

Institut de Mathématiques
de l'Université de Fribourg (Suisse)

**Analyse mathématique de la compétition
entre les axones des neurones des ganglions
sensitifs pour l'innervation d'une région de la
peau**

Thèse

présentée à la faculté des Sciences de l'Université
de Fribourg (Suisse)
pour l'obtention du grade de *Doctor scientiarum mathematicarum*

par

Raymond KOHLI
de Yverne (Vaud)

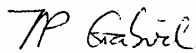
Thèse No. 1334
Copy Quick P.Jenni, Marin-Epagnier
2001

Accepté par la Faculté des Sciences de l'Université de Fribourg (Suisse) sur la proposition de:

Prof. Dr. Ralph Strebel, Université de Fribourg (Suisse), président du jury
Prof. Dr. Jean-Pierre Gabriel, Université de Fribourg (Suisse), directeur de thèse
Prof. Dr. Peter Clarke, Université de Lausanne, corapporteur
Prof. Dr. Bruno Zwahlen, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, corapporteur

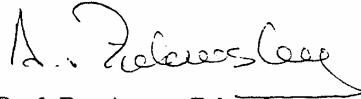
Fribourg, le 28 mai 2001

Le directeur de thèse



Prof. Dr. Jean-Pierre Gabriel

Le Doyen



Prof. Dr. A. von Zelewsky

Summary

Many neurons and axons are eliminated during the development of the nervous system. These cells and their connections are thus overproduced, and the organism has to destroy the surplus in order to function correctly. A major mechanism responsible for this elimination appears to be competition between cells for a substance necessary for their survival. To examine this hypothesis, the present work proposes a mathematical model of such a process as applied to the particular case of skin innervation.

The first chapter recalls some notions of the theory of the stability of dynamical systems and in particular the theorem of LaSalle, which will be used subsequently.

The second chapter sets out the historical aspects of the notion of competition and several of its mathematical representations. It contains an exposition of the chemostat model and of Jeanprêtre's model, on both of which the present approach depends.

In chapter 3, the reader will find the biological facts and ideas necessary for modelling the phenomenon.

The following chapter is devoted to the elaboration of the mathematical model. One of the difficult points is the choice of quantitative values, for example the initial number of neurotrophic factor receptors per axon, which permit the process to be studied quantitatively. Once the model has been established, the problem becomes essentially mathematical. It is a matter of discussing the equilibria and the asymptotic behaviour of the solutions of a system of nonlinear ordinary differential equations in a space whose dimension depends on the number of axons considered. This discussion, which is based on a Lyapunov function, is the subject of chapter 5.

The results obtained are then illustrated graphically with the help of numerical solutions using biologically appropriate parameter values.

The work finishes with a critical discussion of the proposed model and some suggestions for further research.

Résumé

Beaucoup de neurones et d'axones sont éliminés lors du développement du système nerveux. Ces cellules et leurs connexions sont en effet produites en surnombre et l'organisme est contraint à la destruction du surplus pour assurer son bon fonctionnement. Le mécanisme important assurant cette élimination semble être celui d'une compétition entre cellules pour l'appropriation d'une substance nécessaire à leur survie (un facteur neurotrophique). Pour discuter cette hypothèse, le présent travail propose un modèle mathématique d'un tel processus appliqué au cas particulier de l'innervation de la peau.

Le premier chapitre contient un rappel des notions concernant la stabilité des systèmes dynamiques et en particulier le théorème de LaSalle qui sera utilisé ultérieurement.

Le second chapitre expose les aspects historiques de la notion de compétition ainsi que plusieurs de ses représentations mathématiques. Il contient une exposition de modèles du chemostat et de celui de Jeanprêtre sur lesquels reposent la présente approche.

Dans le chapitre trois, le lecteur trouvera les notions biologiques nécessaires à la modélisation du phénomène.

Le chapitre suivant est consacré à l'élaboration du modèle mathématique. Un des points délicats est celui du choix des grandeurs quantitatives, par exemple le nombre initial de récepteurs de facteur neurotrophique par axone, qui permettent la description quantitative du processus étudié. Une fois le modèle établi, le problème devient essentiellement mathématique. Il s'agit en effet de discuter les équilibres et le comportement asymptotique des solutions d'un système non linéaire d'équations différentielles ordinaires dans un espace dont la dimension dépend du nombre d'axones considérés. Cette discussion, qui repose sur une fonction de Lyapunov, fait l'objet du chapitre cinq.

Les résultats obtenus sont ensuite illustrés graphiquement à l'aide de résolutions numériques pour des valeurs de paramètres conformes à la situation phénoménologique.

Le travail s'achève par une discussion critique du modèle proposé et envisage quelques voies possibles pour une recherche ultérieure.

Table des matières

Introduction	3
1 Préliminaires théoriques	4
1.1 Flot, ensemble invariant et fonction de Liapounov	4
1.2 Le crochet et le théorème de Frobenius	7
2 La notion de compétition	9
2.1 Considérations générales	9
2.2 Un bref historique	10
2.3 Quelques modèles	10
3 Les fondements biologiques	16
3.1 Le système nerveux	16
3.1.1 Généralités	16
3.1.2 L'innervation de la peau	17
3.1.3 Les ganglions sensitifs	18
3.2 Le développement du système nerveux	20
3.2.1 Les principales étapes	20
3.2.2 La mort neuronale	21
3.2.3 L'élimination des connexions	22
3.2.4 Les facteurs neurotrophiques	24
4 Le modèle	28
4.1 L'équation exprimant la fixation du NGF	30
4.2 L'équation de croissance - régression des axones	31
4.3 L'équation du changement de concentration du NGF	32

5	L'analyse mathématique du modèle	34
5.1	Existence et unicité	34
5.2	Les équilibres et leur stabilité locale	37
5.3	La stabilité globale	39
5.4	Cas où tous les S_i^T sont égaux	48
5.5	Quelques simulations	55
6	Discussion	67
	Conclusion	70
	Bibliographie	70

Introduction

Durant le développement du système nerveux, une phase aigue de mort cellulaire élimine dans certaines régions du corps 30 à 70 % des cellules nerveuses [28]. Ce phénomène est d'autant plus impressionnant que, contrairement aux autres sortes de cellules de l'organisme, les cellules nerveuses ont la particularité de ne pas se renouveler (ou en très petites quantités). Ainsi, à la fin du développement, nous disposons d'une certaine quantité de cellules nerveuses qui va peu à peu diminuer au cours des années. Une meilleure connaissance de ce processus pourrait sans doute nous permettre d'influencer positivement cette dégénérescence. Mon travail, qui fait suite à celui de N. Jeanprêtre, est bien évidemment une modeste contribution à cet édifice. Il a pour but de montrer que, lors de l'innervation de la peau, une compétition entre cellules nerveuses sensibles pourrait bien engendrer la mort de ces dernières. Il semblerait en effet que l'organisme produise trop de cellules nerveuses et qu'un tri serait nécessaire pour ne garder que les plus "utiles". Il y aurait alors une compétition entre ces cellules pour une substance leur permettant de survivre. Les cellules qui n'arriveraient pas à s'approprier cette substance mourraient. Cette hypothèse date de bientôt cinquante ans, mais, à notre connaissance, aucun modèle propre à l'innervation sensitive n'a été proposé jusqu'à aujourd'hui.

Chapitre 1

Préliminaires théoriques

1.1 Flot, ensemble invariant et fonction de Liapounov

Nous rappelons ci-dessous des concepts nous permettant de définir les fonctions de Liapounov [2]. Nous commençons par la notion de flot.

Soit M un espace métrique. On définit pour tout $x \in M$ un intervalle $J(x) := (t^-(x), t^+(x))$ ouvert dans \mathbb{R} contenant 0 et l'ensemble $\Omega := \cup_{x \in M} J(x) \times \{x\}$.

Définition 1 Une application $\varphi : \Omega \rightarrow M$ est appelée un flot sur M (ou un système dynamique sur M) si elle vérifie les propriétés suivantes :

- (i) Ω est ouvert dans $\mathbb{R} \times M$;
- (ii) $\varphi : \Omega \rightarrow M$ est continue ;
- (iii) $\varphi(0, \cdot) = id_M$;
- (iv) pour tout $x \in M$, $s \in J(x)$ et $t \in J(\varphi(s, x))$ tel que $s + t \in J(x)$, on a $\varphi(t, \varphi(s, x)) = \varphi(s + t, x)$.

Remarque 1 Pour tout $x \in M$, $t^-(x)$ et $t^+(x)$ sont appelés respectivement temps d'entrée et temps de sortie du flot.

Définition 2 L'application φ est appelée un semi-flot si nous remplaçons, dans la définition du flot, l'ensemble de définition du "paramètre temporel" \mathbb{R} par \mathbb{R}_+ .

Remarque 2 L'application $\varphi : \mathbb{R} \times M \rightarrow M$, $(t, x) \mapsto \varphi(t, x)$ est en fait une action du groupe additif $(\mathbb{R}, +)$ sur M . Pour un semi-flot, nous remplaçons le groupe $(\mathbb{R}, +)$ par le semi-groupe $(\mathbb{R}_+, +)$.

Définition 3 Pour tout $x \in M$, les ensembles $\gamma^+(x) := \{\varphi(t, x) | 0 \leq t < t^+(x)\}$, $\gamma^-(x) := \{\varphi(t, x) | t^-(x) < t \leq 0\}$ et $\gamma(x) = \gamma^+(x) \cup \gamma^-(x)$ sont appelés respectivement, la semi-orbite positive, la semi-orbite négative et l'orbite (ou la trajectoire) passant par x .

Définition 4 Une fonction continue $u : J_u \rightarrow M$ est appelée une solution du semi-flot $\varphi : \Omega \rightarrow M$ (passant par x) si elle vérifie les propriétés suivantes :

- (i) J_u est un intervalle ouvert de \mathbb{R} tel que $[0, t^+(x)) \subseteq J_u$,
- (ii) $u(0) = x$,
- (iii) pour tout (t, τ) satisfaisant $(t, u(\tau)) \in \Omega$ et $t + \tau \in J_u$, nous avons $\varphi(t, u(\tau)) = u(t + \tau)$,
- (iv) la fonction u est maximale (il n'y a pas d'extension continue propre satisfaisant (i)-(iii)).

La notion d'invariance jouera un rôle important dans notre étude.

Définition 5 Un sous-ensemble $X \subseteq M$ est dit positivement invariant pour le semi-flot φ si $\gamma^+(X) \subseteq X$, c.-à-d., si $x \in X$, alors $\gamma^+(x) \subseteq X$. Et si φ est un flot, X est dit négativement invariant si $\gamma^-(X) \subseteq X$.

Définition 6 L'ensemble X est invariant si pour tout $x \in X$, il existe une solution $u_x : J \rightarrow M$ de φ passant par x telle que $u_x(J) \subseteq X$.

Définition 7 Soient $\varphi : \Omega \rightarrow M$, $(t, x) \mapsto \varphi(t, x)$, un semi-flot sur l'espace métrique M , $X \subseteq M$ et $V : X \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue dans X . Pour tout $x \in X$, on définit la dérivée orbitale en x par

$$\dot{V}(x) = \liminf_{t \rightarrow 0^+} \frac{V(\varphi(t, x)) - V(x)}{t},$$

si x est un point d'accumulation de $X \cap \{\varphi(t, x) | 0 \leq t \leq \epsilon, \epsilon > 0\}$,

$$\dot{V}(x) := -\infty, \quad \text{sinon.}$$

La notion de dérivée orbitale nous permet de donner la définition d'une fonction de Liapounov.

Définition 8 Une fonction continue $V : X \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction de Liapounov pour φ sur X si $\dot{V}(x) \leq 0$, $\forall x \in X$.

Dans les espaces de Hilbert, on a la simplification suivante :

Remarque 3 Dans un ouvert X d'un espace de Hilbert M (en particulier \mathbb{R}^n) muni du produit scalaire $(\cdot|\cdot)$, si φ est un flot induit par une fonction $f : X \rightarrow M$ Lipschitz continue et $V : X \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction différentiable, alors

$$\dot{V}(x) = (\nabla V(x)|f(x)), \quad \forall x \in X,$$

où ∇V est le gradient de V .

Remarque 4 Dans \mathbb{R}^n , nous avons pour $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ avec U un ouvert de \mathbb{R}^n ,

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(x),$$

f_i étant la $i^{\text{ème}}$ composante de f .

Les remarques précédentes, nous permettent de donner le théorème bien connu de Liapounov.

Théorème 1.1 ([26]) Soit (S) le système $\dot{x} = f(x)$ où $f : W \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction continûment différentiable sur un ouvert $W \subset \mathbb{R}^n$. Soit $\bar{x} \in W$ un équilibre de (S) . Soit $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue définie sur un voisinage $U \subset W$ de \bar{x} , différentiable sur $U - \bar{x}$, telle que

- (a) $V(\bar{x}) = 0$ et $V(x) > 0$ si $x \neq \bar{x}$;
- (b) $\dot{V}(x) \leq 0$ dans $U - \bar{x}$.

Alors \bar{x} est stable [22]. De plus, si

- (c) $\dot{V}(x) < 0$ dans $U - \bar{x}$,

alors \bar{x} est asymptotiquement stable [22].

Pour déterminer le comportement asymptotique des solutions de notre système, nous allons utiliser un théorème plus général que nous donnons ci-dessous [42].

Définition 9 Un semi-flot $\varphi : \Omega \rightarrow M$ converge vers un ensemble E quand $t \rightarrow t^+$ si pour tout voisinage U de E , il existe $t_u < t^+$ tel que $\varphi(t, x) \in U$ pour tout $t \geq t_u$.

Théorème 1.2 (La Salle) Soit $U \subset \mathbb{R}^n$ un ouvert et $f, V : U \rightarrow \mathbb{R}$ deux fonctions continument différentiables. Soit $\dot{x} = f(x)$ le système différentiel associé.

Supposons que $\Omega \subset U$ soit compact et invariant et que $\dot{V}(x) \leq 0$ pour tout x dans Ω . Soit $E_\Omega = \{x \in \Omega \mid \dot{V}(x) = 0\}$ et soit M_Ω le plus grand sous-ensemble invariant de E_Ω . Toute solution du système ci-dessus avec des conditions initiales dans Ω converge vers M_Ω quand $t \rightarrow \infty$.

1.2 Le crochet et le théorème de Frobenius

Nous allons introduire le concept de crochet et donner le théorème de Frobenius [39] que nous utiliserons dans une démonstration.

Définition 10 La dérivation associée au champ constant égal au i -ème vecteur de la base canonique de \mathbb{R}^n est définie comme étant $f \rightarrow \partial_i f_i$. On désigne par ∂_i ce champ de vecteur. Pour tout champ de vecteurs $L \in C^\infty(U, \mathbb{R}^n)$ sur un ouvert U de \mathbb{R}^n , on peut alors écrire $L = \sum_{i=1}^n L^i \partial_i$, où les L^i sont des fonctions lisses.

Définition 11 Soit deux champs de vecteurs L_1 et L_2 donnés sur un ouvert U de \mathbb{R}^n par

$$L_1 = \sum_{i=1}^n L_1^i \partial_i \text{ et } L_2 = \sum_{i=1}^n L_2^i \partial_i$$

On appelle crochet des champs de vecteurs L_1 et L_2 , le champ de vecteurs K défini par

$$K = [L_1, L_2] = \sum_{i=1}^n K^i \partial_i, \text{ où } K^i = \sum_{j=1}^n (L_1^j \partial_j L_2^i - L_2^j \partial_j L_1^i).$$

Notation : Soit W une variété de classe C^∞ . Nous noterons $T_w W$ l'espace vectoriel tangent à W en $w \in W$.

Définition 12 Un système de p champs de vecteurs L_1, \dots, L_p partout indépendants sur une variété W est dit complètement intégrable si, pour tout $w \in W$, il existe un ouvert U contenant w et une sous-variété Y de dimension p (dite variété intégrale), contenue dans U , contenant w , et telle que $L_i(y) \in T_y Y$ pour tout $y \in Y$ et pour tout $i \in [1, p]$.

Théorème 1.3 (Frobenius) *Un système de p vecteurs est complètement intégrable si et seulement si il existe p^3 fonctions C^∞ , c_{jk}^i , telles que*

$$[L_j, L_k] = \sum_{i=1}^p c_{jk}^i L_i.$$

Chapitre 2

La notion de compétition

2.1 Considérations générales

La compétition est une notion difficile à cerner. Selon le Petit Robert, ce terme est utilisé pour désigner *l'interaction des organismes vivants pour la maîtrise des ressources d'un milieu donné*. Comme ce concept est capital dans notre travail, j'aimerais donner, sans prétendre être exhaustif, quelques exemples de ce que l'on entend par compétition :

- Des espèces différentes ou des groupes d'animaux de la même espèce vivent sur le même territoire et consomment la même nourriture produite en quantité limitée. Ces populations d'animaux doivent, pour survivre, consommer la nourriture disponible avant leurs concurrents ou doivent les empêcher de la consommer avant eux. Les populations qui réussiront à consommer de la nourriture en suffisance survivront et se développeront, alors que les populations qui n'y arriveront pas seront éliminées.
- Des plantes sont voisines. Certaines poussent plus rapidement que d'autres. Elles peuvent donc mieux développer leur feuillage et leurs racines. Ainsi, elles accaparent peu à peu le soleil et l'eau au détriment des autres. Ces dernières n'ayant plus de réserves énergétiques s'affaiblissent, puis meurent, tandis que les autres survivent.
- Des populations de bactérie sont situées dans le même milieu. Elles consomment la même ressource. Cette dernière n'est pas en quantité suffisante pour toutes. Les populations de bactéries qui assimilent le

mieux et le plus rapidement la ressource peu à peu se développent et accaparent la ressource aux dépens des autres. Ces dernières disparaissent.

On peut relever principalement deux sortes de compétition [12] :

- Une compétition "*directe*" où des individus empêchent activement d'autres individus d'obtenir et d'utiliser une ressource.
- Une compétition "*indirecte*" où plusieurs individus consomment simultanément une ressource.

Evidemment, une combinaison de ces deux sortes de compétition est possible.

2.2 Un bref historique

Les premiers modèles mathématiques de la compétition datent des années 1920-1940 [68], [46]. Ils ont été proposés simultanément par Lotka et Volterra. Toutefois, il faut attendre la fin des années 1960 avec Rescigno et Richardson pour que les mathématiciens s'y intéressent à nouveau [60], [59]. C'est véritablement l'article de S.Smale publié en 1976 qui va relancer définitivement les recherches sur ce sujet [65]. Ainsi, M.W. Hirsch va développer dès cette époque la théorie des systèmes monotones [25]. Parallèlement, les modèles théoriques du chemostat vont également engendrer des recherches sur la compétition [66].

2.3 Quelques modèles

J'aimerais revenir sur quelques modèles de ce bref historique.

Dans son livre, *Leçon sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie* de 1931, Vito Volterra étudie des modèles de compétition entre espèces [68]. Il commence par étudier la coexistence de deux espèces quand ces dernières se disputent la même nourriture. Il propose le modèle suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= [\epsilon_1 - \gamma_1 F(N_1, N_2)]N_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= [\epsilon_2 - \gamma_2 F(N_1, N_2)]N_2.\end{aligned}$$

$\epsilon_1, \epsilon_2 > 0$, les coefficients d'accroissement (constants).

N_1, N_2 , le nombre d'individus de chaque espèce.

$F(N_1, N_2)$, la nourriture dévorée par unité de temps.

$F(0, 0) = 0$.

$\lim_{N_1 \rightarrow \infty} F(N_1, N_2) = \infty$, $\lim_{N_2 \rightarrow \infty} F(N_1, N_2) = \infty$.

$F(N_1, N_2)$ croissante en N_1 et N_2 .

$\gamma_1, \gamma_2 > 0$, le besoin respectif de nourriture de chaque espèce (constants).

Volterra montre que l'espèce pour laquelle $\frac{\epsilon_i}{\gamma_i}$ est le plus petit s'épuise, tandis que l'autre subsiste. Le nombre d'individu de l'espèce qui subsiste tend alors vers une limite finie non nulle pour $t \rightarrow \infty$.

Volterra généralise son résultat pour le cas d'un nombre quelconque d'espèces.

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= [\epsilon_1 - \gamma_1 F(N_1, N_2, \dots, N_n)] N_1, \\ &\vdots \\ \frac{dN_n}{dt} &= [\epsilon_n - \gamma_n F(N_1, N_2, \dots, N_n)] N_n. \end{aligned}$$

Il obtient ainsi que toutes les espèces s'épuisent sauf celle dont $\frac{\epsilon_i}{\gamma_i}$ est le plus grand.

S. Smale dans son article, *On the differential equations of species in competition* de 1976, propose d'étudier le modèle ci-dessous, en donnant de nombreux exemples d'application [65].

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i M_i(x), \quad i = 1, \dots, n,$$

dans l'espace d'état

$$\mathbb{R}_+^n = \{x \in \mathbb{R}^n | x = (x_1, \dots, x_n), x_i \geq 0\}$$

avec les conditions suivantes

- (1) $M_i : \mathbb{R}_+^n \rightarrow \mathbb{R}$ sont C^∞ .
- (2) Pour toutes paires de i et j entre 1 et n , si $x_i > 0$, $\frac{\partial M_i(x)}{\partial x_j} < 0$.

(3) il existe une constante $K > 0$ avec la propriété :

Pour tout i , $M_i(x) < 0$ si $\|x\| > K$.

L'étude de ces systèmes d'équation a donné lieu à la théorie des systèmes monotones de M.W. Hirsch [25].

De nombreuses recherches ont été effectuée sur un système biologique important : le chemostat [66]. Ce dernier est une cuve contenant des éléments nutritifs dans laquelle on introduit une ou plusieurs populations de bactéries pour observer leur évolution en fonction de certains paramètres.

Dans une échelle de temps normalisée, le modèle le plus simple est celui représentant deux populations de bactéries [66] :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= 1 - S - \frac{m_1 S x_1}{a_1 + S} - \frac{m_2 S x_2}{a_2 + S}, \\ \frac{dx_1}{dt} &= x_1 \left(\frac{m_1 S}{a_1 + S} - 1 \right), \\ \frac{dx_2}{dt} &= x_2 \left(\frac{m_2 S}{a_2 + S} - 1 \right),\end{aligned}$$

$S(0) \geq 0$, $x_1(0) > 0$, $x_2(0) > 0$.

$S(t)$ correspond à la concentration de l'élément nutritif dans la cuve à l'instant t et $x_1(t)$, $x_2(t)$ correspondent respectivement au nombre d'individus de la première et de la seconde population à l'instant t .

Théorème 2.1 *Supposons que $m_i > 1$, $i = 1$ et 2 , et que $0 < \frac{a_1}{m_1 - 1} < \frac{a_2}{m_2 - 1} < 1$. Alors toutes les solutions du système ci-dessus satisfont*

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= \frac{a_1}{m_1 - 1}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= 1 - \frac{a_1}{m_1 - 1}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) &= 0.\end{aligned}$$

On peut généraliser ce modèle pour n populations [66]. On a

$$\frac{dS}{dt} = 1 - S - \sum_{i=1}^n x_i f_i(S),$$

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i(f_i(S) - 1), \quad i = 1, \dots, n.$$

- (1) $f_i : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$,
- (2) $f_i(0) = 0$,
- (3) $f_i(u) < f_i(v)$ si $u < v$, et
- (4) f_i est continument différentiable.

Théorème 2.2 Soit λ_i , la solution unique de $f_i(S) = 1$, si elle existe, sinon $\lambda_i = \infty$. Supposons que $0 < \lambda_1 < \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_n \leq \infty$. Alors toutes les solutions du système ci-dessus pour lesquelles $x_1(0) > 0$ satisfont

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= 1 - \lambda_1, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0, \quad i = 2, \dots, n. \end{aligned}$$

Le modèle suivant, discuté par Hsu dans un article de 1978 [27], est à l'origine du modèle de compétition entre axone proposé par N. Jeanprêtre en 1994 [29]. Hsu montre, en utilisant une fonction de Liapounov, qu'il existe un équilibre globalement asymptotiquement stable dans l'espace d'état de son système. Bien que la démonstration du théorème donné ci-dessous comporte une imprécision, la conclusion s'avère juste. On trouvera une démonstration complète dans la thèse de N. Jeanprêtre [29].

Soit le système,

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= 1 - S - \sum_{i=1}^n \frac{m_i S x_i}{a_i + S}, \\ \frac{dx_i}{dt} &= x_i \left(\frac{m_i S}{a_i + S} - D_i \right), \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned}$$

On définit $\lambda_i = \frac{a_i D_i}{m_i - D_i}$ et on suppose que $m_i > D_i$.

Théorème 2.3 Supposons que $0 < \lambda_1 < \lambda_2 \leq \lambda_3 \leq \dots \leq \lambda_n$ et $\lambda_1 < 1$. Alors

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= (1 - \lambda_1)/D_1 \text{ et} \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0, \quad i = 2, \dots, n. \end{aligned}$$

Remarque : Si $\lambda_1 \geq 1$, on a $\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = 0$, $i = 1, \dots, n$.

En 1996, N. Jeanprêtre, P. Clarke et J.P. Gabriel proposent une variation du modèle précédent pour décrire la compétition entre axones pour une substance trophique [30].

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= Q_0 + (Q_0\alpha - 1) \frac{C_N S}{K_{dN} + S} - \frac{C_G S}{K_{dG} + S} - AS - \sum_{i=1}^n \frac{a_i x_i S}{K_{di} + a_i S}, \\ \frac{dx_i}{dt} &= x_i G_i(x_i) \left(\frac{a_i S}{K_{di} + a_i S} - \frac{a_i S_i^T}{K_{di} + a_i S_i^T} \right), \quad i = 1, \dots, n, \end{aligned}$$

avec les hypothèses suivantes sur les coefficients et les fonctions G_i :

- (1) pour $1 \leq i \leq n$, G_i est définie et continue sur $] -\infty, \infty[$ et il existe des constantes \underline{G} et \overline{G} telles que $0 < \underline{G} \leq G_i(x) \leq \overline{G}$ pour tout x réel.
- (2) $Q_0, C_N, K_{dN}, A, C_G, K_{dG}, a_i, K_{di}, S_i^T$, $1 \leq i \leq n$ sont strictement positifs et α est un nombre réel.

On pose $L(S) = Q_0 + \frac{(Q_0\alpha - 1)C_N S}{K_{dN} + S} - \frac{C_G S}{K_{dG} + S} - AS$ et on écrit $x_1^* = \frac{K_{d1} + a_1 S_1^T}{a_1 S_1^T} L(S_1^T)$.

On suppose en plus que

$$S_1^T = S_2^T = \dots = S_j^T < S_{j+1}^T \leq \dots \leq S_n^T, \quad 1 \leq j \leq n.$$

Notons que, dans ce modèle, $S(t)$ correspond à la concentration du facteur neurotrophique dans le milieu et les $x_i(t)$ correspondent aux vigneurs des axones, c'est-à-dire, à la capacité de ces axones à capter des molécules trophiques [4] (si $x_i(t) = 0$, alors l'axone i est éliminé).

Théorème 2.4 Soit $L(S_1^T) > 0$ et $Q_0\alpha \leq 1$ ou $a_1 K_{dN} \leq K_{d1} \leq a_1 K_{dG}$ et $Q_0\alpha > 1$. Les solutions du système donné ci-dessus pour des conditions initiales positives ont les propriétés suivantes :

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &> 0, \quad \text{pour } 1 \leq i \leq j, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0, \quad \text{pour } j+1 \leq i \leq n \quad \text{et} \\ \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n \frac{a_i x_i(t) S_1^T}{K_{di} + a_i S_1^T} &= L(S_1^T). \end{aligned}$$

Dans le cas où $j = 1$, nous avons $\lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = x_1^*$ et $\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = 0$ pour $i = 2, \dots, n$.

Ce modèle décrit en particulier le cas de la jonction neuromusculaire où, à la fin du développement, un seul axone subsiste pour chaque fibre musculaire. Il est bien sûr insatisfaisant pour l'innervation cutanée où plusieurs axones subsistent.

Terminons ce chapitre par quelques remarques :

Remarque 1 : On dit qu'une interaction vérifie le principe de compétition exclusive si, au terme de celle-ci, un seul compétiteur subsiste. Les modèles présentés dans ce chapitre vérifient tous ce principe. Ce dernier n'est toutefois pas une loi et on peut trouver de nombreux exemples où il n'est pas vérifié. Ainsi, dans le travail qui suit, ce principe ne sera pas respecté.

Remarque 2 : Au début de ce chapitre, deux sortes de compétition ont été distinguées : la compétition "directe" et la compétition "indirecte". Bien entendu, ces deux types de compétition ne s'excluent pas mutuellement et sont même, dans certains cas, présente simultanément. Notons que les modèles de compétition entre espèces présentés ci-dessus sont des exemples de compétition "directe" tandis que les modèles de compétition dans le chemostat donnés ci-dessus sont des exemples de compétition "indirecte".

Chapitre 3

Les fondements biologiques

3.1 Le système nerveux

3.1.1 Généralités

Le système nerveux est traditionnellement divisé en deux parties :

- le système nerveux central composé du cerveau (hémisphères cérébraux, cervelet, tronc cérébral) et de la moelle épinière,
- le système nerveux périphérique formé des nerfs, des ganglions nerveux et des terminaisons nerveuses.

La composante fondamentale du système nerveux est le neurone (ou cellule nerveuse) (Fig. 3.1) lui-même étant constitué d'un corps cellulaire, de dendrites et d'un axone. La structure du corps cellulaire ne se distingue pas de celle des autres cellules du corps. La particularité du neurone provient en fait de ces prolongements : l'axone et les dendrites. L'axone est le prolongement principal du neurone. Il conduit les messages nerveux. Certains axones sont entourés d'une substance appelée myéline. Cette substance forme une gaine discontinue le long de l'axone qui l'isole des axones voisins et assure une propagation particulièrement rapide des messages nerveux. Les dendrites, quant à eux, constituent la principale structure de réception des messages nerveux.

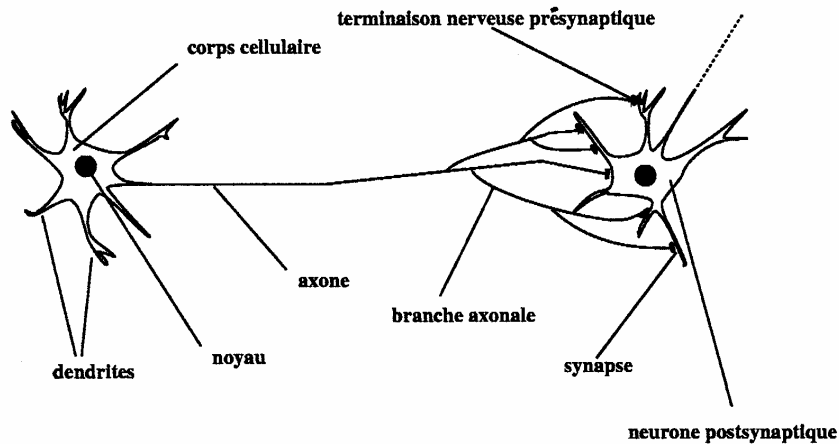


FIG. 3.1: Le neurone.

3.1.2 L'innervation de la peau

La peau est constituée principalement de l'épiderme et du derme. L'épiderme est la couche supérieure en contact avec le monde extérieur. Le derme, situé juste au-dessous de l'épiderme, est un tissu conjonctif qui contient la plupart des terminaisons nerveuses (Fig. 3.2).

La majorité des terminaisons nerveuses sont des terminaisons libres sensibles à la température et à la douleur. Le contact, la pression et les vibrations sont, quant à eux, perçus par des corpuscules sensibles tels que les corpuscules de Meissner, de Pacini, de Ruffini et les cellules de Merkel.

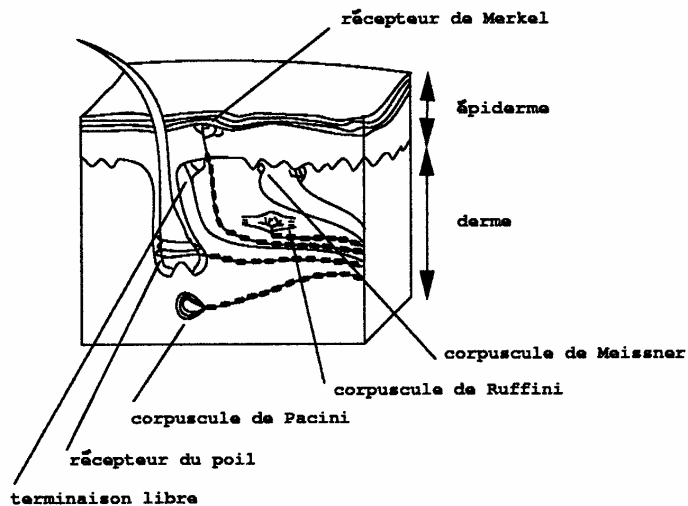


FIG. 3.2: La peau et son innervation.

3.1.3 Les ganglions sensitifs

Les ganglions sensitifs sont des amas de neurones situés dans la colonne vertébrale au voisinage immédiat de la moelle épinière. Ces neurones sont des cellules nerveuses pseudo-unipolaires (Fig. 3.3), c'est-à-dire qu'elle possède une branche centrale et une branche périphérique. La branche périphérique se termine vers la peau avec une terminaison nerveuse libre ou associée à des tissus conjonctifs spécialisés (corpuscules sensibles) contribuant à convertir l'énergie des stimuli en un message nerveux. La branche centrale de ces neurones entre dans la moelle épinière et contacte plusieurs sortes de neurones :

1. les interneurons et les neurones moteurs de la moelle épinière qui modulent les réflexes,
2. des neurones de la moelle épinière dont les axones montent en direction du cerveau et permettent ainsi la perception des stimuli sensitifs comme le toucher, la douleur et la sensation de chaleur.

Le terminal de la branche périphérique de l'axone est la seule portion de la cellule sensitive sensible à l'énergie du stimulus. Le reste de la branche périphérique et la branche centrale ne font que transmettre l'information

codée des stimuli vers le système nerveux central.

Il existe plusieurs sortes de neurones sensitifs dont les différences reflètent leur rôles distincts dans la sensation. Ainsi chaque cellule peut être distinguée par

1. la morphologie de son terminal périphérique,
2. sa sensibilité aux stimuli,
3. le diamètre de son axone et de son corps cellulaire,
4. la présence (ou l'absence) d'une couche de myéline entourant son axone.

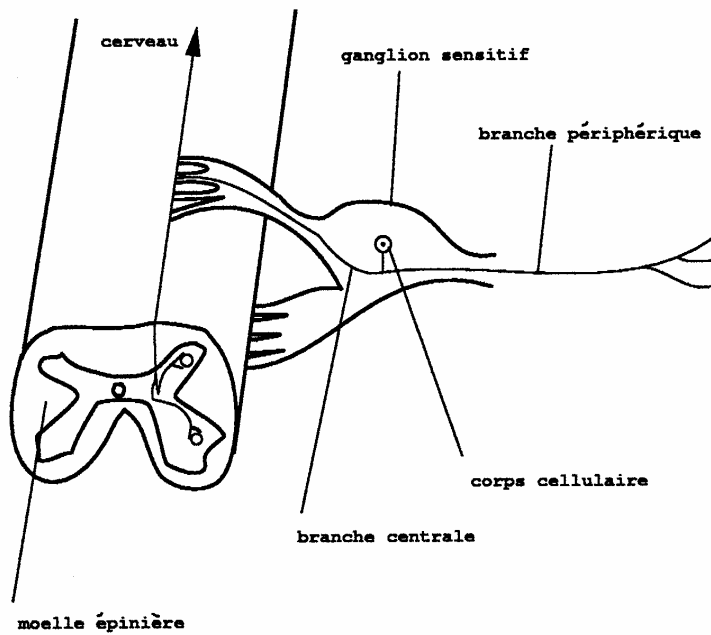


FIG. 3.3: Un neurone pseudo-unipolaire.

3.2 Le développement du système nerveux

3.2.1 Les principales étapes

Au niveau cellulaire, on distingue quatre étapes majeures lors du développement du système nerveux : la génération des cellules nerveuses (prolifération, spécification et migration), l'établissement des connexions (croissance des axones, croissance des dendrites, formation des synapses), la modification des connexions (mort neuronale, réorganisation des connexions initiales) et la plasticité synaptique chez l'adulte (apprentissage, croissance nerveuse suite à une lésion) [5].

Après les premières phases de son développement, l'embryon est formé principalement de trois couches de cellules : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. L'ectoderme est la plus externe de ces trois couches. Elle engendrera la majorité des tissus du système nerveux central et périphérique ainsi que ceux de l'épiderme. L'ectoderme s'enroule pour former un tube sous sa surface, appelé tube neural. Les étirements, les plissements et les épaississements que subit ce tube produisent les divisions anatomiques grossières du système nerveux central. Lors de la première étape, les cellules nerveuses prolifèrent le long de la surface intérieure du tube neural. Ensuite ces neurones migrent radialement en direction de leur localisation caractéristique. Dans certaines parties du système nerveux central a lieu alors une spécification de leur phénotype (les caractéristiques morphologiques des cellules). Au moment de la formation du tube neural (par la fermeture de la gouttière neurale) les deux bords qui fusionnent forment une structure de transition appelée crête neurale. Les cellules de cette crête migrent en s'éloignant du tube neural et forment les ganglions sensitifs et neurovégétatifs ainsi que d'autres cellules non nerveuses. Elles se déplacent vers la périphérie en empruntant des chemins qui se distinguent des tissus voisins par leur surface spécifique. Les phénotypes de ces cellules sont ensuite déterminés par des influences locales.

Durant une deuxième étape les neurones, grâce à la croissance de leurs axones, établissent des connexions les uns avec les autres ainsi qu'avec les cibles périphériques. Leurs axones forment alors des réseaux de fibres et les nerfs. Pour faciliter la création de connexions les neurones développent également leurs dendrites. Les axones et les dendrites croissent à leurs extrémités en formant une structure appelée cône de croissance. Les matériaux transportés

depuis le corps cellulaire y sont incorporés dans le cytosquelette (fibres composant la paroi de la cellule) et la membrane. Ces cônes de croissance se meuvent en se fixant aux surfaces. Ils sont ainsi guidés grâce aux différences d'adhésions de ces surfaces ou par des champs électriques faibles ou encore par des gradients de substances diffusées. Dès que les contacts sont établis entre deux neurones, les synapses commencent à se former : les récepteurs des neurotransmetteurs, auparavant dispersés, se regroupent dans les régions de la membrane où les jonctions postsynaptiques se développent. Simultanément, des sites spécialisés de libération de neurotransmetteurs sont produits dans le terminal nerveux présynaptique.

Dans une troisième étape, quand les synapses commencent à se former, les connexions entre les cellules nerveuses et les cellules cibles se réorganisent. Ainsi de nombreuses terminaisons nerveuses sont éliminées et une importante proportion de neurones disparaît. Nous allons revenir plus en détail sur ces phénomènes dans la suite.

Enfin, chez l'adulte, il n'y a plus de changements à grande échelle des connexions neuronales et ces dernières deviennent plus stables. Les transformations ont alors lieu seulement au niveau synaptique. Les synapses se renforcent ou s'affaiblissent. Certaines sont même créées et d'autres éliminées. Ces changements correspondent en fait à l'apprentissage et à la mémorisation (la plasticité synaptique).

3.2.2 La mort neuronale

Il y a sans doute plusieurs raisons à la mort neuronale [11], [54] :

- l'élimination des neurones en surnombre par rapport à la dimension de la cible,
- l'élimination des erreurs de connexion,
- l'élimination des neurones dont l'axone n'a pas atteint de cible.

Cet excès de neurones pourrait être un vestige de l'évolution ou avoir une fonction temporaire inconnue lors du développement de l'organisme.

Le redimensionnement de la quantité de neurone en fonction de la taille de la cible

La mort neuronale est un moyen de faire correspondre d'une manière appropriée la taille des populations de cellules pré- et postsynaptiques, générées indépendamment, en éliminant les cellules présynaptiques excédentaires [32]. En effet, la mort neuronale dans les ganglions innervant les membres est moins intensive qu'au niveau innervant des régions du tronc où il y a moins de tissu à innover. De plus, l'ablation d'un membre entraîne une atrophie marquée des ganglions sensitifs correspondants. Enfin la greffe d'un membre supplémentaire à un jeune embryon réduit la mort neuronale sensiblement dans les ganglions innervant la région greffée [57]. Ces observations semblent indiquer premièrement qu'un tissu cible donné ne permet qu'à un nombre limité de neurones de survivre et deuxièmement que ce nombre dépend de la taille de la cible.

Le mécanisme de la mort neuronale

La phase de mort neuronale est très courte. Elle a lieu au moment où les axones atteignent leurs cibles. Les tissus cibles commencent à produire et à libérer des substances appelées facteurs neurotrophiques seulement à partir de ce moment-là. Les observations semblent indiquer que les facteurs neurotrophiques sont nécessaires à la survie des neurones. Le montant de facteur neurotrophique libéré n'étant pas suffisant pour permettre à tous les neurones de survivre, il y a alors une compétition entre ces derniers pour se l'approprier. Cette compétition entraîne la mort des neurones ne pouvant pas absorber une quantité suffisante de facteurs neurotrophiques durant cette période. Ainsi les neurones se connectant aux mauvaises cibles et n'arrivant pas à maintenir une connexion stable, n'ont pas accès au facteur neurotrophique et disparaissent. De même, les neurones errant pour lesquels le facteur neurotrophique est inadéquat sont également éliminés.

3.2.3 L'élimination des connexions

Les branches excédentaires se développent certainement en réponse à des stimuli locaux de croissance au moment où les premières connexions s'établissent. Elles sont éliminées quand elles n'arrivent pas à faire de con-

tacts synaptiques stables.

Les expériences sur l'élimination des connexions excessives ont surtout eu pour cadre la jonction neuromusculaire, néanmoins quelques expériences ont été effectuées au niveau des ganglions sensitifs. On a observé alors le même phénomène, mais avec une différence fondamentale : à la jonction neuromusculaire un seul axone innerve une plaque musculaire, tandis que plus d'un axone innerve une région spécifique de la peau.

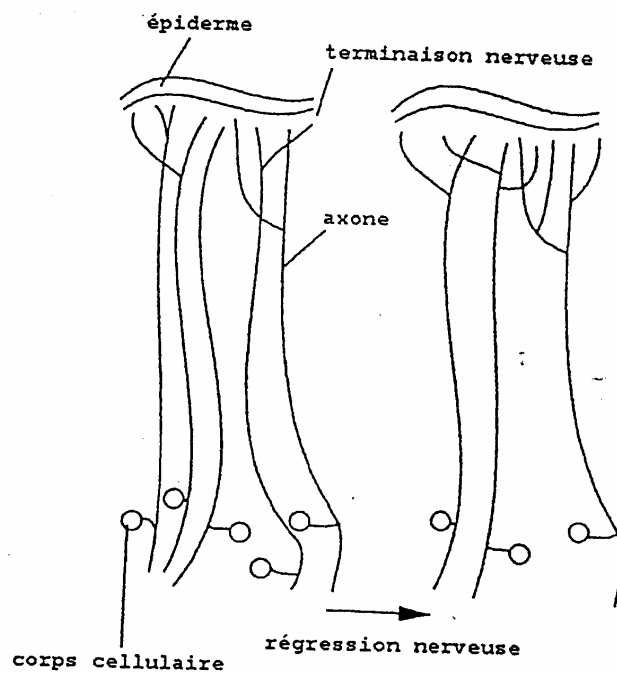


FIG. 3.4: la mort neuronale et l'élimination des connexions excessives.

Le mécanisme de l'élimination

On ne connaît pas la nature précise du processus d'élimination, mais on peut néanmoins conclure par certains résultats expérimentaux [5] que

- l'élimination s'opère plutôt par une rétraction que par dégénérescence des branches.
- l'élimination semble dépendre de la compétition entre les axones pour l'innervation d'un secteur de la peau.
- l'élimination semble dépendre de la qualité de la position des terminaux des branches des axones par rapport aux cellules cibles.

Ces branches terminales seraient en fait en compétition pour une substance qui pourrait être un facteur de croissance trophique libéré par les cellules cibles ([33], [37],[36]), probablement identique à celui pour lequel les neurones sont en compétition pour leur survie plus tôt lors du développement.

3.2.4 Les facteurs neurotrophiques

Le "facteur de croissance du nerf" (NGF - nerve growth factor) est le premier facteur neurotrophique découvert. On a pu isoler et caractériser cette substance. Il s'agit d'une protéine. Elle favorise la croissance et la survie de certain types de neurone, particulièrement les neurones sensitifs et sympathiques [7]. Elle aurait des effets sur les cellules nerveuses lors de leur développement et permettrait une régénération des axones suite à des lésions. Signalons que des expériences ont montré que certains types de neurones étaient insensibles au NGF, tandis que d'autres ont montré ses effets sur des cellules non nerveuses.

Sa découverte

Historiquement, la notion d'agent endogène permettant la croissance et la survie des neurones provient de l'interprétation d'une expérience embryologique effectuée par Levi-Montalcini et Hamburger [20]. Ils greffèrent la tumeur d'une souris à un embryon de poulet. Le résultat fut une forte augmentation de la croissance des neurones sympathiques et sensitifs. Le NGF, inconnu à l'époque, fut isolé de la tumeur par Levi-Montalcini et Cohen. Il montrèrent que le NGF avait sur les neurones des effets similaires à la tumeur. La capacité du NGF d'empêcher la mort neuronale naturelle ou provoquée

artificiellement fut confirmée dans la suite par de nombreuses expériences. De plus, la disparition du système sympathique suite à l'injection d'antisérum au NGF confirma l'hypothèse du besoin de NGF endogène des neurones en développement [43].

Les récepteurs

Le NGF agit sur les axones en se liant à deux sortes de récepteurs spécifiques [55] : les récepteurs à basse affinité (constante de dissociation à l'équilibre $K_d = 10^{-9}$) et les récepteurs à haute affinité ($K_d = 10^{-11}$) [49]. Les récepteurs à basse affinité peuvent être bloqués ou neutralisés par des mutations sans affecter les neurones. Par contre, les récepteurs à haute affinité affectent les neurones même si la concentration de NGF est faible et permettent à ces derniers de survivre tout en favorisant la croissance de leur axone et de leurs dendrites. Ceci suggère que les premiers sont biologiquement moins importants que les seconds. Ces deux types de récepteurs ont été caractérisés. On a ainsi trouvé que les récepteurs à haute affinité sont des trkA (des tyrosines kinases). Même si la nature des récepteurs à basse affinité est connue, leur rôle n'a pas encore été complètement élucidé. Les neurones possèdent un grand nombre de récepteurs ; par exemple, des cellules en culture de certains ganglions sensoriels du poulet ont 1'000 à 3'000 récepteurs au NGF à haute affinité par cellule et 23'000 à 45'000 récepteurs à basse affinité [49]. Les cellules non nerveuses de l'épiderme, par contre, ne semble pas avoir de récepteurs au NGF à basse ou à haute affinité [13].

Les effets du NGF sur les neurones et le transport rétrograde

Suite à la liaison du NGF à son récepteur, le complexe NGF-récepteur est endocytosé (absorbé) et transporté dans de petites vésicules vers le corps cellulaire où il agit sur la synthèse de certaines macromolécules. Ce transport rétrograde a été mis en évidence au moyen de NGF radioactif injecté dans la région du terminal de l'axone, ce qui permet de le suivre jusqu'à sa destination. La chaîne des événements internes à la cellule provoquée par le NGF permettant la survie des neurones n'a pas encore pu être clairement déterminée. Il n'est pas certain que le transport rétrograde mentionné ci-dessus joue un rôle dans la survie des neurones. En effet, le NGF endo-

cytosé dans le terminal d'un axone et dans un cône de croissance a un effet immédiat sur la croissance de ces derniers [61], [7]. Il est transporté vers le corps cellulaire seulement une fois que ces réactions ont eu lieu. Il n'est pas exclu que le NGF doive aboutir au corps cellulaire pour permettre la survie de la cellule lors du développement, mais il est aussi concevable qu'un message secondaire soit à l'origine de la survie du neurone. La production de ce dernier dans le terminal de l'axone serait alors enclenchée par le NGF et il serait par la suite transporté rétrogradement vers le corps cellulaire [56].

Ainsi, l'action du NGF sur les neurones n'a pas encore été élucidée. En fait, la concentration du NGF dans ses tissus étant très faible, il est très difficile de l'isoler et donc d'étudier son action sur les neurones.

Enfin, le NGF semble jouer un rôle également chez l'adulte. Il y aurait des interactions trophiques entre les cellules cibles et les cellules nerveuses, et, lors d'une lésion d'un axone périphérique, le NGF libéré par les cellules de Schwann, interviendrait dans la régénération de l'axone [23].

L'origine biologique du NGF

Le NGF est produit par plusieurs types de cellules dont celles des régions cibles des neurones dépendants de cette molécule [36]. Ainsi, le NGF absorbé par les neurones des ganglions sensitifs est produit dans l'épiderme [13], [24], [61]. Bien que la production de NGF dans l'épiderme ne semble pas contrôlée par les axones l'innervant [61], des mesures de la concentration du NGF et du mRNA du NGF ont montré que ce dernier n'est pas produit dans la région cible avant l'arrivée des axones dans cette dernière [13]. Une forte augmentation momentanée de cette concentration est alors observée, mais bien au-dessous du niveau de saturation des récepteurs à haute affinité (ce qui est consistant avec le fait que l'injection de NGF exogène peut sauver plus de neurones que dans le cas naturel). On constate ensuite dans la région cible une baisse importante de la concentration due à l'endocytose et au transport rétrograde du NGF vers les ganglions [13], [38].

La concentration endogène de NGF est suffisante pour permettre à des axones de survivre. En effet, des expériences ont démontré que la concentration *in vivo* permettait la survie d'axone *in vitro* [18], [19]. De plus, elle est au-dessous du niveau de saturation des récepteurs à haute affinité des axones innervant cette région, ce qui rend possible une compétition [37], [36].

Les autres facteurs neurotrophiques

Il existe plusieurs facteurs neurotrophiques dont certains sont membres de la famille du NGF (les neurotrophines). Les neurotrophines les mieux étudiées sont le BDNF et le NT-3. Des expériences ont montré que le BDNF permet également aux neurones des ganglions sensitifs de survivent. Les effets du BDNF et du NGF combinés pourraient donc être additifs. Le BDNF est synthétisé par des neurones du système nerveux central et, suite à son endocytose, transporté vers le corps cellulaire des neurones des ganglions sensitifs dépendant du NGF par leur axone central. En effet, ces neurones possèdent également des récepteurs à haute affinité et à basse affinité pour le BDNF. Le récepteur à haute affinité du BDNF est également une tyrosine kinase, le trkB. Le BDNF se lie au même récepteurs à basse affinité que le NGF (comme tous les autres facteurs neurotrophiques). Il semblerait que tous les neurones réagissant au BDNF sont localisés ou se projettent dans le système nerveux central.

Le NT-3 est très similaire au NGF et au BDNF. Cependant, il n'est pas situé dans les mêmes régions. On le trouve dans le système nerveux central, mais également dans des tissus périphériques tels que les muscles du squelette. Le NT-3 serait ainsi un facteur neurotrophique pour les neurones proprioceptifs se projetant sur ces muscles [14], [34], [45].

Chapitre 4

Le modèle

La mort neuronale pourrait être expliquée par la compétition entre les neurones pour un facteur neurotrophique produit dans les régions cibles des axones et elle servirait à faire correspondre ce nombre de neurones à la taille de la cible (l'hypothèse de régulation quantitative par la compétition) [20]. Il faut préciser que cette explication paraît insuffisante pour le système nerveux central où l'activité électrique influence énormément la survie des neurones [10], [11], [54], [53]. Elle est néanmoins largement acceptée pour les ganglions sensitifs. Rappelons quelques faits importants.

Premièrement, bien que la mort neuronale ait lieu dans les ganglions sensitifs à tous les niveaux de la colonne vertébrale, il y en a moins aux niveaux brachiaux et lombaires où se situent les neurones innervant les membres [9].

Deuxièmement, en augmentant la taille de la cible au moyen de greffe, on observe une réduction de la mort neuronale dans les ganglions dont les neurones innervent ces cibles [20].

Troisièmement, en empêchant quelques ganglions de se développer (par des lésions partielles de la crête neurale), on obtient une hypertrophie des ganglions restants. Ces derniers contiennent une quantité anormalement élevée de neurones. Une compétition réduite entre les ganglions en serait la cause [8].

Quatrièmement, les neurones qui devraient normalement survivre meurent également si on les prive du facteur neurotrophique. Dans le système nerveux périphérique, ce facteur neurotrophique est essentiellement le NGF. Il existe toutefois des exceptions. Ainsi, les neurones proprioceptifs (ceux qui détectent les mouvements des membres) de tous les ganglions et la majorité

des neurones des ganglions crâniens dépendent respectivement du BDNF et du NT-3 [14], [34].

Cinquièmement, les neurones sensitifs obtiennent le NGF exclusivement de leur territoire cible, où il est synthétisé. La réduction de la concentration du NGF dans la cible par un transport rétrograde de ce dernier par les axones a été clairement établie [13], [24]. Ceci fournit une base possible pour la compétition. En effet, une fois l'innervation sympathique d'une région enlevée, la concentration du NGF dans les ganglions l'innervant devient trois fois plus élevée que dans le cas normal [37], [36].

Sixièmement, si on administre systématiquement du facteur neurotrophique à un animal, la concentration de NGF (ou de BDNF) au-dessus de la quantité normale réduit la mort neuronale et est cause de l'hypertrophie des ganglions [21]. De même, les souris transgéniques fabriquant trop de NGF dans l'épiderme (et nulle part ailleurs) ont beaucoup moins de neurones dépérissant dans les ganglions sensitifs [1].

La compétition entre axones sensitifs pour le NGF périphérique est un phénomène clair comparativement à la compétition dans d'autres régions du système nerveux plus difficile à analyser à cause des nombreuses complications supplémentaires. Ainsi, les neurones sensitifs n'ont pas de synapses avec des neurones présynaptiques et ne reçoivent donc aucun signal afférent pouvant influencer leur survie. Dans le cas des motoneurones, il y a des résultats contredisant une compétition pure et simple. Par exemple, si on ne laisse à une grenouille (*Xenopus*) qu'un unique membre postérieur innervé par les deux côtés de la moelle épinière, un nombre normal de motoneurones peut survivre des deux côtés [40]. Toutefois, chez le même animal, le nombre total de neurones sensitifs survivant des deux côtés est approximativement celui d'un côté chez l'animal normal [41], comme l'hypothèse de la compétition le prédit. La compétition entre les axones des motoneurones ou des neurones du système nerveux central est donc plus complexe. En effet, elle est probablement influencée par l'activité électrique qui contrôle la synthèse et la libération des différents facteurs neurotrophiques par les cellules cibles. La production de NGF dans l'épiderme est par contre indépendante des axones l'innervant et de leur activité électrique [23].

Bien qu'une régulation de la quantité de neurones par la compétition soit fort probable, une telle hypothèse n'a jamais été formalisée en un modèle mathématique. Ce dernier permettrait de vérifier si la compétition pour le NGF est un moyen plausible pour faire correspondre le nombre de neurones

à la taille de leur cible.

Un tel modèle doit refléter l'hypothèse d'une compétition entre des neurones "presque égaux" et ne doit ainsi pas simplement décrire l'élimination de neurones maladaptés. On peut se demander alors comment de petites différences entre axones peuvent être utilisées pour sélectionner juste le bon nombre de neurones pour une cible donnée. L'idée est que, dans une étape initiale, la compétition entre axones (sans mort cellulaire) cause graduellement une grande différence entre les taux d'absorption des différents axones, même si le taux initial était le même. Selon cette idée, les neurones ne meurent pas parce que leur taux est plus bas que celui des survivants, mais parce que leur arborescence axonale a tellement diminué qu'ils ne reçoivent presque plus de NGF. Dans la suite, nous ne distinguons plus le neurone et son axone. Quand un axone disparaît, nous supposons que le neurone correspondant meurt. Dans le modèle de l'innervation de la jonction neuromusculaire proposé par Nicolas Jeanprêtre [30], la croissance de l'unique axone survivant n'avait pas de limite. Pour éviter ce problème dans notre modèle, nous imposons à chaque axone une taille limite.

4.1 L'équation exprimant la fixation du NGF

Nous supposons que la concentration S de NGF dans le milieu extracellulaire est suffisamment uniforme pour ne pas tenir compte de la variabilité spatiale. Ainsi, les proportions de récepteurs liés à haute affinité et à basse affinité, respectivement $P_H(S)$ et $P_L(S)$, peuvent être exprimées d'une manière conventionnelle par les fonctions de Michaelis-Menten (ou Langmuir) comme ci-dessous

$$P_H(S) = \frac{S}{K_{dH} + S} \quad \text{et} \quad P_L(S) = \frac{S}{K_{dL} + S},$$

K_{dH} et K_{dL} étant les constantes d'équilibres de dissociation des récepteurs à haute et basse affinité. L'absorption de NGF par endocytose est supposée négligeable en comparaison des échanges constants entre les récepteurs liés et le milieu extracellulaire. Notons que si cette absorption est rapide, la forme de l'équation ne change pas. En effet, par unité de temps, $SK_1(1 - P(S))$ molécules se fixent, $K_{-1}P(S)$ molécules se dissocient et $hP(S)$ sont absorbées, où les constantes K_1 , K_{-1} et h sont respectivement le taux de

fixation, le taux de dissociation et le taux d'absorption. Nous avons ainsi $(K_{-1} + h)P(S) = SK_1(1 - P(S))$ et $P(S) = \frac{S}{S + (K_{-1} + h)/K_1}$. Les $K_d = K_{-1}/K_1$ seront donc simplement remplacés par $(K_{-1} + h)/K_1$.

Comme nous voulons être relativement général, nous allons en fait admettre que $P_H(S)$ et $P_L(S)$ sont des fonctions continûment différentiables et strictement croissantes telles que $P_H(0) = P_L(0) = 0$ et $\lim_{S \rightarrow \infty} P_H(S) = \lim_{S \rightarrow \infty} P_L(S) = 1$.

4.2 L'équation de croissance - régression des axones

Parmi tous les paramètres représentant la croissance ou la décroissance des axones, nous avons choisi le nombre de récepteurs à haute affinité. Ce choix se justifie par le fait que le NGF est absorbé par ces récepteurs, ceux-ci étant ainsi responsables de la croissance de l'axone. Vu leur grand nombre par neurone (1000 à 3000 récepteurs par cellule dans certains ganglions sensoriels du poulet), nous décidons de les représenter à l'aide de variables continues.

Soit x_i le nombre de récepteurs sur l'axone i . Nous supposons que leur taux de croissance dépend de la quantité de messagers secondaires dans la région du terminal de l'axone adjacente au récepteur. Nous supposons que ce taux et de même la quantité de messagers secondaires sont des fonctions croissantes de S . Comme le nombre de récepteurs décroît quand il y a peu ou pas du tout de NGF, nous supposons plus précisément que le taux de croissance est proportionnel à $F(S) - F(S_i^T)$, S_i^T étant la concentration de NGF minimale permettant à l'axone i de croître. Nous admettons pour simplifier que S_i^T est constant.

La croissance de l'axone i dépend étroitement du nombre de récepteurs situés sur ce dernier. C'est en effet grâce à ceux-ci que le NGF, responsable de la croissance de l'axone, se lie à ce dernier. Nous supposons que ceci est le facteur principal dont dépend la croissance de l'axone et nous faisons l'hypothèse que tous les autres facteurs sont négligeables par rapport à ce dernier. Pour cette raison, nous introduisons une fonction $H_i(x_i)$ de classe C^1 telle que

$$\frac{dx_i}{dt} = H_i(x_i)[F(S) - F(S_i^T)].$$

Quand l'axone i n'a plus de récepteurs, il disparaît. Nous devons donc poser $H_i(0) = 0$.

La quantité de récepteurs dépend de la quantité de mRNA. Ce dernier est produit par une ou deux copies d'un gène. La production de mRNA est donc constante. Comme il a une durée de vie limitée, la quantité de ce dernier dans chaque axone ne peut pas dépasser une certaine borne. Ainsi, la capacité du corps cellulaire et de son axone à se maintenir est saturé quand il atteint une certaine taille [63]. Il existe donc un nombre maximal de récepteurs pour chaque axone. Pour chaque i , nous avons ainsi une constante X_i telle que $H_i(X_i) = 0$.

H_i étant de classe C^1 telle que $H_i(0) = 0$ et $H_i(X_i) = 0$, nous supposons que

$$H_i(x_i) = x_i(X_i - x_i)G_i(x_i),$$

où $G_i(x_i)$ est une fonction continûment différentiable que nous supposons strictement positive dans $[0, X_i]$.

Nous obtenons donc l'équation

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i(X_i - x_i)G_i(x_i)(F(S) - F(S_i^T)).$$

4.3 L'équation du changement de concentration du NGF

Comme la production de NGF dans la peau n'est pas influencée par les axones qui innervent cette dernière et comme les cellules cutanées ont peu ou même pas du tout de récepteurs de NGF de haute ou basse affinité, nous allons supposer que Q , le taux de production de NGF, est constant et que l'élimination du NGF du milieu est dû aux axones ou à des processus passifs tels que la diffusion et la dégradation. Nous supposons que l'endocytose due aux récepteurs des axones baisse le taux de NGF dans le milieu et qu'elle est proportionnelle au nombre de récepteurs liés. Ainsi le taux d'absorption par les axones est égal à $R_a(S, x_i) = \sum_{i=1}^n x_i[K_H P_H(S) + K_L P_L(S)]$. Quant au taux d'élimination par des processus passifs, nous l'exprimons par $R_p(S) = AS$. Ainsi

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= Q - R_p(S) - R_a(S, x_i) = Q - AS - [K_H P_H(S) + K_L P_L(S)] \sum_{i=1}^n x_i \\ &= Q - AS - W(S) \sum_{i=1}^n x_i.\end{aligned}$$

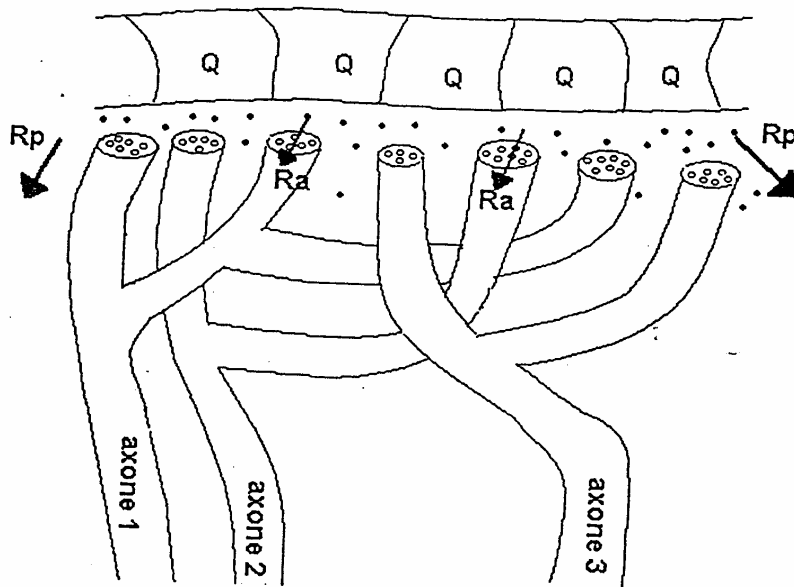


FIG. 4.1: La compétition entre axones pour le NGF libéré par une cellule cible.

Chapitre 5

L'analyse mathématique du modèle

Les considérations précédentes conduisent au système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = Q - AS(t) - W(S(t)) \sum_{i=1}^n x_i(t), \\ \dot{x}_i(t) = x_i(t)(X_i - x_i(t))G_i(x_i(t))(F(S(t)) - F(S_i^T)), \quad i = 1, \dots, n \end{cases} \quad (5.1)$$

Il faut encore préciser les hypothèses sur les coefficients et les fonctions W , F et G_i .

1. Toutes les fonctions W , F et G_i , $i = 1, \dots, n$ sont dans $C^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ où $\mathbb{R}_+ = [0, \infty)$.
2. W et F sont des fonctions strictement croissantes sur \mathbb{R}_+ et $0 = W(0) < W(S) \leq \bar{W}$, $0 = F(0) < F(S) \leq 1$, $0 < \bar{G}_i \leq G_i(x_i) \leq \bar{G}_i < \infty$, $i = 1, \dots, n$.
3. Toutes les constantes Q , A , X_i , $i = 1, \dots, n$ sont strictement positives.

Nous posons $0 \leq S_1^T \leq S_2^T \leq \dots \leq S_n^T < \infty$. Nous écrivons $F_i^T = F(S_i^T)$, $W_i^T = W(S_i^T)$ et nous définissons le domaine biologique $D = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^{n+1} \mid S \geq 0, 0 \leq x_i \leq X_i, i = 1, \dots, n\}$.

5.1 Existence et unicité

Théorème 1 *Pour toute condition initiale $S(0) \geq 0$, $0 \leq x_i(0) \leq X_i$, $i = 1, \dots, n$, le système (5.1) admet une unique solution globale*

$(S(t), x_1(t), \dots, x_n(t))$ définie sur $[0, \infty)$ telle que, dans $(0, \infty)$, $S(t) > 0$ et $0 < x_i(t) < X_i$ ou $x_i(t) \equiv 0$ ou $x_i(t) \equiv X_i$ selon que $0 < x_i(0) < X_i$ ou $x_i(0) = 0$ ou $x_i(0) = X_i$.

DÉMONSTRATION A l'intérieur de D , le membre de droite du système (5.1) est localement Lipschitz continu. Le système satisfait donc les conditions d'existence et d'unicité des solutions locales sur un intervalle maximal $J = [0, \delta)$ avec $\delta > 0$. Sur la frontière, nous pouvons faire, pour un $\epsilon > 0$ donné, une extension de classe C^1 des fonctions W, F, G_i sur un ouvert $D_\epsilon = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^{n+1} \mid d(D, (S, x_1, \dots, x_n)) < \epsilon\} \supset D$. Il suffit de les étendre linéairement sur D_ϵ . Ainsi comme chaque fonction est C^1 sur D_ϵ , le membre de droite du système (5.1) est C^1 dans D_ϵ et on a les mêmes conclusions pour le nouveau système.

Selon [22], l'intervalle maximal d'existence à droite est soit :

- a) $J = [0, \delta]$ avec $\delta < \infty$ et $(S(\delta), x_1(\delta), \dots, x_n(\delta)) \in \partial D_\epsilon$, soit
- b) $J = [0, \delta)$ avec $\delta < \infty$ et $\|(S(t), x_1(t), \dots, x_n(t))\| \rightarrow \infty$ quand $t \rightarrow \delta$, soit
- c) $J = [0, \infty)$.

Montrons que la situation a) n'est pas possible.

Dans $[0, \delta)$, $S(t)$ et $x_i(t)$ peuvent être écrits :

$$S(t) = S(0) + \left[\int_0^t (Q - AS(u) - W(S(u)) \sum_{i=1}^n x_i(u)) du \right]$$

$$x_i(t) = x_i(0) \exp \left[\int_0^t (X_i - x_i(u)) G_i(x_i(u)) (F(S(u)) - F_i^T) du \right]$$

Si $x_i(0) > 0$, alors $x_i(t)$ est strictement positif sur cet intervalle. Si, d'autre part, $x_i(0) = 0$, alors, par vérification directe, le système (5.1) admet une solution locale avec $x_i(t) \equiv 0$ dans $[0, \delta)$.

Dans $[0, \delta)$, $S(t)$ et $x_i(t)$ peuvent aussi être écrits :

$$S(t) = S(0) + \left[\int_0^t (Q - AS(u) - W(S(u)) \sum_{i=1}^n x_i(u)) du \right]$$

$$x_i(t) = X_i - (X_i - x_i(0)) \exp\left[-\int_0^t x_i(u) G_i(x_i(u)) (F(S(u)) - F_i^T) du\right]$$

Si $x_i(0) < X_i$, alors $x_i(t)$ est strictement inférieur à X_i dans cet intervalle. Si, d'autre part, $x_i(0) = X_i$, alors on peut vérifier que le système (5.1) admet une solution locale avec $x_i(t) \equiv X_i$ dans $[0, \delta)$.

Supposons que $S(0) > 0$ et que S atteigne 0 pour la première fois en $t = \tau$. Alors $\dot{S}(\tau) \leq 0$, ce qui est en contradiction avec la première équation différentielle de (5.1), puisque celle-ci nous donne $\dot{S}(\tau) = Q > 0$ si $S(\tau) = 0$. Ainsi, si $S(0) > 0$, alors $S(t) > 0$ dans $[0, \delta)$. D'autre part, si $S(0) = 0$, alors $\dot{S}(0) = Q > 0$, et il existe un intervalle à droite sur lequel $S(t)$ est strictement positive; le système étant autonome, on conclut que $S(t) > 0$ dans $(0, \delta)$.

Il faut remarquer que nous prouvons avec les mêmes arguments qu'une solution commençant à l'intérieur de D n'atteint pas ∂D en un temps fini.

Montrons que la situation b) n'est pas possible.

Les x_i étant bornés, b) est vérifié si et seulement si $\overline{\lim}_{t \rightarrow \delta} S(t) = \infty$ et donc il existe une suite (u_k) avec $u_k \uparrow \delta$, $S(u_k)$ strictement croissante, $S(u_k) \rightarrow \infty$ quand $k \rightarrow \infty$. Pour chaque k , le théorème de la valeur intermédiaire nous assure l'existence d'un v_k tel que $u_k < v_k < u_{k+1}$ et $\dot{S}(v_k) > 0$.

D'autre part, nous avons

$$\dot{S}(v_k) = Q - AS(v_k) - W(S(v_k)) \sum_{i=1}^n x_i(v_k).$$

Le premier terme est constant, le troisième est négatif (par nos hypothèses et la bornitude des x_i), et le second tend vers $-\infty$, une contradiction.

Comme a) et b) ne sont pas possible, on conclut que pour toutes conditions initiales à l'intérieur de D , la solution correspondante peut être étendue à $[0, \infty)$. Ainsi, cette solution est globale. De plus, elle est unique par l'unicité de la solution locale.

5.2 Les équilibres et leur stabilité locale

Nous allons décrire les points d'équilibre et analyser leur stabilité locale.

On peut voir que l'ensemble E des équilibres, à l'intérieur de D , du système (5.1) avec les hypothèses 1, 2 et 3 est l'union des deux sous-ensembles suivants :

$$\begin{aligned} E_1 &= \{(S^0, x_1^0, \dots, x_n^0) \in D \mid x_i^0 = 0 \text{ ou } x_i^0 = X_i, \ i = 1, \dots, n \text{ et } S^0 \text{ tel que} \\ &\quad Q - AS^0 = W(S^0) \sum_{i=1}^n x_i^0\}, \\ E_2 &= \cup_{r=1}^n \{(S^0, x_1^0, \dots, x_n^0) \in D \mid S^0 = S_r^T, \ x_i^0 = 0 \text{ ou } x_i^0 = X_i, \\ &\quad i = 1, \dots, n, i \neq r \text{ et } x_r^0 = \frac{Q - AS^0}{W(S^0)} - \sum_{i=1, i \neq r}^n x_i^0\}. \end{aligned}$$

Remarquons que chaque n -uplet de 0 et X_i détermine un et un seul $S^0 > 0$ et ainsi un équilibre appartenant à E_1 . Nous concluons que $\text{Card } E_1 = 2^n$. Pour chaque r , il y a 2^{n-1} $n-1$ -uplet de 0 et X_i qui détermine un et seulement un x_r^0 . Comme x_r^0 n'appartient pas nécessairement à $[0, X_r]$, nous concluons que $\text{Card } E_2 \leq n \cdot 2^{n-1}$. Finalement nous obtenons $\text{Card } E \leq (n+2) \cdot 2^{n-1}$.

Nous allons maintenant discuter la stabilité locale des équilibres du système. Les arguments sont basés sur le principe de la stabilité linéarisée [2].

Lemme 1 Soit $J(S^0, x_1^0, \dots, x_n^0)$ la matrice Jacobienne au point d'équilibre $(S^0, x_1^0, \dots, x_n^0)$ et $\sigma(J(S^0, x_1^0, \dots, x_n^0))$ son spectre. Si

$$\Lambda = \max_{i=0, \dots, n} \{ \text{Re}(\lambda_i) \mid \lambda_i \in \sigma(J(S^0, x_1^0, \dots, x_n^0)) \}.$$

alors, nous avons

$\Lambda < 0$ si et seulement si $P_1 \cup P_2 \cup P_3 = \{1, \dots, n\}$, où

$$P_1 = \{j \in \{1, \dots, n\} \mid S_j^T > S^0 \text{ et } x_j^0 = 0\},$$

$$P_2 = \{j \in \{1, \dots, n\} \mid S_j^T < S^0 \text{ et } x_j^0 = X_j\},$$

$$P_3 = \{j \in \{1, \dots, n\} | S_j^T = S^0 \text{ et } 0 < x_j^0 < X_j\}.$$

DÉMONSTRATION La matrice Jacobienne a la forme suivante

$$J(S^0, x_1^0, \dots, x_n^0) = \begin{pmatrix} J_{00} & J_{01} & \dots & \dots & J_{0n} \\ J_{10} & J_{11} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & 0 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ J_{n0} & 0 & \dots & 0 & J_{nn} \end{pmatrix}$$

où les J_{ij} sont donnés par

$$\begin{aligned} J_{00} &= -A - \frac{dW}{dS}(S^0) \sum_{i=1}^n x_i^0, \\ J_{0j} &= -W(S^0), \quad j = 1, \dots, n, \\ J_{i0} &= x_i^0 (X_i - x_i^0) G_i(x_i^0) \frac{dF}{dS}(S^0), \quad i = 1, \dots, n, \\ J_{ii} &= [(X_i - 2x_i^0) G_i(x_i^0) + x_i^0 (X_i - x_i^0) \frac{dG}{dx_i}(x_i^0)] (F(S^0) - F_i^T), \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned}$$

Pour un équilibre appartenant à E_1

$$J_{i0} = 0, \quad i = 1, \dots, n \text{ et } J_{ii} = (X_i - 2x_i^0) G_i(x_i^0) (F(S^0) - F_i^T), \quad i = 1, \dots, n.$$

J est une matrice triangulaire et ses valeurs propres sont données par :

$$\begin{aligned} \lambda_0 &= -A - \frac{dW}{dS}(S^0) \sum_{i=1}^n x_i^0, \\ \lambda_i &= (X_i - 2x_i^0) G_i(x_i^0) (F(S^0) - F_i^T), \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned}$$

Ainsi, nous remarquons que les $n + 1$ valeurs propres sont réelles. λ_0 est toujours négative et pour $i = 1, \dots, n$, les signes des λ_i dépendent des valeurs de $(X_i - 2x_i^0)$ et $(F(S^0) - F_i^T)$. Plus précisément, la valeur propre λ_i est négative si et seulement si $x_i^0 = 0$ et $S^0 < S_i^T$, ou, $x_i^0 = X_i$ et $S^0 > S_i^T$. Ainsi $\lambda_i < 0$ si et seulement si $i \in P_1$ ou $i \in P_2$.

Pour un équilibre appartenant à E_2

$$\begin{aligned} J_{0j} &= -W_r^T, \quad j = 1, \dots, n, \\ J_{i0} &= 0, \quad i = 1, \dots, n, \quad i \neq r, \\ J_{r0} &= x_r^0 (X_r - x_r^0) G_r(x_r^0) \frac{dF}{dS}(S_r^T), \\ J_{ii} &= (X_i - 2x_i^0) G_i(x_i^0) (F_r^T - F_i^T), \quad i = 1, \dots, n, \quad i \neq r, \\ J_{rr} &= 0. \end{aligned}$$

J n'est pas une matrice triangulaire, mais sa première colonne a seulement deux éléments non nuls. Ainsi nous obtenons les valeurs propres suivantes :

$$\begin{aligned}\lambda_i &= (X_i - 2x_i^0)G_i(x_i^0)(F_r^T - F_i^T), \quad i = 1, \dots, n, i \neq r, \\ \lambda_0 &= \frac{1}{2}(-A - \frac{dW}{dS}(S_r^T) \sum_{i=1}^n x_i^0 - \sqrt{\Delta}), \\ \lambda_r &= \frac{1}{2}(-A - \frac{dW}{dS}(S_r^T) \sum_{i=1}^n x_i^0 + \sqrt{\Delta}),\end{aligned}$$

$$\text{avec } \Delta = (A + \frac{dW}{dS}(S_r^T) \sum_{i=1}^n x_i^0)^2 - 4x_r^0(X_r - x_r^0)G_r(x_r^0)\frac{dF}{dS}(S_r^T)W_r^T.$$

Pour $i \neq 0$ et $i \neq r$, tous les λ_i sont réels. Leur signe dépend des valeurs de $(X_i - 2x_i^0)$ et $(F_r^T - F_i^T)$. La valeur propre λ_i est négative si et seulement si $x_i^0 = 0$ et $S_r^T < S_i^T$, ou, $x_i^0 = X_i$ et $S_r^T > S_i^T$. Ainsi $\lambda_i < 0$ si et seulement si $i \in P_1$ ou $i \in P_2$. La partie réelle de λ_0 est toujours négative et la partie réelle de λ_r est négative si et seulement si $4x_r^0(X_r - x_r^0)G_r(x_r^0)\frac{dF}{dS}(S_r^T)W_r^T > 0$, ce qui requiert que $0 < x_r^0 < X_r$. Ainsi $Re(\lambda_r) < 0$ si et seulement si $r \in P_3$.

On constate que le système (5.1) admet un et un seul équilibre localement asymptotiquement stable.

5.3 La stabilité globale

Théorème 2 Les solutions du système (5.1) ayant des conditions initiales à l'intérieur du domaine biologique D ont les propriétés suivantes :

(i) si $0 \leq Q \leq AS_1^T$, alors

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= S_1^* = \frac{Q}{A}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0 \text{ pour } 1 \leq i \leq n;\end{aligned}$$

(ii) si $AS_1^T < Q < AS_1^T + W_1^T X_1$, alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_1^T,$$

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= x_1^* = \frac{Q - AS_1^T}{W_1^T}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0 \text{ pour } 2 \leq i \leq n ;\end{aligned}$$

(iii) si $AS_{r-1}^T + W_{r-1}^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i \leq Q \leq AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i$
pour $2 \leq r \leq n$, alors

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= S_r^* \text{ avec } W(S_r^*) = \frac{Q - AS_r^T}{\sum_{i=1}^{r-1} X_i}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= X_i \text{ pour } 1 \leq i \leq r-1, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0 \text{ pour } r \leq i \leq n ;\end{aligned}$$

(iv) si $AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i < Q < AS_{r+1}^T + W_{r+1}^T \sum_{i=1}^r X_i$
pour $2 \leq r \leq n$, alors

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= S_r^T, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= X_i \text{ pour } 1 \leq i \leq r-1, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_r(t) &= x_r^* = \frac{Q - AS_r^T}{W_r^T} - \sum_{i=1}^{r-1} X_i, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0 \text{ pour } r+1 \leq i \leq n ;\end{aligned}$$

(v) si $AS_n^T + W_n^T \sum_{i=1}^n X_i \leq Q < \infty$, alors

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= S_{n+1}^* \text{ avec } W(S_{n+1}^*) = \frac{Q - AS_{n+1}^T}{\sum_{i=1}^n X_i}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= X_i \text{ pour } 1 \leq i \leq n .\end{aligned}$$

DÉMONSTRATION Nous avons seulement besoin de prouver (iii) et (iv), car les autres parties peuvent être traitées de la même manière. En procédant comme dans l'article de N. Jeanprêtre [30], nous construisons une fonction de Liapounov et utilisons le théorème de La Salle (théorème 1.2).

DÉMONSTRATION DE LA PARTIE (iii) Avec les hypothèses 1,2 et 3, le membre de droite du système (5.1) est bien défini et continûment différentiable sur l'ouvert $U_\Delta \subset \mathbb{R}^{n+1}$ défini par

$$U_\Delta = \{(S, x_1, \dots, x_n) | S > 0, 0 < x_i < X_i + \Delta, i = 1, \dots, r-1, \\ -\Delta < x_i < X_i, i = r, \dots, n\}, \Delta > 0.$$

Montrons que la fonction V définie comme suit est une fonction de Liapounov :

$$V(S, x_1, \dots, x_n) = \int_{S_r^*}^S \frac{F(s) - F(S_r^*)}{W(s)} ds - \sum_{i=1}^{r-1} \int_{X_i}^{x_i} \frac{dx}{x G_i(x)} + \sum_{i=r}^n \int_0^{x_i} \frac{dx}{(X_i - x) G_i(x)}.$$

où S_r^* est donné par la relation $W(S_r^*) = \frac{Q - AS_r^*}{\sum_{i=1}^{r-1} X_i}$.

Comme $AS_{r-1}^T + W_{r-1}^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i \leq Q \leq AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i$, nous avons $S_{r-1}^T \leq S_r^* \leq S_r^T$.

Clairement, la fonction V est continûment différentiable sur U_Δ .

Pour chaque $c > 0$, introduisons le sous-ensemble de U_Δ suivant

$$\Omega_{\Delta,c} = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta | S > 0, 0 < x_i \leq X_i, i = 1, \dots, r-1, \\ 0 \leq x_i < X_i, i = r, \dots, n \text{ et } V(S, x_1, \dots, x_n) \leq c\}.$$

Vérifions tout d'abord que $\Omega_{\Delta,c}$ est un sous-ensemble compact de \mathbb{R}^{n+1} . L'ensemble $\Omega_{\Delta,c}$ est borné, car pour des points $(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta$, $V \rightarrow \infty$ si $S \rightarrow \infty$. De même, pour des points dans U_Δ , $V \rightarrow \infty$ si $S \rightarrow 0$ ou $x_i \rightarrow 0$ pour $1 \leq i \leq r-1$ ou $x_i \rightarrow X_i$ pour $r \leq i \leq n$. Ainsi tout point limite $(\tilde{S}, \tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n)$ de $\Omega_{\Delta,c}$ satisfait $\tilde{S} > 0$, $\tilde{x}_i > 0$ pour $1 \leq i \leq r-1$ et $\tilde{x}_i < X_i$ pour $r \leq i \leq n$, et par la continuité de V , chacun de ces points appartient à $\Omega_{\Delta,c}$, ce qui montre que cet ensemble borné est aussi fermé et donc compact.

Etudions maintenant le signe de \dot{V} sur $\Omega_{\Delta,c}$. Un calcul direct nous donne

$$\begin{aligned} \dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) &= \frac{F(S) - F(S_r^*)}{W(S)} (Q - AS - W(S) \sum_{i=1}^{r-1} X_i) \\ &\quad - \sum_{i=1}^{r-1} (X_i - x_i) (F(S_r^*) - F_i^T) + \sum_{i=r}^n x_i (F(S_r^*) - F_i^T). \end{aligned} \quad (5.2)$$

Comme conséquence de $S_{r-1}^T \leq S_r^* \leq S_r^T$ et du fait que F est une fonction strictement croissante, le second et le troisième terme de (5.2) sont non-positifs sur $\Omega_{\Delta,c}$. D'autre part, S_r^* est un zéro de la fonction

$$H(S) = Q - AS - W(S) \sum_{i=1}^{r-1} X_i.$$

Comme $\frac{dH}{dS} = -A - \frac{dW}{dS} \sum_{i=1}^{r-1} X_i < 0$, cette fonction est positive sur $[0, S_r^*]$ et négative sur (S_r^*, ∞) . Par conséquent, $\frac{F(S)-F(S_r^*)}{W(S)} H(S)$ est non positive sur $(0, \infty)$. Nous avons prouvé que $\dot{V} \leq 0$ sur $\Omega_{\Delta,c}$ et ainsi que V est une fonction de Liapounov sur $\Omega_{\Delta,c}$.

$\dot{V} \leq 0$ sur $\Omega_{\Delta,c}$ et D est invariant (théorème 1), donc $\Omega_{\Delta,c}$ est invariant pour notre système différentiel et le théorème de La Salle (théorème 1.2) peut être appliqué. Comme la fonction V est décroissante sur les trajectoires et qu'elle tend vers l'infini si on s'approche de la frontière [30], toute trajectoire ayant des conditions initiales à l'intérieur de D reste à l'intérieur de D pour tout $t > 0$ et peut ainsi, pour un temps positif, être immergé dans un ensemble $\Omega_{\Delta,c}$ pour un choix convenable de c .

Déterminons les ensembles $E_{\Omega_{\Delta,c}}$ et $M_{\Omega_{\Delta,c}}$ de notre système. Nous avons divisé la discussion en trois parties.

1. Supposons que $AS_{r-1}^T + W_{r-1}^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i < Q < AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i$, alors $S_{r-1}^T < S_r^* < S_r^T$ et à partir des considérations précédentes sur \dot{V} , nous avons

$$M_{\Omega_{\Delta,c}} = E_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^*, X_1, \dots, X_{r-1}, 0, \dots, 0)\}$$

2. Supposons que $Q = AS_{r-1}^T + W_{r-1}^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i$, alors $S_r^* = S_{r-1}^T$ et à partir des considérations sur \dot{V} , nous avons

$$E_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^*, X_1, \dots, X_{r-2}, x_{r-1}, 0, \dots, 0) \mid x_{r-1} \in (0, X_{r-1}]\},$$

En prenant pour condition initiale un point de $E_{\Omega_{\Delta,c}}$, on a en substituant dans le système (5.1) :

- a) Comme $x_i(0) = X_i$, $i = 1, \dots, r-2$ et $x_i(0) = 0$, $i = r, \dots, n$, $\dot{x}_i(0) = 0$, $i = 1, \dots, r-2, r, \dots, n$.
- b) Comme $S(0) = S_{r-1}^T$, $\dot{x}_{r-1}(0) = 0$.
- c) Comme $Q = AS_{r-1}^T + W_{r-1}^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i$, $\dot{S}(0) = W_{r-1}^T (X_{r-1} - x_{r-1}(0))$.

On a ainsi bien $x_i(t) = X_i$, $t > 0$, $i = 1, \dots, r-2$, $x_i(t) = 0$, $t > 0$, $i = r, \dots, n$. De plus, comme dans $E_{\Omega_{\Delta,c}}$ tous les points sont tels que $S = S_{r-1}^T$, il faut que $\dot{S}(0) = 0$ pour que l'invariance soit respectée. Ainsi $x_{r-1}(0)$ doit être égal à X_{r-1} pour que le point appartienne à $M_{\Omega_{\Delta,c}}$. On trouve alors

$$M_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^*, X_1, \dots, X_{r-1}, 0, \dots, 0)\}$$

3. Supposons que $Q = AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i$, alors $S_r^* = S_r^T$ et, à partir des considérations sur \dot{V} ,

$$E_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^*, X_1, \dots, X_{r-1}, x_r, 0, \dots, 0) \mid x_r \in [0, X_r]\}.$$

A nouveau en prenant un point de $E_{\Omega_{\Delta,c}}$ pour condition initiale, on trouve en substituant dans le système (5.1)

- a) Comme $x_i(0) = X_i$, $i = 1, \dots, r-1$ et $x_i(0) = 0$, $i = r+1, \dots, n$, $\dot{x}_i(0) = 0$, $i = 1, \dots, r-1, r+1, \dots, n$.
- b) Comme $S(0) = S_r^T$, $\dot{x}_r(0) = 0$.
- c) Comme $Q = AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i$, $\dot{S}(0) = -W_r^T x_r(0)$.

On a ainsi bien $x_i(t) = X_i$, $t > 0$, $i = 1, \dots, r-1$, $x_i(t) = 0$, $t > 0$, $i = r+1, \dots, n$. De plus, comme dans $E_{\Omega_{\Delta,c}}$ tous les points sont tels que $S = S_r^T$, il faut que $\dot{S}(0) = 0$ pour que l'invariance soit respectée. Ainsi $x_r(0)$ doit être égal à 0 pour que le point appartienne à $M_{\Omega_{\Delta,c}}$. On trouve alors

$$M_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^*, X_1, \dots, X_{r-1}, 0, \dots, 0)\}.$$

1., 2. et 3. donnent $M_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^*, X_1, \dots, X_{r-1}, 0, \dots, 0)\}$.

A partir du théorème de La Salle (théorème 1.2), on obtient

$$S(t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} S_r^*, \quad x_i(t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} X_i, \quad 1 \leq i \leq r-1 \text{ et } x_i(t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0, \quad r \leq i \leq n,$$

pour toute trajectoire avec des conditions initiales à l'intérieur de D .

DÉMONSTRATION DE LA PARTIE (iv) Le membre de droite du système (5.1) est bien défini et continûment différentiable sur l'ouvert $U_\Delta \subset \mathbb{R}^{n+1}$ défini par

$$U_\Delta = \{(S, x_1, \dots, x_n) | S > 0, 0 < x_i < X_i + \Delta, i = 1, \dots, r-1, \\ , 0 < x_r < X_r, -\Delta < x_i < X_i, i = r+1, \dots, n\}, \Delta > 0.$$

Introduisons la fonction V et montrons que c'est une fonction de Liapounov.

$$V(S, x_1, \dots, x_n) = \int_{S_r^T}^S \frac{F(s) - F(S_r^T)}{W(s)} ds \\ - \sum_{i=1}^{r-1} \int_{X_i}^{x_i} \frac{dx}{x G_i(x)} + \int_{x_r^*}^{x_r} \frac{(x - x_r^*) dx}{x(X_r - x)G_r(x)} + \sum_{i=r+1}^n \int_0^{x_i} \frac{dx}{(X_i - x)G_i(x)}.$$

Comme conséquence de $AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i < Q < AS_r^T + W_r^T \sum_{i=1}^r X_i$ et de l'équation $x_r^* = \frac{Q - AS_r^T}{W_r^T} - \sum_{i=1}^{r-1} X_i$, nous avons $0 < x_r^* < X_r$.

Clairement, la fonction V est continûment différentiable sur U_Δ .

Pour $c > 0$, introduisons le sous-ensemble suivant de U_Δ :

$$\Omega_{\Delta, c} = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta | S > 0, 0 < x_i \leq X_i, i = 1, \dots, r-1, \\ 0 < x_r < X_r, 0 \leq x_i < X_i, i = r+1, \dots, n \text{ et } V(S, x_1, \dots, x_n) \leq c\}.$$

Vérifions tout d'abord que $\Omega_{\Delta, c}$ est un sous-ensemble compact de \mathbb{R}^{n+1} . L'ensemble $\Omega_{\Delta, c}$ est borné, car pour des points $(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta$, $V \rightarrow \infty$ si $S \rightarrow \infty$. De même, toujours pour des points dans U_Δ , $V \rightarrow \infty$ si $S \rightarrow 0$ ou $x_i \rightarrow 0$ pour $1 \leq i \leq r$ ou $x_i \rightarrow X_i$ pour $r \leq i \leq n$. Ainsi tout point limite $(\tilde{S}, \tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n)$ de $\Omega_{\Delta, c}$ satisfait $\tilde{S} > 0$, $\tilde{x}_i > 0$ pour $1 \leq i \leq r$ et $\tilde{x}_i < X_i$ pour $r \leq i \leq n$, et par la continuité de V , chacun de ces points appartient à $\Omega_{\Delta, c}$, ce qui montre que cet ensemble borné est aussi fermé et donc compact.

Etudions maintenant le signe de \dot{V} sur $\Omega_{\Delta, c}$. Un calcul direct nous donne

$$\dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) = (F(S) - F_r^T) \left(\frac{Q - AS}{W(S)} - \frac{Q - AS_r^T}{W_r^T} \right) + \\ - \sum_{i=1}^{r-1} (X_i - x_i) (F_i^T - F_r^T) - \sum_{i=r+1}^n x_i (F_i^T - F_r^T). \quad (5.3)$$

F est une fonction strictement croissante, par conséquent le second et le troisième terme de (5.3) sont tous deux non positifs sur $\Omega_{\Delta,c}$. D'autre part, S_r^T est un zéro de la fonction

$$(F(S) - F_r^T) \left(\frac{Q - AS}{W(S)} - \frac{Q - AS_r^T}{W_r^T} \right).$$

Comme F et W sont strictement croissantes et W est positive sur $[0, \infty)$, la fonction $(F(S) - F_r^T) \left(\frac{Q - AS}{W(S)} - \frac{Q - AS_r^T}{W_r^T} \right)$ est non positive sur $(0, \infty)$. Ainsi, nous avons prouvé que $\dot{V} \leq 0$ sur $\Omega_{\Delta,c}$ et V est une fonction de Liapounov sur $\Omega_{\Delta,c}$.

Comme $\dot{V} \leq 0$ sur $\Omega_{\Delta,c}$ et D est invariant (théorème 1), alors $\Omega_{\Delta,c}$ est clairement invariant pour notre système différentiel et le théorème de La Salle (théorème 1.2) peut être appliqué. Toute trajectoire ayant des conditions initiales à l'intérieur de D reste à l'intérieur de D pour tout $t > 0$ (c.f. (iii)) et peut ainsi, pour un temps positif, être immergé dans un ensemble $\Omega_{\Delta,c}$ pour un choix convenable de c .

Déterminons les ensembles $E_{\Omega_{\Delta,c}}$ et $M_{\Omega_{\Delta,c}}$ de notre système. D'une part nous avons

$$E_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^T, X_1, \dots, X_{r-1}, x_r, 0, \dots, 0) \mid x_r \in (0, X_r)\}.$$

En prenant un point de $E_{\Omega_{\Delta,c}}$ pour condition initiale, on trouve en substituant dans le système (5.1)

- a) Comme $x_i(0) = X_i$, $i = 1, \dots, r-1$ et $x_i(0) = 0$, $i = r+1, \dots, n$, $\dot{x}_i(0) = 0$, $i = 1, \dots, r-1, r+1, \dots, n$.
- b) Comme $S(0) = S_r^T$, $\dot{x}_r(0) = 0$.

On a ainsi bien $x_i(t) = X_i$, $t > 0$, $i = 1, \dots, r-1$, $x_i(t) = 0$, $t > 0$, $i = r+1, \dots, n$. Dans $E_{\Omega_{\Delta,c}}$, tous les points sont tels que $S = S_r^T$. Il faut donc que $\dot{S}(0) = 0$ pour que l'invariance soit respectée. Ainsi, $x_r(0)$ doit être égal à $x_r^* = \frac{Q - AS_r^T}{W_r^T} - \sum_{i=1}^{r-1} X_i$ pour que le point appartienne à $M_{\Omega_{\Delta,c}}$. On trouve alors

$$M_{\Omega_{\Delta,c}} = \{(S_r^T, X_1, \dots, X_{r-1}, x_r^*, 0, \dots, 0)\}.$$

A partir du théorème de La Salle (théorème 1.2), nous avons

$$S(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} S_r^T, \quad x_i(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} X_i, \quad 1 \leq i \leq r-1, \quad x_r(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} x_r^* \quad \text{et}$$

$$x_i(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0, \quad r+1 \leq i \leq n,$$

pour toute trajectoire avec des conditions initiales à l'intérieur de D .

Remarque : Les parties (i), (ii) et (v), correspondant aux valeurs extrêmes du paramètre Q , se démontrent de la même manière en utilisant respectivement les fonctions de Liapounov suivantes

$$(i) \quad V(S, x_1, \dots, x_n) = \int_{S_1^*}^S \frac{F(s) - F(S_1^*)}{W(s)} ds + \sum_{i=1}^n \int_0^{x_i} \frac{dx}{(X_i - x)G_i(x)},$$

$$(ii) \quad V(S, x_1, \dots, x_n) = \int_{S_1^T}^S \frac{F(s) - F^T}{W(s)} ds + \int_{x_1^*}^{x_1} \frac{(x - x_1^*)dx}{x(X_1 - x)G_1(x)} + \sum_{i=2}^n \int_0^{x_i} \frac{dx}{(X_i - x)G_i(x)},$$

$$(v) \quad V(S, x_1, \dots, x_n) = \int_{S_{n+1}^*}^S \frac{F(s) - F(S_{n+1}^*)}{W(s)} ds - \sum_{i=1}^n \int_{X_i}^{x_i} \frac{dx}{xG_i(x)}.$$

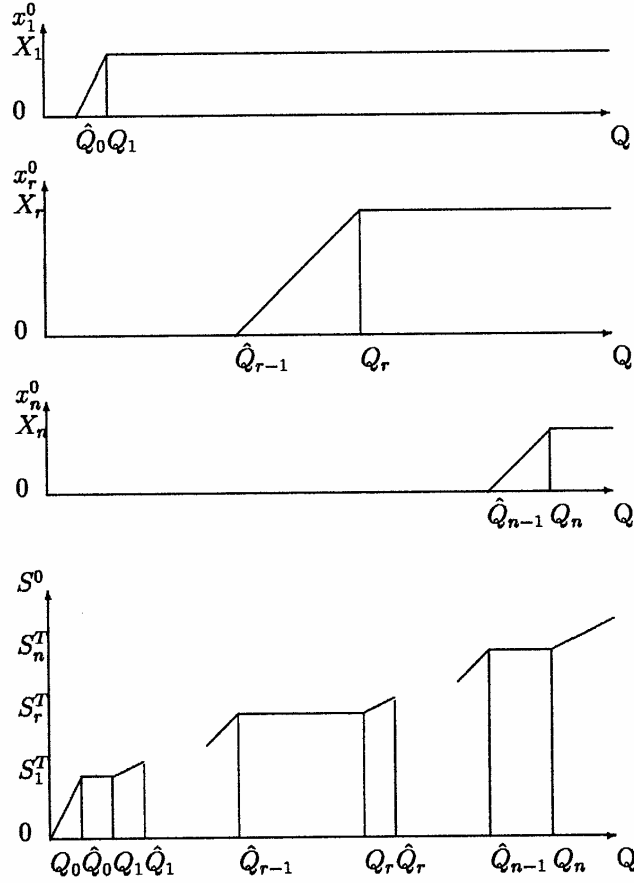


FIG. 5.1: Graphes des valeurs asymptotiques des x_i et de S en fonction du paramètre Q où $Q_0 = 0$, $\hat{Q}_0 = AS_1^T$, $Q_1 = W_1^T X_1 + AS_1^T$, $\hat{Q}_1 = W_2^T X_1 + AS_2^T$, $\hat{Q}_{r-1} = W_r^T \sum_{i=1}^{r-1} X_i + AS_r^T$, $Q_r = W_r^T \sum_{i=1}^r X_i + AS_r^T$, $\hat{Q}_r = W_{r+1}^T \sum_{i=1}^r X_i + AS_{r+1}^T$, $\hat{Q}_{n-1} = W_n^T \sum_{i=1}^{n-1} X_i + AS_n^T$, $Q_n = W_n^T \sum_{i=1}^n X_i + AS_n^T$.

5.4 Cas où tous les S_i^T sont égaux

Théorème 3 Soit le système(5.1) avec $S_1^T = S_2^T = \dots = S_n^T = S^T$:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = Q - AS(t) - W(S(t)) \sum_{i=1}^n x_i(t), \\ \dot{x}_i(t) = x_i(t)(X_i - x_i(t))G_i(x_i(t))(F(S(t)) - F(S^T)), \quad i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (5.4)$$

Pour toutes les trajectoires de ce système ayant des conditions initiales à l'intérieur de D , nous avons

(i) si $0 \leq Q \leq AS^T$, alors

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= \frac{Q}{A}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= 0 \text{ pour } 1 \leq i \leq n; \end{aligned}$$

(ii) si $AS^T < Q < AS^T + W(S^T) \sum_{i=1}^n X_i$, alors

les ensembles ω -limite de toutes les trajectoires sont contenus dans l'ensemble E défini par

$$E = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in D \mid S = S^T, \sum_{i=1}^n x_i = \frac{Q - AS^T}{W(S^T)}\};$$

(iii) si $AS^T + W(S^T) \sum_{i=1}^n X_i \leq Q < \infty$, alors

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= S^* \text{ avec } W(S^*) = \frac{Q - AS^*}{\sum_{i=1}^n X_i}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) &= X_i \text{ pour } 1 \leq i \leq n. \end{aligned}$$

DÉMONSTRATION DE LA PARTIE (ii)

La démonstration consiste en une vérification des hypothèses du théorème de La Salle (théorème 1.2). Nous introduisons tout d'abord l'ensemble U_Δ contenant l'intérieur de D .

$$U_\Delta = \{(S, x_1, \dots, x_n) \mid S > 0, 0 < x_i < X_i, i = 1, \dots, n\}.$$

Le membre de droite du système (5.4) est bien défini et continûment différentiable sur l'ouvert U_Δ . Vérifions que la fonction donnée par

$$V(S, x_1, \dots, x_n) = \int_{S^T}^S \frac{F(s) - F(S^T)}{W(s)} ds + \sum_{i=1}^n \int_{x_i^*}^{x_i} \frac{(x - x_i^*) dx}{x(X_i - x)G_i(x)}$$

où $\sum_{i=1}^n x_i^* = \frac{Q - AS^T}{W(S^T)}$, est une fonction de Liapounov.

La fonction V est continûment différentiable sur U_Δ .

Pour $c > 0$, nous introduisons un sous-ensemble de U_Δ :

$$\Omega_{\Delta,c} = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta \mid S > 0, 0 < x_i < X_i, i = 1, \dots, n, V(S, x_1, \dots, x_n) \leq c\}.$$

Nous vérifions que $\Omega_{\Delta,c}$ est un sous-ensemble compact de \mathbb{R}^{n+1} .

Pour $(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta$, nous avons

$$V(S, x_1, \dots, x_n) \rightarrow \infty \text{ si } S \rightarrow \infty,$$

et ainsi $\Omega_{\Delta,c}$ est borné. De plus, nous avons

$$\begin{aligned} V(S, x_1, \dots, x_n) &\rightarrow \infty \text{ si } S \rightarrow 0, \\ V(S, x_1, \dots, x_n) &\rightarrow \infty \text{ si } x_i \rightarrow 0, \quad i = 1, \dots, n, \\ V(S, x_1, \dots, x_n) &\rightarrow \infty \text{ si } x_i \rightarrow X_i, \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned}$$

Ainsi tout point limite $(\tilde{S}, \tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n)$ de $\Omega_{\Delta,c}$ satisfait les inégalités : $\tilde{S} > 0$ et $0 < \tilde{x}_i < X_i, i = 1, \dots, n$. V étant une fonction continue, nous obtenons que chacun de ces points appartient à $\Omega_{\Delta,c}$. Cet ensemble est ainsi fermé.

$\Omega_{\Delta,c}$ étant borné et fermé dans \mathbb{R}^{n+1} , nous concluons qu'il est compact.

Déterminons $\dot{V}(S, x_1, \dots, x_n)$ et étudions son signe. Un calcul direct nous

donne

$$\begin{aligned} \dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) = \\ \frac{F(S) - F(S^T)}{W(S)} (Q - AS - W(S) \sum_{i=1}^n x_i) + (F(S) - F(S^T)) \sum_{i=1}^n (x_i - x_i^*) = \\ (F(S) - F(S^T)) \left(\frac{Q - AS}{W(S)} - \frac{Q - AS^T}{W(S^T)} \right) \leq 0. \quad (\star) \end{aligned}$$

F et W sont strictement croissantes et W est positive sur $[0, \infty)$. Par conséquent $\dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) \leq 0$, $\forall (S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta, c}$ et ainsi V est une fonction de Liapounov sur $\Omega_{\Delta, c}$.

Nous avons, $\forall (S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta, c}$, $V(S, x_1, \dots, x_n) \leq c$ et $\dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) \leq 0$. Ainsi $\Omega_{\Delta, c}$ est invariant pour notre système différentiel et toutes les hypothèses du théorème de La Salle (théorème 1.2) sont vérifiées.

Il nous reste à déterminer l'ensemble $E_{\Omega_{\Delta, c}}$ où s'annule \dot{V} et le plus grand sous-ensemble invariant $M_{\Omega_{\Delta, c}}$ du système (5.4).

Nous obtenons immédiatement de (\star)

$$E_{\Omega_{\Delta, c}} = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta, c} | S = S^T, x_i \in (0, X_i), i = 1, \dots, n\}$$

et en substituant directement dans le système (5.4), nous obtenons

$$M_{\Omega_{\Delta, c}} = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta, c} | S = S^T, \sum_{i=1}^n x_i = \frac{Q - AS^T}{W(S^T)}\}.$$

Notons que pour démontrer les parties (i) et (iii), il suffit de procéder comme dans le théorème 2. Dans la démonstration ci-dessus, nous avons montré que les trajectoires tendaient vers un ensemble. Nous montrons dans le théorème ci-dessous qu'en fait l'ensemble ω -limite de ces trajectoires n'est constitué que d'un seul point.

Théorème 4 Soit le système (5.4) et soit une trajectoire φ ayant des conditions initiales à l'intérieur de D . Si $AS^T < Q < AS^T + W(S^T) \sum_{i=1}^n X_i$, alors la trajectoire converge lorsque $t \rightarrow \infty$ vers un point de l'ensemble E défini par

$$E = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in D \mid S = S^T, \sum_{i=1}^n x_i = \frac{Q - AS^T}{W(S^T)}\}.$$

DÉMONSTRATION Par la partie (ii) du théorème 3, nous avons que l'ensemble ω -limite de φ est contenu dans E . Soit un ouvert $U \subset D$ contenant un point p de φ et positivement invariant, soit les champs de vecteurs

$$\mathcal{X}_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ x_1(X_1 - x_1)G_1(x_1) \\ \vdots \\ x_n(X_n - x_n)G_n(x_n) \end{pmatrix} \text{ et } \mathcal{X}_2 = \begin{pmatrix} -1 \\ x_1(X_1 - x_1)G_1(x_1) \\ \vdots \\ x_n(X_n - x_n)G_n(x_n) \end{pmatrix}$$

définis dans U . On contrôle facilement que ces champs sont linéairement indépendants sur U et que le crochet $[\mathcal{X}_1, \mathcal{X}_2] = 0$. Par le théorème de Frobenius (théorème 1.3) le système formé par ces deux champs de vecteurs est complètement intégrable. Il existe donc une variété intégrale W de dimension 2 contenue dans U et contenant p .

L'espace tangent en tout point de E a pour base les vecteurs $\{\xi_1 = (0, 1, 0, \dots, 0, -1), \dots, \xi_{n-1} = (0, 0, \dots, 0, 1, -1)\}$. L'ensemble des vecteurs $\{\mathcal{X}_1, \mathcal{X}_2, \xi_1, \dots, \xi_{n-1}\}$ étant linéairement indépendants, \mathcal{X}_1 et \mathcal{X}_2 ne sont donc pas tangents à E . Comme $D \subset \mathbb{R}^{n+1}$, W étant de dimension 2 et E étant de dimension $n-1$, on obtient que l'intersection de ces deux ensembles n'est constitué que d'un seul point ($W \cap E = \{q\}$).

Soit \mathcal{Z} , le champ de vecteur déterminé par le système (5.4). On a

$$\mathcal{Z} = c_1(S, x_1, \dots, x_n)\mathcal{X}_1 + c_2(S, x_1, \dots, x_n)\mathcal{X}_2,$$

avec

$$c_1(S, x_1, \dots, x_n) = \frac{1}{2}(Q - AS - W(S) \sum_{i=1}^n x_i) + \frac{1}{2}(F(S) - F(S^T)) \in C^1(\mathbb{R}^{n+1}, \mathbb{R}),$$

$$c_2(S, x_1, \dots, x_n) = -\frac{1}{2}(Q - AS - W(S) \sum_{i=1}^n x_i) + \frac{1}{2}(F(S) - F(S^T)) \in C^1(\mathbb{R}^{n+1}, \mathbb{R}).$$

Ainsi \mathcal{Z} est une combinaison linéaire de \mathcal{X}_1 et \mathcal{X}_2 . On conclut donc que φ est contenue dans W dans U et que l'ensemble ω -limite de φ se réduit à $\{q\}$.

Remarquons que dans le cas où certains S_i^T sont égaux, nous avons le théorème suivant :

Théorème 5 Soit le système (5.1) avec l'hypothèse suivante à la place de (5) :

$$0 < S_1^T \leq S_2^T \leq \dots \leq S_k^T < S_{k+1}^T = \dots = S_{k+m}^T < S_{k+m+1}^T \leq \dots \leq S_n^T < \infty. \quad (5.5)$$

Pour toutes les trajectoires de ce système ayant des conditions initiales à l'intérieur de D , nous avons

(i) si $0 \leq Q \leq AS_{k+1}^T + W_{k+1}^T \sum_{i=1}^k X_i$, alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = 0 \text{ pour } k+1 \leq i \leq n ;$$

(ii) si $AS_{k+1}^T + W_{k+1}^T \sum_{i=1}^k X_i < Q < AS_{k+m}^T + W_{k+m}^T \sum_{i=1}^{k+m} X_i$, alors

les ensembles ω -limites de toutes les trajectoires sont contenus dans l'ensemble E défini par

$$E = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in D \mid S = S_{k+1}^T; x_i = X_i, i = 1, \dots, k; \\ \sum_{j=1}^m x_{k+j} = \frac{Q - AS_{k+1}^T}{W_{k+1}^T} - \sum_{j=1}^k X_j; x_i = 0, i = k+m+1, \dots, n\};$$

(iii) si $AS_{k+m}^T + W_{k+m}^T \sum_{i=1}^{k+m} X_i \leq Q < \infty$, alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = X_i \text{ pour } 1 \leq i \leq k+m .$$

DÉMONSTRATION DE LA PARTIE (ii) DU THÉORÈME 5

Nous procédons comme dans les démonstrations précédentes en introduisant tout d'abord l'ensemble

$$U_\Delta = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^{n+1} \mid S > 0, 0 < x_i < X_i + \Delta, i = 1, \dots, k, \\ 0 < x_i < X_i, i = k+1, \dots, k+m, -\Delta < x_i < X_i, \\ i = k+m+1, \dots, n\}, \Delta > 0.$$

Le membre de droite du système (5.1) avec les hypothèses (5.5) est bien défini et continûment différentiable sur l'ouvert U_Δ .

Vérifions que la fonction donnée par

$$V(S, x_1, \dots, x_n) = \int_{S_{k+1}^T}^S \frac{F(s) - F_{k+1}^T}{W(s)} ds - \sum_{i=1}^k \int_{X_i}^{x_i} \frac{dx}{x G_i(x)} \\ + \sum_{i=k+1}^{k+m} \int_{x_i^*}^{x_i} \frac{(x - x_i^*)}{x(X_i - x)G_i(x)} dx + \sum_{i=k+m+1}^n \int_0^{x_i} \frac{dx}{(X_i - x)G_i(x)}$$

où $\sum_{i=k+1}^{k+m} x_i^* = \frac{Q - AS_{k+1}^T}{W_{k+1}^T} - \sum_{i=1}^k X_i$, est une fonction de Liapounov.

La fonction V est continûment différentiable sur U_Δ .

Pour $c > 0$, nous introduisons un sous-ensemble de U_Δ :

$$\Omega_{\Delta,c} = \{(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta \mid S > 0, 0 < x_i \leq X_i, i = 1, \dots, k, \\ 0 < x_i < X_i, i = k+1, \dots, k+m, 0 \leq x_i < X_i, \\ i = k+m+1, \dots, n, V(S, x_1, \dots, x_n) \leq c\}.$$

Nous vérifions que $\Omega_{\Delta,c}$ est un sous-ensemble compact de \mathbb{R}^{n+1} .

Pour $(S, x_1, \dots, x_n) \in U_\Delta$, nous avons

$$V(S, x_1, \dots, x_n) \rightarrow \infty \text{ si } S \rightarrow \infty,$$

et ainsi $\Omega_{\Delta,c}$ est borné. De plus nous avons

$$V(S, x_1, \dots, x_n) \rightarrow \infty \text{ si } S \rightarrow 0, \\ V(S, x_1, \dots, x_n) \rightarrow \infty \text{ si } x_i \rightarrow 0, \quad i = 1, \dots, k+m, \\ V(S, x_1, \dots, x_n) \rightarrow \infty \text{ si } x_i \rightarrow X_i, \quad i = k+1, \dots, n.$$

Ainsi tout point limite $(\tilde{S}, \tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n)$ de $\Omega_{\Delta,c}$ satisfait les inégalités : $\tilde{S} > 0$, $\tilde{x}_i > 0$, $i = 1, \dots, k+m$ et $\tilde{x}_i < X_i$, $i = k+1, \dots, n$. V étant une fonction continue, nous obtenons que chacun de ces points appartient à $\Omega_{\Delta,c}$. Nous obtenons donc que $\Omega_{\Delta,c}$ est fermé.

$\Omega_{\Delta,c}$ étant borné et fermé dans \mathbb{R}^{n+1} , on conclut qu'il est compact.

Déterminons $\dot{V}(S, x_1, \dots, x_n)$ et étudions son signe. Un calcul direct nous donne

$$\begin{aligned} \dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) &= (F(S) - F_{k+1}^T) \left(\frac{Q - AS}{W(S)} - \frac{Q - AS_{k+1}^T}{W_{k+1}^T} \right) \\ &+ \sum_{i=1}^k (X_i - x_i) (F_i^T - F_{k+1}^T) + \sum_{i=k+m+1}^n x_i (F_{k+1}^T - F_i^T) \quad (*) \end{aligned}$$

F étant strictement croissante, le second et le troisième terme sont tous les deux non positifs sur $\Omega_{\Delta,c}$. D'autre part, S_{k+1}^T est un zéro de la fonction

$$(F(S) - F_{k+1}^T) \left(\frac{Q - AS}{W(S)} - \frac{Q - AS_{k+1}^T}{W_{k+1}^T} \right)$$

F et W sont strictement croissantes et W est positive sur $[0, \infty)$. Par conséquent la fonction $(F(S) - F_{k+1}^T) \left(\frac{Q - AS}{W(S)} - \frac{Q - AS_{k+1}^T}{W_{k+1}^T} \right)$ est non positive sur $[0, \infty)$. Ainsi, nous avons prouvé que $\dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) \leq 0$, $\forall (S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta,c}$ et donc V est une fonction de Liapounov sur $\Omega_{\Delta,c}$.

Nous avons, $\forall (S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta,c}$, $V(S, x_1, \dots, x_n) \leq c$ et $\dot{V}(S, x_1, \dots, x_n) \leq 0$. Ainsi $\Omega_{\Delta,c}$ est invariant pour notre système différentiel. On peut appliquer le théorème de La Salle (théorème 1.2).

Il nous reste à déterminer les ensembles $E_{\Omega_{\Delta,c}}$ et $M_{\Omega_{\Delta,c}}$.

De (*), nous avons

$$\begin{aligned} E_{\Omega_{\Delta,c}} &= \{(S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta,c} \mid S = S_{k+1}^T, x_i = X_i, i = 1, \dots, k, \\ &x_i \in (0, X_i), i = k+1, \dots, k+m, x_i = 0, i = k+m+1, \dots, n\} \end{aligned}$$

et en substituant directement dans le système (5.1), nous obtenons

$$\begin{aligned} M_{\Omega_{\Delta,c}} &= \{(S, x_1, \dots, x_n) \in \Omega_{\Delta,c} \mid S = S_{k+1}^T, x_i = X_i, i = 1, \dots, k, \\ &\sum_{i=k+1}^{k+m} x_i = \frac{Q - AS_{k+1}^T}{W_{k+1}^T} - \sum_{i=1}^k X_i, x_i = 0, i = k+m+1, \dots, n\}. \end{aligned}$$

Pour démontrer les parties (i) et (iii), il suffit de procéder comme dans le théorème 2 (avec quelques légères modifications dues au fait que les inégalités ne sont pas forcément toutes strictes).

5.5 Quelques simulations

Les figures ci-après ont pour but d'illustrer nos résultats principaux.

Nous choisissons les fonctions $W(S)$ et $F(S)$ de la façon suivante :

$$W(S) = F(S) = \frac{S}{K + S}.$$

Nous avons alors le système :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = Q - AS(t) - \frac{S}{K+S} \sum_{i=1}^n x_i(t), \\ \frac{dx_i}{dt} = x_i(t)(X_i - x_i(t))G_i(x_i(t))\left(\frac{S}{K+S} - \frac{S_i^T}{K+S_i^T}\right), \quad i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (5.6)$$

Nous allons faire varier les paramètres suivants : les valeurs initiales, la production de facteur trophique et le nombre d'axones. Les valeurs des autres paramètres sont fixées à :

$A = 0.25$, $K = 2$, $G_i(x) = 2$, $i = 1, 2$, $X_1 = 2$, $X_2 = 4$, $S_1^T = 1$ et $S_2^T = 2$.

Les unités sont : $[t] = 10h$, $[S] = 10^{-11}M$, $[x_i] = 10^{-11}M$, $[K] = 10^{-11}M$, $[Q] = 10^{-11}M/10h$, et $[A] = 1/10h$ (pour une justification c.f. [29]).

Nous allons représenter dans les figures ci-dessous l'état initial du système par un X et l'état asymptotique par un O.

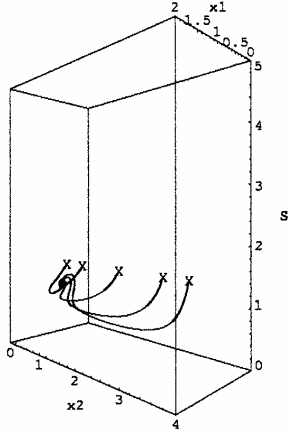


FIG. 5.2: Trajectoires du système (5.6) avec $Q = 0.5$ et les conditions initiales $(1.5, 1, 0.5)$, $(1.5, 1, 1)$, $(1.5, 1, 2)$, $(1.5, 1, 3)$, $(1.5, 1, 3.5)$.

Dans la figure 5.2, nous avons simulé un système de deux axones. Nous avons pris cinq conditions initiales $(S(0), x_1(0), x_2(0))$ différentes. Nous observons qu'un seul axone survit quelque soit l'état initial comme le prédit le théorème 2.

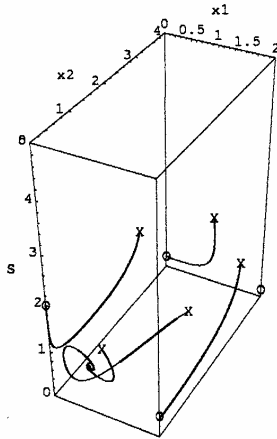


FIG. 5.3: Les équilibres et les trajectoires du système (5.6) avec $Q = 0.5$ et les conditions initiales $(1.5, 0, 3)$, $(1.5, 2, 3)$, $(1.5, 1, 0)$, $(1.5, 1, 4)$, $(0, 1, 3)$.

Dans la figure 5.3, nous avons représenté par un O tous les équilibres du système dans l'ensemble D (ils sont tous situés sur le bord de D). Nous avons pris une condition initiale sur chacune des "faces" du bord de D et tracé les trajectoires correspondantes. On remarque que, à l'exception des trajectoires qui partent de $\{S = 0\}$, les trajectoires qui partent du bord y restent et convergent vers un des équilibres situé sur la même "face".

Dans les figures 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 et 5.8, nous varions le paramètre Q et simulons les cinq cas possibles pour un système à deux axones. Nous avons pris par convenance la même condition initiale $(1.5, 1, 3)$ pour chaque cas et les mêmes valeurs que ci-dessus pour les autres paramètres.

Le théorème 2 nous donne :

1. Si $0 \leq Q \leq \frac{1}{4}$, alors aucun axone ne survit et pour $Q = 0.1$, on a

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= \frac{2}{5}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= 0, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) &= 0.\end{aligned}$$

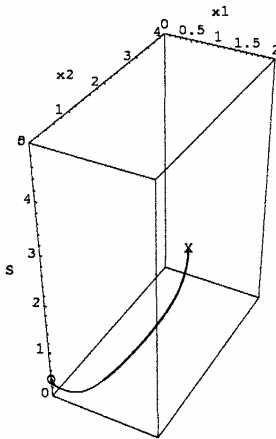


FIG. 5.4: $Q = 0.1$.

2. Si $\frac{1}{4} \leq Q \leq \frac{11}{12}$, alors un axone survit et pour $Q = 0.5$, on a

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 1,$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = \frac{3}{4},$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) = 0.$$

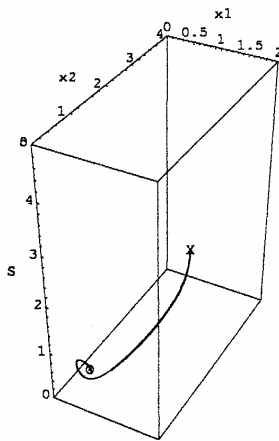


FIG. 5.5: $Q = 0.5$.

3. Si $\frac{11}{12} \leq Q \leq \frac{3}{2}$, alors un axone survit à sa taille limite et pour $Q = 1$, on a

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= -3 + \sqrt{17}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= 2, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) &= 0.\end{aligned}$$

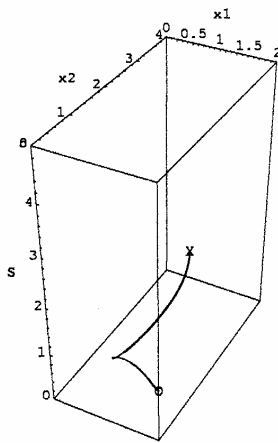


FIG. 5.6: $Q = 1$.

4. Si $\frac{3}{2} \leq Q \leq \frac{7}{2}$, alors les deux axones survivent et pour $Q = 2$, on a

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= 2, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= 2, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) &= 1.\end{aligned}$$

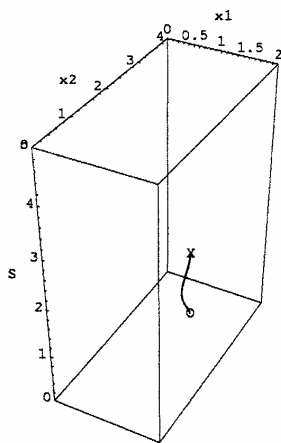


FIG. 5.7: $Q = 2$.

5. Si $\frac{7}{2} \leq Q \leq \infty$, alors les deux axones survivent à leur taille maximale et pour $Q = 4$, on a

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) &= -5 + \sqrt{57}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) &= 2, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) &= 4.\end{aligned}$$

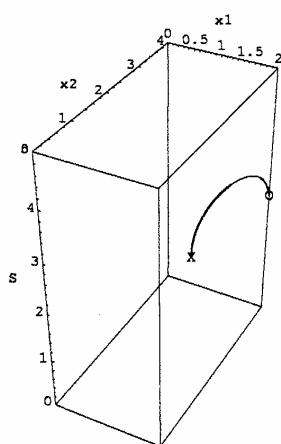


FIG. 5.8: $Q = 4$.

Dans les figures 5.9, 5.10 et 5.11, nous observons le cas de 5 axones pour les valeurs des paramètres suivantes : A , K , X_1 , X_2 , S_1^T , S_2^T comme ci-dessus, et, $Q = 4$, $X_3 = 3$, $S_3^T = 3$, $X_4 = 1$, $S_4^T = 4$, $X_5 = 5$, $S_5^T = 5$ (de même $G_i(x) = 2$, $i = 1, \dots, 5$) et la condition initiale $(1.5, 1, 3, 2, 0.5, 4)$. Le théorème 2 indique que deux axones vont survivre à leur taille maximale ($\frac{7}{2} \leq Q \leq \frac{87}{20}$). Comme il n'est plus possible de représenter la trajectoire vu la dimension, nous allons indiquer l'évolution de chaque variable en fonction du temps.

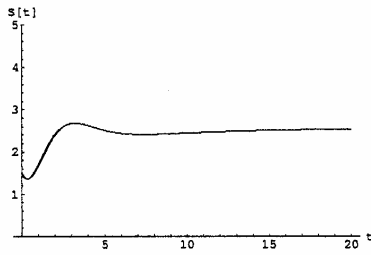
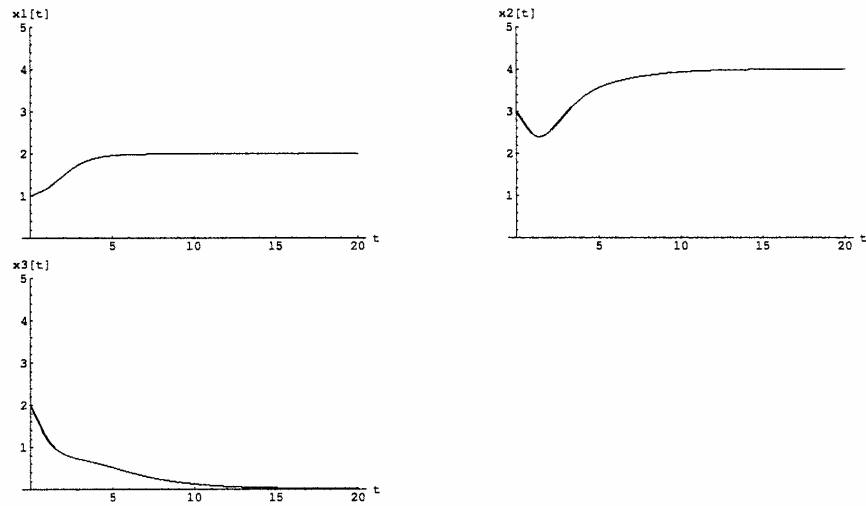


FIG. 5.9: évolution de S (S tend vers $-5 + \sqrt{57}$).

FIG. 5.10: évolution des x_i , $i = 1, \dots, 3$.

On remarque que si l'on ajoute au système des axones avec des seuils S_i^T supérieur aux seuils des axones présents, ces derniers ne changent pas l'état final du système si Q n'est pas assez haut pour permettre à plus d'axones de survivre.

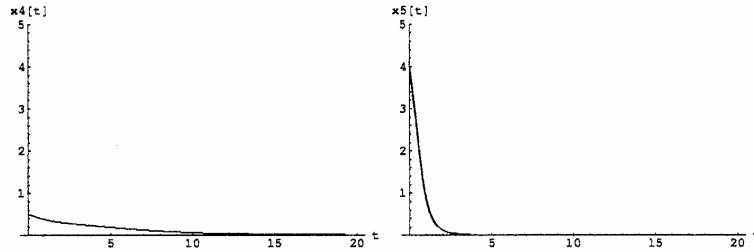


FIG. 5.11: évolution des x_i , $i = 4, 5$.

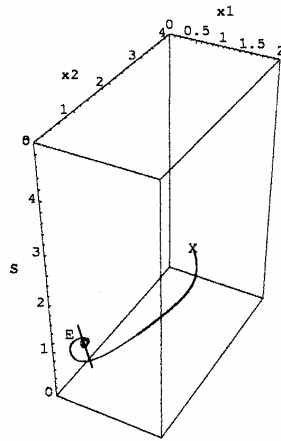


FIG. 5.12: La trajectoire converge vers un point de l'ensemble E (condition initiale : $(1.5, 1, 3)$).

En simulant le cas de deux axones tels que $S_1^T = S_2^T = 1$ avec $Q = 0.5$ (figure 5.12), nous observons que la trajectoire tend vers l'ensemble $E = \{(S, x_1, x_2) \in D | S = 1, x_1 + x_2 = \frac{3}{4}\}$. Les figures 5.13 et 5.14 nous montrent que pour des états initiaux différents, les trajectoires peuvent aussi bien converger vers le même état final que vers des états finals différents.

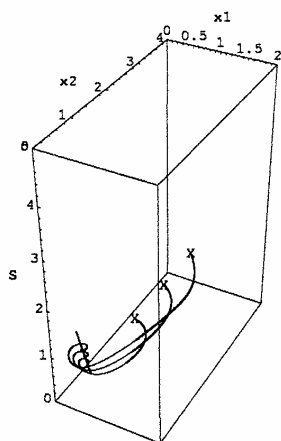


FIG. 5.13: Pour des conditions initiales différentes $((1.5, 1, 1), (1.5, 1, 2), (1.5, 1, 3))$, les trajectoires convergent vers des points différents de l'ensemble E .

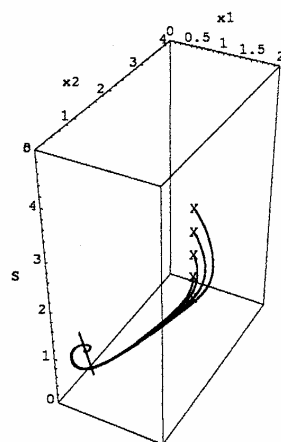


FIG. 5.14: Pour des conditions initiales différentes $((0.5, 1, 3), (1, 1, 3), (1.5, 1, 3), (2, 1, 3), (2.5, 1, 3))$, les trajectoires convergent vers le même point de l'ensemble E .

Chapitre 6

Discussion

A notre connaissance, tous les modèles de la compétition entre axones avaient pour but de décrire la disparition de l'innervation multiple d'une région cible comme la jonction neuromusculaire ([3], [4], [17], [52], [58]). Dans ces modèles l'axone vainqueur monopolise ultimement les ressources au dépend des autres compétiteurs. Etant le mieux adapté, il devient si fort qu'il élimine tous les autres. Ces modèles ne correspondent pas à l'innervation sensitive où plusieurs axones innervent la même région de la peau. Nous proposons ici un modèle qui autorise la survie de plusieurs axones. En plus de l'axone survivant à une taille inférieure à sa taille maximale, d'autres survivent à leur taille limite. Notre modèle prévoit ainsi que l'ajout de facteur trophique in vivo au terme du développement devrait permettre l'augmentation de la croissance d'un axone au maximum par région.

Notre modèle semble être le premier où le nombre d'axones (de neurones) survivant augmente en fonction d'une plus grande production de facteur trophique dans la périphérie comme cela est démontré expérimentalement. La production de NGF est un facteur important. Il existe une valeur de cette variable au-dessous de laquelle aucun axone ne survit et une autre valeur, supérieure à la précédente, au-dessus de laquelle tous survivent.

Les axones survivants sont déterminés par les paramètres S_i^T , la concentration de NGF pour laquelle la croissance de l'axone i est nulle. Ce sont les axones avec les plus bas S_i^T qui survivent les premiers; ce sont ceux qui assimilent le mieux la substance trophique ou qui sont simplement mieux

placés; ils ont en tout cas un avantage compétitif décisif. On remarque à ce propos que si on ajoute au système un nombre quelconque d'axones avec des paramètres S_i^T supérieurs à ceux des axones du système d'origine, sans changer la valeur du paramètre Q , l'état final des axones du système d'origine ne va pas changer. Ainsi plus le paramètre S_i^T d'un axone est élevé et moins cet axone a d'influence sur le système. Une caractéristique importante de notre modèle est que, sauf dans le cas dégénéré où des axones ont des S_i^T égaux, l'état final du système est indépendant des valeurs initiales des variables; ceci suggère que la taille initiale des axones n'est pas un facteur décisif pour leur survie. De même, la valeur des X_i (la taille limite des axones) n'influence pas leur survie.

Dans le cas dégénéré, les axones ayant des paramètres S_i^T égaux survivent tous si Q est assez grand pour permettre la survie de l'un d'entre eux. Néanmoins, l'état final des axones ne sera pas forcément le même pour tous; il dépendra en fait des conditions initiales. Il faut toutefois remarquer que la dépendance envers Q existe toujours dans ce cas. En effet, si Q est trop bas, aucun axone ne survit et si Q est assez grand, tous survivent à leur taille limite.

Comme dans les ganglions sensitifs l'activité électrique des neurones ne semble jouer aucun rôle dans la survie des axones [61], [62], nous n'avons pas incorporé dans notre modèle de facteur dépendant de cette dernière. Ainsi notre modèle ne permet pas de décrire ce qui se passe à la jonction neuromusculaire, ni dans le système nerveux central où l'activité électrique joue vraisemblablement un rôle important [11].

Extension possible de notre modèle :

- i) Nous avons supposé dans notre modèle que les paramètres Q et S_i^T étaient constants. Toutefois, il est concevable que ces derniers dépendent en fait des valeurs des variables S et x_i . Des modèles tenant compte de telles hypothèses seraient peut-être plus conformes à la réalité.
- ii) Nous utilisons un système d'équations différentielles autonomes. Nous négligeons ainsi la possibilité que certains paramètres puissent dépendre du temps (p.ex. : la production Q de facteur neurotrophique).
- iii) Certains indices semblent indiquer que les axones seraient en compétition

pour plusieurs substances trophiques ([50], [6], [44]). Si cela se confirmait, il serait alors nécessaire d'étendre le modèle à ce cas, ce qui vraisemblablement compliquerait la situation considérablement. Il pourrait y avoir des effets combinés entre ces substances pouvant entraîner de multiples comportements différents.

- iv) L'hypothèse d'une substance trophique uniformément distribuée est certainement un point faible de notre modèle. Une distribution non uniforme d'une ou plusieurs substances obligerait à tenir compte de l'espace et conduirait à utiliser des équations aux dérivées partielles.
- v) Notre modèle ne représente que la compétition locale entre branches axonales pour l'innervation d'une seule cible, mais les neurones sensitifs peuvent innover plusieurs cibles simultanément. Nous ne tenons pas compte de la possibilité que la perte d'une branche par un axone pourrait influencer la survie des autres branches dirigées vers d'autres cibles (p.ex. en concentrant les ressources du neurone dans les branches restantes). Des simulations numériques indiquent que ces interactions peuvent être importantes [3].

Notre modèle et celui de N. Jeanprêtre sont des tentatives de description de la régression neurale. Pour construire un modèle mathématique adéquat de la mort neuronale pour toute région du système nerveux, il faudrait analyser l'évolution de l'arborescence axonale dans sa totalité en considérant l'influence des connexions aussi bien présynaptiques que postsynaptiques sur la survie des neurones. Il faudrait inclure les éléments qui influencent significativement la survie de ces cellules. Grâce à notre modèle, nous pouvons affirmer que la compétition est un mécanisme qui peut décrire ce phénomène, mais nous n'avons pas déterminé quels étaient exactement les éléments clés qui donnaient des avantages compétitifs à certains neurones. Une prochaine étape pourrait ainsi être la détermination de ces facteurs clés.

Conclusion

Le résultat principal de notre étude est que dans le cas non dégénéré les valeurs asymptotiques des variables de notre modèle sont indépendantes des conditions initiales. Nous avons de plus observé que la production de facteur trophique Q était un paramètre qui déterminait le nombre de variables x_i ayant une valeur asymptotique non nulle et ainsi le nombre d'axone survivant à la fin du développement. De même, nous avons trouvé que le paramètre déterminant quelle variable x_i avait une valeur asymptotique non nulle, et ainsi quel axone i survivait, était la concentration S_i^T de facteur trophique induisant une croissance nulle de l'axone i .

Notre modèle semble indiquer qu'une compétition entre les neurones des ganglions sensitifs pour le facteur de croissance nerveux est compatible avec la diminution de la taille des populations de cellules nerveuses par la mort neuronale. Bien entendu, ce modèle n'est pas le seul imaginable pour décrire ce processus et peut sans doute être amélioré. De plus, on ne peut pas écarter la possibilité que la compétition ne soit pas la clé de la mort neuronale. Ces considérations nous obligent donc à rester prudents.

Bibliographie

- [1] K.M. Albers, D.E. Wright, and B.M. Davis. Overexpression of nerve growth factor in epidermis of transgenic mice causes hypertrophy of the peripheral nervous system. *J.Neurosci.* 14, pages 1422–1432, 1994.
- [2] H. Amann. *Ordinary differential equations : an introduction to nonlinear analysis*. De Gruyter, Berlin, 1990.
- [3] M.R. Bennett and J. Robinson. Growth and elimination of nerve terminals at synaptic sites during polyneuronal innervation of muscles cells : a trophic hypothesis. *Proc. R. Soc. Lond. B* 235, pages 299–320, 1989.
- [4] A. Borsellino. Neuronal death in embryonic development. a model for selective cell competition and dominance. In C.D. Benedetto, R. Balez, G. Gombos, and G. Porcellati, editors, *Multidisciplinary approach to brain development*, pages 495–502. Elsevier/North Holland, 1980.
- [5] M.C. Brown, W.G. Hopkins, and R.J. Keynes. *Essential of neural development*. Cambridge University Press, Cambridge, 1991.
- [6] V.L. Buchman and A.M. Davies. Different neurotrophins are expressed and act in a developmental sequence to promote the survival of embryonic sensory neurons. *Development* 118, pages 989–1001, 1993.
- [7] R. Campenot. Development of sympathetic neurons in compartmentalized cultures. *Dev. Biol.* 93, pages 1–21, 1982.
- [8] V.M. Carr. Dorsal root ganglia development in chicks following partial ablation of the neural crest. *J. Neurosci.* 4, pages 2434–2444, 1984.
- [9] V.M. Carr and S.B. Simpson Jr. Proliferative and degenerative events in the early development of chick dorsal root ganglia. i. normal development. *J.Comp.Neurol.* 182, pages 727–739, 1978.

- [10] M. Catsicas, Y. Péquignot, and P.G.H. Clarke. Rapid onset of neuronal death induced by blockade of either axoplasmic transport or action potentials in afferent fibers during brain development. *J.Neurosci.* 12, pages 4642–4650, 1992.
- [11] P.G.H. Clarke. Neuronal death in the development of the vertebrate nervous system. *Semin.Neurosci.* 6, pages 291–297, 1994.
- [12] R. Dajoz. *Dynamique des populations*. Masson, Paris, 1974.
- [13] A.M. Davies, C. Bandtlow, R. Heumann, S. Korsching, H. Rohrer, and H. Thoenen. Timing and site of nerve growth factor synthesis in developing skin in relation to innervation and expression of the receptor. *Nature* 326, pages 353–358, 1987.
- [14] P. Ernfors, K.-F. Lee, J. Kucera, and R. Jaenisch. Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. *Cell* 77, pages 503–512, 1994.
- [15] H.I. Freedman. *Deterministic mathematical models in population ecology*. Dekker, New York, 1980.
- [16] R.S. Goldstein. Axial level-dependent differences in size of avian dorsal root ganglia are present from gangliogenesis. *J.Neurobiol.* 24, pages 1121–1129, 1993.
- [17] J.-L. Gouzé, J.M. Lasty, and J.-P. Changeux. Selective stabilization of muscle innervation during development : A mathematical model. *Biol. Cybern.* 46, pages 207–215, 1982.
- [18] L.A. Greene. Quantitative in vitro studies on the nerve growth factor (NGF) requirement of neurons. i. sympathetic neurons. *Dev. Biol.* 58, pages 96–105, 1977.
- [19] L.A. Greene. Quantitative in vitro studies on the nerve growth factor (NGF) requirement of neurons. ii. sensory neurons. *Dev. Biol.* 58, pages 106–113, 1977.
- [20] V. Hamburger and R. Levi-Montalcini. Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. *J.Exp.Zool.* 111, pages 457–501, 1949.
- [21] V. Hamburger and J.W. Yip. Reduction of experimentally induced neuronal death in spinal ganglia of the chick embryo by nerve growth factor. *J.Neurosci.* 4, pages 767–774, 1984.

- [22] P. Hartman. *Ordinary differential equations*. J. Wiley & Sons, New York, 1964.
- [23] R. Heumann, S. Korsching, C. Bandtlow, and H. Thoenen. Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. *J. Cell. Biol.* 104, pages 1623–1631, 1987.
- [24] R. Heumann, S. Korsching, J. Scott, and H. Thoenen. Relationship between levels of nerve growth factor (NGF) and its messenger RNA in sympathetic ganglia and peripheral target tissues. *EMBO J.* 3, pages 3183–3189, 1984.
- [25] M.W. Hirsch. The dynamical systems approach to differential equations. *Bull. American Math. Soc.* 11, pages 1–64, 1984.
- [26] M.W. Hirsch and S. Smale. *Differential equations, dynamical systems and linear algebra*. Academic Press, San Diego, 1974.
- [27] S.B. Hsu. Limiting behavior for competing species. *SIAM J. Appl. Math.* 34, pages 760–763, 1978.
- [28] M. Jacobson. *Developmental Neurobiology*, 3rd Edition. Plenum Press, New York.
- [29] N. Jeanprêtre. *Mathematical analysis of axonal competition*. Thèse de doctorat, Univ. Lausanne, 1994.
- [30] N. Jeanprêtre, P.G.H. Clarke, and J.-P. Gabriel. Competitive exclusion between axons dependent on a single trophic substance : a mathematical analysis. *Math. Biosciences* 135, pages 23–54, 1996.
- [31] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessel, editors. *Principles of neural science*. Appleton & Lange, East Norwalk, 1991.
- [32] M.J. Katz and U. Grenander. Developmental matching and the numerical matching hypothesis for neuronal death. *J. Theor. Biol.* 98, pages 501–517, 1982.
- [33] J.A. Kessler, W.O. Bell, and I.B. Black. Interactions between the sympathetic and sensory innervation of the iris. *J. Neurosci.* 3, pages 1301–1307, 1983.
- [34] R. Klein, I. Silos-Santiago, R.J. Smeyne, S.A. Lira, R. Brambilla, S. Bryant, L. Zhang, W.D. Snider, and M. Barbacid. Disruption of the neurotrophin-3 receptor gene *trkC* eliminates Ia muscle afferents and results in abnormal movements. *Nature* 368, pages 249–251, 1994.

- [35] R. Kohli and P.G.H. Clarke. Mathematical analysis of competition between sensory ganglion cells for nerve growth factor in the skin. In *Artificial neural networks - ICANN97, 7th International Conference Lausanne, Switzerland, October 1997, Proceeding*, volume 1327 of *Lecture notes in Computer Science*, pages 131–138, 1997.
- [36] S. Korsching and H. Thoenen. Nerve growth factor supply for sensory neurons : site of origin and competition with the sympathetic nervous system. *Neurosci.Lett.* 54, pages 201–205, 1985.
- [37] S. Korsching and H. Thoenen. Treatment with 6 - hydroxydopamine and colchicine decreases nerve growth factor levels in sympathetic ganglia and increases them in the corresponding target tissues. *J.Neurosci.* 5, pages 1058–1061, 1985.
- [38] S. Korsching and H. Thoenen. Developmental changes of nerve growth factor levels in sympathetic ganglia and their target organs. *Dev. Biol.* 126, pages 40–46, 1988.
- [39] J. Lafontaine. *Introduction aux variétés différentielles*. Presses universitaires de Grenoble, Grenoble, 1996.
- [40] A.H. Lamb. Motoneurone counts in xenopus frogs reared with one bilaterally-innervated hindlimb. *Nature* 284, pages 347–350, 1980.
- [41] A.H. Lamb, M.J. Ferns, and K. Klose. Peripheral competition in the control of sensory neuron numbers in xenopus frogs reared with a single bilaterally innervated hindlimb. *Dev.Brain Res.* 45, pages 149–153, 1989.
- [42] J.P. LaSalle. Some extensions of Liapunov's second method. *IRE. Trans. CT* 7, pages 5201–527, 1960.
- [43] R. Levi-Montalcini. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 237, pages 1154–1162, 1987.
- [44] R.M. Lindsay. Role of neurotrophins and trk receptors in the development and maintenance of sensory neurons : an overview. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351, pages 363–373, 1996.
- [45] A.M. Lohof, N.Y. Ip, and M.M. Poo. Potentiation of developing neuromuscular synapses by the neurotrophins NT-3 and BDNF. *Nature* 363, pages 350–353, 1993.
- [46] A.J. Lotka. The growth of mixed populations : Two species competing for a common food supply. *J. Washington Acad. Science* 21, pages 461–469, 1932.

- [47] O. Maggioni. *Modèles mathématiques de la dynamique du solvant et des solutés dans un système de compartiments reliés par des membranes*. Thèse de doctorat, Univ. Fribourg, 1995.
- [48] I. Matsuoka, M. Meyer, and H. Thoenen. Cell-type-specific regulation of nerve growth factor (NGF) synthesis in non-neuronal cells : comparison of Schwann cells with other cell types. *J.Neurosci.* 11, pages 3165–3177, 1991.
- [49] S.O. Meakin and E.M. Shooter. The nerve growth factor family of receptors. *Trends Neurosci.* 15, pages 323–331, 1992.
- [50] S.P. Memberg and A.K. Hall. Proliferation, differentiation, and survival of rat sensory neuron precursors in vitro require specific trophic factors. *Mol. Cell Neurosci.* 6(4), pages 323–335, 1995.
- [51] F. Miller, T.C. Mathew, and J.G. Toma. Regulation of nerve growth factor receptor gene expression by nerve growth factor in the developing peripheral nervous system. *J. Cell Biol.* 112, pages 303–312, 1991.
- [52] A. Van Ooyen and D.J. Willshaw. Competition amongst neurons for neurotrophins. In *Artificial neural networks - ICANN97, 7th International Conference Lausanne, Switzerland, October 1997, Proceeding*, volume 1327 of *Lecture notes in Computer Science*, pages 139–144, 1997.
- [53] Y. Péquignot and P.G.H. Clarke. Changes in lamination and neuronal survival in the isthmo-optic nucleus following the intraocular injection of tetrodotoxin in chick embryos. *J.Comp.Neurol.* 321, pages 336–350, 1992.
- [54] Y. Péquignot and P.G.H. Clarke. Maintenance of targeting errors by isthmo-optic axons following the intraocular injection of tetrodotoxin in chick embryos. *J.Comp.Neurol.* 321, pages 351–356, 1992.
- [55] H.S. Phillips and M. Armanini. Expression of the trk family of neurotrophin receptors in developing and adult dorsal root ganglion neurons. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 351, pages 413–416, 1996.
- [56] M.P. Primi and P.G.H. Clarke. Retrograde neurotrophin - mediated control of neurone survival in the developing central nervous system. *Neuro. Report.* 7, pages 473–476, 1996.
- [57] D. Purves and J.W. Lichtman. *Principles of neural development*. Sinauer, Sunderland, MA, 1985.

- [58] C.E. Rasmussen and D.J. Willshaw. Presynaptic and postsynaptic competition in models for development of neuromuscular connections. *Biol. Cybern.* 68, pages 409–419, 1993.
- [59] A. Rescigno. The struggle for life : II, three competitors. *Bull. Math. Biophys.* 30, pages 291–298, 1968.
- [60] A. Rescigno and J. Richardson. The struggle for life : I, two species. *Bull. Math. Biophys.* 29, pages 377–388, 1967.
- [61] H. Rohrer, R. Heumann, and H. Thoenen. The synthesis of nerve growth factor (NGF) in developing skin is independent of innervation. *Dev. Biol.* 128, pages 240–244, 1988.
- [62] R.A. Rush, R. Mayo, and C. Zettler. The regulation of nerve growth factor synthesis and delivery to peripheral neurons. *Pharmac. Ther.* 65, pages 93–123, 1995.
- [63] B.A. Sabel and G.E. Schneider. The principle of conservation of total axonal arborizations : massive compensatory sprouting in the hamster subcortical visual system after early tectal lesions. *Exp. Brain Res.* 73(3), pages 505–518, 1988.
- [64] P.J. Seeley and L.A. Greene. Short-latency actions of nerve growth factor at the growth cone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, pages 2789–2793, 1983.
- [65] S. Smale. On the differential equations of species in competition. *J. Math. Biol.* 3, pages 5–7, 1976.
- [66] H.L. Smith and P. Waltman. *The theory of the chemostat : dynamics of microbial competition*. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
- [67] R. Stoop and M.M. Poo. Synaptic modulation by neurotrophic factors : differential and synergistic effects of brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor. *J. Neurosci.* 16, pages 3256–3264, 1996.
- [68] V. Volterra. *Leçon sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie*. Gauthier-Villars, Paris, 1931.
- [69] P. Waltman. Competition models in population biology. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 1983.
- [70] H.K. Yip and E.M. Johnson Jr. Developing dorsal root ganglion neurons require trophic support from their central processes : Evidence for a role of retrogradely transported nerve growth factor from the central nervous

system to the periphery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, pages 6245–6249, 1984.

Remerciements

Mes remerciements vont bien sûr en premier lieu à mon directeur de thèse, Jean-Pierre Gabriel, pour son appui et pour ses exhortations à être exigeant avec moi-même qui m'ont permis d'améliorer constamment mon travail.

J'aimerais ensuite remercier chaleureusement Peter Clarke, sans qui ce travail n'existerait tout simplement pas, pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir expliqué avec son enthousiasme communicatif ses recherches passionnantes en neurobiologie.

Je remercie également Bruno Zwahlen pour son soutien et pour avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Je remercie enfin les nombreuses personnes qui m'ont soutenu, encouragé et conseillé tout au long de mon travail.

CURRICULUM VITAE

Nom : *Kohli*
Prénom : *Raymond, Daniel*
Date et lieu de naissance : *22 septembre 1970 à Aigle (VD)*
Origine : *Yvorne (VD)*

Diplômes :

1986 Certificat d'étude secondaire au collège d'Aigle (VD)

1989 Maturité cantonale de type C au CESSEV (Centre d'enseignement secondaire supérieur de l'Est vaudois), Burier (VD)

1994 Diplôme d'ingénieur mathématicien de l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne

1995 CESMA (Certificat d'enseignement supérieur de mathématiques appliquées)

Expériences professionnelles :

1994 - 1996 Séjour à l'Institut d'anatomie de la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne

1995 - 1998 Assistant à la chaire d'analyse et à la chaire d'analyse numérique du Département de mathématiques de l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne

1998 - 2000 Analyste-statisticien au service comptabilité d'ASSURA, assurance maladie et accident, Pully

2000 - Collaborateur scientifique de la section évolution de la population de l'Office fédéral de la statistique, Neuchâtel