

# 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 Jun2020

**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 Clément<sup>1</sup>, Frédérique Robin<sup>1</sup> & Romain Yvinec<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mycenae, INRIA Paris <sup>2</sup> 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 folliculogenèse

Modèle linéaire de morphogenèse "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



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



- 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



- 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

#### 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<br/>(espèce ovine)<br/>durée120 - 130j<br/>diam. ovocyte :diam. ovocyte : $40 - 100\mu m$ <br/>diam. cell. granulosadiam. cell. granulosa $12/14\mu m$ <br/> $60 - 200/250\mu m$ <br/>nb couchesnb couches1 - 5/6<br/>nb cellules granulosa



Modèle : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- Taux de division b = b<sub>j</sub>(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 : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- Taux de division b = b<sub>j</sub>(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 : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- Taux de division b = b<sub>j</sub>(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 : Prolifération et répartition spatiale des cellules somatiques Bellman-Harris multi-types // McKendrick-von Foerster multi-dim

- Taux de division b = b<sub>j</sub>(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  $a_k(0)$ ,

$$Z_{t} = \sum_{k=1}^{N(0)} \delta_{i_{k}(0),a_{k}(0)+t} + \int_{0}^{t} \int \mathbf{1}_{k \leq N(s^{-})}^{e \text{ Mère}} \cdot \mathbf{Temps \ de \ division} \left[ \frac{2\delta_{i_{k}+1,t-s} \mathbf{1}_{E_{1}}}{2 \ deplacement} + \underbrace{\left(\delta_{i_{k},t-s} + \delta_{i_{k}+1,t-s}\right) \mathbf{1}_{E_{2}}}_{e \ filles : 1 \ deplacement} + \frac{2\delta_{i_{k},t-s} \mathbf{1}_{E_{3}}}{0 \ deplacement} - \frac{\delta_{i_{k},a_{k}+t-s}}{0 \ deplacement} \right]$$

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

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

$$Z_{t}^{[i]} := \delta_{i,t} + \int_{0}^{t} \int \mathbf{1}_{k \leq N(s^{-})}^{e \text{ Mère }} \cdot \mathbf{1}_{\theta < b_{k}(s^{-})}^{\text{Temps de division}} Q(ds, dk, d\theta, du)$$

$$\begin{bmatrix} 2\delta_{i_{k}+1,t-s} \mathbf{1}_{E_{3}} + \left(\delta_{i_{k},t-s} + \delta_{i_{k}+1,t-s}\right) \mathbf{1}_{E_{1}} + 2\delta_{i_{k},t-s} \mathbf{1}_{E_{2}} - \delta_{i_{k},a_{k}+t-s} \end{bmatrix}$$

$$e \text{ filles :1 déplacement} = 0 \text{ déplacement}$$

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

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

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

$$\forall j \left\{ \begin{array}{c} \mathcal{O}_t \varrho^{(j)}(\mathbf{a}, t) + \mathcal{O}_{\mathbf{a}} \varrho^{(j)}(\mathbf{a}, t) = \overbrace{-b_j(\mathbf{a}) \varrho^{(j)}(\mathbf{a}, t)}^{\mathbf{c} \text{ Mère}} \\ \varrho^{(j)}(\mathbf{a}, 0) = \varrho_0^{(j)}(\mathbf{a}) \end{array} \right.$$

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

$$\varrho^{(j)}(0,t) = \int_{0}^{\infty} \left\{ 2p_{0,2}^{(j-1)} + p_{1,1}^{(j-1)} \right\} \quad b_{j-1}(a) \varrho^{(j-1)}(a,t) da \\
+ \int_{0}^{\infty} \left\{ 2p_{2,0}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)} \right\} \quad b_{j}(a) \varrho^{(j)}(a,t) da \\
pas de déplacement : p_{S}^{(j)}$$

### Formalisme déterministe : McKendrick - von Foerster

En grand nombre de cellules, on obtient le système

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

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

$$\varrho^{(j)}(0,t) = \int_{0}^{\infty} \{2p_{0,2}^{(j-1)} + p_{1,1}^{(j-1)}\} \quad b_{j-1}(a)\varrho^{(j-1)}(a,t)da \\
+ \int_{0}^{\infty} \{2p_{2,0}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)}\} \quad b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t)da \\
pas de déplacement : p_{S}^{(j)}$$

C'est un système linéaire :

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

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 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".

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

#### pour le modèle déterministe,

on converge vers une distribution en âge stationnaire

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

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

$$\frac{dM}{dt} = AM, A = \begin{pmatrix} (2p_5^1 - 1)b_1 & 0 & \cdots & 0\\ 2(1 - p_5^1)b_1 & (2p_5^2 - 1)b_2 & 0 & \cdots & 0\\ 0 & \ddots & \ddots & 0\\ 0 & 0 & 2(1 - p_5^{J-1})b_{J-1} & b_J \end{pmatrix}$$

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

$$Y_{j} = \begin{cases} \prod_{k=j}^{c-1} \frac{2(1-p_{s}^{k-1})b_{k-1}}{(2p_{s}^{k}-1)b_{k}} Y_{c}, j \leq c \\ 0, j > c \end{cases} X_{j} = \begin{cases} 0, j < c \\ \prod_{k=c+1}^{j} \frac{2(1-p_{s}^{k-1})b_{k-1}}{(2p_{s}^{k}-1)b_{k}} X_{c}, j \geq c \end{cases}$$
  
On montre alors facilement que  $\langle Y, M(t)e^{-\lambda t} \rangle$  est constant

On montre alors facilement que  $\langle M(t)e \rangle \rightarrow est constant.$ 

### Résultats classiques : McKendrick - von Foerster

$$\begin{cases} \partial_t \varrho(t, a) + \partial_a \varrho(t, a) = -b(a)\varrho(t, a) \\ \varrho(t, 0) = 2 \int_0^\infty b(a)\varrho(t, a) da \\ \varrho(0, a) = \varrho_0(a) \end{cases}$$
(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  $\exists \mu > 0, t.q., 2b(x) \ge \mu \frac{\hat{\varphi}(x)}{\hat{\varphi}(0)}$ , alors

$$\left\langle \mid \varrho e^{-\lambda t} - \eta \hat{\varrho} \mid, \hat{\varphi} \right\rangle \leqslant e^{-\mu t} \left\langle \mid \varrho_{0} - \eta \hat{\varrho} \mid, \hat{\varphi} \right\rangle$$

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

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

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

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

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

### Comportement en temps long : résultats

$$Z_{t} = \sum_{k=1}^{N(0)} \delta_{i_{k}(0),a_{k}(0)+t} + \int_{0}^{t} \int \mathbf{1}_{k \leq N(s^{-})}^{\text{Temps de division}} \mathbf{Q}(ds, dk, d\theta, du)$$

$$\begin{bmatrix} 2\delta_{i_{k}+1,t-s}\mathbf{1}_{E_{1}} + \left(\delta_{i_{k},t-s} + \delta_{i_{k}+1,t-s}\right)\mathbf{1}_{E_{2}} + 2\delta_{i_{k},t-s}\mathbf{1}_{E_{3}} - \delta_{i_{k},a_{k}+t-s} \end{bmatrix}$$

$$\begin{cases} \partial_{t}\varrho^{(j)}(a,t) + \partial_{a}\varrho^{(j)}(a,t) = -b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t) \\ d e \text{placement} \end{bmatrix} \quad b_{j-1}(a)\varrho^{(j-1)}(a,t) da \\ + \int_{0}^{\infty} \{2p_{0,2}^{(j-1)} + p_{1,1}^{(j-1)}\} \quad b_{j-1}(a)\varrho^{(j-1)}(a,t) da \\ + \int_{0}^{\infty} \{2p_{2,0}^{(j)} + p_{1,1}^{(j)}\} \quad b_{j}(a)\varrho^{(j)}(a,t) da \\ pas de d e placement : p_{5}^{(j)} \end{bmatrix}$$

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

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

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,  $W_t^{\phi} := e^{-\lambda t} \ll \hat{\varphi}, Z_t \gg \text{ is a square}$ 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  $\forall j, \forall a, 0 < \underline{b}_j \leq b_j(a) \leq \overline{b}_j < \infty$ , alors il existe un polynôme  $\beta$  de degré au plus  $J - 1, \eta$  et  $\mu > 0$  tel que

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

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

#### Theorem (Robin et al., en preparation)

Selon les mêmes hypothèses,  $W_t^{\phi} := e^{-\lambda t} \ll \hat{\varphi}, Z_t \gg \text{ is a square}$ 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  $\lambda_i = \lambda$ 



### 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

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

- Temps de doublement → 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

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

#### • Illustration numérique

→ Visualisation des régimes

 $\hookrightarrow \mbox{Visualisation des profils} \\ \mbox{stationnaires}$ 



### 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)

$$\frac{dM}{dt} = AM, A = \begin{pmatrix} 2p_{5}^{1}b_{1} & 0 & \cdots \\ 2(1-p_{5}^{1})b_{1} & 2p_{5}^{2}b_{2} & 0 & \cdots \\ 0 & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 2(1-p_{5}^{J-1})b_{J-1} & 2b_{J} \end{pmatrix}$$
(2)

Theorem (Robin et al., en preparation)

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

Pour la calibration, on utilise la relation

$$b_j = rac{b_1}{1+(j-1)\times lpha}, \quad j\in \llbracket 1,4 
rbracket, lpha\in \mathbb{R}.$$

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



R

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  $\lambda_c = \lambda_1$ !

#### Contexte biologique : axe gonadotrope et folliculogenèse

Modèle linéaire de morphogenèse "compacte"

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

- Déplacement des cellules modulé par l'encombrement local



### Modèle de morphogenèse "plus réaliste"

Représentation des situations de déséquilibre physiologiques ou pathologiques



26/31

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

Monniaux, Theriogenology 2016

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



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

### 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