



➤ **Modélisation mathématique de l'ovogenèse de poisson**

(01/11/2022– 31/10/2025)

Louis Fostier - Unité PRC INRAE Centre Val de Loire

Sous la direction de Frédérique Clément, Romain Yvinec et Violette Thermes

Séminaire du Métaprogramme DIGIT-BIO : 12 et 13 décembre 2024, Hôtel Valpré - Ecully

Axe 1 : Décryptage multi-échelle des fonctions du vivant

Axe 2 : Prédiction de phénotypes

Axe 3 : Transfert et généralisation

Axe 4 : Jumeaux numériques

Contexte :

- [Demi-thèse](#) financée par [DIGIT-BIO](#)
- Suite du [projet exploratoire IMMO](#) « Imagerie et modélisation multi-échelles pour la compréhension de la dynamique ovarienne chez le poisson » (V. Thermes & R. Yvinec & F. Clément, Métaprogramme INRAE DIGIT-BIO, 2021-2023, 51 k€) : [Visualiser les ovocytes des poissons grâce à l'IA et à l'imagerie 3D](#)

Questions de recherche :

- Comment la population ovocytaire évolue-t-elle au cours de la vie d'un individu, et en particulier [le stock d'ovocytes se renouvelle-t-il?](#)
- Y a-t-il un [vieillissement de la fonction ovarienne](#) chez le poisson?
- Quels sont les [contrôles clés](#) qui s'exercent sur les ovocytes à différents stades de maturité et dans quelle mesure la population d'ovocytes s'auto-contrôle-t-elle?

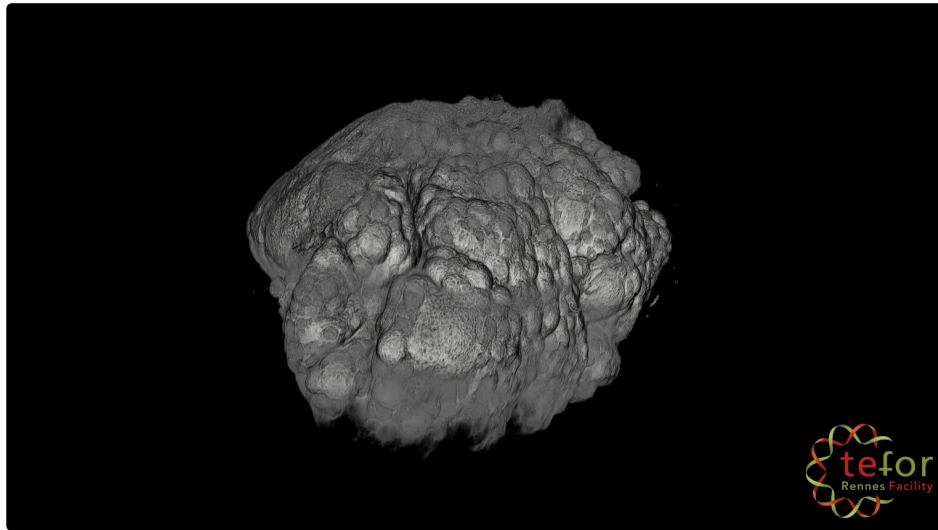
Equipes impliquées :

- [LPGP](#) (Laboratoire de Physiologie et Génomique des Poissons) *Biologie de la reproduction ; Imagerie 3D ; Traitement et analyse d'images*
- [BIOS](#) (Biology and Bioinformatics of Signaling Systems) *Signalisation intracellulaire ; pharmacologie ; systems biology*
- [MUSCA](#) (MULTiSCALE population dynamics for physiological systems) *Modélisation ; Analyse mathématique et simulation numérique de processus physiologiques ; Physiologie et endocrinologie de la reproduction*

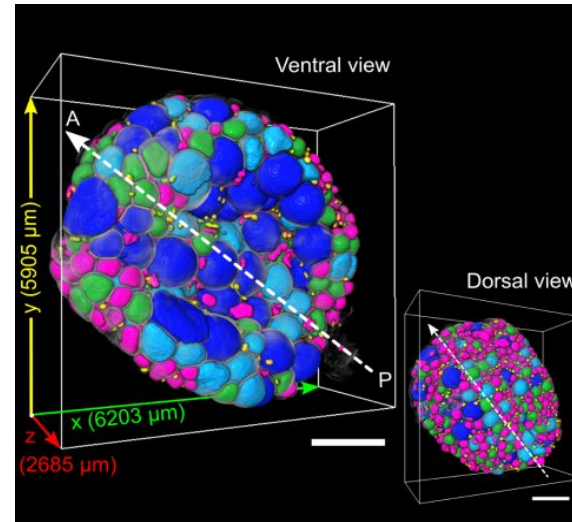
➤ *Défis méthodologiques*

- **Modélisation** : choisir un formalisme mathématique pour rendre compte de la dynamique de population d'ovocytes au sein de l'ovaire chez le poisson et ses régulations physiologiques, et pour pouvoir intégrer les données disponibles
- **Analyse mathématique** : étudier le comportement en temps long du modèle
- **Simulation numérique et problème inverse**

➤ **Données**



Imagerie 3D d'ovaires de médakas



Segmentation automatique par Deep Learning

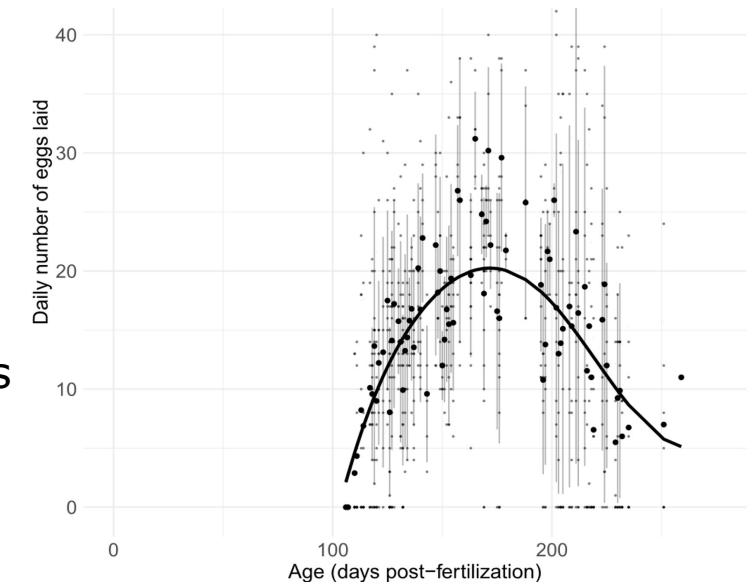


Distributions en taille des ovocytes dans les ovaires de médakas de différents âges

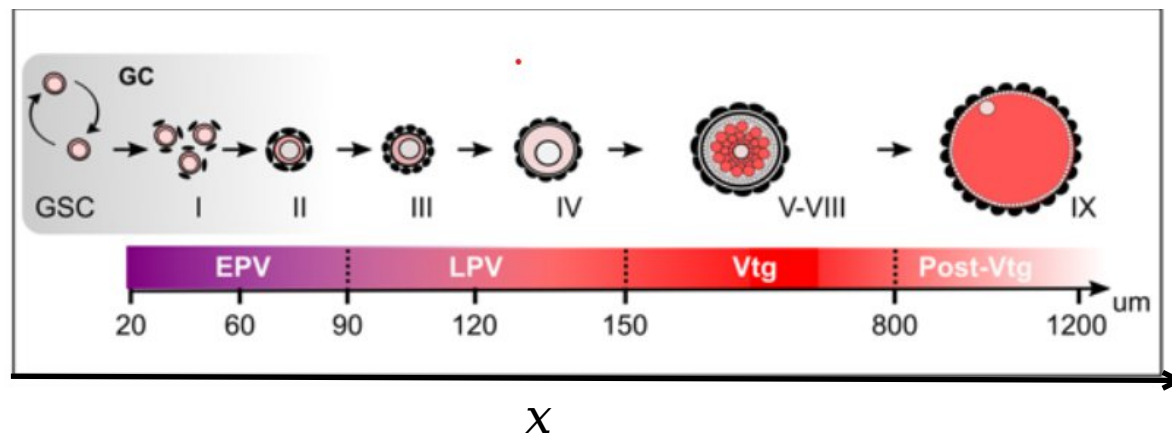


médaka : poisson modèle à ovogenèse asynchrone

Nombre d'œufs pondus quotidiennement par des médakas de différents âges



➤ Méthode - Modélisation de la dynamique de pop. ovocytaire



- Modèle de dynamique de population ovocytaire structurée en taille (variable continue)
- Prise en compte des interactions hormonales avec des termes non locaux

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \rho}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial}{\partial x}(\Lambda(P(t), x) \rho(t, x)) = 0, \quad x \in [x_m, x_M] \\ \Lambda(P(t), 0) \rho(t, 0) = r(t, P(t)) \\ \rho(0, x) = \rho_0(x), \quad x \in [x_m, x_M] \\ P(t) = \int_{x_m}^{x_M} \omega(y) \rho(t, y) dy \\ S(t) = \Lambda(P(t), x_M) \rho(t, x_M) \end{array} \right.$$

- Λ : vitesse de croissance des ovocytes
- r : taux de recrutement de nouveaux ovocytes
- P : terme d'interaction

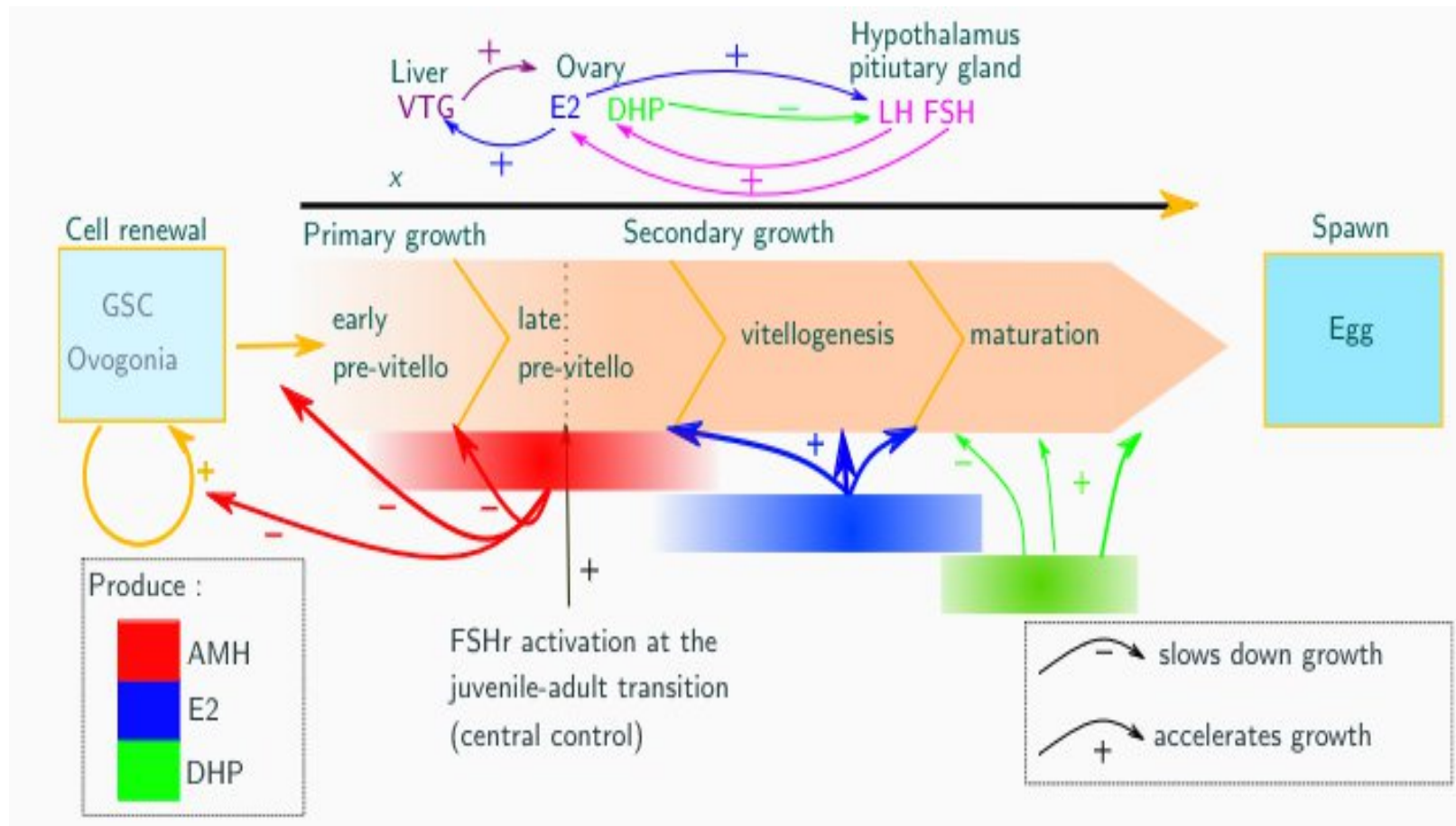
- ρ : densité d'ovocytes en fonction de leur taille et de l'âge
- S : ponte instantanée

➤ Résultats - Modélisation de la dynamique de pop. ovocytaire

- Identification des trois principales hormones synthétisées par les ovocytes en fonction de leur taille ω_{E2} , ω_{AMH} , ω_{DHP}
- Identification des contrôles clés et du « sens » des régulations
- Modélisation simplifiée des boucles de rétrocontrôle

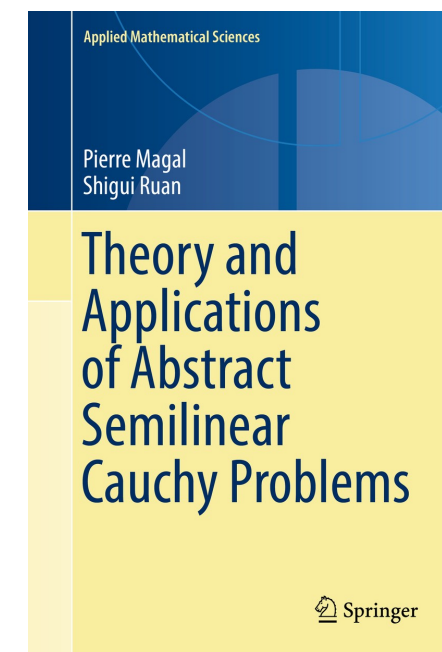
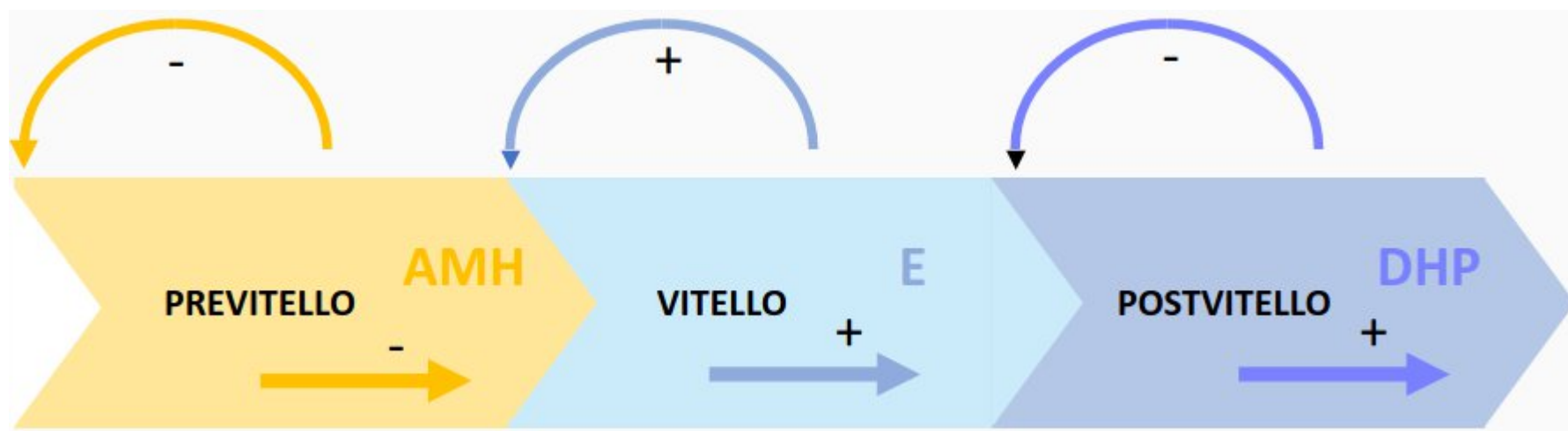
$$r = r(P_{AMH}(t))$$

$$\Lambda = \Lambda(P_{E2}(t), P_{AMH}(t), P_{DHP}(t), x)$$

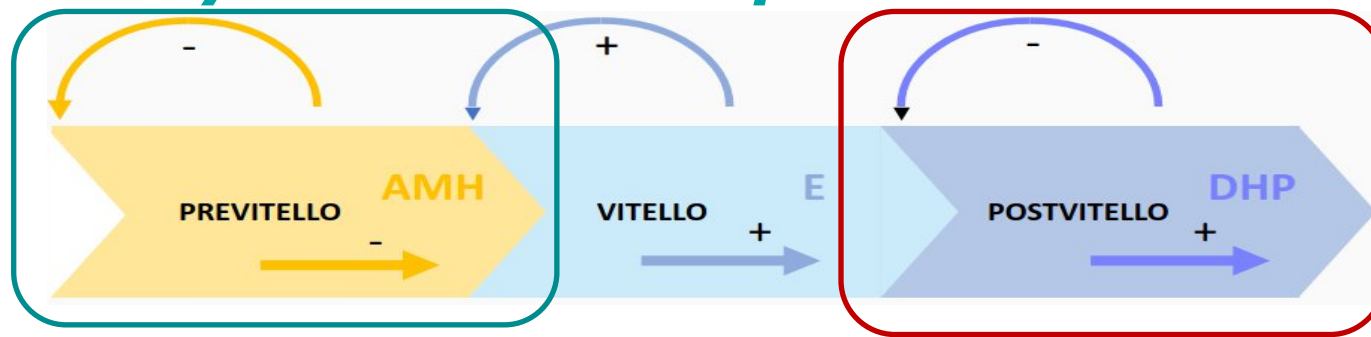


➤ *Méthode - Analyse mathématique du modèle*

- **Etude du caractère bien posé** (existence-unicité-régularité d'une solution continue en temps) : méthode des caractéristiques couplée à un théorème de point fixe pour gérer les termes non linéaires non locaux.
- **Etude du comportement en temps long** : découpage du modèle quasilineaire en 3 sous modèles qui peuvent être ramenés à des modèles semilineaires, dont on peut étudier le comportement asymptotique localement autour des états d'équilibres par linéarisation de l'EDP.



➤ Résultats - Analyse mathématique du modèle



- Plusieurs états stationnaires avec multistabilité (Saddle node bifurcations)

- Existence d'une solution périodique stable (via Hopf bifurcation)

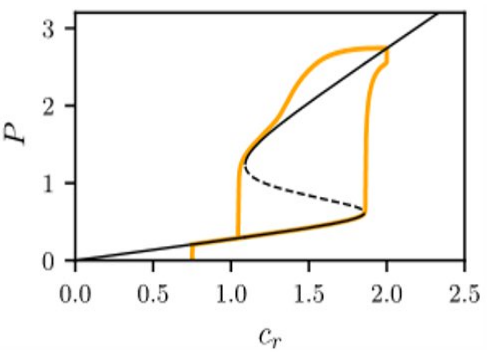
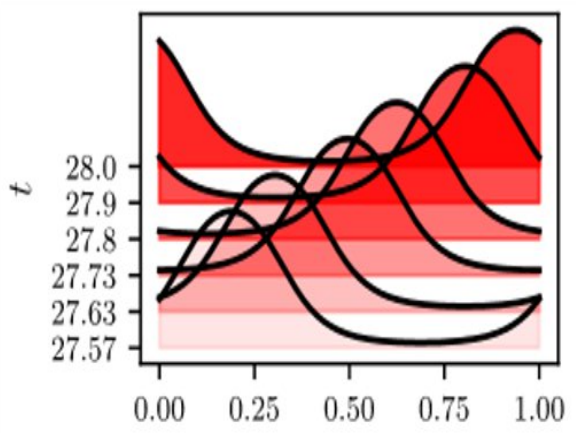
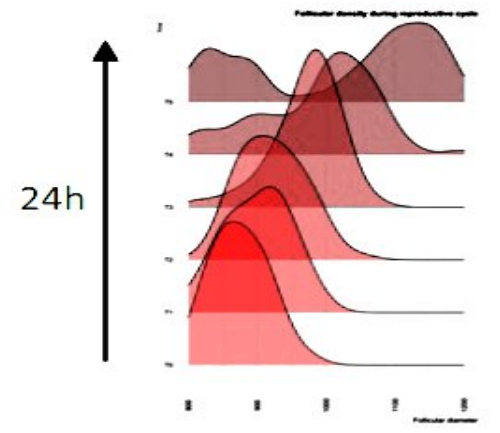


Diagramme de bifurcation du modèle en fonction du taux basal de recrutement de nouveaux ovocytes

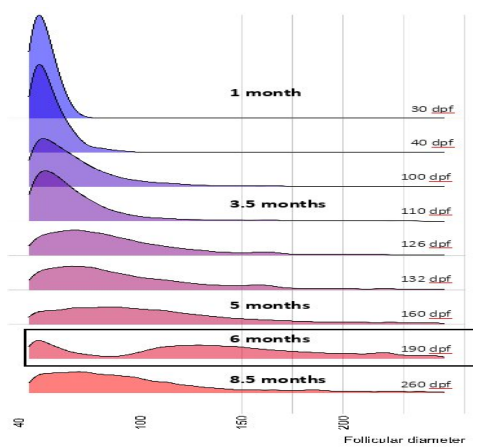


Simulation du modèle



Données

Données de distributions en taille pour les ovocytes en prévitello



Distributions en taille pour les ovocytes en postvitello sur un cycle de ponte

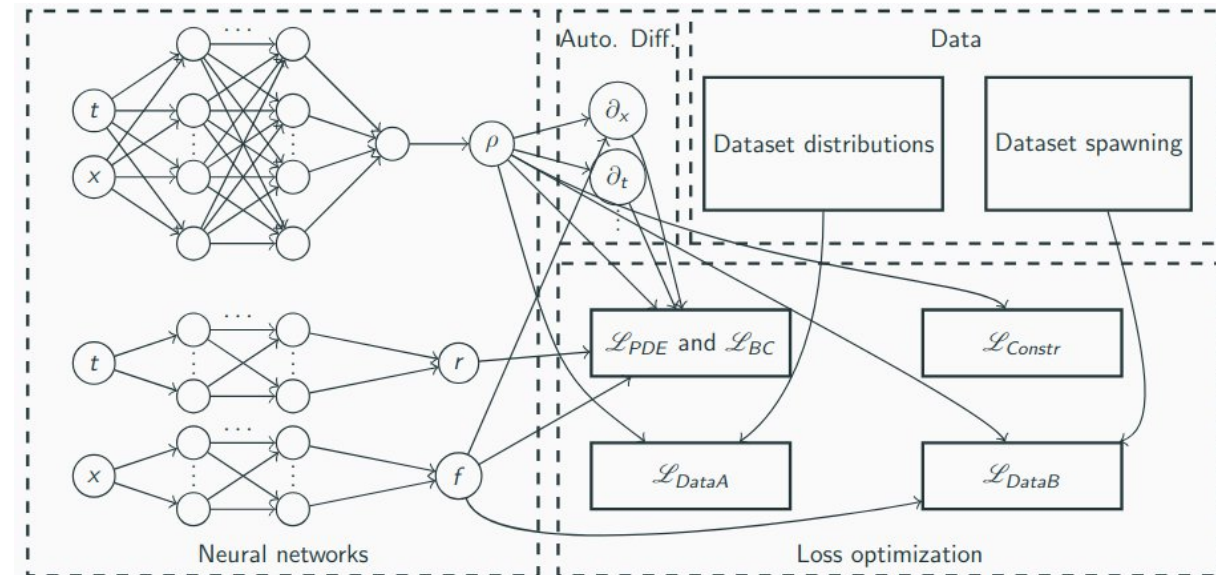
➤ Méthode - Simulations numériques et problème inverse

Problème direct : schéma numérique de type volumes finis pour simuler les distributions en taille d'ovocytes et la ponte à partir d'une vitesse de croissance et d'un taux de recrutement.

Problème inverse : A partir des données de distributions en taille des ovocytes et de comptage de pontes, **BINN** pour retrouver la vitesse de croissance des ovocytes en fonction de leur taille, et le taux de recrutement de nouveaux ovocytes en fonction de l'âge du poisson.

Biology-Informed Neural Network

- Pas d'a priori sur le recrutement de nouveaux ovocytes
- Flexible (facile de changer le modèle, de rajouter des données)



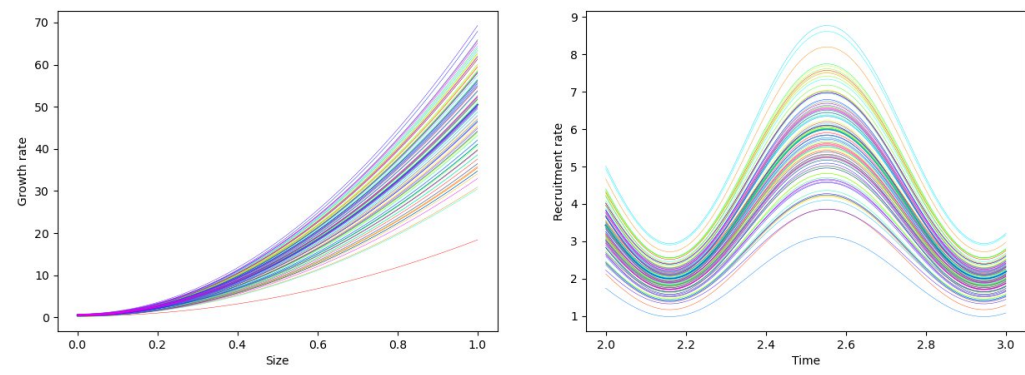
$$\mathcal{L}_{PDE} = \frac{1}{N_{PDE}} \sum_{i=1}^{N_{PDE}} |\partial_t \rho_{NN}(t_i, x_i) + \partial_x (f_{NN}(x_i) \rho_{NN}(t_i, x_i))|^2$$

$$\mathcal{L}_{DataA} = \frac{1}{N_A} \sum_{i=1}^{N_A} \frac{|\rho_{NN}(t_i, x_i) - \rho_i|^2}{\rho_i^2}$$

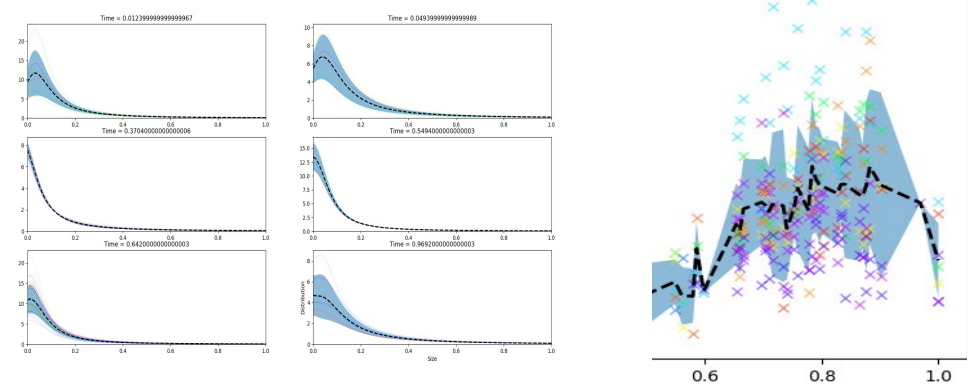
➤ Résultats - problème inverse linéaire (sans interactions)

- Vitesse de croissance taille-dépendante et individu-dépendant $\Lambda_i(x)$
- Taux de recrutement âge-dépendant et individu-dépendant $r_i(t)$

Reconstruction d'une vitesse de croissance et d'un taux de recrutement moyen :

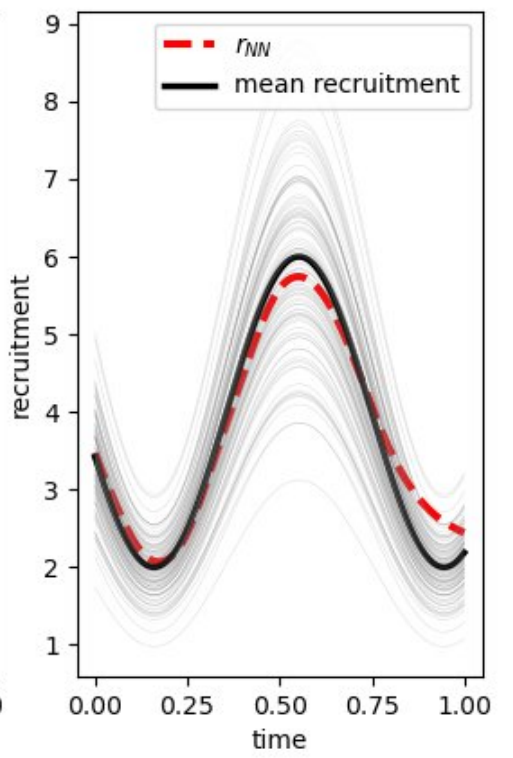
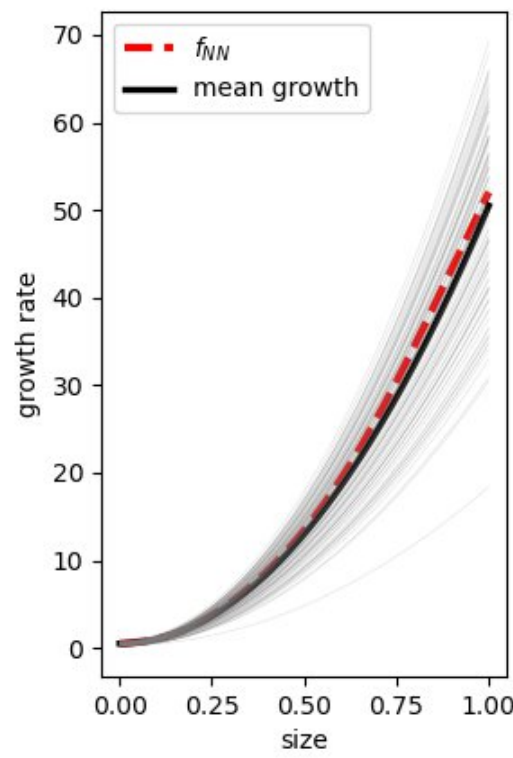


Données synthétiques (problème direct):



Distributions en taille

Pontes



➤ *Perspectives scientifiques*

- **Modélisation** : Couplage avec un modèle d'axe reproductif
- **Analyse mathématique** : Etude du comportement en temps long du modèle complet avec les trois principales étapes de croissance des ovocytes.
- **Problème inverse** : Reconstruction des taux de croissance et de recrutement sur données expérimentales

➤ *Projets reliés/Suites*

- **ANR OVOPAUSE (2022-2027, 447k€)**
Dynamics and control of female germ cell populations : understanding aging through population dynamics models
Porteur : Romain Yvinec (INRAE unité PRC & INRIA équipe MUSCA),
- **PNR EST ANSES: ANSES PNR EST GinFiz (2020-2024, 200k€)**
Gonadal aromatase inhibition and other toxicity pathways
leading to Fecundity Inhibition in Zebrafish : from initiating events to population impacts
Porteur : Rémy Beaudouin (INERIS unité METO)
- **FC3R OvoTox (2024-2026, 50k€)**
Coupling physiologically-based kinetic models of endocrine axes with
structured cell population dynamics models: an integrative approach of reproductive toxicity
Porteur : Frédérique Clément (INRIA équipe MUSCA)

➤ Merci de votre attention