

Dynamiques de populations cellulaires structurées

Morphogenèse des follicules ovariens

Frédérique Clément¹, Frédérique Robin¹ & Romain Yvinec²

¹ Mycenae, INRIA Paris

² PRC, INRA Centre Val-de-Loire

Physiologie de la Reproduction et des Comportements



"Recherches fondamentales et appliquées sur la fonction de reproduction, sur les comportements émotionnels, sociaux et sexuels et sur les mécanismes d'adaptation des individus et des populations à des environnements changeants."



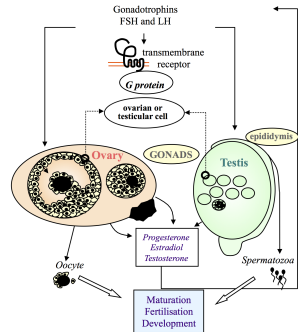
Contexte biologique : axe gonadotrope et folliculogénèse

Modèle linéaire de morphogénèse “compacte”

Extension

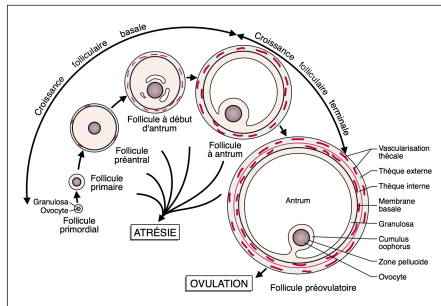
Modélisation multi-niveaux et multi-échelles de l'axe gonadotrope

- ▶ Encodage et décodage des **signaux (neuro-)hormonaux complexes**
- ▶ Contrôle des populations cibles : **gamétogenèse**
- ▶ Niveau intra-cellulaire des **réseaux de signalisation**
- ▶ **Aujourd'hui** : Modélisation multi-échelles pour des **populations cellulaires**
équations de transport non conservatives
modèles stochastiques individus-centrés



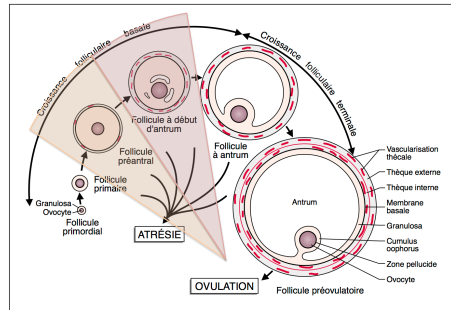
Folliculogénèse ovarienne

- Processus de morphogénèse et maturation des follicules ovariens cellules **somatiques** et **germinales**
- Pool de follicules primordiaux **réserve statique** (période péri-natale)



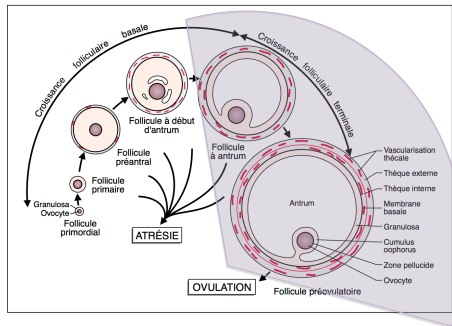
Folliculogenèse ovarienne

- Processus de morphogenèse et maturation des follicules ovariens cellules **somatiques** et **germinales**
- Pool de follicules primordiaux **réserve statique** (période péri-natale)
- Phase de développement basal constitution de la **réserve dynamique**



Folliculogénèse ovarienne

- ▶ Processus de morphogénèse et maturation des follicules ovariens cellules **somatiques** et **germinales**
- ▶ Pool de follicules primordiaux **réserve statique** (période péri-natale)
- ▶ Phase de développement basal constitution de la **réserve dynamique**
- ▶ Phase de développement terminal **ovulation** au cours d'un cycle ovarien



- ▶ **Compréhension d'un processus complexe de biologie du développement persistant à l'âge adulte**
 - ▶ Multiplicité des types cellulaires impliqués et des modalités d'interactions
 - ▶ Nombreuses échelles spatio-temporelles
rétro-contrôles hormonaux (endocrines, paracrines, autocrines)
contrainte stériques et biophysiques
- ▶ **Préserver le capital reproductif**
 - ▶ Altérations physiologiques ou iatrogènes
 - ▶ Sensibilité aux conditions environnementales
 - ▶ Préservation de la biodiversité
- ▶ **Contrôler la fonction de reproduction** (humaine et animale)
 - ▶ Biotechnologies de la reproduction (*in vivo*, *ex vivo*, *in vitro*)
 - ▶ Enjeux cliniques, économiques et environnementaux

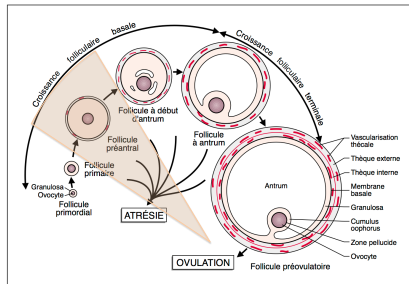
Contexte biologique : axe gonadotrope et folliculogénèse

Modèle linéaire de morphogénèse “compacte”

Extension

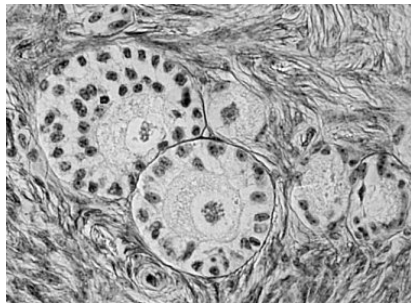
Le développement folliculaire en “phase compacte”

- Phase de croissance après initiation d'un follicule primordial
- Symétrie sphérique



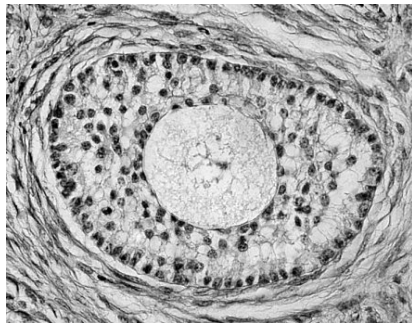
Le développement folliculaire en “phase compacte”

- ▶ Phase de croissance après initiation d'un follicule primordial
- ▶ Symétrie sphérique
- ▶ Dynamiques conjointes
croissance de l'ovocyte (central)
prolifération des cellules de Granulosa (périphériques)



Le développement folliculaire en “phase compacte”

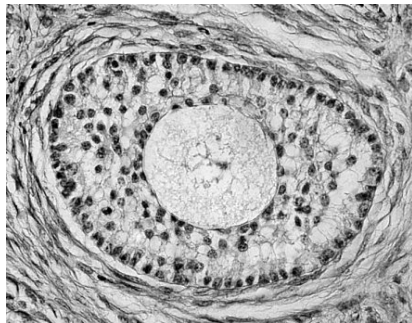
- ▶ Phase de croissance après initiation d'un follicule primordial
- ▶ Symétrie sphérique
- ▶ Dynamiques conjointes
croissance de l'ovocyte (central)
prolifération des cellules de Granulosa (périphériques)
- ▶ Structure spatiale en couches concentriques



Le développement folliculaire en “phase compacte”

- ▶ Quelques ordres de grandeur
(espèce ovine)

durée	120 – 130j
diam. ovocyte :	40 – 100 μm
diam. cell. granulosa	12/14 μm
diam. follicule	60 – 200/250 μm
nb couches	1 – 5/6
nb cellules granulosa	100 – 3/4000

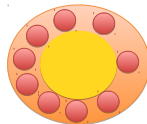
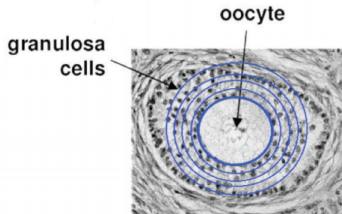


Modèle linéaire de morphogenèse compacte

Modèle : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques

Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- ▶ Taux de division $b = b_j(a)$ dépendant de
 - ▶ l'âge a de la cellule
 - ▶ la position j de la cellule
taux décroissant avec le numéro de couche
- ▶ À la suite d'une division
 - ▶ âge remis à 0
 - ▶ position actualisée par tirage aléatoire et indépendant entre j et $j + 1$
- ▶ Ovocyte de taille fixe

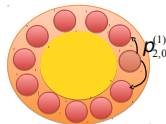
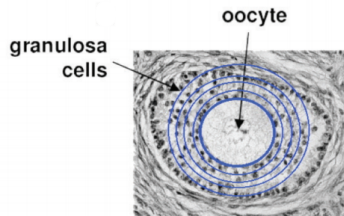


Modèle linéaire de morphogénèse compacte

Modèle : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques

Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- ▶ Taux de division $b = b_j(a)$ dépendant de
 - ▶ l'âge a de la cellule
 - ▶ la position j de la cellule
taux décroissant avec le numéro de couche
- ▶ À la suite d'une division
 - ▶ âge remis à 0
 - ▶ position actualisée par tirage aléatoire et indépendant entre j et $j + 1$
- ▶ Ovocyte de taille fixe

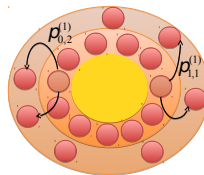
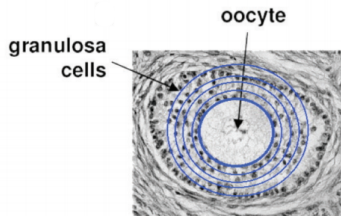


Modèle linéaire de morphogénèse compacte

Modèle : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques

Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- ▶ Taux de division $b = b_j(a)$ dépendant de
 - ▶ l'âge a de la cellule
 - ▶ la position j de la cellule
taux décroissant avec le numéro de couche
- ▶ À la suite d'une division
 - ▶ âge remis à 0
 - ▶ position actualisée par tirage aléatoire et indépendant entre j et $j + 1$
- ▶ Ovocyte de taille fixe

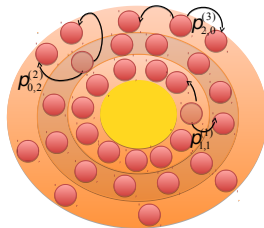
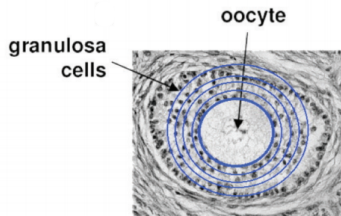


Modèle linéaire de morphogénèse compacte

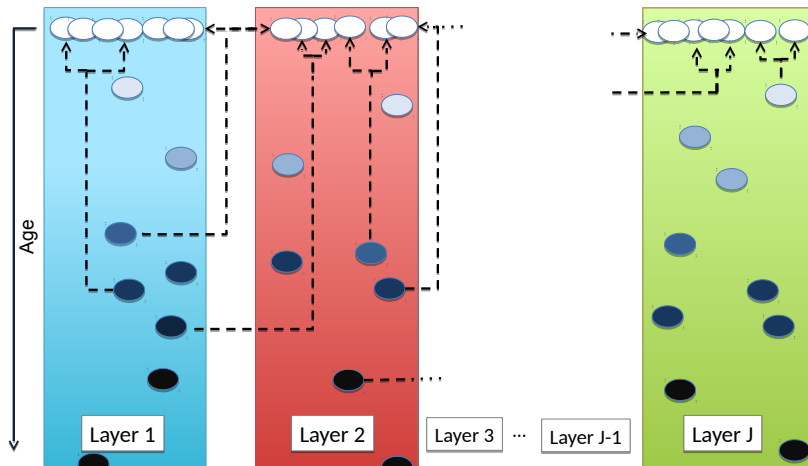
Modèle : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques

Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- ▶ Taux de division $b = b_j(a)$ dépendant de
 - ▶ l'âge a de la cellule
 - ▶ la position j de la cellule
taux décroissant avec le numéro de couche
- ▶ À la suite d'une division
 - ▶ âge remis à 0
 - ▶ position actualisée par tirage aléatoire et indépendant entre j et $j + 1$
- ▶ Ovocyte de taille fixe



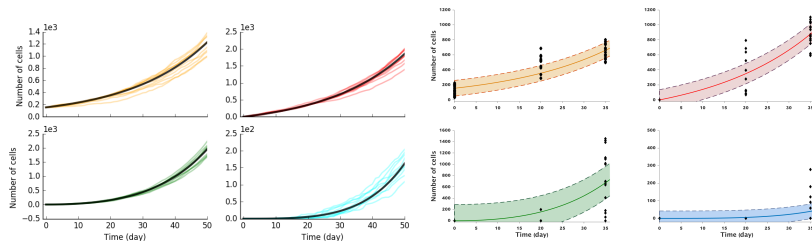
Modèle linéaire avec un mouvement unidirectionnel



Étude du modèle : motivations et objectifs

Caractériser la dynamique de la population et sa répartition spatiale

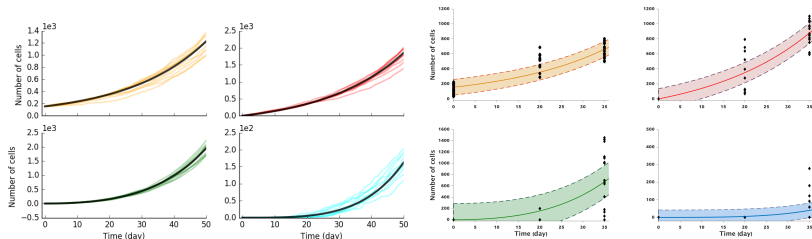
- ▶ Que peut-on décrire avec un modèle linéaire (sans interaction) ?
- ▶ Explication d'émergence de structure ? Explication de pathologie possibles ?



Étude du modèle : motivations et objectifs

Caractériser la dynamique de la population et sa répartition spatiale

- ▶ Quantification du **temps de doublement**
taux de croissance macroscopique
- ▶ Caractérisation de la **structure spatiale** en temps long
répartition par couche
- ▶ **Calibration** du modèle à l'aide de **données temporelles**
valeurs des paramètres



Formalisme stochastique : individu-centré et branchement

On décrit le processus via des mesures ponctuelles sur $\mathbb{N} \times \mathbb{R}^+$.
Partant de $N(0)$ cellules à la position $i_k(0)$, et d'âge $a_k(0)$,

$$Z_t = \sum_{k=1}^{N(0)} \delta_{i_k(0), a_k(0)+t} + \int_0^t \int \overbrace{\mathbf{1}_{\substack{\text{cère} \\ k \leq N(s^-)}}}^{\text{Mère}} \cdot \overbrace{\mathbf{1}_{\theta < b_k(s^-)}}^{\text{Temps de division}} Q(ds, dk, d\theta, du) \\ \left[\underbrace{2\delta_{i_k+1, t-s} \mathbf{1}_{E_1}}_{\text{2 déplacements}} + \underbrace{\left(\delta_{i_k, t-s} + \delta_{i_k+1, t-s} \right) \mathbf{1}_{E_2}}_{\text{cère filles : 1 déplacement}} + \underbrace{2\delta_{i_k, t-s} \mathbf{1}_{E_3}}_{\text{0 déplacement}} - \delta_{i_k, a_k+t-s} \right]$$

où Q mes. de Poisson sur $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^* \times \mathbb{R}^+ \times [0, 1]$,

$$E_1 = \{u \leq p_{0,2}^{i_k}\}, E_2 = \{p_{0,2}^{i_k} < u \leq p_{0,2}^{i_k} + p_{1,1}^{i_k}\}, E_3 = \{p_{0,2}^{i_k} + p_{1,1}^{i_k} < u\}$$

et $b_k(s) = b_{i_k(s)}(a_k(s))$

Formalisme stochastique : individu-centré et branchement

Partant d'une cellule sur la couche i et d'âge 0,

$$Z_t^{[i]} := \delta_{i,t} + \int_0^t \int \overbrace{\mathbf{1}_{k \leq N(s^-)}}^{\text{c Mère}} \cdot \overbrace{\mathbf{1}_{\theta < b_k(s^-)}}^{\text{Temps de division}} Q(ds, dk, d\theta, du) \\ \left[\underbrace{2\delta_{i_k+1,t-s} \mathbf{1}_{E_3}}_{\text{2 déplacements}} + \underbrace{\left(\delta_{i_k,t-s} + \delta_{i_k+1,t-s} \right) \mathbf{1}_{E_1}}_{\text{c filles : 1 déplacement}} + \underbrace{2\delta_{i_k,t-s} \mathbf{1}_{E_2}}_{\text{0 déplacement}} - \delta_{i_k, a_k+t-s} \right]$$

on peut écrire la **propriété de branchement** (+algo numérique),

$$Z^{[i]}(t) = \begin{cases} \delta_{i,t}, & t < \tau(i) \\ Z_1^{[i_1]}(t - \tau) +_{\coprod} Z_2^{[i_2]}(t - \tau), & t \geq \tau(i) \end{cases}$$

où $\mathbb{P}\{\tau(i) > t\} = \exp\left(-\int_0^t b(i, s) ds\right)$

et (i_1, i_2) tirés selon $p_{1,1}^i, p_{2,0}^i, p_{0,2}^i$.

Formalisme déterministe : McKendrick - von Foerster

En grand nombre de cellules, on obtient le système

$$\forall j \left\{ \begin{array}{l} \partial_t \varrho^{(j)}(a, t) + \partial_a \varrho^{(j)}(a, t) = \overbrace{-b_j(a) \varrho^{(j)}(a, t)}^{\text{c Mère}} \\ \varrho^{(j)}(a, 0) = \varrho_0^{(j)}(a) \end{array} \right.$$

où $\varrho_0^{(j)}$ est la distribution initiale des âges sur la couche j .
De plus, on a la condition aux bords, $\forall j$,

$$\begin{aligned} \varrho^{(j)}(0, t) = & \int_0^\infty \overbrace{\{2p_{0,2}^{(j-1)} + p_{1,1}^{(j-1)}\}}^{\text{déplacement(s) : } 1-p_S^{(j-1)}} b_{j-1}(a) \varrho^{(j-1)}(a, t) da \\ & + \int_0^\infty \underbrace{\{2p_{2,0}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)}\}}_{\text{pas de déplacement : } p_S^{(j)}} b_j(a) \varrho^{(j)}(a, t) da \end{aligned}$$

Formalisme déterministe : McKendrick - von Foerster

En grand nombre de cellules, on obtient le système

$$\forall j \begin{cases} \partial_t \varrho^{(j)}(a, t) + \partial_a \varrho^{(j)}(a, t) = \overbrace{-b_j(a) \varrho^{(j)}(a, t)}^{\text{c Mère}} \\ \varrho^{(j)}(a, 0) = \varrho_0^{(j)}(a) \end{cases}$$

où $\varrho_0^{(j)}$ est la distribution initiale des âges sur la couche j .

De plus, on a la condition aux bords, $\forall j$,

$$\begin{aligned} \varrho^{(j)}(0, t) = & \int_0^\infty \overbrace{\{2p_{0,2}^{(j-1)} + p_{1,1}^{(j-1)}\}}^{\text{déplacement(s) : } 1-p_S^{(j-1)}} b_{j-1}(a) \varrho^{(j-1)}(a, t) da \\ & + \int_0^\infty \underbrace{\{2p_{2,0}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)}\}}_{\text{pas de déplacement : } p_S^{(j)}} b_j(a) \varrho^{(j)}(a, t) da \end{aligned}$$

C'est un système linéaire :

$$\partial_t \varrho(a, t) + \partial_a \varrho(a, t) = -B(a) \varrho(a, t), \quad \varrho(0, t) = \int_0^\infty P(a) \varrho(a, t) da$$

Comportement en temps long : croissance Malthusienne

On cherche à prouver l'existence d'un **paramètre de Malthus** $\lambda \in \mathbb{R}^+$, tel que :

pour le modèle stochastique,
on converge vers un profil
aléatoire stationnaire

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Z_t e^{-\lambda t} = \hat{Z}.$$

pour le modèle déterministe,
on converge vers une distribution
en âge stationnaire

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varrho(t, a) e^{-\lambda t} = \hat{\varrho}(a).$$

Comportement en temps long : croissance Malthusienne

On cherche à prouver l'existence d'un **paramètre de Malthus** $\lambda \in \mathbb{R}^+$, tel que :

pour le modèle stochastique,
on converge vers un profil
aléatoire stationnaire

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Z_t e^{-\lambda t} = \hat{Z}.$$

On prouve des résultats sur les **moments** de Z (moyenne et variance), via les équations de renouvellement obtenues avec les **fonctions génératrices**

pour le modèle déterministe,
on converge vers une distribution
en âge stationnaire

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varrho(t, a) e^{-\lambda t} = \hat{\varrho}(a).$$

On utilise l'**équation adjointe** et des techniques d'**entropie relative généralisée** pour prouver une convergence dans un espace L^1 "à poids".

Comportement en temps long : croissance Malthusienne

On cherche à prouver l'existence d'un **paramètre de Malthus**
 $\lambda \in \mathbb{R}^+$, tel que :

pour le modèle stochastique,
on converge vers un profil
aléatoire stationnaire

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Z_t e^{-\lambda t} = \hat{Z}.$$

pour le modèle déterministe,
on converge vers une distribution
en âge stationnaire

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varrho(t, a) e^{-\lambda t} = \hat{\varrho}(a).$$

On s'intéresse aux dépendances de λ , $\hat{\rho}$, $\hat{Z}$ en les paramètres du modèle.

Résultats classiques : ODE !

$$\frac{dM}{dt} = AM, \quad A = \begin{pmatrix} (2p_S^1 - 1)b_1 & 0 & \dots & \dots & \dots \\ 2(1 - p_S^1)b_1 & (2p_S^2 - 1)b_2 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 2(1 - p_S^{J-1})b_{J-1} & b_J & \dots \end{pmatrix}$$

Soit $\lambda_j = 2(p_S^j - 1)b_j$. Le rayon spectral est $\lambda = \lambda_c$, où $c = \operatorname{argmax}\{\lambda_j, j = 1..J\}$. Les vecteurs propres à g (Y) et à d (X) sont (*si la multiplicité est 1*)

$$Y_j = \begin{cases} \prod_{k=j}^{c-1} \frac{2(1-p_S^{k-1})b_{k-1}}{(2p_S^k-1)b_k} Y_c, & j \leq c \\ 0, & j > c \end{cases} \quad X_j = \begin{cases} 0, & j < c \\ \prod_{k=c+1}^j \frac{2(1-p_S^{k-1})b_{k-1}}{(2p_S^k-1)b_k} X_c, & j \geq c \end{cases}$$

On montre alors facilement que $\langle Y, M(t)e^{-\lambda t} \rangle$ est constant.

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \varrho(t, a) + \partial_a \varrho(t, a) = -b(a) \varrho(t, a) \\ \varrho(t, 0) = 2 \int_0^\infty b(a) \varrho(t, a) da \\ \varrho(0, a) = \varrho_0(a) \end{array} \right. \quad (1)$$

Theorem (thm 3.5, Transport Eq. in Biology, Perthame.)

Si $b \in L^\infty$, $\frac{1}{2} < \int_0^\infty b(a) e^{-\int_0^a b(u) du} da < \infty$, et

$\exists \mu > 0$, t.q., $2b(x) \geq \mu \frac{\hat{\varphi}(x)}{\hat{\varphi}(0)}$, alors

$$\left\langle \left| \varrho e^{-\lambda t} - \eta \hat{\varrho} \right|, \hat{\varphi} \right\rangle \leq e^{-\mu t} \left\langle \left| \varrho_0 - \eta \hat{\varrho} \right|, \hat{\varphi} \right\rangle$$

où $(\lambda, \hat{\varrho}, \hat{\varphi})$ sont les éléments propres de (1), et $\eta = \langle \varrho_0, \hat{\varphi} \rangle$.

Résultats classiques : Bellman-Harris

$$Z_t^i = \delta_t + \int_0^t \int \mathbf{1}_{k \leq N(s^-)} \cdot \mathbf{1}_{\theta < b_k(s^-)} \left[2\delta_{t-s} - \delta_{a_k+t-s} \right] Q(ds, dk, d\theta)$$

$$Z(x, t) = \langle Z_t, \mathbf{1}_{a \leq x} \rangle$$

Theorem (Thm 25.1, The theory of Branching proc., Harris)

Si $b \in L^\infty$, $\frac{1}{2} < \int_0^\infty b(a) e^{-\int_0^a b(u) du} da < \infty$, alors

$$Z(x, t) e^{-\lambda t} \rightarrow W \int_0^x \hat{q}(y) dy,$$

où W est une variable aléatoire non dégénérée (de distribution "connue").

Comportement en temps long : résultats

$$Z_t = \sum_{k=1}^{N(0)} \delta_{i_k(0), a_k(0)+t} + \int_0^t \int \overbrace{\mathbf{1}_{k \leq N(s^-)}}^{\text{c Mère}} \cdot \overbrace{\mathbf{1}_{\theta < b_k(s^-)}}^{\text{Temps de division}} Q(ds, dk, d\theta, du)$$

$$\left[\underbrace{2\delta_{i_k+1, t-s} \mathbf{1}_{E_1}}_{\text{2 déplacements}} + \underbrace{\left(\delta_{i_k, t-s} + \delta_{i_k+1, t-s} \right) \mathbf{1}_{E_2}}_{\text{c filles : 1 déplacement}} + \underbrace{2\delta_{i_k, t-s} \mathbf{1}_{E_3}}_{\text{0 déplacement}} - \delta_{i_k, a_k+t-s} \right]$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \varrho^{(j)}(a, t) + \partial_a \varrho^{(j)}(a, t) = \overbrace{-b_j(a) \varrho^{(j)}(a, t)}^{\text{c Mère}} \\ \quad \quad \quad \text{déplacement}(s) : 1 - p_S^{(j-1)} \\ \varrho^{(j)}(0, t) = \int_0^\infty \overbrace{\{2p_{0,2}^{(j-1)} + p_{1,1}^{(j-1)}\}}^{\text{c Mère}} b_{j-1}(a) \varrho^{(j-1)}(a, t) da \\ \quad \quad \quad + \int_0^\infty \underbrace{\{2p_{2,0}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)}\}}_{\text{pas de déplacement : } p_S^{(j)}} b_j(a) \varrho^{(j)}(a, t) da \\ \varrho^{(j)}(a, 0) = \varrho_0^{(j)}(a) \end{array} \right.$$

Comportement en temps long : résultats

- ◇ Le paramètre de Malthus λ existe lorsque l'ensemble

$$\mathcal{M} := \left\{ \lambda_j, \overbrace{\int_0^{+\infty} b_j(a) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da}^{\mathbb{E}[e^{-\lambda_j \tau(j)}]} = \frac{1}{2p_S^{(j)}} \right\}$$

admet un **unique élément maximal**, et $\lambda = \max \mathcal{M}$.

Comportement en temps long : résultats

- ◇ Le paramètre de Malthus λ existe lorsque l'ensemble

$$\mathcal{M} := \left\{ \lambda_j, \overbrace{\int_0^{+\infty} b_j(a) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da}^{\mathbb{E}[e^{-\lambda_j \tau(j)}]} = \frac{1}{2p_S^{(j)}} \right\}$$

admet un **unique élément maximal**, et $\lambda = \max \mathcal{M}$.

Remarques :

1. $p_S^{(j)} = p_{2,0}^{(j)} + \frac{1}{2} p_{1,1}^{(j)}$ est la probabilité qu'une cellule fille (prise au hasard) reste sur la couche de sa cellule mère.
2. Chaque élément $\lambda_j \in \mathcal{M}$ peut être interprété comme un paramètre de croissance "intrinsèque par couche".
3. Le déplacement centrifuge ne permet pas d'obtenir l'existence et l'unicité de λ directement en appliquant le théorème de Perron-Frobenius (stochastique) ni de Krein-Rutman (déterministe).
4. Si $p_S^{(j)} \leq \frac{1}{2}$, alors $\lambda_j \leq 0$ (régime sous-critique et critique).

Theorem (Robin et al., en preparation)

Si $\forall j, \forall a, 0 < \underline{b}_j \leq b_j(a) \leq \bar{b}_j < \infty$, alors il existe un polynôme β de degré au plus $J - 1$, η et $\mu > 0$ tel que

$$\ll |e^{-\lambda t} \varrho(t, \cdot) - \eta \hat{\varrho}| \gg \leq \beta(t) e^{-\mu t} \ll |\varrho_0 - \eta \hat{\varrho}| \gg .$$

où $(\lambda, \hat{\varrho}, \hat{\varphi})$ sont les éléments propres maximaux , et $\eta = \langle \varrho_0, \hat{\varphi} \rangle$.

Theorem (Robin et al., en preparation)

Selon les mêmes hypothèses, $W_t^\phi := e^{-\lambda t} \ll \hat{\varphi}, Z_t \gg$ is a square integrable martingale that converges almost surely and in $\mathbf{L}^2$ to a non-degenerate random variable $W_\infty^{\hat{\varphi}}$.

Theorem (Robin et al., en preparation)

Si $\forall j, \forall a, 0 < \underline{b}_j \leq b_j(a) \leq \bar{b}_j < \infty$, alors il existe un polynôme β de degré au plus $J - 1$, η et $\mu > 0$ tel que

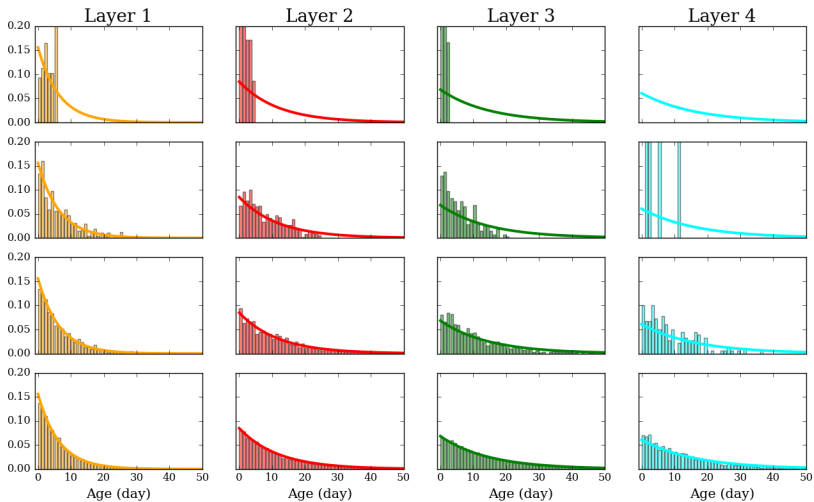
$$\ll |e^{-\lambda t} \varrho(t, \cdot) - \eta \hat{\varrho}| \gg \leq \beta(t) e^{-\mu t} \ll |\varrho_0 - \eta \hat{\varrho}| \gg .$$

où $(\lambda, \hat{\varrho}, \hat{\varphi})$ sont les éléments propres maximaux , et $\eta = \langle \varrho_0, \hat{\varphi} \rangle$.

Theorem (Robin et al., en preparation)

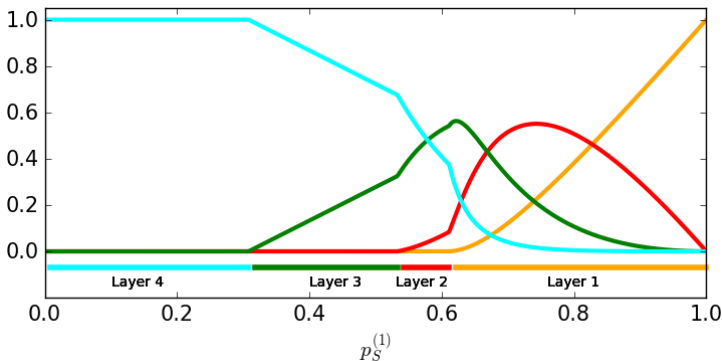
Selon les mêmes hypothèses, $W_t^\phi := e^{-\lambda t} \ll \hat{\varphi}, Z_t \gg$ is a square integrable martingale that converges almost surely and in $\mathbf{L}^2$ to a non-degenerate random variable $W_\infty^{\hat{\varphi}}$.

(+ résultats sur les moments de $\ll Z_t, 1 \gg$ à l'aide des fonctions génératrices...)



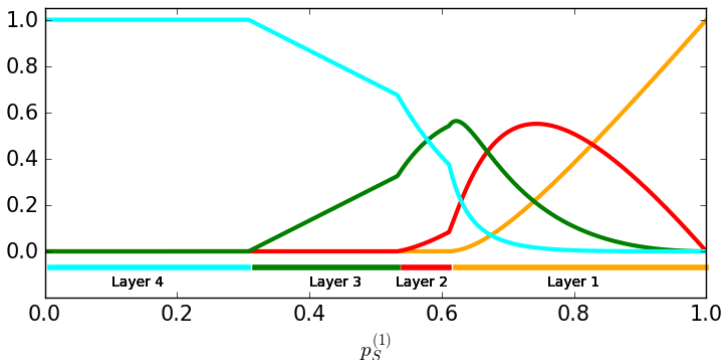
Analyse du paramètre de Malthus et répartition spatiale

Couche meneuse : couche dont l'indice j est tel que $\lambda_j = \lambda$



Analyse du paramètre de Malthus et répartition spatiale

Couche meneuse : couche dont l'indice j est tel que $\lambda_j = \lambda$



⇒ Suivant la probabilité de rester sur la première couche, la couche meneuse est la première ou la dernière couche. On peut obtenir des répartitions non monotones.

Conclusion intermédiaire

▷ **Étude analytique** d'une version linéaire d'un modèle de développement d'un follicule ovarien en phase compacte

- **Temps de doublement** $\hookrightarrow$ Paramètre de Malthus
- **Répartitions "stables" spatiales et en âge**
 - $\hookrightarrow$ Moyennes et variances stationnaires (proc. stochastique)
 - $\hookrightarrow$ Distributions en âge stationnaires (proc. déterministe)

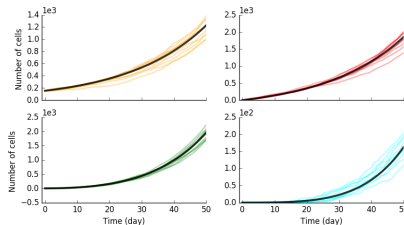
- **Expression transitoires**

$\hookrightarrow$ Moyennes et variances (proc. stochastique, sous certaines lois de divisions)

- **Illustration numérique**

$\hookrightarrow$ Visualisation des régimes

$\hookrightarrow$ Visualisation des profils stationnaires



Calibration sur des données

- En utilisant des données de comptage de cellules somatiques par follicules, ainsi que des mesures sur leur géométrie, nous obtenons des estimations du nombre de cellules par couches, pour 3 points de temps

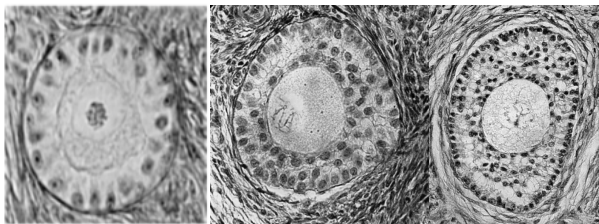


Figure – Histological sections of ovarian follicles in the compact growth phase. Left panel : one-layer follicle, center panel : three-layer follicle, right panel : four-layer follicle. Courtesy of Danielle Monniaux.

Calibration sur des données

On utilise (pour commencer...) le modèle avec taux de division indépendant de l'âge et déterministe (ODE)

$$\frac{dM}{dt} = AM, \quad A = \begin{pmatrix} 2p_S^1 b_1 & 0 & \dots & \\ 2(1-p_S^1)b_1 & 2p_S^2 b_2 & 0 & \dots \\ 0 & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 2(1-p_S^{J-1})b_{J-1} & 2b_J \end{pmatrix} \quad (2)$$

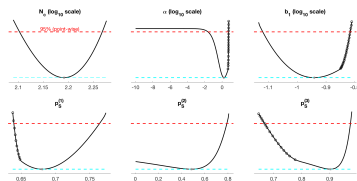
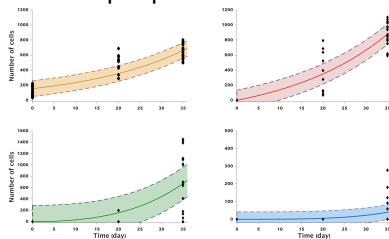
Theorem (Robin et al., en preparation)

Sous des observations complètes, le système (2) est identifiable.

Pour la calibration, on utilise la relation

$$b_j = \frac{b_1}{1 + (j-1) \times \alpha}, \quad j \in \llbracket 1, 4 \rrbracket, \quad \alpha \in \mathbb{R}.$$

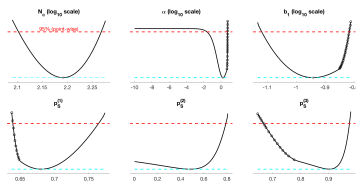
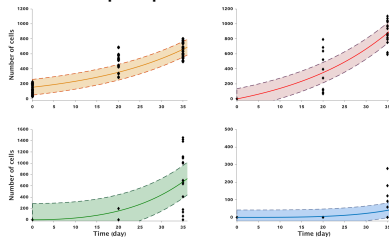
On obtient un fit "raisonnable" et de bons intervalles de confiance pour chaque paramètre



Raue A., et al. Data2Dynamics, *Bioinformatics* (2015)

Calibration sur des données

On obtient un fit "raisonnable" et de bons intervalles de confiance pour chaque paramètre



Raue A., et al. Data2Dynamics, *Bioinformatics* (2015)

-> Le régime de paramètre estimé correspond à $\lambda_c = \lambda_1$!

Contexte biologique : axe gonadotrope et folliculogénèse

Modèle linéaire de morphogénèse “compacte”

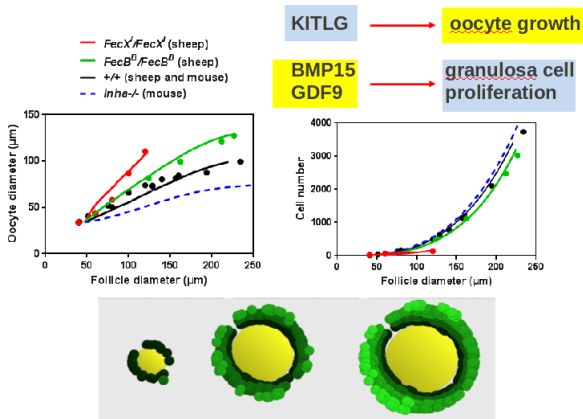
Extension

- compléter les résultats du point de vue probabiliste
- Étendre le modèle à d'autres phases de croissance des follicules ovariens

Modèle de morphogénèse “plus réaliste”

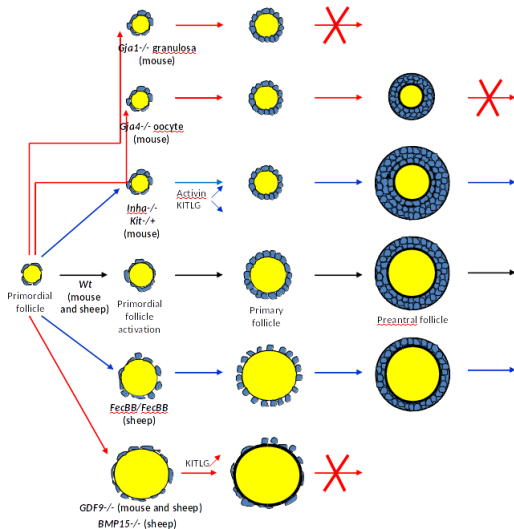
Prise en compte des interactions entre échelles

- ▶ Croissance de l'ovocyte sous le contrôle des cellules de granulosa
loi de croissance mixte (ODE modulée)
problème à frontière mobile $\Rightarrow$ capacité variable de chacune des couches
- ▶ Déplacement des cellules modulé par l'encombrement local



Modèle de morphogénèse “plus réaliste”

Représentation des situations de déséquilibre physiologiques ou pathologiques



Monniaux, Theriogenology 2016

Extension à la phase antrale

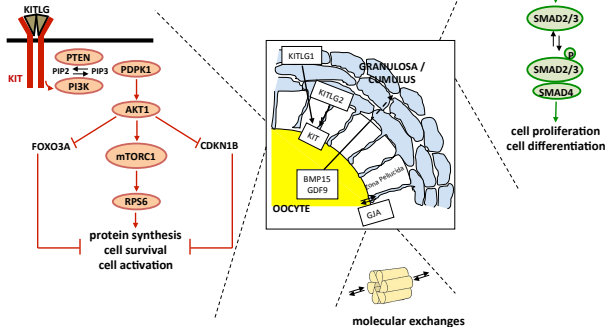
Modification des lois morphodynamiques

- ▶ Cavitation : **lacunes** interstitielles et formation d'un **antrum**
- ▶ Perte de symétrie sphérique, position **excentrique** de l'ovocyte
- ▶ Différenciation des cellules de granulosa : cellules **murales** versus **cumulus**



Substrat moléculaire des interactions granulosa-ovocyte

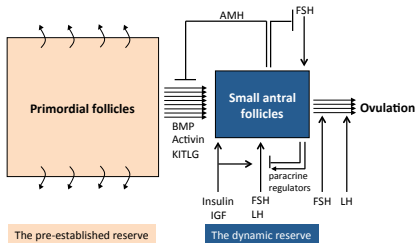
The oocyte-granulosa/cumulus cell dialog: cellular and molecular actors



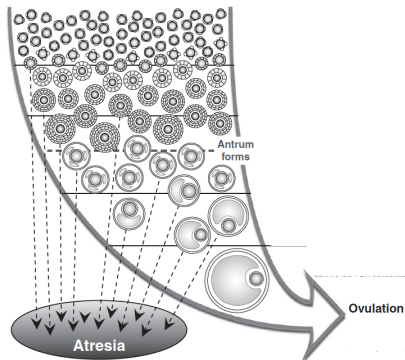
- ▶ Diffusion extra-cellulaire, réseaux de signalisation
- ▶ Intégration des processus de signalisation dans un modèle multi-échelle
⇒ Enjeux numériques et théoriques

Panorama de la folliculogénèse : populations folliculaires

Ovarian reserves of follicles and their regulations



AMH: anti-Müllerian hormone
BMP: Bone morphogenetic proteins
KITLG: Kit Ligand
IGF: Insulin-like growth factor

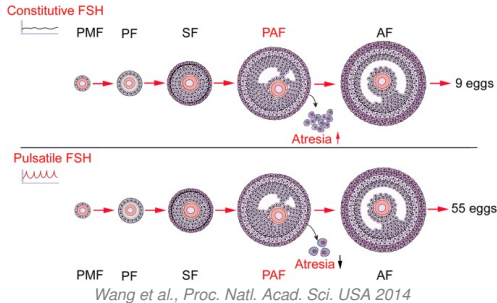


Scaramuzzi et al., *Reprod. Fert. Dev.* 2011

Monniaux, *Theriogenology* 2016

- ▶ Revisiter des modèles compartimentaux (e.g. Faddy & Gosden, *Hum. Reprod.* 1995)
- ▶ Dynamiques et interactions entre réserves

Décodage des propriétés temporelles des signaux



- ▶ Importance de la pulsatilité naturelle ou induite
- ▶ Motifs élémentaires de détection des propriétés d'un signal pulsatile
Fletcher et al., PLoS ONE 2014

Merci de votre attention