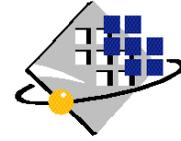


N° D'ORDRE



**UNIVERSITE PARIS-SUD XI**  
**Faculté des Sciences d'Orsay**



## THÈSE DE DOCTORAT

**SPECIALITE : PHYSIQUE**  
**Automatique**

*Ecole Doctorale « Sciences et Technologies de l'Information des  
Télécommunications et des Systèmes »*

Présentée par : **Nki ECHENIM**

Sujet : **Modélisation et contrôle multi-échelles du processus de  
sélection des follicules ovulatoires.**

Soutenue le 13 Novembre 2006 devant les membres du jury :

M. Jean-Michel CORON, examinateur.

Mme Frédérique CLEMENT, examinatrice.

M. Emmanuel GRENIER, rapporteur.

M. Jacques HENRY, rapporteur.

Mme Béatrice LAROCHE, examinatrice.

M. Michel SORINE, examinateur.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Contextes physiologique et biomathématique</b>	<b>10</b>
1.1	Contexte physiologique . . . . .	10
1.1.1	Motivations . . . . .	10
1.1.2	Cycle ovarien . . . . .	11
1.1.3	Hormones sexuelles . . . . .	13
1.1.4	Echelle folliculaire : folliculogenèse . . . . .	14
1.1.5	Echelle cellulaire : dynamique des cellules de granulosa . . . . .	16
1.1.6	Echelle moléculaire : l'Adénosine MonoPhosphate cyclique : AMPc . . . . .	18
1.1.7	Eléments physiologiques essentiels . . . . .	18
1.2	Modèles mathématiques du développement folliculaire terminal . . . . .	20
1.2.1	Modèles macroscopiques . . . . .	20
1.2.2	Modèles microscopiques . . . . .	24
1.3	Modèles de dynamiques cellulaires . . . . .	27
1.3.1	Représentations maturité-temps . . . . .	28
1.3.2	Modélisation de l'hématopoïèse . . . . .	28
1.4	Objectifs et choix du modèle . . . . .	32
1.4.1	Objectifs de la modélisation . . . . .	32
1.4.2	Eléments de modélisation . . . . .	34

---

1.5	Conclusion . . . . .	35
<b>2</b>	<b>Modélisation multi-échelles et simulations du processus de sélection des follicules ovulatoires</b>	<b>36</b>
2.1	Conception du modèle . . . . .	36
2.1.1	Dynamique des cellules de granulosa . . . . .	36
2.1.2	Termes de contrôle . . . . .	39
2.1.3	Taux de transition . . . . .	41
2.1.4	Résumé des équations du modèle . . . . .	43
2.2	Méthode des volumes finis . . . . .	44
2.2.1	Théorie des volumes finis en 1D . . . . .	45
2.2.2	Généralisation en 2D . . . . .	49
2.2.3	Intégration du terme source . . . . .	51
2.2.4	Application aux équations de la granulosa . . . . .	52
2.3	Simulations numériques du modèle . . . . .	55
2.3.1	Définition du domaine . . . . .	55
2.3.2	Calibration numérique . . . . .	55
2.3.3	Résultats . . . . .	57
2.4	Discussion sur la modélisation . . . . .	63
<b>3</b>	<b>Analyse des lois de conservation : existence et unicité de la solution</b>	<b>67</b>
3.1	Notions de boucle ouverte, boucle fermée . . . . .	68
3.1.1	Reformulation des équations du modèle . . . . .	68
3.1.2	Contrôle en boucle fermée . . . . .	70
3.1.3	Contrôle en boucle ouverte . . . . .	71
3.2	Existence et unicité des solutions aux équations aux dérivées partielles : état de l'art . . . . .	72

---

---

3.2.1	Cas général . . . . .	72
3.2.2	Cas scalaire, théorème de Kruzkhov . . . . .	74
3.3	Construction d'une solution pour les équations de la granulosa . . . . .	75
3.3.1	Existence et unicité en boucle ouverte . . . . .	76
3.3.2	Existence et unicité en boucle fermée . . . . .	77
<b>4</b>	<b>Comportement asymptotique en réponse à un contrôle constant</b>	<b>78</b>
4.1	Méthode des caractéristiques, méthode des particules . . . . .	78
4.1.1	Méthode des caractéristiques . . . . .	78
4.1.2	Méthode des particules . . . . .	80
4.1.3	Simulation numérique du système discrétisé . . . . .	83
4.2	Actions du contrôle sur la trajectoire d'une particule . . . . .	86
4.2.1	Accessibilité du sous-système . . . . .	86
4.2.2	Maturité asymptotique en fonction du contrôle . . . . .	88
4.3	Comportements asymptotiques pour un contrôle constant . . . . .	90
4.4	Etude des trajectoires folliculaires en réponse à un contrôle constant . . . . .	96
4.4.1	Caractérisation de l'ovulation d'un follicule . . . . .	96
4.4.2	Trajectoires ovulatoires, atrétiques et pathologiques . . . . .	97
4.4.3	Conclusion . . . . .	100
<b>5</b>	<b>Etude de l'ovulation comme un problème d'atteignabilité</b>	<b>101</b>
5.1	Cibles pour les caractéristiques . . . . .	101
5.2	Backwards reachable sets . . . . .	102
5.2.1	Lien avec les équations de Hamilton-Jacobi-Bellman . . . . .	102
5.2.2	Application aux cellules de granulosa . . . . .	104
5.3	Résultats numériques . . . . .	112

---

---

5.3.1	Implémentation : “level set methods” . . . . .	112
5.3.2	Résultats de simulation . . . . .	113
5.4	Discussion . . . . .	116
<b>6</b>	<b>Conclusion générale</b> . . . . .	<b>118</b>
6.1	Résultats . . . . .	118
6.1.1	Modélisation . . . . .	118
6.1.2	Analyse . . . . .	119
6.1.3	Comportement asymptotique . . . . .	119
6.1.4	Atteignabilité . . . . .	119
6.2	Perspectives . . . . .	120
6.2.1	Modèle . . . . .	120
6.2.2	Analyse numérique . . . . .	120
6.2.3	Analyse mathématique . . . . .	121
6.2.4	Contrôle du modèle . . . . .	121
<b>A</b>	<b>Equations des moments</b> . . . . .	<b>128</b>
A.1	Introduction . . . . .	128
A.2	Equations générales . . . . .	129
A.3	Intégration sur les maturités . . . . .	131
A.3.1	Dynamique des $\mu_i^0$ . . . . .	131
A.3.2	Dynamique des $s_i^0$ . . . . .	132
A.3.3	Dynamique des moments d'ordre supérieur . . . . .	134
A.4	Intégration sur les âges . . . . .	136
A.4.1	Dynamique des $\mu_i^j(a_1, t)$ . . . . .	138
A.5	Remarques de conclusion . . . . .	138

---

<b>B Régularisation</b>	<b>140</b>
B.1 Dynamique des phases de régularisation . . . . .	140
B.2 Simplification des phases de régularisation . . . . .	142
<b>C Bibliographie annexe</b>	<b>144</b>

# Remerciements

Je tiens à exprimer mes plus chaleureux remerciements à Mme Frédérique Clément, Chargée de Recherche à l'Inria, qui a dirigé cette thèse. Ces trois années en sa compagnie ont été marquées de riches échanges scientifiques et de moments de rires et de bonne humeur. Je remercie également M. Michel Sorine, Directeur de Recherche à l'Inria, pour avoir dirigé cette thèse. Ses connaissances et son expertise scientifique m'ont permis de mener à bien ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à M. Emmanuel Grenier, Professeur de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon, et à M. Jacques Henry, Directeur de Recherches à l'Inria, qui ont aimablement accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Je tiens à exprimer ma vive reconnaissance à Mme Béatrice Laroche, pour l'intérêt qu'elle a manifesté pour mon travail, et pour les discussions fructueuses que nous avons eues. Je la remercie, ainsi que M. Jean-Michel Coron, d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse.

Je remercie les personnes de l'ARC Reglo, en particulier Mme Danielle Monniaux et M. Stéphane Fabre, pour leur enthousiasme resté intact malgré toutes les équations qu'ils ont dû affronter.

Un énorme merci à Mme Dominique Martin, de l'école doctorale STITS, pour son amabilité et sa disponibilité, toujours présentes en cas de besoin.

Je pense aussi avec amitié aux stagiaires, thésards, post-docs et chercheurs que j'ai cotoyés durant ces trois années et aux bons moments partagés avec chacun : Frédéric, Nathalie, Rémy, Jalil, Ahmed, Emmanuelle, Ludo, JB, Damiano, Karima, Meriem, Pierre-Lin, Rahid, Claire, Catherine, Fadila, Martine...

Et puis un grand merci à tous les autres, ceux qui, de près ou de loin, ont participé à cette aventure : ma famille, mes amis et Olivier, pour leur soutien et leur sympathie.

# Introduction générale

Les follicules ovariens sont les structures qui accompagnent les ovocytes au cours de leur maturation et qui les libèrent au moment de l'ovulation. Parmi tous les follicules en croissance, très peu atteignent l'ovulation, la plupart subissent un processus de dégénérescence appelé l'atrésie (environ 99% chez la femme). Les mécanismes biologiques qui produisent ce phénomène sont encore mal connus. Ainsi la raison pour laquelle un follicule en particulier ovule alors que les autres deviennent atrétiques, ou bien les phénomènes qui déterminent le taux d'ovulation (nombre d'ovulations par cycle ovarien) ne sont pas complètement expliqués. La compréhension de la croissance des follicules est un domaine de recherche active.

Des mathématiciens se sont intéressés à la modélisation de la croissance folliculaire terminale (la phase précédant l'ovulation), et proposent des modèles qui décrivent l'ovulation de certains follicules de la cohorte, et l'atrésie des autres. Ces modèles, intéressants d'un point de vue mathématique, ne sont cependant pas utiles aux physiologistes, les fonctions et paramètres utilisés n'étant pas interprétables physiologiquement.

Nous nous sommes donc nous aussi intéressés à la modélisation du processus de sélection des follicules ovulatoires, avec pour objectif de baser notre modèle sur de solides connaissances physiologiques. Un tel modèle a pour but de représenter précisément les phénomènes menant à l'ovulation, et pourrait permettre de mieux les comprendre, mais aussi de les contrôler. Ainsi, il serait possible de proposer des schémas thérapeutiques pour traiter l'infertilité anovulatoire chez la femme, ou bien d'un point de vue zootechnique, d'optimiser la production d'ovocytes en contrôlant la chronologie ainsi que le taux d'ovulation.

Pour répondre à ce besoin de modélisation, nous commençons dans le premier chapitre, par une étude de la physiologie des follicules ovariens, et détaillons les phénomènes essentiels qui ont lieu à différentes échelles : moléculaire, cellulaire, folliculaire et ovarienne. Dans la seconde partie du chapitre, nous revenons sur les modèles de sélection des follicules ovulatoires déjà existants, ainsi que sur les modèles de développement cellulaire qui nous seront utiles pour décrire l'évolution des cellules des follicules. Dans la dernière partie du chapitre, nous présentons les outils que nous utiliserons pour établir le modèle.

Le second chapitre concerne la présentation du modèle. Nous décrivons l'évolution de la densité des cellules de granulosa dans un follicule à l'aide de lois de conservation. Nous introduisons les actions du contrôle, l'hormone FSH, dans les termes de vitesses et de source des lois de conservation, permettant de décrire les phénomènes ayant lieu à l'échelle moléculaire. Les échelles fol-

liculaire et ovarienne sont décrites à travers des moments de la densité cellulaire. Chaque terme du modèle a une signification physiologique. La seconde partie du chapitre concerne la résolution numérique des équations du modèle, avec une présentation de la méthode utilisée pour les résoudre, la méthode des volumes finis. Nous présentons enfin plusieurs situations physiologiques et pathologiques que le modèle permet d'exhiber, ainsi que des hypothèses de fonctionnement concernant l'ovulation et la détermination du taux d'ovulation.

Le modèle obtenu présente plusieurs particularités, dont un caractère hybride, dû à une description précise du cycle cellulaire, des équations intégrô-différentielles dues au rétro-contrôle exercé par les ovaires sur la dynamique des cellules de granulosa, et des équations contrôlées dans les termes de vitesses. Dans le troisième chapitre, nous nous intéressons à l'analyse mathématique du modèle, en particulier à l'existence d'une solution à de telles équations. Nous proposons une méthode de construction de la solution, basée sur la propriété de continuité de sa trace aux bords de chaque domaine associé à une phase cellulaire. Nous montrons ainsi que le problème est bien posé.

Dans le quatrième chapitre, nous explorons le comportement asymptotique du modèle, dans le cas simplifié d'une étude en boucle ouverte. En reformulant les équations du modèle à l'aide de la méthode des caractéristiques et de la méthode des particules, nous étudions le comportement asymptotique de la densité cellulaire et du poids associés à une particule le long d'une courbe caractéristique. En fonction des termes de contrôle appliqués, nous remarquons que le modèle permet d'obtenir un large éventail de comportements asymptotiques, et d'exhiber des trajectoires folliculaires physiologiquement intéressantes.

Nous nous intéressons enfin à la résolution d'un problème de contrôle, dans lequel on définit l'ovulation ou bien l'atrésie comme une cible à atteindre pour les caractéristiques des lois de conservation. On s'intéresse alors à l'ensemble des conditions initiales permettant d'atteindre cette cible, étant donné un intervalle de contrôles admissibles. Ce problème est résolu à l'aide d'équations de Hamilton-Jacobi-Bellman, et nous présentons des résultats de simulations numériques dans le cas d'une caractéristique.

Nous concluons enfin sur les résultats de ce travail ainsi que sur les nombreuses perspectives qu'il ouvre.

# Chapitre 1

## Contextes physiologique et biomathématique

La première partie de ce chapitre est une synthèse des connaissances sur la physiologie du développement folliculaire terminal, auxquelles on se reportera systématiquement dans l'élaboration et la validation du modèle. Après une introduction aux cycles ovariens, nous verrons comment, parmi une cohorte de follicules, seuls quelques-uns sont sélectionnés pour ovuler. Nous étudierons également les mécanismes sous-jacent au développement folliculaire aux niveaux cellulaire et moléculaire. Nous verrons ensuite l'environnement bibliographique dans lequel se situe notre travail, avec une description critique des modèles qui étudient le développement folliculaire, et une présentation de ceux qui ont un lien méthodologique avec nos travaux. Nous terminerons par exposer nos objectifs de modélisation, et les outils que nous utiliserons pour les atteindre.

### 1.1 Contexte physiologique

#### 1.1.1 Motivations

Le développement des follicules ovariens est un processus crucial pour la reproduction chez les mammifères. Une meilleure compréhension du développement folliculaire est à la fois un défi clinique et zootechnique ; elle est nécessaire pour améliorer le contrôle de l'infertilité anovulatoire chez la femme, ainsi que le taux d'ovulation et la chronologie du cycle ovarien chez les espèces domestiques.

### 1.1.2 Cycle ovarien

Chez les mammifères, à partir de la puberté, une activité cyclique apparaît dans l'ovaire, qui se manifeste entre autres par l'ovulation. Bien qu'il y ait des différences de cycles selon les espèces, cycles estriens pour les mammifères qui manifestent un comportement d'estrus (acceptation du mâle), cycles menstruels pour les mammifères chez lesquels il y a détachement de la muqueuse de l'endomètre (ce qui provoque les menstruations), la phase qui part du recrutement des follicules ovulatoires jusqu'à l'ovulation, appelée phase folliculaire, est présente dans chacun des cycles.

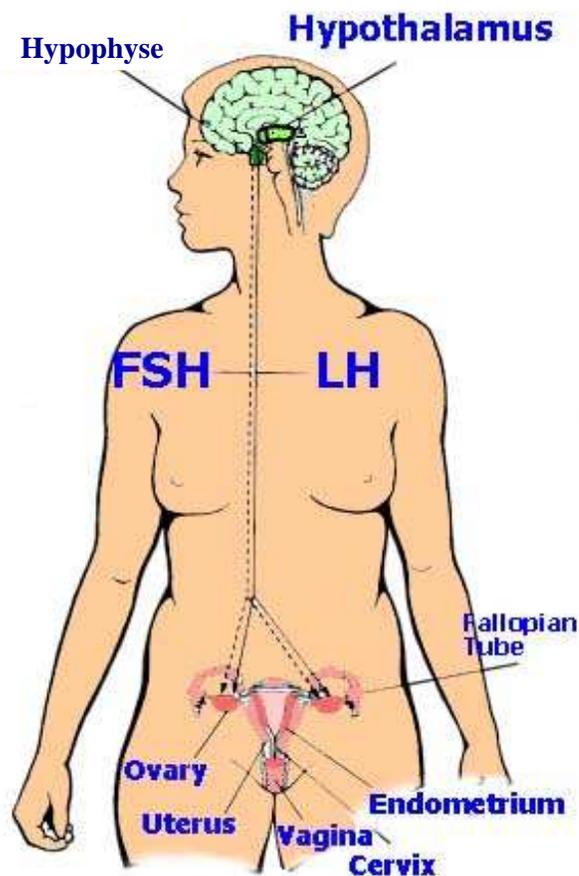


FIG. 1.1 – Ovaires et axe hypophyse-hypothalamus (source : [http://www.umanitoba.ca/womens\\_health/ov-1.jpg](http://www.umanitoba.ca/womens_health/ov-1.jpg))

Le cycle ovarien se divise en deux phases, la phase folliculaire et la phase lutéale. Chez la femme, pendant la phase folliculaire, le follicule dominant se développe dans l'un des deux ovaires, environ une semaine avant le milieu du cycle, qui dure 28 jours. Il croît plus vite que

les autres follicules et il se prépare à l'ovulation. Il atteint un diamètre de 25mm. Une oscillation hormonale perfectionnée provenant d'un jeu de rétro-contrôle entre les ovaires et l'axe hypophyse-hypothalamus (voir Figure 1.1) est responsable de la maturation folliculaire. Les critères de sélection du follicule dominant ne sont pas très bien connus. Vers le milieu du cycle, la concentration de l'hormone lutéinique (LH) augmente fortement et la décharge de LH est responsable du déclenchement de l'ovulation (voir Figure 1.2) et de l'installation du corps jaune dans l'ovaire. Les processus nécessaires pour créer un milieu optimal pour une fécondation réussie sont engendrés. L'ovulation a alors lieu : le follicule dominant a migré vers la surface de l'ovaire où il forme une protubérance, sa paroi se rompt et permet le passage du liquide folliculaire et de l'ovule dans la trompe. L'ovule attend désormais dans la trompe la fécondation par un spermatozoïde.

Après la rupture du follicule et la libération de l'ovule, l'ovaire entre en phase lutéale. Le follicule dominant se transforme en un corps jaune qui sécrète de la progestérone, de l'estradiol et de l'inhibine et qui inhibent un développement folliculaire supplémentaire pendant la phase lutéale, chez la femme. Chez les mammifères domestiques (ruminants), la croissance folliculaire et la sélection des follicules dominants peut également avoir lieu pendant la phase lutéale, mais il n'y a pas déclenchement de l'ovulation. A la fin de la phase lutéale, le corps jaune arrête d'être fonctionnel et la phase folliculaire redémarre, le cycle recommence.

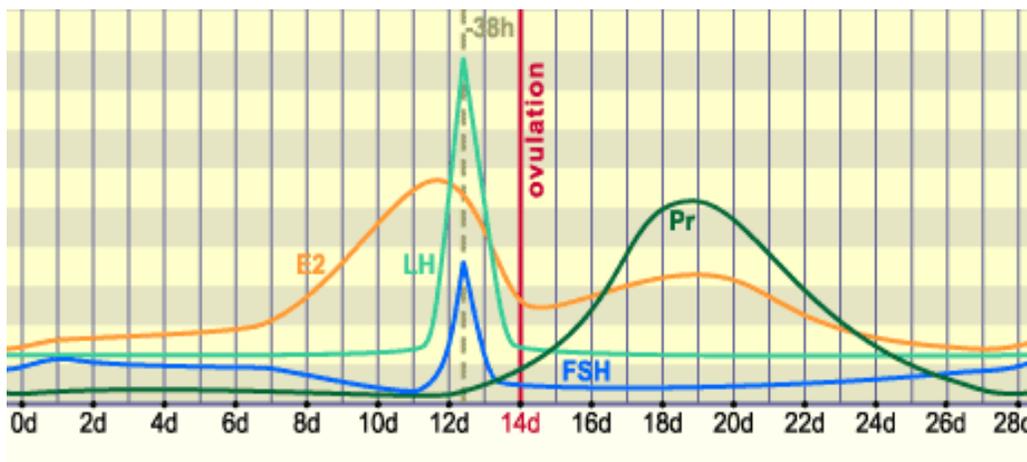


FIG. 1.2 – Evolution des gonadotropines et des stéroïdes ovariens lors du cycle ovarien chez la femme (*source* : <http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/eisprung01.html>) : le recrutement de la cohorte initiale a lieu pour des niveaux élevés en FSH au jour 0. La concentration plasmatique de celle-ci chute au fur et à mesure du développement folliculaire, en parallèle avec l'augmentation de la quantité d'estradiol  $E_2$ . Lorsque le niveau de rétro-contrôle est très élevé, une rétro-action positive déclenche un pic de FSH et de LH, qui provoque l'ovulation. Chez la femme, pendant la phase lutéale, les niveaux élevés d'estradiol et d'inhibine empêchent tout développement folliculaire. En fin de phase lutéale, les niveaux de FSH augmentent à nouveau et le cycle recommence.

### 1.1.3 Hormones sexuelles

Le fonctionnement cyclique des ovaires, en l'absence de fécondation, est régulé par un jeu de rétro-contrôle entre les hormones sécrétées par l'axe hypophyse-hypothalamus d'un côté, et les ovaires de l'autre.

Les gonadotropines FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone) sont des hormones produites par l'hypophyse, et leur fonction principale est la régulation des gonades (ovaires et testicules).

La fonction principale de la FSH est de contrôler le développement des follicules ovariens, et la sélection du ou des follicules dominants. La FSH agit sur les cellules de granulosa qui sont l'un des deux types de cellules qui composent les follicules, et stimule la synthèse de son propre récepteur dans ces cellules. Elle stimule également la production d'estrogènes par les cellules de granulosa. La synthèse et la sécrétion de la FSH par l'hypophyse est sous le contrôle de différents régulateurs tels que la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone, d'origine hypothalamique), les estrogènes ovariens, l'activine et l'inhibine.

Une des fonctions principales de la LH est de déclencher l'ovulation (par stimulation d'une cascade d'enzymes conduisant à la rupture de la membrane basale du follicule) et de maintenir le corps jaune au cours du cycle menstruel. La synthèse et la sécrétion de LH par l'hypophyse est sous le contrôle de différents régulateurs tels que la GnRH et les estrogènes ovariens.

Parmi les hormones sécrétées par l'ovaire, on trouve les estrogènes et la progestérone. L'estrogène E2, appelé estradiol, est produit essentiellement par conversion enzymatique des androgènes (androstenedione et testostérone). Les androgènes sont produits sous l'influence de la LH par les cellules thécales, qui constituent l'enveloppe externe du follicule, et leur conversion en estradiol a lieu dans les cellules de la granulosa du follicule, grâce à l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Ainsi une sécrétion harmonieuse de l'estradiol dépend-elle des deux gonadotropines hypophysaires FSH et LH.

C'est la décharge de LH qui provoque des changements biochimiques dans les cellules de granulosa, connus sous le nom de lutéinisation. La lutéinisation des cellules de granulosa oriente leurs sécrétions vers la production de la progestérone. Celle-ci est donc produite essentiellement par le corps jaune. Le rôle biologique de la progestérone est de transformer la muqueuse utérine en une muqueuse sécrétoire capable d'accueillir un œuf fécondé. La synthèse de progestérone par le corps jaune est stimulée par la LH.

L'ensemble des influences entre ces hormones sexuelles sont représentées sur la Figure 1.3.

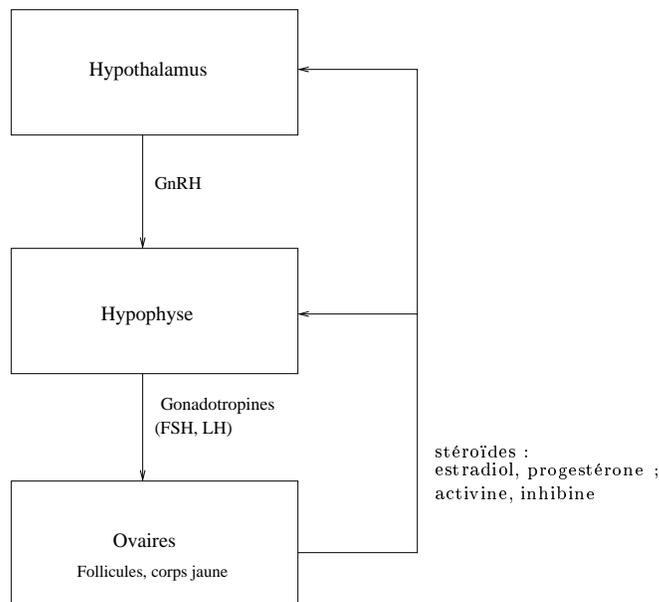


FIG. 1.3 – Rétro-contrôle au sein de l'axe gonado-hypophysaire

#### 1.1.4 Echelle folliculaire : folliculogénèse

Il est encore admis [51] que chez les mammifères, les ovaires renferment une réserve d'ovocytes, constituée très tôt au cours de la vie des femelles. Chaque ovocyte y est entouré par une couche de cellules somatiques, le tout constituant un follicule primordial. Le follicule est la structure qui protège l'ovocyte et le libère au moment de l'ovulation. La fonction essentielle de l'ovaire est d'utiliser ces follicules jusqu'à épuisement de la réserve. La plupart des follicules n'atteignent pas l'ovulation mais subissent un processus de dégénérescence appelé atresie.

La folliculogénèse est la succession des différentes étapes de développement du follicule depuis le moment où il sort de la réserve de follicules primordiaux, jusqu'à sa rupture au moment de l'ovulation. Le développement folliculaire est sous le contrôle des gonadotropines hypophysaires, FSH et LH, dont la sécrétion est à son tour contrôlée par un rétro-contrôle exercé par les ovaires.

Avant l'ovulation, le follicule traverse plusieurs étapes de développement. Les plus petits follicules sont les follicules primordiaux, constitués de l'ovocyte entouré de cellules aplaties. Un premier recrutement amène chaque jour des follicules de la réserve initiale à se développer : le follicule est primaire lorsqu'il présente une couche de cellules cuboïdales ; il est secondaire quand l'ovocyte est entouré de deux couches de cellules de granulosa, puis il devient antral lorsqu'il acquiert sa cavité antrale. Sa taille augmente en raison de la prolifération de ses cellules et de l'accumulation de liquide dans la cavité antrale. Pendant ces étapes de développement, la plupart des follicules subissent l'atresie. Certains cependant sont recrutés pour poursuivre leur développement, après stimulation par les gonadotropines. On parle alors de développement folliculaire terminal [38]. L'ensemble de ces étapes est décrit sur la Figure 1.4.

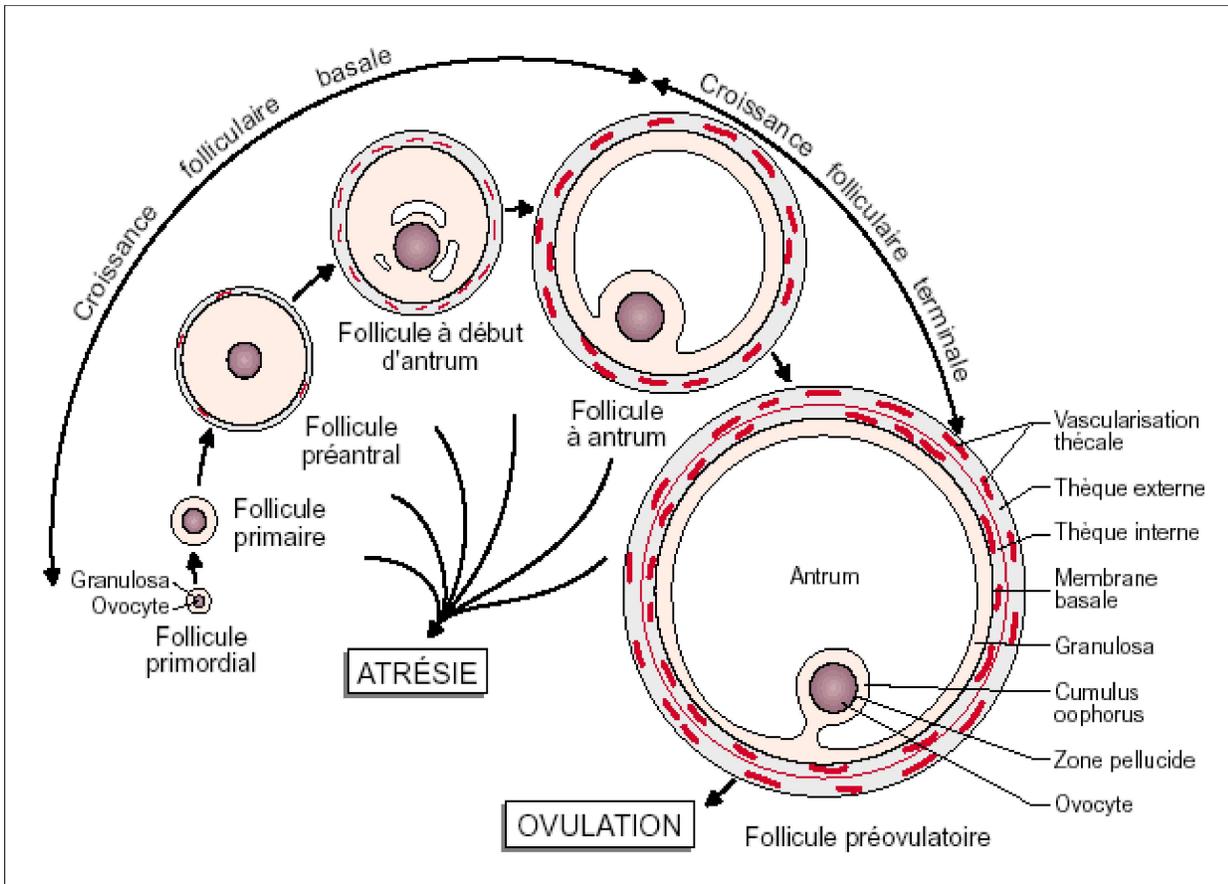


FIG. 1.4 – Folliculogénèse (schéma D. Monniaux)

Le développement folliculaire terminal est un processus contrôlé par les gonadotropines. La folliculogénèse terminale débute par le recrutement d'une cohorte de follicules, qui ont des tailles et certainement des sensibilités différentes aux gonadotropines [38]. A mi-phase folliculaire, une "sélection" se produit et la taille de la cohorte est réduite au nombre d'ovulations caractéristiques de l'espèce. Les follicules destinés à ovuler sont appelés follicules dominants. Pendant la fin de la phase folliculaire, on observe la maturation terminale des follicules dominants et la régression par atrésie des autres follicules.

La régulation de ces mécanismes se fait de manière fine et il y a de nombreux régulateurs potentiels, que ce soient les gonadotropines, ou des régulateurs locaux. Ainsi, le contrôle du recrutement de la cohorte se fait lorsque les niveaux de FSH sont élevés. Le contrôle de la sélection des follicules dominants peut s'expliquer de la manière suivante : la croissance folliculaire est associée à une augmentation de la sécrétion d'estradiol et d'inhibine, qui exercent un rétro-contrôle négatif sur les niveaux de FSH. Cette chute des niveaux de FSH bloque la croissance et maturation des follicules qui avaient les besoins les plus élevés en FSH. Leur croissance est donc interrompue et ils subissent l'atrésie. Malgré la baisse des niveaux de FSH, les follicules dominants survivent dans un environnement appauvri en FSH et poursuivent leur maturation. Ceci peut s'expliquer d'abord par l'acquisition de récepteurs à LH sur la granulosa, la LH peut alors agir comme un

substitut à FSH pour le follicule ; aussi par l'amplification de la réponse folliculaire à FSH et LH grâce à des régulateurs locaux ; et enfin par la présence d'une vascularisation amplifiée, qui peut faciliter la diffusion de FSH et LH [46]. Le pic de LH provoque ensuite l'ovulation des follicules dominants, et contribue à la dégénérescence totale des autres follicules. L'évolution hormonale au cours du cycle de la femme est représentée sur la Figure 1.2

Le taux d'ovulation, qui correspond au nombre de follicules qui ovulent par cycle, est caractéristique des espèces. Il peut varier d'une ovulation par cycle chez la femme (mono-ovulation) à une douzaine chez la truie (poly-ovulation). Dans le contexte de la régulation de l'ovulation, l'espèce ovine procure des modèles génétiques tout à fait intéressants, caractérisés par une variabilité génotypique du nombre d'ovulations au sein d'une même race. Elle présente de plus un intérêt en physiologie comparée par rapport aux espèces de laboratoire classiques (rongeurs). C'est donc chez la brebis que seront recueillies la plupart des données pour le modèle développé.

Ces informations donnent une vision générale du processus de sélection des follicules dominants, mais n'expliquent pas pourquoi un follicule devient dominant alors qu'un autre subit l'atrésie. Comme les follicules en développement terminal sont tous soumis aux mêmes signaux des gonadotropines, on peut rechercher ce qui fait leur différence en étudiant leur développement en réponse aux gonadotropines de manière individuelle.

### 1.1.5 Echelle cellulaire : dynamique des cellules de granulosa

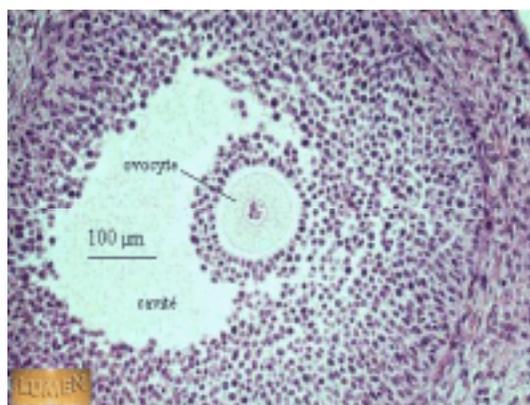


FIG. 1.5 – Coupe histologique d'un follicule ovarien (source : <http://www.ac-amiens.fr/academie/pedagogie/svt/info/logiciels/cycles/folcav.gif>)

La Figure 1.5 représente une coupe histologique de follicule. Celui-ci est composé de deux couronnes cellulaires, l'une externe, la thèque, et l'autre interne, la granulosa, dont les cellules entourent l'ovocyte, et d'une cavité, l'antrum. Les gonadotropines agissent sur la survie, la prolifération et la différenciation des cellules folliculaires. En particulier, la FSH se lie à ses récepteurs, situés sur les cellules de granulosa. L'action de la gonadotropine a donc directement lieu au niveau cellulaire, et la dynamique de ses cellules est déterminant pour le sort d'un follicule.

Les cellules de granulosa peuvent être dans des états cellulaires différents : soit elles prolifèrent, elles parcourent le cycle cellulaire et se multiplient au cours de la mitose, soit elles sont différenciées, elles ont définitivement arrêté de proliférer, soit elles disparaissent.

Les cellules se répliquent au cours du cycle cellulaire, par la mitose, pendant laquelle une cellule-mère donne naissance à deux cellules-filles. Le cycle cellulaire est composé de 4 phases distinctes :  $G_1$ , S,  $G_2$ , M. Il existe également une phase de sortie de cycle, la phase D, dans laquelle les cellules sont différenciées (voir Figure 1.6).

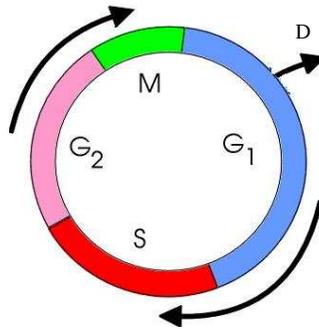


FIG. 1.6 – Cycle cellulaire

Les phénomènes suivants ont lieu au cours des différentes phases du cycle cellulaire :

- La phase  $G_1$  : Dans cette phase la cellule croît et devient plus large, la synthèse des protéines s'effectue. Cette phase est de durée variable.
- La phase S : C'est la phase de synthèse de l'ADN : le matériel héréditaire est dupliqué et chaque chromosome est copié.
- La phase  $G_2$  : C'est une phase de contrôle : l'ADN répliqué est contrôlé et réparé si nécessaire. S'il y a des dommages irréparables, la cellule est détruite.
- La phase M : Les chromosomes se séparent et on assiste à la formation de deux cellules-filles.

Les cellules de granulosa différenciées sont des cellules qui ont quitté le cycle. Elles ont une grande activité enzymatique, en particulier de sécrétion d'estradiol, et on voit apparaître sur ces cellules des récepteurs à LH.

Les cellules qui disparaissent peuvent subir deux types de morts : la nécrose ou l'apoptose. La nécrose est un processus de dégénérescence qui aboutit à la mortification d'une cellule ou d'un tissu. C'est un phénomène accidentel qui implique toujours des groupes de cellules, jamais une cellule unique. L'apoptose quant à elle est un processus régulé, nécessaire à la survie d'un organisme multi-cellulaire. Elle survient lorsqu'une cellule n'est plus utile, endommagée ou qu'elle est défectueuse, ou bien en réponse à des signaux extra-cellulaires. Elle peut avoir lieu dans tout le cycle cellulaire ou bien dans la phase de différenciation. Elle intervient essentiellement dans la phase  $G_2$  : elle permet d'éliminer les cellules n'ayant pas synthétisé correctement leur ADN lors de la phase S et évite ainsi la prolifération de cellules dysfonctionnelles. Ce type d'apoptose est

“mécanique” et non discriminante pour la sélection des follicules ovulatoires car elle est répartie aléatoirement sur tous les follicules. L’apoptose régulée par des signaux extra-cellulaires, qui n’est pas due à des erreurs de réplication, est celle discriminante pour les follicules au cours de leur développement.

Les follicules ovulatoires sont caractérisés par une transition de leurs cellules d’un état prolifératif à un état majoritairement différencié. Le nombre de cellules de granulosa différenciées dans un follicule est représentatif de sa “maturité”. Ce sont les follicules les plus matures qui sécrètent le plus d’estradiol et qui provoquent la chute des niveaux de FSH. Les cellules différenciées étant équipées de récepteurs à LH, elles survivent dans cet environnement appauvri en FSH.

Quant aux follicules atrétiques, ils sont caractérisés par une transition d’un état prolifératif ou en partie différencié à un état apoptotique. Celui-ci survient après une perte de sensibilité des cellules à l’action des gonadotropines. L’intensité du phénomène d’apoptose dans un follicule définit son atrésie [49].

### 1.1.6 Echelle moléculaire : l’Adénosine MonoPhosphate cyclique : AMPc

L’explication de la transition entre les états prolifératifs et différenciés ou apoptotiques n’est pas entièrement connue, mais l’importance de FSH est démontrée. La transduction du signal de FSH dans les cellules de granulosa a été étudiée, et les voies de signalisation de la FSH convergent vers l’AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique). Il s’agit d’un second messenger, produit à la suite d’une cascade de réactions biochimiques, provoquée par la liaison entre la FSH et son récepteur situé sur les cellules de granulosa : une enzyme est activée, l’adénylyl cyclase, qui produit l’AMPc.

Dans notre modèle, nous utilisons l’AMPc comme marqueur de la maturité des cellules de granulosa des follicules en développement terminal. Son accumulation nous permet de caractériser la différenciation d’une cellule ainsi que l’acquisition de récepteurs à LH, nécessaires à la survie de la cellule.

Au contraire, lorsque la quantité de FSH est trop faible, il y a découplage entre la stimulation des récepteurs à FSH et la production d’AMPc, ce qui est un phénomène constaté en début d’apoptose cellulaire. L’AMPc paraît donc être un bon marqueur de l’état cellulaire.

### 1.1.7 Eléments physiologiques essentiels

Le processus de sélection des follicules ovulatoires est un processus complexe pour lequel beaucoup de phénomènes restent inexplicés. On peut cependant dégager des étapes essentielles,

qui nous donnent une base pour la modélisation. Les événements que nous retenons sont les suivants :

- La FSH régule le développement folliculaire terminal en agissant sur les cellules de granulosa des follicules.
- L'état d'une cellule de granulosa est déterminé par sa capacité de réponse à la FSH, et donc par la dynamique de sa concentration en AMPc induite par FSH.
- La maturité d'un follicule est caractérisée par l'état de ses cellules de granulosa. La maturité d'un follicule, ainsi que sa sécrétion en estradiol augmente avec le nombre de cellules différenciées qu'il contient.
- La sécrétion totale de l'ovaire en estradiol exerce un rétro-contrôle négatif sur la sécrétion en FSH.

La Figure 1.7 représente ces différents événements.

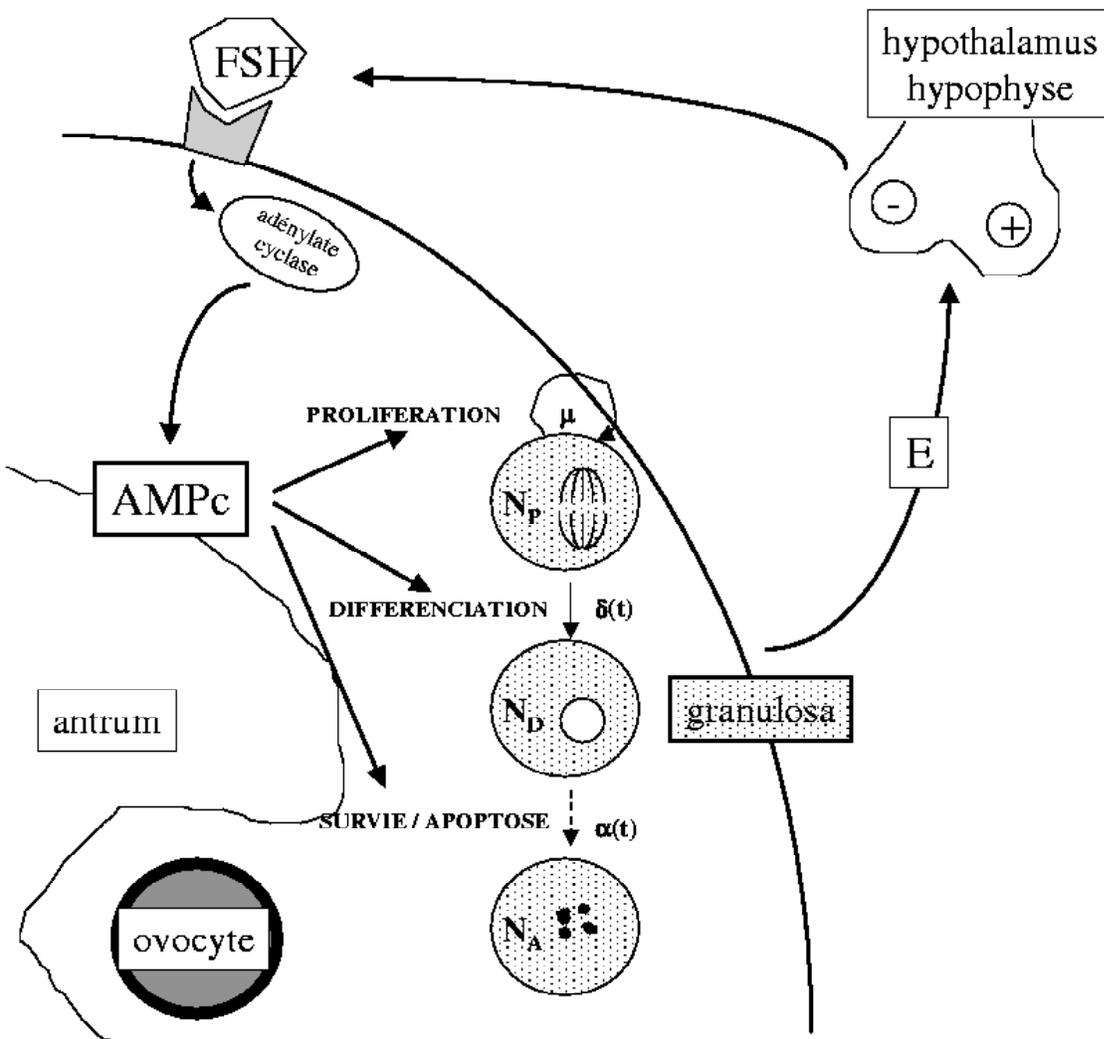


FIG. 1.7 – Développement folliculaire terminal (schéma F. Clément)

## 1.2 Modèles mathématiques du développement folliculaire terminal

### 1.2.1 Modèles macroscopiques

Les modèles macroscopiques de sélection des follicules ovulatoires s'intéressent au mécanisme de sélection des follicules ovulatoires *per se*. Ils envisagent ce processus au sens de la dynamique des populations : une fonction d'évolution phénoménologique et macroscopique discrimine les trajectoires folliculaires. Seuls les follicules les plus adaptés survivent à la pression du milieu. La ressource essentielle est FSH ; certains follicules l'exploitent mieux et plus rapidement (réponse en estradiol à FSH) ce qui conduit indirectement (rétro-contrôle négatif de l'estradiol sur FSH) à une diminution de la ressource en FSH qui défavorise les follicules les moins avancés.

#### 1.2.1.1 Modèle développé par M. Lacker

Nous décrivons le modèle développé par M. Lacker et al. [29]. Ce modèle se base sur des hypothèses physiologiques simples pour exhiber des éléments clés du processus de développement folliculaire terminal. Il décrit la maturation d'un groupe de  $N$  follicules et leur interaction avec l'hypophyse via l'estradiol et les gonadotropines. Il est basé sur les hypothèses suivantes :

- La taille du follicule, sa maturité et sa sécrétion en estradiol sont proportionnelles : on peut donc mesurer la maturité du follicule uniquement par sa sécrétion en estradiol.
- Le taux de sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse est fonction de la concentration plasmatique en estradiol.
- Tous les follicules répondent de la même manière à FSH et LH et suivent la même loi de développement.
- Les follicules entrent en phase terminale à des dates aléatoires mais à la même maturité, ou à la même date mais à des maturités différentes.
- L'interaction entre les follicules en développement terminal se fait à travers leur contribution à la concentration plasmatique en estradiol.
- La croissance d'un follicule dépend de la concentration plasmatique en estradiol et de sa propre maturité.

Il écrit alors le modèle suivant de développement folliculaire terminal :

$$\begin{aligned}\frac{dx_i}{dt} &= f(x_i, X) \\ X(t) &= \sum_i x_i(t)\end{aligned}$$

où  $x_i$  représente la maturité de chaque follicule  $i$  et  $X$  est la concentration plasmatique en estradiol. La première équation signifie que la maturité d'un follicule évolue en fonction de la concentration plasmatique en estradiol ainsi que de sa propre valeur. La deuxième équation signifie que la concentration plasmatique en estradiol est la somme des contributions de chaque

follicule.

M. Lacker estime que la fonction  $f$  doit permettre de "briser la symétrie", afin de séparer la cohorte en follicules ovulatoires d'un côté, et atrétiques de l'autre. Il choisit pour cela une fonction d'Abel, de la forme :

$$f(x, X) = Cx\{1 - D(X - M_1x)(X - M_2x)\}$$

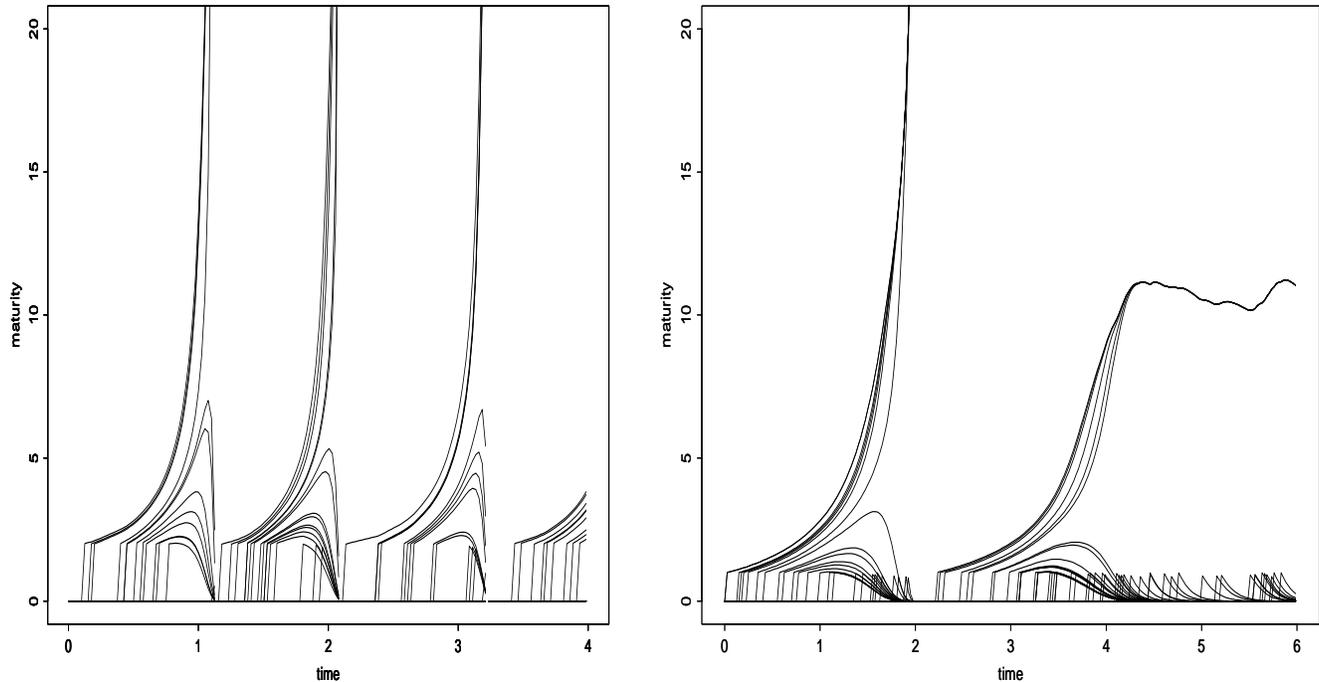


FIG. 1.8 – Simulation du modèle de Lacker : la première figure représente des cas d'ovulations (4 ovulations au temps 1, 4 au temps 2 et 3 au temps 3), la deuxième représente un cas d'ovulation (6 ovulations), et une situation pathologique : le processus de sélection est bloqué.

Les résultats de ce modèle permettent d'exhiber des situations physiologiques telles que des cas d'ovulations, et des situations pathologiques d'anovulation (voir Figure 1.8). En faisant varier les valeurs des paramètres  $M_1$  et  $M_2$ , M. Lacker peut faire varier le nombre d'ovulations entre  $M_1$  et  $M_2$ . Il réalise également une simulation correspondant au retrait d'un ovaire, sans que cela n'affecte le nombre d'ovulations, ce qui correspond aux situations observées expérimentalement. Enfin, M. Lacker analyse le système, ce qui lui permet d'en dégager des propriétés de stabilité et de justifier mathématiquement le nombre d'ovulations.

Cependant, certains reproches sont faits au modèle de M. Lacker, en particulier en ce qui concerne la prédestination : en effet, les premiers follicules à se développer sont toujours ceux qui ovulent.

De plus, la symétrie qui est introduite dans le modèle est irréaliste : M. Lacker suppose que tous les follicules répondent de la même manière aux signaux hormonaux, alors qu'il est quasiment impossible de trouver deux systèmes biologiques qui se comportent exactement de la même manière. L'interprétation physiologique de la fonction  $f$  n'est pas immédiate, les paramètres utilisés paraissent arbitraires et des phénomènes tels que l'atrésie ne sont pas expliqués par le modèle. Enfin, le modèle ne permet pas de représenter une situation pathologique très fréquente, *le syndrome des ovaires polykystiques* : la calibration numérique du modèle de Lacker pour la femme ne permet pas d'obtenir le nombre de follicules pathologiques nécessaires pour représenter la situation réelle.

A. Chávez-Ross a poursuivi le travail de M. Lacker [5] afin d'introduire de la dyssymétrie dans le modèle, pour qu'il puisse représenter le syndrome des ovaires polykystiques. Les résultats permettent quelques conclusions physiologiques mais ne résolvent pas les problèmes d'interprétation de la fonction d'évolution ainsi que ceux de prédestination (voir Figure 1.9).

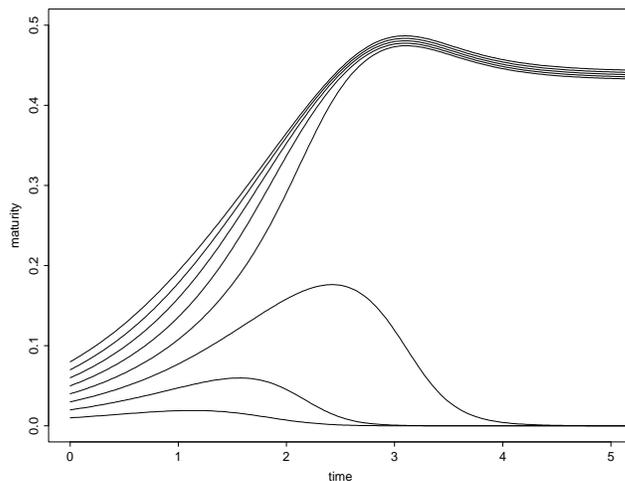


FIG. 1.9 – Modèle de Chávez-Ross : une situation typique d'ovaires polykystiques

### 1.2.1.2 Modèle développé par J-C. Thalabard

Le modèle développé par J-C. Thalabard et al. décrit également la sélection de follicules ovulatoires en s'appuyant sur la théorie de la dynamique des populations [61]. J-C. Thalabard utilise les mêmes bases physiologiques que M. Lacker, mais il introduit une variable aléatoire pour caractériser l'individualisation des réponses folliculaires à la FSH. Il décrit l'action de FSH sur le développement folliculaire et les interactions entre les ovaires et la sécrétion de FSH. Son modèle est basé sur les hypothèses suivantes :

- La réponse d'un follicule à FSH dépend de sa taille et de la concentration plasmatique en estradiol.

- Les follicules ont presque la même réponse à FSH : le processus de développement déterministe est identique pour tous, mais une composante stochastique modifie les réponses individuelles des follicules à FSH.
- L'interaction entre les follicules se fait à travers la somme des sécrétions en estradiol de tous les follicules.

J-C. Thalabard caractérise un follicule par sa taille  $g_i(t)$  et sa sécrétion en estradiol  $e_i(t)$ . Les concentrations plasmatiques en FSH et en estradiol sont respectivement  $x(t)$  et  $y(t)$ . Il formule alors son modèle de la manière suivante :

$$\frac{dx}{dt} = f'(y) \frac{dy}{dt} - \left( \frac{k_x}{V_x} \right) x \quad (1.1)$$

$$\frac{dg_i}{dt} = \nu(\xi, g_i, x) \quad (1.2)$$

$$e_i = s(g_i) \quad (1.3)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\sum e_i}{V_y} - \left( \frac{k_y}{V_y} \right) y \quad (1.4)$$

où (1.1) signifie que la concentration plasmatique en FSH est fonction de la concentration plasmatique en estradiol. Le second terme de l'équation est un terme d'élimination. (1.2) signifie que l'évolution de la taille d'un follicule  $g_i$  est une fonction croissante de la concentration plasmatique en FSH,  $x$ , de la taille du follicule,  $g_i$ , et d'un terme  $\xi$  qui est la variable aléatoire permettant d'individualiser les réponses des follicules à FSH. Dans (1.3) la sécrétion d'un follicule en estradiol est une fonction croissante de la taille du follicule, et (1.4) signifie que la concentration plasmatique en estradiol est la somme des contributions de chaque follicule. Le second terme de l'équation est un terme d'élimination.

Les paramètres des fonctions utilisées sont choisis de manière à autoriser une interprétation physiologique.

La simulation numérique d'un tel modèle permet d'exhiber des situations d'ovulation semblables à celles observées chez la femme.

Les trajectoires folliculaires se croisent, le follicule ovulatoire n'est donc pas *a priori* prédestiné.

L'utilisation d'une variable aléatoire pour justifier l'individualisation des réponses folliculaires aux signaux hormonaux est discutable, ainsi que le dit J-C. Thalabard : "s'agit-il du reflet de notre ignorance ou bien est-ce une propriété intrinsèque du système" ? De plus, malgré la volonté de donner une interprétation aux fonctions utilisées, leur signification physiologique n'est pas abordée.

Parmi ces différents modèles macroscopiques qui décrivent la développement folliculaire terminal, on retrouve des points de modélisation essentiels en ce qui concerne l'impact de FSH sur l'évolution de la maturité des follicules, la boucle de rétro-actions entre l'estradiol et la sécrétion de FSH, et l'interaction entre les follicules qui se fait à travers la contribution de chacun à la concentration plasmatique en estradiol.

Les résultats de ces modèles montrent des situations physiologiques connues telles que l'ovu-

lation d'un ou plusieurs follicules ou bien des cas d'anovulation, mais ils ne permettent pas d'obtenir toutes les situations physiologiques attendues ou de donner une interprétation biologique aux fonctions utilisées. Ils permettent donc de reproduire des situations physiologiques, mais n'aident pas à les comprendre.

### 1.2.2 Modèles microscopiques

Ces modèles s'intéressent aux mécanismes sous-jacents au développement folliculaire, aux échelles cellulaire et moléculaire, en considérant séparément les trajectoires ovulatoires et atrétiques. Ils caractérisent les changements qui s'opèrent au niveau des cellules cibles des gonadotropines, la granulosa. La transition entre les différents états cellulaires de la granulosa passe par la compréhension au niveau moléculaire des actions des gonadotropines.

F. Clément s'intéresse aux cellules cibles de la FSH, les cellules de granulosa [9]. Elle rend compte de l'état des cellules : prolifératif, différencié ou apoptotique, ainsi que des taux de transition entre ces états cellulaires. Elle propose un modèle mathématique du développement folliculaire terminal, basé sur l'évolution des cellules de granulosa, vers un état différencié ou apoptotique.

En faisant les hypothèses que les cellules prolifératives quittent le cycle cellulaire de manière irréversible, et que seules les cellules hors du cycle cellulaire subissent l'apoptose, elle décrit l'évolution du nombre de cellules de granulosa dans chacun des états cellulaires :

$$\begin{aligned}\frac{dN_p}{dt} &= [\mu - \delta(t)]N_p(t) \\ \frac{dN_d}{dt} &= \delta(t)N_p(t) - \alpha(t)N_d(t) \\ \frac{dN_a}{dt} &= \alpha(t)N_d(t) - \int_0^s \omega(\tau)\alpha(t - \tau)N_d(t - \tau)d\tau\end{aligned}$$

où  $N_p$  est le nombre de cellules prolifératives,  $N_d$  le nombre de cellules différenciées,  $N_a$  le nombre de cellules apoptotiques.  $\mu$  représente le taux de division cellulaire, et  $\delta(t)$  et  $\alpha(t)$  sont respectivement les taux de transition vers un état différencié ou apoptotique.  $\omega$  est la densité de probabilité du retard avant la disparition totale de la cellule, qui a lieu au maximum au temps  $s$ . Les états et leurs transitions sont représentés sur la Figure 1.10.

F. Clément étudie l'évolution du nombre de cellules dans un follicule ovulatoire, en négligeant les pertes apoptotiques. Les valeurs des paramètres sont estimées statistiquement afin que les sorties du modèle correspondent aux sorties expérimentales (voir Figure 1.11).

L'évolution de la fraction de croissance (proportion de cellules prolifératives par rapport au nombre total de cellules) met en évidence l'importance des taux de transition : plus la transition d'un état prolifératif à un état différencié se fait rapidement, moins le nombre final de cellules

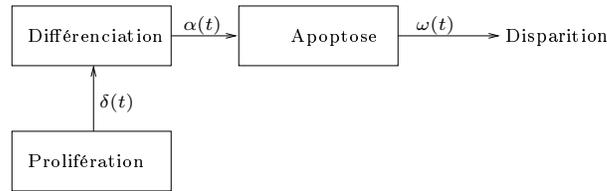


FIG. 1.10 – Modèle de Clément : différents états cellulaires et taux de transition pour les cellules de granulosa.

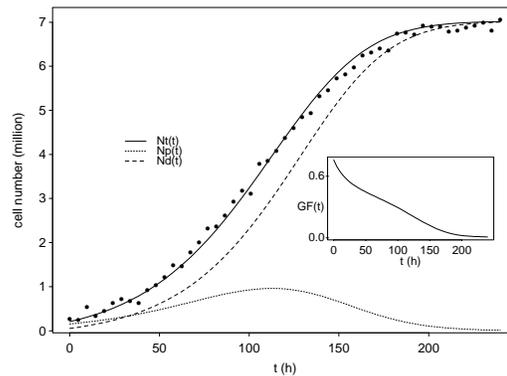


FIG. 1.11 – Evolution du nombre de cellules de granulosa dans un follicule ovulatoire : les points représentent les données expérimentales, la courbe en traits pleins est une sortie du modèle ; les nombres de cellules prolifératives (pointillés) et de cellules différenciées (tirets) ainsi que la fraction de croissance (GF) sont représentés.

de granulosa est élevé. Ceci permet d'expliquer la différence de taille des follicules ovulatoires chez la brebis, dans les races mono-ovulantes, dont les follicules sont plus gros que dans les races poly-ovulantes.

Un tel modèle permet la description du développement folliculaire terminal au niveau des cellules de granulosa, aussi bien pour les follicules ovulatoires que pour les follicules atrétiques. Les follicules ovulatoires sont caractérisés par un transfert des cellules en prolifération vers un état différencié, alors que les cellules des follicules atrétiques deviennent apoptotiques. F. Clément introduit la notion de capital prolifératif d'un follicule avec l'idée que le contrôle de ce capital détermine le destin du follicule. Elle souligne l'importance des taux de transition entre les états cellulaires qui contrôlent la différenciation ou l'apoptose des cellules et donc le destin des follicules.

Elle résout également le problème de contrôle correspondant à l'optimisation des taux de transition pour exploiter au mieux les ressources des follicules : elle définit une cible à atteindre sur

le nombre de cellules différenciées dans un follicule, ce qui correspond à l'ovulation du follicule, et optimise les taux de transition afin d'atteindre cette cible en un temps minimal.

Pour mieux comprendre ces transitions, elle étudie ensuite la transduction du signal de FSH qui mène à la production d'AMPc [8]. En effet, l'accumulation d'AMPc au delà d'un seuil semble être un point clef dans la différenciation des cellules de granulosa.

Elle modélise la cascade de réactions biochimiques dans les cellules de granulosa à partir de FSH jusqu'à l'AMPc. Comme le modèle rend compte de l'efficacité de cette cascade sur une échelle de temps plus longue que les échelles biochimiques, une hypothèse d'état quasi-stationnaire permet d'obtenir la dynamique de la concentration en AMPc suivante :

$$\frac{d[AMPc]}{dt} = \beta \left\{ \sigma R_T / \left[ \frac{k_i k_r + \rho(k_i + k_r)}{k_i k_r} + \frac{\rho + k_-}{k_+ FSH} \right] - \frac{k_{PDE}}{\omega} [AMPc] \right\} [AMPc] \quad (1.5)$$

où

$$\rho = \frac{\alpha([AMPc])^\gamma}{\delta^\gamma + [AMPc]^\gamma}$$

Les paramètres utilisés pour définir la dynamique de la concentration en AMPc sont regroupés dans la Table 1.1.

---

Paramètre	Définition
$k_+$	taux de liaison de FSH à ses récepteurs
$k_-$	taux de dissociation de FSH de ses récepteurs
$k_i$	taux d'internalisation des récepteurs
$k_r$	taux de recyclage des récepteurs à FSH
$k_{pde}$	taux d'hydrolyse de l'AMPc
$\beta$	constante de temps
$\sigma$	paramètre d'amplification
$R_T$	nombre total de récepteurs à FSH
$\omega$	taux de synthèse d'AMPc
$\rho$	taux de désensibilisation des récepteurs à FSH
$\alpha$	paramètre de saturation de $\rho$
$\delta$	paramètre de demi-saturation de $\rho$
$\gamma$	pente de croissance de $\rho$

---

TAB. 1.1 – Paramètres biochimiques

Ce modèle permet de décrire de manière fine, la dynamique de la concentration en AMPc à partir de la transduction du signal de FSH dans une cellule de granulosa moyenne. F. Clément montre que dans une hypothèse d'état stationnaire (éq. (1.5)), l'AMPc est une fonction monotone saturée de FSH pour un signal en FSH constant. La variation des valeurs des paramètres du modèle

correspondent à des situations physiologiques ou pathologiques dans l'intégration du signal de FSH par les cellules de granulosa.

Cette description microscopique du développement folliculaire terminal, d'un point de vue cellulaire mais aussi moléculaire, permet de comprendre les transformations essentielles qui ont lieu dans les cellules de granulosa d'un follicule, et qui le mènent à l'ovulation ou à l'atrésie. Cependant, le lien direct entre la dynamique de l'AMPc et les taux de transition des différents états cellulaires n'est pas établi. De plus, le processus de sélection des follicules ovulatoires est un phénomène qui ne peut s'expliquer sans tenir compte des interactions entre tous les follicules, et de telles interactions ne sont pas prises en compte dans ces modèles.

Ces études mécanistes du développement folliculaire permettent de caractériser la sensibilité des cellules de granulosa au contrôle de la FSH. Cependant, ces équations aux dérivées ordinaires permettent uniquement une description de la position cycle/hors cycle. Une structuration de la population, sous forme d'équations aux dérivées partielles est nécessaire pour décrire plus précisément la dynamique des cellules de granulosa, afin de coupler la sensibilité des cellules à la FSH, et leur position cycle/hors-cycle. Cette description n'est pas possible à l'aide uniquement d'équations aux dérivées ordinaires, à cause des effets paradoxaux de FSH, qui favorise à la fois la prolifération des cellules des follicules peu matures et la différenciation des cellules des follicules plus matures. Grâce à la structuration en 2D de la population cellulaire, nous pourrions tenir compte de ces effets paradoxaux et décrire l'évolution d'une cellule en fonction de sa position cycle/hors-cycle et de sa sensibilité à FSH.

### 1.3 Modèles de dynamiques cellulaires

Nous nous intéressons à la dynamique de la population des cellules de granulosa des follicules. Ces cellules sont effet les cibles du signal de FSH, qui contrôle la croissance folliculaire terminale. Il existe de nombreux modèles cellulaires structurés dans la littérature, qui couplent dynamique cellulaire et progression des marqueurs de maturité. Nous nous inspirons de ces modèles pour l'étude des cellules de granulosa.

Les cellules de granulosa sont uniques pour la diversité de leurs états cellulaires en tant que cellules adultes, et pour l'accroissement extrêmement rapide et étroitement contrôlé de leur effectif (qui peut varier rapidement, en une semaine chez la brebis, de deux cents mille à plus de six millions de cellules). Les modèles de la littérature étudiant des populations cellulaires qui présentent des similitudes avec les cellules de granulosa (plusieurs phases cellulaires, notion de maturité d'une cellule) sont présentés dans cette section. Nous exposons les modèles ainsi que leur analyse et simulations numériques.

### 1.3.1 Représentations maturité-temps

S. Rubinow a été le premier à introduire l'idée de maturité et en particulier la notion de vitesse de maturation pour décrire des populations de cellules [57], permettant une description plus fine de phénomènes biologiques que ne permet pas la représentation âge-temps, introduite par Scherbaum et al. [59] (où la vitesse de vieillissement est toujours égale à 1).

Il décrit l'évolution d'une population de cellules de la manière suivante : soit  $t$  le temps,  $\mu$  la maturité, et  $n(\mu, t)$  la fonction de densité cellulaire. Alors :

$$n(\mu + \Delta\mu, t + \Delta t) \left[ \Delta\mu + \frac{\partial v}{\partial \mu} \Delta\mu \Delta t \right] = n(\mu, t)(1 - \lambda \Delta t) \Delta\mu \quad (1.6)$$

Cette équation signifie que le nombre de cellules de maturité  $\mu + \Delta\mu$  au temps  $t + \Delta t$  est égal au nombre de cellules qui ont mûri à partir d'une précédente maturité  $\mu$  au temps  $t$ , moins le nombre de pertes  $\lambda$ , supposées proportionnelles à  $n$  et à  $\Delta t$ . L'expression entre crochets exprime la dilatation de l'élément de maturation  $\Delta\mu$  pendant  $\Delta t$ . Le terme  $v = \frac{d\mu}{dt}$  est le taux de changement de maturité pour les cellules de maturité  $\mu$  au temps  $t$ .

En divisant (1.6) par  $\Delta t \Delta\mu$  et prenant la limite quand  $\Delta t$  et  $\Delta\mu$  tendent vers zéro, on obtient

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial t}(vn) &= -\lambda n \\ \text{où } v &= v(\mu, t, \beta) \end{aligned}$$

$\beta$  contient tous les paramètres de l'environnement qui peuvent affecter la vitesse.

S. Rubinow introduit de cette manière la notion de maturité pour étudier une population de cellules, et la notion de vitesse de maturation qui permet de faire intervenir l'environnement des cellules dans leur évolution. Il utilise d'abord la maturité pour caractériser la mitose (par exemple la maturité est la quantité d'ADN, et la cellule subit la mitose quand l'ADN est répliqué), mais la variable de maturité est ensuite utilisée pour des concepts plus généraux.

### 1.3.2 Modélisation de l'hématopoïèse

#### 1.3.2.1 Modèle de Mahaffy

L'étude des cellules sanguines présente des ressemblances avec celle des cellules de granulosa, en ce qui concerne les différentes phases cellulaires, et la notion de rétro-contrôle [34].

J. Mahaffy travaille sur l'érythropoïèse. Les érythrocytes sont des cellules sanguines qui ne peuvent se répliquer. J. Mahaffy les étudie en distinguant les cellules précurseurs qui prolifèrent, puis qui entrent dans une phase de maturation et deviennent des érythrocytes. L'Épo (érythropoïétine) est une hormone qui agit sur la vitesse de prolifération des cellules précurseurs. Sa sécrétion est à son tour régulée par un rétro-contrôle négatif exercé par la population totale de cellules en phase de maturation.

J. Mahaffy modélise ces deux phases cellulaires ainsi que le contrôle dû à l'Epo de la manière suivante :

soit  $p(t, \mu)$  la population de cellules précurseurs, au temps  $t$  avec un âge  $\mu$ , et soit  $m(t, \nu)$  la population de cellules matures, au temps  $t$  et avec un âge  $\nu$ . La vitesse de vieillissement des cellules précurseurs est contrôlée par l'hormone Epo,  $E(t)$ . Soit  $V(E)$  cette vitesse, alors les équations aux dérivées partielles décrivant les évolutions de  $p$  et de  $m$  sont :

$$\begin{aligned} \frac{\partial p}{\partial t} + V(E) \frac{\partial p}{\partial \mu} &= V(E)[\beta(\mu, E) - \alpha(\mu, E) - H(\mu)]p \\ \frac{\partial m}{\partial t} + \frac{\partial m}{\partial \nu} &= -\gamma(\nu)m \end{aligned}$$

où  $\beta(\mu, E)$  est le taux de naissance des cellules précurseurs prolifératives,  $\alpha(\mu, E)$  représente le taux de mort due à l'apoptose, et  $H(\mu)$  est le taux de disparition des cellules précurseurs qui entrent en phase de maturation, avec :

$$H(\mu) = \frac{h(\mu - \bar{\mu})}{\int_{\mu}^{\mu_F} h(s - \bar{\mu}) ds} \text{ et } \int_0^{\mu_F} h(\mu - \bar{\mu}) d\mu = 1$$

La fonction  $\gamma(\nu)$  représente le taux de mort des cellules matures.

*Remarque :  $\mu$  est appelé "âge" par J. Mahaffy, mais son interprétation correspond à ce que nous désignons par maturité.*

Les conditions aux frontières sont données par :

$$\begin{aligned} V(E)p(t, 0) &= S_0(E) \\ m(t, 0) &= V(E) \int_0^{\mu_F} h(\mu - \bar{\mu})p(t, \mu) d\mu \\ (1 - \nu_F(t))m(t, \nu_F(t)) &= Q \end{aligned}$$

où  $S_0(E)$  représente le nombre instantané de cellules qui deviennent précurseurs,  $\mu_F$  est l'âge maximum que peut atteindre une cellule précurseur avant de devenir mature, et  $Q$  est un taux constant de disparition des cellules matures.

En définissant  $M(t)$  comme la population totale de cellules matures,  $M(t) = \int_0^{\nu_F} m(t, \nu) d\nu$ , alors la dynamique de  $E$  est :

$$\frac{dE}{dt} = f(M) - kE$$

où la fonction  $f$  est une fonction de Hill décroissante qui traduit le rétro-contrôle négatif de  $M$  sur la sécrétion de  $E$  et  $k$  un terme d'élimination.

J. Mahaffy réalise une analyse mathématique du modèle qu'il obtient. Des simplifications sont faites, en particulier  $V(E) = 1$ , hypothèse qui ne correspond pas à la réalité physiologique.

Les autres fonctions sont également définies comme des fonctions constantes par morceaux. En supposant la dynamique de  $E(t)$  connue, il peut alors utiliser la méthode des caractéristiques pour intégrer son système d'équations aux dérivées partielles et il obtient un système d'équations aux dérivées ordinaires à retards. Il peut alors effectuer une analyse de stabilité en utilisant des techniques standards appliquées aux équations différentielles à retard.

### 1.3.2.2 Modèle de Mackey

M. Mackey évoque la nécessité d'un modèle structuré en âge et en maturité pour décrire le développement cellulaire hématologique [32]. Son modèle est cependant assez général pour décrire tous types de cellules répartis en âge et en maturité, et dont le développement cellulaire passe par une phase de prolifération et une phase de repos.

Les cellules en phase de prolifération sont décrites par leur densité cellulaire  $p(m, a, t)$ , où  $m$  est la maturité, avec la vitesse de maturation  $\frac{dm}{dt} = V(m)$ ;  $a$  est l'âge, avec la vitesse de vieillissement  $\frac{da}{dt} = 1$ ; et  $t$  est le temps. En supposant que ces cellules subissent un taux de pertes  $\gamma$ , la loi de conservation qui décrit leur évolution est :

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial[V(m)p]}{\partial m} = -\gamma p$$

Les cellules en phase de repos sont décrites par leur densité cellulaire  $n(m, a, t)$ . On définit le moment suivant de  $n$  :  $N(m, t) = \int_0^\infty n(m, a, t) da$ . Les vitesses en maturité et en âge sont les mêmes que dans la phase de prolifération; les pertes subies sont  $\delta$ , et le taux d'entrée en phase de prolifération est une fonction de  $N(m, t)$  :  $\beta(N)$ . La loi de conservation pour les cellules en phase de repos est :

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial[V(m)n]}{\partial m} = -(\delta + \beta(N))n$$

Pour les conditions aux frontières, M. Mackey suppose qu'une cellule-mère proliférative de maturité  $m$  et d'âge  $\tau$  donne naissance à deux cellules-filles qui entrent en phase de repos avec une maturité  $\alpha m$  ( $\alpha \leq 1$ ) et un âge 0. Les cellules entrant en phase de prolifération sont celles qui sortent de la phase de maturation. Les conditions sont :

$$\begin{aligned} n(m, 0, t) &= 2\alpha^{-1}p(\alpha^{-1}m, \tau, t) \\ p(m, 0, t) &= \int_0^\infty \beta(N(m, t))n(m, a, t)da = \beta(N(m, t))N(m, t) \end{aligned}$$

M. Mackey réalise ensuite une analyse mathématique de ce modèle, en intégrant ces équations par rapport à l'âge à l'aide de la méthode des caractéristiques. Il obtient alors une équation de transport du type :

$$\frac{\partial u}{\partial t} + g(x)\frac{\partial u}{\partial x} = f(t, u, u_\tau) \quad (1.7)$$

où  $u_\tau(x, t) = u(h(x), t - \tau)$ . Il s'agit d'une équation aux dérivées partielles avec un retard temporel,  $\tau$  qui représente la durée du cycle cellulaire. La fonction  $h(x) = \alpha^{-1}e^{-r\tau}x$  présente une "non-localité" dans la variable  $x$  (dû au retard dans l'exponentielle) qui peut être considérée comme un retard.

M. Mackey associe à cette équation une équation différentielle à retard :

$$z'(t) = f(t, z(t), z(t - \tau)) \tag{1.8}$$

Après avoir formulé des hypothèses sur les fonctions  $f$ ,  $g$ , et  $h$ , M. Mackey étudie des résultats de stabilité sur ce type d'équations : il montre que pour prouver la stabilité asymptotique globale de la solution de (1.7), il suffit de prouver la stabilité globale de l'équation différentielle associée (1.8), et la stabilité locale de l'équation (1.7).

M. Adimy et al. [1] introduisent un retard variable dans les équations de Mackey, partant du principe que les cellules ne se divisent pas toutes au même âge, et donc que la durée du cycle cellulaire  $\tau$  n'est pas fixe mais varie dans un intervalle  $[\underline{\tau}, \overline{\tau}]$ . Ils obtiennent alors un système d'équations aux dérivées partielles du premier ordre à retard distribué. La stabilité globale du système est montrée sous les hypothèses que  $\underline{\tau} > \tau_0$  (où  $\tau_0$  est une durée de cycle minimum) et que  $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t, 0) = 0$ .

R. Crabb [33], résout numériquement les équations de M. Mackey en utilisant la méthode des éléments finis de Galerkin. Elle teste d'abord cette méthode, en comparant ses résultats à ceux connus analytiquement dans le cas où le retard  $\tau$  égale zéro, et à une résolution numérique basée sur la méthode des caractéristiques. Les résultats étant satisfaisants, elle étudie alors les effets de perturbations sur la solution des équations. Des différences de comportement de la solution sont mises en évidence, du type oscillations, bifurcations de Hopf, ou chaos du système.

On retrouve dans ces modèles des caractéristiques applicables aux cellules de granulosa : la répartition de la densité cellulaire en fonction de l'âge et de la maturité des cellules, la présence de plusieurs phases cellulaires, l'introduction de l'environnement dans la vitesse de maturation, le rétro-contrôle exercé par la population totale sur l'évolution des cellules. Cependant, des particularités des cellules de granulosa font que ces modèles ne sont pas directement réutilisables, en particulier pour la vitesse de vieillissement qui est toujours égale à 1, ce qui permet d'intégrer facilement les équations avec la méthode des caractéristiques, tandis que cette vitesse dépend de l'environnement dans le cas des cellules de granulosa. De plus, lorsqu'une notion de contrôle est introduite, c'est pour justifier le modèle, mais elle n'est pas exploitée d'un point de vue de la théorie du contrôle.

## 1.4 Objectifs et choix du modèle

### 1.4.1 Objectifs de la modélisation

#### 1.4.1.1 Modèle multi-échelles

Dans les modèles macroscopiques, la sélection provient des interactions entre les trajectoires folliculaires, qui résultent en l'ovulation de certains follicules, et en l'atrésie des autres. Quant aux modèles microscopiques, ils décrivent de manière mécaniste la croissance d'un follicule en phase terminale.

Nous souhaitons effectuer une fusion entre ces deux approches, afin de décrire de manière précise les changements qui ont lieu au sein d'un follicule, et qui permettent de déterminer sa trajectoire, ovulatoire ou atrétique, en interaction avec les autres follicules de la cohorte. Une modélisation multi-échelles est nécessaire pour de tels objectifs : elle permet de tenir compte des phénomènes importants qui ont lieu à chacune des échelles intéressantes pour le développement folliculaire. Ainsi nous pourrions représenter l'échelle moléculaire par la transduction du signal de FSH menant à la production de l'AMPc. Nous pourrions décrire l'échelle cellulaire et l'engagement des cellules de granulosa vers un état différencié, ou apoptotique en utilisant une structuration en lois de conservation comme pour les exemples vus ci-dessus. L'échelle folliculaire est celle qui nous intéresse particulièrement, et qui nous permettra de déterminer le sort d'un follicule, mais aussi sa contribution au rétro-contrôle ovarien par sa sécrétion en estradiol. Enfin, l'échelle ovarienne est celle qui détermine le rétro-contrôle exercé sur la sécrétion de FSH. Les interactions entre échelles sont représentées sur la Figure 1.12.

Chacune de ces échelles est essentielle pour décrire le développement folliculaire terminal, et une modélisation multi-échelles permet de les prendre toutes en compte.

#### 1.4.1.2 Théorie du contrôle

La sélection des follicules ovulatoires est un processus contrôlé, en particulier par la FSH. Nous pouvons utiliser les outils de la théorie du contrôle pour établir et analyser les effets de ce contrôle sur notre système.

La démarche que nous poursuivons comporte trois étapes. Dans la première, que l'on peut qualifier de modélisation sous l'angle de la commande, une attention particulière est accordée à la structuration du système : il s'agit de délimiter le système physiologique considéré, à savoir le follicule ovarien, et d'identifier des points d'entrée des variables de contrôle agissant sur son état. La deuxième étape consiste à inférer le comportement du contrôleur endogène s'exerçant au cours de différentes situations physiologiques ou pathologiques (mono-ovulation, poly-ovulation, ...). La troisième étape consiste à déterminer les propriétés du contrôle exogène à appliquer pour pas-

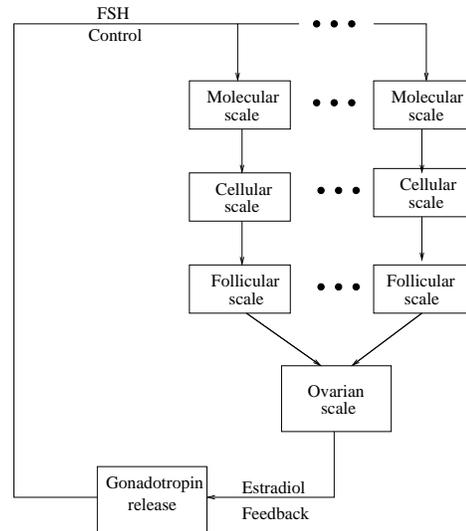


FIG. 1.12 – Processus multi-échelles contrôlé par FSH. Les flèches verticales représentent les follicules. Les points de suspension correspondent au reste de la population folliculaire. FSH agit à l'échelle moléculaire à travers une principale voie de signalisation spécifique au sein des cellules de granulosa. L'intégration du signal de FSH à l'échelle cellulaire détermine l'état des cellules, et à l'échelle folliculaire, le destin des follicules. La somme des contributions de tous les follicules (flèches obliques) définit le rétro-contrôle ovarien sur la sécrétion de FSH.

ser d'une situation physiologique initiale à une autre aux propriétés prescrites (fixer le nombre d'ovulations et/ou la chronologie de l'ovulation) ou pour corriger une situation pathologique. La Figure 1.13 représente le système tel que nous l'étudions du point de vue de la théorie du contrôle.

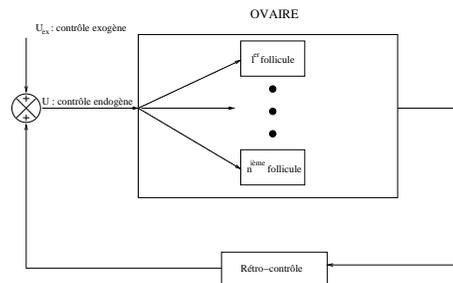


FIG. 1.13 – Actions des contrôles sur le système : le contrôle endogène agit sur les follicules de l'ovaire et est sujet au rétro-contrôle de l'ovaire. Un contrôle exogène peut modifier le processus de sélection.

### 1.4.1.3 Signification physiologique des termes du modèle

Au-delà des résultats attendus, sélection des follicules ovulatoires au sein d'une cohorte et atrésie des autres, le modèle doit également permettre une interprétation physiologique des termes utilisés.

Tout d'abord, il est nécessaire de pouvoir justifier chacun des termes, les influences et interactions qu'ils exercent les uns sur les autres, afin d'asseoir le modèle sur des bases physiologiques solides et de pouvoir interagir avec les connaissances et les expérimentations.

Ensuite, les sorties du modèle correspondent à des variables parfois observables, ayant une réalité physiologique. Cela permet de s'assurer que les mécanismes inhérents au processus de sélection, tels que la chute de FSH, l'évolution du nombre de cellules de granulosa, évoluent de manière physiologique.

Enfin, il est possible de faire varier les termes du modèle et d'en déterminer les conséquences physiologiques. Cela permet de représenter des situations pathologiques, et/ou d'expliquer les causes possibles de telles situations. Cela permet également de tester des hypothèses de fonctionnement du système ce qui est indispensable pour mieux le comprendre.

## 1.4.2 Eléments de modélisation

### 1.4.2.1 Dynamique des cellules de granulosa

Nous avons choisi de décrire le développement folliculaire à travers l'évolution de la structuration de la population des cellules de granulosa des follicules. Nous avons vu l'existence, dans la littérature, de modèles de développement de cellules, représentés par des lois de conservation, qui permettent de décrire précisément l'évolution de densités cellulaires. Cette étude à l'échelle cellulaire présente des qualités utiles pour l'étude des cellules de granulosa :

- Description de l'évolution d'une densité cellulaire en fonction de plusieurs variables. Dans le cas des cellules de granulosa, nous pouvons écrire leur évolution en fonction des variables d'âge et de maturité.
- Introduction de plusieurs phases cellulaires, ce qui permet de décrire avec précision le parcours du cycle cellulaire ou la sortie de cycle des cellules différenciées.
- Introduction de l'influence de l'environnement extérieur aux cellules dans leur dynamique d'évolution.

Ce choix de modélisation permet également de tenir compte des événements se déroulant aux autres échelles : l'échelle moléculaire, qui influence l'état cellulaire, est représentée dans les termes des vitesses de la loi de conservation. Les données représentant l'échelle folliculaire sont obtenues en étudiant les moments de la densité cellulaire. Quant aux informations à l'échelle ovarienne, elles sont obtenues en sommant la contribution de tous les follicules.

Comme dans les modèles macroscopiques de développement folliculaire, les interactions entre les follicules ont lieu via le rétro-contrôle ovarien exercé par l'estradiol sur la sécrétion de FSH.

### 1.4.2.2 La commande

La folliculogenèse terminale est contrôlée par les gonadotropines. Ces hormones sont sécrétées par l'axe hypophyse-hypothalamus, qui lui-même participe à un jeu de rétro-contrôle avec les ovaires. Les mécanismes exacts de la régulation de la sécrétion des gonadotropines restent à élucider. Nous allons considérer cet axe hypophyse-hypothalamus comme une "boîte noire" qui sécrète les gonadotropines, et qui est soumise à un rétro-contrôle négatif des ovaires. La gonadotropine déterminante pour la sélection des follicules ovulatoires étant la FSH, nous utiliserons cette hormone comme entrée de commande au système.

Les points d'entrée de la commande se situent dans les termes de vitesses et sources de la loi de conservation.

## 1.5 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons étudié les processus physiologiques qui mènent, chez les mammifères, à la sélection des follicules ovulatoires au cours de chaque cycle, estrien ou menstruel. Pour comprendre les changements que subissent les follicules au cours de leur évolution, nous avons identifié les hormones agissant sur leur croissance. Nous avons décrit en détail les actions de ces hormones, aux niveaux cellulaire et moléculaire. Nous avons souligné plusieurs mécanismes-clefs au cours du développement, qui sont : la production de l'AMPc induite par la FSH, l'engagement des cellules de granulosa dans un état différencié ou apoptotique, la sélection ou l'atrésie d'un follicule en fonction de la répartition de ses cellules de granulosa, et le rétro-contrôle négatif exercé par la sécrétion en estradiol et inhibine des follicules de l'ovaire sur la sécrétion en FSH.

Nous avons ensuite étudié les différentes approches modélisant la sélection des follicules ovulatoires, ainsi que les modèles décrivant les évolutions de populations de cellules. Nous avons défini des objectifs à notre modèle : il doit être multi-échelles et reproduire les événements importants se produisant à chaque échelle, il doit rendre compte des propriétés du contrôle que nous avons identifiées, et il doit permettre une interprétation physiologique de ses termes.

## Chapitre 2

# Modélisation multi-échelles et simulations du processus de sélection des follicules ovulatoires

Dans ce chapitre, nous exposons la modélisation du processus de sélection des follicules ovulatoires. Les résultats obtenus ont fait l'objet de l'article [14]. Nous décrivons d'abord la construction des lois de conservation qui représentent l'évolution de la densité des cellules de granulosa d'un follicule. Chaque terme utilisé est justifié de manière physiologique. Nous poursuivons en détaillant la méthode numérique de résolution de telles équations, la méthode des volumes finis, et aboutissons au schéma numérique à implémenter pour intégrer les équations du modèle. La partie simulation numérique montre des résultats de processus de sélection, et met en évidence des situations physiologiques et pathologiques que permet d'exhiber le modèle. Enfin, nous discutons de la formulation du modèle, en revenant plus en détails sur l'interprétation des termes utilisés et sur les sorties du modèle.

### 2.1 Conception du modèle

#### 2.1.1 Dynamique des cellules de granulosa

##### 2.1.1.1 Phases cellulaires

La population de cellules de granulosa est constituée de cellules prolifératives (qui parcourent le cycle cellulaire), de cellules différenciées (qui ont quitté le cycle cellulaire), et de cellules apoptotiques (qui ont engagé un programme de mort cellulaire). Nous caractérisons les cellules en fonction de leur position à l'intérieur ou à l'extérieur du cycle cellulaire, et de leur sensibilité à la FSH. Ceci nous conduit à distinguer trois phases cellulaires au sein de la popula-

tion des cellules de granulosa.

- La phase G1 est constituée des cellules dans le cycle cellulaire qui ne se sont pas encore engagées à subir la mitose ; elles peuvent répondre au signal de FSH soit en sortant du cycle cellulaire pour devenir différenciées, soit en modifiant leur délai d'entrée en SM, soit en entrant en apoptose.
- La phase SM est une agrégation des phases S, G2 et M du cycle cellulaire. Elle correspond aux cellules qui se sont engagées à parcourir entièrement le cycle cellulaire, quel que soit le signal de FSH, étant donné qu'elles ont passé le point de restriction G1/S [23].
- La phase D correspond aux cellules différenciées qui ont quitté le cycle cellulaire d'une manière irréversible. Ces cellules peuvent subir l'apoptose dans le cas d'un signal défavorable de FSH. La phase D est comparable à la phase  $G_0$  sans les cellules quiescentes.

Le diagramme des flux résultants est présenté sur la Figure 2.1.

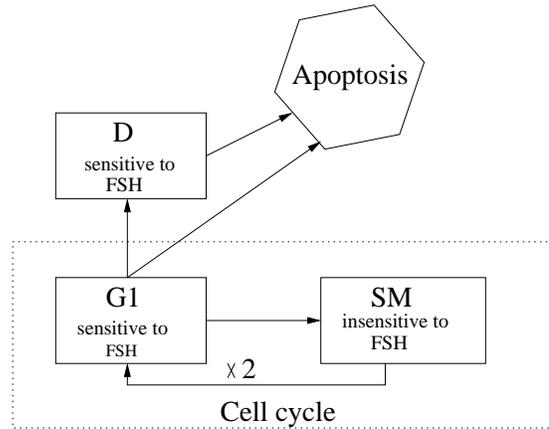


FIG. 2.1 – Diagramme des flux cellulaires. Le cycle cellulaire correspond au parcours cyclique des phases G1 et SM. Quand une cellule-mère entre dans la phase G1 à partir de la phase SM, elle donne naissance à deux cellules-filles. La différenciation des cellules correspond au flux à la sortie de G1 pour entrer en D. L'entrée de cellules en apoptose peut survenir dans les phases G1 et D.

Le cycle cellulaire correspond au parcours cyclique des phases G1 et SM. Quand une cellule-mère entre dans la phase G1 à partir de la phase SM, elle donne naissance à deux cellules-filles. La différenciation des cellules correspond au flux de sortie de G1 pour entrer en D de manière irréversible, en accord avec l'antagonisme entre prolifération et différenciation observé pendant le développement terminal [45]. L'entrée de cellules en apoptose peut survenir dans les phases G1 et D ; cette hypothèse découle des études de flux cytométriques sur des cellules des granulosa, montrant que l'apparition de cellules apoptotiques a lieu essentiellement aux dépens de cellules en  $G_0/G1$  [3].

### 2.1.1.2 Lois de conservation

Pour un follicule  $f$ , et une phase cellulaire  $i$ , on introduit la fonction de densité  $\phi_i^f(a, \gamma, t)$ .  $a$  représente l'âge d'une cellule, c'est-à-dire sa position au sein du cycle cellulaire, ou bien, si la cellule est différenciée, la somme de l'âge atteint au moment de la sortie du cycle et le temps écoulé depuis.  $\gamma$  est un marqueur de la maturité d'une cellule, représentant sa capacité de réponse à FSH [54]. Comme la voie principale de transduction du signal de FSH est l'activation de l'adénylyl cyclase qui conduit à la synthèse d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), les niveaux d'adénylyl cyclase semblent être un bon témoin de la maturité [37]. De plus, comme la synthèse de l'AMPc arrive relativement en amont de la cascade de signalisation de FSH, elle peut être reliée à l'expression induite par FSH des gènes de l'aromatase (enzyme qui transforme les androgènes en estradiol), de l'inhibine  $\alpha$  et des récepteurs à LH [12].  $\gamma$  peut donc caractériser la maturité d'une cellule, sa capacité à sécréter de l'estradiol et de l'inhibine, et son acquisition de récepteurs à LH.

La forme générique de la loi de conservation [57] pour  $\phi_i^f$  est la suivante :

$$\frac{\partial \phi_i^f}{\partial t} + \frac{\partial g_f(u_f) \phi_i^f}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, u_f) \phi_i^f}{\partial \gamma} = G_i - L_i$$

avec les conditions initiales pour chaque follicule et phase :

$$\phi_i^f(a, \gamma, 0) = I_i^f(a, \gamma)$$

Les fonctions  $g_f$  et  $h_f$ , et les termes  $G_i$  et  $L_i$  sont respectivement les vitesses de vieillissement et de maturation, et les termes de gain et de pertes. L'argument  $u_f$  est un terme de contrôle local détaillé ci-dessous (voir paragraphe 2.1.2.2).

Soit  $\phi_f = \sum_i \phi_i^f$ , alors  $\phi_f \delta a \delta \gamma$  est le nombre de cellules de granulosa dont l'âge et la maturité sont respectivement dans les intervalles  $[a, a + \delta a]$  et  $[\gamma, \gamma + \delta \gamma]$ . Le moment d'ordre zéro de  $\phi_f$  correspond au nombre de cellules de granulosa,  $M_{0f}$ , dans un follicule  $f$  :

$$M_{0f}(\phi_f)(t) = \int_{\gamma_0}^{\gamma_{max}} \int_{a_0}^{a_{max}} \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma$$

On définit :

$$M_f(\phi_f)(t) = \int_{\gamma_0}^{\gamma_{max}} \gamma \int_{a_0}^{a_{max}} \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma$$

comme la maturité folliculaire qui correspond à la synthèse d'AMPc induite par FSH dans l'ensemble des cellules de granulosa, et :

$$M_f^E(\phi_f)(t) = \int_{\gamma_0}^{\gamma_{max}} H(\gamma) \int_{a_0}^{a_{max}} \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma$$

comme la maturité qui représente la capacité d'un follicule à sécréter de l'estradiol et de l'inhibine. Des niveaux élevés d'AMPc sont corrélés à des niveaux élevés d'aromatase [22], tandis que

la sécrétion de l'inhibine est prédominante au début du développement folliculaire terminal [36], donc  $H(\gamma)$  peut être choisie comme une fonction croissante de  $\gamma$ .

La maturité ovarienne correspond à la sécrétion totale d'estradiol et d'inhibine d'une population de  $n$  follicules :

$$M = \sum_f M_f^E(\phi_f)(t) \quad \text{pour } f = 1, \dots, n$$

## 2.1.2 Termes de contrôle

### 2.1.2.1 Contrôle global

Dans le modèle, le terme de contrôle global correspond au niveau plasmatique de FSH, noté  $U[M]$ . Sa dynamique peut être décrite de manière classique :

$$\frac{dU[M]}{dt} = S[M] - kU[M] + U_0(t) \quad (2.1)$$

$S[M]$  est le taux de sécrétion de FSH par l'hypophyse. C'est une fonction sigmoïde décroissante, et sa dépendance en  $M$  rend compte, d'une manière compacte, du rétro-contrôle ovarien exercé via l'estradiol et l'inhibine [35].

$kU[M]$  est le taux de disparition de la FSH plasmatique, et le taux  $k$  est la demi-vie de FSH.

$U_0(t)$  représente une entrée exogène potentielle en FSH.

### 2.1.2.2 Contrôle local

La biodisponibilité de FSH dépend d'une modulation locale, propre à chaque follicule. La concentration de FSH dans le liquide folliculaire est une proportion de la concentration plasmatique. Nous représentons la FSH biodisponible par le terme de contrôle local  $u_f[M_f, U]$  :

$$u_f = b_f[M_f]U[M] \quad (2.2)$$

$b_f$  représente la modulation locale de FSH, selon la vascularisation du follicule. La taille du réseau vasculaire augmentant de manière drastique avec le développement et la maturation des follicules [39], nous avons choisi  $b_f$  comme une fonction exponentielle de la maturité d'un follicule :

$$b_f = b_1 + \frac{e^{b_2 M_f}}{b_3} \quad \text{pour } b_f \leq 1$$

$$\text{sinon } b_f = 1$$

La borne supérieure de  $b_f$  provient de la forme multiplicative de l'équation (2.2).

### 2.1.2.3 Vitesses de vieillissement et de maturation

La vitesse de vieillissement détermine le temps de transit dans une phase donnée. Les temps de transit dans les phases SM et D ne sont pas contrôlés par la FSH, ce qui revient à faire évoluer l'âge comme le temps :

$$\frac{da}{dt} = 1$$

Au contraire, le transit au sein de la phase G1 est plus rapide lorsque le contrôle local  $u_f$  augmente, en concordance avec l'effet positif de FSH sur la prolifération [52, 55]. La vitesse de vieillissement est donc une fonction croissante de  $u_f$ . N'ayant pas *a priori* sur sa forme, nous avons utilisé une simple formulation linéaire :

$$\frac{da}{dt} = g_f(u_f) = g_1 u_f + g_2$$

La vitesse de maturation peut être définie comme l'évolution de la réponse d'une cellule à FSH, en termes de synthèse d'AMPc.

Dans la phase SM, les cellules sont insensibles à FSH, donc leur niveau de maturité reste constant, à la valeur atteinte en fin de phase G1 :

$$\frac{d\gamma}{dt} = 0$$

Dans les phases G1 et D, le niveau de maturité peut évoluer selon la sensibilité de la cellule à FSH. L'expression de la vitesse de maturation a été inspirée d'un précédent modèle mathématique qui étudie les réactions biochimiques qui mènent à la synthèse d'AMPc induite par FSH [8]. Nous avons retenu l'équation suivante, qui régit les changements des niveaux d'adénylyl cyclase en état quasi-stationnaire (issue de l'équation (1.5)) :

$$\frac{d\gamma}{dt} = h_f(\gamma, u_f) = \beta \left( \frac{k_1}{1 + \frac{\gamma k_2}{\delta + \gamma} (k_3 + \frac{1}{k_4 u_f})} - \gamma \right) \gamma \quad (2.3)$$

où

$\beta$  est la constante de temps

$k_1$  mesure le degré d'amplification du signal de FSH

$\frac{\gamma k_2}{\delta + \gamma}$  est une fonction de Hill, qui rend compte de la désensibilisation des récepteurs à FSH, où  $k_2$  et  $\delta$  correspondent respectivement à la saturation et la demi-saturation de la fonction de Hill

$k_3$  est le taux de recyclage des récepteurs à FSH

$k_4$  est le taux de liaison de FSH à ses récepteurs

Dans le cas d'un contrôle local constant, la maturité atteint un état d'équilibre, après une période transitoire régulée par la valeur du paramètre de temps de réponse  $\beta$  (voir Figure 2.2).

La Figure 2.3 illustre l'augmentation de la valeur de l'état d'équilibre en fonction du contrôle.

La sensibilité  $\left( \frac{\partial \gamma}{\partial u_f} \right)$  décroît pour des valeurs de contrôle croissantes, jusqu'à ce qu'un état d'équilibre maximal,  $\gamma_{max}$ , soit atteint, quelle que soit la valeur du contrôle.

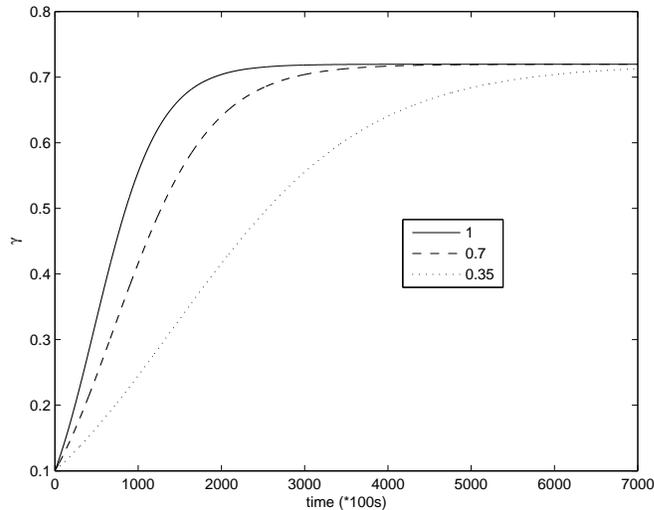


FIG. 2.2 – Evolution de la maturité cellulaire en fonction du temps pour différentes valeurs de la constante de temps  $\beta$ .

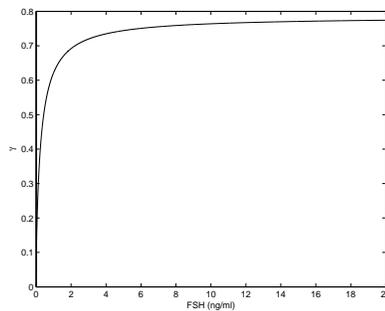


FIG. 2.3 – Niveau de maturité asymptotique en fonction du contrôle. Quelle que soit la valeur du contrôle, il y a un état d'équilibre maximum.

### 2.1.3 Taux de transition

#### 2.1.3.1 Taux de sortie du cycle cellulaire

Le taux de sortie du cycle cellulaire dépend de la maturité cellulaire. Soit  $l(\gamma)$  la densité de répartition de la maturité cellulaire au moment de la sortie de cycle. Le taux de sortie du cycle cellulaire peut s'écrire :

$$\Lambda(\gamma) = \frac{l(\gamma)}{1 - \int_0^\gamma l(v)dv} h_f$$

$\Lambda(\gamma)$  est la probabilité conditionnelle instantanée pour une cellule de sortir du cycle à la maturité  $\gamma$ , sachant qu'elle est toujours dans le cycle cellulaire. La formulation de  $\Lambda(\gamma)$  est similaire à celle du taux de mort dans la littérature des modèles de survie [13].

Le support de  $l(\gamma)$ ,  $[\gamma_1, \gamma_2]$ , correspond à la zone de maturité au sein de laquelle les cellules sont susceptibles de quitter le cycle. Si  $l(\gamma)$  est une fonction de Dirac centrée en  $\gamma = \gamma_s$ , la sortie du cycle cellulaire s'effectue dès que la maturité  $\gamma$  atteint le seuil  $\gamma_s$ . Cette hypothèse est plausible, car l'accumulation d'AMPc au-delà d'un seuil paraît être un point clef dans l'arrêt du cycle cellulaire [48], étant donné qu'elle est supposée activer les inhibiteurs de la cycline kinase [20].

### 2.1.3.2 Taux d'entrée en apoptose

On suppose que le taux d'entrée en apoptose, noté  $\lambda$ , dépend à la fois du niveau de maturité cellulaire, et de l'environnement hormonal. Sa formulation résulte d'un équilibre entre la vulnérabilité d'une cellule à l'apoptose, et le niveau d'apport en FSH :

$$\lambda(\gamma, u_f, u_{fmax}) = \Omega(\gamma) \frac{|u_f - u_{fmax}|_-}{u_{fmax}}$$

Le terme  $\Omega(\gamma)$  rend compte de la vulnérabilité intrinsèque de la cellule envers l'apoptose. La fenêtre de vulnérabilité correspond globalement à celle de la sortie de cycle (support de  $l(\gamma)$ ). De cette manière, la vulnérabilité maximum à l'apoptose correspond à la transition d'un état prolifératif à un état différencié (en  $\gamma = \gamma_s$ ) [64]. En dehors de cette fenêtre de vulnérabilité, la valeur de  $\Omega(\gamma)$  est nulle ;  $\Omega(\gamma)$  a la forme d'une parabole tronquée (Figure 2.4). La borne

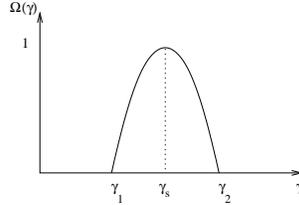


FIG. 2.4 – Vulnérabilité à l'apoptose en fonction de la maturité

supérieure de la fenêtre de vulnérabilité  $\gamma_2$ , correspond au niveau de maturité à partir duquel les cellules acquièrent des récepteurs à LH [6].

Le terme  $\frac{|u_f - u_{fmax}|_-}{u_{fmax}}$ <sup>1</sup> rend compte du manque relatif en FSH. Il compare la biodisponibilité réelle en FSH,  $u_f = b_f U$ , avec les niveaux qui seraient disponibles si FSH était sécrétée au taux maximum,  $u_{fmax} = b_f U_{max}$ .

Si les niveaux de  $U$  sont supérieurs à  $U_{max}$ , (ce qui peut arriver lorsque de la FSH exogène est administrée), alors la partie négative assure que  $\lambda$  soit nul.

Il est intéressant de noter qu'après factorisation par  $b_f$ , écrire  $\frac{|u_f - u_{fmax}|_-}{u_{fmax}}$  revient à écrire  $\frac{|U - U_{max}|_-}{U_{max}}$ , donc nous pouvons aussi écrire :

$$\lambda(\gamma, U) = \Omega(\gamma) \frac{|U - U_{max}|_-}{U_{max}}$$

<sup>1</sup>L'indice '-' représente la partie négative :  $|x|_- = \frac{1}{2}(|x| - x) = \max(-x, 0)$

### 2.1.4 Résumé des équations du modèle

Nous pouvons à présent résumer le modèle par les lois de conservation suivantes dans les phases cellulaires G1, SM et D. Les variables et fonctions du modèle sont énumérées dans la Table 2.1.

Notation	Définition
$\gamma$	maturité cellulaire
$a$	âge cellulaire
$\phi(a, \gamma, t)$	densité cellulaire
$g_f(u_f)$	vitesse de vieillissement
$h_f(\gamma, u_f)$	vitesse de maturation
$\Lambda(\gamma)$	taux de sortie du cycle cellulaire
$l(\gamma)$	fonction de densité de la répartition de la maturité à la sortie du cycle cellulaire
$\lambda(\gamma, U)$	taux d'entrée en apoptose
$\Omega(\gamma)$	vulnérabilité intrinsèque à l'apoptose
$M_{0f}(\phi_f)(t)$	nombre total de cellules viables dans un follicule
$M_f(\phi_f)(t)$	maturité globale d'un follicule
$M$	maturité globale dans l'ovaire
$U[M]$	contrôle global (FSH plasmatique)
$S[M]$	sécrétion de FSH
$u_f[M_f, U]$	contrôle local (FSH biodisponible)
$b_f[M_f]$	modulation locale de la biodisponibilité en FSH

TAB. 2.1 – Variables et fonctions du modèle

$$\begin{aligned} &\text{Phase G1} \\ &\frac{\partial \phi_{G1}}{\partial t} + \frac{\partial g_f(u_f) \phi_{G1}}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, u_f) \phi_{G1}}{\partial \gamma} = -\Lambda(\gamma) \phi_{G1} - \lambda(\gamma, U) \phi_{G1} \end{aligned} \quad (2.4)$$

$$\begin{aligned} &\text{Phase SM} \\ &\frac{\partial \phi_{SM}}{\partial t} + \frac{\partial \phi_{SM}}{\partial a} = 0 \end{aligned} \quad (2.5)$$

$$\begin{aligned} &\text{Phase D} \\ &\frac{\partial \phi_D}{\partial t} + \frac{\partial \phi_D}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, u_f) \phi_D}{\partial \gamma} = \Lambda(\gamma) \phi_{G1} - \lambda(\gamma, U) \phi_D \end{aligned} \quad (2.6)$$

L'équation (2.5) est une simple loi de transport, qui revient à introduire un retard dans la dynamique de  $\phi_{G1}$ . Le terme de droite des équations (2.4) et (2.6) inclut un terme de perte,  $\lambda$ , dû à l'entrée en apoptose des cellules, et un terme symétrique,  $\Lambda$ , (perte dans l'équation (2.4) et gain dans l'équation (2.6)) dû à la sortie du cycle cellulaire et l'entrée en phase de différenciation.

Ces équations sont complétées par des conditions initiales pour chaque follicule dans chaque phase :

$$\phi_i^f(a, \gamma, 0) = \phi_{i0}^f(a, \gamma) \quad (2.7)$$

et des conditions aux frontières :

$$\phi_{SM}(a_1, \gamma, t) = g_f(u_f)\phi_{G1}(a_1, \gamma, t) \quad (2.8)$$

$$g_f(u_f)\phi_{G1}(a_0, \gamma, t) = 2\phi_{SM}(a_2, \gamma, t) \quad (2.9)$$

La condition (2.8) est une condition de conservation de flux, entre la phase G1 et la phase SM, et signifie que les cellules en phase G1 entrent en phase SM dès que leur âge atteint l'âge maximal dans la phase G1,  $a_1$ . La condition (2.9) est une condition de doublement de flux après la mitose et elle signifie que les cellules en phase SM subissent la mitose dès que leur âge atteint l'âge maximal dans la phase SM,  $a_2$ ; elles donnent naissance à deux cellules-filles, dont l'âge est remis à  $a_0$ , l'âge minimal en phase G1.

Dans le cas où la sortie du cycle cellulaire s'effectue à l'atteinte du seuil  $\gamma_s$ , le terme symétrique de perte et de gain dans les phases G1 et D est réduit à une seule condition aux frontières :

$$\phi_D(a, \gamma_s, t) = \phi_{G1}(a, \gamma_s, t) \quad (2.10)$$

Les équations (2.4) à (2.6) sont valides jusqu'à ce que l'ovulation soit déclenchée. Celle-ci a lieu lorsque les conditions pour que la décharge de LH survienne [16], ce qui est traduit par l'atteinte d'un seuil,  $M_s$ , par la maturité ovarienne  $M(t)$  :

$$M(t) = M_s \quad (2.11)$$

Les follicules sont alors triés et classés entre follicules ovulatoires et follicules atrétiques, selon le nombre total de cellules telles que  $\gamma > \gamma_2$ , ce qui donne une bonne idée du nombre de récepteurs à LH que possèdent les cellules de granulosa :

$$M_f^{LH}(t) = \int_{\gamma_2}^{\gamma_{max}} \gamma \int_{a_0}^{a_{max}} \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma$$

Pour chaque follicule  $f$ ,  $M_f^{LH}$  est comparé à un niveau de référence  $M_{s1}$ , qui définit leur capacité à ovuler en réponse à la décharge de LH [58]. Si ce seuil est dépassé :

$$M_f^{LH} \geq M_{s1}, \quad (2.12)$$

le follicule est donc ovulatoire.

## 2.2 Méthode des volumes finis

Afin de simuler numériquement le comportement du modèle, nous nous intéressons à la méthode numérique permettant d'implémenter les équations obtenues. Nous travaillons avec des équations aux dérivées partielles hyperboliques à deux dimensions, à coefficients variables, et avec un terme source. La méthode la mieux adaptée pour implémenter ce type d'équations est la méthode des volumes finis. Nous expliquons ses principes sur des exemples en 1D, puis généralisons la méthode pour des équations en 2D. Nous justifions enfin le schéma numérique que nous utilisons pour nos équations, et son implémentation dans le logiciel académique Bearclaw.

## 2.2.1 Théorie des volumes finis en 1D

### 2.2.1.1 Approximation de la solution

La méthode des volumes finis est basée sur la forme intégrale de la loi de conservation. Pour une loi de conservation de la forme

$$q_t + f(q)_x = 0 \quad (2.13)$$

On découpe le domaine en intervalles cartésiens ( $C_i$ ) appelés cellules, et on définit :

$$Q_i^n = \frac{1}{\Delta x} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} q(x, t_n) dx = \frac{1}{\Delta x} \int_{C_i} q(x, t_n) dx \quad (2.14)$$

On a alors

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{C_i} q(x, t) dx &= f(q(x_{i-\frac{1}{2}}, t)) - f(q(x_{i+\frac{1}{2}}, t)) \\ \implies \int_{C_i} q(x, t_{n+1}) dx - \int_{C_i} q(x, t_n) dx &= \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(q(x_{i-\frac{1}{2}}, t)) dt - \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(q(x_{i+\frac{1}{2}}, t)) dt \\ \implies \frac{1}{\Delta x} \int_{C_i} q(x, t_{n+1}) dx &= \frac{1}{\Delta x} \int_{C_i} q(x, t_n) dx \\ &\quad - \frac{1}{\Delta x} \left[ \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(q(x_{i+\frac{1}{2}}, t)) dt - \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(q(x_{i-\frac{1}{2}}, t)) dt \right] \\ \implies Q_i^{n+1} &= Q_i^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} (F_{i+\frac{1}{2}}^n - F_{i-\frac{1}{2}}^n) \end{aligned}$$

La méthode des volumes finis repose sur la mise à jour de la valeur moyenne de la solution dans une cellule à chaque pas de temps, en tenant compte des flux entrants et des flux sortants [30] :

$$\begin{aligned} Q_i^{n+1} &= Q_i^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} (F_{i+\frac{1}{2}}^n - F_{i-\frac{1}{2}}^n) \\ F_{i-\frac{1}{2}}^n &\simeq \frac{1}{\Delta t} \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(q(x_{i-\frac{1}{2}}, t)) dt \end{aligned} \quad (2.15)$$

$F_{i-\frac{1}{2}}^n$  est appelé flux numérique. C'est une approximation du flux moyen à  $x = x_{i-\frac{1}{2}}$ . En général  $F_{i-\frac{1}{2}}^n$  est une fonction des solutions  $Q_{i-1}^n$  et  $Q_i^n$  :  $F_{i-\frac{1}{2}}^n = \mathcal{F}(Q_{i-1}^n, Q_i^n)$ .

### 2.2.1.2 Données nécessaires à la convergence

Le choix du flux numérique dépend en particulier de la convergence de la méthode utilisée. Une méthode convergente doit vérifier la notion de consistance (qui traduit une bonne approximation locale) : il faut que  $\mathcal{F}(\bar{q}, \bar{q}) = f(\bar{q})$  et, pour la continuité, il faut que  $|\mathcal{F}(Q_{i-1}, Q_i) - f(\bar{q})| \leq L_{\max}(|Q_i - \bar{q}|, |\bar{q} - Q_{i-1}|)$ .

La méthode doit également être stable, et pour cela, une condition nécessaire est la vérification

de la condition de CFL (Courant, Friedrichs, Lewy) : le domaine numérique de dépendance doit contenir le vrai domaine de dépendance de l'équation aux dérivées partielles, i.e, l'information qui se propage ne doit pas se propager de plus d'une longueur de cellule. Pour cela on impose des conditions sur la relation entre le pas de temps et le maillage du domaine. Par exemple, dans le cas d'une équation de transport du type  $q_t + \bar{u}q_x = 0$ , la condition de CFL est :  $|\frac{\bar{u}\Delta t}{\Delta x}| \leq 1$ .

### 2.2.1.3 Méthodes d'approximation des flux

Pour trouver une approximation numérique des flux, on pourrait songer à faire la moyenne :

$$F_{i-\frac{1}{2}}^n = \mathcal{F}(Q_{i-1}^n, Q_i^n) = \frac{1}{2}[f(Q_{i-1}^n) + f(Q_i^n)]$$

On aurait alors

$$Q_i^{n+1} = Q_i^n - \frac{\Delta t}{2\Delta x}[f(Q_{i+1}^n) - f(Q_{i-1}^n)]$$

Malheureusement, une telle méthode est généralement instable pour les équations aux dérivées partielles hyperboliques. On recherche alors des méthodes permettant d'assurer la stabilité du schéma numérique.

– Méthode de Lax-Friedrichs

Il s'agit d'une méthode centrée qui calcule la solution de la manière suivante :

$$Q_i^{n+1} = \frac{1}{2}(Q_{i-1}^n + Q_{i+1}^n) - \frac{\Delta t}{2\Delta x}[f(Q_{i+1}^n) - f(Q_{i-1}^n)]$$

Cette méthode est stable mais elle introduit trop de diffusion numérique.

– Méthode de Godunov : interprétation sous forme de propagation d'ondes

Il s'agit d'une méthode décentrée. Pour une équation aux dérivées partielles hyperbolique, on s'attend à ce que l'information se propage le long des caractéristiques, et on utilise la structure de la solution pour guider la méthode numérique.

La méthode de Godunov permet de calculer les solutions avec une approximation du type :

$$Q_i^{n+1} = Q_i^n - \frac{\Delta t}{\Delta x}(A^+\Delta Q_{i-\frac{1}{2}} + A^-\Delta Q_{i+\frac{1}{2}}) \quad (2.16)$$

où  $\Delta Q_{i-\frac{1}{2}} = Q_i^n - Q_{i-1}^n$  et  $\Delta Q_{i+\frac{1}{2}} = Q_{i+1}^n - Q_i^n$ .

Le terme  $A^+\Delta Q_{i-\frac{1}{2}}$  doit être interprété comme une entité qui représente l'ensemble des fluctuations vers la droite à partir de la cellule  $C_{i-1}$ , et le terme  $A^-\Delta Q_{i+\frac{1}{2}}$  celles vers la gauche à partir de la cellule  $C_{i+1}$  (voir Figure 2.5). On peut en général décomposer ces fluctuations sous formes de vitesses  $s$  et d'ondes  $W$ , de manière à écrire

$$A^+\Delta Q_{i-\frac{1}{2}} = \sum_p (s_{i-\frac{1}{2}}^p)^+ W_{i-\frac{1}{2}}^p$$

où  $p$  est le nombre d'équations du système.

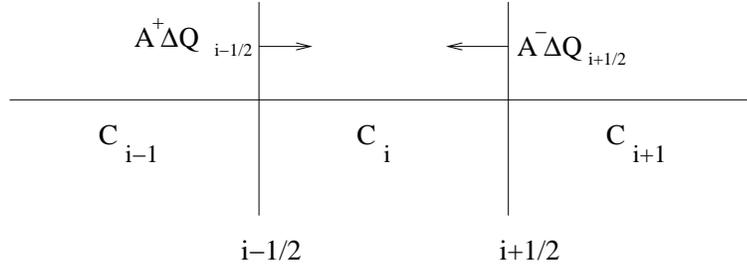


FIG. 2.5 – Fluctuations

#### 2.2.1.4 Etude de l'équation de transport conservative

Dans le cas d'une équation d'advection à coefficients variables du type,

$$q_t + (u(x)q)_x = 0, \quad (2.17)$$

une méthode naturelle pour calculer la solution issue de la méthode des différences finies est

$$Q_i^{n+1} = Q_i^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} (u(x_i)Q_i^n - u(x_{i-1})Q_{i-1}^n)$$

Cette résolution concorde avec la méthode de Godunov, dans le cas d'un mouvement vers la droite ( $u(x) \geq 0 \forall x$ ), dans laquelle on définit les fluctuations :

$$A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} = u(x_i)Q_i^n - u(x_{i-1})Q_{i-1}^n, \text{ et } A^- \Delta Q_{i+\frac{1}{2}} = 0.$$

Dans le cas d'un mouvement vers la gauche, on aurait :

$$A^- \Delta Q_{i+\frac{1}{2}} = u(x_{i+1})Q_{i+1}^n - u(x_i)Q_i^n, \text{ et } A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} = 0.$$

L'approximation précédente suppose que les vitesses  $u(x_i)$  sont définies au centre des cellules. Dans le cas où les vitesses sont définies sur les frontières des cellules  $u(x_{i-\frac{1}{2}}) \equiv u_{i-\frac{1}{2}}$ , (ici sur le bord gauche) il existe une autre méthode d'approximation de la solution, qui sera également celle utilisée en 2D.

On définit le flux  $F_{i-\frac{1}{2}}$  :

$$F_{i-\frac{1}{2}} = u_{i-\frac{1}{2}}^+ Q_{i-1} + u_{i+\frac{1}{2}}^- Q_i$$

où  $u^+ = \max(0, u)$  et  $u^- = \min(0, u)$ .

Le but étant de vérifier la relation de conservation, c'est-à-dire :

$$F_{i+\frac{1}{2}}^n - F_{i-\frac{1}{2}}^n = A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} + A^- \Delta Q_{i+\frac{1}{2}}.$$

Pour utiliser la méthode de Godunov en définissant des fluctuations telles que

$$Q_i^{n+1} = Q_i^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} (A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} + A^- \Delta Q_{i+\frac{1}{2}})$$

on peut alors définir

$$A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} = F_i - F_{i-\frac{1}{2}} \quad (2.18)$$

$$A^- \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} = F_{i-\frac{1}{2}} - F_{i-1} \quad (2.19)$$

Les termes  $F_i$  peuvent être définis de manière arbitraire, car ils se simplifient lorsqu'ils sont introduits dans (2.16). Afin de les interpréter en termes de flux, on peut les définir comme

$$F_i = (u_{i-\frac{1}{2}}^+ + u_{i+\frac{1}{2}}^-)Q_i \quad (2.20)$$

On a alors en identifiant respectivement (2.20) dans (2.18) et (2.20) dans (2.19) :

$$\begin{aligned} A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} &= u_{i-\frac{1}{2}}^+ (Q_i - Q_{i-1}) + (u_{i+\frac{1}{2}}^- - u_{i-\frac{1}{2}}^-) Q_i \\ A^- \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} &= u_{i-\frac{1}{2}}^- (Q_i - Q_{i-1}) + (u_{i-\frac{1}{2}}^+ - u_{i-\frac{3}{2}}^+) Q_{i-1} \end{aligned}$$

Une telle résolution est précise au premier ordre seulement et introduit beaucoup de diffusion numérique. Afin d'améliorer cette précision, on peut ajouter des termes de correction pour obtenir une approximation de la forme :

$$Q_i^{n+1} = Q_i^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} (A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2}} + A^- \Delta Q_{i+\frac{1}{2}}) - \frac{\Delta t}{\Delta x} (\tilde{F}_{i+\frac{1}{2}} - \tilde{F}_{i-\frac{1}{2}}) \quad (2.21)$$

où  $\tilde{F}_{i-\frac{1}{2}}$  est un flux correctif.

L'introduction des flux correctifs  $\tilde{F}$  est basée sur la méthode de Lax-Wendroff qui tient compte des termes du second ordre dans le développement en séries de Taylor de la solution :

$$\begin{aligned} q(x, t_{n+1}) &= q(x, t_n) + \Delta t q_t(x, t_n) + \frac{1}{2} (\Delta t)^2 q_{tt}(x, t_n) + \dots \\ \text{Dans le cas où } q_t + Aq_x &= 0 \\ \text{on obtient } q_t &= -Aq_x \\ \text{et } q_{tt} = -Aq_{xt} &= A^2 q_{xx} \\ \text{d'où } q(x, t_{n+1}) &= q(x, t_n) - \Delta t Aq_x(x, t_n) + \frac{1}{2} (\Delta t)^2 A^2 q_{xx}(x, t_n) + \dots \end{aligned}$$

Cela donne l'approximation de Lax-Wendroff (obtenue en approximant les dérivées spatiales à l'aide de différences finies centrées) :

$$Q_i^{n+1} = Q_i^n - \frac{\Delta t}{2\Delta x} A(Q_{i+1}^n - Q_{i-1}^n) + \frac{1}{2} \left( \frac{\Delta t}{\Delta x} \right)^2 A^2 (Q_{i-1}^n - 2Q_i^n + Q_{i+1}^n) \quad (2.22)$$

Cette approximation permet de définir les flux correctifs. On peut alors appliquer l'approximation (2.22) à l'équation (2.17) en utilisant les flux déterminés en (2.20) et les flux correctifs  $\tilde{F}$  définis par :

$$\tilde{F}_{i-\frac{1}{2}} = \frac{1}{2} |u_{i-\frac{1}{2}}| \left( 1 - \frac{\Delta t}{\Delta x} |u_{i-\frac{1}{2}}| \right) W_{i-\frac{1}{2}}$$

où  $W_{i-\frac{1}{2}} = Q_i - Q_{i-1}$ .

Le méthode de Lax-Wendroff introduit cependant de la dispersion numérique qui fait apparaître des oscillations au niveau des discontinuités. Pour y remédier, les flux correctifs prennent compte des "limiteurs". L'amplitude de la correction dépend du comportement de la solution. Les limiteurs

permettent de rendre la solution approximée continue lorsque la solution exacte l'est, mais ne la lissent pas au niveau des discontinuités.

On introduit les corrections suivantes :

$$\begin{aligned}\tilde{W}_{i-\frac{1}{2}} &= \varphi(\theta_{i-\frac{1}{2}})W_{i-\frac{1}{2}} \\ \text{où } \theta_{i-\frac{1}{2}} &= \frac{W_{I-\frac{1}{2}}}{W_{i-\frac{1}{2}}} \\ \text{avec } I &= i-1 \text{ ou } I = i+1 \text{ suivant le signe local de la vitesse}\end{aligned}$$

La fonction  $\varphi$  est un limiteur qui agit sur la valeur du flux correctif. Il en existe plusieurs, parmi lesquels la fonction *minmod* :

$$\varphi(\theta) = \max(0, \min(1, \theta))$$

$\theta$  permet de comparer la pente de la solution dans une cellule avec celle de la solution dans la cellule suivante (suivant le sens du mouvement). Si les deux pentes sont en sens inverse, alors il y a discontinuité et  $\varphi(\theta) = 0$  : le flux correctif est nul et on utilise uniquement une approximation du premier ordre.

Finalement, dans le cas de l'équation (2.17) on obtient :

$$\tilde{F}_{i-\frac{1}{2}} = \frac{1}{2}|u_{i-\frac{1}{2}}| \left( 1 - \frac{\Delta t}{\Delta x}|u_{i-\frac{1}{2}}| \right) \tilde{W}_{i-\frac{1}{2}}$$

## 2.2.2 Généralisation en 2D

On résout à présent une équation de conservation scalaire de la forme :

$$q_t + (u(x, y, t)q)_x + (v(x, y, t)q)_y = 0 \quad (2.23)$$

Une interprétation de la méthode de Lax-Wendroff en termes de volumes finis est la méthode CTU (*corner-transport upwind*), qui permet d'améliorer la méthode de Godunov en tenant compte des flux transverses en plus des flux normaux.

A présent, nous étudions la solution sur un domaine à deux dimensions  $(x, y)$ . On définit

$$Q_{ij}^n = \int_{y_{j-\frac{1}{2}}}^{y_{j+\frac{1}{2}}} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} q(x, y, t_n) dx dy$$

Un schéma numérique permettant la résolution de (2.23) avec la méthode CTU est :

$$\begin{aligned}Q_{ij}^{n+1} &= Q_{ij}^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} (A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j}^n + A^- \Delta Q_{i+\frac{1}{2},j}^n) \\ &\quad - \frac{\Delta t}{\Delta y} (B^+ \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}}^n + B^- \Delta Q_{i,j+\frac{1}{2}}^n) \\ &\quad - \frac{\Delta t}{\Delta x} (\tilde{F}_{i+\frac{1}{2},j}^n - \tilde{F}_{i-\frac{1}{2},j}^n) - \frac{\Delta t}{\Delta y} (\tilde{G}_{i,j+\frac{1}{2}}^n - \tilde{G}_{i,j-\frac{1}{2}}^n)\end{aligned} \quad (2.24)$$

Les termes  $A^\pm \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j}$  et  $B^\pm \Delta Q_{i,j+\frac{1}{2}}$  issus de la méthode de Godunov valent respectivement (par généralisation du schéma en 1D) :

$$\begin{aligned} A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j} &= u_{i-\frac{1}{2},j}^+ (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (u_{i+\frac{1}{2},j}^- - u_{i-\frac{1}{2},j}^-) Q_{ij} \\ A^- \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j} &= u_{i-\frac{1}{2},j}^- (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (u_{i-\frac{1}{2},j}^+ - u_{i-\frac{3}{2},j}^+) Q_{i-1,j} \\ B^+ \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}} &= v_{i,j-\frac{1}{2}}^+ (Q_{ij} - Q_{i,j-1}) + (v_{i,j+\frac{1}{2}}^- - v_{i,j-\frac{1}{2}}^-) Q_{ij} \\ B^- \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}} &= v_{i-\frac{1}{2},j}^- (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (v_{i-\frac{1}{2},j}^+ - v_{i-\frac{3}{2},j}^+) Q_{i-1,j} \end{aligned}$$

Cette méthode donne une précision du premier ordre.

Les termes  $\tilde{F}_{i+\frac{1}{2},j}^\pm$  et  $\tilde{G}_{i,j+\frac{1}{2}}^\pm$  sont des termes de correction qui tiennent compte des flux transverses (voir Figure 2.6).

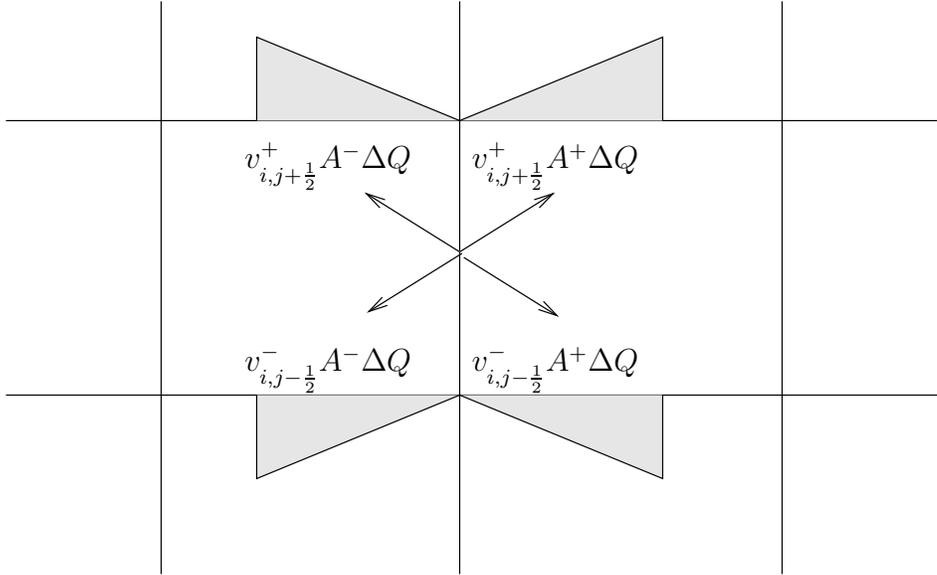


FIG. 2.6 – Flux transverses

Ils sont calculés de la manière suivante :

Pour un flux dans la direction  $x$  :

$$\begin{aligned} \tilde{G}_{i-1,j-\frac{1}{2}} &= -\frac{1}{2} \frac{\Delta t}{\Delta x} v_{i-1,j-\frac{1}{2}}^- (u_{i-\frac{1}{2},j}^- (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (u_{i-\frac{1}{2},j}^+ - u_{i-\frac{3}{2},j}^+) Q_{i-1,j}) \\ \tilde{G}_{i-1,j+\frac{1}{2}} &= -\frac{1}{2} \frac{\Delta t}{\Delta x} v_{i-1,j+\frac{1}{2}}^+ (u_{i-\frac{1}{2},j}^- (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (u_{i-\frac{1}{2},j}^+ - u_{i-\frac{3}{2},j}^+) Q_{i-1,j}) \\ \tilde{G}_{i,j-\frac{1}{2}} &= -\frac{1}{2} \frac{\Delta t}{\Delta x} v_{i,j-\frac{1}{2}}^- (u_{i-\frac{1}{2},j}^+ (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (u_{i+\frac{1}{2},j}^- - u_{i-\frac{1}{2},j}^-) Q_{ij}) \\ \tilde{G}_{i,j+\frac{1}{2}} &= -\frac{1}{2} \frac{\Delta t}{\Delta x} v_{i,j+\frac{1}{2}}^+ (u_{i-\frac{1}{2},j}^+ (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (u_{i+\frac{1}{2},j}^- - u_{i-\frac{1}{2},j}^-) Q_{ij}) \end{aligned}$$

Pour un flux dans la direction  $y$  :

$$\begin{aligned}\tilde{F}_{i-\frac{1}{2},j-1} &= -\frac{1}{2}\frac{\Delta t}{\Delta y}u_{i-\frac{1}{2},j-1}^-(v_{i,j-\frac{1}{2}}^-(Q_{ij} - Q_{i,j-1}) + (v_{i,j-\frac{1}{2}}^+ - v_{i,j-\frac{3}{2}}^+)Q_{i,j-1}) \\ \tilde{F}_{i+\frac{1}{2},j-1} &= -\frac{1}{2}\frac{\Delta t}{\Delta y}u_{i+\frac{1}{2},j-1}^+(v_{i,j-\frac{1}{2}}^-(Q_{ij} - Q_{i,j-1}) + (v_{i,j-\frac{1}{2}}^+ - v_{i,j-\frac{3}{2}}^+)Q_{i,j-1}) \\ \tilde{F}_{i-\frac{1}{2},j} &= -\frac{1}{2}\frac{\Delta t}{\Delta y}u_{i-\frac{1}{2},j-1}^-(v_{i,j-\frac{1}{2}}^+(Q_{ij} - Q_{i,j-1}) + (v_{i,j+\frac{1}{2}}^- - v_{i,j-\frac{1}{2}}^-)Q_{ij}) \\ \tilde{F}_{i+\frac{1}{2},j} &= -\frac{1}{2}\frac{\Delta t}{\Delta y}u_{i+\frac{1}{2},j}^+(v_{i,j-\frac{1}{2}}^+(Q_{ij} - Q_{i,j-1}) + (v_{i,j+\frac{1}{2}}^- - v_{i,j-\frac{1}{2}}^-)Q_{ij})\end{aligned}$$

Cette méthode ne donne pas une précision du second ordre, car lorsque l'on compare la solution obtenue avec le développement en série de Taylor, il manque en particulier les termes en  $q_{xx}$  et  $q_{yy}$ .

L'utilisation de limiteurs permet de rendre la solution précise au second ordre : on ajoute aux flux correctifs exprimés ci-dessus un nouveau terme de correction :

$$\begin{aligned}\tilde{F}_{i-\frac{1}{2},j} &:= \tilde{F}_{i-\frac{1}{2},j} + \frac{1}{2}|u_{i-\frac{1}{2},j}| \left(1 - \frac{\Delta t}{\Delta x}|u_{i-\frac{1}{2},j}|\right) \tilde{W}_{i-\frac{1}{2},j} \\ \tilde{G}_{i,j-\frac{1}{2}} &:= \tilde{G}_{i,j-\frac{1}{2}} + \frac{1}{2}|v_{i,j-\frac{1}{2}}| \left(1 - \frac{\Delta t}{\Delta y}|v_{i,j-\frac{1}{2}}|\right) \tilde{W}_{i,j-\frac{1}{2}}\end{aligned}$$

où  $\tilde{W}_{i-\frac{1}{2},j}$  représente une version "limitée" de  $(Q_{ij} - Q_{i-1,j})$ , c'est à dire une version lissée là où la solution est continue, mais qui conserve les discontinuités.

### 2.2.3 Intégration du terme source

Pour tenir compte de termes sources dans les lois de conservation, il existe des méthodes appelées "fractional-step methods" qui divisent le problème en deux étapes : pour une équation du type :

$$q_t + f(q)_x = \psi(q, x) \tag{2.25}$$

on étudie d'abord l'équation homogène

$$q_t + f(q)_x = 0$$

puis l'équation différentielle

$$q_t = \psi(q, x)$$

On résout alors l'équation homogène selon (2.24) :

$$\begin{aligned}Q_{ij}^* &= Q_{ij}^n - \frac{\Delta t}{\Delta x}(A^+ \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j}^n + A^- \Delta Q_{i+\frac{1}{2},j}^n) \\ &\quad - \frac{\Delta t}{\Delta y}(B^+ \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}}^n + B^- \Delta Q_{i,j+\frac{1}{2}}^n) \\ &\quad - \frac{\Delta t}{\Delta x}(\tilde{F}_{i+\frac{1}{2},j}^n - \tilde{F}_{i-\frac{1}{2},j}^n) - \frac{\Delta t}{\Delta y}(\tilde{G}_{i,j+\frac{1}{2}}^n - \tilde{G}_{i,j-\frac{1}{2}}^n)\end{aligned}$$

et on applique à la solution obtenue les méthodes usuelles de résolution d'équations différentielles pour intégrer le terme de source :

$$Q_{ij}^{n+1} = Q_{ij}^* - \psi(q, x)\Delta t Q_{ij}^*$$

Cette séparation introduit une erreur numérique qui rend la solution générale du problème précise uniquement au 1er ordre.

## 2.2.4 Application aux équations de la granulosa

Dans les phases G1 et D, l'équation étudiée est une équation de conservation de la forme :

$$\frac{\partial \phi_{fi}}{\partial t} + \frac{\partial g_{fi}(u_f)\phi_{fi}}{\partial a} + \frac{\partial h_{fi}(\gamma, u_f)\phi_{fi}}{\partial \gamma} = -\lambda(U, \gamma)\phi_{fi} \quad (2.26)$$

où  $f$  désigne le follicule et  $i$  la phase étudiée.

Il s'agit d'une équation d'advection à coefficients variables sous sa forme conservative.

Dans la phase SM, elle est de la forme

$$\frac{\partial \phi_{fSM}}{\partial t} + \frac{\phi_{fSM}}{\partial a} = 0 \quad (2.27)$$

Il s'agit d'un simple retard.

Les termes de contrôle  $u_f$  et  $U$  dépendent du moment d'ordre 1 par rapport à  $\gamma$  de la solution.

### 2.2.4.1 Logiciel Bearclaw

Bearclaw<sup>2</sup> est un logiciel de résolution d'équations de conservation allant jusqu'à 4 dimensions en espace. Il est composé de routines générales mettant en œuvre les schémas numériques de résolution, et de routines particulières, dans lesquelles l'utilisateur spécifie les conditions propres à son problème.

Le module "Wavebear" implémente la solution sous forme des propagations d'ondes développées par R.J. Leveque [30], que nous avons décrites précédemment.

Pour une équation à 2 dimensions du type :

$$\frac{\partial q}{\partial t} + \frac{\partial A(x, y, t)q}{\partial x} + \frac{\partial B(x, y, t)q}{\partial y} = S,$$

le solveur résout tout d'abord l'équation homogène, puis appelle une routine qui intègre le terme source à chaque pas de temps :

$$\frac{dq}{dt} = S \quad (2.28)$$

<sup>2</sup><http://www.amath.unc.edu/Faculty/mitran/bearclaw.html>

Afin que les routines générales puissent mettre en œuvre les schémas numériques de résolution, l'utilisateur doit spécifier au solveur les données spécifiques du problème. Pour tout volume fini  $C_{ij}$  et tout état de la solution  $Q_{ij} = \iint_{C_{ij}} q$  les éléments suivants doivent être précisés [31] :

- les flux  $F_{i-\frac{1}{2},j}, F_{i,j-\frac{1}{2}}$
- les ondes  $W_{i-\frac{1}{2},j}, W_{i,j-\frac{1}{2}}$
- les vitesses  $u_{i-\frac{1}{2},j}, v_{i,j-\frac{1}{2}}$ ,
- les fluctuations vers la droite et vers la gauche,  $A^\pm \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j}$ , vers le haut et vers le bas  $B^\pm \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}}$ , ainsi que les fluctuations transverses, vers le haut et vers le bas,  $T^\pm \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}}$  et vers la droite et vers la gauche,  $T^\pm \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j}$ .

Le logiciel permet également de définir les vitesses aux frontières de chaque cellule, ainsi que les termes source.

L'utilisateur doit également spécifier les données concernant le domaine :

- la géométrie,
- la finesse du maillage cartésien,
- le pas de temps,
- le nombre de Courant (CFL),
- les conditions aux bords.

Pour assurer la stabilité de la résolution, la condition de CFL est :

$$\max \left( \left| \frac{g_f \Delta t}{\Delta a} \right|, \left| \frac{h_f \Delta t}{\Delta \gamma} \right| \right) \leq 1 \quad (2.29)$$

L'utilisateur choisit enfin la méthode de résolution : Godunov (précision au 1er ordre) ou méthode de haute résolution.

Les ondes  $W$  peuvent être limitées, pour changer la magnitude de la correction utilisée selon le comportement de la solution. L'utilisateur a l'opportunité de choisir le limiteur.

Une fois ces données fournies, les routines générales sont appelées et la résolution a lieu.

#### 2.2.4.2 Application à la granulosa

On résout le problème de manière explicite, en calculant les moments d'ordre un en  $\gamma$  à chaque pas de temps, et en appliquant les valeurs  $u_f^n$  et  $U^n$  trouvées jusqu'au pas de temps  $t^{n+1}$ .

Dans la direction de la variable d'âge  $a$ , l'équation se réduit à une équation de transport simple, la vitesse étant constante (à chaque pas de temps) et positive sur tout le domaine, tandis que dans la direction de la variable de maturité  $\gamma$ , on étudie une équation d'advection conservative à coefficients variables, dont la vitesse peut être positive ou négative ; on utilisera donc les schémas

numériques présentés ci-dessus.

Pour les flux on a :

$$- \text{ en âge : } F_{i-\frac{1}{2},j} = g_{f;i-\frac{1}{2},j} Q_{ij}$$

$$- \text{ en maturité : } F_{i,j-\frac{1}{2}} = h_{f;i,j-\frac{1}{2}} Q_{ij}$$

Pour les ondes, vitesses et fluctuations dans la direction étudiée :

- en âge

$$\begin{aligned} W_{i-\frac{1}{2},j} &= Q_{ij} - Q_{i-1,j} \\ s_{i-\frac{1}{2},j} &= g_{f;i-\frac{1}{2},j} \\ A^- \Delta Q_{i-1/2,j} &= 0 \\ A^+ \Delta Q_{i-1/2,j} &= s_{i-\frac{1}{2},j} W_{i-\frac{1}{2},j} \end{aligned}$$

- en maturité

$$\begin{aligned} W_{i,j-\frac{1}{2}} &= Q_{ij} - Q_{i,j-1} \\ s_{i,j-\frac{1}{2}} &= h_{f;i,j-\frac{1}{2}} \\ B^+ \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}} &= h_{f;i-\frac{1}{2},j}^+ (Q_{ij} - Q_{i-1,j}) + (h_{f;i+\frac{1}{2},j}^- - h_{f;i-\frac{1}{2},j}^+) Q_{ij} \\ B^- \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}} &= (h_{f;i-\frac{1}{2},j}^+ - h_{f;i-\frac{3}{2},j}^+ - h_{f;i-\frac{1}{2},j}^-) Q_{i-1,j} + h_{f;i-\frac{1}{2},j}^- Q_{ij} \end{aligned}$$

Pour les fluctuations dans la direction transverse à la direction étudiée, connaissant les fluctuations dans la direction normale  $A^* \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j}$ ,  $B^* \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}}$ , on en déduit les fluctuations transverses :

- en âge :

$$T^\pm \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j} = h_{f;i,j-\frac{1}{2}}^\pm B^* \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j}$$

- en maturité :

$$\begin{aligned} T^+ \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}} &= g_{f;i,j-\frac{1}{2}} A^* \Delta Q_{i-\frac{1}{2},j} \\ T^- \Delta Q_{i,j-\frac{1}{2}} &= 0 \end{aligned}$$

Avec ces fluctuations, on retrouve le schéma numérique de l'équation (2.24). La routine qui résout l'ODE pour intégrer les termes de source tient compte des termes de perte :

$$\frac{dQ}{dt} = -\lambda Q \quad (2.30)$$

Cette ODE est résolue de la manière suivante :

$$Q_{ij}^{n+1} = \exp[-\Delta t (\lambda(U^n, \gamma_{i,j}))] Q_{ij}^* \quad (2.31)$$

## 2.3 Simulations numériques du modèle

### 2.3.1 Définition du domaine

Nous devons définir un domaine géométrique sur lequel résoudre les équations numériquement. Comme il y a deux variables d'espace ( $a$  et  $\gamma$ ), le domaine est délimité par leurs bornes. Le domaine pour la phase G1 est donc délimité par un rectangle, qui varie horizontalement de  $a_0$  à  $a_1$ , et verticalement de  $\gamma_0$  à  $\gamma_s$ , où  $\gamma_s$  est le seuil de sortie de cycle. De la même manière, la phase SM est délimitée par un rectangle qui varie de  $a_1$  à  $a_2$ , et de  $\gamma_0$  à  $\gamma_s$ . Dans la phase D, les cellules vieillissent jusqu'à la fin de la simulation. La phase D est délimitée par un rectangle qui varie de  $a_0$  à  $a_{max}$ , où  $a_{max}$  est suffisamment élevé pour n'être pas atteint avant la fin de la simulation, et de  $\gamma_s$  à  $\gamma_{max}$ . Les trois rectangles correspondant à chaque phase sont unis dans un domaine en forme de L (voir Figure 2.7, en haut à gauche).

### 2.3.2 Calibration numérique

Bien que le modèle soit valide pour la plupart des mammifères à ovulation spontanée, la simulation numérique est appliquée à une espèce bien définie, l'espèce ovine, qui est particulièrement intéressante dans le cadre du processus de sélection des follicules ovulatoires. En effet, le taux d'ovulation chez la brebis est caractérisé par une variabilité génotypique, au sein d'une même race [47] et peut varier de 1 à 6 ovulations.

Chaque simulation concerne une cohorte de follicules entrant en phase terminale de développement, et qui parcourent des domaines identiques. La taille du domaine, déterminée par les longueurs de phases G1 et SM (respectivement les intervalles  $[a_0, a_1]$  et  $[a_1, a_2]$ ), et le seuil de maturité,  $\gamma_s$ , sont choisis de manière à ce que les valeurs du moment d'ordre zéro de la densité cellulaire soient compatibles avec les données disponibles concernant à la fois le nombre total de cellules et la fraction de croissance (proportion de cellules prolifératives au sein de la population cellulaire viable :  $(M_{0G1} + M_{0SM})/M_{0f}$ ) [49, 63]. Nous avons choisi  $a_0 = 0$ ,  $a_1 = 0.5$ ,  $a_2 = 1$  et  $\gamma_0 = 0$ ,  $\gamma_{max} = 0.7$ ,  $\gamma_s = 0.3$ ,  $\gamma_2 = 0.35$ . Ces dimensions sont arbitraires et peuvent être modifiées, mais elles dépendent les unes des autres ; par exemple, la longueur de la phase G1 est liée à la position du seuil de maturité  $\gamma_s$ , et si on allonge la durée de la phase, il faut augmenter la valeur de  $\gamma_s$  pour conserver une fraction de croissance similaire.

La longueur  $[a_0, a_2]$  correspond à la durée d'un cycle cellulaire (dans le cas de référence où  $g_f = 1$  dans la phase G1) que nous utiliserons dorénavant comme temps de référence.

Au début de la simulation, seule une partie limitée du domaine est occupée par les cellules de follicules. Les cycles cellulaires sont supposés totalement désynchronisés et les cellules sont à leur première génération donc elles peuvent avoir tous les âges possibles entre  $a_0$  et  $a_2$ , tandis que l'intervalle des niveaux de maturité est plutôt étroit. Le support de la densité initiale est illustré sur la Figure 2.7. Il est divisé en trois zones, au sein de chacune desquelles la densité cellulaire est initialisée de manière homogène. Les bornes des intervalles de chaque zone sont précisés dans la Table 2.2. La fraction de croissance initiale vaut un, ainsi il n'y a que des cellules prolifératives, mais les cellules les plus matures sont sur le point de se différencier.

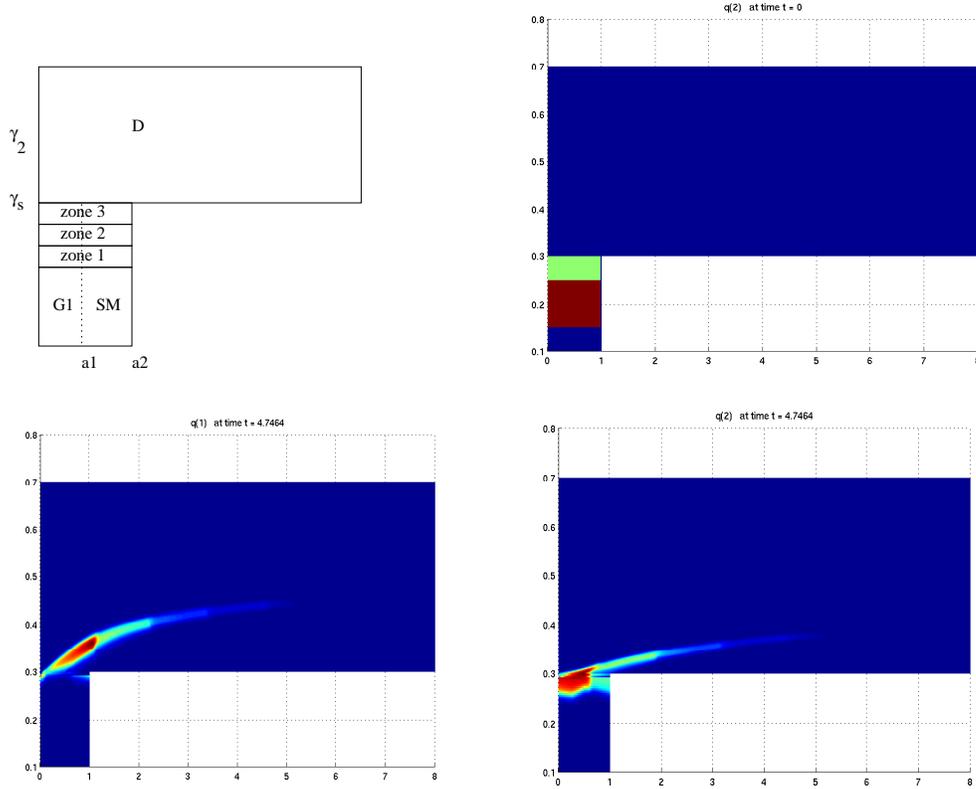


FIG. 2.7 – Distribution de la densité cellulaire sur le domaine spatial. En haut à gauche : zones d’initialisation. G1 et SM : phases du cycle cellulaire ( $a_1$  est l’âge d’entrée en phase SM,  $a_2$  est l’âge de la mitose), D : phase de différenciation ( $\gamma_s$  est le seuil de maturité de sortie du cycle cellulaire,  $\gamma_2$  est le seuil de maturité correspondant à l’acquisition de récepteurs à LH). En haut à droite : distribution cellulaire initiale. En bas : distribution de la densité cellulaire à un instant donné pour deux follicules. Les couleurs représentent la valeur de la densité.

Au sein d’une cohorte, les follicules diffèrent légèrement les uns des autres par la distribution initiale de leur densité cellulaire, ainsi que par leur sensibilité à FSH, traduite par des différences dans les paramètres des fonctions de vitesses.

On suppose que le niveau plasmatique de FSH, défini dans l’équation (2.1), atteint instantanément un état stationnaire, ce qui permet de définir sa dynamique de la manière suivante :

$$U[M(t)] = U_{min} + \frac{U_{max} - U_{min}}{1 + \exp[c(M(t) - m)]} \quad (2.32)$$

où le paramètre de demi-vie de FSH,  $k$ , est absorbé dans les valeurs de  $U_{max}$  et  $U_{min}$ .

Chez la brebis, les valeurs plasmatiques de FSH varient entre  $U_{min} = 1.5$  ng/ml et  $U_{max} = 3$  ng/ml au cours du cycle ovarien [18].  $m$  est la maturité ovarienne au point d’inflexion de la sigmoïde (2.32) (où  $U = \frac{U_{max}}{2}$ ) et vaut environ 90% de  $M_s$  (ici,  $m = 4.5$  et  $M_s = 5$ ). Le paramètre de pente,  $c$ , régit la raideur de la pente de décroissance de la sigmoïde. Avec  $c = 2$ , la chute de

	intervalle en âge	intervalle en maturité
zone 1	[0,1]	[0.15,0.2]
zone 2	[0,1]	[0.2,0.25]
zone 3	[0,1]	[0.25,0.3]

TAB. 2.2 – Intervalles des zones initiales

FSH intervient dans l'intervalle de maturité  $[m-2, m+2]$ .

Sans que cela ne nuise à la généralité du modèle, la fonction  $H(\gamma)$  est choisie comme étant la fonction identité :  $H(\gamma) = \gamma$ .

Dans le liquide folliculaire, la quantité de FSH biodisponible,  $u_f$ , varie d'une quantité quasiment négligeable à des niveaux comparables à ceux de FSH plasmatique [39], si bien que les valeurs de  $b_f$  sont strictement positives et peuvent atteindre l'unité. Avec  $b_1 = 8 \times 10^{-2}$ ,  $b_2 = 2.25$  et  $b_3 = 1.45 \times 10^3$ , les valeurs de  $u_f$  varient de 0.24 à 3 ng/ml.

La vitesse de vieillissement,  $g_f$ , fonction de  $u_f$ , régit le temps de transit dans la phase G1. Dans le cas de référence,  $g_f = 1$  (l'âge varie comme le temps), FSH n'a ni d'action positive ni d'action négative sur le temps de transit dans la phase G1, qui est fixée la moitié d'un cycle cellulaire. Les paramètres de  $g_f$  sont réglés de manière à ce que la durée totale en phase G1 varie de plus ou moins 30% par rapport à la durée du temps de référence ( $0.7 < g_f < 1.3$ ) :  $g_1 = 80$  and  $g_2 = 0.7$ . En ce qui concerne la vitesse de maturation,  $h_f$ , les valeurs des paramètres sont adaptées d'un précédent modèle [8]. Nous avons choisi la constante de temps  $\beta$  de manière à ce que le niveau de maturité augmente de  $0.15 \times 10^4$  à  $0.4 \times 10^4$  molécules/cellule en environ 4 cycles cellulaires.

### 2.3.3 Résultats

#### 2.3.3.1 Processus de sélection au sein d'une cohorte de deux follicules

Afin d'explorer le comportement du modèle d'une manière simple, nous avons commencé par étudier le processus de sélection au sein d'une cohorte de deux follicules. Il y a trois situations possibles à la fin d'une simulation : deux follicules anovulatoires (situation 1), deux follicules ovulatoires (situation 2), ou bien un follicule ovulatoire et un follicule anovulatoire (situation 3). Nous appelons la dernière situation, situation de référence. Les paramètres communs sont listés dans la Table 2.3, et les paramètres spécifiques aux follicules se trouvent dans la Table 2.4.

La différence essentielle entre les follicules est leur sensibilité à FSH, qui est traduite par des valeurs de paramètres différents dans les vitesses de vieillissement et de maturation.

Les sorties des simulations sont :

- (i) au niveau ovarien, l'évolution du contrôle global et de la maturité folliculaire ;
- (ii) au niveau folliculaire, l'évolution du contrôle local, du nombre de cellules de granulosa et de la maturité ovarienne ;

	Paramètres	Définition	Valeur nominale
$U[M]$	$U_{max}$	valeur plasmatique maximale de FSH	3
	$U_{min}$	valeur plasmatique minimale de FSH	1.5
	$c$	paramètre de pente	2
	$m$	abscisse du point d'inflexion	4.5
$b_f[M_f]$	$b_1$	niveau basal	$8 \times 10^{-2}$
	$b_2$	taux exponentiel	2.25
	$b_3$	paramètre d'échelle	1450
$g_f(u_f)$	$g_1$	paramètre de pente	80
	$g_2$	ordonnée à l'origine	0.7
$h_f(\gamma, u_f)$	$\beta$	constante de temps	0.7
	$k_1$	degré d'amplification du signal de FSH	2.2
	$k_2$	paramètre de saturation de la fonction de Hill	0.6
	$\delta$	paramètre de demi-saturation de la fonction de Hill	0.26
	$k_3$	taux de recyclage des récepteurs à FSH	40
	$k_4$	taux de liaison de FSH à ses récepteurs	0.15
Longueur du domaine	$a_0$	âge cellulaire au début de la phase G1	0
	$a_1$	âge cellulaire au début de la phase SM	0.5
	$a_2$	âge cellulaire à la fin de la phase SM	1
	$a_{max}$	âge cellulaire maximal dans la phase D	8
Hauteur du domaine	$\gamma_{min}$	niveau de maturité minimum dans les phases G1 et SM	0
	$\gamma_s$	seuil de maturité pour la sortie du cycle cellulaire	0.3
	$\gamma_r$	seuil de maturité pour l'acquisition des récepteurs à LH	0.35
	$\gamma_{max}$	niveau de maturité maximum dans la phase D	0.7
Seuils d'ovulation	$M_s$	seuil ovarien de déclenchement de l'ovulation	5
	$M_{s1}$	seuil folliculaire de capacité à ovuler	2

TAB. 2.3 – Paramètres du modèle

(iii) au niveau cellulaire, la distribution de la densité cellulaire sur le domaine spatial.

La Figure 2.7 montre la répartition de la densité cellulaire des deux follicules à un instant donné. La barre de couleurs indique la valeur de la densité. Les cellules qui se trouvent dans le bas du domaine ( $\gamma < \gamma_s$ ) se trouvent encore dans le cycle cellulaire, tandis que les cellules dans le haut du domaine sont différenciées. Sur cette figure, le follicule 1 est plus mature que le follicule 2, en accord avec sa plus forte sensibilité à FSH.

La Figure 2.8 illustre les sorties du processus de sélection dans le cas de la situation de référence. Le Panel (a) montre la chute des niveaux de FSH, de 3 ng/ml à 2.3 ng/ml. Les variations de FSH sont liées à celles de la maturité ovarienne, qui, comme on peut le voir sur le Panel (b), augmentent jusqu'à atteindre le seuil de déclenchement de l'ovulation,  $M_s = 5$ . Le contrôle local en FSH du follicule 1 ne cesse d'augmenter, et approche les valeurs plasmatiques (2 ng/ml), tandis que celui du follicule 2 augmente légèrement avant de décroître à 0.2 ng/ml (voir le Panel

	$\beta$	$g_1$	$g_2$	Nombre initial de cellules( $10^6$ )		
				zone 1	zone 2	zone 3
follicule 1	0.7	80	0.7	0.4	0.35	0.25
follicule 2	0.6	68.6	0.6	0.4	0.35	0.25

TAB. 2.4 – Paramètres de la situation de référence

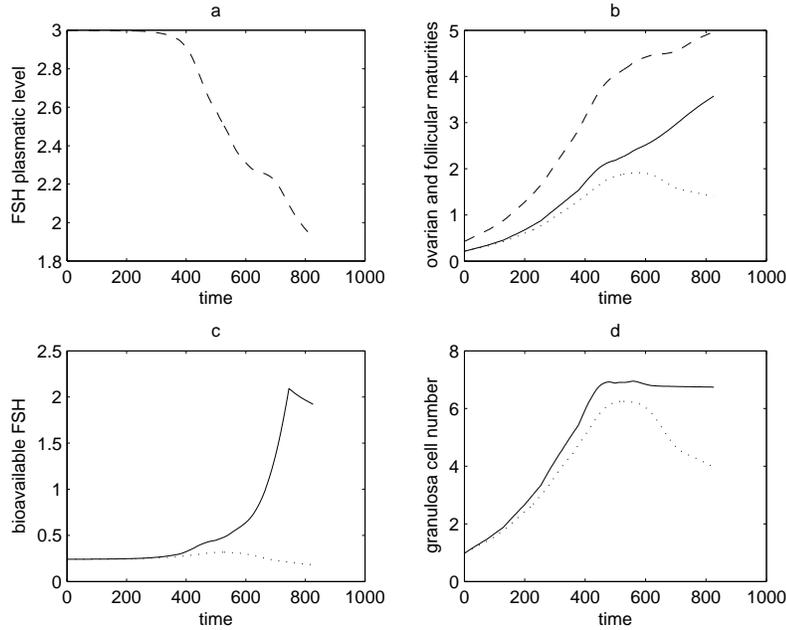


FIG. 2.8 – Processus de sélection au sein d’une cohorte de deux follicules. Les tirets correspondent aux sorties à l’échelle ovarienne, les lignes pleines correspondent au follicule 1 et les pointillés au follicule 2. Panel (a) : niveaux plasmatiques de FSH, Panel (b) : maturités ovarienne et folliculaires, Panel (c) : biodisponibilité en FSH, Panel (d) : nombre de cellules de granulosa. Le follicule 1 suit une trajectoire ovulatoire, et le follicule 2 une trajectoire atrétique.

(c)). Le Panel (d) montre l’évolution du nombre total de cellules de granulosa dans chaque follicule. A partir d’une même valeur initiale ( $10^6$  cellules), le nombre total de cellules dans le follicule 1 augmente jusqu’à  $6.5 \times 10^6$  et reste à cette valeur d’équilibre, alors que le nombre de cellules dans le follicule 2, après avoir presque atteint  $6 \times 10^6$  finit par perdre plus de  $2.5 \times 10^6$  cellules. La maturité globale dans le follicule 1 ne cesse d’augmenter, même après que le nombre de cellules a atteint une valeur stable, car les cellules différenciées continuent à mûrir, tandis qu’elle décroît pour le follicule 2, comme on peut le voir sur le Panel (b). Au moment de la décharge ovulatoire, le follicule 1 a dépassé le seuil folliculaire pour l’ovulation ( $M_{f1} = 3.5 > M_{s1}$ ), contrairement au follicule 2 ( $M_{f2} = 1.5 < M_{s1}$ ). Ainsi, le follicule 1 décrit une trajectoire ovulatoire, et le follicule 2 une trajectoire atrétique.

Il y a un retard d’environ 60% de la durée d’un cycle cellulaire entre le moment de la chute de FSH et la baisse du nombre de cellules de granulosa et de la maturité globale du follicule 2.

Ceci est dû à une inertie dans la dynamique du follicule. Avant la chute de FSH, la concentration biodisponible en FSH a permis aux cellules de proliférer. Tant que les niveaux plasmatiques de FSH ne sont pas trop bas, le taux d'entrée en apoptose reste faible et la prolifération compense l'apoptose. La situation s'inverse lorsque la chute en FSH devient plus forte.

Le sort d'un follicule dépend de sa capacité à échapper au confinement de ses cellules dans la zone de maturité où elles sont vulnérables à l'apoptose. Cette zone est délimitée par le support de la fonction  $\Omega(\gamma)$ , i.e. par l'intervalle de maturité  $[0.2, 0.35]$ . Les cellules peuvent échapper à cette zone à condition que la quantité biodisponible de FSH ( $u_f$ ) soit suffisante pour leur permettre de traverser la borne supérieure de la zone.

### 2.3.3.2 Sensibilité hypophysaire au rétro-contrôle ovarien

Il est possible d'étudier les effets de la sensibilité de l'hypophyse au rétro-contrôle ovarien en modifiant les paramètres de la fonction sigmoïde de l'équation (2.32). Plus la valeur de  $m$  est grande, plus la chute de FSH est retardée ; plus la pente  $c$  est raide, plus la chute est rapide. Les valeurs des paramètres testés se trouvent dans la Table 2.5.

	m	c
situation 1	3	2
situation 2	6	2
situation 3	4.5	6

TAB. 2.5 – Sensibilité hypophysaire

Dans le cas d'une sensibilité hypophysaire élevée au rétro-contrôle ovarien (situation 1), le processus de sélection aboutit à l'atrésie des deux follicules (Figure 2.9 a-b).

La maturité ovarienne décroît avant d'atteindre le seuil de déclenchement de l'ovulation, ce qui rend l'ovulation impossible. Ceci est dû à une chute de FSH qui a lieu très tôt, et qui empêche les follicules de mûrir suffisamment. La quantité de FSH biodisponible pour les deux follicules parvient à augmenter, et les follicules finissent par échapper à la zone de vulnérabilité à l'apoptose. Ils atteignent un état d'équilibre, mais la perte des cellules est trop élevée pour qu'ils puissent ovuler. De tels cas peuvent se rencontrer dans des situations pathologiques d'anovulation.

Dans le cas d'une sensibilité hypophysaire faible au rétro-contrôle ovarien (situation 2), le processus de sélection aboutit à l'ovulation des deux follicules (Figure 2.9 c-d). La chute de FSH a lieu pour une maturité ovarienne plus élevée. Les deux trajectoires folliculaires paraissent similaires, bien que le follicule 1 (celui qui est le plus sensible à FSH) termine sa trajectoire en ayant un plus grand nombre de cellules et une maturité plus élevée que le follicule 2. Il y a une perte d'environ 1 million de cellules pour le follicule 2 avant qu'il ne se stabilise en attendant l'ovulation, car il parcourt la zone de vulnérabilité lentement, et souffre plus de l'apoptose que

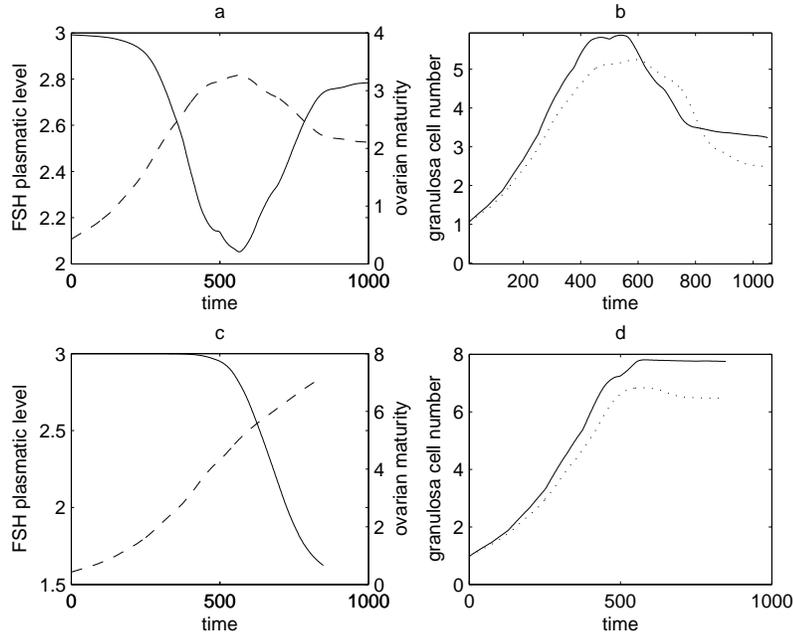


FIG. 2.9 – Panels (a) et (b) : Processus de sélection dans le cas d’une sensibilité hypophysaire élevée. Panel (a) : niveaux plasmatiques de FSH (–) et maturité ovarienne (– –), Panel (b) : nombre de cellules de granulosa pour le follicule 1 (–) et le follicule 2 (..). Les deux trajectoires sont atrétiques. Panels (c) et (d) : Processus de sélection dans le cas d’une sensibilité hypophysaire faible. Panel (c) : niveaux plasmatiques de FSH (–) et maturité ovarienne (– –), Panel (d) : nombre de cellules de granulosa pour le follicule 1 (–) et le follicule 2 (..). Les deux trajectoires sont ovulatoires.

le follicule 1. Cependant, malgré des niveaux relativement faibles de biodisponibilité en FSH, le follicule 2 parvient à traverser entièrement la zone de vulnérabilité à l’apoptose et il ovule.

La Figure 2.10 (a) et (b) illustre la situation 3 : une trajectoire ovulatoire et une trajectoire atrétique. Nous étudions le cas où l’hypophyse est très sensible aux changements dans la maturité ovarienne. Le follicule 2 subit une atrésie plus rapide que dans la situation de référence (où  $c = 2$ , voir Table 2.3). En effet, une pente plus raide provoque une chute plus rapide de FSH et accélère la cinétique d’apoptose, le terme  $\frac{|U-U_{max}|}{U_{max}}$  augmentant avec  $c$ , et provoquant une apoptose massive.

### 2.3.3.3 Sensibilité folliculaire à la FSH

Nous avons également étudié les effets de la sensibilité folliculaire à la FSH, en changeant les paramètres des vitesses de vieillissement et de maturation. La vitesse de vieillissement diffère à présent de celle de référence, et est la même pour les deux follicules, comme on peut le voir dans la Table 2.6. Ce changement donne aux deux follicules la même vitesse de parcours du cycle

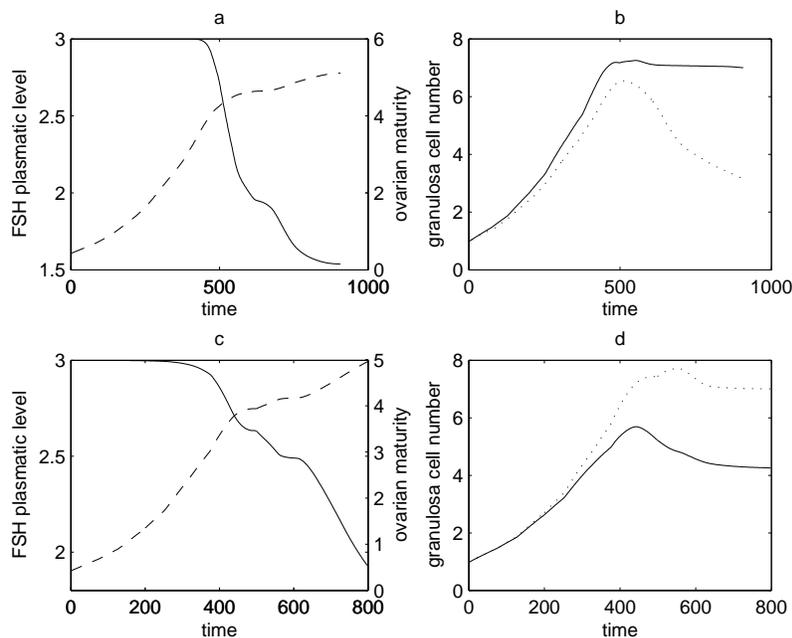


FIG. 2.10 – Panels (a) et (b) : Processus de sélection dans le cas d’une hypophyse très sensible aux changements dans la maturité ovarienne. Panel (a) : niveaux plasmatiques de FSH (–) et maturité ovarienne (– –), Panel (b) : nombre de cellules de granulosa pour le follicule 1 (–) et le follicule 2 (..). Le follicule 1 suit une trajectoire ovulatoire, et le follicule 2 une trajectoire atrétique. Panels (c) et (d) : Processus de sélection parmi des follicules à capacités prolifératives différentes. Panel (c) : niveaux plasmatiques de FSH (–) et maturité ovarienne (– –), Panel (d) : nombre de cellules de granulosa pour le follicule 1 (–) et le follicule 2 (..). Le follicule 2 a des ressources prolifératives plus élevées et ovule, tandis que le follicule 1 est atrétique.

cellulaire, mais le follicule 1 a un temps de réponse  $\beta$  dans la vitesse de maturation plus élevé, et donc de sortie de cycle plus élevée que le follicule 2.

	$\beta$	$g_1$	$g_2$
follicule 1	0.8	80	0.7
follicule 2	0.6	80	0.7

TAB. 2.6 – Sensibilité folliculaire à FSH

La Figure 2.10 (c) et (d) montre une trajectoire atrétique pour le follicule 1 et une trajectoire ovulatoire pour le follicule 2. La FSH favorise la prolifération de la même manière pour les deux follicules, mais les cellules de granulosa du follicule 2 sortent du cycle cellulaire plus lentement que pour le follicule 1, elles prolifèrent donc plus longuement. Cette ressource proliférative peut être exploitée pour élever le nombre final de cellules de granulosa, et donc la maturité globale du follicule, et sa contribution au rétro-contrôle ovarien sur la FSH. Le follicule 1 devient incapable de survivre dans un environnement en FSH défavorable, et subit l’atrésie, tandis que le follicule

2 atteint le seuil d'ovulation.

### 2.3.3.4 Cohorte de 5 follicules

Afin d'exploiter le comportement du modèle face à une cohorte plus grande, nous avons simulé le processus de sélection au sein d'une cohorte de 5 follicules. Les distributions initiales de la densité cellulaire, ainsi que les sensibilités des follicules à FSH diffèrent légèrement les unes des autres, comme on peut le voir dans la Table 2.7.

	$\beta$	$g_1$	$g_2$	Nombre initial de cellules ( $10^6$ )		
				zone 1	zone 2	zone 3
follicule 1	0.7	80	0.7	0.4	0.35	0.25
follicule 2	0.6	68.6	0.6	0.3	0.3	0.15
follicule 3	0.7	80	0.7	0.35	0.35	0.35
follicule 4	0.65	74.2	0.65	0.2	0.15	0.2
follicule 5	0.55	62.8	0.55	0.45	0.4	0.3

TAB. 2.7 – Processus de sélection au sein d'une cohorte de cinq follicules

Nous avons adapté la sensibilité hypophysaire ainsi que le seuil d'ovulation ( $m = 9$ ,  $M_s = 9$ ) à la nouvelle dynamique ovarienne. La Figure 2.11 (a) et (b) illustre le processus de sélection au sein de la cohorte : le taux d'ovulation est de 2, les follicules 1 et 3 sont les follicules ovulatoires.

Le taux d'ovulation peut être modifié par l'administration de FSH exogène. Celle-ci est administrée à la cohorte après que les cellules ont parcouru cinq cycles cellulaires, de manière à garder le niveau de FSH plasmatique à sa valeur maximale, comme on peut le voir sur la Figure 2.11, Panel (c). La Figure 2.11, Panel (d) illustre l'ovulation du follicule 5, qui était atrétique dans la situation précédente, et qui est "sauvé" par l'administration exogène de FSH. Les deux autres follicules (le 2 et le 4) ne bénéficient pas suffisamment de la FSH additionnelle, et subissent tout de même l'atrésie.

## 2.4 Discussion sur la modélisation

Nous avons considéré le processus de sélection des follicules ovulatoires, en tant que processus contrôlé par FSH, d'un point de vue mécaniste. FSH agit sur l'échelle moléculaire via une voie de transduction de son signal. L'intégration de la signalisation en FSH à l'échelle cellulaire régit la dynamique des transitions entre les différents états cellulaires, et donc l'engagement des cellules vers un état prolifératif, différencié ou apoptotique. A l'échelle folliculaire, le destin du follicule dépend de sa composition cellulaire et de sa contribution au rétro-contrôle ovarien. La somme des contributions de chaque follicule définit la pression du rétro-contrôle ovarien sur la sécrétion de FSH, fermant ainsi la boucle. Notre approche est donc parvenue à fusionner une

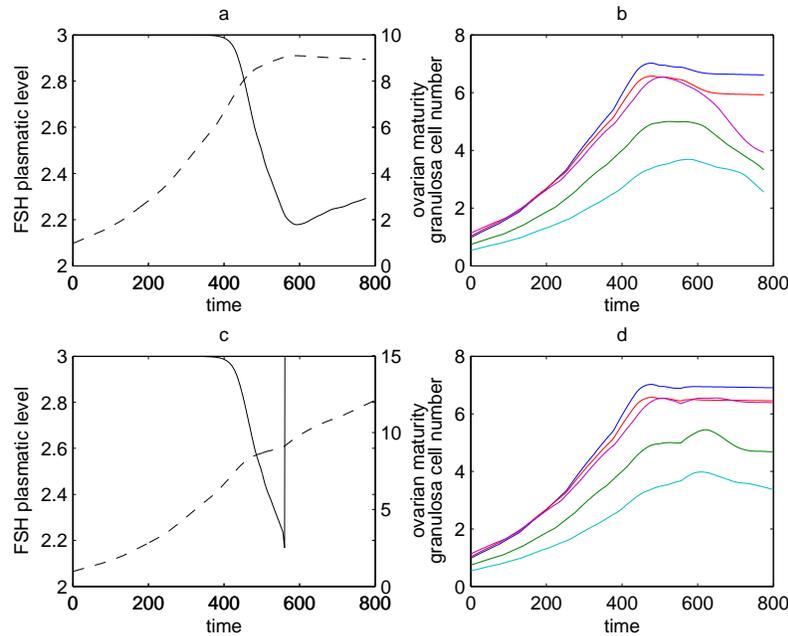


FIG. 2.11 – Panels (a) et (b) : Processus de sélection au sein d'une cohorte de cinq follicules. Les lignes noires correspondent aux sorties ovariennes, les lignes bleues au follicule 1, les vertes au follicule 2, les rouges au follicule 3, les turquoises au follicule 4 et les roses au follicule 5. Panel (a) : niveaux plasmatiques de FSH (—) et maturité ovarienne (---), Panel (b) : nombre de cellules de granulosa. Il y a deux follicules ovulatoires. Panels (c) et (d) : Administration exogène de FSH. Panel (c) : niveaux plasmatiques de FSH (—) et maturité ovarienne (---), Panel (d) : nombre de cellules de granulosa. le follicule 5 est sauvé de l'atrésie par l'administration exogène de FSH.

description multi-échelles détaillée du développement folliculaire avec des résultats de dynamique des populations.

Le contrôle issu du rétro-contrôle ovarien n'est pas le seul contrôle opérant. En effet, ce contrôle est sujet à une modulation locale à l'échelle folliculaire, qui agit comme un filtre. D'un point de vue physiologique, un tel filtre peut être essentiellement imputable au degré de vascularisation des follicules [39], mais également à la communication inter-cellulaire, via les "gap-junctions" [26], et de manière plus globale à ce que l'on peut appeler le micro-environnement folliculaire, dans lequel participent la matrice extra-cellulaire [56], les interactions paracrines entre les cellules thécales et la granulosa.

Le terme de contrôle local assure la stabilité du modèle en évitant aux cellules de proliférer ou de maturer en excès. Pour un contrôle local élevé, par exemple dans le cas d'un apport exogène en FSH, la prolifération, favorisée par cet apport en FSH, est équilibrée par la sortie de cycle des cellules, également favorisée par cet apport en FSH. Le développement folliculaire est donc accéléré, mais toujours de manière contrôlée. Pour un contrôle local faible, la durée du cycle cellulaire augmente, ce qui ralentit le taux de prolifération et compense donc l'augmentation de

la fraction de croissance dû à un taux de sortie de cycle plus faible.

Selon l'échelle considérée, la notion de maturité peut avoir plusieurs significations. A l'échelle moléculaire, la synthèse d'AMPc a été retenue, en tant que goulot d'étranglement de la signalisation en FSH intégrant d'autres voies de signalisation telles que celles des systèmes de IGF (insulin-like growth factors) et BMP (bone morphogenetic protein) [44]. A l'échelle folliculaire, la maturité caractérise à la fois la contribution endocrine des follicules en termes de sécrétion d'inhibine et d'estradiol, et leur capacité à ovuler, liée à l'acquisition de récepteurs à LH par leurs cellules de granulosa. Enfin, à l'échelle ovarienne, la maturité définit le statut endocrine de l'ovaire, et la pression de rétro-contrôle ovarien sur l'hypophyse.

La description du cycle cellulaire est simplifiée : les phases S, G2, et M sont agrégées en une seule phase SM, et les transitions entre les phases G1 et SM ont lieu à un âge cellulaire fixe. Cependant, chaque cellule de granulosa suit un cycle cellulaire qui lui est propre, en réponse au signal de FSH. En effet, le temps de transit dans la phase SM est fixe, mais il peut varier au sein de la phase G1 selon le signal hormonal, et de cette manière, les cycles cellulaires sont différents. Au sein de la phase de différenciation, l'âge évolue comme le temps. L'implémentation numérique nécessitant un âge fini, nous avons dû introduire un âge limite. Une telle limite peut être interprétée comme un âge de sénescence, au-delà duquel une vieille cellule subirait une mort cellulaire programmée [64].

La variable de maturité régit la transition entre la phase G1 et la phase D. Après la mitose, les cellules-filles héritent du niveau de maturité que la cellule-mère a atteint en fin de phase G1. Même si le pool de récepteurs à FSH est divisé environ en deux après la mitose, on peut considérer que la dynamique de maturation des cellules-filles atteint rapidement celle de leur mère, car l'efficacité en terme de synthèse d'AMPc est seulement modérément affectée par la taille de ce pool [8].

Dans le cas d'un contrôle local décroissant, la vitesse de maturation peut devenir négative, ce qui autorise la dédifférenciation des cellules. Cependant, une telle dédifférenciation peut difficilement conduire à un retour dans le cycle cellulaire, la cellule devant traverser une fois de plus la zone de vulnérabilité en apoptose.

L'entrée en apoptose est un terme essentiel pour le modèle. La sélection des follicules ovulatoires repose en effet sur l'atrésie des autres follicules, due à leur incapacité à survivre dans un milieu pauvre en FSH [58]. Le taux d'apoptose dépend de la maturité cellulaire, et cette dépendance est un point clef, car l'échappement ou le confinement de ses cellules dans la zone de vulnérabilité à l'apoptose détermine le destin d'un follicule. Le début de la chute en FSH correspond au moment à partir duquel le processus de sélection a lieu (les cellules des follicules atrétiques subissent massivement l'apoptose), et la raideur de la chute détermine l'intensité de l'apoptose. Même les follicules ovulatoires subissent l'apoptose cellulaire, cependant, à un niveau moindre que les follicules atrétiques. Ceci est cohérent avec l'observation de jusqu'à 10% de cellules apoptotiques dans les follicules sains [3].

Les résultats du modèle du point de vue du processus de sélection (mono- ou poly-ovulation, anovulation) sont en accord avec les connaissances physiologiques concernant la vascularisation, la sensibilité de l'hypophyse au rétro-contrôle ovarien et l'administration de FSH exogène.

Une forte vascularisation, comme élément déterminant pour la sélection d'un follicule, est une justification qui a déjà été évoquée [50] ; les follicules sélectionnés sont plus vascularisés que les autres, et par conséquent ils ont accès à une quantité locale de FSH plus élevée [39], comme on peut le voir sur la Figure 2.8 (c).

Les sorties du modèle correspondant aux différentes sensibilités de l'hypophyse suggèrent qu'une hypophyse peu sensible permet un taux d'ovulation plus élevé. Ceci est en accord avec les expériences qui comparent les effets d'estradiol exogène (qui augmente la pression du rétro-contrôle ovarien) chez des brebis poly-ovulantes ou mono-ovulantes. Les premières ont toléré des niveaux plus élevés d'estradiol, avant que la FSH ne chute.

L'administration de FSH exogène est bien connue pour améliorer le taux d'ovulation, ce traitement étant celui utilisé aussi bien chez les femmes [11] que chez les animaux domestiques [25]. Chez les femmes, l'inconvénient principal de ce type de traitement est le risque d'une hyperstimulation. Nos tous premiers résultats suggèrent qu'un dosage fin des quantités de FSH à administrer pourrait permettre d'atteindre un taux d'ovulation spécifique.

Nous avons travaillé avec une paire de follicules plutôt que sur une cohorte plus grosse. L'étude de la paire de follicules nous a permis d'explorer le comportement du modèle, d'une manière simple, face à des sensibilités hypophysaire et ovarienne différentes. De plus, la simulation d'un petit nombre de follicules n'est peut-être pas si éloignée de la simulation d'une grosse cohorte au sein de laquelle il est possible de distinguer plusieurs sous-groupes de follicules ayant des niveaux de maturité comparables. Enfin, les résultats obtenus pour une cohorte de cinq follicules sont encourageants quant au comportement du modèle pour une grosse cohorte.

A présent que le modèle est établi, une perspective de travail, qui ne sera pas abordée dans cette thèse, est l'exploration systématique de manière numérique des situations physiologiques et pathologiques qui peuvent être représentées.

Dans la suite, nous travaillons sur l'analyse mathématique des équations du modèle, ainsi que sur des problèmes de contrôle associés, concernant la caractérisation de follicules ovulatoires, l'atteinte d'un taux d'ovulation donné, et/ou dans une chronologie donnée.

## Chapitre 3

# Analyse des lois de conservation : existence et unicité de la solution

Nous avons obtenu un modèle mathématique de sélection des follicules ovulatoires en accord avec les connaissances physiologiques.

A présent, nous souhaitons analyser ce modèle afin d'en dégager ses spécificités. Dans un premier temps, les équations des moments nous ont paru une méthode adaptée à l'étude de ce système : il s'agit d'écrire les équations qui décrivent directement l'évolution des moments de la densité cellulaire, en particulier le moment d'ordre zéro, qui représente le nombre de cellules de granulosa dans un follicule, et le moment d'ordre un par rapport à la maturité, qui représente la maturité globale d'un follicule. L'avantage de telles équations est d'abord qu'elles décrivent directement l'évolution de données physiologiquement observables, et ensuite qu'elles seraient sous forme d'équations aux dérivées ordinaires, qui sont des équations plus simples à analyser et à contrôler que les équations aux dérivées partielles de la granulosa. Cependant, l'écriture d'un système d'équations décrivant uniquement l'évolution des moments semble difficile, notamment à cause de la structure hybride du modèle (les dynamiques sont différentes en fonction des phases cellulaire et les valeurs de la densité aux âges et/ou maturités seuils ne disparaissent pas après intégration) et de l'absence de relation de clôture (voir Annexe A). Nous travaillerons donc directement sur les équations du modèle.

Les équations qui décrivent le processus de sélection sont des lois de conservation contrôlées. Il est naturel de se poser les questions d'existence et d'unicité des solutions à de telles équations. Dans ce chapitre, nous distinguerons les notions de boucle ouverte et de boucle fermée qui conduisent à travailler avec des équations aux dérivées partielles ou bien des équations intégrodifférentielles. Nous poursuivrons par l'état de l'art sur l'existence et l'unicité de solutions à ce type d'équations : nous exposerons de manière générale les outils d'analyse d'équations aux dérivées partielles, puis nous verrons les particularités des équations de la granulosa. Nous proposerons enfin une méthode de construction de la solution en boucle ouverte puis en boucle fermée.

## 3.1 Notions de boucle ouverte, boucle fermée

### 3.1.1 Reformulation des équations du modèle

Nous reformulons les équations (2.4,2.5,2.6) sur un domaine “déroulé”, où l’âge dans le cycle cellulaire n’est plus remis à zéro, et où les phases G1 et SM sont périodiques, comme on le voit sur la Figure 3.1. Nous faisons correspondre à la phase G1 la phase 1, à la phase SM la phase 2, et à la phase D la phase 3. Cette reformulation conserve le comportement du modèle, et permet de simplifier l’analyse.

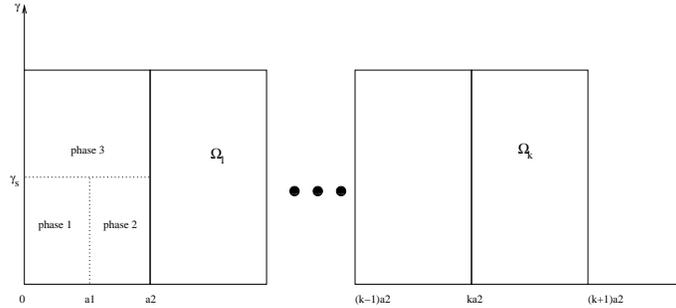


FIG. 3.1 – Domaine “déroulé”. La phase 1 correspond à la phase G1 et son domaine spatial est l’ensemble des  $(a, \gamma) \in [ka_2, ka_2 + a_1[ \times [0, \gamma_s[$  pour  $k \in \mathbb{N}$ . La phase 2 correspond à la phase SM et son domaine spatial est l’ensemble des  $(a, \gamma) \in [ka_2 + a_1, (k + 1)a_2[ \times [0, \gamma_s[$ . La phase 3 correspond à la phase D et son domaine spatial est l’ensemble des  $(a, \gamma) \in [0, \infty) \times [\gamma_s, \infty)$ .

La variable  $t$  représente le temps. L’âge cellulaire  $a$  est un marqueur de la progression au sein du cycle cellulaire. Le marqueur de maturité  $\gamma$  est utilisé pour distinguer les cellules dans le cycle cellulaire des cellules différenciées.

Soit  $\Omega_k = \{(a, \gamma) \in ]ka_2, (k + 1)a_2[ \times ]0, \infty)\}$  et  $Q_k = \Omega_k \times ]0, T[ \forall k \in \mathbb{N}$ . Le domaine  $\Omega_k$  dans le plan âge-maturité est représenté sur la Figure 3.1.

Sur chaque  $Q_k$ , la forme générique de la loi de conservation pour la densité cellulaire  $\phi_f^k$  est :

$$\frac{\partial \phi_f^k}{\partial t} + \frac{\partial g_f(u_f) \phi_f^k}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, u_f) \phi_f^k}{\partial \gamma} = -\lambda(\gamma, U) \phi_f^k \quad (3.1)$$

Les fonctions  $g_f$  et  $h_f$  sont respectivement les vitesses de vieillissement et de maturation, et  $\lambda$  est le terme de pertes. Leurs dynamiques sont discontinues :

$$\begin{aligned}
 \forall k \in \mathbb{N} \quad \forall (a, \gamma) &\in [ka_2, ka_2 + a_1[ \times ]0, \gamma_s[ \quad (\text{en phase 1}) \\
 g_f(u_f) &= \tau_{gf}(g_1 u_f + g_2) \\
 h_f(\gamma, u_f) &= \tau_{hf}(-\gamma^2 + (c_1 \gamma + c_2)(1 - \exp(-u_f/\bar{u})))^* \\
 \lambda(\gamma, U) &= \Omega(\gamma) \frac{U_{max} - U}{U_{max}}
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

$$\begin{aligned}
 \forall k \in \mathbb{N} \quad \forall (a, \gamma) &\in [ka_2 + a_1, (k+1)a_2[ \times ]0, \gamma_s[ \quad (\text{en phase 2}) \\
 g_f(u_f) &= 1 \\
 h_f(\gamma, u_f) &= 0 \\
 \lambda(\gamma, U) &= 0
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

$$\begin{aligned}
 \forall k \in \mathbb{N} \quad \forall (a, \gamma) &\in [0, \infty) \times [\gamma_s, \infty) \quad (\text{en phase 3}) \\
 g_f(u_f) &= 1 \\
 h_f(\gamma, u_f) &= \tau_{hf}(-\gamma^2 + (c_1 \gamma + c_2)(1 - \exp(-u_f/\bar{u}))) \\
 \lambda(\gamma, U) &= \Omega(\gamma) \frac{U_{max} - U}{U_{max}}
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Où  $\Omega(\gamma) = K \exp\left(-\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\bar{\gamma}}\right)^2\right)$  sur  $[\gamma_1, \gamma_2]$  (bornes de la zone de vulnérabilité à l'apoptose) et zéro ailleurs, et tous les paramètres sont des réels positifs.

Les conditions aux frontières entre chaque  $Q_k$  sont données par (nous justifierons plus tard l'existence de la trace utilisée ici ainsi que le caractère bien posé du modèle) :

$$\begin{aligned}
 \text{pour } k &= 0 \\
 \phi_f^0(0, \gamma, t) &= 0 \\
 \phi_f^0(a, 0, t) &= 0 \\
 \text{pour } k &\in \mathbb{N}^* \\
 \phi_f^k(ka_2, \gamma, t) &= \phi_f^{k-1}(ka_2, \gamma, t) \quad \text{pour } (\gamma, t) \in [\gamma_s, \infty) \times ]0, T[ \\
 \tau_{gf}(g_1 u_f + g_2) \phi_f^k(ka_2, \gamma, t) &= 2 \phi_f^{k-1}(ka_2, \gamma, t) \quad \text{pour } (\gamma, t) \in [0, \gamma_s[ \times ]0, T[ \\
 \phi_f^k(a, 0, t) &= 0
 \end{aligned}$$

Les conditions initiales pour chaque follicule sur chaque domaine  $Q_k$  sont données par :

$$\phi_f(a, \gamma, 0) = \phi_{f0}(a, \gamma)|_{\Omega_k} \tag{3.5}$$

On définit la densité cellulaire dans un follicule,  $\phi_f$ , comme

$$\phi_f = \phi_f^k \text{ sur } Q_k, \quad k \in \mathbb{N}$$

\* la fonction  $h_f$  a été reformulée : la fonction (2.3) est à présent représentée par la multiplication

d'un polynôme pour approcher le comportement de  $\gamma$  en réponse à un contrôle constant et d'une fonction exponentielle pour approximer la courbe de réponse au contrôle  $u_f$ . La précision de l'approximation est très sensible à la valeur des paramètres  $c_1$  et  $c_2$ .

En boucle fermée, les termes de contrôle dépendent de la maturité des follicules ainsi que de la maturité ovarienne.

Soit l'opérateur de maturité :

$$M(\varphi)(t) = \int_0^{\gamma_{max}} \int_0^{a_{max}} \gamma \varphi(a, \gamma, t) da d\gamma \quad (3.6)$$

Les dynamiques des termes de contrôle, dans l'hypothèse d'état quasi-stationnaire pour  $U$ , sont alors :

$$\begin{aligned} U[M(\sum_f \phi_f)] &= U_{min} + \frac{U_{max} - U_{min}}{1 + \exp[c(M(\sum_f \phi_f) - m)]} \\ u_f &= b_f(M(\phi_f))U \\ \text{où } b_f &= b_1 + \frac{1 - b_1}{1 + \exp(b_2(b_3 - M(\phi_f)))} \end{aligned} \quad (3.7)$$

Il y a déclenchement de l'ovulation lorsque la maturité ovarienne atteint un seuil  $M_s$  :

$$M(\sum_f \phi_f)(T) = M_s$$

### 3.1.2 Contrôle en boucle fermée

Le processus de sélection des follicules ovulatoires est modélisé en boucle fermée, car nous décrivons la boucle de rétro-contrôle entre les ovaires et l'axe hypophyse-hypothalamus. Le schéma fonctionnel de la Figure 3.2 représente le modèle multi-échelles en boucle fermée.

Les termes de contrôle  $U$  et  $u_f$  sont ceux qui définissent le rétro-contrôle.

En insérant ces termes dans l'équation (3.1), on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi_f}{\partial t} + \frac{\partial g_f(b_f(\int \int \gamma \phi_f) S(\int \int \gamma \sum_f \phi_f)) \phi_f}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, b_f(\int \int \gamma \phi_f) S(\int \int \gamma \sum_f \phi_f)) \phi_f}{\partial \gamma} \\ = -\lambda(\gamma, S(\int \int \gamma \sum_f \phi_f)) \phi_f \end{aligned}$$

Il s'agit d'une équation intégro-différentielle dont les intégrales de la solution se trouvent dans les vitesses et le terme source de la loi de conservation. Ce type d'équation intégro-différentielle n'est pas courant dans la littérature, où le terme qui contient l'intégrale de la solution se trouve généralement dans le terme source (e.g. [40]).

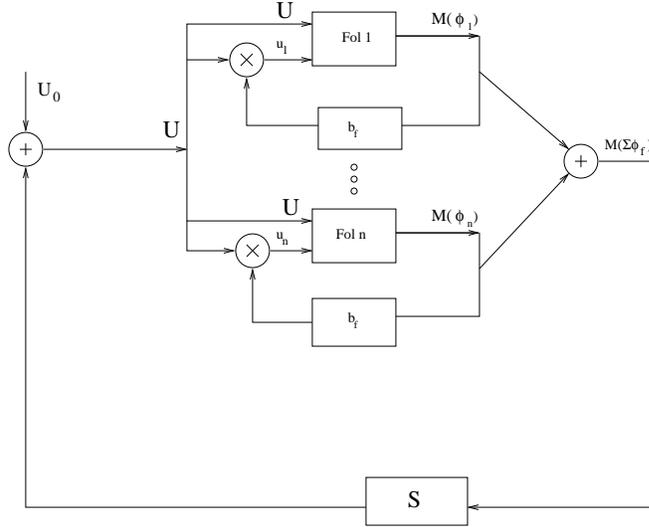


FIG. 3.2 – Schéma fonctionnel du système ovarien en boucle fermée. Le contrôle global  $U$ , issu du rétro-contrôle ovarien, est modulé à l'échelle folliculaire (Fol  $f$ ) par la maturité folliculaire  $M(\phi_f)$  pour définir le contrôle local  $u_f$ .

Il existe des équations intégro-différentielles avec intégrale de la solution dans les vitesses décrivant des phénomènes biologiques (l'hématopoïèse) [34], mais les notions d'analyse ou de contrôle de la forme intégro-différentielle ne sont pas abordées.

### 3.1.3 Contrôle en boucle ouverte

Lorsque l'on étudie les équations en boucle ouverte, on suppose que les contrôles  $u_f$  et  $U$  dépendent uniquement du temps (et éventuellement de l'espace), mais pas de la solution. Dans le cadre du processus de sélection, cela revient à supposer que l'on ne tient compte ni du rétro-contrôle ovarien ni de la modulation locale du contrôle et l'on peut donner la valeur que l'on veut à ces contrôles. Cette hypothèse permet de simplifier l'analyse du modèle, et permet de s'approcher de situations physiologiques si l'on impose un contrôle global  $U$  identique à tous les follicules et que l'on vérifie  $u_f \leq U$ .

Chaque follicule a alors deux entrées de contrôle, comme on peut le voir sur la Figure 3.3.

Dans le cas où les fonctions  $U(t)$  et  $u_f(t)$  dépendent continûment du temps, on étudie une équation du type :

$$\frac{\partial \phi_f}{\partial t} + \frac{\partial g_f(t) \phi_f}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, t) \phi_f}{\partial \gamma} = -\lambda(\gamma, t) \phi_f \quad (3.8)$$

On se retrouve alors dans le cadre classique des lois de conservation, qui décrivent l'évolution d'équations aux dérivées partielles (EDP) du type (3.8). Dans le cas d'une cohorte de  $n$  follicules, les équations de la granulosa forment un système de  $n$  lois de transport sous forme conservative,

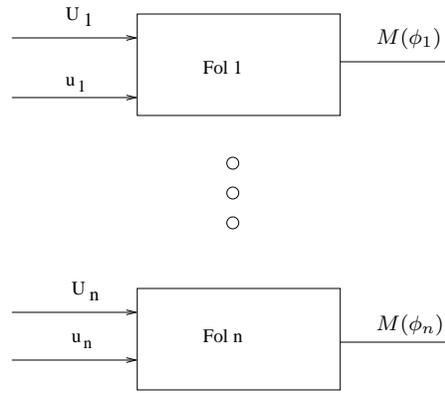


FIG. 3.3 – Schéma fonctionnel du système ovarien en boucle ouverte. Chaque follicule (Fol  $f$ ) a deux entrées de contrôle  $U_f$  et  $u_f$ .

à vitesses variables par rapport à l'état, et avec un terme source également variable par rapport à l'état. Lorsque l'on travaille en boucle ouverte, les équations n'interagissent plus entre elles. On étudie donc un système de  $n$  équations scalaires indépendantes.

## 3.2 Existence et unicité des solutions aux équations aux dérivées partielles : état de l'art

Les EDP qui représentent le processus de sélection des follicules ovulatoires en boucle ouverte ont les particularités suivantes :

- elles ont des vitesses variables en fonction de l'espace et discontinues entre chaque phase cellulaire,
- elles comportent un terme source dépendant de la solution et variable en fonction de l'espace,
- le flux est discontinu au passage de la mitose.

Nous verrons tout d'abord les outils généraux qui permettent d'analyser les systèmes d'EDP, puis nous préciserons les outils applicables aux équations de la granulosa, concernant notamment les EDP scalaires à vitesses variables par rapport à l'espace, et les EDP à vitesses discontinues.

### 3.2.1 Cas général

#### 3.2.1.1 Systèmes de lois de conservation

L'étude de notre problème en boucle ouverte rentre dans le cadre général de systèmes de lois de conservation. De tels systèmes étudient l'évolution des quantités  $u_i$  de la manière suivante

[60] :

$$\begin{aligned} \partial_t u_i + \operatorname{div}_x f_i(u) &= g_i(x, t, u) & (3.9) \\ 1 &\leq i \leq n \\ x &\in \mathbb{R}^d \\ t &> 0 \end{aligned}$$

où  $f$  est le flux,  $g$  la source,  $n$  le nombre d'équations du système et  $d$  la dimension de l'espace. Ce système d'équations augmenté de conditions initiales s'appelle *problème de Cauchy*. D'une manière générale, la résolution de tels problèmes d'un point de vue analytique et numérique est très difficile [60]. Il n'existe pas de résultat satisfaisant concernant l'existence d'une solution au problème de Cauchy. Pour une donnée initiale régulière, il existe une solution régulière mais seulement pendant un temps fini. Les résultats concernant les solutions faibles (celles susceptibles d'exister pour tout temps) sont limités au cas scalaire ( $n = 1$ ) ou au cas mono-dimensionnel ( $d = 1$ ) !

Il est possible de considérer, sur des cas simples, les raisons pour lesquelles l'étude de telles équations est si difficile.

Soit le système nonlinéaire en dimension  $d = 1$  :

$$\begin{aligned} u_t + f(u)_x &= 0 & (3.10) \\ u(x, 0) &= u_0(x) \end{aligned}$$

Une solution classique pour ce problème de Cauchy est une solution de classe  $C^1$  qui satisfait ponctuellement (3.10). Pour étudier la solution au problème de Cauchy, on définit les *courbes caractéristiques*, qui sont les courbes qui à  $t$  associent le couple  $(X(t), t)$ , solutions de l'équation :

$$\frac{dX}{dt} = f'(u(X, t))$$

Le long de ces courbes caractéristiques, la solution  $u$  est constante. En effet :

$$\frac{d}{dt}u(X(t), t) = \frac{dX}{dt}u_x(X, t) + u_t(X, t) = (u_t + f'(u)u_x)(X, t) = 0$$

Il suffit que les courbes caractéristiques (qui dans ce cas sont des droites) "tapissent" le plan  $(x, t)$  pour connaître la solution en tout point.

La méthode des caractéristiques fournit donc la solution classique au problème de Cauchy dès qu'elle existe : il suffit de trouver les courbes caractéristiques, et de connaître la valeur initiale de la solution de long de ces courbes (voir Figure 3.2.1.1).

Dans le cas où  $f$ , de classe  $C^\infty$ , n'est pas linéaire en fonction de  $u$  dans l'équation (3.10), les coefficients directeurs des droites caractéristiques sont les  $f'(u)$ , et donc deux droites différentes n'ont a priori pas le même coefficient directeur : elles se rencontrent en un temps fini. Tant que les caractéristiques ne se croisent pas, il existe une solution classique au problème de Cauchy. Lorsqu'elles se croisent, il y a alors deux solutions pour un même point du plan : on ne peut plus

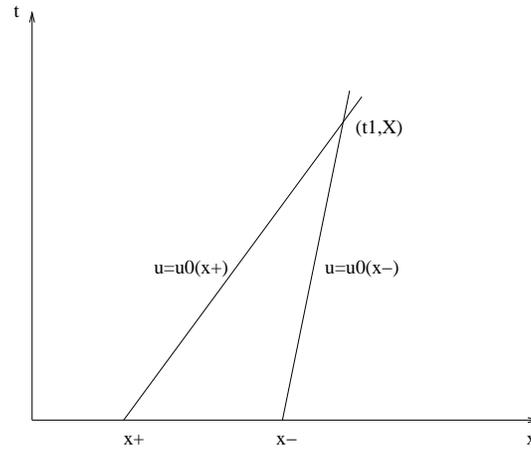


FIG. 3.4 – Exemple de courbes caractéristiques : le long des droites la valeur de la solution est constante. Il y a choc de la solution à l’intersection des deux droites.

parler de solution classique.

La notion de solution faible est alors introduite : c’est une solution au sens des distributions. On dit que  $u$  est solution de (3.10) si pour toute fonction test  $v$  dérivable, on a :

$$\iint \left( u \frac{\partial v}{\partial t} + f(u) \frac{\partial v}{\partial x} \right) dxdt + \int u_0(x)v(x, 0) = 0$$

L’inconvénient des solutions faibles est qu’elles ne sont pas uniques, il faut donc séparer les solutions physiquement admissibles des artefacts mathématiques. La notion d’entropie (ainsi appelée pour son origine thermodynamique) est utilisée pour traduire l’irréversibilité des processus étudiés et permet de “trier” les solutions.

Dans le cadre général des EDP, il est difficile de conclure sur l’existence et l’unicité des solutions. L’analyse du problème se fait de manière différente selon la dimension du système, la fonction de flux, et la présence ou non d’un terme source. Dans le cas scalaire cependant, qui correspond au cas des équations de la granulosa en boucle ouverte, il existe un théorème montrant que le problème de Cauchy est bien posé au sein de chaque phase.

### 3.2.2 Cas scalaire, théorème de Kruzkhov

La notion d’entropie (ou des paires flux-entropie) se rapporte aux couples de fonctions régulières  $(E, F)$  définies sur l’espace d’état  $u \in Q$ , pour lesquelles toute solution classique de  $u_t + f(u)_x$  satisfait aussi  $E(u)_t + F(u)_x = 0$ . On dira alors que  $u$  est solution entropique de (3.10) si pour toute entropie convexe  $E$  de flux  $F$ , et pour toute fonction test  $v$  elle satisfait les

inégalités d'entropie :

$$\iint_Q (E(u)v_t + F(u)v_x) dx dt + \int_{\mathbb{R}} E(u_0(x))v(x, 0) dx \geq 0$$

Auparavant, une solution faible  $u$  était réversible car la fonction  $u_1(x, t) = u(-x, s - t)$  était aussi solution faible de l'équation (3.10). Les inégalités entropiques changent de sens quand on passe de  $u$  à  $u_1$ , ce qui permet de faire le tri dans les solutions obtenues.

Dans le cas des équations scalaires, le théorème de Kruzhkov montre que le problème de Cauchy est bien posé dans la classe des solutions entropiques.

Soit l'équation (3.9). Sous les hypothèses suivantes :

- la condition initiale  $u_0$  est une fonction bornée ;
- $f$  et  $g$  sont régulières ;
- la différence  $g - \operatorname{div}_x f$  est uniformément bornée par rapport à  $x$  ;

Kruzhkov montre alors qu'il existe une et une seule solution entropique à variations bornées  $u \in L^\infty(Q) \cap \mathcal{C}([0, T]; L^1_{loc}(\mathbb{R}^d))$  à l'équation (3.9) [27].

Il est possible d'appliquer le théorème de Kruzhkov aux équations de la granulosa, mais uniquement phase par phase. En effet, les fonctions vitesses  $g_f$  et  $h_f$ , correspondant à la fonction  $f$  du théorème de Kruzhkov, ne sont pas continues lors des transitions entre phases. Le théorème de Rankine-Hugoniot, permettant de prolonger les solutions par continuité le long de discontinuités (qui dans notre cas sont les transitions entre chaque phase), ne peut s'appliquer dans ce cas car les solutions obtenues par le méthode de Kruzhkov ne sont pas de classe  $C^1$ , condition nécessaire pour appliquer le théorème de Rankine-Hugoniot.

La discontinuité des coefficients de vitesses aux transitions entre chaque phase est donc limitante pour appliquer le théorème de Kruzhkov sur l'intégralité du domaine.

Nous nous intéressons alors aux résultats d'existence et d'unicité obtenus dans le cas des lois de conservation à coefficients discontinus, et pour cela, nous nous plaçons dans le cadre de O. Besson et al., [2], qui montrent des résultats d'existence et d'unicité sur des EDP à vitesses discontinues et bornées.

### 3.3 Construction d'une solution pour les équations de la granulososa

Dans ce paragraphe, nous allons construire une solution aux équations de la granulososa, d'abord en boucle ouverte, puis en boucle fermée. L'idée est de résoudre une succession de problèmes associés à des domaines élémentaires, puis d'utiliser les résultats d'existence de la trace de la solution (valeur de la solution sur les frontières du domaine) obtenues dans [2] pour prolonger celle-ci sur l'intégralité du domaine.

Besson et Pousin étudient l'existence et l'unicité de solutions faibles pour des lois de conser-

vation linéaires de la forme

$$\partial_t u + \operatorname{div}_x(vu) = f$$

Soit  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ , alors  $(x, t) \in Q = \Omega \times ]0, T[$ . Le vecteur vitesse  $v$  doit vérifier  $v \in L^\infty(Q)^d$  et  $\operatorname{div}(v) \in L^\infty(Q)$  et le terme source  $f$  doit vérifier  $f \in L^2(Q)$ . Sous ces hypothèses O. Besson montre alors que cette équation a une unique solution faible dans  $L^2(Q)$  et son opérateur de trace est continu dans  $L^2(\partial Q)$  où  $\partial Q$  représente la frontière du domaine  $Q$ .

### 3.3.1 Existence et unicité en boucle ouverte

Dans un premier temps, nous travaillons en boucle ouverte et supposons que les termes de contrôle ne dépendent pas de la solution mais sont des fonctions données du temps.

Il nous est alors possible d'effectuer un changement de variable afin de nous ramener à l'étude d'une loi de conservation dont le second membre ne dépend pas de la solution.

On pose  $\phi_f^k = \tilde{\phi}_f^k \exp(l(\gamma, t))$  défini sur  $Q_k = \{(a, \gamma, t) \in ]ka_2, (k+1)a_2[ \times ]0, \infty[ \times ]0, T[ \mid \forall k \in \mathbb{N}\}$ . Soit  $\partial Q_k$  la frontière du domaine  $Q_k$ .

Soit  $l(\gamma, t)$  tel que

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(\gamma, t)}{\partial t} + h_f(\gamma, t) \frac{\partial l(\gamma, t)}{\partial \gamma} &= -\lambda(\gamma, t) \\ l(0, t) = l(\gamma, 0) &= 0 \end{aligned} \quad (3.11)$$

Nous avons  $h_f \in L^\infty(Q_k)$ ,  $\operatorname{div}(h_f) \in L^\infty(Q_k)$  et  $\lambda \in L^2(Q_k)$ . Il existe donc, selon [2], une unique solution  $l(\gamma, t)$  dans  $L^2(Q_k)$  et sa trace est bien définie dans  $L^2(\partial Q_k)$ . Alors  $\tilde{\phi}_f^k$  vérifie

$$\frac{\partial \tilde{\phi}_f^k}{\partial t} + \operatorname{div}(v_f \tilde{\phi}_f^k) = 0 \quad (3.12)$$

où  $v_f$  est le vecteur vitesse :  $v_f = \begin{pmatrix} g_f(t) \\ h_f(\gamma, t) \end{pmatrix}$ .

Nous remarquons que  $g_f(t) > 0$  pour  $a = ka_2$  et  $h_f(\gamma, t) > 0$  pour  $\gamma = 0$ .

On note  $\partial \Omega_k^a = \{(a, \gamma) \mid a = ka_2\}$ . La frontière entrante pour l'équation (3.12) est  $\partial Q_k^a = \partial \Omega_k^a \cup \{(a, \gamma) \mid \gamma = 0\} \times ]0, T[$ . Les conditions aux frontières sont  $\tilde{\phi}_f^k|_{\partial \Omega_k^a} = \Gamma_k^-(\gamma, t)$  et  $\tilde{\phi}_f^k(a, 0, t) = 0$  et la condition initiale est  $\tilde{\phi}_f^k|_{Q_k} = \phi_{f0}|_{Q_k}$ .

Comme  $v_f \in L^\infty(Q_k)^2$  et  $\operatorname{div}(v_f) \in L^\infty(Q_k)$ , d'après [2], il existe une unique solution  $\tilde{\phi}_f^k \in L^2(Q_k)$  et sa trace est bien définie dans  $L^2(\partial Q_{k+1}^a)$  à condition que  $\Gamma_k^- \in L^2(\partial Q_k^a)$  et  $\phi_{f0} \in L^2(Q_k)$ .

Finalement, nous pouvons résoudre le problème  $P_k$  suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial \phi_f^k}{\partial t} + \frac{\partial g_f(t) \phi_f^k}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, t) \phi_f^k}{\partial \gamma} = -\lambda(\gamma, t) \phi_f^k \\ \phi_f^k|_{\partial Q_k^a} = \Gamma_k^-(\gamma, t) \\ \phi_f^k(a, 0, t) = 0 \\ \phi_f^k(a, \gamma, 0) = \phi_{f0}|_{Q_k} \end{cases} \quad (3.13)$$

qui permet de calculer  $\phi_f^k$  sur  $Q_k$  et  $\Gamma_k^+ = \phi_f^k|_{\partial Q_{k+1}^a}$ .

Nous pouvons à présent résoudre successivement les problèmes  $P_k$ , où :

pour  $k = 0$ ,  $\Gamma_k^-(\gamma, t) = 0 \in L^2(Q_0)$  ;

pour  $k > 0$ ,  $\Gamma_k^-(\gamma, t) \in L^2(Q_k)$  défini par :

$$\begin{cases} \Gamma_k^-(\gamma, t) = \frac{2}{\tau_{g_f}(g_1 u_f + g_2)} \Gamma_{k-1}^+(\gamma, t) & (\gamma, t) \in [0, \gamma_s[ \times ]0, T[ \\ \Gamma_k^-(\gamma, t) = \Gamma_{k-1}^+(\gamma, t) & (\gamma, t) \in [\gamma_s, \infty) \times ]0, T[ \end{cases} \quad (3.14)$$

Il est simple de voir que  $\phi_f$  défini sur l'intégralité du domaine par  $\phi_f = \phi_f^k$  sur  $L^2(Q_k) \forall k \in \mathbb{N}$  est unique.

### 3.3.2 Existence et unicité en boucle fermée

Dans le cas de la boucle fermée, les termes de contrôle dépendent de l'intégrale de la densité. Nous sommes dans le cas d'une équation intégro-différentielle.

Nous nous ramenons au cas précédent de boucle ouverte, en considérant qu'il y a un retard dans la dynamique des termes de contrôle. Nous tenons compte du fait que physiologiquement, la FSH n'arrive pas immédiatement à l'ovaire, mais seulement après une durée  $\tau$  (ce retard est déjà modélisé dans la formulation initiale de  $U$ , Eq(2.1)). On suppose qu'il y a également un retard  $\tau_f$ , pour que la maturité d'un follicule puisse modifier sa vascularisation et donc sa biodisponibilité locale en FSH. Nous avons alors les dynamiques suivantes pour les termes de contrôle :

$$\begin{aligned} U &= S(M(\phi)(t - \tau)) \\ u_f &= b_f(M(\phi_f)(t - \tau_f))U \end{aligned}$$

avec  $\tau > \tau_f$ .

Les conditions initiales sur les moments sont données sur l'intervalle  $[-\tau, 0[$ .

Ensuite, nous résolvons l'équation sur l'intervalle de temps  $[0, \tau_f[$ , ce qui revient à résoudre une équation en boucle ouverte où les termes de contrôle sont donnés par les conditions initiales. En réitérant l'opération sur chaque intervalle de temps  $[k\tau_f, (k+1)\tau_f[$   $k \in \mathbb{N}$ , on résout une succession d'équations en boucle ouverte. De cette manière, on résout l'équation du système en boucle fermée avec retards dans la dynamique des contrôles, pour l'intervalle de temps donné.

Il serait intéressant d'étudier l'existence du problème en boucle fermée sans retards, en particulier en faisant tendre  $\tau_f$  vers zéro, ce qui serait physiologiquement plus correct. Ceci revient à tester la robustesse du système aux retards.

Nous avons montré que notre modèle est bien posé, qu'il existe une unique solution au système que nous étudions et nous avons proposé une méthode pour construire cette solution. Nous nous intéressons à présent aux comportements possibles du modèle, et à l'étude de problèmes de contrôle.

## Chapitre 4

# Comportement asymptotique en réponse à un contrôle constant

Dans ce chapitre, nous utilisons la méthode des caractéristiques et la méthode des particules pour déduire des propriétés du modèle. Nous nous intéressons en particulier aux actions des termes de contrôle sur les trajectoires des courbes caractéristiques et sur le comportement asymptotique de la densité cellulaire et du nombre de cellules des follicules. Dans un premier temps, nous présenterons la méthode des caractéristiques et la méthode des particules, et reformulerons le modèle puis simulerons numériquement le système d'équations obtenu à l'aide de ces méthodes. Nous poursuivrons par l'étude d'un problème simplifié, dans lequel nous considérerons la trajectoire d'une courbe caractéristique, en réponse à un contrôle en boucle ouverte, en s'intéressant plus particulièrement aux actions du contrôle sur le sous-système régissant la position de la courbe caractéristique sur le domaine spatial en âge et maturité. Nous généraliserons enfin les résultats obtenus à un ensemble de courbes caractéristiques pour conclure sur le comportement asymptotique des follicules en fonction des contrôles constants appliqués.

### 4.1 Méthode des caractéristiques, méthode des particules

#### 4.1.1 Méthode des caractéristiques

Les caractéristiques des EDP sont des courbes paramétrées, le long desquelles la solution de l'EDP évolue selon une équation différentielle ordinaire. Dans le cas des équations de la granulosa, on définit un ensemble de  $c = 1 \dots n$  courbes caractéristiques, paramétrées en âge,  $a_c(t)$ , en maturité,  $\gamma_c(t)$ , et le long desquelles évolue la densité cellulaire  $\phi_{f_c}(t)$ . On peut suivre l'évolution de ces quantités par les équations suivantes [15] :

$$\begin{cases} \dot{a}_c = g_f(u_f) \\ \dot{\gamma}_c = h_f(\gamma_c, u_f) \\ \dot{\phi}_{fc} = -\left(\lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c}\right) \phi_{fc} \end{cases} \quad (4.1)$$

Etant donnée la structure hybride du système, on a des dynamiques différentes pour chaque phase :

En phase 1,  $\forall k \in \mathbb{N}$

$$\forall(a_c, \gamma_c) \in ]ka_2, a_1 + ka_2[ \times ]0, \gamma_s[ \begin{cases} \dot{a}_c = \tau_{gf}(b_a u_f + g_a) \\ \dot{\gamma}_c = -\tau_{hf} \gamma_c^2 + \tau_{hf}(c_1 \gamma_c + c_2) f(u_f) \\ \dot{\phi}_{fc} = -\left(\Omega(\gamma_c) \frac{U_{max} - U}{U_{max}} - 2\tau_{hf} \gamma_c + \tau_{hf} c_1 f(u_f)\right) \phi_{fc} \end{cases}$$

En phase 2,  $\forall k \in \mathbb{N}$

$$\forall(a_c, \gamma_c) \in ]a_1 + ka_2, (k+1)a_2[ \times ]0, \gamma_s[ \begin{cases} \dot{a}_c = 1 \\ \dot{\gamma}_c = 0 \\ \dot{\phi}_{fc} = 0 \end{cases}$$

En phase 3,  $\forall k \in \mathbb{N}$

$$\forall(a_c, \gamma_c) \in ]0, \infty[ \times ]\gamma_s, \infty[ \begin{cases} \dot{a}_c = 1 \\ \dot{\gamma}_c = -\tau_{hf} \gamma_c^2 + \tau_{hf}(c_1 \gamma_c + c_2) f(u_f) \\ \dot{\phi}_{fc} = -\left(\Omega(\gamma_c) \frac{U_{max} - U}{U_{max}} - 2\tau_{hf} \gamma_c + \tau_{hf} c_1 f(u_f)\right) \phi_{fc} \end{cases}$$

où

$$f(u_f) = 1 - \exp(-u_f/\bar{u}) \quad (4.2)$$

Les conditions de passage entre chaque phase sont,  $\forall k \in \mathbb{N}$  :

- pour  $T_i$  tel que  $a_c(T_i) = a_1 + ka_2$  et  $\gamma(T_i) \leq \gamma_s$  :

$$\begin{aligned} a_c(T_i^+) &= a_c(T_i^-) \\ \gamma_c(T_i^+) &= \gamma_c(T_i^-) \\ \phi_{fc}(T_i^+) &= \tau_{gf}(g_1 u_f(T_i^-) + g_2) \phi_{fc}(T_i^-) \end{aligned} \quad (4.3)$$

- pour  $T_i$  tel que  $a_c(T_i) = ka_2$  et  $\gamma(T_i) \leq \gamma_s$  :

$$\begin{aligned} a_c(T_i^+) &= a_c(T_i^-) \\ \gamma_c(T_i^+) &= \gamma_c(T_i^-) \\ \tau_{gf}(g_1 u_f(T_i^+) + g_2) \phi_{fc}(T_i^+) &= 2\phi_{fc}(T_i^-) \end{aligned} \quad (4.4)$$

- pour  $T_i$  tel que  $\gamma_c(T_i) = \gamma_s$  :

$$\begin{aligned} a_c(T_i^+) &= a_c(T_i^-) \\ \gamma_c(T_i^+) &= \gamma_c(T_i^-) \\ \phi_{fc}(T_i^+) &= \phi_{fc}(T_i^-) \end{aligned}$$

A partir des conditions initiales et en connaissant les termes de contrôle, il est donc possible pour tout temps de connaître l'évolution des courbes caractéristiques, ainsi que la valeur de la densité cellulaire le long de la courbe, soit la solution de l'EDP.

La méthode des caractéristiques ne permet cependant pas de calculer l'opérateur de maturité (il faudrait introduire une surface afin de calculer le moment (3.6) correspondant à la maturité) et ne permet donc pas de résoudre le problème en boucle fermée.

## 4.1.2 Méthode des particules

### 4.1.2.1 Principe de la méthode des particules

La méthode des particules, pour une équation de transport, opère de la manière suivante [10] :

D'abord on approxime la condition initiale par une combinaison linéaire de masses de Dirac, ensuite on suit l'évolution des particules et on calcule de manière exacte la solution particulière (dans le sens des distributions). Enfin, pour des résolutions numériques, on cherche à approximer la solution réelle à partir de la solution particulière, en effectuant un produit de convolution entre la solution particulière et une fonction  $\varphi_\epsilon(x)$  telle que  $\int \varphi_\epsilon(x) = 1$ .

La précision de l'approximation dépend, entre autres, du choix de la fonction de convolution.

On considère une EDP de transport sous forme conservative du type :

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \sum_{i=1}^d \frac{\partial}{\partial x_i} (a_i u) + a_0 u = 0, \quad x \in \mathbb{R}^d \quad (4.5)$$

On suppose que

$$\begin{aligned} a_i &\in C^0(\mathbb{R}^d \times [0, T]) \quad 0 \leq i \leq d \\ a_i &\in L^\infty(0, T; W^{1, \infty}(\mathbb{R}^d)) \quad 1 \leq i \leq d \end{aligned} \quad (4.6)$$

$$\text{où } W^{m,p}(\Omega) = \left\{ v \in L^p(\Omega); \partial^\alpha v = \frac{\partial^{|\alpha|} v}{\partial x_1^{\alpha_1} \dots \partial x_n^{\alpha_n}} \in L^p(\Omega), \forall \alpha \in \mathbb{N}^d, |\alpha| \leq m \right\}$$

Alors on peut approximer la solution  $u$  de l'équation (4.5) par un ensemble fini de  $N$  particules [53] :

$$v(x, t) = \sum_{p=1}^N \alpha^p(t) \delta_{x^p(t)}$$

où les  $x^p(t)$  sont les coordonnées spatiales des particules dans  $\mathbb{R}^d$ , et les  $\alpha^p(t)$  sont les poids des particules.

Leur évolution temporelle est donnée par

$$\begin{aligned}\frac{dx_i^p(t)}{dt} &= a_i(x^p(t), t) \\ \frac{d\alpha^p(t)}{dt} &= -a_0(x^p(t), t)\alpha^p(t)\end{aligned}$$

et on initialise les  $\alpha^p(t_0)$  tels que

$$\sum_{p=1}^N \alpha^p(t_0) = \int u dx$$

Dans le cas d'une équation de transport en 2D, une initialisation possible est de choisir la position des  $N$  particules  $(x^p, y^p)$  espacées de  $\Delta x$  et  $\Delta y$ , et de découper le domaine computationnel en un maillage rectangulaire uniforme tel que [7] :

$$D_p(0) = \left[ x^p(0) - \frac{\Delta x}{2}, x^p(0) + \frac{\Delta x}{2} \right] \times \left[ y^p(0) - \frac{\Delta y}{2}, y^p(0) + \frac{\Delta y}{2} \right]$$

On calcule alors

$$\alpha^p(0) = u_0(x^p(0), y^p(0))\Delta x\Delta y$$

Les domaines  $D_p$  vérifient pour tout temps

$$D_1(t) \oplus \dots \oplus D_N(t) = X$$

où  $X$  est le domaine computationnel. La taille de ces domaines est obtenue en résolvant :

$$\frac{d}{dt}|D_p(t)| = |D_p(t)|\operatorname{div}(a)$$

où  $a = (a_1, \dots, a_n)$  [7].

#### 4.1.2.2 Application à la granulosa

Dans le cas des cellules de granulosa, on a l'équation

$$\frac{\partial \phi_f}{\partial t} + \frac{\partial g_f(u_f)\phi_f}{\partial a} + \frac{\partial h_f(\gamma, u_f)\phi_f}{\partial \gamma} + \lambda(\gamma, U)\phi_f = 0 \quad (4.7)$$

On lui associe un système de  $N$  particules positionnées en  $(a^p, \gamma^p)$  avec pour poids  $M_0^p$  (qui correspond au nombre de cellules de granulosa associé à la particule). Pour chaque particule on est ramené à étudier le système d'ODE

$$\begin{cases} \dot{a}^p = g_f(u_f) \\ \dot{\gamma}^p = h_f(\gamma^p, u_f) \\ \dot{M}_0^p = -\lambda(\gamma^p, U)M_0^p \end{cases} \quad (4.8)$$

D'après [53], si les hypothèses (4.6) sont vérifiées, alors

$$\forall \varphi \text{ continue à support compacte } \subset \mathbb{R}^2 \quad \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{p=1}^N \alpha^p \varphi(x^p) \rightarrow \int \varphi \phi_f d\alpha d\gamma$$

Ainsi, sous les hypothèses (4.6), la solution particulière converge uniformément vers la solution  $\phi_f$  dans l'espace  $\mathcal{M}(\mathbb{R}^2)$  lorsque  $N$  tend vers l'infini.

Dans le cas des cellules de granulosa, les hypothèses (4.6) ne sont vérifiées qu'au sein de chaque phase cellulaire, dans le cas d'un contrôle boucle ouverte continu en fonction du temps.

Nous faisons cependant la conjecture que la solution particulière converge vers  $\phi_f$  également en boucle fermée, et quelle que soit la forme du contrôle.

Nous sommes donc amenés à étudier le système particulière suivant :

En phase 1,  $\forall k \in \mathbb{N}$

$$\forall (a^p, \gamma^p) \in ]ka_2, a_1 + ka_2[ \times ]0, \gamma_s[ \quad \begin{cases} \dot{a}^p = \tau_{gf}(g_1 u_f + g_2) \\ \dot{\gamma}^p = -\tau_{hf}(\gamma^p)^2 + \tau_{hf}(c_1 \gamma^p + c_2) f(u_f) \\ \dot{M}_0^p = -\Omega(\gamma^p) \frac{U_{max} - U}{U_{max}} M_0^p \end{cases}$$

En phase 2,  $\forall k \in \mathbb{N}$

$$\forall (a^p, \gamma^p) \in ]a_1 + ka_2, (k+1)a_2[ \times ]0, \gamma_s[ \quad \begin{cases} \dot{a}^p = 1 \\ \dot{\gamma}^p = 0 \\ \dot{M}_0^p = 0 \end{cases}$$

En phase 3,  $\forall k \in \mathbb{N}$

$$\forall (a^p, \gamma^p) \in ]0, \infty[ \times ]\gamma_s, \infty[ \quad \begin{cases} \dot{a}^p = 1 \\ \dot{\gamma}^p = -\tau_{hf}\gamma^{p2} + \tau_{hf}(c_1 \gamma^p + c_2) f(u_f) \\ \dot{M}_0^p = -\Omega(\gamma^p) \frac{U_{max} - U}{U_{max}} M_0^p \end{cases}$$

Les conditions de passage entre chaque phase proviennent de la conservation du flux entre la phase 1 et la phase 2 ainsi qu'entre la phase 1 et la phase 3, et du doublement du flux entre la phase 2 et la phase 1. Elles sont,  $\forall k \in \mathbb{N}$  :

- pour  $T_i$  tel que  $a^p(T_i) = a_1 + ka_2$  et  $\gamma^p(T_i) \leq \gamma_s$  :

$$\begin{aligned} a^p(T_i^+) &= a^p(T_i^-) \\ \gamma^p(T_i^+) &= \gamma^p(T_i^-) \\ M_0^p(T_i^+) &= M_0^p(T_i^-) \end{aligned}$$

- pour  $T_i$  tel que  $a^p(T_i) = ka_2$  et  $\gamma^p(T_i) \leq \gamma_s$  :

$$\begin{aligned} a^p(T_i^+) &= a^p(T_i^-) \\ \gamma^p(T_i^+) &= \gamma^p(T_i^-) \\ M_0^p(T_i^+) &= 2M_0^p(T_i^-) \end{aligned}$$

- pour  $T_i$  tel que  $\gamma^p(T_i) = \gamma_s$  et  $a^p(T_i) \geq 0$  :

$$\begin{aligned} a^p(T_i^+) &= a^p(T_i^-) \\ \gamma^p(T_i^+) &= \gamma^p(T_i^-) \\ M_0^p(T_i^+) &= M_0^p(T_i^-) \end{aligned}$$

En suivant l'évolution des moments  $M_0^p$  associés à chaque particule, nous pouvons obtenir le nombre de cellules de granulosa dans un follicule

$$M_0 = \sum_{p=1}^N M_0^p$$

ainsi que la maturité globale d'un follicule

$$M = \sum_{p=1}^N \gamma^p M_0^p$$

Comme les équations de position des particules en  $(a^p, \gamma^p)$  sont les mêmes équations que pour les courbes caractéristiques  $(a_c, \gamma_c)$ , la méthode des particules permet d'introduire les moments,  $M_0^p$  associés à une particule que nous pouvons également associer à une trajectoire caractéristique :  $M_{0c} = M_0^p$ . Ainsi, nous pouvons étudier le système :

$$\begin{cases} \dot{a}_c = g_f(u_f) \\ \dot{\gamma}_c = h_f(\gamma_c, u_f) \\ \dot{\phi}_{fc} = -\left(\lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c}\right) \phi_{fc} \\ \dot{M}_{0c} = -\lambda(\gamma_c, U) M_{0c} \end{cases}$$

et suivre l'évolution, le long d'une caractéristique, de la densité cellulaire  $\phi_{fc}$  et du nombre de cellules associé  $M_{0c}$ .

Par la suite, nous parlerons de moment  $M_{0c}$  associé à une courbe caractéristique.

### 4.1.3 Simulation numérique du système discrétisé

Nous utilisons la méthode des particules pour simuler le processus de sélection des follicules ovulatoires à partir du système discrétisé. Nous profitons de la méthode des caractéristiques pour suivre l'évolution de la densité cellulaire sur les caractéristiques et connaître la solution de l'EDP initiale.

La résolution numérique des ODE utilise la routine ODE45 de Matlab basée sur la méthode de

	Paramètres	Valeur nominale
$U$	$U_{max}$	0.15
	$U_{min}$	0.075
	$c$	1
	$m$	5
$b_f$	$b_1$	0.054
	$b_2$	3
	$b_3$	3
$g_f$	$\tau_{gf}$	1
	$g_1$	3.33
	$g_2$	0.5
$h_f$	$\tau_{hf}$	0.7
	$c_1$	0.5946
	$c_2$	0.1144
	$\bar{u}$	0.02
$\Omega$	$K$	6
	$\bar{\gamma}$	0.02
seuils	$a_1$	1
en âge	$a_2$	2
seuil de maturité	$\gamma_s$	0.3
seuils	$M_s$	4.5
d'ovulation	$M_{s1}$	2

TAB. 4.1 – Valeurs des paramètres

Runge-Kutta. Comme pour les lois de conservation, la résolution se fait de manière explicite, le calcul de la solution à l'instant  $t_k$  se fait à l'aide des moments de l'instant  $t_{k-1}$ .

Les valeurs nominales (communes à toutes les simulations sauf mention contraire) des paramètres utilisés se trouvent dans la Table 4.1. Nous avons simulé le processus de sélection entre deux follicules, où chacun est représenté par un ensemble de quatre particules, qui ont les mêmes conditions initiales, mais des sensibilités différentes au contrôle (voir la Table 4.2). La Figure 4.1 montre les résultats numériques. Dans ce cas, le follicule 1, le plus sensible au contrôle, profite de l'environnement hormonal et ovule, tandis que le follicule 2 subit l'atrésie.

	Paramètres des vitesses		Conditions initiales			
	$\tau_{hf}$	$\tau_{gf}$	$a_c$	$\gamma_c$	$\phi_{fc}$	$M_{0c}$
follicule 1	0.7	1	0.1	0.1	160	0.25
follicule 2	0.55	0.786	0.1	0.2	160	0.25
			0.6	0.1	160	0.25
			0.6	0.2	160	0.25

TAB. 4.2 – Conditions initiales et paramètres spécifiques des vitesses pour chaque follicule

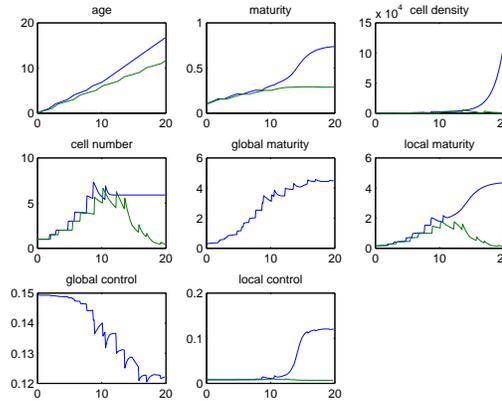


FIG. 4.1 – Processus de sélection entre deux follicules. Les lignes bleues correspondent au follicule 1 et les vertes au follicule 2. On remarque en particulier le panel “cell number” représentant l’évolution du nombre de cellules dans chaque follicule. Le follicule 1 ovule : ses cellules atteignent un nombre constant en attendant l’ovulation et sa maturité dépasse le seuil d’ovulation  $M_{s1}$ , tandis que le follicule 2 subit l’atrésie : le nombre de ses cellules diminue et sa maturité n’atteint pas le seuil d’ovulation.

Nous retrouvons des résultats comparables à ceux obtenus par simulation des lois de conservation (voir Figure 2.8). Nous pouvons également retomber sur les différents cas physiologiques et pathologiques précédemment obtenus, en variant les sensibilités hypophysaires au rétro-contrôle ovarien. La Figure 4.2 montre les effets d’une chute prématurée de FSH dans le cas d’une hypophyse très sensible au rétro-contrôle, ce qui, dans ce cas, provoque l’atrésie des deux follicules. La Figure 4.3 montre les effets d’une chute tardive de FSH dans le cas d’une hypophyse peu sensible au rétro-contrôle, ce qui permet aux deux follicules d’ovuler.

La simulation numérique du système d’ODE pour quatre particules reproduit bien le comportement du modèle (trajectoires d’ovulation ou d’atrésie), obtenu précédemment avec la simulation des lois de conservation. Cependant, l’approximation de la répartition des cellules de granulosa par quatre particules est très grossière. L’évolution des moments (nombre de cellules et maturité globale des follicules) est irrégulière, à cause du synchronisme des cellules, concentrées en quatre particules, et qui subissent la mitose en même temps. Pour retrouver avec précision la dynamique obtenue avec les lois de conservation, il est nécessaire d’approximer la répartition des cellules de granulosa par un grand nombre de particules.

L’étude de la trajectoire d’une particule le long des équations caractéristiques reste intéressante car elle permet de tirer certaines propriétés du modèle, en ce qui concerne son contrôle ainsi que son comportement asymptotique.

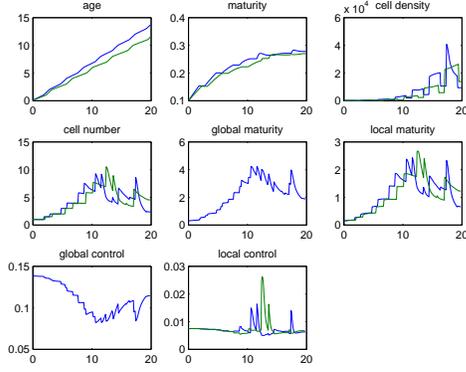


FIG. 4.2 – Chute prématurée de FSH. Les deux follicules subissent l'atrésie

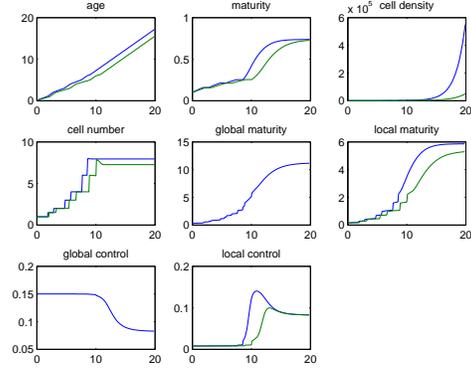


FIG. 4.3 – Chute tardive de FSH. Les deux follicules ovulent.

## 4.2 Actions du contrôle sur la trajectoire d'une particule

Les trajectoires des caractéristiques sont de la forme :

$$\dot{a}_c = g_f(u_f) \quad (4.9)$$

$$\dot{\gamma}_c = h_f(\gamma_c, u_f) \quad (4.10)$$

$$\dot{\phi}_{fc} = - \left( \lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f(\gamma_c, u_f)}{\partial \gamma_c} \right) \quad (4.11)$$

Il est intéressant de noter que seul le contrôle local  $u_f$  agit sur les variables d'âge et de maturité. Les deux termes de contrôle  $u_f$  et  $U$  agissent sur la valeur de  $\phi_{fc}$ , mais seul le contrôle global  $U$  régit l'intensité des pertes.

L'un des résultats principaux qu'a soulevé le modèle de sélection des follicules ovulatoires est la notion de zone de vulnérabilité. Il s'agit de la zone dans laquelle les cellules de granulosa sont vulnérables à l'apoptose. Le confinement des cellules d'un follicule dans cette zone explique, dans notre modèle, l'atrésie du follicule. Inversement, la traversée rapide de cette zone épargne au follicule ovulatoire une apoptose massive.

Nous pouvons porter notre attention sur le sous-système  $(\Sigma 1)$ , composé des équations (4.9-4.10), qui décrit la position des caractéristiques sur le domaine spatial pour étudier quels termes de contrôle mènent les caractéristiques dans la zone de vulnérabilité.

### 4.2.1 Accessibilité du sous-système

Un système est dit accessible si chaque état peut être atteint par tout état initial. Nous étudions l'accessibilité du sous-système  $(\Sigma 1)$ . Pour cela, nous calculons la dimension de l'algèbre de Lie qui lui est associée. Si celle-ci est de 2 (dimension de l'état), alors d'après le théorème de Chow-Rashevskii [24], le système est accessible.

On a un système de la forme

$$\dot{x} = v_f(x, u)$$

avec  $x = (a_c, \gamma_c)^T$  et  $v_f = (g_f(u_f), h_f(\gamma_c, u_f))^T$ . On cherche la dimension de l'algèbre de Lie  $\{v_f, [v_f(x, u), v_f(x, v)]\}$ , où  $u$  et  $v$  sont des termes de contrôle fixés avec  $u \neq v$  et :

$$[v_f(x, u), v_f(x, v)] = \frac{dv_f(x, v)}{dx}v_f(x, u) - \frac{dv_f(x, u)}{dx}v_f(x, v)$$

La fonction  $v_f$  doit être continue pour être dans les conditions du théorème de Chow-Rashevskii. Nous étudions donc l'accessibilité du sous-système au sein de chaque phase.

Dans la phase 1,  $\forall (a, \gamma) \in ]ka_2, ka_2 + a_1[ \times ]0, \gamma_s[ \forall k \in \mathbb{N}$  on a :

$$\begin{aligned} \frac{dv_f(x, u)}{dx}v_f(x, v) &= \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial h_f(\gamma_c, u)}{\partial \gamma_c} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} g_f(v) \\ h_f(\gamma_c, v) \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{\partial h_f(\gamma_c, u)}{\partial \gamma_c} h_f(\gamma_c, v) \end{pmatrix} \\ \frac{dv_f(x, v)}{dx}v_f(x, u) &= \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{\partial h_f(\gamma_c, v)}{\partial \gamma_c} h_f(\gamma_c, u) \end{pmatrix} \\ \text{d'où } \frac{dv_f(x, v)}{dx}v_f(x, u) - \frac{dv_f(x, u)}{dx}v_f(x, v) &= \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{\partial h_f(\gamma_c, v)}{\partial \gamma_c} h_f(\gamma_c, u) - \frac{\partial h_f(\gamma_c, u)}{\partial \gamma_c} h_f(\gamma_c, v) \end{pmatrix} \\ \text{Avec } h_f(\gamma_c, u) &= -\tau_{hf}\gamma_c^2 + \tau_{hf}(c_1\gamma_c + c_2)f(u) \\ \text{et } \frac{\partial h_f(\gamma_c, u)}{\partial \gamma_c} &= -2\tau_{hf}\gamma_c + \tau_{hf}c_1f(u) \\ \text{on a } [v_f(x, u), v_f(x, v)] &= \begin{pmatrix} 0 \\ 2\tau_{hf}^2\gamma_c(c_1\gamma_c + c_2)[f(v) - f(u)] + \tau_{hf}^2\gamma_c^2c_1[f(u) - f(v)] \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 \\ (\tau_{hf}^2\gamma_c^2c_1 + 2\tau_{hf}^2\gamma_cc_2)[f(v) - f(u)] \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Comme  $f$  est la fonction bijective définie en (4.2), ce dernier vecteur n'est jamais nul pour  $u \neq v$ , sauf pour  $\gamma_c = 0$ .

Ainsi, dans la phase 1 on a :

$$\{v_f, [v_f(x, u), v_f(x, v)]\} = \left\{ \begin{pmatrix} g_f(u) \neq 0 \\ h_f(\gamma_c, u) \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ (\tau_{hf}^2\gamma_c^2c_1 + 2\tau_{hf}^2\gamma_cc_2)[f(v) - f(u)] \end{pmatrix} \right\}$$

Alors  $\forall (a, \gamma_c \neq 0)$  la dimension de cette algèbre est 2.

Dans la phase 2,  $\forall (a, \gamma) \in ]ka_2 + a_1, (k+1)a_2[ \times ]0, \gamma_s[ \forall k \in \mathbb{N}$  on a :

$$\{v_f, [v_f(x, u), v_f(x, v)]\} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

La dimension de cette algèbre est 1.

Dans la phase 3  $\forall (a, \gamma) \in ]0, \infty[ \times ]\gamma_s, \infty[$  on a

$$\{v_f, [v_f(x, u), v_f(x, v)]\} = \left\{ \begin{pmatrix} 1 \\ h_f(\gamma_c, u) \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ (\tau_{hf}^2\gamma_c^2c_1 + 2\tau_{hf}^2\gamma_cc_2)[f(v) - f(u)] \end{pmatrix} \right\}$$

Alors  $\forall(a_c, \gamma_c \neq 0)$  la dimension de cette algèbre est 2.

Nous voyons qu'en phase 2 l'algèbre de Lie n'est pas de dimension 2, ce qui est attendu car cette phase n'est pas contrôlée. Elle introduit un retard dans la dynamique des cellules de granulosa. En revanche, dans les phases 1 et 3, l'algèbre de Lie est de dimension 2. Il est donc possible, à partir de tout point à l'intérieur d'une de ces phases, d'atteindre tout autre point dans ces phases. Cependant, cette propriété d'accessibilité ne tient pas compte de l'irréversibilité du temps, et certains points ne sont atteignables qu'avec des temps négatifs (des trajectoires qui "rajeunissent") ce qui est physiquement impossible.

Le retard introduit par la phase 2 dans la dynamique du système implique que le temps nécessaire pour atteindre une zone du domaine ne peut être totalement contrôlé mais il est évaluable, puisque nous connaissons la valeur du retard.

La propriété d'accessibilité est obtenue individuellement sur les domaines ouverts de chaque phase. Pour obtenir la propriété d'accessibilité sur l'intégralité du domaine, il faut montrer que les couples  $(a, \gamma)$  qui se situent sur la frontière de chacune des phases ont une trajectoire qui les fait entrer dans le domaine. Ceci est immédiat pour la frontière en  $a_c = a_1$  entre les phases 1 et 2 comme la vitesse  $g_f$  est strictement positive, la variable  $a$  atteint obligatoirement les seuils d'âge de changement de phase. Entre la phase 1 et 3, il suffit d'appliquer un contrôle  $u_f$  tel que  $h_f(\gamma_s, u_f) \neq 0$  et le couple  $(a, \gamma)$  entre dans le domaine d'une des phases. Le système est donc accessible sur l'intégralité du domaine.

Il est alors possible de contrôler les caractéristiques afin de mener une particule dans la zone de vulnérabilité à l'apoptose, ou bien au contraire lui permettre d'en réchapper. Le paragraphe suivant discute de la valeur de la maturité atteinte en fonction des termes de contrôle appliqués.

### 4.2.2 Maturité asymptotique en fonction du contrôle

La zone de vulnérabilité à l'apoptose est délimitée par un intervalle en maturité,  $[\gamma_1, \gamma_2]$  comme on peut le voir sur la Figure 4.4. La valeur de la maturité d'une caractéristique en réponse à un contrôle détermine sa position, dans ou en dehors de la zone de vulnérabilité. Nous pouvons étudier la valeur asymptotique de la variable de maturité, en réponse à une valeur de contrôle.

Dans la phase 2, la maturité reste constante.

Dans les phases 1 et 3, on a la fonction :

$$\dot{\gamma}_c = -\tau_{hf}\gamma_c^2 + \tau_{hf}(c_1\gamma_c + c_2)f(u_f) \quad (4.12)$$

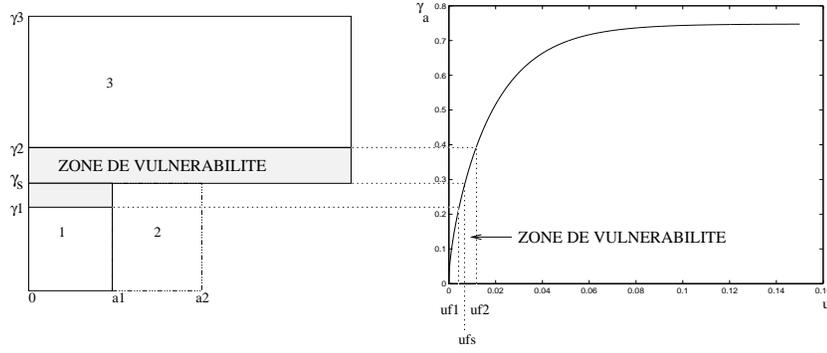


FIG. 4.4 – Zone de vulnérabilité à l'apoptose. Correspondance entre le domaine spatial et le contrôle de la maturité asymptotique

La variable  $\gamma_c$  est à l'équilibre pour

$$\begin{aligned} \frac{d\gamma_c}{dt} &= 0 \\ \iff -\gamma_c^2 + (c_1\gamma_c + c_2)f(u_f) &= 0 \\ \iff -\gamma_c^2 + c_1f(u_f)\gamma_c + c_2f(u_f) &= 0 \end{aligned}$$

Soit  $\Delta = [c_1f(u_f)]^2 + 4c_2f(u_f) \geq 0$ .

Il y a deux racines :

$$\gamma_{r1}(u_f) = \frac{c_1f(u_f) + \sqrt{\Delta}}{2} > 0 \quad \gamma_{r2}(u_f) = \frac{c_1f(u_f) - \sqrt{\Delta}}{2} < 0$$

On ne s'intéresse qu'aux valeurs positives donc à  $\gamma_r$ .

Le linéarisé en  $\gamma_r$  de  $\frac{d\gamma_c}{dt}$  vaut :

$$-2\tau_{hf}\gamma_r + \tau_{hf}c_1f(u_f) = -\tau_{hf}\sqrt{\Delta} \leq 0$$

Le point d'équilibre en  $\gamma_r$  est donc un point d'équilibre asymptotiquement stable [21]. Ainsi, pour une valeur donnée du contrôle  $u_f$ ,  $\gamma_c$  tend vers son état d'équilibre  $\gamma_r(u_f)$ .

La Figure 4.4 à droite représente la valeur de  $\gamma_r$  en fonction de  $u_f$ . Les valeurs des contrôles  $u_{f1}$  et  $u_{f2}$  correspondant aux bornes de la zone de vulnérabilité  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  ainsi que  $u_{fs}$  correspondant à  $\gamma_s$  sont également représentées, avec

$$f(u_{fi}) = \frac{\gamma_i^2}{c_1\gamma_i + c_2} \text{ donc } u_{fi} = -\bar{u} \ln(1 - f(u_{fi}))$$

On montre également qu'il existe une valeur maximale de maturité asymptotique. En effet, pour tout  $u_f$  positif,  $f(u_f) = 1 - \exp\left(\frac{-u_f}{\bar{u}}\right)$  est une fonction croissante bornée de  $u_f$ , et  $\lim_{u_f \rightarrow +\infty} f(u_f) = 1$  donc la valeur asymptotique maximale de  $\gamma_c$  est :

$$\gamma_{rmax} = \frac{c_1 + \sqrt{c_1^2 + 4c_2}}{2}$$

### 4.3 Comportements asymptotiques pour un contrôle constant

En appliquant un contrôle constant, nous pouvons suivre exactement la trajectoire de la courbe caractéristique et connaître la valeur de la maturité asymptotique atteinte, en fonction de la valeur du contrôle. Nous pouvons alors déduire le comportement asymptotique de la particule considérée. Nous nous intéressons particulièrement au comportement asymptotique de la densité cellulaire, qui est la solution des lois de conservation du modèle, ainsi qu'au comportement asymptotique du nombre de cellules, qui est une donnée observable sur le plan physiologique.

Dans le cas où l'ovulation est déclenchée, les équations du modèles sont valides pendant un temps fini. L'étude du comportement asymptotique (donc du comportement du système pour un temps infini) est cependant intéressante, car le comportement transitoire du système peut être rapide (selon la valeur de la constante de temps  $\tau_{hf}$ ) et le système peut être proche de son comportement asymptotique avant le déclenchement de l'ovulation.

Le modèle donne lieu à plusieurs comportements possibles, selon la position asymptotique des caractéristiques sur le domaine. On peut constater selon les cas, des situations de convergence, de divergence ou bien des oscillations pour la densité cellulaire ou le nombre de cellules.

Nous illustrons ces différentes situations en étudiant la trajectoire d'une particule, en réponse à des contrôles  $U$  et  $u_f$  donnés et constants. Les caractéristiques d'un même follicule sont toutes soumises au même contrôle  $u_f$  et ont toutes le même comportement asymptotique, il est donc possible de généraliser les résultats obtenus pour une particule à toutes les particules d'un follicule.

On étudie le comportement asymptotique d'une particule en fonction de la position de sa maturité asymptotique sur le domaine spatial. On peut distinguer quatre zones du domaine représentées

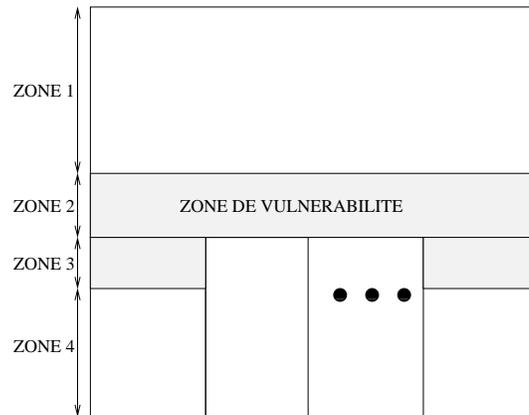


FIG. 4.5 – Différentes zones de maturité asymptotique.

sur la Figure 4.5 et qui correspondent aux quatre situations suivantes :

- Soit  $u_f \geq u_{f2}$ . On se trouve dans la zone 1 du domaine.  
Dans ce cas,  $\exists T / \gamma_c(T) \geq \gamma_2$  et pour  $t \geq T$ ,  $\Omega(\gamma_c) = 0$  donc  $\lambda = 0$ .

On a donc (voir Eqs. (4.1,4.8)) :

$$\forall t \geq T, \phi_{fc}(t) = \phi_{fc}(T) \exp\left(-\int_T^t \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) \text{ et } M_{0c}(t) = M_{0c}(T)$$

Comme  $\frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} = -2\tau_{hf}\gamma_c + \tau_{hf}c_1f(u_f)$ , est une fonction décroissante de  $\gamma_c$ , on montre ci-après qu'il existe  $T_1$  tel que  $\forall t \geq T_1 \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} < 0$ .

En effet,

$$\begin{aligned} \forall \gamma_c \quad \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} &= 0 \text{ pour } \gamma_{nul} = \frac{c_1f(u_f)}{2} \leq \frac{c_1f(u_f) + \sqrt{\Delta}}{2} = \gamma_r \\ \implies \exists T_1 > T \mid \gamma_c(T_1) &> \gamma_{nul} \\ \implies \forall t > T_1 \quad \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c}(t) &< 0 \end{aligned} \quad (4.13)$$

Alors

$$\forall t \geq T_1 \quad \phi_{fc}(t) = \phi_{fc}(T_1) \exp\left(-\int_{T_1}^t \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right)$$

et donc

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = +\infty \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = M_{0c}(T)$$

Cet exemple est illustré sur la Figure 4.6. Sur cette trajectoire particulière, on constate que la densité cellulaire diverge (elle se concentre ponctuellement en  $\gamma_r$ ), tandis que le nombre de cellules de granulosa atteint un état d'équilibre. La valeur finale du nombre de cellules dépend des pertes subies lors de la traversée de la zone de vulnérabilité, et donc du contrôle  $U$ .

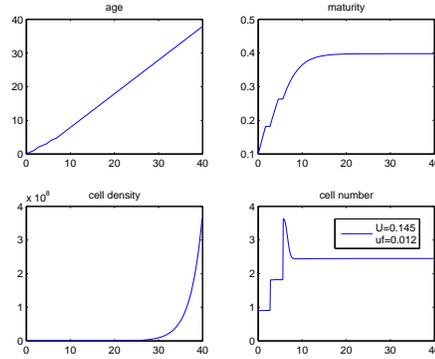


FIG. 4.6 –  $u_f \geq u_{f2}$  donc  $\gamma_r \geq \gamma_2$ . Le nombre de cellules de granulosa atteint un état d'équilibre, tandis que la densité cellulaire diverge.

– Soit  $u_{fs} \leq u_f \leq u_{f2}$ . On se trouve sur la zone 2 du domaine.

Dans ce cas, les cellules sont sorties du cycle cellulaire, mais le contrôle  $u_f$  les maintient dans la zone de vulnérabilité. Dans le cas où le terme de perte  $\lambda$  est positif (il suffit que  $U < U_{max}$ ), le nombre de cellules de granulosa diminue jusqu'à s'annuler :

$$\forall U < U_{max}, \lambda > 0 \implies \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0$$

Quant à la densité cellulaire  $\phi_{fc}$ , elle vérifie

$$\forall t \geq T, \phi_{fc}(t) = \phi_{fc}(T) \exp \left( - \int_T^t \lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds \right)$$

pour  $T$  tel que  $\gamma_c(T) \geq \gamma_s$ .

Pour une valeur de contrôle  $u_f$  donnée et en fonction des valeurs des paramètres utilisés, nous distinguons trois situations différentes selon la valeur de  $U$  :

- soit

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow +\infty} \lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} < 0 &\iff \Omega(\gamma_r) \frac{U_{max} - U}{U_{max}} - 2\tau_{hf}\gamma_r + \tau_{hf}c_1f(u_f) < 0 \\ &\iff U_{max} \frac{\Omega(\gamma_r) - 2\tau_{hf}\gamma_r + \tau_{hf}c_1f(u_f)}{\Omega(\gamma_r)} < U \end{aligned}$$

dans ce cas

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = +\infty \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0;$$

- soit

$$U < U_{max} \frac{\Omega(\gamma_r) - 2\tau_{hf}\gamma_r + \tau_{hf}c_1f(u_f)}{\Omega(\gamma_r)}$$

dans ce cas  $\lim_{t \rightarrow +\infty} \lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} > 0$  et

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = 0 \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0;$$

- soit

$$U = U_{max} \frac{\Omega(\gamma_r) - 2\tau_{hf}\gamma_r + \tau_{hf}c_1f(u_f)}{\Omega(\gamma_r)}$$

dans ce cas  $\lim_{t \rightarrow +\infty} \lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} = 0$  et

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = \text{constante} \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0.$$

Ces trois situations sont illustrées sur la Figure 4.7.

– Soit  $u_{f1} \leq u_f \leq u_{fs}$ . On se trouve sur la zone 3 du domaine.

Dans ce cas, les cellules sont à la fois dans le cycle cellulaire et dans la zone de vulnérabilité.

On a les évolutions récurrentes suivantes :

soit  $T \mid \gamma_c(T) = \gamma_1$ .

soit  $T_k \mid a_c(T_k) = ka_2 \forall k \in \mathbb{N}$

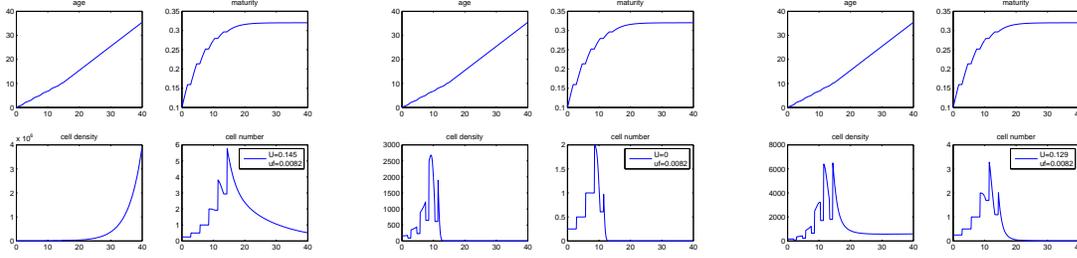


FIG. 4.7 –  $-u_{fs} \leq u_f \leq u_{f2}$  donc  $\gamma_s \leq \gamma_r \leq \gamma_2$ . Situations de divergence, de convergence et de stabilité de la densité cellulaire pour un nombre de cellules de granulosa qui tend vers zéro.

alors on a

$$\begin{aligned}
 & \forall T_k > T \\
 & \begin{cases} \phi_{fc}(T_k^+) = \frac{2}{g_f(u_f)} \phi_{fc}(T_k) \\ \phi_{fc}(T_{k+1}) = \phi_{fc}(T_k^+) \exp\left(-\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) \\ M_{0c}(T_k^+) = 2M_{0c}(T_k) \\ M_{0c}(T_{k+1}) = M_{0c}(T_k^+) \exp\left(-\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) \end{cases} \\
 & \iff \begin{cases} \phi_{fc}(T_{k+1}) = \phi_{fc}(T_k) \frac{2}{g_f(u_f)} \exp\left(-\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) \\ M_{0c}(T_{k+1}) = 2M_{0c}(T_k) \exp\left(-\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) \end{cases}
 \end{aligned}$$

Le comportement asymptotique de  $M_{0c}$  dépend de l'équilibre entre les pertes subies dans la zone de vulnérabilité ( $\exp\left(-\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right)$ ), et les gains dus à la mitose (2). Le comportement asymptotique de  $\phi_{fc}$  dépend lui de l'équilibre entre la somme des pertes subies dans la zone de vulnérabilité et la concentration du support en  $\gamma_r$  d'un côté ( $\exp\left(-\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right)$ ), et le gain subi au passage de la mitose de l'autre ( $\frac{2}{g_f(u_f)}$ ).

Pour un contrôle local  $u_f$  fixé, en fonction de la valeur du contrôle  $U$ , et de la valeur des paramètres du modèle on peut alors avoir les comportements asymptotiques suivants :

Soit

$$\exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) > \frac{2}{g_f} \quad \text{et} \quad \exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) > 2$$

alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = 0 \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0$$

Dans ce cas, la somme des pertes et du terme de concentration  $\frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c}$  l'emporte sur le passage de la mitose pour la densité cellulaire et les pertes l'emportent sur la mitose pour le nombre de cellules de granulosa.

Soit

$$\exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) < \frac{2}{g_f} \quad \text{et} \quad \exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) < 2$$

alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = +\infty \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = +\infty$$

La mitose l'emporte sur la somme des pertes et de la concentration du support pour la densité cellulaire et sur les pertes pour le nombre de cellules de granulosa.

Soit

$$\exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) < \frac{2}{g_f} \quad \text{et} \quad \exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) > 2$$

alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = +\infty \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0$$

On retrouve le cas où malgré les pertes qui font tendre le nombre de cellules de granulosa vers zéro, la densité cellulaire diverge, à cause de la concentration du support qui l'emporte sur  $\lambda$  dans l'eq.(4.11).

Soit

$$\exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) < \frac{2}{g_f} \quad \text{et} \quad \exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) = 2 \quad (4.14)$$

alors  $\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = +\infty$  et  $M_{0c}(t)$  oscille.

Dans ce cas, les pertes sont exactement compensées par la mitose, le nombre de cellules de granulosa oscille entre sa valeur maximale après mitose, et sa valeur minimale à la fin de la phase 1, après avoir subi les pertes.

Soit

$$\exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) = \frac{2}{g_f} \quad \text{et} \quad \exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) > 2 \quad (4.15)$$

alors  $\phi_{fc}(t)$  oscille et  $\lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0$ .

Dans ce cas, le terme  $\lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c}$  est compensé par la mitose, et la densité cellulaire oscille entre sa valeur après mitose, et sa valeur à la fin de la phase 1.

Ces différentes situations sont représentées sur la Figure 4.8. Toutes les combinaisons de comportements ne sont pas possibles. Ainsi, les cas suivants n'existent pas :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = 0 \quad \text{et} \quad M_{0c}(t) \text{ oscille} \quad (4.16)$$

$$\phi_{fc}(t) \text{ oscille} \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = +\infty \quad (4.17)$$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = 0 \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = +\infty \quad (4.18)$$

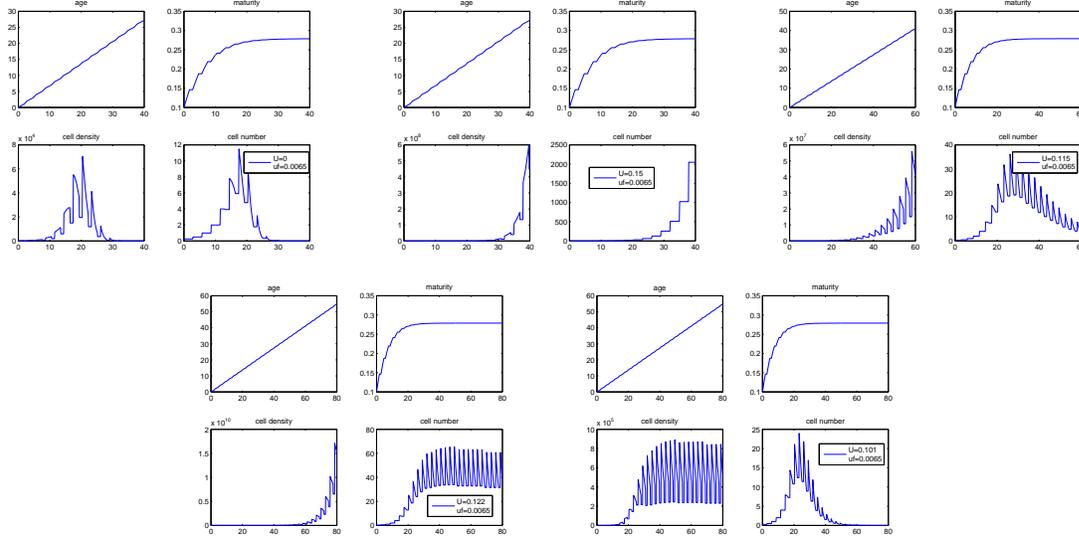


FIG. 4.8 –  $-u_{f1} \leq u_f \leq u_{fs}$  donc  $\gamma_1 \leq \gamma_r \leq \gamma_s$ . Situations de convergence, divergence et oscillations de la densité cellulaire et du nombre de cellules de granulosa.

En effet, dans le cas (4.16) :

soit  $l = T_{k+1} - T_k = \text{constante}$  (car  $u_f$  est constant).

alors

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = \text{oscillations} &\iff \exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda ds\right) = 2 \\ &\iff \Omega(\gamma_r)l \frac{U_{max} - U}{U_{max}} = \ln(2) \end{aligned}$$

Cette dernière relation détermine la seule valeur de  $U$  permettant un comportement asymptotique oscillatoire de  $M_{0c}$ . Nous avons déjà exhibé le seul cas (cas (4.14)) permettant ce comportement donc cette valeur de  $U$  permet uniquement le comportement asymptotique  $\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = +\infty$ .

De la même manière, on montre que le cas (4.17) n'est pas possible et la seule situation permettant d'obtenir des oscillations avec  $\phi_{fc}$  est le cas (4.15).

Quant au cas (4.18), si

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) &= 0 \\ &\implies \exp\left(\int_{T_k^+}^{T_{k+1}} \lambda + \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} ds\right) > \frac{2}{g_f} \\ &\implies \lambda + \frac{\partial h_f(\gamma_r, u_f)}{\partial \gamma_c} > \frac{1}{l} \ln \frac{2}{g_f} > 0 \end{aligned}$$

$$\text{Sachant que } \exists T \mid \forall T_k \geq T \quad \frac{\partial h_f}{\partial \gamma_c} \leq 0 \text{ (voir Eq.(4.13))}$$

$$\implies \lambda \geq 0 \quad \forall T_k \geq T$$

$$\text{donc on a obligatoirement } \lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c}(t) = 0$$

- Soit  $u_f \leq u_{f1}$ . On se trouve sur la zone 4 du domaine. Les cellules restent alors dans le cycle cellulaire, mais en dehors de la zone de vulnérabilité. Il n’y a aucune perte, et la mitose fait diverger le nombre de cellules et la densité cellulaire à la fin de chaque cycle cellulaire. On a donc :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_{fc}(t) = +\infty \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} M_0(t)(\phi_{fc}) = +\infty,$$

comme on peut le voir sur la Figure 4.9.

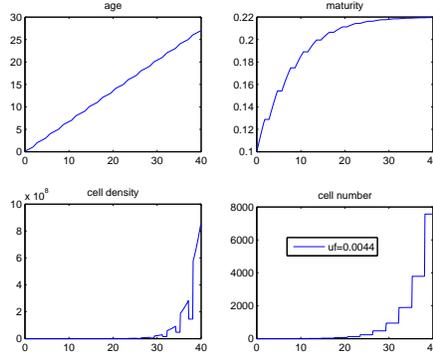


FIG. 4.9 –  $u_f \leq u_{f1}$  donc  $\gamma_r \leq \gamma_1$ . Situation de divergence de la densité cellulaire et du nombre de cellules de granulosa.

## 4.4 Etude des trajectoires folliculaires en réponse à un contrôle constant

Dans le cadre de l’étude asymptotique menée ci-dessus, les résultats obtenus pour une particule le long d’une caractéristique sont généralisables à un ensemble de particules représentant un follicule. En effet, les mêmes termes de contrôle  $u_f$  et  $U$  sont appliqués à l’ensemble des cellules de granulosa d’un follicule, qui pour une même valeur de contrôle  $u_f$ , atteignent asymptotiquement la même zone du domaine. Il est donc possible de prédire les trajectoires folliculaires en fonction de la combinaison des contrôles  $U$  et  $u_f$ , en étudiant l’évolution du nombre de cellules du follicule (somme des moments  $M_{0c}$  associés à chaque caractéristique).

### 4.4.1 Caractérisation de l’ovulation d’un follicule

Physiologiquement, nous savons qu’un follicule ovule lorsque ses cellules de granulosa sont en nombre suffisant, et que la plupart d’entre elles sont différenciées, et ont acquis des récepteurs à LH. Le follicule est alors prêt à ovuler avec un nombre de cellules globalement constant. Pour

décrire ce phénomène et permettre de caractériser l'ovulation d'un follicule, nous proposons plusieurs formulations :

- Un follicule ovule si

$$M_1(\phi_f)(T) = \int_0^\infty \int_0^\infty \gamma \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma \geq M_{s1}$$

Cette écriture compte la contribution de toutes les cellules pour caractériser la maturité du follicule. Elle ne permet cependant pas d'éliminer le cas des follicules qui auraient beaucoup de cellules très peu matures et dont la maturité  $M_1(\phi_f)$  dépasserait le seuil alors que les cellules n'auraient pas acquis de récepteurs à LH.

- Un follicule ovule si

$$M_2(\phi_f)(T) = \int_{\gamma_{LH}}^\infty \int_0^\infty \gamma \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma \geq M_{s2}$$

En introduisant une borne  $\gamma_{LH}$  et un autre seuil  $M_{s2}$ , nous pourrions caractériser un follicule ovulatoire par la quantité de cellules ayant acquis des récepteurs à LH (cellules dont la maturité a dépassé la borne  $\gamma_{LH}$ ). Cependant, cela impose de déterminer un seuil en maturité à partir duquel les cellules acquièrent obligatoirement des récepteurs à LH, seuil qui est difficile à positionner physiologiquement. Cela impose également de ne tenir compte dans l'ovulation d'un follicule que de la contribution des cellules qui ont acquis des récepteurs à LH. Cette expression est celle que nous avons utilisée jusqu'à présent.

- Au lieu de poser le critère d'ovulation sur la maturité, nous pouvons l'appliquer directement au nombre de cellules :

$$\int_0^\infty \int_0^\infty \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma \geq M_{s3} \text{ et } \frac{\int_0^\infty \int_0^\infty \gamma \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma}{\int_0^\infty \int_0^\infty \phi_f(a, \gamma, t) da d\gamma} > \gamma_{seuil}$$

Nous écrivons que le nombre de cellules de granulosa doit atteindre un seuil  $M_{s3}$  sachant que la maturité moyenne du follicule doit elle même dépasser un seuil. Cela permet de tenir compte de la contribution de toutes les cellules mais impose d'introduire plusieurs seuils, dont nous ne connaissons pas la valeur.

Cette dernière formulation est utilisée dans le cas présent, où nous pouvons calculer le nombre asymptotique de cellules de granulosa pour un follicule, mais aussi connaître la zone de maturité asymptotique atteinte par les cellules.

#### 4.4.2 Trajectoires ovulatoires, atrétiques et pathologiques

Nous nous intéressons à la trajectoire asymptotique d'un follicule dans le cas d'un contrôle en boucle ouverte.

Dans le cas d'un contrôle local  $u_f > u_{f2}$  on a  $\lim_{t \rightarrow \infty} M_{0c}(t) = \text{constante} \forall c$  donc  $\lim_{t \rightarrow \infty} \sum_c M_{0c}(t) = N = \text{constante}$ . La valeur de cette constante est déterminée par la valeur du contrôle  $U$ , qui agit sur le taux de pertes subies par les cellules lors de la traversée de la zone de vulnérabilité. La zone de maturité asymptotique atteinte est la zone de cellules différenciées.

En fonction de la valeur de la constante  $N$ , nous pouvons obtenir soit une situation d'ovulation, soit une situation où le follicule est bloqué (la limite du nombre de cellules n'est pas nulle, mais pas suffisamment grande pour que le follicule ovule) soit une situation d'atrésie, si les pertes lors de la traversée de la zone de vulnérabilité ont été très élevées.

Dans le cas d'un contrôle local  $u_{fs} \leq u_f \leq u_{f2}$ , quelle que soit la valeur du contrôle  $U < U_{max}$ , le follicule subit obligatoirement l'atrésie :  $\lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c} = 0 \forall c \implies \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_c M_{0c}(t) = 0$ . En fonction de la valeur de  $U$  et de la position dans la zone de vulnérabilité (liée à la fonction  $\Omega(\gamma_r)$ ), cette limite est atteinte plus ou moins rapidement.

Dans le cas d'un contrôle local  $u_{f1} \leq u_f \leq u_{fs}$  :

Soit  $\lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c} = 0 \forall c \implies \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_c M_{0c}(t) = 0$  dans ce cas, le follicule subit l'atrésie.

Soit  $\lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c} = \infty \forall c \implies \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_c M_{0c}(t) = \infty$ . Cette situation est de type pathologique comme on peut en trouver dans les tumeurs cancéreuses, où les cellules ne cessent de proliférer.

Soit  $\lim_{t \rightarrow +\infty} M_{0c} = \text{oscillations} \forall c$ . Le comportement asymptotique du nombre de cellules est oscillatoire. En fonction des valeurs entre lesquelles oscille ce nombre, on peut obtenir une trajectoire ovulatoire ou bien pathologique.

Dans le cas d'un contrôle local  $u_f \leq u_{f1}$ , le nombre de cellules de granulosa diverge et cette situation est pathologique.

Au regard de ces résultats, il est possible de contrôler une trajectoire folliculaire qui aboutit à l'atrésie. Il suffit pour cela que toutes les particules se trouvent dans la zone de vulnérabilité, en dehors du cycle cellulaire, avec des pertes suffisamment élevées. Une loi de commande en boucle ouverte pour l'atrésie pourrait être  $u_{fs} \leq u_f \leq u_{f2}$  et  $U = U_{min}$  comme on peut le voir sur la Figure 4.10, qui représente l'atrésie d'un follicule ayant les conditions initiales de la Table 4.2.

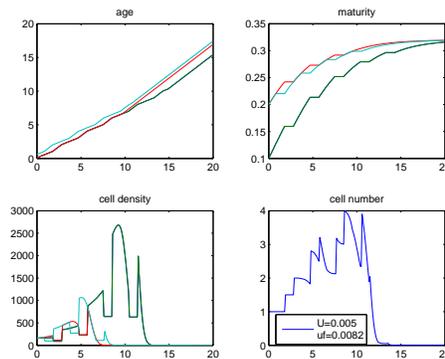


FIG. 4.10 – Contrôle de l'atrésie d'un follicule

En revanche, obtenir une trajectoire ovulatoire avec des termes de contrôle constants n'est pas aussi évident. Nous savons qu'il faut  $u_f \geq u_{f2}$ . Afin d'éviter les pertes lors de la traversée de la

zone de vulnérabilité, nous choisissons  $U = U_{max}$ . Nous obtenons alors la trajectoire de la Figure 4.11.

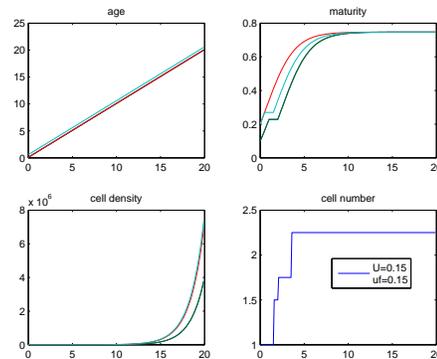


FIG. 4.11 –  $u_f \geq u_{f2}$ , le nombre de cellules est trop faible pour que le follicule ovule.

Nous constatons que pour un contrôle constant  $u_f = U_{max}$ , les cellules sortent rapidement du cycle cellulaire et ne subissent pas assez de mitoses pour accumuler une masse cellulaire suffisante. Leur capital prolifératif est trop faible pour leur permettre d'ovuler [9]. L'ovulation d'un follicule dépend d'un compromis entre le nombre de mitoses subies par ses cellules (qui nécessite un contrôle local suffisamment faible pour éviter la sortie de cycle), puis leur maturation passant par leur sortie du cycle cellulaire (qui nécessite un contrôle local suffisamment élevé). Nous proposons un contrôle de ce type représenté sur la Figure 4.12.

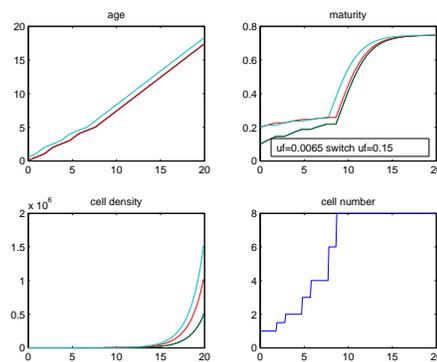


FIG. 4.12 – Situation d'ovulation avec un switch de la valeur de  $u_f$ .

### 4.4.3 Conclusion

Nous avons reformulé le modèle à l'aide de la méthode des caractéristiques et la méthode des particules. Cela nous a permis d'étudier en particulier la position des courbes caractéristiques sur le domaine spatial, en réponse à des termes de contrôle constants. En fonction de la zone du domaine atteinte asymptotiquement, le modèle peut produire divers comportements asymptotiques pour la densité cellulaire ainsi que le nombre de cellules de granulosa d'un follicule. Nous avons donc exhibé différentes situations physiologiques et pathologiques, et avons présenté des lois de contrôle permettant d'aboutir à ces situations. Nous ne pouvons cependant pas obtenir l'ovulation d'un follicule à l'aide de termes de contrôle constants.

Dans le chapitre suivant, nous utilisons des outils de la théorie du contrôle pour caractériser l'ovulation ou l'atrésie d'un follicule, avec des termes de contrôle variables.

## Chapitre 5

# Etude de l'ovulation comme un problème d'atteignabilité

Les lois de conservation de la granulosa présentent la particularité d'être contrôlées au niveau des termes de vitesses. Nous ne connaissons pas de théorie du contrôle pour ce type d'équations. Dans ce chapitre, nous caractérisons l'ovulation ou l'atrésie d'un follicule, par un problème d'atteignabilité décrit à l'échelle cellulaire. Nous travaillons sur les caractéristiques des lois de conservation, et supposons qu'un follicule ovule si ses variables d'état (âge, maturité et densité cellulaire) atteignent une cible.

La transposition du problème de contrôle d'EDP à un problème de contrôle sur les caractéristiques (des ODE) permet de rentrer dans un cadre formel et d'appliquer des résultats existants de la théorie du contrôle.

Nous résolvons ce problème de contrôle en boucle ouverte. La théorie des "*backwards reachable sets*" est utilisée pour définir les conditions initiales compatibles avec l'atteinte de l'ovulation ou de l'atrésie, pour un ensemble de contrôles donnés.

### 5.1 Cibles pour les caractéristiques

La répartition des cellules de granulosa sur le domaine spatial en âge et en maturité, ainsi que la valeur de la densité cellulaire en chacun des points du domaine, est représentative de l'ovulation ou de l'atrésie d'un follicule, comme on peut le voir sur la Figure 5.1. Ainsi, on peut caractériser l'ovulation d'un follicule ou son atrésie par l'atteinte, par ses caractéristiques, d'une zone donnée de l'espace d'état  $(a_c, \gamma_c, \phi_{fc})$ .

Nous rappelons les équations caractéristiques des lois de conservation :

$$\begin{cases} \dot{a}_c = g_f(u_f) \\ \dot{\gamma}_c = h_f(\gamma_c, u_f) \\ \dot{\phi}_{fc} = - \left( \lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f(\gamma_c, u_f)}{\partial \gamma_c} \right) \phi_{fc} \end{cases} \quad c = 1 \dots n \quad (5.1)$$

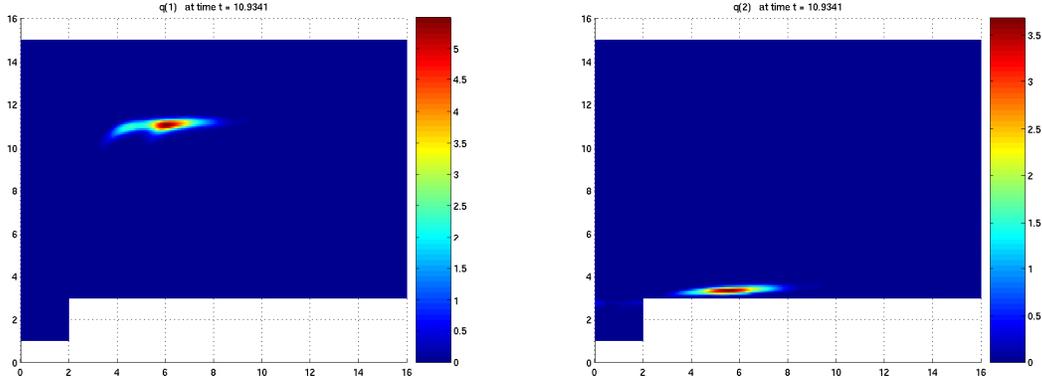


FIG. 5.1 – Répartition de la densité cellulaire d'un follicule ovulatoire (à gauche) et d'un follicule atrélique (à droite). L'axe horizontal représente l'âge, l'axe vertical la maturité, et la barre de couleurs indique la valeur de la densité cellulaire.

où  $g_f$ ,  $h_f$  et  $\lambda$  sont définis dans les équations (3.2,3.3,3.4).

Le contrôle local  $u_f$  agit sur la position des caractéristiques sur le domaine spatial à un instant donné et  $U$  agit sur le terme de pertes  $\lambda$ .

Les conditions de transmission entre chaque phase cellulaire proviennent de la conservation du flux au passage de la phase 1 à la phase 2, et du doublement du flux entre la phase 2 et la phase 1 (eq.(3.14)) pour les lois de conservation. Ecrites sur les caractéristiques, elles sont continues sur les variables  $a_c$  et  $\gamma_c$ , et discontinues en  $\phi_{fc}$  selon :

- pour  $T_i$  tel que :  $\forall k \in \mathbb{N} \quad a_c(T_i) = a_1 + ka_2 \quad 0 \leq \gamma_c(T_i) \leq \gamma_s$

$$\phi_{fc}(T_i^+) = \tau_{gf}(g_1 u_f(T_i^-) + g_2) \phi_{fc}(T_i^-) \quad (5.2)$$

- pour  $T_i$  tel que :  $\forall k \in \mathbb{N} \quad a_c(T_i) = ka_2 \quad 0 \leq \gamma_c(T_i) \leq \gamma_s$

$$\tau_{gf}(g_1 u_f(T_i^+) + g_2) \phi_{fc}(T_i^+) = 2\phi_{fc}(T_i^-) \quad (5.3)$$

Nous allons étudier les termes de contrôle permettant de mener toutes les caractéristiques d'un follicule dans la cible de l'ovulation ou de l'atrésie. Nous étudions ce problème en boucle ouverte, et pour garder une cohérence physiologique, nous imposons la contrainte  $u_f \leq U$ .

## 5.2 Backwards reachable sets

### 5.2.1 Lien avec les équations de Hamilton-Jacobi-Bellman

On suppose qu'un follicule ovule (ou subit l'atrésie) à un temps  $T$  si :

$\forall c = 1 \dots n$ ,  $(a_c(T), \gamma_c(T), \phi_{fc}(T)) \in \mathcal{M}_o$  (resp.  $\in \mathcal{M}_a$ ) où  $\mathcal{M}_o$  représente la cible pour l'ovulation et  $\mathcal{M}_a$  la cible pour l'atrésie. Nous portons notre attention sur le problème "backwards",

et recherchons le *backwards reachable set* de  $\mathcal{M}_o$  (resp.  $\mathcal{M}_a$ ), i.e. l'ensemble des états à partir desquels il est possible d'atteindre  $\mathcal{M}_o$  (resp.  $\mathcal{M}_a$ ), étant donnés les contrôles admissibles  $u_f$  et  $U$ .

De tels problèmes peuvent être résolus dans le cadre de la théorie du contrôle optimal. Considérons la dynamique nonlinéaire continue :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(t, x, u) \\ x \in \mathbb{R}^n \\ u \in U \subset \mathbb{R}^m \end{cases} \quad (5.4)$$

Pour une fonction  $f$  Lipschitz continue, il existe une unique solution au problème de Cauchy associé à (5.4) pour tout  $u(t)$ .

Etant donné un ensemble cible  $\mathcal{M} \in \mathbb{R}^n$ , le *backwards reachable set*  $W[\tau] = W(\tau, t_1, \mathcal{M})$  à partir du temps  $\tau$  jusqu'à l'instant  $t_1$  est l'ensemble des états  $x \in \mathbb{R}^n$  pour chacun desquels il existe un contrôle  $u(t)$  qui dirige le système (5.4) de l'état  $x(\tau) = x$  à  $x(t_1) \in \mathcal{M}$  [28].

Soit

$$V(\tau, x) = \min_u \{d^2(x(t_1), \mathcal{M}) | x(\tau) = x\} \quad (5.5)$$

où  $d^2(x, X) = \min\{|x - z|^2 | z \in X\}$  est le carré de la fonction distance  $d(x, X)$  du point  $x$  à l'ensemble  $X$ .

Alors la propriété suivante est vraie :

$$W(\tau, t_1, \mathcal{M}) = \{x | V(\tau, x) = 0\} \quad (5.6)$$

L'idée est de trouver parmi tous les contrôles admissibles celui (ou ceux) qui peuvent diriger l'état  $x$  dans l'ensemble cible  $\mathcal{M}$  au temps  $t_1$ , et donc de minimiser la fonction distance  $d^2(x(t_1), \mathcal{M})$  en fonction du contrôle  $u$ . Chaque état qui vérifie  $d^2(x(t_1), \mathcal{M}) = 0$  est dans l'ensemble  $\mathcal{M}$  au temps  $t_1$ .

L'équation (5.5) correspond à un problème de contrôle optimal, qui peut être résolu par les équations "backwards" de Hamilton-Jacobi-Bellman [4] :

$$V_t + \min_u \{V_x \cdot f(t, x, u)\} = 0 \quad (5.7)$$

$$V(t_1, x) = d^2(x(t_1), \mathcal{M}) \quad (5.8)$$

où  $V_x \cdot f(t, x, u)$  est appelé Hamiltonien.

En effet, on peut trouver la démonstration donnée par exemple par Bryson et Ho [4] :

Pour un système d'équations  $\dot{x} = f(x, u, t)$  avec pour conditions terminales  $\psi[x(t_f), t_f] = 0$ , on pose un problème de contrôle optimal, pour lequel on définit la fonction coût à partir d'un point initial  $(x, t)$  :  $J = \varphi[x(t_f), t_f] + \int_t^{t_f} L[x(\tau), u(\tau), \tau] d\tau$ . Cette expression tient compte d'un coût final  $\varphi[x(t_f), t_f]$  ainsi que d'un coût intégral le long de la trajectoire  $\int_t^{t_f} L[x(\tau), u(\tau), \tau] d\tau$ .

On recherche le contrôle optimal qui minimise la fonction coût :

$$J^0(x, t) = \min_{u(t)} \left\{ \varphi[x(t_f), t_f] + \int_t^{t_f} L[x(\tau), u(\tau), \tau] d\tau \right\}$$

avec la condition aux limites  $J^0(x, t) = \varphi[x(t), t]$  sur l'hypersurface  $\psi[x(t), t] = 0$ .

On suppose que  $J^0$  existe, est continue et que ses dérivées partielles dans l'espace  $(x, t)$  sont continues. On montre alors que  $J^0$  vérifie une équation de Hamilton-Jacobi-Bellman par la méthode de programmation dynamique :

soit le système au point  $(x, t)$ , auquel on applique un contrôle non optimal  $u(t)$  pendant une durée  $\Delta t$ . Le système arrive au point  $(x + f(x, u, t)\Delta t, t + \Delta t)$ . A partir de ce point et jusqu'à la fin, on applique le contrôle optimal. La fonction coût vaut donc

$$J^1(x, t) = J^0(x + f(x, u, t)\Delta t, t + \Delta t) + L(x, u, t)\Delta t$$

Par définition du contrôle optimal on a

$$J^0(x, t) \leq J^1(x, t)$$

L'égalité a lieu si on choisit le contrôle  $u(t)$  qui permet de minimiser le terme de droite de l'inégalité dans l'intervalle de temps  $[t, t + \Delta t]$ . On a donc

$$J^0(x, t) = \min_u \{J^0(x + f(x, u, t)\Delta t, t + \Delta t) + L(x, u, t)\Delta t\}$$

En effectuant un développement en séries de Taylor autour du point  $(x, t)$ , on obtient :

$$J^0(x, t) = \min_u \left\{ J^0(x, t) + \frac{\partial J^0}{\partial x} f(x, u, t)\Delta t + \frac{\partial J^0}{\partial t} \Delta t + L(x, u, t)\Delta t \right\}$$

En faisant tendre  $\Delta t$  vers 0 on obtient alors l'équation de Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB) :

$$\frac{\partial J^0}{\partial t} + \min_u \{L(x, u, t) + \frac{\partial J^0}{\partial x} f(x, u, t)\} = 0 \quad (5.9)$$

On appelle Hamiltonien l'expression  $L(x, u, t) + \frac{\partial J^0}{\partial x} f(x, u, t) = H(x, \frac{\partial J^0}{\partial x}, t)$ .

Dans notre problème d'atteignabilité, nous ne tenons pas compte du coût intégral le long de la trajectoire, l'important étant d'atteindre l'ensemble cible. On pose donc  $L(x, u, t) = 0$ .

Le *backwards reachable set* du système (5.4) au temps  $\tau$  peut donc être calculé en résolvant l'équation (5.7) avec la condition finale (5.8), puis en trouvant l'ensemble de niveau zéro (zéro-level set) de la solution  $V(x, \tau)$  pour identifier les états qui vérifient l'équation (5.6).

## 5.2.2 Application aux cellules de granulosa

### 5.2.2.1 Unicité de la solution

On représente un follicule par un ensemble de  $n$  courbes caractéristiques, chacune ayant trois variables d'état : l'âge, la maturité et la densité cellulaire. La dimension de l'espace d'état est donc  $3 \times n$ . Le système (5.4) peut être identifié avec

$$x = (a_1(t), \dots, a_n(t); \gamma_1(t), \dots, \gamma_n(t); \phi_{f1}(t), \dots, \phi_{fn}(t))^T$$

et pour chaque phase cellulaire  $i = 1, 2, 3$ , les dynamiques  $f_i$  sont :

$$f_i = \begin{pmatrix} g_f(u_f) \\ \vdots \\ g_f(u_f) \\ h_f(\gamma_1, u_f) \\ \vdots \\ h_f(\gamma_n, u_f) \\ K(\gamma_1, u_f, U)\phi_{f1} \\ \vdots \\ K(\gamma_n, u_f, U)\phi_{fn} \end{pmatrix} \quad (5.10)$$

où les fonctions  $g_f$  et  $h_f$  sont définies dans les équations (3.2, 3.3, 3.4) et  $K(\gamma_c, u_f, U)$  est définie par :

$$\begin{aligned} \forall k \in \mathbb{N} \quad \forall (a_c, \gamma_c) &\in [ka_2, ka_2 + a_1[ \times [0, \gamma_s[ \cup [0, \infty) \times [\gamma_s, \infty) \\ K(\gamma_c, u_f, U) &= - \left( \lambda(\gamma_c, U) + \frac{\partial h_f(\gamma_c, u_f)}{\partial \gamma_c} \right) \\ \forall k \in \mathbb{N} \quad \forall (a_c, \gamma_c) &\in [ka_2 + a_1, (k+1)a_2[ \times [0, \gamma_s[ \\ K(\gamma_c, u_f, U) &= \ln(2)\phi_{fc} \end{aligned} \quad (5.11)$$

$$(5.12)$$

Dans les phases 1 et 3, la fonction  $K(\gamma_c, u_f, U)$  vérifie  $\dot{\phi}_{fc} = K(\gamma_c, u_f, U)\phi_{fc}$  (voir Eq.(5.1)). Elle diffère de l'expression donnée en phase 2, car nous avons régularisé la variable  $\phi_{fc}$  afin d'éviter les sauts (5.2) et (5.3) aux transitions entre les phases cellulaires. Les détails de la régularisation qui mènent à cette dynamique sont donnés dans l'Annexe B.

Il existe un âge maximal,  $a_{max}$ , au-delà duquel toutes les cellules deviennent sénescents et meurent. On peut donc introduire un temps maximum  $T_{max}$  tel que  $a(T_{max}) = a_{max}$  ( $T_{max}$  existe car  $\dot{a} > g_2 > 0$ ). Ainsi, il y a également une maturité maximale  $\gamma_{max}$  et une densité cellulaire  $\phi_{fmax}$  atteignables pour  $t \in [0, T_{max}]$ .

La matrice Jacobienne associée à  $f_i$  est :

$$\partial f_i = \begin{pmatrix} 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \frac{\partial h_f(a_1, \gamma_1, u_f)}{\partial \gamma_1} & & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \ddots & & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & & \frac{\partial h_f(a_n, \gamma_n, u_f)}{\partial \gamma_n} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \frac{\partial K(a_1, \gamma_1, u_f, U)}{\partial \gamma_1} \phi_{f1} & & 0 & K(a_1, \gamma_1, u_f, U) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \ddots & & & \ddots & \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & & \frac{\partial K(a_n, \gamma_n, u_f, U)}{\partial \gamma_n} \phi_{fn} & 0 & \cdots & K(a_n, \gamma_n, u_f, U) \end{pmatrix}$$

Comme toutes les variables sont bornées, la norme de la matrice Jacobienne l'est aussi, donc les fonctions  $f_i$  sont Lipschitz continues et il y a une unique solution  $x(t)$  par phase.

### 5.2.2.2 Hamiltonien dans chaque phase cellulaire

Les équations de HJB sont obtenues après que les Hamiltoniens de chaque phase ont été minimisés en fonction des termes de contrôle  $U$  et  $u_f$ . Nous supposons que  $U$  est borné  $U \in [U_{min}, U_{max}]$ . Cette hypothèse est naturelle car  $U$  représente le niveau de FSH plasmatique. La forme multiplicative de  $u_f$  (Eq.(3.7)) implique que  $u_f$  varie dans le même intervalle que  $U$  donc que  $u = \{U, u_f\} \in [U_{min}, U_{max}]$  et  $u_f \leq U$ .

Pour chaque phase cellulaire, nous résolvons une équation de la forme

$$\begin{aligned} V_t + H_{fi} &= 0 \\ V(t_1, x) &= d^2(x(t_1, \mathcal{M})) \end{aligned} \tag{5.13}$$

où  $\mathcal{M}$  est l'ensemble cible,

$$H_{fi} = \min_u \{ (p^T \cdot f_i(t, x, u)) \},$$

$$\text{et } p = D_x V = (p_{a_1}, \dots, p_{a_n}, p_{\gamma_1}, \dots, p_{\gamma_n}, p_{\phi_{f_1}}, \dots, p_{\phi_{f_n}})^T.$$

Pour calculer le Hamiltonien, on effectue d'abord la minimisation en considérant  $U$  et  $u_f$  comme indépendants, puis l'on étudie, à l'aide des outils d'optimisation avec contraintes, les situations où les inégalités  $U_{min} \leq u_f \leq U \leq U_{max}$  ne sont pas respectées.

#### Phase1

Dans la phase 1, le Hamiltonien est :

$$H_{f1} = \min_u \{ (p^T \cdot f_1(t, x, u)) \}$$

$$p^T \cdot f_1(t, x, u) = (p_{a_1}, \dots, p_{a_n}, p_{\gamma_1}, \dots, p_{\gamma_n}, p_{\phi_{f_1}}, \dots, p_{\phi_{f_n}}) \cdot \begin{pmatrix} g_f(u_f) \\ \vdots \\ g_f(u_f) \\ h_f(\gamma_1, u_f) \\ \vdots \\ h_f(\gamma_n, u_f) \\ -(\lambda(\gamma_1, U) + \partial h_f / \partial \gamma_1) \phi_{f1} \\ \vdots \\ -(\lambda(\gamma_n, U) + \partial h_f / \partial \gamma_n) \phi_{fn} \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned}
 p^T \cdot f_1(t, x, u) &= \tau_{gf} g_2 \sum_{c=1}^n p_{ac} + \tau_{hf} \left[ \sum_{c=1}^n (-\gamma_c^2 + (c_1 \gamma_c + c_2)) p_{\gamma_c} \right] \\
 &- \sum_{c=1}^n \Omega(\gamma_c) \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} + 2\tau_{hf} \sum_{c=1}^n \gamma_c \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \\
 &+ u_f (\tau_{gf} g_1 \sum_{c=1}^n p_{ac}) - \exp(-u_f/\bar{u}) \left[ \tau_{hf} \sum_{c=1}^n (c_1 \gamma_c + c_2) p_{\gamma_c} - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \right] \\
 &+ \frac{U}{U_{max}} \left( \sum_{c=1}^n \Omega(\gamma_c) \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \right)
 \end{aligned}$$

Cette expression peut être séparée en trois catégories de termes : ceux qui ne dépendent d'aucun terme de contrôle, ceux qui dépendent de  $U$  et ceux qui dépendent de  $u_f$ .

En fonction de  $U$ , l'expression à minimiser est de la forme :

$$\begin{aligned}
 &C \times U \\
 \text{où } C &= \left( \frac{1}{U_{max}} \sum_{c=1}^n \Omega(\gamma_c) \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \right) \tag{5.14}
 \end{aligned}$$

Si  $C > 0$  alors  $H_{f1}$  est minimisé pour  $U = U_{min}$  sinon pour  $U = U_{max}$ .

En fonction de  $u_f$ , l'expression à minimiser est de la forme :

$$M(u_f) = -A \left[ \exp\left(\frac{-u_f}{\bar{u}}\right) \right] + B u_f$$

avec

$$\begin{aligned}
 A &= \tau_{hf} \sum_{c=1}^n (c_1 \gamma_c + c_2) p_{\gamma_c} - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \\
 B &= \tau_{gf} g_2 \sum_{c=1}^n p_{ac}
 \end{aligned} \tag{5.15}$$

La minimisation de  $M(u_f)$  dépend du signe de  $A$  et de  $B$ . La Figure 5.2 montre les variations de  $M(u_f)$  pour les quatre combinaisons possibles.

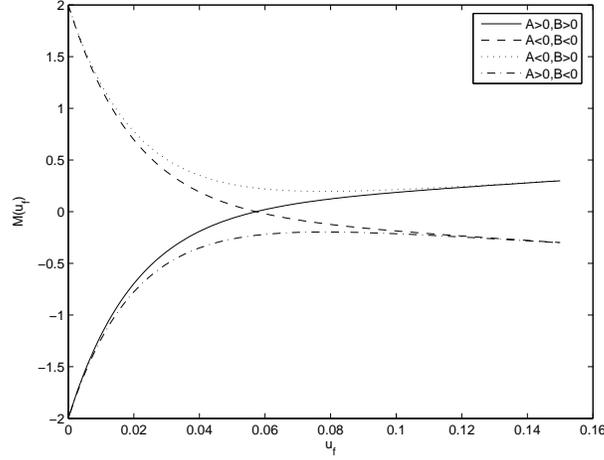


FIG. 5.2 – Variations de  $M(u_f)$  en fonction des signes de  $A$  et  $B$  ( $A = \pm 2$  et  $B = \pm 2$ ).

L'étude des variations de  $M(u_f)$  conduit à la minimisation suivante :

- . si  $A > 0$  and  $B \geq 0$  ou  $A \geq 0$  and  $B > 0$  alors  $M(u_f)$  augmente donc  $u_f = U_{min}$ .
- . si  $A < 0$  and  $B \leq 0$  ou  $A \leq 0$  and  $B < 0$  alors  $M(u_f)$  décroît donc  $u_f = U_{max}$ .
- . si  $A < 0$  and  $B > 0$ ,  $M(u_f)$  a un minimum global en  $u_{fmin} \equiv -\bar{u} \ln \left[ \frac{-B\bar{u}}{A} \right]$ 
  - si  $u_{fmin} \in [U_{min}, U_{max}]$ , alors  $u_f = u_{fmin}$ ,
  - sinon si  $u_{fmin} \leq U_{min}$  alors  $u_f = U_{min}$ ,
  - sinon si  $u_{fmin} > U_{max}$  alors  $u_f = U_{max}$ .
- . si  $A > 0$  and  $B < 0$ ,  $M(u_f)$  a un maximum global en  $u_{fmin}$ .
  - si  $u_{fmin} \in [U_{min}, U_{max}]$ ,
    - alors si  $M(U_{min}) \leq M(U_{max})$  alors  $u_f = U_{min}$
    - sinon si  $M(U_{min}) \geq M(U_{max})$  alors  $u_f = U_{max}$
  - sinon si  $u_{fmin} \leq U_{min}$  alors  $u_f = U_{max}$ ,
  - sinon si  $u_{fmin} > U_{max}$  alors  $u_f = U_{min}$ .

Lorsque  $U = U_{max}$  toutes les contraintes sont automatiquement respectées.

Lorsque  $U = U_{min}$ , et  $u_f > U_{min}$  la contrainte  $u_f \leq U$  est violée. Un tel cas arrive lorsque

$$C > 0, A < 0 \text{ et } B \leq 0 \quad (5.16)$$

et peut arriver lorsque

$$C > 0, A < 0 \text{ et } B > 0 \quad (5.17)$$

$$C > 0, A > 0 \text{ et } B < 0 \quad (5.18)$$

Dans ces cas, nous utilisons les outils d'optimisation avec contraintes. Nous prenons les contraintes  $U_{min} \leq u_f \leq U \leq U_{max}$  en compte en ajoutant des multiplieurs de Lagrange au Hamiltonien

$H_{f1}$  dans les cas (5.16,5.17,5.18), et obtenons le nouvel Hamiltonien :

$$H_1 = T_1 - A \exp\left(-\frac{u_f}{\bar{u}}\right) + B u_f + C U + \nu_1(u_f - U) + \nu_2(U_{min} - u_f) + \nu_3(U - U_{max})$$

où  $T_1$  contient tous les termes qui ne dépendent pas du contrôle.

Nous utilisons le théorème de Kuhn-Tucker (conditions d'optimalité sous contrainte) :

$$\begin{cases} \frac{\partial H_1}{\partial U} = 0 \\ \frac{\partial H_1}{\partial u_f} = 0 \\ u_f = U \text{ et } \nu_1 > 0 \\ u_f = U_{min} \text{ et } \nu_2 > 0 \\ U = U_{max} \text{ et } \nu_3 > 0 \end{cases}$$

et résolvons les systèmes suivants selon les cas :

$$\begin{array}{ll} \text{soit } \nu_1 \text{ et } \nu_2 \text{ sont actifs } (\nu_1 > 0, \nu_2 > 0) & \text{soit } \nu_1 \text{ et } \nu_3 \text{ sont actifs } (\nu_1 > 0, \nu_3 > 0) \\ \begin{cases} C - \nu_1 = 0 \\ \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-u_f}{\bar{u}}\right) + B + \nu_1 - \nu_2 = 0 \\ U = u_f \\ u_f = U_{min} \end{cases} & \begin{cases} C - \nu_1 + \nu_3 = 0 \\ \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-u_f}{\bar{u}}\right) + B + \nu_1 = 0 \\ U = u_f \\ u_f = U_{max} \end{cases} \end{array}$$

soit seul  $\nu_1$  est actif ( $\nu_1 > 0$ )

$$\begin{cases} C - \nu_1 = 0 \\ \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-u_f}{\bar{u}}\right) + B + \nu_1 = 0 \\ U = u_f \end{cases}$$

Dans le cas (5.16),  $C > 0$ ,  $A < 0$  et  $B < 0$

- quand  $\nu_1$  et  $\nu_2$  sont actifs, on a

$$\begin{cases} \nu_1 = C > 0 \\ \nu_2 = C + B + \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) \\ u_f = U_{min} \\ U = U_{min} \end{cases} \quad \text{donc } \nu_2 > 0 \iff B + C > -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right)$$

- quand  $\nu_1$  et  $\nu_3$  sont actifs, on a

$$\begin{cases} \nu_3 = -C + \nu_1 \\ \nu_1 = -B - \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) > 0 \\ u_f = U_{max} \\ U = U_{max} \end{cases} \quad \text{donc } \nu_3 > 0 \iff B + C < -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right)$$

- quand seul  $\nu_1$  est actif, on a

$$\begin{cases} \nu_1 = C > 0 \\ u_f = -\bar{u} \ln\left(-\frac{(B+C)\bar{u}}{A}\right) \\ U = u_f \end{cases}$$

On peut vérifier que pour  $-\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \leq B + C \leq -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right)$  on a  $U_{min} \leq u_f = U \leq U_{max}$

Dans les cas (5.17) et (5.18), soit  $C > 0$ ,  $A < 0$  et  $B > 0$  ou  $C > 0$ ,  $A > 0$  et  $B < 0$

– quand  $\nu_1$  et  $\nu_2$  sont actifs, on a

$$\begin{cases} \nu_1 = C > 0 \\ \nu_2 = C + B + \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) \\ u_f = U_{min} \\ U = U_{min} \end{cases} \quad \text{donc } \nu_2 > 0 \iff B + C > -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right)$$

– quand  $\nu_1$  et  $\nu_3$  sont actifs, on a

$$\begin{cases} \nu_3 = -C + \nu_1 \\ \nu_1 = -B - \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \\ u_f = U_{max} \\ U = U_{max} \end{cases} \quad \text{donc } \begin{cases} \nu_1 > 0 \iff -B - \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) > 0 \\ \nu_1 > 0 \iff B < -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \\ \nu_1 > 0 \implies \nu_3 > 0 \end{cases}$$

– quand seul  $\nu_1$  est actif, on a

$$\begin{cases} \nu_1 = C > 0 \\ u_f = -\bar{u} \ln\left(-\frac{(B+C)\bar{u}}{A}\right) \\ U = u_f \end{cases}$$

On a donc les lois de contrôle suivantes :

Dans le cas (5.16)

$$\text{si } B + C > -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) \text{ alors } u_f = U = U_{min}$$

$$\text{si } B + C < -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \text{ alors } u_f = U = U_{max}$$

$$\text{si } -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \leq B + C \leq -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) \text{ alors } u_f = U = -\bar{u} \ln\left(-\frac{(B+C)\bar{u}}{A}\right)$$

Dans les cas (5.17) et (5.18) :

$$\text{si } B + C > -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) \text{ alors } u_f = U = U_{min}$$

$$\text{si } \begin{cases} B + C \leq -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \\ B < -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \end{cases} \text{ alors } u_f = U = U_{max}$$

$$\text{si } \begin{cases} B + C \leq -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \\ B \geq -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \end{cases} \text{ alors } u_f = -\bar{u} \ln\left(-\frac{(B+C)\bar{u}}{A}\right)$$

## Phase 2

Cette phase n'est pas contrôlée, donc l'expression du Hamiltonien est immédiate

$$H_{f2} = \sum_{c=1}^n p_{ac} + \ln(2) \sum_{c=1}^n p_{\phi_{fc}} \phi_{fc}$$

**Phase 3**

L'expression du Hamiltonien en phase 3 est donnée par :

$$\begin{aligned}
 H_{f3} &= \min_u \{ (p^T \cdot f_3(t, x, u)) \} \\
 p^T \cdot f_3(t, x, u) &= \sum_{c=1}^n p_{ac} + \tau_{hf} \left[ \sum_{c=1}^n (-\gamma_c^2 + (c_1 \gamma_c + c_2)) p_{\gamma_c} \right] \\
 &\quad - \sum_{c=1}^n \Omega(\gamma_c) \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} + 2\tau_{hf} \sum_{c=1}^n \gamma_c \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \\
 &\quad - \exp(-u_f/\bar{u}) \left[ \tau_{hf} \sum_{c=1}^n (c_1 \gamma_c + c_2) p_{\gamma_c} - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \right] \\
 &\quad + \frac{U}{U_{max}} \left( \sum_{c=1}^n \Omega(\gamma_c) \phi_{fc} p_{\phi_{fc}} \right)
 \end{aligned}$$

En reprenant l'expression de  $C$  de l'équation (5.14) et de  $A$  de l'équation Eq.(5.15) on obtient la minimisation :

en fonction de  $U$ , si  $C > 0$  alors  $H_{f3}$  est minimisé pour  $U = U_{min}$  si  $C \leq 0$  et  $U = U_{max}$  sinon.

En fonction de  $u_f$ , l'expression de  $H_{f3}$  est minimisée pour  $u_f = U_{min}$  si  $A \geq 0$  et pour  $u_f = U_{max}$  si  $A \leq 0$ .

Lorsque

$$C > 0 \text{ et } A < 0 \tag{5.19}$$

la contrainte  $u_f \leq U$  n'est pas respectée.

Dans ce cas on introduit les multiplicateurs de Lagrange et on obtient le nouvel Hamiltonien

$$H_3 = T_3 - A \exp\left(-\frac{u_f}{\bar{u}}\right) + CU + \nu_1(u_f - U) + \nu_2(u_f - U_{min}) + \nu_3(U - U_{max})$$

où  $T_3$  contient tous les termes qui ne dépendent pas du contrôle.

On résout alors les systèmes suivants selon les cas :

- quand  $\nu_1$  et  $\nu_2$  sont actifs on a

$$\begin{cases} \nu_1 = C > 0 \\ \nu_2 = C + \frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-u_f}{\bar{u}}\right) \\ u_f = U_{min} \\ U = U_{min} \end{cases} \quad \text{donc } \nu_2 > 0 \iff C > -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right)$$

- quand  $\nu_1$  et  $\nu_3$  sont actifs on a

$$\begin{cases} \nu_3 = -C + \nu_1 > 0 \\ \nu_1 = -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) > 0 \\ u_f = U_{max} \\ U = U_{max} \end{cases}$$

– La situation où seul  $\nu_1$  est actif arriverait quand

$$\begin{cases} C \leq -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) \\ -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{max}}{\bar{u}}\right) \leq 0 \end{cases}$$

ce qui n'arrive jamais puisque  $A < 0$ .

La loi de contrôle dans le cas (5.19) est donc :

$$\begin{aligned} \text{si } & -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) < C \text{ alors } u_f = U = U_{min} \\ \text{si } & -\frac{A}{\bar{u}} \exp\left(\frac{-U_{min}}{\bar{u}}\right) \geq C \text{ alors } u_f = U = U_{max} \end{aligned}$$

Cette minimisation analytique permet d'écrire l'expression des Hamiltoniens dans chaque phase cellulaire.

## 5.3 Résultats numériques

### 5.3.1 Implémentation : “level set methods”

Deux grandes approches sont utilisées pour trouver des ensembles atteignables : l'approche Eulerienne approxime les valeurs de la solution sur un maillage fixe, tandis que l'approche Lagrangienne suit les trajectoires des dynamiques. Dans les cas des *backwards reachable sets*, les méthodes Euleriennes sont les plus appropriées, car elles tiennent compte de la présence de chocs dans les équations de HJB [43].

Parmi les méthodes d'Euler disponibles pour calculer de manière exacte les ensembles atteignables, nous avons utilisé les “level set methods” pour résoudre l'équation (5.7). Ces algorithmes permettent de simuler le mouvement de surfaces dynamiques, telles que l'ensemble de niveau zéro des équations de HJB (ce qui correspond à la frontière de l'ensemble atteignable) [42], avec une très haute précision (environ un dixième de l'espacement entre les points du maillage [43]).

De tels algorithmes sont implémentés dans la “Toolbox of Level Set Methods”<sup>1</sup>, (utilisée dans l'environnement Matlab) qui peut être utilisée pour résoudre, entre autres, des équations du type :

$$D_t V(x, t) + H(x, D_x V) = 0$$

$$\text{avec les contraintes } D_t V(x, t) \geq 0 \text{ ou } V(x, t) \geq \tilde{V}(x, t)$$

La dérivée temporelle,  $D_t V$ , est approximée par un schéma de Runge-Kutta, dont l'utilisateur peut choisir la précision. La dérivée spatiale,  $D_x V$ , est approximée par un schéma de différences finies. Le Hamiltonien,  $H(x, p)$ , est approximé par un schéma de Lax-Friedrichs :

$$\hat{H}(x, p^+, p^-) \equiv H\left(x, \frac{p^+ + p^-}{2}\right) - \frac{1}{2} \alpha^T (p^+ - p^-)$$

<sup>1</sup><http://www.cs.ubc.ca/~mitchell/ToolboxLS/>

où  $p^+$  et  $p^-$  sont respectivement les approximations gauche et droite de  $p$ , et  $\alpha$  est un coefficient artificiel de dissipation ajouté pour éviter des oscillations dans la solution.

Bien que la Toolbox soit réalisée pour des problèmes à conditions initiales, il est possible, dans le cas de systèmes autonomes, de résoudre des problèmes à valeur finale en multipliant  $f$  dans le système (5.4) par (-1) [42].

### 5.3.2 Résultats de simulation

Le problème initial est un problème à  $3 \times n$  dimensions où  $n$  est le nombre de caractéristiques considérées. Ce problème n'est pas traitable d'un point de vue numérique. En effet, pour  $n \geq 2$  et un nombre correct de points de maillage dans chaque dimension ( $\simeq 100$ ) le nombre de points ( $100^{3n}$ ) est trop important, et nous nous heurtons à des problèmes de mémoire. Nous avons donc simulé le *backwards reachable set* d'une cible pour l'ovulation ou l'atrésie dans le cas d'une seule caractéristique  $(a_1, \gamma_1, \phi_{f1})$ .

Nous avons résolu numériquement le problème dans le cas non contraint, où  $u_f$  et  $U$  sont supposés totalement indépendants. Le cas où les contraintes sont considérées demande une grande précision dans le maillage du domaine spatial qui encore une fois dépasse les capacités de mémoire de nos machines.

Dans le cas des follicules ovulatoires, les frontières de la cible sont choisies de manière à coïncider avec les intervalles d'âge, de maturité et de densité cellulaire atteints par les caractéristiques du follicule ovulatoire au moment de l'ovulation (à l'instant  $t = 11$  voir sur la Figure 5.1, à gauche). La cible pour l'ovulation,  $\mathcal{M}_o$ , est donc définie comme

$$\mathcal{M}_o = \{(a_1, \gamma_1, \phi_{f1}) \in [10, 12] \times [10, 11] \times [4, 6]\} \quad (5.20)$$

La différence dans la valeur de l'intervalle d'âge dans la définition de la cible et sur la Figure 5.1 est due au domaine déroulé par rapport au domaine périodique utilisé pour effectuer la simulation de la Figure 5.1. Elle correspond à la durée de deux cycles cellulaires.

La Figure 5.3 représente toutes les trajectoires qui permettent d'atteindre la cible pour l'ovulation.

Le panel du haut de la Figure 5.3 montre la projection sur le plan  $(a_1 - \gamma_1)$ , des changements temporels du *backwards reachable set*. Le temps  $t = 0$  est l'instant de l'ovulation, et nous pouvons voir le carré représentant la projection de la cible  $\mathcal{M}_o$ . A l'instant  $t = 4$  la taille de l'ensemble a augmenté, et il inclut tous les états permettant d'atteindre la cible en moins de 4 unités de temps (2 unités de temps correspondent environ à la durée d'un cycle cellulaire). Le *backwards reachable set* à l'instant  $t = 11$  représente l'ensemble des états qui nécessitent au maximum 11 unités de temps pour atteindre la cible pour l'ovulation. Nous avons choisi d'arrêter la simulation à cet instant, car le *backwards reachable set* contient alors les conditions initiales utilisées pour la simulation représentée sur la Figure 5.1. La forme en "marches d'escalier" du *backwards reachable set* est due à la dynamique des caractéristiques dans le cycle cellulaire : la maturité en

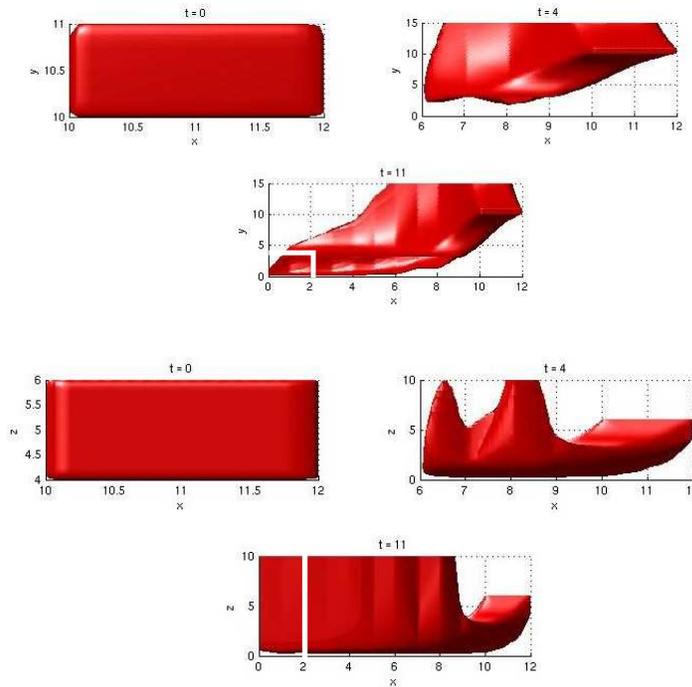


FIG. 5.3 – Evolution dans le temps du *backwards reachable set* pour les follicules ovulatoires. La figure du haut montre la projection de l'ensemble 3D sur le plan  $(a_1-\gamma_1)$ , et la figure du bas montre la projection de l'ensemble 3D sur le plan  $(a_1-\phi_{f1})$ .

phase 1 augmente avec l'âge, et dans la phase 2, la maturité demeure inchangée tandis que l'âge augmente, ce qui donne la partie plate des marches d'escalier. Un exemple d'une marche peut être vue à l'instant  $t = 11$ , entre les âges  $a_1 = 7$  et  $a_1 = 8$ .

Le panel du bas de la Figure 5.3 montre la projection sur le plan  $(a_1-\phi_{f1})$ , des changements temporels du *backwards reachable set*. Nous voyons également au temps  $t = 0$  la projection de l'ensemble cible  $\mathcal{M}_o$ . Au temps  $t = 11$ , une grande partie du domaine âge-densité cellulaire permet d'atteindre la cible. A partir de l'âge  $a_1 = 9$ , la densité cellulaire doit obligatoirement augmenter pour atteindre l'ensemble cible. Ceci est en accord avec la dynamique de la densité cellulaire dans la phase 3.

Le *backwards reachable set* de  $\mathcal{M}_o$  contient quasiment l'intégralité du domaine spatial. Il s'agit d'une sur-approximation des conditions initiales qui permettent d'atteindre la cible. En effet, il ne contient pas seulement les trajectoires des caractéristiques du follicule ovulatoire, mais aussi celles qui partent de conditions initiales qu'on ne rencontre pas dans des situations physiologiques. En se basant sur des connaissances biologiques, on peut donc sélectionner à partir de l'ensemble sur-approximé, le sous-ensemble ayant une signification physiologique : on suppose que les cellules sont initialement dans le cycle cellulaire, à leur première génération, donc le sous-ensemble de conditions initiales physiologiquement admissibles est défini par

$\{(a_1(t_0), \gamma_1(t_0)) \in [0, a_2] \times [0, \gamma_s]\}$ . Ce sous-ensemble est délimité par la ligne blanche sur la Figure 5.3.

La cible pour l'atrésie,  $\mathcal{M}_a$  est définie par les intervalles atteints par les caractéristiques du follicule atrétique :

$$\mathcal{M}_a = \{(a_1, \gamma_1, \phi_{f1}) \in [8, 10] \times [3, 4] \times [2, 4]\} \quad (5.21)$$

La Figure 5.4 représente toutes les trajectoires qui entrent dans la cible pour les follicules atrétiques.

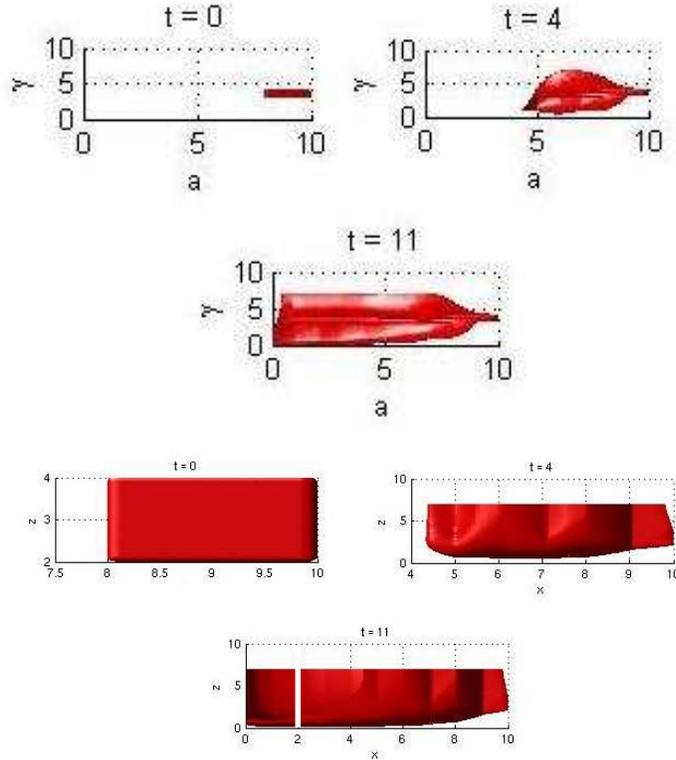


FIG. 5.4 – Evolution dans le temps du *backwards reachable set* pour des follicules atrétiques. La figure du haut montre la projection de l'ensemble 3D sur le plan  $(a_1-\gamma_1)$ , la figure du bas montre la projection de l'ensemble 3D sur le plan  $(a_1-\phi_{f1})$ .

Le panel du haut de la Figure 5.4 montre la projection sur le plan  $(a_1-\gamma_1)$ , des changements temporels du *backwards reachable set* pour l'atrésie. Certains états sont initialement dans le cycle cellulaire, nous reconnaissons donc la forme en marches d'escalier induite par la dynamique dans les phases du cycle cellulaire. Le panel du bas de la Figure 5.4 montre la projection sur le plan  $(a_1-\phi_{f1})$ , des changements temporels du *backwards reachable set*. La taille de l'ensemble augmente et au temps  $t = 11$ , il contient quasiment l'intégralité du domaine.

Une fois de plus, l'ensemble de conditions initiales physiologiquement admissibles est sur-approximé,

et nous appliquons les mêmes contraintes que dans le cas ovulatoire sur les conditions initiales, qui sont délimitées par la ligne blanche sur la Figure 5.4.

Les conditions initiales qui conduisent à l'ovulation ou à l'atrésie sont globalement superposables, et contiennent presque l'intégralité des conditions initiales admissibles. Nous ne pouvons donc a priori distinguer à partir de ses conditions initiales un follicule ovulatoire d'un follicule atrétique. Ce résultat est en accord avec les connaissances physiologiques qui stipulent qu'il n'y a pas de prédestination dans le destin folliculaire [19].

Bien que les conditions initiales ne permettent pas de déterminer si un follicule sera ovulatoire ou atrétique, il y a un moment où les trajectoires qui mènent à l'ovulation ou à l'atrésie divergent. Le moment de cette séparation correspond au moment physiologique de la sélection, où un petit nombre de follicules suivent une trajectoire ovulatoire, et les autres une trajectoire atrétique.

## 5.4 Discussion

Nous avons caractérisé le *backwards reachable set* pour des follicules ovulatoires et atrétiques. Ce problème de contrôle a été résolu en étudiant les caractéristiques des lois de conservation qui décrivent les trajectoires des follicules ovariens. Les équations de HJB qui représentent les *backwards reachable sets* ont été résolues numériquement pour une courbe caractéristique, et permettent de définir l'ensemble de conditions initiales qui conduisent une caractéristique dans l'ensemble cible pour l'ovulation ou l'atrésie.

Nous avons utilisé la théorie des *backwards reachable sets* pour un problème qui n'est pas entièrement continu, car il y a des discontinuités aux transitions entre chaque phase cellulaire. Nous avons donc étudié chaque phase séparément, en posant des transitions aux frontières continues. En réalité, nous travaillons sur un problème hybride, chaque phase cellulaire ayant sa propre dynamique. En ce qui concerne les équations de HJB, des éléments théoriques pour des systèmes hybrides ont été établis, plus spécialement en ce qui concerne les "reach-avoid sets" [62], mais la théorie n'est pas encore complète, et pas directement applicable à notre problème. La théorie de la viabilité étudie également l'atteignabilité de cibles pour les systèmes hybrides, mais les algorithmes proposés ne sont pas aussi précis que pour les level set methods, car ils utilisent une représentation différente des ensembles atteignables [43]. Cependant, les résultats numériques que nous avons obtenus avec les level set methods paraissent corrects puisque la partie continue du système a été résolue avec des algorithmes très précis, et la partie hybride est gérée par des conditions de continuité.

Nous avons résolu un problème numérique simplifié en ne travaillant que sur une seule caractéristique pour représenter un follicule, car l'outil de simulation nécessite trop de mémoire pour résoudre des problèmes de plus grande dimension. Les *backwards reachable sets* obtenus montrent qu'il est possible de trouver une loi de commande correcte pour diriger un grand ensemble de conditions initiales dans l'ensemble cible, ils donnent alors une information sur la contrôlabilité

approchée du système ainsi que sur la durée maximale nécessaire pour atteindre la cible. Si la simulation de plus d'une caractéristique était possible, nous pourrions simuler les interactions entre des follicules. Dans ce cas, nous nous attendrions à avoir un *backwards reachable set* plus petit pour chaque follicule, car un compromis serait fait dans la procédure de minimisation du Hamiltonien entre toutes les trajectoires, qui ne seraient plus indépendantes. Ceci correspondrait à une situation physiologique où dans le cas d'un seul follicule en maturation, quelles que soient ses conditions initiales, il aurait de fortes chances d'ovuler. Tandis que pour une cohorte de plusieurs follicules, les conditions initiales pour ovuler sont plus restrictives. Cependant, cette hypothèse nécessite une amélioration de l'implémentation numérique pour être testée.

Nous avons étudié le problème en boucle ouverte, pour l'ovulation d'un follicule. Cette situation est proche des situations thérapeutiques de stimulations ovariennes et les lois de commande obtenues peuvent être utiles pour améliorer des schémas thérapeutiques. Ainsi, dans le cas d'une cohorte de follicules, il est possible d'appliquer les termes de contrôle obtenus à un follicule sélectionné pour le faire ovuler ou bien le rendre atrétique. Les autres follicules de la cohorte seront soumis au même contrôle mais le follicule sélectionné atteindra bien l'objectif fixé.

Cependant, la situation physiologique est encore plus complexe, car l'ovulation d'un follicule ne peut survenir qu'après déclenchement de l'ovulation par un signal hormonal, en réponse à la dynamique de l'ensemble de la population folliculaire. Un défi intéressant sera de résoudre le problème multi-échelles en boucle fermée, qui prend en compte à la fois le déclenchement de l'ovulation et l'interaction entre les follicules.

# Chapitre 6

## Conclusion générale

### 6.1 Résultats

#### 6.1.1 Modélisation

Nous avons décrit le développement terminal des follicules ovariens, à partir de l'instant d'entrée en croissance terminale des follicules, jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Nous avons pour cela écrit un modèle mathématique multi-échelles, permettant de prendre en compte les éléments essentiels du développement folliculaire aux échelles moléculaire, cellulaire, folliculaire et ovarienne, et où nous avons cherché à donner à chaque fonction et paramètre du modèle une signification physiologique. Cela nous a permis d'avoir une description mécaniste du développement folliculaire, et d'obtenir des résultats macroscopiques d'ovulation ou d'atrésie des follicules. Les simulations numériques du modèle ont permis d'exhiber des situations physiologiques de mono- ou poly-ovulation, ainsi que des situations pathologiques d'anovulation.

Le modèle a également permis de proposer des hypothèses de fonctionnement, concernant l'importance du développement de la vascularisation d'un follicule pour expliquer son ovulation, ainsi que le confinement des cellules de granulosa du follicule dans la zone de vulnérabilité à l'apoptose pour expliquer l'atrésie d'un follicule. Quant aux différences dans les taux d'ovulation, elles pourraient provenir de trois raisons : soit une variation de la sensibilité hypophysaire au rétro-contrôle ovarien (valeur des paramètres de la fonction de rétro-contrôle), soit une variation de la sensibilité hypothalamique (valeur du seuil d'ovulation ovarien  $M_s$ ), soit de la sensibilité folliculaire (sensibilité des follicules aux gonadotropines).

L'administration exogène de FSH est connue pour augmenter le taux d'ovulation, et les résultats des simulations suggèrent qu'un bon dosage de FSH pourrait permettre d'atteindre un taux d'ovulation fixé.

Nous avons donc proposé un modèle permettant de décrire et peut-être d'expliquer certains phénomènes liés à l'ovulation.

### 6.1.2 Analyse

Le modèle mathématique obtenu, qui décrit l'évolution de la densité cellulaire des cellules de granulosa d'un follicule, a certaines particularités : nous travaillons, en boucle fermée, avec des équations intégro-différentielles à coefficients de vitesse discontinues et dont les termes intégraux sont contenus dans les vitesses et les termes source des équations. De plus, il y a des discontinuités dans la solution de ces équations en partie dues à la mitose qui se traduit par un doublement du flux dans les conditions aux bords à des âges connus.

N'ayant pu utiliser de théorèmes généraux pour montrer l'existence et l'unicité d'une solution à de telles équations, nous avons construit la solution globale du problème, en obtenant, en boucle ouverte, une solution sur un ensemble de sous-domaines, puis en utilisant des résultats de continuité sur la trace de la solution pour la prolonger sur l'intégralité du domaine. Le problème en boucle fermée a été résolu en introduisant des termes de retard dans le contrôle, permettant ainsi de se ramener à une succession de problèmes en boucle ouverte.

### 6.1.3 Comportement asymptotique

L'utilisation de la méthode des caractéristiques et de la méthode des particules nous a permis de travailler sur un système d'ODE, et de rentrer dans un cadre classique de systèmes communément décrits dans la littérature.

Nous avons étudié en particulier les trajectoires des courbes caractéristiques, pour connaître la zone du domaine spatiale atteinte par les particules : intérieur/extérieur du cycle cellulaire, dans/en dehors de la zone de vulnérabilité.

Nous nous sommes intéressés au comportement asymptotique de la densité cellulaire et du nombre de cellules dans un follicule, en fonction de la zone du domaine atteinte asymptotiquement, et nous avons exhibé un large éventail de comportements asymptotiques possibles, situations de convergence, de divergence et d'oscillations. Nous avons donc exploré différents comportements du système représentant des situations physiologiques, et proposé des lois de contrôle en boucle ouverte pour les obtenir.

### 6.1.4 Atteignabilité

Nous avons ensuite résolu un problème de contrôle sur le système discrétisé, en caractérisant l'ovulation ou l'atrésie d'un follicule par l'atteinte, par l'ensemble de ses caractéristiques, d'une zone du domaine. Nous nous sommes alors intéressés à l'ensemble de conditions initiales permettant d'atteindre la cible pour l'ovulation d'un follicule ou son atrésie. Nous avons retrouvé le résultat physiologique de non prédestination dans les trajectoires folliculaires, ainsi que des résultats de contrôlabilité approchée du système. Les lois de contrôle obtenues pour atteindre la cible définie pourraient être utilisées comme base pour mettre au point des schémas thérapeutiques.

## 6.2 Perspectives

### 6.2.1 Modèle

Le modèle présenté dans ce rapport, concernant la description de la croissance folliculaire terminale jusqu’au déclenchement de l’ovulation, nécessite des données numériques qui ne sont pas toutes accessibles. Dans le cadre de l’ARC<sup>1</sup> Reglo<sup>2</sup>, des travaux d’imagerie sont entrepris, entre autres pour permettre d’enrichir les données du modèle. En particulier, le développement la vascularisation d’un follicule est cruciale pour son destin, ce qui se traduit dans notre modèle dans le terme de contrôle local  $u_f$ . Une calibration numérique précise de ce développement de vascularisation est donc nécessaire, et des méthodes d’imagerie telles que l’histologie sont actuellement mises en place pour en permettre une description précise que l’on pourrait utiliser en entrée du modèle.

L’imagerie pourrait permettre d’obtenir d’autres données numériques, telles que des sorties du modèle comme l’évolution du nombre de cellules de granulosa d’un follicule, et ces nouvelles données permettraient de calibrer plus précisément les paramètres du modèle pour mieux représenter l’évolution des données utilisées.

Une autre évolution du modèle est de ne plus considérer uniquement le développement folliculaire terminal, mais de tenir également compte de la croissance folliculaire basale, à partir du moment où les follicules sortent de la réserve de follicules primordiaux. Cela nécessiterait de faire une distinction entre le développement des follicules de la cohorte, en phase terminale, et celui de follicules en phase basale dont la sensibilité aux gonadotropines n’est pas la même. Nous aurions alors une représentation de la totalité de la croissance folliculaire.

### 6.2.2 Analyse numérique

Les simulations numériques entreprises dans ce travail ont été réalisées à l’aide de logiciels académiques adaptables aux problèmes de l’utilisateur. Il serait intéressant d’avoir des programmes dédiés à nos études.

Ainsi, en ce qui concerne la simulation des lois de conservation, un schéma numérique implicite (nous avons travaillé avec un schéma explicite pour le calcul des moments de la solution), permettrait de gagner en précision de la solution. De plus, un schéma qui soit adapté à l’évolution des trajectoires caractéristiques afin de calculer uniquement la solution aux points où elle est non nulle, permettrait d’améliorer la rapidité du temps de calcul.

Quant au calcul des ensembles atteignables *backwards reachable sets* à l’aide des algorithmes nommés “level sets methods”, il serait intéressant de travailler sur un maillage adaptatif afin d’affiner la recherche de la frontière de la surface atteignable, et aussi de programmer une méthode de calcul parallèle, qui permettrait de résoudre de problèmes de dimension supérieure à trois.

---

<sup>1</sup>Action de Recherche Coopérative

<sup>2</sup>Régulation de l’Ovulation. <http://www-rocq.inria.fr/who/Frederique.Clement/reglo.html>

Nous pourrions alors travailler avec un nombre de caractéristiques plus réaliste, et vérifier les hypothèses que nous avons émises à ce propos.

### 6.2.3 Analyse mathématique

Il serait intéressant d'analyser la stabilité structurelle du modèle d'EDP en boucle fermée. Nous pourrions alors connaître les différents comportements transitoires et asymptotiques que permet le modèle, en particulier en ce qui concerne le nombre de cellules de granulosa d'un follicule. Par exemple, un comportement tel que la divergence du nombre de cellules de granulosa semble ne pas survenir en boucle fermée. En effet, si les cellules d'un follicule restent à proliférer dans le cycle cellulaire, la maturité globale du follicule augmente, ce qui devrait faire augmenter le contrôle local  $u_f$  et conduire les cellules à sortir du cycle. Cependant, l'augmentation de la maturité du follicule induit un rétro-contrôle plus élevé donc une baisse de  $U$  et par conséquent une possible baisse de  $u_f$ . Nous savons par les simulations numériques que l'équilibre entre les différents termes  $U$  et  $u_f$  peut donner des situations de convergence, soit vers un nombre de cellules non nul, soit vers zéro, mais se peut-il qu'on obtienne des situations de divergence ou des oscillations en boucle fermée? Philippe Michel travaille actuellement sur cette question en utilisant l'outil de "l'inégalité de l'entropie générale relative" [41].

Une analyse de la sensibilité du modèle aux paramètres permettrait de dégager des propriétés importantes du modèle. Ainsi, les rapports entre les valeurs des seuils pour le déclenchement de l'ovulation,  $M_s$ , et pour l'ovulation d'un follicule  $M_{s1}$  sont très importants pour déterminer le taux d'ovulation. Afin qu'il puisse y avoir ovulation d'un follicule une fois l'ovulation déclenchée, il faut que  $M_{s1} \leq M_s$ . Dans le cas d'une cohorte d'un seul follicule, celui-ci ovule obligatoirement lorsque l'ovulation est déclenchée car  $M(\phi_f) = M_s \geq M_{s1}$ . Dans le cas de plusieurs follicules, si l'on suppose que chacun a une maturité plus faible que le seuil  $M_{s1}$  mais que la somme des maturités atteint le seuil  $M_s$ , il y aurait déclenchement de la décharge ovulatoire sans qu'aucun follicule n'ovule. On comprend donc que les valeurs respectives des seuils ainsi que leurs rapports sont essentiels pour le comportement macroscopique du modèle.

De la même manière, le modèle est très sensible aux variations des paramètres de certaines fonctions, telles que celles qui régissent les vitesses de l'EDP,  $g_f$  et  $h_f$ , ou bien la modulation locale du contrôle,  $b_f$ . La modification de paramètres dans ces fonctions pourraient modifier la hiérarchie dans la cohorte au moment de l'ovulation. Une étude approfondie de la sensibilité du modèle à ces paramètres ainsi que sa robustesse est une voie intéressante. Elle permettrait de mettre en évidence les éléments essentiels du modèle pour le processus de sélection et il pourrait être possible de vérifier ces résultats physiologiquement.

### 6.2.4 Contrôle du modèle

La méthode des particules semble prometteuse pour étudier les problèmes de contrôle associés au modèle. En effet, elle permet de travailler directement sur les moments de la densité

cellulaire, qui sont les quantités que l'on souhaite contrôler, tout en étudiant un système d'ODE, et donc d'utiliser la littérature existante.

Cependant, avant de s'attaquer à la résolution de problèmes de contrôle par la méthode des particules, il faut tout d'abord montrer que la solution particulière converge bien vers la solution réelle de l'EDP, ou bien au moins que les moments convergent. La démonstration existe dans le cas de coefficients de vitesses avec de fortes propriétés de continuité. Il faudrait étendre cette démonstration au cas de coefficients de vitesses discontinus, afin de l'appliquer aux équations de la granulosa.

On pourrait alors utiliser la méthode des particules pour résoudre des problèmes de contrôle du type :

- Ovulation d'un follicule

Un follicule  $f$  est caractérisé par un ensemble de  $N$  particules aux positions  $(a_f^p, \gamma_f^p)$  et de poids  $M_{0f}^p$ . On cherche alors un contrôle qui assure l'existence d'un temps  $T$  tel que

$$\sum_{p=1}^N \gamma_f^p(T) M_{0f}^p(T) \geq M_{s1}$$

- Déclenchement de l'ovulation

On suppose qu'il y a  $f = 1 \dots m$  follicules dans la cohorte. On travaille alors avec  $m \times N$  particules  $a_f^p, \gamma_f^p, M_{0f}^p$  et on cherche un contrôle tel que

$$\sum_{f=1}^m \sum_{p=1}^N \gamma_f^p(T) M_{0f}^p(T) = M_s$$

- Contrôle du taux d'ovulation

Pour obtenir un taux d'ovulation  $k$ , on cherche un contrôle tel que

$$\sum_f \sum_p \gamma_f^p(T) M_{0f}^p(T) = M_s \mid \sum_p \gamma_1^p(T) M_{01}^p(T) \geq M_{s1}, \dots, \sum_p \gamma_k^p(T) M_{0k}^p(T) \geq M_{s1}$$

De cette manière, les  $k$  premiers follicules ovulent.

Afin de converger vers la solution réelle, il faudrait étudier ces problèmes en faisant tendre le nombre de particules vers l'infini.

En fonction du problème de contrôle posé, on pourrait étudier ces situations en boucle ouverte, où  $u_f$  et  $U$  sont indépendants, avec la contrainte  $u_f \leq U$ , ou bien en boucle fermée, avec  $u_f = b_f(\sum_p (\gamma^p M_{0f}^p))U$ , en temps final fixé, libre ou minimal, selon la chronologie que l'on souhaite.

Un autre manière d'aborder ces problèmes de contrôle, serait de travailler directement sur les EDP. Nous ne connaissons pas de travaux sur le contrôle des lois de conservation par les vitesses. Il existe des travaux dans lesquels on retrouve l'idée de contrôler les trajectoires caractéristiques pour obtenir la solution souhaitée [17]. Cependant, le contrôle proposé permet de déterminer la valeur de la solution en certains points, tandis que nous souhaitons contrôler directement la valeur de moments de la solution. De plus, il s'agit de contrôle en boucle ouverte, alors que nous

voudrions proposer un contrôle en boucle fermée.

Il reste donc beaucoup à inventer pour étudier le contrôle de telles lois de conservation à partir des vitesses et du terme source. De plus, une particularité supplémentaire du contrôle est son caractère multi-échelles (qui agit à l'échelle macroscopique par le rétro-contrôle ovarien et à l'échelle microscopique par la modulation locale folliculaire). L'étude de l'interaction entre échelles et conséquences sur la loi de contrôle serait un élément intéressant à étudier à la fois du point de vue théorique et applicatif.

# Bibliographie

- [1] M. Adimy and F. Crauste. Global stability of a partial differential equation with distributed delay due to cellular replication. *Nonlinear Anal.*, 54 :1469–1471, 2003.
- [2] O. Besson and J. Pousin. Existence and uniqueness of solutions for linear conservation laws with velocity field in  $L^\infty$ . *Preprint*, 2005.
- [3] P. Blondin, M. Dufour, and M.-A. Sirard. Analysis of atresia in bovine follicles using different methods : flow cytometry, enzyme-linked immunosorbent assay, and classic histology. *Biol. Reprod.*, 54 :631–637, 1996.
- [4] A.E. Bryson and Y.-C. Ho. *Applied optimal control*. Hemisphere, Washington DC, 1975.
- [5] A. Chavez-Ross, S. Franks, H.D. Mason, K. Hardy, and J. Stark. Modelling the control of ovulation and polycystic ovary syndrome. *J. Math Biol.*, 36 :95–118, 1997.
- [6] S Chen, X Liu, and DL Segaloff. A novel cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-responsive element involved in the transcriptional regulation of the lutropin receptor gene in granulosa cells. *Mol. Endocrinol.*, 14 :1498–1508, 2000.
- [7] A. Chertock and A. Kurganov. On a hybrid finite-volume-particle method. *ESAIM : M2AN*, 38 :1071–1091, 2004.
- [8] F. Clément, D. Monniaux, J. Stark, K. Hardy, J-C Thalabard, S. Franks, and D. Claude. Mathematical model of fsh-induced camp production in ovarian follicles. *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab.)*, 281 :E35–E53, 2001.
- [9] F. Clément, D. Monniaux, J.-C Thalabard, and D. Claude. Contribution of a mathematical modelling approach to the understanding of the ovarian function. *C. R. Biologies*, 325 :473–485, 2002.
- [10] A. Cohen and B. Perthame. Optimal approximations of transport equations by particle and pseudoparticle methods. *SIAM J. Math. Anal.*, 32 :616–636, 2000.
- [11] J. Cohen. A short review of ovarian stimulation in assisted reproductive techniques. *Reprod. Biomed. Online*, 6 :361–366, 2003.
- [12] M. Conti. Specificity of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate signal in granulosa cell function. *Biol. Reprod.*, 67 :1653–1661, 2002.
- [13] D.R. Cox and D. Oakes. *Analysis of survival data*. Chapman and Hall, London, 1984.
- [14] N. Echenim, D. Monniaux, M. Sorine, and F. Clément. Multi-scale modeling of the follicle selection process in the ovary. *Math. Biosci.*, 198 :57–79, 2005.

- 
- [15] L.C. Evans. *Partial differential equations*. AMS, 1998.
- [16] N.P. Evans, G.E. Dahl, V. Padmanabhan, L.A. Thrun, and F.J. Karsch. Estradiol requirements for induction and maintenance of the gonadotropin-releasing hormone surge : implications for neuroendocrine processing of the estradiol signal. *Endocrinology*, 138 :5408–5414, 1997.
- [17] H. Shang J.F. Forbes and M. Guay. Characteristics-based model predictive control of distributed parameter systems. In *Proc. American Control Conference*, 2002.
- [18] O.J. Ginther, K. Kot, and M.C. Wiltbank. Associations between emergence of follicular waves and fluctuations in FSH concentrations during the estrous cycle in ewes. *Theriogenology*, 43 :689–703, 1994.
- [19] A. Gougeon. Regulation of ovarian follicular development in primates : facts and hypotheses. *Endocr. Rev.*, 17 :121–150, 1996.
- [20] X. Graña and E.P. Reddy. Control of mammalian cell cycle : role of cyclins, cyclin dependent kinases (CDKs), growth suppressor gene and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs). *Oncogene*, 11(2) :211–219, 1995.
- [21] J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields*. Springer, 1983.
- [22] KM Henderson, KP McNatty, LE O’Keeffe, S Lun, DA Heath, and MD Prisk. Differences in gonadotrophin-stimulated cyclic amp production by granulosa cells from booroola x merino ewes which were homozygous, heterozygous or non-carriers of a fecundity gene influencing their ovulation rate. *J. Reprod.Fert.*, 81 :395–402, 1987.
- [23] S.M. Ivanchuk and J.T. Rutka. The cell cycle : accelerators, brakes, and checkpoints. *Neurosurgery*, 54 :692–700, 2003.
- [24] B. Jakubczyk. Introduction to geometric nonlinear control ; controllability and lie bracket. Lectures given at the summer school on mathematical control theory, September 2001.
- [25] W. Kanitz, F. Becker, F. Schneider, E. Kanitz, C. Leiding, H.P. Nohner, and R. Pohland. Superovulation in cattle : practical aspects of gonadotropin treatment and insemination. *Reprod. Nutr. Dev.*, 42 :587–599, 2002.
- [26] G.M. Kidder and A.A. Mhawi. Gap junctions and ovarian folliculogenesis. *Reproduction*, 163 :613–620, 2002.
- [27] S.N. Kruzkov. First order quasilinear equations in several independent variables. *Math. USSR Sbornik*, 10 :217–243, 1970.
- [28] A.B. Kurzhanski and P. Varaiya. Dynamic optimization for reachability problems. *J. Optim. Theory Appl.*, 108 :227–251, 2001.
- [29] H.M. Lacker and E. Akin. How do the ovaries count ? *Math. Biosci.*, 90 :305–332, 1988.
- [30] R. J. Leveque. *Finite volume methods for hyperbolic problems*. Cambridge university press, Cambridge, 2002.
- [31] R.J. Leveque. Clawpack version 4.1, user’s guide, (<http://www.amath.washington.edu/claw/>).
-

- [32] M.C. Mackey and R. Rudnicki. A new criterion for the global stability of simultaneous cell replication and maturation processes. *J. Math. Biol.*, 38 :195–219, 1999.
- [33] R. Crabb M.C. Mackey and A.D. Rey. Propagating fronts, chaos and multistability in a cell replication model. *CHAOS*, 6 :447–492, 1996.
- [34] J.M. Mahaffy, J. Bélair, and M.C. Mackey. Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependant delay : applications in erythropoiesis. *J. theor. Biol.*, 190 :135–146, 1997.
- [35] G.E. Mann, B.K. Campbell, A.S. McNeilly, and D.T. Baird. The role of inhibin and oestradiol in the control of fsh secretion in the sheep. *J. Endocrinol.*, 133 :381–391, 1992.
- [36] G.E. Mann, A.S. McNeilly, and D.T. Baird. Hormone production in vivo and in vitro from follicles at different stages of the oestrous cycle in the sheep. *J. Endocrinol.*, 132 :225–234, 1992.
- [37] KP Mc Natty, S Lun, NL Hudson, and S Forbes. Effects of follicle stimulating hormone, cholera toxin, pertussis toxin and forskolin on adenosine cyclic 3',5'-monophosphate output by granulosa cells from booroola ewes with or without the F gene. *J. Reprod. Fertil.*, 89 :553–563, 1990.
- [38] E. McGee and A.J.W. Hsueh. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr. Rev.*, 21 :200–214, 2000.
- [39] K.P. McNatty, M. Gibb, D. Dobson, D.C. Thurley, and J.K. Findlay. Changes in the concentration of gonadotropic and steroidal hormones in the antral fluid of ovarian follicle throughout the oestrous cycle of the sheep. *Aust. J. Biol. Sci.*, 34 :67–80, 1981.
- [40] J. Medlock and M. Kot. Spreading disease : Integro-differential equations old and new. *Math. Biosci.*, 184 :201–222, 2003.
- [41] P. Michel, S. Mischler, and B. Perthame. General relative entropy inequality : an illustration on growth models. *J. Math. Pures Appl.*, 84 :1235–1260, 2005.
- [42] I.M. Mitchell. *A toolbox of level set methods*.
- [43] I.M. Mitchell. *Application of level set methods to control and reachability problems in continuous and hybrid systems*. PhD thesis, Stanford University, 1975.
- [44] P. Monget, S. Fabre, P. Mulsant, F. Lecerf, J.-M. Elsen, S. Mazerbourg, C. Pisselet, and D. Monniaux. Regulation of ovarian folliculogenesis by igf and bmp system in domestic animals. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 23 :139–154, 2002.
- [45] D. Monniaux. Short-term effects of fsh in vitro on granulosa cells of individual sheep follicles. *J. Reprod. Fertil.*, 79 :505–515, 1987.
- [46] D. Monniaux, C. Huet, N. Besnard, F. Clément, M. Bosc, C. Pisselet, P. Monget, and J.C. Mariana. Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *J. Reprod. Fertil.*, 51 :3–23, 1997.
- [47] G.W. Montgomery, S.M. Galloway, G.H. Davis, and K.P. McNatty. Genes controlling ovulation rate in sheep. *Reproduction*, 121 :843–852, 2001.
- [48] J.J. Peluso, A. Pappalardo, and B.A. White. Control of rat cell mitosis by phorbol ester-, cyclic AMP- and estradiol-17- $\beta$ -dependent pathways. *Biol. Reprod.*, 49 :416–422, 1993.

- 
- [49] C. Pisselet, F. Clément, and D. Monniaux. Fraction of proliferating cells in granulosa during terminal follicular development in high and low prolific sheep breeds. *Reprod. Nutr. Dev.*, 40 :295–304, 2000.
- [50] J. Plendl. Angiogenesis and vascular regression in the ovary. *Anat. Histol. Embryol.*, 29 :257–266, 2000.
- [51] J. Johnson J. Canning T. Kaneko J.K. Pru and J.L. Tilly. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 428 :145–150, 2004.
- [52] M.C. Rao, A.R. Midgley Jr, and J.S. Richards. Hormonal regulation of ovarian cellular proliferation. *Cell*, 14 :71–78, 1978.
- [53] P.-A. Raviart. *An analysis of particle methods*, volume 1127. Springer-Verlag Lecture Notes, 1983.
- [54] J.S. Richards. Maturation of ovarian follicles : actions and interactions of pituitary and ovarian hormones on follicular cell differentiation. *Physiol. Rev.*, 15 :51–91, 1980.
- [55] R.L. Robker and J.S. Richards. Hormone-induced proliferation and differentiation of granulosa cells : a coordinated balance of the cell cycle regulators cyclin D2 and p27Kip1. *Mol. Endocrinol.*, 12 :924–940, 1998.
- [56] R.J. Rodgers, H.F. Irving-Rodgers, and D.L. Russell. Extracellular matrix of the developing ovarian follicle. *Reproduction*, 126 :415–24, 2003.
- [57] S.I. Rubinow. A maturity-time representation for cell populations. *Biophys. J.*, 8 :1055–1073, 1968.
- [58] R.J. Scaramuzzi, N.R. Adams, D.T. Baird, B.K. Campbell, J.A. Downing, J.K. Findlay, K.M. Henderson, G.B. Martin, K.P. McNatty, A.S. McNeilly, and C.G. Tsonis. A model for follicle selection and the determination of ovulation rate in the ewe. *Reprod. Fertil. Dev.*, 5 :459–478, 1993.
- [59] O. Scherbaum and G. Rasch. Cell size distribution and single cell growth in tetrahymena pyriformis GL. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 41 :161–182, 1957.
- [60] D. Serre. *Systèmes de lois de conservation I*. Diderot, Paris, 1996.
- [61] J.-C. Thalabard, G. Thomas, and M. Methivier. The emergence of the dominant ovarian follicle in primates : A random driven event ? In A. Goldbeter, editor, *Cell to Cell Signalling : From Experiments to Theoretical Models*, pages 387–393. Academic Press, 1989.
- [62] C.J. Tomlin, I. Mitchell, A.M. Bayen, and M. Oishi. Computational techniques for the verification of hybrid systems. *Proc of the IEEE Trans. Automat. Contr.*, 91 :986–1001, 2003.
- [63] C.G. Tsonis, R.S. Carson, and J.K. Findlay. Relationships between aromatase activity, follicular fluid oestradiol-17  $\beta$  and testosterone concentrations, and diameter and atresia of individual ovine follicles. *J. Reprod. Fert.*, 72 :153–163, 1984.
- [64] I.L. Van Wezel, A.M. Dharmarajan, T.C. Lavranos, and R.J. Rodgers. Evidence for alternative pathways of granulosa cell death in healthy and slightly atretic bovine antral follicles. *Endocrinology*, 140 :2602–2612, 1999.
-

# Annexe A

## Equations des moments

### A.1 Introduction

Nous souhaitons connaître la dynamique des moments de notre système, afin d'étudier, et de contrôler directement des variables observables physiologiquement.

Nous étudions la dynamique de la densité  $\phi$  des cellules de granulosa des follicules ovariens.

Les cellules sont caractérisées par deux variables d'espace : leur âge  $a$  et leur maturité  $\gamma$ .

Elles peuvent être situées dans 3 phases cellulaires ayant des dynamiques différentes :

- la phase G1, dans laquelle elles évoluent en âge et maturité dans le temps ;
- la phase SM, dans laquelle seul l'âge évolue, comme le temps, la maturité reste constante, égale à celle atteinte en fin de phase G1. Cette phase peut-être considérée comme un retard pur de durée  $\tau$  ;
- la phase D, dans laquelle l'âge et la maturité évoluent dans le temps.

Un échange de cellules a lieu de la phase G1 à la phase D (différenciation), selon une loi de probabilité donnée.

Dans les phases G1 et D, des pertes de cellules sont dues à l'apoptose (mort cellulaire), sur un support de maturité donné.

Le système est soumis à un contrôle.

#### Nomenclature

1 représente la phase G1.

2 représente la phase D.

Leur domaine commun,  $[0, a_1] \times [0, \gamma_{max}]$  correspond au domaine d'échange entre 1 et 2.

2+ représente la phase D sans échange avec G1.

$\phi$  représente la densité cellulaire.

$a$  représente l'âge d'une cellule.

$\gamma$  représente la maturité d'une cellule.

$U$  représente le contrôle global.

$u_f$  représente le contrôle local.

## A.2 Equations générales

On étudie 2 systèmes différents,  $(\Sigma 1)$  et  $(\Sigma 2)$ , comme représenté sur la figure A.1.

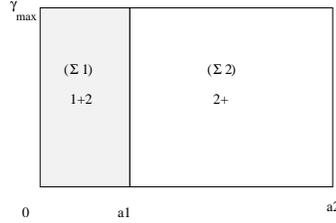


FIG. A.1 – Domaine d'étude

Pour le premier système  $(\Sigma 1)$  :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi_1}{\partial t} + \frac{\partial g_f \phi_1}{\partial a} + \frac{\partial h_f \phi_1}{\partial \gamma} &= -\lambda \phi_1 - \Lambda \phi_1 \\ \frac{\partial \phi_2}{\partial t} + \frac{\partial \phi_2}{\partial a} + \frac{\partial h_f \phi_2}{\partial \gamma} &= -\lambda \phi_2 + \Lambda \phi_1 \end{aligned} \quad (\text{A.1})$$

Conditions aux bords :

$$\begin{aligned} \forall \gamma \in [0, \gamma_{max}] \quad \phi_1(0, \gamma, t) &= 2\phi_1(a_1, \gamma, t - \tau) \\ \forall a \in [0, a_1] \quad \phi_1(a, 0, t) &= 0 \\ \forall \gamma \in [0, \gamma_{max}] \quad \phi_2(0, \gamma, t) &= 0 \\ \forall a \in [0, a_1] \quad \phi_2(a, 0, t) &= 0 \end{aligned}$$

Pour le second système :

$(\Sigma 2)$

$$\frac{\partial \phi_{2+}}{\partial t} + \frac{\partial \phi_{2+}}{\partial a} + \frac{\partial h_f \phi_{2+}}{\partial \gamma} = -\lambda \phi_{2+} \quad (\text{A.2})$$

Conditions aux bords :

$$\begin{aligned} \forall \gamma \in [0, \gamma_{max}] \quad \phi_{2+}(a_1, \gamma, t) &= \phi_2(a_1, \gamma, t) \\ \forall a > a_1 \quad \phi_{2+}(a, 0, t) &= 0 \end{aligned}$$

Fonctions utilisées :

$$\begin{aligned}
h_f(\gamma, u_f) &= -\beta\gamma^2 + \beta(c_1\gamma + c_2)(1 - \exp(\frac{-u_f}{\gamma})) = -\beta\gamma^2 + \beta(c_1\gamma + c_2)f(u_f) \\
\exists \gamma_{max}(u_f) / \lim_{\gamma \rightarrow \gamma_{max}} h_f(\gamma_{max}, u_f) &= 0 \quad \forall u_f \\
g_f(u_f) &= g_1 u_f + g_2 \\
\lambda(\gamma, U) &= F(U) \exp[-(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha})^2] \\
\Lambda(\gamma) &= \frac{l(\gamma)}{1 - L(\gamma)} h_f
\end{aligned}$$

$l(\gamma)$  traduit la probabilité de quitter la phase 1 pour entrer dans la phase 2 en fonction de la maturité de la cellule. Cette fonction est positive sur un support donné comme représenté sur la figure A.2. Pour une distribution de Weibull positive sur le support voulu ( $f(x) = \frac{21}{0.3}x^{(p-1)} \exp\left(-\left(\frac{x}{0.3}\right)^{21}\right)$ )

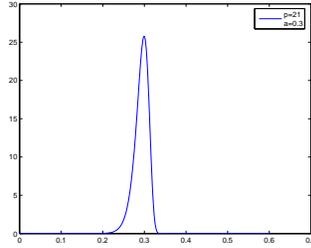


FIG. A.2 – Distribution de Weibull

on a la formulation :

$$\Lambda(\gamma) = K h_f \gamma^{20} = -K \beta \gamma^{22} + K \beta f(u_f)(a \gamma^{21} + b \gamma^{20})$$

### Remarque

Avec  $\Lambda$ , on cherche à se rapprocher d'un Dirac centré en  $\gamma_s$ . Dans le cas d'un Dirac, on étudierait 2 systèmes faiblement couplés, représentant l'un l'équation 1 sur le domaine  $[0, a_1] \times [0, \gamma_s]$  et l'autre l'équation 2 sur le domaine  $[0, a_2] \times [\gamma_s, \gamma_{max}]$  (voir figure A.3).

Le flux sortant de 1 en  $\gamma_s$  serait le flux entrant en 2. Cependant, sur un tel système, les équations des moments feraient apparaître directement la densité  $\phi_i(a, \gamma_s, t)$  ce qui n'est pas désirable.

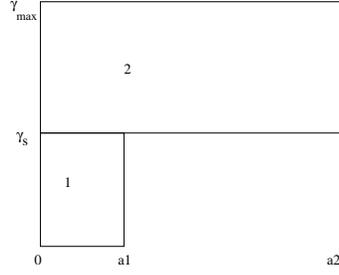


FIG. A.3 – Domaine possible

### A.3 Intégration sur les maturités

On définit les moments de  $\phi$  suivants :

$$\begin{aligned}\mu_i^j(a, t) &= \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \phi_i(a, \gamma, t) d\gamma \\ s_i^j(a, t) &= \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \exp\left(-\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2\right) \phi_i(a, \gamma, t) d\gamma\end{aligned}$$

On cherche à exprimer l'évolution de ces moments sans faire intervenir la densité  $\phi$ . Le moment  $\mu$  correspond à l'intégration de  $\phi$  par rapport à la maturité, et nous introduisons le second moment  $s$  pour intégrer le terme de perte  $\lambda$ .

#### A.3.1 Dynamique des $\mu_i^0$

En reportant ces moments dans les équations (A.1), on obtient les évolutions suivantes : ( $\Sigma 1$ )

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mu_1^0}{\partial t} + \frac{\partial g_f \mu_1^0}{\partial a} + h_f(\gamma_{max}, u_f) \phi_1(a, \gamma_{max}, t) - h_f(0, u_f) \phi_1(a, 0, t) &= \int_0^{\gamma_{max}} -\lambda \phi_1 d\gamma + \int_0^{\gamma_{max}} -\Lambda \phi_1 d\gamma \\ \frac{\partial \mu_2^0}{\partial t} + \frac{\partial \mu_2^0}{\partial a} + h_f(\gamma_{max}, u_f) \phi_2(a, \gamma_{max}, t) - h_f(0, u_f) \phi_2(a, 0, t) &= \int_0^{\gamma_{max}} -\lambda \phi_2 d\gamma + \int_0^{\gamma_{max}} \Lambda \phi_1 d\gamma\end{aligned}$$

( $\Sigma 2$ )

$$\frac{\partial \mu_{2+}^0}{\partial t} + \frac{\partial \mu_{2+}^0}{\partial a} + h_f(\gamma_{max}, u_f) \phi_{2+}(a, \gamma_2, t) - h_f(0, u_f) \phi_{2+}(a, 0, t) = \int_0^{\gamma_{max}} -\lambda \phi_{2+} d\gamma$$

En utilisant les conditions aux limites et les données pour chacune des équations on obtient : ( $\Sigma 1$ )

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mu_1^0}{\partial t} + \frac{\partial g_f \mu_1^0}{\partial a} &= -F(U) s_1^0 + K \beta \mu_1^{22} - K \beta f(u_f) (c_1 \mu_1^{21} + c_2 \mu_1^{20}) \\ \frac{\partial \mu_2^0}{\partial t} + \frac{\partial \mu_2^0}{\partial a} &= -F(U) s_2^0 - K \beta \mu_1^{22} + K \beta f(u_f) (c_1 \mu_1^{21} + c_2 \mu_1^{20})\end{aligned}$$

(Σ2)

$$\frac{\partial \mu_{2+}^0}{\partial t} + \frac{\partial \mu_{2+}^0}{\partial a} = -F(U) s_{2+}^0$$

### A.3.2 Dynamique des $s_i^0$

L'évolution des moments  $\mu_i^0$  dépend de la dynamique des moments  $s_i^0$ . Nous étudions donc la dynamique de ces moments.

#### A.3.2.1 $s_1^0$

$$\exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \left[ \frac{\partial \phi_1}{\partial t} + \frac{\partial g_f \phi_1}{\partial a} + \frac{\partial h_f \phi_1}{\partial \gamma} \right] = -\exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 [\lambda \phi_1 + \Lambda \phi_1]$$

D'où

$$\begin{aligned} \frac{\partial \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1}{\partial t} + \frac{\partial g_f \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1}{\partial a} + \frac{\partial \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 h_f \phi_1}{\partial \gamma} \\ = -\exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 [\lambda \phi_1 + \Lambda \phi_1] + \frac{\partial \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2}{\partial \gamma} h_f \phi_1 \end{aligned}$$

En intégrant par rapport à  $\gamma$  on obtient alors l'écriture de la dynamique de  $s_1^0$  :

$$\begin{aligned} \frac{\partial s_1^0}{\partial t} + \frac{\partial g_f s_1^0}{\partial a} &= -F(U) \int_0^{\gamma_{max}} \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 d\gamma \\ &- \int_0^{\gamma_{max}} \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 (-K\beta\gamma^{22} + K\beta f(u_f)(c_1\gamma^{21} + c_2\gamma^{20})) \phi_1 d\gamma \\ &- 2 \int_0^{\gamma_{max}} \frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha} \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 h_f \phi_1 d\gamma \end{aligned}$$

Etude de chacun des termes du second membre

Premier terme

$$\begin{aligned} &- F(U) \int_0^{\gamma_{max}} \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 d\gamma \\ &\simeq -F(U) \int_0^{\gamma_{max}} \left[ 1 - \left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \right] \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 d\gamma \\ &= -F(U) s_1^0 + \frac{F(U)}{\alpha^2} \int_0^{\gamma_{max}} (\gamma^2 - 2\gamma\gamma_s + \gamma_s^2) \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 d\gamma \\ &= -F(U) s_1^0 + \frac{F(U)}{\alpha^2} s_1^2 - 2\gamma_s \frac{F(U)}{\alpha^2} s_1^1 + \gamma_s^2 \frac{F(U)}{\alpha^2} s_1^0 \end{aligned}$$

Deuxième terme

$$- \int_0^{\gamma_{max}} \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 (-K\beta\gamma^{22} + K\beta f(u_f)(c_1\gamma^{21} + c_2\gamma^{20}))\phi_1 d\gamma = K\beta s_1^{22} - K\beta f(u_f)(c_1 s_1^{21} + c_2 s_1^{20})$$

Troisième terme

$$\begin{aligned} & - 2 \int_0^{\gamma_{max}} \frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha} \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 h_f \phi_1 d\gamma \\ & = -2 \int_0^{\gamma_{max}} \frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha} (-\beta\gamma^2 + \beta(c_1\gamma + c_2)f(u_f)) \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 d\gamma \\ & = 2 \int_0^{\gamma_{max}} \frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha} \beta\gamma^2 \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 d\gamma - 2f(u_f) \int_0^{\gamma_{max}} \beta(c_1\gamma + c_2) \frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha} \exp -\left(\frac{\gamma - \gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 d\gamma \\ & = \frac{2\beta}{\alpha} s_1^3 - \frac{2\beta\gamma_s}{\alpha} s_1^2 - \frac{2\beta}{\alpha} f(u_f) [a s_1^2 + (c_2 - c_1\gamma_s) s_1^1 - c_2\gamma_s s_1^0] \end{aligned}$$

Ce qui nous donne l'équation :

$$\begin{aligned} \frac{\partial s_1^0}{\partial t} + \frac{\partial g_f s_1^0}{\partial a} & = s_1^0 \left[ -F(U) + F(U) \frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f) \frac{\beta\gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\ & + s_1^1 \left[ -\frac{2\gamma_s}{\alpha^2} F(U) - 2f(u_f) \frac{\beta(c_2 - c_1\gamma_s)}{\alpha} \right] \\ & + s_1^2 \left[ F(U) \frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta\gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f) \frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\ & + s_1^3 \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right] \\ & + K\beta c_2 s_1^{22} - K\beta f(u_f)(c_1 s_1^{21} + c_2 s_1^{20}) \end{aligned}$$

### A.3.2.2 . $s_2^0$

On raisonne de la même manière que pour  $s_1^0$  et on obtient l'équation :

$$\begin{aligned} \frac{\partial s_2^0}{\partial t} + \frac{\partial s_2^0}{\partial a} & = s_2^0 \left[ -F(U) + F(U) \frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f) \frac{\beta\gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\ & + s_2^1 \left[ -\frac{2\gamma_s}{\alpha^2} F(U) - 2f(u_f) \frac{\beta(c_2 - c_1\gamma_s)}{\alpha} \right] \\ & + s_2^2 \left[ F(U) \frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta\gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f) \frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\ & + s_2^3 \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right] \\ & - K s_1^{22} + K\beta f(u_f)(c_1 s_1^{21} + c_2 s_1^{20}) \end{aligned}$$

### A.3.2.3 . $s_{2+}^0$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial s_{2+}^0}{\partial t} + \frac{\partial s_{2+}^0}{\partial a} &= s_{2+}^0 \left[ -F(U) + F(U) \frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f) \frac{\beta \gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\
&+ s_{2+}^1 \left[ -\frac{2\gamma_s}{\alpha^2} F(U) - 2f(u_f) \frac{\beta(c_2 - c_1 \gamma_s)}{\alpha} \right] \\
&+ s_{2+}^2 \left[ F(U) \frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta \gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f) \frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\
&+ s_{2+}^3 \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right]
\end{aligned}$$

### A.3.3 Dynamique des moments d'ordre supérieur

Nous voyons que les équations des moments font apparaître des moments d'ordre supérieur. Nous nous intéressons donc à l'évolution de ces moments et trouvons une relation de récurrence entre les moments d'ordre  $j$  et les moments d'ordre supérieur.

#### A.3.3.1 Récurrence pour les $\mu_i^j$

$$\mu_1^j = \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \phi_1 d\gamma$$

Avec

$$\frac{\partial \gamma^j \phi_1}{\partial t} + \frac{\partial g_f \gamma^j \phi_1}{\partial a} + \frac{\partial \gamma^j h_f \phi_1}{\partial \gamma} = -\gamma^j \lambda \phi_1 - \gamma^j \Lambda \phi_1 + j \gamma^{j-1} h_f \phi$$

D'où

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mu_1^j}{\partial t} + \frac{\partial g_f \mu_1^j}{\partial a} &= -F(U) s_1^j + K \beta \mu_1^{j+22} - K \beta f(u_f) [c_1 \mu_1^{j+21} + c_2 \mu_1^{j+20}] \\
&+ j(-\beta \mu_1^{j+1} + \beta c_1 f(u_f) \mu_1^j + \beta c_2 f(u_f) \mu_1^{j-1})
\end{aligned} \tag{A.3}$$

Avec le même raisonnement on obtient  $\mu_2^j$  et  $\mu_{2+}^j$  :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mu_2^j}{\partial t} + \frac{\partial \mu_2^j}{\partial a} &= -F(U) s_2^j - K \beta \mu_1^{j+22} + K \beta f(u_f) [c_1 \mu_1^{j+21} + c_2 \mu_1^{j+20}] \\
&+ j(-\beta \mu_2^{j+1} + \beta c_1 f(u_f) \mu_2^j + \beta c_2 f(u_f) \mu_2^{j-1})
\end{aligned} \tag{A.4}$$

$$\frac{\partial \mu_{2+}^j}{\partial t} + \frac{\partial \mu_{2+}^j}{\partial a} = -F(U) s_{2+}^j + j(-\beta \mu_{2+}^{j+1} + \beta c_1 f(u_f) \mu_{2+}^j + \beta c_2 f(u_f) \mu_{2+}^{j-1}) \tag{A.5}$$

### A.3.3.2 Récurrence pour les $s_i^j$

On a pour  $s_1^j$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial \gamma^j \exp -\left(\frac{\gamma-\gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1}{\partial t} + \frac{\partial g_f \gamma^j \exp -\left(\frac{\gamma-\gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1}{\partial a} + \frac{\partial h_f \gamma^j \exp -\left(\frac{\gamma-\gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1}{\partial \gamma} \\
&= \int_0^{\gamma_{max}} \left( j \gamma^{j-1} h_f \exp -\left(\frac{\gamma-\gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 - 2 \gamma^j h_f \frac{\gamma-\gamma_s}{\alpha} \exp -\left(\frac{\gamma-\gamma_s}{\alpha}\right)^2 \phi_1 \right) d\gamma \\
&- \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \exp -\left(\frac{\gamma-\gamma_s}{\alpha}\right)^2 [\lambda + \Lambda] \phi_1 d\gamma
\end{aligned}$$

D'où la récurrence de  $s_1^j$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial s_1^j}{\partial t} + \frac{\partial g_f s_1^j}{\partial a} &= s_1^{j-1} [j \beta c_2 f(u_f)] \\
&+ s_1^j \left[ j \beta c_1 f(u_f) - F(U) + F(U) \frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f) \frac{\beta \gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\
&+ s_1^{j+1} \left[ -j \beta - \frac{2\gamma_s}{\alpha^2} F(U) - 2f(u_f) \frac{\beta(c_2 - c_1 \gamma_s)}{\alpha} \right] \\
&+ s_1^{j+2} \left[ F(U) \frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta \gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f) \frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\
&+ s_1^{j+3} \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right] \\
&+ K \beta s_1^{j+22} - K \beta f(u_f) [c_1 s_1^{j+21} + c_2 s_1^{j+20}]
\end{aligned}$$

De la même manière on obtient  $s_2^j$  et  $s_{2+}^j$  :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial s_2^j}{\partial t} + \frac{\partial s_2^j}{\partial a} &= s_2^{j-1} [j\beta c_2 f(u_f)] \\
&+ s_2^j \left[ j\beta c_1 f(u_f) - F(U) + F(U) \frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f) \frac{\beta \gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\
&+ s_2^{j+1} \left[ -j\beta - \frac{2\gamma_s}{\alpha^2} F(U) - 2f(u_f) \frac{\beta(c_1 - c_2 \gamma_s)}{\alpha} \right] \\
&+ s_2^{j+2} \left[ F(U) \frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta \gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f) \frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\
&+ s_2^{j+3} \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right] \\
&- K\beta s_1^{j+22} + K\beta f(u_f) [c_1 s_1^{j+21} + c_2 s_1^{j+20}] \\
\frac{\partial s_{2+}^j}{\partial t} + \frac{\partial s_{2+}^j}{\partial a} &= s_{2+}^{j-1} [j\beta c_2 f(u_f)] \\
&+ s_{2+}^j \left[ j\beta c_1 f(u_f) - F(U) + F(U) \frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f) \frac{\beta \gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\
&+ s_{2+}^{j+1} \left[ -j\beta - \frac{2\gamma_s}{\alpha^2} F(U) - 2f(u_f) \frac{\beta(c_2 - c_1 \gamma_s)}{\alpha} \right] \\
&+ s_{2+}^{j+2} \left[ F(U) \frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta \gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f) \frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\
&+ s_{2+}^{j+3} \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right]
\end{aligned}$$

## A.4 Intégration sur les âges

Nous sommes parvenus à intégrer la densité  $\phi$  par rapport à la maturité et à exprimer l'évolution de ces moments  $\mu_i^j$  uniquement en fonction des moments  $s_i^j$  et de leurs moments d'ordre supérieur. Nous souhaitons à présent intégrer en fonction de la variable d'âge afin de décrire directement l'évolution des observables physiologiques : le nombre de cellules et la maturité globale d'un follicule ; et si possible d'obtenir un système régi par des équations aux dérivées ordinaires.

On définit pour le système  $\Sigma 1$  :

$$\begin{aligned}
M_i^j(t) &= \int_0^{a_1} \mu_i^j(a, t) da \\
o_i^j(t) &= \int_0^{a_1} s_i^j(a, t) da
\end{aligned}$$

On obtient alors les équations à partir des équations (A.3) et (A.4) et des conditions aux limites :

$$\begin{aligned} \frac{dM_1^j}{dt} + g_f(\mu_1^j(a_1, t) - 2\mu_1^j(a_1, t - \tau)) &= -F(U)o_1^j + K\beta M_1^{j+22} - K\beta f(u_f)[c_1 M_1^{j+21} + c_2 M_1^{j+20}] \\ &+ j(-\beta M_1^{j+1} + \beta c_1 f(u_f)M_1^j + \beta c_2 f(u_f)M_1^{j-1}) \\ \frac{dM_2^j}{dt} + \mu_2^j(a_1, t) &= -F(U)o_2^j - K\beta M_1^{j+22} + K\beta f(u_f)[c_1 M_1^{j+21} + c_2 M_1^{j+20}] \\ &+ j(-\beta M_2^{j+1} + \beta c_1 f(u_f)M_2^j + \beta c_2 f(u_f)M_2^{j-1}) \end{aligned}$$

Avec la dynamique de  $o_i^j(t)$  :

$$\begin{aligned} \frac{do_1^j}{dt} + g_f(s_1^j(a_1, t) - 2s_1^j(a_1, t - \tau)) &= o_1^{j-1} [j\beta c_2 f(u_f)] \\ &+ o_1^j \left[ j\beta c_1 f(u_f) - F(U) + F(U)\frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f)\frac{\beta\gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\ &+ o_1^{j+1} \left[ -j\beta - \frac{2\gamma_s}{\alpha^2}F(U) - 2f(u_f)\frac{\beta(c_2 - c_1\gamma_s)}{\alpha} \right] \\ &+ o_1^{j+2} \left[ F(U)\frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta\gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f)\frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\ &+ o_1^{j+3} \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right] \\ &+ K\beta o_1^{j+22} - K\beta f(u_f)[c_1 o_1^{j+21} + c_2 o_1^{j+20}] \\ \frac{do_2^j}{dt} + s_2^j(a_1, t) &= o_2^{j-1} [j\beta c_2 f(u_f)] + o_2^j \left[ j\beta c_1 f(u_f) - F(U) + F(U)\frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f)\frac{\beta\gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\ &+ o_2^{j+1} \left[ -j\beta - \frac{2\gamma_s}{\alpha^2}F(U) - 2f(u_f)\frac{\beta(c_2 - c_1\gamma_s)}{\alpha} \right] \\ &+ o_2^{j+2} \left[ F(U)\frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta\gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f)\frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\ &+ o_2^{j+3} \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right] \\ &- K\beta o_2^{j+22} + K\beta f(u_f)[c_1 o_2^{j+21} + c_2 o_2^{j+20}] \end{aligned}$$

Pour le système  $\Sigma 2$  on définit :

$$\begin{aligned} M_{2+}^j(t) &= \int_{a_1}^{a_2} \mu_{2+}^j(a, t) da \\ o_{2+}^j(t) &= \int_{a_1}^{a_2} s_{2+}^j(a, t) da \end{aligned}$$

D'où la dynamique de ces moments :

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_{2+}^j}{dt} + \mu_{2+}^j(a_2, t) - \mu_{2+}^j(a_1, t) &= -F(U)o_{2+}^j + j(-\beta M_{2+}^{j+1} + \beta c_1 f(u_f)M_{2+}^j + \beta c_2 f(u_f)M_{2+}^{j-1}) \\
 \frac{do_{2+}^j}{dt} + s_{2+}^j(a_2, t) - s_{2+}^j(a_1, t) &= o_{2+}^{j-1} [j\beta c_2 f(u_f)] \\
 &+ o_{2+}^j \left[ j\beta c_1 f(u_f) - F(U) + F(U)\frac{\gamma_s^2}{\alpha^2} + 2f(u_f)\frac{\beta\gamma_s c_2}{\alpha} \right] \\
 &+ o_{2+}^{j+1} \left[ -j\beta - \frac{2\gamma_s}{\alpha^2} F(U) - 2f(u_f)\frac{\beta(c_2 - c_1\gamma_s)}{\alpha} \right] \\
 &+ o_{2+}^{j+2} \left[ F(U)\frac{1}{\alpha^2} - \frac{2\beta\gamma_s}{\alpha} - 2f(u_f)\frac{\beta c_1}{\alpha} \right] \\
 &+ o_{2+}^{j+3} \left[ \frac{2\beta}{\alpha} \right]
 \end{aligned}$$

Il faut alors préciser les dynamiques de  $\mu_1^j(a_1, t)$ ,  $\mu_2^j(a_1, t)$ ,  $\mu_{2+}^j(a_2, t)$  ainsi que de  $s_1^j(a_1, t)$ ,  $s_2^j(a_1, t)$ ,  $s_{2+}^j(a_2, t)$ . Les conditions aux limites nous donnent :

$$\begin{aligned}
 \mu_{2+}^j(a_1, t) &= \mu_2^j(a_1, t) \\
 s_{2+}^j(a_1, t) &= s_2^j(a_1, t)
 \end{aligned}$$

#### A.4.1 Dynamique des $\mu_i^j(a_1, t)$

$$\begin{aligned}
 \frac{d\mu_1^j(a_1, t)}{dt} &= \frac{d}{dt} \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \phi_1(a_1, \gamma, t) d\gamma \\
 \frac{d\mu_1^j(a_1, t)}{dt} &= - \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \lambda \phi_1(a_1, \gamma, t) d\gamma - \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \Lambda \phi_1(a_1, \gamma, t) d\gamma \\
 &- \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \frac{\partial h_f \phi_1(a_1, \gamma, t)}{\partial \gamma} d\gamma - \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \frac{\partial g_f \phi_1(a_1, \gamma, t)}{\partial a} |_{a_1} d\gamma \\
 &= -s_1^j(a_1, t) + K\beta\mu_1^{j+22}(a_1, t) - K\beta f(u_f)[c_1\mu_1^{j+21}(a_1, t) + c_2\mu_1^{j+20}(a_1, t)] \\
 &+ j(-\beta\mu_1^{j+1}(a_1, t) + c_1\beta\mu_1^j(a_1, t) + c_2\beta\mu_1^{j-1}) - \nu(a_1, t)
 \end{aligned}$$

Avec

$$\nu(a_1, t) = \int_0^{\gamma_{max}} \gamma^j \frac{\partial g_f \phi_1(a_1, \gamma, t)}{\partial a} |_{a_1} d\gamma$$

## A.5 Remarques de conclusion

Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à exprimer tous les moments voulus afin de nous ramener à un système uniquement régi par les moments de la densité cellulaire.

Les moments d'ordre élevés sont dûs à la fonction de Weibull.

On exprime les moments étudiés en fonction des moments d'ordres supérieurs (+22), d'où la nécessité d'une relation de clôture. Mais nous n'avons pas d'idée sur cette relation actuellement. Pour les équations des moments  $M_i^j$ , il faut connaître la dynamique des moments à un âge donné ( $a_1$ ), ce qu'on n'a pas exprimé.

Nous ne pouvons donc directement écrire des équations aux dérivées ordinaires qui décrivent directement l'évolution des moments de la densité cellulaire à cause des termes de la densité cellulaire au bord  $a = a_1$  ainsi que l'absence de relation de clôture.

# Annexe B

## Régularisation

### B.1 Dynamique des phases de régularisation

La variable  $\phi_{fc}$  n'est pas continue aux transitions entre les phases cellulaires, à cause des conditions de transfert (5.2) et (5.3).

Nous introduisons deux nouvelles phases pour régulariser  $\phi_{fc}$ , que l'on nomme phase 1-2 et phase-mit :

- la dynamique de la phase 1-2 permet de régulariser la condition de saut (5.2) sur  $\phi_{fc}$  entre la phase 1 et la phase 2 ;

- la dynamique de la phase-mit permet de régulariser la condition de saut (5.3) sur  $\phi_{fc}$  entre la phase 2 et la phase 1.

L'introduction de ces deux nouvelles phases modifie le domaine spatial comme représenté sur la Figure B.1, où phase 1= $\{(a, \gamma) \in [0, a_1] \times [0, \gamma_s]\}$ , phase 1-2= $\{(a, \gamma) \in [a_1, a_{12}] \times [0, \gamma_s]\}$ , phase 2= $\{(a, \gamma) \in [a_{12}, a_2] \times [0, \gamma_s]\}$ , phase-mit= $\{(a, \gamma) \in [a_2, a_{mit}] \times [0, \gamma_s]\}$  and phase 3= $\{(a, \gamma) \in [0, \infty) \times [\gamma_s, \infty)\}$

La dynamique des phases 1, 2 et 3 est définie dans les équations (3.2,3.3,3.4).

La dynamique dans la phase 1-2 et le Hamiltonien  $H_{f1-2}$  sont choisis tels que :

$$\begin{aligned} \forall k \in \mathbb{N}, \forall c = 1 \dots n \\ \forall (a_c, \gamma_c, \phi_{fc}) \in [a_1 + ka_{mit}, a_{12} + ka_{mit}] \times [0, \gamma_s] \times [0, \infty) \\ \left\{ \begin{array}{l} \frac{da_c}{dt} = 1 \\ \frac{d\gamma_c}{dt} = 0 \\ \frac{d\phi_{fc}}{dt} = k_1 \phi_{fc} \end{array} \right. \end{aligned} \quad (B.1)$$

$$H_{f1-2} = \sum_{c=1}^n p_{a_c} + k_1 \sum_{c=1}^n p_{\phi_{fc}} \phi_{fc} \quad (B.2)$$

Soit  $t_1$  tel que  $a_c(t_1) = a_1$ , et  $t_{12}$  tel que  $a_c(t_{12}) = a_{12}$ .

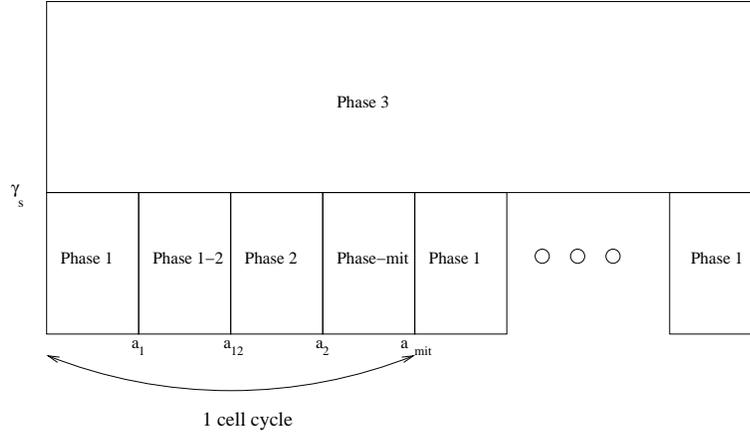


FIG. B.1 – Introduction des nouvelles phases

Grâce à cette phase additionnelle, la condition (5.2) devient :

$$\phi_{fc}(t_{12}) = (g_1 u_f(t_1) + g_2) \phi_{fc}(t_1)$$

Selon la dynamique en phase 1-2 eq.(B.1) :

$$\phi_{fc}(t_{12}) = \phi_{fc}(t_1) \exp(k_1(t_{12} - t_1)) = \phi_{fc}(t_1) \exp(k_1(a_{12} - a_1))$$

donc on identifie

$$k_1 = \frac{\ln(g_1 u_f(t_1) + g_2)}{a_{12} - a_1}$$

La dynamique dans la phase-mit et son Hamiltonien  $H_{fmit}$  sont choisis tels que :

$$\begin{aligned} \forall k \in \mathbb{N}, \forall c = 1 \dots n \\ \forall (a_c, \gamma_c, \phi_{fc}) \in [a_2 + ka_{mit}, (k+1)a_{mit}] \times [0, \gamma_s] \times [0, \infty) \\ \left\{ \begin{array}{l} \frac{da_c}{dt} = 1 \\ \frac{d\gamma_c}{dt} = 0 \\ \frac{d\phi_{fc}}{dt} = k_2 \phi_{fc} \end{array} \right. \end{aligned} \quad (B.3)$$

$$H_{fmit} = \sum_{c=1}^n p_{a_c} + k_2 \sum_{c=1}^n p_{\phi_{fc}} \phi_{fc} \quad (B.4)$$

Soit  $t_2$  tel que  $a_c(t_2) = a_2$ , et  $t_{mit}$  tel que  $a_c(t_{mit}) = a_{mit}$ .

Grâce à cette phase additionnelle, la condition (5.3) devient :

$$2\phi_{fc}(t_2) = (g_1 u_f(t_{mit}) + g_2) \phi_{fc}(t_{mit})$$

Selon la dynamique en phase-mit (B.3) :

$$\phi_{fc}(t_{mit}) = \phi_{fc}(t_2) \exp(k_2(t_{mit} - t_2)) = \phi_{fc}(t_2) \exp(k_2(a_{mit} - a_2))$$

donc on identifie

$$k_2 = \frac{\ln\left(\frac{2}{g_1 u_f(t_{mit}) + g_2}\right)}{a_{mit} - a_2}$$

Cette régularisation ne modifie pas la dynamique du système en profondeur, car la variable d'âge est seulement retardée. Comme l'âge est essentiellement utilisé comme un marqueur de phase, les dynamiques obtenues sans cette régularisation peuvent également être obtenues avec, en modifiant la calibration numérique du système.

## B.2 Simplification des phases de régularisation

Nous allons montrer que  $u_f(t_1) = u_f(t_{mit})$ , ce qui permet de simplifier le processus de régularisation et d'aggréger les deux phases de régularisation dans la seule phase 2.

Les valeurs du contrôle  $u_f(t_1)$  et  $u_f(t_{mit})$  dépendent des valeurs de  $A(t_1)$ ,  $B(t_1)$ , et  $A(t_{mit})$ ,  $B(t_{mit})$  (voir Eq.(5.15)).

Au temps  $t_1$ , qui correspond à la fin de la phase 1,  $A(t_1) = \tau_{hf} \sum_{c=1}^n (c_1 \gamma_c(t_1) + c_2) p_{\gamma_c}(t_1) - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \phi_{fc}(t_1) p_{\phi_{fc}(t_1)}$  et  $B(t_1) = \tau_{gf} g_1 \sum_{c=1}^n p_{ac}(t_1)$ .

Les covariables  $p_{x_c}$  vérifient :

$$\frac{dp_{x_c}}{dt} = -\frac{\partial H_f}{\partial x_c}, \quad (\text{B.5})$$

où  $H_f$  est le Hamiltonien, et  $x_c$  est  $a_c, \gamma_c$  ou  $\phi_{fc}$  [4].

A la fin de la phase 1-2, au temps  $t_{12}$ , étant données les équations (B.5) et (B.2) :

$$A(t_1) = p_2(t_1) \beta (c_1 \gamma(t_1) + c_2) - p_3(t_1) \beta c_1 \phi_f(t_1) \text{ et } B(t_1) = p_1 b_{af}.$$

A la fin de la phase 1-2, au temps  $t_{12}$ , étant données les Eqs.(B.5) et (B.2) :

$$\begin{cases} p_{a_c}(t_{12}) = p_{a_c}(t_1) \\ p_{\gamma_c}(t_{12}) = p_{\gamma_c}(t_1) \\ p_{\phi_{fc}}(t_{12}) = \frac{1}{(g_1 u_f(t_1) + g_2)} p_{\phi_{fc}}(t_1) \\ \gamma_c(t_{12}) = \gamma_c(t_1) \\ \phi_{fc}(t_{12}) = (g_1 u_f(t_1) + g_2) \phi_{fc}(t_1) \end{cases} \quad (\text{B.6})$$

Jusqu'à la fin de la phase 2, au temps  $t_2$ , toutes ces valeurs restent identiques à celles atteintes au temps  $t_{12}$ .

A la fin de la phase-mit, au temps  $t_{mit}$  :

$$\begin{cases} p_{a_c}(t_{mit}) = p_{a_c}(t_2) \\ p_{\gamma_c}(t_{mit}) = p_{\gamma_c}(t_2) \\ p_{\phi_{fc}}(t_{mit}) = \frac{(g_1 u_f(t_{mit}) + g_2)}{2} p_{\phi_{fc}}(t_2) \\ \gamma_c(t_{mit}) = \gamma_c(t_2) \\ \phi_{fc}(t_{mit}) = \frac{2}{(g_1 u_f(t_2) + g_2)} \phi_{fc}(t_2) \end{cases} \quad (\text{B.7})$$

Donc, à la fin de la phase-mit, avant d'entrer de nouveau dans la phase 1 :

$$\begin{aligned}
A(t_{mit}) &= \tau_{hf} \sum_{c=1}^n (c_1 \gamma_c(t_{mit}) + c_2) p_{\gamma_c}(t_{mit}) - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \phi_{fc}(t_{mit}) p_{\phi_{fc}}(t_{mit}) \\
&= \tau_{hf} \sum_{c=1}^n (c_1 \gamma_c(t_1) + c_2) p_{\gamma_c}(t_1) \\
&\quad - \tau_{hf} c_1 \sum_{c=1}^n \frac{2}{(g_1 u_f(t_{mit}) + g_2)} (g_1 u_f(t_1) + g_2) \phi_{fc}(t_1) \frac{(g_1 u_f(t_{mit}) + g_2)}{2} \frac{1}{(g_1 u_f(t_1) + g_2)} p_{\phi_{fc}}(t_1) \\
&= A(t_1) \\
B(t_{mit}) &= \tau_{gf} g_1 \sum_{c=1}^n p_{ac}(t_{mit}) = B(t_1)
\end{aligned}$$

Nous avons montré que  $A(t_{mit}) = A(t_1)$  et  $B(t_{mit}) = B(t_1)$ . Ainsi, le contrôle appliqué au temps  $t_{mit}$  est le même que celui appliqué au temps  $t_1$ .

Il est intéressant de noter que quelque soit le contrôle appliqué au temps  $t_1$ , la valeur de la variable  $\phi_f$  au temps  $t_{mit}$  est  $\phi_f(t_{mit}) = 2\phi_f(t_1)$  (voir Eqs (B.6 et B.7)). Cela permet d'enlever les phases de régularisation et d'utiliser la phase 2 pour introduire une dynamique linéaire en  $\phi_{fc}$ , comme dans l'Eq. (5.11), et d'opérer la régularisation pour obtenir à la fin de mitose  $\phi_{fc}(t_2) = 2\phi_{fc}(t_1)$ .

# Annexe C

## Bibliographie annexe

Dans cette annexe sont présentés les abstracts des publications liées à ce travail.

N. Echenim, D. Monniaux, M. Sorine and F. Clément. *Multi-scale modeling of the follicle selection process in the ovary. Math. Biosci.*, 198 : 57-79, 2005.

Abstract :

The biological meaning of follicular development is to free fertilizable oocytes at the time of ovulation. The ovulation rate results from an FSH-dependent follicle selection process. In this paper, we designed a multi-scale model of follicular development, where selection arises from the endocrine feedback between the ovaries and pituitary gland and appeals to control theory concepts. Each ovarian follicle is described through a 2D density function giving an age and maturity-structured description of its cell population. The control intervenes in the velocity, gain and loss terms of the conservation law ruling the changes in the density. The model accounts for the changes in the total cell number, growth fraction and global maturity of both ovulatory and degenerating follicles for various intensities of the selection rate. The different selection process outputs (mono- or poly-ovulation, anovulation) predicted by the model are consistent with physiological knowledge regarding vascularization, pituitary sensitivity to ovarian feedback and treatment with exogenous FSH.

N. Echenim, M. Sorine and F. Clément. *A multi-scale model for the controlled selection process of ovulatory follicles. Proceedings of the IEEE ECC-CDC conference*, Sevilla, December 2005.

Abstract :

The biological meaning of follicular development is to free fertilizable oocytes at the time of ovulation. The selection of ovulatory follicles in mammal ovaries is an FSH-dependent selection process. In this paper, we design a multi-scale model of follicular development, where selection arises from the feedback between the ovaries and the pituitary gland and appeals to control theory concepts. Each ovarian follicle is characterized by a 2D density function giving an age and maturity-structured description of its cell population. The control intervenes in the velocity and loss terms of the conservation law ruling the changes in the density. The numerical outputs of

the model, integrated with the finite volume method, are consistent with physiological knowledge.

N. Echenim, F. Clément and M. Sorine. *A multiscale model for the selection control of ovulatory follicles. Proceedings of the CNRS-NSF workshop "Biology and control theory : current challenges"*, Toulouse, April 2006.

Abstract :

The biological meaning of follicular development is to free fertilizable oocytes at the time of ovulation. The selection of ovulatory follicles in mammal ovaries is an FSH dependent selection process. In this paper, we design a multiscale model of follicular development, where selection arises from the feedback between the ovaries and the pituitary gland and appeals to control theory concepts. Each ovarian follicle is characterized by a 2D density function giving an age and maturity-structured description of its cell population. The control intervenes in the velocity and loss terms of the conservation law ruling the changes in the density. This leads to some new control problems.

N. Echenim, M. Sorine and F. Clément. *Modeling and asymptotic behaviour of terminally developing ovarian follicles. Proceedings of the euroconference "Which Mathematics for Biology?"*, Anogia, July 2006.

Abstract :

During each ovarian cycle, only a definite number of follicles ovulate, while the others undergo a degeneration process. The ovulation rate results from an FSH-dependent follicle selection process. FSH acts on the granulosa cells surrounding the oocyte and controls their commitment towards either proliferation, differentiation or apoptosis. The cellular composition of the granulosa ultimately determines the follicular fate. We have designed a multi-scale mathematical model where a 2D-conservation law describes the age and maturity structuration of the follicular cell population. Interactions between the follicles are taken into account through the integrals of the solution. The method of characteristics and the particle methods are studied to describe the behaviour of the model in response to different control terms. Convergent, divergent or oscillatory asymptotic behaviours are presented.

N. Echenim, M. Sorine and F. Clément. *Control of cellular apoptosis in ovarian follicles. Proceedings of the SIAM Life Sciences conference*, Raleigh, August 2006.

Abstract :

In each ovarian cycle, only a definite number of follicles ovulate, the others degenerate through an apoptosis-mediated process. We have designed a multi-scale mathematical model where degeneration results from the hormonally-controlled confinement of follicular cells within a zone of vulnerability towards apoptosis. We study how the control operates and how to control apoptosis by considering the characteristics of the 2D-conservation law describing the age and maturity structuration of the follicular cell population.

N. Echenim, F. Clément and M. Sorine. *Multi-scale modeling of follicular ovulation as a reachability problem SIAM MMS, Submitted.*

Abstract :

---

During each ovarian cycle, only a definite number of follicles ovulate, while the others undergo a degeneration process called atresia. We have designed a multi-scale mathematical model where ovulation and atresia result from a hormonal controlled selection process. A 2D-conservation law describes the age and maturity structuration of the follicular cell population. In this paper, we focus on the operating mode of the control, through the study of the characteristics of the conservation law. We describe in particular the set of microscopic initial conditions leading to the macroscopic phenomenon of either ovulation or atresia, in the framework of backwards reachable sets theory