



HAL
open science

Modélisation et analyse stochastique multi-échelle en dynamique des populations : application à la population folliculaire ovarienne

Guillaume Ballif

► **To cite this version:**

Guillaume Ballif. Modélisation et analyse stochastique multi-échelle en dynamique des populations : application à la population folliculaire ovarienne. Analyse numérique [math.NA]. Institut Polytechnique de Paris, 2022. Français. NNT : 2022IPPAX064 . tel-04449460

HAL Id: tel-04449460

<https://theses.hal.science/tel-04449460v1>

Submitted on 9 Feb 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



INSTITUT
POLYTECHNIQUE
DE PARIS

NNT : 2022IPPAX064

Thèse de doctorat



Modélisation et analyse stochastique multi-échelle en dynamique de population : application à la population folliculaire ovarienne.

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris
préparée à l'École polytechnique

École doctorale n°574 École doctorale de mathématiques Hadamard (EDMH)
Spécialité de doctorat : Mathématiques appliquées

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 27 septembre 2022, par

GUILLAUME BALLIF

Composition du Jury :

Vincent BANSAYE Professeur, École Polytechnique (CMAP)	Président
Éva LÖCHERBACH Professeur, Université Paris 1 (SAMM)	Rapporteur
Viet-Chi TRAN Professeur, Université Gustave Eiffel (LAMA)	Rapporteur
Marc HOFFMANN Professeur, Université Paris-Dauphine (CEREMADE)	Examineur
Frédérique CLÉMENT Directeur de recherche, INRIA Saclay - Île de France	Directeur de thèse
Romain YVINEC Chargé de recherche, INRAE (PRC)	Co-directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes directeurs de thèse Frédérique Clément et Romain Yvinec de m'avoir accompagné durant cette aventure. Merci de m'avoir proposé ce sujet et pour votre aide pour le financement malgré l'océan qui nous séparait. Merci Frédérique pour ta bienveillance, pour ta rigueur scientifique qui m'a fait énormément progresser (surtout pour la rédaction en anglais) et pour ta disponibilité malgré ma tendance à débarquer à l'improviste dans ton bureau. Merci aussi pour ton aide et tes nombreuses explications sur les follicules ovariens et sur la bibliographie disponible. Enfin merci pour cette tradition du tour du lac qui permettait une pause déjeuner bien plus agréable. Merci Romain pour tes connaissances scientifiques, ton recul mathématique qui m'a permis de surmonter les difficultés rencontrées, pour les discussions devant un tableau et pour les nombreuses astuces que tu m'as transmises. Merci aussi pour ta disponibilité et tes nombreuses visites à Saclay. Enfin je voudrais vous remercier de m'avoir laissé partir au Canada pour 4 mois malgré les difficultés sanitaires. Vous m'avez fait confiance pour cette collaboration et je vous en remercie.

I would also like to thank Léa Popovic for her welcome in Montreal. Thank you for all the time you devoted to me during my two visits and for your confidence in our collaboration.

Je souhaite aussi remercier les deux rapporteurs de ce manuscrit, Éva Löcherbach et Viet-Chi Tran, qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de mon travail. Je les remercie pour leur lecture attentive et leurs commentaires. Je remercie aussi chaleureusement Vincent Bansaye et Marc Hoffmann pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Durant ces trois années de thèse, j'ai eu la chance d'être entouré par une équipe extraordinaire : l'équipe MΞDISIM. Merci à l'ensemble de l'équipe pour son accueil, son ambiance et toutes les discussions que j'ai pu avoir. Cela restera dans ma mémoire comme un environnement de travail exceptionnel. Merci aux membres de l'open space Cécile Patte, Jessica Manganotti, Marija Gusseva, Mathieu Barré, Tiphaine Delaunay, Guilia Merlini et Alice Peyraut pour nos nombreuses discussions (sérieuses ou non) et pour votre soutien quotidien. Merci aussi à Jerome Diaz et François Kimmig pour votre aide technique et pratique. Merci à tous les doctorants et stagiaires que j'ai croisés : Anne-Gaëlle Eveno, Louis-Pierre Chaintron, Louis Fostier, Jules Olaye et Mahdi Manoochehrtayebi. Merci à Philippe Moireau, Sébastien Impériale, Martin Genet, Dominique Chapelle et Radek Chabiniok pour nos discussions et votre intérêt pour mon sujet de thèse. Merci à tout ceux qui ont eu le courage de faire le tour du lac avec moi. Nos discussions m'ont permis de faire une vraie pause déjeuner. Merci à Chloé Giraudet, Cecile Patte et Jean-Marc Allain pour nos midi-jeux pendant le confinement !

Je remercie aussi l'ensemble des membres de l'équipe BIOS pour leur accueil à chacune de mes visites à Nouzilly et pour tout le temps qu'ils ont passés à m'écouter parler de mathématiques. Petite mention spéciale pour Frédéric Jean-Alphonse et Thomas Boulo qui sont venus plusieurs fois me chercher à la gare. Merci pour votre aide.

Je souhaite remercier ma famille et mes parents qui m'ont soutenu et accompagné pendant mes études, avec bienveillance et gentillesse. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mon parcours mathématique.

Enfin, et surtout, je remercie du fond du coeur Amandine. Merci pour ton soutien sans faille, tes encouragements et tes conseils depuis plusieurs années, et plus particulièrement pendant ma thèse. Merci pour ton intérêt pour mon sujet de thèse et pour ton écoute de mes longues explications mathématiques. Tu as été à mes côtés pendant ces trois années, dans les moments difficiles comme dans les moments plus joyeux, et je n'y serai probablement pas arrivé sans toi.

Table des matières

Table des matières	i
Table des figures	v
Introduction	1
1 Introduction au développement folliculaire ovarien	1
2 Introduction des outils mathématiques	4
2.1 Modèle de populations structurées	4
2.2 Processus stochastique [21]	5
2.3 Processus stochastique multi-échelle [40]	6
2.3.1 Existence de la limite	7
2.3.2 Identification de la limite	7
2.4 Existence et unicité d'une mesure invariante de probabilité	8
2.5 Équation de Poisson	9
3 Plan des chapitres	10
1 Averaging of a stochastic slow-fast model	13
1 Introduction	15
2 Model presentation and main results	16
2.1 Introduction of the model	16
2.2 Hypotheses	16
2.3 Notations and definitions	17
3 Control and ergodicity of the process	19
3.1 Uniform control of the moments of X^ε and Y^ε	19
3.2 Existence and uniqueness of an invariant probability measure	23
4 Proof of the main result	26
4.1 Relative compactness	26
4.2 Identification of the limit	27
4.3 Uniqueness of the limit	29
5 Numerical illustration and biological application	29
5.1 Linear case	30
5.2 Strategy to compute π_x and the limit model	31
5.3 Parameter values	31
5.4 Illustration of the convergence	32
5.5 Biological model outputs	32
6 Conclusion	35
7 Appendix	37

7.1	Generator of the coupling	37
7.2	One additional lemma to upper bound $B^\varepsilon V_p$ (lemma 3.2, subsection 3.1)	37
7.3	Additional Figures	39
8	Simulation numérique de π	41
8.1	Troncature de l'espace d'état	42
8.2	Méthode via la chaîne de Markov	44
8.3	Illustration	45
9	Exploitation biologique du modèle limite	47
2	Modèle à trois échelles de temps	51
1	Motivation	53
2	Modèle à trois échelles de temps	53
2.1	Changements d'échelle en taille et en temps	53
2.2	Notations	54
2.3	Modèle obtenu	55
2.4	Hypothèses	56
3	Résultats préliminaires	57
3.1	Contrôle uniforme de Ψ^ε	57
3.2	Comportement en temps long de l'échelle rapide	58
3.3	Étude de l'échelle intermédiaire	59
4	Modèle limite	62
4.1	Compacité	63
4.2	Identification de la limite	63
4.3	Unicité de la limite	67
5	Discussion du modèle limite	67
6	Étude de l'erreur d'approximation	68
6.1	Erreur d'approximation pour deux échelles de temps	68
6.1.1	Décomposition de l'erreur	69
6.1.2	Sélection de la fonction H^ε	69
6.1.3	Variation quadratique	71
6.1.4	Passage à la limite	72
6.2	Erreur d'approximation pour trois échelles de temps	73
6.2.1	Décomposition de l'erreur	74
6.2.2	Contrôle de l'erreur issue de l'échelle rapide	75
6.2.3	Contrôle de l'erreur issue de l'échelle intermédiaire	76
6.2.4	Variation quadratique	78
6.2.5	Passage à la limite	79
6.3	Discussion de la limite obtenue	80
3	Comparison of the model with experimental data on ovarian follicle population	83
1	Introduction	85
2	Experimental datasets on ovarian follicle populations	86
2.1	Longitudinal data on ovarian follicles numbers as a function of age	86
2.2	Additional specifications	87
3	Compartmental model of ovarian follicle dynamics with aging	88
3.1	Model design	88
3.2	Model analysis : theoretical identifiability	90

3.2.1	Model reparameterization and reduced model	90
3.2.2	Identifiability of the model parameters of the reduced model	92
3.2.3	Identifiability of the initial conditions of the reduced model	93
3.2.4	Identifiability of the initial system	93
4	Parameter estimation strategy	94
4.1	Parameter renormalization and search intervals	94
4.2	Error models for the three datasets	96
4.2.1	Dataset <i>A</i> : whole life data on follicle numbers	96
4.2.2	Error model for point data comparing controlled and uncontrolled follicle activation (Dataset <i>B</i>)	97
4.2.3	Error model for early life data on the contribution of the first-wave follicle pool (Dataset <i>C</i>)	98
4.2.4	Cost function	98
4.3	Parameter estimation results	99
4.3.1	Best fit parameter values	99
4.3.2	Practical identifiability of the parameters	102
4.4	Statistical model selection	103
5	Biological interpretation and model predictions	104
5.1	Insight into the germ cell dynamics	104
5.2	Towards experimental design : an instance of targeted data acquisition counseling	105
5.3	In silico experiments	106
6	Discussion	108
7	Acknowledgements	111
	Discussion et perspectives	113
	Bibliographie	115

Table des figures

1	Différents stades de maturation d'un follicule	2
2	Distribution des follicules en fonction de leur diamètre chez trois espèces à différents âges. Figure issue de [63]	3
3	Modèle à $d + 1$ compartiments avec des taux de migration, de mort et de renouvellement.	4
1.1	Main steps of the limit model simulation	31
1.2	Convergence to the limit model	32
1.3	Comparison between the nonlinear model and three linear formulations fitted on simulated values of $x(t)$ and $Y_i(t)_{i=1,2,3}$	34
1.4	Expectation, variance and coefficient of variation of the normalized number of growing follicles as a function of x in the linear and nonlinear cases.	34
1.5	Path from $v = (1, 5, 5, 6)$ to $w = (3, 4, 6, 9)$	39
1.6	Scheme of the model with three compartments, $(X^\varepsilon, Y_1^\varepsilon, Y_2^\varepsilon, Y_3^\varepsilon)$, used to perform the numerical illustrations in section 5.	40
1.7	Λ_0 (theorem 2.1) as function of x computed with Algorithme 1.	40
1.8	Distribution of the growing follicles at different times	41
1.9	Dynamique du système calculé à l'aide de l'algorithme de troncature	46
1.10	Zoom sur les niveaux $\mathcal{N}_9, \mathcal{N}_{10}$ et \mathcal{N}_{11} de la distribution π de la Figure 1.9	46
1.11	Nombres de follicules estimés dans chaque compartiment.	48
3.1	Follicle numbers as a function of age (Dataset A).	87
3.2	Additional experimental data.	88
3.3	Schematic view of the compartmental model (S).	89
3.4	Logarithmic transformation of follicle numbers in each class as a function of age and spline-based interpolation.	97
3.5	Fitted follicle numbers in each compartment.	99
3.6	Fitting results compared with Datasets B and C	100
3.7	Representative likelihood estimation profiles parameters.	103
3.8	Synthetic data generated with the best fit parameters (Table 3.3).	105
3.9	Estimation performed with the original or augmented datasets.	107
3.10	Likelihood profiles of some parameters for the estimation with synthetic data.	108
3.11	In silico experiment of long-term AMH administration inspired from [38, 37].	109

Introduction

Cette thèse porte sur la modélisation mathématique du processus de folliculogénèse tout au long de la vie d'un individu.

1 Introduction au développement folliculaire ovarien

Chez les mammifères, l'ovogenèse est le processus aboutissant à la formation et la maturation d'un gamète femelle (appelée ovocyte) permettant la reproduction. Elle est composée de 3 étapes principales : une période de multiplication et différenciation des cellules germinales durant la phase embryonnaire, la formation et la croissance d'un ensemble de cellules (appelé follicule) contenant la cellule germinale et enfin la maturation du follicule jusqu'à l'ovulation (folliculogénèse).

La période embryonnaire permet la constitution d'une réserve de follicules quiescents. Chez les grands mammifères (la femme par exemple), cette réserve de follicules est totalement constituée peu de temps après la naissance et va lentement se vider durant l'ensemble de la vie. Chez d'autres mammifères (la souris par exemple), cette réserve se constitue pendant quelques jours juste avant la naissance.

Le développement des follicules ovariens est un long processus de maturation caractérisé par plusieurs stades anatomiques et fonctionnels [56, 49], débutant par l'activation d'un follicule de la réserve et s'achevant soit par la mort au cours de la croissance soit par l'ovulation.

Durant la folliculogénèse, deux phénomènes ont lieu en même temps : l'augmentation de la taille de l'ovocyte (composante germinale) et l'accroissement du nombre de cellules entourant l'ovocyte (composante somatique). Ces cellules s'organisent en couches ce qui permet de définir différents stades de maturation (Figure 1). Peu de follicules atteignent effectivement l'ovulation, la plupart meurt au cours de leur maturation : chez la femme environ 450 follicules participent à l'ovulation sur plus d'un million de follicules primordiaux.

La folliculogénèse peut être séparée en deux phases de croissance du follicule : la croissance basale et la croissance terminale (Figure 1). Comme de nombreux follicules meurent au cours de leur croissance (atrésie) la croissance basale concerne un plus grand nombre de follicules et est plus longue que la croissance terminale. Cette dernière fait de plus intervenir des éléments non ovariens et est fortement liée au cycle ovarien. Dans cette thèse, nous nous concentrerons exclusivement sur l'étude de la croissance basale.

De nombreux signaux et hormones régulent le développement des follicules, certaines étant sécrétées par les follicules eux-mêmes. Les follicules préantraux et les petits follicules antraux (étapes 3 et 4 sur la Figure 1) sécrètent par exemple l'hormone anti-müllérienne (AMH en anglais) qui ralentit l'activation des follicules quiescents [19]. De manière générale, les hormones agissant sur la folliculogénèse ont deux effets complémentaires : le ralentissement de l'activation et de la migration des follicules permettant ainsi d'éviter un épuisement précoce de la réserve,

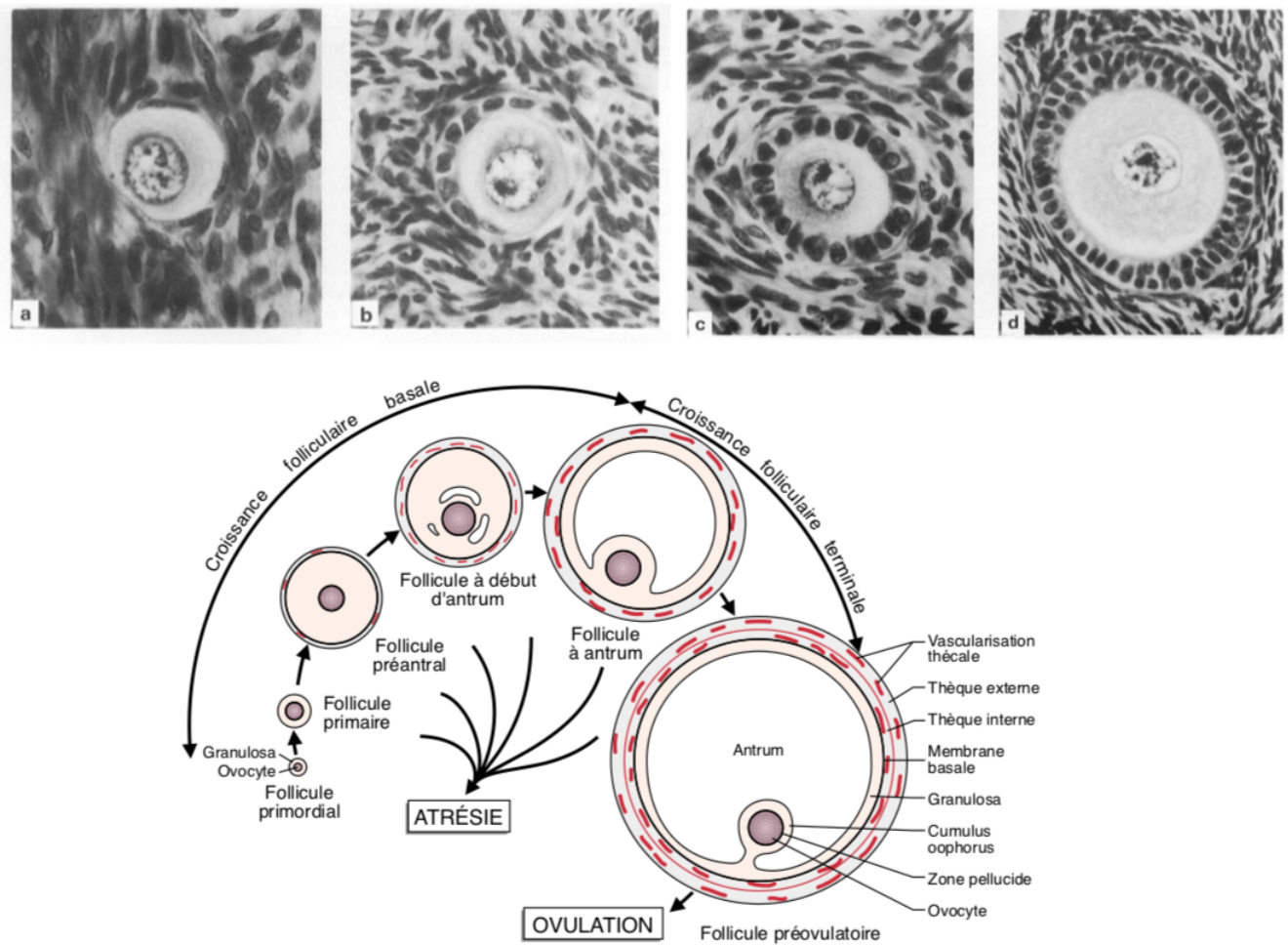


FIGURE 1 – Différents stades de maturation d'un follicule
 Au dessus : Coupes Histologiques de follicules ovariens humains, adapté de [31]
 En dessous : Différentes étapes composant la folliculogénèse [49].

et une amplification des taux de mort (principalement dans les stades terminaux) induisant une compétition entre les follicules terminaux et l'ovulation d'un seul follicule (ou d'un petit nombre de follicules chez certains mammifères).

Au cours de la vie, la fonction ovarienne peut être caractérisée à la fois par le nombre de follicules quiescents restants ainsi que par la distribution des follicules selon leur stade de développement [11]. Cette distribution est directement liée aux régulations exercées sur les follicules par les hormones impliquées directement ou indirectement dans la folliculogénèse. La forme de la distribution des follicules est commune à plusieurs espèces malgré les différences d'ordre de grandeur de la réserve de follicules quiescents (Figure 2). Cela motive l'utilisation d'un modèle unique de folliculogénèse pour tous les mammifères permettant à la fois de caractériser le lent épuisement de la réserve et la répartition des follicules entre les différents stades de maturité.

La gestion du nombre et du développement des follicules est crucial pour le potentiel reproductif des femmes. La folliculogénèse étant très sensible à des perturbations d'origine naturelle ou toxicologique, une modélisation fine de ce processus permettrait de mieux comprendre l'origine et les conséquences de ces perturbations, voire d'envisager des traitements pour maintenir la fonction

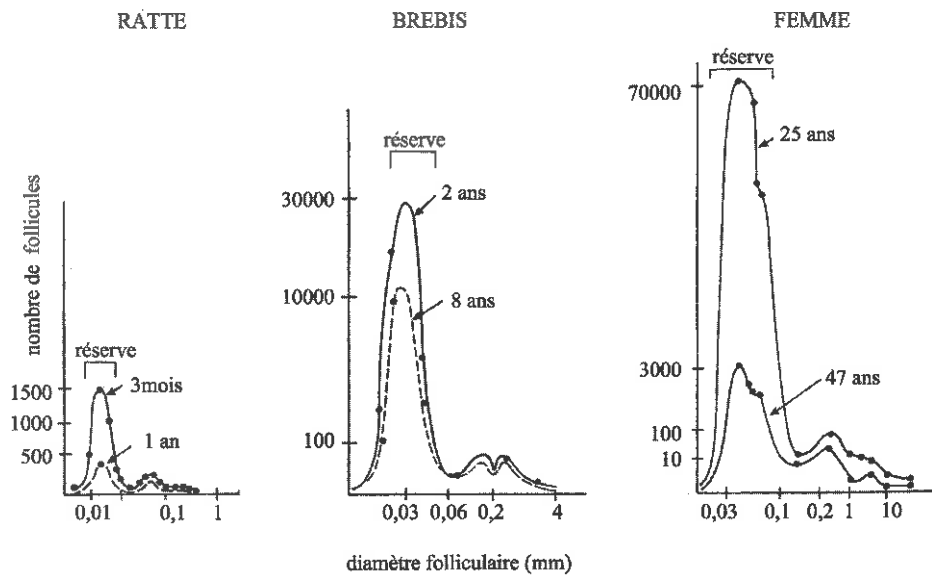


FIGURE 2 – Distribution des follicules en fonction de leur diamètre chez trois espèces à différents âges. Figure issue de [63]

ovarienne.

Plusieurs expériences biologiques concernant la population folliculaire ont été effectuées afin d'obtenir des informations qualitatives et quantitatives sur la dynamique folliculaire au cours de la vie. Le dénombrement précis des follicules nécessite d'extraire un ovaire, d'en faire plusieurs coupes puis de compter (souvent à la main) le nombre de follicules présents dans chaque stade de maturation. De telles mesures sont donc très invasives et ne peuvent être faites plusieurs fois sur un même individu. Pour des raisons éthiques, elles ne sont réalisées chez la femme que dans des cas très particuliers. Plusieurs autres espèces (rat, souris, brebis ...) ont été utilisées mais aucune donnée de suivi temporel précis de la distribution folliculaire n'existe, excepté chez la souris [34]. Ainsi la plupart des études fournissent des informations partielles sur la folliculogénèse ou bien des informations qualitatives sur la dynamique du développement folliculaire (via des modifications génétiques chez la souris) [19, 66].

De ce fait, la modélisation de la population folliculaire et de son évolution au cours de la vie est cruciale pour mieux comprendre son fonctionnement et pour tenir compte du mieux possible des données disponibles malgré leur hétérogénéité.

Plusieurs modèles ont déjà été développés afin de modéliser une partie ou l'ensemble de la croissance des follicules ovariens chez la souris. Dans [23, 25], les auteurs classifient (à partir des données de [34]) les follicules dans 5 compartiments selon des caractères anatomiques ou physiologiques. Ils considèrent alors un modèle linéaire où chaque follicule est caractérisé par son stade de maturité et peut, soit passer au stade de maturité suivant, soit mourir. Enfin pour tenir compte d'une différence de dynamique entre le début et le reste de la vie, ils introduisent un âge de switch à 20 jours : un jeu de paramètres est estimé sur l'intervalle $[0, 20]$ et un autre sur l'intervalle $[20, 600]$. Plus récemment, dans [6], les auteurs introduisent deux modèles : le premier, comprenant un nombre fini de compartiments, basé sur des équations différentielles ordinaires ; et le second, considérant la maturation des follicules comme une variable continue, basé sur des équations aux dérivées partielles. Puis tenant compte d'une différence d'échelle de temps au sein de la population

folliculaire, les auteurs conjecturent l'existence d'un modèle limite. Ce modèle limite tient compte à la fois de la lente exhaustion de la réserve de follicules quiescents ainsi que de la répartition des follicules au sein des différents stades de maturation.

Dans le [chapitre 1](#), nous prouvons rigoureusement l'existence et l'unicité de ce modèle limite en utilisant les outils mathématiques introduit dans la section suivante.

2 Introduction des outils mathématiques

2.1 Modèle de populations structurées

Les modèles de populations structurées permettent de suivre l'évolution au cours du temps d'une population. Les individus (cellules, espèces chimiques, follicules...) sont classés selon une variable structurante telle que la taille, le type ou l'âge. Cette variable est *a priori* continue mais afin de simplifier le modèle, la population peut être structurée en groupes (ou compartiments) correspondant chacun à une valeur différente. Dans toute la suite, nous considérons seulement des modèles de populations structurées avec un nombre fini de compartiments (variable structurante discrète).

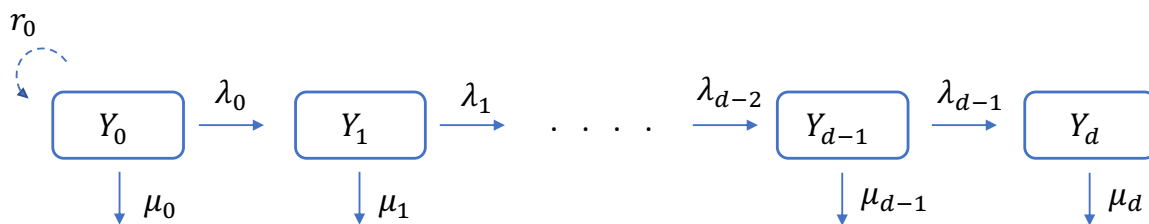


FIGURE 3 – Modèle à $d + 1$ compartiments avec des taux de migration, de mort et de renouvellement.

La [Figure 3](#) illustre la structure générale d'un modèle à compartiments : la population est divisée en $d+1$ compartiments numérotés de 0 à d . Un individu dans le compartiment k peut migrer vers le compartiment suivant (excepté s'il est dans le dernier) ou mourir et ainsi sortir du système. Chacun de ces changements d'état est caractérisé par un taux individuel : λ pour la migration et μ pour la mort. Selon les cas, nous pouvons aussi considérer un taux de renouvellement r_0 au sein de la population. Les interactions entre les individus se traduisent par une dépendance de certains de ces taux individuels à l'état de la population.

Dans toute la suite, afin de simplifier les objets mathématiques manipulés, nous faisons deux hypothèses sur la population étudiée :

- les individus sont considérés comme interchangeables au sein d'un compartiment ce qui permet de définir un taux moyen pour chaque compartiment,
- le comportement de la population à l'instant t dépend seulement de l'état de la population à cet instant et est indépendant de l'évolution passée (population sans-mémoire).

Deux points de vue peuvent être adoptés pour interpréter mathématiquement ces modèles : une approche individuelle menant à des processus stochastiques ou une approche moyennée se traduisant par des équations différentielles. Ces modèles ont été énormément appliqués à l'épidémiologie

et à la dynamique cellulaire. Dans le contexte de la folliculogénèse, la principale différence avec ces modèles est l'absence de naissance au sein de la population considérée.

Dans cette partie, nous définissons les différents concepts mathématiques utilisés dans les différents chapitres. La plupart de ces concepts sont reliés aux processus stochastiques et plus particulièrement aux processus stochastiques multi-échelle.

2.2 Processus stochastique [21]

Grâce à l'hypothèse de population "sans-mémoire", une première façon d'interpréter mathématiquement un modèle de population structurée fait intervenir les chaînes de Markov à temps continu :

Definition 2.1

Un processus stochastique à temps continu $(X(t))_{t \geq 0}$ (ayant pour espace d'état \mathcal{E}) est un processus de Markov à temps continu s'il vérifie la propriété de Markov, c'est-à-dire pour tout entier $n \geq 1$,

$$\mathbb{P}(X(t) = w | X(s) = v, X(t_{n-1}) = v_{n-1}, X(t_{n-2}) = v_{n-2}, \dots, X(t_1) = v_1) = \mathbb{P}(X(t) = w | X(s) = v) \quad (1)$$

avec :

- $0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_{n-1} \leq s \leq t$ est une suite croissante de temps,
- $v_1, v_2, \dots, v_{n-1}, v, w$ sont $n + 1$ états parmi l'espace d'état \mathcal{E} .

Dans la suite, les processus stochastiques étudiés ont pour espace d'état $(\mathbb{R}^+)^d$ ou $\varepsilon \mathbb{N}^d$ avec ε un réel strictement positif.

Un processus de Markov à temps continu est totalement défini par son semi-groupe de transition $P = (P_t)_{t \geq 0}$:

Definition 2.2

Soit $f : \mathcal{E} \mapsto \mathbb{R}$ bornée, le semi-groupe P associé au processus de Markov $(X(t))_{t \geq 0}$ est donné par,

$$P_t f(v) = \mathbb{E}[f(X(t)) | X(0) = v]$$

En pratique, le calcul explicite du semi-groupe P est difficile voire impossible dans certains cas. En effet, le nombre de changement d'états subis par le processus pendant un temps t peut être aussi grand que l'on veut avec une probabilité strictement positive. Afin de pouvoir caractériser le processus indépendamment du temps, l'opérateur suivant est défini :

Definition 2.3 (Générateur infinitésimal)

Soit $\mathcal{D}(A) = \{f \text{ bornée, } \lim_{t \rightarrow 0} \frac{P_t f - f}{t} \text{ existe pour tout état } x \in \mathcal{E}\}$.

Le générateur A du processus de Markov à temps continu $(X(t))_{t \geq 0}$ est défini pour tout $f \in \mathcal{D}(A)$

$\mathcal{D}(A),$

$$Af = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{P_t f - f}{t}$$

Le générateur infinitésimal ne dépend plus du temps mais seulement des transitions des processus. Ainsi, le processus de Markov à temps continu représentant le modèle à compartiments de la [Figure 3](#) a le générateur suivant, pour toute fonction g bornée à l'infini :

$$\begin{aligned} \mathcal{A}g(y) &= r_0(y)y_0 \left[g(y + e_0) - g(y) \right] + \sum_{i=0}^d \mu_i(y)y_i \left[g(y - e_i) - g(y) \right] \\ &+ \sum_{i=0}^{d-1} \lambda_i(y)y_i \left[g(y + e_{i+1} - e_i) - g(y) \right]. \end{aligned} \quad (2)$$

avec $(e_i)_{0 \leq i \leq d}$ la base canonique de \mathbb{R}^{d+1} .

Dans les [chapitres 1](#) et [2](#), nous introduisons un petit paramètre ε afin de tenir compte d'une différence d'abondance et de vitesse de transit au sein des compartiments. Le processus ainsi obtenu peut être séparé en plusieurs parties, chacune évoluant à une vitesse temporelle différente. La sous-section suivante détaille la théorie utilisée afin de prouver l'existence et l'unicité d'un modèle limite pour ces processus multi-échelle.

2.3 Processus stochastique multi-échelle [\[40\]](#)

Soient $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)_{\varepsilon > 0}$ une suite de processus stochastique à valeurs dans $\mathcal{E}_1 \times \mathcal{E}_2$ telle que l'échelle de temps de Y^ε soit plus rapide que celle de X^ε , c'est-à-dire il existe un opérateur \mathcal{B} tel que pour toute fonction g bornée :

$$g(Y^\varepsilon(t)) - \int_0^t \beta_\varepsilon \mathcal{B}g(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) ds + \delta_g^\varepsilon(t) \quad (3)$$

est une martingale, avec $\beta_\varepsilon \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} \infty$ et $\delta_g^\varepsilon / \beta_\varepsilon$ convergant uniformément vers la fonction nulle quand ε tend vers 0.

De plus, les dynamiques de X^ε et Y^ε sont couplées de la façon suivante : il existe un opérateur \mathcal{C} tel que pour toute fonction f bornée :

$$f(X^\varepsilon(t)) - \int_0^t \mathcal{C}f(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) ds + \alpha_f^\varepsilon(t) \quad (4)$$

est une martingale, avec α_f^ε convergant uniformément vers la fonction nulle.

L'objectif de la théorie présentée dans cette partie est de prouver (sous des hypothèses raisonnables) que X^ε converge vers un processus X qui est la solution d'un problème de martingale pour un opérateur obtenu par "moyennisation" de \mathcal{C} . Pour cela, comme Y^ε est plus rapide que la première composante X^ε , la convergence de cette seconde composante n'a pas lieu au sens fonctionnel mais via une mesure. Soit la mesure d'occupation Γ_ε définie pour tout ensemble $B \subset \mathcal{E}_2$ par :

$$\Gamma_\varepsilon([0, t] \times B) := \int_0^t \mathbb{1}_B(Y^\varepsilon(s)) ds$$

Dans la suite, nous utilisons les notations suivantes :

- $\mathcal{D}_\mathcal{E}[0, \infty[$: l'ensemble des fonctions à valeurs dans \mathcal{E} qui sont continues à droite et limitées à gauche (*càdlàg*) sur $[0, \infty[$,
- $\mathcal{L}_m(\mathcal{E})$: l'ensemble des mesures μ sur $[0, \infty[\times \mathcal{E}$ tel que $\mu([0, t] \times \mathcal{E}) = t$.

2.3.1 Existence de la limite

L'existence d'une limite lorsque ε tend vers 0 découle de la compacité de $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$ dans $\mathcal{D}_{\mathcal{E}_1}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathcal{E}_2)$. De nombreux critères existent pour la compacité de chacune des composantes dans les espaces appropriés ($\mathcal{D}_{\mathcal{E}_1}[0, \infty[$ ou $\mathcal{L}_m(\mathcal{E}_2)$), par exemple un contrôle approprié des moments du processus $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ [21].

Dans un second temps, il est nécessaire d'identifier la limite ainsi obtenue.

2.3.2 Identification de la limite

Soit (x, Γ) un point limite de $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$. La première étape consiste à identifier la mesure limite Γ en utilisant la différence d'échelle de temps au sein du processus $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$. En divisant par l'équation (3) par β_ε et en intégrant le générateur \mathcal{B} contre la mesure Γ_ε , le processus suivant

$$\frac{g(Y^\varepsilon(t)) + \delta_g^\varepsilon(t)}{\beta_\varepsilon} - \int_0^t \int_{\mathcal{E}_2} \mathcal{B}g(X^\varepsilon(s), y) \Gamma_\varepsilon(ds \times dy)$$

est une martingale. En faisant tendre ε vers 0, la mesure limite Γ est caractérisée par :

$$\int_0^t \int_{\mathcal{E}_2} \mathcal{B}g(x(s), y) \Gamma(ds \times dy) = 0$$

En décomposant la mesure Γ afin de séparer la dépendance en temps de la dépendance en y [40], on obtient :

$$\Gamma(ds \times dy) = \pi_{x(ds)}(dy) ds$$

où π_x est solution de $\int_{\mathcal{E}_2} \mathcal{B}g(x, y) \pi_x(dy) = 0$.

Cette dernière condition revient à étudier le comportement en temps long de la chaîne de Markov associée au générateur \mathcal{B} pour x fixé, c'est-à-dire l'existence (voire l'unicité) d'une mesure de probabilité invariante. L'ensemble des outils mathématiques intervenant dans cette étude sont présentés dans la [Sous-section 2.4](#).

Enfin, l'identification de la limite x se fait en passant à la limite dans l'équation (4) :

$$f(x(t)) - \int_0^t \int_{\mathcal{E}_2} \mathcal{C}f(x(s), y) \pi_{x(ds)}(dy) \quad (5)$$

est une martingale.

Le terme intégral apparaissant ci-dessus est la moyennisation du générateur de la première composante X^ε contre la mesure invariante de la seconde composante.

En notant $\bar{\mathcal{C}} = \int_{\mathcal{E}_2} \mathcal{C}f(x, y) \pi_x(dy)$ ce nouveau générateur, défini pour une fonction f bornée de \mathcal{E}_1 dans \mathbb{R} , la limite x est solution de

$$x(t) = x(0) + \int_0^t \bar{C}f(x(s)) ds$$

Pour résumer, un argument de compacité permet d'obtenir l'existence d'une limite pour la séquence de processus $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ lorsque ε tend vers 0. Puis l'identification d'un point limite nécessite l'étude du comportement en temps long d'une chaîne de Markov (pour la partie rapide) et la caractérisation de la moyennisation du générateur de l'échelle lente.

Dans le [chapitre 2](#), l'étude d'un modèle comportant trois échelles de temps utilise les mêmes étapes moyennant quelques adaptations et arguments supplémentaires pour l'identification de la limite.

2.4 Existence et unicité d'une mesure invariante de probabilité

Lors de l'étude du comportement en temps long d'un processus de Markov, nous nous intéressons à l'existence puis à l'unicité d'une mesure invariante, c'est-à-dire une mesure π telle que

$$\pi P_t = \pi$$

De nombreux critères ont été étudiés afin de prouver l'existence d'une telle mesure π . Dans la suite, nous nous intéressons à une chaîne de Markov à valeurs dans $\mathcal{E} = \mathbb{N}^d$ (pour d un entier fixé) et nous présenterons le critère de Foster-Lyapunov utilisé dans le [chapitre 1](#).

Pour pouvoir étudier le comportement en temps long d'un processus de Markov, il est nécessaire que celui-ci se comporte bien lorsque le temps devient très grand. Nous supposons dans la suite que le processus de Markov (X) est non-explosif, c'est-à-dire :

$$\forall t \geq 0, X_t < \infty$$

Définissons tout d'abord le caractère irréductible d'un processus de Markov,

Definition 2.4

Le processus (X_t) est irréductible si pour tout état $y, z \in \mathcal{E}$:

$$\mathbb{E}_y \left(\int_0^\infty \mathbb{1}_{Y_t=z} dt \right) > 0.$$

Cette propriété signifie que partant de n'importe quel état, le temps moyen passé par le processus dans chaque état est strictement positif. Un processus non-explosif irréductible est dit Harris récurrent et il admet alors une unique mesure invariante π (à une constante près) [2].

Si la mesure est finie, elle peut être renormalisée en une mesure de probabilité. Un processus ayant une unique mesure de probabilité invariante est appelé positif Harris récurrent.

Le critère de Foster-Lyapunov permet de prouver le caractère positif d'un processus Harris récurrent et utilise la notion suivante :

Definition 2.5

La fonction $V \geq 0$ est une fonction de Lyapunov pour le generateur \mathcal{A} si :

Il existe un ensemble fermé $C \subset \mathcal{E}$ et $a_1, a_2 > 0$ tels que :

$$\forall y \in \mathcal{E}, \mathcal{A}V(y) \leq -a_1 [V(y) + 1] + a_2 \mathbb{1}_C(y).$$

Ainsi le théorème suivant permet de conclure sur l'existence et l'unicité d'une mesure de probabilité invariante [48] :

Théorème 2.1

Soit X un processus de Markov càdlàg non-explosif. Supposons que X a une fonction de Lyapunov V à valeurs positives avec C un ensemble compact et V bornée sur C . Alors le processus X est Harris récurrent positif et

$$\pi(V) := \sum_{y \in \mathcal{E}} V(y) \pi(y) < \infty$$

Ce théorème ne donne aucune information sur la distribution stationnaire du processus. En particulier, cette distribution dépend des différents paramètres intervenant dans les taux de transition du processus.

2.5 Équation de Poisson

Dans la sous-section 2.3, sous les hypothèses appropriées, un processus multi-échelle $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ a pour limite le couple (x, π_x) où x est solution de l'équation (5) et π_x est la distribution stationnaire d'une chaîne de Markov dépendant de x . Afin de prouver l'unicité de ce modèle limite, il est nécessaire de vérifier le caractère lipschitz d'une fonction $S_f(x)$ de la forme suivante, pour f une fonction bornée :

$$S_f(x) = \langle f, \pi_x \rangle := \sum_{y \in \mathcal{E}} f(y) \pi_x(y)$$

Pour cela, nous avons besoin de caractériser la sensibilité de π_x au paramètre x et plus particulièrement d'étudier le **produit scalaire** $\langle f, \pi_x \rangle$. Ainsi il est intéressant d'introduire l'équation de Poisson associée à une fonction f suffisamment régulière par rapport à la fonction de Lyapunov V pour le générateur \mathcal{A}_x (dépendant d'un paramètre x) :

Definition 2.6

Soit une fonction f contrôlée par la fonction de Lyapunov, c'est-à-dire $|f| \leq c(V + 1)$ pour $c > 0$. L'équation de Poisson associée à (f, \mathcal{A}) est l'équation suivante ayant pour inconnue la fonction h :

$$\mathcal{A}h = \langle f, \pi \rangle - f, \tag{6}$$

Le théorème suivant traite de l'existence de solution à l'équation de Poisson :

Théorème 2.2

Soit X un processus de Markov càdlàg non-explosif. Supposons que X a une fonction de Lyapunov V à valeurs positives avec C un ensemble fermé "petit". Alors le processus X est Harris récurrent positif avec $\pi(V) < \infty$.

De plus, il existe $c < \infty$ tel que pour tout $f \leq 1 + V$, l'équation de Poisson associée à (f, \mathcal{A}) admet une solution h vérifiant $h \leq c(V + 1)$.

Il est à noter que ce théorème est une extension du [Théorème 2.1](#) car il nécessite une hypothèse plus forte pour l'ensemble C :

Definition 2.7 (Ensemble "petit")

Soient a une mesure de probabilité sur \mathbb{R}^+ et K_a le noyau de transition défini par

$$K_a = \int_0^t a(s) P_s \, ds$$

Un ensemble C est dit "petit" s'il existe une mesure non-triviale ν_a sur $\mathcal{B}(\mathcal{E})$ telle que pour tout $y \in C$ et pour tout $A \in \mathcal{B}(\mathcal{E})$,

$$K_a(y, A) \geq \nu_a(A)$$

Le caractère "petit" d'un ensemble C signifie que partant de n'importe quel point y de C , le processus X a une probabilité strictement positive d'atteindre **n'importe quel état** en un temps fini.

Lors de l'étude de l'erreur entre le modèle initial et son modèle limite, l'équation de Poisson apparaîtra de nouveau dans le calcul de la variance de cette erreur ([chapitre 2](#)). Il sera alors nécessaire de caractériser la dépendance de la solution de l'équation au paramètre x ce que nous ferons via l'étude du générateur \mathcal{A}_x .

3 Plan des chapitres

Dans cette thèse, nous proposons un modèle général de développement folliculaire ovarien prenant en compte les interactions entre les follicules. Nous introduisons une version stochastique de ce modèle comprenant deux échelles de temps distinctes et prouvons l'existence et l'unicité d'un modèle limite ([Chapitre 1](#)). Ce modèle est composé d'une équation différentielle ordinaire couplée avec la distribution stationnaire d'une chaîne de Markov.

D'un point de vue numérique, la suite du [chapitre 1](#) détaille et illustre deux algorithmes spécifiques permettant de simuler efficacement le modèle à deux échelles de temps et plus particulièrement la distribution stationnaire. À l'aide de l'algorithme le plus adapté à notre cas, nous illustrons la convergence vers le modèle limite et certaines caractéristiques du modèle intéressantes du point de vue biologique. Ce chapitre rédigé en anglais est tiré de l'article "Averaging of a stochastic slow-fast model for population dynamics : Application to the development of ovarian follicles." [4].

Dans un second temps, afin de mieux prendre en compte l'accélération progressive de la maturation des follicules, nous ajoutons une troisième échelle de temps au modèle ([Chapitre 2](#)). À l'aide des mêmes outils, nous prouvons l'existence et l'unicité d'un modèle limite pour ce nouvel objet mathématique. Il est malgré tout nécessaire de faire des hypothèses plus fortes afin d'obtenir ce résultat. Ce modèle limite est constitué de trois parties couplées entre elles (une pour chaque échelle de temps) : une équation différentielle ordinaire pour l'échelle la plus lente (la réserve de follicules), le point fixe d'une équation différentielle aux dérivées partielles pour l'échelle intermédiaire et la distribution stationnaire d'une chaîne de Markov pour la partie rapide.

Dans la suite du [chapitre 2](#), nous présentons l'étude de l'erreur entre un modèle et sa limite

permettant de quantifier la manière dont chacun de ces modèles convergent vers sa limite. Pour ce faire, il est nécessaire d'étudier l'existence de solutions à différents types d'équations (une équation aux dérivées partielles d'ordre 1 et une équation de Poisson) ainsi que la dépendance de ces solutions à certains paramètres intervenant dans les équations.

Enfin les restrictions du modèle limite ainsi que la difficulté de le simuler dans un contexte biologique réaliste nous ont incités à adapter le modèle initial à deux échelles de temps aux types des données biologiques. Le [chapitre 3](#) rédigé en anglais et soumis au "Journal de Mathematical Biology" présente l'étude de ce modèle. Après s'être assuré de la compatibilité de quatre jeux de données biologiques de nature hétérogène chez la souris, nous étudions l'identifiabilité théorique des paramètres de ce modèle. En nous appuyant sur les résultats de cette identifiabilité, nous avons mis en place une stratégie d'estimation : reparamétrisation du modèle, choix d'un modèle d'erreur et d'une fonction de coût. Les valeurs de paramètres obtenues étant en partie cohérentes avec certaines connaissances biologiques qualitatives, nous avons pu illustrer le potentiel du modèle en reproduisant des expériences *in silico*.

Chapitre 1

Averaging of a stochastic slow-fast model

This first chapter presents the two-time scale process used to modeling the dynamics of the ovarian follicule population. Taking into account the slow-fast property of the model, we prove the existence and uniqueness of a limit model. Finally, we discuss two methods to simulate it and numerically illustrate the convergence.

Travail réalisé avec Frédérique Clément et Romain Yvinec.

Sommaire

1	Introduction	15
2	Model presentation and main results	16
2.1	Introduction of the model	16
2.2	Hypotheses	16
2.3	Notations and definitions	17
3	Control and ergodicity of the process	19
3.1	Uniform control of the moments of X^ε and Y^ε	19
3.2	Existence and uniqueness of an invariant probability measure	23
4	Proof of the main result	26
4.1	Relative compactness	26
4.2	Identification of the limit	27
4.3	Uniqueness of the limit	29
5	Numerical illustration and biological application	29
5.1	Linear case	30
5.2	Strategy to compute π_x and the limit model	31

5.3	Parameter values	31
5.4	Illustration of the convergence	32
5.5	Biological model outputs	32
6	Conclusion	35
7	Appendix	37
7.1	Generator of the coupling	37
7.2	One additional lemma to upper bound $B^\varepsilon V_p$ (lemma 3.2, subsection 3.1) . . .	37
7.3	Additional Figures	39
8	Simulation numérique de π	41
8.1	Troncature de l'espace d'état	42
8.2	Méthode via la chaîne de Markov	44
8.3	Illustration	45
9	Exploitation biologique du modèle limite	47

1 Introduction

We study a birth, migration and death stochastic process modeling the dynamics of a finite population, in which individuals transit unidirectionally across successive compartments. The model is formulated as a continuous-time Markov chain, whose transition matrix involves multiscale effects; the whole (or part of the) population affects the rates of individual birth, migration and death events. The model is characterized by two contrasted time and abundance scales: the first compartment has a high abundance with a slow dynamics, and the remaining compartments have order one abundances with fast dynamics.

The first formulation of the model, as a death and migration process without birth, was introduced in [6] to follow the changes in the population of ovarian follicles throughout lifespan. Ovarian follicles are dynamic endocrine units of the ovaries, enclosing a single germ cell. Each follicle undergoes a sequence of developmental stages, starting with activation from an initially quiescent state, and ending with either ovulation from the final stage or (most of the time) degeneration at any stage. This model is especially suited for mammals, in which a numerous pool of quiescent follicles (the reserve) is constituted once for all in the pre- or peri-natal period. As soon as follicles are formed, and all along life until the pool is exhausted, follicles get slowly activated in an asynchronous way and progress more rapidly through different maturation steps. Hence, at any time, the ovarian function can be characterized by the total number of follicles, and in particular of remaining quiescent follicles, and by the distribution of growing follicles according to their developmental stage. This distribution is further shaped by the control exerted onto the growth (migration) and death rates by reproductive hormones, which emanate (either directly or indirectly) from the follicles themselves (see [11] and references therein). Such controls notably prevent the early exhaustion of the quiescent pool, and are at the source of the cyclic activity of the ovaries. Accordingly, and in contrast to former simpler, linear models [24], the nonlinear expressions for the transition rates include information on follicle numbers in each or all stages. The shape of the follicle distribution is remarkably similar between different mammalian species and with time (except at the very beginning and very end of follicle development, when some compartments are still not filled, or on the contrary, have been exhausted). This distribution both results from and participates in the endocrine homeostasis of the ovaries, and more generally of the reproductive (hypothalamic-pituitary-gonadal) axis. It also ensures that a proper number of mature germ cells is supplied each ovarian cycle for ovulation during all reproductive life.

In [6], taking advantage of the timescale difference between follicle activation and follicle growth, the authors conjectured the existence of a reduced deterministic limit model. In the current study, we derive rigorously the reduction on an extended model including birth events in the reserve. The birth events enable the quiescent pool to be renewed, as encountered in several zoological classes (fishes for instance). We also illustrate numerically the convergence of the full model towards the limit model, as the scaling parameter decreases to zero, and we further explore the behavior of the limit model to highlight the salient features of the nonlinear formulation of the model. The limit model consists of an ordinary differential equation ruling the dynamics of the first compartment, coupled with a quasi-stationary distribution in the remaining compartments, which averages the contribution of the fast component of the Markov chain on the slow one. To derive the limit model, we make use of the generic framework of averaging, suitable to handle singular perturbation problems [40]. Such reduction techniques have found more and more applications in biology, in particular in chemical reaction networks or population dynamics [35]. The main ingredients needed to identify and prove the limit behavior rely on compactness arguments, that we handle here thanks to a Foster-Lyapunov criterion [48], and on coupling arguments [42]. An ad-

ditional crucial step, rarely addressed in similar studies up to our knowledge, is the uniqueness of the solution of the limit model, which we handle by means of the ergodicity theory and Poisson equation, a classical tool in sensitivity analysis [20].

In the linear case (with constant, uncontrolled event rates), direct biologically relevant information can be extracted from the analytical expression of the limit model, as the speed of exhaustion of the first compartment or the shape of the follicle distribution and its sensitivity to parameters. This is not the case in the nonlinear case, for which we settled an appropriate numerical strategy to capture both the dynamics of the slow compartment and the quasi-stationary distribution of the fast compartments. We have combined a simple Euler scheme, to follow the dynamics of the deterministic part, with the nested algorithm [65], to sample efficiently the quasi-stationary distribution of the fast part of the Markov chain. This numerical framework allows us to illustrate the convergence of the initial model towards the limit model, as well as the effects of nonlinear event rates on the model behavior.

The manuscript is organized as follows. The model and the main result are presented in [section 2](#), together with a detailed outline of the main steps for the proof of the main result. Compactness and ergodicity properties through the Foster-Lyapunov criterion are given in [section 3](#). [Section 4](#) is dedicated to the proof of the main result using the averaging tools. In [section 5](#), we illustrate numerically the convergence result, using a nested algorithm to simulate the limit model, and we develop a specific application in reproductive biology. Finally, we discuss our results in [section 6](#).

2 Model presentation and main results

2.1 Introduction of the model

We consider a population of X quiescent individuals in a slow compartment (the reserve), and a population of individuals distributed into successive fast compartments with increasing maturity $Y = (Y_i)_{i \in \llbracket 1; d \rrbracket}$. Individuals may leave the reserve to enter the first fast compartment Y_1 , at rate λ_0 , or die at rate μ_0 . In each compartment i , individuals may either progress to the next compartment $i+1$, at rate λ_i (except in the last compartment), or die at rate μ_i . In addition, we complete the initial formulation of [6] by adding a birth term, at rate r_0 in the slow compartment X . After introducing a small parameter ε , rescaling time from t to $\frac{t}{\varepsilon}$ and the reserve size from X to εX , and multiplying by ε the rates λ_0 , μ_0 and r_0 , the model can be fully characterized by the following state transitions :

2.2 Hypotheses

To ensure the existence of the process defined in [subsection 2.1](#) at all times, we make the following hypotheses on the rates of events affecting the reserve :

Hypothesis 2.1 (*Birth rate r_0 and migration rate λ_0*)

$$\begin{aligned} \exists R_0 > 0, \quad \forall y \in \mathbb{N}^d, \quad r_0(y) \leq R_0, \\ \exists B_0 > 0, \quad \forall y \in \mathbb{N}^d, \quad \lambda_0(y) \leq B_0. \end{aligned}$$

The existence of the stationary probability distribution is strongly linked to the non-accumulation of individuals in a compartment. Accordingly, we assume that

	Transition	Rate
Birth (reserve)	$(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \rightarrow (X^\varepsilon + \varepsilon, Y^\varepsilon)$	$\frac{r_0(Y^\varepsilon)}{\varepsilon} X^\varepsilon$
Maturation (reserve)	$(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \rightarrow (X^\varepsilon - \varepsilon, Y^\varepsilon + e_1)$	$\frac{\lambda_0(Y^\varepsilon)}{\varepsilon} X^\varepsilon$
Death (reserve)	$(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \rightarrow (X^\varepsilon - \varepsilon, Y^\varepsilon)$	$\frac{\mu_0(Y^\varepsilon)}{\varepsilon} X^\varepsilon$
Maturation, $i \in \llbracket 1, d-1 \rrbracket$	$(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \rightarrow (X^\varepsilon, Y^\varepsilon - e_i + e_{i+1})$	$\frac{\lambda_i(Y^\varepsilon)}{\varepsilon} Y_i^\varepsilon$
Death, $i \in \llbracket 1, d \rrbracket$	$(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \rightarrow (X^\varepsilon, Y^\varepsilon - e_i)$	$\frac{\mu_i(Y^\varepsilon)}{\varepsilon} Y_i^\varepsilon$

TABLE 1.1 – Transitions of the process $(X^\varepsilon(t), Y^\varepsilon(t))_{t \geq 0}$ in $\mathbb{R}_+ \times \mathbb{N}^d$. We denote by $e = (e_i)_{i \in \llbracket 1, d \rrbracket}$ the canonical basis of \mathbb{N}^d . To simplify some computations, we set $\lambda_d \equiv 0$.

Hypothesis 2.2 (Migration rates λ_i)

$$\forall i \in \llbracket 0, d-1 \rrbracket, \forall y \in \mathbb{N}^d, \lambda_i(y) > 0,$$

Hypothesis 2.3 (Non-accumulation)

$$\forall i \in \llbracket 0, d \rrbracket, \alpha_i := \inf_{y \in \mathbb{N}^d} (\lambda_i(y) + \mu_i(y)) > 0.$$

We also make a technical assumption on all event rates :

Hypothesis 2.4 (Polynomial rates)

$$\exists m_0 \in \mathbb{N}, \exists D_0 > 0, \forall y \in \mathbb{N}^d, \begin{cases} \forall i \in \llbracket 1, d-1 \rrbracket, & \lambda_i(y) \leq D_0 \left[1 + \left(\sum_{j=1}^d y_j \right)^{m_0} \right] \\ \forall i \in \llbracket 0, d \rrbracket, & \mu_i(y) \leq D_0 \left[1 + \left(\sum_{j=1}^d y_j \right)^{m_0} \right] \end{cases}.$$

2.3 Notations and definitions

We use the following standard notations :

- $\mathcal{C}_b(\mathbb{N}^d) = \{f : \mathbb{N}^d \rightarrow \mathbb{R} \text{ bounded}\}$,
- $\mathcal{D}_{\mathbb{N}^d}[0, \infty[$: space of \mathbb{N}^d -valued functions that are right-continuous and left-limited (*càdlàg*) on $[0, \infty[$,
- $\mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$: space of measure μ on $[0, \infty[\times \mathbb{N}^d$ such that $\mu([0, t[\times \mathbb{N}^d) = t$,
- For $x \in \mathbb{R}$, $(x)^+ = \max(0, x)$,

- For ν a measure on \mathbb{N}^d and $f : \mathbb{N}^d \mapsto \mathbb{R}$ a function integrable against ν , $\langle \nu, f \rangle := \sum_{x \in \mathbb{N}^d} f(x)\nu(x)$.

Also, the following notation will be used repeatedly :

- we define the following sets :

$$\begin{cases} \mathcal{P} &= \{p \in (\mathbb{N}^*)^d, \forall i \in \llbracket 1, d-1 \rrbracket, p_i > p_{i+1},\} \\ \mathcal{S} &= \{w \in \mathbb{N}^d, \forall i \in \llbracket 1, d-1 \rrbracket, w_i \leq w_{i+1}\} \end{cases},$$

- For Z a d -dimensional process in $\mathcal{D}_{\mathbb{N}^d}[0, \infty[$, Z_{tot} denotes $\sum_{i=1}^d Z_i$.

Let us define rigorously the birth, death and migration process for any $\varepsilon > 0$:

Definition 2.1

Let $(X^\varepsilon(t), Y^\varepsilon(t))_{t \geq 0}$ be the càdlàg d -dimensional Markov process defined in law by the following generator, for any $g : \mathbb{N}^d \times \mathbb{N} \mapsto \mathbb{R}$ bounded,

$$\begin{aligned} A^\varepsilon g(x, y) &= \frac{r_0(y)}{\varepsilon} x \left[g(x + \varepsilon, y) - g(x, y) \right] + \frac{\lambda_0(y)}{\varepsilon} x \left[g(x - \varepsilon, y + e_1) - g(x, y) \right] \\ &+ \frac{\mu_0(y)}{\varepsilon} x \left[g(x - \varepsilon, y) - g(x, y) \right] + \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(y)}{\varepsilon} y_i \left[g(x, y - e_i) - g(x, y) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(y)}{\varepsilon} y_i \left[g(x, y + e_{i+1} - e_i) - g(x, y) \right]. \end{aligned} \quad (1.1)$$

Let $(\mathcal{F}_t^\varepsilon)_{t \geq 0}$ be the canonical filtration associated with $(X^\varepsilon(t), Y^\varepsilon(t))_{t \geq 0}$.

We can now state our main result, the existence and uniqueness of the limit model obtained in the limit $\varepsilon \rightarrow 0$:

Theorem 2.1

For any initial condition $(X^\varepsilon(0), Y^\varepsilon(0)) \in \varepsilon\mathbb{N} \times \mathbb{N}^d$ such that, for some deterministic $x^{in} \in \mathbb{R}^+$,

$$\forall k > 1, \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(X^\varepsilon(0)^k \right) < \infty, \quad \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(Y_{tot}^\varepsilon(0)^k \right) < \infty, \quad X^\varepsilon(0) \xrightarrow{a.s.} x^{in},$$

the process $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ is relatively compact in $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$, and has a unique limit process $(x, \pi) \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+) \times \mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$ such that :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt}(t) &= \Lambda_0(x(t))x(t), \quad t > 0, \quad \text{with } x(0) = x^{in} \\ \Lambda_0(x(t)) &= \sum_{y \in \mathbb{N}^d} \left(r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y) \right) \pi_{x(t)}(y) \end{cases}$$

where, for $x \in \mathbb{R}^+$, π_x verifies

$$\forall f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{N}^d), \quad \langle L_x f, \pi_x \rangle = 0,$$

with L_x the following generator defined for any function $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{N}^d)$:

$$\begin{aligned} \forall y \in \mathbb{N}^d, L_x f(y) = & \lambda_0(y)x \left[f(y + e_1) - f(y) \right] + \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(y)y_i \left[f(y + e_{i+1} - e_i) - f(y) \right] \\ & + \sum_{i=1}^d \mu_i(y)y_i \left[f(y - e_i) - f(y) \right]. \end{aligned} \quad (1.2)$$

Remark (Initial condition x^{in}) : [Theorem 2.1](#) remains true with x^{in} a random variable with a finite expectation. The proofs remain the same, but are lighter with a deterministic initial condition.

The proof of [Theorem 2.1](#) is divided in two parts, exposed in [sections 3](#) et [4](#). The main strategy is to use the tools developed in [\[40\]](#), which adapt the standard compactness/identification of the limit scheme to stochastic singular perturbation problems. The compactness of the slow component X^ε is obtained thanks to standard criteria on $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[$. The fast component Y^ε does not converge in a functional sense, but its occupation measure does, which leads to the study of a (quasi-)stationary problem associated with the generator defined in [\(1.2\)](#). We deploy this machinery in [section 4](#), with compactness criteria in [subsection 4.1](#) and identification of the limit in [subsection 4.2](#). Both suitable moment control on $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ and ergodicity associated with the generator are proved in [section 3](#), using a relevant change of variables. Looking at the cumulative sums associated with Y^ε rather than at the individual numbers in each compartment allows one to exhibit a linear stochastic process that dominates $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ (by coupling methods), and to obtain a uniform moment control on $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ ([Proposition 3.1](#)). Similarly, rewriting the generator in terms of cumulative sums allows one to prove the irreducibility, and to find an appropriate Lyapounov function enabling to deduce the existence and uniqueness of π_x with minimal assumptions, as well as the local Lipschitz-continuity in x of integrals against π_x ([Theorem 3.1](#)).

3 Control and ergodicity of the process

3.1 Uniform control of the moments of X^ε and Y^ε

Proposition 3.1

Let $(X^\varepsilon(0), Y^\varepsilon(0)) \in \varepsilon\mathbb{N} \times \mathbb{N}^d$ be an initial condition for the process. With the same assumptions as in [theorem 2.1](#), we have :

$$\begin{aligned} \forall k > 1, \forall T > 0, \quad & \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(\sup_{t \leq T} |X^\varepsilon(t)|^k \right) < \infty, \\ \forall k > 1, \quad & \sup_{\varepsilon} \sup_{t \geq 0} \mathbb{E} \left(|Y_{tot}^\varepsilon(t)|^k \right) < \infty. \end{aligned}$$

To prove [Proposition 3.1](#), we introduce in [definition 3.1](#) a stochastic process $(M^\varepsilon, N^\varepsilon)$ whose transition rates are linear with respect to the state variables. Writing the fast component in terms of cumulative sums, and coupling $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ with the linear process $(M^\varepsilon, N^\varepsilon)$, we can show that $(M^\varepsilon, N^\varepsilon)$ is a majorizing process for $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$. The moments of $(M^\varepsilon, N^\varepsilon)$ can then be controlled thanks to a Lyapounov function ([Lemma 3.2](#)).

Definition 3.1

Let $(M^\varepsilon(t), N^\varepsilon(t))_{t \geq 0}$ be the càdlàg d -dimensional Markov process defined in law by the following generator B^ε , for any function $g \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^d)$:

$$\begin{aligned} B^\varepsilon g(m, n) &= \frac{R_0}{\varepsilon} m \left[g(m + \varepsilon, n) - g(m, n) \right] + \frac{B_0}{\varepsilon} m \left[g(m, n + e_1) - g(m, n) \right] \\ &+ \frac{\alpha_0}{\varepsilon} m \left[g(m - \varepsilon, n + e_1) - g(m, n) \right] + \sum_{i=1}^d \frac{\alpha_i}{\varepsilon} n_i \left[g(m, n + e_{i+1} - e_i) - g(m, n) \right]. \end{aligned} \quad (1.3)$$

We introduce the following change of variables for $1 \leq i \leq d$,

$$V_i^\varepsilon(t) = \sum_{j=1}^i Y_j^\varepsilon(t), \quad W_i^\varepsilon(t) = \sum_{j=1}^i N_j^\varepsilon(t). \quad (1.4)$$

It is clear that $V^\varepsilon, W^\varepsilon \in \mathcal{S}$. With a slight abuse of notation, the generators A^ε (1.1) and B^ε (1.3) become for any $v, w \in \mathcal{S}$ (with $v_0 = w_0 = 0$) :

$$\begin{aligned} A^\varepsilon g(x, v) &= \frac{r_0(v)}{\varepsilon} x \left[g(x + \varepsilon, v) - g(x, v) \right] + \frac{\lambda_0(v)}{\varepsilon} x \left[g(x - \varepsilon, v + \sum_{j=1}^d e_j) - g(x, v) \right] \\ &+ \frac{\mu_0(v)}{\varepsilon} x \left[g(x - \varepsilon, v) - g(x, v) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(v)}{\varepsilon} (v_i - v_{i-1}) \left[g(x, v - \sum_{j=i}^d e_j) - g(x, v) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(v)}{\varepsilon} (v_i - v_{i-1}) \left[g(x, v - e_i) - g(x, v) \right], \end{aligned} \quad (1.5)$$

$$\begin{aligned} B^\varepsilon g(m, w) &= \frac{R_0}{\varepsilon} m \left[g(m + \varepsilon, w) - g(m, w) \right] + \frac{B_0}{\varepsilon} m \left[g(m, w + \sum_{i=1}^d e_i) - g(m, w) \right] \\ &+ \frac{\alpha_0}{\varepsilon} m \left[g(m - \varepsilon, w + \sum_{i=1}^d e_i) - g(m, w) \right] \\ &+ \sum_{j=1}^d \frac{\alpha_j}{\varepsilon} (w_j - w_{j-1}) \left[g(m, w - e_j) - g(m, w) \right]. \end{aligned} \quad (1.6)$$

We prove in the next lemma that $(X^\varepsilon, V^\varepsilon)$ is dominated by $(M^\varepsilon, W^\varepsilon)$.

Lemma 3.1

For any $(M^\varepsilon(0), N^\varepsilon(0))$ such that $X^\varepsilon(0) \leq M^\varepsilon(0)$ and $Y^\varepsilon(0) \leq N^\varepsilon(0)$, we have, for any $t > 0$,

$$\begin{cases} X^\varepsilon(t) \leq M^\varepsilon(t) \text{ stochastically,} \\ V^\varepsilon(t) \leq W^\varepsilon(t) \text{ stochastically componentwise.} \end{cases}$$

Proof: We introduce a coupling between processes $(X^\varepsilon, V^\varepsilon)$ and $(M^\varepsilon, W^\varepsilon)$ with the following events driven by the slow components $(X^\varepsilon, M^\varepsilon)$:

$$\left\{ \begin{array}{ll} (x, v, m, w) \longrightarrow (x + \varepsilon, v, m + \varepsilon, w) & \text{at rate } \frac{r_0(v)}{\varepsilon} x, \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x, v, m + \varepsilon, w) & \text{at rate } \left(\frac{R_0}{\varepsilon} m - \frac{r_0(v)}{\varepsilon} x \right)^+, \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x - \varepsilon, v + \sum_{j=1}^d e_j, m, w + \sum_{j=1}^d e_j) & \text{at rate } \frac{\lambda_0(v)}{\varepsilon} x, \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x, v, m, w + \sum_{j=1}^d e_j) & \text{at rate } \left(\frac{B_0}{\varepsilon} m - \frac{\lambda_0(v)}{\varepsilon} x \right)^+, \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x - \varepsilon, v, m, w) & \text{at rate } \frac{1}{\varepsilon} (\mu_0(v)x - \alpha_0 \min(x, m)), \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x - \varepsilon, v, m - \varepsilon, w + \sum_{j=1}^d e_j) & \text{at rate } \frac{\alpha_0}{\varepsilon} \min(x, m), \\ (x, v, m, w) \xrightarrow{7^{th}} (x, v, m - \varepsilon, w + \sum_{j=1}^d e_j) & \text{at rate } \frac{\alpha_0}{\varepsilon} (m - \min(x, m)), \end{array} \right.$$

and the following events driven by the fast components $(V^\varepsilon, W^\varepsilon)$, for any $i \in \llbracket 1, d \rrbracket$:

$$\left\{ \begin{array}{ll} (x, v, m, w) \longrightarrow (x, v - e_i, m, w - e_i) & \text{at rate } \frac{1}{\varepsilon} \frac{\alpha_i u_i(v, w) \lambda_i(v)}{\lambda_i(v) + \mu_i(v)}, \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x, v - \sum_{j=i}^d e_j, m, w - e_i) & \text{at rate } \frac{1}{\varepsilon} \frac{\alpha_i u_i(v, w) \mu_i(v)}{\lambda_i(v) + \mu_i(v)}, \\ (x, v, m, w) \xrightarrow{10^{th}} (x, v, m, w - e_i) & \text{at rate } \frac{\alpha_i}{\varepsilon} (w_i - w_{i-1} - u_i(v, w)), \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x, v - \sum_{j=i}^d e_j, m, w) & \text{at rate } \frac{1}{\varepsilon} \left[\mu_i(v)(v_i - v_{i-1}) - \frac{\alpha_i u_i(v, w) \mu_i(v)}{\lambda_i(v) + \mu_i(v)} \right], \\ (x, v, m, w) \longrightarrow (x, v - e_i, m, w) & \text{at rate } \frac{1}{\varepsilon} \left[\lambda_i(v)(v_i - v_{i-1}) - \frac{\alpha_i u_i(v, w) \lambda_i(v)}{\lambda_i(v) + \mu_i(v)} \right], \end{array} \right.$$

with $u_i(v, w) = \min(v_i - v_{i-1}, w_i - w_{i-1})$.

The marginal $(X^\varepsilon, V^\varepsilon)$ has for generator A^ε (1.5) and the marginal $(M^\varepsilon, W^\varepsilon)$ has for generator B^ε (1.6), as long as $X^\varepsilon \leq M^\varepsilon$ (see subsection 7.1). Furthermore, each event preserves the order $X^\varepsilon \leq M^\varepsilon$ except the seventh event. Since $X^\varepsilon, M^\varepsilon \in \varepsilon \mathbb{N}$ and the jump increment of the seventh event is $-\varepsilon$, the order between X^ε and M^ε can be reversed only when $X^\varepsilon = M^\varepsilon$, in which case the rate is zero. Thus, the order $X^\varepsilon \leq M^\varepsilon$ is preserved.

In the same way, each event preserves the (componentwise) order $V^\varepsilon \leq W^\varepsilon$ except the tenth event. For any $i \in \llbracket 1, d \rrbracket$, since $V_i^\varepsilon, W_i^\varepsilon \in \mathbb{N}^d$ and the jump increment of the tenth event is -1 , the order between V_i^ε and W_i^ε can be reversed only when $V_i^\varepsilon = W_i^\varepsilon$. However, in any state such that

$$V_i^\varepsilon = W_i^\varepsilon, \text{ and } \forall j \neq i, V_j^\varepsilon \leq W_j^\varepsilon,$$

the rate of the tenth event is equal to 0, so that the order $V^\varepsilon \leq W^\varepsilon$ is preserved, which achieves the proof. ■

We now prove that the moments of $(M^\varepsilon, W^\varepsilon)$ are uniformly bounded.

Lemma 3.2

For any sequence of initial condition $(M^\varepsilon(0), W^\varepsilon(0)) \in \varepsilon\mathbb{N} \times \mathbb{N}^d$ such that

$$\forall k > 1, \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(M^\varepsilon(0)^k \right) < \infty, \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(W_{tot}^\varepsilon(0)^k \right) < \infty,$$

we have, for the slow component,

$$\forall k > 1, \forall T > 0, \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(\sup_{t \leq T} |M^\varepsilon(t)|^k \right) < \infty, \quad (1.7)$$

and, for the fast component,

$$\forall k > 1, \sup_{\varepsilon} \sup_{t \geq 0} \mathbb{E} \left(|W_{tot}^\varepsilon(t)|^k \right) < \infty. \quad (1.8)$$

Proof: M^ε is a linear birth and death process with birth (resp. death) rate $\frac{R_0}{\varepsilon}m$ (resp. $\frac{\alpha_0}{\varepsilon}m$). Since the jumps increment M^ε by $\pm\varepsilon$, we obtain (1.7) by a straightforward adaptation of [46, Proposition 2.7].

Let $p \in \mathcal{P}$. We will prove that function V_p , defined for any $w \in \mathcal{S}$ by $V_p(w) = \sum_{i=1}^d w_i^{p_i}$, is a Lyapunov function for W^ε , that is, there exists a pair $a_1, a_2 > 0$ and a compact set $C \subset \mathbb{N}^d$ such that :

$$B^\varepsilon V_p(m, w) \leq \frac{a_2}{\varepsilon} \mathbb{1}_C(w) - \frac{a_1}{\varepsilon} V_p(w). \quad (1.9)$$

From (1.6) and using lemma 7.1, we obtain, for any $w \in \mathcal{S}$:

$$\begin{aligned} B^\varepsilon V_p(m, w) &= \frac{B_0 + \alpha_0}{\varepsilon} m \sum_{i=1}^d \left[(w_i + 1)^{p_i} - w_i^{p_i} \right] \\ &\quad + \sum_{i=1}^d \frac{\alpha_i}{\varepsilon} (w_i - w_{i-1}) \left[(w_i - 1)^{p_i} - w_i^{p_i} \right] \\ &\leq \frac{B_0 + \alpha_0}{\varepsilon} m \sum_{i=1}^d 2^{p_i} \left(w_i^{p_i-1} + 1 \right) - \sum_{i=1}^d \frac{\alpha_i}{\varepsilon} (w_i - w_{i-1}) w_i^{p_i-1} \\ &\leq \frac{F(w)}{\varepsilon} - \frac{\alpha}{2\varepsilon} V_p(w), \end{aligned} \quad (1.10)$$

where $\alpha = \min_{1 \leq i \leq d-1} \alpha_i > 0$ from hypothesis 2.3, and F is given by, for $w \in \mathcal{S}$,

$$F(w) = (B_0 + \alpha_0)m \sum_{i=1}^d 2^{p_i} \left(w_i^{p_i-1} + 1 \right) + \alpha \sum_{i=1}^d w_{i-1} w_i^{p_i-1} - \frac{\alpha}{2} V_p(w).$$

To prove (1.9), we observe that, for any i , $w_i \leq V_p(w)^{1/p_i}$, so that, for any $p \in \mathcal{P}$,

$$\lim_{\|w\| \rightarrow \infty} \frac{F(w)}{V_p(w)} = -\frac{\alpha}{2}.$$

Hence, there is a compact set C such that F is negative on $\mathbb{N}^d \setminus C$. In consequence, F reaches a finite maximal value on \mathbb{N}^d , leading to (1.9) with $a_1 = \alpha/2$ and $a_2 = \max_{w \in \mathbb{N}^d} F(w) < \infty$. We now deduce

from (1.9) that

$$\begin{aligned} \mathbb{E}\left[V_p(W^\varepsilon(t))\right] &\leq \exp\left(-\frac{a_1}{\varepsilon}t\right)\mathbb{E}\left[V_p(W^\varepsilon(0))\right] + \frac{a_2}{a_1}\left(1 - \exp\left(-\frac{a_1}{\varepsilon}t\right)\right) \\ &\leq \mathbb{E}\left[V_p(W^\varepsilon(0))\right] + \frac{a_2}{a_1}. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Since (1.11) is verified for all $p \in \mathcal{P}$, all $\varepsilon > 0$ and all $t \geq 0$, we finally obtain (1.8). \blacksquare

Proof of Proposition 3.1: We apply lemma 3.1 with lemma 3.2, and use the inequality $Y_{tot}^\varepsilon \leq V_{tot}^\varepsilon$, to obtain Proposition 3.1. \blacksquare

3.2 Existence and uniqueness of an invariant probability measure

We introduce the process Y which represents the fast part of $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$, for a *frozen value* of X^ε . In all this subsection, let $x > 0$ be a fixed positive number.

Definition 3.2

Let Y be the càdlàg d -dimensional Markov process defined in law by the following generator, for any $f : \mathbb{N}^d \times \mathbb{N} \mapsto \mathbb{R}$ bounded,

$$\begin{aligned} \forall y \in \mathbb{N}^d, L_x f(y) &= \lambda_0(y)x \left[f(y + e_1) - f(y) \right] + \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(y)y_i \left[f(y + e_{i+1} - e_i) - f(y) \right] \\ &\quad + \sum_{i=1}^d \mu_i(y)y_i \left[f(y - e_i) - f(y) \right]. \end{aligned}$$

The next theorem states the main result on the ergodicity property of Y .

Theorem 3.1

Y is exponentially-ergodic and has a unique invariant probability measure π_x . Furthermore, function S_f defined by

$$\forall x \in \mathbb{R}^+, S_f(x) = \langle f, \pi_x \rangle,$$

is locally Lipschitz continuous on \mathbb{R}^+ , if, for some $p \in \mathcal{P}$ and $c > 0$, $|f| \leq c(V_p + 1)$.

We recall that

$$\forall p \in \mathcal{P}, V_p(y) = \sum_{i=1}^d \left(\sum_{k=1}^i y_k \right)^{p_i}.$$

To prove theorem 3.1, we apply the criteria of [48]. Namely, we show below that Y is irreducible (lemma 3.3) by finding a path joining any pair of points in the state space, and we next show that function V_p is a Lyapounov function for Y (lemma 3.4). Similarly to subsection 3.1, the main idea is to look at cumulative sums instead of individual numbers in each compartment.

Lemma 3.3

For any $y, z \in \mathbb{N}^d$:

$$\mathbb{E}_y \left(\int_0^\infty \mathbb{1}_{Y_t=z} dt \right) > 0.$$

Proof: Let $y, z \in \mathbb{N}^d$. We now construct a path \mathcal{C}_y^z from y to z that involves N events, such that the set

$$A = \left\{ \text{choose } \mathcal{C}_x^y \text{ among paths of } N \text{ events} \mid \text{at least } N \text{ events occur} \right\},$$

has a positive probability. We further show that the time needed to perform at least N events is finite almost surely, leading to the positive lower bound

$$\mathbb{E}_y \left[\int_0^\infty 1_{Y_t=z} dt \right] \geq \left(\sum_{i=1}^d (\lambda_i(z) + \mu_i(z)) \right)^{-1} \mathbb{P}(A) > 0,$$

since, when Y_t reaches state z , it stays in z for a mean time $\left(\sum_{i=1}^d \lambda_i(z) + \mu_i(z) \right)^{-1} > 0$. To simplify the construction of \mathcal{C}_y^z , we use the same change of variables as in (1.4), with $v_i = \sum_{j=1}^i y_j$ and $w_i =$

$\sum_{j=1}^i z_j$ (see Figure 1.5) :

- (1) **Total number compensation step.** Starting from v , perform

$M = \max(0, w_1 - v_1, w_2 - v_2, \dots, w_d - v_d)$ times the immigration event of an individual into the first compartment, leading to state

$$v^{(1)} = (v_1 + M, v_2 + M, \dots, v_d + M).$$

These immigration events occur at rate $\lambda_0(\cdot)x > 0$ (hypothesis 2.2). Note that, by definition of M , $M \geq w_k - v_k$ for any k , and $v^{(1)} \geq w$ componentwise.

- (2) **Compartment-balancing step.** For k from 1 to $d - 1$, starting from $v^{(k)} = (w_1, \dots, w_{k-1}, v_k + M, \dots, v_d + M)$,

- If $M = w_k - v_k$, then $v^{(k)} = v^{(k+1)}$ and the state is left unchanged.
- If $M > w_k - v_k$, perform $M - (w_k - v_k)$ times the migration event from the k^{th} compartment into the next one to reach state $v^{(k+1)}$. For $i = M + v_k, \dots, w_k + 1$, each migration event occurs at rate $\lambda_k(\cdot)(i - w_{k-1})$. Since $w_k \geq w_{k-1}$ and given hypothesis 2.2, all above rates are strictly positive.

- (3) **Surplus-removing step.** From state $v^{(d)} = (w_1, \dots, w_{d-1}, v_d + M)$,

- If $M = w_d - v_d$, then $v^{(d)} = w$ and the path has reached z .
- if $M > w_d - v_d$, perform $M - (w_d - v_d)$ times the death event in the last compartment to reach w . For $i = M + v_d, \dots, w_d + 1$, each event occurs at rate $\mu_d(\cdot)(i - w_{d-1})$ and are strictly positive (hypothesis 2.3).

The number N of events in \mathcal{C}_y^z is clearly finite, and can be bounded by $(d + 1)M + \sum v_k$. Since we create no more than M individuals along \mathcal{C}_y^z , the states stay in a compact of \mathbb{N}^d , and the total event rate is upper bounded. As the rate of each event occurring along \mathcal{C}_x^y is strictly positive, we have $\mathbb{P}(A) > 0$. Finally, as Y has no absorption point (see hypothesis 2.3), the time needed to perform at least N events is clearly finite almost surely. ■

We now turn to the Lyapounov property.

Lemma 3.4

$\forall p \in \mathcal{P}$, V_p is a Lyapunov function for the generator L_x , that is : There exists a closed set

$C \subset \mathbb{N}^d$ and $a_1, a_2 > 0$ such that :

$$\forall y \in \mathbb{N}^d, L_x V_p(y) \leq -a_1 [V_p(y) + 1] + a_2 \mathbb{1}_C(y).$$

Proof: Once again, we apply the change of variables (1.4) on the generator L_x (with a slight abuse of notation) :

$$\begin{aligned} L_x V_p(w) &= \lambda_0(w)x \left[V_p(w + \sum_{i=1}^d e_i) - V_p(w) \right] \\ &\quad + \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(w)(w_i - w_{i-1}) \left[V_p(w - e_i) - V_p(w) \right] \\ &\quad + \sum_{i=1}^d \mu_i(y)(w_i - w_{i-1}) \left[V_p(w - \sum_{j=i}^d e_j) - V_p(w) \right]. \end{aligned}$$

For any $i \in \llbracket 1, d \rrbracket$, $V_p(w - \sum_{j=i}^d e_j) \leq V_p(w - e_i) \leq V_p(w)$, and, given hypotheses 2.1 et 2.3, we have, for any $w \in \mathcal{S}$:

$$L_x V_p(w) \leq B_0 x \sum_{i=0}^d \left[(w_i + 1)^{p_i} - w_i^{p_i} \right] + \sum_{i=1}^d \alpha_i(w_i - w_{i-1}) \left[(w_i - 1)^{p_i} - w_i^{p_i} \right].$$

The same algebraic manipulations as in (1.10) lead to lemma 3.4. ■

Proof of Theorem 3.1: Combining lemmas 3.3 et 3.4, with [48, Theorem 4.4], we obtain that Y has a unique invariant probability measure π_x , and, moreover, for any $p \in \mathcal{P}$,

$$\langle V_p, \pi_x \rangle < \infty. \quad (1.12)$$

To show that S_f is locally Lipschitz continuous, we first prove that function S_{V_p} is locally bounded, for any $p \in \mathcal{P}$, by a coupling approach. Let V be the cumulative sums associated with Y (see (1.4)), and let $x \in (0, K)$ with $K < \infty$. By analogy with (1.6), let W be the càdlàg d -dimensional Markov process defined in law by the following generator :

$$Bg(w) = B_0 K \left[g(w + \sum_{i=1}^d e_i) - g(w) \right] + \sum_{j=1}^d \alpha_j(w_j - w_{j-1}) \left[g(w - e_j) - g(w) \right].$$

We take $W(0) \geq V(0)$. Since $\lambda_0(\cdot)x < B_0 K$, adapting the coupling used to prove lemma 3.1, we have that, for any $t > 0$, for any $i \in \llbracket 1, d \rrbracket$, $V_i(t) \leq W_i(t)$ stochastically. Moreover W is also clearly exponentially ergodic, and thanks to Lyapounov function V_p , its stationary measure ν_K satisfies, for any $x < K$, any $p \in \mathcal{P}$,

$$\langle V_p, \pi_x \rangle \leq \langle V_p, \nu_K \rangle < \infty.$$

Let f be a function such that $|f| \leq c(V_p + 1)$ for some $p \in \mathcal{P}$ and $c > 0$. It remains to show that function S_f is locally Lipschitz continuous on \mathbb{R}^+ . We introduce the Poisson equation associated with (f, L_x) :

$$L_x h = \langle f, \pi_x \rangle - f, \quad (1.13)$$

and, for any function $h : \mathbb{N}^d \mapsto \mathbb{R}$, the $(V_p + 1)$ -norm

$$\|h\|_{V+1} := \sup_{x \in \mathbb{N}^d} \frac{|h(x)|}{V_p(x) + 1}.$$

Thanks to the Lyapounov property [lemma 3.4](#), we can apply [[29](#), Theorem 3.2] to obtain that, for any $x > 0$, there exists $\alpha_x < \infty$ such that [\(1.13\)](#) admits a solution, g_x , with $|g_x| \leq \alpha_x(V_p + 1)$. From [\(1.12\)](#), for any $x_1, x_2 \in \mathbb{R}^+$, $\pi_{x_2}(g_{x_1}) < \infty$, and we have :

$$\begin{aligned} \langle f, \pi_{x_2} - \pi_{x_1} \rangle &= \langle f, \pi_{x_2} \rangle - \langle f, \pi_{x_1} \rangle \langle \mathbb{1}, \pi_{x_2} \rangle = \langle f - \langle f, \pi_{x_1} \rangle \mathbb{1}, \pi_{x_2} \rangle \\ &= \langle -L_{x_1} g_{x_1}, \pi_{x_2} \rangle = \langle -L_{x_1} g_{x_1} + L_{x_2} g_{x_1}, \pi_{x_2} \rangle. \end{aligned}$$

From [\(1.2\)](#), for any $y \in \mathbb{N}^d$,

$$-L_{x_1} g_{x_1}(y) + L_{x_2} g_{x_1}(y) = \lambda_0(y)(x_2 - x_1) \left[g_{x_1}(y + e_1) - g_{x_1}(y) \right].$$

Since g_{x_1} has a finite $(V + 1)$ -norm, it is also true for $\tilde{g}_{x_1} : y \mapsto g_{x_1}(y + e_1)$, hence $\pi_{x_2}(\tilde{g}_{x_1}) < \infty$, and we have

$$\langle f, \pi_{x_2} - \pi_{x_1} \rangle = (x_2 - x_1) \langle (\tilde{g}_{x_1} - g_{x_1}) \lambda_0, \pi_{x_2} \rangle.$$

Let K be a neighborhood of x_1 , we obtain that, for any $x_2 \in K$,

$$\left| \langle f, \pi_{x_2} - \pi_{x_1} \rangle \right| \leq |x_2 - x_1| \max(\|\tilde{g}_{x_1}\|_{V_p+1}, \|g_{x_1}\|_{V_p+1}) \times 2B_0 \sup_{y \in K} \langle V_p, \pi_y \rangle,$$

which concludes the proof. ■

4 Proof of the main result

In this section, we will prove [theorem 2.1](#) in three steps : relative compactness of $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ in an appropriate topology, identification of a limiting equation for any adherence value, and uniqueness of the limit. The first two steps rely on the tools developed in [[40](#)] with the estimates provided by [Proposition 3.1](#). The last step relies on [theorem 3.1](#).

4.1 Relative compactness

We start by the relative compactness of X^ε in $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[$. Let $A : \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}^+) \rightarrow \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^d)$ be the infinitesimal generator defined for any $x \in \mathbb{R}^+$ and $y \in \mathbb{N}^d$ by :

$$Af(x, y) = \left(r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y) \right) x f'(x).$$

Then, using [definition 2.1](#) with g depending only on the first variable, i.e. $\forall y \in \mathbb{N}^d, g(\cdot, y) = f(\cdot)$, we obtain that

$$M_f^\varepsilon(t) = f\left(X^\varepsilon(t)\right) - f\left(X^\varepsilon(0)\right) - \int_0^t Af\left(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)\right) ds + R_f^\varepsilon(t), \quad (1.14)$$

is a $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale, where $R_f^\varepsilon(t) = \int_0^t \left[Af - A^\varepsilon f \right] \left(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s) \right) ds$. Applying [[21](#), Theorems 3.9.1 and 3.9.4], X^ε is relatively compact in $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[$ if, for any $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}^+)$:

- $\mathbb{E} \left(\sup_{t \leq T} |R_f^\varepsilon(t)| \right) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} 0,$
- $\exists q > 1$ such that $\sup_\varepsilon \mathbb{E} \left[\int_0^T |Af(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s))|^q ds \right] < \infty.$

With $f \in \mathcal{C}_b^2$, we can apply the Taylor-Lagrange formula :

$$\sup_{t \leq T} |R_f^\varepsilon(t)| \leq \frac{\varepsilon}{2} \|f''\|_\infty \int_0^T X^\varepsilon(s) \left(R_0 + B_0 + D_0 \left[1 + (Y_{tot}^\varepsilon(s))^{m_0} \right] \right) ds,$$

given hypotheses 2.1, 2.2 et 2.4. Let $T^\varepsilon(t) = X^\varepsilon(t) + \sum_{i=1}^d Y_i^\varepsilon(t)$. From Proposition 3.1, there exists $C_1 > 0$ independent of ε such that :

$$\mathbb{E} \left(\sup_{t \leq T} |R_f^\varepsilon(t)| \right) \leq \frac{\varepsilon T}{2} \|f''\|_\infty C_1 \left(1 + \sup_\varepsilon \sup_{s \leq T} \mathbb{E} [|T^\varepsilon(s)|^{m_0+1}] \right) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} 0.$$

Also, from Proposition 3.1, for any $q > 1$, there exists, with similar calculations, $C_2 > 0$ independent of ε such that :

$$\mathbb{E} \left[\int_0^T |Af(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s))|^q ds \right] \leq \|f'\|_\infty^q C_2 T \left[1 + \sup_\varepsilon \sup_{s \leq T} \mathbb{E} \left(|T^\varepsilon(s)|^{q(m_0+1)} \right) \right] \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} 0.$$

We turn to the compactness of Y^ε , which does not occur in a functional sense. Let Γ_ε be the occupation measure of Y^ε over time, defined by :

$$\forall A \subset \mathbb{N}^d, \Gamma_\varepsilon([0, t] \times A) = \int_0^t \mathbb{1}_A(Y^\varepsilon(s)) ds.$$

It is clear that $\Gamma_\varepsilon \in \mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$, the space of measure μ on $[0, \infty[\times \mathbb{N}^d$ such that $\mu([0, t] \times \mathbb{N}^d) = t$. For any $K > 0$, from Proposition 3.1 and the Markov inequality,

$$\mathbb{P} \left(Y_{tot}^\varepsilon(t) \geq K \right) \leq \frac{\sup_\varepsilon \sup_{t>0} \mathbb{E}(Y_{tot}^\varepsilon(t))}{K}.$$

For any $\nu > 0$, there exists a $K > 0$, such that, for all $t > 0$ and $\varepsilon > 0$,

$$\mathbb{P} \left(Y_{tot}^\varepsilon(t) \leq K \right) \geq 1 - \nu,$$

hence with $B_K = \{y \in \mathbb{N}^d, y_{tot} \leq K\}$, $\inf_\varepsilon \mathbb{E} \left(\Gamma_\varepsilon([0, t] \times B_K) \right) \geq t(1 - \nu)$, and we can conclude with [40, Lemma 1.3] that $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$ is relatively compact in $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$.

4.2 Identification of the limit

Let (x, Γ) be a limiting point (up to a sub-sequence) of $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$ in $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$. As the first component X^ε has vanishing jump sizes, namely (a.s.) for all $T > 0$,

$$\sup_{t \in [0, T]} |X^\varepsilon(t) - X^\varepsilon(t^-)| \leq \varepsilon \rightarrow 0,$$

x is clearly a continuous function.

We start by identifying the limit measure Γ . Using [definition 2.1](#) with g depending only on the second variable, i.e. $\forall x \in \mathbb{R}^+$, $g(x, \cdot) = h(\cdot)$, we have

$$\begin{aligned} A^\varepsilon h(x, y) &= \frac{\lambda_0(y)}{\varepsilon} x \left[h(y + e_1) - h(y) \right] + \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(y)}{\varepsilon} y_i \left[h(y + e_{i+1} - e_i) - h(y) \right] \\ &\quad + \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(y)}{\varepsilon} y_i \left[h(y - e_i) - h(y) \right] \\ &= \frac{1}{\varepsilon} L_x h(y), \end{aligned}$$

according to [\(1.2\)](#). By definition of the infinitesimal generator, the process

$$\varepsilon \left[h(Y^\varepsilon(t)) - h(Y^\varepsilon(0)) \right] - \int_0^t \int_{\mathbb{N}^d} L_{X^\varepsilon(s)} h(y) \Gamma_\varepsilon(ds, dy), \quad (1.15)$$

is a $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale. Applying [\[40, Lemma 1.5 d\]](#), since rates are polynomial ([Hypothesis 2.4](#)) and using [Proposition 3.1](#), we have, for any $h \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{N}^d)$,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_0^t \int_{\mathbb{N}^d} L_{X^\varepsilon(s)} h(y) \Gamma_\varepsilon(ds, dy) = \int_0^t \int_{\mathbb{N}^d} L_{x(s)} h(y) \Gamma(ds, dy).$$

From the martingale [\(1.15\)](#), it follows that

$$\int_0^t \int_{\mathbb{N}^d} L_{x(s)} h(y) \Gamma(ds, dy),$$

is a continuous martingale of bounded variations, hence it is identically zero, for any $h \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{N}^d)$ and with probability one. Let ν be the measure defined by $\nu([0, t]) = \Gamma([0, t], \mathbb{N}^d)$ for all t . From [\[40, Lemma 1.4\]](#), there exists a process γ such that, for any $h \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{N}^d)$,

$$\int_0^t \int_{\mathbb{N}^d} L_{x(s)} h(y) \Gamma(ds, dy) = \int_0^t \int_{\mathbb{N}^d} L_{x(s)} h(y) \gamma_s(dy) \nu(ds).$$

With the same arguments as in [\[40, Example 2.3\]](#), we have, almost surely,

$$\int_{\mathbb{N}^d} L_{x(t)} h(y) \gamma_t(dy) = 0,$$

for all t outside of a set of zero Lebesgue measure. Since Y has a unique invariant probability measure ([theorem 3.1](#)), we get $\gamma_t = \pi_{x(t)}$, and $\Gamma(ds, dy) = \pi_{x(ds)}(dy) ds$.

It only remains to identify function x . With the martingale $M_f^\varepsilon(t)$ defined in [\(1.14\)](#), and with $f = Id$, taking the limit $\varepsilon \rightarrow 0$, there exists a filtration $(\mathcal{F}_t)_t$ such that (applying [\[40, Lemma 1.5 d\]](#) again) :

$$M_t = x(t) - x^{in} - \int_0^t \int_{\mathbb{N}^d} AId(x(s), y) \pi_{x(ds)}(dy) ds,$$

is a $(\mathcal{F}_t)_t$ -martingale. For $s > 0$,

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{N}^d} AId(x(s), y) \pi_{x(s)}(dy) &= x(s) \int_{\mathbb{N}^d} \left[r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y) \right] \pi_{x(s)}(dy) \\ &= x(s) \Lambda_0(x(s)). \end{aligned}$$

Furthermore, according to (1.14), M_{Id}^ε is a $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale with predictable quadratic variation

$$\langle M_{Id}^\varepsilon \rangle_t = \varepsilon \int_0^t \left[r_0 \left(Y^\varepsilon(s) \right) + \lambda_0 \left(Y^\varepsilon(s) \right) + \mu_0 \left(Y^\varepsilon(s) \right) \right] ds.$$

Using Proposition 3.1, $\mathbb{E} \left(\langle M_{Id}^\varepsilon \rangle_t \right) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} 0$. Hence, $M_t \equiv 0$ for all times t , and x is solution of

$$x(t) = x^{in} + \int_0^t \Lambda_0(x(s))x(s) ds.$$

Since S_f is continuous for any $|f| \leq c(V_p + 1)$ (see theorem 3.1), we deduce by composition that $x \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+)$, and is solution of :

$$\frac{dx}{dt}(t) = \Lambda_0(x(t))x(t), \quad x(0) = x^{in}.$$

4.3 Uniqueness of the limit

With theorem 3.1, we have proved that, for any limiting point x of X^ε , the limit of the fast process Y^ε is uniquely determined by the invariant probability measure π_x of L_x . It remains to prove the uniqueness of x , as a solution of

$$\frac{dz}{dt} = \Lambda_0(z)z, \quad z(0) = x^{in}. \quad (1.16)$$

We will prove that the right-hand side function $F : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ defined by

$$F(x) = x \langle r_0 - \lambda_0 - \mu_0, \pi_x \rangle,$$

is locally Lipschitz continuous. Let $x_1 \in \mathbb{R}^+$ and $U \subset \mathbb{R}^+$ a neighborhood of x_1 . From hypotheses 2.1 et 2.4, we get, for any $x_2 \in U$:

$$\begin{aligned} \left| F(x_1) - F(x_2) \right| &= \left| \langle r_0 - \lambda_0 - \mu_0, \pi_{x_1} - \pi_{x_2} \rangle x_1 + \langle r_0 - \lambda_0 - \mu_0, \pi_{x_2} \rangle (x_1 - x_2) \right| \\ &\leq x_1 \left| \langle r_0 - \lambda_0 - \mu_0, \pi_{x_2} - \pi_{x_1} \rangle \right| \\ &\quad + |x_1 - x_2| \left(R_0 + B_0 + D_0 \right) \langle 1 + (y_{tot})^{m_0}, \pi_{x_2} \rangle. \end{aligned}$$

Choosing $p = (m_0 + d - 1, m_0 + d - 2, \dots, m_0) \in \mathcal{P}$, $1 + (y_{tot})^{m_0} \leq 1 + V_p$. From hypothesis 2.4 et theorem 3.1, there exists $C_1 > 0$ (depending on x_1) such that

$$\forall x_2 \in U, \left| F(x_1) - F(x_2) \right| \leq C_1 |x_1 - x_2|.$$

F is thus locally Lipschitz continuous on \mathbb{R}^+ , and we can deduce the uniqueness of a maximal solution of (1.16) on \mathbb{R}^+ from the Cauchy-Lipschitz theorem. Since Λ_0 is upper-bounded by R_0 , we deduce from the comparison principle that x is a global solution of (1.16).

5 Numerical illustration and biological application

In this section, we present some results on the linear version of the model (with constant rates), and on the identifiability of the model parameters. We then detail an algorithm suited for simulating π_x , which we use to illustrate the numerical convergence. Finally, we compare the model behavior in different parameter regimes specifically designed for our application to ovarian follicle development.

5.1 Linear case

Let us consider the process $(X^\varepsilon(t), Y^\varepsilon(t))_{t \geq 0}$ (see [definition 2.1](#)) with all event rates λ_i, μ_i fixed to constant values. From [theorem 2.1](#), we have :

Proposition 5.1 (Linear case)

For any initial condition $(X^\varepsilon(0), Y^\varepsilon(0)) \in (\varepsilon\mathbb{N} \times \mathbb{N}^d)$ such that, for some $x^{in} \in \mathbb{R}^+$,

$$\forall k > 1, \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(X^\varepsilon(0)^k \right) < \infty, \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left(Y_{tot}^\varepsilon(0)^k \right) < \infty, X^\varepsilon(0) \xrightarrow{a.s.} x^{in}$$

the process $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ has a unique limit process $(x, \pi) \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+) \times \mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$:

$$\begin{cases} x(t) &= x^{in} \exp \left((r_0 - \lambda_0 - \mu_0)t \right) \\ \pi_{x(t)}(y) &= \prod_{i=1}^d \frac{(x(t)\alpha_i)^{y_i}}{y_i!} e^{-x(t)\alpha_i} \end{cases},$$

with $\alpha_i = \prod_{j=0}^{i-1} \frac{\lambda_j}{\lambda_{j+1} + \mu_{j+1}}$ for $1 \leq i \leq d$.

Proof: The result follows directly from [theorem 2.1](#), and from the forward Kolmogorov equation applied to the fast process Y [[53](#), Thm 2.4]. ■

Suppose now we have $\bar{x}(t)$ and $(\bar{y}_j(t))_{1 \leq j \leq d}$ the number of individuals (e.g. follicles) observed in each compartment at any time between 0 and T_f . Since the number x of individuals in the slow compartment (reserve) has an analytic expression, we can identify Λ_0 and x^{in} from $(\bar{x}(t))_{0 \leq t \leq T_f}$ for large T_f . Following [[67](#)], we use the following quantities to compute x^{in} and Λ_0 :

$$\begin{aligned} \int_0^{T_f} \bar{x}(s) ds &= \frac{x^{in}}{\Lambda_0} \left(1 - \exp(-\Lambda_0 T_f) \right) \sim \frac{x^{in}}{\Lambda_0}, \\ \int_0^{T_f} s \bar{x}(s) ds &= \frac{x^{in}}{\Lambda_0^2} - \frac{x^{in}}{\Lambda_0} \left(T_f + \frac{1}{\Lambda_0} \right) \exp(-\Lambda_0 T_f) \sim \frac{x^{in}}{\Lambda_0^2}. \end{aligned} \quad (1.17)$$

To identify separately the exhaustion rate $\lambda_0 + \mu_0$ of the first compartment from the renewing rate r_0 , we need additional observations to distinguish between outgoing and from births.

To estimate the remaining parameters, $(\alpha_i)_{1 \leq i \leq d}$, we apply the maximum likelihood principle to the Poisson distribution of each compartment j , for any $1 \leq j \leq d$ $((\bar{y}_j(t))_{0 \leq t \leq T_f})$, and obtain an estimate $\bar{\alpha}_j$ of α_j as :

$$\bar{\alpha}_j = \left(\int_0^{T_f} \bar{y}_j(t) dt \right) / \left(\int_0^{T_f} \bar{x}(t) dt \right). \quad (1.18)$$

To identify separately the λ_i s from the μ_i s, additional observations would be needed on the number of deaths occurring in each compartment, or the transit times from one compartment to the next.

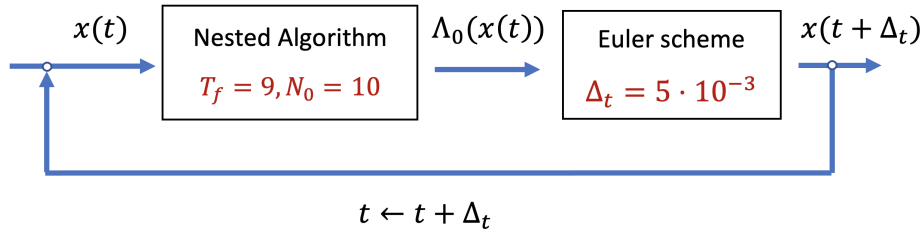


FIGURE 1.1 – Main steps of the limit model simulation

5.2 Strategy to compute π_x and the limit model

We use an Euler scheme over the time range $[0, 5]$ (with a time step of 5×10^{-3}) to simulate the ordinary differential equation ruling the dynamics of the first compartment. To evaluate the right hand side, the scheme requires the value of Λ_0 at each time step, given the current value of x (Subsection 5.2).

Let $x \in \mathbb{R}^+$, $N_0 \in \mathbb{N}^*$ and $T_f > 0$. **Algorithm 1** computes both the expectation E of π_x , and the corresponding rate $\Lambda_0(x) = \sum_{y \in \mathbb{N}^d} (r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y)) \pi_x(y)$. The Markov chain associated with the fast process is first simulated N_0 times over the time range $[0, T_f]$ by running an exact simulation algorithm [28], then the computed trajectories (time and location $(t_i)_i, (Y_{t_i})_i$ at each jump in $[0, T_f]$) are used to estimate π_x . The values of T_f and N_0 are a good compromise between accuracy (owing to [65], the error on λ_0 can be arbitrary small for large T_f and N_0) and speed.

Algorithm 1 Nested algorithm (x, T_f, N_0)

$Y_{start} \leftarrow$ Empty matrix of size $(N_0 + 1, d)$

$\Lambda_0 \leftarrow 0$

for $n = 1, \dots, N_0$ **do**

$(t_i)_i, (Y_{t_i})_i \leftarrow$ Exact Simulation Algorithm starting in $Y_{start}[n]$ on $[0, T_f]$.

$\Lambda_0 \leftarrow \Lambda_0 + \sum_i (r_0(Y_{t_i}) - \lambda_0(Y_{t_i}) - \mu_0(Y_{t_i})) (t_{i+1} - t_i)$

$E \leftarrow E + \sum_i Y_{t_i} (t_{i+1} - t_i)$

$Y_{start}[n + 1] \leftarrow Y_{T_f}$

end for

return Λ_0, E

5.3 Parameter values

We specify the formulation of the event rates as proposed in [6] for a toy model of mammal follicle development. The numerical study performed here does not intend to reproduce accurately the follicle numbers in a specific species, and rather gives semi-quantitative insight into the follicle population dynamics. We focus on the control of the exit from the reserve (given $r_0 = 0$) by the growing follicles ($d = 3$), with $\lambda_0(y)$ expressed as :

$$\lambda_0(y) = a + \frac{b}{1 + c(y_1 + y_2 + y_3)} \quad (1.19)$$

A schematic scheme of the 3d process $(X, Y) \in \mathcal{D}_{\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^3}[0, \infty[$ is provided in Figure 1.6. We instantiated the parameter values in $\lambda_0(y)$ so that the control exerted onto the reserve by operating (see Figure 1.7) : $a = 0.1, b = 1.5, c = 0.01$. All other rates are fixed to constant values $\lambda_1(y) = \lambda_2(y) = 0.5, \mu_0(y) = \mu_1(y) = \mu_2(y) = 0.3, \mu_3(y) = 0.2$, in such a way that the distribution π_x of the limit model is non-monotonous (see Figure 1.8), as observed for growing follicles [63]. At initial time, the growing compartments are empty, and the reserve size is set to $x^{in} = 10^2$.

5.4 Illustration of the convergence

Subsection 5.4 illustrates the convergence of the sequence $(X^\varepsilon, Y_1^\varepsilon, Y_2^\varepsilon, Y_3^\varepsilon)$ to (x, π) as $\varepsilon \rightarrow 0$ (theorem 2.1). The trajectories of the initial, full model (definition 2.1) are obtained by averaging 10^4 runs of an exact stochastic algorithm for different values of ε , and compared to the limit model. To improve the estimate of the mean of π_x , we average the output of the Euler scheme combined with Algorithm 1 on 10^3 runs. We quantify the convergence rate (top right panel) using the l^1 norm error at time t , E_1 , and the total l^1 norm, E_T :

$$E_1(t) = |\mathbb{E}X_0^\varepsilon(t) - x(t)| + \sum_{i=1}^3 |\mathbb{E}Y_i^\varepsilon(t) - \mathbb{E}\langle x \mapsto x_i, \pi_t \rangle|, \quad E_T = \int_0^T E_1(t) dt.$$

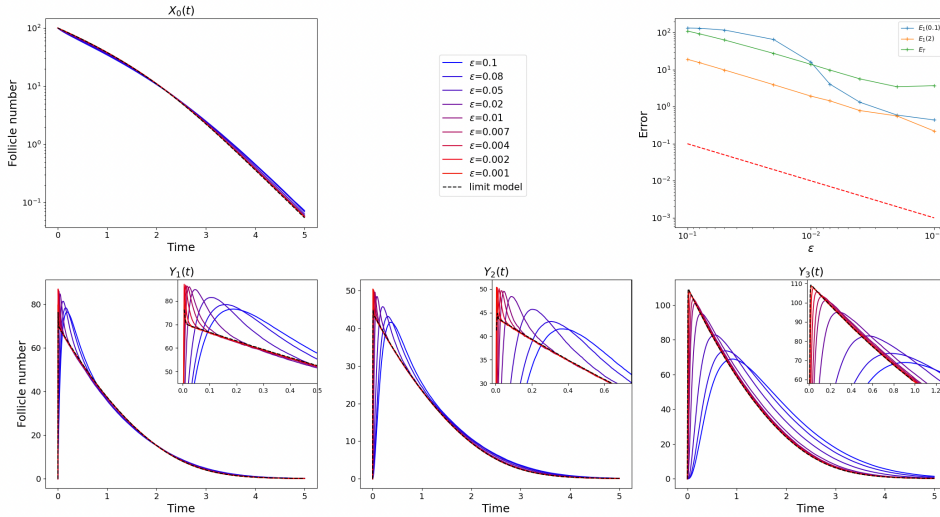


FIGURE 1.2 – Convergence to the limit model

Changes in the number X^ε of follicles in the reserve (top left panel) and in the number $(Y_i^\varepsilon)_{1 \leq i \leq 3}$ of growing follicles (bottom panels) for different values of ε (see legend insert). Top right panel : l^1 norm error $E_1(t)$ at time $t = 0.1$ (blue line) or $t = 2$ (orange line), and total l^1 norm E_T (green line) as a function of ε . The red dotted line provides a reference to an order 1 error in ε .

The total l^1 norm error decreases linearly with ε . This is also the case of the l^1 norm error after the transient regime (as for $E_1(2)$ at time $t = 2$), while the ε -dependent pattern at earlier times (typically from time 0 to 0.5, as for $E_1(0.1)$ at time $t = 0.1$) is still decreasing, yet nonlinearly.

5.5 Biological model outputs

The status of the ovaries is mainly characterized by the number of quiescent follicles, as a function of age, on one side, and the distribution of growing follicles into different maturation stages, on the other side.

We now illustrate how the model outputs can participate in investigating two main issues : (i) What is the kinetics of the reserve decline up to (quasi-)exhaustion ?, and (ii) What does the growing follicle distribution look like and is its shape preserved with aging ?

We tackle the first question by studying the impact of the nonlinear formulation on the decay rate of the reserve, in comparison with linear formulations. To compare the linear and nonlinear formulations, we focus not only on the decrease in the number x of follicles in the reserve, but also on the cumulative number $E_3^T = \int_0^T \mu_3 Y_3(s) ds$ of follicles exiting from the last compartment. E_3^T is a marker of performance of the reproduction process and can be assimilated to the number of ovulations occurring all along reproductive lifespan. To perform the comparison, we first simulate the nonlinear model with the same set of parameters as in [subsection 5.2](#) to obtain synthetic data. We then fit the linear model to these data in three different ways (the parameter values are gathered in [subsection 5.5](#)). In the first two cases, we first estimate the meta-parameters $(\bar{\alpha}_i)_{1 \leq i \leq 3}$ ([1.18](#)), and then the parameters affecting the reserve dynamics, x^{in} and the decay rate $\lambda_0 + \mu_0$, using either a linear regression on $\ln(x)$, or the analytic expression of $x(t)$ ([1.17](#)). In the third case, we keep all parameters identical to the nonlinear formulation, except λ_0 , whose value is retrieved from the least-squares fitting of the $(\bar{\alpha}_i)_{1 \leq i \leq 3}$. Finally, we compute the expectation, variance and coefficient of variation of the normalized numbers of growing follicles $((Y_i/x)_{i=1,2,3})$, numerically in the nonlinear case or analytically, using the intensities of the Poisson laws in [Proposition 5.1](#) in the linear case).

TABLE 1.2 – Parameter values used to compare the linear and non linear formulations of the model. Estimated values are in red. For the nonlinear model, the meta-parameters $(\bar{\alpha}_i)_{1 \leq i \leq 3}$ are estimated using ([1.18](#)). These values are left unchanged for versions 1 and 2. For version 3, the value of λ_0 is retrieved from the least-squares fitting of the $(\bar{\alpha}_i)_{1 \leq i \leq 3}$.

Estimation method	Nonlinear model	Linear models		
		version 1	version 2	version 3
	/	linear regression on $\ln(x)$	Integrals (1.17)	Estimation of λ_0 from $(\bar{\alpha}_i)_{1 \leq i \leq 3}$
$(\alpha_i)_{1 \leq i \leq 3}$	$\bar{\alpha}_1 = 0.9490$	$\bar{\alpha}_1$	$\bar{\alpha}_1$	$\alpha_1 = 0.9487$
	$\bar{\alpha}_2 = 0.5931$	$\bar{\alpha}_2$	$\bar{\alpha}_2$	$\alpha_2 = 0.5930$
	$\bar{\alpha}_3 = 1.4821$	$\bar{\alpha}_3$	$\bar{\alpha}_3$	$\alpha_3 = 1.4824$
x^{in}	100	177.7	116.7	100.0
$\lambda_0 + \mu_0$	$0.1 + \frac{1.5}{1+0.01(y_1+y_2+y_3)} + 0.3$	1.532	1.237	0.758 + 0.3

The fitting results are illustrated on [subsection 5.5](#). No linear version is able to capture the whole dynamics. Version 1 fits the reserve size well, yet there is a precocious shift on the cumulative number of follicles exiting from Y_3 . In contrast, this output is rather well fitted by versions 1 and 2, yet at the expenses of a poorer fit to $x(t)$.

The effect of the nonlinear formulation is clearly seen on the pattern of the reserve dynamics. Indeed, the decay rate is not constant. It increases around the mid-simulation time, as a result of the decreasing number of follicles in the growing compartments, which progressively relaxes the feedback exerted onto the activation rate. Looking at the functional response given by the function $x \mapsto \Lambda_0(x)$, one has a direct access to the impact of growing follicles onto the reserve kinetics. In particular, the model results give mechanistic insight into statistical approaches that use nonlinear regression models to fit experimental data on the reserve size according to age in mammals (reviewed in [13], see also [Figure 1.7](#)).

The impact of nonlinear rates is further illustrated on [Figure 1.4](#). The accelerated decay rate in

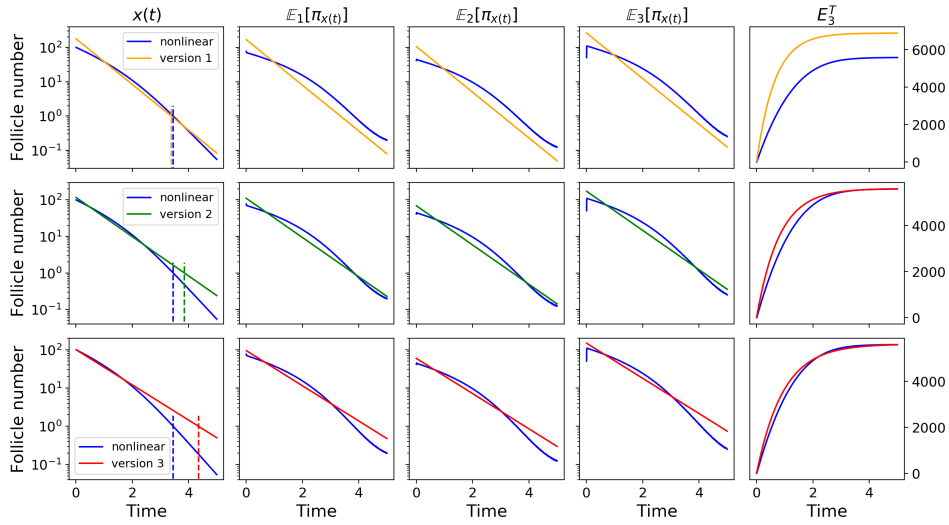


FIGURE 1.3 – Comparison between the nonlinear model and three linear formulations fitted on simulated values of $x(t)$ and $Y_i(t)_{i=1,2,3}$.

Each column represents the number of follicles in the reserve and fast compartments (from left to right). Each row illustrates the comparison of the nonlinear limit model (blue solid lines), with one of the three fitted linear models. In the first column, the vertical dashed lines represent the extinction time with a threshold level of one remaining follicle. See [subsection 5.5](#) and text body for details on the fitting procedure and parameter values.

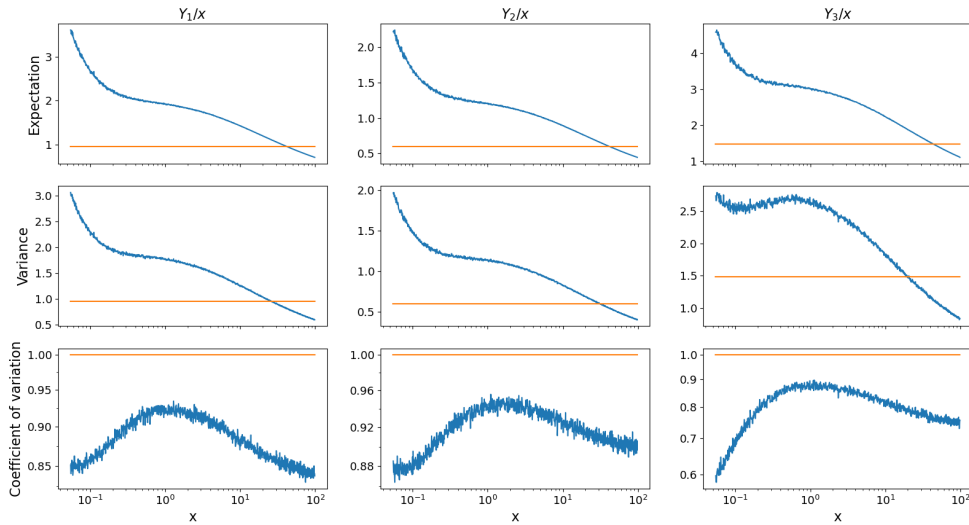


FIGURE 1.4 – Expectation, variance and coefficient of variation of the normalized number of growing follicles as a function of x in the linear and nonlinear cases.

Blue lines : nonlinear formulation. Orange lines : linear formulations (version 3 has different values of $(\alpha_i)_{1 \leq i \leq 3}$ (see [subsection 5.5](#)) that are not visually distinguishable from those of versions 1 and 2.). Each column corresponds to the normalized number of growing follicles in the successive compartments (from left to right : Y_1/x , Y_2/x , and Y_3/x).

the nonlinear case leads to an over-representation of growing individuals in the whole population for small reserve sizes.

In contrast, the distribution within the growing population ($Y_i / \sum_i Y_i$) is conserved through time in both the nonlinear and linear cases (see [Figure 1.8](#)). This is a consequence of the convergence result on the shape of the growing follicle distribution. Indeed, for any time t , the distribution

has to be equal to the steady-state distribution associated with the generator, $L_{x(t)}$, which only evolves through the time-dependent input $x(t)$. The growing follicle distribution thus approximately preserves its shape through aging, while decreasing in amplitude, consistently with experimental observations in different species, [63]. Note also that the coefficient of variation is smaller than one in the nonlinear case, suggesting that the feedback mitigates the dispersion in individual numbers.

6 Conclusion

In this study, we have proved rigorously the convergence of a two-timescale stochastic model of population dynamics towards a reduced deterministic limit. The proof follows the general scheme of averaging techniques [40], that we had to adapt to our specific problem. We have obtained compactness and ergodicity properties thanks to a Foster-Lyapunov criterion [48] and coupling techniques. The main idea was to introduce a suitable change of variables to control the time evolution of the population. Due to the unidirectional motion from one compartment to the next, the population in each compartment can hardly be bounded separately, yet the cumulative sums of individual numbers can be controlled by a linear birth-migration process. This idea was used repeatedly to obtain proper control on the moments, the Foster-Lyapunov criterion, and irreducibility. We have also proved that the limit model has a unique solution, and thereby that the full sequence of rescaled processes converges to this solution. In more details, we had to prove that the quasi-stationary distribution of the fast component of the Markov chain is locally Lipschitz with respect to the slow component. To our knowledge, this issue is rarely tackled in details in works dedicated to stochastic averaging. To solve the uniqueness problem, we have introduced a suitable Poisson equation, a tool used in the field of sensitivity analysis. Finally, we have designed a numerical scheme dedicated to the limit model, and based on the nested algorithm [65], widely used in slow/fast problems in chemical kinetics.

From a biomathematical viewpoint, our study can be useful for compartmental systems or birth-death processes with unidirectional migration where the first compartment is much more crowded than the next ones, and has a slow dynamics. It is the case of developmental processes in which individuals in the most immature stage are both more abundant and subject to a slower dynamics than more mature individuals. Such processes are typically undergone in zoological groups spawning eggs and undergoing a metamorphosis process. Amongst these groups, some insect species have been the focus of population dynamics models (see for instance [60]), due to their role as disease vector or crop pest. The slow-fast hypothesis is natural in this context, and has even already been used to study a deterministic model of mosquito populations. In [61], the authors assume that “the egg stock is large, and its dynamics slow compared with the larvae stock”. In addition, they introduce a feedback of larvae onto the hatching term, so that, similarly as in our framework, the dynamics of the immature, slow stage is nonlinear and modulated by a faster stage.

From the application viewpoint, our nonlinear formulation generalizes previous attempts to model the dynamics of the ovarian follicle population along life. The limit model approach is based on a multiple timescale hypothesis. This hypothesis can be grounded on quantitative information to set the order of magnitude of the number of quiescent follicles, and of the activation rate. When monitoring the ovarian reserve, hence the number of ovarian follicles a woman (or female mammal) is endowed with at a given age, one usually separates the quiescent follicles from the growing ones. At birth, there are only quiescent follicles and the size of the reserve is approximately $5 \cdot 10^5$ (see [27] for a comparison between the human species and mouse). The total number of follicles continuously decreases until the time of menopause, tens of years later, when the follicle reserve is close to 10^3

follicles. Moreover, while it takes in average fifty years to exhaust the pool of quiescent follicles, the whole growing sequence spans approximately three to four months, as established from cell kinetics studies [30] or grafts of ovarian cortex [17].

Linear population models were considered in a series of articles from MJ Faddy and co-authors, in mice and women (see e.g. [22] and [24]). Time-dependent coefficients were yet needed to achieve the parameter inference from follicle number data, revealing the underlying non-stationarity of the dynamics. Noteworthy, the parameter estimation from data-fitting leads to a much slower rate of activation of the first follicle class than the growth rate of the subsequent classes (corresponding to a small epsilon value around $10^{-1}/10^{-2}$ according to the class number). The results provided in [subsection 5.5](#) clearly illustrate that the nonlinear feedback terms impact the decay rate of the follicle reserve, which speeds up when the growing population diminishes, in consistency with the conclusions of statistical regression models (see e.g. the comprehensive studies [13, 64]). Many interesting and challenging questions remain to be investigated from a physiological and mathematical perspective. We intend to tackle first the issue of solving inverse problems fuelled by data on age-dependent follicle numbers in different species, and to reproduce experimental and physiological situations in which the reserve exhaustion occurs prematurely.

7 Appendix

7.1 Generator of the coupling

In the proof of [lemma 3.1](#), we couple processes $(X^\varepsilon, V^\varepsilon)$ and $(M^\varepsilon, W^\varepsilon)$ with the following generator defined for all functions $h \in \mathcal{C}_c^\infty(\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^d)$:

$$\begin{aligned}
C^\varepsilon h(x, v, m, w) &= \frac{r_0(v)}{\varepsilon} x \left(h(x + \varepsilon, v, m + \varepsilon, w) - h(x, v, m, w) \right) \\
&+ \left(\frac{R_0}{\varepsilon} m - \frac{r_0(v)}{\varepsilon} x \right)^+ \left(h(x, v, m + \varepsilon, w) - h(x, v, m, w) \right) \\
&+ \frac{\lambda_0(v)}{\varepsilon} x \left(h\left(x - \varepsilon, v + \sum_{i=1}^d e_i, m, w + \sum_{i=1}^d e_i\right) - h(x, v, m, w) \right) \\
&+ \left(\frac{B_0}{\varepsilon} m - \frac{\lambda_0(v)}{\varepsilon} x \right)^+ \left(h\left(x, v, m, w + \sum_{i=1}^d e_i\right) - h(x, v, m, w) \right) \\
&+ \frac{1}{\varepsilon} \left(\mu_0(v)x - \alpha_0 \min(x, m) \right) \left[h(x - \varepsilon, v, m, w) - h(x, v, m, w) \right] \\
&+ \frac{\alpha_0}{\varepsilon} \min(x, m) \left[h\left(x - \varepsilon, v, m - \varepsilon, w + \sum_{i=1}^d e_i\right) - h(x, v, m, w) \right] \\
&+ \frac{\alpha_0}{\varepsilon} \left(m - \min(x, m) \right) \left[h\left(x, v, m - \varepsilon, w + \sum_{i=1}^d e_i\right) - h(x, v, m, w) \right] \\
&+ \sum_{i=1}^d \frac{\alpha_i u_i(v, w)}{\varepsilon} \left[\frac{\mu_i(v)}{\mu_i(v) + \lambda_i(v)} h\left(x, v - \sum_{j \geq i}^d e_j, m, w - e_i\right) + \frac{\lambda_i(v)}{\mu_i(v) + \lambda_i(v)} h\left(x, v - e_i, m, w - e_i\right) \right. \\
&\quad \left. - h(x, v, m, w) \right] + \sum_{i=1}^d \frac{\alpha_i}{\varepsilon} (w_i - w_{i-1} - u_i(v, w)) \left[h\left(x, v, m, w - e_i\right) - h(x, v, m, w) \right] \\
&+ \sum_{i=1}^d \frac{1}{\varepsilon} \frac{\mu_i(v)}{\mu_i(v) + \lambda_i(v)} \left[(\mu_i(v) + \lambda_i(v))(v_i - v_{i-1}) - \alpha_i u_i(v, w) \right] \left[h\left(x, v - \sum_{j \geq i}^d e_j, m, w\right) - h(x, v, m, w) \right] \\
&+ \sum_{i=1}^d \frac{1}{\varepsilon} \frac{\lambda_i(v)}{\mu_i(v) + \lambda_i(v)} \left[(\mu_i(v) + \lambda_i(v))(v_i - v_{i-1}) - \alpha_i u_i(v, w) \right] \left[h\left(x, v - e_i, m, w\right) - h(x, v, m, w) \right]
\end{aligned}$$

with $u_i(v, w) = \min(v_i - v_{i-1}, w_i - w_{i-1})$.

We verify that for any $x \leq m$, and any function h that depends only of (x, v) , we have $C^\varepsilon h(x, v, m, w) = A^\varepsilon h(x, v)$. Similarly, for any h that depends only of (m, w) , $C^\varepsilon h(x, v, m, w) = B^\varepsilon h(m, w)$.

7.2 One additional lemma to upper bound $B^\varepsilon V_p$ ([lemma 3.2](#), subsection [3.1](#))

Lemma 7.1

For all $i \in \mathbb{N}^*$ and $m \in \mathbb{N}$,

- $D_i^+(m) := (m+1)^i - m^i \leq 2^i(m^{i-1} + 1)$,
- $mD_i^-(m) := m[(m-1)^i - m^i] \leq -m^i$.

Proof: For any $m \geq 1$:

$$\begin{aligned}
D_i^+(m) &= \sum_{j=0}^i \binom{i}{j} m^j - m^i = \sum_{j=0}^{i-1} \binom{i}{j} m^j \\
&= m^{i-1} \sum_{k=0}^{i-1} \binom{i}{k+1} \frac{1}{m^k} \\
&\leq m^{i-1} \sum_{k=0}^{i-1} \binom{i}{k+1} \text{ since } m \geq 1 \\
&\leq 2^i m^{i-1} \leq 2^i (m^{i-1} + 1).
\end{aligned}$$

Given that $D_i^+(0) = 1 \leq 2^i$, we get the first inequality.

$$\begin{aligned}
mD_i^-(m) &= \sum_{j=0}^i \binom{i}{j} (-1)^j m^{i+1-j} - m^{i+1} = \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j m^{i+1-j} \\
&= m^i \sum_{j=1}^i \binom{i}{j} (-1)^j m^{1-j} \\
&= m^i \underbrace{\sum_{k=0}^{i-1} \binom{i}{k+1} (-1)^{k+1} \frac{1}{m^k}}_{:=f_i(m)}. \tag{1.20}
\end{aligned}$$

Since f_i is continuous on $[1, \infty[$, $f_i(1) = -1$ and $\lim_{m \rightarrow \infty} f_i(m) = -i$, f_i has a maximum m_i on $[1, \infty[$ (which can be reached in infinity). More precisely, m_i can be reached either in 1 or in $n_i \in]1, \infty[$ satisfying $f_i'(n_i) = 0$.

We prove by induction on $i \geq 1$ that m_i is reached in 1 and that $f_i(1) = -1$.

- **Initialization :** $f_1(m) = -1 \leq -1$ for any $m \geq 1$.
- **Inductive step :** Let $i \geq 1$. We assume that f_i reaches its maximum -1 in 1. The derivation of (1.20) gives :

$$\frac{dD_{i+1}^-}{dm}(m) = m^{i-1} \left[i f_{i+1}(m) + m f'_{i+1}(m) \right].$$

By definition of D_{i+1}^- , we have

$$(i+1)D_i^-(m) = m^{i-1} \left[i f_{i+1}(m) + m f'_{i+1}(m) \right].$$

If m_i is reached on $]1, \infty[$, $f'_{i+1}(m_{i+1}) = 0$, and we have

$$\begin{aligned} f_{i+1}(m_{i+1}) &= \frac{(i+1)D_i^-(m_{i+1})}{im_{i+1}^{i-1}} \\ &= \frac{(i+1)m_{i+1}^i}{im_{i+1}^{i-1}} f_i(m_{i+1}) \\ &\leq \frac{(i+1)m_{i+1}}{i} f_i(m_i) \\ &\leq -\frac{(i+1)m_{i+1}}{i} \\ &< -1 \end{aligned}$$

Moreover, $f_{i+1}(1) = \sum_{k=0}^i \binom{i+1}{k+1} (-1)^{k+1} = -1$.

Hence, we have proved that for any $i \geq 1$, and for any $m \geq 1$, $mD_i^-(m) \leq -m^i$, and it is also true for $m = 0$. This gives the second inequality and achieves the proof of (1.20). ■

7.3 Additional Figures

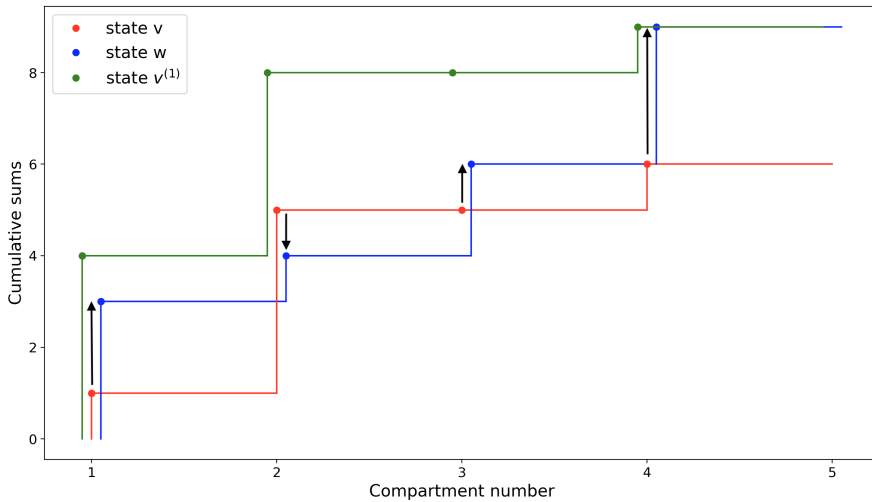


FIGURE 1.5 – Path from $v = (1, 5, 5, 6)$ to $w = (3, 4, 6, 9)$

Cumulative sums of the number of individuals in state y (red solid line), z (blue solid line) and $v^{(1)}$ (green solid line). The black oriented arrows represent $w_i - v_i$ for each compartment i . The first step consists in adding as many individuals as necessary to state v (red lines), so that state $v^{(1)}$ (green lines) overcomes state w (blue lines) in all compartments. The next steps consists in compensating for the numbers of individuals in each compartment, first through migration events and then through death events in the last compartment.

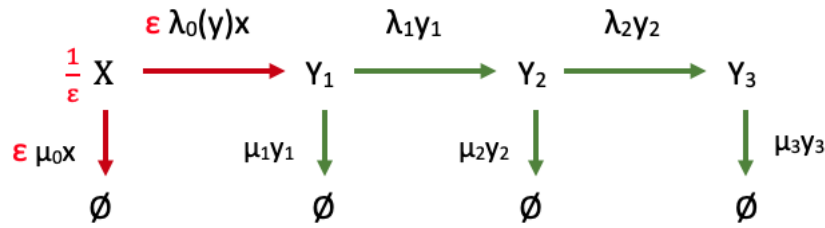


FIGURE 1.6 – Scheme of the model with three compartments, $(X^\varepsilon, Y_1^\varepsilon, Y_2^\varepsilon, Y_3^\varepsilon)$, used to perform the numerical illustrations in [section 5](#).

All rates are fixed to constant values except λ_0 (see [\(1.19\)](#)).

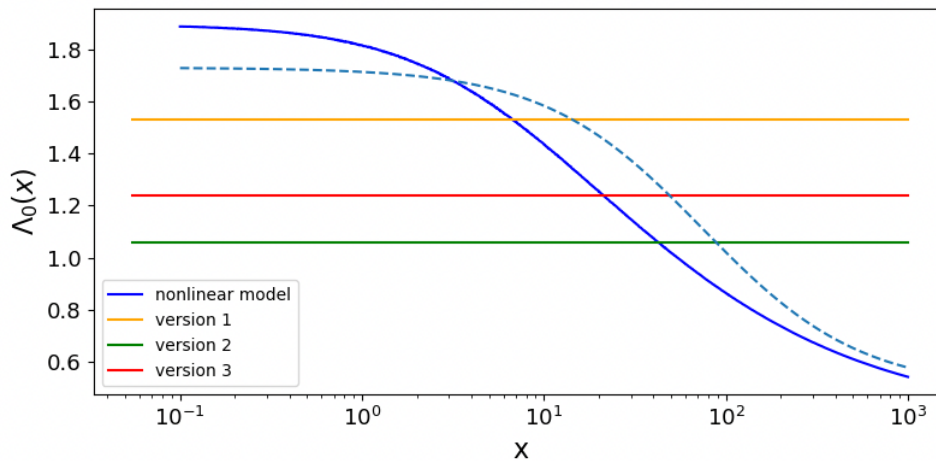


FIGURE 1.7 – Λ_0 ([theorem 2.1](#)) as function of x computed with [Algorithme 1](#).

Blue lines : nonlinear model simulated with [Algorithme 1](#). Orange (resp. green, red) line : version 1 (resp. version 2, version 3) of the linear formulation. The light-blue dashed line is the graph of the function $x \rightarrow 0.491 + \frac{1.24}{1+0.0134x}$

[Figure 1.7](#) represents the decay rate Λ_0 of the slow compartment in the nonlinear and linear scenarios. From [\(1.19\)](#), in the nonlinear case, this rate evolves between $a + \mu_0$ and $a + b + \mu_0$. Note that the decay rates inferred from the linear models are all within this range. In the nonlinear scenario, the functional response has a similar shape as the graph of the function $x \rightarrow a + \frac{b}{1+cx}$ (with a, b, c positive real numbers), which has been proposed as a statistical regression model for the number of quiescent follicles according to age (see [subsection 5.5](#) in the main text).

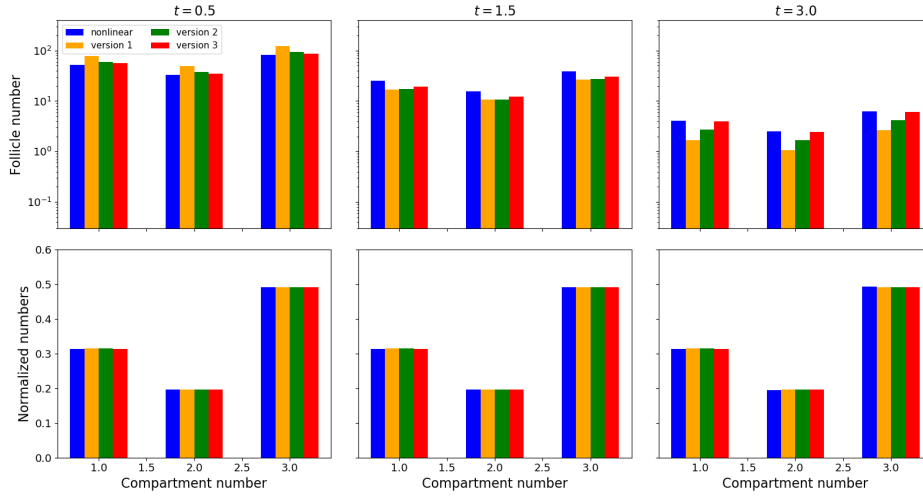


FIGURE 1.8 – Distribution of the growing follicles at different times

Snapshots of the distribution at time $t = 0.5$ (left panels), $t = 1.5$ (middle panels) and time $t = 3$ (right panels).

Upper panels : numbers of growing follicles. Lower panels : normalized numbers within the growing population ($Y_i / \sum_i Y_i$). Blue bars : nonlinear model. Orange (resp. green, red) bars : version 1 (resp. version 2, version 3) of the linear formulation.

Figure 1.8 illustrates the auto-similarity of the quasi-stationary distribution in the fast compartments. Note the almost perfect preservation of shape in the distribution of normalized numbers, and the decrease in the bar amplitudes, as time progresses, in the distribution of non-normalized numbers.

8 Simulation numérique de π

Cette section vise à détailler les différentes méthodes envisagées pour simuler le modèle limite étudié précédemment ainsi qu'à expliquer la méthode choisie dans la sous-section 5.2.

Nous rappelons le modèle limite obtenu plus tôt dans ce chapitre (Théorème 2.1) :

$$\begin{cases} x'(t) &= \Lambda_0(x(t))x(t), \quad t > 0, \quad \text{avec } x(0) = x^{in} > 0 \\ \Lambda_0(x(t)) &= \sum_{y \in \mathbb{N}^d} (r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y)) \pi_{x(t)}(y) \end{cases} \quad (1.21)$$

où, π_x est la mesure de probabilité stationnaire de la chaîne associée au générateur L_x défini pour tout $x > 0$ et pour tout $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{N}^d)$ par :

$$\begin{aligned} \forall y \in \mathbb{N}^d, L_x f(y) &= \lambda_0(y)x \left[f(y + e_1) - f(y) \right] + \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(y)y_i \left[f(y + e_{i+1} - e_i) - f(y) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^d \mu_i(y)y_i \left[f(y - e_i) - f(y) \right]. \end{aligned} \quad (1.22)$$

Ce modèle est composé de deux objets inter-dépendants de natures différentes : x la solution d'un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) dépendant d'une moyennisation d'une fonction contre π ; et π la mesure invariante d'une chaîne de Markov dépendant de x . A priori

la simulation du modèle limite nécessite la mise en oeuvre simultanée d'une méthode pour chaque composante du modèle limite. Il existe de nombreux schémas numériques permettant de simuler une EDO (schéma d'Euler ou schémas de Runge-Kutta) et leurs propriétés (convergence, consistance et stabilité) sont bien connues. Pour cette raison la suite se focalisera sur la simulation de la mesure stationnaire π .

Plusieurs types de méthodes ont été développés afin de simuler la mesure invariante d'une chaîne de Markov [39]. La simulation du modèle limite consiste à chaque pas de temps t_i à simuler $\pi_{x(t_{i-1})}$ afin de pouvoir résoudre numériquement l'équation différentielle ordinaire pour calculer $x(t_i)$. La méthode choisie pour simuler π doit donc être peut couteuse en temps de calcul. Deux méthodes approchées sont présentées ci-dessous : une méthode de troncature de l'espace d'état (section 4.2 de [39]) et une méthode simulant la chaîne de Markov.

Afin d'alléger les notations, nous omettrons la dépendance en x de la chaîne de Markov associée au générateur L_x : soient x fixé, Y le processus de Markov de dimension d càdlàg défini en loi par le générateur L_x , Q sa matrice de transition et π sa distribution stationnaire.

8.1 Troncature de l'espace d'état

L'espace d'état de la chaîne de Markov Y est décomposé en une union disjointe d'ensembles finis (appelés "niveaux") :

$$\mathbb{R}^d = \bigcup_{k=0}^{\infty} \mathcal{N}_k := \bigcup_{k=0}^{\infty} \{y \in \mathbb{R}^d, y^{tot} = k\},$$

Comme les transitions possibles à partir d'un état du niveau k permettent d'atteindre seulement le niveau précédent (mort dans l'un des compartiments), le niveau suivant (naissance dans le compartiment 1) ou de rester dans le même niveau (migration entre 2 compartiments); la matrice Q est tridiagonale par blocs :

$$Q = \begin{pmatrix} Q^0 & Q_+^0 & 0 & 0 & \dots \\ Q_-^1 & Q^1 & Q_+^1 & 0 & \dots \\ 0 & Q_-^2 & Q^2 & Q_+^2 & \dots \\ 0 & 0 & Q_-^3 & Q^3 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}$$

où la matrice Q_+^k (resp. Q_-^k) décrit les transitions du niveau k vers le niveau supérieur (resp. inférieur) et la matrice Q^k les transitions au sein du niveau k .

Y fait ainsi partie de la classe des *level-dependent quasi-birth-death processes* (LDQBDPs) pour lesquels des schémas d'approximation appropriés ont été étudiés (ref).

L'idée de la méthode de troncature est de se ramener à un espace d'état fini en approchant π seulement sur un nombre fini de niveaux. La forme tridiagonale de Q permet alors d'exprimer simplement cette approximation en fonction des différents blocs présents dans la matrice Q .

Ainsi pour une troncature donnée S , on cherche à approcher π par la distribution conditionnelle $\pi(\cdot|S)$:

$$\pi(y|S) = \begin{cases} \frac{\pi(y)}{\pi(S)} & \forall y \in S \\ 0 & \forall y \notin S \end{cases}, \quad (1.23)$$

Soit

$$S_l = \bigcup_{k=0}^{l-1} \mathcal{N}_k$$

la troncature obtenue en gardant seulement les l -premiers niveaux.

Comme $\mathcal{N}_0 = \{0\}$, pour tout $k \leq l$, la restriction de la distribution conditionnelle au niveau \mathcal{N}_k peut s'écrire :

$$\forall y \in \mathcal{N}_k, \pi(y|S_l) = \pi(0|S_l)T^k(0, y) \quad k = 0, 1, \dots, l-1 \quad (1.24)$$

avec pour tout $0 \leq k \leq l$, $T^k = \prod_{n=1}^k R^n$ où les matrices $(R^n)_{n \in \mathbb{N}}$ sont la solution minimale positive des équations suivantes (découlant de l'équation de Kolmogorov progressive)

$$\begin{cases} Q_+^{n-1} + R^n Q^n + R^n R^{n+1} Q_-^{n+1} = 0 & \forall n \in \mathbb{N}^* \\ Q^0 + R^1 Q_-^1 = 0 \end{cases} \quad (1.25)$$

La valeur en 0 de la distribution conditionnelle est définie afin de normaliser à 1 la masse totale de $\pi(\cdot|S_l)$:

$$\pi(0|S_l) \times \sum_{k=0}^{l-1} \sum_{y \in \mathcal{N}_k} T^k(0, y) = 1$$

La difficulté principale est le calcul des matrices $(R^n)_{n \in \llbracket 1, l \rrbracket}$. Si l'on souhaite calculer R^{n+1} connaissant R^n , le système (1.25) contient $|\mathcal{N}_{n-1}| \times |\mathcal{N}_n|$ équations pour $|\mathcal{N}_n| \times |\mathcal{N}_{n+1}|$ inconnues, ce qui rend la résolution impossible car la taille des niveaux \mathcal{N}_k croît progressivement. Pour cette raison, les matrices $(R^n)_{n \in \llbracket 1, l \rrbracket}$ ne peuvent pas être calculés par récurrence ascendante. Par contre, sachant R^{n+1} , le système (1.25) a une unique solution :

$$R^n = -Q_+^{n-1} (Q^n + R^{n+1} Q_-^{n+1})^{-1} \quad (1.26)$$

Ainsi, les matrices $(R^n)_{n \in \llbracket 1, l \rrbracket}$ peuvent être calculées par récurrence descendante avec (R^l) donnée. Différentes méthodes ont été proposées pour le choix de (R^l) ([5, 7]). La plus simple consiste à approcher R^l par la matrice nulle. Cette condition équivaut à empêcher toute transition du niveau \mathcal{N}_l vers le niveau \mathcal{N}_{l-1} ce qui est cohérent avec la troncature choisie pour approcher π . Une autre méthode possible consiste à approcher la matrice R^l par une matrice \tilde{R}^l en utilisant l'équation (1.26), puis à utiliser cette nouvelle matrice pour approcher π . Dans la suite, R^l sera approchée simplement par la matrice nulle.

L'algorithme pour approcher π par la distribution conditionnelle $\pi(\cdot|S_l)$ est détaillé ci-dessous en pseudo-code dans l'algorithme 2.

Cette méthode présente plusieurs avantages : elle nécessite peu de connaissances sur le processus Y , est simple à implémenter et a un faible coût de calcul. De plus, la distribution conditionnelle $\pi(\cdot|S_l)$ converge en variation totale vers la distribution stationnaire π lorsque l tend vers l'infini.

Lorsque l'espace d'état est de dimension quelconque, le nombre d'état présent au niveau \mathcal{N}_k croît rapidement quand k augmente. Le calcul et le stockage des matrices $(R^n)_{n \in \llbracket 1, l \rrbracket}$ deviennent alors très coûteux en mémoire et sont la principale limitation de cette méthode.

Algorithm 2 Troncature de π

```

 $\pi \leftarrow (1, 0, 0, \dots, 0)$ 
 $R_l \leftarrow 0$ 
for  $i = 1 \dots l-1$  do
   $R^{l-i} \leftarrow -Q_+^{l-i-1} (Q^{l-i} + R^{l-i+1} Q_-^{l-i+1})^{-1}$ 
end for
for  $i = 1, \dots, l-1$  do
   $\pi(\mathcal{N}_i) \leftarrow \pi(\mathcal{N}_{i-1}) R^i$ 
end for
return  $\pi / \sum_y \pi(y)$ 

```

8.2 Méthode via la chaîne de Markov

Au lieu d'essayer d'approcher π pour un ensemble d'états, cette méthode se base sur la structure du système (1.28). En effet, afin de pouvoir simuler l'équation différentielle régissant la dynamique de x , il suffit de pouvoir calculer la fonction $x \mapsto \Lambda_0(x)$. Pour ce faire, la méthode ci-dessous utilise la simulation de la chaîne de Markov ainsi que le théorème ergodique suivant :

Théorème 8.1

Soit Z un processus de Markov à temps continu ayant pour espace d'état \mathbb{R}^d . Supposons que Z a une unique mesure stationnaire μ , alors pour tout f bornée,

$$\frac{1}{T} \int_0^T f(Z_s) ds \xrightarrow{T \rightarrow \infty} \int f d\mu$$

Soit $f = r_0 - \lambda_0 - \mu_0$ et $T_f > 0$. En simulant le processus Y pendant un temps T_f en partant de y_0 , notons $(T_i)_{0 \leq i \leq N-1}$ les temps de saut du processus (avec $T_0 = 0$ et $T_N = T_f$). Alors d'après le théorème ergodique, Λ_0 peut être approché par

$$\begin{aligned} \tilde{\Lambda}_0(x) &= \int f d\pi_x \\ &\approx \frac{1}{T_f} \int_0^{T_f} f(Y_s) ds \\ &\approx \frac{1}{T_f} \sum_{k=0}^{N-1} f(Y_{T_k}) (T_{k+1} - T_k) \end{aligned}$$

Afin de s'affranchir le plus possible de la condition initiale y_0 , la procédure précédente est répétée N_0 fois en partant à chaque fois d'une condition initiale différente (souvent tirée aléatoirement). L'algorithme obtenu est le suivant :

Algorithm 3 Nested algorithm (x, T_f, N_0)

```

 $Y_{start} \leftarrow$  Matrice des conditions initiales de taille  $(N_0 + 1, d)$ 
 $\Lambda_0 \leftarrow 0$ 
for  $n = 1, \dots, N_0$  do
   $(t_i)_i, (Y_{t_i})_i \leftarrow$  Algorithme de simulation exacte commençant en  $Y_{start}[n]$  pendant un temps  $T_f$ .
   $\Lambda_0 \leftarrow \Lambda_0 + \sum_i \left( r_0(Y_{t_i}) - \lambda_0(Y_{t_i}) - \mu_0(Y_{t_i}) \right) (t_{i+1} - t_i)$ 
   $E \leftarrow E + \sum_i Y_{t_i} (t_{i+1} - t_i)$ 
end for
return  $\Lambda_0, E$ 

```

8.3 Illustration

Afin d'illustrer les 2 schéma numériques présentés ci-dessus, nous nous plaçons dans le cas d'un modèle avec une réserve X et 3 compartiments plus rapides (Y_1, Y_2, Y_3) . Considérons les taux de mort et de migration suivants :

$$\begin{cases} \lambda_0(y) = 0.1 + \frac{1.5}{1+0.05(y_1+y_2+y_3)} \\ \lambda_1(y) = \lambda_2(y) = 0.5 \\ \mu_i(y) = 0.3, \text{ pour } 1 \leq i \leq 3 \\ \mu_4(y) = 0.2 \end{cases} \quad (1.27)$$

Soit $x(0) = 10$, la [Figure 1.9](#) illustre la dynamique du système jusqu'à la mort de tous les follicules où la distribution π est calculée avec la méthode de troncature (Sous-section 8.1) et l'équation différentielle de la réserve avec un schéma d'Euler explicite.

Pour les compartiments rapides (panel en haut à droite et les 2 panels du milieu), il n'y a pas de représentation trajectorielle. L'effectif moyen de chaque loi marginale de la distribution π est donc représenté à la place.

La [Figure 1.9](#) montre aussi un exemple de la distribution π au temps $t \sim 1$ lorsque $x(t) = 3$. L'espace d'états de la distribution de probabilité est ordonné selon l'ordre lexicographique et est divisé en niveaux (représentés par l'alternance des bandes grises et blanches).

La [Figure 1.10](#) représente un zoom de la distribution π_3 sur 3 niveaux d'états. Au sein de chaque niveau, le même motif semble se répéter avec plus ou moins d'amplitude.

L'algorithme de troncature d'état permet d'obtenir des informations sur la forme de la distribution de probabilité. Par contre, il ne peut pas être utilisé pour les populations de follicules à cause de 2 limitations :

- lorsque le nombre de compartiments rapides augmente, le nombre d'état dans chaque niveau augment aussi et le calcul de π nécessite de manipuler de très grandes matrices,
- lorsque la condition initiale de la réserve $x(0)$ augmente, l'algorithme ne termine plus en un temps raisonnable car chaque itération du schéma d'Euler nécessite le calcul de π_x .

L'algorithme nested n'étant pas impacté par ces limitations, nous l'avons utilisé pour illustrer le modèle limite dans la sous-section 5.5.

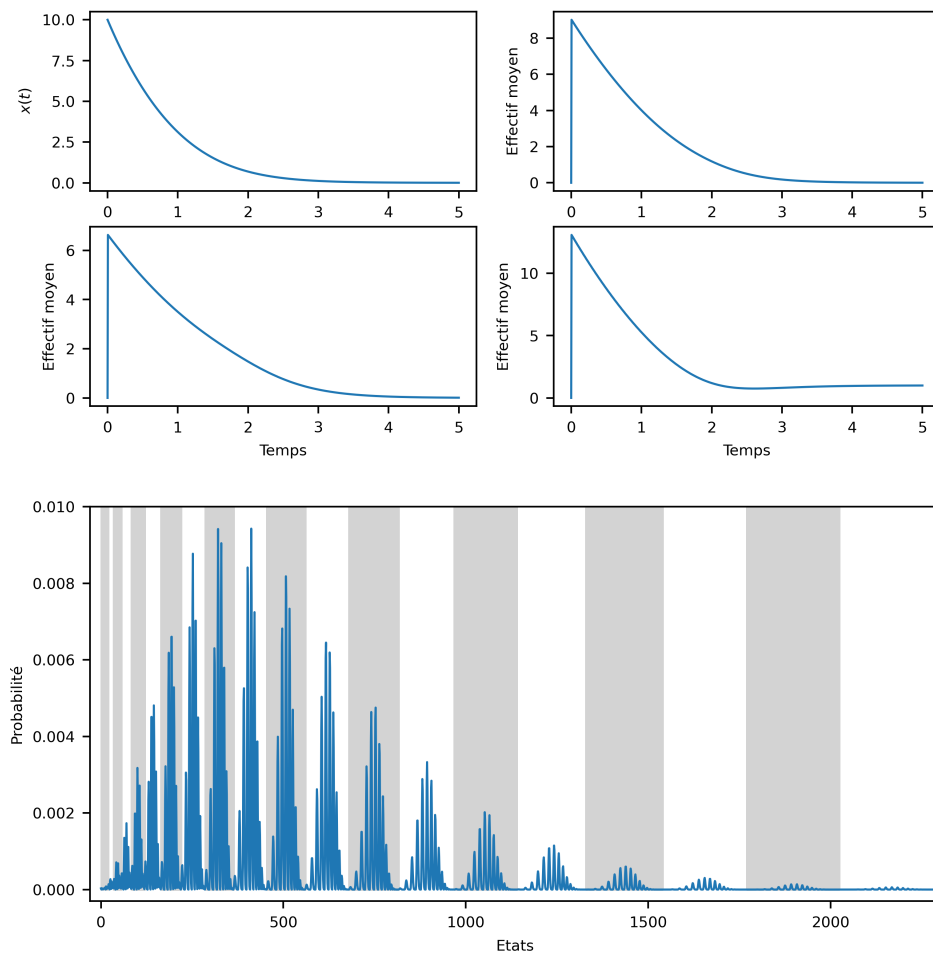


FIGURE 1.9 – Dynamique du système calculé à l’aide de l’algorithme de troncature

Panel en haut à gauche : évolution au cours du temps de la réserve. Panel en haut à droite et panels du milieu : effectifs moyens des lois marginales de $\pi_x(t)$.

Panel du bas : Distribution de probabilité π_3 calculé avec l’algorithme de troncature. Les états sont ordonnés selon l’ordre lexicographique et séparés par niveaux (bandes grises).

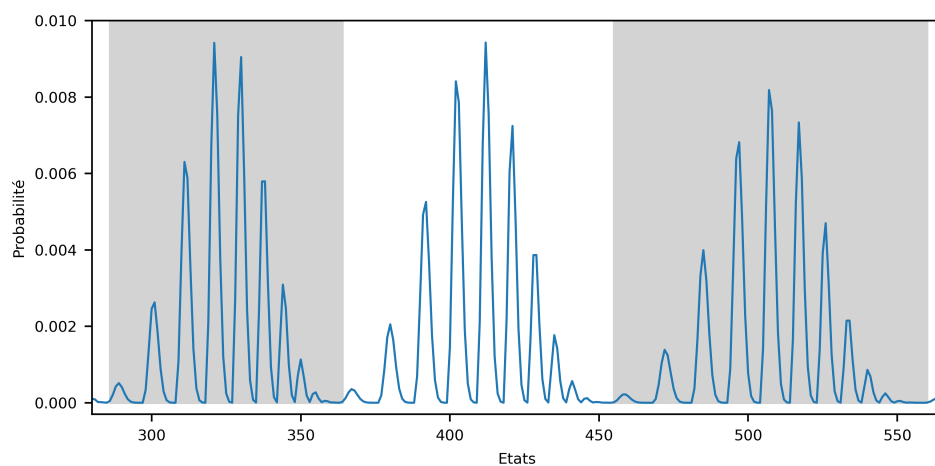


FIGURE 1.10 – Zoom sur les niveaux \mathcal{N}_9 , \mathcal{N}_{10} et \mathcal{N}_{11} de la distribution π de la Figure 1.9

9 Exploitation biologique du modèle limite

Cette section vise à illustrer l'intérêt du modèle limite grâce à sa confrontation avec les données biologiques présentées dans le [chapitre 3](#).

Nous rappelons le modèle limite obtenu plus tôt dans ce chapitre (Théorème 2.1) :

$$\begin{cases} x'(t) &= \Lambda_0(x(t))x(t), \quad t > 0, \quad \text{avec } x(0) = x^{in} > 0 \\ \Lambda_0(x(t)) &= \sum_{y \in \mathbb{N}^d} \left(r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y) \right) \pi_{x(t)}(y) \end{cases} \quad (1.28)$$

où, π_x est la mesure de probabilité stationnaire de la chaîne associée au générateur L_x défini pour tout $x > 0$ et pour tout $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{N}^d)$ par :

$$\begin{aligned} \forall y \in \mathbb{N}^d, L_x f(y) &= \lambda_0(y)x \left[f(y + e_1) - f(y) \right] + \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(y)y_i \left[f(y + e_{i+1} - e_i) - f(y) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^d \mu_i(y)y_i \left[f(y - e_i) - f(y) \right]. \end{aligned} \quad (1.29)$$

Les deux objets mathématiques distincts composant le modèle limite (la solution x d'une équation différentielle ordinaire, couplée avec une distribution quasi-stationnaire π_x) peuvent être exploités d'un point de vue biologique :

- la lente exhaustion de la réserve est un facteur clé de la capacité de reproduction. En effet, suffisamment de follicules doivent s'activer afin de permettre la reproduction à un instant donné de la vie de l'individu, mais la réserve ne doit pas s'épuiser trop vite sous peine de perdre définitivement la capacité de se reproduire.
Le taux de décroissance de la réserve est donc central et est représenté dans le modèle limite par la fonction Λ_0 .
- La distribution des follicules selon leur maturation à un instant donné de la vie est parfaitement représenté par la distribution π_x .

Afin d'illustrer l'exploitation biologique du modèle limite, nous utilisons les mêmes jeux de données que ceux présentés et utilisés en détail dans la sous-section 2.1 du [chapitre 3](#) ([23, 25]). Ils fournissent le nombre de follicules ovariens (classés en 5 compartiments) durant l'ensemble de la vie (de la naissance jusqu'à 500 jours) chez la souris.

Afin d'être cohérent avec le modèle étudié dans le [chapitre 3](#), nous considérons ainsi un modèle à 5 compartiments (une réserve et 4 compartiments de maturation) et nous nous focalisons sur la régulation du taux d'activation λ_1 de la réserve :

$$\lambda_0(y) = m_0 + \frac{f_0}{1 + K_0(y_2 + y_3)^n}$$

avec $m_0 > 0$ et f_0, K_0 et n des réels positifs.

Le modèle limite est simulé en couplant la méthode (présentée dans la sous-section 8.2) permettant de simuler la distribution π avec un schéma d'Euler explicite pour calculer la solution x de l'équation différentielle ordinaire.

Pour la réserve, la variance du modèle de régression est estimée, par contre pour les compartiments, la variance utilisée est celle la distribution π :

$$S_0(t_j) = x(t_j) + \mathcal{N}\left(0, \sigma_0^2\right)$$

$$S_i(t_j) = \mathbb{E}_i\left(\pi_{x(t_j)}\right) + \mathcal{N}\left(0, \mathbb{V}_i\left(\pi_{x(t_j)}\right)\right)$$

où,

- $\mathbb{E}_i\left(\pi_{x(t_j)}\right)$ est la composante numéro i de l'espérance de $\pi_{x(t_j)}$,
- $\mathbb{V}_i\left(\pi_{x(t_j)}\right)$ est la composante numéro i de la variance de $\pi_{x(t_j)}$.

Le modèle limite décrit la dynamique stationnaire de la croissance folliculaire. Pour cette raison, l'estimation est effectuée à partir du pic de cellules dans les stades de maturation (soit entre 100 et 500 jours) avec la méthode des moindres carrés. Le résultat de l'estimation est présenté sur la [Figure 1.11](#).

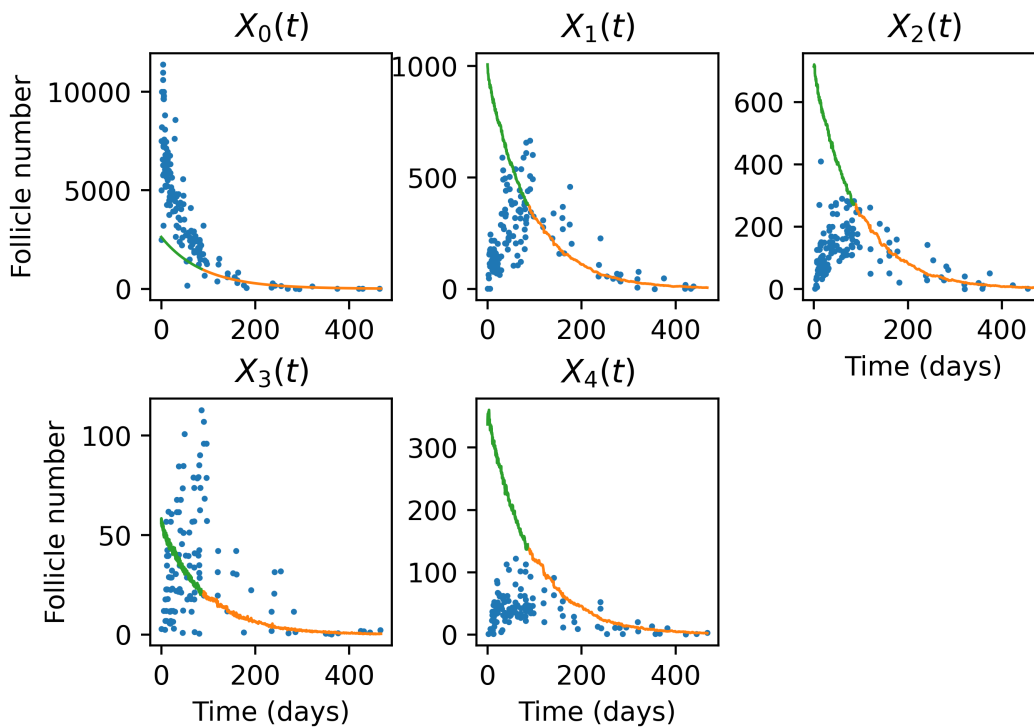


FIGURE 1.11 – Nombres de follicules estimés dans chaque compartiment.

Les lignes oranges représentent le nombre de follicules dans chaque compartiment, calculés avec les paramètres obtenus par l'estimation. Cette estimation est prolongée sur l'intervalle $[0, 100]$ (lignes vertes) pour faciliter la comparaison avec les données.

Les nombres de follicules estimés dans chaque compartiment sont cohérents avec les données expérimentales après 100 jours. Par contre, en complétant la courbe entre 0 et 100 jours, nous pouvons constater que l'estimation n'est pas bonne et ce principalement pour la réserve et le dernier compartiment.

Pour la réserve, comme la décroissance est significative principalement pendant les 100 premiers jours, les données disponibles après 100 jours ne permettent pas d'estimer correctement la

vitesse de décroissance de la réserve. Pour les compartiments suivants, la dynamique de la phase transitoire, c'est-à-dire l'augmentation du nombre de follicules au début de la vie, ne peut pas être décrite avec le modèle limite.

Pour ces raisons, le [chapitre 3](#) est consacré à l'extension de notre modèle afin de pouvoir tenir compte de l'ensemble des données expérimentales ainsi que de deux jeux de données additionnelles.

Chapitre 2

Modèle à trois échelles de temps

Dans ce deuxième chapitre, le modèle à deux échelles de temps du chapitre 1 est raffiné et nous prouvons sous des hypothèses plus fortes l'existence et l'unicité d'un modèle limite.

Nous caractérisons ensuite l'erreur entre le modèle et sa limite.

Travail réalisé avec Léa Popovic.

Sommaire

1	Motivation	53
2	Modèle à trois échelles de temps	53
	2.1 Changements d'échelle en taille et en temps	53
	2.2 Notations	54
	2.3 Modèle obtenu	55
	2.4 Hypothèses	56
3	Résultats préliminaires	57
	3.1 Contrôle uniforme de Ψ^ε	57
	3.2 Comportement en temps long de l'échelle rapide	58
	3.3 Étude de l'échelle intermédiaire	59
4	Modèle limite	62
	4.1 Compacité	63
	4.2 Identification de la limite	63
	4.3 Unicité de la limite	67
5	Discussion du modèle limite	67
6	Étude de l'erreur d'approximation	68

6.1	Erreur d'approximation pour deux échelles de temps	68
6.1.1	Décomposition de l'erreur	69
6.1.2	Sélection de la fonction H^ε	69
6.1.3	Variation quadratique	71
6.1.4	Passage à la limite	72
6.2	Erreur d'approximation pour trois échelles de temps	73
6.2.1	Décomposition de l'erreur	74
6.2.2	Contrôle de l'erreur issue de l'échelle rapide	75
6.2.3	Contrôle de l'erreur issue de l'échelle intermédiaire	76
6.2.4	Variation quadratique	78
6.2.5	Passage à la limite	79
6.3	Discussion de la limite obtenue	80

1 Motivation

Dans le [chapitre 1](#), nous avons introduit un modèle à 2 échelles de temps afin de rendre compte de la différence de vitesse entre la réserve de follicules quiescents et les follicules en croissance. Nous avons ainsi considéré que l'ensemble de la croissance des follicules (après activation) s'effectuait avec le même ordre de grandeur de vitesse. Biologiquement, cette hypothèse traduit correctement l'activation des follicules et le début du développement folliculaire mais n'est pas vérifiée pour les follicules en fin de croissance (phase pré-ovulatoire par exemple). En effet, chez la femme, la maturation complète d'un follicule dure à peu près 5 mois alors que la croissance précédant l'ovulation ne dure que quelques semaines. En plus de cette différence de vitesse de croissance, il y a aussi une différence d'abondance :

- après la puberté, la réserve contient environ 10^4 follicules quiescents et se vide progressivement,
- le nombre de follicules dans les stades terminaux est de l'ordre de 10^2 ,
- il y a seulement quelques follicules pré-ovulatoire pour finalement aboutir à un seul follicule au moment de l'ovulation.

Cette diminution de l'abondance et cette accélération de la vitesse de croissance ne sont pas des caractéristiques propres à la femme mais se retrouve de façon plus ou moins marquées chez tous les mammifères.

Le développement des follicules va donc de plus en plus vite et au fur et à mesure de moins en moins de follicules sont présents dans les stades de croissance. Dans ce chapitre, nous raffinons le modèle en ajoutant une troisième échelle de temps pour prendre en compte un peu plus finement les différences de vitesse parmi les follicules en croissance. Puis, en adaptant la méthode utilisée dans le [chapitre 1](#), les différences d'échelle de temps nous permettent de prouver l'existence et l'unicité d'un modèle limite sous certaines hypothèses.

Nous présentons ensuite un travail toujours en cours qui consiste à caractériser l'erreur entre le modèle et sa limite. La méthode utilisée est d'abord appliquée au modèle à deux échelles de temps puis au modèle plus compliqué comportant trois échelles de temps. Enfin, nous terminons ce chapitre en discutant les hypothèses faites pour caractériser l'erreur ainsi qu'une possible utilisation pratique de celle-ci.

2 Modèle à trois échelles de temps

2.1 Changements d'échelle en taille et en temps

Les stades de croissance sont séparés en trois catégories selon leur vitesse : la réserve X de follicules quiescents, les premiers stades de croissance $(Y_i)_{1 \leq i \leq d}$ et enfin les stades de croissance restants $(Z_j)_{1 \leq j \leq l}$. Comme précédemment, en numérotant les compartiments de 0 (X) à $d + l$ (Z_l), un follicule dans le compartiment k peut migrer vers le compartiment $k + 1$ (excepté pour le dernier compartiment Z_l) avec le taux $\tilde{\lambda}_k$ ou bien mourir au taux $\tilde{\mu}_k$. Un taux de renouvellement \tilde{r}_0 est ajouté pour la réserve afin de modéliser certaines espèces (par exemple les poissons) pour lesquelles la réserve est renouvelée au cours de la vie.

Les transitions du processus ainsi obtenu sont détaillées dans la [Table 2.1](#).

Compartiment		Transition	Taux
Réserve X	Naissance	$(X, Y, Z) \rightarrow (X + 1, Y, Z)$	$\tilde{r}_0(X, Y, Z)X$
	Mort	$(X, Y, Z) \rightarrow (X - 1, Y, Z)$	$\tilde{\mu}_0(X, Y, Z)X$
	Activation	$(X, Y, Z) \rightarrow (X - 1, Y + e_1, Z)$	$\tilde{\lambda}_0(X, Y, Z)X$
$(Y_i)_{1 \leq i \leq d}$	Mort $(i \in \llbracket 1, d \rrbracket)$	$(X, Y, Z) \rightarrow (X, Y - e_i, Z)$	$\tilde{\mu}_i(X, Y, Z)Y_i$
	Maturation, $i \in \llbracket 1, d - 1 \rrbracket$	$(X, Y, Z) \rightarrow (X, Y - e_i + e_{i+1}, Z)$	$\tilde{\lambda}_i(X, Y, Z)Y_i$
	Maturation	$(X, Y, Z) \rightarrow (X, Y - e_d, Z + e_1)$	$\tilde{\lambda}_d(X, Y, Z)Y_d$
$(Z_j)_{1 \leq j \leq l}$	Mort $j \in \llbracket 1, l \rrbracket$	$(X, Y, Z) \rightarrow (X, Y, Z - e_j)$	$\tilde{\mu}_{d+j}(X, Y, Z)Z_j$
	Maturation, $j \in \llbracket 1, l - 1 \rrbracket$	$(X, Y, Z) \rightarrow (X, Y - e_j + e_{j+1}, Z)$	$\tilde{\lambda}_{d+j}(X, Y, Z)Z_j$

TABLE 2.1 – Transitions du processus $(X(t), Y(t), Z(t))_{t \geq 0}$ in \mathbb{N}^{1+d+l} .

Avec un abus de notation, soit $e = (e_i)_{i \in \llbracket 1, d \rrbracket}$ la base canonique de \mathbb{N}^d et $e = (e_i)_{i \in \llbracket 1, l \rrbracket}$ celle de \mathbb{N}^l . Pour simplifier l'écriture, on pose $\tilde{\lambda}_{d+l} \equiv 0$.

Pour prendre en compte les différences d'abondance entre les différents types de follicules, nous introduisons un paramètre ε et la renormalisation suivante est appliquée au système (X, Y, Z) :

- le nombre de follicule dans les stades terminaux ($(Z_j)_{1 \leq j \leq l}$) est choisi comme référence et aucune renormalisation n'est appliquée à ces stades,
- la réserve contient énormément de follicules, disons de l'ordre de $\frac{1}{\varepsilon}$ ainsi X devient εX ,
- les stades intermédiaires ont donc une abondance entre $\frac{1}{\varepsilon}$ et 1, soit Y devient $\varepsilon^p Y$ avec $0 < p < 1$.

Enfin, le temps t est accéléré en étant remplacé par $\frac{t}{\varepsilon}$ et nous faisons l'hypothèse suivante :

Hypothèse 2.1

Soient pour tout $1 \leq i \leq d, 1 \leq j \leq l$ et pour tout $(x, y, z) \in \mathbb{R}^+ \times (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l$,

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • $\lambda_i(x, y, z) = \frac{1}{\varepsilon^p} \tilde{\lambda}_i(x/\varepsilon, y/\varepsilon^p, z)$ • $\mu_i(x, y, z) = \frac{1}{\varepsilon^p} \tilde{\mu}_i(x/\varepsilon, y/\varepsilon^p, z)$ • $\lambda_{i+d}(x, y, z) = \tilde{\lambda}_{i+d}(x/\varepsilon, y/\varepsilon^p, z)$ • $\mu_{i+d}(x, y, z) = \tilde{\mu}_{i+d}(x/\varepsilon, y/\varepsilon^p, z)$ | <ul style="list-style-type: none"> • $r_0(x, y, z) = \frac{1}{\varepsilon} \tilde{r}_0(x/\varepsilon, y/\varepsilon^p, z)$ • $\lambda_0(x, y, z) = \frac{1}{\varepsilon} \tilde{\lambda}_0(x/\varepsilon, y/\varepsilon^p, z)$ • $\mu_0(x, y, z) = \frac{1}{\varepsilon} \tilde{\mu}_0(x/\varepsilon, y/\varepsilon^p, z)$ |
|--|--|

Les fonctions $r_0, (\lambda_i)_{0 \leq i \leq d+l}$ et $(\mu_i)_{1 \leq i \leq d+l}$ définies ci-dessus sont indépendantes de ε .

2.2 Notations

Dans la suite, nous utiliserons les mêmes notations que le [chapitre 1](#) rappelées ci-dessous :

- $\mathcal{C}_b(\mathbb{N}^d) = \{f : \mathbb{N}^d \rightarrow \mathbb{R} \text{ bornée}\}$,
- $\mathbb{F} = \mathbb{R}^+ \times (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l$,

- $\mathcal{D}_{\mathbb{N}^d}[0, \infty[$: l'ensemble des fonctions à valeurs dans \mathbb{N}^d qui sont continues à droite et limitées à gauche (*càdlàg*) sur $[0, \infty[$,
- $\mathcal{L}_m(\mathbb{N}^d)$: l'ensemble des mesures μ sur $[0, \infty[\times \mathbb{N}^d$ tel que $\mu([0, t[\times \mathbb{N}^d) = t$,

Les notations suivantes seront utilisées de manière répétée :

- Pour Z un processus d -dimensionnel appartenant à $\mathcal{D}_{\mathbb{N}^d}[0, \infty[$, $Z_{tot} = \sum_{i=1}^d Z_i$,
- Pour y un vecteur de \mathbb{R}^d et pour $1 \leq i \leq d$, $y_{i \rightarrow d} = (y_i, y_{i+1}, \dots, y_d)$.
- $\mathcal{P} = \{p \in (\mathbb{N}^*)^l, \forall i \in \llbracket 1, l-1 \rrbracket, p_i > p_{i+1}\}$
- Pour tout $p \in \mathcal{P}$, rappelons la définition de la fonction $V_p \in \mathcal{C}^1(\mathbb{N}^l)$:

$$V_p(z) = \sum_{i=1}^l \left(\sum_{k=1}^i z_k \right)^{p_i}$$

Afin d'alléger les notations des propositions et théorèmes ci-dessous, une séquence de triplet de variables aléatoires $(s^\varepsilon = (x^\varepsilon, y^\varepsilon, z^\varepsilon))_\varepsilon$ appartient à l'ensemble \mathbb{F}_0 si et seulement s'il existe $x \in \mathbb{R}^+$ tel que :

$$\forall \varepsilon > 0, s^\varepsilon = (x^\varepsilon, y^\varepsilon, z^\varepsilon) \in \varepsilon \mathbb{N} \times \varepsilon^p \mathbb{N}^d \times \mathbb{N}^l$$

$$\forall k > 1, \begin{cases} \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left((x^\varepsilon)^k \right) < \infty, \\ \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left((y_{tot}^\varepsilon)^k \right) < \infty, \\ \sup_{\varepsilon} \mathbb{E} \left((z_{tot}^\varepsilon)^k \right) < \infty. \\ x^\varepsilon \xrightarrow{a.s.} x. \end{cases}$$

\mathbb{F}_0 est l'ensemble des conditions initiales qui seront admissibles pour obtenir un modèle limite avec une condition initiale correctement définie.

2.3 Modèle obtenu

Le processus $\Psi^\varepsilon = (X^\varepsilon, Y^\varepsilon, Z^\varepsilon)$ obtenu suite aux changements d'échelles de la [sous-section 2.1](#) est défini de la façon suivante :

Definition 2.1

Le processus de Markov $(\Psi^\varepsilon(t))_{t \geq 0}$ càdlàg (continu à droite et limité à gauche) a le générateur suivant, pour toute fonction $g : \mathbb{F} \rightarrow \mathbb{R}$ bornée,

$$\begin{aligned} A^\varepsilon g(x, y, z) &= \frac{r_0(x, y, z)}{\varepsilon} x \left[g(x + \varepsilon, y, z) - g(x, y, z) \right] + \frac{\mu_0(x, y, z)}{\varepsilon} x \left[g(x - \varepsilon, y, z) - g(x, y, z) \right] \\ &+ \frac{\lambda_0(x, y, z)}{\varepsilon} x \left[g(x - \varepsilon, y + \varepsilon^p e_1, z) - g(x, y, z) \right] + \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(x, y, z)}{\varepsilon} y_i \left[g(x, y - \varepsilon^p e_i, z) - g(x, y, z) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(x, y, z)}{\varepsilon} y_i \left[g(x, y + \varepsilon^p (e_{i+1} - e_i), z) - g(x, y, z) \right] \\ &+ \frac{\lambda_d(x, y, z)}{\varepsilon} y_d \left[g(x, y - \varepsilon^p e_d, z + e_1) - g(x, y, z) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^l \frac{\mu_{i+d}(x, y, z)}{\varepsilon} z_i \left[g(x, y, z - e_i) - g(x, y, z) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{l-1} \frac{\lambda_{i+d}(x, y, z)}{\varepsilon} z_i \left[g(x, y, z + e_{i+1} - e_i) - g(x, y, z) \right] \end{aligned}$$

Soit $(\mathcal{F}_t^\varepsilon)_{t \geq 0}$ la filtration canonique associée à $(\Psi^\varepsilon(t))_{t \geq 0}$.

2.4 Hypothèses

Le modèle décrit précédemment est très général en particulier car aucune hypothèse n'a été faite sur la forme des taux de transition. Enfin de pouvoir caractériser le modèle limite, nous supposons que :

Hypothèse 2.2 (Dépendance des taux)

Chaque compartiment peut réguler seulement les compartiments précédents et lui-même, c'est-à-dire pour tout $(x, y, z) \in \mathbb{F}$,

$$\forall 1 \leq i \leq d, \begin{cases} \lambda_i(x, y, z) &= \lambda_i(y_{i \rightarrow d}, z) \\ \mu_i(x, y, z) &= \mu_i(y_{i \rightarrow d}, z) \end{cases},$$

$$\forall 1 \leq i \leq l, \begin{cases} \lambda_{d+i}(x, y, z) &= \lambda_{d+i}(z_{i \rightarrow l}) \\ \mu_{d+i}(x, y, z) &= \mu_{d+i}(z_{i \rightarrow l}) \end{cases}.$$

De plus, afin de simplifier les relations entre les différentes échelles de temps, les taux des réactions agissant sur deux échelles différentes ainsi que r_0 et μ_0 sont de la forme suivante :

$$\begin{cases} r_0(x, y, z) = r_0(y, z) & \mu_0(x, y, z) = \mu_0(y, z) \\ \lambda_0(x, y, z) = \lambda_0(y, z) & \lambda_d(x, y, z) = \lambda_d(z) \end{cases}.$$

Afin de s'assurer de l'existence du processus Ψ^ε en tout temps ainsi que de l'existence de tous les objets mathématiques intervenant dans le modèle limite, nous faisons l'hypothèse suivante sur

les taux des réactions liants deux échelles de temps différentes :

Hypothèse 2.3 (Taux de renouvellement et de migration inter-échelles)

$$\begin{aligned} \exists R_0 > 0, \forall (y, z) \in (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l, \quad r_0(y, z) \leq R_0, \\ \exists B_0 > 0, \forall (y, z) \in (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l, \quad \lambda_0(y, z) \leq B_0, \\ \exists B_d > 0, \forall (y, z) \in (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l, \quad \lambda_d(y_d, z) \leq B_d. \end{aligned}$$

Afin d'empêcher l'accumulation d'individu au sein d'un compartiment, nous faisons une hypothèse sur le taux de migration et de sortie de chaque compartiment :

Hypothèse 2.4 (Taux de migration λ)

$$\forall i \in \llbracket 0, d + l \rrbracket, \forall v \in \mathbb{F}, \lambda_i(v) > 0,$$

Hypothèse 2.5 (Taux de sortie)

$$\forall i \in \llbracket 0, d + l \rrbracket, \alpha_i := \inf_{v \in \mathbb{F}} (\lambda_i(v) + \mu_i(v)) > 0.$$

Enfin, nous faisons l'hypothèse technique suivante :

Hypothèse 2.6 (Taux polynomiaux)

Il existe $m_0 \in \mathbb{N}$ et $D_0 > 0$ tels que pour tout $(y, z) \in (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l$,

$$\begin{cases} \forall i \in \llbracket 1, d + l - 1 \rrbracket, & \lambda_i(y, z) \leq D_0 [1 + (y_{tot})^{m_0} + (z_{tot})^{m_0}] \\ \forall i \in \llbracket 0, d + l \rrbracket, & \mu_i(y, z) \leq D_0 [1 + (y_{tot})^{m_0} + (z_{tot})^{m_0}] \end{cases}.$$

On suppose de plus que le taux de sortie R de la réserve défini pour tout $(y, z) \in (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l$ par

$$R(y, z) = \lambda_0(y, z) + \mu_0(y, z) - r_0(y, z)$$

est une fonction localement lipschitzienne selon sa première variable y .

3 Résultats préliminaires

Dans cette section, nous présentons l'ensemble des résultats nécessaires pour démontrer l'existence et l'unicité du modèle limite dans la [section 4](#).

3.1 Contrôle uniforme de Ψ^ε

Proposition 3.1

Pour toute condition initiale $\Psi^\varepsilon(0) \in \mathbb{F}_0$, nous avons :

$$\forall k > 1, \forall T > 0, \quad \sup_\varepsilon \mathbb{E} \left(\sup_{t \leq T} |X^\varepsilon(t)|^k \right) < \infty,$$

$$\forall k > 1, \quad \sup_\varepsilon \sup_{t \geq 0} \mathbb{E} \left(|Y_{tot}^\varepsilon(t)|^k \right) < \infty,$$

$$\forall k > 1, \quad \sup_\varepsilon \sup_{t \geq 0} \mathbb{E} \left(|Z_{tot}^\varepsilon(t)|^k \right) < \infty.$$

Afin de prouver la [Proposition 3.1](#), nous définissons un processus stochastique $(M^\varepsilon, N^\varepsilon, P^\varepsilon)$ dont les taux de transitions sont linéaires ([Définition 3.1](#)). Grâce à un couplage entre ce processus et Ψ^ε , nous montrons que $(M^\varepsilon, N^\varepsilon, P^\varepsilon)$ est un processus majorant de Ψ^ε .

Definition 3.1

Soit $(M^\varepsilon, N^\varepsilon, P^\varepsilon)$ le processus de Markov défini en loi par le générateur B^ε suivant, pour toute fonction $g : \mathbb{F} \rightarrow \mathbb{R}$ bornée :

$$\begin{aligned} B^\varepsilon g(m, n, p) &= \frac{R_0}{\varepsilon} m \left[g(m + \varepsilon, n, p) - g(m, n, p) \right] + \frac{\alpha_0}{\varepsilon} m \left[g(m - \varepsilon, n + \varepsilon^p e_1, p) - g(m, n, p) \right] \\ &+ \frac{B_0}{\varepsilon} m \left[g(m, n + \varepsilon^p e_1, p) - g(m, n, p) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\alpha_i}{\varepsilon} n_i \left[g(m, n + \varepsilon^p (e_{i+1} - e_i), p) - g(m, n, p) \right] + \frac{\alpha_d}{\varepsilon} n_d \left[g(m, n - \varepsilon^p e_d, p + e_1) - g(m, n, p) \right] \\ &+ \frac{B_d}{\varepsilon} n_d \left[g(m, n, p + e_1) - g(m, n, p) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^l \frac{\alpha_{i+d}}{\varepsilon} p_i \left[g(m, n, p + e_{i+1} - e_i) - g(m, n, p) \right] \end{aligned}$$

La preuve de la [Proposition 3.1](#) ne sera pas détaillée ici car elle utilise le même schéma de preuve que la [sous-section 3.1](#) du [chapitre 1](#) :

- changement de variables pour exprimer les composantes y et z en fonction des sommes cumulées $\left(\sum_{k=1}^i y_k \right)_{1 \leq i \leq d}$ et $\left(\sum_{k=1}^j z_k \right)_{1 \leq j \leq l}$,
- contrôle des moments du processus linéaire $(M^\varepsilon, N^\varepsilon, P^\varepsilon)$,
- propagation du contrôle des moments grâce au couplage des processus Ψ^ε et $(M^\varepsilon, N^\varepsilon, P^\varepsilon)$.

3.2 Comportement en temps long de l'échelle rapide

Pour une valeur fixé de Y^ε , nous introduisons et étudions le processus Z représentant l'échelle de temps la plus rapide de Ψ^ε . Pour la suite, soit $y \in (\mathbb{R}_*^+)^d$ un vecteur fixé.

Proposition 3.2

Soit Z le processus de Markov càdlàg défini en loi, pour toute fonction $h \in \mathcal{C}_b(\mathbb{N}^l)$, par le générateur L_{y_d} suivant

$$\begin{aligned} \forall z \in \mathbb{N}^l, L_{y_d} f(z) &= \lambda_d(z) y_d \left[f(z + e_1) - f(z) \right] + \sum_{i=1}^{l-1} \lambda_{d+i}(z) z_i \left[f(z + e_{i+1} - e_i) - f(z) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^l \mu_{d+i}(z) z_i \left[f(z - e_i) - f(z) \right]. \end{aligned} \quad (2.1)$$

Alors Z est exponentiellement ergodique et a une unique mesure de probabilité invariante π_{y_d} .

De plus, pour toute fonction $|f| \leq c(1 + V_p)$ avec $c > 0$ et $p \in \mathcal{P}$, la fonction S_f définie par

$$\forall w \in \mathbb{R}^+, S_f(w) = \langle f, \pi_w \rangle,$$

est localement lipschitzienne sur \mathbb{R}^+ .

Démonstration : Le processus Z est similaire au processus Y défini et étudié dans la [Sous-section 3.2](#) du [chapitre 1](#). En utilisant le même schéma de preuve (preuve de l'irréductibilité de Z puis existence d'une fonction de Lyapunov), on obtient l'unicité de π_{y_d} . L'introduction de l'équation de Poisson permet de conclure sur les propriétés de la fonction S_f . ■

3.3 Étude de l'échelle intermédiaire

Soient, pour tout $1 \leq i \leq d$ et pour tout $y \in (\mathbb{R}^+)^d$:

$$\begin{cases} \Lambda_0(y) = \int_{\mathbb{N}^l} \lambda_0(y, z) \pi_{y_d}(dz), & \Lambda_i(y) = \int_{\mathbb{N}^l} \lambda_i(y, z) \pi_{y_d}(dz) \\ M_0(y) = \int_{\mathbb{N}^l} \mu_0(y, z) \pi_{y_d}(dz), & M_i(y) = \int_{\mathbb{N}^l} \mu_i(y, z) \pi_{y_d}(dz) \\ R_0(y) = \int_{\mathbb{N}^l} r_0(y, z) \pi_{y_d}(dz) \end{cases}$$

Avec l'hypothèse faite sur les dépendances des taux de transition ([Hypothèse 2.2](#)), tous les taux définis ci-dessus dépendent seulement de la partie intermédiaire y .

Les compartiments les plus rapides interviennent sur la dynamique des compartiments intermédiaires via une moyennisation qui est matérialisée par les taux de transition ci-dessus. Afin de caractériser la limite du processus Ψ^ε , nous avons besoin d'étudier le système d'EDOs associé à la partie intermédiaire du processus. Pour la suite, soit $x > 0$ un réel strictement positif.

Definition 3.2

Soit le système d'EDOs suivant :

$$\begin{cases} v'_1(t) = \Lambda_0(v(t))x - (M_1(v(t)) + \Lambda_1(v(t)))v_1(t) \\ v'_i(t) = \Lambda_{i-1}(v(t))v_{i-1}(t) - (M_i(v(t)) + \Lambda_i(v(t)))v_i(t), \text{ pour } 2 \leq i \leq d \end{cases} \quad (2.2)$$

et l'opérateur différentiel associé $\tilde{\mathcal{H}}_x$ défini pour toute fonction $g \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^d)$,

$$\tilde{\mathcal{H}}_x g(y) = \Lambda_0(y)x \frac{\partial g}{\partial e_1}(y) - \sum_{i=1}^d (M_i(y) + \Lambda_i(y))y_i \frac{\partial g}{\partial e_i}(y) + \sum_{i=1}^{d-1} \Lambda_i(y)y_i \frac{\partial g}{\partial e_{i+1}}(y)$$

Pour s'assurer que le système d'EDOs (2.2) a un unique point fixe, nous faisons l'hypothèse suivante sur la monotonie des taux de transition :

Hypothèse 3.1 (Monotonie des taux)

$$\begin{aligned} \forall 0 \leq i \leq d-1, & \quad \Lambda_i \text{ est décroissante selon } y_{i+1}, \dots, y_d, \\ \forall 1 \leq i \leq d-1, & \quad \Lambda_i y_i \text{ est croissante selon } y_i, \\ \forall 1 \leq i \leq d, & \quad (\Lambda_i + M_i) y_i \text{ est croissante selon } y_i, \dots, y_d. \end{aligned}$$

Proposition 3.3

Avec l'hypothèse 3.1,

le système (2.2) a un unique point fixe $v_x^* \in (\mathbb{R}^+)^d$.

Démonstration : Pour $1 \leq i \leq d$, soit $D_i = \Lambda_i + M_i$. Le système (2.2) peut s'écrire :

$$\begin{cases} v_1'(t) = F_1(v(t)) \\ v_i'(t) = F_i(v_{i-1 \rightarrow d}(t)) \text{ pour tout } 2 \leq i \leq d \end{cases} \quad (2.3)$$

$$\text{avec } \begin{cases} F_1(v) = \Lambda_0(v)x - v_1 D_1(v) \\ F_i(v_{i-1 \rightarrow d}) = \Lambda_{i-1}(v_{i-1 \rightarrow d})v_{i-1} - v_i D_i(v_{i \rightarrow d}) \text{ pour tout } 2 \leq i \leq d \end{cases}.$$

Nous allons construire un point fixe par récurrence, c'est-à-dire une solution $y^* \in (\mathbb{R}^+)^d$ de

$$\begin{cases} F_1(y) = 0 \\ F_i(y_{i-1 \rightarrow d}) = 0 \text{ pour tout } 2 \leq i \leq d \end{cases} \quad (2.4)$$

Prouvons par récurrence descendante pour $1 \leq i \leq d-1$ que

$$\exists! \phi_i \text{ croissante telle que, } \forall y_d > 0, F_{i+1}(\phi_i(y_d), \dots, \phi_{d-1}(y_d), y_d) = 0 \quad (2.5)$$

- **Initialisation :** Comme la dernière équation sur F_d dépend seulement de y_{d-1} et de y_d , et avec l'hypothèse sur la monotonie des taux (Hypothèse 3.1),

$$\begin{cases} \frac{\partial F_d}{\partial y_{d-1}} = \frac{\partial(\Lambda_{d-1} y_{d-1})}{\partial y_{d-1}} \geq 0 \\ F_d(0, y_d) < 0 \\ F_d(y_{d-1}, y_d) \geq \alpha_{d-1} y_{d-1} - y_d D_d(y_d) \xrightarrow{y_{d-1} \rightarrow \infty} \infty \end{cases}$$

En appliquant le théorème des valeurs intermédiaires, nous avons le résultat voulu

$$\forall y_d \geq 0, \exists! z = \phi_{d-1}(y_d) \geq 0 \text{ tel que } F_d(z, y_d) = 0$$

Soient $y_d > 0$ et $h > 0$, avec l'hypothèse 3.1,

$$\begin{aligned} F_d(\phi_{d-1}(y_d), y_d + h) &= \Lambda_{d-1}(\phi_{d-1}(y_d), y_d + h) \phi_{d-1}(y_d) - (y_d + h) D_d(y_d + h) \\ &\leq \Lambda_{d-1}(\phi_{d-1}(y_d), y_d) \phi_{d-1}(y_d) - y_d D_d(y_d) \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

Comme F_d est croissante selon y_{d-1} , $\phi_{d-1}(y_d + h) \geq \phi_{d-1}(y_d)$. En effectuant le même raisonnement pour h négatif, la fonction ϕ_{d-1} est croissante.

- **Hérédité :** Soit $1 \leq i \leq d - 2$ et supposons la propriété de récurrence (2.5) vraie pour tout $i + 1 \leq j \leq d - 1$.

Avec $\phi(y_{i+1 \rightarrow d}) = (\phi_{i+1}(y_d), \dots, \phi_d(y_d))$ ($\phi_d = Id$),

$$F_{i+1}(y_i, \phi(y_{i+1 \rightarrow d})) = \Lambda_i(y_i, \phi(y_{i+1 \rightarrow d}))y_i - \phi_{i+1}(y_d)D_{i+1}(\phi(y_{i+1 \rightarrow d}))$$

Comme précédemment, avec l'hypothèse 3.1,

$$\begin{cases} \frac{\partial F_{i+1}}{\partial y_i} &= \frac{\partial}{\partial y_i} [y_i \Lambda_i(y_i, \phi(y_{i+1 \rightarrow d}))] \geq 0 \\ F_{i+1}(0, \phi(y_{i+1 \rightarrow d})) &< 0 \\ F_{i+1}(y_i, \phi(y_{i+1 \rightarrow d})) &\geq \alpha_i y_i - \phi_{i+1}(y_d)D_{i+1}(\phi(y_{i+1 \rightarrow d})) \xrightarrow{y_i \rightarrow \infty} \infty \end{cases}$$

et en appliquant le théorème des valeurs intermédiaires

$$\forall y_d \geq 0, \exists ! z = \phi_i(y_d) \geq 0 \text{ tel que } F_{i+1}(z, \phi_{i+1}(y_d), \dots, \phi_d(y_d)) = 0$$

Soient $y_d > 0$, $h > 0$. Pour simplifier le calcul ci-dessous, soient $z = (\phi_{i+1}(y_d), \dots, \phi_d(y_d))$ et $z_h = (\phi_{i+1}(y_d + h), \dots, \phi_d(y_d + h))$.

Comme les fonctions ϕ_k sont croissantes pour tout $k \geq i + 1$ et avec l'hypothèse 3.1,

$$\begin{aligned} F_{i+1}(\phi_i(y_d), z_h) &= \Lambda_i(\phi_i(y_d), z_h)\phi_i(y_d) - \phi_{i+1}(y_d + h)D_{i+1}(z_h) \\ &\leq \Lambda_i(\phi_i(y_d), z)\phi_i(y_d) - \phi_{i+1}(y_d)D_{i+1}(z) \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

Comme F_{i+1} est croissante selon y_i , $\phi_i(y_d + h) \geq \phi_i(y_d)$, c'est-à-dire que la fonction ϕ_i est croissante.

Il reste à identifier les valeurs possibles pour y_d avec la seule équation que nous n'avons pas encore exploitée : $F_1 = 0$.

Soit g la fonction définie sur \mathbb{R}_*^+ par $g(z) = F_1(\phi_1(z), \dots, \phi_{d-1}(z), z)$. Alors, pour tout $z > 0$,

$$\begin{aligned} g' &= x \sum_{k=1}^d \frac{\partial \Lambda_0}{\partial y_k} \phi_k' - \phi_1' D_1 - \phi_1 \sum_{k=1}^d \phi_k' \frac{\partial D_1}{\partial y_k} \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

Comme $\phi_1(0) = \dots = \phi_{d-1}(0) = 0$,

$$g(0) = \Lambda_0(0)x - 0 > 0$$

Avec l'hypothèse 3.1,

$$g(z) \leq B_0 x - \phi_1(z)D_1(z) \xrightarrow{\|z\| \rightarrow \infty} -\infty$$

D'après le théorème des valeurs intermédiaires, il existe un unique $z > 0$ tel que $g(z) = 0$. Par construction, $y^* = (\phi_1(z), \dots, \phi_{d-1}(z), z)$ est l'unique solution dans $(\mathbb{R}^+)^d$ du système (2.4). ■

Avec les hypothèses faites jusqu'ici, nous avons démontré l'existence et l'unicité d'un point fixe pour le système d'EDOs (2.2). Cependant pour garantir l'unicité de la limite du processus Ψ^ε , il est nécessaire d'exclure les cas pour lesquels il y a existence d'un ou de plusieurs cycles limites. Pour des raisons techniques lors de la preuve (voir discussion en section 5), nous faisons l'hypothèse suivante sur les mesures stationnaires de l'opérateur $\tilde{\mathcal{H}}_x$:

Hypothèse 3.2

Pour tout $x > 0$, il existe une unique mesure stationnaire de probabilité ν_x telle que, pour toute fonction $h : \mathbb{R}^d \mapsto \mathbb{R}$:

$$\int_{\mathbb{R}^d} \tilde{\mathcal{H}}_x h(y) \nu_x(dy) = 0 \quad (2.6)$$

Comme la mesure $\nu_x = \delta_{v_x^*}(dy)$ est solution de l'équation (2.6), avec l'hypothèse ci-dessus, c'est la seule mesure solution.

Pour garantir l'unicité du modèle limite, nous faisons aussi l'hypothèse suivante :

Hypothèse 3.3

Soit $\varepsilon > 0$, pour tout $x \in \mathbb{R}^+$, il existe $C_1 > 0$ (pouvant dépendre de x) tel que

$$|v_{x+\varepsilon}^* - v_x^*| \leq \varepsilon C_1$$

Cette hypothèse semble raisonnable étant donné que l'opérateur $\tilde{\mathcal{H}}_x$ est linéaire en x (voir la discussion en Section 5).

4 Modèle limite

Soit Γ_ε la mesure d'occupation du couple $(Y^\varepsilon, Z^\varepsilon)$ au cours du temps :

$$\forall A \subset (\mathbb{R}^+)^d, \forall B \subset \mathbb{N}^l, \Gamma_\varepsilon([0, t], A, B) = \int_0^t \mathbb{1}_{Y^\varepsilon(s) \in A, Z^\varepsilon(s) \in B} ds$$

Nous pouvons alors énoncer l'un des théorèmes principaux de ce chapitre :

Théorème 4.1

Pour toute condition initiale $\Psi^\varepsilon(0) \in \mathbb{F}_0$ (avec x^{in} la limite de $X^\varepsilon(0)$), le processus $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$ est relativement compact dans $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l)$, et a un unique processus limite $(x, \Gamma) \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+) \times \mathcal{L}_m(\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l)$ tel que :

$$\begin{cases} x'(t) &= D_0(x(t))x(t), \quad t > 0, \quad \text{with } x(0) = x^{in} \\ D_0(x) &= \sum_{z \in \mathbb{N}^l} \left(r_0(y_x^*, z) - \lambda_0(y_x^*, z) - \mu_0(y_x^*, z) \right) \pi_{(y_x^*)_d}(z) \\ \Gamma(dy, dz, ds) &= \delta_{y_{x(s)}^*}(dy) \pi_{(y_{x(s)}^*)_d}(dz) ds \end{cases}$$

où,

- pour tout $x > 0$, y_x^* est l'unique point fixe défini par la Proposition 3.3,
- pour $y \in \mathbb{R}^d$, π_{y_d} est l'unique mesure de probabilité invariante définie par la Proposition 3.2.

Le preuve du Théorème 4.1 suit les mêmes étapes que la preuve dans le cas de 2 échelles de temps (Théorème 2.1 dans le chapitre 1) : un argument de compacité pour l'existence de la limite, puis l'identification de la limite et enfin l'unicité de cette limite.

La compacité du couple $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$ est obtenue grâce aux contrôles sur les moments ([Proposition 3.1](#)). L'identification de la limite nécessite de décomposer la mesure d'occupation limite afin d'identifier séparément la limite de l'échelle intermédiaire et celle de l'échelle rapide. Ce dernier point est la principale différence avec la preuve dans le cas de 2 échelles de temps.

4.1 Compacité

Commençons par la relative compacité de X^ε dans $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[$.

Nous avons fait les mêmes hypothèses que dans le [chapitre 1](#) et ainsi obtenu le même contrôle sur les moments de X^ε . Avec le même argumentaire, X^ε est relativement compact dans $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[$.

Passons maintenant à la compacité de la mesure d'occupation Γ_ε dans $\mathcal{L}_m(\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l)$.

D'après l'inégalité de Markov et le contrôle sur les moments ([Proposition 3.1](#)), pour tout $K > 0$,

$$\mathbb{P}\left(Y_{tot}^\varepsilon(t) + Z_{tot}^\varepsilon(t) \geq K\right) \leq \frac{\sup_{\varepsilon} \sup_t \mathbb{E}(Y_{tot}^\varepsilon(t) + Z_{tot}^\varepsilon(t))}{K}$$

Ainsi avec $B_K = \{(y, z) \in (\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l, y_{tot} + z_{tot} \leq K\}$, pour tout $\nu > 0$, il existe $K > 0$ tel que

$$\forall \varepsilon, t > 0, \inf_{\varepsilon} \mathbb{E}(\Gamma_\varepsilon([0, t], B_K)) \geq t(1 - \nu)$$

et avec le Lemme 1.3 de [\[40\]](#), nous avons la compacité relative de $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$ dans $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l)$.

4.2 Identification de la limite

Soit (x, Γ) un point limite de Ψ^ε dans $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l)$.

Dans un premier temps, nous identifions la mesure limite Γ . Avec f dépendant séparément de y et z , c'est-à-dire $f(y, z) = \phi(y)\bar{f}(z)$:

$$\begin{aligned} A^\varepsilon f(x, y, z) &= \frac{\lambda_0(y, z)}{\varepsilon} x \bar{f}(z) \left[\phi(y + \varepsilon^p e_1) - \phi(y) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \bar{f}(z) \left[\phi(y - \varepsilon^p e_i) - \phi(y) \right] + \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \bar{f}(z) \left[\phi(y + \varepsilon^p (e_{i+1} - e_i)) - \phi(y) \right] \\ &+ \frac{\lambda_d(z)}{\varepsilon} y_d \left[\phi(y - \varepsilon^p e_d) \bar{f}(z + e_1) - \phi(y) \bar{f}(z) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^l \frac{\mu_{i+d}(z)}{\varepsilon} z_i \phi(y) \left[\bar{f}(z - e_i) - \bar{f}(z) \right] + \sum_{i=1}^{l-1} \frac{\lambda_{i+d}(z)}{\varepsilon} z_i \phi(y) \left[\bar{f}(z + e_{i+1} - e_i) - \bar{f}(z) \right] \end{aligned}$$

Comme

$$\phi(y - \varepsilon^p e_d) \bar{f}(z + e_1) - \phi(y) \bar{f}(z) = \left[\phi(y - \varepsilon^p e_d) - \phi(y) \right] \bar{f}(z + e_1) + \phi(y) \left[\bar{f}(z + e_1) - \bar{f}(z) \right]$$

avec le générateur L_{y_d} de la partie rapide défini par (2.1), on a :

$$\begin{aligned} A^\varepsilon f(x, y, z) &= \frac{\lambda_0(y, z)}{\varepsilon} x \bar{f}(z) \left[\phi(y + \varepsilon^p e_1) - \phi(y) \right] + \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \bar{f}(z) \left[\phi(y - \varepsilon^p e_i) - \phi(y) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \bar{f}(z) \left[\phi(y + \varepsilon^p (e_{i+1} - e_i)) - \phi(y) \right] \\ &+ \frac{\lambda_d(z)}{\varepsilon} y_d \left[\phi(y - \varepsilon^p e_d) - \phi(y) \right] \bar{f}(z + e_1) \\ &+ \frac{1}{\varepsilon} \phi(y) L_{y_d} h(z) \end{aligned}$$

De plus, le processus

$$\varepsilon \left[f(Y^\varepsilon(t), Z^\varepsilon(t)) - f(Y^\varepsilon(0), Z^\varepsilon(0)) \right] - \int_0^t \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l} \varepsilon A^\varepsilon f(X^\varepsilon(s), y, z) \Gamma_\varepsilon(ds, dy, dz) \quad (2.7)$$

est une $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale.

Avec le Lemme 1.5 de [40], comme $\varepsilon A^\varepsilon f(X^\varepsilon(s), y, z) \xrightarrow[\varepsilon \rightarrow 0]{} \phi(y) L_{y_d} \bar{f}(z)$:

$$\begin{aligned} \forall \phi \in C^1, \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_0^t \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l} \varepsilon A^\varepsilon f(X^\varepsilon(s), y, z) \Gamma_\varepsilon(ds, dy, dz) &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l} \phi(y) L_{y_d} \bar{f}(z) \Gamma(ds, dy, dz) \\ &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}^d} \phi(y) \int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \Gamma(ds, dy, dz) \end{aligned}$$

D'après (2.7),

$$\int_0^t \int_{\mathbb{R}^d} \phi(y) \int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \Gamma(ds, dy, dz)$$

est une martingale continue à variations bornées, par conséquent elle est égale à 0 pour tout \bar{f} et ϕ . Avec le Lemme 1.4 de [40], il existe un processus γ_s tel que, pour tout \bar{f} et pour tout ϕ :

$$\int_0^t \int_{\mathbb{R}^d} \phi(y) \int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \Gamma(ds, dy, dz) = \int_0^t \int_{\mathbb{R}^d} \phi(y) \int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \gamma_s(dy, dz) ds$$

D'après le théorème de désintégration de mesure (Chapitre III de [14]), avec la projection naturelle $\pi : \mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l \rightarrow \mathbb{R}^d$, $(y, z) \mapsto y$, il existe une famille de mesures de probabilité $(\tilde{\gamma}_{s,y})_{y \in \mathbb{R}^d}$ définie presque partout telle que :

$$\int_{\mathbb{R}^d} \phi(y) \int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \gamma_s(dy, dz) = \int_{\mathbb{R}^d} \phi(y) \left[\int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \tilde{\gamma}_{s,y}(dz) \right] \tilde{\nu}_s(dy)$$

Donc nous avons, pour presque tout $s \in [0, T]$,

$$\forall \phi \in C^1, \int_{\mathbb{R}^d} \phi(y) \left[\int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \tilde{\gamma}_{s,y}(dz) \right] \tilde{\nu}_s(dy) = 0$$

ce qui implique d'après le théorème de Riesz-Markov-Kakutani (théorème 6.19 de [59]) que pour presque tout $s \in [0, T]$,

$$\int_{\mathbb{N}^l} L_{y_d} \bar{f}(z) \tilde{\gamma}_{s,y}(dz) = 0, \tilde{\nu}_s \text{ p.p.}$$

Donc d'après la [Proposition 3.2](#), nous pouvons conclure que pour presque tout $s \in [0, T]$, $\tilde{\gamma}_{s,y}(dz) = \pi_{y_d}(dz)$, $\tilde{\nu}_s \text{ p.p.}$

L'étape suivante consiste à identifier la mesure $\tilde{\nu}_s$. Pour une fonction h dépendant seulement de la seconde variable y , c'est-à-dire $\forall(x, z), h(x, \cdot, z) = h(\cdot)$, pour presque tout $s \in [0, T]$:

$$\begin{aligned} A^\varepsilon h(x, y, z) &= \frac{\lambda_0(y, z)}{\varepsilon} x \left[h(y + \varepsilon^p e_1) - h(y) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \left[h(y - \varepsilon^p e_i) - h(y) \right] + \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \left[h(y + \varepsilon^p (e_{i+1} - e_i)) - h(y) \right] \\ &+ \frac{\lambda_d(z)}{\varepsilon} y_d \left[h(y - \varepsilon^p e_d) - h(y) \right] \\ &= \frac{1}{\varepsilon^{1-p}} \mathcal{H}_x h(x, y, z) + O(1) \end{aligned} \quad (2.8)$$

avec l'opérateur suivant

$$\mathcal{H}_x h(x, y, z) = \lambda_0(y, z) x \frac{\partial h}{\partial e_1}(y) - \sum_{i=1}^d \left(\mu_i(y, z) + \lambda_i(y, z) \right) y_i \frac{\partial h}{\partial e_i}(y) + \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(y, z) y_i \frac{\partial h}{\partial e_{i+1}}(y) \quad (2.9)$$

Par définition du générateur infinitésimal, le processus :

$$\varepsilon^{1-p} \left[f(Y^\varepsilon(t)) - f(Y^\varepsilon(0)) \right] - \int_0^t \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l} \mathcal{H}_{X^\varepsilon(s)} h(X^\varepsilon(s), y, z) \Gamma_\varepsilon(ds, dy, dz) + R^\varepsilon h(t) \quad (2.10)$$

est une $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale avec

$$R^\varepsilon h(t) = \int_0^t \left[\mathcal{H}_{X^\varepsilon(s)} h(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s), Z^\varepsilon(s)) - \varepsilon^{1-p} A^\varepsilon h(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s), Z^\varepsilon(s)) \right] ds$$

En utilisant les mêmes arguments que précédemment

$$\int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l} \mathcal{H}_{x(s)} h(x(s), y, z) \tilde{\gamma}_{s,y}(dz) \tilde{\nu}_s(dy) = 0 \text{ presque sûrement}$$

Alors,

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l} \mathcal{H}_{x(s)} h(x(s), y, z) \tilde{\gamma}_{s,y}(dz) \tilde{\nu}_s(dy) &= \int_{\text{Supp}(\tilde{\nu}_s) \times \mathbb{N}^l} \mathcal{H}_{x(s)} h(x(s), y, z) \pi_{y_d}(dz) \tilde{\nu}(dy) \\ &= \int_{\text{Supp}(\tilde{\nu}_s)} \left(\int_{\mathbb{N}^l} \mathcal{H}_{x(s)} h(x(s), y, z) \pi_{y_d}(dz) \right) \tilde{\nu}_s(dy) \\ &= \int_{\mathbb{R}^d} \tilde{\mathcal{H}}_{x(s)} h(x(s), y) \tilde{\nu}_s(dy) \end{aligned}$$

car $\tilde{\mathcal{H}}_{x(s)}h(\cdot, y)$ est défini sur \mathbb{R}^d (voir [Définition 3.2](#)).

Avec l'[hypothèse 3.2](#), pour presque tout $s \in [0, T]$,

$$\tilde{\nu}_s(dy) = \delta_{v_{x(s)}^*}(dy) \text{ avec } v^* \text{ l'unique point fixe défini par la } \text{Proposition 3.3.}$$

Nous avons donc identifié la mesure limite Γ :

$$\Gamma(ds, dy, dz) = \pi_{(y_{x(s)}^*)_d}(dz) \delta_{y_{x(s)}^*}(dy) ds.$$

Il reste à identifier la fonction x . Tout d'abord, comme la première composante X^ε fait des sauts tendant vers 0 (quand ε tend vers 0), c'est-à-dire pour tout $T > 0$,

$$\sup_{t \in [0, T]} |X^\varepsilon(t) - X^\varepsilon(t^-)| \leq \varepsilon \rightarrow 0,$$

x est une fonction continue.

Soit $A : \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}^+) \rightarrow \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^d)$ le générateur infinitésimal défini pour tout $(x, y, z) \in \mathbb{F}$ par :

$$Af(x, y, z) = \left(r_0(y, z) - \lambda_0(y, z) - \mu_0(y, z) \right) x f'(x).$$

$$\text{Avec } R^\varepsilon(t) = \int_0^t \left[AId - A^\varepsilon Id \right] (X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s), Z^\varepsilon(s)) ds,$$

$$M_{Id}^\varepsilon(t) = f(X^\varepsilon(t)) - f(X^\varepsilon(0)) - \int_0^t AId(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s), Z^\varepsilon(s)) ds + R^\varepsilon(t) \quad (2.11)$$

est une $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale à variation quadratique prévisible

$$\langle M_{Id}^\varepsilon \rangle_t = \varepsilon \int_0^t \left[r_0 + \lambda_0 + \mu_0 \right] (Y^\varepsilon(s), Z^\varepsilon(s)) ds.$$

Avec la [Proposition 3.1](#), $\mathbb{E}(\langle M_{Id}^\varepsilon \rangle_t) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} 0$ et $M_t \equiv 0$ pour tout $t > 0$.

Alors comme pour le cas à 2 échelles de temps, en appliquant le Lemme 1.5d de [40], il existe une filtration $(\mathcal{F}_t)_t$ telle que pour $f(x, y, z) = x$, le processus

$$M_t = x(t) - x^{in} - \int_0^t \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^d} AId(x(s), y, z) \Gamma(ds, dy, dz) \quad (2.12)$$

est une $(\mathcal{F}_t)_t$ -martingale. Or pour $s > 0$,

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^d} AId(x(s), y, z) \Gamma(ds, dy, dz) &= x(s) \int_{\mathbb{R}^d} \left(R_0(y) - \Lambda_0(y) - M_0(x(s), y) \right) \delta_{y_{x(s)}^*}(dy) \\ &= x(s) D_0(x(s)) \end{aligned}$$

Ainsi, x est solution de

$$x(t) = x^{in} + \int_0^t x(s) D_0(x(s)) ds$$

Comme S_f est continue pour toute fonction f bornée par $V_p + 1$ pour $p \in \mathcal{P}$ ([Proposition 3.2](#)), la fonction D_0 est continue et par composition, nous obtenons que x appartient à $\mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+)$ et est solution de :

$$\frac{dx}{dt}(t) = D_0(x(t))x(t), \quad x(0) = x^{in}.$$

4.3 Unicité de la limite

L'unicité de la mesure stationnaire Γ découle directement de l'unicité de la mesure de probabilité invariante π_{y_d} de la partie rapide ([Proposition 3.2](#)) et de l'unicité d'une mesure stationnaire pour l'opérateur \mathcal{H}_x ([Hypothèse 3.2](#)).

Prouvons l'unicité de x , solution de

$$\frac{dw}{dt} = D_0(w)w, \quad w(0) = x^{in}. \quad (2.13)$$

Montrons que la fonction F définie sur \mathbb{R}^+ par

$$F(w) = w \langle r_0(y_w^*, \cdot) - \lambda_0(y_w^*, \cdot) - \mu_0(y_w^*, \cdot), \pi_{(y_w^*)_d} \rangle$$

est localement lipschitzienne.

Soient $w_1 \in \mathbb{R}^+$ et $U \subset \mathbb{R}^+$ un voisinage de w_1 . Pour tout $w_2 \in U$, avec $g(w, \cdot) = r_0(y_w^*, \cdot) - \lambda_0(y_w^*, \cdot) - \mu_0(y_w^*, \cdot)$,

$$\begin{aligned} F(w_1) - F(w_2) &= w_1 \langle g(w_1, \cdot), \pi_{(y_{w_1}^*)_d} - \pi_{(y_{w_2}^*)_d} \rangle + (w_1 - w_2) \langle g(w_1, \cdot), \pi_{(y_{w_2}^*)_d} \rangle \\ &\quad + w_2 \langle g(w_1, \cdot) - g(w_2, \cdot), \pi_{(y_{w_2}^*)_d} \rangle \end{aligned} \quad (2.14)$$

Avec les [Hypothèses 2.3](#) et [2.6](#), il existe $p \in \mathcal{P}$ et $\alpha_{w_1} > 0$ tels que $g(w_1, \cdot) \leq \alpha_{w_1}(1 + V_p)$. Avec le caractère lipschitzien de la fonction S_g , il reste seulement à traiter le dernier terme de [\(2.14\)](#) pour pouvoir conclure que la fonction F est localement lipschitzienne.

Or avec les [Hypothèses 2.6](#) et [3.3](#), la fonction g est localement lipschitzienne selon sa première variable, donc il existe $C > 0$ (dépendant de w_1) tel que

$$\forall w_2 \in U, \quad \left| F(w_1) - F(w_2) \right| \leq C|w_1 - w_2|$$

D'après le théorème de Cauchy-Lipschitz, la solution maximale de l'équation [\(2.13\)](#) est unique. Enfin, comme la fonction D_0 est bornée supérieurement par R_0 ([Hypothèse 2.3](#)), il y a une unique solution globale à [\(2.13\)](#).

5 Discussion du modèle limite

Les outils mathématiques utilisés afin de prouver l'existence et l'unicité d'une limite au modèle à trois échelles de temps sont les mêmes que ceux du [chapitre 1](#). Néanmoins, nous avons dû faire les hypothèses supplémentaires suivantes :

- une hypothèse sur la dépendance des taux de transition permettant de séparer plus facilement chaque échelle de temps ([Hypothèse 2.2](#)),
- une hypothèse sur la monotonie des taux intervenant au sein de la partie intermédiaire du processus ([Hypothèse 3.1](#)) afin de garantir l'existence d'un unique point fixe au système [\(2.2\)](#),
- une hypothèse sur la mesure stationnaire de l'opérateur $\tilde{\mathcal{H}}_x$ ([Hypothèse 3.2](#)).
- une hypothèse sur la dépendance du point fixe y^* à l'effectif de la réserve ([Hypothèse 3.3](#)).

La première hypothèse est nécessaire à la fois pour que chaque échelle de temps interagisse simplement avec les autres échelles et pour être capable d'étudier la distribution limite π et le point fixe y^* . D'un point de vue biologique, il n'est pas choquant qu'un follicule régule seulement les follicules dans le même stade de maturation (effet de compétition) et les follicules moins matures (ralentissement de la croissance pour préserver la capacité de reproduction le plus longtemps possible).

Les [Hypothèses 3.1](#) et [3.2](#) sont étroitement liées à l'étude du système d'EDO caractérisant l'échelle de temps intermédiaire du modèle. En dimension quelconque, les points fixes de tels systèmes sont particulièrement ardu à déterminer ce qui nous oblige à faire des hypothèses aussi contraignantes. En très petite dimension (d égal 1 ou 2) ou avec des formes de taux de transition connues, l'hypothèse sur la monotonie des taux de l'échelle intermédiaire pourrait probablement être relaxée.

Concernant la mesure stationnaire de l'opérateur $\tilde{\mathcal{H}}_x$, la situation est un peu différente. Deux propriétés doivent être vérifiées : la non-existence d'un cycle limite et l'unicité d'une mesure stationnaire pour l'opérateur $\tilde{\mathcal{H}}_x$.

L'hypothèse suivante garantit que le point fixe y^* est atteint quelque soit la condition initiale, excluant ainsi l'existence d'un cycle limite :

Hypothèse 5.1

$\forall x > 0$, pour toute condition initiale $v_0 \in (\mathbb{R}^+)^d$, $\|v(t) - v_x^*\| \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0$
avec $v(t)$ la solution du système [\(2.2\)](#).

La principale difficulté pour pouvoir utiliser cette hypothèse est la traduction d'une propriété sur le système d'EDO en une propriété sur les mesures stationnaires de l'opérateur associé à ce système. Ce travail est encore en cours afin de remplacer l'[hypothèse 3.2](#) par l'[hypothèse 5.1](#).

Enfin la dernière hypothèse sur la dépendance (en x) du point fixe y^* est une hypothèse technique. Cette hypothèse est cohérente avec le fait que l'opérateur associé à ce point fixe est linéaire selon la variable x . Malgré la simplicité de cette opérateur et l'hypothèse faite sur la monotonie des taux, nous n'avons pas réussi à prouver la dépendance linéaire en x du point fixe y^* , ce qui nous a conduit à supposer ce résultat.

6 Étude de l'erreur d'approximation

Dans la suite, nous nous intéressons à l'erreur entre le modèle et sa limite dans les cas où l'on considère 2 ([Chapitre 1](#)) ou 3 ([Chapitre 2](#)) échelles de temps. La méthode utilisée est inspirée de [\[36\]](#) et ce travail a été effectué en collaboration avec Léa Popovic ¹.

Afin de présenter la méthode utilisée, nous présentons tout d'abord le cas avec deux échelles de temps.

6.1 Erreur d'approximation pour deux échelles de temps

Nous utilisons les mêmes notations que celles du [chapitre 1](#). Sous certaines hypothèses, le processus $(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$ converge vers le processus (x, Γ) où x est solution d'une équation différentielle

1. Department of Mathematics & Statistics, Concordia University, Montréal, Canada

ordinaire couplée avec la mesure Γ .

La convergence de la seconde composante Y^ε a lieu à travers la convergence de sa mesure d'occupation vers Γ . Nous étudierons donc seulement l'erreur entre la réserve X^ε et sa limite x .

6.1.1 Décomposition de l'erreur

Soit $U^\varepsilon(t) = \frac{X^\varepsilon(t) - x(t)}{\sqrt{\varepsilon}}$ l'erreur entre la réserve et sa limite.

Soient $F(x, y) = f(y)x$ le taux de décroissance de la réserve avec $f(y) = r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y)$.

D'après la définition du générateur infinitésimal, le processus suivant

$$M^{\varepsilon,1}(t) = X^\varepsilon(t) - X^\varepsilon(0) - \int_0^t F^\varepsilon(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) ds, \quad (2.15)$$

est une $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale.

Pour une fonction H^ε bien choisie, l'erreur U^ε peut se décomposer de la façon suivante :

$$\begin{aligned} U^\varepsilon(t) &= U^\varepsilon(0) + \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t F(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) ds - \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \Lambda_0(x(s))x(s) ds + \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} M^{\varepsilon,1}(t) \\ &= U^\varepsilon(0) + \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \left[\Lambda_0(X^\varepsilon(s))X^\varepsilon(s) - \Lambda_0(x(s))x(s) \right] ds \end{aligned} \quad (2.16)$$

$$+ \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \left[F(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) - \Lambda_0(X^\varepsilon(s))X^\varepsilon(s) - A^\varepsilon H^\varepsilon(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) \right] ds \quad (2.17)$$

$$+ \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left[H^\varepsilon(X^\varepsilon(t), Y^\varepsilon(t)) - H^\varepsilon(X^\varepsilon(0), Y^\varepsilon(0)) \right] \quad (2.18)$$

$$+ \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left(M^{\varepsilon,1}(t) - M^{\varepsilon,2}(t) \right) \quad (2.19)$$

avec la $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale suivante

$$M^{\varepsilon,2}(t) = H^\varepsilon(X^\varepsilon(t), Y^\varepsilon(t)) - H^\varepsilon(X^\varepsilon(0), Y^\varepsilon(0)) - \int_0^t A^\varepsilon H^\varepsilon(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) ds. \quad (2.20)$$

La caractérisation de l'erreur U^ε se fait en trois étapes : le choix d'une fonction H^ε afin que les termes (2.17) and (2.18) tendent vers 0 quand ε tend vers 0, puis le calcul de la variation quadratique de la différence des martingales (terme (2.19)) et enfin le passage à la limite dans l'expression ci-dessus.

6.1.2 Sélection de la fonction H^ε

D'après la définition de Λ_0 , pour tout $(x, y) \in \mathbb{R}^+ \times (\mathbb{R}^+)^d$,

$$F(x, y) - \Lambda_0(x)x = x \left[(r_0(y) - \lambda_0(y) - \mu_0(y)) - \langle r_0 - \lambda_0 - \mu_0, \pi_x \rangle \right]$$

Avec $f = r_0 - \lambda_0 - \mu_0$, cette expression est semblable à l'équation de Poisson associée à (f, L_x) :

$$L_x g(y) = \langle f, \pi_x \rangle - f(y) \quad (2.21)$$

D'après la preuve du théorème 3.1 du chapitre 1, pour tout $x > 0$, l'équation de Poisson admet une solution g_x tel qu'il existe $\alpha_x < \infty$ tel que $|g_x| \leq \alpha_x(V_p + 1)$.

Soient $\tilde{g}_x = g_x(\cdot + e_1)$ et $\Delta_x = (\tilde{g}_x - g_x)\lambda_0$. Après calculs, nous vérifions que $\frac{g_{x+\varepsilon} - g_x}{\varepsilon}$ est solution de l'équation de Poisson associée à $(\Delta_x, L_{x+\varepsilon})$.

Ainsi, pour tout compact K de \mathbb{N}^d ,

$$\forall x > 0, \forall \varepsilon > 0, \forall y \in K, g_{x+\varepsilon}(y) - g_x(y) = \mathcal{O}(\varepsilon) \quad (2.22)$$

La proposition suivante indique le choix de la fonction H^ε pour que le terme (2.17) dans la décomposition de l'erreur tende vers 0.

Proposition 6.1

Soient pour tout $(x, y) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^d$, $H^\varepsilon(x, y) = -\varepsilon x g_x(y)$ et

$$I^\varepsilon(x, y) = F^\varepsilon(x, y) - \Lambda_0(x)x - A^\varepsilon H^\varepsilon(x, y)$$

Alors, pour tout compact $K \subset \mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^d$,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \sup_{(x, y) \in K} \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} |I^\varepsilon(x, y)| = 0$$

Démonstration : Soient K un compact de $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{N}^d$ et (x, y) un élément de ce compact. D'après la définition du générateur A^ε (Définition 2.1 du chapitre 1) :

$$\begin{aligned} A^\varepsilon H^\varepsilon(x, y) &= r_0(y)x \left[x g_x(y) - (x + \varepsilon) g_{x+\varepsilon}(y) \right] + \lambda_0(y)x \left[x g_x(y) - (x - \varepsilon) g_{x-\varepsilon}(y + e_1) \right] \\ &+ \mu_0(y)x \left[x g_x(y) - (x - \varepsilon) g_{x-\varepsilon}(y) \right] + \sum_{i=1}^d \mu_i(y) y_i x \left[g_x(y) - g_x(y - e_i) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(y) y_i x \left[g_x(y) - g_x(y + e_{i+1} - e_i) \right]. \\ &= r_0(y)x^2 \left[g_x(y) - g_{x+\varepsilon}(y) \right] + \lambda_0(y)x^2 \left[g_x(y) - g_{x-\varepsilon}(y + e_1) \right] \\ &+ \mu_0(y)x^2 \left[g_x(y) - g_{x-\varepsilon}(y) \right] - x \left[L_x g_x(y) - \lambda_0(y)x(g_x(y + e_1) - g_x(y)) \right] \\ &+ \varepsilon \left[-r_0(y)x g_{x+\varepsilon}(y) + \lambda_0(y)x g_{x-\varepsilon}(y + e_1) + \mu_0(y)x g_{x-\varepsilon}(y) \right] \end{aligned}$$

Donc comme g_x est solution de l'équation de Poisson associée à (f, L_x) :

$$\begin{aligned} I^\varepsilon(x, y) &= -r_0(y)x^2 \left[g_x(y) - g_{x+\varepsilon}(y) \right] - \lambda_0(y)x^2 \left[g_x(y + e_1) - g_{x-\varepsilon}(y + e_1) \right] \\ &- \mu_0(y)x^2 \left[g_x(y) - g_{x-\varepsilon}(y) \right] + \varepsilon \left[r_0(y)x g_{x+\varepsilon}(y) - \lambda_0(y)x g_{x-\varepsilon}(y + e_1) - \mu_0(y)x g_{x-\varepsilon}(y) \right] \end{aligned}$$

Avec l'équation (2.22), les termes oranges tendent vers 0 à vitesse ε . De plus, comme K est un compact et que toutes les fonctions apparaissant dans I^ε sont bornées sur un compact :

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \sup_{x, y} \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} |I^\varepsilon(x, y)| = 0$$

■

6.1.3 Variation quadratique

Soit $M^\varepsilon = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}(M^{\varepsilon,1} - M^{\varepsilon,2})$.

Afin de caractériser la variance de la limite de la martingale M^ε , nous devons identifier la fonction G telle que

$$\frac{1}{\varepsilon} \left[X^\varepsilon - H^\varepsilon(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \right]_t - \int_0^t G(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) ds \rightarrow 0 \quad (2.23)$$

Pour cela, nous calculons la variation quadratique de $X^\varepsilon - H^\varepsilon(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$, la multiplions par $\frac{1}{\varepsilon}$ et identifions les termes d'ordre 1.

Avec l'expression précédente de $H^\varepsilon(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$, nous avons

$$\begin{aligned} \frac{1}{\varepsilon} \left[X^\varepsilon - H^\varepsilon(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \right]_t &= \frac{1}{\varepsilon} \left[X^\varepsilon + \varepsilon X^\varepsilon g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon) \right]_t \\ &= \int_0^t \left[\varepsilon + \varepsilon (X^\varepsilon + \varepsilon) g_{X^\varepsilon+\varepsilon}(Y^\varepsilon) - \varepsilon X^\varepsilon g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon) \right]^2 \frac{r_0(Y^\varepsilon)}{\varepsilon^2} X^\varepsilon \\ &+ \int_0^t \left[-\varepsilon + \varepsilon (X^\varepsilon - \varepsilon) g_{X^\varepsilon-\varepsilon}(Y^\varepsilon) - \varepsilon X^\varepsilon g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon) \right]^2 \frac{\mu_0(Y^\varepsilon)}{\varepsilon^2} X^\varepsilon \\ &+ \int_0^t \left[-\varepsilon + \varepsilon (X^\varepsilon - \varepsilon) g_{X^\varepsilon-\varepsilon}(Y^\varepsilon + e_1) - \varepsilon X^\varepsilon g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon) \right]^2 \frac{\lambda_0(Y^\varepsilon)}{\varepsilon^2} X^\varepsilon \\ &+ \sum_{i=1}^d \int_0^t \left[\varepsilon X^\varepsilon (g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon - e_i) - g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon)) \right]^2 \frac{\mu_i(Y^\varepsilon)}{\varepsilon^2} Y_i^\varepsilon \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \int_0^t \left[\varepsilon X^\varepsilon (g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon + e_{i+1} - e_i) - g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon)) \right]^2 \frac{\lambda_i(Y^\varepsilon)}{\varepsilon^2} Y_i^\varepsilon \end{aligned}$$

Comme tous les crochets sont mis au carré, les termes d'ordre 1 sont

$$\begin{aligned} \frac{1}{\varepsilon} \left[X^\varepsilon - H^\varepsilon(X^\varepsilon, Y^\varepsilon) \right]_t &= \int_0^t r_0(Y^\varepsilon) X^\varepsilon + \int_0^t \mu_0(Y^\varepsilon) X^\varepsilon \\ &+ \int_0^t \left[-1 + X^\varepsilon (g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon + e_1) - g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon)) \right]^2 \lambda_0(Y^\varepsilon) X^\varepsilon \\ &+ \sum_{i=1}^d \int_0^t \left[X^\varepsilon (g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon - e_i) - g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon)) \right]^2 \mu_i(Y^\varepsilon) Y_i^\varepsilon \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \int_0^t \left[X^\varepsilon (g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon + e_{i+1} - e_i) - g_{X^\varepsilon}(Y^\varepsilon)) \right]^2 \lambda_i(Y^\varepsilon) Y_i^\varepsilon + o(1) \end{aligned}$$

Ainsi pour tout x, y , la fonction G solution de (2.23) est :

$$G(x, y) = r_0(y)x + \mu_0(y)x + \left[x (g_x(y + e_1) - g_x(y)) - 1 \right]^2 \lambda_0(y)x \quad (2.24)$$

$$+ \sum_{i=1}^d \left[x (g_x(y - e_i) - g_x(y)) \right]^2 \mu_i(y)y_i + \sum_{i=1}^{d-1} \left[x (g_x(y + e_{i+1} - e_i) - g_x(y)) \right]^2 \lambda_i(y)y_i \quad (2.25)$$

6.1.4 Passage à la limite

Avec les éléments des sous-sections précédentes, nous pouvons énoncer le théorème caractérisant l'erreur :

Théorème 6.1

Pour tout $t > 0$, $M^\varepsilon(t) = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left(M^{\varepsilon,1}(t) - M^{\varepsilon,2}(t) \right) \Rightarrow M$ avec M un processus gaussien de moyenne nulle avec des incréments indépendants :

$$\mathbb{E} \left(M(t) M^T(t) \right) = \int_0^t \langle G(x(s), \cdot), \pi_{x(s)} \rangle ds$$

Pour toute condition initiale $U^\varepsilon(0)$ telle que, pour $U^{in} \in \mathbb{R}^+$,

$$U^\varepsilon(0) \xrightarrow[a.s.]{} U^{in}$$

le processus U^ε converge vers le processus U vérifiant

$$U(t) = U^{in} + \int_0^t \left[\Lambda'_0(x(s))x(s) + \Lambda_0(x(s)) \right] U(s) ds + \int_0^t \sqrt{\langle G(x(s), \cdot), \pi_{x(s)} \rangle} dW_s$$

avec W le mouvement brownien standard.

Démonstration : La martingale M^ε s'écrit :

$$\begin{aligned} M^\varepsilon(t) &= \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left[X^\varepsilon(t) - H^\varepsilon \left(X^\varepsilon(t), Y^\varepsilon(t) \right) \right] - \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left[X^\varepsilon(0) - H^\varepsilon \left(X^\varepsilon(0), Y^\varepsilon(0) \right) \right] \\ &\quad - \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \left[A^\varepsilon H^\varepsilon \left(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s) \right) - F \left(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s) \right) \right] ds \end{aligned}$$

Or pour $s > 0$,

$$M^\varepsilon(s) - M^\varepsilon(s-) = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left[X^\varepsilon(s) - X^\varepsilon(s-) \right] - \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left[H^\varepsilon \left(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s) \right) - H^\varepsilon \left(X^\varepsilon(s-), Y^\varepsilon(s-) \right) \right]$$

Comme $X^\varepsilon(s) \in \varepsilon\mathbb{N}$ et comme H^ε est d'ordre ε ,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} |\tilde{M}^\varepsilon(s) - \tilde{M}^\varepsilon(s-)| \right] = 0$$

Avec l'expression de la variation quadratique de M^ε obtenue dans la partie précédente, d'après le théorème central limite pour les martingales (Théorème 7.1.4 de [21]), la martingale M^ε converge vers le processus Gaussien M avec

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left(M(t) M^T(t) \right) &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_0^t G(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) ds \\ &= \int_0^t G(x(s), y) \Gamma(dy, ds) \\ &= \int_0^t \langle G(x(s), \cdot), \pi_{x(s)} \rangle ds \end{aligned}$$

En reprenant la décomposition de U^ε , d'après la définition de H^ε et avec la Proposition 6.1, les termes (2.17) and (2.18) tendent vers 0 quand ε tend vers 0.

Comme $X^\varepsilon = x + \sqrt{\varepsilon}U^\varepsilon$, avec un développement de Taylor,

$$\Lambda_0(X^\varepsilon(s))X^\varepsilon(s) - \Lambda_0(x(s))x(s) = \sqrt{\varepsilon}[\Lambda'_0(x(s))x(s) + \Lambda_0(x(s))]U^\varepsilon(s) + \mathcal{O}(\varepsilon)$$

Ainsi le terme intégral dans (2.16) converge vers

$$\int_0^t [\Lambda'_0(x(s))x(s) + \Lambda_0(x(s))]U(s) ds$$

Nous obtenons ainsi que la limite U du processus U^ε est définie par

$$U(t) = U^{in} + \int_0^t [\Lambda'_0(x(s))x(s) + \Lambda_0(x(s))]U(s) ds + \int_0^t \sqrt{\langle G(x(s), \cdot), \pi_{x(s)} \rangle} dW_s \quad \blacksquare$$

6.2 Erreur d'approximation pour trois échelles de temps

Cette dernière section présente des travaux en cours non finalisé sur l'erreur entre le modèle à trois échelles de temps et sa limite, utilisant la même méthode que précédemment. Rappelons le résultat obtenu dans la section 4 :

Théorème 6.2

Pour toute condition initiale $\Psi^\varepsilon(0) \in \mathbb{F}_0$ (avec x^{in} la limite de $X^\varepsilon(0)$), le processus $(X^\varepsilon, \Gamma_\varepsilon)$ est relativement compact dans $\mathcal{D}_{\mathbb{R}^+}[0, \infty[\times \mathcal{L}_m(\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l)$, et a un unique processus limite $(x, \Gamma) \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+) \times \mathcal{L}_m(\mathbb{R}^d \times \mathbb{N}^l)$ tel que :

$$\begin{cases} x'(t) &= D_0(x(t))x(t), \quad t > 0, \quad \text{with } x(0) = x^{in} \\ D_0(x) &= \sum_{z \in \mathbb{N}^l} (r_0(y_x^*, z) - \lambda_0(y_x^*, z) - \mu_0(y_x^*, z)) \pi_{(y_x^*)_d}(z) \\ \Gamma(dy, dz, ds) &= \delta_{y_{x(s)}^*}(dy) \pi_{(y_{x(s)}^*)_d}(dz) ds \end{cases}$$

où,

- pour tout $x > 0$, y_x^* est l'unique point fixe du système d'équations (2.2),
- pour $y \in \mathbb{R}^d$, π_y est l'unique mesure de probabilité invariante du processus défini par le générateur L_{y_d} (Proposition 3.2).

L'opérateur associé au système d'équations (2.2) est le suivant, pour $x > 0$ fixé, $h \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^d)$:

$$\tilde{\mathcal{H}}_x h(y) = \Lambda_0(y)x \frac{\partial h}{\partial e_1}(y) - \sum_{i=1}^d (M_i(y) + \Lambda_i(y)) y_i \frac{\partial h}{\partial e_i}(y) + \sum_{i=1}^{d-1} \Lambda_i(y) y_i \frac{\partial h}{\partial e_{i+1}}(y)$$

Soit $U^\varepsilon(t) = \frac{X^\varepsilon(t) - x(t)}{\sqrt{\varepsilon}}$ l'erreur entre la réserve X^ε et sa limite x . Soient les trois fonctions suivantes :

$$\begin{cases} f(y, z) = r_0(y, z) - \lambda_0(y, z) - \mu_0(y, z) \\ \bar{F}(x, y, z) = x f(y, z) \\ \bar{F}(x, y) = x \langle f(y, \cdot), \pi_y \rangle \end{cases}$$

La caractérisation de l'erreur d'approximation (c'est-à-dire la limite de U^ε quand ε tend vers 0) est obtenue de la façon suivante :

- le processus U^ε est décomposé en 5 termes en introduisant deux fonction H_1^ε et H_2^ε ,
- les fonctions H_1^ε et H_2^ε sont choisies à l'aide de deux équations de Poisson et une équation aux dérivées partielles afin que trois termes parmi les 5 tendent vers 0,
- le théorème central limite pour les martingales permet de conclure sur la limite de U^ε .

Dans toute la suite, nous supposons que **la vitesse de l'échelle intermédiaire** ε^p est telle que $p > \frac{1}{2}$. Cette hypothèse est discutée dans la [sous-section 6.3](#).

6.2.1 Décomposition de l'erreur

Comme $\bar{F}(x, y_x^*) = xD_0(x)$,

$$U^\varepsilon(t) = U^\varepsilon(0) + \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \left[F(\Psi^\varepsilon(s)) - \bar{F}(x(s), y_{x(s)}^*) \right] ds + \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} M^{\varepsilon,1}(t)$$

où

$$M^{\varepsilon,1}(t) = X^\varepsilon(t) - X^\varepsilon(0) - \int_0^t F(\Psi^\varepsilon(s)) ds, \quad (2.26)$$

est une $\mathcal{F}_t^\varepsilon$ -martingale.

Pour deux fonctions à déterminer H_1^ε et H_2^ε , nous décomposons l'erreur U^ε de la façon suivante :

$$U^\varepsilon(t) = U^\varepsilon(0) + \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \left[\bar{F}(X^\varepsilon(s), y_{X^\varepsilon(s)}^*) - \bar{F}(x(s), y_{x(s)}^*) \right] ds \quad (2.27)$$

$$+ \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \left[F(\Psi^\varepsilon(s)) - \bar{F}(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) - A^\varepsilon H_1^\varepsilon(\Psi^\varepsilon(s)) \right] ds \quad (2.28)$$

$$+ \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \int_0^t \left[\bar{F}(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s)) - \bar{F}(X^\varepsilon(s), y_{X^\varepsilon(s)}^*) - A^\varepsilon H_2^\varepsilon(\Psi^\varepsilon(s)) \right] ds \quad (2.29)$$

$$+ \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left[H_{tot}^\varepsilon(\Psi^\varepsilon(t)) - H_{tot}^\varepsilon(\Psi^\varepsilon(0)) \right] \quad (2.30)$$

$$+ \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} \left(M^{\varepsilon,1}(t) - M^{\varepsilon,2}(t) \right) \quad (2.31)$$

avec $H_{tot}^\varepsilon = H_1^\varepsilon + H_2^\varepsilon$ et $M^{\varepsilon,2}$ la martingale suivante :

$$M^{\varepsilon,2}(t) = H_{tot}^\varepsilon(\Psi^\varepsilon(t)) - H_{tot}^\varepsilon(\Psi^\varepsilon(0)) - \int_0^t A^\varepsilon H_{tot}^\varepsilon(\Psi^\varepsilon(s)) ds$$

Dans la décomposition ci-dessus, chaque source d'erreur a été séparée et peut ainsi être traitée séparément. Chacune de ses erreurs provient de la différence au sein d'une échelle de temps entre le modèle initial et le modèle limite.

Le terme (2.28) représente l'effet sur la réserve de la différence entre le taux de décroissance effectif de X^ε ($F(\Psi^\varepsilon)$) et le taux de décroissance moyennisé selon π ($\bar{F}(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$).

L'erreur provenant de l'échelle intermédiaire ; c'est-à-dire entre le taux de décroissance moyennisé selon π ($\bar{F}(X^\varepsilon, Y^\varepsilon)$) et le même taux évalué au point fixe y^* ; est représentée par le terme (2.29).

Enfin le terme (2.27) représente l'erreur due à la réserve elle-même.

Les termes (2.30) and (2.31) sont des termes de compensation.

6.2.2 Contrôle de l'erreur issue de l'échelle rapide

Cette erreur provient de la différence entre Z^ε et sa limite $\pi_{Y_d^\varepsilon}$. La fonction H_1^ε recherchée pour que le terme (2.28) tende vers 0 dépend ainsi seulement de la dernière composante du modèle z . De plus, pour tout $(x, y, z) \in \mathbb{F}$, on a

$$F(x, y, z) - \bar{F}(x, y) = x \left(f(y, z) - \langle f(y, \cdot), \pi_y \rangle \right)$$

ce qui nous incite à définir l'équation de Poisson associée à (L_{y_d}, f) , pour tout $y \in (\mathbb{R}_*^+)^d$:

$$L_{y_d} g(z) = \langle f(y, \cdot), \pi_y \rangle - f(y, z) \quad (2.32)$$

et pour tout $p \in \mathcal{P}$, la fonction V_p définie pour tout $z \in \mathbb{N}^l$ par

$$V_p(z) = \sum_{i=1}^l \left(\sum_{k=1}^i z_k \right)^{p_i}$$

Dans la suite, nous aurons besoin d'étudier la même équation de Poisson avec une fonction f différente. Pour cette raison, la proposition suivante est vraie pour toute fonction bornée par $V_p + 1$:

Proposition 6.2

Soit une fonction f telle qu'il existe $c > 0$ et $p \in \mathcal{P}$ tels que

$$\forall y \in \mathbb{R}^d, |f(y, \cdot)| \leq c(V_p + 1)$$

Alors l'équation de Poisson associée à (L_{y_d}, f) a une solution g_y telle qu'il existe $\alpha_y < \infty$ tel que $|g_y| \leq \alpha_y(V_p + 1)$.

Démonstration : En utilisant le même raisonnement que dans la démonstration du théorème 3.1 du chapitre 1, on obtient le résultat voulu. ■

La fonction f de la proposition ci-dessus peut dépendre de y . Dans ce cas, en s'inspirant du résultat démontré dans le cas des 2 échelles de temps et comme le générateur L_{y_d} est linéaire en y_d , nous faisons l'hypothèse suivante (voir discussion en sous-section 6.3) :

Hypothèse 6.1 (Dépendance en y de la solution de l'équation de Poisson)

Pour tout compact K de $(\mathbb{R}^+)^d \times \mathbb{N}^l$ et pour tout $\varepsilon > 0$, nous supposons que

$$\forall (y, z) \in K, g_{y+\varepsilon}(z) - g_y(z) = \mathcal{O}(\varepsilon)$$

A l'aide de la solution de l'équation de Poisson, nous choisissons $H_1^\varepsilon(x, y, z) = -\varepsilon x g_y(z)$, et en adaptant les calculs de la Proposition 6.1, nous en déduisons la proposition suivante :

Proposition 6.3

Soient g_y la solution de l'équation de Poisson associée à $(L_y, f(y, \cdot))$ et pour tout $(x, y, z) \in \mathbb{F}$, $H_1^\varepsilon(x, y, z) = -\varepsilon x g_y(z)$.

Alors, pour tout compact $K \subset \mathbb{F}$,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \sup_{(x, y, z) \in K} \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} |F(x, y, z) - \bar{F}(x, y) - A^\varepsilon H_1^\varepsilon(x, y, z)| = 0$$

6.2.3 Contrôle de l'erreur issue de l'échelle intermédiaire

Le but de cette partie est de trouver une fonction H_2^ε telle que le terme (2.29) tende vers 0. Celui-ci provient de la différence entre Y^ε et $y_{X^\varepsilon}^*$ et est donc lié à l'opérateur $\tilde{\mathcal{H}}_x$ (2.2) associé au système d'EDOs permettant de définir le point fixe $y_{X^\varepsilon}^*$.

Hypothèse 6.2

Rappelons que :

$$\tilde{\mathcal{H}}_x h(y) = \Lambda_0(y)x \frac{\partial h}{\partial e_1}(y) - \sum_{i=1}^d \left(M_i(y) + \Lambda_i(y) \right) y_i \frac{\partial h}{\partial e_i}(y) + \sum_{i=1}^{d-1} \Lambda_i(y) y_i \frac{\partial h}{\partial e_{i+1}}(y)$$

Soient $x > 0$ et l'équation aux dérivées partielles suivante :

$$\tilde{\mathcal{H}}_x u_x(y) = \bar{F}(x, y) - \bar{F}(x, y_x^*) \quad (2.33)$$

On suppose que l'équation (2.33) admet une solution $u_x \in \mathcal{C}^1((\mathbb{R}^+)^d)$ vérifiant les propriétés suivantes :

- il existe une fonction $D_1 \in \mathcal{C}^1((\mathbb{R}^+)^d)$ telle que :

$$\forall \varepsilon > 0, \quad u_{x+\varepsilon} - u_x = \varepsilon D_1$$

- il existe $p_0 \in \mathcal{P}$ et $c > 0$ tels que

$$\forall y, \quad |\mathcal{H}_x u_x(x, y, \cdot)| \leq c(V_{p_0} + 1)$$

où l'opérateur \mathcal{H}_x est défini par (déjà défini par (2.9))

$$\mathcal{H}_x h(x, y, z) = \lambda_0(y, z)x \frac{\partial h}{\partial e_1}(y) - \sum_{i=1}^d \left(\mu_i(y, z) + \lambda_i(y, z) \right) y_i \frac{\partial h}{\partial e_i}(y) + \sum_{i=1}^{d-1} \lambda_i(y, z) y_i \frac{\partial h}{\partial e_{i+1}}(y)$$

Calculons $A^\varepsilon u_x(x, y, z)$:

$$\begin{aligned} A^\varepsilon u_x(x, y, z) &= \frac{r_0(y, z)}{\varepsilon} x \left[u_{x+\varepsilon}(y) - u_x(y) \right] + \frac{\mu_0(y, z)}{\varepsilon} x \left[u_{x-\varepsilon}(y) - u_x(y) \right] \\ &+ \frac{\lambda_0(y, z)}{\varepsilon} x \left[u_{x-\varepsilon}(y + \varepsilon^p e_1) - u_x(y) \right] + \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \left[u_x(y - \varepsilon^p e_i) - u_x(y) \right] \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(y, z)}{\varepsilon} y_i \left[u_x(y + \varepsilon^p (e_{i+1} - e_i)) - u_x(y) \right] \\ &+ \frac{\lambda_d(y, z)}{\varepsilon} y_d \left[u_x(y - \varepsilon^p e_d) - u_x(y) \right] \end{aligned}$$

Comme u_x est dérivable, en appliquant la formule de Taylor-Lagrange :

$$u_x(y - \varepsilon^p e_i) - u_x(y) = -\varepsilon^p \frac{\partial u_x}{\partial y_i}(y) + R^1(y)$$

avec R^1 négligeable devant ε^p . En faisant de même avec tous les termes de $A^\varepsilon u_x(x, y, z)$:

$$\begin{aligned} A^\varepsilon u_x(x, y, z) &= r_0(y, z)x D_1(y) - \mu_0(y, z)x D_1(y) - \lambda_0(y, z)x D_1(y + \varepsilon^p e_1) \\ &+ \frac{\lambda_0(y, z)}{\varepsilon^{1-p}} x \frac{\partial u_x}{\partial y_1}(y) - \sum_{i=1}^d \frac{\mu_i(y, z)}{\varepsilon^{1-p}} y_i \frac{\partial u_x}{\partial y_i}(y) \\ &+ \sum_{i=1}^{d-1} \frac{\lambda_i(y, z)}{\varepsilon^{1-p}} y_i \left[\frac{\partial u_x}{\partial y_{i+1}}(y) - \frac{\partial u_x}{\partial y_i}(y) \right] - \frac{\lambda_d(y, z)}{\varepsilon^{1-p}} y_d \frac{\partial u_x}{\partial y_d}(y) \\ &+ \frac{R^{tot}(y)}{\varepsilon} \end{aligned}$$

avec le reste R^{tot} négligeable devant ε^p .

Alors en multipliant $A^\varepsilon u_x$ par ε^{1-p} ,

$$\varepsilon^{1-p} \times A^\varepsilon u_x(x, y, z) = \mathcal{H}_x u_x(y) + o(1)$$

Il nous reste donc à compenser l'erreur entre $\mathcal{H}_x u_x$ et $\tilde{\mathcal{H}}_x u_x$. Avec la même méthode que précédemment, comme cette erreur provient de la différence entre Z^ε et $\pi_{Y_d^\varepsilon}$, nous introduisons à x fixé l'équation de Poisson suivante associée à $(L_y, \mathcal{H}_x u_x)$:

$$\begin{aligned} L_y h(z) &= \langle \mathcal{H}_x u_x(y, \cdot), \pi_y \rangle - \mathcal{H}_x u_x(y, z) \\ &= \tilde{\mathcal{H}}_x u_x(x, y) - \mathcal{H}_x u_x(x, y, z) \end{aligned} \quad (2.34)$$

Avec la [Proposition 6.2](#) et l'[hypothèse 6.1](#), l'équation (2.34) ci-dessus a une solution $v_{x,y}$ bornée telle que pour tout $\varepsilon > 0$, pour tout compact $K \in \mathbb{F}$:

- $\forall (x, y, z) \in K, v_{x+\varepsilon, y}(z) - v_{x, y}(z) = \mathcal{O}(\varepsilon)$,
- $\forall (x, y, z) \in K, v_{x, y+\varepsilon}(z) - v_{x, y}(z) = \mathcal{O}(\varepsilon)$.

En choisissant $H_2^\varepsilon(x, y, z) = \varepsilon^{1-p} u_x(y) + \varepsilon v_{x, y}(z)$, nous avons le résultat suivant :

Proposition 6.4

Pour tout compact $K \subset \mathbb{F}$,

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \sup_{(x, y, z) \in K} \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}} |\bar{F}(x, y) - \bar{F}(x, y_x^*) - A^\varepsilon H_2^\varepsilon(x, y, z)| = 0$$

Démonstration : En reprenant le développement de Taylor effectué sur le générateur ci-dessus, nous avons :

$$\begin{aligned} A^\varepsilon H_2^\varepsilon(x, y, z) &= \mathcal{H}_x u_x(x, y, z) + L_y v_{x, y}(z) + \mathcal{O}(\varepsilon^p) \\ &= \tilde{\mathcal{H}}_x u_x(x, y) + \mathcal{O}(\varepsilon^p) \\ &= \bar{F}(x, y) - \bar{F}(x, y_x^*) + \mathcal{O}(\varepsilon^p) \end{aligned}$$

car la fonction u_x vérifie (2.33).

Alors on obtient le résultat car $p > \frac{1}{2}$ et que l'on travaille sur un compact K . ■

6.2.4 Variation quadratique

La dernière étape consiste à calculer la variation quadratique du processus $X^\varepsilon - H_{tot}^\varepsilon$ afin de caractériser à l'aide du théorème central limite pour les martingales, la limite du terme (2.31).

Proposition 6.5

Soit pour tout $(x, y, z) \in \mathbb{F}$,

$$\begin{aligned} G(x, y, z) = & x[r_0(y, z) + \mu_0(y, z)] + \left(\frac{\partial u_x}{\partial y_1}(y) - 1\right)^2 \lambda_0(y, z)x \\ & + \sum_{i=1}^d \left(\frac{\partial u_x}{\partial y_i}(y)\right)^2 \mu_i(y, z)y_i + \sum_{i=1}^{d-1} \left(\frac{\partial u_x}{\partial y_{i+1}}(y) - \frac{\partial u_x}{\partial y_i}(y)\right)^2 \lambda_i(y, z)y_i \\ & + \left[-(g_y(z + e_1) - g_y(z))x + (v_{x,y}(z + e_1) - v_{x,y}(z)) - \frac{\partial u_x}{\partial y_d}(y)\right]^2 \lambda_d(z)y_d \\ & + \sum_{j=1}^l \left[(g_y(z - e_j) - g_y(z))x - (v_{x,y}(z - e_j) - v_{x,y}(z))\right]^2 \mu_{j+d}(z)z_j \\ & + \sum_{j=1}^{l-1} \left[(g_y(z + e_{j+1} - e_j) - g_y(z))x - (v_{x,y}(z + e_{j+1} - e_j) - v_{x,y}(z))\right]^2 \lambda_{j+d}(z)z_j \end{aligned}$$

Alors,

$$\frac{1}{\varepsilon} \left[X^\varepsilon - H_{tot}^\varepsilon(\Psi^\varepsilon) \right]_t - \int_0^t G(\Psi^\varepsilon) ds \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} 0$$

Démonstration : Pour illustrer le calcul, commençons par calculer le terme de $\frac{1}{\varepsilon} [X^\varepsilon - H_{tot}^\varepsilon(\Psi^\varepsilon)]_t$ lié au renouvellement (x devient $x + \varepsilon$ avec un taux xr_0/ε). En notant P^{r_0} ce terme et avec $(x, y, z) = (X^\varepsilon, Y^\varepsilon, Z^\varepsilon)$,

$$P^{r_0}(x, y, z) = \int_0^t \left[\varepsilon - \varepsilon^2 g_y(z) + \varepsilon(v_{x+\varepsilon,y}(z) - v_{x,y}(z)) + \varepsilon^{1-p}(u_{x+\varepsilon}(y) - u_x(y)) \right]^2 \frac{r_0(y, z)}{\varepsilon^2} x ds$$

Comme G représente le terme d'ordre 1 de la variation quadratique divisée par ε , seuls les termes d'ordre ε à l'intérieur de la parenthèse nous intéressent. De plus, avec les hypothèses faites sur les dépendances des fonctions u_x , $v_{x,y}$ et g_y (Hypothèses 6.1 et 6.2),

$$P^{r_0}(x, y, z) = \int_0^t r_0(y, z)x ds + o(1)$$

Comme deuxième illustration, calculons le terme P^{μ_i} pour $1 \leq i \leq d$:

$$\begin{aligned} P^{\mu_i}(x, y, z) = & \int_0^t \left[-\varepsilon(g_{y-\varepsilon^p e_i}(z) - g_y(z))x + \varepsilon(v_{x,y-\varepsilon^p e_i}(z) - v_{x,y}(z)) \right. \\ & \left. + \varepsilon^{1-p}(u_x(y - \varepsilon^p e_i) - u_x(y)) \right]^2 \frac{\mu_i(y, z)}{\varepsilon^2} y_i ds \end{aligned}$$

Au vu des dépendances des fonctions g_y et $v_{x,y}$, le terme en violet est d'ordre ε^{1+p} ; et le terme restant s'écrit :

$$u_x(y - \varepsilon^p e_i) - u_x(y) = -\varepsilon^p \frac{\partial u_x}{\partial y_i}(y) + o(\varepsilon^p)$$

ce qui implique

$$P^{\mu_i}(x, y, z) = \int_0^t \left(\frac{\partial u_x}{\partial y_i}(y) \right)^2 \mu_i(y, z) y_i ds + o(1)$$

En poursuivant les calculs pour chaque transition possible du processus Ψ^ε , on identifie la fonction G voulue. ■

6.2.5 Passage à la limite

En rassemblant tous les éléments des sections précédentes, nous en déduisons le théorème suivant :

Théorème 6.3

Pour tout $t > 0$, $M^\varepsilon(t) = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}(M^{\varepsilon,1}(t) - M^{\varepsilon,2}(t)) \Rightarrow M$ avec M un processus gaussien de moyenne nulle avec des incréments indépendants :

$$\mathbb{E}\left(M(t)M^T(t)\right) = \int_0^t \left\langle G(x(s), y_{x(s)}^*, \cdot), \pi_{(y_{x(s)}^*)_d} \right\rangle ds$$

Pour toute condition initiale $U^\varepsilon(0)$ telle que, pour $U^{in} \in \mathbb{R}^+$,

$$U^\varepsilon(0) \xrightarrow[a.s.]{} U^{in}$$

le processus U^ε converge vers le processus U vérifiant

$$U(t) = U^{in} + \int_0^t \left[D'_0(x(s))x(s) + D_0(x(s)) \right] U(s) ds + \int_0^t \sqrt{\left\langle G(x(s), y_{x(s)}^*, \cdot), \pi_{(y_{x(s)}^*)_d} \right\rangle} dW_s$$

avec W le mouvement brownien standard.

Démonstration : Soit M^ε la martingale suivante :

$$M^\varepsilon = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}(M^{\varepsilon,1}(t) - M^{\varepsilon,2}(t))$$

H_{tot}^ε est composé d'un terme d'ordre ε et d'un terme d'ordre ε^{1-p} , ainsi

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} |M^\varepsilon(s) - M^\varepsilon(s-)| \right] = 0$$

De plus avec la Proposition 6.5 et d'après le théorème central limite appliqué à une martingale (Théorème 7.1.4 de [21]),

$$\begin{aligned} \mathbb{E}\left(M(t)M^T(t)\right) &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_0^t G(X^\varepsilon(s), Y^\varepsilon(s), Z^\varepsilon(s)) ds \\ &= \int_0^t \left\langle G(x(s), y_{x(s)}^*, \cdot), \pi_{(y_{x(s)}^*)_d} \right\rangle ds \end{aligned}$$

Enfin, en reprenant la décomposition de U^ε effectuée dans la sous-section 6.2.1 et avec les résultats des sections précédentes, le processus U^ε converge vers le processus U solution de

$$U(t) = U^{in} + \int_0^t \left[D'_0(x(s))x(s) + D_0(x(s)) \right] U(s) ds + \int_0^t \sqrt{\left\langle G(x(s), y_{x(s)}^*, \cdot), \pi_{(y_{x(s)}^*)_d} \right\rangle} dW_s \quad \blacksquare$$

6.3 Discussion de la limite obtenue

Le résultat obtenu dans le cas des trois échelles de temps s'interprète de la façon suivante :

- La partie déterministe du processus limite U ([Théorème 6.3](#)) correspond à la dérivée de la fonction définissant l'EDO de la réserve x du modèle limite. Ce terme était attendu puisque l'erreur est le terme suivant la limite dans le développement limité de X^ε : $X^\varepsilon = x + \sqrt{\varepsilon}U^\varepsilon$.
- La partie stochastique de U est un mouvement brownien dont la variance est l'intégrale d'une fonction G contre la limite Γ de la mesure d'occupation de $(Y^\varepsilon, Z^\varepsilon)$ (voir le [théorème 4.1](#)). Chaque transition de Ψ^ε intervient dans cette variance. Cela est cohérent avec le fait que chaque transition possible ajoute de l'aléa au processus ce qui augmente la variance de celui-ci.

De plus, pour chaque transition agissant sur la réserve X^ε (r_0, μ_0 et λ_0), la variance augmente du taux de la réaction correspondante. Les transitions agissant sur la partie intermédiaire Y^ε ($(\mu_i)_{1 \leq i \leq d}$ et $(\lambda_i)_{0 \leq i \leq d}$) interviennent sur la variance via les dérivées premières de la fonction u_x . Cela est cohérent avec le fait que cette fonction est solution d'une équation sur le générateur $\tilde{\mathcal{H}}_x$ ([Hypothèse 6.2](#)), qui est le générateur définissant la limite de la composante intermédiaire.

Enfin les transitions restantes ($(\mu_{d+j})_{1 \leq j \leq l}$ et $(\lambda_{d+j})_{0 \leq j \leq l}$) concernent la partie rapide Z^ε . Chacune de ces transitions est à l'origine d'un terme faisant intervenir les fonctions g_y et $v_{x,y}$. Avec la même logique que précédemment, ces deux fonctions sont solutions d'une équation de Poisson ([2.32](#)) reliée à la distribution stationnaire π .

Ainsi chaque composante du processus limite (c'est-à-dire chaque échelle de temps) contribue à la variance de U .

Pour arriver à expliciter l'expression de l'erreur entre le modèle et sa limite, nous avons dû faire quelques hypothèses supplémentaires par rapport à celles faites pour prouver l'existence et l'unicité d'un modèle limite ([Section 2](#)).

Tout d'abord, nous avons restreint la vitesse de l'échelle intermédiaire en supposant que $p > 0.5$. Sans cette hypothèse, la fonction u_x n'est plus suffisante pour contrôler l'erreur entre le taux de décroissance de la réserve moyennisé selon π et le même taux évalué au point fixe y^* (terme ([2.29](#))). L'adaptation de cette méthode au cas $p \leq 0.5$ est un problème intéressant, nécessitant probablement l'introduction de nouveaux objets mathématiques voire une autre décomposition de l'erreur afin de pouvoir contrôler le terme issu de l'échelle intermédiaire.

Pour effectuer le calcul de la variation quadratique de la martingale M^ε , il est nécessaire de connaître la dépendance en x et/ou y des fonctions solutions des différentes équations introduites (une équation aux dérivées partielles et deux équations de Poisson). Pour ce faire, en nous inspirant du résultat obtenu dans le cas du modèle à 2 échelles de temps, nous avons supposé une dépendance uniforme et linéaire (hypothèses [6.1](#) et [6.2](#)). Une étude un peu plus précise des solutions de l'équation de Poisson, tirant parti du fait que le générateur L_y est linéaire, permettrait probablement de prouver ces hypothèses. Ce travail est en cours.

Pour l'équation aux dérivées partielles ([2.33](#)), la situation est un peu plus compliquée. Nous n'avons pas réussi à prouver l'existence de solution malgré la simplicité de cette équation linéaire aux dérivées partielles du premier ordre. L'étude de la dépendance des solutions n'étant ainsi pas envisageable, nous avons fait la même hypothèse que pour l'équation de Poisson.

Cette étude de l'erreur se focalise sur la réserve. Comme celle-ci a été renormalisée par ε pour tenir compte du très grand nombre de follicules au sein de la réserve, si l'on effectue un développement limité sur les termes du générateur dépendant de la réserve (Définition 2.1), le fait de considérer l'erreur à l'ordre $\sqrt{\varepsilon}$ devient évident. Ainsi la définition de U^ε n'est pas anodine et fait partie intégrante de la preuve.

L'étude d'autres types d'erreur (sur les mesures d'occupation de Y^ε ou de Z^ε) nécessiterait probablement de diviser la différence entre le modèle et sa limite par une autre puissance que $\sqrt{\varepsilon}$. Un changement d'ordre de l'erreur pourrait aussi être une piste prometteuse pour adapter la méthode utilisée au cas $p \leq 0.5$.

Enfin d'un point de vue plus pratique, le modèle limite obtenu semble très peu utilisable de part sa complexité : il fait intervenir trois fonctions qui sont intégrées contre la distribution π . Malgré tout, au moins numériquement, le processus U peut être simulé ce qui pourrait permettre de mieux comprendre les hypothèses implicites utilisées si l'on confronte le modèle limite à des données expérimentales.

Chapitre 3

Comparison of the model with experimental data on ovarian follicle population

This last chapter presents an ODE-based model adapted to the biological experimental data available on follicles numbers in the mouse. Taking into account a study of the theoretical identifiability of the parameters, we design and perform an estimation of the parameters of the model. Then, we illustrate the model potential by reproducing in silico experiments.

Travail réalisé avec Frédérique Clément et Romain Yvinec.

Sommaire

1	Introduction	85
2	Experimental datasets on ovarian follicle populations	86
2.1	Longitudinal data on ovarian follicles numbers as a function of age	86
2.2	Additional specifications	87
3	Compartmental model of ovarian follicle dynamics with aging	88
3.1	Model design	88
3.2	Model analysis : theoretical identifiability	90
3.2.1	Model reparameterization and reduced model	90
3.2.2	Identifiability of the model parameters of the reduced model	92
3.2.3	Identifiability of the initial conditions of the reduced model	93
3.2.4	Identifiability of the initial system	93
4	Parameter estimation strategy	94

4.1	Parameter renormalization and search intervals	94
4.2	Error models for the three datasets	96
4.2.1	Dataset <i>A</i> : whole life data on follicle numbers	96
4.2.2	Error model for point data comparing controlled and uncontrolled follicle activation (Dataset <i>B</i>)	97
4.2.3	Error model for early life data on the contribution of the first-wave follicle pool (Dataset <i>C</i>)	98
4.2.4	Cost function	98
4.3	Parameter estimation results	99
4.3.1	Best fit parameter values	99
4.3.2	Practical identifiability of the parameters	102
4.4	Statistical model selection	103
5	Biological interpretation and model predictions	104
5.1	Insight into the germ cell dynamics	104
5.2	Towards experimental design : an instance of targeted data acquisition counseling	105
5.3	In silico experiments	106
6	Discussion	108
7	Acknowledgements	111

1 Introduction

The ovary is a unique instance of dynamic, permanently remodeling organ in adulthood. Such a remodeling results from the asynchronous development of ovarian follicles, which starts with activation from a quiescent pool and ends up either by ovulation or degeneration. Ovarian follicles are somatic structures sheltering the oocyte (female germ cell) and secreting a variety of hormones and growth factors; they underlie both the endocrine and exocrine (gamete release) facets of ovarian function. The physiological status of the ovaries is determined by the distribution of follicles into different maturity stages and by the total number of follicles [11]. In mammals, females are endowed with a pool of quiescent (primordial) follicles established early in life, whose progressive exhaustion is the prominent marker of ovarian aging [13, 8].

Despite the critical importance of assessing accurately the number of follicles, very few datasets are available to follow the follicle populations on a whole life scale. In vivo, only the terminal stages can be monitored through ultrasonography imaging in large species [1, 3]. To detect all follicles, invasive approaches, relying on histology are needed. Ovaries are fixed, serially sectioned and stained with proper dyes, and manually analyzed by light microscopy. Such a counting is a tedious and time consuming procedure requiring cutting-edge expertise. As a consequence, although the great majority of studies dedicated to female reproductive biology provides one with partial information of follicle numbers, only a couple of them is suitable for modeling follicle population dynamics and estimating the growth and death rates affecting the follicles according to the development stage.

A series of studies from J.M. Faddy and co-authors have been dedicated to fitting compartmental linear models on datasets providing the number of follicles according to age, especially in the mouse [24, 23, 25]. To cope with the changes in follicle populations, they needed to introduce piecewise constant transition rates and choose empirically the switching time values. At the time these studies were performed, age-varying rates were a natural choice since very little was known on the control of follicle activation and early growth. Since then, biological knowledge has been greatly improved, especially thanks to the use of mouse genetic models. It is now clear that growing follicles affect the activation rate through secreting the anti-Müllerian hormone (AMH) that acts locally on quiescent follicles [19, 18]. From the modeling viewpoint, this means that interactions between follicles cannot be ignored and that a nonlinear framework is more appropriate for models of follicle populations.

In addition to knock-out (KO) models, the use of transgenic mice to label and image specifically somatic and/or germ cells, in a time-controlled manner, have shed new light onto the formation of ovarian follicles. Besides revealing antero-posterior waves and a dorso-ventral gradient during ovarian development [12, 62], these studies have confirmed pioneering observations on the heterogeneity of the follicle pool in early life [32]. It appears that two distinct populations of follicles coexist early in life. One emanates from the inner part of the ovaries (the medulla) before birth, while the other is formed during the first postnatal days in the outer part (cortex). The latter will build up the ovarian reserve and sustain the reproductive function during adulthood. The former, usually designated as the first wave of follicles, enters growth almost directly, participates in the very first ovarian cycles and vanishes in a few weeks [50, 66]. From a modeling viewpoint, the shift in the onset of the first wave compared to the reserve, coupled with the timescale difference in the activation rate is susceptible to affect significantly the dynamics of the whole follicle population according to age in the first weeks.

In this work, we first design an ODE-based data-driven model, in which the number of compartments is dictated by the developmental stages considered in the available datasets on follicle numbers according to age. Following the framework introduced in [6] and analyzed in the stochas-

tic case in [4], we account for the interactions between follicle stages by means of a nonlinear activation rate. We then complete this core model to investigate more deeply the transient period when both the first wave and the reserve of follicles coexist. We add one compartment upstream from the less mature stage to capture the influence of the rate of follicle formation and thereafter duplicate the number of compartments to follow separately the dynamics of the follicle pool emanating from the first wave. We perform a theoretical identifiability analysis, and then settle a parameter estimation strategy based on a cost function merging the different sources of experimental data : total follicle numbers in each follicle stage, information from AMH-KO mice in which the activation rate is unregulated, and information on the relative proportion of the first wave follicles among the growing follicle pool. The results highlight the interest of accounting for prefollicular steps in oocyte development to monitor accurately the follicle dynamics on the long-term, and possibly forecast the status of the follicle reserve with ovarian aging. They also give cues to investigate separately the growth and early extinction of the first wave-derived follicle pool, which are still poorly understood despite their considerable importance in programming adult reproductive life.

The paper is organized as follows. In the second section, we describe the different datasets that will be used for the model design and parameter estimation. In the third section, we introduce the core model and the two-pool model, and analyze the theoretical identifiability of the model. The fourth section details the optimization strategy and statistical regression procedure, including statistical comparisons of nested models. We finally exploit the estimation results to suggest targeted additional information and illustrate predictions of *in silico* experiments (fifth section), before ending by a general discussion section.

2 Experimental datasets on ovarian follicle populations

2.1 Longitudinal data on ovarian follicles numbers as a function of age

In this study, we use the datasets on mouse ovarian follicles provided in [23, 25]. These datasets distribute the total number of germ cells reported in the original study of [34] (see the bottom right panel of Figure 3.1) into five different classes inspired from the classification introduced in [45]. These classes are based on morphological criteria affecting the somatic cells surrounding the oocyte, namely the cell shape, number of cell layers and possible presence of a cavity (antrum) (see Table 3.1).

Class	Description
I	primordial follicles : <i>single layer of squamous pregranulosa cells</i>
II	primary follicles : <i>single layer of cuboidal granulosa cells and growing oocyte</i>
III	secondary follicles with two cell layers
IV	secondary follicles with three cell layers
V+	all other growing follicles : <i>four or more cell layers, with or without an antrum</i>

TABLE 3.1 – Classification used in the datasets available in [23, 25].

It is worth noting right now that the classification departs from the original proposition in [45], since antral follicles are pooled with pre-antral ones in a single class V+, which will impact the formulation of the model. Compared to the widely-used classification established in the seminal work of Pedersen [56], an additional difference lies in the classification of the most immature stages. Again, Class I merges two types of follicles, the quiescent (primordial) follicles and transitional

follicles, which are undergoing activation. The separation between both classes is subtle from a morphological viewpoint, yet possibly important for a study focused on follicle activation, as the merging might overassess the number of fully quiescent follicles.

Dataset A_1 [25] provides the number of ovarian follicles from birth (namely from one day after birth) until an age of 100 days, with an age-resolution of one day in a single mouse strain (CBA/A).

Dataset A_2 [23] provides the number of ovarian follicles on a whole life range (about 500 days) with an age-resolution of about 8 days in 4 mouse strains, including the CBA strain. Thanks to the genetic proximity of the CBA strain with the CBA/A strain used in [25], we can combine dataset A_1 and dataset A_2 in a single dataset (Dataset A) (see respectively the blue and orange datapoints on Figure 3.1).

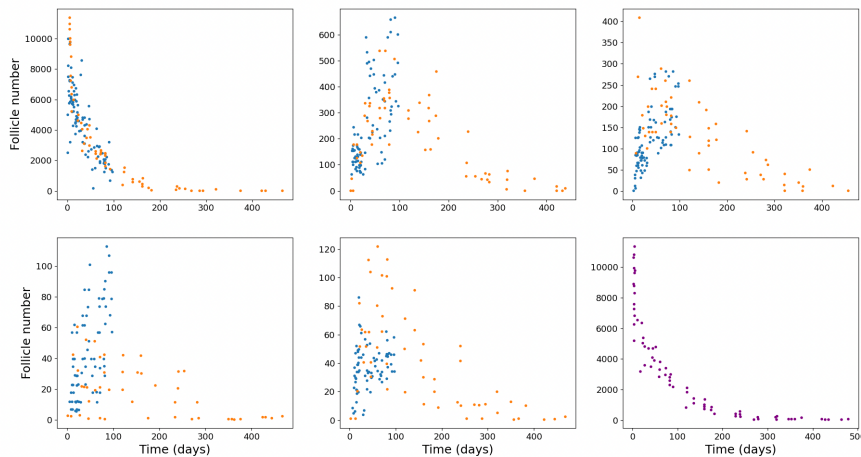


FIGURE 3.1 – Follicle numbers as a function of age (Dataset A).

Dataset A combines Dataset A_1 (blue points) extending from birth to 100 days with Dataset A_2 (orange points) covering the whole life. From left to right and top to bottom : follicle numbers in class I, II, III, IV and V. The rightmost bottom panel shows the total number of follicles (purple points) in all 5 classes.

2.2 Additional specifications

Control of the activation rate As stated in the Introduction, the contribution of AMH-mediated interactions between follicles on the activation rate can be assessed from AMH-KO mice. The comparative study performed in [19] provides us with additional data point at ages 25 and 120 days, on the numbers of both quiescent (primordial) follicles and growing follicles in either control mice or homozygous AMH-/- mice.

Although these data were acquired in strain C57BL/6 (the most frequently used strain in current reproductive biology), the control datapoints fall within the variability range of Dataset A . We can thus take advantage of this study (Dataset B) to compare the control and perturbed situation which results in an accelerated depletion of the quiescent follicle pool (compare the black bars to the blue ones on the left panel of Figure 3.2).

Two populations of follicles The contribution of the two distinct follicle populations co-existing early in life has been quantified in [66], through the proportion of first-wave derived follicles among all growing follicles (right panel of Figure 3.2). Note that there is no standard deviation for the first and the last three points.

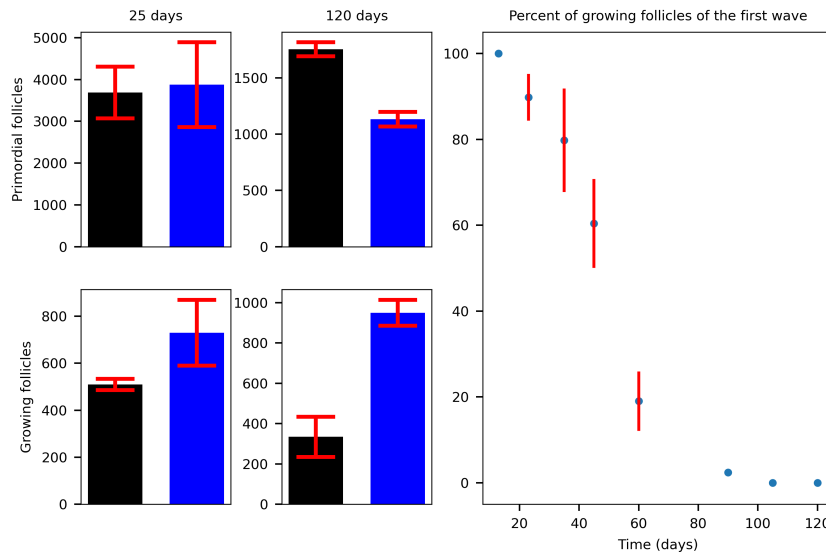


FIGURE 3.2 – Additional experimental data.

Left panel. Dataset *B* : Comparison of follicle numbers in wild type mice (black bars) and AMH-KO mice (blue bars) at two different ages (left column : 25 day old mice, right column : 120 day old mice). Right panel. Dataset *C* : Proportion (in percent) of growing follicles of the first wave among all growing follicles. For both Datasets *B* and *C*, the vertical red bars represent the standard deviation.

No digital data were available; we proceeded manually by clicking the datapoint coordinates directly on the figures for Datasets *A* and *B*, and retrieved raw numbers from the tables in [66] for Dataset *C*.

3 Compartmental model of ovarian follicle dynamics with aging

3.1 Model design

The model consists of two layers.

The core layer is data-driven; the number of compartments and their interpretation as follicle maturation stages is directly dictated by the available datasets, and primarily by Dataset *A*. The core model consists of 5 compartments, one dedicated to the quiescent follicles (compartment I) and the 4 other ones (compartments II to V) to the successive growing stages as described in Table 3.1. In each compartment, ovarian follicles are subject to two types of event; they can either move forward to the next compartment (unidirectional migration, except in the last compartment) or degenerate and disappear (death). The activation rate from the first compartment is controlled by the compartments corresponding to the secondary follicle stage, which contributes the most to AMH-secretion [51], namely compartments III and IV.

To capture more accurately the follicle dynamics during the first days of life, the core model is embedded into a more detailed model (see Figure 3.3). First, to deal with the early step of follicle formation, we add a compartment (compartment 0) corresponding to the pre-follicular stage of oogenesis (where oocytes are gathered in syncytium structures, the germ cell cysts). Germ cells may self-renew, undergo apoptosis, or move to compartment I. The transition from the pre-follicular compartment to the next one corresponds to the formation of ovarian follicles. Then, to account for

the existence of two distinct populations of follicles, the model is duplicated. We end up with two population models running almost in parallel, with population-specific rates of migration and birth. Coupling between the dynamics occurs at the level of the activation rate of quiescent follicles from the reserve, since all AMH-secreting follicles participate in the feedback exerted on this rate. Follicles from the first wave begin to grow as soon as they are formed. Accordingly, the transition rate between compartments I and II is not controlled in the model, and the whole dynamics of the first wave is linear.

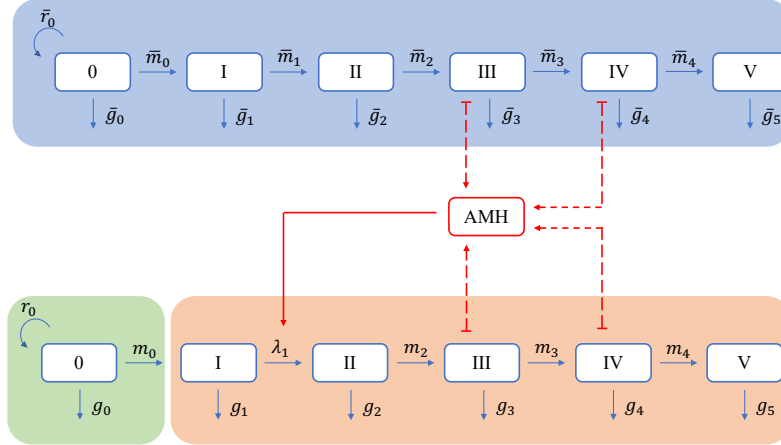


FIGURE 3.3 – Schematic view of the compartmental model (S).

The orange box represents the core 5-compartment model. The green box represents the pre-follicular stage. The blue box represents the 6 compartments structuring the first wave dynamics.

Let, for $0 \leq i \leq 5$, $\bar{y}_i(t)$ and $y_i(t)$ be the number of follicles in compartment i at time t , and emanating respectively from the first wave or the reserve. We formulate the model as the following system of ordinary differential equations (using the same color code as in Figure 3.3) :

$$(S) : \begin{cases} \frac{d\bar{y}_0}{dt}(t) &= [\bar{r}_0 - (\bar{m}_0 + \bar{g}_0)] \bar{y}_0 \\ \frac{d\bar{y}_i}{dt}(t) &= \bar{m}_{i-1} \bar{y}_{i-1} - (\bar{m}_i + \bar{g}_i) \bar{y}_i, \text{ for } 1 \leq i \leq 5 \\ \frac{dy_0}{dt}(t) &= [r_0 - (m_0 + g_0)] y_0 \\ \frac{dy_1}{dt}(t) &= m_0 y_0 - [\lambda_1(\bar{y}(t), y(t), t) + g_1] y_1 \\ \frac{dy_2}{dt}(t) &= \lambda_1(\bar{y}(t), y(t), t) y_1 - (m_2 + g_2) y_2 \\ \frac{dy_i}{dt}(t) &= m_{i-1} y_{i-1} - (m_i + g_i) y_i, \text{ for } 3 \leq i \leq 5 \end{cases} \quad (3.1)$$

with $\bar{m}_5 = m_5 = 0$ and $\lambda_1(\bar{y}, y, t)$ the controlled activation rate of quiescent follicles :

$$\lambda_1(\bar{y}, y, t) = \overbrace{\left[m_1 + \frac{f_1}{1 + [K_1(\bar{y}_3 + y_3 + \bar{y}_4 + y_4)]^n} \right]}^{\text{control term}} \times \overbrace{\frac{(t/\tau)^p}{1 + (t/\tau)^p}}^{\text{delay term}} \quad (3.2)$$

The activation rate of quiescent follicles combines a control term, representing the feedback of the growing, AMH-secreting follicles, with a delay term, accounting for the shift observed in early life in the onset of follicle formation and activation in the reserve follicle pool compared to the

first-wave pool. For p large enough (we set for instance $p = 20$), the delay function behaves as the unity step function : it is closed to zero for small t ($t < \tau$) and closed to 1 when t exceeds τ . All rates are strictly positive except the renewal and death rates ($\bar{r}_0, r_0, \bar{g}_i$ and g_i), which may be zero. The initial conditions are the following :

$$\begin{cases} \bar{y}_0(t_0) = \bar{y}_{init} > 0, \\ y_0(t_0) = y_{init} > 0, \\ \bar{y}_i(t_0) = y_i(t_0) = 0, \text{ for } i \geq 1. \end{cases}$$

To represent the dynamics of the follicle population right from the first day after birth (earliest age in Dataset A), we have to choose an initial time during embryonic life. We set $t_0 = \text{E16.5}$, hence 3 days before birth (which occurs at embryonic age E19.5), just after the peak reached by the germ cells [52] (from this time on the germ cell number decreases) and close to the appearance of the very first follicles in the dorsal medulla area of the ovaries [12]. Since time represents postnatal age in the model, note that $t_0 = -3\text{d}$. During the period spanning a few days before birth (E16.5-E19.5) until one week of (postnatal) age, the population of germ cells is subject to a series of events happening sequentially on the individual level but partly overlapping, due to between-cell desynchronization, on the population level : ending of proliferative rounds, cell cycle exit, entry into meiosis more or less concomitant with embedding within follicles, and associated with a high risk of cell death [54]. These events are represented in a compact way in the germ cell dynamics $y_0(t)$ and $\bar{y}_0(t)$, which includes together self-renewal at rate r_0/\bar{r}_0 , cell death at rate g_0/\bar{g}_0 and formation of follicles at rate m_0/\bar{m}_0 . Desynchronisation exists both between the subpopulations (with a clear advance of the first wave) and within both subpopulations (for instance the formation of the follicle reserve is spread over several days).

Note that the state variables of the complete model are augmented with respect to the core layer, without significantly increasing the number of observable states. We can only observe the sum of the follicle numbers ($y_i^{tot}(t) = \bar{y}_i(t) + y_i(t)$) from both populations in compartments I to V from Dataset A, and get information on the proportion of growing follicles emanating from the first wave from Dataset C. No direct observation is usable for the pre-follicular compartments, which will ground the identifiability analysis performed next in [Sous-section 3.2](#).

3.2 Model analysis : theoretical identifiability

In this section, we first reparameterize the model, define the observable variables and introduce the notions of local and global identifiability. Then, we study separately the identifiability of the model parameters and initial conditions, after introducing a relevant reduced model. Finally we conclude on the identifiability of the whole system.

3.2.1 Model reparameterization and reduced model

We first introduce the notations used for this study.

$$\text{Let } \begin{cases} \bar{D}_0 = \bar{g}_0 + \bar{m}_0 - \bar{r}_0 \\ \bar{D}_i = \bar{m}_i + \bar{g}_i, \text{ for } 1 \leq i \leq 5 \\ D_0 = m_0 + g_0 - r_0 \\ D_1 = g_1 \\ D_i = g_i + m_i, \text{ for } 2 \leq i \leq 5 \end{cases} \quad \text{and} \quad \begin{cases} \bar{Y}_0(t) = \bar{m}_0 \bar{y}_0(t) \\ Y_0(t) = m_0 y_0(t) \end{cases},$$

then model (S) ((3.1)) becomes :

$$(S1) : \begin{cases} \frac{d\bar{Y}_0}{dt}(t) = -\bar{D}_0\bar{Y}_0 \\ \frac{d\bar{y}_1}{dt}(t) = \bar{Y}_0 - \bar{D}_1\bar{y}_1 \\ \frac{d\bar{y}_i}{dt}(t) = \bar{m}_{i-1}\bar{y}_{i-1} - \bar{D}_i\bar{y}_i, \text{ for } 2 \leq i \leq 5 \\ \frac{dY_0}{dt}(t) = -D_0Y_0 \\ \frac{dy_1}{dt}(t) = Y_0 - D_1y_1 - \lambda_1(y, \bar{y}, t)y_1 \\ \frac{dy_2}{dt}(t) = \lambda_1(y, \bar{y}, t)y_1 - D_2y_2 \\ \frac{dy_i}{dt}(t) = m_{i-1}y_{i-1} - D_iy_i, \text{ for } 3 \leq i \leq 5 \end{cases},$$

$$\text{with } \lambda_1(y, \bar{y}, t) = \left[m_1 + \frac{f_1}{1 + [K_1(y_3^{tot}(t) + y_4^{tot}(t))]^n} \right] \left(\frac{(t/\tau)^{20}}{1 + (t/\tau)^{20}} \right).$$

The new parameter vector θ^I reads :

$$\theta^I = \left[(\bar{D}_i)_{0 \leq i \leq 5}, (\bar{m}_j)_{1 \leq j \leq 4}, (D_i)_{0 \leq i \leq 5}, (m_j)_{1 \leq j \leq 4}, f_1, K_1, n, \tau, \bar{Y}_0(t_0), (\bar{y}_i(t_0))_{1 \leq i \leq 5}, Y_0(t_0), (y_i(t_0))_{1 \leq i \leq 5} \right] \quad (3.3)$$

With this new parameterization, \bar{m}_0 and m_0 are embedded into the initial conditions (resp. $\bar{Y}_0(t_0), Y_0(t_0)$).

Given the available datasets described in [Section 2](#) and the different submodels involved in this study, we define the following observable variables for any $t \geq t_0$,

$$\begin{cases} O_i^{tot}(t) = \bar{O}_i(t) + O_i(t) = y_i^{tot}(t), & \text{for } 1 \leq i \leq 5, & \text{(Dataset A)} \\ P_0(t) = 100 \times \frac{\sum_{i=2}^5 \bar{y}_i(t)}{\sum_{i=2}^5 y_i^{tot}(t)}, & & \text{(Dataset C)} \\ \bar{O}_i(t) = \bar{y}_i(t), & \text{for } 1 \leq i \leq 5, \\ O_i(t) = y_i(t), & \text{for } 1 \leq i \leq 5, \end{cases}$$

Note that we do not consider Dataset *B* for the theoretical identifiability, since the AMH-KO condition corresponds to a simpler model with uncontrolled activation rate λ_1 ($K_1 = 0$).

Also, the observables are supposed to be available at any time $t \geq t_0$, while the experimental observations are only available at point time values, and on a finite time horizon.

Any parameter θ_j^I is said to be

- globally identifiable, if every solution of (S1) consistent with the set of observables $(P_0, (O_i^{tot})_{1 \leq i \leq 5})$ involves the same value θ_j^I ,
- locally identifiable, if there is a finite number of θ_j^I values among the solutions of (S1) consistent with the set of observables $(P_0, (O_i^{tot})_{1 \leq i \leq 5})$,
- not identifiable, if there is an infinite number of θ_j^I values among the solutions of (S1) consistent with the set of observables $(P_0, (O_i^{tot})_{1 \leq i \leq 5})$.

Reduced model In order to reduce the number of states and their related parameters, we start with removing the last compartments, whose dynamics do not impact the model outputs in the previous compartments. We thus analyze subsystem (S2) with state variables : $(\bar{Y}_0, \bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{y}_3, \bar{y}_4, Y_0, y_1, y_2, y_3, y_4)$ with the corresponding subset of observables $(O_i^{tot})_{1 \leq i \leq 4}$.

3.2.2 Identifiability of the model parameters of the reduced model

In a first step, we only analyze the identifiability of the kinetic parameters (initial conditions are left out), using the *Structural Identifiability* Julia package [16]. This package cannot handle non-autonomous systems, neither rate functions with a non-integer power. To overcome these limitations, and get information on the delay τ and exponent n appearing in (3.2), we introduce :

- $\frac{dw_1(t)}{dt} = 1$, or, equivalently, $w_1(t) = (t - t_0) + w_1(t_0)$,
- $\frac{dw_2(t)}{dt} = n \frac{w_2}{y_3^{tot} + y_4^{tot}} (y_3^{tot} + y_4^{tot})'$,
or, equivalently, $w_2(t) = [K_1(y_3^{tot}(t) + y_4^{tot}(t))]^n + C$

with $C = w_2(t_0) - [K_1(y_3^{tot}(t_0) + y_4^{tot}(t_0))]^n$.

Note that K_1 is embedded into the initial condition $w_2(t_0)$.

Then, we have $\lambda_1(y, \bar{y}, t) = \tilde{\lambda}_1(w_1, w_2) = \left[m_1 + \frac{f_1}{1 + w_2} \right] \left(\frac{(w_1/\tau)^{20}}{1 + (w_1/\tau)^{20}} \right)$, and we can write the autonomous system ($S2'$) equivalent to ($S2$), with state variables

$$(S2') : \begin{cases} \bar{Y}_0, & (\bar{y}_i)_{1 \leq i \leq 4} \\ Y_0, & (y_i)_{1 \leq i \leq 4} \\ w_1, & w_2 \end{cases} \quad (3.4)$$

Since w_1 represents time and is defined up to a constant, the observable variables are $(O_j^{tot})_{1 \leq j \leq 4}$, and w_1 .

Due to the number of states, the identifiability analysis is hardly computationally tractable. To save computational time, we use the following trick, which was suggested to us by Gleb Pogudin¹ (personnal communication).

The trick is based on augmenting the dimension of both the state space and observable space. We introduce the integrals of the observable variables $(O_j^{tot})_{1 \leq j \leq 4}$:

$$I_j'(t) = O_j^{tot}(t), \text{ for } 1 \leq j \leq 4$$

and let :

$$\begin{cases} J_1 &= I_2 + \frac{D_1}{D_2} I_1 + \frac{1}{D_2} (y_1 + y_2 + \frac{Y_0}{D_0}) + \frac{1}{D_2} \bar{y}_2 + \frac{\bar{D}_2 D_1 + \bar{m}_1 D_2}{D_1 D_2 D_2} (\bar{y}_1 + \frac{\bar{Y}_0}{D_0}) \\ J_2 &= I_3 + \frac{D_1 m_2}{D_2 D_3} I_1 + \frac{m_2}{D_2 D_3} (\frac{Y_0}{D_0} + y_1 + y_2 + \frac{D_2}{m_2} y_3) + c_1 (\bar{y}_1 + \frac{\bar{Y}_0}{D_0}) + \frac{\bar{m}_2}{D_2 D_3} (\bar{y}_2 + \frac{\bar{D}_2}{\bar{m}_2} \bar{y}_3) \\ J_3 &= I_4 + \frac{m_2 m_3}{D_2 D_3 D_4} [D_1 I_1 + \frac{Y_0}{D_0} + y_1 + y_2 + \frac{D_2}{m_2} y_3 + \frac{D_2 D_3}{m_2 m_3} y_4] + c_2 (\bar{y}_1 + \frac{\bar{Y}_0}{D_0}) \\ &\quad + \frac{\bar{m}_3}{D_3 D_4} (\frac{\bar{m}_2}{D_2} \bar{y}_2 + \bar{y}_3 + \frac{\bar{D}_3}{\bar{m}_3} \bar{y}_4) \end{cases} \quad (3.5)$$

with $c_1 = \frac{D_1 m_2}{D_1 D_2 D_3} + \frac{\bar{m}_1 \bar{m}_2}{D_1 D_2 D_3}$ and $c_2 = \frac{D_1 m_2 m_3}{D_1 D_2 D_3 D_4} + \frac{\bar{m}_1 \bar{m}_2 \bar{m}_3}{D_1 D_2 D_3 D_4}$.

We design linear combinations between the I_i 's and state variables ((3.5)), in such a way that J_1 , J_2 and J_3 are constant. As a result, we can express I_2 , I_3 and I_4 in terms of I_1 , J_1 , J_2 , J_3 , and replace states I_2 , I_3 and I_4 by the new parameters J_1 , J_2 and J_3 .

1. LIX, CNRS, École Polytechnique, Institut Polytechnique de Paris, France
gleb.pogudin@polytechnique.edu

This first step leads to the following conclusions regarding the identifiability of the parameters of system (S2) :

- $(\bar{D}_i)_{0 \leq i \leq 4}$, $(\bar{m}_j)_{1 \leq j \leq 3}$, $(D_i)_{0 \leq i \leq 4}$, $(m_j)_{2 \leq j \leq 3}$ and $(J_i)_{1 \leq i \leq 3}$ are globally identifiable,
- m_1 , f_1 , n and τ are locally identifiable.

3.2.3 Identifiability of the initial conditions of the reduced model

In a second step, we analyze the identifiability of the initial conditions of system (S2), using the *SIAN* Julia package² (also implemented in Maple³) [33]. Using the results of the previous subsection, the globally identifiable parameters are added to the observables, and we obtain that :

- $(\bar{y}_i(t_0))_{1 \leq i \leq 4}$, $(y_i(t_0))_{1 \leq i \leq 4}$, $\bar{Y}_0(t_0)$, $Y_0(t_0)$ and $w_1(t_0)$ are globally identifiable,
- $w_2(t_0)$ is locally identifiable.

3.2.4 Identifiability of the initial system

Given that the parameters ruling the dynamics of the follicles emanating from both the first wave and the reserve are identifiable, we can finally use separately the $\bar{O}_i(t)$ and $O_i(t)$ observables (instead of the aggregate observations O_i^{tot}), (for $1 \leq i \leq 4$), together with $P_0(t)$, to study the identifiability of system (S1), and conclude that :

- m_4 , m_5 , D_4 and D_5 are globally identifiable,
- the initial conditions $(\bar{y}_5(t_0))$ and $y_5(t_0)$ are globally identifiable.

Going back to the initial parameters of system (S) ((3.1)), we can sort the model parameters as follows :

- *globally identifiable parameters* : $(\bar{g}_i)_{1 \leq i \leq 5}$, $(\bar{m}_j)_{1 \leq j \leq 4}$, $(g_i)_{1 \leq i \leq 5}$ and $(m_j)_{2 \leq j \leq 4}$,
- *locally identifiable parameters* : m_1 , f_1 , K_1 , n and τ ,
- *non identifiable parameters* : \bar{g}_0 , \bar{m}_0 , \bar{r}_0 , g_0 , m_0 , r_0 , \bar{y}_{init} and y_{init} .

One can note that the parameters related to the germ cell compartments are not identifiable, which is rather intuitive since there are no information on the germ cell compartments in the observable datasets. Also, we cannot distinguish the death rate from the renewal rate in compartment 0. Nevertheless, including the germ cell dynamics into the model improves the monitoring of follicle dynamics in early life, as detailed in Section 4. In addition, we can take advantage of the identifiability of the compound parameters to get insight into the germ cell dynamics : the timescale parameters ($\bar{D}_0 = \bar{g}_0 + \bar{m}_0 - \bar{r}_0$ and $D_0 = m_0 + g_0 - r_0$) and the initial rate of quiescent follicle formation ($\bar{Y}_0(t_0) = \bar{m}_0 \bar{y}_0(t_0)$ and $Y_0(t_0) = m_0 y_0(t_0)$) can be identified, as will be developed in [Sous-section 5.1](#).

2. <https://github.com/alexeyovchinnikov/SIAN-Julia>

3. <https://maple.cloud/app/6509768948056064/Structural+Identifiability+Toolbox>

4 Parameter estimation strategy

In this section, we design an optimization strategy suited for handling simultaneously the different datasets. We first adimension most of the parameters, and then define relevant model errors for each data type. We optimize the composite cost function and check the practical identifiability of the estimated parameters. Finally, we perform a statistical model selection and compare the full original model with simpler models to avoid data overfitting.

4.1 Parameter renormalization and search intervals

To deal with as many dimensionless parameters as possible, and define intrinsic bounds on the parameter values, we reparametrize the model as follows :

- $\bar{l}_0 = \frac{\bar{g}_0 + \bar{m}_0 - \bar{r}_0}{g_0 + m_0 - r_0}$
- $\bar{l}_1 = \frac{\bar{m}_1 + \bar{g}_1}{l_1}$
- $\bar{l}_i = \frac{\bar{m}_i + \bar{g}_i}{m_i + g_i}$ for $2 \leq i \leq 5$,
- $\bar{\rho}_i = \frac{\bar{m}_i}{\bar{m}_i + \bar{g}_i}$ for $1 \leq i \leq 4$,
- $\tilde{f}_1 = \frac{f_1}{m_1 + f_1}$
- $l_0 = \frac{g_0 + m_0 - r_0}{l_1}$
- $l_i = \frac{m_i + g_i}{l_1}$ for $2 \leq i \leq 5$,
- $\rho_1 = \frac{m_1 + f_1}{m_1 + f_1 + g_1}$,
- $\rho_i = \frac{m_i}{m_i + g_i}$ for $2 \leq i \leq 4$,

Parameter $l_1 := m_1 + f_1 + g_1$, the decay rate of the quiescent follicles in the reserve, is chosen as the reference timescale for all compartments. We only consider ratios of parameters, among which some range naturally between 0 and 1 (see [Table 3.2](#)). The remaining parameters entering the activation rate, τ , n , and K_1 are kept unchanged.

In addition, we will estimate reparameterized initial conditions

- $\hat{N}_{tot} = \frac{\bar{Y}_0(t_0) + Y_0(t_0)}{l_1} = \frac{\bar{m}_0 \bar{y}_0(t_0) + m_0 y_0(t_0)}{l_1}$, the rescaled total number of germ cells at initial time,
- $\hat{r}_{init} = \frac{\bar{Y}_0(t_0)}{\bar{Y}_0(t_0) + Y_0(t_0)} = \frac{\bar{m}_0 \bar{y}_0(t_0)}{\bar{m}_0 \bar{y}_0(t_0) + m_0 y_0(t_0)}$, the rescaled initial proportion of germ cells committed to the first wave.

The new parameter vector θ reads :

$$\theta = \left[(\bar{l}_i)_{0 \leq i \leq 5}, (\bar{\rho}_j)_{1 \leq j \leq 4}, (l_i)_{0 \leq i \leq 5}, (\rho_j)_{1 \leq j \leq 4}, \tilde{f}_1, K_1, \tau, n, \hat{N}_{tot}, \hat{r}_{init} \right] \quad (3.6)$$

[Table 3.2](#) gathers the bounds and scale (log or linear scale) used for parameter search. The bounds have been defined according to the following biological specifications :

1. The first wave follicles are only involved in the first ovarian cycles, contrary to follicles emanating from the reserve, which cover the whole reproductive life. The dynamics of the first wave is faster, so that for any $0 \leq i \leq 5$, \bar{l}_i (the normalized exit rate from compartment i for the first wave) is lower bounded by 1.
2. For the reserve decay rate, l_1 , we choose a search interval $[10^{-4}, 10^0]$ two logs above and under the order of magnitude of the half-life of the reserve (on the order of 10^2 , as estimated

	Bounds
$(\bar{l}_i)_{0 \leq i \leq 5}$	$[1, 10^3]$
l_0	$[1, 10^3]$
l_1	$[10^{-4}, 1]$
$(l_i)_{2 \leq i \leq 5}$	$[10^{-2}, 10^3]$
\hat{N}_{tot}	$[10^3, 10^7]$
K_1	$[10^{-5}, 1]$
$(\bar{\rho}_i, \rho_i)_{1 \leq i \leq 4}$	$[0, 1]$
\hat{r}_{init}	$[0, 1]$
f_1	$[0, 1]$
n	$[0, 10]$
τ	$[4, 30]$

TABLE 3.2 – Estimation bounds and use of \log_{10} scale for the model parameters
Parameters above the double horizontal bar are searched in \log_{10} scale, those below in linear scale. The values fixed from biological specifications are highlighted in red, the intrinsic bounds in green.

- visually from [Figure 3.1](#)). Also, the half-life of the growing follicles emanating from the reserve is expected to be comparable with or little faster than that of quiescent follicles, so that we choose l_i , $2 \leq i \leq 5$ ranging from 10^{-2} to 10^3 .
- The activation rate λ_1 is controlled by the most AMH-secreting follicles in compartments III and IV. We thus have to fix the (abscissa of) the inflection point of λ_1 ($1/K_1$, see [\(3.2\)](#)) in a range where the value of $y_3^{tot} + y_4^{tot}$ will be operative on the activation rate, namely $K_1 \sim 10^{-2}$. The Hill exponent, n , controls the steepness of the activation rate, and is searched in the interval $[0, 10]$. There is a 23 day-long delay needed to observe the first growing follicles emanating from the reserve after birth (Dataset C, see right panel of [Figure 3.2](#)). We thus constrain the delay, τ , to be no longer than 30 days.
 - The germ cells are committed either to enter the follicle stages or to undergo massive apoptosis [\[58\]](#) in early life. Naked germ cells are thus depleted very quickly, so that l_0 (the normalized decay rate of germ cell destined to the reserve of quiescent follicles) is lower bounded by 1.
 - To fix the search interval for \hat{N}_{tot} , we use the biologically available information related, on one hand, to the total germ cell number at initial time, $N_{tot} = y_0(t_0) + \bar{y}_0(t_0)$, and, on the other hand, to the duration needed to build up the pool of quiescent (reserve) follicles, which can be approximated by $1/m_0$:
 - At initial time t_0 , 3 days before birth (which corresponds to embryonic day 16.5), the number of germ cells peaks around 15000 cells [\[27\]](#).
 - The building up of the follicle reserve occurs during the first week of life in the mouse [\[50, 12\]](#). This duration can be assessed accurately by following the ingression, from the ovarian epithelium, of somatic germ cells that will assemble with the germ cells to form the follicles. The ingression process is completed at 7 days of age.

Consistently, we expect m_0 to be on the order of 10^{-1} and N_{tot} on the order of 10^4 . Based on these considerations, and given the uncertainty affecting the assessment of \bar{m}_0 , we kept a rather wide search interval for \hat{N}_{tot} , from 10^3 to 10^7 .

4.2 Error models for the three datasets

We now introduce the regression (error) model for each dataset, and define the composite cost function to be optimized.

For any dataset, the regression model can be written as :

$$S_i(t_j) = f_i(\bar{y}(t_j), y(t_j), \theta) + \mathcal{N}\left(0, \sigma_i(t_j)^2\right) \quad (3.7)$$

where,

- t_j is the observation time (age),
- S_i is an output variable to be compared to an experimental observation,
- f_i is a transformation applied to some/all observations and the corresponding output variables,
- $\sigma_i(t)^2$ is the (empirical or estimated) variance,
- θ is the parameter vector defined by (3.6).

4.2.1 Dataset A : whole life data on follicle numbers

We can observe on [Figure 3.1](#) that, in each compartment i ($1 \leq i \leq 5$), the variance of Dataset A changes with time. There is a trend toward a larger dispersion for larger population values, which leads us to choose a statistical model with multiplicative noise. In addition, follicle numbers between compartments vary by several orders of magnitude, so that a natural transformation is logarithmic scaling. In the log-scale, the temporal trend in the dispersion seems to disappear.

To check statistically the time-independence of the variance, we apply the Breusch-Pagan test to each compartment (function `het_breuschpagan` from the Python package `statsmodels`). The null hypothesis corresponds to the homoscedastic case. First, we interpolate the discrete, log-transformed data with a spline function. Then we compute the residuals as the difference between the (log-transformed) data and the spline value at all observation times. The resulting p-values of the χ^2 test (3.95×10^{-6} ; 0.28; 0.14; 8.93×10^{-4} ; 2.79×10^{-5}) allow us to reject the alternative hypothesis for compartments 1 and 2, so that the homoscedasticity hypothesis is valid. For compartments 3, 4, and 5, this hypothesis appears to be not statistically valid. Since Dataset A is mostly composed of datapoints before 200 days, and the control term in the activation rate is mainly active in this time interval (thereafter the number of follicles, including the AMH secreting follicles become really low), we also performed a Breusch-Pagan restricted on the interval $[t_0, 200]$ for each compartment. All resulting p-values (0.47, 0.058, 0.083, 0.4, 0.058) are compatible with the homoscedasticity hypothesis.

We will thus stick to the following time-independent model :

$$S_i^A(t_j) = \log(y_i^{tot}(t_j)) + \mathcal{N}\left(0, \sigma_i^2\right) \quad (3.8)$$

where σ_i is a constant parameter to be estimated.

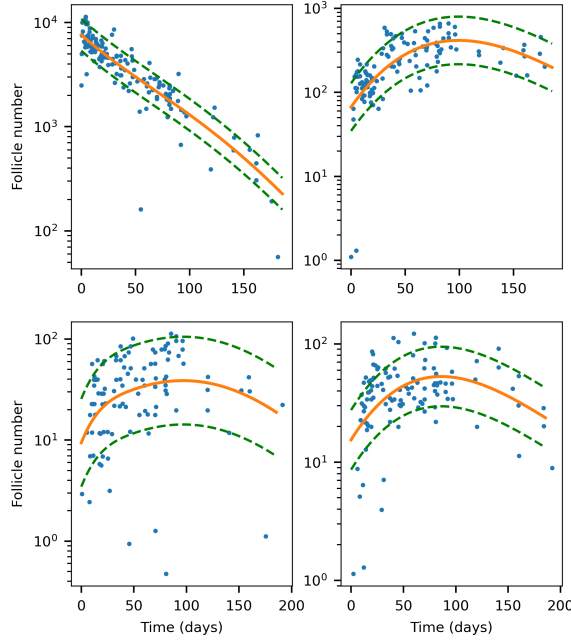


FIGURE 3.4 – Logarithmic transformation of follicle numbers in each class as a function of age and spline-based interpolation.

Blue dots : Data points of Dataset A. Orange solid lines : spline-based estimation of the data mean.

The green dashed lines represent the estimated standard deviation. The spline function is of degree 4 and is determined with the function *UnivariateSpline* from the Python package *scipy*.

4.2.2 Error model for point data comparing controlled and uncontrolled follicle activation (Dataset B)

Let $(\bar{z}_i, z_i)_{0 \leq i \leq 5}$ be the same model outputs as $(\bar{y}_i, y_i)_{0 \leq i \leq 5}$ in the case when the control term is inactive in the formulation of the activation rate ($K_1 = 0$ in (3.2)).

As a consequence, at the observation times, $t_j \in \{25, 120\}$, we deal simultaneously with data in the control and uncontrolled ($K_1 = 0$) situation :

$$\begin{cases} O_1^{tot}(t_j) = y_1^{tot}(t_j), & Q_1^{tot}(t_j) = z_1^{tot}(t_j), \\ O_G(t_j) = \sum_{i=2}^5 y_i^{tot}(t_j), & Q_G(t_j) = \sum_{i=2}^5 z_i^{tot}(t_j). \end{cases}$$

On the other hand, we only have the empirical mean and variance available, as the individual data points are not provided in [19]. In consistency with the regression model (3.8), we also choose a multiplicative, lognormal model, yet with known variance, that is, for $t_j \in \{25, 120\}$:

$$\begin{cases} S_1^B(t_j) = \log(y_1^{tot}(t_j)) + \mathcal{N}(0, v_1(t_j)) \\ S_2^B(t_j) = \log\left(\sum_{i=2}^5 y_i^{tot}(t_j)\right) + \mathcal{N}(0, v_2(t_j)) \\ S_3^B(t_j) = \log(z_1^{tot}(t_j)) + \mathcal{N}(0, v_3(t_j)) \\ S_4^B(t_j) = \log\left(\sum_{i=2}^5 z_i^{tot}(t_j)\right) + \mathcal{N}(0, v_4(t_j)) \end{cases}$$

where the variances $v_i(t)$ are the empirical variances.

4.2.3 Error model for early life data on the contribution of the first-wave follicle pool (Dataset C)

Dataset C provides the proportion of first wave follicles among the whole growing follicles, at 7 different time points :

$$P_0(t_j) = 100 \times \frac{\sum_{i=2}^5 \bar{y}_i(t_j)}{\sum_{i=2}^5 y_i^{tot}(t_j)}, \quad \text{with } t_j \in \{13, 23, 35, 45, 60, 90, 105\}.$$

As for dataset B , we only have the empirical mean and variance of the data. In the absence of further information on the proportion P_0 , we choose the simplest regression model, that is an additive Gaussian model :

$$S_1^C(t_j) = P_0(t_j) + \mathcal{N}(0, v_5(t_j))$$

where the variance v_5 is the empirical variance except for the first and the last time points, where there is a single value (P_0 equals 0% or 100%), and for which we set v_5 to an arbitrarily low value, $v_5 = 0.01$.

4.2.4 Cost function

For the general regression model ((3.7)), with a set of observable data O , the log-likelihood function is :

$$l(S, O, \theta) := -\log \mathcal{L}(O, \theta) = \sum_{t_j} \left[\frac{1}{2} \left(\frac{S(t_j) - O(t_j)}{\sigma_i} \right)^2 + \log(\sqrt{2\pi}\sigma_i) \right]$$

Dividing the residuals by the variance in the log-likelihood function makes it independent of the order of magnitude of the data in the O dataset. As a result, the values of the log-likelihood functions are similar between the datasets, and we combine them into the single composite cost function

$$J(\theta) = J_A(\theta) + J_B(\theta) + J_C(\theta)$$

with

$$J_A(\theta) = \sum_{i=1}^5 l(S_i^A, O_i^{tot}, \theta)$$

$$J_B(\theta) = l(S_1^B, O_1^{tot}, \theta) + l(S_2^B, O_G, \theta) + l(S_3^B, Q_1^{tot}, \theta) + l(S_4^B, Q_G, \theta)$$

$$J_C(\theta) = l(S_1^C, P_0, \theta)$$

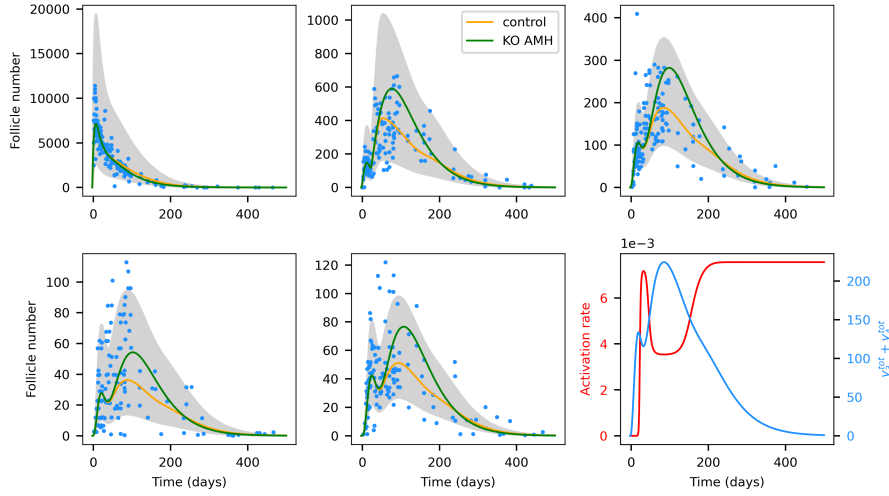


FIGURE 3.5 – Fitted follicle numbers in each compartment.

The orange lines represent the total number of follicles in compartments I to V (from left to right and top to bottom), y_i^{tot} , computed with the best fit parameters. The grey areas delimit the 95 % confidence interval computed from the model error (3.8). The green lines represent the follicle numbers in the uncontrolled (AMH-KO-like) situation ($K_1 = 0$).

Rightmost bottom panel : Activation rate as function of age (red line) and number of AMH secreting follicles $y_3^{tot} + y_4^{tot}$ (blue line).

4.3 Parameter estimation results

4.3.1 Best fit parameter values

We have used the Data2Dynamics Matlab package [57] to minimize the cost function $J(\theta)$ and estimate the optimal parameter vector $\hat{\theta}$ (Table 3.3).

The best fit is illustrated on Figure 3.5 for Dataset A and Figure 3.6 for Datasets B and C. There is a general good agreement between the experimental data and estimated values, especially in a context of heterogenous data. The estimated total follicle number in each compartment is consistent with Dataset A, and most of the data-points belong to the 95% confidence interval as defined by σ_i in (3.8). For Dataset B, the estimated values fall within or close to the 95 % confidence interval of the experimental data (red bars), except for the number of growing follicles at age 25. The estimated values capture well the most salient feature of this Dataset, i.e. the more pronounced depletion in the reserve of primordial follicles at 120 days in the AMH-KO situation compared to the wild-type. For Dataset C, the global pattern of the proportion of first wave follicles is well captured, even if the estimated curve is outside the 95 % confidence interval between 40 and 90 days.

The changes in the activation rate with age are illustrated on the rightmost bottom panel of Figure 3.5 (red curve). The first part (horizontal segment) corresponds to the delay τ . At activation onset, the number of AMH secreting follicles (blue curve) is low and their feedback is not operative, so that activation occurs at maximal rate (vertical segment ending up at $7.17 \cdot 10^{-3} d^{-1}$). At the peak follicle number (around day 100), activation is significantly slowed down (minimum at $3.54 \cdot 10^{-3} d^{-1}$), and the activation rate decreases (resp. increases) from one side of the peak to the other. Finally, the follicle number falls below a threshold and the activation rate goes back to the maximum value ($7.56 \cdot 10^{-3} d^{-1}$). On the whole lifespan, the time average of the activation rate is $6.57 \cdot 10^{-3} d^{-1}$. Comparing with the AMH-KO-like situation, the feedback on the activation rate results in a gain of 200 quiescent follicles around the peak of AMH secreting follicle number.

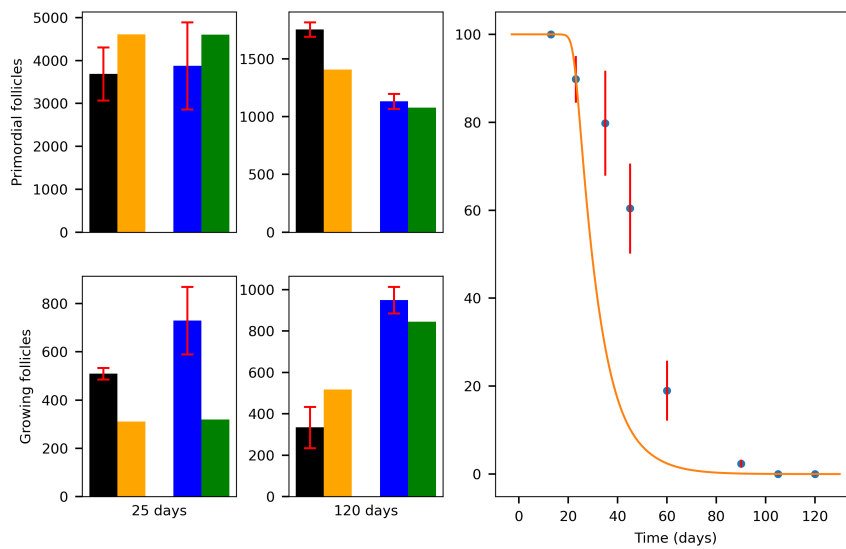


FIGURE 3.6 – Fitting results compared with Datasets *B* and *C*.

Left panel : The black (resp. blue) bars represent the experimental values of Dataset *B* (the same as in Figure 3.2) in the wild-type (resp. AMH-KO) situation, with the standard deviation in red. The orange and green bars correspond to the best fit values, respectively in the controlled and uncontrolled situation. Right panel : The orange line represents the estimated proportion of first-wave follicles amongst all growing follicles, superimposed on the experimental data of Dataset *C* (blue points : experimental data, red bars : standard deviation).

1 st wave	l_0	l_1	l_2	l_3	l_4	l_5
	3.54 ∈ [2.35, 5.83]	6.91 ∈ [5.39, 8.75]	4.79 ∈ [3.55, 6.38]	2.87 ∈ [2, 4.12]	1.61 ∈ [1, 4.24]	1.42 ∈ [1, 4.44]
Reserve	l_0	l_1	l_2	l_3	l_4	l_5
	1.95 ∈ [1, 3.07]	0.0197 ∈ [0.0176, 0.0242]	1.42 ∈ [1.08, 1.97]	2.76 ∈ [2.03, 3.92]	14.3 ∈ [7.50, 21.5]	10.1 ∈ [3.25, 14.4]
1 st wave	$\bar{\rho}_1$	$\bar{\rho}_2$	$\bar{\rho}_3$	$\bar{\rho}_4$		
	0.0359 ∈ [0.0234, 0.0574]	0.983 ∈ [0.644, 1]	0.771 ∈ [0.468, 1]	0.985 ∈ [0.388, 1]		
Reserve	ρ_1	ρ_2	ρ_3	ρ_4		
	0.384 ∈ [0.267, 0.539]	1 ∈ [0.823, 1]	1 ∈ [0.490, 1]	1		
Estimated variances	$\sigma_1 = 0.315$ ∈ [0.280, 0.357]	$\sigma_2 = 0.348$ ∈ [0.310, 0.394]	$\sigma_3 = 0.314$ ∈ [0.280, 0.356]	$\sigma_4 = 0.480$ ∈ [0.425, 0.549]	$\sigma_5 = 0.325$ ∈ [0.289, 0.370]	
	$f_1 = 0.539$ ∈ [0.307, 1]	$K_1 = 0.00689$ ∈ [0.00255, 0.0118]		$\eta = 10$	$\tau = 22.3$	
Initial conditions	$\hat{N}_{tot} = 115\,878$ ∈ [84\,333, 159\,588]	$\hat{r}_{init} = 0.894$ ∈ [0.808, 0.938]				

TABLE 3.3 – Best fit parameter values $\hat{\theta}$ (all parameters are expressed in linear scale) together with their confidence intervals (CI). The confidence intervals reaching the bounds are highlighted in red.

4.3.2 Practical identifiability of the parameters

We have assessed the practical identifiability of the parameters from the likelihood profile approach [57]. Most of the parameters (20 parameters over 31) have a parabolic (or quasi-parabolic) likelihood profile and are identifiable, with a clear minimum value (see the four top panels in Figure 3.7). For $(\bar{\rho}_i)_{2 \leq i \leq 4}$, $(\rho_i)_{2 \leq i \leq 4}$, $\bar{l}_4, \bar{l}_5, l_0, \tilde{f}_1$ and n , the likelihood profile hits one of the bounds of the search interval with no statistically well-defined minimum (see the four bottom panels in Figure 3.7).

We can make the following observations on the best fit parameter values together with their confidence intervals :

- The normalized decay rates ($l_i, 2 \leq i \leq 5$) of the growing follicles are clearly higher than one, which highlights a timescale difference between the dynamics of the growing follicles compared with quiescent follicles.
- The bounds of the estimated exit rate of quiescent follicles (l_1 , 0.0176 lower bound and 0.0242 upper bound of CI) amounts to a half-life of 29-39 days ($\ln 2/l_1$), and involves a significantly higher death rate than activation rate ($\rho_1 < 0.5$ with high confidence). Given the identifiability of l_1, ρ_1, K_1 and the estimated lower bound on \tilde{f}_1 , we can assess in a statistically significant way the changes in the activation rate λ_1 with aging (see bottom right panel of Figure 3.5). Both K_1 and \tilde{f}_1 display a likelihood profile with at least two local minima, which is consistent with their sorting as locally identifiable parameters from the theoretical identifiability analysis (see [Sous-section 3.2](#)). The constraint on the upper bound of the Hill exponent, n , is saturated, suggesting that an ever steeper, hence heaviside-like, activation function is expected. This would suggest that there are mostly two operating modes according to the AMH-secreting follicle number : a maximal activation rate under a threshold number (which can be estimated by the abscissa of the inflexion point, $(1/\hat{K}_1 = 145)$ and a minimal rate above this threshold.
- The best fit values of ρ_2, ρ_3, ρ_4 are equal to 1 (and close to 1 for $\bar{\rho}_2, \bar{\rho}_3, \bar{\rho}_4$), i.e. the death rates of the growing follicles in compartments II, III and IV are negligible. This observation is consistent with the estimation of death rates performed in [23] in a piecewise linear framework, where the switching time was set to day 20, a value close to the best fit value of the delay ($\hat{\tau} = 22.3$). Setting the corresponding death rates to zero ($g_2 = g_3 = g_4 = 0$), we can compute a predicted average duration of follicle growth of about 58 days $((1/1.42+1/2.76+1/14.3)/0.0197)$, which is consistent with the minimal duration (40 days) observed in [66].
- Compared to the first-wave follicles, the dynamics of the growing follicles emanating from the reserve is slower, as illustrated by the best fit values of $(\bar{l}_i, 2 \leq i \leq 5)$ (greater than one), even if the confidence intervals of (\bar{l}_4) and (\bar{l}_5) include one. This timescale difference is consistent with the comparative assessment of the minimal transit times available in [66]. In a similar way, it is expected that \bar{l}_1 be far much greater than l_1 , since the first wave follicles do not undergo a quiescent state, and that \bar{l}_0 be greater than l_0 , since first wave follicles are formed approximately one week before the reserve follicles.

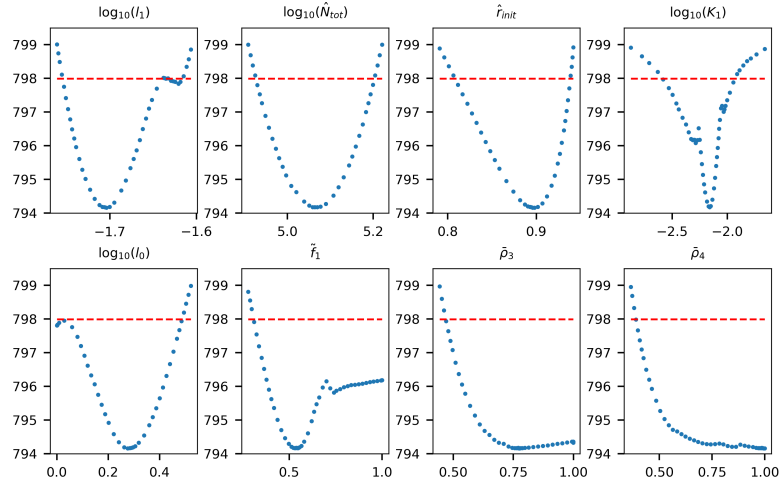


FIGURE 3.7 – Representative likelihood estimation profiles parameters.
 Top panels : Instances of identifiable parameters : (quasi) parabolic likelihood profiles.
 Bottom panels : Instances of not practically identifiable parameters : hitting bound profiles.
 The dashed red lines delimit the 95 % confidence interval.

4.4 Statistical model selection

In this subsection, we perform a series of statistical comparisons between nested models, from simplified versions of the full model (system (3.1)). The objective is to quantify the trade-off between the goodness of the fit and simplicity of the model (number of parameters), and to check whether describing the dynamics of germ cells is statistically relevant.

More specifically, we define the two following sub-models. Let :

- \mathcal{M}_1 be the nested model with $\tau = 0$ (no delay in the activation term (see (3.2)),
- \mathcal{M}_2 be the nested model with $m_0 = r_0 = g_0 = 0$, $\bar{m}_0 = \bar{r}_0 = \bar{g}_0 = 0$, (no germ cell compartment, and initial conditions given by $y_1(t_0) = y_{init}$ and $\bar{y}_1(t_0) = \bar{y}_{init}$).

To compare \mathcal{M}_1 and \mathcal{M}_2 with the full model, we compute

- the Akaike information criterion (AIC) : $= 2k - 2 \log \mathcal{L}(\theta)$ with k the number of estimated parameters,
- the Bayesian information criterion (BIC) : $= k \ln N - 2 \log \mathcal{L}(\theta)$ with $N = 707$ the number of observations.

The model selection is quantified by the AIC difference $\Delta_i^{AIC} = AIC_i - \min_i AIC_i$, and the BIC difference $\Delta_i^{BIC} = BIC_i - \min_i BIC_i$, with the corresponding weights : $w_i^{AIC/BIC} = \frac{\exp(-0.5\Delta_i^{AIC/BIC})}{\sum_{i=1}^3 \exp(-0.5\Delta_i^{AIC/BIC})}$, as well as by the p-values associated with the likelihood-ratio tests (Table 3.4).

From [9], if the “best” model corresponds to $\Delta = 0$, one can apply the following rules

- $\Delta \leq 2 \Rightarrow$ the tested model is as probable as the “best” model ;
- $2 < \Delta \leq 7 \Rightarrow$ the tested model could be an alternative to the “best” model ;
- $7 < \Delta \leq 10 \Rightarrow$ the tested model is less probable than the “best” model ;

Model (parameters number)	$-2 \ln \mathcal{L}$	AIC	BIC	Likelihood-ratio test
Full model (S) (31 parameters)	794.15	856.15 $w^{AIC} \simeq 1$	997.54 $w^{BIC} \simeq 1$	
\mathcal{M}_1 (30 parameters)	1086.26	1146.26 $\Delta^{AIC} = 290.11$ $w^{AIC} \simeq 0$	1283.09 $\Delta^{BIC} = 285.55$ $w^{BIC} \simeq 0$	292.11 $p_1 \simeq 0$
\mathcal{M}_2 (29 parameters)	879.56	937.56 $\Delta^{AIC} = 81.41$ $w^{AIC} \simeq 0$	1069.8 $\Delta^{BIC} = 72.26$ $w^{BIC} \simeq 0$	85.40 $p_2 \simeq 10^{-16}$

TABLE 3.4 – Model selection criteria used for the comparison of the full model with \mathcal{M}_1 and \mathcal{M}_2 . Differences Δ_i and weights w_i associated with the AIC and BIC criterion and p-value associated with the likelihood ratio test.

- $10 < \Delta \Rightarrow$ the tested model can be discarded.

Whatever the criterion, the model comparison selects the full model (S) as the best model. It thus appears that the delay τ is useful for capturing the follicle dynamics early after birth. Indeed, when fitting model \mathcal{M}_1 to the different datasets (data not shown), the proportion of first wave follicles decrease far too rapidly and the model fails to capture the information provided by Dataset C. In addition, the follicle dynamics in compartments 2 and 3 is poorly described along the first 50 days, and there is a spurious initial peak in the curve fitting compartment 3. In the same spirit, including the dynamics of germ cells help to better explain the early follicle dynamics, which compensates for adding 2 parameters.

5 Biological interpretation and model predictions

5.1 Insight into the germ cell dynamics

The results of [sous-section 4.4](#) have grounded the interest to include prefollicular steps into the modeling of follicle population dynamics. A practical limit to benefit from this comprehensive modeling framework is that, for sake of parameter identifiability, we had to deal with compound (rescaled) parameters (\hat{N}_{tot} and \hat{r}_{init}), and could not get separate information on the initial conditions, on one side, and kinetic parameters, on the other side, for the germ cell compartments.

The model and estimation results can nevertheless be used to predict the partition of the initial (total) germ cell number into medulla-located germ cells, which are committed to the first-wave, and cortex-located germ cells, which are committed to the reserve.

First, from the results of the identifiability analyses ([Sous-section 3.2](#) and [Sous-section 4.3](#)), we can predict the cumulative number of follicles entering the first wave ($\hat{m}_0 \hat{y}_0 / \hat{l}_0$) compatible with Dataset A, which is on the order of 15000, and the cumulative number of follicles entering the reserve ($m_0 y_0 / l_0$), on the order of 6300.

Then, using additional information constraining two over the four parameters m_0 , \bar{m}_0 , y_0 and \bar{y}_0 , we can predict the value of the initial partition of germ cells, $r_{init} = \frac{\bar{y}_0(t_0)}{y_0(t_0) + \bar{y}_0(t_0)}$.

More specifically, from the biological specifications enunciated in [Point 5](#) from [Sous-section 4.1](#), we choose, as an illustration, $m_0 = 1/10$ and $N_{tot} = 15000$, and obtain a value of $r_{init} = 0.84$. This would mean that there is an imbalance between the two follicle populations,

characterized by an excess of germ cells potentially committed to the first wave, which is related to the imbalance in the predicted germ cell inflow into each follicle subpopulation.

Note however that this prediction is very dependent on the values selected for the *a priori* information. While the assessment of the duration needed to build the quiescent pool is rather accurate and consistent between different literature sources, the assessment of the cell number at age embryonic 16.5 – based on the rare studies providing information on the maximal number of germ cells reached during oogenesis and on the developmental time when this maximum is reached [44, 52] – is much more imprecise. The peak value (at which point cell proliferation remains concomitant with cell death) is subject to a high variability resulting from between strain and inter-individual differences, and to both a low time resolution which blurs the peak location, and possible inaccuracy in the assessment of embryonic age.

Whatever it be, the predicted value of r_{init} could be validated by future experiments, once they be technically feasible, given that the contrasted spatial distribution of the follicle pools in the developing ovary [12, 62] should make it possible to implement lineage tracing experiments following the germ cells until they die or get embedded into a follicle.

A more straightforward way to get this result would be to monitor the total number of germ cells more densely around birth. We now illustrate as a proof-of-concept the first step towards an experimental design procedure assisted by the model. From the best-fit parameter set listed in Table 3.3, and using the additional *a priori* information on N_{tot} and m_0 , we generate a couple of synthetic data on the germ cell numbers and merge them to the genuine experimental data. We then run a new estimation round detailed in the next subsection.

5.2 Towards experimental design : an instance of targeted data acquisition counseling

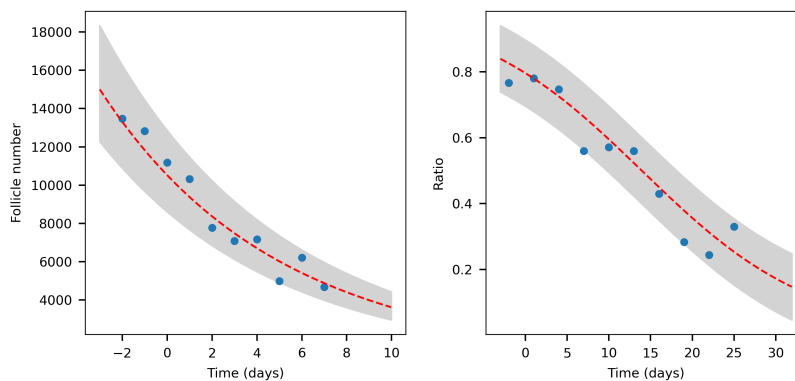


FIGURE 3.8 – Synthetic data generated with the best fit parameters (Table 3.3).

Left panel : Simulated values of $y_0^{tot}(t_j)$ noised with a log-normal distribution. Right panel : Simulated values of $p_1(t_j)$ noised with a normal distribution. The red dashed lines represent the simulated (non noised) values. The grey areas represent the 95 % confidence interval due to the noise.

The following synthetic data (see Figure 3.8) were simulated on a fixed time grid, to build the additional Dataset D :

- $O_7(t_k) = \log y_0^{tot}(t_k) + \mathcal{N}(0, 0.1^2)$, $(t_k = t_0 + k)_{1 \leq k \leq 10}$,

- $O_8(t_l) = p_1(t_l) + \mathcal{N}(0, 0.05^2)$, with $p_1 = \frac{\bar{y}_0}{y_0 + \bar{y}_0}$, $(t_l = t_0 + 3l - 2)_{1 \leq l \leq 10}$.

For the sake of simplicity, we take integer values for the t_{ks} and t_{ls} , while the t_j values in Dataset A are real. Note that $y_0^{tot}(t_0) = N_{tot}$ and $p_1(t_0) = r_{init}$.

To perform the new estimation, we update the estimation vector as

$$\theta = \left[(\bar{l}_i)_{0 \leq i \leq 5}, (\bar{\rho}_j)_{1 \leq j \leq 4}, (l_i)_{0 \leq i \leq 5}, (\rho_j)_{1 \leq j \leq 4}, \tilde{f}_1, K_1, \tau, n, N_{tot}, r_{init}, \bar{\rho}_0, \rho_0 \right]$$

in which N_{tot} and r_{init} replace the former parameters \hat{N}_{tot} and \hat{r}_{init} , and $\bar{\rho}_0, \rho_0$ are additional dimensionless parameters :

- $\bar{\rho}_0 = \frac{\bar{m}_0}{g_0 + \bar{m}_0 - r_0}$,
- $\rho_0 = \frac{m_0}{g_0 + m_0 - r_0}$.

$\bar{\rho}_0$ and ρ_0 are searched in $[0, 100]$, r_{init} in $[0, 1]$, and N_{tot} between $10^{3.8}$ and $10^{4.5}$ in \log_{10} scale.

As illustrated on [Figure 3.9](#), the fitting results obtained after either estimation from the initial datasets or the augmented datasets (adding Dataset D) are very similar. In addition, introducing the synthetic data enables a significant gain in parameter identifiability. In particular, all 4 parameters related to the germ cells, $N_{tot}, r_{init}, \rho_0$ and $\bar{\rho}_0$ are well estimated : the reference values fall within the estimated confidence intervals (see for example the two rightmost bottom panels of [Figure 3.10](#)). The likelihood profile of the other parameters is almost unchanged (compare panels of [Figure 3.7](#) with those of [Figure 3.10](#)).

5.3 In silico experiments

To illustrate the model potential for testing functional hypotheses and perform *in silico* experiments, we mimic an experimental study which has investigated the effect of long term administration of AMH in mice [[38, 37](#)]. The translational application for medicine would be both related to the preservation of the follicle reserve in a physiological or iatrogenic situation (cancer chemotherapy), reversible contraception or potentiation of ovarian stimulation protocols. The experiment is based on the several-week long administration of high doses of AMH, followed by the monitoring of quiescent follicles and growing follicles up to fifty days after stopping AMH treatment. The corresponding numerical experiment is illustrated on [Figure 3.11](#), where the period of AMH administration is materialized by the grey area. The simulation captures well the three main steps of the experiment :

1. During exposure to high levels of AMH, the activation rate is blocked, the growing compartments are not fueled anymore by the reserve and they progressively get empty. The emptying duration gives kinetic information on the duration of follicle growth [[38](#)]. In parallel, the reserve is preserved from the activation-induced depletion, so that the follicle numbers in the reserve at the end of treatment is higher in treated mice than in control mice.
2. When AMH is removed, there are no more follicles in the AMH-secreting classes, hence no feedback on the activation rate, which is no more controlled. The activation rate is maximal, as well as the rate of reserve depletion. This rapid depletion compensates for the previous preservation of the reserve, so that the follicle numbers in the reserve become comparable or even smaller than in the control case. This step is analogous to the first wave in the neonatal period, yet in an adult background.
3. As new follicles enter the AMH-secreting classes, they exert a feedback on the activation rate, which slows down, getting back to a physiological situation.

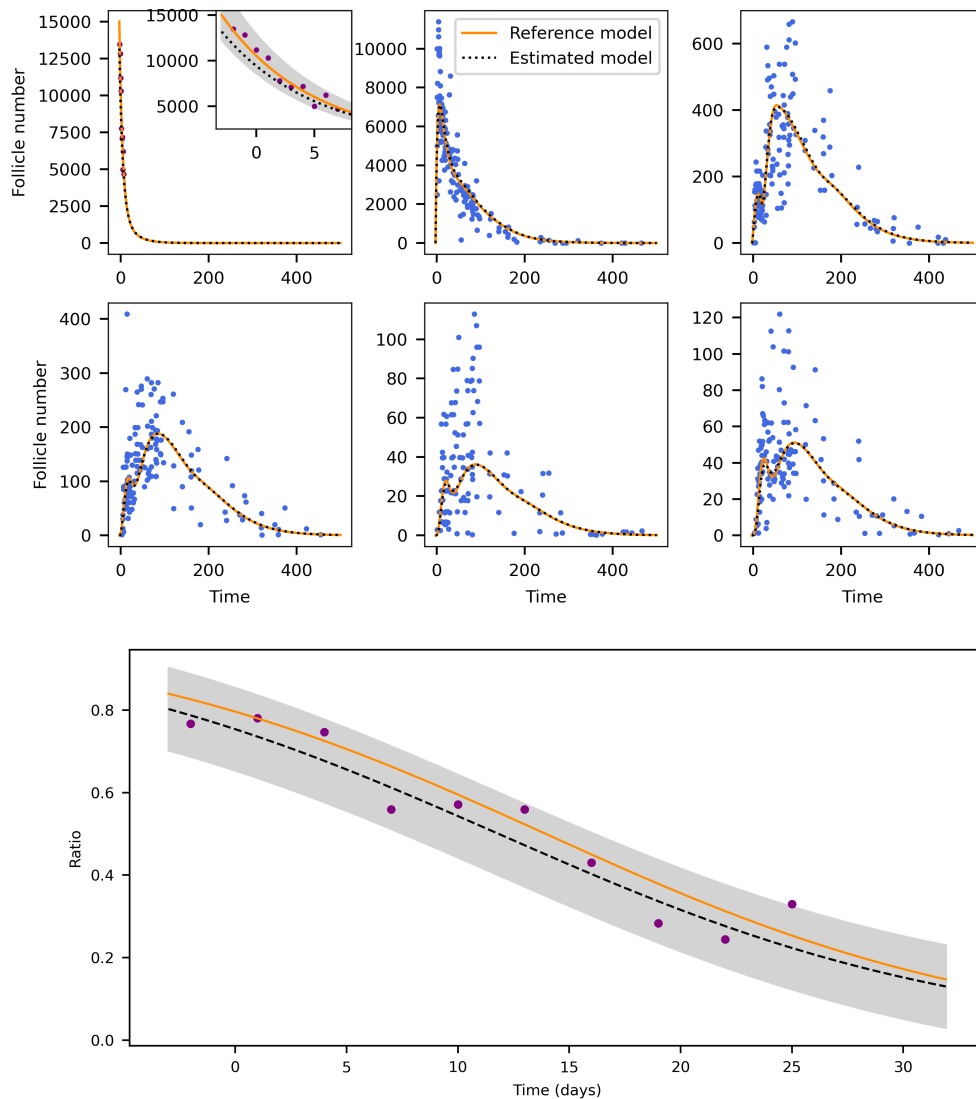


FIGURE 3.9 – Estimation performed with the original or augmented datasets.

Top panels : Fitting follicle numbers after estimation on the initial datasets (Datasets A, B and C, orange lines) and with the augmented datasets (Datasets A, B C, and D, dotted black lines). The blue points correspond to the experimental Dataset A, the purple points to the additional Dataset D. Bottom panel : Change in ratio p_1 along the first 30 days ; orange lines : initial datasets, black dotted lines : augmented datasets.

The scenarios represented by the blue and green lines on [Figure 3.11](#) differ by the preservation ratio at the end of treatment (relative number of quiescent follicles in treated versus control mice). In the first case (green scenario), the ratio is set exactly as on [Figure 1B](#) in [37], while it is a little lower in the second case (blue scenario). In the latter case, the number of quiescent follicles in the treated case (blue line) goes below the control number (orange line), while in the former the curves get closer without intersecting.

Note that both situations are realistic since (i) the experimental data are not truly kinetic ; the comparison between follicle numbers at day 0 or day 30 is not performed on the same mice as follicle counting is an invasive procedure, and, in addition, only 3 replicates are available in each condition (ii) the long-term exposure to high AMH levels might have disturbed the AMH signaling

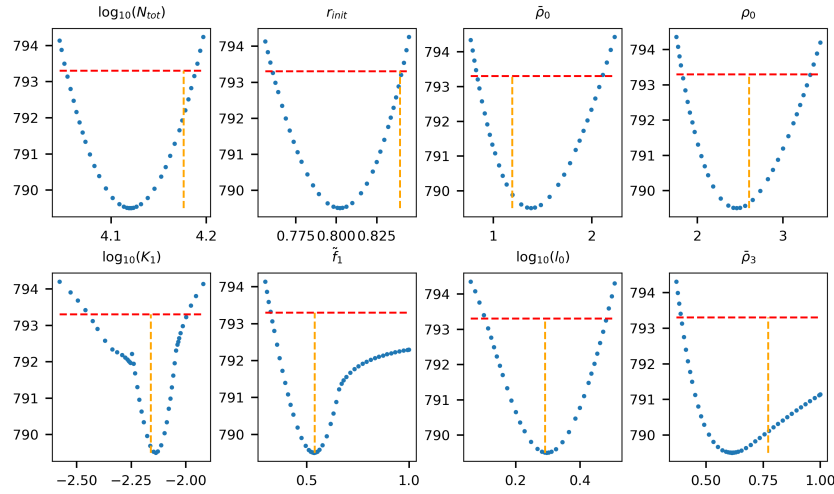


FIGURE 3.10 – Likelihood profiles of some parameters for the estimation with synthetic data. The dashed orange lines point to the reference values. The dashed red lines delimit the 95 % confidence interval.

system and perturbed both sensitivity to AMH (via alteration in AMH receptor expression) and ability to secrete AMH.

6 Discussion

Given the major ethical and technical difficulties to number germ cells in women (except in large follicles, where the cavity can be visualized through ultrasonography [1, 3]), quantitative data on whole germ cell dynamics are extremely scarce. One therefore requires animal models to further develop fundamental knowledge in female reproductive biology, notably regarding the aging of the ovarian function. Exhaustive germ cell /ovarian follicle counting remains an invasive and extremely tedious task, which explains that densely sampled age-dependent germ cell counts are not available even in animal models, with the notable exception of the mouse. Indeed, long term and regular counting of ovarian follicles has been performed in this species [34, 23, 25]. Moreover, in the mouse, genetic manipulations have proven very useful to gain functional knowledge on the dynamics and control of follicle development. With the advent of new imaging techniques, especially those involving transparization techniques, even more data should become available, possibly in the mouse [26], but also in other vertebrate species such as fishes [41].

In this work, we have taken advantage of the existing data providing us with the follicle numbers according to different maturities on a whole life horizon. We could in particular merge different datasets harvested in the same mouse strain along different studies, which considerably enriched the data available in (very) young mice. Note that there are great differences between mouse strains [10] both in the size of the follicle reserve and in follicle dynamics, which hampers merging data from mice with different genetic backgrounds.

Despite their interest, these datasets have some limitations, which we had to cope with for our modeling and data-fitting purposes. Some are extrinsic, as the loss of the “true dynamics”, since the measurements are invasive, and measures at different ages correspond to different animals. Others are more intrinsic and correspond to the choices performed by the experimentalists and data-scientists who first handled the raw data. At a given time (hence age) the ovaries contain

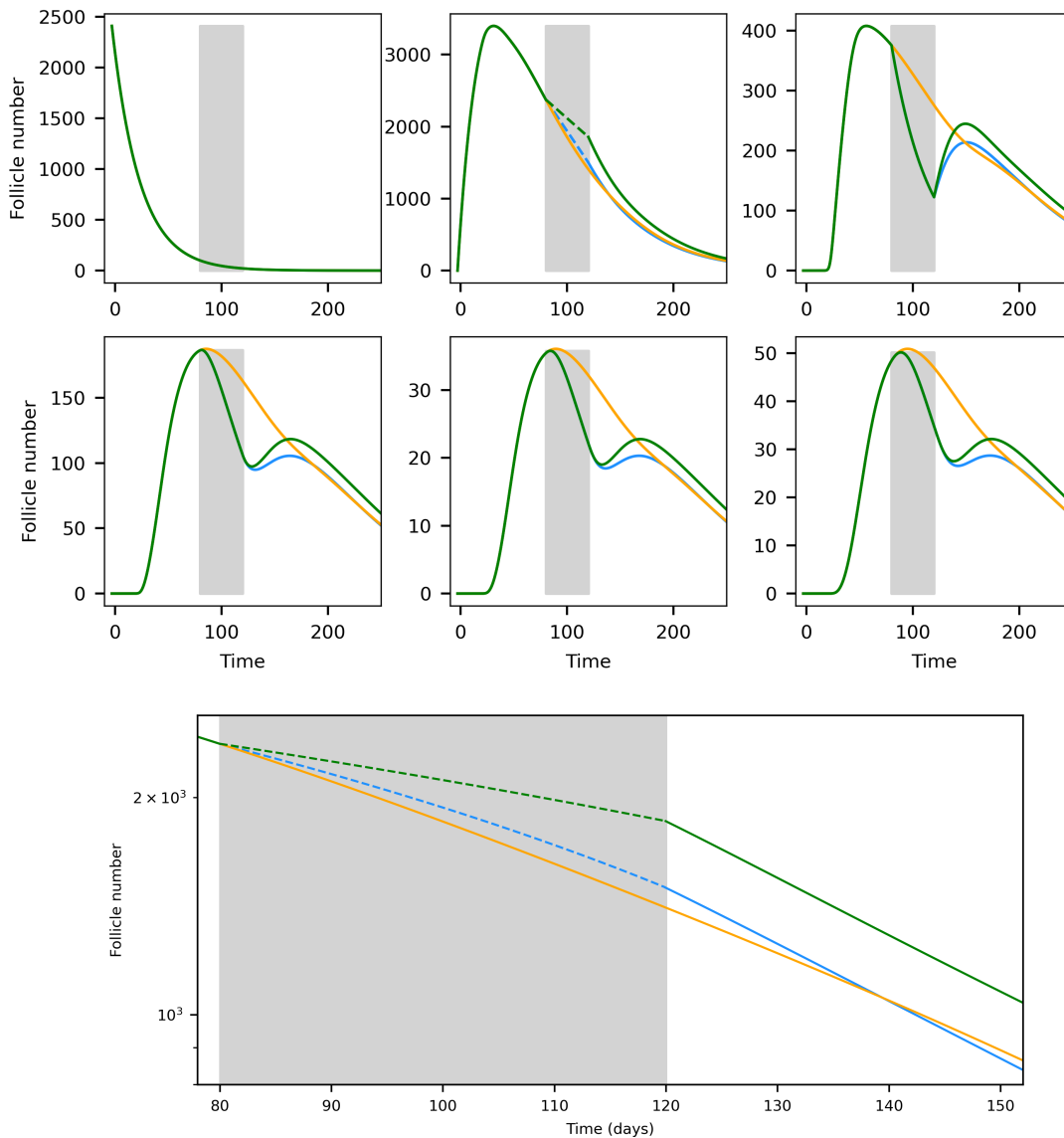


FIGURE 3.11 – In silico experiment of long-term AMH administration inspired from [38, 37].

Upper panels : changes in the follicle (or germ cell numbers) in the reference situation (orange curves) or after an episode of administration of high dose AMH between days 80 and 120 (grey rectangles). Green lines : scenario with a high preservation rate of the reserve (1855 at day 120 to be compared to 1408); blue lines : scenario with a moderate preservation rate of the reserve (1500 at day 120). Lower panel : zoom on the dynamics of quiescent follicles. Note that the blue curve intersects the orange curve around day 140.

follicles in different maturation stages. This implies that some of the data are paired; different datapoints should be associated with a same individual. Unfortunately, information on the pairing is lost in the current data. In addition, the authors have customized the usual follicle classification to sort their data. From the original classes V and VI of [45], they introduced a new class V pooling antral follicles with non antral follicles. The authors’ motivation was to avoid possible variations induced by the ovarian cycles. There are indeed cyclic changes in the number of large antral follicles [55], yet they do not affect the smallest ones, which are far more numerous. In contrast, in mouse the dynamics of antral follicles is very contrasted with respect to the other

stages; they are in the so-called terminal phase of follicle development, whose control differs radically from the previous, so-called basal phase of development. Indeed, antral follicles become totally dependent on the supply of pituitary reproductive hormones, and they interact with each other through complex endocrine feedback loops within the gonadotropic axis. Not being able to handle separately antral follicles is penalizing, as most functional studies, including those used for our additional specifications [19, 66], separate them from the other follicles.

Given the nature of the data, our model focuses on activation and basal development, and we have paid a special attention to account for up-to-date knowledge of activation control. A proper use of the follicle reserve is indeed primordial for preserving fertility a sufficient long time, and it is now well-known that AMH secreted from growing follicles has a prominent role in avoiding precocious depletion of the reserve. This has not only been established through studies on the AMH-KO in mice, but also on cultures of ovarian cortex supplemented or not with AMH [18], and in cutting edge studies with transient overexpression of AMH [38]. AMH effects are not restricted to the activation step. AMH also modulates the growth speed in growing follicles and moderates the differentiation rate in mature follicles. Due to the scarcity of data, we did not introduce controlled growth rates between the growing compartments. Another way of refining the model would be to weight the contributions of the different classes in the feedback terms entering the activation rate, but, again, the sparse data available are not compatible with adding other parameters. Note also that if the number of follicle cells is higher in class IV follicles than in class III, the per cell contribution is lower [51, 15], which roughly compensates for the resulting AMH output, and substantiates the absence of weights in our formulation.

We have extended the initial modeling framework introduced by JM Faddy and co-authors to better characterize follicle development very early in life, from the postnatal period to several weeks after birth. The extended model takes into account the existence of two different populations of follicles at birth, and also includes an additional pre-follicular compartment, which allows us to account in a compact way for events occurring before birth [27]. J.M. Faddy and co-authors had to cope in a phenomenological way with the strong differences affecting follicle development in very young mice compared to elder ones, since they chose to fit piecewise linear models and introduced a switching time (at day 20 for the datasets selected for our study) to fit separately the initial part of the data. The choice of the switching time was empirical; it was chosen as the nadir of a spline-based regression curve applied to class II follicles [24].

Altogether, our knowledge-augmented approach for data-fitting fits successfully the experimental data from all three input datasets, while accounting for the most recent biological knowledge. Making use of the AMH-KO data [19] guarantees us to select parameter regimes in which the control of the activation rate is active (see the graph of $\lambda_1(t)$ as a function of time or class III and IV follicle numbers, see Figure 3.5). In addition, accounting for a controlled activation rate allows us to mimic the effects of AMH deprivation, in a permanent way (such as the AMH-KO, see the green curves on Figure 3.5) or transitory way (induction of a first-wave like dynamics in adulthood after a prolonged exposure to high AMH levels, see Figure 3.11).

We have also revealed that accounting for the dynamics of germ cells in pre-follicular stages help to monitor finely the follicle dynamics, especially in the earliest stages, occurring around birth in the mouse (and during embryonic life in larger mammal species including humans), and to describe separately follicles emanating either from the first wave or the reserve. Even if the objective of the current work was not to model the formation of follicles, we have shown that model-assisted acquisition of well targeted data would be sufficient to quantify the transition from the pre-follicular to the follicular stages. The oogenesis process leading to a follicle-embedded

oocyte from the very primordial germ cells would also benefit from a population dynamics approach and will be the matter of further modeling work.

7 Acknowledgements

We wish to thank Gleb Pogudin for helpful discussions and counsels on the theoretical identifiability analysis. FC and RY acknowledge support from ANSES, PNR EST 2020, project GINFIZ (Anses 2020/01/133), as well as from INRAE, project IMMO (metaprogram DIGIT-BIO) and ANR project OVOPAUSE (AAPG 2022).

Discussion et perspectives

Dans cette thèse, nous avons introduit un modèle de population structurée par l'âge afin de représenter le développement folliculaire tout au long de la vie reproductive. En tenant compte des différences d'abondance et de vitesse de maturation au sein de cette population, nous avons séparé ce modèle selon deux échelles de temps ce qui nous a permis de prouver l'existence et l'unicité d'un modèle limite ([Chapitre 1](#)). Ce modèle limite consiste en une EDO caractérisant l'épuisement progressif de la réserve de follicules primordiaux au cours du temps, couplée avec la distribution stationnaire d'une chaîne de Markov représentant la répartition des follicules dans les différents stades de croissance. Le couplage entre ces deux objets a lieu à travers la moyennisation de la distribution (la partie rapide du modèle) qui intervient dans l'équation différentielle régissant la dynamique de la réserve (la partie lente).

D'un point de vue numérique, la suite du [chapitre 1](#) détaille deux algorithmes qui ont été envisagés pour simuler le modèle limite obtenu avec deux échelles de temps. À l'aide de l'algorithme le plus adapté à notre modèle, nous avons illustré numériquement la convergence ainsi que certaines grandeurs obtenues grâce au modèle qui peuvent être interprétées biologiquement.

Nous avons ensuite complexifié le modèle initial en ajoutant une troisième échelle de temps ([Chapitre 2](#)). Cet ajout permet de mieux prendre en compte l'ensemble de la dynamique folliculaire : l'échelle de temps la plus lente rend compte de l'épuisement de la réserve, l'échelle intermédiaire de la maturation des follicules au cours de la croissance basale, et l'échelle rapide de l'accélération de la maturation des follicules lorsqu'ils atteignent les stades terminaux. En utilisant les mêmes outils mathématiques que dans le [chapitre 1](#), nous avons pu montrer l'existence et l'unicité d'un modèle limite tenant compte de la dynamique de chaque échelle de temps. Ce modèle limite est constitué de trois parties couplées entre elles (une pour chaque échelle de temps) : une EDO pour l'échelle la plus lente (la réserve de follicules), le point fixe d'une équation différentielle aux dérivées partielles pour l'échelle intermédiaire et la distribution stationnaire d'une chaîne de Markov pour la partie rapide. Dans le même esprit que pour le modèle à deux échelles de temps, les deux échelles de temps les plus rapides interviennent sur l'échelle la plus lente via une moyennisation.

Pour réussir à démontrer ce résultat, nous avons utilisé des hypothèses plus fortes sur la monotonie des taux de transition du modèle. Celles-ci assurent l'existence et l'unicité du point fixe de lu système d'EDOs caractérisant l'échelle intermédiaire. Dans un cadre général (dimension et taux de transition quelconques), l'étude des points fixes d'une EDO est particulièrement ardue ce qui explique ces hypothèses. Par contre, lorsque la dimension et la forme des taux sont fixés, il est possible qu'il ne soit pas nécessaire d'avoir des hypothèses si contraignantes. De plus, l'existence d'un point fixe peut être vérifiée au moins numériquement.

Avant de pouvoir estimer les paramètres de notre modèle, nous avons du chercher des jeux de

données compatibles entre eux malgré leurs natures hétérogènes. Nous avons alors adapté notre modèle de population structurée aux 4 jeux de données sur la souris retenus ([Chapitre 3](#)). Le modèle ainsi obtenu tient compte de l'existence d'une première vague de follicules (permettant de mettre en place la régulation) et capture plus finement le début du processus de formation des follicules (en ajoutant un compartiment en amont de la dynamique folliculaire). De plus, devant le peu de données disponibles, nous avons préféré réaliser l'estimation sur une version déterministe du modèle (système d'EDOs). En tenant compte des résultats d'une étude de l'identifiabilité théorique des paramètres, nous avons reparamétré le modèle et choisi une stratégie d'estimation (choix des modèles d'erreur et de la fonction de coût). Nous avons alors étudié l'identifiabilité théorique et pratique des paramètres du modèle.

D'un point de vue biologique, cette étude nous a permis de prédire une grandeur biologique en tenant compte de connaissances quantitatives sur la folliculogénèse chez la souris. Enfin, le potentiel du modèle a été illustré par la reproduction d'expériences biologiques *in silico*.

Dans cette thèse, nous avons considéré des modèles de population structurée par une variable discrète correspondant à des classifications biologiques des follicules. Il existe différentes classifications des follicules basées sur des critères morphologiques (par exemple [[56](#), [30](#)]). Afin de s'affranchir des classes du développement folliculaire, le modèle pourrait être raffiné en rendant la variable structurante continue. L'existence d'un modèle limite serait alors une question intéressante faisant intervenir des outils différents. D'un point de vue biologique, cette variable structurante continue pourrait être le diamètre des follicules. Dans ce nouveau cadre, il devient par contre difficile de définir correctement les interactions entre les follicules car celles-ci dépendent plus de critères morphologiques que du diamètre des follicules.

Du point de vue de la reproduction, l'ensemble du développement folliculaire est important mais les stades terminaux et plus particulièrement le cycle ovarien ont une dynamique sensiblement différente faisant intervenir des objets biologiques de nature différente (corps jaune, hormones...). Une première étape pour ajouter la dynamique du cycle ovarien serait d'adapter le modèle à trois échelles de temps ([chapitre 2](#)) afin que l'échelle de temps la plus rapide représente au mieux le cycle ovarien. La principale difficulté à surmonter est le choix de fonctions de taux permettant de reproduire le caractère cyclique. D'un point de vue biologique, de nombreuses et diverses études ont été réalisées sur le cycle ovarien [[43](#), [47](#), [55](#)]; permettant d'envisager dans un second temps une estimation des paramètres de ce nouveau modèle.

Bibliographie

- [1] G. Adams, J. Singh, and A. Baerwald. Large animal models for the study of ovarian follicular dynamics in women. *Theriogenology*, 78(8) :1733–1748, Nov. 2012.
- [2] J. Azema, M. Kaplan-Duflo, and D. Revuz. Mesure invariante sur les classes récurrentes des processus de Markov. *Z. Wahrscheinlichkeitstheorie verw Gebiete*, 8(3) :157–181, 1967.
- [3] A. R. Baerwald, G. P. Adams, and R. A. Pierson. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle : A review. *Human Reproduction Update*, 18(1) :73–91, Jan. 2012.
- [4] G. Ballif, F. Clément, and R. Yvinec. Averaging of a stochastic slow-fast model for population dynamics : Application to the development of ovarian follicles. *SIAM J. Appl. Math.*, 82(1) :359–380, Feb. 2022.
- [5] H. Baumann and W. Sandmann. Numerical solution of level dependent quasi-birth-and-death processes. *Procedia Computer Science*, 1(1) :1561–1569, May 2010.
- [6] C. Bonnet, K. Chahour, F. Clément, M. Postel, and R. Yvinec. Multiscale population dynamics in reproductive biology : Singular perturbation reduction in deterministic and stochastic models. *ESAIM Proc. Surveys*, 67 :28, Apr. 2020.
- [7] L. Bright and P. Taylor. Calculating the equilibrium distribution in level dependent quasi-birth-and-death processes. *Communications in Statistics. Stochastic Models*, 11(3) :497–525, Jan. 1995.
- [8] F. J. Broekmans, M. R. Soules, and B. C. Fauser. Ovarian Aging : Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*, 30(5) :465–493, Aug. 2009.
- [9] K. P. Burnham, D. R. Anderson, and K. P. Burnham. *Model Selection and Multimodel Inference : A Practical Information-Theoretic Approach*. Springer, New York, 2nd ed edition, 2002.
- [10] J. Canning, Y. Takai, and J. L. Tilly. Evidence for Genetic Modifiers of Ovarian Follicular Endowment and Development from Studies of Five Inbred Mouse Strains. *Endocrinology*, 144(1) :9–12, Jan. 2003.
- [11] F. Clément and D. Monniaux. Mathematical modeling of ovarian follicle development : A population dynamics viewpoint. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 18 :54–61, June 2021.
- [12] M. H. Cordeiro, S.-Y. Kim, K. Ebbert, F. E. Duncan, J. Ramalho-Santos, and T. K. Woodruff. Geography of Follicle Formation in the Embryonic Mouse Ovary Impacts Activation Pattern During the First Wave of Folliculogenesis I. *Biology of Reproduction*, 93(4), Oct. 2015.
- [13] J. E. Coxworth and K. Hawkes. Ovarian follicle loss in humans and mice : Lessons from statistical model comparison. *Hum. Reprod.*, 25(7) :1796–1805, July 2010.
- [14] C. Dellacherie and P. A. Meyer. *Probabilities and Potential*. Number 29, <72, 151 > in North-Holland Mathematics Studies. North-Holland Publication, Elsevier, Paris, 1978.

- [15] M. M. Devillers, F. Petit, V. Cluzet, C. M. François, F. Giton, G. Garrel, J. Cohen-Tannoudji, and C. J. Guigon. FSH inhibits AMH to support ovarian estradiol synthesis in infantile mice. *Journal of Endocrinology*, 240(2) :215–228, Feb. 2019.
- [16] R. Dong, C. Goodbrake, H. Harrington, and P. G. Differential elimination for dynamical models via projections with applications to structural identifiability. *preprint*, 2021.
- [17] J. Donnez and M.-M. Dolmans. Transplantation of ovarian tissue. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(8) :1188–1197, Nov. 2014.
- [18] A. L. L. Durlinger, M. J. G. Gruijters, P. Kramer, B. Karels, H. A. Ingraham, M. W. Nachtigal, J. T. J. Uilenbroek, J. A. Grootegoed, and A. P. N. Themmen. Anti-Müllerian Hormone Inhibits Initiation of Primordial Follicle Growth in the Mouse Ovary. *Hum. Reprod.*, 143(3) :1076–1084, 2002.
- [19] A. L. L. Durlinger, P. Kramer, B. Karels, F. H. de Jong, J. T. J. Uilenbroek, J. A. Grootegoed, and A. P. N. Themmen. Control of Primordial Follicle Recruitment by Anti-Müllerian Hormone in the Mouse Ovary¹. *Endocrinology*, 140(12) :5789–5796, Dec. 1999.
- [20] P. Dürrenberger, A. Gupta, and M. Khammash. A finite state projection method for steady-state sensitivity analysis of stochastic reaction networks. *J. Chem. Phys.*, 150(13) :134101, Apr. 2019.
- [21] S. N. Ethier and T. G. Kurtz. *Markov Processes : Characterization and Convergence*. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley Interscience, Hoboken, 2005.
- [22] M. J. Faddy and R. G. Gosden. Physiology : A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Human Reproduction*, 10(4) :770–775, Apr. 1995.
- [23] M. J. Faddy, R. G. Gosden, and R. G. Edwards. Ovarian follicle dynamics in mice : A comparative study of three inbred strains and an F1 hybrid. *J. Endocrinol.*, 96(1) :23–33, Jan. 1983.
- [24] M. J. Faddy, E. C. Jones, and R. G. Edwards. An analytical model for ovarian follicle dynamics. *J. Exp. Zool.*, 197(2) :173–185, Aug. 1976.
- [25] M. J. Faddy, E. Telfer, and R. G. Gosden. The kinetics of pre-antral follicle development in ovaries of CBA/Ca mice during the first 14 weeks of life. *Cell Prolif.*, 20(6) :551–560, Nov. 1987.
- [26] Y. Feng, P. Cui, X. Lu, B. Hsueh, F. Möller Billig, L. Zarnescu Yanez, R. Tomer, D. Boerboom, P. Carmeliet, K. Deisseroth, and A. J. W. Hsueh. CLARITY reveals dynamics of ovarian follicular architecture and vasculature in three-dimensions. *Sci Rep*, 7(1) :44810, Apr. 2017.
- [27] J. K. Findlay, K. J. Hutt, M. Hickey, and R. A. Anderson. How Is the Number of Primordial Follicles in the Ovarian Reserve Established ?¹. *Biology of Reproduction*, 93(5), Nov. 2015.
- [28] D. T. Gillespie. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of Computational Physics*, 22(4) :403–434, Dec. 1976.
- [29] P. W. Glynn and S. P. Meyn. A Liapounov bound for solutions of the Poisson equation. *Ann. Probab.*, 24(2) :916–931, Apr. 1996.
- [30] A. Gougeon. Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates : Facts and Hypotheses. *Endocrine Reviews*, 17(2) :121–155, Apr. 1996.
- [31] A. Gougeon and G. B. N. Chainy. Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different ages. *Reproduction*, 81(2) :433–442, Nov. 1987.

- [32] A. N. Hirshfield. Heterogeneity of Cell Populations that Contribute to the Formation of Primordial Follicles in Rats I. *Biology of Reproduction*, 47(3) :466–472, Sept. 1992.
- [33] H. Hong, A. Ovchinnikov, G. Pogudin, and C. Yap. Global Identifiability of Differential Models. *Comm. Pure Appl. Math.*, 73(9) :1831–1879, Sept. 2020.
- [34] E. C. Jones and P. L. Krohn. The relationships between age, numbers of oocytes and fertility in virgin and multiparous mice. *J. Endocrinol.*, page 30, Feb. 1961.
- [35] H.-W. Kang and T. G. Kurtz. Separation of time-scales and model reduction for stochastic reaction networks. *Ann. Appl. Probab.*, 23(2) :529–583, Apr. 2013.
- [36] H.-W. Kang, T. G. Kurtz, and L. Popovic. Central limit theorems and diffusion approximations for multiscale Markov chain models. *Ann. Appl. Probab.*, 24(2) :721–759, Apr. 2014.
- [37] M. Kano, J. Y. Hsu, H. D. Saatcioglu, N. Nagykerly, L. Zhang, M. E. Morris Sabatini, P. K. Donahoe, and D. Pépin. Neoadjuvant Treatment With Müllerian-Inhibiting Substance Synchronizes Follicles and Enhances Superovulation Yield. *Journal of the Endocrine Society*, 3(11) :2123–2134, Nov. 2019.
- [38] M. Kano, A. E. Sosulski, L. Zhang, H. D. Saatcioglu, D. Wang, N. Nagykerly, M. E. Sabatini, G. Gao, P. K. Donahoe, and D. Pépin. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114(9) :E1688–E1697, Feb. 2017.
- [39] J. Kuntz, P. Thomas, G.-B. Stan, and M. Barahona. Stationary distributions of continuous-time Markov chains : A review of theory and truncation-based approximations. *arXiv :1909.05794 [cond-mat, q-bio]*, Sept. 2019.
- [40] T. G. Kurtz. Averaging for martingale problems and stochastic approximation. In I. Karatzas and D. Ocone, editors, *Applied Stochastic Analysis*, volume 177, pages 186–209. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1992.
- [41] M. Lesage, M. Thomas, J. Bugeon, A. Branthonne, S. Gay, E. Cardona, M. Haghebaert, F. Mahé, J. Bobe, and V. Thermes. C-ECi : A CUBIC-ECi combined clearing method for three-dimensional follicular content analysis in the fish ovary†. *Biology of Reproduction*, 103(5) :1099–1109, Oct. 2020.
- [42] T. Lindvall. *Lectures on the Coupling Method*. Dover Publications, Inc, Mineola, N.Y, 2002.
- [43] C. Lliberos, S. H. Liew, P. Zareie, N. L. La Gruta, A. Mansell, and K. Hutt. Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice. *Sci Rep*, 11(1) :278, Dec. 2021.
- [44] S. Malki, M. E. Tharp, and A. Bortvin. A Whole-Mount Approach for Accurate Quantitative and Spatial Assessment of Fetal Oocyte Dynamics in Mice I. *Biology of Reproduction*, 93(5), Nov. 2015.
- [45] A. M. Mandl and S. Zuckerman. Numbers of normal and atretic oocytes in unilaterally spayed rats. *J Endocrinol*, 7(2) :112–119, June 1951.
- [46] S. Meleard and V. Bansaye. *Some Stochastic Models for Structured Populations : Scaling Limits and Long Time Behavior*. Springer International Publishing, 2015.
- [47] H. Meunier, S. B. Cajander, V. J. Roberts, C. Rivier, P. E. Sawchenko, A. J. W. Hsueh, and W. Vale. Rapid Changes in the Expression of Inhibin α -, β A-, and β B-Subunits in Ovarian Cell Types During the Rat Estrous Cycle. *Molecular Endocrinology*, 2(12) :1352–1363, Dec. 1988.

- [48] S. P. Meyn and R. L. Tweedie. Stability of Markovian processes III : Foster–Lyapunov criteria for continuous-time processes. *Advances in Applied Probability*, 25(3) :518–548, Sept. 1993.
- [49] D. Monniaux, B. Mandon-Pépin, and P. Monget. L’atrésie folliculaire, un gaspillage programmé. *Med Sci (Paris)*, 15(2) :157, 1999.
- [50] L. Mork, D. M. Maatouk, J. A. McMahan, J. J. Guo, P. Zhang, A. P. McMahan, and B. Capel. Temporal Differences in Granulosa Cell Specification in the Ovary Reflect Distinct Follicle Fates in Mice1. *Biology of Reproduction*, 86(2), Feb. 2012.
- [51] A. Munsterberg and R. Lovell-Badge. Expression of the mouse anti-mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development*, 113(2) :613–624, Oct. 1991.
- [52] M. Myers, F. H. Morgan, S. H. Liew, N. Zerafa, T. U. Gamage, M. Sarraj, M. Cook, I. Kopic, A. Sutherland, C. L. Scott, A. Strasser, J. K. Findlay, J. B. Kerr, and K. J. Hutt. PUMA regulates germ cell loss and primordial follicle endowment in mice. *REPRODUCTION*, 148(2) :211–219, Aug. 2014.
- [53] M. F. Neuts and F. P. Kelly. Reversibility and Stochastic Networks. *Journal of the American Statistical Association*, 76(374) :492, June 1981.
- [54] W. Niu and A. C. Spradling. Two distinct pathways of pregranulosa cell differentiation support follicle formation in the mouse ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 117(33) :20015–20026, Aug. 2020.
- [55] A. Numazawa and S. Kawashima. Morphometric studies on ovarian follicles and corpora lutea during the oestrous cycle in the mouse. *Reproduction*, 64(2) :275–283, Mar. 1982.
- [56] T. Pedersen and H. Peters. Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. *Reproduction*, 17(3) :555–557, Dec. 1968.
- [57] A. Raue, B. Steiert, M. Schelker, C. Kreutz, T. Maiwald, H. Hass, J. Vanlier, C. Tönsing, L. Adlung, R. Engesser, W. Mader, T. Heinemann, J. Hasenauer, M. Schilling, T. Höfer, E. Klipp, F. Theis, U. Klingmüller, B. Schöberl, and J. Timmer. Data2Dynamics : A modeling environment tailored to parameter estimation in dynamical systems. *Bioinformatics*, 31(21) :3558–3560, Nov. 2015.
- [58] P. Rodrigues, D. Limback, L. K. McGinnis, C. E. Plancha, and D. F. Albertini. Multiple mechanisms of germ cell loss in the perinatal mouse ovary. *REPRODUCTION*, 137(4) :709–720, Apr. 2009.
- [59] W. Rudin. *Real and Complex Analysis*. McGraw-Hill, New York, 3rd ed edition, 1987.
- [60] G. B. Schaalje and H. R. van der Vaart. Relationships Among Recent Models for Insect Population Dynamics with Variable Rates of Development. In J. Berger, S. Fienberg, J. Gani, K. Krickeberg, B. Singer, L. L. McDonald, B. F. J. Manly, J. A. Lockwood, and J. A. Logan, editors, *Estimation and Analysis of Insect Populations*, volume 55, pages 299–312. Springer New York, New York, NY, 1989.
- [61] M. Strugarek, L. Dufour, N. Vauchelet, L. Almeida, B. Perthame, and D. A. M. Villela. Oscillatory regimes in a mosquito population model with larval feedback on egg hatching. *Journal of Biological Dynamics*, 13(1) :269–300, Jan. 2019.
- [62] H. Suzuki, M. Kanai-Azuma, and Y. Kanai. From Sex Determination to Initial Folliculogenesis in Mammalian Ovaries : Morphogenetic Waves along the Anteroposterior and Dorsoventral Axes. *Sex Dev*, 9(4) :190–204, 2015.

-
- [63] C. Thibault, M.-C. Levasseur, and R. H. F. Hunter, editors. *Reproduction in Mammals and Man*. INRA Editions, Paris, ellipses, engl. ed edition, 1993.
- [64] W. H. B. Wallace and T. W. Kelsey. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. *PLoS ONE*, 5(1) :e8772, Jan. 2010.
- [65] E. Weinan, D. Liu, and E. Vanden-Eijnden. Nested stochastic simulation algorithms for chemical kinetic systems with multiple time scales. *Journal of Computational Physics*, 221(1) :158–180, Jan. 2007.
- [66] W. Zheng, H. Zhang, N. Gorre, S. Risal, Y. Shen, and K. Liu. Two classes of ovarian primordial follicles exhibit distinct developmental dynamics and physiological functions. *Human Molecular Genetics*, 23(4) :920–928, Feb. 2014.
- [67] X. Zhu, D. B. Finlay, M. Glass, and S. B. Duffull. Model-free and kinetic modelling approaches for characterising non-equilibrium pharmacological pathway activity : Internalisation of cannabinoid CB1 receptors. *British Journal of Pharmacology*, 176(14) :2593–2607, 2019.

Titre : Modélisation et analyse stochastique multi-échelle en dynamique de population : application à la population folliculaire ovarienne.

Mots clés : modèle à compartiments, multi-échelle, chaîne de Markov à temps continu, perturbations singulières, estimation de paramètres, biologie de la reproduction

Résumé : Cette thèse vise à élaborer et analyser mathématiquement des modèles de populations structurées pour étudier l'évolution de la population de follicules ovariens tout au long de la vie reproductive des mammifères. Dans un premier temps, nous avons construit un modèle de naissance, mort et migration; structuré en compartiments : chaque stade de maturation des follicules est représenté par un compartiment. Afin de tenir compte de possibles interactions, les taux de transition de cette chaîne de Markov à temps continu dépendent de l'état de la population. En utilisant une différence d'abondance et de vitesse de transit au sein des compartiments, nous obtenons un modèle dit lent/rapide. Nous démontrons alors l'existence et l'unicité d'un modèle limite dans le cadre de la théorie des perturbations stochastiques singulières en utilisant un critère de Foster-Lyapunov et une équation de Poisson bien choisie. Dans un second temps, nous ajoutons au modèle une échelle de temps intermédiaire pour modéliser plus finement l'accélération continue de la croissance des follicules. À l'aide des mêmes outils mathématiques, nous prou-

vons l'existence et l'unicité d'un modèle limite plus complexe que le précédent. Chaque échelle dépend de la précédente via une moyennisation ce qui rend l'étude générale de ce modèle particulièrement difficile. Dans le cas de 2 ou de 3 échelles de temps, nous avons ensuite poussé l'étude de la limite à l'ordre supérieur en caractérisant l'erreur entre le modèle et sa limite. Enfin, nous avons introduit un modèle (un système d'équations différentielles ordinaires) adapté aux données biologiques expérimentales disponibles chez la souris. Ce modèle capture plus finement les premières étapes de formation des follicules (par l'ajout d'un compartiment en amont de la dynamique folliculaire) et tient compte de l'existence de deux sous-populations distinctes. En tenant compte d'une étude de l'identifiabilité théorique des paramètres, nous avons reparamétrisé le modèle et estimé les nouveaux paramètres du modèle. Nous avons finalement illustré le potentiel du modèle de deux façons : en suggérant le type de données biologiques à ajouter afin d'identifier un plus grand nombre de paramètres et en reproduisant des expériences *in silico*.

Title : Stochastic multiscale modeling and analysis of structured population dynamics : application to the ovarian follicle population.

Keywords : compartmental model, multiscale, continuous time Markov chain, singular perturbations, parameter estimation, reproductive biology

Abstract : This thesis aims to develop and analyze mathematically structured population models to explore the dynamics of the ovarian follicle population throughout the reproductive life of mammals. Firstly, we have built a birth, migration and death stochastic process structured in compartments: each follicle maturation stage is characterized by a compartment. In order to take into account possible interactions, some transition rates of the resulting continuous-time Markov chain depend on the whole or part of the population. Using a difference in abundances and time scales within the population, we have obtained a so-called slow/fast model. We have then proved the existence and uniqueness of a limit model in the framework of stochastic singular perturbations by using a Foster-Lyapunov criterion and a well-chosen Poisson equation. In a second step, we have added to the model an intermediate timescale to refine the modeling of the continued acceleration of follicle growth. With the same mathematical tools, we have proven the existence and uniqueness of a more

complex limit model than the previous one. Each timescale depends on the previous one through an averaging, which makes the study of this model particularly difficult in a general framework. In the case of two and three timescales, we have then extended the study of the limit to the higher order by identifying the mean and variance of the error between the model and its limit. Finally, we have introduced a model (a system of ordinary-differential equation) adapted to the biological experimental data available in the mouse. This model captures more accurately the early step of follicle formation (by adding a compartment upstream the follicle dynamics) and takes into account the existence of two distinct subpopulations of follicles. Taking into consideration a study of theoretical identifiability of the parameters, we have reparametrized the model and estimated the new parameters. We have illustrated the model potential in two ways: by suggesting the type of biological data needed to identify a larger number of parameters and by reproducing *in silico* experiments.