

Dynamiques de populations cellulaires structurées Morphogenèse des follicules ovariens

Frédérique Clément, Frédérique Robin, Romain Yvinec

▶ To cite this version:

Frédérique Clément, Frédérique Robin, Romain Yvinec. Dynamiques de populations cellulaires structurées Morphogenèse des follicules ovariens. Session du GDR Mamovi 2017, 2017, Villeurbanne, France. hal-02785500

HAL Id: hal-02785500 https://hal.inrae.fr/hal-02785500

Submitted on 4 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Dynamiques de populations cellulaires structurées Morphogenèse des follicules ovariens

Frédérique Clément¹, Frédérique Robin¹ & Romain Yvinec²

Mycenae, INRIA Paris
 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."



Outline

Contexte biologique : axe gonadotrope et folliculogenèse

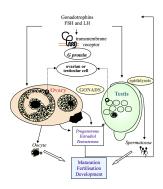
Modèle linéaire de morphogenèse "compacte"

Extension

Panorama

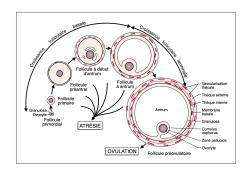
Modélisation multi-niveaux et multi-échelles de l'axe gonadotrope

- ► 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



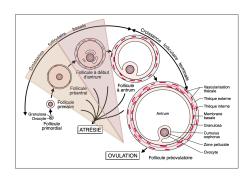
Folliculogenèse ovarienne

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



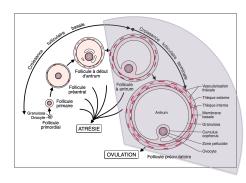
Folliculogenèse ovarienne

- 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



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
- Phase de développement terminal ovulation au cours d'un cycle ovarien



Enjeux scientifiques et sociétaux

- 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

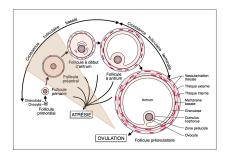
Outline

Contexte biologique : axe gonadotrope et folliculogenèse

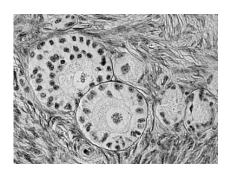
Modèle linéaire de morphogenèse "compacte"

Extension

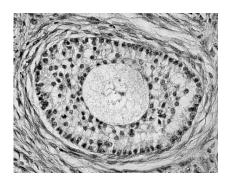
- Phase de croissance après initiation d'un follicule primordial
- Symétrie sphérique



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



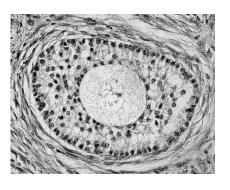
- Phase de croissance après initiation d'un follicule primordial
- Symétrie sphérique
- Dynamiques conjointes croissance de l'ovocyte (central) prolifération des cellules de Granulosa (périphériques)
- Structure spatiale en couches concentriques



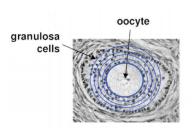
Quelques ordres de grandeur (espèce ovine)

 $\begin{array}{lll} {\rm dur\acute{e}e} & 120-130j \\ {\rm diam.~ovocyte:} & 40-100\mu m \\ {\rm diam.~cell.~granulosa} & 12/14\mu m \\ {\rm diam.~follicule} & 60-200/250\mu m \end{array}$

 $\begin{array}{ll} \text{nb couches} & 1-5/6 \\ \text{nb cellules granulosa} & 100-3/4000 \end{array}$

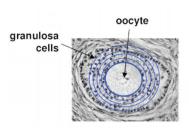


- Taux de division b = b_j(a) dépendant de
 - l'âge a de la cellule
 - la position j de la cellule taux décroissant avec le numéro de couche
- À la suite d'une division
 - ▶ âge remis à 0
 - ightharpoonup position actualisée par tirage aléatoire et indépendant entre j et j+1
- Ovocyte de taille fixe



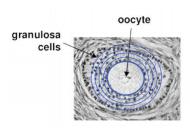


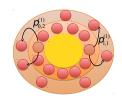
- Taux de division b = b_j(a) dépendant de
 - ▶ l'âge a de la cellule
 - la position j de la cellule taux décroissant avec le numéro de couche
- À la suite d'une division
 - ▶ âge remis à 0
 - $\begin{tabular}{ll} \bullet position actualisée par tirage \\ aléatoire et indépendant entre j \\ et $j+1$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



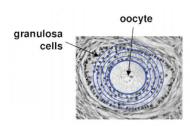


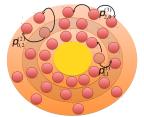
- Taux de division b = b_j(a) dépendant de
 - ▶ l'âge a de la cellule
 - la position j de la cellule taux décroissant avec le numéro de couche
- À la suite d'une division
 - ▶ âge remis à 0
 - ightharpoonup position actualisée par tirage aléatoire et indépendant entre j et j+1
- Ovocyte de taille fixe



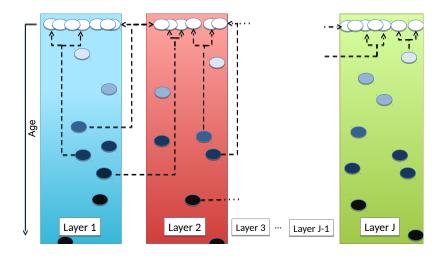


- Taux de division b = b_j(a) dépendant de
 - ▶ l'âge a de la cellule
 - la position j de la cellule taux décroissant avec le numéro de couche
- À la suite d'une division
 - ► âge remis à 0
 - ightharpoonup position actualisée par tirage aléatoire et indépendant entre j et j+1
- Ovocyte de taille fixe





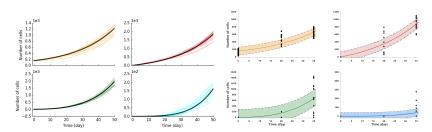
Modèle linéaire avec un mouvement unidirectionnel



Étude du modèle : motivations et objectifs

Caractériser la dynamique de la population et sa répartition spatiale

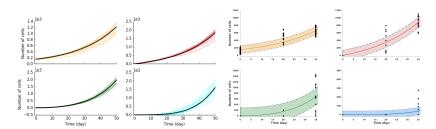
- Que peut-on décrire avec un modèle linéaire (sans interaction)?
- Explication d'émergence de structure? Explication de pathologie possibles?



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 $a_k(0)$,

$$Z_t = \sum_{k=1}^{N(0)} \delta_{i_k(0),a_k(0)+t} + \int_0^t \int_{\mathbf{1}_{k \leqslant N(s^-)}}^{\mathbf{C} \text{ Mère}} \cdot \underbrace{\mathbf{1}_{\theta < b_k(s^-)}}_{\mathbf{1}_{\theta < b_k(s^-)}} Q(ds,dk,d\theta,du)$$

$$\left[\underbrace{2\delta_{i_k+1,t-s} \mathbf{1}_{E_1}}_{\text{2 déplacement}} + \underbrace{\left(\delta_{i_k,t-s} + \delta_{i_k+1,t-s}\right) \mathbf{1}_{E_2}}_{\text{3 déplacement}} + \underbrace{2\delta_{i_k,t-s} \mathbf{1}_{E_3}}_{\text{3 déplacement}} - \delta_{i_k,a_k+t-s} \right]$$

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

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

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

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

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

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

$$\forall j \left\{ \begin{array}{l} \frac{\varepsilon \ \text{M\`ere}}{\partial_t \varrho^{(j)}(a,t) + \partial_a \varrho^{(j)}(a,t)} = -b_j(a)\varrho^{(j)}(a,t) \\ \varrho^{(j)}(a,0) = \varrho_0^{(j)}(a) \end{array} \right.$$

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

$$\varrho^{(j)}(0,t) = \int_0^\infty \overline{\{2\rho_{0,2}^{(j-1)} + \rho_{1,1}^{(j-1)}\}} \ b_{j-1}(a)\varrho^{(j-1)}(a,t)da \\ + \int_0^\infty \underline{\{2\rho_{2,0}^{(j)} + \rho_{1,1}^{(j)}\}} \ b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t)da \\ \text{pas de déplacement}: } \rho_S^{(j)}$$

Formalisme déterministe : McKendrick - von Foerster

En grand nombre de cellules, on obtient le système

$$\forall j \left\{ \begin{array}{l} \underbrace{\partial_t \varrho^{(j)}(a,t) + \partial_a \varrho^{(j)}(a,t)}_{\varrho^{(j)}(a,0) = \varrho^{(j)}_0(a)} = -b_j(a)\varrho^{(j)}(a,t) \end{array} \right.$$

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

$$\varrho^{(j)}(0,t) = \int_0^\infty \overline{\{2\rho_{0,2}^{(j-1)} + \rho_{1,1}^{(j-1)}\}} \ b_{j-1}(a)\varrho^{(j-1)}(a,t)da \\ + \int_0^\infty \underline{\{2\rho_{2,0}^{(j)} + \rho_{1,1}^{(j)}\}} \ b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t)da \\ \text{pas de déplacement}: } \rho_S^{(j)}$$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résultats classiques : ODE!

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

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

In montre alors facilement que $\langle r, m(t)e \rangle$ est constant

Résultats classiques : McKendrick - von Foerster

$$\begin{cases}
\partial_t \varrho(t, a) + \partial_a \varrho(t, a) = -b(a)\varrho(t, a) \\
\varrho(t, 0) = 2 \int_0^\infty b(a)\varrho(t, a) da \\
\varrho(0, a) = \varrho_0(a)
\end{cases} \tag{1}$$

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

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

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

Résultats classiques : Bellman-Harris

$$\begin{split} Z_t^{:} &= \delta_t + \int_0^t \int \mathbf{1}_{k \leqslant N(s^-)} \cdot \mathbf{1}_{\theta < b_k(s^-)} \Big[2\delta_{t-s} - \delta_{a_k+t-s} \Big] Q(ds, dk, d\theta) \\ Z(x, t) &= \langle Z_t, \mathbf{1}_{a \leqslant x} \rangle \end{split}$$

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

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

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

Comportement en temps long : résultats

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

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

$$\begin{cases} \partial_{t}\varrho^{(j)}(a,t) & +\partial_{a}\varrho^{(j)}(a,t) = -b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t) \\ \frac{\mathrm{déplacement}(s):1-p_{S}^{(j-1)}}{\mathrm{déplacement}(s):p_{S}^{(j-1)}} & b_{j-1}(a)\varrho^{(j-1)}(a,t)da \\ & + \int_{0}^{\infty} \left\{2p_{0,2}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)}\right\} & b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t)da \\ & + \int_{0}^{\infty} \left\{2p_{2,0}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)}\right\} & b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t)da \\ & & \text{pas de déplacement}:p_{S}^{(j)} \\ \varrho^{(j)}(a,0) & = \varrho_{0}^{(j)}(a) \end{cases}$$

Comportement en temps long : résultats

 \diamond Le paramètre de Malthus λ existe lorsque l'ensemble

$$\mathcal{M} := \{\lambda_j, \ \int_0^{+\infty} b_j(a) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da = \frac{1}{2p_S^{(j)}} \}$$

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

Comportement en temps long : résultats

 \diamond Le paramètre de Malthus λ existe lorsque l'ensemble

$$\mathcal{M} := \{\lambda_j, \int_0^{+\infty} b_j(a) e^{-\lambda_j a - \int_0^a b_j(u) du} da = \frac{1}{2p_S^{(j)}} \}$$

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 $p_S^{(j)} \leqslant \frac{1}{2}$, alors $\lambda_j \leqslant 0$ (régime sous-critique et critique).

Theorem (Robin et al., en preparation)

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

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

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)

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

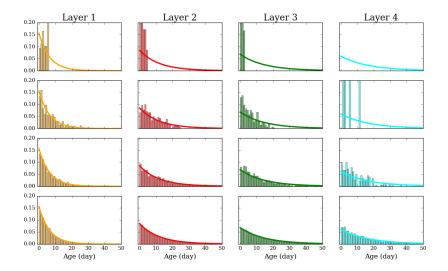
$$\ll |e^{-\lambda t}\varrho(t,\cdot) - \eta\hat{\varrho}| \gg \leqslant \beta(t)e^{-\mu t} \ll |\varrho_0 - \eta\hat{\varrho}| \gg .$$

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)

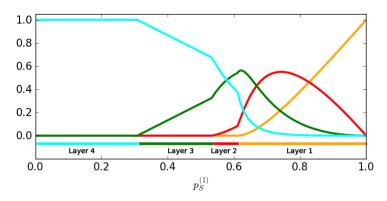
Selon les mêmes hypothèses, $W_t^{\phi}:=e^{-\lambda t}\ll \hat{\varphi}, Z_t\gg$ is a square integrable martingale that converges almost surely and in \mathbf{L}^2 to a non-degenerate random variable $W_{\infty}^{\hat{\varphi}}$.

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



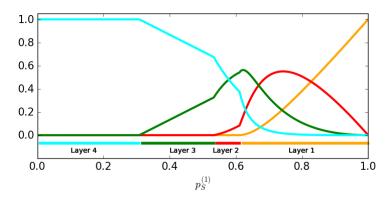
Analyse du paramètre de Malthus et répartition spatiale

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



Analyse du paramètre de Malthus et répartition spatiale

<u>Couche meneuse</u>: couche dont l'indice j est tel que $\lambda_i = \lambda$



⇒ 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

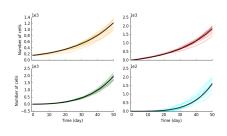
- - **Temps de doublement** → Paramètre de Malthus
 - Répartitions "stables" spatiales et en âge
 - → Moyennes et variances stationnaires (proc. stochastique)
 - → Distributions en âge stationnaires (proc. déterministe)

• Expression transitoires

→ Moyennes et variances (proc. stochastique, sous certaines lois de divisions)

• Illustration numérique

- → Visualisation des régimes



• 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

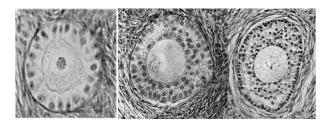


Figure – Histological sections of ovarian follicles in the compact growth phase. Left panel : one-layer follicle, center panel : three-layer follicle, right panel : four-layer follicle. Courtesy of Danielle Monniaux.

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

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

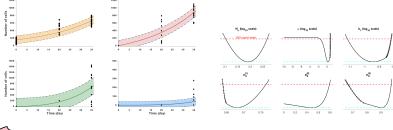
Theorem (Robin et al., en preparation)

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

Pour la calibration, on utilise la relation

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

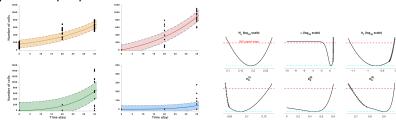
On obtient un fit "raisonnable" et de bons intervalles de confiance pour chaque paramètre





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

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 $\lambda_c = \lambda_1$!

Outline

Contexte biologique : axe gonadotrope et folliculogenèse

Modèle linéaire de morphogenèse "compacte"

Extension

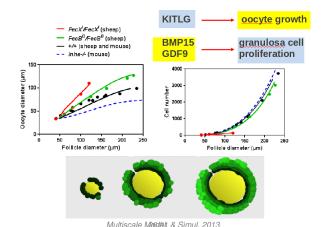
Extension

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

Modèle de morphogenèse "plus réaliste"

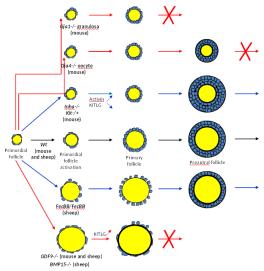
Prise en compte des interactions entre échelles

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



Modèle de morphogenèse "plus réaliste"

Représentation des situations de déséquilibre physiologiques ou pathologiques

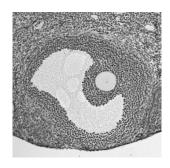


Monniaux, Theriogenology 2016

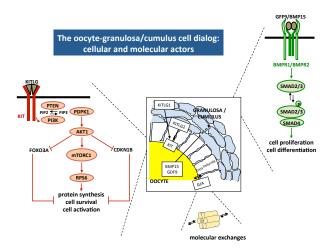
Extension à la phase antrale

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



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

Panorama de la folliculogenèse : populations folliculaires

Ovarian reserves of follicles and their regulations AMH Primordial follicles Small antral follicles Activin KITLG Activin KITLG Figuration Figu

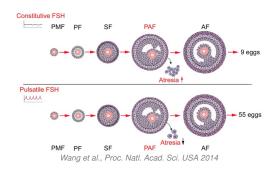
AMH: anti-Müllerian hormone BMP: Bone morphogenetic proteins KITLG: Kit Ligand IGF: Insulin-like growth factor

Ovulation Atresia

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