

RAPPORT DE STAGE

**Étude du comportement en temps long de
modèles d'évolution de populations cellulaires
au cours du développement de follicules
ovariens**

Equipe MYCENAE, INRIA de Paris

FRÉDÉRIQUE ROBIN
Master MSV

Sous la direction de :
Frédérique CLÉMENT (MYCENAE,
INRIA de Paris)
Romain YVINEC (BIOS, INRA
Centre Val de Loire)

Juillet 2016

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce rapport.

Tout d'abord, j'adresse mes premiers remerciements à mes deux encadrants, Mme Frédérique Clément, responsable de l'équipe-projet MYCENAE de l'INRIA de Paris, et Mr Romain Yvinec, membre de l'équipe BIOS de l'INRA Centre Val de Loire pour m'avoir accepté comme stagiaire et avoir tous mis en œuvre pour que cette aventure de bientôt presque cinq mois se prolonge en trois ans. Leurs écoutes et leurs nombreux conseils m'ont permis de cerner rapidement ce sujet complexe mais au combien passionnant.

Je remercie également toute l'équipe MYCENAE et en particulier Elif, ma camarade de bureau toujours souriante et pleine de bonnes humeurs.

Je remercie chaleureusement l'équipe BINGO et particulièrement à Mme Danielle Monniaux, pour ses réponses claires, à Peggy, Maud et Véronique, pour leurs patientes en salle de culture et pour m'avoir laissé m'asseoir à une paillasse pour découvrir les joies de la culture de follicules ovariens.

Je tiens à remercier l'ensemble du personnel de l'INRIA de Paris pour leur chaleureux accueils au cours de ces mois (particulièrement ceux du quatrième étage) ainsi que l'INRA du Centre Val de Loire que j'ai pu croiser lors de mes quelques allées-venues.

Table des matières

Remerciements	1
Introduction	1
1 Modélisation de l'évolution d'un follicule ovarien en stade basal	2
1.1 Follicules ovariens	2
1.2 Modélisation	5
1.2.1 Modèle initial	5
1.2.2 Une version simplifiée du modèle	6
1.3 Définition du modèle	7
1.3.1 Définition du modèle du stage	7
1.3.2 Loi de division	7
1.3.3 Loi de déplacement	8
2 Modélisation stochastique	10
2.1 Écriture du modèle et notations	10
2.2 Équations de renouvellement	11
2.2.1 Fonction génératrice	11
2.2.2 Moments	12
2.3 Comportement en temps long	13
2.4 Simulation numérique	15
3 Modélisation déterministe	17
3.1 Écriture du modèle	17
3.2 Éléments propres	18
3.3 Comportement en temps long	19
3.3.1 Entropie relative généralisée	20
3.3.2 Comportement en temps long	20
3.4 Simulation numérique	21
3.5 Conclusion	22
4 Application et premières simulations	23
4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur	23
4.1.1 Profil à la limite attendu	23
4.1.2 Régime transitoire/régime asymptotique	26
4.2 Mise en œuvre dans des cas semi-markovien : l'exponentielle shiftée	30
5 Conclusion et perspectives	33
6 Annexe	35
6.1 Modèle biologique	35
6.2 Stochastique	35
6.2.1 Équation de renouvellement	35
6.2.2 Comportement en temps long	38
6.3 Déterministe	39

TABLE DES MATIÈRES

6.3.1	Écriture du modèle	39
6.3.2	Éléments propres	40
6.3.3	Comportement en temps long	42

Introduction

Ce stage, d'une durée totale de 5 mois, a débuté au début du mois d'avril et se prolongera jusqu'à la fin du mois d'août 2016. Il s'effectue au sein de l'équipe-projet INRIA de Paris MYCENAE (Multiscale dYnamiCs in neuroENdocrine AxEs) qui se dédie à la modélisation, l'analyse ainsi que la simulation de dynamiques multi-échelles en temps et/ou espace dans les domaines des neurosciences, de la physiologie et de l'endocrinologie. Le sujet, proposé conjointement par Frédérique Clément, responsable de MYCENAE et Romain Yvinec, chercheur au sein de l'équipe BIOS (Biology and Bioinformatics of Signalling Systems) de l'INRA Centre Val de Loire porte sur la modélisation du développement de follicules ovariens en phase basale, qui est une étape critique pour le succès reproducteur et la maîtrise de la reproduction.

La disponibilité en follicules ovariens au bon stade de développement est en effet un facteur clé pour les biotechnologies de la reproduction. Il est donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents au développement folliculaire et à la maturation ovocytaire, ainsi qu'à la régulation des réserves ovariennes, pour gérer de manière optimale le potentiel reproducteur que ce soit dans un contexte clinique, d'élevage ou de préservation de la biodiversité (chez les espèces en danger d'extinction). L'intérêt scientifique se joint ainsi à un intérêt sociétal, mais aussi économique (il faut compter par exemple 500€ pour chaque essai de transfert embryonnaire chez la vache et environ 4000€ pour un traitement de stimulation ovarienne chez la femme, avec dans les deux cas un taux de succès modéré).

Le stage utilise une version simplifiée d'un modèle stochastique individu-centré de populations cellulaires structurées précédemment proposé par l'équipe MYCENAE, qui rend compte de la morphogenèse du follicule jusqu'au stade pré-antral et considère les interactions entre l'ovocyte et les cellules folliculaires. Cette étude s'appuie sur le cadre théorique existant pour l'étude des dynamiques de populations structurées (tant au point de vue stochastique que déterministe) et utilise des outils numériques appropriés pour leur simulation. Le recours à une version simplifiée a pour objectif de faciliter l'étude de l'évolution temporelle des marqueurs de dynamique cellulaire (temps de doublement, index mitotique) et des flux cellulaires.

La première partie de ce rapport présente le contexte biologique ainsi qu'une description du modèle original et simplifié. La seconde partie présente l'étude du comportement en temps en utilisant un formalisme stochastique, ce qui permet d'utiliser des techniques issues de l'étude de processus de branchement (équation de renouvellement). La troisième partie présente l'étude du comportement en temps long du même modèle dans le cadre d'un formalisme déterministe et s'appuie sur des techniques d'entropie. Enfin, La dernière partie fournit une illustration numérique des résultats théoriques obtenus.

Chapitre 1

Modélisation de l'évolution d'un follicule ovarien en stade basal

La mise en place et la structuration des tissus, des organes et des organismes est un mécanisme nommé morphogenèse qui a lieu à des moments donnés de la vie d'un individu (généralement durant la vie fœtale). Le développement basal des follicules ovariens fait partie des exemples rares de mécanismes de morphogenèse ayant lieu chez un organisme adulte et est donc un exemple pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la morphogenèse.

1.1 Follicules ovariens

Le gamète femelle ou ovocyte évolue au sein d'une structure tissulaire, le follicule ovarien. Le processus de développement et de croissance des follicules ovariens, dénommé folliculogénèse, se déroule sur une période de plusieurs semaines à plusieurs mois selon les espèces et s'achève en cas de succès par la libération d'un ovocyte apte à la maturation et à la fécondation au moment de l'ovulation.

Folliculogénèse

La folliculogénèse est divisée en deux phases : la phase de folliculogénèse basale, la plus longue, qui est sous le contrôle de facteurs de croissance ovariens, et la phase de folliculogénèse terminale, qui est sous le contrôle des hormones gonadotropes hypophysaires et se déroule dans le cadre d'un cycle ovarien (cf Figure (1.1)). Le stage a été focalisé sur la phase basale du développement folliculaire (après une initialisation à partir d'un pool de follicules primordiaux en quiescence).

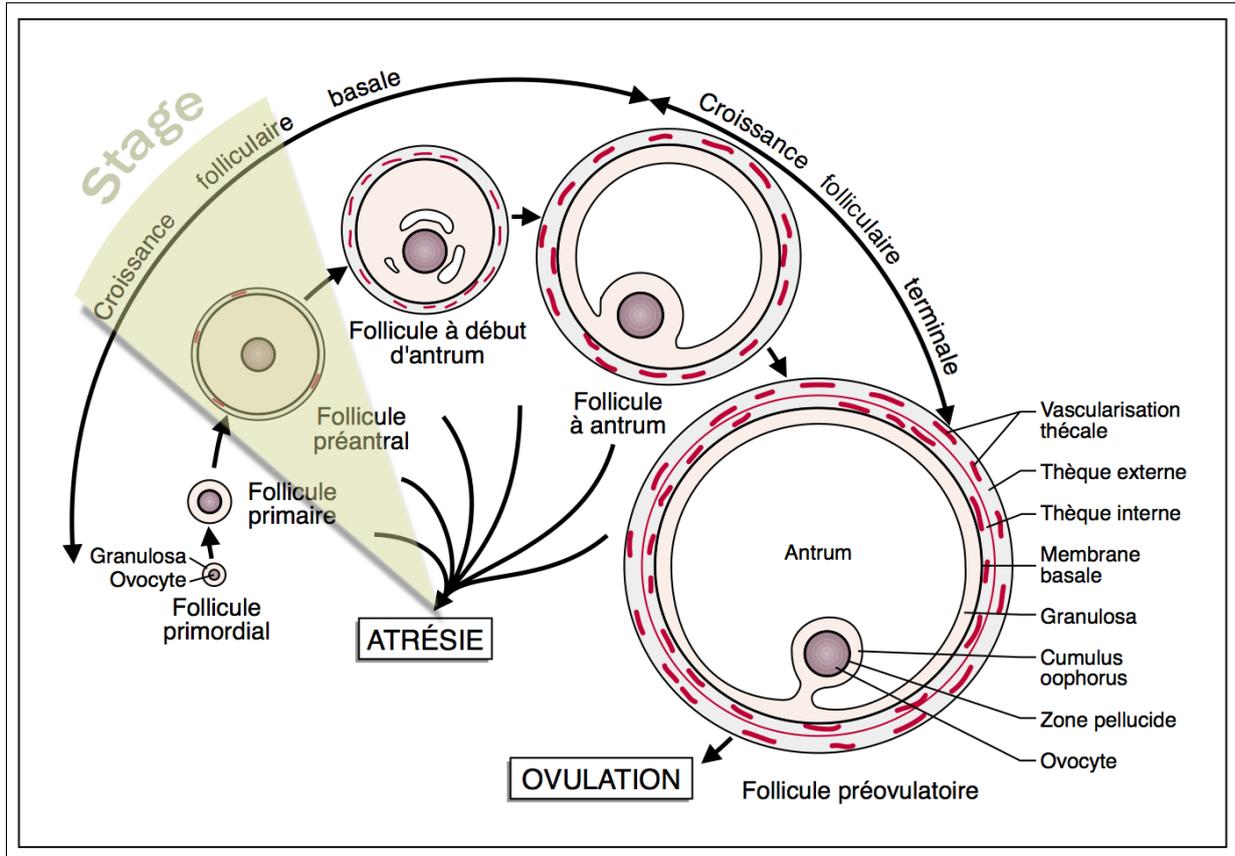


FIGURE 1.1 – **Étapes de la folliculogenèse** : Les follicules débutent leur croissance à partir du stade primordial. La transition stade primordial - primaire est caractérisée par un changement morphologique des cellules de la granulosa : d'une forme plate (*flattened*), elles vont ensuite adopter une forme ronde (*cuboïdale*). Les cellules de granulosa prolifèrent tout le long des deux phases de croissance (basale et terminale). En revanche, le diamètre de l'ovocyte croît au cours de la phase basale jusqu'à un seuil. La thèque qui apparaît au stade pré-antral, a un rôle dans le maintien de la structure du follicule et est vascularisée. Entre le stade pré-antral et le stade antral, des petites cavités remplies de liquide apparaissent et finissent par s'agglomérer pour former une grande cavité : l'antrum.

Au cours de la phase basale, la croissance de l'ovocyte est étroitement liée à la prolifération des cellules somatiques qui l'entourent : les cellules de la granulosa. Les facteurs de croissance issus des cellules de la granulosa (KIT Ligand) favorisent la croissance de l'ovocyte tandis que ceux issus de l'ovocyte (BMP15, GDF9) influent sur la prolifération cellulaire de cellules de la granulosa. L'évolution morphologique d'un follicule à ce stade résulte d'un équilibre finement régulé entre la vitesse de croissance de l'ovocyte et le taux de prolifération des cellules folliculaires déterminant, pour un diamètre folliculaire donné, la taille de l'ovocyte, le nombre de cellules de la granulosa et le nombre de couches cellulaires. Cet équilibre est compromis dans le cas de mutations génétiques naturelles (observées et étudiées en particulier dans l'espèce ovine) ou induites expérimentalement (Knock-Out chez la souris). En fonction de la cible de ces mutations, les déséquilibres conduisent soit à des gros ovocytes entourés de peu de cellules (exemple de la mutation *FecB* chez les brebis Booroola, associée à une augmentation du nombre d'ovulations), soit au contraire à de petits ovocytes enfouis dans un massif dense de cellules folliculaires (exemple du KO de l'inhibine α chez la souris)(Figure (1.2)).

1.1 Follicules ovariens

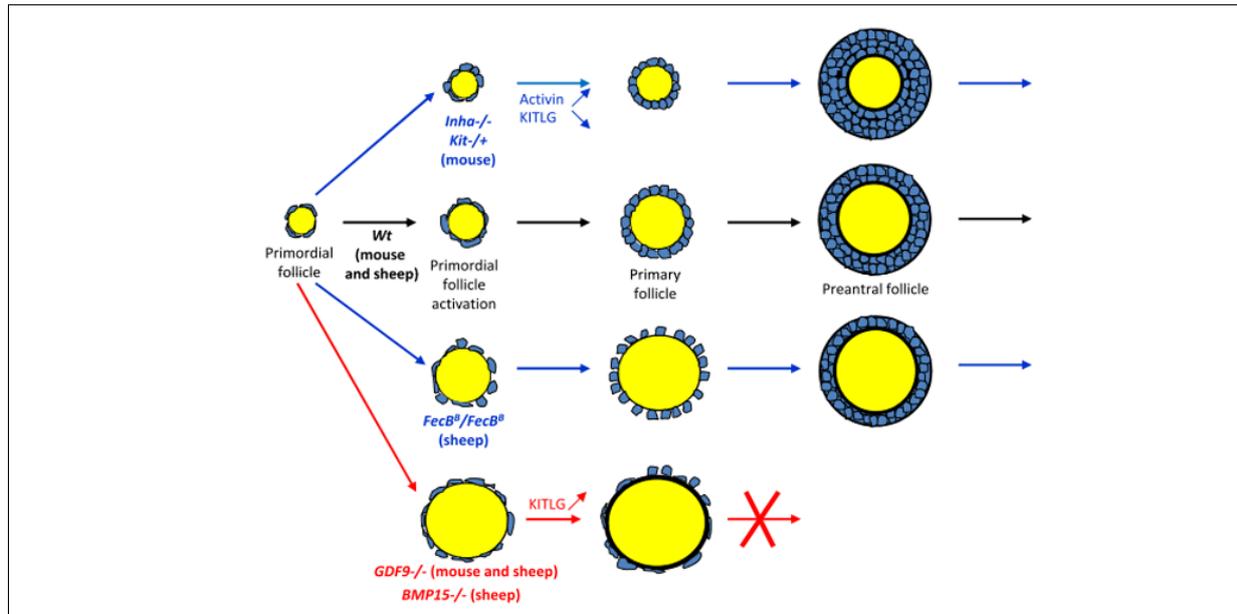


FIGURE 1.2 – Évolution morphologique des follicules ovariens en situation contrôle ou wild-type, ou en situations de déséquilibre provoquées par des mutations génétiques naturelles ou induites. Les mutations observées chez la brebis conduisent à des ovocytes de diamètre augmenté (pour un diamètre folliculaire donné). Ces mutations peuvent être compatibles avec la poursuite du développement folliculaire et sont alors associées à une augmentation du nombre d’ovulations. Dans d’autres cas, la mutation est délétère à l’état homozygote et entraîne l’arrêt du développement folliculaire. Extrait de [14]

Données expérimentales disponibles

Les données quantitatives varient en fonction des espèces. La Figure (1.3) présente les données obtenues chez la brebis et publiées dans [9].

	<i>Wild-Type</i>	<i>Booroola</i>
1 couche	41.62	58.76
2 couche	373.019	418.72
3 couche	885.74	NA
4 couche	1 773	NA
5 couche	5 308	NA
6 couche	7 650	NA

(a) Nombre moyen de cellules de la granulosa

	<i>Wild-Type</i>	<i>Booroola</i>
1 couche	38.48	42.37
2 couches	63.187	66.215
3 couches	75.94	NA
4 couches	83.49	NA
5 couches	107.52	NA
6 couches	111.58	NA

(b) Diamètre moyen de l’ovocyte

FIGURE 1.3 – Données fournies par K.P.McNatty, extrait de [9]

Ces données ne sont pas datées de manière précise puisqu’il est impossible de connaître de manière exacte l’âge du follicule au moment du prélèvement. On a cependant un ordre de grandeur du temps de transition d’un follicule du stade primaire au stade pré-antral (3 couches) qui est compris entre 0 et 130 jours maximum ([17]).

1.2 Modélisation

La quantité moyenne de cellules folliculaires est environ d'une centaine de cellules [9] au stade du follicule primaire et croît jusqu'à environ 7 650 cellules folliculaires (stade antral, pour 6 couches, Figure (1.3)), ce qui justifie aussi bien le choix d'un formalisme déterministe que stochastique. Une première version utilisant un formalisme stochastique a été proposé pour le modèle initial.

1.2.1 Modèle initial

Un modèle stochastique individu-centré considérant les interactions entre l'ovocyte et les cellules folliculaires (cellules de la granulosa) a été proposé [3]. Ce modèle permet de rendre compte de la morphogénèse du follicule jusqu'au stade pré-antral et d'expliquer l'évolution conjointe de la croissance ovocytaire et de la prolifération (ainsi que la structuration en couches) des cellules folliculaires.

Le follicule en phase basale est assimilé à une sphère dont le centre est l'ovocyte (représenté par une sphère également de diamètre $d_O(t)$ qui croît au cours du temps sous l'effet de facteurs trophiques sécrétés par les cellules de la granulosa. Les cellules de la granulosa sont réparties dans des couches d'épaisseur correspondant au diamètre d'une cellule de la granulosa (cf Figure (1.4b)). La modélisation de la croissance folliculaire basale requiert donc une structure spatiale particulière pour tenir compte du phénomène de frontière mobile entraîné par la croissance de l'ovocyte. Le nombre de couche est d'abord fixé. Ensuite, l'espace de chaque couche est découpé en un nombre fixé $N_i \in \mathbb{N}^*$, où i est l'indice de la couche, d'éléments de volumes. Pour une couche i donnée, le j -ème élément de volume sera noté $\mathcal{L}_t^{(j,i)}(\omega)$ où j est l'indice de la position circonférentielle (cf Figure (1.4)). Pour tenir compte de la croissance de l'ovocyte, la taille des éléments de volumes varie au cours du temps.

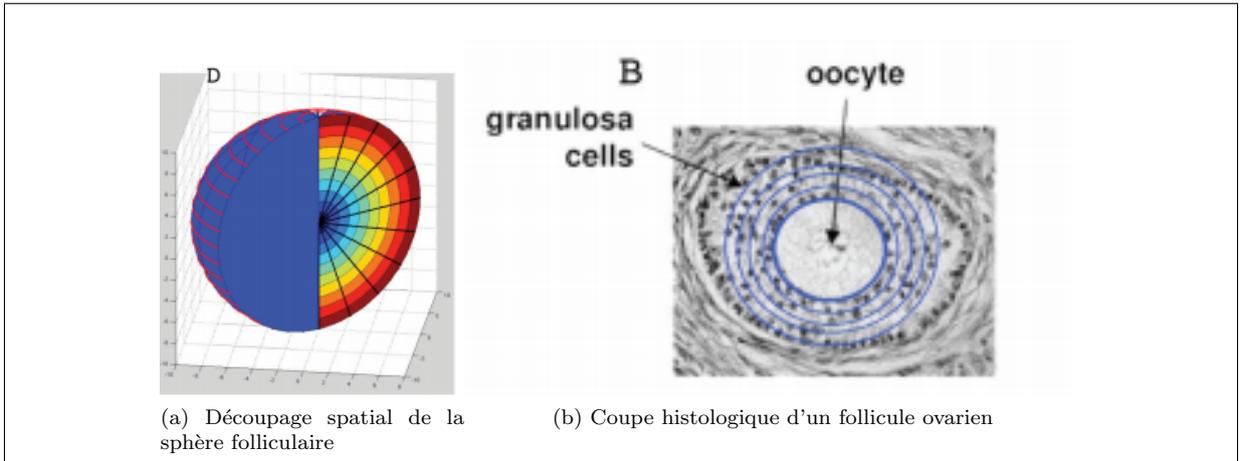


FIGURE 1.4 – Extrait de [3]

La dynamique de l'évolution de la population de cellules de la granulosa se comporte comme un processus de naissance et de migration sur une géométrie particulière et est définie par l'équation ci-dessous :

$$Z_t = \sum_{k=1}^{N_0} \delta_{X_k(0), A_k(0)+t} + \int_0^t \int \mathbf{1}_{k < N_{s-}} Q(ds, n(dk), d\theta, J(dj))$$

$$\left[(2\delta_{(X_k(s-), t-s)} - \delta_{X_k(s-), A_k(s-)+t-s}) \mathbf{1}_{0 \leq \theta < m_1(s, Z_{s-}, k)} \right. \quad (1.1)$$

$$\left. + (\delta_{((j', i'), A_k(s-)+t-s)} - \delta_{(X_k(s-), A_k(s-)+t-s)}) \mathbf{1}_{m_1(s, Z_{s-}, k) \leq \theta < m_2(s, Z_{s-}, k)} \right]$$

$$\text{avec } m_1(s, Z_{s-}, k) = b(k, Z_{s-}, s-)$$

$$m_2(s, Z_{s-}, k) = m_1(s, Z_{s-}, k) + p(\mathcal{L}_{s-}^{(j,i)}, Z_{s-}, s-) m(X_k(s-), (j', i'), Z_{s-}, s-) \quad (1.2)$$

1.2 Modélisation

Le processus décrit par (1.1) est une illustration de modèles multi-échelles. Les cellules de la granulosa sont réparties dans des volumes élémentaires ($\mathcal{L}_{s-}^{(j,i)}$ de (1.2)) et soumises à des phénomènes de division (à taux $b(k, Z_{s-}, s-)$) et de déplacements. Pour tenir compte de l'effet de l'ovocyte sur la prolifération des cellules de granulosa, la loi de division dépend de la couche et une cellule-mère donne naissance à deux cellules filles qui restent sur la même couche et dont l'âge est réinitialisé (échelle microscopique). Le déplacement d'une cellule ne peut se faire que vers un élément de volume adjacent (échelle mésoscopique). La loi de déplacement dépend de l'encombrement local et est privilégié si l'élément de volume est moins encombré. Elle est divisé en deux événements : la décision de se déplacer ($p(\mathcal{L}_{s-}^{(j,i)}, Z_{s-}, s-)$, équation (1.2)) et le choix de la position finale ($m(X_k(s-), (j', i'), Z_{s-}, s-)$, équation (1.2), qui est conditionnelle à la décision de se déplacer).

La vitesse de croissance de l'ovocyte est modulée par les contributions pondérées de chaque couche (échelle macroscopique) (1.3)) et est donnée par :

$$d_0(t) = d_0(0) + \int_0^t (d_0(s-))^\alpha (1 - d_0(s-))^\beta \sum_{i \geq 1} \frac{\kappa_i}{\log_2(e)\lambda_i} \langle Z_{s-}, \mathcal{L}_{s-}^i \rangle ds \quad (1.3)$$

Les sorties du modèle permettent d'accéder à des informations quantitatives et dynamiques à des échelles microscopiques (e.g. événements de division ou déplacement cellulaire), mésoscopiques (e.g. suivi de lignées clonales, index mitotique) ainsi que macroscopiques (diamètres ovocyttaire et folliculaire, nombre de cellules).

1.2.2 Une version simplifiée du modèle

Une manière de caractériser l'évolution d'un follicule est d'étudier le temps de doublement moyen de la population de cellules de la granulosa. Bien que les sorties du modèle initial soient riches (suivi de lignée clonale, des événements de division, etc.), elles ne permettent pas d'accéder de manière simple à cette information en raison du caractère fortement non-linéaire du modèle (frontière mobile, contrôle de l'ovocyte sur les cellules de la granulosa et inversement, répartition par couches). Une première simplification consiste à découpler l'action de l'ovocyte de celle des cellules de la granulosa en supposant que le diamètre de l'ovocyte est constant, ce qui a pour effet de supprimer le problème de frontière mobile ainsi que le contrôle des cellules de la granulosa sur l'ovocyte. Une seconde simplification vient alors naturellement et consiste à modifier la géométrie de telle sorte que seule une répartition par couches est conservée (et non une répartition par élément de volumes).

Une autre vision du déplacement, en s'appuyant sur le fait que les taux de déplacements et de division sont du même ordre de grandeur du fait du rétro-contrôle existant entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa, est de considérer que le déplacement des cellules est conditionné par la loi de division.

Enfin, dans le but d'obtenir des expressions analytiques simples, le déplacement centrifuge a été privilégié (cf Figure (1.5)).

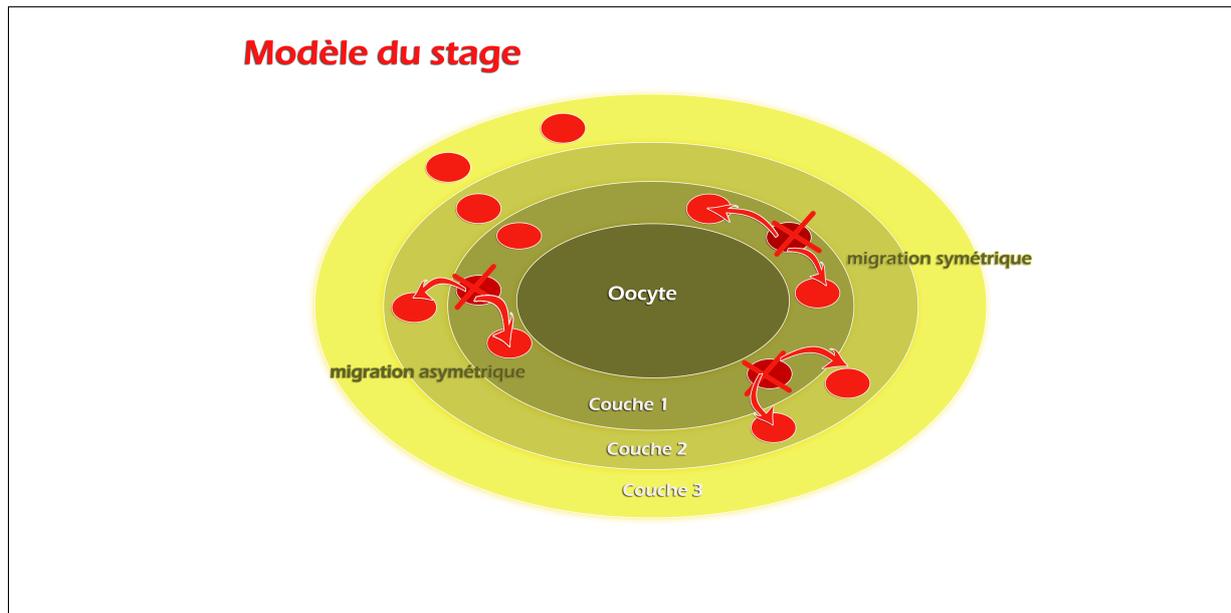


FIGURE 1.5 – **Modèle linéaire de dynamique de population** : Après leurs naissances, les cellules filles peuvent migrer de manière symétrique (les deux vont sur la couche supérieure ou restent sur la couche de la cellule-mère) ou asymétrique (l’une reste sur la couche de la cellule-mère alors que l’autre migre vers la couche supérieure) mais toujours dans la direction opposée à l’ovocyte.

L’objectif du stage est d’étudier le temps de doublement moyen de la population de cellules de la granulosa en utilisant le modèle simplifié présenté ci-dessus. Cette nouvelle version permet, après un passage à la limite, d’obtenir un comportement asymptotique de la forme $e^{\alpha t} N$ (régime sur-critique) où α est le paramètre de Malthus et représente l’accroissement de la population, et N une constante qui sera précisée ultérieurement. Le temps de doublement se déduit alors du paramètre Malthusien par $\tau = \ln(2)/\alpha$.

Enfin, il sera intéressant d’utiliser ce taux de doublement pour calibrer les paramètres du modèle.

1.3 Définition du modèle

1.3.1 Définition du modèle du stage

On considère un nombre de couches total de $J + 1$, sachant que J est l’indice de la couche maximale. Selon [9], ce nombre de couches peut être compris entre 0 et 6.

Le modèle est structuré en âge (variable continue, influençant la probabilité de division et est ré-initialisée à chaque division) et en couche (variable discrète, influençant la probabilité de division et de déplacement). Il s’agit donc d’un modèle de populations cellulaires multi-type structuré en âge (type Bellman-Harris) tel qu’il a déjà pu être proposé pour l’étude de fréquences alléliques [13].

1.3.2 Loi de division

On note $b_j(a)$ le taux de division instantané d’une cellule-mère de la granulosa présente sur la couche j et d’un âge a . La loi du premier temps de division est décrite par une loi semi-markovienne (ou markovienne lorsque le taux $b_j(a)$ est constant) donnée ci-dessous.

Définition 1.3.1 (Premier temps de division sur une couche)

La loi du premier temps de division d’une cellule de granulosa mère située sur la couche j et d’un âge a_0 , correspondant au premier temps de saut $\tau^j(a_0)$ vérifie :

$$\mathbb{P}[\tau^j(a_0) > t] = e^{-\int_0^t b_j(a_0+s)ds}$$

1.3 Définition du modèle

où b_j est le taux de division instantané d'une cellule située sur une couche j .

Par la suite, les exemples qui seront utilisés principalement seront :

1. Formulation originale (issue de [3]) :

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad b_j(a) = 1 - e^{-a/\lambda_j} \quad (1.4)$$

Dans ce modèle semi-markovien, le temps de division moyen pour une couche j donnée est égal à $\mathbb{E}[\tau^j(a_0)] \approx 1.254\sqrt{\lambda_j}$.

2. Markov Pur :

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad b_j(a) = 1/\lambda_j \quad (1.5)$$

où $\lambda_j > 0$ est un paramètre qui représente le temps de division moyen pour une couche j donnée. De plus, la variance vérifie $\mathbb{V}[\tau^j(a_0)] = \lambda_j^2$.

3. Exponentielle shiftée :

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad b_j(a) = 1/\lambda_j \mathbf{1}_{a > a_0} \quad (1.6)$$

où $\lambda_j > 0$ et $a_0 > 0$ tel que $\mathbb{E}[\tau^j(a_0)] = \lambda_j + a_0$ et $\mathbb{V}[\tau^j(a_0)] = \lambda_j^2$.

À titre d'exemple, il sera également intéressant de considérer la loi gamma de paramètre k, θ qui a notamment été utilisée pour des modèles de croissances bactériennes [13].

4. Loi gamma :

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad b_j(a) = \frac{a^{k-1} e^{-a/\theta}}{\theta^k \Gamma(k, a/\theta)} \quad (1.7)$$

Le temps de division moyen pour une couche j donnée est de $k\theta$ et la variance vérifie $\mathbb{V}[\tau^j(a_0)] = k\theta^2$.

On constate que toutes ces lois (hormis la dernière) dépendent du même paramètre λ_j (représentant le temps moyen de division dans un cas markovien pur). Rappelons que la prolifération cellulaire diminue lorsqu'une cellule de la granulosa s'éloigne de l'ovocyte. Le temps de division moyen augmente donc en fonction de la distance à l'ovocyte en raison de la baisse de concentration des facteurs mitogènes produit par ce dernier. En se basant sur les lois de diffusions de ces facteurs, la relation de récurrence peut être utilisée comme dans [3] pour représenter la dépendance spatiale.

$$\lambda_i = \lambda_0(1 + 2i^{d_G/d_0}), \quad i \geq 0 \quad (1.8)$$

où d_G est le diamètre d'une cellule de la granulosa et d_0 , le diamètre d'un ovocyte.

1.3.3 Loi de déplacement

On note $M^{(j)}$ la variable aléatoire représentant la loi de déplacement individuel des deux cellules filles dont la cellule-mère est située sur une couche j à l'instant de la division. Cette loi est indépendante de l'âge (mais est conditionnelle à l'instant de division) et le déplacement des deux cellules filles est considéré comme instantané. En particulier, $\mathbb{P}[M^{(j)} = (l, m)] = p_{l,m}^{(j)}$ représente la probabilité que l cellules filles soient sur la couche j et m cellules filles soient sur la couche $j+1$ sachant que la cellule mère s'est divisée sur la couche j . Par exemple, $p_{1,1}^{(3)}$ est la probabilité que, sachant que la mère s'est divisée sur la couche 3, l'une des cellules filles reste sur cette couche et l'autre se déplace sur la couche supérieure (couche 4).

Chaque cellule ayant exactement deux descendantes au terme de la division, $\mathbb{P}[M^{(j)} = (l, m)] = p_{l,m}^{(j)} = 0$ dès que $l + m \neq 2$.

1.3 Définition du modèle

Toutes les couches $i \in \llbracket 0, J \rrbracket$ vérifient $p_{0,2}^{(i)} + p_{1,1}^{(i)} + p_{2,0}^{(i)} = 1$. Lorsque la cellule-mère est située sur la dernière couche J , les cellules ne peuvent que rester sur cette couche, on a naturellement $p_{0,2}^{(J)} = p_{1,1}^{(J)} = 0$.

Par la suite, il sera plus commode d'utiliser les notations $s_S^{(l)} = p_{2,0}^{(l)} + 1/2p_{1,1}^{(l)}$, représentant la probabilité qu'une cellule fille prise au hasard reste sur la couche de sa cellule-mère ($S = Stay$) et son complémentaire : $s_L^{(l)} = 1 - s_S^{(l)}$, la probabilité qu'une cellule fille prise au hasard quitte la couche de sa cellule-mère ($L = Leave$). On obtient donc naturellement une condition de type condition aux bords pour la dernière couche $s_S^{(J)} = 1$.

En pratique, on choisit deux formulations pour la loi de déplacement :

1. Linéaire

$$s_S^{(l)} = s_S^{(0)} + [1 - s_S^{(0)}] \frac{l}{J} \quad (1.9)$$

2. Quadratique

$$s_S^{(l)} = \frac{(l + 1 + d_O/2d_G)^3 - (l + d_O/2d_G)^3}{(J + 1 + d_O/2d_G)^3 - (J + d_O/2d_G)^3} \quad (1.10)$$

Cette loi tient compte du volume disponible par couches de telle sorte qu'il soit plus probable de se déplacer vers une couche supérieure, ce qui conduit à :

$$\frac{s_S^l}{s_S^{l-1}} \propto \frac{V^{(l)}}{V^{(l-1)}}, \quad V^{(l)} = \frac{4}{3}\pi(d_O/2 + (l + 1) \times d_G)^3 - \frac{4}{3}\pi(d_O/2 + l \times d_G)^3$$

On constate que toutes les lois de déplacement exceptée la première sont indépendantes de $s_S^{(0)}$ en raison de la condition sur la dernière couche (pour de plus amples détails, se référer à l'annexe 6.1).

Chapitre 2

Modélisation stochastique

Le formalisme stochastique individu-centré permet de prendre en compte la variabilité des actions individuelle des cellules (division puis migration).

2.1 Écriture du modèle et notations

Soit le processus $(Z_t, t \geq 0)$ défini sur $\mathcal{M}_F([0, J] \times \mathbb{R}_+)$, l'ensemble des mesures finies positives de $[0, J] \times \mathbb{R}_+$. Pour le moment, il n'est pas nécessaire d'utiliser un espace plus complexe, puisque l'on ne s'intéresse pas à l'étude des généalogies.

Le choix de la définition du processus pour le formalisme stochastique peut se faire dans le cas présent selon deux définitions complémentaires : une définition directe (2.1.1) qui permet une compréhension aisée du modèle et une définition du type branchement (2.1.2) qui permet l'utilisation de techniques utilisant les fonctions génératrices pour étudier le comportement en temps long [2]. La seconde définition sera privilégiée.

Définition 2.1.1 (*Processus initial*)

Soit $Q(ds, n(dk), d\theta)$ une mesure ponctuelle de Poisson d'intensité, définie sur $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^* \times \mathbb{R}^+$ et où ds et $d\theta$ sont les mesures de Lebesgue sur \mathbb{R}^+ et $n(dk)$ est la mesure de comptage sur \mathbb{N}^* .

Soit Z_t un processus $(\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$ adapté défini sur $D([0, T], \mathcal{M}_F([0, J] \times \mathbb{R}_+))$ muni de la topologie de Skorohod et est solution de l'équation différentielle stochastique suivante :

$$Z_t = Z_0 + \int_0^t \int [R(k, s, \theta) \mathbf{1}_{k < N_{s-}}] Q(ds, n(dk), d\theta)$$

où $R(k, s, \theta)$ est un noyau de répartition défini par :

$$\begin{aligned} R(k, s, \theta) = & (2\delta_{I_{s-}^{(k)}, t-s} - \delta_{I_{s-}^{(k)}, A_{s-}^{(k)} + t-s}) \mathbf{1}_{0 \leq \theta \leq b_{I_{s-}^{(k)}}(s) p_{2,0}^{(I_{s-}^{(k)})}} \\ & + (\delta_{I_{s-}^{(k)}, t-s} + \delta_{I_{s-}^{(k)}+1, t-s} - \delta_{I_{s-}^{(k)}, A_{s-}^{(k)} + t-s}) \mathbf{1}_{b_{I_{s-}^{(k)}}(s) p_{2,0}^{(I_{s-}^{(k)})} \leq \theta \leq b_{I_{s-}^{(k)}}(s) (p_{2,0}^{(I_{s-}^{(k)})} + p_{1,1}^{(I_{s-}^{(k)})})} \\ & + (2\delta_{I_{s-}^{(k)}+1, t-s} - \delta_{I_{s-}^{(k)}, A_{s-}^{(k)} + t-s}) \mathbf{1}_{b_{I_{s-}^{(k)}}(s) (p_{2,0}^{(I_{s-}^{(k)})} + p_{1,1}^{(I_{s-}^{(k)})}) \leq \theta \leq b_{I_{s-}^{(k)}}(s)} \end{aligned}$$

tel que

$$Z_t = \sum_{i=0}^{\langle Z_t, 1 \rangle} \delta_{I_t^{(i)}, A_t^{(i)}}$$

où

2.2 Équations de renouvellement

- $I_t^{(i)} \in \mathcal{F}(\llbracket 0, J \rrbracket)$ représente la couche où se situe la cellule i au temps t .
- $A_t^{(i)} \in \mathbb{R}^+$ l'âge de la cellule i au temps t .

Définition 2.1.2 (Branchement)

Soit $Z^{[j,a_0]}(t)$ la loi du processus $Z(t)$ (défini sur $D([0, T], \mathcal{M}_F([0, J] \times \mathbb{R}_+))$) au temps t en partant d'une cellule d'âge a_0 et située sur une couche j (la condition initiale est donc représentée par un Dirac δ_{j,a_0}).

$Z(t)$ vérifie la propriété de branchement (propriété d'additivité) :

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \forall a_0 \geq 0, Z^{[j,a_0]}(t) = \begin{cases} \delta_{j,a_0+t}, & t < \tau^j(a_0) \\ Z_1^{[j_1,0]}(t - \tau^j) + \coprod Z_2^{[j_2,0]}(t - \tau^j), & t \geq \tau^j(a_0) \end{cases}$$

tel que :

- $(j_1, j_2) \sim M^{(j)}$ où $M^{(j)}$ est la loi de déplacement définie dans la partie 1.3.3.
- $\tau^j(a_0)$ est la loi de division d'une cellule d'âge a_0 sur une couche j , définie dans la partie 1.3.2.
- Z_1 et Z_2 deux processus indépendants et identiquement distribués selon la même loi que Z .

Le "shift" de l'âge sur la condition initiale (a_0 plutôt que 0) permet de prendre en compte l'hétérogénéité des âges des cellules de la granulosa d'un follicule au stade primaire. Pour une étude en temps long, ce terme sera naturellement égal à 0.

2.2 Équations de renouvellement

Lorsqu'il se réduit à une couche, le processus défini par (2.1.2) est un processus de Bellman-Harris dont la méthode de résolution consiste à exhiber l'équation de renouvellement vérifiée par la fonction génératrice. Dans un cas à plusieurs couches, le principe reste le même et les techniques pour étudier des processus de branchement multi-type structuré en âge dans des cas markovien ou semi-markovien, sont proposées dans [1, 5, 11, 12].

2.2.1 Fonction génératrice

Définition 2.2.1 (Loi du nombre de cellules au temps t)

Soit $N^{(k,j)}(t)$ représentant le nombre de cellules sur une couche j au temps t en partant d'une unique cellule située sur la couche k (et d'âge $a_0 = 0$).

$$N^{(k,j)}(t) = \langle Z^{[k,a_0=0]}(t), \mathbf{1}_j \rangle$$

D'autre part, on définit le vecteur aléatoire $N^{(k)}(t) = (N^{(k,0)}(t), \dots, N^{(k,J)}(t))$.

De la même manière qu'il a été fait dans [2], on introduit la notation du produit suivante :

$$s = (s_0, \dots, s_J) \in [0, 1]^{J+1}, \quad \mathbf{j} = (j_0, \dots, j_J), \quad s^{\mathbf{j}} = \prod_{i=0}^J s_i^{j_i} \quad (2.1)$$

On définit ci-dessous la fonction génératrice associée à la condition initiale e_j (vecteur de la base canonique), i.e. une cellule-mère située sur la couche j . Comme ce qui a été expliqué précédemment, l'étude en temps long permet de prendre $a_0 = 0$ sans perte de généralité.

Définition 2.2.2 (Fonction génératrice)

Soit $F^{(j)}[s; t]$, la j -ème fonction génératrice associée à une condition initiale e_j .

$$F^{(j)}[s; t] = \mathbb{E}[s^{N^{(j)}(t)}]$$

2.2 Équations de renouvellement

On note également $F[s; t] = (F^{(j)}[s; t])_{j \in \llbracket 0, J \rrbracket}$.

Dans le but de simplifier les notations, on adoptera à présent la notation $N(t)|N(0) = e_j$ pour parler de $N^{(j)}(t)$. Ainsi, $F^{(j)}[s; t] := \mathbb{E}[s^{N^{(j)}(t)}] = \mathbb{E}[s^{N(t)}|N(0) = e_j]$.

En utilisant la définition (2.1.2), on peut écrire une équation de renouvellement vérifiée par la fonction génératrice du processus et qui sera le point de départ de la démarche pour l'étude en temps long.

Propriété 2.2.1 (Équation de renouvellement)

La fonction génératrice associée à $N(t)$ partant de la condition initiale (e_j) est solution de l'équation de renouvellement

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad F^{(j)}(s; t) = s_j(1 - \mathcal{B}_{j,j}(t)) + (f^{(j)}[F(s, \cdot)] * d\mathcal{B}_{j,j})(t) \quad (2.2)$$

où

$$\begin{aligned} \mathcal{B}_{j,j}(t) &= 1 - e^{-\int_0^t b_j(s) ds} \mathbf{1}_{t \geq 0} \\ d\mathcal{B}_{j,j}(t) &= b_j(t) e^{-\int_0^t b_j(s) ds} \mathbf{1}_{t \geq 0} \end{aligned}$$

et $f^{(j)}$ est définie par :

$$f^{(j)}(s) = p_{2,0}^{(j)} s_j^2 + p_{1,1}^{(j)} s_j s_{j+1} + p_{0,2}^{(j)} s_{j+1}^2$$

La preuve est donnée en Annexe 6.2.1. Elle suit la démarche proposée dans [8] pour un processus de Bellman-Harris et consiste à décomposer $\mathbb{P}[N(t) = k|N(0) = e_j]$ comme la somme des évènements qui ont lieu entre l'instant initial et t . En utilisant la propriété de branchement ainsi que la relation entre $\mathbb{P}[N(t) = k|N(0) = e_j]$ et la fonction génératrice, on obtient la forme recherchée.

2.2.2 Moments

On s'intéresse en premier lieu au comportement moyen du nombre de cellules par couches.

Soit $M(t)$ la matrice des moyennes du processus définie par :

$$[M(t)]_{l,m} = M_{l,m}(t) = [\mathbb{E}[N(t)|N(0) = e_l]]_m$$

Concrètement, l'élément $[M(t)]_{l,m}$ de la matrice M est le nombre moyen de cellules de granulosa sur la couche m au bout d'un temps t sachant que le processus est initialisé par une unique cellule-mère située sur la couche l .

En raison de la nature uniquement centrifuge des déplacements, la matrice des moyennes M sera triangulaire supérieure.

Propriété 2.2.2

$M(t)$ est l'unique solution de l'équation de renouvellement

$$\forall (l, m) \in \llbracket 0, J \rrbracket^2, \quad M_{l,m}(t) = \delta_{l,m}(1 - \mathcal{B}_{l,l}(t)) + 2s_S^{(l)} d\mathcal{B}_{l,l} * M_{l,m}(t) + 2s_L^{(l)} d\mathcal{B}_{l,l} * M_{l+1,m}(t) \quad (2.3)$$

En particulier, on peut écrire ce système de manière plus compacte :

$$M(t) = Id - \mathcal{B}(t) + \mathcal{G} * M(t) \quad (2.4)$$

où \mathcal{G} est une matrice bi-diagonale définie par $\mathcal{G}_{l,l}(t) = 2s_S^{(l)} d\mathcal{B}_{l,l}(t)$ et $\mathcal{G}_{l,l+1}(t) = 2s_L^{(l)} d\mathcal{B}_{l,l}(t)$

La preuve est présentée en Annexe 6.2.1.

En exploitant une seconde fois l'équation de renouvellement pour la fonction génératrice, on obtient une équation de renouvellement pour la variance du nombre de cellules.

2.3 Comportement en temps long

Propriété 2.2.3 (Moment d'ordre 2)

Soit $V^{(j)}(t)$ la matrice de variance-covariance du processus $Z(t)$ initialisé par une unique cellule-mère sur la couche j (et d'âge $a_0 = 0$).

Alors $V_{l,m}^{(j)}(t) = Q_{l,m}^{(j)}(t) - M_{j,l}(t)M_{j,m}(t)$ où $Q^{(j)}(t) = [Q_{l,m}^{(j)}(t)]_{l,m \in \llbracket 0, J \rrbracket}$ est la matrice des moments d'ordre 2 de $N(t)$ et vérifie :

$$Q(t) = Q * \mathcal{G}(t) + f(M; j)(t)$$

où

$$[f(M; j)]_{l,m} = 2p_{2,0}^{(j)}M_{j,l}(t)M_{j,m}(t) + p_{1,1}^{(j)}[M_{j+1,l}(t)M_{j,m}(t) + M_{j+1,m}(t)M_{j,l}(t)] + 2p_{2,0}^{(j)}M_{j+1,l}(t)M_{j+1,m}(t)$$

La preuve est présentée en Annexe 2.2.3.

2.3 Comportement en temps long

Les cellules ne font que se diviser (pas de termes de mort, dans le cas à une couche, il s'agit d'un processus de Yule (fission binaire)). Par conséquent, le nombre moyen de cellules augmente de manière exponentielle selon un paramètre donné. On introduit alors naturellement la définition du paramètre de Malthus suivante :

Définition/Propriété 2.3.1 (Paramètre de Malthus)

Soit α le paramètre de Malthus. α est définie comme la plus grande valeur tel que :

$$N(t)e^{-\alpha t} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{\mathbb{L}^2} W \quad (2.5)$$

où W est une variable aléatoire non-nulle et indépendante du temps.

Ce paramètre de Malthus permet de caractériser le comportement en temps long.

Théorème 2.3.1 (Comportement moyen en temps long)

H1 $\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \mathcal{B}_{j,j}(0+) = 0,$

H2 L'ensemble

$$\mathcal{M} := \{\lambda_j, \mathcal{B}_{j,j}^*(\lambda_j) := \int_0^{+\infty} b_j(a)e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u)du} da = 1/2s_S^{(j)}\}$$

admet un unique élément maximal α .

Sous les hypothèses [H1-H2],

$$M(t)e^{-\alpha t} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} \tilde{M}$$

où $M(t)$ est la matrice des moyennes et \tilde{M} est une matrice essentiellement creuse, sauf pour :

$$M_{C,C}(t)e^{-\alpha t} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} \tilde{M}_{C,C} = \frac{\mathcal{B}_{C,C}^*(\alpha) - 1}{2\alpha s_S^{(k)}(\mathcal{B}_{C,C}^*)'(\alpha)} \quad (2.6)$$

$$M_{C,C+k}(t)e^{-\alpha t} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} \tilde{M}_{C,C+k} = \frac{\mathcal{B}_{C+k,C+k}^*(\alpha) - 1}{2\alpha s_S^{(k)}(\mathcal{B}_{C,C}^*)'(\alpha)} \frac{\prod_{l=0}^{k-1} 2s_L^{(C+l)} \mathcal{B}_{C+l,C+l}^*(\alpha)}{\prod_{l=1}^k (1 - 2s_S^{(C+l)} \mathcal{B}_{C+l,C+l}^*(\alpha))} \quad (2.7)$$

où C l'indice de la couche (dite meneuse) tel que $\lambda_C = \alpha$.

Remarque : α est le paramètre de Malthus.

La preuve est présentée en Annexe 6.2.2. Elle s'appuie sur des résultats généraux démontrés par C.Mode [11, 12, 13] ainsi que K.B.Athreya [1] et K.Crump [4].

2.3 Comportement en temps long

Le principe de la preuve consiste à transformer l'équation de renouvellement (2.4) en un problème matriciel pour $M^*(\cdot)$, la transformée de Laplace de $M(\cdot)$. Une fois le problème matriciel résolu, la dernière étape consiste à "inverser" la transformée de Laplace en s'appuyant sur la théorie des pôles et des résidus.

La preuve proposée dans [11], comme dans de nombreux autres cas [2, 4], s'appuie sur la structure symétrique positive de la matrice \mathcal{G} (où d'une des ces convolutions), ce qui permet d'être dans le cadre d'application du théorème de Perron-Frobenius assurant l'unicité du paramètre de Malthus. Dans un cas centrifuge, le théorème de Perron-Frobenius ne s'applique pas. Cependant, seule la conséquence du théorème est nécessaire (existence d'une unique valeur propre maximale égale à 1) et il est facile de trouver des conditions sur les lois de division et déplacement qui vérifie cette condition. Lorsque la valeur propre n'est pas unique, le pôle sera de multiplicité 2 (preuve Annexe 6.2.2) et la croissance sera sur-exponentielle.

Paramètre de Malthus par couche

L'hypothèse [H2] du théorème 2.3.1 met en évidence la notion de couche meneuse qui est la couche pour laquelle le paramètre de Malthus sera le plus grand.

Il est également utile d'introduire une autre notion qui est le paramètre de Malthus par couches. Ce paramètre caractérise le taux d'accroissement d'une couche qui n'est pas nécessairement la couche meneuse. Ce taux caractérise donc le taux de croissance intrinsèque de la couche : en partant d'une cellule fille sur une couche j , on s'intéresse uniquement à l'évolution du nombre de cellules sur cette couche j en faisant abstraction des couches supérieures.

Définition/Propriété 2.3.2 (*Paramètre de Malthus par couche*)

Soit α_j le paramètre de Malthus associé à la couche j . α_j est défini comme la plus grande valeur telle que :

$$N^{(j)}(t)e^{-\alpha_j t} | N(0) = e_j \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{\mathbb{L}^2} W^{(j)} \quad (2.8)$$

où $W^{(j)}$ est une variable aléatoire non-nulle et indépendante du temps.

Cette définition permettra de faciliter l'étude analytique des paramètres pour la suite.

Variance et loi de l'état stationnaire

Il est également possible d'établir le comportement en temps long de la variance :

$$\Sigma^{(j)}(t)e^{-\alpha t} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} \tilde{\Sigma}^{(j)} \quad (2.9)$$

La preuve, encore inachevée à ce stade du stage, s'appuie sur une preuve similaire proposée par C.Mode dans [12] et repose sur les mêmes principes que ce qui a été fait dans le cas de la matrice des moyennes. Pour pouvoir tenir compte du moment d'ordre 2, le choix proposé par C.Mode consiste à en chercher une équation de renouvellement pour le moment $\mathbb{E}[N(t)N(\tilde{t})]$ dans le but de renormaliser une première fois par $e^{\alpha t}$ puis à résoudre l'équation de renouvellement qui en résulte.

D'autre part, il est possible de montrer la convergence en norme \mathbb{L}^2 de la variable aléatoire renormalisée $N(t)e^{-\alpha t}$ vers une variable aléatoire homogène (état stationnaire).

Théorème 2.3.2 (*Loi de l'état stationnaire*)

$$N(t)e^{-\alpha t} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{\mathbb{L}^2} W \quad (2.10)$$

tel que W soit un vecteur aléatoire de la forme $cw(v_0, \dots, v_J)$ tel que $v_j = \eta_j(1 - 2s_S^{(j)}\mathcal{B}_{k,k}^*)(\alpha)$ et w est une variable aléatoire scalaire telle qu'elle soit solution du système de fonctions caractéristiques

2.4 Simulation numérique

$$\left\{ \begin{array}{l} \phi_j(u) = \mathbb{E}[e^{iuw} | N(0) = e_j] \text{ tel que :} \\ \phi_j(u) = \int_0^{+\infty} f^{(j)}[\phi(ue^{-\alpha t})] d\mathcal{B}_{j,j}(t) dt \end{array} \right. \quad (2.11)$$

Ce théorème est une application directe des résultats présentés dans [12] (théorème 3.2).

Les auteurs dans [2] (p.209) montrent que pour un processus multi-type markovien, le processus $(\xi^{(C)} \cdot N(t)e^{-\alpha t})$ où $\xi^{(C)}$ est le vecteur propre associé à la valeur propre de la matrice $Id - H$ (défini en Annexe 6.2.2), est une martingale. On peut donc s'attendre à retrouver le même type de structure dans un cas semi-markovien, dans la mesure où les preuves sont semblables. Bien que non démontré, ce résultat a pu être observé en calculant numériquement les valeurs moyennes par couches de cellules (cf quatrième partie).

2.4 Simulation numérique

La simulation d'un processus stochastique peut s'effectuer de manière exacte ([6]) ou approchée (méthode τ -Leaping [7]). La première méthode a été utilisée sachant que le cadre initiale est la naissance et mort d'une population structurée en âge et en trait. On peut donc faire le lien avec notre système en supprimant le terme de mort et en remplaçant les traits par des couches. L'algorithme consiste à simuler une succession d'évènements $k \in \mathbb{N}$ de manière itérative. À chaque évènement k , on tire le prochain saut possible. On sélectionne ensuite aléatoirement un individu et en utilisant une méthode d'acceptation-rejet, on valide le saut ou non. Le taux global de saut est donné par $\bar{b}N(T_k)$ où $\bar{b} = \max_{j \in [0, J]} \|b_j(a)\|_\infty$.

L'algorithme ci-dessous décrit la démarche à suivre.

1. $\tau_{k,0} := T_k$, $N(T_k) := \sum_{i=0}^J N^{(j)}(T_k)$ et $l := 0$
2. On simule une loi exponentielle de paramètre 1 $\epsilon_{k,l}$ et on pose : $\tau_{k,l+1} = \tau_{k,l} + \epsilon_{k,l}/\bar{b}N(T_k)$
3. Comme sur l'intervalle $[\tau_{k,l}, \tau_{k,l+1}[$ seul l'âge a un rôle, on remet à jour celui-ci : chaque cellule $i \in [0, N(T_k)]$ est alors âgé de $A_i(\tau_{k,l}) + \tau_{k,l+1} - \tau_{k,l}$ au temps $\tau_{k,l+1}$
4. On sélectionne une cellule de manière uniforme parmi toutes les cellules présentes : $\mathcal{C}_{Layer, Ind} \sim \mathcal{U}([0, N(T_k)])$. La cellule \mathcal{C} sélectionnée est caractérisée par l'indice de sa couche *Layer* ainsi que son indice dans cette couche, noté *Ind*. Définissons les quantités ci-dessous :

$$\begin{aligned} m_1(\tau_{k,l+1}) &= p_{0,2,0}^{(Layer)} \frac{b_{Layer}(A_{Ind}(\tau_{k,l+1}))}{\bar{b}} \\ m_2(\tau_{k,l+1}) &= m_1(\tau_{k,l+1}) + p_{0,1,1}^{(Layer)} \frac{b_{Layer}(A_{Ind}(\tau_{k,l+1}))}{\bar{b}} \\ m_3(\tau_{k,l+1}) &= m_2(\tau_{k,l+1}) + p_{0,0,2}^{(Layer)} \frac{b_{Layer}(A_{Ind}(\tau_{k,l+1}))}{\bar{b}} \end{aligned}$$

5. On simule une loi $\Theta_{k,l} \sim \mathcal{U}[0, 1]$
 - Si $0 \leq \Theta_{k,l} < m_1(\tau_{k,l+1})$, alors l'évènement a lieu. La cellule $(Layer, Ind)$ se divise en donne naissance à deux cellules filles situées sur la même couche *Layer*. De plus $T_{k+1} = \tau_{k,l+1}$
 - Si $m_1(\tau_{k,l+1}) \leq \Theta_{k,l} < m_2(\tau_{k,l+1})$, alors l'évènement a lieu. La cellule $(Layer, Ind)$ se divise en donne naissance à une cellule fille située sur la même couche *Layer* et une autre sur la couche *Layer* + 1. De plus $T_{k+1} = \tau_{k,l+1}$
 - Si $m_2(\tau_{k,l+1}) \leq \Theta_{k,l} < m_3(\tau_{k,l+1})$, alors l'évènement a lieu. La cellule $(Layer, Ind)$ se divise en donne naissance à deux cellules filles situées sur la même couche *Layer* + 1. De plus $T_{k+1} = \tau_{k,l+1}$
 - Si $m_3(\tau_{k,l+1}) \leq \Theta_{k,l}$, alors rien ne se passe. On recommence l'algorithme pour $l = l + 1$.

Le tableau ci-dessous résume le choix du \bar{b} selon les taux considérés.

2.4 Simulation numérique

Loi	Taux	\bar{b}
Formulation original	$b_j(a) = 1 - e^{-a/\lambda_j}$	1
Markov Pur	$b_j(a) = 1/\lambda_j$	$1/\lambda_0$
Exponentielle shiftée	$b_j(a) = 1/\lambda_j \mathbf{1}_{a>a_0}$	$1/\lambda_0$

Chapitre 3

Modélisation déterministe

Le formalisme déterministe présenté dans cette partie permet d'obtenir des informations complémentaires vis-à-vis du formalisme stochastique telle que la distribution en âge en temps long qui serait plus complexe à obtenir dans un cas stochastique.

3.1 Écriture du modèle

Soit $\rho = (\rho^{(i)}(a, t))_{i \in \llbracket 0, J \rrbracket} \in \mathcal{C}^1([0, T], L^1(\mathbb{R}_+))^{J+1}$ (espace de $J+1$ produit cartésien de $\mathcal{C}^1([0, T], L^1(\mathbb{R}_+))$), muni de la norme $\|\cdot\|_{(L^1(\mathbb{R}_+))^{J+1}}$ tel que $\|f\|_{(L^1(\mathbb{R}_+))^{J+1}} = \sum_{i=0}^J \|f^{(i)}\|_{L^1(\mathbb{R}_+)}$, le vecteur des densités cellulaire de la granulosa où $\rho^{(i)}$, la densité cellulaire de la i -ème couche, est structurée en âge. On pose $b_i : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+^*$ le taux de division instantané pour une couche $i \in \llbracket 0, J \rrbracket$.

En considérant que pour une couche i donnée, la perte de densité cellulaire au cours d'un intervalle de temps s est $b_i(a)\rho^{(i)}(a, t)s$ (cf Annexe 6.3.1 pour plus de détails), on obtient l'équation qui régit l'ensemble du système :

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \partial_t \rho^{(i)}(a, t) + \partial_a \rho^{(i)}(a, t) = -b_i(a)\rho^{(i)}(a, t) \quad (3.1)$$

Pour pouvoir fermer le système, on considère d'une part les conditions initiales (du type Dirichlet) données par (3.2) ainsi que les conditions aux bords (du type Dirichlet) données par (3.3) (les notations ont été introduites en 1.3.3) en considérant le cas centrifuge. Il est aisément possible d'étendre ces conditions à un cas de déplacement des cellules multi-directionnelle (déplacement centrifuge-centripète) mais ce cas de figure n'a pas été considéré dans le cadre du stage.

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \rho^{(i)}(a, 0) = \rho_0^{(i)}(a) \quad (3.2)$$

où $\rho_0^{(i)}$ est la distribution initiale des âges sur la couche i des cellules de la granulosa.
 $\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket$,

$$\begin{aligned} \rho^{(i)}(0, t) = & \int_0^\infty \{2p_{0,2}^{(i-1)} + p_{1,1}^{(i-1)}\} b_{i-1}(a) \rho^{(i-1)}(a, t) da \\ & + \int_0^\infty \{2p_{2,0}^{(i)} + p_{1,1}^{(i)}\} b_i(a) \rho^{(i)}(a, t) da \end{aligned} \quad (3.3)$$

Cette condition peut être mise sous la forme plus condensée d'un système linéaire

$$\rho(0, t) = \int_0^\infty P(a) \rho(a, t) da \quad (3.4)$$

tel que

$$\forall a \in \mathbb{R}_+, [P(a)]_{ij} = \begin{cases} 2s_L^{(i-1)} b_{i-1}(a), & \text{si } j = i - 1 \\ 2s_S^{(i)} b_i(a), & \text{si } j = i \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}$$

3.2 Éléments propres

Dans de nombreux cas, il n'est pas possible d'obtenir une solution analytique d'équations différentielles partielles. Cependant, la recherche des éléments propres permet d'obtenir des solutions particulières de la forme $\hat{\rho}(a)e^{\lambda t}$. La première étape pour déterminer ces éléments propres est de définir les problèmes primal et dual de l'équation (3.1).

Définition 3.2.1 (Problèmes primal et dual)

Soit $\rho = (\rho^{(i)}(a, t))_{i \in \llbracket 0, J \rrbracket} \in \mathcal{C}^1([0, T], L^1(\mathbb{R}_+))^{J+1}$ solution de (3.1).
On définit le problème primal comme

$$\partial_t \rho(a, t) = \mathcal{L}\rho(a, t) \quad (3.5)$$

muni des conditions (3.2) et (3.3), où \mathcal{L} est l'opérateur du problème primal tel que $\mathcal{L} = -\partial_a - \mathcal{B}(a)$ où \mathcal{B} est la matrice diagonale tel que $[\mathcal{B}(a)]_{i,i} = b_i(a)$.

Le problème dual associé est

$$\phi^{(i)} \in \mathcal{C}_c(\mathbb{R}_+), \langle \mathcal{L}\rho(\cdot, t), \phi \rangle = \langle \rho(\cdot, t), \mathcal{L}'\phi \rangle \quad (3.6)$$

où \mathcal{L}' est l'opérateur du problème dual tel que $\mathcal{L}' = P(a)^t \delta_0 + \delta_a - \mathcal{B}(a)$.

Le produit scalaire est $\langle f, g \rangle = \sum_{k=0}^J \int_0^{+\infty} f^k(a) g^k(a) da$ pour $f = (f^k)_{k \in \llbracket 0, J \rrbracket} \in (L^1(\mathbb{R}_+))^{J+1}$ et $g = (g^k)_{k \in \llbracket 0, J \rrbracket} \in (\mathcal{C}_c(\mathbb{R}_+))^{J+1}$

La formulation est détaillée en Annexe 6.3.2. Ces deux réécritures permettent à présent de chercher un couple d'éléments propres $(\hat{\rho}, \phi, \lambda)$ où $\phi \in \mathcal{C}_c(\mathbb{R}_+)^{J+1}$, $\rho = (\rho^{(i)}(a, t))_{i \in \llbracket 0, J \rrbracket} \in \mathcal{C}^1([0, T], L^2(\mathbb{R}_+))^{J+1}$ et $\lambda \in \mathbb{R}_+$ vérifiant deux conditions :

[C1] $\rho(a, t) = \hat{\rho}(a)e^{\lambda t}$ est solution de (3.5) muni des conditions (3.2) et (3.3)

[C2] $\sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \hat{\rho}^{(i)}(a) da = 1$

La première condition conduit directement à chercher un couple $(\lambda, \hat{\rho})$ solution du problème stationnaire/problème aux valeurs propres :

$$\begin{cases} \partial_a \hat{\rho} = -(\lambda Id + \mathcal{B}(a))\hat{\rho} \\ \hat{\rho}(0) = \rho(a, 0) = \rho_0(a) \end{cases} \quad (3.7)$$

La solution de cette équation différentielle ordinaire est $\hat{\rho}(a) = e^{-\int_0^a (\lambda + \mathcal{B}(u)) du} \hat{\rho}(0)$ et est caractérisée par le vecteur $\hat{\rho}(0)$. Ainsi, l'existence et l'unicité des éléments propres λ et $\hat{\rho}$ est défini par l'existence et l'unicité du vecteur $\hat{\rho}(0)$.

En appliquant la condition aux bords donnée par (3.4) à $\rho(a, t) = e^{\lambda t} e^{-\int_0^a (\lambda + \mathcal{B}(u)) du} \hat{\rho}(0)$, on obtient le système pour $\hat{\rho}(0)$ suivant :

$$\hat{\rho}(0) = \int_0^{+\infty} P(a) \hat{\rho}(a) da = \int_0^{+\infty} P(a) e^{-\int_0^a (\lambda + \mathcal{B}(u)) du} \hat{\rho}(0) da \quad (3.8)$$

Finalement, en utilisant que \mathcal{B} est une matrice diagonale, on montre que $\hat{\rho}(0)$ vérifie $\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket$,

$$\hat{\rho}^{(i)}(0) = 2s_L^{(i-1)} \hat{\rho}^{(i-1)}(0) \int_0^{+\infty} b_{i-1}(a) e^{-\lambda a - \int_0^a b_i(u) du} da + 2s_S^{(i)} \hat{\rho}^{(i)}(0) \int_0^{+\infty} b_i(a) e^{-\lambda a - \int_0^a b_i(u) du} da \quad (3.9)$$

De même que pour le formalisme stochastique, la non-applicabilité du théorème de Perron-Frobenius en raison de la dynamique centrifuge du modèle n'est pas une fin en soit puisque seule la conséquence de ce théorème, à savoir l'existence d'une valeur propre maximale simple, est importante pour la suite de la démarche. Le lemme (3.2.1), présenté ci-dessous, permet de s'assurer que cette étape est valide en vérifiant que l'équation (3.9) admet un unique couple solution $(\lambda, \hat{\rho}(0))$.

3.3 Comportement en temps long

Lemme 3.2.1 (*Existence et unicité de λ et $\hat{\rho}(0)$*)

[H1] L'ensemble \mathcal{M} défini ci-dessous admet un unique élément maximal.

$$\mathcal{M} := \{\lambda_j, \mathcal{B}_{j,j}^*(\lambda_j) := \int_0^{+\infty} b_j(a) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da = 1/2s_S^{(j)}\}$$

[H2] $\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \forall a \geq 0, b_i(a) \geq 0$

Sous les hypothèses H1-H2, l'équation (3.9) admet un unique couple solution $(\lambda, \hat{\rho}(0))$ tel que :

- $\lambda \in \mathcal{M}$ tel que $\lambda = \max \mathcal{M}$. On note C l'indice de la couche associé au plus grand $\lambda_j \in \mathcal{M}$.

- $\hat{\rho}(0)$ vérifie :

$$\begin{aligned} \forall k \geq C, \quad \hat{\rho}^{(k)}(0) &= \hat{\rho}^{(C)}(0) \prod_{l=C+1}^k \frac{2s_L^{(k-1)} \mathcal{B}_{k,k-1}^*(\lambda)}{1 - 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda)} \\ \forall k < C \quad \hat{\rho}^{(k)}(0) &= 0 \end{aligned}$$

tel que $\hat{\rho}^{(C)}(0)$ vérifie :

$$\hat{\rho}^{(C)}(0) \times \sum_{i=C}^J \prod_{k=C+1}^i \frac{2s_L^{(k-1)} \mathcal{B}_{k,k-1}^*(\lambda)}{1 - 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda)} \int_0^{+\infty} e^{-\int_0^a (\lambda + b_i(u)) du} da = 1$$

$$\text{où } \mathcal{B}_{k,k-1}^*(\alpha) := \int_0^{+\infty} b_{k-1}(t) e^{-\alpha t - \int_0^t b_k(u) du} dt$$

La preuve est présentée en Annexe 6.3.2.

Remarque 1

De l'hypothèse [H1] du Lemme ci-dessus, on obtient des critères permettant d'écartier d'office des lois de déplacement et de division pour lesquelles le paramètre de Malthus associé à la couche n'existera pas : $\exists j \in \llbracket 0, J \rrbracket$ tel que

$$\int_0^{+\infty} b_j(u) du > \ln\left(\frac{2s_S^{(j)}}{2s_S^{(j)} - 1}\right), \quad s_S^{(j)} > 1/2 \quad (3.10)$$

Ainsi, pour C la couche meneuse, on constate qu'il est nécessaire que $s_S^{(C)} > \frac{1}{2}$.

Finalement, en utilisant le Lemme (3.2.1) ainsi que le fait que l'existence et l'unicité de l'élément propre ϕ est intrinsèquement lié à celle de $\hat{\rho}$, on obtient l'existence et l'unicité des éléments propres recherchés.

Théorème 3.2.1 (*Existence et unicité des éléments propres*)

Sous les conditions du Lemme (3.2.1), il existe un unique triplet $(\lambda, \hat{\rho}, \phi)$ vérifiant les conditions :

[C1] $\rho(a, t) = \hat{\rho}(a) e^{\lambda t}$ est solution de (3.5) muni des conditions (3.2) et (3.3)

[C2] $\sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \hat{\rho}^{(i)}(a) da = 1$

$\hat{\rho}(a)$ vérifie $\hat{\rho}(a) = e^{-\int_0^a (\lambda + \mathcal{B}(u)) du} \hat{\rho}(0)$ où $\hat{\rho}(0)$ est donné par le Lemme (3.2.1), de même que le paramètre λ qui peut être assimilé au paramètre de Malthus.

3.3 Comportement en temps long

L'unicité du triplet d'éléments propres $(\lambda, \hat{\rho}, \phi)$ ayant été prouvé dans la partie précédente, on peut à présent chercher à étudier le comportement en temps long de la densité cellulaire après renormalisation. L'entropie généralisée est un outil classique pour mener à bien ce type d'étude [16].

3.3 Comportement en temps long

3.3.1 Entropie relative généralisée

L'idée de l'entropie relative généralisée est de quantifier l'éloignement d'une solution à une solution particulière par une mesure, l'entropie. Cette mesure nécessite donc une solution d'étalonnage qui sera naturellement la solution particulière trouvée plus haut.

On pose la fonction d'entropie

$$v \in \mathcal{C}^0(\mathbb{R}_+)^{J+1}, \quad \mathcal{H}(v) := \sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} H\left[\frac{v^{(i)}(a,t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)}\right] \hat{\rho}^{(i)}(a) \phi^{(i)}(a) da \quad (3.11)$$

D'autre part, on pose la fonction $\mathcal{D}_{\mathcal{H},v}$ représentant la dissipation de l'entropie le long de la trajectoire $\sum_{i=0}^J \frac{v^{(i)}(a,t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)}$ et définie par :

$$\mathcal{D}_{\mathcal{H},v}(t) := -\frac{d}{dt} \mathcal{H}(v)$$

Propriété 3.3.1 (Lois de conservation)

Soit $\rho(a, t)$ une solution du système (3.1), $\hat{\rho}$ une solution du problème primal (3.7) et ϕ une solution du problème dual (6.5). Alors,

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \Gamma^{(i)}(a, t) = e^{-\lambda t} \frac{\rho^{(i)}(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)} \quad (3.12)$$

est solution de l'équation de conservation

$$\partial_a \Gamma^{(i)}(a, t) + \partial_t \Gamma^{(i)}(a, t) = 0 \quad (3.13)$$

La preuve est proposée en Annexe 6.3.3.

Remarque : On peut montrer également que la solution du problème dual $\Phi^{(i)}(a, t) = e^{-\lambda t} \frac{\rho^{(i)}(a, t)}{\phi^{(i)}(a)}$ est solution d'une équation du type conservation mais ce résultat n'est pas utile pour la suite.

Théorème 3.3.1 (Entropie Relative Généralisée)

Soit $\rho(a, t)$ une solution du problème (3.1), $\hat{\rho}$ et ϕ les solutions uniques respectivement des problèmes dual et primal.

Soit $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction différentiable, on a l'équation de conservation :

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \partial_t H[\Gamma^{(i)}(a, t)] + \partial_a H[\Gamma^{(i)}(a, t)] = 0 \quad (3.14)$$

Supposons que $\lim_{a \rightarrow \infty} \sum_{i=0}^J \hat{\rho}^{(i)}(a) \phi^{(i)}(a) H[\Gamma^{(i)}(a, t)] = 0$.

$$\sum_{i=0}^J \frac{d}{dt} \int_0^{\infty} H[\Gamma^{(i)}(a, t)] \phi^{(i)}(a) \hat{\rho}^{(i)}(a) da = \sum_{i=0}^J \phi^{(i)}(0) \hat{\rho}^{(i)}(0) \{H[\Gamma^{(i)}(0, t)] - \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i H[\Gamma^{(k)}(a, t)] [P(a)]_{i,k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} da\} \quad (3.15)$$

Lorsque H est une fonction convexe, on peut montrer un résultat général bien connue : $\mathcal{D}_{H,v}(t) \leq 0$, ce qui est fait dans [16]. Puisque l'on ne s'intéresse qu'à une étude en temps long, ce résultat n'est pas essentiel pour la suite.

3.3.2 Comportement en temps long

Propriété 3.3.2 (Résultats trajectoriel pour le cas à une couche)

Soit $\rho \in \mathcal{C}^1([0, T], L^1(\mathbb{R}_+))$ pour $J = 0$, muni des conditions (3.2) et (3.3) alors,

$$\rho(a, t) \sim e^{\lambda t} \hat{\rho}(a), \quad t \rightarrow \infty,$$

3.4 Simulation numérique

La preuve dans le cas à une couche est présentée en Annexe. Dans un cas à plusieurs couches, [16] fournit la preuve.

Propriété 3.3.3 (Résultats trajectoriels pour plusieurs couches)

Soit $\rho \in \mathcal{C}^1([0, T], L^1(\mathbb{R}_+))$ pour $J = 0$, muni des conditions (3.2) et (3.3) alors,

$$\rho(a, t) \sim \tilde{m} e^{\lambda t} \hat{\rho}(a), \quad t \rightarrow \infty, \quad \tilde{m} = \sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \rho^{(i)}(a, 0) \phi^{(i)}(a) da$$

au sens de la norme $L^1(\mathbb{R}_+, \phi(a) da)$.

Du fait de la condition aux bords, la méthode utilisée dans le cas mono-couche ne peut être utilisée directement. Pour pouvoir démontrer la convergence dans un cas multi-couche, il va être nécessaire d'utiliser une inégalité de Poincaré discrète comme cela est présenté dans [16] (p.161, Lemme 6.2) et vraisemblablement de modifier le choix de la fonction H ($H(x) = |x|$ dans le cas mono-couche mais la preuve présentée dans [16] utilise certaines propriétés de la fonction $H(x) = x^2$).

Lorsque l'on considère une loi de division markovienne, il a été observé que la matrice des valeurs moyennes obtenue dans le cas stochastique (théorème (2.3.1)) est semblable à la distribution stationnaire obtenue dans le cas déterministe (calcul non détaillé dans ce rapport). En intégrant la distribution stationnaire obtenue dans le cas déterministe (théorème (3.3.2)), on devrait donc retrouver le même profil pour le formalisme stochastique (le calcul reste encore à être effectué).

3.4 Simulation numérique

En premier lieu, introduisons les notations suivantes :

- $a_l = l\Delta a$; $t_m = m\Delta t$ où Δa est le pas de temps en âge et Δt , le pas de temps.
- $\rho_{l,m} = (\rho_{l,m}^{(j)})_{j \in \llbracket 0, J \rrbracket}$ tel que $\rho_{l,m}^{(j)} = \rho^{(j)}(a_l, t_m)$

Deux schémas numériques peuvent être proposés :

1. Schéma explicite

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \rho_{l,m+1}^{(j)} = \frac{\Delta t}{\Delta a} \rho_{l-1,m}^{(j)} + [1 - \frac{\Delta t}{\Delta a} + \Delta t \times b_i(a_l)] \rho_{l,m}^{(j)} \quad (3.16)$$

Ce schéma numérique est stable à condition que la CFL (Condition de Courant–Friedrichs–Lewy) suivante soit respectée :

$$|\frac{\Delta t}{\Delta a}| \leq 1, \quad |1 - \frac{\Delta t}{\Delta a} - b_i(a)| \leq 1$$

2. Schéma implicite

$$\forall j \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \rho_{l,m+1}^{(j)} = \frac{\Delta t}{\Delta a} \times \frac{1}{1+b_i(a_l)\Delta t} \rho_{l-1,m}^{(j)} + (1 - \frac{\Delta t}{\Delta a}) \frac{1}{1+b_i(a_l)\Delta t} \rho_{l,m}^{(j)} \quad (3.17)$$

Ce schéma numérique est inconditionnellement stable.

On utilisera la conditions initiale (3.18) ainsi que la condition au bord (3.19)

$$\rho^{l,0} = \rho_{(0)}(a_l) \quad (3.18)$$

On obtient la condition aux bords en discrétisant l'intégrale :

$$\rho^{0,m} = \sum_{k=0}^K P(a_k) \rho^{k,m} \Delta a \quad (3.19)$$

3.5 Conclusion

En conclusion de cette partie, on a obtenu une expression asymptotique de la solution de du système d'équations aux dérivées partielles (3.1) qui se comporte comme une solution particulière de ce système d'équations (solution du problème aux valeurs propres) multipliée par une constante (dans le cas multicouche) qui dépend de la condition initiale et de la solution du problème dual ϕ . Ce résultat permet d'avoir à la distribution en âge, qui est une information supplémentaire par rapport à l'expression asymptotique du processus stochastique (théorème (2.3.1)).

Chapitre 4

Application et premières simulations

Les résultats obtenus dans les parties précédentes montrent, pour les deux formalismes (déterministes et stochastiques), que le temps de doublement moyen est de $\ln(2)/\alpha$ où α est l'élément maximal de :

$$\mathcal{M} := \{\lambda_j, \mathcal{B}_{j,j}^*(\lambda_j) = 1/2s_S^{(j)}\}$$

Une expression analytique de la fonction $\mathcal{B}_{j,j}^*$ (qui est la transformée de Laplace de la fonction $a \mapsto b_j(a)e^{-\int_0^a b_j(u)du}$) peut être obtenue dans le cas markovien pur ainsi que dans des cas semi-markovien simples (exponentielle shiftée) et permet une étude plus approfondie de la dynamique du processus étudié.

D'autre part, nous sommes assurés qu'au bout d'un temps t , le nombre moyen de cellules de la granulosa évolue comme $\tilde{M}e^{\alpha t}$ (cf théorème 2.3.1, formalisme stochastique) ou encore que la distribution en âge se comporte comme $\tilde{m}\hat{\rho}(a)e^{\alpha t}$ (formalisme déterministe). On définit le régime stationnaire comme le moment où la population de cellules de la granulosa se comporte comme $\tilde{M}e^{\alpha t}$ et le régime transitoire, celui qui précède le régime stationnaire.

4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur

Même si le cas markovien pur (loi de division donnée par l'équation (1.5)) ne tient pas compte de l'effet de l'âge sur la division (chaque cellule a la même probabilité de se diviser quels que soient leurs âges), il est un choix de loi pratique pour obtenir une expression analytique simple du temps de doublement. Cette loi est donc utilisée comme point de départ pour mettre en place un protocole d'étude du comportement du processus en fonction des paramètres.

4.1.1 Profil à la limite attendu

En utilisant les résultats précédents, on montre que les paramètres de Malthus par couches vérifient

$$\mathcal{B}_{j,j}(\alpha) = \frac{1}{\alpha\lambda_j + 1} \Rightarrow \alpha_j = \frac{2s_S^{(j)} - 1}{\lambda_j}$$

et que le paramètre de Malthus :

$$\alpha := \max_{j \in \llbracket 0, J \rrbracket} \alpha_j = \max_{j \in \llbracket 0, J \rrbracket} \frac{2s_S^{(j)} - 1}{\lambda_j}$$

L'indice de la couche meneuse est :

$$C := \arg \max_{j \in \llbracket 0, J \rrbracket} \alpha_j = \arg \max_{j \in \llbracket 0, J \rrbracket} \frac{2s_S^{(j)} - 1}{\lambda_j}$$

Dans le cas markovien pur considéré, l'indice de la couche meneuse (assimilable à un *pool* de cellules souches) est caractérisé de manière explicite et simple par le paramètre du modèle : $s_S^{(0)}$ (probabilité de

4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur

rester sur la première couche) et λ_0 (temps de division instantanée de la première couche). La Figure (4.1) montre les valeurs des paramètres de Malthus par couches obtenues en appliquant la formule ci-dessus pour 4 couche et met en évidence l'unicité du paramètre de Malthus (plus grand des paramètres de Malthus par couches) hormis en un point critique où α n'est plus unique mais de multiplicité quadruple dans le cas d'une loi de déplacement linéaire (Figure (4.1a)) et double dans le cas d'une loi de déplacement quadratique (Figure (4.1b)).

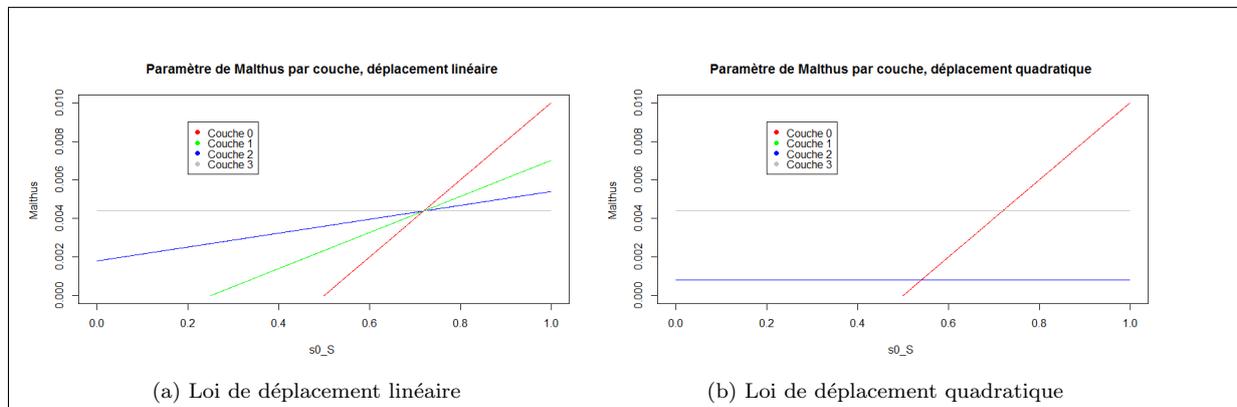


FIGURE 4.1 – **Point critique pour un modèle markovien pur** : $\lambda_0 = 100$, $d_{OO} = 51.61$. *Figure (4.1a) : déplacement linéaire* : un unique point de bifurcation est observé (tous les paramètres de Malthus par couches sont égaux). La dernière couche (couche 3 en gris) est meneuse lorsque la probabilité de rester sur la première couche est inférieure à une valeur critique ($s_S^{(0)} < s_S^{0,crit}$ cf (4.1)). *Figure (4.1b) : déplacement quadratique* : un unique point de bifurcation du paramètre de Malthus est observé (les paramètres de Malthus par couches de la première et la dernière couche sont égaux) et marque une transition première couche meneuse/ dernière couche meneuse. la couche 1 (vert) n'admet pas de paramètre de Malthus pour les paramètres considérés.

Ce point critique peut être déterminé explicitement pour les lois de déplacement considérées :

Loi de déplacement linéaire

$$s_S^{(0,crit)} = 1 - \frac{1}{1 + \frac{d_O}{Jd_G}}, \quad \alpha_{crit} = \frac{2s_S^{(0)} - 1}{\lambda_0} \quad (4.1)$$

Ce point existe pour toutes les valeurs du diamètre de cellules de la granulosa d_G et du diamètre de l'ovocyte d_0 .

Loi de déplacement quadratique

$$s_S^{(0,crit)} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{1 + \frac{2Jd_G}{d_O}} + 1 \right), \quad \alpha_{crit} = \frac{2s_S^{(0)} - 1}{\lambda_0}$$

D'autre part, la Figure (4.1) met en évidence l'aspect "bifurcation" du point critique qui introduit un changement de couche meneuse. Lorsque $s_S^{(0)} \in [0, s_S^{(0,crit)}[$, la dernière couche conduit la dynamique du système, principalement car elle ne perd pas d'individu (même si elle a un taux de division plus faible que la première). En revanche, lorsque $s_S^{(0)} \in]s_S^{(0,crit), 1]$, la première couche est la meneuse : elle conserve suffisamment de cellules pour pouvoir influencer la dynamique globale du système. Trois régimes peuvent être identifiés à partir de la Figure (4.1) selon la valeur de $s_S^{(0)}$:

- **Régime 1** : $s_S^{(0)} \in [0, s_S^{(0,crit)}[$, la dernière couche conduit la dynamique du système ($C = J$) et le temps de doublement global (égale à $\ln(2)\lambda_J$) ne dépend que du temps de division sur la dernière couche et est indépendant de $s_S^{(0)}$, comme on peut le voir sur la Figure (4.2a et 4.2e) ci-dessus.
- **Régime 2** : $s_S^{(0)} \in]s_S^{(0,crit), 1]$, la première couche est meneuse ($C = 0$) et le temps de doublement dépend alors conjointement de la probabilité de rester sur la première couche ($s_S^{(0)}$) et du temps de division sur celle-ci (λ_0). En particulier, le temps de doublement décroît en fonction de $s_S^{(0)}$ mais reste supérieur à λ_0 (figure 4.2a et 4.2b).

4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur

- **Régime 3** : $s_S^{(0)} = s_S^{(cri,0)}$, il n'y a pas de couche meneuse clairement définie et une croissance sur-exponentielle est alors attendue (ceci peut se retrouver dans la preuve en Annexe 6.2.2 en calculant le résidu de multiplicité J pour le modèle linéaire et 2 pour le modèle quadratique lié à cette valeur α). Ce régime se comporte comme une bifurcation et marque le changement de dynamique première couche meneuse (comme une réserve de cellules souches)/ dernière couche meneuse (accumulation dans une réserve).

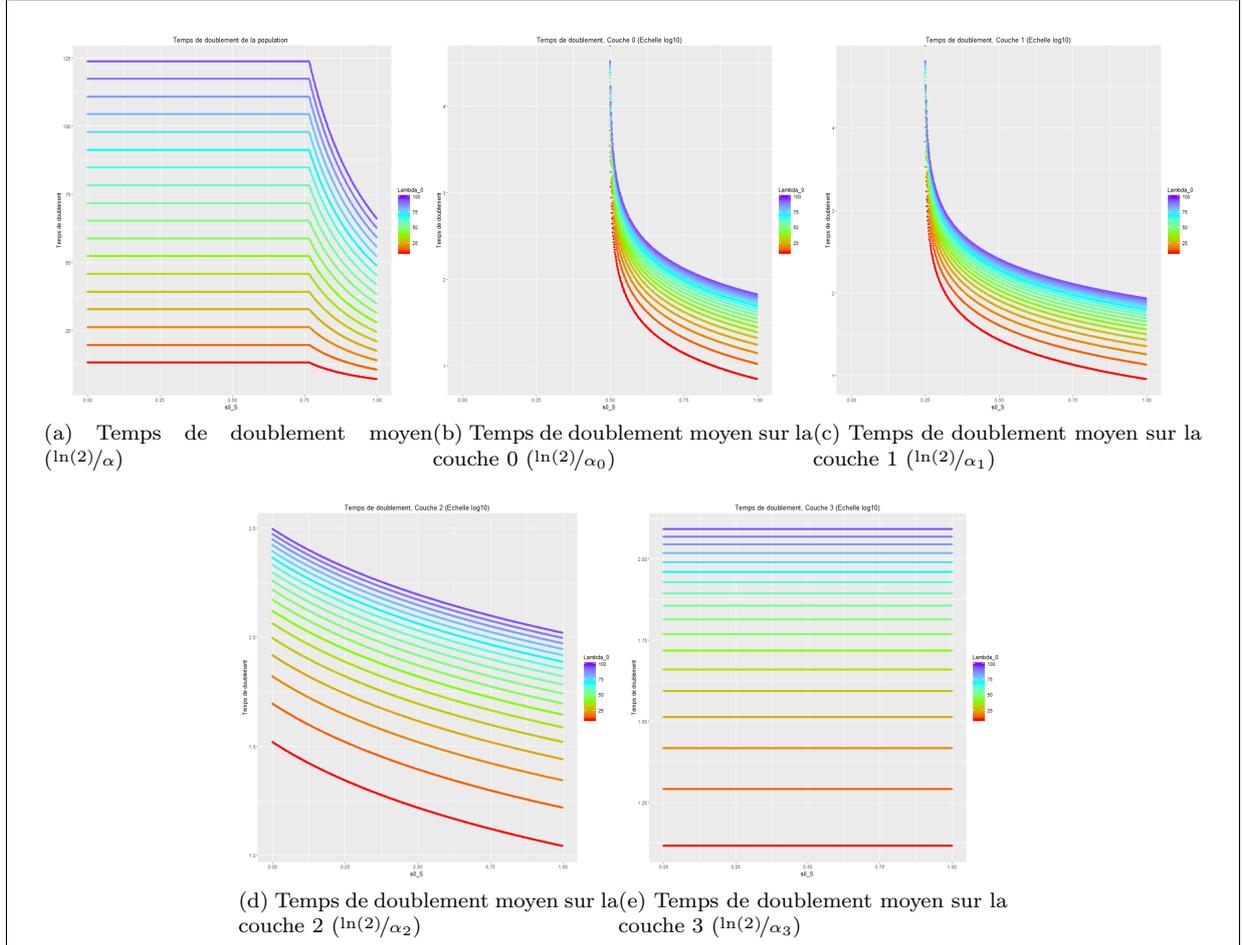


FIGURE 4.2 – Temps de doublement moyen pour un modèle markovien pur avec une loi de déplacement linéaire : 4 couches, $d_0 = 75\mu m, d_G = 11\mu m$ (formalisme stochastique, théorème 2.3.1)

Les discontinuités observées sur les Figures (4.2b) ainsi que (4.2c) traduisent la remarque 1 : il n'y a pas de solution à $\mathcal{B}_{j,j}^* = 1/2s_S^{(0)}$ si $s_S^{(0)} < 1/2$.

Connaissant l'indice de la couche meneuse C , on applique les résultats sur le nombre moyen de cellules (formalisme stochastique, théorème (2.3.1)) pour étudier la proportion moyenne de cellules par couches $\frac{\mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]}{\sum_{j=0}^J \mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]}$ attendue en régime stationnaire (loi de déplacement linéaire : Figure (4.3a), loi de déplacement quadratique : Figure (4.3b)) ainsi que le nombre moyen total de cellules pour ce même régime $\sum_{j=0}^J \mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]$ (loi de déplacement linéaire : Figure (4.3c), loi de déplacement quadratique : Figure (4.3d)).

Pour le Régime 1, on observe un comportement de type martingale mentionné dans la partie stochastique : $\mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t} | N^{(j)}(0) = 1] = 1$. En revanche, en Régime 2, ce résultat ne s'observe pas directement puisqu'il est nécessaire de renormaliser l'ensemble des moyennes ($(\xi^{(C)} \cdot N(t))$).

Lorsque la première couche est meneuse, on observe un phénomène de coexistence entre les 4 couches qui perdure tant que $s_S^{(0)} \neq 1$ et qui est marqué par des profils de convexité différents selon les lois de

4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur

déplacement et les couches considérés. La couche la plus remplie n'est pas nécessairement la première couche mais un gradient de la dernière à la première, ce qui peut rendre compte du volume disponible même si cette information n'est pas clairement écrite dans la loi (loi de déplacement linéaire, Figure (4.3a)). Dans le cas de la loi de déplacement quadratique, la dernière et la première couche sont majoritairement remplies (Figure (4.3b)) et en particulier, le début du Régime 2 peut représenter un déséquilibre qui est intéressant pour représenter l'anisotropie débutant en phase pré-antral du follicule.

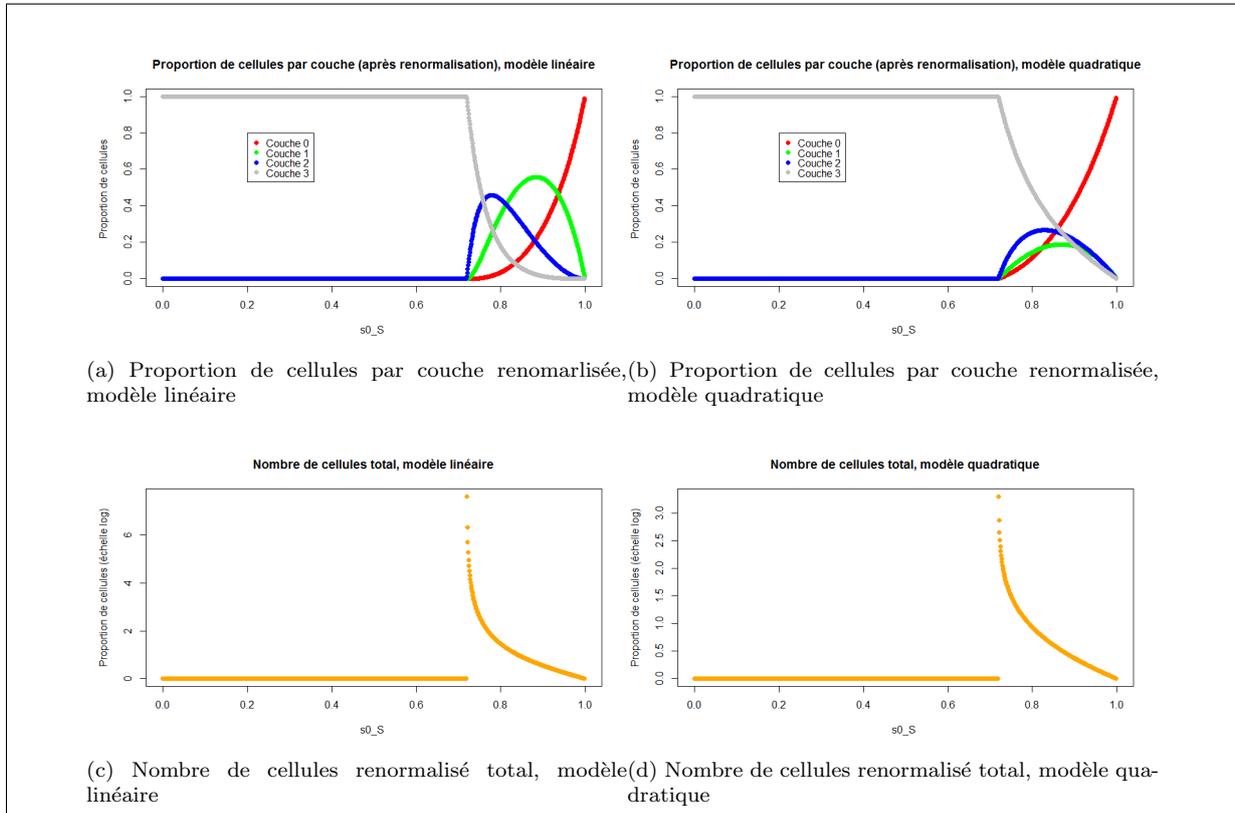


FIGURE 4.3 – Représentation du nombre moyen de cellules total ($\sum_{j=0}^J \mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]$) de la granulosa attendu en régime stationnaire ainsi que de leur répartition ($\frac{\mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]}{\sum_{j=0}^J \mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]}$) selon les couches (formalisme stochastique, théorème 2.3.1) pour une loi de déplacement linéaire (figures de gauche) et quadratique (figures de droite) : 4 couches, $d_0 = 75\mu m$, $d_G = 11\mu m$, $\lambda_0 = 35$

La multiplicité de la valeur propre en Régime 3 peut être identifiée sur les figures (4.3c) et (4.3d) : le nombre moyen de cellules renormalisées semblent tendre vers l'infini lorsque l'on s'approche du point critique (état de l'aspect instable du système aux abords de ce point).

4.1.2 Régime transitoire/régime asymptotique

Les résultats théoriques nous assurent qu'au bout d'un temps t , les processus déterministe et stochastique vont se comporter comme le régime stationnaire ($N(t) \sim \tilde{N}e^{\alpha t}$). On cherche à observer ce régime numériquement.

En s'appuyant sur les sorties des simulations de l'algorithme stochastique proposé en 2.4, il est possible d'identifier le temps de transition entre le régime transitoire et le régime stationnaire et s'assurer ainsi que l'approximation en $e^{\alpha t}$ est pertinente.

Pour un même $\lambda_0 = 35$ et $d_0 = 50.83$, on regarde le temps de transition pour le Régime 1 (dernière couche meneuse : $s_S^{(0)} = 0.35$, Figure (4.4)) ainsi que pour le Régime 2 (première couche meneuse : $s_S^{(0)} = 0.9$, Figure (4.5)).

4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur

En observant les courbes donnant le nombre de cellules de la première couche en échelle logarithmique (Figure (4.4b), courbes en rouge) et linéaire (Figure (4.4a), courbes en rouge), on constate que la population cellulaire semble s'éteindre. D'un point de vue théorique, ceci est cohérent avec le fait que lorsque $s_S^{(0)} < 1/2$, le paramètre de Malthus par couches est négatif et la population décroît. L'état stationnaire sera donc marqué par le fait que la population cellulaire sur la première couche décroît jusqu'à 0. La figure (4.4b) montre qu'à partir de $t = 60$, les couches 0 et 1 ont des profils du type $e^{\alpha_j t}$ où $\alpha_0 < 0$ et $\alpha_1 > 0$, ce qui peut indiquer que le régime stationnaire est atteint.

4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur

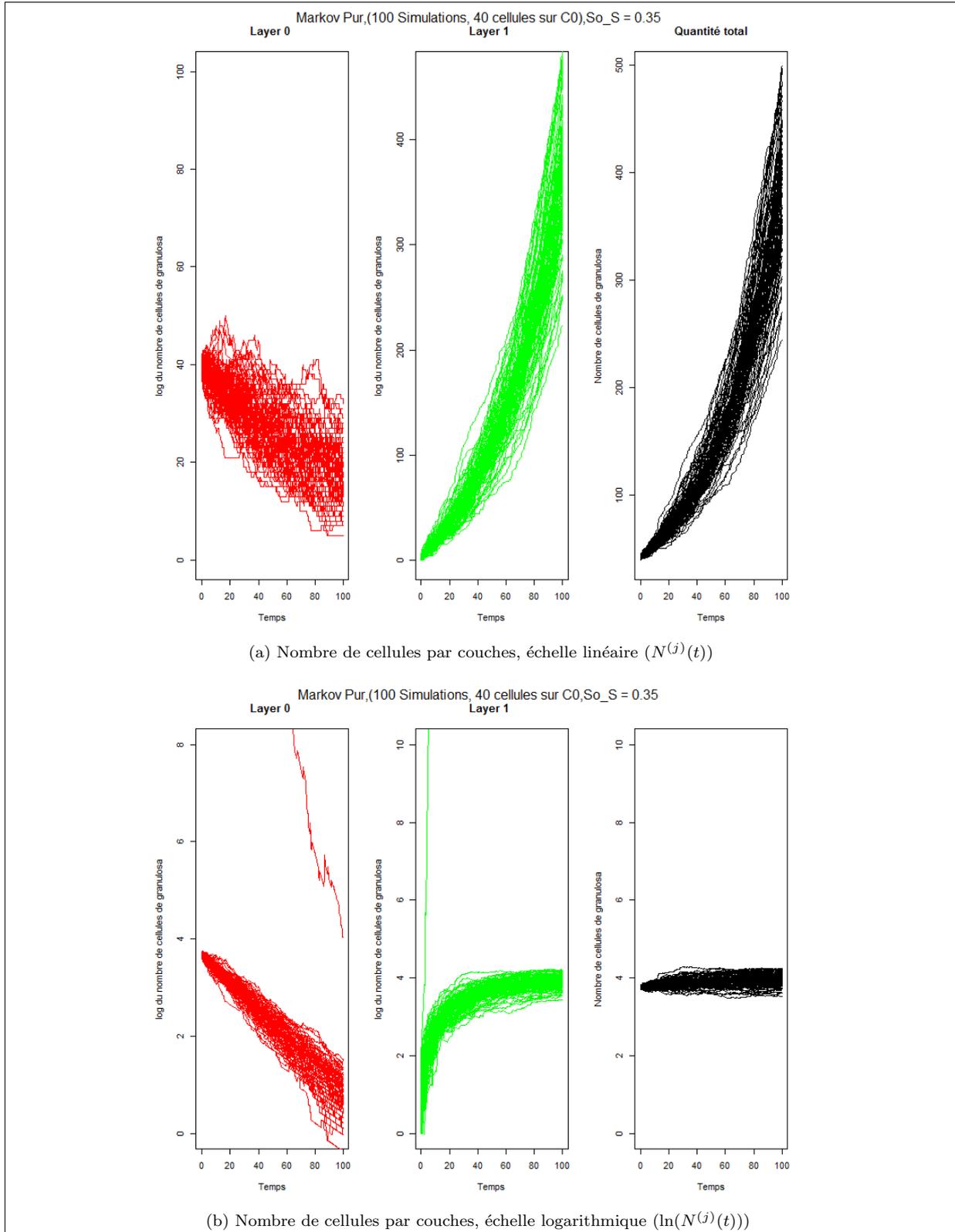


FIGURE 4.4 – **Régime 1** : 100 simulations du processus Z_t pour $\lambda_0 = 35$, $d_O = 50.83$ et $d_G = 11$ en partant de 40 cellules sur la couche initiale (2 couches au total) pour $s_S^{(0)} = 0.35$. Le paramètre de Malthus vaut $\alpha = 0.0228$.

La Figure (4.5) présente des résultats de simulation obtenus dans le Régime 2. La figure montrant

4.1 Mise en œuvre avec un cas markovien pur

le nombre de cellules sur la première couche en échelle logarithmique (Figure (4.5b)) montre que la dynamique sur cette couche est dans un état stationnaire et le nombre de cellules croît plus rapidement que celui de la deuxième couche (Figure (4.5a)). La deuxième couche atteint l'état stationnaire plus tardivement (la pente du nombre de cellules en échelle logarithmique devient linéaire entre $t=80$ et la fin de la simulation, Figure (4.5b)). De même, le nombre de cellules total renormalisé semble avoir un profil linéaire à partir du même intervalle de temps.

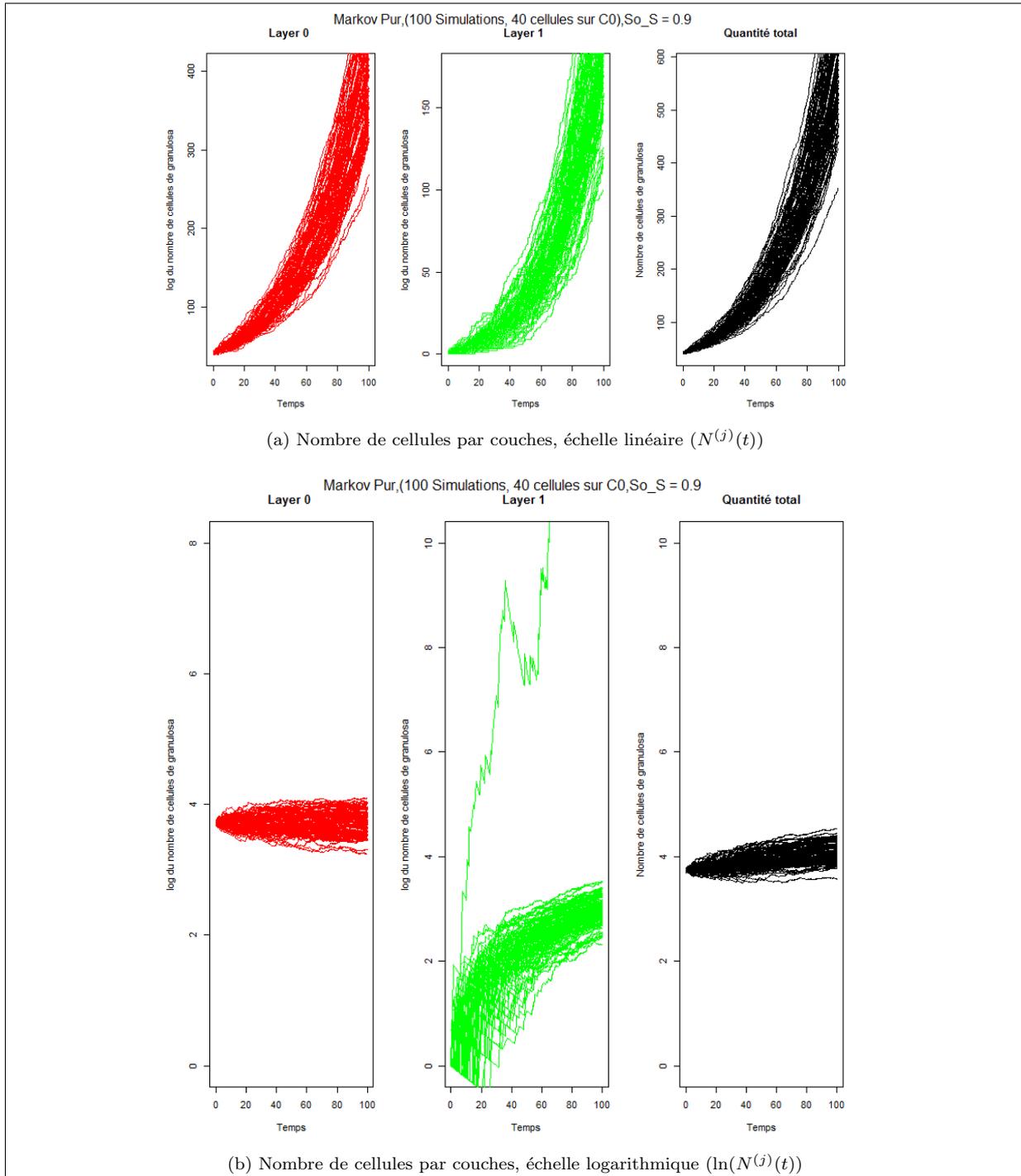


FIGURE 4.5 – **Régime 2** : 100 simulations du processus Z_t pour $\lambda_0 = 35$, $d_O = 50.83$ et $d_G = 11$ en partant de 40 cellules sur la couche initiale (2 couches au total) pour $s^{(0)} = 0.9$. Le paramètre de Malthus vaut $\alpha = 0.02209$.

4.2 Mise en œuvre dans des cas semi-markovien : l'exponentielle shiftée

Dans les deux cas (Régime 1 et 2), il est difficile de déterminer avec précision le moment de transition régime transitoire-stationnaire. Cependant, il est possible d'obtenir une borne inférieure du temps de transition transitoire-stationnaire lorsque $s_S^{(0)} < 0.5$ (Régime 1). En effet, $s_S^{(0)} < 0.5$ implique qu'il y a une extinction de la population sur la première couche. En considérant que la dynamique sur la première couche correspond à un processus de naissance-mort de taux de naissance $b = \frac{s_S^{(0)}}{\lambda_0}$ et de mort $d = \frac{1-s_S^{(0)}}{\lambda_0}$, on trouve que la valeur moyenne du premier temps d'extinction vérifie

$$\mathbb{E}[T^{(1)}] = \frac{\lambda_0}{s_S^{(0)}} \ln\left(1 + \frac{s_S^{(0)}}{1 - 2s_S^{(0)}}\right)$$

Si l'étude d'un modèle markovien pur est utile dans un premier temps, il ne permet pas de prendre en compte des caractéristiques biologiques telles que la dépendance de la division à l'âge : une cellule ne se divise pas immédiatement après sa naissance mais a besoin d'un temps pour pouvoir entamer une mitose.

4.2 Mise en œuvre dans des cas semi-markovien : l'exponentielle shiftée

L'exponentielle shiftée (cf équation (1.6)) est un exemple intéressant de loi de division semi-markovienne puisqu'elle présente l'avantage d'être suffisamment simple pour pouvoir obtenir des valeurs au moins numériques du paramètre de Malthus et permet de prendre en compte un effet de l'âge d'une cellule sur sa division.

Le paramètre de Malthus par couches ne peut être déterminé explicitement (mais numériquement au moyen d'un algorithme de Newton) et vérifie

$$\mathcal{B}_{j,j}(\alpha) = \frac{e^{\alpha a_0}}{\alpha \lambda_j + 1} = \frac{1}{2s_S^{(j)}}$$

Le paramètre de Malthus se déduit alors des paramètres de Malthus par couches.

Les différents régimes observés dans le cas markovien pur sont retrouvés pour une loi de division exponentielle shiftée et pour cette loi, le point de bifurcation/critique dépendra en plus du paramètre a_0 .

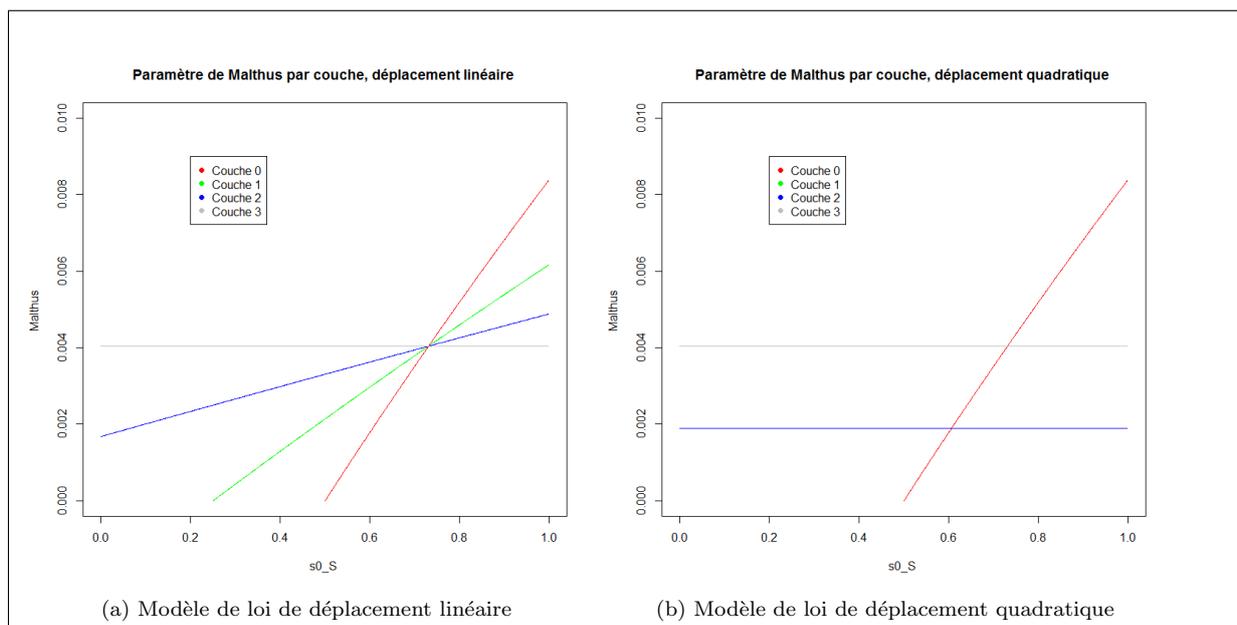


FIGURE 4.6 – Point critique pour un modèle markovien pur : $\lambda_0 = 100$, $d_{OO} = 51.61$, $a_0 = 10$.

4.2 Mise en œuvre dans des cas semi-markovien : l'exponentielle shiftée

Les temps de doublement moyen (Figure (4.7)) ainsi que les distributions par couches (Figure (4.8)) sont semblables à ceux obtenus dans le cas markovien pur (en terme de comportement).

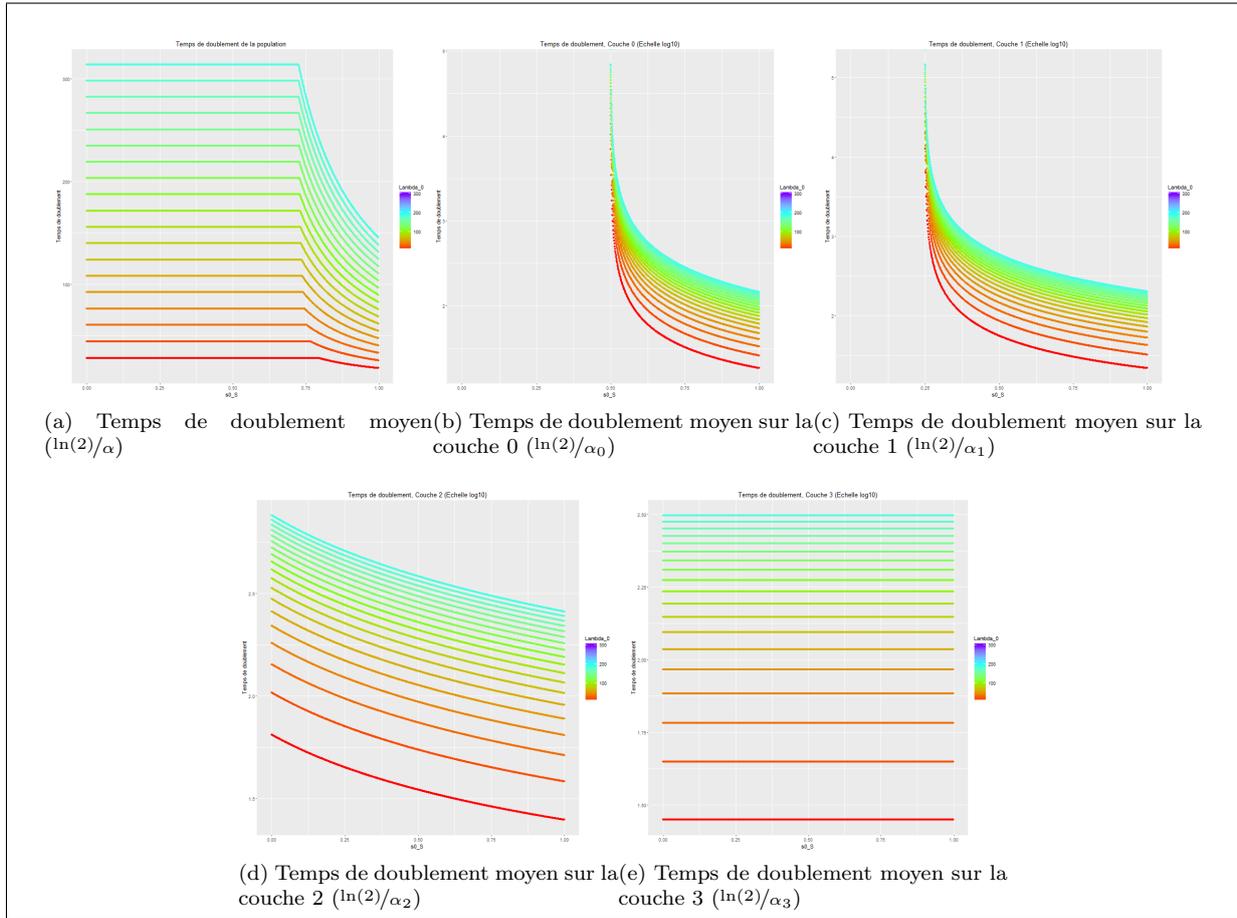


FIGURE 4.7 – Temps de doublement moyen pour une loi de division exponentielle shiftée et une loi de déplacement linéaire : 4 couches, $d_0 = 75\mu m, d_G = 11\mu m, a_0 = 10$

Répartition par couches

Les profils obtenus sont semblables à ceux obtenus pour le cas markovien pur.

4.2 Mise en œuvre dans des cas semi-markovien : l'exponentielle shiftée

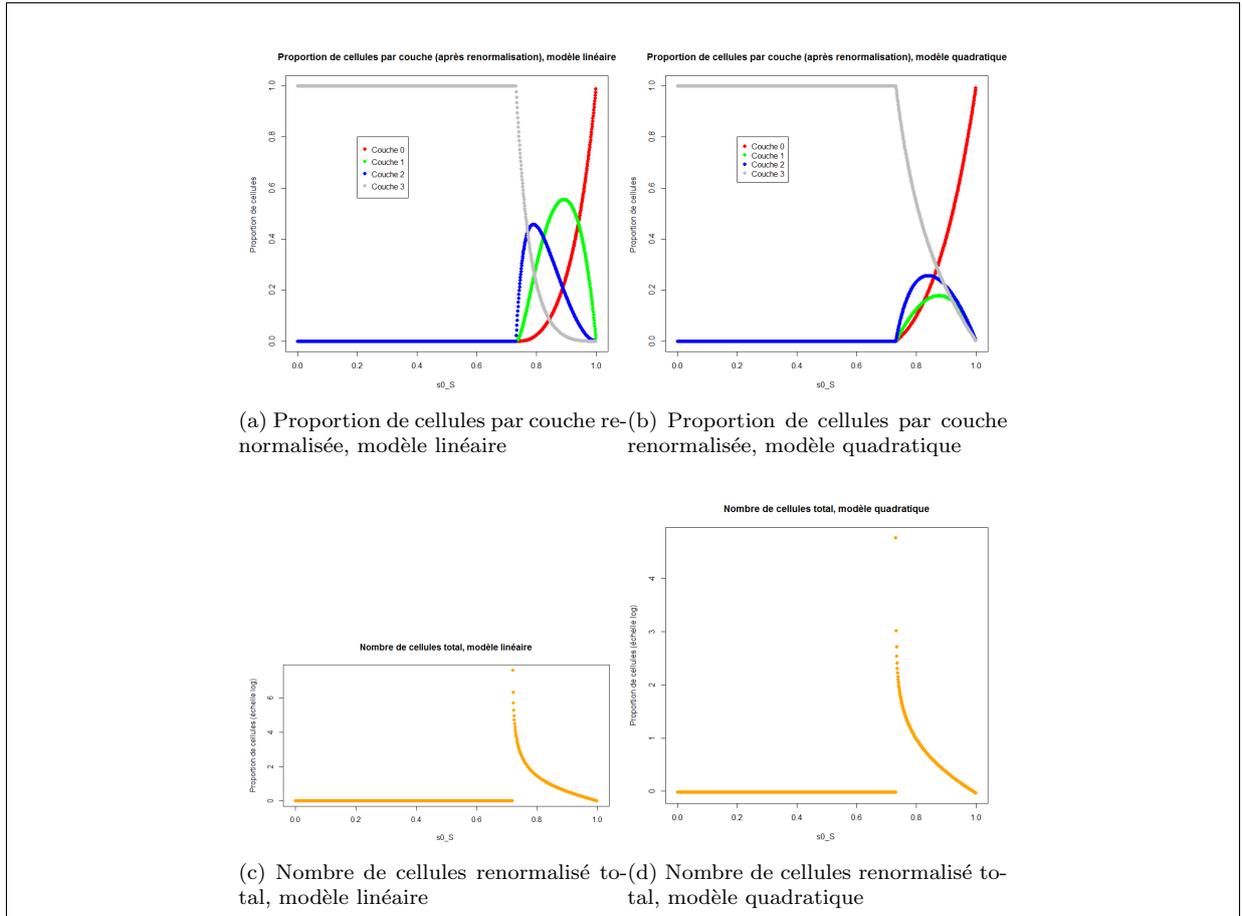


FIGURE 4.8 – Représentation du nombre moyen de cellules total ($\sum_{j=0}^J \mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]$) de la granulososa attendu en régime stationnaire ainsi que de leur répartition ($\frac{\mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]}{\sum_{j=0}^J \mathbb{E}[N^{(j)}(t)e^{-\alpha t}]}$) selon les couches (formalisme stochastique, théorème 2.3.1) pour une loi de déplacement linéaire (figures de gauche) et quadratique (figures de droite) : 4 couches, $d_0 = 75\mu m$, $d_G = 11\mu m$, $\lambda_0 = 35$

En comparant la Figure (4.8) à la Figure (4.3), on observe que le nombre de cellules total attendu en régime asymptotique sera légèrement plus grand dans le cas de l'exponentielle shiftée (à $a_0 = 10$).

En conclusion, de manière générale, les résultats asymptotiques observés pour une exponentielle shiftée sont relativement proche d'un point de vue dynamique à ceux obtenus dans le cas markovien pur. Par la suite, on pourra chercher à augmenter le shift de l'exponentielle pour chercher à observer des comportements divergeant.

Dans cette partie, seuls les résultats obtenus pour le formalisme stochastique sont exploités mais des résultats complémentaires peuvent être étudiés avec le formalisme déterministe.

Chapitre 5

Conclusion et perspectives

L'utilisation d'une version simplifiée du modèle de croissance folliculaire basale proposé dans [3] a permis de mettre en application, d'une part, dans le cadre stochastique, des techniques d'analyse de comportement en temps long telles que les fonctions génératrices et les équations de renouvellement et d'autre part, dans le cadre déterministe, des techniques d'entropie relative généralisée (recherche d'une solution particulière qui est la solution du problème aux valeurs propres et preuve de la convergence vers cette solution). Ces techniques ont permis d'obtenir dans le cas d'une loi de division markovienne, l'expression analytique du paramètre de Malthus et, dans le cas de l'exponentielle shiftée (loi de division semi-markovienne), des équivalents numériques en fonction des paramètres du modèle. Ensuite, en utilisant ce paramètre de Malthus, il a été possible de caractériser le temps de doublement d'une population de cellules de la granulosa lorsque les phases asymptotiques des processus déterministes et stochastiques sont atteintes. Par ailleurs, le mouvement centrifuge induit une structure non symétrique dans la matrice des moyennes ce qui ne permet donc pas d'appliquer le théorème de Perron-Frobenius et les théorèmes proposés par [2, 11] pour chercher des profils stationnaires ont été démontrés ici avec des hypothèses affaiblies.

Les expressions analytiques obtenues pour le paramètre de Malthus dans le cas markovien pur ont mis en évidence l'existence de trois régimes décrivant le comportement cellulaire asymptotique (Régime 1 : dernière couche meneuse et croissance exponentielle, Régime 2 : première couche meneuse et croissance exponentielle, Régime 3 : pas de couche principalement meneuse et croissance sur-exponentielle). La couche meneuse n'est pas systématiquement la première bien qu'elle ait un taux de division plus grand. La transition entre ces trois régimes dépend de la probabilité de rester sur la première couche ($s_S^{(0)}$) et s'effectue en un point bifurcation qui a été identifié. La valeur de ce point dépend du diamètre de l'ovocyte, de celui d'une cellule de la granulosa ainsi que du nombre de couches et correspond à une croissance sur-exponentielle (d'ordre $t^J e^{\alpha t}$ dans le cas d'un déplacement linéaire et $t^2 e^{\alpha t}$ pour un déplacement quadratique).

Dans le cas d'une loi de division exponentielle shiftée (cas semi-markovien, ce qui permet de tenir compte d'un effet de l'âge dans le taux de division), des résultats numériques ont montré l'existence du même comportement. La principale difficulté pour déterminer analytiquement le paramètre de Malthus vient de l'impossibilité de calculer explicitement une transformée de Laplace. Des solutions numériques (méthode de Fourier ou de Stehfest) pourront être envisagées par la suite pour déterminer le paramètre de Malthus dans des cas plus complexes tels que celui de la loi de division proposé dans [3].

Outre le paramètre de Malthus, l'étude du comportement en temps long a permis d'exhiber d'une part dans le cadre stochastique, le nombre moyen de cellules par couches en régime stationnaire et d'autre part, dans le cadre déterministe, la distribution stationnaire (structurée en âge). En particulier, la preuve dans le cas stochastique est basée sur le principe d'une inversion de transformée de Laplace en s'appuyant sur la structure polynomiale rationnelle des éléments de la transformée de Laplace de la matrice des moyennes (application de la théorie des pôles et résidus). Pour l'instant, les résidus n'ont été déterminés que pour le paramètre de Malthus, mais il serait envisageable de suivre le même procédé et de calculer les résidus pour l'ensemble des pôles (qui sont les paramètres de Malthus par couche). Ceci permettra d'obtenir une expression analytique de la matrice des moyennes pour tout temps et par conséquent, apportera des

informations sur le régime transitoire du processus.

Au cours du mois à venir, les principaux efforts seront concentrés sur la preuve concernant la variance du comportement asymptotique pour le modèle stochastique, la démonstration de la preuve d'entropie dans le cas à plusieurs couches pour le cas déterministe ainsi que la recherche du profil transitoire. En ce qui concerne la partie simulation, l'objectif est d'implémenter l'algorithme déterministe ainsi que les résultats obtenus en régime stationnaire. Pour le versant stochastique, des pistes seront étudiées pour l'amélioration de l'algorithme dans le but d'accéder au comportement stationnaire du processus.

On peut à présent se demander comment ré-introduire de l'information dans le modèle simplifié de manière à se rapprocher du modèle initial. Dans un premier temps, il serait envisageable de considérer à nouveau le caractère de frontière mobile en introduisant une dépendance en temps dans le diamètre de l'ovocyte ($d_O(t)$) mais sans tenir compte de l'effet des cellules de la granulosa sur l'ovocyte. Ceci permettra de contourner la question qui est souvent apparue au moment des simulations du problème simplifié concernant la valeur à choisir pour le diamètre de l'ovocyte.

Une première amélioration directement envisageable est d'introduire un déplacement centrifuge-centripète dans le modèle du stage. Ensuite, la structure spatiale à une dimension pourra être complexifiée en une structure à deux dimensions. Pour cela, on peut envisager d'introduire des éléments de volumes par couche de dimension fixée. En ré-indexant chacun de ces éléments de volumes par un entier (i.e. chaque élément de volume se voit étiqueté par un nombre entier) et en s'appuyant sur la structure multi-type déjà existante pour le modèle du stage, on pourra appliquer la même démarche que ce qui a été fait précédemment pour d'abord obtenir le paramètre de Malthus puis, étudier le comportement asymptotique.

Les outils étudiés et mis au point au cours de ce stage seront également exploités à plus long terme afin d'étendre le modèle à des stades ultérieurs du développement du follicule (pré-antral et antral). Il s'agira de représenter l'apparition de l'antrum (cavité liquidienne interne) et la perte de symétrie sphérique du follicule (régionalisation et spécialisation des cellules folliculaires en cellules murales et du cumulus, associées à un positionnement excentrique de l'ovocyte). La prise en compte de la période transitoire sera utile pour la partie calibration des paramètres car elle permettra de tenir compte plus facilement de la croissance de l'ovocyte.

Chapitre 6

Annexe

6.1 Modèle biologique

Soit α tel que

$$\frac{s_S^{(l)}}{s_S^{(l-1)}} = \alpha \frac{V^{(l)}}{V^{(l-1)}}, \quad V^{(l)} = \frac{4}{3}\pi(d_O/2 + (l+1) \times d_G)^3 - \frac{4}{3}\pi(d_O/2 + l \times d_G)^3$$

Alors,

$$\frac{s_S^{(l)}}{s_S^{(l-1)}} = \alpha \frac{(d_O/2d_G + (l+1))^3 - (d_O/2d_G + l)^3}{(d_O/2d_G + l)^3 - (d_O/2d_G + (l-1))^3}$$

D'où,

$$s_S^{(l)} = \alpha s_S^{(0)} \prod_{i=1}^l \frac{(d_O/2d_G + (i+1))^3 - (d_O/2d_G + i)^3}{(d_O/2d_G + i)^3 - (d_O/2d_G + (i-1))^3} = \alpha s_S^{(0)} \frac{(d_O/2d_G + (l+1))^3 - (d_O/2d_G + l)^3}{(d_O/2d_G + 1)^3 - (d_O/2d_G)^3}$$

Or, on sait que $s_S^{(J)} = 1$, ce qui permet de fixer la constante α :

$$\alpha = \frac{1}{s_S^{(0)}} \frac{(d_O/2d_G + 1)^3 - (d_O/2d_G)^3}{(d_O/2d_G + (J+1))^3 - (d_O/2d_G + J)^3}$$

On en déduit la formulation 1.10.

6.2 Stochastique

6.2.1 Équation de renouvellement

Preuve propriété (2.2.1)

Démonstration : Grâce à la définition du processus, on peut écrire l'événement " $N(t) = k | N(0) = e_j$ " (les cellules au temps t sont réparties sur l'ensemble des couches par la distribution donnée par le vecteur k) peut s'écrire comme l'union des événements (noté $A_0^{(0)}(t)$) « la cellule initiale située sur la couche j ne se divise pas au bout d'un temps t et $e_j = k$ » et « la cellule sur la couche initiale j se divise au cours d'un temps $t \ll$ (noté $A_1^{(0)}(t)$). La propriété de branchement nous permet ensuite de décomposer à nouveau le second événement de la même manière en considérant respectivement les deux cellules filles sur leurs couches respectives après déplacement comme nouvelle condition initiale.

Or, la probabilité de l'événement $A_0^{(0)}$ est $\delta_{e_j, k} \mathbb{P}[t \geq \tau^{(j)}] = \delta_{e_j, k} e^{-\int_0^t b_j(s) ds} \mathbf{1}_{t \geq 0} = \delta_{e_j, k} (1 - \mathcal{B}_{j,j}(t))$ pour $\mathcal{B}_{j,j}(t) = \mathbb{P}[\tau^{(j)} < t]$ est la fonction de réparation de la loi $\tau^{(j)}$.

6.2 Stochastique

Dans le but de simplifier les notations, posons $P_{i,j}(t) = \mathbb{P}[N(t) = j | N(0) = i]$. D'autre part, la probabilité du second événement peut s'écrire comme :

$$\mathbb{P}[A_1^{(0)}(t)] = \int_0^t [p_{2,0}^{(j)} P_{2e_j,k}(t-y) + p_{1,1}^{(j)} P_{e_j+e_{j+1},k}(t-y) + p_{0,2}^{(j)} P_{2e_{j+1},k}(t-y)] d\mathcal{B}_{j,j}(y) dy$$

Or, la propriété de branchement nous donne :

$$P_{2e_j,k}(t-y) = \sum_{k_1, k_2 / k_1+k_2=k} [P_{e_j,k_1}(t-y) P_{e_j,k_2}(t-y)]$$

ainsi que

$$P_{e_j+e_{j+1},k}(t-y) = \sum_{k_1, k_2 / k_1+k_2=k} [P_{e_{j+1},k_1}(t-y) P_{e_j,k_2}(t-y)]$$

On peut à présent passer à la fonction génératrice. En utilisant les notations (2.1), on trouve que :

$$\begin{aligned} F^{(j)}[s; t] &:= \mathbb{E}[s^{N(t)} | N(0) = e_j] = \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k \mathbb{P}[N(t) = k | N(0) = e_j] \\ &= \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k \delta_{e_j, k} (1 - \mathcal{B}_{j,j}(t)) + \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k \int_0^t [p_{2,0}^{(j)} P_{2e_j,k}(t-y) + p_{1,1}^{(j)} P_{e_j+e_{j+1},k}(t-y) + p_{0,2}^{(j)} P_{2e_{j+1},k}(t-y)] d\mathcal{B}_{j,j}(y) dy \end{aligned}$$

Or, d'une part, $\sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k \int_0^t f^{(j)}(P_k(t-y)) d\mathcal{B}_{j,j}(y) dy = \int_0^t \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k f^{(j)}(P_k(t-y)) d\mathcal{B}_{j,j}(y) dy$ pour $|s| \leq 1$.

Et, d'autre part :

$$\begin{aligned} \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k P_{2e_j,k}(t-y) &= \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k \sum_{k_1, k_2 / k_1+k_2=k} [P_{e_j,k_1}(t-y) P_{e_j,k_2}(t-y)] \\ &= \sum_{k_1 \in \mathbb{N}^{J+1}} \sum_{k_2=0}^k s^{k_1} P_{e_j,k_1}(t-y) s^{k-k_1} P_{e_j,k-k_1}(t-y) \\ &= (\sum_{k_1 \in \mathbb{N}^{J+1}} s^{k_1} P_{e_j,k_1}(t-y)) (\sum_{k_2 \in \mathbb{N}^{J+1}} s^{k_2} P_{e_j,k_2}(t-y)) \\ &= [F^{(j)}[s; t-y]]^2 \end{aligned}$$

En procédant de même pour les autres termes, on trouve :

$$\begin{aligned} \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k P_{e_j+e_{j+1},k}(t-y) &= F^{(j)}[s; t-y] F^{(j+1)}[s; t-y] \\ \sum_{k \in \mathbb{N}^{J+1}} s^k P_{2e_{j+1},k}(t-y) &= [F^{(j+1)}[s; t-y]]^2 \end{aligned}$$

Ceci achève la preuve. ■

Preuve propriété (2.2.2)

Démonstration : Par définition, $M_{l,m}(t) = \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(l)}[s; t]|_{s=1}$. Posons la matrice $\mathcal{B}(t)$ est une matrice diagonale tel que $[\mathcal{B}]_{l,l}(t) = 1 - e^{-\int_0^t b_l(a; a_0) da}$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(l)}[s; t] &= \delta_{l,m} (1 - \mathcal{B}_{l,l}(t)) + \frac{\partial}{\partial s_m} (f^{(l)}[F(s, \cdot)] * (1 - \mathcal{B}_{l,l}))(t) && \text{d'après (2.2)} \\ &= \delta_{l,m} (1 - \mathcal{B}_{l,l}(t)) + \int_0^t \frac{\partial}{\partial s_m} f^{(l)}[F(s, u)] (1 - \mathcal{B}_{l,l}(t-u)) du && \text{par le th. de CV monotone} \end{aligned}$$

Or, en appliquant la règle de la chaîne, on trouve

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial s_m} f^{(l)}[F(s, t)] &= 2p_{2,0}^{(l)} F^{(l)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(l)}[s; t] \\ &+ p_{1,1}^{(l)} [F^{(l+1)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(l)}[s; t] + F^{(l)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(l+1)}[s; t]] \\ &+ 2p_{0,2}^{(l)} F^{(l+1)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(l+1)}[s; t] \end{aligned}$$

6.2 Stochastique

En prenant $s = 1$ et en remarquant que $F^{(l)}(1, u) = \mathbb{E}[1^{Z_u^{(l)}}] = 1$

$$M_{l,m}(t) = \delta_{l,m}(1 - \mathcal{B}_{l,l}(t)) + \int_0^t [2p_{2,0}^{(l)} M_{l,m}(u) + p_{1,1}^{(l)} [M_{l+1,m}(u) + M_{l,m}(u)] + 2p_{0,2}^{(l)} M_{l+1,m}(u)] (1 - \mathcal{B}_{l,l}(t-u)) du$$

En reprenant les notations introduites en partie 1.3.3, on peut récrire ce système sous la forme :

$$M_{l,m}(t) = \delta_{l,m}(1 - \mathcal{B}_{l,l}(t)) + [2s_S^{(l)} M_{l,m} + 2s_L^{(l)} M_{l+1,m}] * (1 - \mathcal{B}_{l,l})(t)$$

On peut alors récrire ce système sous une forme plus compacte :

$$M(t) = Id - \mathcal{B}(t) + \mathcal{G} * M(t)$$

où

- $M(t) = [M(t)]_{l,m \in \llbracket 0, J \rrbracket}$ est la matrice de moyenne.
- $\mathcal{B}(t)$ est une matrice diagonale tel que $[\mathcal{B}(t)]_{l,l} = 1 - e^{-\int_0^t b_l(s) ds}$
- \mathcal{G} est une matrice triangulaire supérieure tel que $G_{l,l}(t) = 2s_S^{(l)}(1 - \mathcal{B}_{l,l}(t))$, $G_{l,l+1}(t) = 2s_L^{(l)}(1 - \mathcal{B}_{l,l}(t))$ et $G_{l,m}(t) = 0$ sinon.

Le produit de convolution matricielle est défini comme :

$$[\mathcal{G} * M(t)]_{l,m} = \sum_{k=0}^J [\mathcal{G}]_{l,k} * [M]_{k,m}(t)$$

Preuve propriété (2.2.3)

Démonstration : $V_{l,m}^{(j)}(t) = Q_{l,m}^{(j)}(t) - M_{j,l}(t)M_{j,m}(t)$ où $Q_{l,m}^{(j)}(t) = \frac{\partial^2}{\partial s_l \partial s_m} F^{(j)}[s; t]|_{s=1}$.

$$\frac{\partial}{\partial s_m s_l} F^{(j)}[s; t] = \int_0^t \frac{\partial}{\partial s_m s_l} f^{(l)}[F(s, u)] d\mathcal{B}_l(t-u) du \quad \text{par le th. de CV monotone}$$

Or,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial s_m s_l} f^{(j)}[F(s, t)] = & 2p_{2,0}^{(j)} \left\{ \frac{\partial}{\partial s_l} F^{(j)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(j)}[s; t] + F^{(j)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_l s_m} F^{(j)}[s; t] \right\} \\ & + p_{1,1}^{(j)} \left[\frac{\partial}{\partial s_l} F^{(j+1)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(j)}[s; t] + F^{(j+1)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_l s_m} F^{(j)}[s; t] \right] \\ & + p_{1,1}^{(j)} \left[\frac{\partial}{\partial s_l} F^{(j)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(j+1)}[s; t] + F^{(j)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_l s_m} F^{(j+1)}[s; t] \right] \\ & + 2p_{2,0}^{(j)} \left\{ \frac{\partial}{\partial s_l} F^{(j+1)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_m} F^{(j+1)}[s; t] + F^{(j+1)}[s; t] \frac{\partial}{\partial s_l s_m} F^{(j+1)}[s; t] \right\} \end{aligned}$$

Puis, en prenant $s = 1$,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial s_m s_l} f^{(j)}[F(s, t)]|_{s=1} = & 2p_{2,0}^{(j)} \{ M_{j,l}(t)M_{j,m}(t) + Q_{l,m}^{(j)}(t) \} \\ & + p_{1,1}^{(j)} [M_{j+1,l}(t)M_{j,m}(t) + Q_{l,m}^{(j)}(t) + M_{j+1,m}(t)M_{j,l}(t) + Q_{l,m}^{(j+1)}(t)] \\ & + 2p_{2,0}^{(j)} \{ M_{j+1,l}(t)M_{j+1,m}(t) + Q_{l,m}^{(j+1)}(t) \} \end{aligned}$$

Posons la matrice $Q(t) = [Q(t)]_{l,m \in \llbracket 0, J \rrbracket}$ des moments d'ordre 1 de $N(t)$. Alors, en utilisant la même définition du produit de convolution matricielle que dans la preuve (6.2.1), on trouve :

$$Q(t) = \mathcal{G} * Q(t) + f(M; j)(t)$$

où

$$[f(M; j)]_{l,m} = 2p_{2,0}^{(j)} M_{j,l}(t)M_{j,m}(t) + p_{1,1}^{(j)} [M_{j+1,l}(t)M_{j,m}(t) + M_{j+1,m}(t)M_{j,l}(t)] + 2p_{2,0}^{(j)} M_{j+1,l}(t)M_{j+1,m}(t)$$

6.2.2 Comportement en temps long

Preuve propriété (2.3.1)

Démonstration : La preuve suit essentiellement ce qui a été fait dans [11] (théorème 3.2).

En utilisant le fait que l'on suppose que $\mathcal{B}_{i,l}(0+) = 0$, l'égalité suivante est vérifiée :

$$\mathcal{B}_{i,l}^*(\lambda) := \int_0^{+\infty} e^{-\lambda t} d\mathcal{B}_{i,l}(t) = \lambda \int_0^{+\infty} e^{-\lambda t} \mathcal{B}_{i,l}(t) dt$$

En utilisant ce résultat et en appliquant une transformée de Laplace au système d'équation de renouvellement (2.3). On obtient alors :

$$\forall (l, m) \in \llbracket 0, J \rrbracket^2, \quad M_{l,m}^*(\lambda) = \frac{1}{\lambda} \delta_{l,m} (1 - \mathcal{B}_{l,l}^*(\lambda)) + 2s_S^{(l)} \mathcal{B}_{l,l}^*(\lambda) M_{l,m}^*(\lambda) + 2s_L^{(l)} \mathcal{B}_{l,l}^*(\lambda) M_{l+1,m}^*(\lambda)$$

Ré-ecris sous la forme d'un système, pour $[H(\lambda)]_{l,l} = 2s_S^{(l)} \mathcal{B}_{l,l}^*(\lambda)$, $[H(\lambda)]_{l,l+1} = 2s_L^{(l)} \mathcal{B}_{l,l}^*(\lambda)$, ainsi que

$$M_m^*(\lambda) = (M_{1,m}^*(\lambda), \dots, M_{J,m}^*(\lambda))$$

et

$$g^{(m)}(\lambda) = \frac{1}{\lambda} (\delta_{1,m} (1 - \mathcal{B}_{1,1}^*(\lambda)), \dots, \delta_{J,m} (1 - \mathcal{B}_{J,J}^*(\lambda)))$$

, on a :

$$M_m^*(\lambda) = g^{(m)}(\lambda) + H(\lambda) M_m^*(\lambda)$$

Le vecteur $M_m^*(\lambda)$ existe donc si $I - H(\lambda)$ inversible et alors,

$$M_m^*(\lambda) = (Id - H(\lambda))^{-1} g^{(m)}(\lambda)$$

Une formule explicite de $M_m^*(\lambda)$ s'obtient en déterminant une formule analytique de l'inverse de $I - H(\lambda)$. Posons $\Delta(\lambda) = \det(Id - H(\lambda))$ ainsi que $A(\lambda) = \text{com}(Id - H(\lambda))^t$, la matrice adjointe de $Id - H(\lambda)$ tel que :

$$(Id - H(\lambda))^{-1} = \frac{1}{\Delta(\lambda)} A(\lambda)$$

Grâce à la structure simple de la matrice H, on obtient :

$$a_{i,j} = \begin{cases} \prod_{k=0, k \neq i}^J (1 - 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda)), & i = j \\ \prod_{k=0}^{i-1} (1 - 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda)) \times \prod_{k=i}^{j-1} 2s_L^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda) \times \prod_{k=j+1}^J (1 - 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda)), & j \geq i + 1 \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}$$

Remarque : le terme $(-1)^{i+j}$ venant de l'inversion de la matrice se compense avec le terme $(-1)^{i-j-1+1}$ provenant du produit de termes de la sur-diagonale de H.

Ainsi,

$$M_{i,j}^*(\lambda) = \frac{1}{\lambda \Delta(\lambda)} a_{i,j}(\lambda) (1 - \mathcal{B}_{j,j}^*(\lambda))$$

où

$$\Delta(\lambda) = \prod_{j=0}^J (1 - 2s_S^{(j)} \mathcal{B}_{j,j}^*(\lambda)) \quad (6.1)$$

Pour pouvoir "inverser" la transformée de Laplace, on applique la théorie des pôles et des résidus. Ce faisant, on obtiendra le comportement à la limite de la matrice des valeurs moyennes (et non la valeur à un temps donné).

[11] indique la démarche à suivre en faisant remarquer que le comportement limite est intrinsèquement lié à l'existence d'une unique racine maximale du déterminant $\Delta(\lambda)$. En particulier, il a été démontré dans que si ce déterminant admettait une unique racine maximale α alors :

$$M_{i,j}(t) = c_{i,j} e^{\alpha t} + O(e^{\gamma t})$$

tel que $\gamma < \alpha$ et

$$c_{i,j} = \frac{a_{i,j}(\alpha) (1 - \mathcal{B}_{j,j}(\alpha))}{\alpha \Delta'(\alpha)}$$

6.3 Deterministe

Dans les grandes lignes, la preuve de ce théorème ([11], théorème 3.2) consiste à intégrer $M_{i,j}^*$ sur une courbe fermée (un rectangle $[-T, T] \times [x_1, x_2]$ où $x_1 > \beta$ et $x_2 = \gamma < \alpha$ pour $\lambda \in \mathbb{C}$ tel que $\Re(\lambda) > \beta$) puis à passer à la limite ($T \rightarrow +\infty$) en utilisant le lemme de Riemann-Lebesgue.

Assurons-nous de l'existence et l'unicité d'une racine maximale α de Δ .

De (6.1), on déduit que α existe et est unique si l'ensemble \mathcal{M} ci-dessous admet un unique élément maximal.

$$\mathcal{M} := \{\lambda_j, \mathcal{B}_j^*(\lambda_j) = 1/2s \binom{j}{s}\}$$

Remarque : On aurait pu également chercher à déterminer la valeur de la constante $c_{i,j}$ en fonction des vecteurs propres unitaires μ et η où η est le vecteur propre gauche ($\eta = \eta H(\alpha)$) et μ vecteur propre droit ($\mu = H(\alpha)\mu$) associée à la valeur propre 1 de la matrice H. En effet, comme $A(\lambda)$ est l'adjoint de $Id - H(\lambda)$, on a :

$$\begin{aligned} (Id - H(\lambda))B(\lambda) &= \Delta(\lambda)Id \\ B(\lambda)(Id - H(\lambda)) &= \Delta(\lambda)Id \end{aligned}$$

En prenant $\lambda = \alpha$,

$$\begin{aligned} H(\alpha)B(\alpha) &= B(\alpha) \\ B(\alpha)H(\alpha) &= B(\alpha) \end{aligned}$$

Comme la dimension du sous-espace propre associé à $Ker(Id - H(\alpha))$ est 1, on en déduit que toutes les lignes de $B(\alpha)$ sont proportionnelles à μ et toutes les colonnes à η , i.e. $B(\alpha) = c\mu\eta$. ■

6.3 Deterministe

6.3.1 Écriture du modèle

Le principe de conservation de masse sur la couche $i \in \llbracket 0, J \rrbracket$ donne

$$\forall t \in \mathbb{R}_+, \quad \forall a \in \mathbb{R}_+, \quad \forall s \in \mathbb{R}_+, \quad \rho^{(i)}[a + s, t + s] = \rho^{(i)}[a, t]$$

En différentiant par rapport à s , on trouve :

$$\partial_a \rho^{(i)}(a + s, t + s) + \partial_t \rho^{(i)}(a + s, t + s) = 0$$

Puis, pour $s = 0$, on obtient l'équation de conservation de la masse

$$\partial_a \rho^{(i)}(a, t) + \partial_t \rho^{(i)}(a, t) = 0$$

Cependant, il est évident que la variation de masse des cellules de la granulososa n'est pas constante sur les couches puisque chaque couche est soumise à des événements de naissance et migration.

En ce qui nous concerne, la perte correspond exactement à une quantité $b_i(a)\rho^{(i)}(a)$ au cours d'un intervalle de temps s . Ceci conduit à pauser :

$$\rho^{(i)}[a + s, t + s] - \rho^{(i)}[a, t] = -b_i(a)\rho^{(i)}(a)s$$

Comme précédemment, en différentiant par rapport à s (application de la règle de la chaîne) puis en prenant $s = 0$, on trouve :

$$\partial_a \rho^{(i)}[a, t] + \partial_t \rho^{(i)}[a, t] = -b_i(a)\rho^{(i)}(a)$$

6.3.2 Éléments propres

Preuve du théorème (3.2.1)

Démonstration : Soit ρ solution de (3.1) muni des conditions (3.2) et (3.3). En posant l'opérateur $\mathcal{L} = -\partial_a - \mathcal{B}(a)$ où $\mathcal{B}(a)$ est une matrice diagonale telle que $[\mathcal{B}(a)]_{i,i} = b_i(a)$, on obtient le système (3.5) attendu.

On s'intéresse à présent au problème dual et à la recherche de l'opérateur dual \mathcal{L}' .

Soit $\phi = (\phi^{(i)})_{i \in \llbracket 0, J \rrbracket} \in (\mathcal{C}_c(\mathbb{R}_+))^{J+1}$, $\forall t \in \mathbb{R}_+$, on a :

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{L}\rho(\cdot, t), \phi \rangle &= \sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \{-\partial_a \rho^{(i)}(a, t) - b_i(a) \rho^{(i)}(a, t)\} \phi^{(i)}(a) da \\ &= -\sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \{\rho^{(i)}(a, t) \phi^{(i)}(a)\}'_0 + \int_0^{+\infty} \rho^{(i)}(a, t) \partial_a \phi^{(i)}(a) da - \int_0^{+\infty} b_i(a) \rho^{(i)}(a, t) \phi^{(i)}(a) da \\ &= \sum_{i=0}^J \{\rho^{(i)}(0, t) \phi^{(i)}(0) + \int_0^{+\infty} \partial_a \phi^{(i)}(a) \rho^{(i)}(a, t) da - \int_0^{+\infty} b_i(a) \rho^{(i)}(a, t) \phi^{(i)}(a) da\} \quad \text{car } \phi \in (\mathcal{C}_c(\mathbb{R}_+))^{J+1} \end{aligned}$$

En utilisant la condition aux bords (3.3), il vient :

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{L}\rho(\cdot, t), \phi \rangle &= \sum_{i=0}^J \left[\int_0^{\infty} \left\{ \sum_{k=i-1}^i [P(a)]_{i,k} \rho^{(k)}(a, t) \phi^{(i)}(0) + (\partial_a \phi^{(i)}(a) - b_i(a) \phi^{(i)}(a)) \rho^{(i)}(a, t) \right\} da \right] \\ &= \int_0^{\infty} \sum_{i=0}^J \left\{ \sum_{k=i-1}^i [P(a)]_{i,k} \rho^{(k)}(a, t) \phi^{(i)}(0) + (\partial_a \phi^{(i)}(a) - b_i(a) \phi^{(i)}(a)) \rho^{(i)}(a, t) \right\} da \quad \text{inversion somme-intégrale} \\ &= \int_0^{\infty} \sum_{k=0}^J \left\{ \sum_{i=k}^{k+1} [P(a)]_{i,k} \rho^{(k)}(a, t) \phi^{(i)}(0) + (\partial_a \phi^{(k)}(a) - b_k(a) \phi^{(k)}(a)) \rho^{(k)}(a, t) \right\} da \quad \text{inversion des sommes} \\ &= \sum_{k=0}^J \int_0^{\infty} \left\{ \sum_{i=k}^{k+1} [P(a)^t]_{k,i} \rho^{(k)}(a, t) \phi^{(i)}(0) + (\partial_a \phi^{(k)}(a) - b_k(a) \phi^{(k)}(a)) \rho^{(k)}(a, t) \right\} da \\ &= \sum_{k=0}^J \int_0^{\infty} \left\{ \left(\sum_{i=k}^{k+1} [P(a)^t]_{k,i} \phi^{(i)}(0) + \partial_a \phi^{(k)}(a) - b_k(a) \phi^{(k)}(a) \right) \rho^{(k)}(a, t) \right\} da \\ &= \langle \rho(\cdot, t), (P(a)^t \delta_0 + \partial_a - \mathcal{B}(a)) \phi \rangle \end{aligned}$$

où $P(a)^t$ est la transposée de la matrice $P(a)$.

En posant $\mathcal{L}' = P(a)^t \delta_0 + \partial_a - \mathcal{B}(a)$, on retrouve le problème dual (3.6) énoncé. ■

Preuve du lemme (3.2.1)

Démonstration : Soit $(\lambda, \hat{\rho}(0))$ vérifiant (3.9).

Existence du paramètre malthusien λ et de $\hat{\rho}(0)$

Le système vérifié par (3.9) est triangulaire inférieur, si bien que grâce à la condition [C2] ($\sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \hat{\rho}^{(i)}(a) da = 1$), on est assuré qu'il existe une couche $j \in \llbracket 0, J \rrbracket$ tel que $\hat{\rho}^{(j)}(0) \neq 0$. On suppose pour le moment que $\forall k < j$, $\hat{\rho}^{(k)}(0) = 0$. Par conséquent,

$$\hat{\rho}^{(j)}(0) = 2s_S^{(j)} \int_0^{+\infty} b_j(a) \hat{\rho}^{(j)}(0) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da \quad (6.2)$$

$$\Rightarrow \int_0^{+\infty} b_j(a) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da = 1/2s_S^{(j)} \quad (6.3)$$

Posons $\mathcal{B}_{j,j}^* : \lambda_j \mapsto \int_0^{+\infty} b_j(a) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da$. Λ_j est une fonction décroissante tel que :

$$\lim_{\lambda_j \rightarrow +\infty} \mathcal{B}_{j,j}^*(\lambda_j) = 0, \quad \mathcal{B}_{j,j}^*(0) = 1 - e^{-\int_0^{+\infty} b_j(u) du}$$

Finalement, on montre que (6.3) admet une unique solution à condition que

$$\int_0^{+\infty} b_j(u) du > \ln\left(\frac{2s_S^{(j)}}{2s_S^{(j)} - 1}\right)$$

6.3 Deterministe

ainsi que

$$s_S^{(j)} > 1/2$$

On obtient donc le critère (3.10) est une condition suffisante (mais non nécessaire) pour que $\hat{\rho}^{(j)}(0) \neq 0$ et donc, pour assurer l'existence du couple $(\lambda_j, \hat{\rho}(0))$.

Unicité de λ et $\hat{\rho}(0)$

De la forme du système (3.9), on déduit une relation de récurrence pour les éléments du vecteur $\hat{\rho}(0)$.

$$\forall k, \quad \hat{\rho}^{(k)}(0) = 2s_L^{(k-1)} \mathcal{B}_{k,k-1}^*(\lambda) \hat{\rho}^{(k-1)}(0) + 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda) \hat{\rho}^{(k)}(0) \quad (6.4)$$

En supposant que le critère (3.10) est vérifié pour un j donné, on trouve que son λ_j associé vérifie :

$$\mathcal{B}_j^*(\lambda_j) = 1/2s_S^{(j)}$$

L'unicité du paramètre malthusien est obtenu avec une condition plus générale que le critère cité plus haut puisque l'ensemble \mathcal{M} défini ci-dessous doit nécessairement admettre un unique élément maximal, noté λ (ceci requiert l'hypothèse [H1]).

$$\mathcal{M} := \{\lambda_j, \mathcal{B}_{j,j}^*(\lambda_j) = 1/2s_S^{(j)}\}$$

Supposons que [H1] soit vérifiée. Soit C l'indice de la couche associé au paramètre malthusien λ . Montrons que si $k < C$, alors $\hat{\rho}^{(k)}(0) = 0$. En raisonnant par l'absurde, supposons qu'il existe $k < C$ tel que $\hat{\rho}^{(k)}(0) \neq 0$ (et soit le premier indice vérifiant cette assertion). De (6.4), on trouve que :

$$\hat{\rho}^{(k)}(0) \neq 0 \Leftrightarrow 1 = 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda)$$

Or, ceci est impossible puisque λ vérifie uniquement $\mathcal{B}_{C,C}^*(\lambda) = 1/2s_S^{(C)}$. Le vecteur $\hat{\rho}(0)$ vérifie donc :

$$\begin{aligned} \forall k \geq C, \quad \hat{\rho}^{(k)}(0) &= 2s_L^{(k-1)} \mathcal{B}_{k,k-1}^*(\lambda) \hat{\rho}^{(k-1)}(0) + 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda) \hat{\rho}^{(k)}(0) \\ \forall k < C \quad \hat{\rho}^{(k)}(0) &= 0 \end{aligned}$$

où $\mathcal{B}_{k,k-1}^*(\lambda) = \int_0^{+\infty} b_{k-1}(a) e^{-\lambda a - \int_0^a b_k(u) du} da$

On obtient finalement :

$$\begin{aligned} \forall k \geq C, \quad \hat{\rho}^{(k)}(0) &= \prod_{l=C+1}^k \frac{2s_L^{(l-1)} \mathcal{B}_{l,l-1}^*(\lambda)}{1 - 2s_S^{(l)} \mathcal{B}_{l,l}^*(\lambda)} \hat{\rho}^{(L)}(0) \\ \forall k < C \quad \hat{\rho}^{(k)}(0) &= 0 \end{aligned}$$

Le vecteur $\hat{\rho}(0)$ est unique à une constante multiplicative près fixée par la condition [C2] :

$$\hat{\rho}^{(C)}(0) \times \sum_{i=C}^J \prod_{k=C+1}^i \frac{2s_L^{(k-1)} \mathcal{B}_{k,k-1}^*(\lambda)}{1 - 2s_S^{(k)} \mathcal{B}_{k,k}^*(\lambda)} \int_0^{+\infty} e^{-\int_0^a (\lambda + b_i(u)) du} da = 1 \quad \blacksquare$$

Preuve du théorème 3.2.1

Démonstration : L'existence et l'unicité du paramètre malthusien λ ainsi que du vecteur primal $\hat{\rho}$ découle directement du Lemme (3.2.1). L'existence et l'unicité du vecteur dual ϕ se déduisent de celle du vecteur primal. En effet, $\hat{\rho}$ étant solution du problème stationnaire (3.7) et en utilisant la relation (3.6) reliant problème primal-dual, on en déduit :

$$\begin{aligned} &\langle \mathcal{L}\hat{\rho}, \phi \rangle = \langle \lambda\hat{\rho}, \phi \rangle \\ \Rightarrow &\langle \hat{\rho}, \mathcal{L}'\phi \rangle = \lambda \langle \hat{\rho}, \phi \rangle \\ \Rightarrow &\mathcal{L}'\phi = \lambda\phi \end{aligned}$$

On en déduit le problème dual associé :

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \partial_a \phi^{(i)}(a) = - \sum_{k=i+1}^J [P(a)^t]_{i,k} \phi^{(k)}(0) + (\lambda + b_i(a)) \phi^{(i)}(a) \quad (6.5)$$

L'idée est d'utiliser l'unicité de la solution du problème primal pour en déduire l'unicité de la solution du problème dual. Pour cela, on essaye de déterminer $\phi^{(i)}(a) \hat{\rho}^{(i)}(a)$. Or, on sait que :

$$\partial_a [\hat{\rho}^{(i)}(a) \phi^{(i)}(a)] = \partial_a [\hat{\rho}^{(i)}(a)] \phi^{(i)}(a) + \hat{\rho}^{(i)}(a) \partial_a [\phi^{(i)}(a)]$$

6.3 Déterministe

Sachant que $\hat{\rho}^i(a)$ vérifie :

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \partial_a \hat{\rho}^i(a) = -(\lambda + b_i(a)) \hat{\rho}^i(a)$$

On trouve que ϕ^i est solution de (6.5) si et seulement si

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \partial_a [\hat{\rho}^i(a) \phi^i(a)] = - \sum_{k=i}^{i+1} [P(a)^t]_{i,k} \phi^k(0) \hat{\rho}^i(a)$$

Puis, en intégrant, sachant que $\hat{\rho}^i(0) = \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i [P(a)]_{i,k} \hat{\rho}^i(a) da$:

$$\begin{aligned} \hat{\rho}^i(a) \phi^i(a) &= \hat{\rho}^i(0) \phi^i(0) - \int_0^a \sum_{k=i}^{i+1} [P(s)^t]_{i,k} \phi^k(0) \hat{\rho}^i(s) ds \\ &= \phi^{(i)}(0) \int_0^{+\infty} \sum_{k=i}^{i+1} [P(s)]_{i,k} \hat{\rho}^i(s) ds - \int_0^a \sum_{k=i}^{i+1} [P(s)^t]_{i,k} \phi^k(0) \hat{\rho}^i(s) ds \end{aligned}$$

En sommant sur toutes les couches, on trouve :

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^J \hat{\rho}^i(a) \phi^i(a) &= \sum_{i=0}^J \phi^i(0) \int_0^{+\infty} \sum_{k=i}^{i+1} [P(s)]_{i,k} \hat{\rho}^i(s) ds - \sum_{i=0}^J \int_0^a \sum_{k=i}^{i+1} [P(s)^t]_{i,k} \phi^k(0) \hat{\rho}^i(s) ds \\ &= \sum_{i=0}^J \phi^i(0) \int_0^{+\infty} \sum_{k=i}^{i+1} [P(s)]_{i,k} \hat{\rho}^i(s) ds - \sum_{k=0}^J \int_0^a \sum_{i=k}^{k+1} [P(s)]_{k,i} \phi^k(0) \hat{\rho}^i(s) ds \\ &= \int_a^{+\infty} \sum_{i=0}^J \sum_{k=i}^{i+1} \phi^i(0) [P(s)]_{i,k} \hat{\rho}^i(s) ds \end{aligned}$$

En posant la condition

$$\forall i \in \llbracket 0, J \rrbracket, \quad \int_0^{+\infty} \sum_{i=0}^J \hat{\rho}^i(a) \phi^i(a) da = 1 \quad (6.6) \quad \blacksquare$$

6.3.3 Comportement en temps long

Preuve de la propriété (3.3.1)

Démonstration : Comme

$$\partial_a [\Gamma^{(i)}(a, t)] = -\partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a) \times \left[\frac{e^{-\lambda t} \rho^i(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)^2} \right] + \frac{e^{-\lambda t}}{\hat{\rho}^{(i)}(a)} \partial_a [\rho^{(i)}(a, t)]$$

et,

$$\partial_t [\Gamma^{(i)}(a, t)] = -\lambda \left[\frac{e^{-\lambda t} \rho^i(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)} \right] + \partial_t \rho^i(a, t) \times \frac{e^{-\lambda t}}{\hat{\rho}^{(i)}(a)}$$

On a :

$$\partial_a [\Gamma^{(i)}(a, t)] + \partial_t [\Gamma^{(i)}(a, t)] = -\partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a) \times \left[\frac{e^{-\lambda t} \rho^i(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)^2} \right] - \lambda \left[\frac{e^{-\lambda t} \rho^i(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)} \right] + \frac{e^{-\lambda t}}{\hat{\rho}^{(i)}(a)} [\partial_a [\rho^{(i)}(a, t)] + \partial_t \rho^i(a, t)]$$

On sait que $\rho(a, t)$ est solution de l'équation de renouvellement (3.1). Par conséquent, on a :

$$\partial_a [\Gamma^{(i)}(a, t)] + \partial_t [\Gamma^{(i)}(a, t)] = -\partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a) \times \left[\frac{e^{-\lambda t} \rho^i(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)^2} \right] - (b_i(a) + \lambda) \frac{e^{-\lambda t}}{\hat{\rho}^{(i)}(a)} \rho^i(a, t)$$

$$\partial_a \Gamma^{(i)}(a, t) + \partial_t \Gamma^{(i)}(a, t) = -\partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a) \times \left[\frac{e^{-\lambda t} \rho^{(i)}(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)^2} \right] - (\lambda + b_i(a)) \frac{\rho^{(i)}(a, t) e^{-\lambda t}}{\hat{\rho}^{(i)}(a)}$$

Le principe de conservation sera valide à condition que :

$$\begin{aligned} & -\partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a) \times \left[\frac{e^{-\lambda t} \rho^{(i)}(a, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(a)^2} \right] - (\lambda + b_i(a)) \frac{\rho^{(i)}(a, t) e^{-\lambda t}}{\hat{\rho}^{(i)}(a)} = 0 \\ \Rightarrow & \quad \quad \quad -\partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a) - (\lambda + b_i(a)) \hat{\rho}^{(i)}(a) = 0 \end{aligned}$$

Or, ceci est toujours vérifié puisque $\hat{\rho}^i$ solution du problème primal. On obtient donc bien la loi de conservation (3.13). \blacksquare

Preuve du théorème (3.3.1)

Démonstration : En utilisant la loi de conservation pour $\Gamma^{(i)}(a, t)$ (propriété (3.3.1)) ainsi que la règle de la chaîne à la fonction H supposée dérivable, on obtient :

$$\begin{aligned} \partial_t H[\Gamma^{(i)}(a, t)] + \partial_a H[\Gamma^{(i)}(a, t)] &= [H]'(\Gamma^{(i)}(a, t)) \times \partial_t \Gamma^{(i)}(a, t) + [H]'(\Gamma^{(i)}(a, t)) \times \partial_a \Gamma^{(i)}(a, t) \\ &= [H]'(\Gamma^{(i)}(a, t)) \{ \partial_t \Gamma^{(i)}(a, t) + \partial_a \Gamma^{(i)}(a, t) \} \\ &= 0 \end{aligned}$$

La mesure $\phi^{(i)}(a)\hat{\rho}^{(i)}(a)da$ est une mesure positive (d'après la preuve du théorème 3.2.1). Ainsi, par application du théorème de convergence monotone, on obtient :

$$\begin{aligned} -\mathcal{D}_{H, e^{-\lambda t} \rho(a, t)}(t) &= \sum_{i=0}^J \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial t} H[\Gamma^{(i)}(a, t)] \phi^{(i)}(a) \hat{\rho}^{(i)}(a) da \\ &= - \sum_{i=0}^J \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial a} H[\Gamma^{(i)}(a, t)] \times \phi^{(i)}(a) \hat{\rho}^{(i)}(a) da \text{ d'après la loi de conservation (3.14)} \end{aligned}$$

Par intégration par partie, on trouve :

$$-\mathcal{D}_{H, e^{-\lambda t} \rho(a, t)}(t) = - \sum_{i=0}^J [H[\Gamma^{(i)}(a, t)] \phi^{(i)}(a) \hat{\rho}^{(i)}(a)]_0^{+\infty} + \sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} H[\Gamma^{(i)}(a, t)] (\partial_a \phi^{(i)}(a) \times \hat{\rho}^{(i)}(a) + \phi^{(i)}(a) \times \partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a)) da$$

Or, par hypothèse, $\lim_{a \rightarrow \infty} \sum_{i=0}^J \hat{\rho}^{(i)}(a) \phi^{(i)}(a) H[\Gamma^{(i)}(a, t)] = 0$ et, on a (preuve du théorème (3.2.1)) :

$$\partial_a \phi^{(i)}(a) \times \hat{\rho}^{(i)}(a) + \phi^{(i)}(a) \times \partial_a \hat{\rho}^{(i)}(a) = - \sum_{k=i}^{i+1} [P(a)^t]_{i, k} \phi^{(k)}(0) \hat{\rho}^{(i)}(a)$$

D'où,

$$\begin{aligned} -\mathcal{D}_{H, e^{-\lambda t} \rho(a, t)}(t) &= \sum_{i=0}^J H[\Gamma^{(i)}(0, t)] \phi^{(i)}(0) \hat{\rho}^{(i)}(0) - \sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} H[\Gamma^{(i)}(a, t)] \sum_{k=i-1}^{i+1} [P(a)^t]_{i, k} \phi^{(k)}(0) \hat{\rho}^{(i)}(a) da \\ &= \sum_{i=0}^J \phi^{(i)}(0) \hat{\rho}^{(i)}(0) \{ H[\Gamma^{(i)}(0, t)] - \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i H[\Gamma^{(k)}(a, t)] [P(a)]_{i, k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} da \} \blacksquare \end{aligned}$$

Preuve du théorème (3.3.2)

Démonstration : Considérons tout d'abord la fonction d'entropie (3.11) pour $\nu(a, t) = \rho(a, t)e^{-\lambda t}$ et pour $H(x) = |x|$. Alors, d'après ce qui précède,

$$\begin{aligned} -\mathcal{D}_{H, e^{-\lambda t} \rho(a, t)}(t) &= \sum_{i=0}^J \phi^{(i)}(0) \hat{\rho}^{(i)}(0) \{ |\Gamma^{(i)}(0, t)| - \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i |\Gamma^{(k)}(a, t)| [P(a)]_{i, k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} da \} \\ &= 0 \end{aligned}$$

puisque $\Gamma^{(k)}(a, t) = \frac{e^{-\lambda t} \rho(a, t)}{\hat{\rho}^{(k)}(0)} \geq 0$. On en déduit l'existence d'une constante \tilde{m} tel que :

$$\tilde{m} = \sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \Gamma^{(i)}(a, t) \hat{\rho}^{(i)}(a) \phi^{(i)}(a) da = \sum_{i=0}^J \int_0^{+\infty} \Gamma^{(i)}(a, 0) \hat{\rho}^{(i)}(a) \phi^{(i)}(a) da \quad (6.7)$$

Prenons à présent la fonction d'entropie (3.11) pour le même ν et pour $H(x) = |x - \tilde{m}|$ et montrons en premier lieu que l'entropie est décroissante.

$$-\mathcal{D}_{H, e^{-\lambda t} \rho(a, t)}(t) = \sum_{i=0}^J \phi^{(i)}(0) \hat{\rho}^{(i)}(0) \{ |\Gamma^{(i)}(0, t) - \tilde{m}| - \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i |\Gamma^{(k)}(a, t) - \tilde{m}| [P(a)]_{i, k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} da \}$$

D'une part, la condition aux bords (3.3) nous permet de nous assurer que

$$\hat{\rho}^{(i)}(0) = \int_0^\infty \sum_{k=i-1}^i [P(a)]_{i, k} \hat{\rho}^{(k)}(a) da$$

Et d'autre part, on remarque que :

$$\Gamma^{(i)}(0, t) = e^{-\lambda t} \frac{\rho^{(i)}(0, t)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} = \frac{1}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} \sum_{k=i-1}^i \int_0^{+\infty} [P(a)]_{i, k} \Gamma^{(k)}(a, t) \hat{\rho}^{(k)}(a) da$$

6.3 Deterministe

Par conséquent, on déduit :

$$\begin{aligned}
|\Gamma^{(i)}(0, t) - \tilde{m}| &= \left| \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i \Gamma^{(k)}(a, t) [P(a)]_{i,k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} da - \tilde{m} \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i [P(a)]_{i,k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} da \right| \\
&= \left| \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i (\Gamma^{(k)}(a, t) - \tilde{m}) [P(a)]_{i,k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} da \right| \\
&\leq \int_0^{+\infty} \left| \sum_{k=i-1}^i (\Gamma^{(k)}(a, t) - \tilde{m}) [P(a)]_{i,k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} \right| da \\
&\leq \int_0^{+\infty} \sum_{k=i-1}^i |(\Gamma^{(k)}(a, t) - \tilde{m}) [P(a)]_{i,k} \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)}| da
\end{aligned}$$

Or, $\forall i, k, \frac{\hat{\rho}^{(k)}(a)}{\hat{\rho}^{(i)}(0)} \geq 0$. On montrer ainsi que :

$$-\mathcal{D}_{H, e^{-\lambda t} \rho(a, t)}(t) \leq 0$$

L'entropie est donc décroissante. Il est évident qu'elle est positive. Par conséquent, on est assuré qu'elle converge vers une limite $c \geq 0$ lorsque $t \rightarrow +\infty$. Pour déterminer cette limite c , il est nécessaire d'affiner l'inégalité ci-dessus.

Dans le cas à une couche (pour $J = 0$), la preuve est aisée. Soit μ un paramètre réel. De (6.7), on trouve que :

$$\begin{aligned}
\mu \int_0^{+\infty} \Gamma^{(0)}(a, t) \hat{\rho}^{(0)}(a) \phi^{(0)}(a) da &= \mu \tilde{m} = \mu \tilde{m} \int_0^{+\infty} \hat{\rho}^{(0)}(a) \phi^{(0)}(a) da \\
\Rightarrow \mu \int_0^{+\infty} (\Gamma^{(0)}(a, t) - \tilde{m}) \hat{\rho}^{(0)}(a) \phi^{(0)}(a) da &= 0
\end{aligned}$$

On trouve alors que :

$$\begin{aligned}
\phi^{(0)}(0) \hat{\rho}^{(0)}(0) |\Gamma^{(i)}(0, t) - \tilde{m}| &= \left| \int_0^{+\infty} 2b_0(a) \phi^{(0)}(0) (\Gamma^{(0)}(a, t) - \tilde{m}) \frac{\hat{\rho}^{(0)}(a)}{\hat{\rho}^{(0)}(0)} da \right| \\
&= \left| \int_0^{+\infty} (2b_0(a) - \phi^{(0)}(0)) (e^{-\lambda t} \rho(a, t) - \tilde{m} \hat{\rho}^{(0)}(a)) da \right|
\end{aligned}$$

Finalement, on trouve

$$\begin{aligned}
-\mathcal{D}_{H, e^{-\lambda t} \rho(a, t)}(t) &= \phi^{(0)}(0) \hat{\rho}^{(0)}(0) \left\{ |\Gamma^{(i)}(0, t) - \tilde{m}| - \int_0^{+\infty} 2b_0(a) |\Gamma^{(0)}(a, t) - \tilde{m}| \frac{\hat{\rho}^{(0)}(a)}{\hat{\rho}^{(0)}(0)} da \right\} \\
&\leq -\mu \int_0^{+\infty} \phi^{(0)}(a) |e^{-\lambda t} \rho(a, t) - \tilde{m} \hat{\rho}^{(0)}(a)| da
\end{aligned}$$

On conclut en appliquant le lemme de Gronwall. ■

Bibliographie

- [1] K. B. Athreya and K. Rama Murthy. Feller’s renewal theorem for systems of renewal equations. *Journal of the Indian Institute of Science*, 58(10) :437, 1975.
- [2] Krishna B. Athreya and Peter E. Ney. *Branching processes*, volume 196. Springer Science & Business Media, 2012.
- [3] Frédérique Clément, Philippe Michel, Danielle Monniaux, and Thomas Stiehl. Coupled Somatic Cell Kinetics and Germ Cell Growth : Multiscale Model-Based Insight on Ovarian Follicular Development. *Multiscale Modeling & Simulation*, 11(3) :719–746, January 2013.
- [4] Kenny S. Crump. On systems of renewal equations. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 30(2) :425–434, May 1970.
- [5] Kenny S Crump and Charles J Mode. A general age-dependent branching process. I. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 24(3) :494–508, December 1968.
- [6] Régis Ferrière and Viet Chi Tran. Stochastic and deterministic models for age-structured populations with genetically variable traits. *ESAIM : Proceedings*, 27 :289–310, 2009. arXiv : 0809.3767.
- [7] Desmond J. Higham. Modeling and simulating chemical reactions. *SIAM review*, 50(2) :347–368, 2008.
- [8] Marek Kimmel and David E. Axelrod. *Branching Processes in Biology*, volume 19 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer New York, New York, NY, 2002.
- [9] T. Lundy, P. Smith, A. O’connell, N. L. Hudson, and K. P. McNatty. Populations of granulosa cells in small follicles of the sheep ovary. *Journal of Reproduction and fertility*, 115(2) :251–262, 1999.
- [10] Connie J. Mark-Kappeler, Patricia B. Hoyer, and Patrick J. Devine. Xenobiotic effects on ovarian preantral follicles. *Biology of Reproduction*, 85(5) :871–883, November 2011.
- [11] Charles J. Mode. A multidimensional age-dependent branching process with applications to natural selection. I. *Mathematical Biosciences*, 3 :1–18, August 1968.
- [12] Charles J. Mode. A multidimensional age-dependent branching process with applications to natural selection. II. *Mathematical Biosciences*, 3 :231–247, August 1968.
- [13] Charles J. Mode. Multitype age-dependent branching processes and cell cycle analysis. *Mathematical Biosciences*, 10(3) :177–190, April 1971.
- [14] Danielle Monniaux, Frédérique Clément, Rozenn Dalbiès-Tran, Anthony Estienne, Stéphane Fabre, Camille Mansanet, and Philippe Monget. The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles : what is the link ? *Biology of reproduction*, 90(4) :85, 2014.
- [15] Shreya Patel, Changqing Zhou, Saniya Rattan, and Jodi A. Flaws. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary. *Biology of Reproduction*, 93(1) :20, July 2015.
- [16] Benoît Perthame. *Transport equations in biology*. Springer Science & Business Media, 2006.
- [17] R. J. Scaramuzzi, D. T. Baird, B. K. Campbell, M.-A. Driancourt, Joëlle Dupont, J. E. Fortune, R. B. Gilchrist, G. B. Martin, K. P. McNatty, A. S. McNeilly, and others. Regulation of folliculogenesis and the determination of ovulation rate in ruminants. *Reproduction, Fertility and Development*, 23(3) :444–467, 2011.