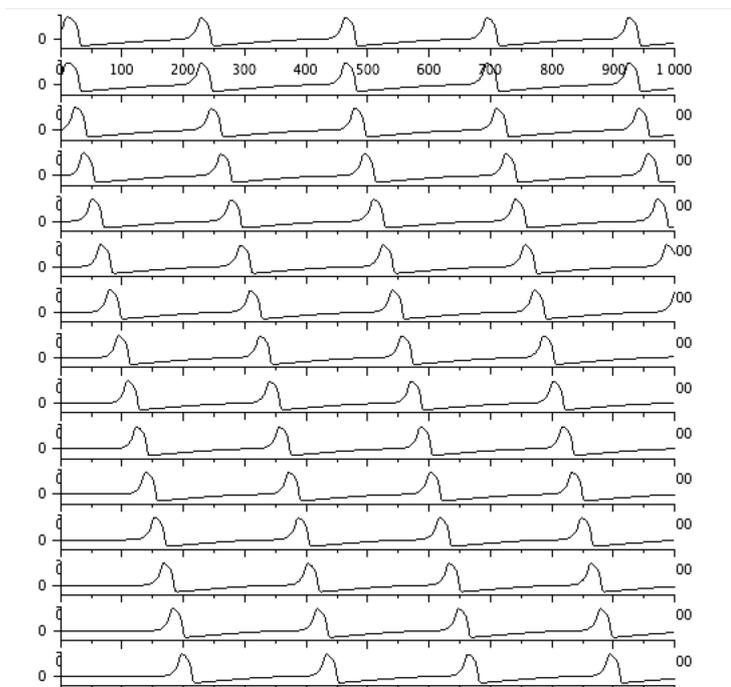


FIGURE 23 – Représentation de la série temporelle (t,v) de 15 neurones pour une conformation en cycle unidirectionnel - l'ajout d'un nœud permet au signal d'être transmis de neurone en neurone cycliquement

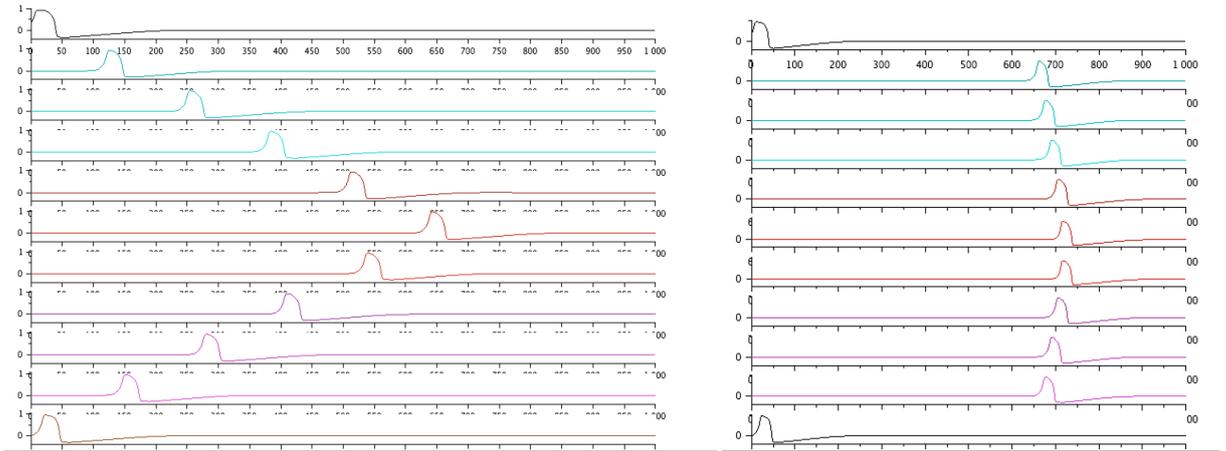


FIGURE 24 – À gauche représentation de la série temporelle (t,v) du 1er, 10ème, 20ème, 30ème, 40ème, 50ème, 60ème, 70ème, 80ème, 90ème, et 100ème neurone pour une conformation en cycle bidirectionnel avec $\alpha = 0.04$ - à droite, représentation de la série temporelle (t,v) du 1er, 46ème, 47ème, 48ème, 49ème, 50ème, 51ème, 52ème, 53ème, 54ème, et 100ème neurone - $\alpha = 0.038$

Le signal se propage donc de 2 différents sens, du premier au n-ième neurone et du n-ième au premier. Au cinquantième neurone les deux signaux qui arrivent de deux sens différents vont générer un seul pic qui va ensuite stopper la propagation de l'information. Après le 50ième neurone le signal ne se transmet plus ni à droite ni à gauche. Dans les simulations effectuées, j'ai toujours utilisé un réseau composé de 100 neurones.

6.4 Vitesse de propagation du signal

L'objectif de cette dernière partie du couplage de N neurones était d'étudier numériquement la vitesse de propagation du signal nerveux selon différentes valeurs de la force de couplage α .

Pour faire cela, je me suis servie des résultats obtenus à partir du couplage unidirectionnel (partie 6.3.1). J'ai donc calculée la coordonnée x dans laquelle chaque neurone i ($0 < i \leq N$) atteindrait le sommet du pic du potentiel d'action (le max de chaque graphe). Puis j'ai divisé ce résultat pour chaque neurone. Le nouveau résultat obtenu est un vecteur composé de n valeur qui varie très peu (variation < 1 pour 100 valeurs différentes).

J'ai donc pu conclure que comme la distance entre un pic et un autre était à peu près constante, le temps de propagation du signal du premier au N-ième neurone était constant pour une valeur de α donnée.

J'ai répété cette simulation numérique pour différentes valeurs de α pour vérifier s'il y avait une corrélation entre la valeur de la force de couplage et le temps de propagation du signal : en effet, plus la valeur de α augmente, plus le signal se propage rapidement de neurone en neurone. En faisant un grand nombre de simulation et en représentant sur un graphe les résultats, je me suis rendue compte que la corrélation entre la force de couplage α et le temps de propagation du signal n'était pas linéaire mais suivait plutôt une tendance parabolique. J'ai défini le même argument pour la vitesse de propagation, définie comme $v = \frac{1}{t}$, où t est le temps de propagation du signal : cette fois-ci la corrélation entre différentes valeurs de α et la vitesse était "plutôt" linéaire. Grâce à la méthode des moindres carrés j'ai pu tracer la

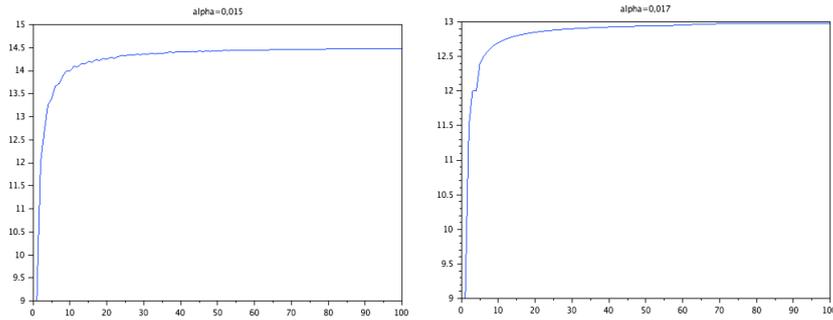


FIGURE 25 – à gauche représentation du temps de propagation du signal entre chaque neurone avec $\alpha = 0.15$ - moyenne du temps de propagation : 14.25 pas de temps; à droite représentation du temps de propagation du signal entre chaque neurone avec $\alpha = 0.17$ - moyenne du temps de propagation : 12.83 pas de temps- la valeur de alpha est différente du travail fait au dessus car les valeurs des paramètres du modèle ont changé $a = 0.02$ $b = 0.008$ et $\gamma = 0.008$

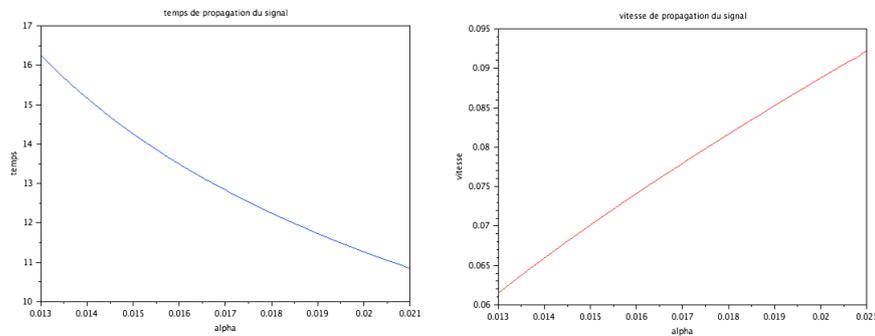


FIGURE 26 – à gauche corrélation entre la force de couplage α et le temps de propagation du signal - à droite corrélation entre la force de couplage α et la vitesse de propagation du signal

droite de régression qui se rapprochait le plus de mes données.

Le logiciel Scilab contient la fonction `Regress(X,Y)`, qui retourne les coefficients a et b de la droite de régression $Y = q + mX$ dans un vecteur ligne (m, q) . Dans mon cas la droite de régression a les coefficients $m = 3.8078647$ et $q = 0.0128527$.

Une fois trouvé la droite qui approxime la relation entre la valeur de α et la vitesse de propagation du signal j'ai pu trouver le temps exacte auquel le n -ème neurone généré le potentiel d'action.

Par exemple j'ai choisi comme valeur de alpha 0.018 et j'ai calculé la vitesse de propagation corrélé : $v=0.0813942$. Donc le temps de propagation du signal de neurone en neurone était défini comme $t = \frac{1}{v} = 12.285883$. Pour calculer le temps auquel le n -ème neurone atteint son potentiel d'action j'ai juste utilisée la formule

$$t_n = t_1 + (n - 1) * t,$$

où t_n est le temps où le n -ème neurone atteint le potentiel d'action et t_1 est le temps où le premier neurone atteint le potentiel d'action.

Dans mon cas $t_1 = 9$, $n = 21$ et donc $t_n \approx 256$

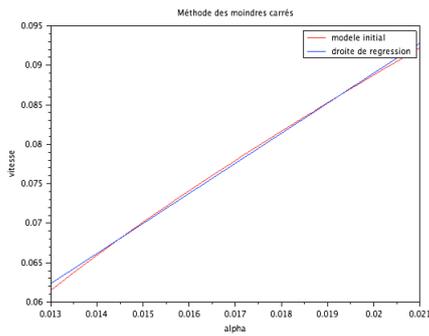


FIGURE 27 – comparaison entre mes données expérimentales et la droite de régression construite avec la méthode des moindres carrés

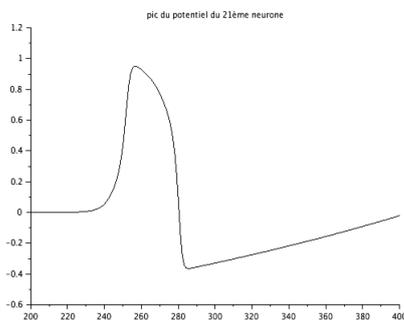


FIGURE 28 – le 21ème neurone atteint le max du pic du potentiel d'action avec $t \approx 256$

Quatrième partie

APPENDICE

Outils théoriques étudiés ou cours du TIPE dans le cadre des ODE

Dans ces annexes, je vais rappeler quelques généralités sur les systèmes dynamiques d'équations différentielles ordinaires (ODE) qui m'ont servie pour étudié le système de FitzHugh-Nagumo pour la modélisation mathématique du neurone.

La plus part des définitions et des théorème ont été repris depuis le cours de L.Pujo-Menjouet (voir [4])

ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES/ INTRODUCTION

DÉFINITION - ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE ORDINAIRE Une équation différentielle ordinaire, également notée EDO, d'ordre n est une relation entre la variable réelle t , une fonction inconnue $t \mapsto x(t)$ et ses dérivées $x', x'', \dots, x^{(n)}$ au point t définie par

$$F(t, x, x', x'', \dots, x^{(n)}) = 0,$$

où F n'est pas indépendante de sa dernière variable $x^{(n)}$.

DÉFINITION - ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE AUTONOME On appelle équation différentielle autonome d'ordre n toute équation de la forme

$$x^{(n)} = f(x, x', x'', \dots, x^{(n-1)}).$$

Autrement dit, f ne dépend pas explicitement de t .

Remarque : Les équations autonomes sont très importantes lorsque on cherche des solutions stationnaires ainsi que leur stabilité.

Exemple 1 : équation du premier ordre autonome :

$$x' = f(x)$$

Exemple 2 : équation du premier ordre autonome pour le modèle de FitzHugh-Nagumo :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} v \\ w \end{bmatrix} = \begin{cases} \frac{dv}{dt} = I + v(a - v)(v - 1) - w \\ \frac{dw}{dt} = bv - \gamma w \end{cases}$$

DÉFINITION - ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE LINÉAIRE Une équation différentielle ordinaire d'ordre n est linéaire si elle est de la forme

$$a_n(t)x^{(n)}(t) + a_{n-1}(t)x^{(n-1)}(t) + \dots + a_1(t)x'(t) + a_0(t)x(t) = g(t),$$

avec tous les $x^{(i)}$ de degré 1 et tous les coefficients dépendant en plus de t .

Les équations différentielles présentes dans le modèle de Hodgkin et Huxley et FitzHugh-Nagumo ne sont pas linéaires car elles présentent des coefficients $x^{(i)}$ de degré supérieur à 1 et qui dépendent de plusieurs variables.

DÉFINITION - SOLUTION D'ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE On appelle solution d'une équation différentielle d'ordre n sur un certain intervalle I de \mathbb{R} , toute fonction x définie sur cet intervalle I , n fois dérivable en tout point de I et qui vérifie cette équation différentielle sur I .

DÉFINITION - COURBE INTÉGRALE-ORBITE On appelle courbe intégrale l'ensemble des points $(t, x(t))$ où t parcourt I . Autrement dit, si x est à valeurs dans \mathbb{R}^N , la courbe intégrale est un ensemble de points de \mathbb{R}^{N+1} .

On appelle orbite, l'ensemble de points $x(t)$ où t parcourt I : c'est un ensemble de points de \mathbb{R}^N .

L'espace \mathbb{R}^N où les solutions prennent leurs valeurs s'appelle espace de phase.

Exemple : Dans le modèle de FitzHugh-Nagumo la courbe intégrale correspond à la courbe qui décrit le déclenchement du potentiel d'action $(t, V(t))$ où $V(t)$ est un vecteur de taille 2

$V(t) = \begin{pmatrix} v(t) \\ w(t) \end{pmatrix}$, solution de l'équation donnée dans l'exemple 2.

DÉFINITION - SOLUTION MAXIMALE Soient I_1 et I_2 deux intervalles sur \mathbb{R} , tels que $I_1 \subset I_2$.

On dit que la solution (x, I_1) est maximale dans I_2 si et seulement si x n'admet pas de prolongement (\tilde{x}, \tilde{I}) solution de l'équation différentielle telle que $I_1 \subsetneq \tilde{I} \subset I_2$

DÉFINITION - SOLUTION GLOBALE Soit I un intervalle inclus dans \mathbb{R} . Une solution (x, I) est dite globale dans I si elle est définie sur un intervalle I tout entier.

Remarque :Si une solution (x, I_1) peut se prolonger sur l'intervalle I_2 tout entier, alors x est globale dans I_2 .

EXISTENCE ET UNICITÉ DES SOLUTIONS

Lors de mon analyse du modèle neuronal de FitzHugh-Nagumo je me suis servie de la théorie sur l'existence et l'unicité locale et globale des problèmes de Cauchy (c'est à dire une équation différentielle ordinaire pour laquelle on a donné une condition initiale) sans connaître explicitement les solutions.

DÉFINITION - PROBLÈME DE CAUCHY Étant donnée une équation différentielle du premier ordre sous la forme normale

$$x' = f(t, x),$$

pour $(t, x(t)) \in U$, et un point $(t_0, x_0) \in U$, le problème de Cauchy correspondant est la recherche des solutions x telles que

$$x(t_0) = x_0.$$

On note le problème de Cauchy de la façon suivante

$$\begin{cases} x' = f(t, x), \\ x(t_0) = x_0. \end{cases}$$

Exemple - Problème de Cauchy appliqué à FitzHugh-Nagumo : Étant donnée l'équation différentielle

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} v \\ w \end{bmatrix} = f \begin{bmatrix} v \\ w \end{bmatrix} = \begin{cases} \frac{dv}{dt} = I + v(a - v)(v - 1) - w \\ \frac{dw}{dt} = bv - \gamma w \end{cases}$$

pour $(t, v(t), w(t)) \in U$, et un point $(V_0, W_0) \in U$, le problème de Cauchy correspondant est la recherche des solutions (v, w) telles que

$$\begin{cases} v(t_0) = V_0 \\ w(t_0) = W_0. \end{cases}$$

DÉFINITION - SOLUTION DU PROBLÈME DE CAUCHY Une solution du problème de Cauchy sur un intervalle ouvert I de \mathbb{R} avec la condition initiale $(t_0, x_0) \in U$

et $t_0 \in I$ est une fonction dérivable $x : I \rightarrow \mathbb{R}^m$ telle que

- i. pour tout $t \in I, (t, x(t)) \in U,$
- ii. pour tout $t \in I, x' = f(t, x),$
- iii. $x(t_0) = x_0.$

THÉORÈME - SOLUTION DU PROBLÈME DE CAUCHY Supposons $f : U \rightarrow \mathbb{R}^m$ continue. Soit $(t_0, x_0) \in U$ et x une fonction définie sur un intervalle ouvert I contenant t_0 et à valeurs dans $\mathbb{R}^m.$

Une fonction x est solution du problème de Cauchy sur I si et seulement si

- i. pour tout $t \in I, (t, x(t)) \in U,$
- ii. x est continue sur I
- iii. pour tout $t \in I, x(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x(s)) ds.$

THÉORÈME - CAUCHY LIPSCHITZ Soient $f \in \mathcal{C}(U; \mathbb{R}^N)$ où U est un ouvert de $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^m,$ et $(t_0, x_0) \in U.$ On suppose f lipschitzienne par rapport à sa variable x sur un voisinage de $(t_0, x_0),$ c'est à dire qu'il existe un voisinage de (t_0, x_0) compact dans U et $k > 0$ tel que pour tout (t, x) et (t, y) dans ce voisinage

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq k\|x - y\|.$$

où $\|\cdot\|$ est une norme quelconque sur $\mathbb{R}^m.$

Alors, on a les propriétés suivantes.

1. Existence : Il existe $T > 0$ et $y \in \mathcal{C}^1([t_0 - T, t_0 + T]; J)$ solution du problème de Cauchy

$$\begin{cases} x' = f(t, x), \\ x(t_0) = x_0. \end{cases}$$

2. Unicité : Si z est une autre solution du problème de Cauchy ci-dessus, elle coïncide avec y sur un intervalle d'intérieur non vide inclus dans $[t_0 - T, t_0 + T].$
3. Régularité : si de plus f est de classe $\mathcal{C}^r, r \geq 1,$ alors u est de classe \mathcal{C}^{r+1}

Exemple : Dès que f est de classe \mathcal{C}^1 elle est effectivement localement lipschitzienne (ce résultat découle du théorème des accroissements finis).

Lors de la preuve du théorème de Cauchy-Lipshitz, j'ai eu besoin de certain résultats préliminaires importants que je vais reporter de suite.

DÉFINITION - SUITE DE CAUCHY Soit $(x_n)_{n \in \mathbb{N}}$ une suite de $E.$ On dit que $(x_n)_{n \in \mathbb{N}}$ est une suite de Cauchy si et seulement si pour tout $\varepsilon > 0,$ il existe $N \in \mathbb{N},$ tel que pour tous $n, m \geq N, \|x_n - x_m\| < \varepsilon$

Si une suite est convergente alors elle est de Cauchy.

La réciproque en général n'est pas vrai ; par contre le fait de travailler sur un espace où la réciproque est vraie est très utile : c'est pour cela que on distingue ce type particulier d'espace.

DÉFINITION - ESPACE COMPLET Si dans un ensemble, toute suite de Cauchy est convergente, on dit que l'ensemble est complet.

Tout espace vectoriel normé complet est appelé espace de Banach.

Exemple :

- Tout espace vectoriel de dimension finie sur \mathbb{R} (reps. \mathbb{C}) muni de n'importe quelle norme, par exemple une norme euclidienne (reps. hermetienne) est un espace de Banach
- $E = (\mathcal{C}(0, T; \mathbb{R}^d), \| \cdot \|_\infty)$ espace de Banach des fonctions de \mathcal{C}^0 à valeurs dans \mathbb{R}^d muni de la norme $\| \cdot \|_\infty$ telles que

$$\|f - g\|_\infty = \sup_{[0, T]} |f(t) - g(t)|$$

DÉFINITION - LOCALEMENT LIPSCHITZIEN Soient $f \in \mathcal{C}(I \times J; \mathbb{R}^m)$ où I est un intervalle ouvert de \mathbb{R} et J est un ouvert d'un espace \mathbb{R}^m , et $(t_0, x_0) \in I \times J$. On dit que f est localement lipschitzienne par rapport à sa variable x si pour tout $(t_1, x_1) \in I \times J$, il existe un voisinage de ce point dans $I \times J$ et $L > 0$ tel que pour tout (t, x) et (t, y) dans ce voisinage

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq L\|x - y\|.$$

GRONWALL-INÉQUATION DIFFÉRENTIELLE Supposons qu'une fonction x de classe $\mathcal{C}^1(I, \mathbb{R})$ où I est un intervalle de \mathbb{R} , vérifie

$$x'(t) \leq a(t)x(t) + b(t),$$

où a et b sont des fonctions continues de I dans \mathbb{R} , et $x(t_0) = x_0$ pour un $t_0 \in I$. Alors, on a l'inégalité

$$x(t) \leq x(t_0) \exp\left(\int_{t_0}^t a(s) ds\right) + \int_{t_0}^t \exp\left(\int_s^t a(\sigma) d\sigma\right) b(s) ds$$

DÉMONSTRATION - CAUCHY LIPSCHITZ Je vais maintenant retourner au problème de Cauchy en poursuivant avec la démonstration du théorème de Cauchy-Lipschitz.

Démonstration. Cette démonstration [5] utilise l'hypothèse que f est localement lipschitzienne en x . Il est donc nécessaire de raisonner sur un cylindre de sécurité dont l'intérêt sera notamment d'empêcher la solution construite de sortir du domaine $I \times U$ de définition de f . Pour simplifier la notation, je vais remplacer l'intervalle centré $[t_0 - T, t_0 + T]$ par $[t_0, t_+]$ avec $t_+ = t_0 + T > t_0$ (le cas de l'intervalle $[t_0 - T, t_0]$ s'en déduisant par le changement de variable $t \mapsto 2t_0 - t$).

On choisit donc un voisinage de (t_0, x_0) (le cylindre de sécurité) $C(t_+, R) := [t_0, t_+] \times \bar{B}(x_0, R) \in I \times U$ avec $t_+ > t_0$ et $R > 0$, où $\bar{B}(x_0, R)$ désigne la boule fermée de centre x_0 et

de rayon R , dans laquelle f est bornée, disons par une constante M , et aussi lipschitzienne par rapport à x :

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq L\|x - y\| \text{ pour tout } (t, x), (t, y) \in C(t_+, R)$$

Quitte à diminuer t_+ , le problème de Cauchy admettra une solution x telle que $(t, x(t)) \in C(t_+, R)$ pour tout $t \in [t_0, t_+]$

L'idée est de résoudre l'équation intégrale $x(t) = x(t_0) + \int_{t_0}^t f(s, x(s)) ds$ avec $x(t_0) = x_0$:

$$x(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(T, x(T)) dT$$

En effet, si x est une solution continue de cette équation, le second membre est de classe \mathcal{C}^1 , donc x aussi, et en dérivant les deux membres de l'équation on voit qu'elle est solution du problème de Cauchy. Plus généralement, on montre par une récurrence immédiate que si f est de classe \mathcal{C}^r , $r \geq 0$, x est de classe \mathcal{C}^{r+1} .

A ce point pour résoudre l'équation on peut soit invoquer le théorème du point fixe de Banach-Picard soit construire "à la main" une solution par la méthode de Picard, c'est à dire comme limite de la suite $(x^n)_{n \in \mathcal{N}}$ définie par $x^0 \equiv x_0$ et

$$x^{n+1}(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(T, x^n(T)) dT.$$

Ici on va utiliser la méthode de Picard.

Vérifions tout d'abord que ce schéma itératif fournit une suite $(x^n)_{n \in \mathcal{N}}$ de fonctions continues sur $[t_0, t_+]$ et à valeurs dans $\bar{B}(x_0, R)$ du moins pour t_+ assez proche de t_0 . On raisonne par récurrence : la fonction constante x^0 est trivialement continue et à valeurs dans $\bar{B}(x_0, R)$. Supposons que l'on ait construit $(x^n)_{n \in \mathcal{N}}$ continue sur $[t_0, t_+]$ et à valeurs dans $\bar{B}(x_0, R)$. Alors la formule de récurrence ci-dessus définit x^{n+1} continue et telle que :

$$\|x^{n+1}(t) - x_0\| \leq \int_{t_0}^t \|f(T, x^n(T))\| dT \leq (t_+ - t_0)M$$

pour tout $t \in [t_0, t_+]$. Pourvu que l'on ait imposé au départ

$$(t_+ - t_0)M \leq R,$$

la fonction x^{n+1} est bien à valeurs dans $\bar{B}(x_0, R)$. Désormais, on suppose que t_+ vérifie cette contrainte.

L'étape essentielle est de montrer que la suite $(x^n)_{n \in \mathcal{N}}$ est de Cauchy et donc convergente dans l'espace de Banach $\mathcal{C}([t_0, t_+]; \bar{B}(x_0, R))$ (muni de la norme infini). Pour ce faire, on montre par récurrence que

$$\|x^{n+1} - x^n\| \leq L^n \frac{|t - t_0|^n}{n!} \|x^1 - x^0\|_\infty \text{ pour tout } t \in [t_0, t_+].$$

Par suite,

$$\|x^{n+p}(t) - x^n(t)\|_\infty \leq \sum_{k=n}^{n+p-1} L^k \frac{|t_+ - t_0|^k}{k!} \|x^1 - x^0\|_\infty,$$

ce qui tend vers 0 lorsque $n \rightarrow +\infty$ puisque la série $\sum L^k \frac{|t_+ - t_0|^k}{k!}$ est convergente. Cela signifie précisément que $(x^n)_{n \in \mathbb{N}}$ est de Cauchy dans $\mathcal{C}([t_0, t_+]; \bar{B}(x_0, R))$. Soit donc x la limite de cette suite. Par passage à la limite on voit que x est solution de l'équation intégrale $x(t)$. L'unicité locale se déduit du lemme de Gronwall. En effet, si y est une autre solution du même problème de Cauchy, elle est à valeurs dans $\bar{B}(x_0, R)$ sur un intervalle $[t_0, t_1]$, $0 < t_1 \leq t_+$. On a par définition

$$x(t) - y(t) = \int_{t_0}^t f(T, x(T)) - f(T, y(T)) dT$$

et donc

$$\|x(t) - y(t)\| \leq L \int_{t_0}^t \|x(T) - y(T)\| dT$$

pour tout $t \in [t_0, t_1]$. Par conséquent, le lemme de Gronwall implique :

$$\|x(t) - y(t)\| \leq e^{Lt} \|x(t_0) - y(t_0)\| = 0$$

pour tout $t \in [t_0, t_1]$. □

UNICITÉ ET EXISTENCE GLOBALE

Le résultat précédent donne seulement un résultat d'unicité local. On peut en déduire un résultat d'unicité et existence globale grâce aux énoncés suivants.

UNICITÉ GLOBALE Soient $f \in C(I; \mathbb{R}^n)$ où I est un intervalle ouvert de \mathbb{R} , et $(t_0, x_0) \in I$. On suppose f localement lipschitzienne par rapport à sa variable x . Si x_1 et x_2 sont deux solutions sur I_1 et I_2 deux sous intervalles de I contenant t_0 , et s'il existe $t_0 \in I_1 \cap I_2$ tel que $x_1(t_0) = x_2(t_0)$ alors $x_1(t) = x_2(t)$ pour tout $t \in I_1 \cap I_2$

Remarque : Une conséquence de ce lemme est qu'il existe un plus grand intervalle \tilde{I} contenant t_0 sur lequel le problème de Cauchy admet une unique solution. Cette solution sur l'intervalle \tilde{I} est une solution maximale (dans le sens de sa définition précédente), autrement dit on ne peut pas la prolonger sur $I \setminus \tilde{I}$.

par suite \tilde{I} est nécessairement ouvert, sinon en appliquant le théorème de Cauchy-Lipschitz à son extrémité, on prolongerait la solution.

On remarque enfin que lorsque $\tilde{I} = \mathbb{R}$ cette solution sera globale.

THÉORÈME - DES BOUTS Sous les hypothèses du théorème de Cauchy Lipschitz, soit $x \in \mathcal{C}^1(\tilde{I}; \mathbb{R}^n)$ une solution maximale de

$$x' = f(t, x),$$

où on suppose que f est définie sur $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$.

On note T_{max} la borne supérieure de \tilde{I} et on a :

-soit $T_{max} = +\infty$

-soit $T_{max} < +\infty$ et $\|x(t)\| \rightarrow +\infty$ (pour toute norme, car les normes sont toutes équivalentes dans \mathbb{R}^n) et donc x sort de tout compact de \mathbb{R}^n , c'est à dire que pour tout compact $K \in \mathbb{R}^n$, il existe $\eta < \beta$ tel que

$$x(t) \in J \setminus K, \text{ pour } t \geq \eta \text{ avec } t \in \tilde{I}.$$

De même si on note T_{min} la borne inférieure de \tilde{I} , $T_{min} > -\infty$ alors x sort de tout compact lorsque t tend vers T_{min} .

Exemple - Théorème des bouts appliqué à FitzHugh-Nagumo : Dans mon cas l'ouvert U sur lequel est définie ma fonction est \mathbb{R}^2 entier.

T_{max} est donc le temps maximum d'existence de ma solution du problème de Cauchy. Si T_{max} est fini ($T_{max} < +\infty$) alors on doit avoir

$$\|(v, w)(t)\| \rightarrow +\infty \text{ quand } t \rightarrow T_{max}$$

On va montrer que c'est impossible.

On introduit la fonctionnelle $F(v, w) = (\frac{v^2}{2} + c\frac{w^2}{2})$ où

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} \frac{v^2}{2} = vI + v^2(a-v)(v-1) - vw \\ \frac{d}{dt} \frac{w^2}{2} = bvw - \gamma w^2 \end{cases}$$

et on va chercher c tel que

$$\frac{d}{dt} (\frac{v^2}{2} + c\frac{w^2}{2}) \leq \lambda (\frac{v^2}{2} + c\frac{w^2}{2}) + k$$

On posant $c = \frac{1}{b}$ on obtient

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} F(v, w) &= \frac{d}{dt} (\frac{v^2}{2} + \frac{1}{b} \frac{w^2}{2}) = vI + v^2(a-v)(v-1) - \frac{\gamma}{b} w^2 \\ &\leq \frac{v^2}{2} - \frac{\gamma}{b} w^2 + dv^2 + \frac{I^2}{2} \\ &\leq (1 + 2d) (\frac{v^2}{2} + \frac{1}{b} \frac{w^2}{2}) + \frac{I^2}{2}, \end{aligned}$$

où d est le max de la parabole $(a-v)(v-1)$.

Je retrouve donc une inéquation de la forme

$$u' \leq \lambda u + k$$

où u est positif et définie par $u(t) = \frac{v^2}{2} + \frac{1}{b} \frac{w^2}{2}$, $\lambda = 1 + 2d$ et $k = \frac{I^2}{2}$.

L'inéquation vérifie l'hypothèse du lemme de Gronwall que on va donc appliquer afin d'obtenir

$$(ue^{-\lambda t})' \leq ke^{-\lambda t} \Rightarrow u(t)e^{-\lambda t} - u(0) \leq k \frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \Rightarrow u(t) \leq u(0)e^{\lambda t} + k \frac{e^{\lambda t} - 1}{\lambda}$$

Comme $0 \leq F(v, w)(t) \leq C(t)$ ma solution au problème de Cauchy reste borné.

Si $T_{max} < +\infty$ on a $\lim F < +\infty$ et donc $\lim \|(v, w)\| < +\infty$. Ceci contredit mon hypothèse, donc on a $T_{max} = +\infty$.

Ma solution au problème de Cauchy reste alors globale.

Pour les simulation numériques concernant mon modèle de FitzHugh-Nahumo que j'ai réalisée sur le logiciel Scilab je me suis servie de l'instruction *ode* qui permet la résolution approchée de tout problème de Cauchy sur un intervalle donné à partir de un point initial x_0 .

ÉTUDE QUALITATIVE

La recherche théorique d'une solution n'est pas toujours évidente car la difficulté posée par la forme de la fonction f peut parfois être insurmontable. La solution peut alors être approchée grâce à des méthodes numériques. On s'intéresse donc qualitativement aux solutions sans en connaître leur formulation explicite.

DÉFINITION - ISOCLINE On appelle isocline K de l'équation $x' = f(t, x)$, l'ensemble des points $(t, x) \in \mathbb{R}^2$ tels que $f(t, x) = K$.

Remarque : Dans le cas où l'équation différentielle est autonome, les isoclines et les trajectoires présentent des particularités spécifiques.

DÉFINITION - PORTRAIT DE PHASE Le portrait de phase d'un système dynamique est une représentation graphique de plusieurs trajectoires représentatives dans l'espace des phase. Étant donné un système dynamique, $x' = f(t, x)$, sans résoudre les équations, on peut toujours, à un instant t donné, représenter graphiquement (à l'aide de flèches) le champ des x' . Dans mes études qualitatives su système de FitzHugh-Nagumo je me suis intéressé autour de points spéciaux pour lesquels la fonction f s'annulait.

DÉFINITION - SOLUTION STATIONNAIRE On appelle solution stationnaire (ou également point d'équilibre ou point critique), une solution constante x^* telle que $f(x^*) = 0$

DÉFINITION - POINT D'ÉQUILIBRE STABLE/INSTABLE v^* est dit un point d'équilibre stable si pour tout voisinage U de v^* il existe un voisinage U' de v^* tel que, pour tout $a \in U'$, la solution $v(\cdot; a)$ est définie sur \mathbb{R}_+ et converge vers v^* : $\lim_{t \rightarrow +\infty} v(t; a) = v^*$

Un point d'équilibre qui n'est pas stable est dit instable.

THÉORÈME - LYAPOUNOV Soit le système différentiel

$$y' = f(y), y(0) = x$$

avec $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ de classe C^1 et $f(0) = 0$. Si la matrice $Df(0)$ a toutes ses valeurs propres de partie réelle strictement négative, l'origine est un point d'équilibre attractif du système

différentiel : pour tout x assez voisin de 0, la solution $y(t)$ tend exponentiellement vers 0 lorsque t tend vers ∞ .

DÉFINITION - FONCTION DE LYAPOUNOV On appelle fonction de Lyapounov une fonction F vérifiant les hypothèses du théorème de Lyapounov.

Démonstration. Au cours de cette démonstration [3] je vais comparer le comportement des solutions du système différentiel

$$y' = f(y), y(0) = x$$

à celui des solutions du système linéarisé au voisinage de l'équilibre 0 :

$$z' = Az, z(0) = x$$

On note (\cdot) le produit scalaire usuel de \mathbb{R}^n et $\|\cdot\|$ la norme euclidienne équivalente. Soient $\lambda_1, \dots, \lambda_k$ les valeurs propres distinctes de A . On démontre en algèbre linéaire que tout vecteur $x \in \mathbb{C}^n$ peut se décomposer de manière unique selon

$$x = x_1 + \dots + x_k, \text{ avec } x_j \in E_j = \ker(A - \lambda_j I)^{m_j}$$

où m_j est la multiplicité de la valeur propre λ_j . Chaque sous-espace E_j est stable par A et

$$e^{tA}x_j = e^{t\lambda_j}e^{t(A-\lambda_j I)}x_j = e^{t\lambda_j} \left(\sum_{0 \leq p < m_j} \frac{t^p}{p!} (A - \lambda_j I)^p \right) x_j.$$

L'espace \mathbb{C}^n étant muni d'une norme quelconque, on a donc, pour $t \in \mathbb{R}$ et $1 \leq j \leq k$, une égalité de la forme

$$\|e^{tA}x_j\| = e^{t\operatorname{Re}\lambda_j} C_j (1 + |t|)^{m_j-1} \|x_j\| \leq C e^{t\operatorname{Re}\lambda_j} (1 + |t|)^{n-1} \|x_j\|,$$

où C_j et C sont des constantes positives. Il vient, pour $x \in \mathbb{C}^n$,

$$\|e^{tA}x\| \leq \sum_{j=1}^k \|e^{tA}x_j\| \leq C(1 + |t|)^{n-1} \left(\sum_{j=1}^k e^{t\operatorname{Re}\lambda_j} \right) \max_j \|x_j\|,$$

où $C(1 + |t|)^{n-1} = P(|t|)$

La solution du système linéarisé est $z(t) = e^{tA}x$. D'après l'hypothèse sur les valeurs propres de A , il existe $a > 0$ tel que $\operatorname{Re}\lambda_j < -a$ pour $j = 1, \dots, k$. L'inégalité en haut entraîne

$$\|z(t)\| \leq C e^{-at} \|x\|,$$

puisque chaque $P(|t|)e^{t\operatorname{Re}\lambda_j}e^{at}$, qui tend vers 0 à l'infini, est borné pour $t \geq 0$. Ainsi $z(t)$ tend exponentiellement vers 0 quand $t \rightarrow +\infty$, et l'origine est un point d'équilibre attractif. D'après l'inégalité de Cauchy-Schwarz on a

$$|e^{tA}x \cdot e^{tA}y| \leq \|e^{tA}x\| \cdot \|e^{tA}y\| \leq C^2 e^{-2at} \|x\| \cdot \|y\|,$$

donc l'intégrale définit par la forme bilinéaire symétrique sur $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$

$$b(x, y) = \int_0^\infty (e^{tA}x \cdot e^{tA}y) dt$$

converge absolument. De plus

$$q(x) = b(x, x) = \int_0^\infty \|e^{tA}x\|^2 dt$$

est positif pour tout x , et s'annule si et seulement si la fonction continue sous l'intégrale est identiquement nulle, c'est à dire $x = 0$. Donc q est définie positive.

Pour tout $x, y \in \mathbb{R}^n$ et $t \in \mathbb{R}$ on a

$$q(x + ty) = q(x) + 2tb(x, y) + t^2q(y),$$

d'où en dérivant en $t = 0$

$$Dq(x)y = \frac{d}{dt}q(x + ty)|_{t=0} = 2b(x, y).$$

En particulier

$$\text{grad } q(x) \cdot Ax = Dq(x)Ax = 2b(x, Ax) = \int_0^\infty 2(e^{tA}x) \cdot (e^{tA}x) dt;$$

or l'intégrand est la dérivée par rapport à t de $(e^{tA}x) \cdot (e^{tA}x)$, d'où finalement

$$\text{grad } q(x) \cdot Ax = 2b(x, Ax) = \lim_{T \rightarrow \infty} [\|e^{tA}x\|^2]_{t=0}^{t=T} = -\|x\|^2.$$

En dimension deux, la courbe de niveau de q passant par x est une ellipse de centre 0, le vecteur $\text{grad}q(x)$ est normal en x à cette ellipse, et le vecteur $Ax = z'(0)$ est dirigé vers l'intérieur puisque leur produit scalaire, égal à $-\|x\|^2$, est négatif.

Dans la suite de la démonstration on admet l'existence d'une solution $y(t)$ du problème initial, définie pour tout $t \geq 0$. On note $r(y) = f(y) - Ay$. Avec $y = y(t)$ et $y' = f(y) = Ay + r(y)$, on a

$$q(y)' = Dq(y)y' = 2b(y, y') = 2b(y, Ay) + 2b(y, r(y)) = -\|y\|^2 + 2b(y, r(y)).$$

et pour le système linéarisé on aurait $q(z)' = -\|z\|^2$.

Comme r est petit, les fonctions $q(y(t))$ et $q(z(t))$ auront à peu près le même comportement pour $t \rightarrow \infty$. Pour préciser cela on va majorer $b(y, r(y))$ en utilisant la norme donnée par la forme quadratique q . Par Cauchy-Schwarz on a

$$|b(y, r(y))| \leq \sqrt{b(y)} \cdot \sqrt{b(r(y))}.$$

Comme $r(y) = f(y) - f(0) - Df(0)y$, la définition de la différentielle montre que pour tout $\varepsilon > 0$ il existe $\alpha > 0$ tel que $q(y) \leq \alpha$ entraîne $\sqrt{q(r(y))} \leq \varepsilon q(y)$; par suite

$$2b(y, r(y)) \leq 2\varepsilon q(y).$$

Enfin, d'après l'équivalence des normes $\|\cdot\|$ et \sqrt{q} , il existe une constante $C > 0$ telle que $Cq(y) \leq \|y\|^2$, d'où finalement

$$q(y)' = -\|y\|^2 + 2b(y, r(y)) \leq -\beta q(y)$$

pour $q(y) \leq \alpha$, avec $\beta = C - 2\varepsilon$ (qui est positif si on choisit $\varepsilon \leq \frac{C}{2}$).

Donc $q(y(t))' \leq -\beta q(y(t))$ tant que $q(y(t))$ reste inférieur ou égal à α . Cette condition est satisfaite pour tout $t \geq 0$ si la donnée initiale x vérifie $q(x) < \alpha$; sinon il existerait un premier instant $t_0 > 0$ tel que $q(y(t_0)) = \alpha$, d'où $q(y'(t_0)) \leq -\beta q(y(t_0)) < 0$ et $q(y(t))$ devrait être strictement plus grand que α pour t légèrement inférieur à t_0 , ce qui contredirait la définition de t_0

L'inéquation différentielle vérifiée par $q(y)$ se résout de la manière habituelle :

$$(e^{\beta t} q(y))' = e^{\beta t} (q(y)' + \beta q(y)) \leq 0,$$

qui entraîne en particulier, compte tenu de $y(0) = x$,

$$q(y(t)) \leq e^{-\beta t} q(x) \text{ pour tout } t \geq 0.$$

On voit donc que $y(t)$ tend exponentiellement vers 0, tout comme la solution $z(t)$ du système linéarisé. \square

Exemple - Théorème de Lyapounov appliqué à FitzHugh-Nagumo : Dans le cas de mon modèle de neurones la stabilité des points d'équilibre peut être évalué en linéarisant le modèle de FitzHugh-Nagumo autour des points d'équilibre $\vec{r}^* = (\bar{v}, \bar{w})$. Pour cela faire il faut déplacé l'origine du système de coordonnées sur le chaque point d'équilibre et considérer l'évolution dynamique des point dans le voisinage de cette origine.

Par les équations du modèle de FitzHugh-Nagumo utilisée dans le paragraphe 5.2 "la stabilité des points fixes" on à que une perturbation $\delta \vec{r}$ autour de \vec{r}^* :

$$\dot{\tilde{v}} + \delta \dot{v} = (\tilde{v} + \delta v) - \frac{(\tilde{v} + \delta v)^3}{3} - (\tilde{w} + \delta w) + I$$

$$\dot{\tilde{w}} + \delta \dot{w} = \frac{1}{\tau} ((\tilde{v} + \delta v) + a - b(\tilde{w} + \delta w)).$$

Par définition de point d'équilibre on à que $(\bar{v} - \frac{\bar{v}^3}{3} - \bar{w} + I) = 0$ et $\frac{1}{\tau}(\bar{v} + a - b\bar{w}) = 0$ ainsi comme $\dot{\tilde{v}} = \dot{\tilde{w}} = 0$. De plus, comme la perturbation est supposé être petite, on peut négligé les termes d'ordre supérieur en δv et on aura donc :

$$\delta \dot{\vec{r}} = \begin{bmatrix} \delta \dot{v} \\ \delta \dot{w} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (1 - \bar{v}^2) & -1 \\ \frac{1}{\tau} & -b\frac{1}{\tau} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta v \\ \delta w \end{bmatrix} = A \delta \vec{r}$$

On caractérise donc la stabilité des points d'équilibre en cherchant les valeurs propres de la matrice A lesquelles seront :

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\bar{v}^2 - 1 + b\frac{1}{\tau}) \pm \sqrt{(\bar{v}^2 - 1 + b\frac{1}{\tau})^2 - 4\frac{1}{\tau}}}{2}.$$

si $(\bar{v}^2 - 1 + b\frac{1}{\tau})^2 - 4\frac{1}{\tau} > 0$, sinon

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\bar{v}^2 - 1 + b\frac{1}{\tau}) \pm i\sqrt{(\bar{v}^2 - 1 + b\frac{1}{\tau})^2 - 4\frac{1}{\tau}}}{2}.$$

si $(\bar{v}^2 - 1 + b\frac{1}{\tau})^2 - 4\frac{1}{\tau} < 0$.

Si les valeurs propres sont toutes les deux négatives alors le point d'équilibre sera stable ; au contraire si au moins une des deux valeurs propres est positive le point sera instable.

Dans le modèle de FitzHugh-Nagumo avec comme paramètre $I=0$, $a=0.7$, $b=0.8$, et $\tau=13$ on va retrouver un seul point d'équilibre de coordonnée $\bar{r}^* = (-1.20, -0.625)$. Les valeurs propres associées vont être $\lambda_{1,2} = -0.50 \pm i0.42$ qui sont toutes les deux négatives et donc le système convergera vers le point d'équilibre qui sera donc stable.

En particulier on peut étudier la stabilité des points fixes en regardant le signe du déterminant et de la trace de la différentielle A définis par :

$$Det(A) = -b\frac{1}{\tau}(1 - \bar{v}^2) + \frac{1}{\tau} \quad \text{et} \quad Tr(A) = (1 - \bar{v}^2) - b\frac{1}{\tau}$$

En fonction des valeurs propres $\lambda_{1,2}$, le déterminant et la trace d'une matrice se définissent respectivement comme $det(A) = \lambda_1\lambda_2$ et $tr(A) = \lambda_1 + \lambda_2$

Un point d'équilibre \bar{r}^* sera donc stable si et seulement si

$$\begin{cases} det(A) > 0 \\ tr(A) < 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} -b\frac{1}{\tau}(1 - \bar{v}^2) + \frac{1}{\tau} > 0 \\ (1 - \bar{v}^2) - b\frac{1}{\tau} < 0 \end{cases}$$

On résout le système pour enfin trouver

$$\begin{cases} \bar{v} < -\sqrt{1 - \frac{1}{b}} \text{ et } \bar{v} > \sqrt{1 - \frac{1}{b}} \\ \bar{v} < -\sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} \text{ et } \bar{v} > \sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} \end{cases}$$

DÉFINITION - CYCLE LIMITE Un cycle limite est une trajectoire fermée isolée. Une trajectoire fermée est une orbite (ie : les solutions $t \mapsto x(t)$) non réduite à un point qui revient à la condition initiale après un certain temps. Isolée signifie que les trajectoires voisines ne sont pas fermées, elles spiralent autour du cycle limite en s'éloignant ou en s'en approchant.

DÉFINITION - DROITE DES MOINDRES CARRÉS Les données $\{(x_i, y_i), i = 1, \dots, n\}$ peuvent être représentées par un nuage de n points dans le plan (x, y) . Le centre de gravité de ce nuage consiste en les coordonnées $(\bar{x}, \bar{y}) = (\frac{1}{n} \sum x_i, \frac{1}{n} \sum y_i)$. Rechercher une relation affine entre les X et Y revient à rechercher une droite qui s'ajuste le mieux possible à ce nuage de points. Parmi toutes les droites possibles, on retient celle qui jouit d'une propriété remarquable : c'est celle qui rend minimale la somme des carrés des écarts des valeurs observées y_i à la droite $\tilde{y}_i = ax_i + b$. Si ε_i représente cet écart, le principe des moindres carrés ordinaire consiste à choisir les valeurs de a et b qui minimisent

$$E = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - (ax_i + b))^2.$$

On dérive donc l'équation par rapport aux variables a et b afin de trouver

$$\frac{d}{da} = -2 \sum x_i (y_i - ax_i - b)$$

$$\frac{d}{db} = -2 \sum (y_i - ax_i - b)$$

On cherche donc a et b tels que :

$$\sum x_i (y_i - ax_i - b) = \sum (y_i - ax_i - b) = 0.$$

Il suffit donc de résoudre le système suivant :

$$\begin{cases} a(\sum x_i^2) + b(\sum x_i) = \sum x_i y_i \\ a(\sum x_i) + bn = \sum y_i \end{cases}$$

où n est le nombre de donnés. On résout le système en trouvant

$$\hat{a} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{et} \quad \hat{b} = \bar{y} - \hat{a}\bar{x}.$$

BIBLIOGRAPHIE

Références

- [1] Anselme Bruno. *Biomathématiques*. Dunod, 1ère édition, 2016.
- [2] Phan Van Long Em. *Analyse asymptotique de réseaux complexes de systèmes de réaction-diffusion*. PhD thesis, Université du Havre, 2015.
- [3] Rouvière François. *Petit guide de calcul différentiel à l'usage de la licence et de l'agrégation*. Cassini, 4ème édition, 2014.
- [4] Pujon-Menjouet Laurent. *Équations différentielles ordinaires et partielles*. <http://math.univ-lyon1.fr/pujon/coursEDO-2013.pdf>, 2013.
- [5] Benzoni-Gavage Sylvie. *Calcul différentiel et équations différentielles*. Dunod, 2ème édition, 2014.