

# Processus de branchement pour l'infection cellulaire.

Vincent Bansaye & Chi Tran Viet

CMAP, Polytechnique.

15 septembre 2009, Nice.

# Motivations

Modéliser la transmission du patrimoine d'une cellule qui se divise.

Ici on s'intéresse à des parasites qui croissent dans les cellules (mais on peut imaginer aussi des protéines, des mitochondries ou de l'énergie dans les cellules, des individus dans une tribu...)

Prendre en compte les répartitions inégales aléatoires : Fortes dissymétries observées au laboratoire TaMaRa à l'hôpital Necker.

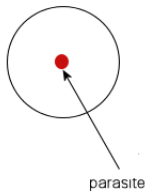
# Motivations

Modéliser la transmission du patrimoine d'une cellule qui se divise.

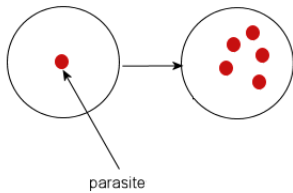
Ici on s'intéresse à des parasites qui croissent dans les cellules (mais on peut imaginer aussi des protéines, des mitochondries ou de l'énergie dans les cellules, des individus dans une tribu...)

Prendre en compte les répartitions inégales aléatoires : Fortes dissymétries observées au laboratoire TaMaRa à l'hôpital Necker.

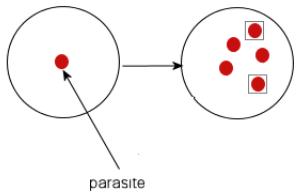
generation 0



generation 0

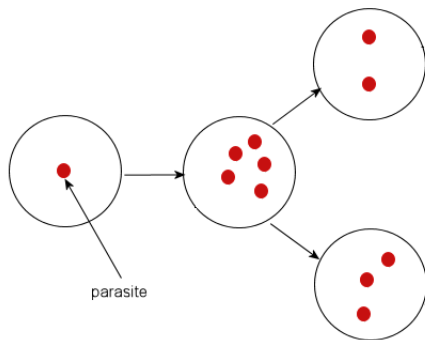


generation 0



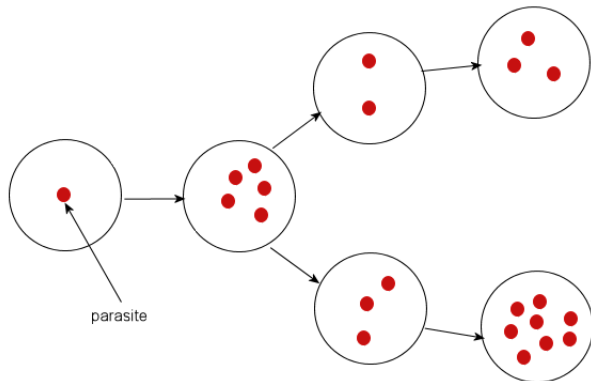
generation 0

generation 1



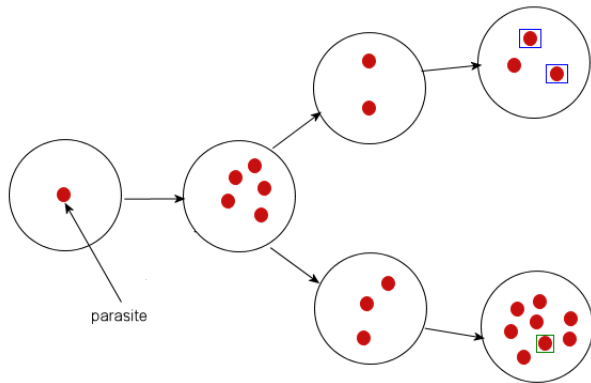
generation 0

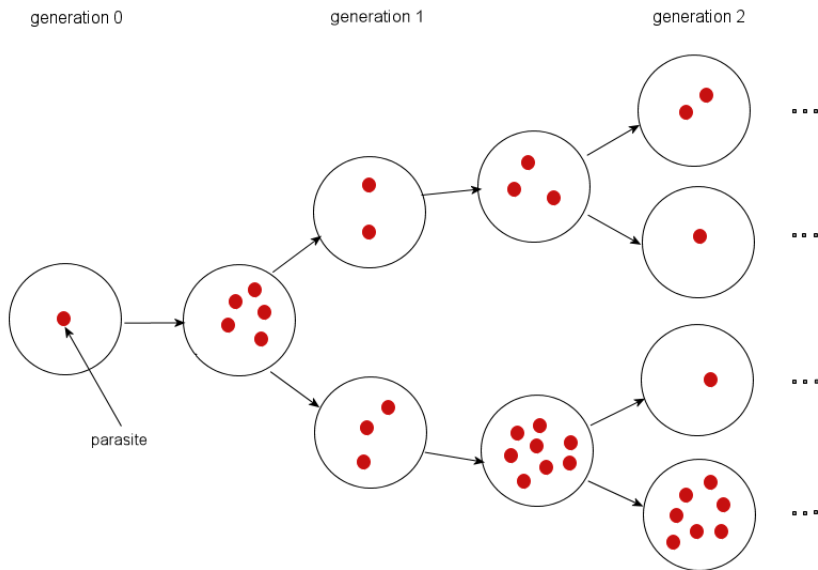
generation 1



generation 0

generation 1





$\mathbb{T} := \bigcup_{n \in \mathbb{N}} \{0, 1\}^n =$  arbre binaire des cellules.

$X :=$  loi de reproduction des parasites.

$(P(\mathbf{i}))_{\mathbf{i} \in \mathbb{T}}$  suite iid distribuée comme  $P \in (0, 1)$ .

$Z_{\mathbf{i}} =$  nombre de parasites de la cellule  $\mathbf{i} \in \mathbb{T}$ .

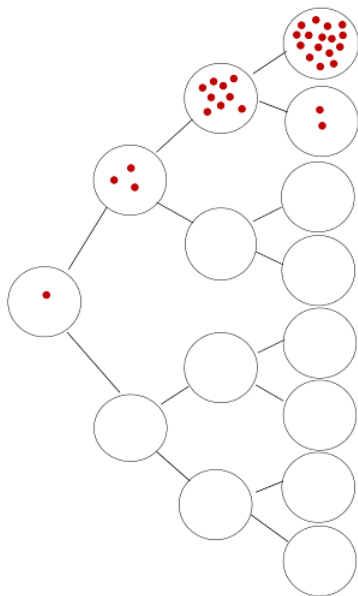
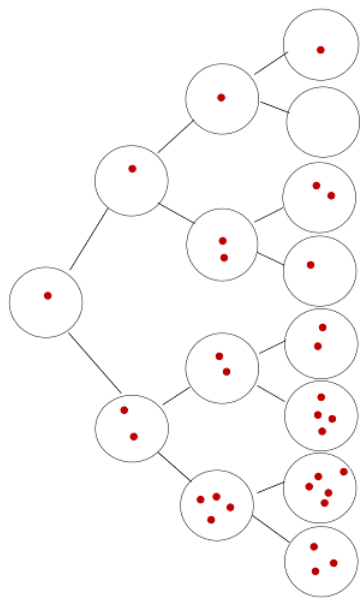
Conditionnellement à  $Z_{\mathbf{i}} = x$  et  $P(\mathbf{i}) = p$ , le nombre de parasites des cellules filles  $(Z_{\mathbf{i}0}, Z_{\mathbf{i}1})$  est distribué comme

$$\sum_{i=1}^x (X_i^{(p)}, X_i - X_i^{(p)}),$$

avec  $(X_i)_{i \geq 1}$  iid distribuées comme  $X$

$$X_i^{(p)} = \sum_{j=1}^{X_i} \mathbb{1}_{U_j^{(i)} \leq p}, \text{ avec } (U_j^{(i)})_{i,j \geq 1} \text{ iid de loi uniforme sur } [0, 1].$$

$(Z_{\mathbf{i}})_{\mathbf{i} \in \mathbb{T}}$  est une chaîne de Markov indexée par un arbre binaire. Voir Athreya, Benjamini, Peres ... dans le cas iid, Guyon dans le cas assymétrique.



# Questions...

Quand est ce que l'organisme guérit ?

Combien y-a-t-il de cellules infectées asymptotiquement ?

Combien y-a-t-il de parasites dans les cellules infectées asymptotiquement ?

# Guérison

$N_n$  := Nombre de cellules infectées à la génération  $n$   
 :=  $\#\{\mathbf{i} \in \{0, 1\}^n : Z_{\mathbf{i}} > 0\}$ .

Guérison := le nombre de cellules infectées devient négligeable  
 :=  $\{N_n/2^n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0\}$

## Proposition

*Si  $\log(\mathbb{E}(X)) \leq \mathbb{E}(\log(1/P))$ , alors p.s. l'organisme guérit.  
 Sinon, avec probabilité positive, l'organisme ne guérit pas.*

Dans le deuxième cas, dès que les parasites survivent, l'organisme ne guérit pas et les parasites **prolifèrent** même dans les cellules, i.e. pour tout  $K \geq 1$ ,

$$\frac{\#\{\mathbf{i} : 0 < Z_{\mathbf{i}} \leq K\}}{2^n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0$$

# Guérison

$N_n$  := Nombre de cellules infectées à la génération  $n$   
 :=  $\#\{\mathbf{i} \in \{0, 1\}^n : Z_{\mathbf{i}} > 0\}$ .

Guérison := le nombre de cellules infectées devient négligeable  
 :=  $\{N_n/2^n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0\}$

## Proposition

*Si  $\log(\mathbb{E}(X)) \leq \mathbb{E}(\log(1/P))$ , alors p.s. l'organisme guérit.  
 Sinon, avec probabilité positive, l'organisme ne guérit pas.*

Dans le deuxième cas, dès que les parasites survivent, l'organisme ne guérit pas et les parasites **prolifèrent** même dans les cellules, i.e. pour tout  $K \geq 1$ ,

$$\frac{\#\{\mathbf{i} : 0 < Z_{\mathbf{i}} \leq K\}}{2^n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0.$$

# Equivalent du nombre de cellules infectées $\ll 2^n$

$N_n$  := Nombre de cellules infectées à la génération  $n$

## Théorème

(i) Si  $\log(\mathbb{E}(X))/2 < \mathbb{E}(P \log(1/P))$ , alors

$$\frac{N_n}{\mathbb{E}(X)^n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} W \in (0, \infty) \quad \text{en probabilité.}$$

(ii) Si  $\log(\mathbb{E}(X))/2 > \mathbb{E}(P \log(1/P))$  et  $\log(\mathbb{E}(X)) < \mathbb{E}(\log(1/P))$ ,

$$\frac{\mathbb{E}(N_n)}{(2\gamma)^n n^{-3/2}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} c \in (0, \infty),$$

avec  $2\gamma = 2 \inf\{\mathbb{E}((\mathbb{E}(X)P)^s) : s \in [0, 1]\} < \mathbb{E}(X)$ .

# Equivalent du nombre de cellules infectées $\ll 2^n$

$N_n$  := Nombre de cellules infectées à la génération  $n$

## Théorème

(i) Si  $\log(\mathbb{E}(X))/2 < \mathbb{E}(P \log(1/P))$ , alors

$$\frac{N_n}{\mathbb{E}(X)^n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} W \in (0, \infty) \text{ en probabilité.}$$

(ii) Si  $\log(\mathbb{E}(X))/2 > \mathbb{E}(P \log(1/P))$  et  $\log(\mathbb{E}(X)) < \mathbb{E}(\log(1/P))$ ,

$$\frac{\mathbb{E}(N_n)}{(2\gamma)^n n^{-3/2}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} c \in (0, \infty),$$

avec  $2\gamma = 2 \inf\{\mathbb{E}((\mathbb{E}(X)P)^s) : s \in [0, 1]\} < \mathbb{E}(X)$ .

# Prolongements

- Convergence des proportions de cellules infectées par un nombre donné de parasites vers des limites déterministes.
- Ajout d'une contamination aléatoire extérieure.
- Ajout d'une barrière, contamination entre cellules ?

Nous nous intéressons maintenant au temps (et espace) continu :

- la quantité de parasites ( $P_t : t \geq 0$ ) croît continument dans la cellule suivant une **diffusion de Feller**.

$$dP_t = gP_t dt + \sqrt{2\sigma^2 P_t} dB_t.$$

- la cellule se divise avec un taux  $r(x)$  qui peut dépendre de son infection  $x$ . Ici  $r$  est **monotone**.
- quand la cellule se divise, une fraction aléatoire  $F$  des parasites se retrouve dans la première cellule fille, tandis que le reste va dans l'autre.  $F \stackrel{d}{=} 1 - F$ . A nouveau, les répartitions peuvent être inéquitables.

Nous nous intéressons maintenant au temps (et espace) continu :

- la quantité de parasites ( $P_t : t \geq 0$ ) croît continument dans la cellule suivant une **diffusion de Feller**.

$$dP_t = gP_t dt + \sqrt{2\sigma^2 P_t} dB_t.$$

- la cellule se divise avec un taux  $r(x)$  qui peut dépendre de son infection  $x$ . Ici  $r$  est **monotone**.
- quand la cellule se divise, une fraction aléatoire  $F$  des parasites se retrouve dans la première cellule fille, tandis que le reste va dans l'autre.  $F \stackrel{d}{=} 1 - F$ . A nouveau, les répartitions peuvent être inéquitables.

Nous nous intéressons maintenant au temps (et espace) continu :

- la quantité de parasites ( $P_t : t \geq 0$ ) croît continument dans la cellule suivant une **diffusion de Feller**.

$$dP_t = gP_t dt + \sqrt{2\sigma^2 P_t} dB_t.$$

- la cellule se divise avec un taux  $r(x)$  qui peut dépendre de son infection  $x$ . Ici  $r$  est **monotone**.
- quand la cellule se divise, une fraction aléatoire  $F$  des parasites se retrouve dans la première cellule fille, tandis que le reste va dans l'autre.  $F \stackrel{d}{=} 1 - F$ . A nouveau, les répartitions peuvent être inéquitables.

Propriété de **branchement** : conditionnellement à leur infection initiale, les cellules évoluent indépendamment.

**Ref** : Dawson & al (02) ou Evans-Steinsaltz (08) pour une approche superprocessus, Rouault & al pour les processus de Markov branchant.

**Note** : Ce modèle peut être vu comme une fragmentation aléatoire où la masse du fragment croît suivant une diffusion de Feller et le fragment se casse en deux morceaux à un taux qui peut dépendre de sa masse.

Propriété de **branchement** : conditionnellement à leur infection initiale, les cellules évoluent indépendamment.

**Ref** : Dawson & al (02) ou Evans-Steinsaltz (08) pour une approche superprocessus, Rouault & al pour les processus de Markov branchant.

**Note** : Ce modèle peut être vu comme une fragmentation aléatoire où la masse du fragment croît suivant une diffusion de Feller et le fragment se casse en deux morceaux à un taux qui peut dépendre de sa masse.

Propriété de **branchement** : conditionnellement à leur infection initiale, les cellules évoluent indépendamment.

**Ref** : Dawson & al (02) ou Evans-Steinsaltz (08) pour une approche superprocessus, Rouault & al pour les processus de Markov branchant.

**Note** : Ce modèle peut être vu comme une fragmentation aléatoire où la masse du fragment croît suivant une diffusion de Feller et le fragment se casse en deux morceaux à un taux qui peut dépendre de sa masse.

# Les parasites 'grouillent' dans les cellules en division...

On suppose que la quantité de parasites évolue comme un processus de naissance et de mort supercritique et que le nombre initial  $N$  de parasites est grand. On considère une renormalisation standard :

$$\text{birth rate} = b + N\sigma^2, \quad \text{death rate} = d + N\sigma^2, \quad \sigma > 0, \quad N \rightarrow \infty.$$

En divisant la quantité de parasites par  $N$ , on obtient à la limite une diffusion de Feller :

$$dP_t = (b - d)P_t dt + \sqrt{2\sigma^2 P_t} dB_t.$$

Ici  $g = (b - d) > 0$  et la quantité de parasites croit géométriquement. La population de cellules reste discrète.

# Les parasites 'grouillent' dans les cellules en division...

On suppose que la quantité de parasites évolue comme un processus de naissance et de mort supercritique et que le nombre initial  $N$  de parasites est grand. On considère une renormalisation standard :

$$\text{birth rate} = b + N\sigma^2, \quad \text{death rate} = d + N\sigma^2, \quad \sigma > 0, \quad N \rightarrow \infty.$$

En divisant la quantité de parasites par  $N$ , on obtient à la limite une diffusion de Feller :

$$dP_t = (b - d)P_t dt + \sqrt{2\sigma^2 P_t} dB_t.$$

Ici  $g = (b - d) > 0$  et la quantité de parasites croit géométriquement. La population de cellules reste discrète.

# Les parasites 'grouillent' dans les cellules en division...

On suppose que la quantité de parasites évolue comme un processus de naissance et de mort supercritique et que le nombre initial  $N$  de parasites est grand. On considère une renormalisation standard :

$$\text{birth rate} = b + N\sigma^2, \quad \text{death rate} = d + N\sigma^2, \quad \sigma > 0, \quad N \rightarrow \infty.$$

En divisant la quantité de parasites par  $N$ , on obtient à la limite une diffusion de Feller :

$$dP_t = (b - d)P_t dt + \sqrt{2\sigma^2 P_t} dB_t.$$

Ici  $g = (b - d) > 0$  et la quantité de parasites croît géométriquement. La population de cellules reste discrète.

## Questions ...

On note  $V_t$  l'ensemble des cellules vivantes au temps  $t$  et  $X_t^i$  la quantité de parasites dans la cellule  $i$  au temps  $t$  quand  $i \in V_t$ .

L'organisme **guérit** quand

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \#\{i \in V(t) : X_t^i > 0\} / \#V_t = 0$$

Les parasites **prolifèrent** dans les cellules quand

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \#\{i \in V_t : X_t^i \geq e^{\beta t}\} / \#V_t > 0 \quad \text{pour un } \beta > 0.$$

Dans le cas intermédiaire, on parlera d' **'infection modérée.'**

## Questions ...

On note  $V_t$  l'ensemble des cellules vivantes au temps  $t$  et  $X_t^i$  la quantité de parasites dans la cellule  $i$  au temps  $t$  quand  $i \in V_t$ .

L'organisme **guérit** quand

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \#\{i \in V(t) : X_t^i > 0\} / \#V_t = 0$$

Les parasites **prolifèrent** dans les cellules quand

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \#\{i \in V_t : X_t^i \geq e^{\beta t}\} / \#V_t > 0 \quad \text{pour un } \beta > 0.$$

Dans le cas intermédiaire, on parlera d' **'infection modérée.'**

## Quantité de parasites dans une lignée cellulaire.

Combien de parasites y-a-t-il dans une cellule typique ? Pour répondre, on suit une lignée cellulaire et on relève la quantité  $(Y_t : t \geq 0)$  de parasites à l'intérieur :

$$Y_t = X_t^I \quad \text{avec } I = (0 \dots 0) \in V_t.$$

Ce processus suit une diffusion de Feller  $(P_t : t \geq 0)$ , plus des sauts multiplicatifs  $F$  qui correspondent à la division de la cellule et se produisent au taux  $r(Y_t)$  :

$$Y_t = Y_0 + \int_0^t g Y_s ds + \int_0^t \sqrt{2\sigma^2 Y_s} dB_s - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+ \times [0,1]} \mathbb{1}_{\theta \leq r(Y_{s-})} f Y_{s-} Q(ds, d\theta, df).$$

où  $Q$  est une mesure de Poisson sur  $E := \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \times [0, 1]$  d'intensité  $ds d\theta \mathbb{P}(F \in \cdot)$ .

## Quantité de parasites dans une lignée cellulaire.

Combien de parasites y-a-t-il dans une cellule typique ? Pour répondre, on suit une lignée cellulaire et on relève la quantité  $(Y_t : t \geq 0)$  de parasites à l'intérieur :

$$Y_t = X_t^I \quad \text{avec } I = (0 \dots 0) \in V_t.$$

Ce processus suit une diffusion de Feller  $(P_t : t \geq 0)$ , plus des sauts multiplicatifs  $F$  qui correspondent à la division de la cellule et se produisent au taux  $r(Y_t)$  :

$$Y_t = Y_0 + \int_0^t g Y_s ds + \int_0^t \sqrt{2\sigma^2 Y_s} dB_s - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+ \times [0,1]} \mathbb{1}_{\theta \leq r(Y_{s-})} f Y_{s-} Q(ds, d\theta, df).$$

où  $Q$  est une mesure de Poisson sur  $E := \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \times [0, 1]$  d'intensité  $ds d\theta \mathbb{P}(F \in \cdot)$ .

## Quantité de parasites dans une lignée cellulaire.

Combien de parasites y-a-t-il dans une cellule typique ? Pour répondre, on suit une lignée cellulaire et on relève la quantité  $(Y_t : t \geq 0)$  de parasites à l'intérieur :

$$Y_t = X_t^I \quad \text{avec } I = (0 \dots 0) \in V_t.$$

Ce processus suit une diffusion de Feller  $(P_t : t \geq 0)$ , plus des sauts multiplicatifs  $F$  qui correspondent à la division de la cellule et se produisent au taux  $r(Y_t)$  :

$$Y_t = Y_0 + \int_0^t g Y_s ds + \int_0^t \sqrt{2\sigma^2 Y_s} dB_s - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+ \times [0,1]} \mathbb{1}_{\theta \leq r(Y_{s-})} f Y_{s-} Q(ds, d\theta, df).$$

où  $Q$  est une mesure de Poisson sur  $E := \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \times [0, 1]$  d'intensité  $ds d\theta \mathbb{P}(F \in \cdot)$ .

# Comportement asymptotique pour $r$ constant

Critère d'extinction pour une diffusion de Feller avec sauts multiplicatifs.

## Théorème

(i) Si  $g \leq \mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors

$$\mathbb{P}(\exists t > 0 : Y_t = 0) = 1.$$

(ii) Si  $g > \mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors

$$\mathbb{P}(\lim_{t \rightarrow +\infty} Y_t = \infty) > 0.$$

De plus, pour tout  $0 \leq \beta < g - \mathbb{E}(\log(1/F))r$ ,

$$\mathbb{P}(\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-\beta t} Y_t = \infty) > 0.$$

# Comportement asymptotique pour $r$ constant

Critère d'extinction pour une diffusion de Feller avec sauts multiplicatifs.

## Théorème

(i) Si  $g \leq \mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors

$$\mathbb{P}(\exists t > 0 : Y_t = 0) = 1.$$

(ii) Si  $g > \mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors

$$\mathbb{P}(\lim_{t \rightarrow +\infty} Y_t = \infty) > 0.$$

De plus, pour tout  $0 \leq \beta < g - \mathbb{E}(\log(1/F))r$ ,

$$\mathbb{P}(\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-\beta t} Y_t = \infty) > 0.$$

## Esquisse de preuve pour $r$ constant

Introduisons une bonne renormalisation ( $Y_t : t \geq 0$ )

$$\bar{Y}_t = Y_t \exp(K_t - gt)$$

où

$$K_t = - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+ \times [0,1]} \mathbb{1}_{\theta \leq r} \log(f) Q(du, d\theta, df).$$

Le processus  $\bar{Y}$  satisfait l'EDS suivante :

$$\bar{Y}_t = Y_0 + \int_0^t \exp\left(K_s/2 - \frac{g}{2}s\right) \sqrt{2\sigma^2 \bar{Y}_s} dB_s. \quad (1)$$

C'est une martingale continue qui converge p.s. quand  $t \rightarrow \infty$ .

En utilisant à nouveau la formule d'Ito pour  $u(t_0 - t, \bar{Y}_t)$ , on obtient

$$\mathbb{E}_{y_0} \left( \exp(-\lambda \bar{Y}_t) \right) = \mathbb{E} \left( \exp \left( - \frac{\lambda y_0}{\sigma \lambda \int_0^t e^{K_s - gs} ds + 1} \right) \right)$$

# Comportement asymptotique dans le cas $r$ monotone

Critère d'extinction pour une diffusion de Feller avec sauts multiplicatifs.

## Proposition

Dans le cas  $r$  croissant,

- Si il existe  $x_0$  tel que  $g \leq \mathbb{E}(\log(1/F))r(x_0)$ , alors

$$\mathbb{P}(\exists t > 0, Y_t = 0) = 1.$$

- Si  $g > \mathbb{E}(\log(1/F)) \sup_{x \in \mathbb{R}^+} r(x)$ , alors

$$\mathbb{P}(\lim_{t \rightarrow \infty} Y_t = \infty) > 0.$$

# Comportement asymptotique dans le cas $r$ monotone

Critère d'extinction pour une diffusion de Feller avec sauts multiplicatifs.

## Proposition

Dans le cas  $r$  croissant,

- Si il existe  $x_0$  tel que  $g \leq \mathbb{E}(\log(1/F))r(x_0)$ , alors

$$\mathbb{P}(\exists t > 0, Y_t = 0) = 1.$$

- Si  $g > \mathbb{E}(\log(1/F)) \sup_{x \in \mathbb{R}^+} r(x)$ , alors

$$\mathbb{P}(\lim_{t \rightarrow \infty} Y_t = \infty) > 0.$$

## Critère de guérison dans le cas $r$ constant

On considère maintenant les distributions empiriques :

$$\mathbb{E}\left(\sum_{i \in V_t} f(X_t^i) / \#V_t\right) = \mathbb{E}(f(X_t^{U(t)})),$$

où  $U(t)$  est uniformément distribué dans  $V_t$ .

Quelle est l'évolution de la distribution de la quantité de parasites dans une cellule choisit **uniformément au temps  $t$**  quand  $t \rightarrow \infty$  ?

$$X_t^{U(t)} \stackrel{d}{\simeq} Y_t \quad (t \rightarrow \infty)?$$

VRAI pour les arbres binaires *discrets* mais FAUX pour les arbres *continus*.

## Critère de guérison dans le cas $r$ constant

On considère maintenant les distributions empiriques :

$$\mathbb{E}\left(\sum_{i \in V_t} f(X_t^i) / \#V_t\right) = \mathbb{E}(f(X_t^{U(t)})),$$

où  $U(t)$  est uniformément distribué dans  $V_t$ .

Quelle est l'évolution de la distribution de la quantité de parasites dans une cellule choisit **uniformement au temps  $t$**  quand  $t \rightarrow \infty$  ?

$$X_t^{U(t)} \stackrel{d}{\simeq} Y_t \quad (t \rightarrow \infty)?$$

VRAI pour les arbres binaires *discrets* mais FAUX pour les arbres *continus*.

## Critère de guérison dans le cas $r$ constant

On considère maintenant les distributions empiriques :

$$\mathbb{E}\left(\sum_{i \in V_t} f(X_t^i) / \#V_t\right) = \mathbb{E}(f(X_t^{U(t)})),$$

où  $U(t)$  est uniformément distribué dans  $V_t$ .

Quelle est l'évolution de la distribution de la quantité de parasites dans une cellule choisit **uniformement au temps  $t$**  quand  $t \rightarrow \infty$  ?

$$X_t^{U(t)} \stackrel{d}{\simeq} Y_t \quad (t \rightarrow \infty)?$$

VRAI pour les arbres binaires *discrets* mais FAUX pour les arbres *continus*.

## Critère de guérison dans le cas $r$ constant

On considère maintenant les distributions empiriques :

$$\mathbb{E}\left(\sum_{i \in V_t} f(X_t^i) / \#V_t\right) = \mathbb{E}(f(X_t^{U(t)})),$$

où  $U(t)$  est uniformément distribué dans  $V_t$ .

Quelle est l'évolution de la distribution de la quantité de parasites dans une cellule choisit **uniformement au temps  $t$**  quand  $t \rightarrow \infty$  ?

$$X_t^{U(t)} \stackrel{d}{\simeq} Y_t \quad (t \rightarrow \infty)?$$

VRAI pour les arbres binaires *discrets* mais FAUX pour les arbres *continus*.

## Critère de guérison dans le cas $r$ constant

Le long d'une lignée cellulaire, les divisions se produisent avec un taux  $r$  TANDIS QUE ...

... le long de la lignée ancestrale d'un individu choisit uniformément au temps  $t$ , les divisions 'se produisent approximativement' au taux  $2r$  quand  $t \rightarrow \infty$  [Samuels (71), Biggins (76), Chauvin and al (91)].

Alors,

$$X_t^{U(t)} \stackrel{d}{\sim} \tilde{Y}_t \quad (t \rightarrow \infty),$$

avec  $\tilde{Y}_t$  est une diffusion de Feller ( $P_t : t \geq 0$ ) qui est multipliée avec un taux  $2r$  par des v.a. iid distribuées comme  $F$ .

$$\mathbb{E}(\#\{i \in V_t : X_t^i > 0\} / \#V_t) = \mathbb{P}(X_t^{U(t)} > 0) \sim \mathbb{P}(\tilde{Y}_t > 0)$$

quand  $t \rightarrow \infty$ .

## Critère de guérison dans le cas $r$ constant

Le long d'une lignée cellulaire, les divisions se produisent avec un taux  $r$  TANDIS QUE ...

... le long de la lignée ancestrale d'un individu choisit uniformément au temps  $t$ , les divisions 'se produisent approximativement' au taux  $2r$  quand  $t \rightarrow \infty$  [Samuels (71), Biggins (76), Chauvin and al (91)].

Alors,

$$X_t^{U(t)} \stackrel{d}{\sim} \tilde{Y}_t \quad (t \rightarrow \infty),$$

avec  $\tilde{Y}_t$  est une diffusion de Feller ( $P_t : t \geq 0$ ) qui est multipliée avec un taux  $2r$  par des v.a. iid distribuées comme  $F$ .

$$\mathbb{E}(\#\{i \in V_t : X_t^i > 0\} / \#V_t) = \mathbb{P}(X_t^{U(t)} > 0) \sim \mathbb{P}(\tilde{Y}_t > 0)$$

quand  $t \rightarrow \infty$ .

## Critère de guérison dans le cas $r$ constant

Le long d'une lignée cellulaire, les divisions se produisent avec un taux  $r$  TANDIS QUE ...

... le long de la lignée ancestrale d'un individu choisit uniformément au temps  $t$ , les divisions 'se produisent approximativement' au taux  $2r$  quand  $t \rightarrow \infty$  [Samuels (71), Biggins (76), Chauvin and al (91)].

Alors,

$$X_t^{U(t)} \stackrel{d}{\sim} \tilde{Y}_t \quad (t \rightarrow \infty),$$

avec  $\tilde{Y}_t$  est une diffusion de Feller ( $P_t : t \geq 0$ ) qui est multipliée avec un taux  $2r$  par des v.a. iid distribuées comme  $F$ .

$$\mathbb{E}(\#\{i \in V_t : X_t^i > 0\} / \#V_t) = \mathbb{P}(X_t^{U(t)} > 0) \sim \mathbb{P}(\tilde{Y}_t > 0)$$

quand  $t \rightarrow \infty$ .

# Critère de guérison dans le cas $r$ constant

## Théorème

(i) Si  $g \leq 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors l'organisme guérit p.s. :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}}{\#V_t} = 0 \quad \text{a.s.}$$

(ii) Si  $g > 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors les parasites prolifèrent dans les cellules avec probabilité positive : Pour tout  $\beta < g - 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ ,

$$\mathbb{P}\left(\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t \geq e^{\beta t}\}}{\#V_t} > 0\right) > 0.$$

Dans le deuxième cas, la prolifération a lieu dès que les parasites survivent, ce qui est le cas avec probabilité  $1 - \exp(-gx_0/\sigma^2)$ .

# Critère de guérison dans le cas $r$ constant

## Théorème

(i) Si  $g \leq 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors l'organisme guérit p.s. :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}}{\#V_t} = 0 \quad \text{a.s.}$$

(ii) Si  $g > 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors les parasites prolifèrent dans les cellules avec probabilité positive : Pour tout  $\beta < g - 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ ,

$$\mathbb{P}\left(\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t \geq e^{\beta t}\}}{\#V_t} > 0\right) > 0.$$

Dans le deuxième cas, la prolifération a lieu dès que les parasites survivent, ce qui est le cas avec probabilité  $1 - \exp(-gx_0/\sigma^2)$ .

# Critère de guérison dans le cas $r$ constant

## Théorème

(i) Si  $g \leq 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors l'organisme guérit p.s. :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}}{\#V_t} = 0 \quad \text{a.s.}$$

(ii) Si  $g > 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors les parasites prolifèrent dans les cellules avec probabilité positive : Pour tout  $\beta < g - 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ ,

$$\mathbb{P}\left(\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t \geq e^{\beta t}\}}{\#V_t} > 0\right) > 0.$$

Dans le deuxième cas, la prolifération a lieu dès que les parasites survivent, ce qui est le cas avec probabilité  $1 - \exp(-gx_0/\sigma^2)$ .

# Critère de guérison dans le cas $r$ constant

## Théorème

(i) Si  $g \leq 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors l'organisme guérit p.s. :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}}{\#V_t} = 0 \quad \text{a.s.}$$

(ii) Si  $g > 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors les parasites prolifèrent dans les cellules avec probabilité positive : Pour tout  $\beta < g - 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ ,

$$\mathbb{P}\left(\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t \geq e^{\beta t}\}}{\#V_t} > 0\right) > 0.$$

L'organisme peut guérir p.s. malgré une croissance  $g$  des parasites élevé et un taux de division  $r$  faible, et bien que la quantité de parasites dans une lignée cellulaire explose avec probabilité positive.

## Esquisse de preuve.

Tout d'abord, nous prouvons que pour tout  $t \geq 0$ ,

$$\mathbb{E}(\#V_t)^{-1} \mathbb{E}(\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}) = \mathbb{P}(\tilde{Y}_t > 0)$$

Si  $g \leq 2\mathbb{E}(\log(1/F))r$ , alors  $\tilde{Y}_t \rightarrow 0$ . De plus,

$$\frac{\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}}{\#V_t} = \frac{\mathbb{E}(\#V_t)}{\#V_t} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}}{\mathbb{E}(\#V_t)}.$$

En ajoutant que  $\mathbb{E}(\#V_t)/\#V_t$  tend vers  $1/W \in (0, \infty)$  quand  $t \rightarrow \infty$ , on obtient

$$\frac{\#\{i \in V_t : X_i^t > 0\}}{\#V_t} \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0$$

en probabilité.

## Infection cellulaire dans le cas $r \uparrow$

La situation est très différente : l'arbre généalogique de la population de cellules n'est plus un arbre connu (par exemple un arbre de Yule) et des dépendances supplémentaires entre les longueurs des branches apparaissent.

Considérons maintenant le cas où

$$r(x) = 0 \quad \text{for } x < x_0, \quad r(x) = \infty \quad \text{for } x \geq x_0.$$

La quantité de parasites dans chaque cellule est inférieur à  $x_0$  (pas de prolifération), mais en prenant  $g$  suffisamment fort, il n'y a pas de guérison.

On parle d' 'infection modérée' et on va ici déterminer quand elle se produit.

## Infection cellulaire dans le cas $r \uparrow$

La situation est très différente : l'arbre généalogique de la population de cellules n'est plus un arbre connu (par exemple un arbre de Yule) et des dépendances supplémentaires entre les longueurs des branches apparaissent.

Considérons maintenant le cas où

$$r(x) = 0 \quad \text{for } x < x_0, \quad r(x) = \infty \quad \text{for } x \geq x_0.$$

La quantité de parasites dans chaque cellule est inférieure à  $x_0$  (pas de prolifération), mais en prenant  $g$  suffisamment fort, il n'y a pas de guérison.

On parle d' **'infection modérée'** et on va ici déterminer quand elle se produit.

# Infection modérée dans le cas $r \uparrow$

## Théorème

(i) Si il existe  $x_0 \geq 0$  tel que  $g < \mathbb{E}(\log(1/F))r(x_0)$ , alors l'infection est modérée p.s. :

$$\lim_{A \rightarrow \infty} \sup_{t \geq 0} \mathbb{E} \left( \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t \geq A\}}{\#V_t} \right) = 0.$$

(ii) Si  $g > \mathbb{E}(\log(1/F)) \sup_{x \in \mathbb{R}^+} r(x)$ , alors les parasites prolifèrent dans les cellules avec probabilité positive

$$\mathbb{P} \left( \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_i^t \geq e^{\beta t}\}}{\#V_t} > 0 \right) > 0$$

pour  $0 < \beta < g - \mathbb{E}(\log(1/F)) \sup_{x \in \mathbb{R}^+} r(x)$ .

Infection modérée dans le cas  $r \uparrow$ 

## Théorème

(i) Si il existe  $x_0 \geq 0$  tel que  $g < \mathbb{E}(\log(1/F))r(x_0)$ , alors l'infection est modérée p.s. :

$$\lim_{A \rightarrow \infty} \sup_{t \geq 0} \mathbb{E} \left( \frac{\#\{i \in V_t : X_t^i \geq A\}}{\#V_t} \right) = 0.$$

(ii) Si  $g > \mathbb{E}(\log(1/F)) \sup_{x \in \mathbb{R}^+} r(x)$ , alors les parasites prolifèrent dans les cellules avec probabilité positive

$$\mathbb{P} \left( \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\#\{i \in V_t : X_t^i \geq e^{\beta t}\}}{\#V_t} > 0 \right) > 0$$

pour  $0 < \beta < g - \mathbb{E}(\log(1/F)) \sup_{x \in \mathbb{R}^+} r(x)$ .

# Moderate infection in the case when $r \uparrow$

1)

$$\langle \mu_t, f \rangle \simeq \mathbb{E}(f(A_t))$$

avec  $(A_t : t \geq 0)$  une diffusion de Feller  $(P_t : t \geq 0)$  qui subit des sauts supplémentaires :

- au taux  $2r(x)$ , le processus saute de  $x$  à  $Fx$
- au taux  $\mathbb{E}(r(A_t))$ , le processus saute à la hauteur  $S$  donnée par

$$\mathbb{P}(S \in dx) = \frac{r(x)\mathbb{P}(A_t \in dx)}{\mathbb{E}(r(A_t))}.$$

2) Calcul dans le cas  $f(x) = x^\alpha$ .

3) Arguments de couplage.

# Moderate infection in the case when $r \uparrow$

1)

$$\langle \mu_t, f \rangle \simeq \mathbb{E}(f(A_t))$$

avec  $(A_t : t \geq 0)$  une diffusion de Feller  $(P_t : t \geq 0)$  qui subit des sauts supplémentaires :

- au taux  $2r(x)$ , le processus saute de  $x$  à  $Fx$
- au taux  $\mathbb{E}(r(A_t))$ , le processus saute à la hauteur  $S$  donnée par

$$\mathbb{P}(S \in dx) = \frac{r(x)\mathbb{P}(A_t \in dx)}{\mathbb{E}(r(A_t))}.$$

2) Calcul dans le cas  $f(x) = x^\alpha$ .

3) Arguments de couplage.

# Moderate infection in the case when $r \uparrow$

1)

$$\langle \mu_t, f \rangle \simeq \mathbb{E}(f(A_t))$$

avec  $(A_t : t \geq 0)$  une diffusion de Feller  $(P_t : t \geq 0)$  qui subit des sauts supplémentaires :

- au taux  $2r(x)$ , le processus saute de  $x$  à  $Fx$
- au taux  $\mathbb{E}(r(A_t))$ , le processus saute à la hauteur  $S$  donnée par

$$\mathbb{P}(S \in dx) = \frac{r(x)\mathbb{P}(A_t \in dx)}{\mathbb{E}(r(A_t))}.$$

2) Calcul dans le cas  $f(x) = x^\alpha$ .

3) Arguments de couplage.

# Questions ?

- ? critère de guérison pour  $r \uparrow$ .
- ? le cas  $r \downarrow$ .
- ? le cas  $r$  non monotone.
  
- ? Généralisation à un processus de Markov le long des branches et un noyau de transition au moment de la division quelconques. Voir Guyon (06) pour le cas discret.
- ? Généralisation à un nombre aléatoire d'enfants. Voir Delmas et Marsalle (08) pour le cas discret.

# Description du modèle

A partir de maintenant, le taux de division  $r$  est **constant** et

- la quantité de parasites dans les cellules évolue suivant un processus de Markov  $(X_t : t \geq 0)$ .
- chaque cellule se divise en un nombre aléatoire  $K$  de cellules filles, avec  $m = \mathbb{E}(K) > 1$ .
- si la cellule mère contient une quantité  $x$  de parasites et se divise en  $k$  cellules filles, alors la quantité de parasites dans les cellules filles est donnée par

$$P^k(x, dx_1 \dots dx_k)$$

C'est un processus de Markov branchant.

# Description du modèle

A partir de maintenant, le taux de division  $r$  est **constant** et

- la quantité de parasites dans les cellules évolue suivant un processus de Markov  $(X_t : t \geq 0)$ .
- chaque cellule se divise en un nombre aléatoire  $K$  de cellules filles, avec  $m = \mathbb{E}(K) > 1$ .
- si la cellule mère contient une quantité  $x$  de parasites et se divise en  $k$  cellules filles, alors la quantité de parasites dans les cellules filles est donnée par

$$P^k(x, dx_1 \dots dx_k)$$

C'est un processus de Markov branchant.

# Description du modèle

A partir de maintenant, le taux de division  $r$  est **constant** et

- la quantité de parasites dans les cellules évolue suivant un processus de Markov  $(X_t : t \geq 0)$ .
- chaque cellule se divise en un nombre aléatoire  $K$  de cellules filles, avec  $m = \mathbb{E}(K) > 1$ .
- si la cellule mère contient une quantité  $x$  de parasites et se divise en  $k$  cellules filles, alors la quantité de parasites dans les cellules filles est donnée par

$$P^k(x, dx_1 \dots dx_k)$$

C'est un processus de Markov branchant.

# Processus auxiliaire

$$\mathbb{E}\left(\sum_{i \in V_t} f(X_t^i) / \#V_t\right) = \mathbb{E}(f(X_t^{U(t)})) \simeq \mathbb{E}(f(\tilde{Y}_t))$$

où

- entre deux sauts,  $(\tilde{Y}_t : t \geq 0)$  suit un processus de Markov  $(X_t : t \geq 0)$ .
- il saute de plus au taux  $m.r.$
- la distribution de ces sauts est donné par le noyau

$$P(x, dy) = m^{-1} \sum_{k \in \mathbb{N}} \mathbb{P}(K = k) \sum_{i=1}^k P^k(x, \mathbb{R}^{i-1} dy \mathbb{R}^{k-i})$$

# Processus auxiliaire

$$\mathbb{E}\left(\sum_{i \in V_t} f(X_t^i) / \#V_t\right) = \mathbb{E}(f(X_t^{U(t)})) \simeq \mathbb{E}(f(\tilde{Y}_t))$$

où

- entre deux sauts,  $(\tilde{Y}_t : t \geq 0)$  suit un processus de Markov  $(X_t : t \geq 0)$ .
- il saute de plus au taux **m.r.**
- la distribution de ces sauts est donné par le noyau

$$P(x, dy) = m^{-1} \sum_{k \in \mathbb{N}} \mathbb{P}(K = k) \sum_{i=1}^k P^k(x, \mathbb{R}^{i-1} dy \mathbb{R}^{k-i})$$

# Loi des grands nombres pour un processus de Markov indexé par un arbre de Galton Watson continu.

Théorème (avec J-F Delmas, L. Marsalle et C. Tran Viet)

*Si le processus auxiliaire est If the auxiliary process is ergodic with stationary distribution  $\mu$ , then for every bounded function  $f$ ,*

$$\frac{\sum_{i \in V_t} f(X_t^i)}{\#V_t} \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \int f \mu$$

Applications : age cellulaire, croissance linéaire des parasites, marches branchantes non locales.

Note : dans le cas discret, des lois des grands nombres similaires ont été établies par Benjamini et Peres (94) ou Guyon (08).

# Bilan

- L'assymétrie dans la répartition favorise l'organisme au sens qu'il y a moins de cellules infectées (avec des effets de seuils).
- Le temps de division continu présente des différences qualitatives et 'favorise' aussi la guérison de l'organisme.
- A taux de division constant, il y a guérison ou prolifération. A taux non constant, on peut observer un régime intermédiaire ('infection modérée').